

绝经相关症状激素治疗研究进展

崔闪闪, 张丽武*

广西壮族自治区南溪山医院, 广西 桂林

收稿日期: 2022年3月11日; 录用日期: 2022年4月2日; 发布日期: 2022年4月13日

摘要

人口老龄化是全球当前面临的共同挑战, 中国已经进入加速老龄化的阶段, 伴随着社会的进步, 人的预期寿命也会随之延长, 女性将会有更长的生命历程是在绝经后度过的, 改善绝经女性的生活质量越来越受到社会的关注。绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)是使绝经女性更有尊严地生活的核心医疗措施, MHT经历艰难曲折发展至今虽仍有争议, 但已逐渐成熟, 本文将结合国内外最新的指南和共识以及相关的研究, 对MHT进行总结和归纳, 以其临床更好规范应用MHT。

关键词

绝经, 绝经激素治疗, 绝经相关症状

Progress in Hormone Therapy for Menopausal Symptoms

Shanshan Cui, Liwu Zhuang*

Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin Guangxi

Received: Mar. 11th, 2022; accepted: Apr. 2nd, 2022; published: Apr. 13th, 2022

Abstract

Population aging is a common challenge facing the world at present. China has entered a stage of accelerated aging. With the progress of society, the life expectancy of people will also be extended, and women will have a longer life course after menopause. Menopausal hormone therapy is the core medical measure to make menopausal women live with more dignity. Although MHT has experienced twists and turns, it is still controversial, but has gradually matured. This paper will summarize and conclude MHT based on the latest guidelines and consensus at home and abroad as well as relevant research, so as to better standardize the clinical application of MHT.

*通讯作者。

Keywords

Menopause, Menopausal Hormone Therapy, Menopausal Symptoms

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

人口老龄化是全球当前面临的共同挑战, 中国已经进入加速老龄化的阶段。我国目前绝经总人数已超过 2.3 亿, 2030 年预计达到 3.8 亿, 超过了世界上绝大多数国家的总人数[1]。随着社会的进步, 人类的预期寿命也会随之延长, 女性的自然绝经年龄因受多因素的影响并不会明显改变[2], 这就意味着女性有更多的生命历程是在绝经后度过, 改善绝经女性的生活质量越来越受到社会的关注, 已经成为社会关注的重点问题之一。绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)是通过外源性补充缺乏激素缓解绝经相关症状及预防相关疾病, 提高和改善其生命质量最有效的措施, 但 MHT 的发展经历艰难曲折, 尤其是轰动一时的 2002 年妇女健康干预研究强调风险的发表[3], 导致 MHT 的中断, 通过进一步充分的研讨及数据的再分析和最新临床试验的数据结果, MHT 才重返舞台, 但仍争议不断, 尤其是获益和风险, 随着国内外相关研究的不断深入, MHT 的应用也日渐成熟起来。

2. 绝经相关概念及内分泌特点

2.1. 绝经相关概念

绝经属于回顾性临床诊断, 是指月经永久性停止, 需要在最后 1 次月经 12 个月之后才能确认。绝经的本质是卵巢功能衰竭, 并非是指月经的有无, 由于某种原因切成子宫保留卵巢者并不是绝经。绝经有自然绝经和人工绝经, 自然绝经是指伴随年龄的增长卵巢内卵泡生理性耗竭所致的绝经; 人工绝经是指因为某种疾病通过相关医疗措施导致的卵巢功能耗竭。伴随卵巢功能的逐渐衰退, 女性会相继或者相伴出现内分泌改变、绝经相关症状及代谢功能紊乱, 以及远期的组织萎缩退化, 导致一系列身心健康问题

2.2. 绝经的内分泌特点

2011 年发表的“生殖衰老研讨会分期 + 10”(Stages of Reproductive Aging Workshop + 10, STRAW + 10), 其将女性生殖衰老分为 3 个阶段: 生育期、绝经过渡期和绝经后期[4], 是目前公认的生殖衰老分期金标准, 每个阶段又进一步细分成早期和晚期。

生育期是卵巢生殖功能与内分泌功能最旺盛的时期, 在卵巢分泌的性激素作用下生殖器各部及乳房发生周期性变化。生育晚期生育力卵巢功能开始下降, 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)开始出现波动, 窦卵泡数(antral follicle count, AFC)开始减少、抗米勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)和抑制素 B 开始下降。

绝经过渡期是从内分泌学、临床特征及生物学上开始出现绝经趋势直至最后 1 次月经的一段过渡时期, 也是从生育期走向绝经的时期。此期卵巢功能逐渐衰退, 主要内分泌表现为 AFC 逐渐减少、AMH 和抑制素 B 进行性下降、卵泡刺激素 FSH 波动性上升、雌激素波动性下降。

绝经后期是指从绝经一直到生命终止的这段时期。此期内分泌特点是 FSH 持续上升并保持稳定高水

平、雌激素持续降低并保持稳定低水平。

3. 绝经相关症状

3.1. 月经紊乱

围绝经期由于卵巢功能逐渐衰退, 卵巢稀发排卵或者无排卵月经紊乱比较常见。

3.2. 血管舒缩症状

潮热、盗汗等血管舒缩症状是绝经期最常见的症状, 占据了约 80%的绝经期女性。尽管这些症状通常不经治疗就会消失, 但平均持续时间为 7.4 年, 大约 10%的女性在最后一次月经后 7~10 年都会出现持续的严重的血管舒缩症状[5]。

3.3. 泌尿生殖道萎缩症状

以泌尿生殖道萎缩为主要症状的绝经生殖泌尿综合征(Genitourinary syndrome of menopause, GSM)影响了 1/3~1/2 的绝经妇女, 随着绝经的进展, 症状也越加明显[6]。GSM 包括外阴阴道干涩、烧灼、刺激以及阴道缺乏粘液所致的性生活障碍等生殖系统症状和包括尿急、尿痛、反复下尿路感染等泌尿系统症状[1]。

3.4. 骨质疏松症状

绝经后因雌激素长期缺乏, 骨的吸收大于骨形成, 骨量丢失加速, 导致骨量低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易骨质为特征的骨质疏松症风险明显增加。骨丢失开始于绝经前, 在绝经过渡期存在不同程度的骨丢失, 骨质疏松症一般发生于绝经后 5~10 年内[7]。

3.5. 心血管疾病

绝经伴随着雌激素水平下降或者缺乏导致的血管舒缩症状、血管内皮功能调节异常、舒张血管调节血压异常、血脂调节异常等, 导致绝经女性患心血管疾病的风险明显增加, 并成为女性死亡的主要原因[8]。

3.6. 睡眠障碍

在妇女中, 随着年龄的增长和更年期的过渡, 睡眠障碍越来越普遍, 绝经后超过 50%的女性报告存在睡眠障碍[6]。睡眠障碍与绝经之间的关系不能仅从雌激素变化来解释, 而是多因素所致, 绝经女性的睡眠障碍可归因以下几个因素: 衰老的生理变化、与绝经有关的血管舒缩症状、压力、情绪障碍(如抑郁和焦虑)以及慢性健康问题[9]。

3.7. 认知功能障碍

随着年龄的增长, 中枢神经细胞萎缩凋亡, 细胞内脂褐素蓄积、神经递质减少, 导致生理的认知功能减退, 表现为记忆力下降、反应迟钝, 即认知生理性衰老。临床上广泛关注的是一系列病理性的认知功能障碍, 主要包括轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等。老年女性认知功能下降机制复杂, 一般是多因素混杂作用的结果, 但众多研究发现雌激素可通过多种途径发挥神经保护作用, 绝经后女性因雌激素降低导致认知功能障碍的风险增加, 为同龄男性的 2~3 倍[10]。

3.8. 其他症状

女性在绝经过渡期抑郁的发生率明显增加, 可能与伴随的血管舒缩症状、睡眠障碍及面对的社会心

理挑战相关[11]。研究表明绝经是代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)的危险因素[12], MS 为多种代谢紊乱积聚于同一个体的一组症候群, 包括腹型肥胖、高血压、糖代谢异常及脂代谢异常。

4. 绝经激素治疗

绝经相关症状是由于短期或者长期缺乏雌激素造成的, MHT 属于一种医疗措施, 是通过外源性补充缺乏激素来治疗绝经相关症状及预防相关疾病的最有效方法, 但是在纠正因性激素不足带来的相关健康问题时, 同样存在相关风险, 这也是 MHT 经过曲折发展至今仍有较多争议的原因。绝经激素治疗的指导原则是依据现有最好的证据个体化进行, 以获得最大收益及最小风险。

4.1. 适应症与禁忌症

4.1.1. 适应症

绝经相关症状、生殖泌尿道萎缩相关问题、低骨量及骨质疏松症是目前 MHT 的适应症, 随着研究的进展, 适应症也可能随之变化。虽然 MHT 可有其他方面的附加获益但不是 MHT 的适应症, 比如虽然已有证据表明 MHT 可以预防心血管疾病和阿尔茨海默病, 但不能仅为预防目的而采用[13], 此外, 雌激素治疗可改善胰岛素敏感度, 降低 2 型糖尿病的发病率[14], 但不推荐用于预防 2 型糖尿病的发生。

4.1.2. 禁忌症

《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》[15]指出禁忌症包括以下情况: 1) 可疑或已知妊娠; 2) 阴道出血原因不明; 3) 可疑或已知患乳腺癌; 4) 可疑或已知患性激素依赖性恶性肿瘤; 5) 最近 6 个月内患活动性血管栓塞性疾病; 6) 血卟啉症、耳硬化症; 7) 严重肝肾功能不全; 8) 现患脑膜瘤(禁用孕激素)。

4.2. 慎用情况

慎用情况包括子宫肌瘤、子宫内膜增生症、子宫内膜异位症、胆囊疾病、血栓形成倾向、癫痫、乳腺良性疾病及乳腺癌家族史、偏头痛、系统性红斑狼疮、哮喘等。慎用并非禁用, 提示应该慎重应用和严密随访评估。目前并没有足够的证据证明子宫内膜异位症患者绝经后应用 MHT 可重新激活子宫内膜异位症并刺激恶性转化[16], 如需 MHT, 建议使用雌孕激素连续联合方案或者替勃龙治疗至少 2 年后改为单用雌激素。

4.3. 方案选择

强调在启用 MHT 时推荐应用天然雌激素(如 17 β -雌二醇、戊酸雌二醇等)、天然或最接近天然的孕激素(如微粒化黄体酮、地屈孕酮等), 同时也要考虑各种用药途径的优劣势: 目前 MHT 的证据主要源于口服途径的研究, 且符合大部分人用药习惯, 更易接受; 经皮雌激素给药途径可以避免口服途径的肝脏首过效应, 减少了对肝脏合成凝血因子及代谢的影响, 从而使静脉血栓、胆囊疾病及心血管事件的发生风险降低[17]; 经阴道局部使用小剂量雌激素, 可以更有效缓解泌尿生殖道局部症状, 但对全身症状无明显疗效。

- 1) 单纯孕激素方案用于调整卵巢功能衰退过程中的月经异常问题: 如月经后半期使用口服孕激素 10~14 天或者宫内放置孕激素的左炔孕酮宫内系统(Levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS)。
- 2) 单纯雌激素方案用于已切除子宫的女性: 连续应用口服或者经皮天然雌激素。
- 3) 雌孕激素序贯方案用于有完整子宫、围绝经期或绝经早期仍希望有月经血的女性: 可选用含雌孕激素的复方制剂(如雌二醇/雌二醇地屈孕酮片等), 也可选用口服或者经皮雌激素 + 月经后半周期口服

10~14 天孕激素。

4) 雌孕激素连续联合方案用于有完整子宫、绝经后不希望有月经血的女性: 可选用复方制剂连续给药(如雌二醇屈螺酮片), 也可连续应用口服或经皮雌激素 + 孕激素。

5) 替勃龙属于组织选择性雌激素活性调节剂, 其代谢产物在体内不同组织中有不同的雌、孕、雄激素活性, 也可用于绝经后不愿意有月经血的女性。

4.4. 诊疗流程

所有患者需要进行病史采集、查体、辅助检查(包括肝功能、肾功能、贫血、空腹血糖和血脂等血液检查及乳腺、骨密度检查和宫颈防癌筛查等, 必要时需进行甲功、子宫内膜活检等检查), 判读绝经状态及健康基本状态[18], 并给予相应的健康指导(包括合理饮食、健康锻炼、增加脑力活动等) [19], 判断有无 MHT 适应症, 是否存在禁忌症及慎用情况, 根据患者的病情特点和本人的意愿, 给个体化 MHT 治疗或者非 MHT 治疗[20], 应用 MHT 过程中, 需要安排定期复诊和随访(包括用药 1 月、3 月、6 月、12 月及以后的每 12 月 1 次), 了解治疗效果和发生的副反应, 关注 MHT 获益和风险, 必要时调整治疗方案, 只要收益大于风险, 无禁忌症, 鼓励继续规范用药, 定期随访。

4.5. 指导原则

MHT 必须个体化, 使用最小有效剂量, 以达到最大获益和最小风险[21]。MHT 获益在不同的年龄段是不同的, 推荐卵巢功能衰退后尽早开始使用, 年龄小于 60 岁或绝经 10 年内, 收益/风险比最高[15]。激素治疗的应用时间没有限制, 除非出现禁忌症[22]。

4.6. MHT 的获益和风险

4.6.1. 获益

MHT 主要的获益是缓解更年期症状、改善生殖泌尿道萎缩症状、预防骨质疏松症。附加获益包括: 无心血管疾病的绝经期女性在年龄小于 60 岁或绝经 10 年内启用 MHT 可以降低冠心病的死亡率[23]; 及早开始 MHT 可以降低阿尔茨海默病和痴呆风险; MHT 可改善与绝经相关的抑郁症状、延缓 2 型糖尿病的发生、改善骨关节症状、预防肌少症、降低直肠癌的发生等[24]。

4.6.2. 风险

乳腺癌风险增加主要与孕激素的种类及持续应用时间有关[25], 选择天然孕激素或最接近天然的孕激素可以将风险降的更低。子宫内膜癌风险的增加主要是与不合理应用孕激素相关, MHT 时足量足疗程应用孕激素可以保护子宫内膜并不额外增加子宫内膜癌的风险[26]。口服途径 MHT 可以增加静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)事件风险的发生, 有 VTE 高风险的女性可选择经皮雌激素降低风险[27]。

5. 小结与展望

伴随社会的发展和科学进步, 人的预期寿命随之延长, 女性将有更长的生命历程在绝经后度过, 绝经后女性的生活质量及身心健康成为社会关注重点之一。MHT 是缓解绝经相关症状及预防相关疾病最有效的方法, 也是提高绝经过渡期和绝经后期女性生活质量的核心部分, MHT 相关研究和规范应用已逐渐成熟, 但是目前国内外 MHT 应用现状并不乐观。便于 MHT 更好在临床中规范应用, 我们仍有很多工作要做, 主要包括: 1) 通过多种途径普及绝经及 MHT 相关知识, 纠正大众对 MHT 既有的偏见和认识误区, 减轻对 MHT 的畏惧, 提高广大女性主动寻求医师帮助的意识, 以便尽早启动治疗, 增大收益/风险比; 2) 临床医师应该加强学习, 深度认识及时更新关于 MHT 的专业知识, 以便帮助女性患者选择收益/

风险比最高的治疗决策; 3) 不断开发和研究新型的激素类药物(如组织选择性雌激素复合物、以及选择性雌激素受体调节剂[28]等)及更有效的非激素类治疗方法应用于临床, 丰富和扩大应用范围, 使更多女性获益; 4) 近年来, 作为再生医学的一个发展领域, 干细胞被提出用于原发性卵巢功能不全(Primary ovarian insufficiency, POI)的治疗[29], 在未来有望通过再生医学治愈 POI, 这无疑减少了此类患者应用 MHT 的风险; 5) 目前仍有许多问题意见不统一或者存在争议, 如新药物的疗效及安全性、长期应用远期疾病的预防效果或部分肿瘤患者 MHT 应用的可靠性等, 有待开展更多多中心、高质量、长疗程的临床研究来寻找循证医学证据, 以便更加成熟地在国内外进行 MHT 的推广。

参考文献

- [1] 段华, 陈蓉, 汪沙, 罗新, 等. 绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(10): 659-666.
- [2] Schoenaker, D.A., Jackson, C.A., Rowlands, J.V., *et al.* (2014) Socioeconomic Position, Lifestyle Factors and Age at Natural Menopause: A Systematic Review and Meta-Analyses of Studies across Six Continents. *International Journal of Epidemiology*, **43**, 1542-1562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
- [3] Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., *et al.* (2002) Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, **288**, 321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- [4] Harlow, S.D., Gass, M., Hall, J.E., Lobo, R., *et al.* (2012) Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 1159-1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>
- [5] Avis, N.E., Crawford, S.L., Greendale, G., *et al.* (2015) Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms over the Menopause Transition. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 531-539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
- [6] 舒宽勇, 邓卫平. 绝经激素治疗与绝经相关症状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 206-209.
- [7] 彭红发, 闫晓楠, 徐春琳. 绝经激素治疗与骨质疏松症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 230-233.
- [8] El Khoudary, S.R., Aggarwal, B., Beckie, T.M., *et al.* (2020) Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, **142**, e506-e532.
- [9] Silvestri, R., Aricò, I., Bonanni, E., Bonsignore, M., *et al.* (2019) Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) Position Statement and Guideline on the Treatment of Menopausal Sleep Disorders. *Maturitas*, **129**, 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.006>
- [10] 王艳, 任慕兰. 绝经激素治疗与认知[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 221-224.
- [11] Maki, P.M., Kornstein, S.G., Joffe, H., *et al.* (2019) Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Journal of Women's Health*, **28**, 117-134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>
- [12] 曹远奎, 张绍芬. 绝经、激素替代治疗与代谢综合征[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 4(1): 47-50.
- [13] Gartlehner, G., Patel, S.V., Feltner, C., *et al.* (2017) Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *The Journal of the American Medical Association*, **318**, 2234-2249. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16952>
- [14] Mauvais-Jarvis, F., Manson, J.E., Stevenson, J.C., *et al.* (2017) Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine Reviews*, **38**, 173-188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>
- [15] 谢梅青, 陈蓉, 任慕兰. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018) [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 729-739.
- [16] Gemmell, L.C., Webster, K.E., Kirtley, S., *et al.* (2017) The Management of Menopause in Women with a History of Endometriosis: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **23**, 481-500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx011>
- [17] Oliver-Williams, C., Glisic, M., *et al.* (2019) The Route of Administration, Timing, Duration and Dose of Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Outcomes in Women: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **25**, 257-271. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy039>
- [18] Lee, S.R., Cho, M.K., Cho, Y.J., *et al.* (2020) The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of Menopausal Medicine*, **26**, 69-98.

-
- [19] McNeil, M.A. and Merriam, S.B. (2021) Menopause. *Annals of Internal Medicine*, **174**, itc97-itc112. <https://doi.org/10.7326/AITC202107200>
- [20] Hickey, M., Szabo, R.A. and Hunter, M.S. (2017) Non-Hormonal Treatments for Menopausal Symptoms. *British Medical Journal*, **359**, j5101. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5101>
- [21] 乔林, 熊英, 徐克惠. “中国绝经管理和绝经激素治疗指南(2018)”解读[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(3): 184-187.
- [22] Genazzani, A.R., Monteleone, P., Giannini, A., *et al.* (2021) Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Menopausal Symptoms. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 1773-1791. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1921148>
- [23] Thaug Zaw, J.J., Howe, P.R.C. and Wong, R.H.X. (2018) Postmenopausal Health Interventions: Time to Move on from the Women’s Health Initiative? *Ageing Research Review*, **48**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.005>
- [24] Zhang, G.Q., Chen, J.L., Luo, Y., *et al.* (2021) Menopausal Hormone Therapy and Women’s Health: An Umbrella Review. *PLoS Medicine*, **18**, e1003731. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003731>
- [25] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) Type and Timing of Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of the Worldwide Epidemiological Evidence. *The Lancet*, **394**, 1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
- [26] Pinkerton, J.V. (2020) Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 446-455. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl714787>
- [27] Lobo, R.A. (2017) Hormone-Replacement Therapy: Current Thinking. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 220-231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>
- [28] Valéra, M.C., Fontaine, C., Dupuis, M., *et al.* (2018) Towards Optimization of Estrogen Receptor Modulation in Medicine. *Pharmacology & Therapeutics*, **189**, 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.002>
- [29] Zhang, S., Zhu, D., Mei, X., *et al.* (2021) Advances in Biomaterials and Regenerative Medicine for Primary Ovarian Insufficiency Therapy. *Bioactive Materials*, **6**, 1957-1972. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.008>