

- 杂志,2003,22(1):13.
- [2] 陈贵廷,薛赛琴编.最新国内外疾病诊疗标准[M].北京:学苑出版社,1992:115~119.
- [3] 邓晓琴.慢性心脏病急性期患者血液流变学观察[J].上海医学检验杂志,1995,10(3):178.
- [4] 吴国新.血小板表面及血浆内 α 颗粒膜蛋白的放射免疫法测定[J].中华血液学杂志,1992,13(2):99.
- 收稿日期:2003-04-17

激素替代疗法及其安全性

杨泉海,王霞(首都医科大学附属北京佑安医院,北京 100054)

摘要 目的:绝经妇女广泛使用激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT),在学术界始终存在争议,其安全性令人担忧。方法:检索2000年~2002年文献,综述评价。结果:绝经妇女使用激素治疗是必须的,关键是如何安全、合理、规范使用HRT剂量,权衡HRT利与弊。结论:HRT引起绝经妇女的副作用与医生、患者错误地使用有很大关系,HRT防止心血管疾病、预防骨质疏松及对其它器官系统的益处相比,利大于弊。

关键词 绝经;激素替代疗法;雌激素

中图分类号:R977.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2003)05-0263-04

Hormone replacement therapy and reliability

YANG Quan-hai, WANG Xia. (You'An Hospital of the Capital University of Medical Sciences, Beijing, 100054 China)

ABSTRACT OBJECTIVE: Hormone replacement therapy is wide used by menopause women. It existed disputation all along in academe. The security is terrible. **METHODS:** To search literature of during the period 2000 ~ 2002 and summarize evaluation. **RESULTS:** The treatment of hormone replacement therapy of menopause women is essential. The sticking point is how to securit and rational and specification use dosage of HRT. To balance HRT interest and misinterest. **CONCLUSION:** HRT extract ill effect of menopause women relate to physician and patients error using. HRT avoid cardiovascular disease and prevention osteoporosis and compare with benefit of the others organs systemnic. Interest surpass misinterest.

KEY WORDS menopause; hormone replacement therapy; estrogens

当妇女步入更年期时,由于卵巢功能衰退,雌激素和孕激素都会减少,引发一系列症状。早期为月经不规则、闭经、阴道干涩以及潮热、出汗、心悸、血压波动等血管舒缩功能失调症状;晚期出现女性激素调控影响靶器官的症状,如心绞痛、冠心病及皮肤干燥瘙痒、色素沉着、老年性阴道炎、尿道炎、骨质疏松等。广泛使用的治疗女性更年期综合征的HRT给药方法有两种:即补充雌激素和雌、孕激素联合给药法,前者适合那些切除子宫的更年期妇女,后者适用于子宫内膜需要保护者。根据雌、孕激素联合方式不同,又可分为周期用药和连续用药。前者指在雌

激素用药基础上,周期性加用孕激素10~14天;后者采用小剂量雌、孕激素连续用药。

发达国家有近30%的绝经期妇女使用HRT,不仅可缓解停经后人体出现的各种生理症状,还对神经系统有保护作用,对结肠、皮肤、牙齿、眼等全身器官系统均有益处,而且相应延长妇女的性生活时间及提高老年妇女的生活质量,故HRT在发达国家使用尤为广泛。据统计^[1],2000年HRT类的代表药premarin(共轭雌激素)已位列美国100位畅销药排名第16位,销售金额为11.47亿美元。处方量仅次于他汀类降脂药阿伐他汀位居第二位。在今后10年的HRT药物市场年增长率将达26%,分析专家预测,2008年西方主要国家HRT药物市场销售

作者简介:杨泉海(1966-),男(汉族),副主任药师, Tel: (021) 63292211-2542.

额将从1998年的27亿美元上升为59亿美元。但长期应用HRT可能导致乳腺癌、子宫内膜癌等危险性增加,及HRT应用者自身因素的影响,使持续应用HRT的安全性受到质疑。本文就HRT研究结果的不确定性及其安全性作一综述。

1 HRT对各器官系统作用

1.1 对心血管保护作用 心血管疾病占50岁妇女死因的53%,绝经后妇女冠心病的患病率高,若绝经后使用HRT可减少50%心血管疾病的发生和死亡。在英国绝经后妇女进行HRT,32.7%旨在心血管疾病预防^[2]。国内学者用HRT对绝经后妇女冠心病患者进行观察^[3-5],资料显示绝经后妇女冠心病、心绞痛或心律失常者使用HRT能使症状减轻,近期心肌供血改善,有良好抗心律失常作用;对心血管系统有保护作用;可能有助于冠心病二级预防。至今最大的前瞻性“美国护士健康”研究对包括59337例30~55岁健康护士随访16年,结果证明HRT对心血管疾病均有保护作用;综合多项观察性研究结果显示,使用HRT的妇女心血管疾病危险性可降低35%~50%^[6,7]。但唯一的随机、双盲、安慰剂对照临床试验“心脏和雌激素替代研究”得出不同结果;2763例平均年龄66.7岁,曾患冠心病,随机分为HRT组和安慰组,平均随访4.1年,结果显示安慰组与HRT组之间冠心病的发生率无差异。基于这一结果,有关专家一致认为:不宜将HRT作为冠心病二级预防的干预措施^[7]。尤其是,近年发现长期应用HRT可致蛋白尿(每天排出白蛋白30~300mg),与未用HRT者相比,绝经后妇女RR(相对危险性)为2.05,如果HRT疗程>5年,RR为2.56,≤5年者,则RR为1.28,提示有增加心血管疾病的发病率与死亡率的危险^[8]。

1.2 HRT与乳腺癌 绝经后应用HRT是否会增加乳腺癌发病危险,引起众多学者、专家的关注和评价,但这一问题有关文献仍存在很多矛盾。对多中心研究资料的再分析发现^[9],绝经妇女发生乳腺癌的危险性每年增长2.3%,若绝经推迟,则每推迟1年,发生乳腺癌的危险性增加2.8%。50岁妇女中乳腺癌患病率为18%,如不接受HRT,至70岁时,患病率将增至63%。如从50岁接受5、10、15年的HRT至70岁时,乳腺癌的患病率将分别增至65%、69%、75%,提示HRT在一定程度上提高乳腺癌的发病率。也有许多研究持不同意见。Henrich复习原著24篇,综合分析3篇,尽可能减少偏见的研究5篇,结果表明应用HRT治疗的妇女乳癌危险性未

增加^[10]。一项遍布全美国的29个筛检中心^[11],对1980年~1995年随访资料进行队列研究,实验对象46335例绝经后妇女,主要观察指标:近年应用激素、激素应用时间及所用激素种类与乳腺癌发生率的关系。结果:随访期间,确诊2082例乳腺癌。校正乳腺X线照相筛选、绝经年龄、体重指数(BMI)、文化程度和年龄因素,单用雌激素以及雌、孕激素的患者乳腺癌危险性的增加仅限于前4年,RR分别为1.2和1.4;对于近年应用激素的妇女,单用雌激素者RR每年增加0.01,用雌、孕激素者RR每年增加0.08。在BMI≤24.4g/m²女性,近年单用雌激素及用雌、孕激素者每年患乳腺癌的RR分别增加0.03和0.012。结论:资料提示HRT方案发生乳腺癌的危险性高于单用雌激素。有研究认为乳腺癌发生是由多因素多步骤引起^[12],最近注意到编码雌激素代谢酶类基因及其表达是基础因素之一,HRT不同药物又可影响这一高危因素,为临床选择用药提供一定参考依据。

1.3 HRT与子宫肌瘤 子宫肌瘤可无症状,30岁以上的女性20%~30%可发现有子宫肌瘤,绝经后随着月经的终止,由肌瘤引起的贫血、月经过多、月经困难等症状消失,肌瘤也可缩小。对有子宫肌瘤患者能否使用HRT?医生犹豫,患者疑虑。Sener等^[13]以40岁绝经后无症状的肌瘤患者为对象,分为两组,第一组用50mg雌二醇(E₂)经皮注入,同时给予50mg甲孕酮(MPA);第二组给予硫酸雌酮0.625mg加MPA2.5mg,连续使用1年比较。结果为第一组肌瘤增大有统计学意义,第二组无变化。但两组血中雌激素水平无差异,认为第一组肌瘤增大可能与MPA用量较大有关。Ylostalo等^[13]用E₂1mg+MPA10mg,12天/月,治疗开始后6个月内发现肌瘤增大,但此后未再增大,认为HRT继续使用不会有肌瘤特别增大危险。肌瘤增大与雌、孕激素均有关,权衡HRT利弊多数学者主张,子宫肌瘤患者可以应用HRT,但应注意HRT使用药物种类和剂量,建议MPA少量、周期性使用;当有肌瘤增大或异常出血时,可停止使用HRT或换用对子宫肌瘤作用较小的雌三醇制剂。最近国内学者探索戊酸雌二醇(E₂V)并用MPA疗法^[14],临床研究表明,从改善绝经症状、子宫内膜厚度、阴道出血及子宫内膜细胞变化,有完整子宫的妇女使用E₂V1mg/d配伍MPA2mg/d方案较佳。

1.4 HRT与骨质疏松 绝经后女性骨质疏松发生率可高达25%~50%,并随年龄增大发病率增高,

绝经 20 年以上者达 53.6% ~ 57.89%, 平均 56.76%。HRT 可保持腰椎、髋部、前臂等的骨量, 可减少全身各部位骨折发生危险性约 50%^[15]。动物实验证明这点^[16], 切除大鼠卵巢 6 周后出现骨质疏松, 雌激素缺乏导致骨质疏松病理变化, 雌激素能早期有效地防止骨质疏松大鼠腰椎骨量的丢失。刘延等^[17]对手术绝经后妇女 HRT 临床观察, 子宫加双侧卵巢切除 20 例, 子宫加单侧卵巢切除 21 例, 口服结合雌激素 0.625mg/d, 每月连续服用 28 天, 共服用 6 个月, 结论认为, 手术绝经后妇女应用 HRT 能有效地改善更年期症状, 减缓骨吸收速度, 减少骨质丢失, 防止骨质疏松。李兰等^[18]对绝经期骨质疏松 111 例进行为期 2 年的前瞻性 HRT 研究, 其中 56 人应用利维爱为研究组, 55 人应用尼尔雌醇, 经 2 年随诊, 终点结论是 HRT 对缓解更年期症状, 提高患者生活质量, 增加骨密度都有效果, 但研究组明显优于对照组, 具有统计学意义。

2 HRT 的安全性

美国国家癌症学会杂志 2002 年 4 月 3 日刊登一篇研究报道指出, 使用某种 HRT 的妇女更容易患上皮卵巢癌。2002 年 7 月 9 日, 美国国立卫生研究院宣布, 他们已决定停止一项 3 年前开始的对 1.66 万名妇女进行的 HRT 临床研究, 因研究者在一项为期一年的跟踪调查中发现, 与没有使用 HRT 的女性相比, 使用者患中风和心脏病的几率分别增加 41% 和 29%, 患乳腺癌的几率增加 26%, 因此认为这一疗法存在潜在的致命危险。他们建议正在使用 HRT 的女性停止这一疗法^[19]。法国国家卫生安全与健康制品管理局最近发布公报^[20], 提醒医生不宜长期使用 HRT, 因此疗法不但没有预防心血管疾病作用, 且易增加女性罹患心血管病及乳腺癌的危险。公报同时指出, 在某些情况下该疗法对更年期综合征还是有较好治疗作用, 因此建议医生治疗时间越短越好, 连续服药时间不能超过 5 年。目前法国接受 HRT 妇女有 1 000 多万人, 其中 30% 的人至少接受过 1 年的 HRT 治疗。雌激素使用潜在危险性和 HRT 研究结果的不确定性, 在国际学术界始终存在争议, 至今令人颇为顾虑。国内专家认为, 更年期的激素治疗是必须的, 叫停的只是一种激素联合疗法, 而不是某种激素, 目前 HRT 引起的严重副作用与医生、患者错误地使用 HRT 有很大关系。

3 结论

大量研究资料表明^[19], 手术或自然绝经妇女应用雌激素后心血管疾病的发生和死亡率可减少

50%, 雌激素对冠心病、动脉粥样硬化的有利作用已有许多报道, 对预防骨质疏松及其它器官系统具有的潜在益处相比, 利大于弊, 故多数学者主张使用。HRT 潜在危险性是不容忽视的事实, 其禁忌证: 有雌激素依赖性肿瘤史者, 如子宫内膜癌、乳腺癌妇女。既往或现有血栓栓塞, 如中风、心肌梗塞的妇女。严重肝肾功能障碍、心力衰竭, 伴有血管病变的严重糖尿病、子宫肌瘤、子宫内膜异位症和不明原因的阴道出血等。要规范 HRT 用药行为: ①患者应到正规医院的内分泌科或更年期门诊接受治疗; ②医生必须根据每例患者个体情况及 HRT 药物危险因素进行全面评估, 权衡利弊, 选择最小有效剂量给予治疗, 定期随访, 趋利避害; ③劝告患者: 在接受 HRT 时要加强锻炼, 控制体重, 保养乳房, 停止吸烟, 避免过量饮酒, 多吃富含植物雌激素食物如大豆类及制品。

参考文献:

- [1] 江一帆. 女性用药市场现状和趋势[J]. 首都医药杂志, 2002, (11): 19.
- [2] 陈瑶, 黄荷风, 金帆. 雌激素的心脏保护机制及其受体的研究[J]. 国外医学·妇产科分册, 2001, 28(1): 32.
- [3] 阮蓉, 彭强, 李小珠. 雌激素替代疗法对绝经后女性冠心病近期疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2000, 20(4): 212.
- [4] 区文超, 黄晓川, 朱俏燕, 等. 雌激素替代治疗对绝经后冠心病患者血浆前列环素和血栓素的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(12): 53.
- [5] 陈富强, 陈婷梅. 雌激素替代治疗对绝经后妇女血脂血压及体重质量指数影响[J]. 实用老年医学杂志, 2000, 14(5): 254.
- [6] Rosano GMC, Fini M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials[J]. Gynecol Form, 2001, 6(1): 24.
- [7] 王焕荣, 姚珍薇. 激素替代疗法研究进展[J]. 国外医学·妇产科分册, 2002, 29(5): 270.
- [8] Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, et al. Oral contraceptive use and HRT are associated with microalbuminuria. Arch Intern Med, 2001, 161: 2000.
- [9] 胡小云, 郁琦. 雌激素及激素替代疗法治疗乳腺癌危险性和治疗效果影响[J]. 国外医学·妇产科分册, 2001, 28(2): 120.
- [10] 黄坚, 俞林. 激素替代疗法与乳癌[J]. 国外医学·妇产科分册, 2000, 27(2): 76.
- [11] Catherin Schairer, Jay Lubin, Rebecca Froisi 等. 绝经期雌激素和雌-孕激素替代治疗与患乳腺癌的危险性[J]. 美国医学杂志. 中文版, 2001, 20(1): 22.
- [12] 邓文慧, 吴宜勇. 雌激素代谢酶、激素替代治疗与乳腺癌[J]. 国外医学·妇产科分册, 2002, 29(11): 23.
- [13] 李娟, 褚以德. 子宫肌瘤与绝经后雌激素替代疗法[J]. 国外医学·妇产科分册, 2000, 27(2): 100.

- [14] 路军丽,林守清,雷小敏,等. 探索戊酸雌二醇并用醋甲羟孕酮疗法的最佳方案[J]. 中国新药与临床杂志,2002,21(10):612.
- [15] 安胜军,程艳荣. 绝经与骨质疏松发病的分子机制[J]. 当代医学杂志,2001,7(4):636.
- [16] 马兴,李起鸿,王全平,等. 雌激素替代治疗对去卵巢骨质疏松大鼠腺垂体滤泡星形细胞中 S-100、CX₄₃ 蛋白表达影响[J]. 中华骨科杂志,2001,21(11):685.
- [17] 刘延,刘晓媛,季晓琼,等. 手术绝经后结合雌激素替代疗法的临床观察[J]. 中国临床医学杂志,2000,7(1):49.
- [18] 李兰,周佃,邵晋康,等. 绝经期骨质疏松雌激素替代疗法治疗临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(2):48.
- [19] 李承慧,金毓翠. 激素替代疗法与动脉粥样硬化基础研究新进展[J]. 国外医学·妇产科分册,2002,29(5):264.
- [20] 首都医药编辑部. 法国专家提醒更年期激素替代疗法不宜长用[J]. 首都医药杂志,2003,(5):22.

收稿日期:2003-03-24

产复康冲剂治疗药物终止早孕后出血的疗效观察

姜健(浙江省舟山市普陀区妇幼保健所,浙江舟山 316100)

关键词 产复康冲剂;妇科千金片;妇舒安冲剂;药物流产;出血

中图分类号:R984

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)05-0266-02

药流是由米非司酮片和米索前列醇片二种药物组成。米非司酮为受体水平抗孕激素,具有终止早孕、促进宫颈成熟等作用,与孕酮竞争受体而达到拮抗孕酮的作用。米非司酮能明显增高妊娠子宫对前列腺素的敏感性。小剂量米非司酮序贯合并前列腺素类药物,可得到满意的终止早孕效果。而米索前列醇又具有宫颈软化,增强子宫张力及宫内压作用,与米非司酮序贯合用可显著增强或诱发早孕子宫自发收缩的频率和幅度,本品具 E 型前列腺素的药理活性^[1]。但应用药物流产尚存在出血时间长的缺点,平均 7~14d,长者达 20d 以上,如此长时间的出血会造成患者贫血,腰腹酸痛,同时也会因残留组织存在,出血时间长,宫缩不良而引起宫内感染。

1 对象与分类

1.1 对象 选取 2001 年 6 月~2002 年 6 月间,无用药禁忌,确诊为宫内早孕,且停经日不超过 49d,自愿要求终止妊娠的健康妇女 352 例为对象,年龄最大 44 岁,最小 23 岁,平均 30.7 岁。

1.2 分类 将 352 例患者随机分为对照组和治疗组,其中治疗组(产复康冲剂)210 例;对照组(催产素)142 例。

2 药物用量与方法

空腹或进食 2h 后,首次口服米非司酮 25mg, bid,连服 3d,第 4 天上午在医院一次空腹口服米索前列醇片 0.6mg。

3 治疗方法

3.1 治疗组 采取服用产复康冲剂,1 袋/次, tid,

7d 为一个疗程;出血过多者可加大剂量,2 袋/次,5d 为一疗程。若伴有腹痛者可给予口服妇科千金片和妇舒安冲剂。

3.2 对照组 采用注射催产素,催产素 10U, im, bid,或用 5% GS 250mL 稀释 10U 催产素静脉滴注, qd,2~3d 为一疗程。有炎症时会增加子宫出血,为避免感染采用氟哌酸 200mg, po, tid,3d 为一疗程。

4 疗效标准和结果

4.1 标准 服产复康冲剂一个疗程,7d 内阴道出血停止,全身症状消失为痊愈;服 2 个疗程,阴道出血在 10d 内停止为有效;服 2 个疗程以上,出血时间 >14d,为无效。

4.2 统计学分析 用 χ^2 检验, $\chi^2 = 7.96, P < 0.05$

4.3 结果 治疗组与对照组比较,二组差别有显著性 ($P < 0.05$),即治疗组与对照组比较,前者对治疗药物终止早孕后出血的效果更好。

表 1 治疗组与对照组疗效观察比较

组别	例数	痊愈(%)	有效(%)	无效(%)
治疗组	210	148 (70.5)	55 (26.2)	7 (3.3)
对照组	140	82 (57.7)	48 (33.8)	12 (8.5)

5 讨论

药物流产后阴道出血时间长、量多的主要原因有子宫收缩乏力,绒毛或蜕膜残留及继发的宫内感染等。属于中医产后恶露不绝。而产复康冲剂对于人流、早产、引产及正常生产等产后出血过多、气血俱亏具有较好的疗效。因其内含益母草、当归、黄芪、桃仁、蒲黄等多种中草药。其中黄芪是补气药