

## · 专家论坛 ·

## 女性绝经期激素替代治疗的争议和共识

林露 徐向进

中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院, 福建医科大学福总临床医学院, 福州 350025

通信作者: 徐向进, Email: xu98111@163.com

【摘要】 绝经期是女性生命中的一个重要且漫长的转变, 可以引起骨质疏松等一系列临床症状, 严重损害女性在该特殊时期的生活质量。激素替代治疗 (MHT) 可以有效改善女性绝经期的相关症状, 是目前临床上主要的治疗方式。但许多研究认为, MHT 可能增加乳腺癌等疾病的发生风险, 导致 MHT 对绝经期女性的使用一度停滞不前。以科学辨证的态度正视 MHT 的利弊对于女性绝经期的管理至关重要。本文就女性绝经期 MHT 目前存在的争议和共识进行综述。

【关键词】 女性绝经期; 激素替代治疗; 争议与共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09043

**Controversies and consensus on menopause hormone therapy in women during menopause** Lin Lu, Xu Xiangjin. 900 Hospital of the Joint Logistics Team, Fujian Medical University of Fuzong Clinical Medical College, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Xu Xiangjin, Email: xu98111@163.com

【Abstract】 Menopause is an important and long transition in a woman's life, and causes a series of clinical symptoms such as osteoporosis, which seriously impairs a woman's quality of life during this special period. Menopause hormone therapy (MHT) can effectively improve the symptoms associated with menopause in women and is currently the main treatment modality. However, many studies have concluded that MHT may increase the risk of developing diseases such as breast cancer, leading to a stagnation in the use of MHT for menopausal women. A scientifically discriminating approach that confronts the pros and cons of MHT is essential for the management of women during menopause. This article reviews the current controversies and consensus on MHT for women during menopause.

【Keywords】 Menopause; Menopause hormone therapy; Controversies and consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09043

绝经一直被认为是女性生活中的一个重要转变。随着人口的老龄化, 绝经妇女的比例将持续上升。伴随着预期寿命的增加, 女性有三分之一以上的生命处于绝经期。医疗保健提供者必须通过减少棘手的绝经症状和预防骨质疏松症等疾病来提高女性绝经期的生活质量。目前对于女性绝经期的处理主要以激素替代治疗 (MHT) 为主, 但人们对 MHT 的争议从未停止。本文就目前女性绝经期 MHT 存在的争议和共识进行综述, 以期提升医务人员及患者对于 MHT 的认识, 更好地实现对绝经期女性的科学管理。

## 1 绝经期性激素水平的变化

绝经是指 40 岁以上的女性排除妊娠后 12 个月

未出现月经。绝经的真正含义并非指月经的有无, 而是指卵巢功能的衰竭。单纯子宫切除的女性, 虽然不再有月经来潮, 如卵巢功能正常, 则不属于绝经的范畴<sup>[1]</sup>。绝经是正常女性衰老的一个自然过程。自然绝经的中位年龄为 51 岁, 围绝经期通常从 47 岁左右开始<sup>[2]</sup>。生殖衰老研讨会分期将女性生殖衰老分为 3 个阶段: 生育期、围绝经期和绝经后期<sup>[3]</sup>。绝经期性激素水平的变化是动态的, 通常是在绝经前几年卵巢功能开始下降, 下丘脑-垂体-卵巢轴的功能开始逐渐改变。进一步引起卵母细胞数量减少, 无排卵周期增加, 导致月经周期不规律。卵巢中功能性卵泡的消耗会导致雌激素和孕酮的减少。从而抑制负反馈过程, 以控制促性腺激素的产生, 最终导致垂体促卵泡

刺激素和黄体生成素的产生增加。绝经后,卵泡期的促卵泡刺激素浓度是年轻女性的 10 ~ 15 倍<sup>[4]</sup>。在向绝经期的过渡期间,妇女经历表型、代谢和生化变化,这增加了许多疾病发生的风险。

## 2 绝经期的症状和危害

女性进入围绝经期后,随着卵巢功能的下降,雌激素分泌的减少,会出现近期的症状,包括潮热盗汗、心悸、乏力、骨痛、抑郁焦虑、睡眠障碍等;中期会出现阴道干涩、尿频尿急、性生活不适等症状;后期会出现骨质疏松及心脑血管疾病等。绝经期症状和危害的持续时间差异很大。根据一项纵向研究<sup>[5]</sup>,绝经后潮热盗汗等症状可持续 4.5 年,一半的女性症状持续 7 年以上。另外有研究提出,绝经后状态可能是女性患 2 型糖尿病的一个稳定且显著的危险因素<sup>[6]</sup>。这些变化严重影响中老年女性的生活质量,同时还增加了社会经济负担。

## 3 女性绝经期 MHT 的争议

目前 MHT 的药物方案包括单用雌激素或孕激素、局部使用雌激素、雌/孕激素周期序贯以及雌/孕激素连续联合等治疗方案。给药方式包括口服给药、经皮肤给药以及经阴道局部给药。雌激素和孕激素药物的具体选择,包括使用衍生物、类似物或天然的雌激素/孕激素。MHT 是针对自然绝经或子宫切除术后女性的绝经期症状和危害最有效的治疗方法,但必须指出的是,该治疗方法是一把“双刃剑”,若应用得当,患者明显受益;否则弊大于利,并造成严重的不良后果。国际绝经学会全球共识指出<sup>[7]</sup>:是否采用 MHT 以及进一步选用绝经期激素治疗方案,是基于生活质量、健康优先原则和个人危险因素等考虑后做出的个体化决策。

**3.1 MHT 的益处** 目前,MHT 比较明确的治疗效果主要体现在以下 3 个方面。首先,MHT 可有效减少与绝经相关的血管舒缩引起的潮热盗汗等早期症状。一项系统综述回顾了 24 项随机对照试验<sup>[8]</sup>,研究结果显示,使用 MHT 治疗的女性,潮热的严重程度降低 87%,表明它是一个针对难以管理的绝经症状行之有效的治疗方式。目前美国食品和药品管理局已经批准 MHT 用于治疗女性绝经期血管舒缩和泌尿生殖系统症状,以及手术绝经、性腺功能减退或卵巢功能不全情况下的雌激素替代治疗<sup>[9]</sup>。外阴

阴道萎缩伴有阴道干燥、瘙痒、性交困难和刺激等症状,与雌激素缺乏症密切相关,并且外阴阴道萎缩在绝经期和围绝经期妇女中非常普遍<sup>[10]</sup>。MHT 能够有效治疗绝经后女性的外阴阴道萎缩。局部小剂量雌激素治疗应作为阴道干燥、性生活不适或复发性尿路感染的首选治疗方法。最后,MHT 可用于预防和治疗绝经后骨质疏松症。雌激素缺乏引起的绝经后骨质疏松症是原发性骨质疏松症最常见的类型,一般发生在绝经后 5 ~ 10 年<sup>[11]</sup>。外源性补充雌激素可减少骨吸收、抑制骨重建速率,并有助于维持骨形成和骨吸收的局部平衡。

除了以上所述,越来越多的研究证明,MHT 对绝经期的其他风险可能具有额外获益。我们已经知道,围绝经期卵泡供应的减少会引发一系列内分泌变化,破坏了下丘脑-垂体-卵巢轴的复杂调控。而 MHT 可针对以上内分泌轴失调引发的一系列问题进行干预。流行的观点认为,这一时期的激素水平波动往往伴随着情绪低落、易怒和抑郁风险的增加。现有证据表明,MHT,特别是经皮给药的雌激素治疗,是一种很有前途的治疗绝经期抑郁症的干预措施<sup>[12]</sup>。但目前该方面的研究尚不深入,需大样本的研究进一步证实。值得一提的是,MHT 对各种代谢参数可能存在有益的影响,包括减少腹部脂肪沉积、增加脂质氧化物和增强能量消耗。有证据还表明,补充外源性雌激素通过直接影响肝脏、肌肉和脂肪组织中的内质网来提高胰岛素敏感性,降低 2 型糖尿病的发生风险<sup>[13]</sup>。但是 MHT 对 2 型糖尿病女性的风险和益处确切机制仍不清楚,尚需大型临床研究进一步探究。

**3.2 MHT 的弊端** 我国绝经期女性接受 MHT 的治疗率仅为 3% ~ 4%,远远低于发达国家的平均水平(40%)。为什么 MHT 有很多较为明确的益处,但仍然有许多医生不会常规建议绝经期的女性采取 MHT 治疗呢?究其原因,主要是很多医生和患者考虑到 MHT 可能带来的不良风险。妇女健康倡议(WHI)临床试验发现<sup>[14]</sup>,在 50 ~ 79 岁的绝经期女性进行慢性疾病预防时,高激素的益处和风险存在不利平衡,特别是雌激素加黄体酮治疗后,以静脉血栓形成、心血管疾病和乳腺癌为主的不良风险明显增加,使得该研究不得不提前终止,MHT 对女性绝

经期的治疗也随之进入“寒冬期”。但是,随着新证据的不断积累,WHI 研究结果再分析的陆续出台,越来越多的人意识到 WHI 研究存在诸多缺陷,可严重影响该实验的结果,如纳入人群年龄偏大、参加者肥胖比例过高、研究对象丢失率过高等问题,人们对 MHT 的态度逐渐趋于理性。如近期发表的研究显示,在随访 18 年间,发现 MHT 与全因、心血管或癌症死亡率风险无关<sup>[15]</sup>。对于 MHT,为何会出现这样截然不同的研究结论?

在心血管系统疾病方面,绝经前妇女的发病率较低,这归因于雌激素对血管内皮的有利作用。然而女性绝经期的到来,这种益处逐渐消退,女性死于心血管疾病的风险与男性相似。同样,卵巢过早衰竭的女性患冠心病的风险增加<sup>[16]</sup>。许多研究表明,如果绝经后立即开始进行 MHT,对心血管健康更有益,并降低死亡率。相比之下,如果在绝经 10 年后或 60 岁以后开始 MHT,心脏病导致的死亡率会增加。因此,MHT 不推荐用于心血管疾病的一级或二级预防,或针对已知心血管事件高风险的女性。

另外,MHT 可能引起乳腺癌的发病率增加,这引起了极大的关注。近日,中、日、英、美等多国科学家组成的乳腺癌激素因素合作小组对 58 项相关研究中 57 万人的数据分析发现,除了阴道用雌激素外,各种 MHT 均与乳腺癌发生风险不同程度的上升有关。乳腺癌风险的升高,甚至在停药后还能持续 10 年<sup>[17]</sup>。MHT 会增加乳腺癌风险几乎形成共识,特别是使用 MHT 的年龄恰巧还赶上了乳腺癌的高发期。不过,关于“MHT 的乳腺癌风险到底会增加多少?不同类型的 MHT 的乳腺癌风险会不会不同?停用 MHT 后是否还存在长期的乳腺癌风险?”等问题依然存在争议。目前比较认同的观点为对正常女性而言,MHT 所致乳腺癌的绝对风险很小(每年 0.1%~0.5%)。乳腺癌患病风险主要与雌激素应用时配伍的孕激素种类、用药时间等因素有关。为减少乳腺癌的发生风险,指南不再建议“在最短的时间内使用最低有效的 MHT 剂量”,而是建议“适当的”剂量和持续时间,并充分考虑到 MHT 的益处和风险的平衡。

#### 4 女性绝经期 MHT 的共识

2016 年,国际绝经协会、欧洲绝经学会、亚太绝

经联盟、国际骨质疏松基金会等国际知名学术组织联合发布了 2016 版《绝经激素治疗的全球共识声明》<sup>[18]</sup>。该共识强调了治疗“机会窗”的概念,即在 <60 岁或绝经 10 年内启用 MHT 的人群,受益将远大于风险。与此同时,针对我国绝经期女性的特殊情况,中华医学会妇产科学分会绝经学组于 2018 年发布了《中国绝经管理与绝经激素治疗指南》<sup>[1]</sup>,指南中将“机会窗”的治疗时机列为 A 级证据。并且,国内外指南和共识都明确了绝经期激素治疗的 3 大获益方面,包括:(1)绝经期相关症状:MHT 最有效。(2)骨质疏松:MHT 能起到有效预防的作用。(3)冠心病:雌激素单药治疗能够明确降低冠心病发病风险和总死亡率;雌激素与孕激素的联合用药能够降低总死亡率,对冠心病风险的影响目前尚无显著意义。但是不推荐 MHT 用于心血管疾病的一级和二级预防。

在对于 MHT 治疗女性绝经期相关症状方面,除了时机的把握,治疗的药物选择和给药方式对于减少 MHT 的不良风险也极为重要。目前国际上普遍认同的观点是,MHT 与乳腺癌的相关风险很小,而且雌激素本身不增加乳腺癌发生的风险,乳腺癌发生风险的增加与既往加用孕激素的种类及用药时间长短相关<sup>[19]</sup>。天然孕激素和选择性雌激素受体调节剂优化了对代谢和乳腺的影响。与合成孕激素相比,微粒化黄体酮或地屈孕酮导致乳腺癌的风险可能更低<sup>[20]</sup>。而 MHT 增加子宫内膜癌风险这一问题,可能的原因之一为过去补充的雌激素多数为雌激素衍生物或类似物。现在临床中补充的雌激素多为天然的雌激素,比如戊酸雌二醇、17 $\beta$ -羟类固醇,可尽量避免子宫内膜癌额外的风险。此外,有子宫的女性接受 MHT 治疗需联合孕激素,推荐使用黄体酮、屈地孕酮等子宫内膜癌风险相对较小的孕激素,以降低子宫内膜癌的风险。连续联合方案对防止子宫内膜增生和子宫内膜癌最有效<sup>[1]</sup>。在给药方式方面,口服 MHT 可能会增加血栓事件和缺血性卒中的风险,并且心梗、脑梗、外周血管血栓性事件为 MHT 的绝对禁忌证。非口服的药物能够避免肝脏的首过效应,对肝蛋白和代谢的刺激更小,经皮雌激素比口服雌激素引起静脉血栓栓塞症和卒中的风险更低。因此,针对年龄小、刚绝经但症状明显,需要

MHT 快速起效者,建议口服治疗;有血栓风险、绝经时间长、症状不明显,需进一步改善吸收率者,建议经皮治疗降低血栓风险。

综上所述,绝经对于女性的身心健康影响巨大,对于女性绝经期的科学管理迫在眉睫。目前我们鼓励符合“机会窗”治疗条件的绝经期女性尽早采用 MHT,以减轻绝经期症状和骨质疏松等疾病的发生风险。但在评估女性是否应当使用以及如何更好的使用 MHT 时,应通过个体风险分层和个性化的评估方法,在利与弊之间充分衡量,趋利避害。最后,在给予患者个体化的 MHT 时,应充分、全面告知患者 MHT 的获益和可能风险,在患者充分知情的基础上,最终确定最佳的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.11.001.
- [2] Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: an update[J]. Maturitas, 2016, 86: 53-58. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.01.007.
- [3] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1159-1168. DOI:10.1210/jc.2011-3362.
- [4] Hall JE. Endocrinology of the menopause[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44(3): 485-496. DOI:10.1016/j.ecl.2015.05.010.
- [5] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(4): 531-539. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- [6] Ren Y, Zhang M, Liu Y, et al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus[J]. Menopause, 2019, 26(3): 325-330. DOI:10.1097/GME.0000000000001200.
- [7] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy[J]. Maturitas, 2016, 91: 153-155. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
- [8] Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(6): 898.e1-898.e16. DOI:10.1016/j.ajog.2020.06.039.
- [9] Lundberg G, Wu P, Wenger N. Menopausal hormone therapy: a comprehensive review[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(8): 33. DOI:10.1007/s11883-020-00854-8.
- [10] Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women[J]. J Sex Med, 2009, 6(8): 2133-2142. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x.
- [11] 彭红发, 同晓楠, 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. DOI:10.19538/j.fk2020030112.
- [12] Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression[J]. Curr Psychiatry Rep, 2014, 16(12): 517. DOI:10.1007/s11920-014-0517-1.
- [13] Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide[J]. Maturitas, 2018, 117: 6-10. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
- [14] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(14): 1701-1712. DOI:10.1001/jama.291.14.1701.
- [15] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials[J]. JAMA, 2017, 318(10): 927-938. DOI:10.1001/jama.2017.11217.
- [16] Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12: 20420188211013917. DOI:10.1177/20420188211013917.
- [17] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1159-1168. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- [18] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy[J]. Maturitas, 2016, 91: 153-155. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
- [19] Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1059-1065. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0211.
- [20] Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review[J]. Climacteric, 2018, 21(2): 111-122. DOI:10.1080/13697137.2017.1421925.

(收稿日期: 2021-09-15)