

减量雌孕激素替代治疗绝经后妇女的阴道出血模式

王文军, 杨冬梓, 谢梅青, 张清学, 王良岸, 周力学, 闫琳丽

(中山大学附属第二医院妇产科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨减量雌孕激素替代疗法(HRT)的阴道出血模式。【方法】自然绝经1年以上妇女30例,连续联合应用半量诺更宁:1 mg 17 β -雌二醇(E₂)+0.5 mg 醋酸炔诺酮(NETA)24周,观察阴道出血时间、出血量、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、子宫内膜厚度、用药后症状改善的时间。【结果】用药后阴道出血10例,无阴道出血20例。出血者多数表现为点滴状出血,随用药时间延长,出血率明显降低,在阴道出血的病例中,平均年龄48岁,平均绝经年龄44岁,与无阴道出血组比较有显著差异。使用半量HRT 24周后, BMI平均增加为0.7 kg/cm²。用药1个月后,严重的轰热、烦躁、多汗有缓解,2个月后Kupperman评分有显著差异。减量HRT对关节痛的缓解效果不明显。【结论】减量HRT能缓解低雌激素症状,出血率低,安全性高,临床上值得尝试用于年龄较大的绝经后老年妇女。

关键词: 雌激素替代疗法; 子宫出血; 绝经后期

中图分类号: R71 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)04-0287-04

Vaginal Bleeding Pattern in Postmenopausal Women on Low-dose Hormone Replacement Therapy WANG Wen-jun, YANG Dong-zi, XIE Mei-qing, ZHANG Qing-xue, WANG Liang-an, ZHOU Li-xue, YAN Lin-li. (Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To determine the vaginal bleeding pattern in postmenopausal women on low-dose hormone replacement therapy(HRT). 【Methods】30 postmenopausal women with natural menopause at least for 1 year were treated with continuous combination of 0.5 mg norethindrone acetate and 1mg ethinyl estradiol (E₂) for 24 weeks. The period and status of breakthrough bleeding or spotting, weight, body mass index, endometrial thickness, and climacteric symptoms were recorded. 【Results】During administration of HRT, 10 cases appeared and 20 cases had no spotting. The rate of vaginal bleeding decreased obviously when the time of HRT increased. In women with vaginal bleeding, mean age was 48 years old and mean menopausal age was 44 years old. Significant difference was found between women with and without vaginal bleeding. Body mass index increased 0.7 kg/cm² after low-dose HRT. Severe hot flash, irritability and night sweating relieved 4 weeks after HRT, and 12 weeks after the treatment, the Kupperman index showed significant improvement. 【Conclusion】Low-dose HRT is a safe and effective alternative for relieving climacteric symptoms with low rate of vaginal spotting in Chinese postmenopausal women. The younger the menopausal women, the higher rate of vaginal spotting is. Low-dose of HRT is more suitable for older postmenopausal women.

Key words: hormone replacement therapy; uterine hemorrhage; post-menopause

激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)对于缓解低雌激素症状,提高生命质量和延长寿命已有肯定的效果。1994年,Tepper^[1]对26例42~60岁绝经后妇女进行临床研究后证实,用2 mg 雌二醇(E₂)加1 mg 雌三醇(E₃),24 h后血E₂浓度是实际代谢变化所需E₂浓度的5倍,而且持续高水平E₂超过8 h,认为目前市售药品应当减少激素含量,应有多种剂量制剂或缓释剂,以避免对人体的不良影响。近年来,我国接受HRT的妇女逐渐增多,使用最低有效剂量更引起人们的关注。但是,在中国妇女使用最低有效剂量的阴道出血情况及其规律尚缺乏报道。作者就减量HRT的阴道出血情况进行探讨。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选自2000年7月至2001年3月就诊于我院更年期、老年期专科的妇女共30例,年龄最小37岁,最大69岁;绝经1年以上,有低雌激素症状,无绝经后阴道出血。所有病例均无HRT使用的禁忌症如血栓性疾病、糖尿病、甲状腺疾病、肝肾疾病、雌激素依赖性肿瘤;乳腺、盆腔检查正常,宫颈刮片细胞学检查无异常,自然绝经,有完整子宫。

1.2 用药方案

①药物:半量诺更宁片剂,成份1 mg 17 β -雌二醇+0.5 mg 醋酸炔诺酮(NETA),由诺和诺德公司

收稿日期:2002-03-20

基金项目:广东省科委自然科学基金博士启动项目(1998)

作者简介:王文军(1967-),女,福建安溪人,硕士,讲师。

提供。②减量性激素补充疗法方案:每天1片半量诺更宁,睡前服用,连续联合用药24周,4周按1个月计算。采用自身前后对照统计用药后阴道出血情况。观察指标:年龄,体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、绝经年龄、绝经期限、子宫内膜厚度,用药后症状改善的时间。绝经后更年期症状以Kupperman评分判断症状轻重,用药前、用药第4周、8周和24周各评分一次。体质量指数于用药前、用药24周各测一次。子宫内膜厚度采用B超检查(岛津450型B超,超声频率2~7MHz),取宫腔中部纵切面值,子宫内膜厚度 ≥ 0.5 cm取内膜做病理检查。③阴道出血情况:由研究对象记录出血日记,内容是阴道出血的持续时间和量,根据下述方法计算阴道出血率与评分³:阴道出血率=出血月数/总的用药月数 $\times 100\%$;总的出血评分=出血天数 \times 程度评分。出血程度评分:点滴出血0.5分,少量出血(少于月经量同时比点滴出血多)1分,中量出血(类似月经量)1.5分,多量出血(超过月经量)2分。④研究中随诊、记录:所有研究对象由专人随诊,要求记录日记(包括症状、阴道出血及其他不良反应)并对所用药物进行登记,回收药品包装以核对用药情况。

1.3 统计学处理

用SPSS10.0软件, *t* 检验, $P < 0.05$ 为有显著差异。采用自身配对 *t* 检验比较30例用药前后一般情况、子宫内膜厚度和体质量指数(BMI),分析个例治疗后阴道出血评分和出血率,把有出血和无出血者的一般情况进行比较。

2 结果

2.1 用药后阴道出血情况

用药前所有病例绝经1年以上,无绝经后阴道出血,用药后阴道出血10例(出血者),无阴道出血20例(无出血者)。10例有出血的出血率和评分见表1。在10例用药后有阴道出血中,7例用药后1

月内有出血,出血时间4~7d/月,3例第2月始有出血,出血时间3~5d/月,量少,点滴状或少量。10例第2月内都有出血,出血时间4~8d/月,所有病例从第4月开始均未见出血。在总30例中,用药总月数为180个月,总出血月数21个月,总出血率11.7%,阴道出血评分呈逐渐下降趋势。

表1 10例阴道不规则出血程度每月评分及阴道出血率
Table 1 Degree score and rate of vaginal bleeding of each month irregular vaginal bleeding after administration in 10 cases

Case	Degree score				Bleeding rate (%)
	1 st m	2 nd m	3 rd m	4~6 th m	
1	—	3.0	—	—	16.7
2	7.0	4.5	1.5	—	50.0
3	—	8.0	2.5	—	33.3
4	3.0	1.5	—	—	33.3
5	2.5	2.0	—	—	33.3
6	—	1.5	—	—	16.7
7	4.5	1.5	1.0	—	50.0
8	3.0	1.0	—	—	33.3
9	11.0	3.5	1.5	—	50.0
10	3.5	2.0	—	—	33.3
Total	34.5	28.5	6.5	—	35.0

Degree score of vaginal bleeding = days \times degree of vaginal bleeding, degree of vaginal bleeding was divided into 4 grades: spotting 0.5, mild 1.0, middle 1.5, sever 2.0; Bleeding rate = months of vaginal bleeding / total months of administration $\times 100\%$

比较有、无出血者用药前的年龄、绝经年限、绝经年龄,其绝经年限、体质量指数、用药前内膜厚度均无显著差异($P > 0.05$,表2);而用药当时的年龄及绝经年龄有显著差异, $P < 0.05$ 。有阴道出血的10例中,1例B超显示内膜厚度为0.5cm,病理检查为萎缩型子宫内膜,其余9例内膜厚度小于0.5cm,继续用药后出血减少至停止。

表2 用药前有、无出血者的年龄、绝经年限、绝经年龄、体质量指数及子宫内膜厚度比较

Table 2 Comparison of age, menopausal duration, menopausal age, body mass index (BMI) and endometrial thickness between women with and without vaginal bleeding

	<i>n</i>	Age (year)	Menopausal duration (year)	Menopausal age (year)	BMI (kg/cm ²)	Endometrial thickness (mm)
Bleeding	10	48.0 \pm 4.3	5.3 \pm 5.6	44.0 \pm 5.4	21.7 \pm 2.3	3.4 \pm 0.8
No bleeding	20	53.0 \pm 3.5	5.0 \pm 5.4	48.0 \pm 3.4	22.9 \pm 3.3	3.1 \pm 1.1
<i>P</i>		< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

2.2 用药前后体质指数及子宫内膜厚度的变化

30例患者用药前后生活环境无改变,参加体育锻炼程度无变化,用药前后体质指数自身对照,用药前(22.5 ± 3.1) kg/cm^2 ,用药后(23.2 ± 3.0) kg/cm^2 ,平均增加 $0.7 \text{ kg}/\text{cm}^2$, $P < 0.05$ 。30例患者自身对照用药前子宫内膜厚度(0.32 ± 0.10) cm ,用药后为(0.35 ± 0.08) cm , $P > 0.05$ 。

2.3 用药前后 Kupperman 评分

26例治疗前有更年期症状,4例要求预防骨质疏松无低雌激素症状。治疗前,Kupperman 评分平均 15.3 ± 3.1 ,治疗1月后为 13.2 ± 3.0 ,经 t 检验, $P > 0.05$,治疗2月后,Kupperman 评分明显下降为 7.2 ± 0.9 , $P < 0.05$ 。用药前26例有低雌激素症状患者中,用药1月后症状明显减轻的有13例(50%),缓解最快的症状是轰热、烦躁、多汗,其中12例是50岁以下(包括50岁)低雌激素症状明显的妇女,对于50岁以上低雌激素症状不严重的妇女,症状缓解较慢。2个月后 Kupperman 评分有显著性差异,但关节痛症状缓解较慢,用药半年后仍有轻度疼痛。

3 讨论

HRT 的用药原则为个体化用药,使用最低有效剂量,通常推荐病人使用的剂量已在欧美等西方国家使用多年。由于人种、种族间的差异,我国专家提出中国妇女的 HRT 最低有效量可能低于欧美等西方国家的剂量。2001年曹传蕴^[3]比较使用诺更宁全量组和半量组,治疗后更年期症状均有改善,且效果相似,两组间治疗效果无显著差异。鉴于半量诺更宁已能达到 HRT 的目的,我们尝试使用减半量的 HRT,以了解减量 HRT 后对阴道出血、BMI 的影响,进一步了解半量诺更宁的疗效以及缓解症状所需的时间。

3.1 减量 HRT 对阴道出血的影响

使用 HRT 后如果发生不规则阴道出血,部分病人往往自动停药,是病人用药顺应性差的主要原因。由于各年龄段妇女子宫内膜生长的快慢及厚度有所不同,若体内卵巢仍有微弱的分泌雌激素的能力时,使用减量雌激素会出现突破性出血。本文研究显示,在总的30例中,总出血率11.7%,阴道出血评分呈逐渐下降趋势,出血持续时间短,仅有第1~3月出血,出血量少,为点滴状,继续用药后,出血渐少并停止,无月经量样出血,用药第4个月

后无阴道出血,提高了用药顺应性。10例有阴道出血的病例,占用药总数的33.3%,平均年龄48岁,平均绝经年龄44岁,可能是使用 HRT 时年龄越小的妇女,使用减量雌激素越容易阴道出血。但是,对于年龄较大的老年妇女,减量 HRT 无不规则阴道出血;所有病例子宫内膜均无明显增厚,连续联合 HRT 可较好地预防子宫内膜增生,该结果与 Lethaby^[4] 报告相似。Symons^[5] 报道,使用诺更宁,全量 HRT 组比低剂量组的阴道出血率要高。Nand^[6] 报道,当使用雌二醇和安宫黄体酮时,全量 HRT 组与低剂量组的阴道出血率无显著差异,其研究的用药与本文的稍有不同。2001年曹传蕴^[3] 比较428例诺更宁全量和半量的疗效,观察药物副作用时发现16例阴道出血,均是绝经1~3年内的妇女,但是,对出血情况未作评分。根据我们研究观察的结果,阴道出血程度与当时使用 HRT 的年龄段不同有关,减量连续联合 HRT 用于年龄较大妇女时,不规则阴道出血可能性较小,用于年轻妇女,阴道出血可能性较大。

3.2 减量 HRT 对体质指数(BMI)及子宫内膜的影响

Ventura^[7] 报道,使用全量 HRT 使 BMI 增加,与安慰剂组有显著差异。Gambacciani^[8] 报道使用减量 HRT 不会增加体质量。本文已排除用药前后生活环境的改变,使参加体育锻炼程度无变化,用药前后自身对照体质指数,使用半量 HRT 后, BMI 也有轻度增加,其原因可能是使用 HRT 后,低雌激素症状减轻,食欲睡眠恢复正常,使体质量有所增加。病人对体质量增加的幅度能够接受,对于更年期症状严重而明显消瘦的妇女,增加用药顺应性。

3.3 减量 HRT 对缓解更年期症状的效果

Takahashi^[9] 报道,使用全量 HRT,用药1个月低雌激素症状可明显缓解。曹传蕴^[3] 报道,使用1个月全量或半量雌激素均可使 Kupperman 评分显著下降。本文30例中,26例用药前有低雌激素症状,虽然用药1个月后,严重轰热、烦躁、多汗的症状已有缓解, Kupperman 评分有所下降,但统计学处理无显著差异。由于剂量较低,需用药2个月后才具有显著疗效。对于关节痛的缓解效果不明显,可能与用药时间尚短有关。作者认为,与较轻低雌激素症状的老年妇女相比,严重低雌激素症状的更年期妇女使用半量 HRT 时,症状缓解得更快。

减量连续联合 HRT 能达到缓解低雌激素症状的目的,对阴道出血的影响较小,出血率低,安全性高,体质量指数有所增加,值得在年龄较大的绝经后妇女中尝试。

参考文献:

- [1] Tepper R, Goldberger S, Cohen I, *et al.* Estrogen replacement in postmenopausal women: are we currently overdosing our patients? [J] *Gynecol Obstet Invest*, 1994, 38(2): 113.
- [2] 孙爱军, 林守清, 魏 扬, 等. 雌孕激素周期联合应用对阴道出血及子宫内膜的影响[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(21): 1291.
- [3] 曹传蕴, 刘林祥. 诺更宁半量激素替代治疗对绝经后症状和子宫内膜的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2001, 21(2): 161.
- [4] Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, *et al.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD000402.
- [5] Symons J, Kempfert N, Speroff L. Vaginal bleeding in post-

menopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(3): 366.

- [6] Nand S L, Webster M A, Baber R. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. The Ogen/Provera Study Group [J]. *Obstet Gynecol*, 1998, 91(5 Pt 1): 678.
- [7] Ventura P, Cagnacci A, Malmusi S, *et al.* Continuous combined hormone replacement therapy with oral 17 beta-estradiol and norethisterone acetate improves homocysteine metabolism in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2001, 8(4): 252.
- [8] Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, *et al.* Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women [J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 185(5): 1180.
- [9] Takahashi K, Marabe A, Okada M, *et al.* Efficacy and safety of oral estradiol for managing postmenopausal symptoms [J]. *Maturitas*, 2000, 34(2): 169.

(编辑 刘清海)

(上接第 281 页 from page 281)

微血管病变使妊高征发病率增加。糖尿病引起严重并发症时,常需提前终止妊娠而导致医源性早产。糖尿病引起酮症酸中毒,是糖尿病孕妇死亡的主要原因。母体的高血糖通过胎盘引起胎儿高血糖,一方面使胎儿渗透性利尿增加引起羊水过多;另一方面刺激胰腺增生导致胎儿高胰岛素血症,加快蛋白合成而降低脂解,导致巨大儿。巨大儿提高了手术产率,使剖宫产率增加。胎儿高胰岛素血症引起代谢增加的同时,机体耗氧量增加导致胎儿宫内慢性缺氧红细胞生成增多,产后大量红细胞破坏导致新生儿高胆红素血症。产后新生儿脱离母体高血糖环境后,若不及时补充糖则易发生低血糖。本研究结果亦显示 GDM 孕妇的妊高征、羊水过多、巨大儿、早产、酮症酸中毒、新生儿高胆红素血症、低血糖发生率和剖宫产率均高于糖代谢正常组,亦说明 GDM 对孕妇、围产儿危害较大。

3.3 对 GIGT 孕妇应予以重视

虽然 GIGT 时糖代谢紊乱程度较轻,多为餐后 2 h 血糖异常,但餐后高血糖与巨大儿的发生直接相关。有文献报道^[5,6] GIGT 患者巨大儿及胎儿高胰岛素血症、新生儿低血糖、高胆红素血症发生率

增加。本研究结果也显示 GIGT 组妊高征、羊水过多、巨大儿、新生儿低血糖的发生率和剖宫产率均较正常组增加,而与 GDM 组无差别。这说明 GIGT 可对母婴产生不良影响,应加强孕期血糖筛查,尽早发现及确诊 GDM 和 GIGT。

参考文献:

- [1] Greenberg L R, Moore T R, Murphy H, *et al.* Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance [J]. *Obstet Gynecol*, 1995, 86(1): 97.
- [2] O' sullivan J B, Maham C M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy [J]. *Diabetes*, 1964, 13(1): 278.
- [3] Justin P, Lavin J R. Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes [J]. *Diabetes*, 1985, 34(Suppl 2): 24.
- [4] Daniilenko-Dixon D R, Winter J T, Nelson R L, *et al.* Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(4): 798.
- [5] Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, *et al.* The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157(3): 758.
- [6] 吴琦娣, 谭丽君. 妊娠期糖尿病与妊娠结局的临床分析 [J]. *中山医科大学学报*, 1999, 20(4): 308.

(编辑 黄小延)