

两种激素补充治疗方案对绝经后妇女更年期症状、血脂及骨代谢影响

王美莲, 王淑玉, 刘嘉茵, 张克勤

(南京医科大学第一附属医院妇产科, 江苏 南京 210029)

摘要: 【目的】观察单用醋酸甲孕酮(MPA)和结合型雌激素(CE)加 MPA 对绝经后妇女的作用。【方法】将 88 例自然绝经后健康妇女随机分两组, A 组 48 例, 每日 MPA 10 mg; B 组 40 例, 每日口服 CE 0.625 mg 加 MPA 2 mg, 服药期均为 6 个月, 用药前后分别对更年期症状、血脂及载脂蛋白、腰椎₂₋₄骨矿质面密度(BMSD)、成骨指标血骨钙素(BGP)及破骨指标尿吡啶酚/肌酐(Pyr/Cr)进行评价。【结果】①用药后两组更年期症状评分均降低($P < 0.01$); ②两组 BMD 均稍有上升; ③A 组血 BGP 水平升高($P < 0.05$), 尿 Pyr/Cr 无明显变化($P > 0.05$), B 组血 BGP 无明显变化($P > 0.05$), 尿 Pyr/Cr 明显下降($P < 0.05$); ④A 组血脂、载脂蛋白浓度差异不显著($P > 0.05$), B 组 TG、HDL-C 及 ApoA 上升($P < 0.05$), TC、LDL-C 下降($P < 0.05$), ApoB($P > 0.05$)。【结论】①MPA 和 CE 加 MPA 均能有效缓解更年期症状; ②MPA、CE 加 MPA 均能轻度增加 BMSD; ③CE 加 MPA 抑制骨吸收, MPA 促进骨形成; ④MPA 对血脂代谢无明显影响, CE 加 MPA 可以改善血脂构成, 使其有利于心血管系统。

关键词: 雌激素类; 孕激素类; 绝经后期/血液; 骨质疏松, 绝经后/治疗; 骨/代谢

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2002)01-0063-04

Effects of Estrogen and Progestin replacement on Menopausal Symptoms, Lipid Profile and Biochemical Bone Markers in Postmenopausal Women WANG Mei-lian, WANG Shu-yu, LIU Jia-yin, ZHANG Ke-qin. (Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: 【Objective】To study the effects of medroxyprogesterone acetate (MPA) and conjugated estrogen (CE) plus MPA replacement on menopausal symptoms, serum lipid profile, bone mineral surface density (BMSD) and biochemical bone markers in postmenopausal women. 【Methods】88 naturally menopausal healthy women were randomly divided into 2 groups: group A ($n = 48$); MPA 10 mg daily; group B ($n = 40$), CE 0.625 mg plus MPA 2 mg daily; Both treatments lasted for 6 months. The menopausal symptoms, serum lipids and lipoproteins, lumbar spine BMSD, serum osteocalcin (BGP) and urinary pyridinoline concentrations were evaluated at baseline and 6 months after treatment. 【Results】① The scores of menopausal symptoms in both groups were reduced after treatment ($P < 0.01$); ② The BMSD of L₂₋₄ in both groups slightly increased; ③ There was no obvious change in BGP concentration ($P > 0.05$), but significant reduction of urinary pyridinoline/creatinine ratio (Pyr/Cr) in group B ($P < 0.05$) was found. On the contrary, there was obvious increase in BGP concentration ($P < 0.05$), but no apparent change in urinary Pyr/Cr in group A ($P > 0.05$). ④ MPA had no remarkable effects on both lipid and lipoprotein ($P > 0.05$), but in group B, serum TG, HDL-C and ApoA Levels significantly increased ($P < 0.05$), while TC and LDL-C levels significantly decreased ($P < 0.05$), ApoB changed little ($P > 0.05$) after treatment. 【Conclusion】① Both MPA and CE plus MPA replacement can relieve menopausal symptoms; ② Both MPA and CE plus MPA replacement can slightly increase BMSD; ③ CE can inhibit bone resorption, and MPA alone can promote bone formation; ④ MPA has no effect on lipids metabolism, whereas CE plus MPA can improve the profile of lipids composition, which might be beneficial for the cardiovascular system.

Key words: estrogens; progestational hormones; postmenopause/ blood; osteoporosis; postmenopausal/ therapy; symptoms; bones/ metabolism

雌激素补充治疗(ERT)对改善绝经期妇女更年期症状,防治骨质疏松、降低血脂、减少心血管疾病等方面有确切疗效,但其有出血诱发乳癌及子宫内膜癌的可能,且小部分妇女有使用 ERT 的禁忌

证,使 ERT 的应用受到限制。第六届国际绝经会议提出激素补充治疗(HRT)对预防绝经后骨钙丢失的同时也能有效地缓解更年期症状和泌尿生殖道萎缩性改变,改善血脂代谢,调整情绪,恢复自

收稿日期: 2001-07-29

基金项目: 南京医科大学科研基金资助项目(776MA0004)

作者简介: 王美莲(1963-), 江苏扬州人, 主治医师。

尊, 预防老年性痴呆, 无阴道出血, 减少子宫内膜癌和乳腺癌的危险。国外报道用孕激素替代治疗具有同样疗效^[1-3], 孕激素使子宫内膜萎缩, 减少子宫内膜癌的危险, 国内报道较少, 或已有的报道检测手段落后。本研究选择尿吡啶酚(Pyr)、血清骨钙素(BGP)及骨矿质面密度(BMSD)为观察指标, 观察了单纯应用醋酸甲孕酮(MPA)和MPA与结合型雌激素(CE)联合治疗对骨代谢、血脂及更年期症状的影响。

1 对象与方法

1.1 一般资料

1999年9月至2000年8月, 本院妇科门诊的自然绝经健康妇女88例, 无激素补充治疗禁忌证, 自愿接受HRT。绝经年限1-5年, 年龄43~60岁, 6个月内未用过激素类及其它影响骨代谢、脂代谢的药物。所有研究对象随机分两组: A组48例, B组40例, 两组在绝经年限、体质量指数($x_{BMI} \leq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)等分布上无显著性差异。

1.2 研究方案

A组每日口服醋酸甲孕酮(MPA)10 mg, B组每日口服结合型雌激素(CE)0.625 mg加MPA 2 mg, 连续服药6个月, 用药前后在相同条件下测: Kupperman评分、腰椎₂₋₄BMSD、尿Pyr/Cr和血BGP、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、载脂蛋白Lp

(a)、ApoA、ApoB浓度。

1.3 研究方法

用美国Lunar公司生产的双能X线骨密度仪(DEXA-Expert型)测定腰椎₂₋₄前后位BMSD, 仪器日间变异系数(CV)为1%。尿标本收集: 受试者6点以后晨起并将第1次排尿弃去, 晨8点第2次排尿并留取中段尿3 mL置-80℃冻存, 用酶免疫分析法(EIA)测定Pyr浓度, 药盒为美国Metra Biosystem公司产品, 实验中避免日光照射, 采用双管分析, 最终样品浓度以同一标本的肌酐浓度校正后求得, 批内CV为3.5%, 批间CV为9.0%。血标本收集: 空腹12 h后抽取静脉血5 mL, 血清冻存于-80℃。用化学发光法测BGP浓度, 药盒为美国DPC公司产品。血TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、ApoA、ApoB浓度采用全自动生化仪测定, 由本院生化科代测。

1.4 统计学分析

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内组间比较用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 经SPSS 10.0统计软件处理。

2 结果

2.1 对更年期综合征的影响

两组用药后Kupperman评分均下降($P < 0.01$), 总评分下降率A组为73.3%, B组为91.6%, B组比A组下降更明显($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组用药后更年期症状评分变化

Table 1 The changes of menopause symptom scores before and after the treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group ¹⁾	<i>n</i>	Hot flushes	Sleeplessness	Anxious	The others	Total scores
A BT	48	9.7±2.3	5.2±1.9	6.0±1.3	28.0±4.9	48.9±10.7
A AT	48	2.2±0.1 ³⁾	1.1±1.0 ³⁾	1.8±0.2 ²⁾	8.0±1.2 ³⁾	13.1±3.2 ³⁾
B BT	40	9.6±2.1	5.1±1.9	6.1±1.2	29.0±4.7	49.8±11.2
B AT	40	0 ³⁾	0.1±0.1 ³⁾	0 ³⁾	3.1±1.0 ³⁾	3.1±2.1 ^{2),3)}

1) BT: before treatment; AT: after treatment. 2) $P < 0.05$ vs compared between two groups. 3) $P < 0.01$ vs before treatment

2.2 对BMSD值及骨代谢指标的影响

与用药前比较腰椎₂₋₄前后位BMSD在A组增加1.19%, B组增加1.05%, 两组治疗前后BMSD变化均差异无统计学意义($P > 0.05$); A组治疗后BGP升高($P < 0.05$), 尿Pyr/Cr无明显变化($P > 0.05$), B组治疗后血BGP无明显变化($P > 0.05$), 尿Pyr/Cr下降($P < 0.05$); 见表2。

2.3 对血脂、脂蛋白及载脂蛋白的影响

A组用药后TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB变化差异无统计学意义($P > 0.05$); B组TG、HDL-C和ApoA上升($P < 0.05$), TC、LDL-C下降($P < 0.05$), ApoB差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组Lp(a)均升高但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表3。

表2 两组用药前后 BMSD 及骨代谢指标的变化

Table 2 The changes of BMSD and biochemical bone markers before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	ρ_{BMSD} ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	ρ_{BCP} ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	$R_{\text{Pyr/Cr}}$ ($\text{mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$)
A BT	48	0.93 ± 0.14	2.86 ± 0.09	35 ± 8
A AT	48	0.94 ± 0.10	3.39 ± 0.10 ¹⁾	36 ± 9
B BT	40	0.92 ± 0.14	2.86 ± 0.08	36 ± 8
B AT	40	0.94 ± 0.10	2.86 ± 0.08	28 ± 8 ¹⁾

1) $P < 0.05$ vs before treatment

2.4 不良反应

两组用药后 BMI 无明显变化 ($P > 0.05$), 丙氨酸转氨酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 均在正常范围内波动且差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

青春期、生育期妇女的生理功能主要是由雌孕激素共同调节的结果。绝经后雌孕激素下降, 所以

表3 两组用药前后血脂的变化

Table 3 The changes of blood lipids and lipoproteins before and after the treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	c_{TC} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	c_{TG} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$c_{\text{HDL-C}}$ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$c_{\text{LDL-C}}$ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$\rho_{\text{LP(a)}}$ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ρ_{ApoA} ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ρ_{ApoB} ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
A BT	48	5.23 ± 0.76	1.37 ± 0.05	1.20 ± 0.27	2.73 ± 0.56	0.12 ± 0.08	1.20 ± 0.20	0.88 ± 0.16
A AT	48	5.21 ± 0.80	1.40 ± 0.57	1.22 ± 0.26	2.69 ± 0.55	0.14 ± 0.06	1.21 ± 0.21	0.90 ± 0.15
B BT	40	5.24 ± 0.83	1.35 ± 0.53	1.21 ± 0.31	2.88 ± 0.49	0.11 ± 0.09	1.21 ± 0.18	0.91 ± 0.15
B AT	40	5.01 ± 0.85	1.78 ± 0.86	1.48 ± 0.35	2.21 ± 0.95	0.13 ± 0.11	1.52 ± 0.30	1.07 ± 0.28

表4 两组用药后不良反应观察

Table 4 The side effects of the treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	x_{BMI} ¹⁾ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	c_{ALT} ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	c_{BUN} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	c_{Cr} ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
A BT	48	23.2 ± 1.4	31 ± 3	4.9 ± 0.4	78 ± 5
A AT	48	24.0 ± 1.3	30 ± 3	4.8 ± 0.4	77 ± 5
B BT	40	23.4 ± 1.4	31 ± 4	4.9 ± 0.3	78 ± 5
B AT	40	23.9 ± 1.5	32 ± 4	4.9 ± 0.6	79 ± 5

1) x_{BMI} : quantity symbol for body mass index

绝经后骨质疏松的发生可能不仅与雌激素减少有关, 已有研究发现孕激素与绝经后骨质疏松症的发生与发展有联系, 孕激素可以促进骨形成, 防止骨丢失^[4, 5], 关于其作用机制, 有人发现人胚成骨细胞内存在孕激素受体 (PR), 孕激素与成骨细胞上 PR 结合, 刺激成骨细胞增生和分化, 增加胰岛素样生长因子及骨钙素的表达, 且在一定范围内具浓度依赖性, 从而使骨量增加^[6, 7]。骨钙素是一富含 γ -羧基谷氨酸的蛋白质, 由成骨细胞生成, 血清中含量直接反映骨转化中成骨的情况, Pyr 是 I 型胶原纤维间连接物, 仅存在于骨和软骨中, 而软骨代谢非常缓慢, 只有在骨吸收溶解时才被释放入血, 以原形直接经肾脏排出, 是特异性反映骨吸收的敏感指标, 且不受饮食因素的影响。本研究结果提示

每日口服 MPA 10 mg: ①能有效缓解更年期症状, 对肝、肾功能没有损害, BMI 不发生改变, 安全有效。②A 组 BGP 升高, 而 B 组 Pyr/Cr 比值降低, 这与目前研究认为雌孕激素通过多种途径参与骨代谢, 主要表现为雌孕激素抑制骨吸收, 孕激素促进骨形成的观点一致。③绝经后因骨的年丢失率平均为 0.25% ~ 3%, 本试验历时 6 个月, 两组 BMSD 值均稍增高, 说明绝经后骨量减少趋势得到阻止且有增加趋势。④TC 水平与冠心病发生率和死亡率明显正相关, 当 TC 高于 5.20 mmol/L 时, 更为明显, 高 TG, 特别是伴 HDL-C 降低时, 对冠心病的发生与发展有重要意义^[8]。本试验用药前 TC 平均值已达到此水平, 提示绝经后妇女是心血管疾病的高危人群。CE 使 TC、LDL-C 降低, 使 TG、HDL-C

升高、与文献^[8]一致。Lp(a)是动脉粥样硬化的危险因素,两组Lp(a)均升高,但在正常范围内,这与王子莲等^[9]报道绝经后妇女Lp(a)水平升高相矛盾,这也可能因研究对象的绝经年限、受试对象生活方式不同所致。ApoA是HDL-C的主要载脂蛋白,ApoB是LDL-C的载脂蛋白,它们的生成率与血中HDL、LDL的水平成正相关。这些结果提示CE对血脂的代谢有多重影响,就总体而言使血脂构成变化有利于心血管系统。MPA组血脂构成无明显变化,这与一般认为:19碳类固醇对血脂有一定影响,而21碳孕酮衍生物如MPA对血脂无明显影响相一致。

综合本试验结果:单纯采用MPA能有效缓解更年期症状,促进骨形成,增加骨量,对血脂代谢无明显影响,故可以单独用作更年期激素补充治疗,为绝经后妇女,特别是禁忌使用ERT的妇女提供了有效的HRT方案。本试验为期6个月,时间尚短,对孕激素的作用还需进行大规模、双盲、随机和长期的临床试验及基础研究,以进一步验证其有效性、安全性和详细作用机制。

参考文献:

- [1] McNeely S G Jr, Schinfeld J S, Stovall T G, *et al.* Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 1991, 34(3): 253.
- [2] 任芸芸, 朱关珍. 孕激素对绝经后妇女骨质代谢的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 1995, 30(3): 135.
- [3] 郝秋芳, 张香云. 孕酮对绝经后妇女骨代谢的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 1997, 3(2): 75.
- [4] Yamamoto Y, Kunabayashi T, Tojo Y, *et al.* Effects of progestins on the metabolism of cancellous bone in aged oophorectomized rats[J]. *Bone*, 1998, 22(5): 533.
- [5] Prior J C. Progesterone as a bone-trophic hormone[J]. *Endocr Rev*, 1990, 11(2): 386.
- [6] 陈璐璐, 余达标, Niels T. Foged. 孕酮从基因水平调节骨钙素的合成[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(3): 190.
- [7] 陶寿淇. 血脂与冠心病[J]. *中华心血管病杂志*, 1997, 25(3): 234.
- [8] Tikkanen M J. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors[J]. *Maturitas*, 1996, 23(2): 209.
- [9] 王子莲, 庄广伦, 梅卓贤. 绝经后妇女Lp(a)的变化及与其它血脂代谢指标的关系[J]. *中山医科大学报*, 2000, 21(5): 380.

(编辑 张恩健, 张敏瑞)

(上接第62页 from page 62)

参考文献:

- [1] Wladimiroff J W. A review of the etiology, diagnostic techniques and management of IUGR, and the clinical application of Doppler in the assessment of placental blood flow[J]. *J Perinat Med*, 1991, 19(1-2): 11.
- [2] 凌萝达, 顾美礼. 头位难产[M]. 重庆: 重庆出版社, 1990. 33.
- [3] Barker D J, Gluckman P D, Godfrey K M, *et al.* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life[J]. *Lancet*, 1993, 341(8850): 938.
- [4] Lao T T, Wong W M. Placental ratio and intrauterine growth retardation[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(9): 924.
- [5] 张秀泉, 任群, 陆尧顺, 等. 胎儿宫内生长迟缓频谱波形变化[J]. *中山医科大学学报*, 1996, 17(3): 181.
- [6] Krebs C, Macara L M, Leiser R, *et al.* Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villus tree[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175(6): 1534.
- [7] 狄文, 洪素英, 严隽鸿, 等. 妊娠合并系统性红斑狼疮的胎盘病理研究[J]. *中华妇产科杂志*, 1994, 29(12): 708.
- [8] Brown H L. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, 34(1): 17.
- [9] Katsuragawa H, Rote N S, Inoue T, *et al.* Monoclonal antiphosphatidyl serine antibody reactivity against human first trimester placental trophoblasts[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(5): 1592.
- [10] Chamley L W, Duncalf A M, Mitchell M D, *et al.* Action of anticardiolipin and antibodies to β_2 -glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death[J]. *Lancet*, 1998, 352(9133): 1037.
- [11] Yamamoto T, Takahashi Y, Geshi Y, *et al.* Anti-phospholipid antibodies in preeclampsia and their binding ability for placental villus lipid fractions[J]. *J Obstet Gynecol Res*, 1996, 22(3): 275.

(编辑 张恩健)