

## 【生殖健康研究】

## 围绝经期综合征治疗和实验研究进展

余昊清, 尹春艳

(南华大学教学医院广东省第二人民医院, 广东 广州 510000)

[摘要] 女性在绝经后将度过人生中漫长的时间, 围绝经期症状常影响到她们的正常生活与工作。最传统的治疗方法为激素替代疗法, 多年来该治疗存在较大的争议。非激素类药物、中药治疗、植物替代疗法等均有一定的治疗效果。干细胞治疗围绝经期综合征实验研究中也取得一定的研究进展, 该文将对以上治疗方法的研究进展做进一步阐述。

[关键词] 围绝经期; 激素替代疗法; 中药治疗; 干细胞

doi: 10. 3969/j. issn. 1673 - 5293. 2016. 12. 040

[中图分类号] R711 [文献标识码] A [文章编号] 1673 - 5293(2016) 12 - 1549 - 03

## Progress in research on treatment and experiment for menopausal syndrome

SHE Hao-qing, YIN Chun-yan

(The Second People's Hospital of Guangdong Province, Teaching Hospital of Nanhua University, Guangdong Guangzhou 510000, China)

[Abstract] Female menopause period will last a long time in women's life, and menopausal symptoms (MPS) often affect women's normal life and work. The most traditional treatment is hormone replacement therapy (HRT), but there are some controversies on it over many years. Other treatments such as non-hormone drugs, Chinese medicine treatment, plant replacement therapy also have certain therapeutic effect. Experimental study of stem cell treatment of MPS has made some progresses. This article made a further study on the progress of treatments described above.

[Key words] perimenopausal period; hormone replacement therapy (HRT); traditional Chinese medicine treatment; stem cells

围绝经期综合征 (menopausal syndrome, MPS) 指妇女从绝经前至绝经后 1 年内, 因卵巢功能衰退、性腺轴紊乱继而出现生理及心理的改变, 以自主神经系统功能紊乱为主的症候群, 如月经紊乱、潮热、乏力、精神衰弱、抑郁症等, 年龄多发生于 45 ~ 55 岁, 给女性的生活带来了极大的困扰<sup>[1]</sup>。目前围绝经期的治疗方法以激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 最为常用, 辅以中医、黑升麻、心理治疗等, 其治疗方案各有利弊, 如何选择用药, 是治疗 MPS 的关键点。

## 1 激素替代疗法

HRT 治疗 MPS 已有数十年历史, 早已被人们普遍认知, 其原理是通过药物性激素补充体内性激素, 从而调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴, 产生规律的月经周期, 减缓因卵巢衰老带来的临床症状。与其他治疗方案相比, 被认为是治疗 MPS 最有效的治疗药物。

## 1.1 激素替代疗效

① 女性进入围绝经期后, 卵巢分泌雌二醇激素减少, 导致下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴紊乱, 出现月经周期延长、紊乱等, HRT 可使下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴恢复规律, 使月经周期规则, HRT 可改善月经周期紊乱, 减少异常出血; ② 最近的一项研究显示, Buzgov 等<sup>[2]</sup> 将 136 名 MPS 患者予以 HRT 治疗 6 月后评估潮热症状, 潮热明显减轻, HRT 对潮热的有效缓解, 许多学者认为潮热可能因卵巢功能衰退后雌激素减少, 血管内

皮强烈收缩而导致, HRT 可有效控制 MPS 潮热已是不争的事实; ③ HRT 可降低体内总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及减少胰岛素抵抗, 在冠心病、糖尿病及高血压预防上有一定作用<sup>[3]</sup>; ④ HRT 常用于预防 MPS 患者骨质疏松及骨折的发生, 随着 MPS 时间延长, 患者雌激素缺乏越严重, 骨矿含量丢失也随之加重, 是 MPS 患者骨质疏松的主要原因, 单用钙剂治疗骨质疏松的效果不佳, 与 HRT 联合治疗后可有效增加骨密度, 减少碱性磷酸酶和降钙素, 降低骨质疏松及骨折发生<sup>[4]</sup>。随着 MPS 时间延长, 患者雌激素缺乏越严重, 骨矿含量丢失也随之加重, 故雌激素缺乏是 MPS 患者骨质疏松的主要原因; ⑤ MPS 患者性激素的降低, 使尿道、阴道壁萎缩, 局部抵抗力降低, 易出现感染, 单用抗生素治疗效果不佳, HRT 能有效改善尿道、阴道壁萎缩, 减少感染并缓解性交困难, 能改善中年女性的生活质量<sup>[5]</sup>。

## 1.2 激素替代疗法治疗风险

临床应用 HRT 治疗 MPS 虽有多年, 治疗效果得到许多医生和患者的认可, 但不少女性因对 HRT 的风险担忧, 而拒绝使用。主要表现为乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等风险, 其对心血管疾病的预防作用近几年争议不断。HRT 治疗后增加妇女乳腺癌风险已有许多报道, Adam Lundqvist 在欧洲女性乳腺癌高危因素的文献综述和荟萃分析中发现, 乳腺癌占欧洲女性癌症发病率的 28.8%, 而激素替代疗法是乳腺癌高危因素之一<sup>[6]</sup>。同时, Allen 等在 2010 年研究发现长期单独

[收稿日期] 2016 - 12 - 30

[作者简介] 余昊清 (1988 -), 女, 在读硕士研究生, 主要从事妇产科内分泌研究。

[通讯作者] 尹春艳, 主任医师。

使用雌激素治疗 MPS 后,子宫内膜细胞的有丝分裂增加,内膜细胞长期为增殖后期,易出现增生过渡或异常增生,其子宫内膜癌风险增加。另外,最新研究中, Li K 等<sup>[7]</sup>对 20 万欧洲妇女进行前瞻性调查卵巢癌中发现,在围绝经期持续较长时间使用 HRT 将增加卵巢癌的风险。雌激素对心血管疾病预防的最新研究报道发现, HRT 作为心血管疾病一级和二级预防用药并没有任何好处,而且会增加中风及静脉血栓栓塞的风险。建议患者使用年龄不宜超过 60 岁及使用时间不宜超过 5 年<sup>[8]</sup>。

因此,2014 年欧洲围绝经期协会声明,对于已知有乳腺癌、子宫内膜癌、静脉血栓栓塞等患者,应根据病情来制定是否应用 HRT 或个体治疗方案,在围绝经不超过 10 年、60 岁以下的患者使用 HRT 才能获益最大,风险最小<sup>[9]</sup>。

## 2 非激素类治疗

在过去的 10 年里,人们对雌激素治疗 MPS 的热情逐渐减少,一些症状轻、不愿使用或不能使用 HRT 治疗的患者考虑使用非激素类药物。此类药物临床上常用药物有 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、 $\alpha$ 受体阻断剂、5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SSNRI)等。SSRI 和 SSNRI 副作用较小,费用也较为实惠。Handley AP 在近期系统回顾中发现, SSRI 和 SSNRI 治疗 MPS 妇女 1 周后,可减少 65% 的潮热。但西酞普兰、帕罗西汀可有胃肠道等不适,突然停药易出现失眠、焦虑等<sup>[10]</sup>。此外,  $\alpha$ -受体阻断剂药物也可通过阻断下丘脑及延髓的中枢突触后膜  $\alpha_2$  受体,减少中枢交感神经冲动传出,抑制外周交感神经活动,起到缓解潮热,减轻焦虑的作用。但 SSRI 或可乐定、加巴喷丁等的治疗效果普遍性是有限的,上述药物对大多数女性来说并非最佳选择,疗效也均低于 HRT,同时,服用大剂量药物也可导致食欲下降、焦虑、便秘、口干、恶心和干燥、失眠、焦虑、激动或嗜睡等一系列神经精神症状。

## 3 中医治疗

中医认为肾脏是人的先天之本,是维持人生长发育和生殖的重要脏器,妇女绝经前后期的肾气逐渐衰弱,使肾脏阴阳失衡,继而出现潮热、出汗、头晕等症状,可牵扯到心、肝、脾、肺,而出现烦躁、失眠等症状。中医治疗上主张标本兼顾和整体调节,治疗手段有中药、针灸、按摩等,补肾是 MPS 治疗的基本原则。2015 年陈继明在坤泰胶囊治疗围绝经期综合征中发现,坤泰胶囊治疗患者后,患者不仅潮热缓解,且失眠、头痛、性交痛也减轻,生活质量较前改善。针灸是刺激人体特定的穴位,起到滋阴补肾、阴阳平衡的作用来进行治疗,具有经济、效率高、副作用小的优势。2015 年口锁堂的针药结合治疗更年期综合征临床研究发现,通过针药结合治疗 MPS 患者后,改善了患者血管舒缩、性交痛等症状,其 KUPPERMAN 评分指数均明显下降,总体有效率达 92.50%。中医对于 MPS 治疗有一定的疗效,但研究时间较短,多数研究停留在

临床疗效观察上,对 MPS 病因、分型上也无统一标准,争议较大,暂无明显高效的中医治疗方案,长远疗效不明确等弊端,使中医治疗不利于广泛推广。

## 4 传统植物药治疗

近年来,欧美国家对于植物药治疗 MPS 的疗效较为关注,此治疗最为常见的为黑升麻和异黄酮。黑升麻被印第安人发现可改善患者潮热、失眠等植物神经紊乱症状。在 BAI WP 的研究中,将黑升麻与 HRT 对照治疗患者后,发现患者潮热、出汗、失眠方面无明显差异,均可有效改善患者症状。最新研究发现黑升麻治疗后,患者体内血清促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇无明显改变,认为黑升麻对 MPS 治疗不是通过类性激素起作用,可能对乳房及子宫、卵巢不会有癌变风险,与 HRT 相比风险更小,认为是安全、有效的植物制剂<sup>[11]</sup>。在欧美国家应用黑升麻已较为普遍,英国药品局曾报道每年约有 900 万人购买黑升麻治疗 MPS,但其副作用胃肠道症状及急性肝损伤也开始被关注,近几年少数患者服用不同制剂黑升麻药物后,出现肝脏大面积坏死或急性肝衰竭,但损伤机制不明,如何有效避免其副作用仍需继续研究<sup>[12]</sup>。

异黄酮在豆类食物及三叶草中含量较多,具有类雌激素作用。有研究发现,异黄酮食用 6 周后可略微改善 MPS 潮热症状,减轻骨质疏松,降低血清中低密度脂蛋白及胆固醇<sup>[13]</sup>,但最新许多学者认为异黄酮能否改善 MPS 症状提出质疑。因不同产品及剂型不同,临床疗效难以评估,使其不利于更深入的研究。

## 5 干细胞治疗实验研究进展

干细胞是机体内一类具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞群体,过去十几年里,人们对干细胞的研究越来越深入,已广泛用于治疗白血病、血管疾病、神经障碍等多种疾病。近几年新的研究发现,干细胞在改善卵巢功能方面也有治疗潜力,可分化为卵母细胞,也可定向分化为生殖细胞,另外,也有研究发现干细胞注入鼠体内后,可增加鼠卵巢内卵泡数目,减少颗粒细胞凋亡,提高卵巢储备功能,为其应用于妇科衰老性疾病的的治疗奠定了理论基础。

有研究者等将人体子宫内膜干细胞注入小鼠体内后,发现干细胞在小鼠卵巢中至少能存活 14 天,镜下观察卵泡数目增加,血清中抑制素 B(inhibin B, INHB)、抑制素  $\alpha/\beta$  也有高水平表达,卵巢功能有所改善<sup>[14]</sup>。在对于干细胞治疗卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)研究中有新的进展,临床上 MPS 与卵巢早衰症状相似,均因卵巢萎缩后体内雌激素水平降低,出现类似的临床症状,治疗方案也近似。改为 Sun 等<sup>[15]</sup>用脂肪干细胞治疗 POF 造模小鼠后,卵巢内卵泡数目不仅增加,而且颗粒细胞凋亡减少。2011 年 Molla MD 在研究中用环磷酸胺将小鼠造模至卵巢早衰,将脂肪干细胞注入小鼠体内后,发现干细胞可改善卵巢受损组织结构和功能,减少卵巢内细胞的凋亡。另外,2015 年胡佳佳的人脐带间充质干

细胞移植对围绝经期大鼠 INHB 和抗苗勒激素( anti-mullerian hormone AMH) 的影响研究中发现 将脐带间充质干细胞移植于自然衰老的围绝经期 SD 大鼠 14d 后 大鼠血清中雌激素、孕激素、血清抑制素、AMH 均明显上升 并且大鼠卵巢巢数目增多 有效改善围绝经期大鼠的卵巢功能。2011 年王波的骨髓间充质干细胞在大鼠围绝经期综合征治疗中的应用研究中发现 将骨髓间充质干细胞( mesenchymal stem cells ,MSCs) 与雌激素分别治疗自然衰老的围绝经期 SD 大鼠后 治疗后 1 个月及 3 个月检测 AMH ,MSCs 组的 AMH 值明显均高于空白组 而雌激素组卵巢储备功能下降。表明 MSCs 在治疗围绝经期大鼠具有一定的作用。未来将干细胞用于治疗 MPS 或许能成为 MPS 更安全有效的治疗新方法。干细胞改善卵巢功能的实验研究中虽有较大的进展 但其能否有效的分布、恶变的检测、安全的扩张、最佳的细胞来源、应用方法都是未来研究中亟待需要解决的问题。

围绝经期是女性必经时期 在欧洲国家 90% 以上围绝经期妇女受着 MPS 症状困扰 影响了女性中晚年的生活 其治疗方法受到越来越多的人关注。HRT 在临床疗效中最为有效 控制潮热、月经周期紊乱等症状效果显著 但潜在风险较多 成为许多女性拒绝使用的主要原因。中药治疗虽有一定的效果 但具体原理不清 治疗时间及方法上也较为繁琐 给患者带来的不便让中医治疗难以推广。黑升麻治疗 MPS 在国外曾有较好的推广 但少数病例出现严重肝功能损伤 不易预防。以上的多种治疗方案 虽都有一定的疗效 但方案都存在弊端 医生及患者都渴望寻求更好的治疗方案 干细胞治疗 MPS 也许是新的治疗方向 在干细胞应用于改善卵巢功能的基础实验研究上有较大的突破 多项研究发现干细胞可以到达大鼠卵巢 增加卵泡数目及成熟卵泡增多、FSH 降低 雌激素增多等证据表明 干细胞能有效改善动物卵巢储备功能 为临床治疗 MPS 探出一条新的思路 但其具体机理尚未清晰 成为将来应用于人体治疗一大瓶颈 目前仍需更多的实验研究来进一步探讨干细胞的机制。

## [参考文献]

- [1] Lisabeth L , Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy [J]. *Lancet Neurol* 2012 ,11( 1) : 82-91.
- [2] Buzgová R ,Kanioková J. The influence of hormone replacement therapy on the quality of life of women in menopause [J]. *Ceska Gynkol* ,2013 ,78( 5) : 420-426.
- [3] Valdiviezo C ,Lawson S ,Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013 ,20( 2) : 148-155.
- [4] Gambacciani M ,Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis [J]. *Prz Menopauzalny* , 2014 ,13( 4) : 213-220.
- [5] Robinson D ,Toozs-Hobson P ,Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract [J]. *Menopause Int* 2013 ,19( 4) : 155-162.
- [6] Lundqvist A , Andersson E , Ahlberg I , et al. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Public Health* 2016 , 26( 5) : 804-813.
- [7] Li K ,Hüsing A ,Fortner R T , et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study [J]. *Br J Cancer* 2015 ,112( 7) : 1257-1265.
- [8] Boardman H M ,Hartley L ,Eisinga A , et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ( 3) : CD002229.
- [9] Eisenberger A ,Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 ,142: 76-82.
- [10] Handley A P ,Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRI in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review [J]. *J Am Assoc Nurse Pract* 2015 ,27( 1) : 54-61.
- [11] Wuttke W ,Jarry H ,Haunschild J , et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: black cohosh ( Cimicifuga or Actaea racemosa) [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014 ,139: 302-310.
- [12] Enbom E T ,Le M D ,Oesterich L , et al. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh ( Cimicifuga racemosa) : histological immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation [J]. *Exp Mol Pathol* , 2014 ,96( 3) : 279-283.
- [13] Liu T ,Huang Y ,Zhang J , et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model [J]. *Stem Cells Dev* 2014 ,23( 13) : 1548-1557.
- [14] Wang S ,Yu L ,Sun M , et al. The therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice premature ovarian failure [J]. *Biomed Res Int* 2013 ,2013: 690491.
- [15] Sun M ,Wang S ,Li Y , et al. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure [J]. *Stem Cell Res Ther* 2013 ,4( 4) : 80.

[专业责任编辑: 游 川]

( 上接 1519 页)

- [2] Ranasinghe J S ,Bimbach D J. Progress in analgesia for labor: focus on neuraxial blocks [J]. *Int J Womens Health* 2010 ,1: 31-43.
- [3] 岳红丽 ,韩如泉 ,李彦平 等. 罗哌卡因 - 芬太尼用于硬膜外和腰 - 硬联合阻滞分娩镇痛效果及安全性 [J]. *临床麻醉学杂志* 2010 ,26( 8) : 657-660.
- [4] 朱海颖. 椎管内麻醉无痛分娩对新生儿的远期影响分析 [J]. *中国社区医师* 2015 ,31( 18) : 35-36.
- [5] 范莉君 ,成芳 ,张希. 腰硬联合麻醉在分娩镇痛中的临床应用 [J]. *新疆医科大学学报* 2009 ,32( 2) : 199-200.
- [6] Campbell D C ,Tran T. Conversion of epidural labour analgesia to epidural anesthesia for intrapartum cesarean delivery [J]. *Can J*

Anesth 2009 ,56( 1) : 19-26.

- [7] 赖瑶纯 ,黄树彬 ,郭晓瑛 等. 无痛分娩在产科的应用研究 [J]. *湖南师范大学学报( 医学版)* 2015 ,12( 5) : 132-133.
- [8] Arendt K W ,Segal B S. The association between epidural labor analgesia and maternal fever [J]. *Clin Perinatol* ,2013 ,40( 3) : 385-398.
- [9] de Orange F A ,Passini R Jr ,Amorim M M , et al. Combined spinal and epidural anaesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial [J]. *Br J Anaesth* 2011 , 107( 5) : 762-768.

[专业责任编辑: 韩 葵]