

激素替代疗法对围绝经期综合征合并肥胖症患者血脂水平的影响

焦宏伟

(海南省干部疗养院 内三科, 海南 海口 571100)

【摘要】目的:探讨激素替代疗法对围绝经期综合征合并肥胖症患者血脂水平的影响。**方法:**选取2013年9月至2017年5月海南省干部疗养院就诊的围绝经期肥胖症患者186例作为研究对象。随机分为对照组86例和观察组100例,对照组给予利维爱治疗,观察组给予戊酸雌二醇治疗,2组均加服安宫黄体酮,连续治疗观察4个月。比较分析治疗前后的体质指数(body mass index, BMI)、血脂水平、疗效和不良反应发生情况。**结果:**治疗第4个月,2组BMI与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前后,总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组TC、TG与LDL-C水平明显降低, HDL-C水平明显升高,与治疗前比较,差异均有统计学意义($t=5.692, 5.114, 4.295, 3.528, P=0.014, 0.019, 0.024, 0.035$);观察组治疗后与对照组治疗后的TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异均有统计学意义($t=5.014, 5.001, 4.013, 4.128, P=0.020, 0.021, 0.028, 0.025$)。治疗后观察组总有效率为98.0%,显著高于对照组90.7%,差异有统计学意义($\chi^2=4.846, P=0.028$)。治疗期间2组的主要不良反应为乳房胀痛、乳房包块、肝功能异常、下肢水肿等,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**对于围绝经期综合征合并肥胖症患者,激素替代疗法能够调节机体血脂水平,提高治疗效果,且不加重肥胖症,安全性好,有很好的应用价值。

【关键词】激素替代疗法;围绝经期;肥胖症;血脂

【中图分类号】R984

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)03-0074-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.017

Effects of hormone replacement therapy on blood lipid levels in perimenopausal women with obesity

JIAO Hong-wei

(Third Department of Internal Medicine, Cadre Sanatorium of Hainan, Hainan Haikou 571100, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of hormone replacement therapy on blood lipid levels in perimenopausal women with obesity. **Methods:** Totally 186 cases of perimenopausal obesity were selected from September 2013 to May 2017 in Cadre Sanatorium of Hainan. They were randomly divided into control group (86 cases) and observation group (100 cases). The control group was treated with livial, while the observation group was treated with estradiol valerate. Both the two groups were combined with medroxyprogesterone, and continuously treat for 4 months. The body mass index (BMI), blood lipid levels, efficacy and adverse drug reactions were compared and analyzed before and after treatment. **Results:** There was no significant difference in BMI between the two groups in the 4th months of treatment ($P>0.05$). There were no significant differences in total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels before and after treatment in the control group ($P>0.05$). After treatment, the levels of TC, TG, and LDL-C were significantly decreased, and the level of HDL-C was significantly increased, both the differences were significant compared with before ($t=5.692, 5.114, 4.295, 3.528, P=0.014, 0.019, 0.024, 0.035$); the levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($t=5.014, 5.001, 4.013, 4.128, P=0.020, 0.021, 0.028, 0.025$). After treatment, the total effective rate of the observation group was 98.0%, which was significantly higher than that of the control group 90.7% ($\chi^2=4.846, P<0.05$). The main adverse drug reactions of the two groups were breast distending pain, breast mass, abnormal liver function, lower limb edema, etc. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** For perimenopausal syndrome patients with obesity, hormone replacement therapy can regulate blood lipid levels, improve the therapeutic effect, and do not aggravate obesity. It is safe, and has a good application value.

【Key words】 hormone replacement therapy; perimenopausal; obesity; blood lipid

[收稿日期] 2018-05-19

[作者简介] 焦宏伟,男,副主任医师;研究方向:糖尿病;Tel:18189821169;E-mail:jiaohongw1169@163.com

围绝经期是指妇女由性成熟期过渡到老年期的一个重要时期,围绝经期综合征在临床上表现为血压升高、心悸失眠、烦躁易怒、月经紊乱、潮热汗出等症状,主要是由于卵巢功能逐渐衰退,引起性激素减少、下丘脑-垂体-卵巢轴(性腺轴)平衡失调而容易出现心理、躯体、精神症状^[1-5]。围绝经期也为妇女血脂水平急剧上升的阶段,且往往合并脂代谢紊乱。研究显示围绝经期妇女的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)与低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平上升明显,其中高甘油三酯血症的发生率最高^[6-7];并且随着年龄的增长,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)异常的发生率也在逐渐增加^[8]。激素替代疗法为围绝经期综合征的主要治疗方法,同时也有很好的降血脂作用。然而有调查显示,激素替代疗法的长期应用可造成体质量增加、乳房胀痛、阴道出血等不良反应^[9-10]。因此,对于本身已经患有肥胖症的围绝经期综合征妇女,激素替代疗法的应用是否安全、可接受,值得进一步观察研究^[11]。本研究旨在探索激素替代疗法对围绝经期综合征合并肥胖症患者血脂水平的影响,为临床治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2013年9月至2017年5月海南省干部疗养院(以下简称我院)就诊的围绝经期综合征合并肥胖症患者作为研究对象。采用随机数字表法,将纳入研究的患者186例随机分为对照组和观察组。其中对照组86例,观察组100例。2组患者在文化程度、年龄、病程等方面比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 ①纳入标准:签订知情同意书;症状符合围绝经期综合征的诊断标准;体质质量指数(body mass index, BMI)为 $25.0 \sim 30.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。②排除标准:研究开始前3个月内月经周期规则;具有放化疗史或正在接受放化疗者;长期吸烟、酗酒者。本次研究取得我院伦理委员会批准。

1.2.2 治疗方法 对照组给予利维爱治疗(生产厂家:南京欧加农制药有限公司,规格:2.5 mg,批准文号:国药准字H20051085),每次1.25 mg,每日1次。观察组给予戊酸雌二醇治疗(生产厂家:拜耳医药保健有限公司,规格:1 mg,批准文号:国药准字J20130009),每次0.5 mg,每日1次。2组在服用药物至12 d时,加服安宫黄体酮(生产厂家:浙江仙琚制药股份有限公司,规格:2 mg,批准文号:国药准字H33020715),每次6 mg,每日1次。2组均连续治疗观察4个月。

1.2.3 观察指标 ①BMI:在治疗第1、2、4个月测量。②血脂测定:治疗前后均空腹抽取静脉血检测TC、TG、LDL-C和HDL-C等。③疗效:根据围绝经期症状评分(Kupperman改良评分法)进行判定,显效为Kupperman评分减少 $\geq 80\%$,有效为Kupperman评分减少 $\geq 50\%$,无效为没有达到以上标准或症状加重。总有效率($\%$)=(显效+有效)例数/组内总例数 $\times 100.0\%$ 。④不良反应发生情况。

1.3 统计分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计数资料用频数或率描述,采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 2组围绝经期综合征合并肥胖症患者一般情况比较

组别	年龄(岁)	体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)	文化程度(例)		
				小学及其以下	中学	大学
观察组($n=100$)	51.32 ± 3.11	27.49 ± 2.19	1.53 ± 0.78	22	50	28
对照组($n=86$)	50.19 ± 4.88	27.10 ± 3.48	1.59 ± 0.24	18	50	18
t/χ^2 值	0.822	0.324	0.183		1.529	
P 值	0.198	0.573	0.744		0.466	

2 结果

2.1 治疗前后2组患者BMI比较

治疗第4个月, 2组BMI与本组治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后的第1、2、4个月, 2组间BMI比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表2。

2.2 治疗前后2组患者血脂水平比较

对照组治疗前后, TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组TC、TG与LDL-C水平明显降低, HDL-C水平明显升高, 与治疗前比较, 差异均有统计学

意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后与对照组治疗后的TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

2.3 治疗后观察组与对照组的总有效率比较

治疗后观察组与对照组的总有效率分别为98.0%和90.7%, 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.4 治疗后2组患者不良反应发生情况比较

治疗期间2组的主要不良反应为乳房胀痛、乳房包块、肝功能异常、下肢水肿等, 组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表2 2组治疗不同时间点的BMI比较($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗第1个月	治疗第2个月	治疗第4个月
观察组($n=100$)	27.49 ± 2.19	27.49 ± 2.44	28.01 ± 3.19	27.89 ± 2.87 ^a
对照组($n=86$)	27.10 ± 3.48	28.09 ± 3.18	27.99 ± 2.74	28.07 ± 3.11 ^a
t 值	0.324	0.563	0.013	0.211
P 值	0.573	0.298	0.924	0.718

注:与治疗前比较, ^a $P > 0.05$

表3 治疗前后2组患者血脂水平比较($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组($n=100$)				
治疗前	5.79 ± 0.78	1.65 ± 0.22	3.82 ± 0.24	1.50 ± 0.42
治疗后	5.56 ± 0.55 ^a	1.54 ± 0.52 ^b	3.70 ± 0.55 ^c	1.60 ± 0.32 ^d
t 值	5.692	5.114	4.295	3.528
P 值	0.014	0.019	0.024	0.035
对照组($n=86$)				
治疗前	5.80 ± 0.42	1.66 ± 0.42	3.82 ± 0.62	1.50 ± 0.67
治疗后	5.77 ± 0.94	1.64 ± 0.78	3.78 ± 0.81	1.53 ± 0.42
t 值	0.357	0.513	2.000	1.111
P 值	0.376	0.398	0.052	0.149

注:观察组治疗后与对照组治疗后比较^{a-d} $t=5.014, 5.001, 4.013, 4.128$, ^{a-d} $P=0.020, 0.021, 0.028, 0.025$

表4 治疗后2组患者总有效率比较

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组($n=100$)	90	8	2	98.0 ^a
对照组($n=86$)	66	12	8	90.7

注:与对照组比较, $\chi^2=4.846$, ^a $P=0.028$

表5 治疗后2组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	乳房胀痛	乳房包块	肝功能异常	下肢水肿
观察组($n=100$)	2(2.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)
对照组($n=86$)	1(1.2)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
χ^2 值	0.204	0.512	0.001	0.865
P 值	0.652	0.474	1.000	0.352

3 讨论

围绝经期综合征是困扰绝妇女的常见病之一,在临床上可出现一系列精神和躯体症状。虽然部分患者能通过神经-内分泌的自我调节达到新的平衡而无自觉症状,但是多数患者由于体内雌激素水平急剧下降,可引起血压升高、心悸失眠、烦躁易怒等症状^[12-13]。

激素替代治疗是目前临床中用于围绝经期综合征治疗的主要方法,其中雌、孕激素合用是最常采用的疗法^[14]。特别是序贯用药能够模拟正常的月经周期,对患者的身心状态影响比较小。不过也有部分研究认为应用该方法可致患者肥胖,所以对该治疗方法的选择比较谨慎^[15-16]。本研究结果显示,治疗后第4个月,2组BMI与本组治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明激素替代疗法对患者的肥胖状况无显著影响。

女性围绝经期和绝经后期多表现为血脂代谢紊乱。有研究显示,自然绝经和未绝经女性相比,TC没有显著变化,HDL-C显著下降,LDL-C、TG显著上升^[17]。定量分析显示,与基线相比,绝经后1年女性TC平均上升 $25\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,LDL-C上升 $20\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,而TG和HDL-C的变化幅度不明显^[18]。其原因主要在于雌激素具有调控血脂代谢的作用,随着性激素水平的下降,从而导致血脂代谢的紊乱。激素替代治疗的原理为补充患者性激素,让患者保持相对健康的生理状态。有研究表明雌激素能够介入血浆TC代谢,对TC下降及排泄有促进作用,能够降低血浆TC含量^[19-20]。本研究结果显示,治疗后观察组的HDL-C水平显著增加,TC、TG与LDL-C水平显著降低,表明戊酸雌二醇对血脂代谢的调节能力更佳。还有研究表明雌激素替代疗法不但可明显改善围绝经期综合征各种症状,缓解血脂紊乱与血脂谱,还可进一步对心血管起到有效保护作用^[21]。

由于围绝经期综合征患者的卵巢功能下降,体内雌激素含量下降,导致体内能量过剩,引起患者超重或肥胖,因此患者需要通过补充一定剂量的激素,让生理保持平衡^[22]。本次研究结果提示,治疗后2组的治疗有效率均比较高,且观察组优于对照组,说明选择不同药物的激素替代疗法,均对围绝经期综合征有确切疗效,而应用戊酸雌二醇的效果

更好。有报道指出激素替代疗法会产生乳房胀痛、阴道出血、子宫内膜癌、血栓等不良反应^[23]。本次研究结果提示,2组不良反应发生率均较低,主要为乳房胀痛、乳房包块、肝功能异常、下肢水肿等,说明选择不同药物的激素替代疗法安全性均较好。但在应用激素替代疗法时需要把握明确指征,尽量从绝经早期开始用药,而且要从低剂量开始,并定时进行体检^[24]。

综上,激素替代疗法在围绝经期女性肥胖症患者中的应用能调节机体血脂平衡,提高治疗效果,且不加重肥胖症,安全性好,有很好的应用价值。

【参考文献】

- [1] Gao L, Wu X, Liu X, et al. Awareness of hormone replacement therapy in medical care personnel in Jiaying, China: a questionnaire survey[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(4): 332-335.
- [2] 木尼拉·吾拉木, 依沙来提·司马义. 绝经对女性血脂水平的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(19): 2957-2958.
- [3] Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group[J]. *J Midlife Health*, 2017, 8(2): 51-54.
- [4] Studd J. HRT should be considered as first line therapy for perimenopausal depression; for estrogens are the first line treatment for perimenopausal women[J]. *BJOG*, 2016, 123(6): 1011.
- [5] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理血脂异常管理共识专家组. 绝经后早期乳腺癌患者血脂异常管理的中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(1): 72-77.
- [6] Fait T. Transdermal estrogen spray in therapy of postmenopausal syndrome[J]. *Ceska Gynekol*, 2016, 81(1): 77-80.
- [7] Allais G, Chiarle G, Bergandi F, et al. Migraine in perimenopausal women[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(Suppl): S79-S83.
- [8] Isayeva G S. The state of coronary arteries in perimenopausal women with chest pain[J]. *J Clin Med Res*, 2014, 6(6): 451-455.
- [9] 李莉, 张洋, 金云峰, 等. 雌二醇屈螺酮与替勃龙对女性绝经后症状的临床疗效对比分析[J]. *中国性科学*, 2017, 26(2): 59-62.
- [10] Li Y, Zheng H, Zheng Q, et al. Use acupuncture to relieve perimenopausal syndrome: study protocol of a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15: 198.
- [11] Feldman R A, O'Neill K, Butts S F, et al. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(1): 276-281.
- [12] 何颖, 王红, 路海平. 地屈孕酮对更年期综合征妇女的治疗效果及对性激素与血脂水平的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(5): 294-296.

- [13] Xing X, Su L, Asare P F, et al. Danzhi Qing'e (DZQE) activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in a rat model of perimenopausal hyperlipidaemia [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101 (11):1406-1417.
- [14] 张佩雪, 王以新, 冯妍, 等. 替勃龙联合他汀类药物对围绝经期血脂异常女性脂质代谢影响的研究进展[J]. *中国医药*, 2017, 12(6):954-957.
- [15] Gregorio-Arenas E, Ruiz-Cabello P, Camiletti-Moirón D, et al. The associations between physical fitness and cardiometabolic risk and body-size phenotypes in perimenopausal women [J]. *Maturitas*, 2016, 92(10):162-167.
- [16] 姚德厚, 贾小兵, 姚宝清, 等. 雌激素对去卵巢糖尿病缺血性心脏病大鼠代谢的影响[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(7):653-655.
- [17] Oudghiri D E, Ruiz-Cabello P, Camiletti-Moirón D, et al. Influence of weight status on physical and mental health in Moroccan perimenopausal women [J]. *Pan Afr Med J*, 2016, 23(3):153.
- [18] Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Association of free testosterone and sex hormone binding globulin with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis but not blood pressure in hypertensive perimenopausal women [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(3):521-528.
- [19] 龚强, 郝国贞, 傅向华. 绝经后女性雌激素与冠状动脉微血管病变的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(z1):96-97.
- [20] Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life [J]. *Metabolism*, 2016, 65(5):776-782.
- [21] 杨宁. 绝经对妇女血脂水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(6):1238-1240.
- [22] Latiff L A, Parhizkar S, Dollah M A, et al. Alternative supplement for enhancement of reproductive health and metabolic profile among perimenopausal women; a novel role of *Nigella sativa* [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(12):980-985.
- [23] 刘颖, 孙洁, 杨珺, 等. 替勃龙或雌孕激素治疗对绝经后妇女血脂及血清同型半胱氨酸水平的影响[J]. *中日友好医院学报*, 2017, 31(3):142-144.
- [24] Kim S, Ko Y, Yi G. Role of social determinants and lifestyle on women's metabolic risk during the perimenopausal transition: results from a cohort study [J]. *Menopause*, 2016, 23(4):403-409.

(本文编辑:许媛媛)

(上接第52页)

8 讨论

截至目前,这是全球首部基于伏立康唑个体化用药的临床指南。与现有国内外伏立康唑治疗药物监测指南相比,本部指南拥有以下区别和优势:①我们建议所有使用伏立康唑的患者接受血药浓度监测,而对于某些特定类型的患者,我们强烈推荐其接受血药浓度监测。其中, *CYP2C19* 基因型突变患者和肝功能不全患者在本部指南首次被推荐;②当给予伏立康唑负荷剂量时,相比于其他指南,我们建议了一个更早的首次监测时机,使得剂量调整更为及时,进而改善患者的有效性和安全性;③我们基于一篇最新的系统评价推荐了一个更低的伏立康唑目标血药谷浓度下限;④我们阐述了重复监测血药浓度的时机和经验调整伏立康唑给药剂量的方法;⑤对于药物相互作用部分,我们的推荐意见更为具体;⑥本部指南范围相比于目前伏立康唑治疗药物监测指南更为宽泛,除了血药浓度监测和药物相互作用外,还包括了特殊患者用药、用药安全和超适应证用药;⑦在分析安全性结局指标时,我们

重点突出了亚洲人种的数据,使得该指南更适合亚洲患者使用;⑧本部指南遵循美国医学研究所的最新指南定义,并参照世界卫生组织指南制定手册的要求。相比于之前的指南,本部指南中 GRADE 方法运用得更科学合理。

致谢:

感谢指南指导委员会、指南共识专家组和指南制定工作组共计41名成员对指南制定的辛勤付出;感谢指南外审组对该指南提出的宝贵意见;感谢辉瑞投资有限公司对本指南制定给予一定的支持。

【参考文献】

- [1] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6):663-674.

(本文编辑:杨昕)