

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.008

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1029.016.html>

## 替勃龙和雌二醇屈螺酮替代治疗后围绝经期女性的神经体液指标及免疫功能评价

靳灵鸽, 金 婧

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京 100026)

**[摘要]** **目的:**探讨替勃龙和雌二醇屈螺酮替代治疗对围绝经期女性的神经体液指标及免疫功能的影响。**方法:**收集在本院接受治疗的围绝经期女性 180 例, 随机分为替勃龙组、雌二醇屈螺酮组各 90 例, 分别接受替勃龙、雌二醇屈螺酮替代治疗, 持续 6 个月。对比两组研究对象治疗前后血清中神经体液指标、免疫功能指标含量的差异。**结果:**治疗前, 两组血清中神经体液指标、免疫指标水平的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 6 月后, 两组血清中 E2、IL-4、IL-13 的含量均较治疗前显著升高, P、T、FSH、LH、PRL、IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量均较治疗前显著降低且观察组患者血清中 E2、IL-4、IL-13 的含量均较对照组患者显著升高, P、T、FSH、LH、PRL、IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量均较对照组患者显著降低( $P<0.05$ )。**结论:**替勃龙、雌二醇屈螺酮均可用于女性围绝经期综合征的治疗, 但替勃龙在优化激素水平、均衡免疫功能方面的作用更优。

**[关键词]** 围绝经期; 替勃龙; 雌二醇屈螺酮; 神经体液指标; 免疫功能

**[中图分类号]** R271.11+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2116-04

### Effect of tibolone as well as estradiol and drospirenone replacement therapy on the neurohumoral indexes and immune function in perimenopausal women

JIN Ling-ge, JIN Jing

(Department of Gynaecology, Beijing Gynecology & Obstetrics Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100026)

[Foundation Project]: It is supported by Young and Middle-aged Backbone Training Plan of Beijing Gynecology & Obstetrics Hospital (fcyy201427).

[Author]: JIN Ling-ge (1982-), Female, M.M., Attending Physician, Tel: 13466390759, E-mail: jinlingge82@163.com.

Received: 2017-07-21 Revised: 2017-08-02

JHMC, 2017; 23(15): 2116-2119

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To explore the effect of tibolone as well as estradiol and drospirenone replacement therapy on the neurohumoral indexes and immune function in perimenopausal women. **Methods:** A total of 180 perimenopausal women who were treated in our hospital were collected and divided into the tibolone group ( $n=90$ ) as well as estradiol and drospirenone group ( $n=90$ ) by random number table. They received tibolone as well as estradiol and drospirenone replacement therapy respectively, and both therapies lasted for 6 months. The differences in serum levels of neurohumoral indexes and immune function indexes were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, differences in serum levels of neurohumoral indexes and immune function indexes were not statistically significant between the two groups ( $P>0.05$ ). After 6 months of treatment, serum E2, IL-4 and IL-13 levels of both groups of patients were significantly higher than those before treatment while P, T, FSH, LH, PRL, IFN- $\gamma$  and IL-2 levels were significantly lower than those before treatment, and serum E2, IL-4 and IL-13 levels of observation group were significantly higher than those of control group while P, T, FSH, LH, PRL, IFN- $\gamma$  and IL-2 levels were significantly lower than those of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Both tibolone and estradiol and drospirenone can be used in the treatment of women with perimenopausal syndrome, but tibolone is more effective in opti-

[基金项目] 北京妇产医院中青年学科骨干培养计划(fcyy201427)

[作者简介] 靳灵鸽(1982-), 女, 河南郑州人, 硕士, 主治医师, 电话: 13466390759, E-mail: jinlingge82@163.com。

[收稿日期] 2017-07-21 [修回日期] 2017-08-02 网络出版时间: 2017-08-10 10:29:50

mizing hormone levels and equalizing immune function.

[KEY WORDS] Perimenopause; Tibolone; Estradiol and drospirenone; Neurohumoral indexes; Immune function

中年女性卵巢功能下降,雌激素分泌量减少,导致自主神经功能紊乱并出现一系列临床表现,此期临床中被称为围绝经期<sup>[1,2]</sup>。激素补充治疗是目前围绝经期治疗的主要方法,但是具体激素种类选择存在争议。雌二醇屈螺酮是含17 $\beta$ 雌二醇(1 mg)、屈螺酮(2 mg)的复方制剂,其中17 $\beta$ 雌二醇为天然雌激素,屈螺酮为孕激素<sup>[3]</sup>。替勃龙属于组织选择性雌激素活性调节剂,也是目前围绝经期女性治疗的一线药物<sup>[4]</sup>。替勃龙、雌二醇屈螺酮治疗效果差异研究目前开展不多,使临床药物选择存在困难。本次研究分别将替勃龙、雌二醇屈螺酮替代治疗用于临床围绝经期女性的治疗,从神经体液指标、免疫功能两方面对其作用差异进行阐述。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2014年12月~2016年12月间在本院接受治疗的围绝经期女性180例作为研究对象,其本人签署知情同意书。按照随机数字表法,入组女性被分为替勃龙组、雌二醇屈螺酮组各90例。替勃龙组年龄43~56岁,体重45~67 kg;雌二醇屈螺酮组年龄44~55岁,体重46~69 kg。两组研究对象的年龄、体重分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

入组标准:(1)既往无激素应用史;(2)全程配合治疗及相关检查。排除标准:(1)伴卵巢、子宫等生殖系统手术史;(2)伴甲亢、甲减等可引起患者精神神经改变的疾病;(3)伴严重心肝肾功能不全。

### 1.2 治疗方法

替勃龙组女性接受替勃龙治疗,具体如下:替勃龙(2.5 mg/片),1片/次,1次/d,连续服药6月。

雌二醇屈螺酮组女性接受雌二醇屈螺酮治疗,具体如

下:雌二醇屈螺酮(单片含雌二醇1.0 mg、屈螺酮2 mg),1片/次,1次/d,连续服药6月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 神经体液指标 治疗前、治疗6月后,均抽取两组研究对象的空腹肘静脉血2.0 mL,抗凝处理并于25℃左右室温下静置分层,3 500 r/min离心10 min留取上清液,采用化学发光免疫法测定血清中内分泌激素的含量,包括雌二醇(E2)、孕酮(P)、睾酮(T)、促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、垂体泌乳素(PRL)。全自动微粒子化学发光免疫分析系统购自美国贝克曼公司,型号COULTER ACCESS2。

1.3.2 Th1/Th2平衡 治疗前、治疗6月后,以相同方式获得两组研究对象的空腹外周血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中Th1、Th2细胞因子的含量,包括Th1细胞因子干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白介素-2(IL-2),Th2细胞因子白介素-4(IL-4)、白介素13(IL-13)。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS24.0统计软件对数据进行分析处理,神经体液指标、Th1/Th2细胞因子属于计量资料,以均数 $\pm$ 标准差表示,组内比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用成组 $t$ 检验。统计软件选择, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经体液指标

两组治疗前血清中E2、P、T、FSH、LH、PRL的含量无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗6月后,两组患者血清中E2的含量较治疗前显著升高,P、T、FSH、LH、PRL的含量较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组患者血清中E2的含量较对照组显著升高,P、T、FSH、LH、PRL的含量较对照组显著降低( $P<0.05$ )。见表1、2。

表1 两组研究对象治疗前后血清中神经体液指标含量的比较( $n=90, \bar{x} \pm s$ )

组别	E2(pmol/L)		P(ng/mL)		T(ng/mL)	
	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
替勃龙组	32.83 $\pm$ 4.51	56.74 $\pm$ 6.21*	0.79 $\pm$ 0.09	0.51 $\pm$ 0.07*	0.57 $\pm$ 0.06	0.42 $\pm$ 0.06*
雌二醇屈螺酮组	32.79 $\pm$ 4.38	47.29 $\pm$ 5.62*	0.78 $\pm$ 0.09	0.64 $\pm$ 0.08*	0.58 $\pm$ 0.06	0.49 $\pm$ 0.05*
$t$	0.213	11.281	0.162	8.215	0.119	4.231
$P$	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

表2 两组研究对象治疗前后血清中神经体液指标含量的比较( $n=90, \bar{x} \pm s$ )

组别	FSH(IU/L)		LH(mIU/mL)		PRL(ng/mL)	
	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后	治疗前	治疗6月后
替勃龙组	58.93 $\pm$ 6.71	32.16 $\pm$ 4.09*	27.83 $\pm$ 3.09	15.43 $\pm$ 2.09*	18.92 $\pm$ 2.16	15.51 $\pm$ 2.34*
雌二醇屈螺酮组	58.77 $\pm$ 6.23	43.09 $\pm$ 5.21*	27.65 $\pm$ 3.12	20.62 $\pm$ 2.88*	18.75 $\pm$ 2.09	16.72 $\pm$ 2.16*
$t$	0.142	11.292	0.107	9.827	0.153	5.624
$P$	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

## 2.2 Th1/Th2 平衡

两组患者治疗前血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-13 的含量无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗 6 个月后, 两组患者血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量较治疗前显著降低, IL-4、IL-13 的含量较

治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组患者血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量较对照组显著降低, IL-4、IL-13 的含量较对照组显著升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组研究对象治疗前后血清中 Th1/Th2 细胞因子含量的比较 (pg/mL,  $n = 90, \bar{x} \pm s$ )

组别	IFN- $\gamma$		IL-2		IL-4		IL-13	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
替勃龙组	23.18 $\pm$ 2.69	11.97 $\pm$ 1.64*	8.94 $\pm$ 0.95	3.17 $\pm$ 0.45*	0.18 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.06*	0.26 $\pm$ 0.04	0.71 $\pm$ 0.09*
雌二醇屈螺酮组	23.42 $\pm$ 2.58	16.85 $\pm$ 2.19*	8.93 $\pm$ 0.92	5.88 $\pm$ 0.67*	0.17 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.04*	0.25 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.05*
<i>t</i>	0.163	7.982	0.215	8.012	0.134	4.231	0.117	5.298
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与组内治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

围绝经期是女性绝经前后的一段时间(接近绝经开始至停经后 12 月), 此期下丘脑-垂体-卵巢轴功能发生改变, 雌二醇、孕酮等激素分泌水平大幅下降, 主要表现为月经改变、泌尿生殖道改变、神经精神症状、骨质疏松等等, 严重者可出现多系统并发症, 影响女性生活质量<sup>[5,6]</sup>。激素替代是围绝经期综合征治疗的主要方法, 有助于改善患者的各项临床症状并降低心血管疾病发生风险, 但目前激素类药物种类较多, 其具体疗效存在差异, 如何择优用药成为临床难点。

替勃龙、雌二醇屈螺酮均是围绝经期女性激素替代治疗的一线药物, 替勃龙是人工合成的 19-碳甾体化合物, 其体内代谢产物为 3 $\alpha$ -羟基、3 $\beta$ -羟基衍生物、 $\Delta$ 4 异构体, 其不同程度与雌激素、孕激素、雄激素受体结合并发挥相应活性, 从而实现激素替代作用<sup>[7,8]</sup>。雌二醇屈螺酮是 17 $\beta$  雌二醇、屈螺酮的复合制剂, 其中 17 $\beta$  雌二醇与人体自身分泌的雌激素结构及作用完全相同, 屈螺酮则是新一代孕激素, 两者联用均有助于围绝经期症状的缓解<sup>[9,10]</sup>。既往有研究指出, 替勃龙较雌二醇屈螺酮更能有效改善患者围绝经期女性的神经精神方面的症状, 但未对其血清学指标进行具体比较。本次研究将替勃龙、雌二醇屈螺酮分别用于本院收治的围绝经期女性中, 具体从神经内分泌、免疫功能等方面对其疗效差异进行阐述。

围绝经期女性卵巢功能逐渐衰退, E2 分泌减少, 垂体反馈性增加 FSH、LH 等分泌, 形成典型的激素水平紊乱。围绝经期女性的燥热、心慌、失眠、情绪波动等临床表现均与上述激素水平紊乱直接相关, 且其紊乱程度直接决定患者临床症状剧烈程度<sup>[11,12]</sup>。激素替代治疗的根本作用就是均衡女性激素水平, 使之最大程度恢复到生理平衡, 由此改善各种神经表现。本次研究对比两组患者治疗前

后血清中多种卵巢功能相关激素含量, 发现: 与治疗前比较, 两组患者治疗 6 个月后血清中 E2 的含量均增加, P、T、FSH、LH、PRL 的含量均降低; 进一步与对照组比较, 观察组患者治疗 6 个月后 E2 的含量较高, P、T、FSH、LH、PRL 的含量较低, 证实替勃龙激素替代治疗可更为优化的优化围绝经期女性的激素水平, 这与既往研究中该药物更为有效的减轻此期女性神经精神症状的结果相吻合。

免疫功能异常是导致围绝经期症状加剧的重要原因之一, 由于卵巢功能紊乱、激素水平异常, 免疫活性细胞无法获得生理剂量的雌激素刺激, 造成免疫功能下降, 其中以 T 淋巴细胞亚群 Th1、Th2 细胞功能异常最为多见<sup>[13,14]</sup>。生理状态下 Th1、Th2 细胞通过内分泌产物相互调节对方生长分化, 当雌激素缺乏时 Th2 细胞受刺激减少、功能抑制, 故形成 Th1 细胞水平上升、Th2 细胞水平下降的免疫紊乱状态<sup>[15,16]</sup>。IFN- $\gamma$ 、IL-2 主要由 Th1 细胞分泌, IL-4、IL-13 主要由 Th2 细胞分泌, 本次研究对比两组患者治疗前后血清中 Th1/Th2 细胞因子含量的差异, 发现: 与治疗前比较, 两组患者 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量均降低, Th2 细胞因子 IL-4、IL-13 的含量均上升, 说明两种激素替代治疗均可不同程度优化免疫功能; 进一步与对照组比较, 观察组患者治疗 6 个月后血清中 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量较低, Th2 细胞因子 IL-4、IL-13 的含量较高, 说明替勃龙治疗可更为有效的优化 Th1/Th2 免疫平衡。

综上所述, 替勃龙、雌二醇屈螺酮替代治疗均可优化围绝经期女性的血清学表现, 但是替勃龙的作用效果更优, 值得在日后临床实践中推广应用。

## 参考文献

- Li RX, Ma M, Xiao XR, et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: prevalence, severity, relationships, and risk factors[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95

- (32): e4466.
- 2 Brooks HL, Pollow DP, Hoyer PB. The VCD Mouse Model of Menopause and Perimenopause for the Study of Sex Differences in Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome [J]. *Physiology* (Bethesda), 2016, 31(4): 250-257.
  - 3 Park BR, Park HN, Jung JB, et al. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17 $\beta$ -estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2017, 60(2): 213-217.
  - 4 Neri-Gómez T, Espinosa-Raya J, Diaz-Cintra S, et al. Tibolone modulates neuronal plasticity through regulating Tau, GSK3 $\beta$ /Akt/PI3K pathway and CDK5 p35/p25 complexes in the hippocampus of aged male mice[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(4): 588-595.
  - 5 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.
  - 6 Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Woźniakowska E, et al. Polycystic ovary syndrome: clinical implication in perimenopause[J]. *Prz Menopauzalny*, 2014, 13(6): 348-351.
  - 7 Neri-Gómez T, Espinosa-Raya J, Diaz-Cintra S, et al. Tibolone modulates neuronal plasticity through regulating Tau, GSK3 $\beta$ /Akt/PI3K pathway and CDK5 p35/p25 complexes in the hippocampus of aged male mice[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(4): 588-595.
  - 8 Khan N, Gavrilidis E, Kulkarni J. Tibolone treatment for perimenopausal depression: Three cases[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(12): 1213-1214.
  - 9 Tanaka Y, Mori T, Ito F, et al. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 135(2): 135-139.
  - 10 Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(9): 685-689.
  - 11 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.
  - 12 Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. The relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and postmenopausal Thai women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(5): 1127-1133.
  - 13 Ye H, Li X, Zheng T, et al. The effect of the immune system on ovarian function and features of ovarian germline stem cells [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 990.
  - 14 Trop-Steinberg S, Azar Y. AP-1 Expression and its Clinical Relevance in Immune Disorders and Cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(5): 474-483.
  - 15 K Au K, Peterson N, Truesdell P, et al. CXCL10 alters the tumour immune microenvironment and disease progression in a syngeneic murine model of high-grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 436-445.
  - 16 Salerno EP, Bedognetti D, Mauldin IS, et al. Human melanomas and ovarian cancers overexpressing mechanical barrier molecule genes lack immune signatures and have increased patient mortality risk[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1240857.
- 
- (上接第 2115 页)
- 6 de Menezes Franco M, Driusso P, Bø K, et al. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(6):931-936.
  - 7 Davis NF, Coakley DN, Callanan A, et al. Evaluation of xenogenic extracellular matrices as adjuvant scaffolds for the treatment of stress urinary incontinence [J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(12):2105-2110.
  - 8 Min J, Li B, Liu C, et al. Extracellular matrix metabolism disorder induced by mechanical strain on human parametrial ligament fibroblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5):3278-3284.
  - 9 Zhang Q, Liu C, Hong S, et al. Excess mechanical stress and hydrogen peroxide remodel extracellular matrix of cultured human uterosacral ligament fibroblasts by disturbing the balance of MMPs/TIMPs via the regulation of TGF  $\beta$ 1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 423-430.
  - 10 Leegant A, Zuckerwise LC, Downing K, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 and extracellular matrix protease expression in the uterosacral ligaments of patients with and without pelvic organ prolapse [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2015, 21(1):53-8.
  - 11 Borazjani A, Kow N, Harris S, et al. Transcriptional Regulation of Connective Tissue Metabolism Genes in Women With Pelvic Organ Prolapse[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017, 23(1):44-52.
  - 12 Estanol MV, Crisp CC, Oakley SH, et al. Systemic markers of collagen metabolism and vitamin C in smokers and non-smokers with pelvic organ prolapse [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 184: 58-64.
  - 13 Darzi S, Urbankova I, Su K, et al. Tissue response to collagen containing polypropylene meshes in an ovine vaginal repair model [J]. *Acta Biomater*, 2016, 15(39): 114-123.
  - 14 Borazjani A, Kow N, Harris S, et al. Transcriptional Regulation of Connective Tissue Metabolism Genes in Women With Pelvic Organ Prolapse[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017, 23(1):44-52.
  - 15 Chin K, Wieslander C, Shi H, et al. Pelvic Organ Support in Animals with Partial Loss of Fibulin-5 in the Vaginal Wall [J]. *PLoS One*. 2016, 11(4):e0152793.
  - 16 Saatli B, Kizildag S, Cagliyan E, et al. Alteration of apoptosis-related genes in postmenopausal women with uterine prolapse [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(7): 971-977.