

综 述

激素替代治疗中孕激素对血脂影响的研究进展

朱张颖, 陶敏芳

上海交通大学附属第六人民医院妇产科, 上海 200233

[摘要] 激素替代治疗(HRT)中孕激素对心血管系统疾病风险因素的影响越来越引起人们的关注,其中血脂异常作为心血管疾病的一个显著的危险因素是最常见的一个风险因素。围绝经期女性补充雌激素对血脂代谢成分是有利的,但雌激素中孕激素的添加对血脂代谢的影响却结果不一。目前关于HRT中不同孕激素对血脂代谢的研究较少。该文就HRT中不同孕激素对血脂代谢影响的研究进展予以综述。

[关键词] 激素替代治疗;孕激素;血脂

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.04.026 [中图分类号] R711.75 [文献标志码] A

Research progresses of effects of progestogens on blood lipids in hormone replacement therapy

ZHU Zhang-ying, TAO Min-fang

Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] The effect of progestogens in hormone replacement therapy (HRT) on risk factors of cardiovascular system diseases is attracting more and more attention. As a significant risk factor of cardiovascular diseases, blood lipid abnormality is the most common risk factor. Previous studies have confirmed that exogenous estrogen supplements are beneficial to lipids profile among peri-menopausal women. But the effect of adding progestogens into estrogen on blood lipid metabolism varies. Currently there is only a small amount of studies involve the effect of different progestogens on blood lipid metabolism. This paper reviews research progresses of effects of different progestogens on blood lipid metabolism in HRT.

[Key words] hormone replacement therapy; progestogens; lipids

围绝经期身体的变化不仅包括卵巢功能低下引起的以自主神经功能紊乱为主而导致的躯体和心理上的症状即围绝经期综合征^[1-3],还包括血管系统、体脂分布、血压和血脂等的变化^[4]。所有这些改变都将增加发生心血管疾病的风险。

心血管疾病是全球范围内男性和女性死亡的最主要原因,给人类造成了巨大的经济和健康保健负担^[5-6]。研究^[1]显示,在女性整个生育期,心血管疾病的发生风险明显低于相同年龄段的男性。但在围绝经期以及绝经后期的女性,心血管疾病的发生风险显著增加^[7-9]。血脂异常是心血管疾病最主要的危险因素之一^[10-11]。研究^[8]显示,绝经后总胆固醇

(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)较绝经前显著升高,而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)较绝经前有所下降,但差异无统计学意义,并且该研究还得出绝经后血脂的改变与雌激素的降低显著相关。有研究^[12-13]证实,雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)是缓解围绝经期综合征和预防绝经后骨质疏松最有效的方法。有研究^[14-16]表明,雌激素对于血脂的影响是有利的。然而,有研究^[17]发现,与安慰剂组相比,接受雌激素和醋酸甲羟孕酮(medroxy progesterone acetate, MPA)治疗组的女性心血管事件

[基金项目] 上海市科委基金(14411968300) (Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 14411968300)。

[作者简介] 朱张颖(1988—),女,硕士生;电子邮箱:zhuzy2013@163.com。

[通信作者] 陶敏芳,电子邮箱:taomf@126.com。

的发生率增加了 29%。此后,激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)中孕激素对心血管系统疾病风险因素的影响成为了研究最热的话题。过去,人们把 HRT 中孕激素所引起的风险都归因于孕激素的“类效应”^[18-19]。然而,不同结构的孕激素对血脂的影响是不同的,可能涉及的机制是部分具有雄激素活性的孕激素,可使肝脏脂肪酶活性增强,加快 HDL 的分解代谢,使 HDL-C 水平降低。但国内外关于 HRT 中不同孕激素对血脂代谢影响的研究却较少。本文就 HRT 中不同结构的孕激素对血脂代谢影响的研究进展予以综述。

1 HRT 中孕激素的“推荐”作用

孕激素定义为具有促孕活性的一种物质,能把雌激素诱导的增生期内膜向分泌期转化,支持妊娠^[13]。其包括两大类:一是卵巢、胎盘以及肾上腺分泌的孕激素,即天然孕酮;二是模拟内源性孕酮作用的各种各样合成孕激素^[13,20-21]。有研究^[22]证实,在保留完整子宫的妇女中长期补充外源性的雌激素将引起子宫内膜的过度增生,增加患子宫内膜癌的风险。因此,在接受 ERT 并有完整子宫的女性中添加孕激素的一个公认的好处是使雌激素诱导的增生期内膜转化为分泌期,避免了内膜组织的过度增生,对抗雌激素引起的子宫内膜过度增生的不良反应^[13,18-19,23]。

2 孕激素的分类

2.1 按合成时间分类

各种合成孕激素按合成的年限分成 4 代,第 1~3 代合成的孕激素统称为老的孕激素,第 4 代合成的孕激素称为新型孕激素^[23-24]。具体分类如下:第 1 代合成孕激素包括异炔诺酮、炔诺酮衍生物、醋酸环丙孕酮、MPA、甲地孕酮和氯地孕酮;第 2 代包括炔诺孕酮、左炔诺酮;第 3 代包括去氧孕烯、孕二烯酮和诺孕酯;第 4 代包括地诺孕素、屈螺酮、单根型硅橡胶埋植避孕剂(Nestorone)、诺美孕酮和曲美孕酮。

2.2 按化学结构来源分类

不同结构的孕激素与体内甾体受体结合的种类各不相同,因此引起的不良反应的类型和程度是不同的。为了比较各种合成孕激素之间结构与活性的差异,现将孕激素根据其结构来源分为:①天然孕

酮,即孕酮。②逆转孕酮衍生物:地屈孕酮。③与孕酮结构相关的衍生物,包括孕烷类,即 17 α 羟孕酮衍生物:醋酸环丙孕酮、MPA、甲地孕酮和氯地孕酮。非孕烷类,即 19 去甲孕酮衍生物,又分为乙酰化(醋酸诺美孕酮和 Nestorone)和非乙酰化(地美孕酮、曲美孕酮、普美孕酮)。④与甾酮结构相关的衍生物,即 19 去甲甾酮衍生物,分为乙炔化和非乙炔化,乙炔化又分为甾烷结构(炔诺酮、异炔诺酮、炔诺醇、利奈孕酮)和 13 乙炔甾烷(左炔诺酮、去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮),非乙炔化包括地诺孕素。⑤与螺内酯结构相关的衍生物,即屈螺酮^[13,21,24-25]。

3 常用于 HRT 中各种不同孕激素对血脂代谢的影响

3.1 天然孕激素

黄体酮又名孕酮,是体内唯一由卵巢黄体产生的天然孕激素,仅能与特定的孕激素受体结合,发挥促孕和抗雌激素活性,无雄激素特性,因此不影响血脂的代谢。Cuadros 等^[26]研究中选取 HRT 10 年的患者,分成 4 组,即不使用 HRT 组、单独经皮雌激素组、序贯周期添加微粒化黄体酮组和连续联合添加微粒化黄体酮组;结果显示:不管是 4 组间的组间比较,还是各组基线与用药 10 年后的前后对比比较, TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 均无统计学意义,说明了天然孕激素没有抵消雌激素对血脂的影响,另一方面也揭示了天然孕激素不影响血脂代谢。随后, Casanova 等^[27]评估了非口服雌激素治疗的绝经后期女性添加微粒化黄体酮对血脂的影响。结果显示:添加或不添加微粒化黄体酮, HDL-C、TG 均没有变化; TC 在经皮雌激素治疗部分显著降低,添加微粒化黄体酮后仍然维持降低;与基线相比, LDL-C 在雌二醇(estradiol, E₂)部分没有显著变化,但在 E₂ + 黄体酮部分显著降低了。Prior 等^[28]进行了随机双盲 3 个月安慰剂对照临床试验;结果显示:与安慰剂组相比, TG、TC 和 LDL-C 均没有变化,而 HDL-C 与安慰剂组相比却显著降低。在一项样本量相对较大、研究周期较长的病例对照研究^[14]中,与 MPA 相比,天然孕激素并没有抵消口服雌激素引起的 HDL-C 水平的增加。与 Prior 等^[28]研究结果差异的原因可能与孕激素给药的剂量和方式有关。Casanova 等^[29]在一项比较绝经后早期女性鼻内雌激素 + 阴道黄体酮与口服雌激素 + 屈螺酮的研究中,两种方案均使 TC、LDL-C 降低,然而雌激素 + 屈螺酮组 HDL-C 显著降低,仅仅在雌

激素 + 阴道黄体酮组 TG 才降低。显然,天然孕激素对于血脂的影响是有利的。

3.2 MPA

MPA 是第 1 代合成使用的孕激素之一,是与孕酮结构相关的乙酰化的 17α 羟孕酮类衍生物^[13]。其结构是在天然孕酮的 17 碳原子(C17)上乙酰化, C6 上添加甲基,因此表现出较高的促孕活性,口服时活性高。MPA 除与孕激素受体结合外,还与雄激素受体、糖皮质激素受体结合,具有部分雄激素活性和糖皮质激素活性,在体内发挥靶器官以外的作用,可能对血脂产生不利的影响。在美国,MPA 是 HRT 中最广泛使用的合成孕激素,但自从 2002 年妇女健康倡议的研究^[17]结果得出口服雌激素 + MPA 组的心血管风险比单独雌激素组显著增加以后,MPA 对血脂代谢的影响引起了人们的关注。目前,还没有任何关于在更年期女性中评估 MPA 单一治疗对血脂代谢影响的研究。Kalyan 等^[30]在一项 MPA 与结合雌激素治疗 12 个月,随机、双盲、平行对照实验影响的对照实验中,选取的研究对象是子宫 + 双侧卵巢切除的健康的绝经前妇女;结果显示:MPA 组的 HDL-C 水平较结合雌激素组低,同时 MPA 组 TG 水平也较基线低。而 TC 和载脂蛋白 B(LDL-C 的主要成分)在两组间差异无统计学意义。Sai 等^[31]的一项 3 年随机双盲安慰剂对照临床实验中,受试者均为年龄 65 ~ 77 岁的绝经后老年女性;结果显示:在雌激素治疗中添加或不添加 MPA 均降低 LDL,增加 HDL 的水平,但同时也增加了 TG 的水平。MPA 并没有显示出抵消雌激素对血脂的有利影响,可能与选取的研究对象年龄偏大有关。Escalante Gómez 等^[32]纳入 45 ~ 65 岁的绝经后女性在评估 HRT 降低 DNA 和脂质氧化的实验中分成 3 组,不使用 HRT 组、结合雌激素组和结合雌激素 + MPA 组,补充分析了 3 组之间 TG/TC/LDL/HDL 差异;结果显示:HDL 仅仅在结合雌激素组中升高有统计学意义($P = 0.003$),而在结合雌激素 + MPA 组中 HDL 升高无统计学意义,可能是因为 MPA 的部分雄激素活性抵消雌激素对 HDL 的有利升高^[14]。综上,MPA 可能会因为其具有的部分雄激素活性抵消了雌激素对血脂产生的有利影响,但目前仍然是一个有争议的话题。

3.3 地屈孕酮

地屈孕酮是一种与天然孕酮结构相似的逆转合成孕激素,但其口服利用率较天然孕酮高,其孕烷母

体 C10 是 α 转向甲基而不是 β 转向,且 C6 和 C7 之间有一个双键是其主要特点,与其他孕激素不同之处是能专一地与孕激素受体结合,而不与雌激素受体、雄激素受体、盐皮质激素受体以及糖皮质激素受体结合^[13,33]。因此无雄激素、糖皮质激素活性,不影响血脂代谢。2009 年,有研究^[34]显示,HRT 中添加地屈孕酮不抵消雌激素对血脂的有益影响。Stevenson 等^[35]meta 分析显示,口服 E_2 /地屈孕酮 HDL、TG 升高,LDL、TC 降低。在 Kuba 等^[36]的研究中,研究对象分成组 1(单一经皮 E_2 治疗组)、组 2(经皮 E_2 /地屈孕酮组)、组 3(无 HRT 组)。结果显示:组 1 和组 2 HDL 升高,LDL、TC、TG 降低;此结果与地屈孕酮引起 TG 升高不一致的原因可能是雌激素给药方式的不同。作为与天然孕酮相似的逆转合成孕激素,地屈孕酮并不影响血脂的成分。

3.4 诺美孕酮

诺美孕酮是合成的 19 去甲孕酮类衍生物,属于新型孕激素,也被称为第 4 代孕激素,其结构为羟基化的孕酮骨架上 C6 和 C7 之间增加一个双键,去除 C19 上的甲基,结构上细微的变化赋予了诺美孕酮更高的促孕活性、弱的抗雄激素活性、无雄激素和糖皮质激素样活性。与新型孕激素合成的理念:没有雄激素或雌激素样作用,活性接近天然孕激素相符合^[23-25,37]。因此,许多 HRT 中孕激素对血脂影响的文献都得出一致的结论:诺美孕酮对于血脂是有利的,也不抵消雌激素对血脂的有利影响。在一项比较 4 种相同剂量的孕激素对血脂代谢影响的动物实验中,诺美孕酮显著增加 HDL 的水平;而炔诺酮(19 去甲睾酮衍生物,有部分的雄激素样活性)显著降低 HDL 的水平^[38]。在 34 例绝经后女性中,给予包含诺美孕酮的 HRT 治疗 1 年,结果 TC 和 LDL 显著降低,LDL/HDL 的比率下降了 10%^[39]。在一个随机包含 121 名健康女性的研究^[40]中,比较两种口服避孕药诺美孕酮/ E_2 和左炔诺酮/炔雌醇对血脂成分的影响,结果表明,诺美孕酮/ E_2 组血脂成分没有变化;而左炔诺酮/炔雌醇组 HDL 降低,LDL 和 TG 升高。因此,诺美孕酮对于血脂的影响是中立的。

3.5 屈螺酮

屈螺酮是一种合成的新型孕激素,也称为“第 4 代孕激素”,是 17α 螺内酯衍生物,母体结构是 C19 的雄烷,分别在 C6 和 C7 以及 C15 和 C16 上各连接一个亚甲基,另外 C17 上连接乙内酯;药理学特性非

常接近天然孕酮,具有其他孕激素所不具有的抗醛固酮特性,无雄激素活性,但具有抗雄激素特性,是环丙孕酮抗雄激素特性的 30%~40%^[13,23-24,41]。目前,临床上常用屈螺酮配方为 E₂ 1 mg + 屈螺酮 2 mg^[23,41]。现已证实,屈螺酮因其独特的抗盐皮质激素特性,具有显著抗高血压、降低体质量的作用^[42-43]。围绝经期女性中屈螺酮对血脂代谢的影响正在进行广泛而深入的研究。总的来说,由于屈螺酮具有抗雄激素活性,因此,在更年期女性 HRT 中屈螺酮对于血脂代谢的影响可能是有利的,不抵消雌激素对血脂产生的有利的影响。Archer 等^[44]研究表明,TC 在所有剂量的 E₂/屈螺酮组均显著降低,而在 E₂ 组没有变化;TG 在 E₂ 组升高($P=0.001$),而在所有剂量的 E₂/屈螺酮组降低,但无统计学意义;HDL 在 5 组中均升高,但只有在 E₂ 组和 1.0 mg E₂/0.5 mg 屈螺酮组升高;LDL 在 5 组中均降低,但在 E₂ 组差异无统计学意义,而且血脂成分的变化均无剂量依赖性。与 Li 等^[45]研究结果一致。Karakus 等^[46]也得出相似的结果。然而,最近的一项研究^[43]却没有得出上述有利的血脂结果。因此,将来需要进一步研究 HRT 中屈螺酮对于血脂的影响。

3.6 醋酸炔诺酮

醋酸炔诺酮是睾酮衍生物,属于第 1 代合成孕激素。睾酮分子结构上 C17 上乙炔基的添加以及 C10 上甲基的缺失赋予了醋酸炔诺酮的孕激素特性和口服活性,但其仍然具有较强的雄激素样活性^[13,47]。醋酸炔诺酮在北欧国家较常使用,是临床上治疗围绝经期综合征的常用制剂^[48]。因醋酸炔诺酮有着明显的雄激素样活性,会引起血脂的不利改变,抵消雌激素对血脂的有利作用。研究^[49]发现,醋酸炔诺酮的添加部分抵消了雌激素对血脂的有利影响,使得 HDL-C 降低。目前,在我国围绝经期综合征的治疗中,睾酮衍生物因其雄激素样特性对血脂的不利作用,已基本不用。

总之,过去把孕激素带来的不利作用归因于“一类效应”是不恰当的,孕激素的结构不同,对血脂代谢产生的影响也不同。通常,逆转孕酮、天然孕酮以及孕酮衍生物,如 19 去甲孕酮衍生物并不表现雄激素活性,因此不会对血脂产生不利的影响。一些 17 α 羟孕酮衍生物以及睾酮类衍生物具有雄激素活性,因此对血脂产生不利影响,部分抵消了雌激素引起的有利血脂改变。而螺内酯衍生物(屈螺酮)无雄激素活性,对血脂的影响是中立的。今后评估每一个

孕激素对血脂代谢的影响还需大样本、多中心长期的病例对照研究,以保证更年期女性 HRT 的安全性。

【参考文献】

- [1] 孙东梅,金凤,李长滨,等. (围)绝经期门诊患者睡眠质量及影响因素调查[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(2): 105-109.
- [2] Correa CS, Teixeira BC, Bittencourt A, et al. Effects of strength training on blood lipoprotein concentrations in postmenopausal women[J]. J Vasc Bras, 2014, 13(4): 312-317.
- [3] Assadi SN. Risk of early menopausal symptoms in clinical workers[J]. Iran J Nurs Midwifery Res, 2014, 19(6): 569-573.
- [4] Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(2): 186-191.
- [5] Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2006, 113(6): e85-e151.
- [6] Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, et al. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations[J]. Atherosclerosis, 2015, 239(1): 260-267.
- [7] Isayeva GS, Martynenko A, Beloded OA, et al. Effect of age, sex hormones and aldosterone on SCORE in perimenopausal women[J]. Life Sci J, 2015, 12(1s): 44-49.
- [8] 龚明霞, 吴俊妍. 402 例围绝经女性激素和血脂变化分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(4): 590-591.
- [9] Pietrzak A, Czuczwar P, Mosiewicz J, et al. Cardiovascular disease in psoriatic post-menopausal women[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 26(9): 1231-1234.
- [10] 陆宗良. 血脂异常与心血管病危险因素控制[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(5): 315-317.
- [11] Miller M. Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention[J]. QJM, 2009, 102(9): 657-667.
- [12] Liu J, Lin H, Huang Y, et al. Cognitive effects of long-term dydrogesterone treatment used alone or with estrogen on rat menopausal models of different ages[J]. Neuroscience, 2015, 290: 103-114.
- [13] Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects[J]. Endocr Rev, 2013, 34(2): 171-208.
- [14] The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial[J]. JAMA, 1995, 273(3): 199-208.
- [15] Stevenson JC. Are changes in lipoproteins during HRT important? [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1996, 103 (Suppl 13): 39-43.
- [16] Lindoff C, Peterson F, Lecander I, et al. Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease[J]. Maturitas, 1996, 24(1-2): 43-50.
- [17] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial[J]. JAMA, 2002, 288(3): 321-333.
- [18] Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers[J]. Steroids, 2000, 65(10-11): 651-658.
- [19] Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits[J]. Menopause, 2002, 9(1): 6-15.
- [20] Spark MJ, Willis J. Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women[J]. Maturitas, 2012, 72(3): 192-202.
- [21] Lambrianoudaki I. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer[J]. Maturitas, 2014, 77(4): 311-

- 317.
- [22] Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1975, 293(23): 1164–1167.
- [23] Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Drugs Aging*, 2004, 21(13): 865–883.
- [24] Schindler AE. The “newer” progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT)[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142: 48–51.
- [25] Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy[J]. *Drugs*, 2010, 70(5): 541–559.
- [26] Cuadros JL, Fernández-Alonso AM, Chedraui P, et al. Metabolic and hormonal parameters in post-menopausal women 10 years after transdermal oestradiol treatment, alone or combined to micronised oral progesterone[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(3): 156–162.
- [27] Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 133.
- [28] Prior JC, Elliott TG, Norman E, et al. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women[J]. *PloS One*, 2014, 9(1): e84698.
- [29] Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, et al. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(2): 605–612.
- [30] Kalyan S, Hitchcock CL, Sirrs S, et al. Cardiovascular and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate versus conjugated equine estrogen after premenopausal hysterectomy with bilateral ovariectomy[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(5): 442–452.
- [31] Sai AJ, Gallagher JC, Fang X. Effect of hormone therapy and calcium on serum lipid profile in postmenopausal older women: association with estrogen receptor- α genotypes[J]. *Menopause*, 2011, 18(10): 1101–1112.
- [32] Escalante Gómez C, Quesada Mora S. HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2012, 16(1): 104–110.
- [33] Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone *in vitro*, *in vivo* and on the human endometrium[J]. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S3–S11.
- [34] Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy[J]. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S51–S60.
- [35] Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety[J]. *Maturitas*, 2013, 76(1): 10–21.
- [36] Kuba VM, Teixeira MA, Meirelles RM, et al. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol[J]. *Climacteric*, 2013, 16(1): 54–61.
- [37] Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of nomegestrol acetate[J]. *Maturitas*, 2012, 71(4): 345–353.
- [38] Hazard MC, Clavet M, Chapignac A, et al. Effects of progestogens on lipemia and lipolysis in rat: effects of progesterone, megestrol acetate, norethindrone acetate, and nomegestrol acetate[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1987, 1(4): 233–242.
- [39] De Leo V, la Marca A, Morgante G, et al. Comparison of two HRT regimens with bimonthly and monthly progestin administration in postmenopause[J]. *Maturitas* 1999, 31(2): 171–177.
- [40] Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism[J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011, 16(6): 444–457.
- [41] Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone[J]. *Climacteric*, 2005, 8(Suppl 3): 4–12.
- [42] Coksuer H, Koplay M, Oghan F, et al. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(5): 1045–1051.
- [43] Paoletti AM, Cagnacci A, Di Carlo C, et al. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with norethisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 384–387.
- [44] Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial[J]. *Menopause*, 2005, 12(6): 716–727.
- [45] Li M, Wang A, Hu L, et al. Effects of estradiol-drospirenone on menopausal symptoms, lipids and bone turnover in Chinese women[J]. *Climacteric*, 2015, 18(2): 214–218.
- [46] Karakus M, Gelisgen R, Topcuoglu A, et al. The effects of 17 β -estradiol plus drospirenone on anthropometric and biochemical measures of adiposity in menopausal women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(5): 1233–1239.
- [47] Chwalisz K, Surrey E, Stanczyk FZ. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(6): 563–571.
- [48] Casey CL, Murray CA. HT update: spotlight on estradiol/norethindrone acetate combination therapy[J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(1): 9–16.
- [49] Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974–2000[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(5): 898–915.

[收稿日期] 2015-05-21

[本文编辑] 朱宝渊