

DOI:10.19538/j.fk2017070113

# 雌二醇凝胶临床应用指导建议

中华医学会妇产科学分会绝经学组

**关键词:**雌二醇凝胶;雌激素;雌二醇;经皮给药;绝经;应用**Keywords:** estradiol gel;estrogen;estradiol;transdermal drug delivery;menopause;application**中图分类号:**R71 **文献标志码:**C

雌激素对于女性机体发挥着广泛的生理作用,除了作用于生殖系统外,还作用于其他靶器官,包括骨骼、心血管、中枢神经、肝脏和皮肤及其附属物等,对这些器官的生长、发育和功能均发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>。绝经或其他原因造成的卵巢功能减退,可使雌激素缺乏,进而影响这些靶器官的发育和功能,应针对适宜人群,在医生指导下,采用相应的雌激素补充治疗。

人体内雌激素有3种,包括雌二醇、雌酮和雌三醇,以雌二醇的生物活性最强。雌二醇有多种给药途径,包括口服、经皮、阴道、注射以及鼻黏膜给药等。在各种雌激素制剂中,经皮吸收的雌激素更接近于自然状态下雌激素的分泌方式,是目前公认的安全性好、副反应少的雌激素补充剂。由于避免了肝脏首过效应,尤其对于患有肝胆疾病和血栓形成倾向、不适合口服雌激素的患者更为安全。本文将对经皮吸收的雌二醇凝胶进行介绍,以期更好地指导临床应用。

## 1 雌二醇凝胶成分与特点

雌二醇凝胶是一种外用无色透明凝胶,具有乙醇气味,主要成分为雌二醇,化学名称为雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇,经皮肤吸收入血后约3~5 d血中雌二醇水平逐渐增加并达到稳态,其具体特点如下:(1)有效成分为天然雌二醇,分子结构和卵巢分泌的雌激素相同,吸收入血后雌二醇和雌酮维持生理比例。(2)经皮应用避免了药物在肝脏的首过效应,药物吸收不受消化道内的

pH值、食物以及药物在肠道移动时间等复杂因素的影响。所吸收的药物直接到达全身的靶器官起作用,吸收好,生物利用度达10%,明显高于口服雌激素。(3)使用方便,全身除乳房、外阴及黏膜部位外其他任何皮肤表面都可以用药。因其用药部位在体表,使用和中断给药均方便。(4)凝胶无色,不污染衣物;基质无皮肤毒性,过敏现象少。

## 2 雌二醇凝胶经皮给药优势

2.1 对凝血功能影响小 研究证实,经皮雌二醇凝胶能避免口服雌激素对凝血功能的影响,引起静脉血栓栓塞的危险性小<sup>[2]</sup>;发生血栓风险低于口服<sup>[3]</sup>,推荐有血栓史或血栓风险的绝经妇女首选经皮雌激素;《对围绝经期妇女心血管疾病危险的处理:欧洲心脏病医生与妇科医生的一项共识声明》中更是指出:经皮雌激素的使用,与静脉血栓危险增加无关<sup>[4]</sup>。

2.2 对血脂水平的影响 国内外研究对于雌二醇凝胶对血脂代谢影响情况意见不一,总体来说无不良影响。

2.3 降低冠心病风险 经皮雌二醇凝胶由于不存在肝脏首过效应,故用药剂量负荷低于口服,进而可避免一些复杂的生物学作用。有研究表明血浆高水平超敏C反应蛋白(CRP)水平与冠心病风险增加相关,口服结合雌激素增加CRP水平,而经皮雌激素不增加CRP水平,因此对于有冠心病风险的绝经后女性,可能更适合选择经皮雌激素<sup>[5]</sup>。

## 3 雌二醇凝胶临床应用

### 3.1 适用人群

3.1.1 雌激素缺乏且无禁忌证者 如自然绝经、

通讯作者:马颖,中国医科大学附属盛京医院,电子信箱:  
may1@sj-hospital.org

下丘脑垂体性闭经及卵巢性闭经患者,具体可参照《绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)》<sup>[6]</sup>及《早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识》<sup>[7]</sup>。对于合并有静脉栓塞高风险、严重高血压、糖尿病、高甘油三脂血症、胆囊疾病等慎用情况者,使用经皮雌激素治疗风险可能更低。对于患慢性病、正在使用肝酶诱导药物、不能口服或者不愿每天服药者,如需要激素补充治疗且没有禁忌证的患者,可以考虑使用经皮雌激素。

**3.1.2 辅助生殖中的胚胎冻融移植** 经皮应用雌二醇凝胶补充雌激素在人工内膜准备方案的冻融胚胎移植周期中可取得与口服药物同样的妊娠结局<sup>[8-9]</sup>,并且给药方式安全方便,是可靠的胚胎移植周期准备子宫内膜的用药选择之一。

**3.1.3 宫腔粘连术后** 雌激素能够促进子宫内膜生长与再生,有助于创面修复,宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)分离术后加用雌激素,有助于减少再粘连形成,降低复发概率<sup>[10]</sup>。经皮雌二醇凝胶应用于中、重度IUA术后辅助治疗,可有效改善宫腔镜下粘连分离术(trans-cervical resection of adhesion, TCRA)术后子宫内膜情况和月经量,方便且不良反应小<sup>[11]</sup>。

**3.1.4 GnRH-a 反向添加** 子宫内膜异位症等患者使用GnRH-a治疗时会产生严重的绝经症状,长期应用还会出现骨量丢失,妨碍患者持续接受GnRH-a治疗。反向添加疗法将雌二醇水平控制在146.8~183.5 pmol/L之间,既不影响治疗效果,又可减轻副反应<sup>[12]</sup>。合适剂量的雌二醇凝胶与孕激素联合可以应用于子宫内膜异位症或子宫腺肌病GnRH-a治疗的患者以改善其低雌激素症状<sup>[13]</sup>及减少骨量丢失。

**3.2 雌二醇凝胶用法、用量** 每天早晨或晚间涂凝胶于手臂、肩部、头颈部、腹部或大腿部及脸部,涂后约2 min即干,无刺激、无色或乳白色,沐浴后使用最好,具体药物剂量需要根据治疗目的调整,1剂量尺相当于2.5 g凝胶,含雌二醇1.5 mg。剂量尺仅用于测定药柱的长度,即药物软管中挤出的透明药物圆柱体的长度,剂量尺的凹槽深度不用于核定凝胶量。用于雌激素缺乏时的补充通常使用半剂量尺至一剂量尺,须在医生指导下使用。

### 3.3 临床应用推荐方案

**3.3.1 雌激素缺乏者治疗方案** (1)无子宫患者,连续每天使用雌二醇凝胶,无需添加孕激素。(2)

有子宫患者,在连续每天使用雌二醇凝胶的基础上,需加用孕激素保护子宫内膜。希望来月经者可采用雌孕激素序贯方案,不希望来月经者采用雌孕激素连续联合方案。

**雌孕激素序贯方案:**每天使用雌二醇凝胶,每月至少加用孕激素10~14 d,如地屈孕酮10~20 mg/d或微粒化黄体酮胶丸100~300 mg/d。雌孕激素连续联合用药:雌二醇凝胶每日使用,同时每日添加孕激素,如地屈孕酮5 mg/d或微粒化黄体酮胶丸50~100 mg/d。

**3.3.2 辅助生育、宫腔粘连、反向添加治疗方案** 在专科医生指导下应用。

**3.4 长期应用注意事项** (1)雌二醇凝胶为含有酒精的胶状物,用药期间应注意避免使用任何影响涂药部位皮肤的药物、皮肤清洁剂、酒精含量高的洁肤品和角质层分离剂以及护肤品。(2)偶有报道涂抹部位皮肤发红、刺激或轻度短暂的红斑,遇到这种情况,应注意涂抹于其他部位,如这种不良反应继续,则应考虑抗过敏调理改善后再治疗。

综上,与其他给药方式相比,雌二醇凝胶具有吸收好、生物利用度高、使用方便、副反应小的特点,可以应用于需要补充雌激素同时又无雌激素应用禁忌证的各阶段女性患者,并可以应用于宫腔粘连术后、辅助生育等需要雌激素支持内膜生长的患者。

参与编写绝经学组专家:郁琦(中国医学科学院北京协和医院),陈蓉(中国医学科学院北京协和医院),张淑兰(中国医科大学附属盛京医院),任慕兰(东南大学医学院),丁岩(新疆医科大学第一附属医院),符书馨(中南大学湘雅二医院),郭雪桃(山西医科大学第一医院),雷小敏(三峡大学仁和医院),林元(福建省妇幼保健院),吕淑兰(西安交通大学医学院第一附属医院),阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院),史惠蓉(郑州大学第一附属医院),唐良茜(重庆医科大学附属第一医院),王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院),吴洁(南京医科大学第一附属医院),谢梅青(中山大学孙逸仙纪念医院),徐克惠(四川大学华西二院),杨欣(北京大学人民医院),阴春霞(长春市妇产医院),周红林(昆明医科大学第二附属医院),张雪玉(宁夏医科大学总医院),张治芬(杭州市妇产科医院),李佩玲(哈尔滨医科大学附属第二医院),张学红(兰州大学第一人民医院),