

DOI:10.3868/j.issn.2095-1558.2022.04.007

• 综述 •

跨性别女性性别确认激素治疗策略

高绿芬 高琳芝 谢杏美 谢丽珊 宋羽葳 赖顺凯 贾艳滨 王晓玉

【摘要】 跨性别女性是生理性别为男性,但持久而强烈地渴望自己的社会性别为女性,并存在可能因性别问题而感到不安的性别焦虑。无论是否进行性别重置手术,跨性别者的性别确认激素治疗可以改变他们的外貌,进而匹配他们的社会性别,来减轻性别焦虑。然而,此前我国跨性别者的诊治主要在精神心理科及整形外科进行,缺乏生殖内分泌专家的参与,跨性别女性性别确认激素治疗相关的专家共识及指南性文献在我国仍然空白。本文对已发表的关于跨性别女性性别确认激素治疗文献及现有指南进行了综述,包含治疗原则、药物选择、用法用量、相关副作用、用药后监测及对成人和青少年的具体治疗策略建议,以期能为跨性别健康专业诊疗人员提供诊疗规范。

【关键词】 跨性别者; 易性癖; 性身份障碍; 性别焦虑; 跨性别女性; 性激素治疗

【中图分类号】 R711.7 **【文献标识码】** C

【Abstract】 Transgender women are biologically male but have a persistent and intense desire to identify as female, as well as gender dysphoria that may make them uncomfortable with gender issues. Whether transsexual surgery is performed or not, gender-affirming hormone therapy for transgender people can change their appearance, and then match their gender to reduce gender dysphoria. However Previously, the diagnosis and treatment of transgender women in China were carried out in the department of psychiatry and the department of plastic and cosmetic surgery, lacking the participation of reproductive endocrinology experts. The expert consensus and guiding literature related to gender-affirming hormone therapy for transgender women are still rare in China. This paper reviews the published literature and existing guidelines, including treatment principles, drug selection, usage and dosage, related side effects, post medication monitoring, and specific treatment strategy recommendations for adults and adolescents, in order to provide diagnostic and therapeutic strategy for transgender health professionals.

【Keywords】 Transgender; Transsexualism; Gender identity disorder; Gender dysphoria; Transgender women(male to female); Sex hormone therapy

1968年,心理学家罗伯特·斯托勒^[1]提出人的性别可分为生理性别和社会性别概念,生理性别是出生时外生殖器所表现出来的性别,是先天的;

社会性别是文化建构的,是社会行为层面上的性别形象划分。而性别认同是对自己性别是男、女或其他的一种性别归属感,不同于传统的只有男或女的

作者单位: 510000 广州,暨南大学附属第一医院妇产科(高绿芬、高琳芝、谢杏美、王晓玉);暨南大学护理学院(谢丽珊);暨南大学附属第一医院中心实验室(宋羽葳);暨南大学附属第一医院精神心理科(赖顺凯、贾艳滨)

通讯作者: 王晓玉, E-mail: twxy@jnu.edu.cn; 贾艳滨, E-mail: yanbinjia2006@163.com

性别二元论^[2]。跨性别是指个体对自己的社会性别认同异于其出生时的生理性别, 包含男跨女、女跨男、无性别或双性别^[3]。

跨性别女性是生理性别为男性, 但持久而强烈地渴望自己的社会性别为女性, 并存在可能因性别问题而感到不安的性别焦虑 (gender dysphoria, GD)^[4-5]。

国际现行指南推荐采用以下两个诊断系统对跨性别人群进行诊断: 精神疾病诊断和分类法 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 及国际疾病分类法 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)^[6]。

在我国, 跨性别女性的诊断依据“中国精神障碍分类与诊断标准第3版 (CCMD-3)”, 采用DSM“性身份障碍”中的条目 (F64): “持久和强烈地因为自己是男性而感到痛苦, 渴望自己是女性”, 以及“性指向障碍” (F65), 指自己的性别认同或性定向不确定^[7]。

对于跨性别的认识, 随着人类文明的发展而变化。很长一段时间里, 跨性别被归为精神心理疾病。直到2013年, 美国精神病学学会用“性别焦虑”替代“性别认同障碍”, 以减少跨性别者的病耻感^[4]。2018年6月, 世界卫生组织对国际疾病分类-11 (ICD-11) 进行了一个重大改变^[8], 将“性别不一致”从“精神卫生”移到“生殖健康”章节, 将跨性别相关的内容从ICD精神和行为障碍章节中删除, 不再将跨性别或者性别多样化的人归为精神心理患者。新的ICD版本于2022年1月1日正式生效, 同时, 对于跨性别的处理, 也由既往的精神心理科的抗抑郁等精神心理科治疗转至生殖内分泌科的性别确认激素治疗及手术。

无论是否进行变性手术, 跨性别者需要进行激素治疗以改变他们的外貌, 进而匹配他们的社会性别, 来减轻性别焦虑^[9]。尽管绝大多数中国的跨性别者希望接受正规激素治疗, 但现有的中国跨性别激素治疗资源尚未形成足够规模。这不仅不利于跨性别者的身心健康, 并且可能导致跨性别人群的高风险用药、精神不安, 甚至自伤行为。目前中国大陆的跨性别医疗资源十分有限, 许多跨性别者经非正规途径获取药物, 缺乏专业用药指导和监测, 面临极大的健康风险。

关于跨性别女性的激素治疗, 国际上尚未形成统一意见。全球各个地区执行的指南各异, 如世界跨性别健康专业协会^[10] (World Professional Association for Transgender Health, WPATH) 为健康专业人士发布了全面的指南, 涵盖了针对跨性别者的所有医疗保健方面的问题; 欧洲性医学学会科学委员会 (European Society for Sexual Medicine, ESSM) 推荐对跨性别者进行专业健康管理 (health-care professionals, HCPs)^[11]; 美国内分泌学会发布了针对变性儿童和成人激素治疗的启动和监测的临床实践指南^[12], 也还有其他指南, 包括由英国皇家精神病学学院发布的临床实践指南^[13]。

联合国开发计划署 (United Nations Development Programme, UNDP) 2012年发布报告指出^[14], 亚太地区跨性别的发生率约为0.3%, 以此推算, 中国的跨性别者数量在400万左右, 存在着巨大的医疗服务需求, 但现有从事跨性别健康管理的专业工作人员及医疗机构却屈指可数。跨性别女性的医疗需求主要包括性别重置手术及激素治疗, 但到目前为止, 我国并无该方面的手术规范和用药指南。本文对已发表的关于青春期后跨性别女性性别确认激素治疗文献及现行指南进行了综述。主要关注药物的选择、监测、并发症、预期效果及专家推荐, 以期给跨性别健康专业人员提供诊疗规范。

一、激素内分泌治疗原则

WPATH和美国内分泌学会发布了治疗跨性别女性的循证指南^[10, 12]。两个指南都建议跨性别激素治疗前需确诊性别焦虑且提供治疗知情同意, 并评估激素治疗可能加剧的医疗和心理健康问题。

跨性别女性治疗的一个重要目标就是在社会上能以女性身份生活^[15]。性激素能影响第二性征的形成, 因此改变雌激素和雄激素的平衡是跨性别女性由男性向女性转变的一个重要因素。补充雌激素可通过对下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈调控降低睾酮浓度。随着单雌激素治疗的开始, 男性睾酮浓度下降, 但仍高于女性的正常范围。大多数患者将需要添加抗雄激素药物, 以进一步抑制雄激素的产生或阻断雄激素受体^[16]。

跨性别女性的激素治疗存在地区差异^[17], 例如, 在一些欧洲国家 (比利时、德国、意大利、荷兰和挪威), 常见的治疗方案包括口服雌二醇和环丙孕酮 (50 mg/d)^[18]。在英国, 口服雌二醇和促性

腺激素释放激素激动剂相结合。在美国,各种制剂的雌二醇都可用(肠外、口服、贴片或凝胶),并与螺内酯合用。结合雌激素和炔雌醇等合成雌激素,因无法监测其在血液中的浓度,并且这些药物可能会增加血栓栓塞的风险而不推荐使用。促性腺激素释放激素激动剂比其他降低睾酮的药物更有效地抑制内源性类固醇,并且短期副作用更少,所以口服雌二醇和注射促性腺激素释放激素激动剂的组合可能被推荐为优选方案^[19]。

二、激素内分泌治疗的药物选择

激素内分泌治疗的药物选择如表1所示。

1. 雌激素

雌激素可通过口服、经皮和肠外途径给药。

口服17 β -雌二醇(2~6 mg/d)和合成雌激素(2.5~7.5 mg/d)易于使用,经常作为一线用药^[12]。然而,也有学者认为,由于首过效应,口服途径更容易形成血栓,可以通过降低药物剂量来减少这种风险^[20]。经皮雌二醇贴片以0.025~0.2 mg/d的剂量给药,每周使用1次或2次新贴片。雌二醇凝胶,则是1.5 mg/d外涂皮肤。也可以使用戊酸雌二醇(每周2~10 mg或每2周5~30 mg)或环戊丙酸雌二醇(每周1~2.5 mg或每2周2~5 mg)肌内注射。

由于结合雌激素制剂中存在多种雌激素,而常规血清检测中未能检测所有雌激素成分,从而增加了不良反应的风险,因此,不推荐结合雌激素作为一线药物^[2]。由于多项研究指出口服炔雌醇会增加血栓栓塞的风险,因此不推荐使用炔雌醇^[2]。

如果患者使用雌激素后未能降低睾酮浓度或出现血栓栓塞等副作用可更换雌激素种类。建议每次只使用一种给药途径,以便更好地监测^[12]。

2. 抗雄激素药物

大多数研究指出需要辅助治疗来降低跨性别女性的睾酮水平至女性水平^[21-22]。目前有两种常用的口服抗雄激素药物:螺内酯和醋酸环丙孕酮。

螺内酯是一种保钾利尿剂,对雄激素受体有拮抗作用,可降低雄激素水平^[23]。鉴于其抗雄激素作用,螺内酯的给药剂量可高于治疗高血压的剂量,推荐的口服剂量为100~300 mg/d。但是螺内酯可引起高钾血症,尤其会对肾功能受损的患者产生明显的影响,因此用药前需关注患者肾功能情况并在用药期间监测血清钾水平。

醋酸环丙孕酮是一种合成孕激素,主要作用是抑制促性腺激素,抑制睾酮的合成,推荐口服剂量为10~50 mg/d。

表1 跨性别女性性别确认激素治疗的药物用法

用法		剂量	优点	缺陷
雌激素				
雌二醇	口服	2~6 mg/d	便宜 可监测雌二醇水平	可能与40岁以上患者血栓栓塞风险增加有关
合成雌激素	口服	1.25~7.5 mg/d	便宜	可能与40岁以上患者血栓栓塞风险增加有关;无法监测雌激素水平
戊酸雌二醇 /环乙酸雌二醇	肌内注射	5~30 mg/1~2周 2~10 mg/周	避免肝首过效应 不依赖肠道吸收	肌内注射会引起疼痛;血清雌二醇水平波动较大,峰值时远超生理需要量水平,谷值达不到生理需要量
雌激素贴片 /凝胶	外用	25~100 μ g/d, 每3天更换新的贴片 1.5~3 mg/d	血栓栓塞风险最低 避免肝脏首过效应	贵;贴片很难附着在皮肤上;引起皮肤过敏 雌激素经皮肤传递给他人的风险
抗雄激素治疗				
螺内酯	口服	50~400 mg, 每日2次,分次服用	便宜	需要监测血钾;有利尿和降压作用
醋酸环丙孕酮	口服	10~100 mg/d	便宜	高剂量有肝毒性;能抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴;导致抑郁症
促性腺激素释放 激素激动剂	肌内注射或 皮下注射	3.75 mg/月 11.25 mg/3月	抑制垂体性腺轴 副作用少	贵;长期安全数据有限

3. 促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa)

GnRHa可抑制促性腺激素水平,是降低睾酮水平的有效药物。GnRHa被用作青少年的青春期阻滞剂,也可以用来抑制成年人的激素水平,推荐与雌激素合用,以避免发生不可逆的骨质疏松症。可以每月注射一次(3.75~7.5 mg),或每3个月注射1次(11.25~22.5 mg),肌肉注射或皮下注射。虽然GnRHa有效,但费用较高,限制了其广泛的应用^[24]。

2016年,一项小型回顾性研究的结果显示GnRHa亮丙瑞林与环丙孕酮具有相似的抗雄激素作用^[25]。GnRHa副作用相对较少,可用于对螺内酯或环丙孕酮抗雄激素治疗有不良药物反应的成年人。既往研究显示多发性脑膜瘤的发生与长期使用环丙孕酮(每日25 mg或更高剂量)有关^[26-27],因此,GnRHa在英国被列为唯一与雌激素联合使用的抗雄药物用于跨性别女性的治疗^[16]。

4. 孕激素

部分患者要求用孕激素来促进乳房生长,然而,目前还没有任何设计良好的研究来评估黄体酮改善乳房发育的有效性研究。顺性别女性(即非跨性别女性)绝经后使用孕酮联合雌激素的研究结果表明,两者联合可能增加心血管疾病风险^[28-29]。一项以绝经前正常女性为基础的研究提示,服用口服避孕药(包括孕激素,含或不含雌激素)与血栓栓塞的风险增加有关^[30]。

三、预期进程和身体变化

激素治疗对跨性别女性的身体变化确切时间、过程和影响因素,目前还缺乏高质量的证据,主要表现为女性性征的发育及男性性征的减退。

激素治疗效果主要包括皮肤光滑、情绪变化、性欲下降、臀部脂肪重新分布、乳房组织生长、体脂比增加。乳房发育是跨性别女性的一个重要关注点之一,乳腺发育在雌激素和抗雄激素联合治疗开始后的2~3个月内开始,并需要长达2年的时间完成。在一项由Meyer进行的纵向研究显示,3年雌激素治疗后乳房半围增加14 cm,对雌激素的反应因人而异^[31]。多达三分之二的跨性别女性对其乳房发育不满意而进行隆胸手术^[32],没有证据表明添加黄体酮可以改善乳房发育^[33]。

此外,患者还会出现变声及勃起功能下降,前

列腺萎缩,并观察到由于精子生成能力下降而导致的睾丸体积变小^[16]。

四、药物副作用

在临床严密监测下进行激素治疗是相对安全的,但在激素治疗过程中也会发生一些不良反应^[34]。由于雌激素和降雄激素的药物往往是联合使用的,而不同国家和地区使用的具体药物也各不相同,因此很难将不良反应具体归因于雌激素或降雄激素的药物。常见的并发症如下。

1. 血栓栓塞性疾病

既往许多口服避孕药和绝经后妇女激素替代的研究所报道表明,雌激素的使用与静脉血栓形成的风险增加有关^[35]。据报道,跨性别女性终生静脉血栓形成的风险在1%~5%^[36]。荷兰对跨性别女性的早期研究数据表明,血栓栓塞性疾病的终身患病率较高(平均随访10年,约为5%)^[37]。然而,此后的研究表明,血栓栓塞性疾病的风险要低得多,早期研究中血栓栓塞性疾病风险增加的原因是使用炔雌醇^[38]。事实上,多个研究表明使用雌激素而导致血栓栓塞的终身风险非常低(约1%)^[39-40]。在一项对165名跨性别女性的回顾性研究中,血栓栓塞的患病率为1.2%,与其他雌激素制剂相比,使用结合雌激素发生血栓栓塞更常见^[32]。

血栓栓塞的风险可以通过给药途径来改变。荷兰阿姆斯特丹的一家跨性别诊所在将所有40岁以上的跨性别女性从口服雌激素改为经皮雌激素后,静脉血栓栓塞的风险降低了50%^[37]。此外,Ott J等^[41]发现162名接受经皮雌激素治疗的变性妇女,随访平均5年,没有发生静脉血栓栓塞的病例,提示经皮雌激素制剂比口服雌激素的血栓发生风险低。

尽管在跨性别患者中,血栓栓塞性疾病的终身风险似乎很低,但医疗工作者应该告知患者由于雌激素治疗而发生血栓栓塞性疾病的潜在风险,以及哪些因素可以改变这种风险。影响因素包括使用的雌激素制剂(炔雌醇或结合雌激素 vs 17 β 雌二醇)、给药方法(口服 vs 经皮)、年龄(超过50岁的风险增加)、肥胖(体重指数>27 kg/m²)及术后状态(有无预防深静脉血栓措施)^[19,42]。尽管很少有数据表明经皮雌激素可以降低血栓栓塞的风险,但是建议吸烟的跨性别女性应该改用经皮雌激素^[16]。

2. 骨质疏松症

跨性别使用雌激素治疗对于骨密度是有正向作

用的, 雌激素是人体防止骨质流失的主要类固醇激素^[43]。在性腺切除术后, 如果没有补充足够剂量的雌激素以防止雌激素浓度下降到绝经期范围, 患者容易出现骨密度降低^[38]。有研究结果表明, 与同龄男性相比, 跨性别女性在开始跨性别激素治疗和性腺切除术前即存在骨密度降低^[44]。虽然关于何时应该进行骨密度检测还没有确定的指导原则, 但如果40岁后存在低骨密度危险因素或者有骨折史的患者, 则推荐进行骨密度检查。尽管有报道指出变性女性发生低骨密度, 但脆性骨折很少发生^[45]。

3. 肝损伤

在最初的队列研究中, 肝损伤是一个令人关注的问题, 据报道, 高达15%的跨性别女性出现了肝功能异常^[46]。但是肝功能异常的原因不是雌激素的使用, 而是继发于酒精滥用或病毒性肝炎。美国的一项研究发现, 跨性别女性中谷丙转氨酶和谷草转氨酶的水平与正常男性或女性参考值没有差异^[47]。在欧洲的另一项跨性别女性纵向队列研究中, 大约5%的研究参与者的转氨酶水平有过短暂的升高, 超过正常范围的2倍, 但12个月后又恢复到正常范围^[48], 这些数据表明雌二醇可能没有肝毒性^[46], 但是雌激素治疗对肝功能的影响仍然是不确定的, 建议定期进行肝功能检测。

4. 血脂异常

使用雌激素治疗绝经后妇女, 无论是否使用黄体酮, 都与甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的增加及总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的降低有关^[49]。针对跨性别女性, 若干纵向队列研究的数据表明雌激素(含或不含孕酮)增加甘油三酯浓度^[49]。在一项对包括3 231名跨性别女性在内的23项研究的荟萃分析中^[50], 在雌激素治疗开始24个月后, 口服雌激素使血清甘油三酯浓度增加了约30 mg/dL (0.34 nmol/L), 而其他脂质参数(包括高、低密度脂蛋白胆固醇)没有变化。然而, 该荟萃分析所纳入的雌激素治疗方案包括环丙孕酮、促性腺激素释放激素激动剂、螺内酯等不同的抗雄激素制剂, 因此很难将脂质变化仅归因于雌激素。在这项荟萃分析中, 1 073名跨性别女性中有14人被报道患有心肌梗死, 如果缺少未接受雌激素治疗的跨性别女性作为对照组, 很难解释这是否代表雌激素增加了心肌梗死风险。此外, 在这项荟萃分析中大多数对象都服用了更易促血栓形成的雌激素-炔雌醇, 而该

药已不再推荐使用。

5. 心理疾病

跨性别人群中精神和情绪紊乱的发病率高^[51], 研究表明, 跨性别激素治疗可以改善生活质量和抑郁症状^[52]。在对包括1 800多名跨性别者(1 100名跨性别女性)的28项研究的分析中, 激素治疗(加或不加手术)改善了80%的患者的性别焦虑和生活质量^[53]。然而, 在接受激素治疗后, 无论是否进行变性手术, 跨性别者的自杀率仍然很高^[54-55], 临床医生在患者每次就诊时筛查抑郁症和自杀意念的迹象很重要, 并且必要时建议患者接受精神科治疗。

6. 乳腺癌

一些报告表明, 跨性别女性患乳腺癌的风险增加^[56]。在目前最大型的一项跨性别女性和男性队列研究中^[57], 接受激素治疗患者的乳腺癌的总体患病率为20/10万。特别是跨性别女性, 与正常女性相比, 标准化发病率为0.7 (95%CI 0.03~5.57), 而与生物学意义上的男性相比, 标准化发病率为33.3 (95%CI 21.89~45.17)^[58]。对于何时开始进行乳房X线检查, 目前还没有明确的指导方针。在缺乏有效证据的情况下, 在与正常女性相同的年龄开始对跨性别女性进行乳房X线检查是合理的, 如果存在已知的风险因素, 如乳腺癌家族史, 则可以更早开始筛查^[58]。

五、临床监测

建议在开始使用激素治疗的前两年, 应每3~6个月监测患者一次, 2年后每6~12个月监测一次^[2, 12], 主要监测雌二醇和睾酮浓度, 其他项目包括肾功能、电解质、癌症筛查及骨密度测量等, 以确保上述临床指标在女性生理范围, 特别要确保雌二醇浓度不超过峰值水平(<400 pg/mL)^[59]。目前尚不清楚既能保证足够的女性化又能处于最低的并发症风险的精确的雌二醇水平^[60]。在使用螺内酯期间, 钾浓度可能会增加, 对于服用螺内酯的跨性别女性, 建议在前2年每3~4个月测量一次血清钾浓度, 然后每年测量一次^[59]。在性腺切除手术后, 睾酮浓度下降到几乎为零(肾上腺仍然会产生少量的睾酮), 因此, 手术后可以停止使用抗雄激素。术后一个月内可检测血清睾酮水平, 确认睾酮水平较低(<50 pg/mL), 不需要使用降睾酮药物。此外, 在维持性别特征和缓解性别焦虑的同时, 要保证足够的雌激素剂量用于预防骨质疏松症、潮

热、情绪障碍等^[61]。

六、其他需要考虑的因素

1. 性别重置手术

跨性别女性的激素治疗会影响其第二性征,使其外貌更女性化,除了能使睾丸变小之外,对其生殖器的改变微乎其微。因此,许多跨性别女性会寻求性别重置手术,包括切除睾丸及重建阴道。跨性别激素治疗下的乳房发育往往不令人满意,因此许多跨性别女性可能会选择隆胸手术。在青春期后开始跨性别激素治疗的跨性别女性中,其他的男性性别特征可能需要手术,如软骨喉部成形术(所谓的气管刮除术)治疗突出的喉部,或进行女性化的面部轮廓整形术。喉部成形术也可以用来改变声音的音调。在喉部成形术之前,跨性别女性可以接受声音交流专业人士对其进行声音的评估、调节和治疗。

考虑到雌激素(可能还有抗雄激素)的潜在血栓栓塞风险,是否应在手术前中断性激素治疗,尤其是雌激素治疗,仍存在争议。许多中心建议跨性别女性在任何大手术前至少2~4周停止使用雌激素,并且在术后患者完全可以走动之前不要重新开始雌激素治疗。跨性别女性应接受术后深静脉血栓预防措施。

2. 生育力

跨性别女性激素治疗会减少精子数量和影响精子质量,并最终导致不可逆的不育症,即使在停止激素治疗后也是如此^[62]。雌激素的剂型、用量、用药时间和抗雄药物的剂型、用量及用药时间等导致不可逆不孕不育的具体影响因素尚不明确。许多跨性别女性希望有机会在未来拥有自己的亲生孩子,并希望对其精子进行冷冻保存^[63]。对29名跨性别女性的病例分析结果显示,即使在开始使用雌激素治疗之前,这些患者的精子异常率也很高,包括少精子症(27%, 8/29)、畸形精子症(31%, 9/29)和弱精子症(31%, 9/29)^[64]。跨性别女性精子浓度和形态在激素治疗开始之前就发生了改变的原因尚不明确。由于激素治疗会降低精子数量和质量,所以在开始激素治疗之前讨论生育问题至关重要^[16, 62]。由于开始变性激素治疗后很难获得精子,应在开始变性激素治疗之前为跨性别女性提供精子冷冻。然而,目前没有关于性别确认激素治疗时间对精子质量的影响及精子质量永久改变的纵向数据。医生还

应该提醒,性别确认激素治疗不是有效的避孕方法^[16]。

3. 年龄

性激素的浓度随年龄增长而变化。虽然两性在青春期的性激素浓度都会增加,但随着年龄增长,男性和女性循环性激素的下降速度存在差异。在男性中,循环中的睾酮逐渐下降,而在女性中,绝经后血清雌激素水平突然下降。

目前临床上缺少年龄较大(>50岁)的跨性别女性的数据分析,由于生理差异,很难将来自正常女性的现有证据应用于跨性别女性,例如,跨性别女性没有子宫,乳腺癌可能有不同的组织病理学。因此,关于是否在50岁时停止对跨性别女性进行雌激素治疗,目前尚无定论,建议在高龄时逐渐减少雌激素剂量^[16]。

七、跨性别女性性别确认激素治疗策略推荐

1. 跨性别女性成年人的治疗^[2, 11-12, 16]

对于经精神心理科确诊的跨性别女性且能够提供治疗知情同意书的成年人,可开始激素治疗。建议成年人在开始激素治疗之前,对可能因激素治疗而加重的身体和心理健康问题进行评估,对生育力的影响进行评估及预处理。

跨性别女性的激素治疗还没有世界统一的标准方案,部分原因是在可获得雌激素和抗雄药物方面存在区域差异,以及成本方面的考虑以及各国和各中心的做法不同。推荐使用雌激素+醋酸环丙孕酮/螺内酯进行激素治疗,由于无法监测其在血液中的浓度,不推荐使用结合雌激素和合成雌激素(如炔雌醇),而且与其他雌激素制剂相比,这些药物有可能增加血栓栓塞的风险,具体用法、用量参见表1。

笔者建议在医疗监督下使用激素,以便监测激素水平和发现潜在的不良反应。

2. 跨性别女性青少年的治疗^[2]

主要包含抑制青春期发育的治疗及后续的性别确认激素治疗两部分。

在治疗前,必须经有资质的医生确认青少年表现出一种长期而强烈的GD,且随着青春期的开始,GD加重,并且任何可能干扰治疗的心理、医学或社会问题都已得到解决,各种情况足够稳定。儿童内分泌科医生或生殖内分泌医生确认其青春期已开始,同意GnRHa/性别确认激素治疗的适应

证、没有医学禁忌证。告知治疗的效果和副作用(包括如果个人随后继续接受性激素治疗可能失去生育能力)和保存生育能力的选择。并且其父母或其他看护人或监护人已同意治疗并在整个治疗过程中参与支持。

推荐一个由医学和心理保健部门组成的多学科专家团队来管理这种治疗。对符合跨性别女性诊断的青少年,满足治疗标准,推荐在青春期身体开始出现改变时就使用GnRHa抑制青春期发育。对于GD持续存在的青少年,可继续进行性别确认激素治疗,考虑到这是一种部分机能不可逆的治疗,建议在多学科团队确认持续存在性别焦虑(GD)并且有足够的心智能力签署知情同意后采用剂量逐渐增加的方案开始治疗,大多数青少年在16岁时就已具备足够的心智能力。在激素治疗期间,3~6个月监测一次临床青春期发育指标,6~12个月监测一次实验室参数。

八、结论

目前,内分泌激素治疗是跨性别女性治疗的关键组成部分。对跨性别女性的专业化治疗可以更好地使她们的心理性别与她们的身体特征保持一致,从而改善跨性别女性的心理健康和生活质量。尽管目前研究表明在医学监护下服用雌激素的不良事件的发生风险较低,但是仍缺乏来自世界不同地区的大型长期队列研究来证实激素治疗是否与任何长期健康风险相关。

参 考 文 献

- [1] Stoller RJ. A further contribution to the study of gender identity[J]. In J Psychoana, 1968, 49(2): 364-369.
- [2] Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 3869-3903.
- [3] Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society [J]. Lancet, 2016, 388(10042): 390-400.
- [4] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders(DSM)[J]. Coda, 2013, 25(2): 191-192.
- [5] Libby V, Lee M, Liu JH. Transgender health: Hormonal management at 50 years and beyond[J]. Maturitas, 2019, 126: 34-37.
- [6] Drescher J. Queer diagnoses revisited: The past and future of homosexuality and gender diagnoses in DSM and ICD [J]. Int Rev Psychiatry, 2015, 27(5): 386-395.
- [7] 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001(3): 59-63.
- [8] Organisation WH. International classification of diseases 11th revision[EB/OL]. [2022-01-01][2022-07-12]<https://icd.who.int/en>.
- [9] Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, et al. Gender-affirming hormone therapy, vascular health and cardiovascular disease in transgender adults[J]. Hypertension, 2019, 74(6): 1266-1274.
- [10] Deutsch MB, Feldman JL. Updated recommendations from the world professional association for transgender health standards of care [J]. Am Fam Physician, 2013, 87(2): 89-93.
- [11] T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries A, et al. European society for sexual medicine position statement "assessment and hormonal management in adolescent and adult trans people, with attention for sexual function and satisfaction"[J]. J Sex Med, 2020, 17(4): 570-584.
- [12] Prince J, Safer JD. Endocrine treatment of transgender individuals: current guidelines and strategies [J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2020, 15(6): 395-403.
- [13] Wylie K, Barrett J, Besser M, et al. Good Practice Guidelines for the Assessment and Treatment of Adults with Gender Dysphoria[J]. Sex Relation Ther, 2014, 29(2): 154-214.
- [14] Winter S. Lost in Translation : Transgender People, Rights and HIV Vulnerability in the Asia-Pacific Region [M]. New York: United Nations Development Programme, 2012: 69.
- [15] Nguyen H B, Chavez A M, Lipner E, et al. Gender-affirming hormone use in transgender individuals: impact on behavioral health and cognition [J]. Curr Psychiatry Rep, 2018, 20(12): 110.
- [16] Tangpricha V, den Heijer M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4): 291-300.
- [17] Wylie K, Knudson G, Khan SI, et al. Serving transgender people: clinical care considerations and service delivery models in transgender health[J]. Lancet, 2016, 388(10042): 401-411.
- [18] Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, et al. A european network for the investigation of gender incongru-

- ence: endocrine part[J]. *J Sex Med*, 2016, 13(6): 994-999.
- [19] Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review[J]. *Andrologia*, 2014, 46(7): 791-795.
- [20] Vinogradova Y, Denning T, Hippisley-Cox J, et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases[J]. *BMJ*, 2021, 374: n2182.
- [21] Greene DN, McPherson GW, Rongitsch J, et al. Hematology reference intervals for transgender adults on stable hormone therapy[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 492: 84-90.
- [22] Gooren LJ, Giltay EJ. Men and women, so different, so similar: observations from cross-sex hormone treatment of transsexual subjects[J]. *Andrologia*, 2014, 46(5): 570-575.
- [23] Tangpricha V, Ducharme SH, Barber TW, et al. Endocrinologic treatment of gender identity disorders[J]. *Endocr Pract*, 2003, 9(1): 12-21.
- [24] Safer JD, Tangpricha V. Care of the transgender patient[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(1): C1-C16.
- [25] Gava G, Cerpolini S, Martelli V, et al. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(2): 239-246.
- [26] Gil M, Oliva B, Timoner J, et al. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(6): 965-968.
- [27] Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L, et al. Meningiomas in three male-to-female transgender subjects using oestrogens/progestogens and review of the literature[J]. *Andrologia*, 2016, 48(10): 1130-1137.
- [28] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials[J]. *JAMA*, 2013, 310(13): 1353-1368.
- [29] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 523-534.
- [30] Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study[J]. *Thromb Res*, 2010, 126(5): 373-378.
- [31] Meyer WR, Webb A, Stuart CA, et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study[J]. *Arch Sex Behav*, 1986, 15(2): 121-138.
- [32] Seal LJ, Franklin S, Richards C, et al. Predictive markers for mastoplasty and a comparison of side effect profiles in transwomen taking various hormonal regimens[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4422-4428.
- [33] Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: Breast development in trans women receiving cross-sex hormones[J]. *J Sex Med*, 2014, 11(5): 1240-1247.
- [34] Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2015, 2(2): 55-60.
- [35] Rosendaal FR, Van Hylckama VA, Tanis BC, et al. Estrogens, progestogens and thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1371-1380.
- [36] Shatzel JJ, Connelly KJ, DeLoughery TG. Thrombotic issues in transgender medicine: A review[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(2): 204-208.
- [37] van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 47(3): 337-342.
- [38] Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1): 19-25.
- [39] Dittrich R, Binder H, Cupisti S, et al. Endocrine treatment of male-to-female transsexuals using gonadotropin-releasing hormone agonist[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(10): 586-592.
- [40] Deutsch MB, Bhakri V, Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(3): 605-610.
- [41] Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1267-1272.
- [42] Ribeiro DD, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis in persons with increased body mass index and interactions with other genetic and acquired risk factors[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(8): 1572-

- 1578.
- [43] Cauley J A. Estrogen and bone health in men and women [J]. Steroids, 2015, 99(Pt A): 11-15.
- [44] Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy[J]. Bone, 2013, 54(1): 92-97.
- [45] Fischer EM, Patsch J, Muschitz C, et al. Severe osteoporosis with multiple vertebral fractures after gender reassignment therapy - is it male or female osteoporosis? [J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(5): 341-344.
- [46] Asscheman H, Gooren LJ, Eklund PL. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross - gender hormone treatment [J]. Metabolism, 1989, 38(9): 869-873.
- [47] Roberts TK, Kraft CS, French D, et al. Interpreting laboratory results in transgender patients on hormone therapy [J]. Am J Med, 2014, 127(2): 159-162.
- [48] Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence [J]. J Sex Med, 2014, 11(8): 1999-2011.
- [49] Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the women's health initiative trials of hormone therapy [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(20): 2245-2253.
- [50] Maraka S, Singh ON, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 3914-3923.
- [51] Dhejne C, Van Vlerken R, Heylens G, et al. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature [J]. Int Rev Psychiatry, 2016, 28(1): 44-57.
- [52] White HJ, Reisner SL. A systematic review of the effects of hormone therapy on psychological functioning and quality of life in transgender individuals [J]. Transgend Health, 2016, 1(1): 21-31.
- [53] Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, et al. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(2): 214-231.
- [54] Guzman-Parra J, Sanchez-Alvarez N, de Diego-Otero Y, et al. Sociodemographic Characteristics and Psychological Adjustment Among Transsexuals in Spain [J]. Arch Sex Behav, 2016, 45(3): 587-596.
- [55] Blosnich JR, Brown GR, Wojcic S, et al. Mortality among veterans with transgender-related diagnoses in the veterans health administration, FY2000-2009 [J]. LGBT Health, 2014, 1(4): 269-276.
- [56] Gooren L, Bowers M, Lips P, et al. Five new cases of breast cancer in transsexual persons [J]. Andrologia, 2015, 47(10): 1202-1205.
- [57] Brown G R, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5, 135 transgender veterans [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(1): 191-198.
- [58] Maglione KD, Margolies L, Jaffer S, et al. Breast cancer in male-to-female transsexuals: use of breast imaging for detection [J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 203(6): W735-W740.
- [59] Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 3869-3903.
- [60] Feldman J, Brown GR, Deutsch MB, et al. Priorities for transgender medical and healthcare research [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016, 23(2): 180-187.
- [61] Gooren L, Lips P. Conjectures concerning cross-sex hormone treatment of aging transsexual persons [J]. J Sex Med, 2014, 11(8): 2012-2019.
- [62] De Roo C, Tilleman K, T'Sjoen G, et al. Fertility options in transgender people [J]. Int Rev Psychiatry, 2016, 28(1): 112-119.
- [63] T'Sjoen G, Van Caenegem E, Wierckx K. Transgenderism and reproduction [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(6): 575-579.
- [64] Hamada A, Kingsberg S, Wierckx K, et al. Semen characteristics of transwomen referred for sperm banking before sex transition: a case series [J]. Andrologia, 2015, 47(7): 832-838.

(收稿日期: 2022-09-27)

(本文编辑: 刘玉东, 卓晶荣)