

• 专题笔谈 •

雌激素替代治疗对妇女冠心病的影响

沈璐华

心血管疾病是妇女死亡的首位原因,在美国每年死于心血管疾病的妇女人数超过 50 万,死于冠心病的人数高于死于乳腺癌人数。有资料统计,每 3 例死亡的妇女中有 1 人死于心脏病,而每 25 例死亡的女性中仅 1 人是乳腺癌。但据流行病学调查,绝经前妇女冠心病的发生率明显低于男性,女性发病约比男性晚 10 年,而绝经后女性冠心病的发生率与死亡率明显上升,且随年龄增加而增加,其发病率绝经后约为绝经前的 4 倍。1976 年 Framingham 研究者报道,同年龄的绝经后女性与未绝经女性相比,其心血管危险增加 2.6 倍,因妇科手术绝经的女性冠心病危险较同龄未绝经女性增加 2.7 倍 ($P < 0.01$),较自然绝经女性增加 2.2 倍。在美国,有 34% 妇女患有心血管疾病。50 岁以上的妇女约有 53% 死于心血管疾病,其中主要是冠心病。绝经后冠心病发病率的增加可能与绝经后雌激素水平减少有关,那么,雌激素对妇女冠心病起保护作用吗?

1 内源性雌激素对心血管系统的作用

雌激素曾被认为对心血管有保护作用。推测的好处:(1)作用于血管壁内皮细胞,激活 eNOS,增加 NO 的合成而有扩张血管作用。(2)改善脂代谢紊乱,降低低密度脂蛋白水平,增加高密度脂蛋白含量,并有抗氧化作用。(3)可能增加纤维蛋白溶解酶的含量,降低纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平,降低纤维蛋白原。(4)对血管平滑肌细胞及内皮细胞功能有保护作用,促进血管内皮细胞生长。(5)减轻血管的损伤反应和动脉粥样硬化的发生与发展。

但雌激素也有不利方面:升高甘油三酯水平,增加 C 反应蛋白等炎症标记物,有促凝作用,血浆Ⅶ因子增加,增加循环中凝血酶原水平而降低抗凝血酶Ⅲ水平,使静脉血栓事件的危险性增加。

雌激素治疗作用是通过肝脏首过效应介导的,

因此口服激素才能有上述效应。

雌激素作用的机制:雌激素的效应是经雌激素受体介导的,表达于心血管的细胞和组织中有 2 个雌激素受体 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 。一般认为雌激素受体作为配体激活的转导因子存在于细胞核,调节雌激素的基因表达,基因途径可能是雌激素发挥长期效应的潜在作用机制,如对脂质及凝血因子的影响;但雌激素还有不依赖基因途径的机制,雌激素受体可在数分钟内转导雌激素的快速反应,这些快速效应由雌激素受体的亚群介导,亚群位于细胞膜的信号域,如快速给药时,雌激素激活内皮细胞的一氧化氮合酶,导致动脉血管扩张。

雌激素对心血管的效应:雌激素的血管效应部分依赖于动脉粥样硬化发生、发展的程度,雌激素受体在已发生动脉粥样硬化的血管上表达显著减少,雌激素受体依赖的血管效应将减小或消失。血管的情况不同,雌激素的作用结果也不同。如无病变的动脉,由雌激素诱导增加的基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的作用微弱,而有粥样硬化的动脉, MMP-9 则在斑块的肩部表达,其活性增加易导致斑块的破裂而造成急性冠脉综合征。虽然一些动物实验显示雌激素对去卵巢高胆固醇血症动物有舒张血管、减轻血管损伤反应、抗动脉粥样硬化作用,近期的实验报道了由雌激素介导环氧化酶-2 的上调能延缓动脉粥样硬化,但是伴有环氧化酶-2 反应受损的粥样硬化性动脉将失去雌激素治疗的这种外在益处。因此在动物研究中,也存在着争议。

2 雌激素治疗的临床研究

早期的研究曾报道过雌激素有利于心脏的保护作用,能降低冠心病发病的危险性,但这些观察性的研究存在偏差。1985 年 Wilson 等^[1]报道了在 Framingham 研究中,使用雌激素的女性心血管病的患病

收稿日期:2008-11-10

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心

作者简介:沈璐华,女,1936 年 3 月生,上海市人,医学本科,主任医师,教授。Tel:13910307012

率、卒中、心肌梗死的发病率明显上升,虽然心血管病的病死率没有改变。但仍提出应用雌激素之前应慎重考虑,然而由于其他的观察有利,因此未被重视。

1991 年 Stampfer 等^[2]在一项雌激素替代疗法的流行病学回顾性调查中,5 家基层医院的病例对照研究得出否定的结论。但 6 个基层人口病例对照研究显示,绝经后使用雌激素的女性患心肌梗死的风险下降了。另有 16 个调研表明绝经期后使用雌激素疗法,有 15 个认为能减少冠心病的风险,但证据因素混乱,入选人群有偏差,样本量不大,选择了低风险的患者,难以很好解释,可能夸大了雌激素的心脏保护作用。因此需要大规模前瞻性临床研究。

1998 年首次大规模前瞻性随机抽样的冠心病二级预防研究(HERS)结果公布^[3,4]:入选美国 20 个中心 2763 例 <80 岁绝经期妇女,平均年龄 67 岁,过去无子宫切除史,至少有一项下列情况:心肌梗死病史、冠状动脉旁路移植术、冠脉介入治疗或造影显示 >50% 的冠脉病变。入选者随机分成 0.625mg 马雌激素(conjugated estrogen)/d+2.5mg 醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone actate)/d 1380 例或安慰剂组 1383 例。加用黄体酮是为了避免发生子宫内膜癌的危险。平均随访 4.1 年,但两组在冠心病事件一级终点(非致死性心肌梗死或冠心病死亡)无明显差异。任何二级终点(冠状动脉血运重建、因不稳定心绞痛住院、因心衰住院、猝死、非致死性室性心律失常、卒中/一过性缺血发作、周围血管疾病)也无显著性差异。HERS 的研究显示雌激素对于预防冠心病事件无效,并且静脉栓塞事件的风险增加了将近 3 倍(34 vs 12, $P=0.002$)。虽然雌激素治疗组低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平较安慰剂组低 11%,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平高 10%,但激素治疗第 1 年,冠心病事件风险明显增高,增加了 50%,后 2 年,这种风险虽有下降趋势,但最后两组之间冠心病事件仍无明显的差异。激素治疗早期风险的增加与促血栓、促心律失常、促缺血的作用有关。而随着时间的推移,激素是否可通过改善血脂代谢而延缓斑块的形成?但由于 HERS 研究时间不够长,未能显现调脂治疗而降低冠心病事件的危险性。基于 HERS 的结果,2001 年美国 AHA 提出,雌激素不能作为冠心病二级预防。

在 HERS 基础上,又对这些患者非双盲随访

2.7 年(HERS II)^[5]。在 HERS 试验 93% 存活者中同意继续随访共 2321 例,雌激素治疗的 1156 例(剂量同上),安慰剂组 1165 例。坚持用激素者第 1 年为 81%,第 6 年下降至 45%,而未用激素者第 1 年为 0%,至第 6 年增加至 8%。一级终点、二级终点的内容同上,结果两组仍然无显著性差异。HERS 试验延长随访,在总共 6.8 年随访后,激素治疗不能减少绝经期冠心病妇女心血管事件的危险性,而增加了静脉血栓、栓塞、胆道外科手术的发生率,对心血管疾病、骨折或死亡均未获益。

此后,又公布了 ERA 试验,入选 309 例,分成雌激素组(0.625mg/d)、雌激素(0.625mg/d)+醋酸甲羟孕酮组(2.5mg/d)及安慰剂组,平均随访 3.2 年,用冠脉造影来进行评价,与安慰剂组相比,用药两组对冠脉病变没有减缓作用。

妇女健康行动(The Women's Health Initiative, WHI)研究^[6]是一项对绝经期后妇女冠心病一级预防的大规模随机双盲对照研究,1998 年完成随机化入选。入选者为健康绝经期妇女,50~79 岁,平均年龄 63 岁,至少已绝经 10 年,有完整子宫 16 608 例,平均年龄 63.3 岁,随机分成雌激素 0.625mg/d+醋酸甲羟孕酮 2.5mg/d 组 8506 例及安慰剂组 8102 例。子宫切除 10 739 例,平均年龄 63.6 岁,随机分成雌激素 0.625mg/d 组 5310 例及安慰剂组 5429 例。原计划随访 8.5 年,但两个研究大组心血管危险均高于安慰剂组,联合治疗组乳腺癌发生率明显增加,雌激素单药治疗组卒中发生率增加,随访 5.6 年而提前终止。联合治疗组冠心病事件(非致死性心肌梗死及冠心病死亡)风险增加 20%,卒中风险增加 41%,肺栓塞风险增加了 2 倍多,乳腺癌发生危险增加 26%。随后对这些患者停药再随访 2.4 年,总共 8 年的随访^[7],治疗组总的冠心病、卒中、肺栓塞、乳腺癌的风险仍较安慰剂组增加。但对 WHI 分层结果进行再分析,相对年轻女性(50~59 岁),雌激素有保护效应,相对危险性(RR)=0.56,60~69 岁、70~79 岁则未显示雌激素对冠心病保护的效益,不能降低风险,这与护士健康研究(nurse health study, NHS)相似。该研究是在绝经后时间较短的年龄相对轻的妇女中进行调查,口服雌激素能降低冠心病风险,但随着激素使用时间的延长(绝经后的长时间)治疗益处则会消失。在另一项研究中,雌激素仅使无临床/亚临床心血管疾

病年龄较轻的女性肱动脉舒张,可能这些女性无明显动脉粥样硬化。

上述的结果显示,雌激素治疗有益作用必须在早期绝经就开始应用,此时动脉仍相对健康。绝经后应用愈晚,动脉粥样硬化已有进行性病变,有损伤的动脉则已无益可获,增加了危险性。

当前研究的资料不能支持激素替代治疗用于绝经期妇女冠心病的预防。因此 2007 年美国 AHA、北美绝经学会、美国妇女医学会、美国 CDC、美国心肺血液研究所等多个学会共同参与的妇女心血管病预防指南指出,无指征用激素替代治疗对绝经期妇女进行心血管疾病的一级或二级预防,2007 年 ESH/ESC 高血压指南也不推荐。但是否还存在需要进一步研究的问题?如开始治疗的时间、药物的剂量、种类及剂型、遗传学基因变异的影响等。

3 妇女冠心病的预防

必须全面考虑妇女冠心病发病的危险因素,进行全面的防治。绝经期后的妇女冠心病也是随着年龄增加而增加,并且与经期妇女相比,冠心病的类型也有变化。经期妇女多表现为心绞痛,而绝经后则易发心肌梗死、猝死,Eric Vittinghoff 等对 HERS 研究一级终点多因素分析后提出,有 11 项危险因素与事件有关。6 项与病史有关,即种族——非白种人、缺乏运动、糖尿病、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死的病史,另 5 项危险因素是未控制的高血压、LDL-C 水平增高、HDL-C 水平降低、脂蛋白(a)水平增高、肌酐清除率降低显示肾功能不全。在无危险因素的妇女,每年冠心病事件发生率为 1.3%,而有 5 项或更多危险因素者则为 8.7%,后者是前者的 6 倍。在 HERS 研究中冠心病基础药物治疗、用量均不足,仅 33%用了 β 受体阻滞剂,53%接受降脂药物,而危险因素愈多者,服用阿司匹林及降脂治疗的比例更少。因此妇女冠心病全面的二级预防十分重要。

妇女冠心病的一级、二级预防同男性一样。

2007 年 AHA 妇女心血管病预防指南对妇女心血管疾病进行一、二级预防应包括以下内容:(1)生活方式干预:戒烟、包括被动吸烟;体力活动;康复锻炼;合理膳食;保持体重/减重;有忧郁症者需治疗; ω -3 不饱和脂肪酸摄入。(2)危险因素干预:控

制血压;治疗血脂异常;糖尿病治疗($HbA_{1c} < 7\%$)。(3)预防性药物干预:阿司匹林,高危者若不能耐受可用氯吡格雷。(4) β 受体阻滞剂:所有冠心病及心功能不全患者均需应用。(5)血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB):心肌梗死后、心力衰竭射血分数(EF) $\leq 40\%$ 、糖尿病,不能耐受者可用 ARB。(6)醛固酮拮抗剂:心肌梗死后已经接受 ACEI/ β 受体阻滞剂、EF $\leq 40\%$ 有症状性心衰,但是应该无明显高钾、肾功能不全者。

参考文献

- [1] Wilson PW F, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular disease: the Framingham Study. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1038-1043.
- [2] Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy for coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991, 20: 47-63.
- [3] Grady D, Applegate W, Bush TL, et al. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS): design, methods and baseline characteristics. *Control Clin Trials*, 1998, 19: 314-335.
- [4] Hulley S, Grady D, Bush TL, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 280: 605-613.
- [5] Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002, 288: 49-57.
- [6] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2002, 288: 321-333.
- [7] Heiss G, Wallace R, Anderson G, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*, 2008, 299: 1036-1045.