

- vascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol*, 2008,102:693-699.
- [11] Kablak-Ziemicka A, Przewlocki T, Tracz W, et al. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*, 2008, 23:295-300.
- [12] Dale PS, Richards M, Mackie GC. Vascular calcifications on screening mammography identify women with increased risk of coronary artery disease and diabetes. *Am J Surg*, 2008,196:537-540.
- [13] Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2008, Sep 13[Epub ahead of print]
- [14] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2008,359:697-708.
- [15] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51:564-580.

• 专题笔谈 •

妇科内分泌紊乱与心血管疾病

孙爱军

妇科内分泌紊乱所导致的问题是临床工作中最常见的疾病之一,通常以月经的紊乱为主要表现,月经正常与否决定于性甾体激素水平的高低,在性激素有序的波动变化下形成了规律月经。因此,判断妇科患者内分泌是否紊乱的一个简单方法是月经正常与否,而其潜在的问题是性甾体激素的正常与否。性甾体激素的作用决定于其作用时机、水平、持续时间以及靶器官的反应性等。如果作用过早或过晚,分别会导致青春期常见的性早熟与青春发育迟缓;如果性激素水平异常,可导致功能失调性子宫出血,闭经,绝经后相关疾病等;如果持续时间与正常状态不符合,可引起子宫内膜病变,高雄激素血症,不育,绝经后相关疾病等;而靶器官或受体有异常,可引起雄激素不敏感综合征,高雄激素的表现等。

临床最常见的引起妇科内分泌紊乱的情况是雌激素的缺乏或作用过早或过多,以及雄激素的过多与持续时间长。其中,雌激素缺乏与雄激素的过多对心血管疾病有影响。雌激素缺乏通常发生于绝经后妇女,而雄激素过多通常见于多囊卵巢综合征与过渡期阶段。本文将对上述三种情况进行探讨。

1 雌激素与心血管疾病

雌激素与心血管疾病相关吗?雄激素与心血管疾病相关吗?为了回答这个问题,我们将从基础与

流行病学的证据来探讨。

1.1 基础方面 雌激素的主要作用途径是通过受体发挥生理作用,有雌激素受体(ER)分布的组织就有雌激素作用^[1~3]。有关受体的证据包括 ER α 和 ER β ,在人体许多组织均存在,如生殖系统、心脏和血管,它们与雌激素结合时被活化。ER α 和 ER β 在人血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞上均有表达。血管内皮细胞和平滑肌细胞与雌激素结合具有高度亲和力。研究者采用放射自显影法首先证实了大鼠的心房肌中存在 ER,而心室细胞则未发现。以后又相继发现兔主动脉内皮、培养中的大鼠主动脉平滑肌细胞、犬冠状动脉细胞的胞浆及胞核也有 ER。从而说明了心血管系统也是雌激素的靶器官。

女性 ER α 水平降低和冠状动脉疾病的发生有关^[4~6]。ER α 在大多数正常妇女冠状动脉的标本中有表达,但在患冠状动脉疾病妇女的冠状动脉中表达很少。与正常人动脉组织相比较,冠状动脉粥样硬化斑块内的 ER α 基因编码的甲基化增加。甲基化修饰在基因 DNA 转录水平调控基因的表达,能增加 DNA 双螺旋结构的稳定性,抑制转录,使基因失活,ER α 表达减少。ER 基因的多态性和心血管疾病有关。ER α 多态性与冠状动脉疾病的严重程度和风险相关已被证实。在 Framingham 心脏研究

收稿日期:2008-11-27

作者单位:100730 北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院妇产科

作者简介:孙爱军,男,1966年5月生,山东龙口人,医学博士,主任医师,教授。Tel:13910788525

中,ER1 Pvu II 多态性与男性心肌梗死的风险、男性血压变化相关。Victorian 家族心脏研究显示该多态性也和男性收缩压增高有关^[1]。

1.2 流行病学的证据 心血管疾病的发病率在绝经前妇女较低,而绝经后持续稳定地增加,表明了雌激素在女性心血管系统有保护作用^[7]。在 Framingham 研究的女性病例中^[7],1/4 为手术绝经,其中一半的病例是在 40~50 岁切除双侧卵巢而绝经的妇女,其患冠心病风险与月经正常的妇女相比超过 2.7 倍($P < 0.01$)。由 Riferband 等完成的研究使用的是来自纽约市健康保险计划的数据,他们把经历过子宫切除术和双侧卵巢切除术的妇女患冠心病的风险与仅经历过子宫切除术的妇女患冠心病的风险进行比较后,得出的结论与 Framingham 的研究结果相一致。心脏病是 65 岁以上妇女的主要死亡原因,在 45~65 岁的妇女中,1/9 会发展成冠心病,到 80 岁,1/2 妇女中会发展成冠心病,65 岁以后,女性高血压多于男性,总胆固醇每下降 1%,心脏病的风险下降 2%,妇女死于心脏病的数量是死于乳腺癌的 6 倍,雌激素替代治疗可降低 40% 的心血管风险。

2 雌激素与心血管疾病相关的生理机制

2.1 对心脏的直接作用 雌激素对心肌细胞信号转导的影响。实验观察到,缺血性损伤时雌激素对心肌细胞有直接保护作用。通过动物实验研究该作用的机制,应用延长的组织缺氧/再氧化的体外培养小鼠的心肌细胞模型,发现雌激素可以抑制线粒体活性氧簇的形成,差异性调节促分裂原活化蛋白激酶 P38 的 2 个亚型 α 和 β ,从而抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞存活^[8,9]。

2.2 雌激素对其他方面的作用 雌激素对外周血管的作用主要是影响内皮功能(受体与非受体途径)实现的。

2.2.1 受体途径 雌激素与血管内皮细胞和平滑肌细胞结合具有高度亲和性,ER 在异常的病理生理状态下会发生改变,可以保护血管免受进一步的损伤。有研究发现,雄鼠血管损伤后内皮和平滑肌细胞的 ER β mRNA 表达上调,而 ER α mRNA 表达却几乎没有变化,提示 ER β mRNA 在血管损伤中可能起保护作用。

2.2.2 非受体途径 雌激素短期的血管舒张作用主要通过非内皮依赖途径,它不受内皮移除和(或)抑制 NOS 的影响,不涉及基因表达的改变。在动物实验和体内实验中均发现,给予雌激素单一剂量

引起的血管扩张作用不受经典的 ER 拮抗剂影响,提示 17- β 雌二醇舒张血管的作用是通过非受体途径实现的^[10]。

雌激素还可以通过非内皮途径保护心血管,首先是改善血脂代谢,雌激素可通过改善血脂代谢及其抗氧化活性等间接作用保护和改善血管内皮功能^[11,12]。血管内皮功能紊乱可能是血脂异常导致动脉粥样硬化早期病变的关键步骤。血脂异常是动脉粥样硬化的独立危险因素,也是导致血管内皮功能紊乱的主要因素之一。高胆固醇食物喂养的动物中,动脉壁结构尚未出现解剖学异常时就已出现内皮依赖性血管舒张功能受损。

生育期女性与同年龄组男性相比,血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较高;而在更年期后,LDL-C 上升,接近男性水平,HDL-C 下降。绝经后血脂正常或升高的妇女口服雌激素可降低 LDL-C 及升高 HDL-C。以各种途径补充雌激素,都能提高 HDL/LDL 的比率。雌激素还可降低 Lp(a) 和载脂蛋白 B。雌激素改善血脂异常的机制是抑制肝脂酶,使 HDL 分解减少,并促进载脂蛋白 A2I 的合成,增加 HDL 的生成;同时通过增加肝内 LDL 受体及加速 LDL 清除,并可结合进入 LDL 颗粒,阻止 LDL 与动脉壁结合而降低 LDL。

近年来报道^[13]许多因芳香化酶基因突变所致的雌激素缺乏症病例,在男性最显著的特征是青春期后持续的长骨生长、骨龄延迟和骨骺闭合障碍,提示了雌激素对男性骨代谢有着重要作用。这些病人同时还有 HDL 降低和总胆固醇(TC)、LDL、甘油三酯(TG)水平增高以及高胰岛素血症,表明男性内源性雌激素很可能有维持正常 HDL 水平和降低 LDL 的作用。对男性短期应用 17- β 雌二醇可引起冠脉舒张,无论雌性与雄性其舒张程度是相似的。在对男性向女性性转换的病例研究显示,与对照组男性比较,血流调节和硝酸甘油介导的支气管动脉舒张均是增高的,表明雌激素治疗后对男性可提高血管活性。已知雌激素可增加性激素结合球蛋白水平,进而又可影响生物利用的睾酮。因此,对男性应用雌激素的某些作用结果,还可能与雄激素的减弱有关。

3 流行病学证据

临床试验提供的雌激素与心血管疾病之间的证据,主要包括一级预防试验证据(WHI)与二级预防试验证据(HERS,NHS,WEST,WHI 等)。

心血管的二级预防试验^[14] Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS)是第一个较大的冠心病与激素替代治疗(HRT)的临床试验。随机、双盲、安慰剂对照试验,旨在探讨2763例女性冠心病患者中联合应用雌激素0.625 mg和醋甲羟孕酮(MPA)2.5mg/d,预防心血管病的效果。治疗4.1年,结果令人失望,治疗组与安慰剂组间主要终点心肌梗死发生率和冠心病死亡率无统计学差异;次要心血管终点,包括冠状动脉血管重建、不稳定性心绞痛、充血性心力衰竭、心脏骤停复苏、卒中或一过性脑缺血以及外周动脉病变组间也无显著性差异。在激素替代治疗的妇女中,试验第1年危险性反而增加,在以后的3~5年中危险性有所减低($P=0.03$)。2002年发表了HERS的亚组分析结果,提示任何亚组均未在激素替代治疗中获益。

心血管的二级预防试验^[15] the Papworth HRT atherosclerosis study enquiry (PHASE)是另一个以二级预防为临床终点的试验。255例冠心病患者随机接受经皮17- β 雌二醇2mg/d(子宫完整者加醋酸炔诺酮4mg/d)或安慰剂。随诊3年,主要心脏事件终点(心肌梗死、死亡或不稳定性心绞痛)的发生率在HRT组和安慰剂组分别为15.6/(100人·年)和12.6/(100人·年)($P=0.3$)。由于无益甚至可能有害而提前终止PHASE试验。

心血管的二级预防试验^[16] the women's estrogen for stroke trial (WEST)试验中,652例绝经妇女伴一过性脑缺血或卒中的患者,口服3年17- β 雌二醇1mg/d,子宫完整的妇女同时服MPA 5mg/d。主要终点是卒中或死亡。平均随诊2.7年后,非致命性卒中或死亡在治疗组为27.6%,安慰剂组为27.7%。提示在这一组人群中,雌激素对脑血管缺血事件并无保护作用,也未减少任何原因的病死率。

心血管的二级预防试验^[17]在动脉粥样硬化解剖学方面的作用HRT的第二大规模的随机estrogen replacement and atherosclerosis(ERA)临床试验,这是一个以造影为终点的试验,应用定量冠状动脉造影来评价HRT对冠心病进展的影响。将309例经冠状动脉造影证实为冠心病的妇女随机分为雌激素0.625mg/d,雌激素0.625mg/d加MPA 2.5mg/d和安慰剂3组,其目的是评价HERS中所使用的孕激素MPA是否有抵消雌激素的有益效果。3.2年后,冠状动脉造影显示冠状动脉粥样硬化进展情况在两个HRT组和安慰剂组间基本相同,证明MPA并非为HERS中观察到的激素替代治疗缺乏心脏保护的主要原因。

冠状动脉造影终点试验明确显示,他汀类治疗使动脉硬化进展减少35%~75%,这与他汀类二级预防试验中心脏事件降低30%~40%的结果一致。在ERA试验中,安慰剂组动脉粥样硬化进展情况和他汀类试验中的安慰剂组相当,与他汀类试验中接受他汀类妇女相比,ERA中接受HRT的妇女在动脉硬化进展方面没有获益;将ERA资料按LDL-C水平分层,在高LDL-C水平妇女也没有获益的证据。

心血管的二级预防试验^[18] Postmenopausal hormone replacement against atherosclerosis (PHOREA)试验对321例绝经后处于心脏病危险,然而尚无心脏病的妇女测量颈动脉内-中膜厚度。参加者随机接受以下治疗:口服17- β 雌二醇1mg/d,加服孕二烯酮0.025mg,每月12d;或口服17- β 雌二醇1mg/d,加服孕二烯酮0.025mg,每第3个月服12d。结果显示任何一激素疗法均未减慢颈部疾病进程。虽然年轻绝经后健康妇女的研究显示,雌激素可改善内皮功能,刺激NO释放而使血管扩张。但在评价老年妇女接受较长时间雌激素治疗的ERA试验中,通过肱动脉超声检查不能证明雌激素有内皮依赖性血管扩张作用。说明雌激素对老年妇女或有心脏病妇女的作用有限。

雌激素替代治疗一级预防试验^[19] Estrogen and prevention of atherosclerosis (EPAT)试验将199例LDL-C升高,但无冠心病的绝经妇女随机分为17- β 雌二醇1mg/d或安慰剂治疗组。如果受试者的基础LDL-C水平超过160mg/L则给予降脂药物。2年后,安慰剂组的颈动脉壁增厚,而雌激素组颈动脉壁厚度无进展,甚至略有减轻($P=0.045$)。在不服降脂药的亚组中,安慰剂组颈动脉壁增厚更为明显,而雌激素组仍略有减轻($P=0.002$),相比之下,在接受降脂药的妇女中,安慰剂组基本上无进展,雌激素组略有减轻,但两组间差异无统计学意义。该试验表明在无冠心病临床表现的妇女中,雌激素对动脉硬化病变有初步的一级预防作用。

4 雌激素的作用

雌激素对业已存在的动脉粥样硬化斑块并无作用。根据目前的资料,雌激素替代治疗并不能减慢已有冠心病妇女临床和结构方面动脉粥样硬化的进展,这可能与雌激素促炎症或促血栓作用有关。心脏和雌孕激素替代研究证实,雌激素对心血管疾病无二级预防作用。作为一级预防,已有资料提示对

无冠心病临床表现的妇女可能有效。

对与绝经相关的雌激素缺乏等内分泌紊乱问题,妇科医生的主要处理是在预防窗口期(45~55岁)补充雌激素,在改善绝经相关症状、提高生活质量的同时,带来心血管方面的益处。另外,近年伴随另外一种具有特殊抗盐皮质激素特性的孕激素屈螺酮的应用,发现其有降低血压的作用,由于血压每升高20mmHg,冠心病风险增加50%,血压的降低意味着冠心病的风险降低。而在绝经后妇女中,应用雌激素+屈螺酮治疗后,确实发现了血压的下降与冠心病危险性的降低,因此提示,如果在绝经后妇女中广泛应用该种药物(angeliq),对冠心病的风险降低将有裨益。因此,在预防窗口期加用具有抗盐皮质激素作用的孕激素的绝经后激素治疗方案可能是今后治疗的新趋势^[20]。

参考文献

[1] Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes ERalpha and ERbeta. *J Hypertens*, 2004, 22: 1127-1131.

[2] Zhu Y. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science*, 2002, 295:505-508.

[3] Almeida S. Estrogen receptor 2 and progesterone receptor gene polymorphisms and lipid levels in women with different hormonal status. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5:30-34.

[4] Andersson C, Lydrup ML, Ferno M, et al. Immunocytochemical demonstration of oestrogen receptor beta in blood vessels of the female rat. *J Endocrinol*, 2001, 169:241 - 247.

[5] Lindner V, Kim SK, Karas RH, et al. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res*, 1998, 83: 224-229.

[6] Stumpf WE, Sar M, Aumuller G. The heart: a target organ for estradiol. *Science*, 1977,196:319.

[7] Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1978, 89:157-161.

[8] 郭志琴,李小鹰. 雌激素及其受体与心血管疾病. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9:495-499.

[9] Kim HP, Lee JY, Jeong JK, et al. Nongenomic stimulation of nitric oxide release by estrogen is mediated by estrogen receptor α localized in caveolae. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 263:257-262.

[10] 邹燕,李向平. 雌激素对血管内皮功能的保护作用及其机制. *国外医学生理、病理科学与临床分册*, 2002, 4:332-334.

[11] Mendelsohn ME. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74:337-343.

[12] 李健斋. 女性冠心病患者血脂变化特点及其临床意义. *中国循环杂志*, 1998, 13:382-383.

[13] Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, et al. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res*, 1997, 52:185-213.

[14] Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Circulation*, 2002, 105: 917-922.

[15] Clarke S, Kellchier J, Lloyd-Jones H, et al. Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Eur Heart J*, 2002, 21(Abstrat Suppl): 212.

[16] Viscoli CM, Brass LM, Kenam WN, et al. Effect of oestrogen replacement on risk of recurrent stroke and death in the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)abstract. *Stroke*, 2001, 32:329.

[17] Herrington DM, Waters D, Reboussin DM, et al. No effect of long-term hormone replacement on brachial flow-mediated vasodilation in the Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) trial. *Circulation*, 2000, 102(Suppl II): II-107.

[18] Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis trial(abstract). *Circulation*, 2000, 102(Suppl II): II-837.

[19] Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 522-529.

[20] Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*, 2007, 10 (Suppl 1):3-10.