

• 妇女心血管病专栏 •

雄激素所致的妇科内分泌紊乱与心血管疾病

孙爱军

妇科内分泌的紊乱在临床中非常普遍,通常为雌激素的缺乏,或雄激素的过多引起。其中雄激素过多可造成血脂等方面的异常,以及其他代谢指标的变化,最终对心血管疾病的危险性产生影响。雄激素过多通常见于多囊性卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS),但近年来发现,在绝经过渡期阶段也可以发生雄激素相对过多的情况,本文将对这两种情况进行探讨。

1 PCOS 与心血管疾病^[1~4]

根据现存的几种预测心脏疾病的危险因素,通常认为PCOS妇女心血管疾病风险增加。这些因素包括糖耐量受损、男性型肥胖、高雄激素血症、血脂异常和高血压。有一项包括206名PCOS妇女以及年龄和种族匹配的对照组的病例对照研究支持这一点。研究发现,PCOS组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯显著高于对照组。在一些病例中检测胰岛素和PCOS之间的剂量-反应关系,只有20%可以归因于胰岛素。值得注意的是,血脂变化也不能归因于雄激素。这些发现显示,PCOS的血脂异常是在胰岛素和雄激素之外的另一条通路。为了临床证实PCOS患者心血管疾病的风险,对PCOS患者和匹配的对照组进行颈动脉超声检查。与心血管疾病直接相关的血管内膜中层厚度,PCOS组比对照组显著增加。另外,PCOS组动脉粥样硬化性斑块形成是对照组的2倍。回顾性研究显示,PCOS妇女的冠状动脉损伤增加。通过心导管检查绝经前和绝经后妇女,有心血管疾病的妇女更易于在原有的冠状动脉疾病的基础上出现多毛症、糖尿病、高血压。另一项分析建立了一个统计学的危险因素模型,发现PCOS妇女其心肌梗死的风险比对照组显著增高。现有的文献表明,PCOS妇女集中了早期发生心脏疾病的发病率和死亡率危险因子。

1.1 PCOS与血脂障碍^[4] PCOS脂质异常的特点是与匹配的正常对照相比,总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯显著增高,而高密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白2显著降低。

PCOS患者出现冠状动脉斑块的风险增加。通过肝脏的甘油三酯的作用,极低密度脂蛋白和中密度脂蛋白转化为低密度脂蛋白。低密度脂蛋白是导致动脉粥样硬化的最主要的脂蛋白。另一种脂蛋白,脂蛋白- α ,也有致动脉粥样硬化的作用,尤其当低密度脂蛋白升高时,其作用显著。肝脏的甘油三酯也可以转化为在胆固醇中含量丰富的高密度脂蛋白2,和胆固醇中含量不多的高密度脂蛋白3。

1.2 PCOS与糖尿病^[5] PCOS妇女具有胰岛素抵抗和糖尿病的风险大幅增加,这一发现关系到患者的长期健康状况。胰岛素抵抗比较轻,但估计有20%~40%会在40岁前发展成糖耐量减低或2型糖尿病。患有2型糖尿病的绝经前妇女发生PCOS的风险增加。基于两个小规模横断面非对照研究,PCOS的患病率在27%~52%。最近的一项研究也支持这些数据。这一研究显示,有PCOS史的绝经后妇女2型糖尿病发生率比对照组显著增高,分别为13%及2%。

1.3 PCOS与高血压^[6] 一项回顾性研究显示,有PCOS史(经病理证实)的绝经后妇女,与对照组相比,其高血压发生率约增加4倍。另外,与年龄匹配的对照组比较,PCOS妇女更易于出现高血压的症状。但是,在调整过体重和人体组分后,PCOS妇女无论肥胖与否,与对照组相比高血压并未增加。因此,尽管PCOS妇女中存在胰岛素抵抗(尤其是肥胖妇女),高血压可能并不是一个常见的并发症。现在,高血压与PCOS的关系正在研究中。

上述各项因素皆增加PCOS患者冠心病的危险性,提示PCOS患者需要长期降雄激素治疗来降低各种疾病的风险。

收稿日期:2008-11-26

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

2 绝经过渡期的雄激素问题

绝经过渡期指绝经前的一段时期,即从生殖年龄走向绝经的一段过渡时期,包括从临床上或血中激素水平最早出现绝经的趋势开始(即卵巢功能开始衰退的征兆)一直到最后一次月经^[7]。

绝经过渡期是卵巢功能减退的过程,整个过程中,雄激素如何变化,至今国内没有雄激素在绝经过渡期变化规律的文献报道。检索文献可以发现,最早追溯到20世纪90年代初,国外已有学者提出该问题。对于女性体内的雄激素,主要来源为卵巢和肾上腺,大约各占50%,起主要生理作用的是睾酮,但99%的睾酮是与性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)结合,无法发挥生理作用,只有1%的游离睾酮有作用,女性体内的雄激素作用大小决定于游离睾酮。因此,采用总睾酮作为指标并不能反应体内雄激素的活性。游离睾酮指数(free androgen index, FAI)目前已经被作为诊断高雄激素性疾病中惟一的辅助标准,国际高雄激素协会(androgen excess society, AES)的最新共识^[8]明确指出,测定总睾酮变异很大,并且不精确。

从绝经过渡期的生理改变推测,促黄体激素(luteinizing hormone, LH)水平升高后,可促进卵巢间质细胞与卵泡膜细胞产生更多的雄激素,同时因雌激素降低导致SHBG降低后,又会增加游离型睾酮的水平,进而使雄激素活性增强。近年有多篇文献进行了相关的研究,我们发现,早期有关总睾酮无变化或减少的报道中,采用的判断雄激素水平的指标都是测定总睾酮,而近年来报道游离睾酮活性增高的研究中,采用了FAI指标作为判断标准。一项研究募集了绝经前与围绝经期的妇女,连续监测其SHBG与FAI的变化,结果发现在绝经(末次月经)前4年开始,SHBG下降,FAI增高,而总睾酮不变。有关围绝经期雄激素变化的综述中,明确指出在女性绝经过渡期,伴随雌激素水平的下降,SHBG逐渐下降,FAI增高^[9]。

对于女性而言,雄激素过多可带来诸多的高雄症状,这些可以从PCOS的患者得到答案。但对于绝经过渡期妇女,我们最关注的是雄激素活性增高对心血管疾病的危险性带来了什么影响?从PCOS的远期并发症中可以看出,高激素雄导致了心血管病危险因素的增加,也导致了远期心血管病发生率的显著增加。因而,可以从理论上推测绝经过渡期游离雄激素活性的增高可导致心血管危险因素的增加。从临床试验中也得到了大量证据,显示绝经过

渡期的SHBG和FAI与心血管疾病的发生率显著相关。

冠心病问题是目前被关注的焦点,女性伴随绝经可发生冠心病患病率的逐渐增高,在绝经后的数年上升超过男性^[10],研究提示其主要原因是由于血脂,胰岛素抵抗,脂肪向心性分布,炎症因子、C反应蛋白的增加等问题。但这些问题都是与雄激素密切相关的。从心血管疾病的发生特点来讲,有起病早,发病晚的特点。有研究发现,外伤事故死亡尸检178名30~34岁妇女的冠状动脉壁,70%脂肪条纹,35%微小纤维斑块。45~55岁冠状动脉粥样硬化的进展恰为围绝经期。65岁冠状动脉粥样硬化斑块为炎性反应、坏死、钙化、血管新生、破裂等不可逆病变。因此,在血管水平预防脂肪条纹或微小纤维斑块的发展,才是真正的一级预防。应在45~55岁时启用,此时适当雌激素补充治疗,可能稳定动脉粥样硬化的发展。这一点正符合从绝经过渡期开始,女性的心血管危险因素开始增加的情况。其中的重要因素是血脂的改变,例如高密度脂蛋白水平的降低,低密度脂蛋白水平的升高与总胆固醇的增加。因此,提出心血管疾病的预防窗口期为45~55岁之间。Sutton-Tyrrell等^[11]的研究清楚显示,绝经前与围绝经期妇女的冠心病危险性与低SHBG与高FAI水平显著相关。研究中采用的冠心病危险因素的指标为人体脂肪分布,血脂与脂蛋白,炎症/凝血因子,糖代谢,血压变化等,统计学分析各项指标皆与低SHBG、高FAI水平显著相关。

Rexrode等^[12]调查了绝经后未接受与接受激素疗法的绝经后妇女的SHBG与FAI水平,发现接受激素疗法的女性中SHBG明显高于未接受者,FAI则正相反,有统计学显著意义。同时又测定了未接受激素疗法的女性中发生心血管疾病与未发生心血管疾病妇女中的SHBG水平。结果发现,未发生心血管疾病的妇女其SHBG水平显著高于发生心血管疾病的妇女,同样FAI的变化正好相反。强烈提示SHBG与FAI水平与心血管疾病的发生直接相关。

有关雌激素补充治疗的荟萃分析显示,绝经后补充雌激素虽然可改善性欲问题,但同时带来高密度脂蛋白水平的显著降低,因此需要谨慎使用,限于短期,并且要权衡利弊^[13~15]。绝经后发生的代谢综合征皆与高雄激素作用显著相关^[16]。

雄激素与胰岛素样生长因子-I相关^[17],雄激素与人体脂肪的变化相关^[18]。

纠正这些雄激素过多的关键因素是增加SHBG

水平,对抗雄激素活性,因此加用雌激素治疗可以提高 SHBG 水平,如果加用抗雄激素活性的孕激素即可进一步对抗增高的游离雄激素水平。目前具有抗雄激素作用的孕激素包括醋酸环丙孕酮,地诺孕素,屈螺酮等。其中醋酸环丙孕酮是抗雄激素作用最强的一种孕激素,临床试验显示使用克龄蒙可以降低胰岛素水平,改善胰岛素抵抗,降低脂蛋白 α 的水平,增加高密度脂蛋白水平^[18]。有关克龄蒙与血脂变化的一篇综述是这样描述血脂改变的,克龄蒙中使用的孕激素醋酸环丙孕酮有抗雄激素作用,多项研究提示其对血脂及蛋白有积极的作用^[19]。而且,可减少全身的脂肪含量,增加四肢的脂肪量。

近期的文献又从上述各个方面给出了证据,说明雄激素与心血管疾病的关系。Torréns 等^[20]认为绝经过渡期相对过多的雄激素可预测代谢综合征的发生。Janssen 等^[21]发现由于睾酮在绝经过渡期性激素环境中逐渐占优势,导致代谢综合征增加,这并不依赖于年龄及其他重要因素,可能是绝经后心血管疾病增加的一个途径。另外,在卵巢早衰患者,与雌激素水平或缺乏时间相比,雄激素是预测血脂不利变化的更好指标。雄激素增加与甘油三酯的升高是胰岛素敏感性降低的早期表现^[22]。低 SHBG 水平是心血管疾病的独立预测因子,也是低密度脂蛋白与甘油三酯在绝经过渡期的独立决定因子^[23]。

综上所述,绝经过渡期的全程中,由于雌激素总体上是降低的,导致了 SHBG 的降低,引起游离雄激素的增高。这些变化直接导致冠心病危险因素的增加,而纠正这些变化则可以降低绝经后妇女冠心病的危险性。纠正这些变化的措施有雌激素的使用,单用雌激素可升高 SHBG 的水平,降低游离雄激素,减少心血管危险性,如同时加用具有抗雄激素作用的孕激素则可在 SHBG 升高的基础上进一步降低游离睾酮的活性,更加显著地减少高雄激素带来的心血管危险因素的增加,最终降低绝经后妇女的心血管病的发生率。纠正这些改变的最佳时期为绝经过渡期,建议在绝经过渡期全程使用,即目前所提倡的激素治疗窗口期阶段。

对于绝经相关的雌激素缺乏与 PCOS 及绝经过渡期涉及的雄激素过多等内分泌紊乱问题,妇科医生的主要处理是在预防窗口期(45~55岁)补充雌激素并加用抗雄激素的孕激素,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。对于 PCOS 患者,强调长期持续抗雄激素治疗,以减少对血脂、糖代谢、血压等的不良影响,减少代谢综合征的发生率,最终降低冠心病的风险。而绝经过

渡期的游离雄激素的增高亦需要抗雄激素治疗,同样可以降低冠心病的风险。

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,发现了其降低血压的作用,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)后,预计对冠心病风险的降低将有裨益。因此,在预防窗口期加用具有抗盐皮质激素作用的孕激素作为绝经后激素治疗方案可能是今后治疗的新趋势^[24]。

参考文献

- [1] Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, et al. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism*, 2006, 55: 508-514.
- [2] Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2006, 86(Suppl 1): S20-S21.
- [3] Hart R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome—prognosis and outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006, 20: 751-778.
- [4] Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*, 2006, 58: 109-114.
- [5] Sharma ST, Nestler JE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20: 245-260.
- [6] Ben Salem Hachmi L, Ben Salem Hachmi S, Bouzid C, et al. Hypertension in polycystic ovary syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2006, 99: 687-690.
- [7] 世界卫生组织专家报告. 九十年代绝经研究(刘云嵘译,葛秦生审校). 北京:人民卫生出版社,1998. 11-12.
- [8] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 4237-4245.
- [9] Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, et al. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the postmenopause and later life. *Maturitas*, 1988, 10: 215-224.
- [10] Lewis SJ. Cardiovascular disease in postmenopausal women: myths and reality. *Am J Cardiol*, 2002, 89:

- 5E-11E.
- [11] Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation*, 2005,111:1242-1249.
- [12] Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*, 2003, 108:1688-1693.
- [13] Somboonporn W, Davis S, Seif MW, et al. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 19:CD004509.
- [14] Somboonporn W. Androgen and menopause. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18:427-432.
- [15] Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol*, 1997,11:341-355.
- [16] Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003,88: 2404-2411.
- [17] Sitruk-Ware R, Husmann F, Thijssen JHH, et al. Role of progestins with partial antiandrogenic effects. *Climacteric*, 2004,7:238-254.
- [18] Rijpkema AHM, Van der Sanden AA, Ruijs AHC. Effects of postmenopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas*, 1990, 12:2.
- [19] Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997,82:414-417.
- [20] Torr ns JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women; Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 2008, [Epub ahead of print]
- [21] Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome; the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*, 2008, 168:1568-1575.
- [22] Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause*, 2008,15:919-923.
- [23] Bell RJ, Davison SL, Papalia MA, et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause*, 2007, 14:630-638.
- [24] Archer DF. Drospirenone and estradiol; a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*, 2007,10 (Suppl 1):3-10.

• 妇女心血管病专栏 •

女性心血管疾病的健康管理

刘梅林 黄樱硕

心血管疾病是当今威胁女性健康和生命的主要疾病,已超过了脑卒中和肿瘤,成为导致中国女性死亡的首位原因。女性心血管疾病的病理生理特点、临床表现、疾病诊断、药物代谢和防治策略有别于男性。多年来,女性心血管疾病的研究和预防工作未受到应有的重视。近年,女性的冠心病死亡率呈逐年增加的趋势。目前,关注女性健康已成为欧美国家公众教育的重点话题。中国女性占全世界35亿女性总数的1/5,加强女性心

血管疾病的健康管理,是我国医务工作者肩负的重大责任。

1 女性心血管疾病流行病学

2003年世界卫生组织的研究显示,女性心血管疾病患者比男性更易死亡,每年有1650万人死于心血管疾病,其中860万是女性^[1]。根据2007年世界卫生组织和高血压联盟的调查报告,我国女性心血管疾病危险总体略低于男性,60~69岁女性10年

收稿日期:2009-03-26

作者单位:100034北京市,北京大学第一医院老年内科

作者简介:刘梅林,女,1963年出生,山东人,医学博士,教授,主任医师,科副主任。E-mail:meiliniu@hotmail.com