

雌激素对女性心血管系统保护作用的研究

高原 惠宁

【摘要】 雌激素是一种类固醇激素，可作用于心血管系统、生殖系统等众多靶器官。研究表明，雌激素除了调控生殖系统以外，在预防心血管疾病等方面有十分重要的临床价值。心血管系统疾病是女性死亡的主要原因，绝经后妇女冠心病的发病率增加与绝经后体内雌激素水平的大幅度减少密切相关。几十年来，激素替代疗法尤其是雌激素替代疗法一直作为绝经后妇女疾病预防的主流疗法，但其是否具有心脏保护效应一直存在争议。本文就近年来雌激素对心血管活动影响机制的研究结果以及激素替代疗法对心血管系统疾患的疗效分析进行总结。

【关键词】 雌激素；雌激素替代疗法；心血管疾病；心脏保护；冠心病

雌激素属于脂溶性类固醇激素，可随血液循环扩散到靶组织从而发挥特殊效应。雌激素靶组织众多，除了调控生殖系统外，在预防心血管疾病等方面亦发挥重要作用^[1-2]。目前，激素替代疗法（hormone replacement therapy, HRT）一直作为临床的主流方案^[3]，但其是否具有心脏保护效应一直存在争议^[4]。本文就近年雌激素对心血管活动影响的机制研究及疗效分析进行综述。

一、女性心血管疾病的现况调查

目前，心血管疾病尤其是动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）及冠心病是全世界女性死亡的首要原因。根据流行病学调查，女性冠心病好发年龄较男性晚 10~15 年，小于 55 岁的女性很少发生心肌梗塞与心绞痛，绝经前女性的发病率仅为男性的 1/10~3/10，但围绝经期及绝经后女性的冠心病发生率与死亡率明显升高^[2, 5]。有资料统计，女性绝经后心血管疾病的发病率大概为绝经前的 4 倍，另外，同年龄段绝经后女性与未绝经女性相比，心血管危险增加了约 2.5 倍^[6-7]。临床观察发现，绝经后女性冠心病发病率的增加可能与绝经后体内雌激素缺乏有关，那么，雌激素对女性冠心病是否可以起到关键性的保护作用，值得深入探讨。

二、HRT 心脏保护效应的理论依据

经典理论认为，女性在围绝经期或绝经后，由于卵巢功能逐渐衰退或丧失，内源性雌激素水平下降，引起一系列以植物神经功能紊乱、代谢障碍为主的症候群。绝经后血胆固醇水平升高，导致 AS 和冠心病的发病率和病死率升高^[7]，绝经后进行 HRT 具有降低发病率和延缓现有冠心病发展的作用。目前公认雌激素对心血管具有保护作用的机制如下：① 对凝血及纤溶系统的影响：绝经后女性血中纤维蛋白原及纤溶酶原抑制物的升高易促进凝血，而应用外源性雌激素可使之降低^[8]；② 调节血脂，改善脂代谢紊乱和脂质分布：降低低密度脂蛋白（low density lipoprotein,

LDL）和血脂蛋白（lipoprotein, LP）水平，增加高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）含量，并有抗氧化作用，改善动脉内皮功能；③ 扩张血管：雌激素通过受体介导的经典途径和非基因途径增加 NO 等内皮舒张因子生成，从而舒张血管，抑制血管损伤和动脉硬化发展，同时降低血管壁对脂质的摄取^[9]；④ 保护血管平滑肌：促进血管内皮细胞生长，抑制肿瘤坏死因子对内皮细胞的凋亡作用，从而保持血管内皮完整性^[10]；⑤ 抗炎作用，减轻血管的损伤反应。

雌激素的心血管效应一定程度上有赖于 AS 的发生发展程度，雌激素受体在 AS 女性患者的血管上表达明显减少。在无病变的动脉，由雌激素诱导增加的基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase, MMP-9）的作用微弱；而在已发生粥样硬化的动脉，MMP-9 则在斑块的肩部表达，其活性增加使斑块的破裂导致急性冠脉综合征^[11]。曾有动物实验显示：雌激素对去卵巢的高胆固醇血症动物具有舒张血管、减轻血管损伤以及抗 AS 作用^[5]。而近期的一些研究报道：由雌激素介导的环氧化酶-2 的上调可以延缓 AS 的进展，但是伴随环氧化酶-2 反应而受损的粥样硬化动脉将失去雌激素的效应^[12]。

由于雌激素的多重效应及研究对象的多样性，HRT 对女性心血管疾病的影响仍在争议。有研究显示，雌激素可升高甘油三酯、C 反应蛋白等炎症标记物；雌激素可升高凝血酶原水平而同时降低抗凝血酶Ⅲ水平，从而增加静脉血栓的危险性^[13]。可见雌激素抗凝与促凝的平衡结局具有明显的个体差异。

上述雌激素防治冠心病的生物学机制能否作为临床应用的依据，不能单凭借某些偏倚的观察性资料来判断，而需要进一步通过临床大规模对照试验才能得出具有科学性的结论。

三、HRT 的临床研究

1. 关于应用雌激素防治冠心病的早期若干实验：护士

doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2014.01.032
作者单位：200433 上海第二军医大学附属长海医院妇产科

健康研究 (nurses health study, NHS) 是一个大规模前瞻性的临床观察研究, 始于 1976 年并持续到现在。1989 年 NHS 报道: 那些在绝经初期或在 45~55 岁之间就接受雌激素的女性, 日后罹患心脏病的危险率比没有接受该疗法者低 30% 之多, HRT 可以在一定程度上缓解绝经期症状、改善性功能、减少生殖道萎缩、减少骨质丢失等^[14]。

1998 年公布了心脏雌激素/孕酮替代研究 (heart and estrogen replacement study, HERS) 的结果, 它是一项冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 女性利用 HRT 的首个大样本多中心随机临床试验, 纳入近 3000 名平均年龄为 67 岁的绝经后冠心病女性, 平均随访 4.1 年。结果显示, 相对于安慰剂组患者, 尽管激素替代组患者血浆的 LDL 下降 11%, HDL 上升 10%, 但激素替代并未减少冠心病患者反复发作及死亡结局, 而且最初 1 年的实验数据显示, 激素替代组患者冠心病风险事件发生率增加高达 52%, 在剩下的研究时间内也没表现出心脏保护作用, 血栓栓塞及胆石症等并发症反而升高^[15]。故研究者建议, 原有冠心病的绝经女性切勿选择 HRT 方案。另外, 一些灵长类动物模型实验显示, HRT 对心脏的保护作用须在血管硬化发生前进行。上述结论说明 HRT 或只适用于绝经女性心血管疾病的一级预防^[16-17]。

2000 年, 女性健康倡议 (women health initiative, WHI) 纳入 161 000 名 50~79 岁的更年期女性。分为 3 个随机控制的干预手段: 低脂饮食、钙与维生素的补充和 HRT。在这些研究对象中, 高血压、糖尿病患者占 40%~50% 以上, 体重指数平均为 28~30, 这些女性的资料已经存在心脏病危险因素。试验分为两组激素替代组和安慰剂组。结果显示: 与安慰剂组相比, 接受激素替代治疗的女性在冠心病的发生方面并未得到益处, 联合激素替代治疗 (雌激素+孕激素) 甚至有可能增加患病的危险性以及中风、深静脉血栓的危险^[18]。

2. HRT 心脏保护效应的新证据: 当 HRT 走到低谷的时候, 美国研究人员报告了 WHI-CACS 的结果, 将 HRT 的心脏保护效益翻开了新的一页。WHI-CACS 是 WHI 的一项亚课题, 旨在研究 HRT、心血管疾病和患者年龄之间的关系, 即观察雌激素对较年轻亚组 (50~59 岁) 冠脉钙化的影响。意向治疗分析表明雌激素治疗使这些患者冠脉钙化的发生率减少了 42%, 而坚持治疗的女性减少得尤为明显 (61%)。这一结果在一定程度上说明: 雌激素对年龄较轻的绝经女性具有部分心脏保护作用^[19-20]。

也有学者提出: 在围绝经期补充雌激素是预防心血管疾病的“时间窗”, 即最佳治疗时期。ER 在已发生粥样硬化的动脉上表达显著减少, 这能够解释在较年轻女性中能观察到 HRT 的心脏保护效应的原因。Clarkson 等^[21]利用猴模型研究, 提出了 HRT “开始治疗时间”假说。WHI-CACS 和其他几项较新的 WHI 研究均支持这一假说, 认为在晚期 AS 出现之前应用 HRT 才能受到预防 AS 的裨益,

HRT 对较老女性无益, 因为 AS 较严重的血管对 HRT 的反应性已经下降^[20]。

WHI 则认为, HRT 不能作为冠心病的一级预防。冠心病的二级预防资料也证实, 绝经后 HRT 不能用于预防冠心病, 现有动脉硬化的女性, 尽管雌激素可以改善女性血脂情况, 绝经后女性激素扩张血管作用也随着年龄增长而逐渐减弱。2007 年, 国际绝经学会 (International Menopause Society, IMS) 提出: WHI 的研究对象年龄偏大 (≥ 60 岁), 其结果不能正确反映出对实际年龄段使用雌激素的女性 (≥ 50 岁) 的影响^[22-23], 因此 WHI 难以就激素治疗对冠心病一级预防做出正确评价。同时 IMS 不主张对 HRT 使用期限做强制性限制, 认为若在症状缓解后就任意停药, 可能会失去对早绝经女性心血管的保护作用。就目前来说, HRT 还是缓解绝经症状不可替代的治疗措施。

从最早现象的总结到初步循证医学的证据, 再到进一步大规模的临床研究, HRT 心脏保护效应一直存在争议。但不可否认的是, HRT 仍是众多绝经后女性的首选, 只要合理用药就可能做到利大于弊。总体而言, 连续性激素治疗对冠心病一级预防呈现有益趋势。我们希望相关领域的研究人员能够尽快计划并实施更科学更大规模的前瞻性研究, 从而总结一套系统的 HRT 临床应用指南, 以便对个体是否接受以及是否继续使用 HRT 作出决策。

参 考 文 献

- [1] Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. Arch Toxicol, 2012, 86: 1491-1504.
- [2] Rosano G, Vitale C, Spoletini I, et al. Cardiovascular health in the menopausal woman; impact of the timing of hormone replacement therapy. Climacteric, 2012, 15: 299-305.
- [3] Eriksen EF. Hormone replacement therapy or SERMS in the long term treatment of osteoporosis. Minerva Ginecol, 2012, 64: 207-221.
- [4] Rogenhofer N, Mittenzwei S, Friese K, et al. Contra: opposing a simplistic hormone replacement therapy. MMW Fortschr Med, 2012, 154: 69-70.
- [5] Huang T, Yang B, Zheng J, et al. Cardiovascular Disease Mortality and Cancer Incidence in Vegetarians: A Meta-Analysis and Systematic Review. Ann Nutr Metab, 2012, 60: 233-240.
- [6] Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. Pharmacol Ther, 2012, 135: 54-70.
- [7] Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. Circ Res, 2011, 109: 687-696.
- [8] Park SA, Kim JK. Estrogen attenuates the pressor response mediated by the group III mechanoreflex. J Korean Acad Nurs, 2011, 41: 191-196.
- [9] Anuurad E, Enkhmaa B, Berglund L. Enigmatic role of lipoprotein (a) in cardiovascular disease. Clin Transl Sci, 2010, 3: 327-332.

[10] Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18: 123-133.

[11] Gold SM, Sasidhar MV, Morales LB, et al. Estrogen treatment decreases matrix metalloproteinase (MMP) -9 in autoimmune demyelinating disease through estrogen receptor alpha (ERalpha). *Lab Invest*, 2009, 89: 1076-1083.

[12] Rajoria S, Suriano R, George A, et al. Estrogen induced metastatic modulators MMP-2 and MMP-9 are targets of 3, 3'-diindolylmethane in thyroid cancer. *PLoS One*, 2011, 6: e15879.

[13] Kalyan S, Hitchcock CL, Sirrs S, et al. Cardiovascular and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate versus conjugated equine estrogen after premenopausal hysterectomy with bilateral ovariectomy. *Pharmacotherapy*, 2010, 30: 442-452.

[14] Daly E, Roche M, Barlow D, et al. HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull*, 1992, 48: 368-400.

[15] Meade TW, Vickers MR. HRT and cardiovascular disease. *J Epidemiol Biostat*, 1999, 4: 165-190.

[16] Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23: 109-120.

[17] Maclaran K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Womens Health (Lond Engl)*, 2012, 8: 63-74.

[18] McGowan JA, Pottern L. Commentary on the Women's Health Initiative. *Maturitas*, 2000, 34: 109-112.

[19] Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, et al. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis*, 2009, 207: 336-340.

[20] Burger HG, MacLennan AH, Huang KE, et al. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. *Climacteric*, 2012, 15: 281-287.

[21] Clarkson TB, Karas RH. Do the cardiovascular disease risks and benefits of oral versus transdermal estrogen therapy differ between perimenopausal and postmenopausal women? *Menopause*, 2007, 14: 963-967.

[22] Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric*, 2007, 10: 27-31.

[23] Papa L, Germain D. Estrogen receptor mediates a distinct mitochondrial unfolded protein response. *J Cell Sci*, 2011, 124: 1396-1402.

(收稿日期: 2013-09-22)

早发型重度子痫前期的诊治进展

黄萍 张林艳 姜文静

【摘要】 早发型重度子痫前期是妊娠期特发的严重并发症,严重影响母婴预后。目前对本病的发生、发展及期待治疗做了大量的研究和探索,期待在保证母亲安全的基础上,最低限度地降低围生儿的病死率。现就早发型重度子痫前期的诊断、临床特点、发病机制及前期治疗等研究进展作一综述。

【关键词】 早发型; 重度子痫前期; 进展

子痫前期是危害严重的妊娠期特有的疾病,常伴有严重的母婴并发症。导致不良的妊娠结局。早发型重度子痫前期(early onset severe preeclampsia, ES-PE)更是产科医师所面临的难题。最大限度地降低孕产妇并发症和围生儿病死率,具有重要的社会意义。笔者对近年来的研究进展综述如下。

一、早发型重度子痫前期的诊断

对于早发型重度子痫前期,目前其界限范围尚无统一标准。多数学者将发病于 34 孕周前的子痫前期称为早发型子痫前期,在此后发病的称为晚发型子痫前期^[1]。重度子痫前期的诊断大多数采用乐杰主编的《妇产科学》第 7 版的标准^[2]: 即血压≥160/110 mm Hg; 尿蛋白≥2.0 g/24 h

或(++) ; 血肌酐>106 μmol/L; 血小板<100×10⁹/L; 血 LDH 升高; 血清 ALT 或 AST 升高; 持续性头痛或其他脑神经或视觉障碍; 持续性上腹不适; 且≤34 周并排除妊娠合并慢性高血压、慢性肾炎、肾病综合征及其他血管性病变。也有学者采用美国妇产科医师协会 (ACOG) 2002 年颁布的标准^[3]: 收缩压≥160 mm Hg, 舒张压≥110 mm Hg, 尿蛋白定性≥3+, 或 24 h 尿蛋白定量≥5 g 诊断为重度子痫前期。

二、早发型重度子痫前期的临床特点

早发型重度子痫前期的临床特点主要有高血压、蛋白尿,随着妊娠进展常表现为严重的高血压,且血压增高的幅度较大,病程进展迅速;尿蛋白出现早且量较高;常伴有明显的自觉症状,如头晕、头痛以及视物不清等,靶器官的损害出现较早。张娟^[4]对 162 例重度子痫前期患者的临床

doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2014.01.033
作者单位: 224700 盐城市建湖县 南通大学附属建湖医院