

# 雌激素及替代疗法与动脉粥样硬化

贺国强 综述 陈国强<sup>①</sup> 徐也鲁<sup>①</sup> 审校

(湖南医学高等专科学校妇产科教研室, 长沙 410006)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是工业化国家妇女的重要死因。流行病学调查显示,妇女绝经后患As的危险性明显增加。为防止绝经后As的发生,雌激

素替代疗法(oestrogen replacement therapy, ORT)得到广泛应用,仅美国1985年就有300万绝经后妇女接受这种治疗<sup>[1]</sup>。近10年来的工作证明,雌激素替代疗法可明显减少绝经妇女发生As的危险性<sup>[2]</sup>。

## 1 流行病学研究

### 1.1 内源性雌激素与心血管疾病

早在七十年代英、美等国家卫生统计报告就认为,绝经前妇女的心血管病发病率和死亡率低于相当年龄的男性,而绝经后发病率则显著增加<sup>[3,4]</sup>,这可能与绝经后妇女血清雌激素浓度减少有关。然而,最近 Gauley 等<sup>[5]</sup>在分析 87 例接受诊断性心导管检查的绝经后妇女(50~81 岁,均未接受 ORT)血清雌酮水平时发现,一支以上冠状动脉阻塞 $\geq 50\%$ 者(62 例)与无冠状动脉阻塞或阻塞 $< 24\%$ 者(25 例)比较,血清雌酮水平仅有 6 ng/L 的差异,这种差异和冠状动脉阻塞发生率间无显著相关。

### 1.2 雌激素替代疗法与心血管疾病

大多数流行病学研究显示 ORT 对心血管疾病发病率和死亡率的相关性。Stampfer<sup>[6]</sup>和 Grady<sup>[7]</sup>等均证实接受 ORT 的绝经后妇女患心血管病的危险性较不接受者低 50%。Sullivan 等<sup>[8]</sup>对在 1972~1984 年间使用冠状动脉造影诊断的 2 188 例绝经后妇女进行统计,发现接受雌激素者冠心病相对危险性低 44%。最近, Hong 等<sup>[9]</sup>通过冠脉造影显示接受 ORT 者冠心病发病率下降 87%。

实际上,外源性雌激素并不代表生理剂量。口服雌激素一旦吸收,即经肝脏代谢。肝脏代谢可能决定外源性雌激素的生物学效应。另一方面,绝经后内源性雌激素主要来源于雄烯二酮的芳香化。内源性雌激素在流经肝脏前首先作用于靶器官,因此口服外源性雌二醇的生物学效应并不能扩展到内源性雌激素。

## 2 雌激素替代疗法与脂质代谢

目前多数认为雌激素替代疗法对心血管疾病的保护效应,大约 1/3 是通过外源性雌激素对脂质代谢的有益效应得到,尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和脂蛋白(a)的代谢。

### 2.1 口服雌激素降低低密度脂蛋白和增加高密度脂蛋白

几乎所有关于雌激素和脂质的研究均显示口服雌激素降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和 LDLC,其可能机制是增加 LDL 的清除速率,但载脂蛋白 B 水平也是降低的。然而,关于口服雌激素对高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的影响还有争议。尽管多数资料提出口服雌激素可能通过抑制肝脏脂酶活性使血清 HDL 水平升高,但这一效应并不能长时间维持。需提及的是,口服雌激素也可能通过增加极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)生成率使血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高,这种情况可能增加 As 的危险性。一般说来,在病理状态下,

HDL 水平的变化普遍伴随 VLDL 和 TG 水平的反向变化。然而,尚不清楚口服雌激素引起这种异常“同向”变化的机制。

### 2.2 口服雌激素降低血清脂蛋白(a)水平

脂蛋白(a)是 As 发生的独立危险因素。常规降脂质治疗不能降低其血清水平和仅仅有很少几种药物<sup>[10]</sup>能降低脂蛋白(a)浓度。最近, Meilahn 等<sup>[11]</sup>对 212 例绝经前后妇女血清脂蛋白(a)浓度进行了评价,结果显示妇女绝经后血清脂蛋白(a)水平显著升高,这可能是妇女绝经后心血管病发病率升高的因素之一。但是, Jenner 等<sup>[12]</sup>测定 1 248 例健康男性和 1 394 例健康女性血浆脂蛋白(a)水平后认为排除年龄因素,妇女绝经后脂蛋白(a)水平虽然比绝经前高 8%,但这种差别缺乏统计学意义。因此,绝经前后血清脂蛋白(a)浓度的变化还有待于进一步调查。但是,许多报告均显示 ORT 的确可降低血浆脂蛋白(a)水平。例如, Soma<sup>[13]</sup>和 Farish 等<sup>[14]</sup>分别对 30 例和 9 例绝经后妇女接受 ORT 前后血清脂蛋白(a)浓度进行测定,结果显示服用雌激素血清脂蛋白(a)水平显著下降。

### 2.3 口服和非口服途径给药对血脂的影响

早在 1989 年 Sitrak-Ware 等的中期分析报告即显示在脂质代谢方面,非口服给予雌激素具有和口服雌激素相似的效应,即 HDLC 增加和 LDLC 减少。以后,许多学者分别对皮下包埋、阴道霜、透皮胶(percutaneous gel)和透皮系统(transdermal system)给药分析,证实了同样的结果。需要指出的是,非口服雌激素不象口服雌激素,它可能导致血浆 VLDL 和 TG 水平降低<sup>[15]</sup>。

## 3 雌激素与血流动力学

### 3.1 雌激素对血流动力学的有利效应

在动脉粥样硬化的发生发展过程中,血流动力学因素也可能占有重要地位。随着血浆 17 $\beta$ -雌二醇浓度增加,雌猴冠状动脉 As 减少,这种减少似乎不依赖脂质的变化,提示其他因素也可能参与雌激素的抗 As 效应。许多学者应用不同方法分别报告雌激素对全身和(或)子宫动脉、颈内动脉和脑动脉等血流动力学因素的有利影响<sup>[16~18]</sup>。这主要包括增加心输出量和动脉血流速度;降低血管阻力和增加心肌灌流量;显著降低搏动指数(pulsatility index,代表测定点下游血流阻抗)和快速增加主动脉顺应性。Magness 等<sup>[16]</sup>报道 17 $\beta$ -雌二醇降低非妊娠去卵巢母羊的收缩压和舒张压, Pang 等<sup>[19]</sup>也报道联合应用雌二醇和醋酸甲羟孕酮使血压正常的绝经后妇女平均收缩压和舒张压降低。

### 3.2 雌激素影响血流动力学的可能机制

雌激素影响血流动力学可能涉及如下机制。

3.2.1 内皮细胞依赖的血管松弛效应 已知乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)诱导的内膜依赖性血管松弛反应是由内皮源舒张因子(endothelium-derived relating factor, EDRF)所介导的。Williams 等<sup>[20]</sup>报道在去卵巢的高胆固醇血症猴, ACh 致其 As 冠脉收缩。相反, 同样动物经 17 $\beta$ -雌二醇处理后, ACh 致冠脉舒张, 这提示雌二醇可能通过 EDRF 依赖机制改变血管张力。Van Buren 等<sup>[21]</sup>的研究结果进一步支持这种观点。他们发现, EDRF 合成酶抑制剂拮抗雌激素诱导的子宫动脉血流增加。此外, Hayashi 等证实雌性兔主动脉 EDRF 生成明显多于雄兔, 进一步提示雌激素可能刺激 EDRF 的释放。

3.2.2 钙拮抗剂效应 许多证据表明雌激素具有钙拮抗剂效应<sup>[22]</sup>。Jiang 等<sup>[23]</sup>等发现 17 $\beta$ -雌二醇使去内皮的兔冠脉和鼠主动脉的[Ca<sup>2+</sup>]依赖的收缩曲线右移。他们进一步显示雌激素对内皮素-1 收缩冠脉的松弛效应。同时, 发现 17 $\beta$ -雌二醇通过抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流进而降低细胞内 Ca<sup>2+</sup>, 抑制单个心室细胞的收缩力<sup>[24]</sup>。大量资料表明钙拮抗剂如 nifedipine 和 nicardipine 对 As 的防治效应。因此, 若 17 $\beta$ -雌二醇在体内确实存在钙通道拮抗效应, 那么这种机制也许明显参与妇女 As 发病的保护效应。

3.2.3 前列腺素的作用 有报道绝经后子宫动脉内前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)的产生减少<sup>[25]</sup>。也有报道雌激素增加内皮细胞生成 PGI<sub>2</sub>, 同时, 也抑制血小板释放血栓素 A<sub>2</sub>。可见, 雌激素也可能通过影响 PGI<sub>2</sub>-血栓素失衡引起血管扩张。

## 4 雌激素与其它抗动脉粥样硬化效应

### 4.1 雌激素与糖代谢

已经清楚, 糖耐量低下和高胰岛素血症能增加患 As 的危险性, 绝经后妇女存在年龄相关的糖代谢低下和胰岛素受体数目减少。虽然口服雌激素并不改变糖代谢, 但透皮途径给予雌二醇治疗能降低空腹胰岛素水平和使肝脏对胰岛素的清除加快<sup>[26]</sup>, 这提示雌激素对糖代谢的有益效应。已知胰岛素是内皮细胞生长的强烈刺激剂, 并调节 LDL 受体活性。因此, 雌激素降低对空腹胰岛素水平也可能参与其抗 As 效应。

### 4.2 雌激素与凝血

大量资料表明, 口服雌激素也可能作用于凝血系统, 间接影响患 As 的危险性。然而, Kroon 等<sup>[15]</sup>认为透皮途径给药对各种凝血因素如血浆纤维蛋白原, VII 因子和蛋白 C 水平等无明显影响。

### 4.3 其它

动物实验显示雌激素治疗导致脂蛋白诱导的动脉平滑肌细胞增殖, 抑制血小板聚集和降低动脉平滑肌细胞产生胶原和弹力纤维等。最近, 有人推测雌激素治疗可能降低主动脉对 LDL 的通透性, 从而减少胆固醇进入动脉内膜, 抑制泡沫细胞形成。但 Haarbo 等<sup>[27]</sup>在血浆胆固醇正常的去卵巢兔中进行的实验并不支持这种假说。

## 5 雌、孕激素联合应用与致动物粥样硬化危险因素的关系

在绝经妇女的激素替代治疗上, 单独应用雌激素可能增加妇女患子宫内膜癌的危险性。对于未行子宫切除术者, 目前推荐联合应用雌激素和孕激素。鉴于有些报道认为孕激素对某些致 As 危险因素具有负效应, 评价这种联合激素治疗对心血管病的影响十分重要。

过去对绝经后妇女的临床研究普遍认为孕激素可能通过增加肝脏酶活性, 刺激 HDL<sub>2</sub> 代谢, 从而使 HDL<sub>2</sub> 和 HDLC 水平降低, 但孕激素对 LDLC 无明显影响。有关联合激素治疗对脂质代谢的影响的研究结果不太一致, 这可能主要是由于涉及的病例数目较小所致。最近, Nabulsi 等<sup>[28]</sup>对 4 958 例绝经妇女的研究显示联合应用雌、孕激素者血浆 HDL、HDL<sub>2</sub>、HDL<sub>3</sub>C、载脂蛋白 A-I、LDL 和载脂蛋白 B 水平与单独应用雌激素者有相似的变化水平。他们认为低剂量孕激素加入到 ORT 并不反向影响脂质水平, 事实上可能进一步改善脂质代谢。但是, Kim 等<sup>[29]</sup>分析 184 例接受雌激素治疗的绝经妇女后认为孕激素可通过降低雌激素对 HDL 的增加效应, 而不利后者的抗 As 效应。

血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、因子 VII 及抗凝血酶 III(AT-III)等浓度与心血管病的发病率直接相关。Nabulsi 等<sup>[28]</sup>报道, 单独应用雌激素和联合治疗者血浆 Fg 和 AT-III 水平均较对照组低( $P < 0.01$ ), 大多数研究显示在单独使用雌激素和与孕激素联合应用者之间 Fg 和 AT-III 水平无明显差异。同时, 血浆因子 VII 水平也不因孕激素的加入而受影响。此外, 孕激素和雌激素联合应用与前述 ORT 一样, 也显示降低空腹血糖和胰岛素水平<sup>[29]</sup>。

## 参考文献

- 1 Kennedy DL, Baum C, Forbes MB. Noncontraceptive estrogens and progestins; Use patterns over time. *Obstet Gynecol*, 1985, 65: 441~446.
- 2 Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991, 20: 47~

- 63.
- 3 Lerner TL, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes; a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*, 1986, 383~390.
  - 4 Onithon-Kopp C, et al. Increased risk of atheroma in women after the menopause. *Br Med J*, 1989, 289: 1311.
  - 5 Cauley JA, et al. Serum estrone concentrations and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 14.
  - 6 Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal women oestrogen therapy and cardiovascular disease, Ten-year follow-up from nurses study. *N Engl J Med*, 1991, 925: 756~762.
  - 7 Grady D, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Am Intern Med*, 1992, 17: 1016~37.
  - 8 Sullivan JM, et al. Postmenopausal women oestrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*, 1988, 108: 358~369.
  - 9 Hong MK, et al. Effects of ORT on serum lipid values and angiographically defined CAD in postmenopausal women. *Am J Cardiol*, 1992, 69: 176~178.
  - 10 Lepre F, et al. Low dose sustained release nicotinic acid (Tri-B<sub>3</sub>) and lipoprotein(a). *Am J Cardiol*, 1992, 70: 133.
  - 11 Meilahn EN, et al. Lp(a) concentrations among premenopausal and postmenopausal women over time the wealthy women study. *Circulation*, 1991, 84 (suppl I): I 546.
  - 12 Jenner JL, et al. Effect of age, sex and menopausal states on plasma Lp(a) levels. *Circulation*, 1993, 87: 1 135.
  - 13 Soma M, et al. Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestegen in postmenopausal women. *Lancet*, 1991, 337: 612.
  - 14 Farish E, et al. Lp(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *BMJ*, 1991, 303: 694.
  - 15 Kroom UB, et al. Effects of transdermal estradiol vs oral estrogens on haemostasis variables. *Thromb Haemost*, 1994, 71: 420~423.
  - 16 Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic 17 $\beta$ -estradiol; effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol*, 1989, 256: E536~542.
  - 17 Brass LM, et al. A correlation between estrogen and middle cerebral artery blood velocity at different times in the menstrual cycle in women with catamenial migraines. *J Cardiovasc Technol*, 1990, 9: 68.
  - 18 Gonger KF, et al. Pulsatility index in infernal carotid artery in relation to transdermed estradiol and time since menopause. *Lancet*, 1991, 338: 839~842.
  - 19 Pang SC, et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroty propesterone acetate. *Fertil Steril*, 1993, 59: 76~82.
  - 20 Williams JK, et al. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*, 1990, 81: 1 680~87.
  - 21 Van Barren G, et al. Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 16: 828~833.
  - 22 Collins D, et al. Cardiovascular protection by oestrogen a calcium antagonst effect? *Lancet*, 1993, 341: 1 264~65.
  - 23 Jiang C, et al. Acute effect of 17 $\beta$ -estradiol on rabbit coronary artery contractile response to endothelin. *Am J Physiol*, 1992, 263: H271~275.
  - 24 Jang C, et al. Effect of 17 $\beta$ -E<sub>2</sub> on contraction, Ca<sup>2+</sup> current and intracellular free Ca<sup>2+</sup> in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol*, 1992, 106: 739~745.
  - 25 Cheang A, et al. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynecol*, 1994, 101: 571~581.
  - 26 Cagnacci A, et al. Effect of low does of transdermal 17 $\beta$ -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74: 1 396~400.
  - 27 Haarb J, et al. Aortic permeability to LDL during estrogen therapy. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 243~247.
  - 28 Nabulsi AA, et al. Association of hormen-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1 069~75.
  - 29 Kim CJ, et al. Effects of HRT on Lp(a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 275~281.

(本文 1994-10-05 收到)