

[文章编号] 1007- 3949(2001) - 02- 0149- 03

•临床研究•

老年高血压病患者性激素与血管内皮功能的关系

唐晓鸿, 袁洪, 周宏研¹, 张梦玺, 杨侃

(湖南医科大学附属第三医院心血管内科, 湖南省长沙市 410013。1. 附属湘雅医院心血管内科)

[主题词] 高血压/老年; 雌二醇; 睾酮; von Willebrand 因子; 纤溶酶原激活物, 组织型; 纤溶酶原激活物抑制物 1

[摘要] 为研究老年高血压病患者性激素、vWF 含量和纤溶活性的改变及其相关性。分别采用放射免疫法、酶联免疫吸附法和发色底物法测定了 66 例(女 34 例, 男 32 例) iv- ㊟期老年高血压病患者和 32 例(女 16 例, 男 16 例) 老年正常人的雌二醇、睾酮及内皮损伤特异性标志物- von Willebrand 因子含量, 以及组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制物活性, 并进行了相关性分析。结果发现, 老年女性高血压病组雌二醇水平、组织型纤溶酶原激活物活性明显低于老年女性正常对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$), 而 von Willebrand 因子含量、纤溶酶原激活物抑制物活性明显高于正常对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。老年男性高血压病组睾酮水平、组织型纤溶酶原激活物活性明显低于老年男性正常对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), von Willebrand 因子含量、纤溶酶原激活物抑制物活性显著高于正常对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 老年女性高血压病组雌二醇水平与 von Willebrand 因子含量呈显著负相关。此结果提示, 老年女性高血压病患者雌二醇水平明显降低, 而男性睾酮水平下降; 两者都存在明显的内皮损伤、纤溶活性异常。雌二醇可能通过对血管内皮功能的有利影响而对女性高血压起保护作用。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

The Relation of Endothelial Function and Sex Hormones in Elderly Patients with Hypertension

TANG Xiao- Hong, YUAN Hong, ZHOU Hong- Yan, ZHANG Meng- Xi, and YANG Kan

(Department of Cardiovascular Medicine, third Affiliated Hospital, Hunan Medical University, Hunan 410013, China)

MeSH Hypertension/aged; Estradiol; Testosterone; von Willebrand Factor; Alteplase; Plasminogen Activator Inhibitor 1

ABSTRACT **Aim** To study the changes of sex hormones, endothelial function and fibrinolytic activity in elderly hypertensive patients. **Methods** We selected 66 (women 34, men 32) stage iv- ㊟ elderly hypertensive patients and 32 (women 16, men 16) elderly healthy individuals as subjects. Then their serum concentration of estradiol (E_2), testosterone (T) were measured with radio- immunoassay, plasma concentration of von Willebrand factor (vWF) were determined by enzyme- linked immunosorbent assay, and tissue plasminogen activator (tPA) activity, plasminogen activator inhibitor (PAI) activity were examined by photometric technique with chromogenic substrate. **Results** Elderly women with hypertension had significantly lower E_2 , tPA activity and significantly higher vWF and PAI activity when compared with elderly healthy women. Elderly hypertensive men had significantly lower T, tPA activity and significantly higher vWF and PAI activity when compared with elderly healthy men. E_2 correlated negatively with vWF in elderly hypertensive women. **Conclusion** This study suggested that E_2 level was significantly decreased in elderly hypertensive women, and T level was significantly decreased in elderly hypertensive men. They both had significantly endothelial dysfunction and impaired fibrinolysis. Estradiol may exert a beneficial effect on vascular endothelium, then protect elderly women against hypertension.

流行病学研究表明, 男性和女性在血压水平、高血压患病率等方面存在着差异, 提示性激素与高血压病的发生发展有关。雌激素缺乏的绝经后的妇女血压水平、高血压患病率均明显高于绝经前妇

女^[1,2], 雌激素替代治疗能使绝经后妇女血压下降^[3], 说明雌激素对女性高血压具有保护作用。另外, 研究发现高血压病患者存在明显的内皮损伤和纤溶活性的异常^[4,5], 而雌激素能改善内皮功能和纤溶活性^[6,7]。但是, 未见同时研究老年女性高血压病患者性激素水平和内皮损伤、纤溶活性的文献报道。另一方面, 目前有关雄激素与高血压病关系及作用

[作者简介] 唐晓鸿, 女, 1972 年 1 月出生, 湖南宁乡人。心血管专业硕士, 现为湖南医科大学附属第三医院心血管医师。

机制的研究不多, 结论也很不一致。本研究旨在进一步了解不同性别老年高血压病患者性激素、内皮损伤、纤溶活性的改变及其相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选择符合 WHO 诊断标准的 iv、㊸期老年高血压病患者, 其中女性 34 例, 平均年龄 66.3 ± 4.3 岁, 男性 32 例, 平均年龄 67.3 ± 4.9 岁; 对照组为经体检的健康老年人, 其中女性 16 例, 平均年龄 66.1 ± 5.1 岁, 男性 16 例, 平均年龄 66.6 ± 4.4 岁。

以上入选者均经病史询问、体格检查及实验室检查排除继发性高血压、冠心病、风湿性心脏病、痛风、高尿酸血症、血液病、肾功能不全、肿瘤等; 在半年内未吸烟、未服用各种类固醇激素, 未服用阿司匹林等影响纤溶活性的药物, 亦排除既往有脑卒中病史者。其中女性均经病史询问为绝经后妇女。

1.2 标本采集和处理

老年高血压病患者和正常老年人均于清晨 7 点至 8 点空腹采血, 一次顺利抽取受试者外周静脉血约 5 mL。其中 2.7 mL 注入备有 0.10 mol/L 枸橼酸钠的塑料试管中 (1:9 抗凝) 小心混匀, 其余置于另一非抗凝管中, 均 3 000 r/min 离心约 10 min; 分别取上清 (血浆或血清、黄色) 分装; 再取 200 μ L 血浆加入备有 200 μ L 酸化液的试管中。均置于 -70°C 保存备检。

1.3 检测指标的方法

采用深圳拉尔文生物技术公司提供的放射免疫试剂盒测定雌二醇 (extradiol, E2)、睾酮 (testosterone, T); 采用上海亚都生物技术公司提供的试剂盒, 以酶联免疫吸附双抗体法 (ELISA) 测定 von Willebrand 因子 (von Willebrand factor, vWF) 含量, 以发色

底物法测定组织型纤溶酶原激活物 (tissue type plasminogen activator, t-PA) 活性和纤溶酶原激活物抑制物 (plasminogen activator inhibitor, PAI) 活性。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验, 两变量间相关性采用 pearson 相关分析。

2 结果

2.1 受试者一般资料

老年女性高血压病组只有收缩压和舒张压与老年女性正常对照组有显著性差异 ($P < 0.001$, $P < 0.001$); 老年男性高血压病组亦只有收缩压和舒张压与老年男性正常对照组有显著性差异 ($P < 0.001$, $P < 0.001$); 其余资料如空腹血糖、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等均无显著性差异。

2.2 老年高血压病血清性激素、vWF 含量和纤溶活性的改变

从表 1 (Table 1) 可见, 老年女性高血压病组与老年女性正常对照组比较, E2 显著降低 ($P < 0.01$), vWF 含量明显升高 ($P < 0.05$), t-PA 活性明显降低 ($P = 0.01$) 而 PAI 活性显著升高 ($P < 0.01$)。老年男性高血压病组与老年男性正常对照组比较, T 明显下降 ($P < 0.05$), vWF 含量明显升高 ($P < 0.05$), t-PA 和 PAI 活性亦有显著性差异 (前者 $P < 0.01$, 后者 $P < 0.01$)。

2.3 老年高血压病性激素与内皮损伤、纤溶活性的相关性分析

Pearson 相关分析结果表明, 老年女性高血病组 E2 水平与 vWF 含量之间呈现负相关, 相关系数为 $r = -0.440$ ($P = 0.008$), 其余均无显著相关性 (图 1, Figure 1)。

表 1. 四组雌二醇、睾酮、von Willebrand 因子含量和组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物活性

Table 1. The concentration of E2, T, vWF, and the activity of t-PA, PAI in all groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Elderly Women		Elderly Men	
	Control (n = 16)	Hypertention (n = 34)	Control (n = 16)	Hypertention (n = 32)
E2 (ng/L)	54.6 ± 17.1	33.7 ± 14.3^b	54.6 ± 30.7	51.2 ± 30.3
T (μ g/L)	0.30 ± 0.15	0.36 ± 0.20	5.28 ± 1.29	4.27 ± 1.30^a
VWF concentration (%)	103 ± 30	127 ± 35^a	108 ± 32	131 ± 34^a
t-PA activity (kIU/L)	0.43 ± 0.13	0.30 ± 0.09^a	0.41 ± 0.12	0.28 ± 0.11^b
PAI activity (kAu/L)	0.80 ± 0.07	0.99 ± 0.09^b	0.82 ± 0.08	1.02 ± 0.10^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with elderly control group.

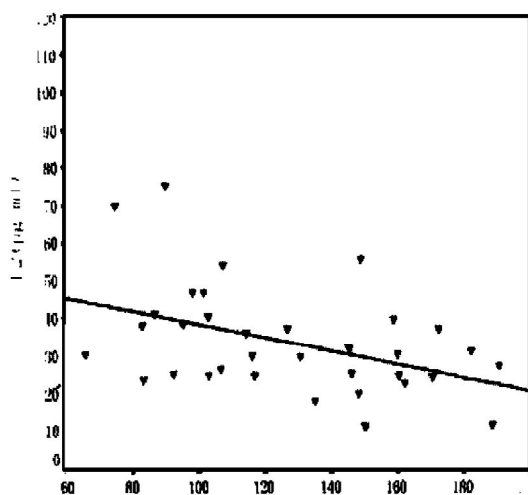


图 1. 老年女性高血压病组 E2 水平与 vWF 含量的相关性

Figure 1. The relation of E2 and vWF in elderly women with hypertension

3 讨论

雌二醇(E2)是主要的雌激素,睾酮(T)是活性最高的雄激素。本研究发现,老年女性高血压病患者 E2 较老年正常对照组显著降低,而 T 水平无显著性差异,说明在对女性血压的影响中,起主导作用的性激素是雌激素。E2 促进 NO 的合成与释放,改善胰岛素抵抗,使肾素、血管紧张素 ① 和血管紧张素转换酶活性降低而血管紧张素 $^{[1-7]}$ 活性升高,从而对女性高血压病起保护作用。有研究认为,T 亦可通过对血管的有利影响而对男性高血压起保护作用 $^{[8]}$;但也有不同的观点 $^{[9]}$ 。在本研究中,老年男性高血压病患者 T 水平显著降低,但 E2 无明显变化,与有关报道相符 $^{[10]}$,提示 T 降低可能与老年男性高血压病发生发展有关。血管内皮细胞可合成释放重要的血管活性物质,纤溶系统参与维持生理性蛋白溶解和预防病理性血栓形成,两者在高血压病的形成和进展中起重要作用。血浆中 von Willebrand 因子(vWF)绝大部分是血管内皮细胞释放的,可作为内皮细胞损伤的特异性标志物 $^{[11]}$,而组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制物(PAI)在纤溶活性的生理调控中起主要作用。本研究表明,男性和女性老年高血压病患者都存在明显的内皮细胞损伤和纤溶活性的异常;男性高血压病组与女性高血压病组比较,vWF 含量升高而纤溶活性降低,但差异无显著性。研究认为,雌激素能改善内皮功能 $^{[6]}$ 和纤溶活性 $^{[7]}$ 。本研究表明,在老年女性高血压病患者,E2 水平与 vWF 含量呈显著负相关,而与 t-PA 和 PAI 之间无显著相关性,提示 E2 对内皮

细胞的作用大于纤溶系统,推测 E2 对内皮细胞损伤的有利影响是对其女性高血压起保护作用的重要机制之一。而有关雄激素与内皮功能、纤溶活性的关系,结论不一 $^{[8,12,13]}$ 。本研究提示,老年男性高血压病患者 T 降低,同时 vWF 含量升高而纤溶活性下降,其内在联系机制有待进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Eferakeya AE, Imasuen JE. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure in some Nigerian women [J]. *Public Health*, 1986, **100**: 28-32
- [2] Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women [J]. *N Eng J Med*, 1987, **316**: 1105-1110
- [3] Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, et al. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women [J]. *Hypertension*, 1999, **33**: 1190-1194
- [4] Blann AD, Naqui T, Waite M, et al. Von Willebrand factor antigen and fibronectin in essential hypertension [J]. *Thromb Res*, 1995, **79**: 331-336
- [5] Makris TK, Tsoukala C, Krespi P, et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension [J]. *Thromb Res*, 1997, **88**: 99-107
- [6] Gerhand M, Walsh BW, Tawakol A, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women [J]. *Circulation*, 1998, **98**: 1158-1163
- [7] Gebara OCE, Mittleman Ma, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study [J]. *Circulation*, 1995, **91**: 1952-1958
- [8] Costarella CE, Stallone JN, Rutecti GW, et al. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, **277**: 34-39
- [9] Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP, et al. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 1998, **31**: 435-439
- [10] Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men an inverse relationship [J]. *J Hypertens*, 1988, **6**: 329-332
- [11] Ruggeri ZM. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology von wil lebrand factor [J]. *J Clin Invest*, 1997, **100** (11s): S41-S46
- [12] Herman SM, Robinson JTC, Mecredie RJ, et al. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilation in adult men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2004-2009
- [13] Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY, et al. The association of hypotestosterone with coronary artery disease in men [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 701-706

(此文 2000-08-22 收到, 2001-01-08 修回)

(此文编辑 文玉珊, 胡必利)