

[文章编号] 1007-3949(2002)10-06-0521-03

•临床研究•

## 雌激素替代治疗对绝经后妇女血管内皮舒张功能的影响

刘应才, 李其勇, 李明星, 张泽芳, 陈锐, 刘远厚

(泸州医学院附属医院内科, 四川省泸州市 646000)

[关键词] 绝经, 妇女; 雌激素; 替代治疗; 功能, 内皮

[摘要] 为了探讨雌激素抗动脉粥样硬化和降低冠心病发病危险的机制, 采用无创性高分辨超声法观察雌激素替代治疗对绝经后妇女血管内皮依赖性舒张功能的影响, 于治疗前后测量血清雌二醇、一氧化氮和血脂水平。结果发现, 绝经后妇女较绝经前妇女血清雌二醇和一氧化氮下降 ( $P < 0.001$ ), 肱动脉血流介导的舒张反应较绝经前明显下降 ( $3.84\% \pm 2.18\%$  比  $10.05\% \pm 3.18\%$ ,  $P < 0.001$ ); 短期雌激素替代治疗后雌二醇和一氧化氮水平较治疗前极显著升高 ( $P < 0.001$ ), 肱动脉血流介导的舒张反应也显著改善 ( $9.16\% \pm 3.02\%$ ,  $P < 0.001$ ), 而雌激素替代治疗并未使血脂发生明显改善 ( $P > 0.05$ )。相关分析发现肱动脉血流介导的舒张反应与雌二醇和一氧化氮呈正相关 ( $r$  值分别为 0.564 和 0.729,  $P < 0.001$ ), 与总胆固醇呈负相关 ( $r$  为 -0.369,  $P < 0.05$ )。结果提示短期雌激素替代治疗可明显改善绝经后妇女内皮依赖性舒血管功能障碍, 且与血脂的改善无关, 可能与雌激素的直接血管保护作用有关。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

### Effects of Estrogen Replacement Therapy on Endothelium Dependent Vasodilatory Function in Postmenopausal Women

LIU Ying-Cai, LI Qi-Yong, LI Ming-Xing, ZHANG Ze-Fang, CHEN Rui, and LIU Yuan-Hou

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[MeSH] Menopausal, Woman; Estrogen; Therapy, Replacement; Function, Endothelial

[ABSTRACT] **Aim** In order to study effects of estrogen on endothelium dependent vasodilatory function. **Methods** 32 healthy postmenopausal women regarded as estrogen replacement therapy (ERT) group were treated with conjugated equine estrogen 0.625 mg per day for two weeks, and 24 healthy premenopausal women were regarded as control group. Flow mediated vasodilatory response (FMD) of the brachial artery in ERT and control group were measured by use of high resolution ultrasonography method. Plasma lipids, nitric oxide (NO) and estradiol (E2) level were also measured. **Results** Compared with premenopause, plasma E2 and NO level were significantly decreased ( $P < 0.001$ ), and FMD of the brachial artery also were significantly reduced in postmenopausal women (FMD:  $10.05\% \pm 3.18\%$  vs.  $3.84\% \pm 2.18\%$ ,  $P < 0.001$ ). After short-term ERT, plasma E2 and NO level were significantly increased ( $P < 0.001$ ), and FMD of the brachial artery also were significantly improved in postmenopausal women (FMD:  $9.16\% \pm 3.02\%$ ,  $P < 0.001$ ), while plasma lipids had no significant changes before and after ERT. Multiple linear stepwise regression analysis showed that FMD of brachial artery was positively related to NO and E2 ( $r$ : 0.729, 0.564, respectively,  $P < 0.001$ ), and was negative related to TC level ( $r$ : -0.369,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Short-term ERT can reverse endothelium dependent vasodilatory dysfunction in postmenopausal women. This improvement is not dependent on plasma lipids level, but may be related to the direct vascular protective effects of estrogen, which may be involved in the anti-atherogenic action of estrogen.

流行病学资料显示雌激素替代治疗可减少冠心病发病危险 50%, 但其机制尚不完全清楚。由于内皮功能紊乱和内皮损伤是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的早期改变, 雌激素有可能通过影响内皮功能而具有抗 As 作用。本文通过短期雌激素替代

治疗 (estrogen replacement therapy, ERT) 观察雌激素对绝经后妇女血清一氧化氮 (nitric oxide, NO)、血脂水平和血管内皮依赖性舒张功能的影响, 旨在探讨短期应用雌激素是否可以改善绝经后妇女内皮功能障碍及其改善是否与血脂的改善有关。

[收稿日期] 2002-07-28 [修回日期] 2002-11-10

[作者简介] 刘应才, 男, 1965 年出生, 硕士, 副主任医师, 研究方向为高血压和动脉粥样硬化。李其勇, 男, 1975 年出生, 硕士研究生, 研究方向为高血压。李明星, 男, 1965 年出生, 主治医师, 研究方向为血管超声。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

所有研究对象均为我院健康女护士, 分为雌激

素替代治疗组(ERT组)和对照组(Control)。ERT组32例,年龄45~65岁,平均 $53 \pm 5$ 岁,绝经时间1~10年,均为自然绝经者;ERT组受试者每日晨起口服0.625 mg 结合雌二醇(倍美力,苏州立达制药有限公司提供),连服14天。对照组24例,为正常行经妇女,年龄40~48岁,平均 $43 \pm 3$ 岁;对照组不给任何处理。研究对象均符合下列条件:无高血压、糖尿病、血脂紊乱和肝肾疾病;④无慢性消耗性疾病、肿瘤和消化吸收不良;⑤无烟酒嗜好;未用过雌激素及口服其他药物。两组体重指数、血压和心率均无明显差异,但ERT组年龄显著大于对照组( $P < 0.001$ )。分别于用药前后测定ERT组和对照组血管内皮舒张功能、血脂、血清NO和雌二醇(E2)的水平。

## 1.2 内皮依赖性舒张功能的检测

内皮依赖性舒张功能检测参照 Celebmajer 等<sup>[1]</sup>方法,应用美国 Bioson 公司 AU5 型彩色多普勒超声诊断系统,7.5 MHz 线阵探头,探察深度为4 cm,同步记录心电图。受试者取仰卧位,右上肢外展 $15^\circ$ ,掌心向上,用二维超声成像扫描肱动脉,选定肘关节上2~15 cm范围内的肱动脉为靶动脉,取其纵切面。当动脉前后壁内膜显示最清楚时,调节增益直至能满意识别管腔分界面时为止,然后将图像放大至屏幕每线宽度为0.065 mm,在血管舒张末期(即同步心电图显示R波时)测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次分别测3个心动周期,取其平均值。每位受试者分别测量休息时、反应性充血和再休息含服硝酸甘油后肱动脉的内径。测定前每一位受试者在肘关节下2~3 cm处缚一血压计并静卧休息10 min,首先测定静息状态下肱动脉内径基础值(D0),然后血压计加压至300 mm Hg,维持4 min,放气后60~90 s内测肱动脉反应性充血后内径(D1),再休息10 min待肱动脉内径恢复至试验前状态后,舌下

含服硝酸甘油0.5 mg,4 min后进行最后一次内径(D2)的测量。整个测试过程中超声探头始终处于固定位置,血管内径测量取同一部位,超声仪器所用技术参数对所有的测试对象相同。反应性充血及含服硝酸甘油后血管内径的变化率,以第一次测量基础值的百分数表示,即 $\Delta\% = (D1 \text{ 或 } D2 - D0)/D0 \times 100\%$ 。

## 1.3 血生物化学检测

所有受试者均于禁食12 h后抽空腹静脉血3 mL置于非凝血管中,然后于 $4^\circ\text{C}$  3 000 转/min离心10 min,取上清液于小试管中, $-70^\circ\text{C}$ 保存待测。血脂项目中总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)测量采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)测量采用镁/磷钨酸沉淀法,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)由公式(Friedewald公式:  $\text{LDLC} = \text{TC} - \text{TG}/2.2 - \text{HDLC}$ )计算得出。雌二醇测量采用放射免疫法,一氧化氮测量采用比色法。均严格按试剂盒说明操作。

## 1.4 统计学方法

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血生物化学指标的比较

雌激素替代治疗组治疗前E2和NO显著低于对照组( $P < 0.001$ ),替代治疗后二者水平明显升高( $P < 0.001$ ),与对照组无显著差异( $P > 0.05$ )。对照组和ERT组治疗前后血脂各项指标包括TC、TG、HDLC和LDLC差异无显著性( $P > 0.05$ )。见表1(Table 1)。

表1. 雌激素替代治疗组和对照组血脂、一氧化氮和雌二醇浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )。

Table 1. Comparison of plasma lipid, NO and E2 concentrations between women in ERT and control group.

Groups	E2 (ng/L)	NO (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)
Control (n= 24)	133.43 $\pm$ 57.53	4.37 $\pm$ 1.02	1.72 $\pm$ 0.49	5.08 $\pm$ 0.54	2.46 $\pm$ 0.51	1.61 $\pm$ 0.34
ERT (n= 32)						
Before	48.02 $\pm$ 34.48 <sup>a</sup>	1.91 $\pm$ 0.90 <sup>a</sup>	1.82 $\pm$ 0.57	5.61 $\pm$ 0.86	2.88 $\pm$ 0.81	1.39 $\pm$ 0.29
After	147.02 $\pm$ 43.35 <sup>b</sup>	3.89 $\pm$ 0.94 <sup>b</sup>	1.72 $\pm$ 0.47	5.23 $\pm$ 0.66	2.55 $\pm$ 0.64	1.61 $\pm$ 0.33

a:  $P < 0.001$ , compared with control group; b:  $P < 0.001$ , compared with before ERT group.

### 2.2 血管内皮依赖性舒张反应

雌激素替代治疗组治疗前、后肱动脉基础内径

(D0)与对照组差异无显著性( $P > 0.05$ ),硝酸甘油介导的舒张反应(NTGD%) 在3组之间差异无显著

性( $P > 0.05$ ), 而血流介导的舒张反应(FMD, %) 用药前明显低于对照组( $P < 0.001$ ), 替代治疗后 FMD 显著增加( $P < 0.001$ ), 达到与对照组无异的水平( $P > 0.05$ )。见表 2(Table 2)。

表 2. 雌激素替代治疗组治疗前后和对照组肱动脉舒张反应比较( $\bar{x} \pm s$ )。

Table 2. Comparison of vasodilatory response of brachial artery in women between ERT and control group.

Groups	DO(mm)	FMD(%)	NTGD(%)
Control( n= 24)	3.56 ± 0.28	10.05 ± 3.18	19.01 ± 10.15
ERT( n= 32)			
Before	3.48 ± 0.37	3.84 ± 2.18 <sup>a</sup>	16.36 ± 9.97
After	3.64 ± 0.50	9.16 ± 3.02 <sup>b</sup>	17.09 ± 11.48

a:  $P < 0.001$ , compared with control groups; b:  $P < 0.001$ , compared with before ERT groups.

### 2.3 内皮依赖性舒张功能、一氧化氮、雌二醇和血脂的相关分析

直线相关分析显示 FMD 与 NO 和 E2 呈正相关( $P < 0.001$ ), FMD、NO 和 E2 与 TC 呈负相关( $P < 0.05$ ), 与 TG 和 LDLC 的相关性未达到统计学差异。相关系数分别为 0.729、0.546、- 0.369、- 0.112 和 - 0.261。

## 3 讨论

血管内皮是血管壁与血液之间的屏障, 具有调节血管张力、传递信息、抗凝和内分泌等重要功能。内皮功能障碍可表现为内皮依赖性舒血管功能的下降, 其主要机制是内皮细胞在药物(如乙酰胆碱)或生理性刺激(如反应性充血)的作用下释放内皮依赖性舒张因子(EDRF 或 NO)的能力下降而引起的血管舒张功能障碍。Celermajer 等<sup>[1]</sup>使用高分辨率 B 超检测技术探查肱动脉血流介导性舒张现象(flow-mediated dilation, FMD), 从而可以反映内皮舒张功能。肱动脉 FMD 活性与肱动脉内皮细胞 L-精氨酸

—一氧化氮通路代谢活性密切相关。Celermajer 等创立的测定内皮功能方法具有良好的可重复性、操作性, 并可反应冠状动脉 FMD 活性。内皮功能障碍与动脉粥样硬化、冠心病、高血压、糖尿病、吸烟和绝经等关系密切。但雌激素对血管内皮功能的影响国内研究较少。本研究发现绝经后血管内皮依赖性舒张功能下降, 短期天然雌二醇替代治疗可以逆转内皮功能障碍, 而非内皮依赖性舒血管功能在绝经前后和替代治疗后却无显著的变化。这和国外的多数研究一致<sup>[2]</sup>。

本研究雌二醇短期替代治疗后血脂谱并未发现显著改善, 而内皮依赖性舒张功能即有显著性的改善, 且与血浆雌二醇水平呈正相关, 这说明雌激素并非是通过改善血脂而改善内皮功能的, 可能与内皮细胞直接保护作用有关。有研究表明在内皮细胞内存在雌激素受体<sup>[3]</sup>, 雌激素可以通过受体途径直接作用于内皮细胞。我们还发现雌二醇短期治疗后血浆 NO 水平增高, 其增高的幅度与肱动脉 FMD 呈正相关。这说明雌激素是通过增强内皮细胞释放 NO 而改善内皮功能的。已有研究显示雌激素可以刺激培养的内皮细胞一氧化氮合酶 mRNA 表达增加<sup>[4]</sup>。因此雌激素改善内皮功能可能是通过 L-精氨酸—一氧化氮合酶—一氧化氮途径实现的。

鉴于内皮功能障碍在 As 发生发展中有重要地位, 雌激素抗 As 和减少冠心病发病的机制可能部分与直接改善内皮功能有关。

### [参考文献]

- [1] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, **340**: 1111-1115
- [2] Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*, 2001, **104**: 773-778
- [3] Christo D, Venkov, Alan B, et al. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. *Circulation*, 1996, **94**: 727-733
- [4] Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor mediated system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **214**: 847-851

(此文编辑 朱雯霞)