

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2006)14-06-0514-03

绝经后女性冠心病患者内源性女性激素分泌异常及其对一氧化氮合成的影响

贺红¹, 杨发林², 朱清¹, 王梦欣³, 许德琴⁴, 苏继新²

(山东大学齐鲁医院 1. 心内科; 2. 检验科; 3. 心理科; 4. 中医科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 绝经女性; 性激素; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 血管内皮功能; 冠心病

[摘要] 目的 观察绝经后女性冠心病患者内源性女性激素分泌的异常变化及其对一氧化氮合成的影响, 探讨造成雌、孕激素联用的性激素替代疗法失败的可能原因。方法 筛选绝经后女性冠心病患者 100 例及年龄、绝经年限和体质指数具可比性的健康绝经后女性 100 例, 采用放射免疫法测定血清雌二醇和孕酮的水平, 采用化学比色法测定血清一氧化氮水平及一氧化氮合酶活性, 并对雌二醇、孕酮及雌二醇/孕酮与血清一氧化氮及一氧化氮合酶的关系进行相关分析。结果 绝经后女性冠心病患者与健康绝经后女性相比, 雌二醇水平下降(121 ± 32 比 156 ± 31 pmol/L), 孕酮水平上升(5.67 ± 1.60 比 3.14 ± 1.10 nmol/L), 雌二醇/孕酮明显降低(27.9 ± 26.5 比 52.4 ± 37.8), 相关分析显示雌二醇、雌二醇/孕酮与血清一氧化氮和一氧化氮合酶活性呈正相关关系, 血清孕酮水平与一氧化氮和一氧化氮合酶活性呈负相关关系。结论 绝经后女性冠心病患者雌激素水平降低, 孕激素水平升高, 雌激素/孕酮比值降低, 这种改变对血管内皮功能有不良影响。性激素替代疗法时雌激素和孕激素剂量搭配不当导致孕激素偏高, 导致雌/孕激素比偏低可能是其未能有效保护心血管系统的原因之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Abnormality in Endogenous Female Sex Hormones Secretion and Its Influence on Nitric Oxide Synthesis in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease

HE Hong, YANG Fa-Lin, ZHU Qing, WANG Meng-Xin, XU De-Qin, and SU Ji-Xin

(Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; Hormone Replacement Therapy; Estrogen; Progesterone; Nitric oxide; Nitric oxide synthase; Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** This study sought to evaluate the endogenous female sex hormones secretion abnormality in postmenopausal women with coronary artery disease(CAD) and its influence on nitric oxide synthesis. **Methods** We assessed the concentration of serum female hormones, estradiol(E2) and progesterone(P) by using radioimmunoassay and determined serum NO (Nitrite/Nitrate) and the activity of NO synthetic enzyme(NOS) by colorimetry in 100 postmenopausal women with coronary artery disease and 100 healthy postmenopausal women who were enrolled in this study. **Results** Postmenopausal women with coronary artery disease had significantly lower E2, higher P levels(121 ± 32 pmol/L vs 156.2 ± 30.6 pmol/L, 5.67 ± 1.6 nmol/L vs 3.14 ± 1.1 nmol/L respectively) and lower E2/P ratio (27.9 ± 26.5 vs 52.4 ± 37.8) than healthy postmenopausal women. The serum NO level and NOS activity were lower in women with CAD than in healthy women. The serum E2 level and E2/P ratio were positive correlative with NO level and NOS activity, whereas, the serum P level was passive relative with NO level and NOS activity. **Conclusions** Compared with healthy postmenopausal women, women with CAD have lower estrogen, higher progesterone levels and significantly lower E2/P ratio. This endogenous female hormones imbalance do adverse effect on the vascular endothelial function.

绝经后女性性激素的变化尤其是雌激素水平的降低, 可能是冠心病发病危险增高的原因之一,

[收稿日期] 2005-09-12

[修回日期] 2006-04-11

[基金项目] 教育部留学回国人员科研启动基金资助(编号: 2004.527)

[作者简介] 贺红, 博士, 副教授, 主要从事绝经后女性心血管病研究, 联系电话为 0531-82169429, E-mail 为 hehong@medmail.com.cn。杨发林, 博士, 副主任技师, 主要从事心血管分子生物学研究, 联系电话为 0531-82169436, E-mail 为 falin34@yahoo.com.cn。朱清, 博士, 副教授, 主要从事动脉粥样硬化发病机制研究, 联系电话为 0531-82169420, E-mail 为 zhuqing@medmail.com.cn。

以补充雌激素为主的性激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)成为防治绝经后女性冠心病的措施之一。但是近年来研究发现, 雌、孕激素联用的性激素替代疗法不能对绝经后女性心血管系统提供保护作用^[1,2]。雌激素对心血管系统的保护作用已得到证实, 这提示雌、孕激素联用的性激素替代疗法可能存在不足。我们对此进行了研究, 以分析传统性激素替代疗法防治绝经后冠心病失败的可能原因。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

研究对象分为冠心病组和健康对照组, 冠心病组包括绝经后女性冠心病患者 100 例, 为 2003 年~2004 年度心内科就诊患者, 均符合 WHO 冠心病诊断标准, 其中急性心肌梗死 30 例, 陈旧性心肌梗死 47 例, 心绞痛 23 例, 无肝、肾疾患及功能不全, 无内分泌及生殖系统疾患。健康对照组 100 例, 为同期在本院体检健康的绝经后女性, 排除心、肝、肾、内分泌及生殖系统疾病, 血压、血脂和心电图正常。

研究对象均未服用过激素类药物。冠心病组与对照组年龄 (62.8 ± 6.7 岁比 60.5 ± 7.0 岁)、绝经年限 (9.5 ± 7.4 年比 8.8 ± 6.4 年) 和体质指数 ($24.5 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ 比 $25.2 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$) 均具有可比性。

1.2 观测指标

所有研究对象均在上午 7~8 时抽取空腹肘静脉血, 2 h 内离心分离血清, 置 -20°C 低温冰箱保存。定期分批采用放射免疫法测定血清雌二醇和孕酮水

平, 所用试剂盒由天津九鼎生物医学工程公司提供, 按 WHO 推荐标准以样品计数变异系数 $\leq 12\%$ 、批间平均变异系数 $< 4\%$ 作为精密度管理标准。应用可见分光光度计, 采用化学比色法测定血清一氧化氮水平和一氧化氮合酶活性。

1.3 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 因素间关系采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组各项观测指标的比较

与对照组相比, 绝经后女性冠心病患者血清雌二醇水平降低 ($P < 0.05$), 孕酮水平升高 ($P < 0.05$), 雌二醇/孕酮明显降低 ($P < 0.01$), 血清一氧化氮水平和一氧化氮合酶活性降低 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1. 冠心病组和对照组各项检测指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	雌二醇 (pmol/L)	孕酮 (nmol/L)	雌二醇/孕酮	一氧化氮 ($\mu\text{mol/L}$)	一氧化氮合酶 (ku/g)
对照组	100	156 ± 31	3.14 ± 1.10	52.4 ± 37.8	75 ± 11	0.213 ± 0.06
冠心病组	100	121 ± 32^b	5.67 ± 1.60^b	27.9 ± 26.5^a	58 ± 10^b	0.159 ± 0.05^b

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 相关性分析

血清雌二醇、雌二醇/孕酮与血清一氧化氮水平呈正相关, 相关系数分别为 0.796 和 0.883 (P 均 < 0.01); 与血清一氧化氮合酶活性亦呈正相关, 相关系数分别是 0.804 和 0.862 (P 值均 < 0.01); 血清孕酮水平与血清一氧化氮水平及一氧化氮合酶活性呈负相关, 相关系数分别为 -0.712 和 -0.696 ($P < 0.05$)。

3 讨论

绝经后女性雌、孕激素分泌失衡与冠心病发生存在密切的关系, 本研究显示, 与绝经后健康女性相比, 绝经后女性冠心病患者雌二醇水平降低, 孕酮水平升高, 雌二醇/孕酮明显降低。

雌激素对心血管系统的保护作用已得到多数基础及临床研究的证实, 已报道的作用有降低低密度脂蛋白、升高高密度脂蛋白和抑制平滑肌细胞增殖等^[3,4], 低雌激素血症与女性绝经后冠心病发生有密

切的关系^[5]。但本研究发现雌激素降低并不是绝经后女性冠心病患者性激素变化的唯一异常, 孕激素水平升高和雌/孕激素比值降低与绝经后女性冠心病也有关联。孕激素对心血管系统的一些作用与雌激素是相反的, 如孕激素对血脂有不利影响, 可升高低密度脂蛋白, 降低高密度脂蛋白^[6], 可刺激儿茶酚胺分泌, 促使血管收缩等^[7]。本研究中绝经后女性冠心病患者雌二醇/孕酮明显低于绝经后健康女性, 提示女性激素分泌失衡是影响女性绝经后冠心病高发的重要因素之一。在绝经后健康女性中雌二醇/孕酮较高, 表明雌激素作用在体内更占优势, 推测在正常生理状态下, 雌、孕激素之间存在精细的平衡, 一旦这种平衡被破坏, 机体的生理调节功能包括心血管系统的功能就会受到异常影响。绝经后女性冠心病患者雌二醇/孕酮明显低于绝经后健康女性, 提示与健康女性相比, 其体内孕激素作用更占优势, 这种变化不利于保护心血管系统。

血管内皮能产生多种因子和化学介质, 血管内

皮功能紊乱是动脉粥样硬化的早期表现,远早于血管造影的证据,并与动脉粥样硬化斑块破裂及急性缺血事件密切相关。一氧化氮是内皮衍生舒张因子,由一氧化氮合酶催化产生,具有扩张血管及抗血栓、抗增殖和抗氧化活性,是重要的内皮功能标志物。本研究结果发现,血清一氧化氮和一氧化氮合酶活性与血清雌二醇、雌二醇/孕酮呈正相关,与血清孕酮水平呈负相关。雌激素可以提高一氧化氮合酶活性,促进一氧化氮产生,既往已有报道,如 Hayashi 等^[8]在研究中发现,雌激素能提高内皮细胞一氧化氮合酶的活性,促进一氧化氮从内皮细胞中释放,动物实验发现接受雌激素补充疗法的去卵巢大鼠一氧化氮合酶活性增强^[9]。研究表明孕激素可以抑制细胞一氧化氮合酶活性,减少一氧化氮释放^[10],口服避孕药中所含孕激素活性药物可以抑制一氧化氮依赖性血管舒张功能^[11]。我们的研究发现绝经后女性冠心病患者内源性女性激素分泌的异常变化也对血管内皮功能有不良影响,与健康绝经后女性相比,伴随着血清雌激素水平降低、孕激素水平的升高,绝经后女性冠心病患者雌/孕激素比值显著降低,与此同时,一氧化氮及一氧化氮合酶水平下降,血管内皮功能受损,其变化利于冠状动脉粥样硬化的发生。

我们的研究提示保持正常的雌/孕激素比值对维护血管内皮功能、预防绝经后女性冠心病具有重要意义,目前报道的大型临床试验发现 HRT 对心血管系统无益甚至有害,可能与并用孕激素及雌、孕激素剂量比不合适有关。对用药比例调整后是否会有

较好效果,这值得我们进一步研究探讨。此外,究竟是何种原因导致绝经后女性冠心病患者性激素分泌失衡,也是我们今后应予研究的课题。

[参考文献]

- [1] Hulley S, Grandy D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women[J]. *JAMA*, 1998, **280** (5): 605-613
- [2] WHI Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, **288** (3): 321-333
- [3] Vargas R, Wroblewska B, Rego A, Hatch J, Ramwell PW. Estradiol inhibits smooth muscle cell proliferation of pig coronary artery [J]. *Br J Pharmacol*, 1993, **109** (3): 612-617
- [4] Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H, Kozaki K, Inoue S, Ishikawa M, et al. Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 1997, **130** (1): 1-10
- [5] Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women [J]. *N Engl J Med*, 1993, **329** (4): 248-256
- [6] 贺红, 王树春, 任长征, 李继福, 鹿庆华. 男性冠心病患者血清孕酮水平与血脂的关系. *中国动脉硬化杂志*, 1996, **4** (1): 4
- [7] Karikousis H, Eddie LW, Summers RJ. Cardiac effects of relaxin in rats [J]. *Lancet*, 1992, **339** (8801): 1 076
- [8] Hayashi T, Yamada K, Esaki T. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor mediated system [J]. *Bioche Biophys Res Commun*, 1995, **214** (3): 847-855
- [9] McNeill AM, Zhang C, Stanczyk FZ, Duckles SP, Krause DN. Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via estrogen receptors in rat cerebral blood vessels: effect preserved after concurrent treatment with medroxyprogesterone acetate or progesterone [J]. *Stroke*, 2002, **33** (6): 1 685-691
- [10] Gonzalez Deniselle MC, Garay L, Lopez-Costa JJ, Gonzalez S, Mougel A, Guenoun R, et al. Progesterone treatment reduces NADPH-diaphorase/nitric oxide synthase in Wobbler mouse motoneuron disease [J]. *Brain Res*, 2004, **1014** (1-2): 71-70
- [11] Houghton BL, Holowata LA, Minson CT. Influence of progestin bioactivity on contaneous vascular responses to passive heating [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2005, **37** (1): 45-51

(此文编辑 朱雯霞)

欢迎订阅 2007 年《中国神经再生研究(英文版)》杂志

2005 年 9 月经国家新闻出版总署批准(新出报刊[2005]1029 号), CN11-5422/R, ISSN 1673-5374, 国内外公开发行, 月刊, A4 开本, 96 页/期, 四封为 230 g 进口铜版纸塑封膜, 内文为 105 g 进口铜版纸, 印刷精美。

《中国神经再生研究(英文版)》2006 年发稿内容: 突出前瞻性、创新性、科学性, 惟能确实反映出该领域研究的最高水平, 力求每一篇文章都清楚阐述与他人、他篇的不同之处。

本刊宗旨为关注国际神经再生研究方面的热点和重大应用性课题, 跟踪国际神经再生研究方面高科技的前沿成果。稿件特色为及时报道神经再生研究领域具有前瞻性、创造性和较高学术水平的基础研究、应用基础研究以及相关临床研究。从投稿至接到录用通知 30 天。一般稿件作者修回到发表为 90 天, 欢迎投稿。

欢迎订阅本刊, 国内订阅邮发代号: 8-585, 本刊订阅沈阳 1234 邮政信箱 邮编: 110004

投稿电邮: sjzs101@163.com sjzs102@163.com

咨询电邮: sjzs100@163.com

电话: + 86 24 23381085

传真: + 86 24 23394178

更多信息详见 www.sjzsyj.com