



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.006

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.006

· 论著 ·

围绝经期女性性激素与血管内皮功能及冠心病的相关性研究

雷梅先 蔡霜婷

【摘要】 **目的** 探讨围绝经期女性性激素与血管内皮功能及冠心病的相关性。**方法** 纳入 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的围绝经期疑似冠心病女性患者 92 例,根据冠状动脉(简称冠脉)造影或冠脉 CT 检查结果将其分为冠心病组 44 例和非冠心病组 48 例,再根据是否停经将 92 例患者分为未停经组 52 例和停经组 40 例。分别比较各组患者性激素水平和血流介导的血管舒张功能(FMD),分析性激素水平与 FMD 及冠心病发病的相关性。**结果** 冠心病组患者性激素结合球蛋白(SHBG)水平、雌二醇(E2)/总睾酮(TT)比值及 FMD 均低于非冠心病组($P < 0.05$),而两组患者 E2、TT、游离睾酮(FT)、生物可利用睾酮(BT)水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。未停经组患者 E2、E2/TT、FMD 均高于停经组($P < 0.05$),而两组患者 TT、FT、BT、SHBG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多元线性逐步回归分析结果显示,E2、SHBG 与 FMD 呈正相关(调整后相关系数分别为 0.337、0.407, P 均 < 0.01)。二元多因素 logistic 回归分析结果显示,FMD ($B = -1.609, OR = 0.203, 95\% CI 0.091 \sim 0.441$)、SHBG ($B = -1.043, OR = 0.190, 95\% CI 0.052 \sim 0.721$)、E2/TT ($B = -1.415, OR = 0.341, 95\% CI 0.117 \sim 0.612$) 均与冠心病的发生呈负相关。**结论** 围绝经期女性 E2、SHBG 对血管内皮功能具有保护作用,FMD、SHBG、E2/TT 均与冠心病的发生呈负相关。

【关键词】 围绝经期; 性激素; 血管内皮功能; 冠心病

【中图分类号】 R541 **【文献标识码】** A

Correlation between sex hormone with vascular endothelial function and coronary heart disease in peri-menopausal women Lei meixian, Cai shuangting. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, China

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between sex hormone with vascular endothelial function and coronary heart disease(CHD) in peri-menopausal women. **Methods** A total of 92 female patients with suspected CHD during peri-menopausal period admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were concluded. According to the results of coronary angiography or coronary CT examination, they were divided into CHD group(44 cases) and non-CHD group(48 cases). According to whether menopause or not,92 patients were divided into non-menopausal group(52 cases) and menopausal group(40 cases). Sex hormone levels and blood flow-mediated vasodilation(FMD) between above groups were compared respectively. Correlation between sex hormone levels with FMD and the occurrence of CHD were analyzed. **Results** Levels of sex hormone binding globulin(SHBG), estradiol(E2)/total testosterone(TT) and FMD in CHD group were lower than those in non-CHD group($P < 0.05$), while there were no significant differences of E2,TT,free testosterone(FT) and bioavailable testosterone(BT) between the two groups($P > 0.05$). E2,E2/TT and FMD of patients in non-menopausal group were higher than those in menopausal group($P < 0.05$), while there were no significant differences of levels of TT,FT,BT, and SHBG between the two groups($P > 0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that E2 and SHBG were positively correlated with FMD(the adjusted correlation coefficients were 0.337 and 0.407, $P < 0.01$). Binary multivariate logistic regression analysis showed that FMD($B = -1.609, OR = 0.203, 95\% CI 0.091-0.441$),SHBG($B = -1.043, OR = 0.190, 95\% CI 0.052-0.721$),E2/TT($B = -1.415, OR = 0.341, 95\% CI 0.117-0.612$) were negatively correlated with the occurrence of CHD. **Conclusion** E2 and SHBG have protective effects on vascular endothelial function in peri-menopausal women,FMD,SHBG and E2/TT are negatively correlated with CHD.

【Key words】 Peri-menopausal period; Sex hormone; Vascular endothelial function; Coronary heart disease

围绝经期女性雌激素水平开始下降,出现以代谢障碍和神经功能紊乱为特征的一系列生理与心理变化,部分人群出现类似于冠心病的临床症状,从而导致诊疗难度的增加。随着雌激素水平降低,绝经后女性心血管疾病发病率明显增高,过早绝经增加了女性患冠心病等心血管疾病的风险^[1-2]。睾酮对血管内皮的影响存在争议,研究发现雌二醇(E2)与睾酮相互拮抗及转化,两者间的平衡共同影响着血管内皮的功能、氧化应激和炎症反应^[3]。血管内皮功能障碍源于内皮细胞释放一氧化氮(NO)的生物利用度降低导致的内皮依赖性血管舒张功能受损,可通过肱动脉血流介导的血管舒张功能(FMD)进行评估。内皮功能受损在动脉粥样硬化发生发展过程中作为始动环节发挥关键作用,冠心病患者存在肱动脉内皮依赖性舒张功能的受损^[4]。本研究主要探讨围绝经期女性内源性性激素水平对血管内皮功能的保护作用,为围绝经期女性的健康保健提供参考。

对象与方法

1. 对象:2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的围绝经期疑似冠心病女性患者 92 例,年龄 40~60 岁,纳入标准:(1)具有胸痛、胸闷、心悸等症状;(2)行冠状动脉(简称冠脉)造影或者冠脉 CT 检查;排除标准:(1)合并其他心血管疾病(心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病、免疫性疾病所致冠状动脉狭窄、外周血管疾病、高血压);(2)甲状腺功能异常;(3)严重肝肾功能异常;(4)存在交流障碍或精神疾病。根据冠脉造影或冠脉 CT 检查结果将 92 例患者分为冠心病组(1 支或多支冠脉狭窄 $\geq 50\%$)44 例和非冠心病组 48 例。根据是否停经将 92 例患者分为未停经组 52 例和停经组 40 例。本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)性激素水平检测:所有患者均于入院次日清晨空腹状态抽取肘正中静脉血,采用电化学发光免疫分析技术检测血清 E2、总睾酮(TT)和性激素结

合球蛋白(SHBG)水平,计算 E2/TT 比值,同时在线(<http://www.issam.ch>)计算血清游离睾酮(FT)和生物可利用睾酮(BT)水平。

(2)血管舒张功能检测:FMD 测定参照 Celermajer 等^[5]推荐的方法:采用高分辨率超声技术检测,探头频率 7.5 MHz,测定前患者休息 15 分钟,取仰卧位,充分暴露左上臂,于肘横纹上 2~15 cm 范围内探测肱动脉,测量血管舒张末期(即同步心电图记录 R 波时)肱动脉内径,重复 3 次取平均值,即为基础肱动脉内径(D0);然后采用血压计袖带在前臂肱动脉远端上充气加压至收缩压之上 50 mmHg,持续 5 分钟后快速放气(即反应性充血);再放气 30~120 秒,在相同位置再次测量舒张末期的肱动脉内径(D1),10 分钟后进行重复检查,取平均值,计算肱动脉内径变化百分率, $FMD(\%) = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料经自然对数转换后以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析和多元线性逐步回归分析,采用 logistic 回归分析评估围绝经期女性发生冠心病的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 冠心病组和非冠心病组患者临床资料比较:冠心病组和非冠心病组患者年龄、BMI、有冠心病家族史和吸烟患者比例、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 D0 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。冠心病组合并高血压、糖尿病患者比例及总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于非冠心病组,而 FMD 低于非冠心病组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 冠心病组和非冠心病组患者性激素水平比较:冠心病组和非冠心病组患者 E2、TT、FT、BT 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而冠心病组患者 SHBG、E2/TT 水平均低于非冠心病组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 冠心病组和非冠心病组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	冠心病家族史[例,(%)]	高血压[例,(%)]	糖尿病[例,(%)]	
冠心病组	44	49.95 ± 4.87	23.29 ± 1.98	8(18.18)	16(36.36)	13(29.55)	
非冠心病组	48	49.46 ± 4.37	22.81 ± 2.86	4(8.33)	8(16.67)	6(12.50)	
<i>P</i> 值		0.603	0.349	0.161	0.032	0.044	
组别	例数	吸烟[例,(%)]	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	D0(mm)	FMD(%)
冠心病组	44	2(4.55)	5.23 ± 1.03	2.81 ± 1.01	1.11 ± 0.27	3.42 ± 0.22	4.55 ± 1.70
非冠心病组	48	1(2.08)	4.77 ± 0.88	2.37 ± 0.65	1.09 ± 0.25	3.36 ± 0.2	7.02 ± 1.43
<i>P</i> 值		0.507	0.023	0.014	0.750	0.147	<0.001

表 2 冠心病组和非冠心病组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	lnE2	lnTT	lnFT	lnBT	lnSHBG	E2/TT
冠心病组	44	4.00 ± 0.30	5.46 ± 0.35	0.54 ± 0.18	3.7 ± 0.42	3.68 ± 0.29	0.22 ± 0.07
非冠心病组	48	4.13 ± 0.38	5.53 ± 0.40	0.50 ± 0.15	3.57 ± 0.34	3.81 ± 0.28	0.27 ± 0.08
P 值		0.074	0.376	0.255	0.105	0.031	0.002

表 3 未停经组和停经组患者性激素水平及 FMD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	lnE2	lnTT	lnFT	lnBT	lnSHBG	E2/TT	FMD (%)
未停经组	52	4.25 ± 0.32	5.55 ± 0.31	0.55 ± 0.15	3.70 ± 0.32	3.76 ± 0.28	0.28 ± 0.07	6.30 ± 1.97
停经组	40	3.86 ± 0.26	5.43 ± 0.43	0.51 ± 0.18	3.60 ± 0.44	3.73 ± 0.30	0.22 ± 0.08	5.29 ± 1.90
P 值		<0.001	0.123	0.248	0.210	0.623	<0.001	0.015

表 4 92 例患者各项指标间相关性分析的 r 值

变量	lnE2	lnTT	lnFT	lnBT	lnSHBG	E2/TT	LDL-C	TC	BMI	年龄
lnTT	0.597 ^a	-	0.073	0.173	0.020	-0.547 ^a	0.040	0.027	-0.073	-0.459 ^a
lnFT	0.026	0.073	-	0.157	-0.572 ^a	-0.084	-0.320	0.090	-0.005	-0.145
lnBT	0.132	0.173	0.157	-	-0.046	-0.037	0.235 ^a	0.088	0.157	-0.339 ^a
lnSHBG	0.111	0.020	-0.572 ^a	-0.046	-	0.119	0.101	0.026	-0.077	-0.069
E2/TT	0.328 ^a	-0.547 ^a	-0.084	-0.037	0.119	-	0.020	-0.018	0.176	-0.164 ^a
LDL-C	0.070	0.040	-0.320	0.235 ^a	0.101	0.020	-	0.716 ^a	0.098	-0.080
TC	0.019	0.027	0.090	0.088	0.026	-0.018	0.716 ^a	-	0.090	-0.066
BMI	0.094	-0.073	-0.005	0.157	-0.077	0.176	0.098	0.090	-	-0.280
年龄	-0.675 ^a	-0.459 ^a	-0.145	-0.339 ^a	-0.069	-0.164 ^a	-0.080	-0.066	-0.280	-
FMD	0.587 ^a	-0.240	-0.181 ^b	-0.105	0.339 ^a	0.344 ^a	-0.040	-0.142	-0.034	-0.240 ^b

注:^a: $P < 0.01$; ^b: $P < 0.05$

3. 未停经组和停经组患者性激素水平及 FMD 比较:未停经组和停经组患者 TT、FT、BT、SHBG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而未停经组患者 E2、E2/TT、FMD 均高于停经组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

4. 92 例患者各项指标间的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,TT 与 E2 呈正相关($P < 0.01$);SHBG 与 FT 呈负相关($P < 0.01$);E2/TT 与 E2 呈正相关,与 TT 呈负相关($P < 0.01$);BT、TC 与 LDL-C 均呈正相关($P < 0.01$);E2、TT、BT、E2/TT 与年龄均呈负相关($P < 0.01$);E2、SHBG、E2/TT 与 FMD 均呈正相关($P < 0.01$),FT、年龄与 FMD 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。进一步以 FMD 为因变量,根据上述相关性分析结果,以 E2、SHBG、E2/TT、FT 为自变量,进行多元线性逐步回归分析,结果显示,FT、E2/TT 未进入模型,E2、SHBG 与 FMD 呈正相关,调整后相关系数分别为 0.337、0.407, Pearson 偏相关系数分别为 0.593、0.333(P 均 < 0.01)。

5. 围绝经期女性冠心病的危险因素分析:二元多因素 logistic 回归分析结果显示,FMD($B = -1.609$, $OR = 0.203$, $95\% CI 0.091 \sim 0.441$)、SHBG($B = -1.043$, $OR = 0.190$, $95\% CI 0.052 \sim 0.721$)、E2/TT($B = -1.415$, $OR = 0.341$, $95\% CI 0.117 \sim 0.612$)均

与冠心病的发生呈负相关。

讨 论

以血管内皮功能障碍和大弹性动脉硬化为特征的血管老化是年龄相关心血管疾病的主要危险因素。随着年龄增长,女性内源性性激素水平降低是导致冠心病发病的重要因素,不同类别的性激素水平随年龄变化表现出不同特点。雌激素的主要活性产物 E2 水平下降导致绝经后女性冠心病的发病率明显高于年轻女性,而 TT 水平的双向变化均可能与冠心病的发病相关^[6]。

雌激素是血管扩张剂 NO 的刺激物,内源性 NO 由内皮细胞合成,通过促进血管扩张和防止血小板粘附调节血管张力,这些因素可以减缓动脉粥样硬化的进展。雌激素缺乏导致内皮依赖性血管舒张受损,增加高血压和冠心病的风险。女性绝经后性激素来源及水平发生明显改变,绝经早期性激素由残存的卵巢和肾上腺共同合成,并借助由肝脏合成的 SHBG 进行调控和转运;绝经晚期肾上腺成为绝经后期性激素合成的主要来源,总体表现为雌、孕激素水平降低。随着围绝经期性激素水平的改变,女性承受着伴随症状(如潮热、情绪低落、焦虑、睡眠障碍)对生活质量和心血管疾病风险因素增加的双重影响,血管内皮功

能逐渐下降,大动脉弹性降低,这种血管老化的加速可能是由于 E2 对扩张血管、抗氧化、抗炎和抗增殖作用的丧失。本研究结果显示,E2 与 FMD 呈正相关,表明 E2 可能对内皮依赖的血管舒张功能具有保护作用,但冠心病组和非冠心病组患者 E2 水平比较差异无统计学意义。对于绝经后女性的研究表明,雌激素治疗被证明对亚临床心血管疾病标志物如内皮功能具有有益的作用^[7],但在随机临床试验中,它并不影响动脉粥样硬化的进展或减少心血管事件的发生^[8-11]。

女性卵巢分泌的 TT 是雄激素的主要成分,TT 主要与 SHBG 及血清蛋白结合,在外周血循环中小部分(1%~2%)未与蛋白质结合的为 FT,只有游离部分才能进入细胞并发挥雄激素活性。睾酮与血清蛋白结合的亲和力低于与 SHBG 结合的亲和力,在组织毛细血管中容易解离生成 FT。因此 FT 与血清蛋白结合的睾酮总和称为 BT。女性绝经后,虽然 E2 水平下降,但卵巢继续产生 TT,这种雄激素的合成模式与绝经后动脉粥样硬化相关心血管疾病的增加有关^[12-13]。近年来有学者提出,性激素对女性心血管系统的影响与 E2/TT 比值的平衡有关^[14]。对绝经后女性性激素比值的观察研究表明,与对照组比较,绝经后女性 E2/TT 比值显著降低(5.35/2.78 比 3.88/2.51, $P < 0.01$)^[15]。随后采用不同比例的 E2/TT 混合对人脐静脉内皮细胞灌注实验结果表明,一定比例的 E2/TT 具有显著的抗细胞凋亡作用^[16]。本研究结果显示,绝经后女性 E2 水平明显降低,但 TT、FT、BT 水平的下降均不明显,E2/TT、SHBG 对 FMD 有保护作用,且与冠心病的发生呈负相关,表明雌激素与雄激素的平衡状态及低水平活性的雄激素对血管内皮功能具有保护作用。

本研究中,未停经组患者 FMD 高于停经组,E2 与 FMD 呈正相关,与冠心病的发生无相关性,但 E2/TT 比值、SHBG 与 FMD 及冠心病均具有相关性,表明围绝经期不仅是雌激素水平的绝对变化,同时伴有雄激素的相对变化,而两者的水平及均衡关系对血管内皮功能的影响更为显著。绝经后女性的生理变化(如人体成分、血压)与更长期的雌激素缺乏协同加速血管内皮功能损害导致动脉硬化的发生,提示临床应关注单纯雌激素水平降低对血管的影响。

综上所述,围绝经期女性内源性 E2、E2/TT 降低并伴有 FMD 的下降,性激素水平降低与 FMD 的下降及冠心病的发生均具有相关性。但本研究未能纳入更

多年龄层次女性冠心病患者,其内源性性激素水平及 FMD 有待未来进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(7): 767-776.
- [2] Muka T, Vargas KG, Jaspers L, et al. Estrogen receptor beta actions in the female cardiovascular system: A systematic review of animal and human studies[J]. Maturitas, 2016, 86: 28-43.
- [3] Krause D N, Duckles SP, Gonzales RJ. Local oestrogenic/androgenic balance in the cerebral vasculature[J]. Acta Physiol (Oxf), 2011, 203(1): 181-186.
- [4] 曹海学, 史学功, 朱红军. 冠心病患者颈动脉粥样硬化和肱动脉舒张功能的超声检测[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(2): 150-153.
- [5] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [6] Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U. S. adults: national health interview survey, 2012[J]. Vital Health Stat 10, 2014, (260): 1-161.
- [7] Hurtado R, Celani M, Geber S. Effect of short-term estrogen therapy on endothelial function: A double-blinded, randomized, controlled trial[J]. Climacteric, 2016, 19(5): 448-451.
- [8] Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343(8): 522-529.
- [9] Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(19): 2432-2440.
- [10] Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: The Papworth HRT atherosclerosis study[J]. BJOG, 2002, 109(9): 1056-1062.
- [11] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause[J]. JAMA, 2007, 297(13): 1465-1477.
- [12] Rech CM, Clapauch R, de Souza M, et al. Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(3): 297-306.
- [13] Zhao D, Guallar E, Ouyang P, et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in postmenopausal women[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(22): 2555-2566.
- [14] Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119(12): 493-513.
- [15] Dai W, Li Y, Zheng H. Estradiol/Testosterone imbalance: impact on coronary heart disease risk factors in postmenopausal women[J]. Cardiology, 2012, 121(4): 249-254.
- [16] Dai W, Ming W, Li Y, et al. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis[J]. Arch Med Res, 2015, 46(8): 619-629.

(收稿日期:2020-12-21)

(本文编辑:周三凤)