

雌激素与冠心病

心血管疾病现代治疗丛书

赵秀丽 贾三庆 编著

中国环境科学出版社



41.402

心血管疾病现代治疗丛书

雌激素与冠心病

赵秀丽 贾三庆 编著

审校 胡大一

中国环境科学出版社

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

雌激素与冠心病/赵秀丽,贾三庆编著. —北京:中国
环境科学出版社,1997.8
(心血管疾病现代治疗丛书)
ISBN 7-80135-287-4

I. 雌… . II ①赵… ②贾… III. 雌激素-关系-冠心病
IV. R541.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 08892 号

中国环境科学出版社出版

(100062 北京崇文区北岗子街8号)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

*

1997年6月第 一 版 开本 787×1092 1/32

1997年6月第一次印刷 印张 2¹/₈

印数 1—5000 字数 48千字

ISBN 7-80135-287-4/R·035

定价: 3.80元

序

大量资料表明经绝期前妇女的冠心病发病率很低，这一对心脏的保护作用归因于卵巢激素，主要是雌激素类。提前绝经的妇女或在年青时因病切除卵巢的妇女心肌梗死的死亡率增高。

流行病学资料表明，经绝期后雌激素补充治疗显著降低心血管疾病的发生与死亡的危险。卵巢激素这一有益作用的机制是目前研究的热点之一。这一问题的突破需要心脏病学、妇产科学和代谢方面专家们的共同努力。

事实上，妇女死于首次心肌梗死的危险大于男性。接受介入和冠状动脉旁路移植手术的女性病人也少于男性。由于国际上大规模的冠心病临床试验也大多不入选女性病人，有关女性冠心病的资料也十分缺乏。

《雌激素与冠心病》一书根据国外的有关文献综合整理写成，希望能通过这本小书抛砖引玉，推动我国在这一方面的基础与临床研究。

胡大一

1997年2月4日

前 言

雌激素与经绝期后妇女冠心病的关系是当前十分引人注目的研究课题。国际上除了进行大量基础研究之外，也正在开展大规模多中心的临床试验。

我们查阅了这一方面的文献，综合整理写成这本《雌激素与冠心病》，此书简要地介绍了这一领域研究工作的现状及未来的研究方向，希望对我国这方面工作的开展起到一点推动作用。

编者

1997年2月4日

目 录

第一章 雌激素的生理作用与代谢	(1)
一、雌激素的合成和代谢	(1)
二、雌激素作用机制及分泌调控	(3)
三、雌激素的主要生理作用	(4)
四、绝经期生理	(5)
五、雌激素制剂	(6)
第二章 女性心血管疾病的危险因素	(8)
一、女性冠心病的流行病学	(8)
二、女性冠心病的危险因素	(12)
第三章 雌激素与血脂的关系	(18)
一、绝经期与血脂代谢紊乱	(18)
二、血脂与女性冠心病	(19)
三、激素替代治疗和血脂	(20)
四、作为降脂药物的雌激素	(21)
第四章 雌激素的钙通道阻滞剂特性	(24)
一、雌激素引起平滑肌舒张的机制	(24)
二、雌激素的“间接”钙拮抗剂作用	(26)
三、在体内雌激素对内皮依赖性舒张的作用	(27)
四、结论	(28)
第五章 雌激素与动脉粥样硬化	(29)
一、动脉粥样硬化的产生及危险因素	(29)
二、雌激素替代治疗与冠状动脉事件危险的关系	(30)
三、雌激素对已患有心血管疾病妇女的作用	(30)
四、雌激素抗动脉粥样硬化的机制	(31)

五、雌激素对动脉壁的作用	(32)
六、结论	(34)
第六章 雌激素对碳水化合物代谢和凝血 纤溶的影响	(35)
一、雌激素与葡萄糖和胰岛素代谢	(35)
二、身体脂肪分布	(37)
三、雌激素与凝血和纤溶	(38)
四、雌激素对碳水化合物代谢的作用	(38)
五、雌激素的其它作用	(39)
第七章 女性冠心病的一级和二级预防	(41)
一、雌激素的心血管保护作用	(41)
二、雌激素和冠心病一级预防	(43)
三、雌激素和冠心病二级预防	(44)
四、其它冠脉危险因素的处理	(45)
第八章 雌激素替代治疗 (HRT) 与女性冠心病	(48)
一、HRT 的流行	(48)
二、HRT 的有益作用	(50)
三、HRT 的副作用	(52)
四、激素制剂和 HRT 方案	(53)
五、有关 HRT 的重要临床试验	(56)

第一章 雌激素的生理作用与代谢

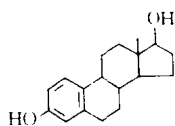
卵巢是女性重要的生殖器官，其主要功能是产生卵子和分泌性激素。卵巢所分泌的性激素包括雌激素、孕激素和弛缓素。天然雌激素主要有雌二醇（estradiol）、雌酮（estrone）和雌三醇（estriol），其中雌二醇的雌激素作用最强，雌三醇的作用最弱。天然孕激素主要包括孕酮（progesterone）与 17 α -羟孕酮（17 α hydro-progesterone）。卵巢产生的雄激素主要有睾酮（testosterone）和雄烯二酮（androstenedione），其中雄烯二酮的作用较弱。

一、雌激素的合成和代谢

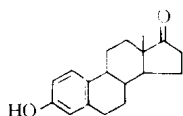
卵巢内各种细胞根据自己所具有的酶系而合成不同的激素。卵泡的内卵泡膜细胞是雌激素和雄激素合成的主要场所。在卵泡期，内卵泡膜细胞既分泌雄激素，又能使大部分雄激素转化为雌激素。颗粒细胞的芳香化酶系统受促卵泡素（FSH）的作用而活化，能将内卵泡膜细胞所分泌的雄激素转化为雌激素。

1. 雌激素的结构

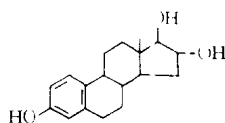
性激素的基本结构与胆固醇相似，是一种类固醇激素，也称甾体激素。其基本结构是由 17 个碳原子形成的甲、乙、丙三个六元环和一个五元环丁所组成的环戊烷多氢菲核。雌激素为一个 18 碳原子的雌烷衍生物。几种雌激素的结构见下图：



雌二醇



雌酮



雌三醇

2. 雌激素的生物合成

雌激素的合成主要是以雌二醇和雌酮为主。雌二醇是由睾丸酮演化而来，雌酮由雄烯二酮转化而来。二者经过芳香化酶的作用去除 19 位甲基并在甲环上 1、3、5（10）形成双键。

卵泡发育早期，血液中雌二醇每天大约分泌 50~60μg。随着卵泡的发育，雌激素合成增多，到排卵前每天可分泌 400μg。排卵时雌激素水平下降，在黄体中期又升高。雌酮的分泌量与雌二醇相似，但其中约 50% 是由腺体直接分泌，其余的由雄烯二酮或雌二醇在周围组织中转化而来。

3. 雌激素的分解代谢

在血液循环中，大约有 95% 的雌激素与特异的性激素结合蛋白相结合，其余的保持游离状态。与性激素结合蛋白结合的激素无生物活性，只有游离的激素具有生物活性。当游离的激素与受体结合后，血液中游离激素浓度降低，与蛋白结合的部分激素相应地游离出来，维持游离激素的浓度。

雌激素主要在肝脏代谢，雌二醇与雌酮可以相互转化，代谢时多向雌酮转化，以后再进一步转化成雌二醇。雌三醇及其它降解产物在肝脏与二糖醛酸盐结合形成水溶性物质。

这些物质大约有 75% 经肾脏排泄，25% 经胆道排泄，其中大部分通过肝肠循环而被重吸收，只有很小的一部分随粪便排泄。

二、雌激素作用机制及分泌调控

1. 作用机制

血液内游离的雌激素直接透过脂溶性细胞膜而进入细胞浆,进入细胞浆的雌激素与特异受体相结合,形成复合物。复合物通过改变结构而活化,然后进入细胞核。在细胞核内与核内受体相结合,形成新的复合物,此复合物与染色体上有关基因的阻遏蛋白相结合,解除阻遏状态,这样通过基因的转录、翻译而合成新的蛋白质。

雌激素-受体复合物的半衰期较长,因而作用维持时间较长,且较小剂量即有较强的作用。同时,雌激素尚可使靶细胞中的雌激素受体增加。

2. 神经内分泌调控

在生殖过程中,雌激素的分泌受下丘脑—垂体—性腺轴的神经内分泌调节。下丘脑的肽能神经元释放促性腺激素释放激素(GnRH)经垂体门脉系统进入垂体前叶。然后与垂体前叶细胞表面的特异受体结合,激活腺苷环化酶,增加cAMP水平,或通过改变生物膜的磷脂代谢和钙浓度而调节垂体前叶激素的合成和分泌。垂体前叶释放的促卵泡素(FSH)与促黄体素(LH)作用于性腺。卵巢在FSH作用下,卵泡发育,通过少量LH的协同作用,卵泡膜分泌雌激素,使子宫内膜产生增生期变化。当雌激素分泌达高峰时,通过对下丘脑的正反馈作用使GnRH释放增加,进而FSH和LH分泌增加。卵巢排卵并形成黄体,雌激素和孕激素分泌增多,子宫内膜转化为分泌期,通过对下丘脑、垂体的负反馈作用抑制FSH和LH的分泌。当性激素水平下降,对下丘脑调节中枢的抑制解除,GnRH又开始分泌,FSH与LH释放逐渐增加,新的卵

泡又开始生长发育,这样就形成了雌激素分泌的周期性变化。此外,血中促性腺激素水平也能影响下丘脑释放 GnRH,此为短负反馈调节,下丘脑的分泌活动亦可受自身所分泌的 GnRH 反馈调节,称为超短反馈调节。

三、雌激素的主要生理作用

雌激素的主要生理作用是维持和促进女性生殖器官和第二性征的发育,此外对女性心血管功能及碳水化合物代谢等多方面也有广泛的影响。主要包括以下几方面:

1. 雌激素对生殖系统的刺激作用

雌激素对卵巢具有重要的作用,能促进卵巢和卵泡的生长,与 FSH 协同促进内卵泡膜细胞和颗粒细胞合成黄体生成激素的受体,促进卵泡发育。雌激素能促进子宫平滑肌细胞增生肥大,抬高子宫平滑肌对催产素的敏感性和收缩力。子宫颈管内膜的腺体在雌激素的作用下,宫颈上皮细胞增生,粘液分泌量增加。雌激素能促进输卵管的发育,并影响输卵管肌层的节律性收缩,此作用根据雌激素分泌的量不同而有所差异。雌激素能促进阴道和输卵管上皮内膜的生长,外生殖器在雌激素作用下增大而有脂肪和色素沉积。同时雌激素促进乳腺等女性第二性征的发育。

2. 雌激素对中枢神经系统的作用

雌激素作用于下丘脑和垂体,参与其反馈作用。小剂量雌激素对丘脑下部黄体生成素释放激素(LHRH)的分泌具有抑制作用,进而减少垂体的促性腺激素分泌,绝经期后由于体内雌激素缺乏,FSH 和 LH 水平均明显升高。雌激素作用于体温调节中枢使基础体温降低。雌激素还可以增加血管运动中枢的稳定性,在绝经期后由于雌激素缺乏,血管运动中

枢不稳定，出现面部潮红和夜汗等症状。

3. 雌激素对代谢的作用

(1) 对骨骼的作用：直接促进骨骼同化；降低骨对内分泌性甲状旁腺的敏感性；降低降钙素，抑制骨吸收；增加肾小管细胞线粒体内 α -羟化酶、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成，刺激钙重吸收。绝经期后由于雌激素减少引起骨质吸收加快而出现骨质疏松症。

(2) 对脂质代谢的影响：雌激素能增加 HDL-C，降低 LDL-C。雌激素也影响脂肪组织的分布，使女性具有特有的体形。

(3) 对水盐代谢的影响：雌激素促进血管内液体转移到组织间隙，使血容量减少。同时可以促进醛固酮分泌，促进肾小管水和钠重吸收。

(4) 对蛋白质代谢的影响：雌激素影响肝细胞合成一些特殊蛋白质，如刺激纤维蛋白原、皮质类固醇结合球蛋白和甲状腺结合球蛋白的合成等。

四、绝经期生理

更年期一般发生在 45~52 岁之间，这个时间长短不一，可由数月到数年。多数 40 岁左右的女性开始停止排卵，从更年期开始卵巢功能逐渐减弱，卵泡不能发育成熟及排卵，同时雌激素分泌逐渐减少，生殖器官开始萎缩，其中最常见的症状是经常闭经，最后绝经。绝经期是卵巢功能减弱后永久停经的标志，我国妇女绝经期平均年龄是 49.5 岁，西方妇女为 51 岁。绝经期后妇女体内的雌激素基本上全部是雌酮或雌酮的硫酸盐，它们是由肾上腺皮质分泌的雄激素特别是雄烯二酮在外周组织中经芳香化转变而来的。大多数妇女在绝经

后1年即出现雌激素缺乏。雌激素缺乏可引起很多临床症状，突然一段时间夜间出汗可能是雌激素缺乏的第一症状。大约85%绝经期妇女有潮热经历，30%认为很严重。一般认为，这是由于内源性雌激素减少后，下丘脑血管运动中枢调节不稳定的结果。精神症状如焦虑、抑郁、及易激惹等也与绝经期和雌激素水平低有关。但由于这些病状许多可以由夜间潮热伴有的失眠所引起，因而直接原因和作用关系很难建立。阴道、子宫和膀胱上皮含雌激素受体，雌激素缺乏可导致萎缩，出现性生活困难、继发性排尿困难等。变薄的上皮也易感染而出现炎症。在绝经期后由于长期缺乏雌激素而易发生心血管事件和骨折。

五、雌激素制剂

各种适于绝经期后雌激素替代治疗的雌激素制剂见下表。人体自然产生的雌激素主要是雌酮、雌二醇和雌三醇。在雌激素制剂中17 β -雌二醇作用强，17 α -雌二醇不具雌激素活性而无临床应用价值。雌二醇口服吸收后在肝脏和肠道代谢成雌酮且释放入外周循环中。雌三醇不能转变成雌二醇，生物活性比雌二醇低，在雌激素中活性最低。国外用联结雌激素（Conjugated equine estrogen）的经验最多，尤其是美国，最长期的流行病学数据也包括这种制剂的使用。雌二醇口服制剂在欧洲应用很广。雌三醇可用于改善阴道萎缩。

雌二醇口服吸收后，肝窦状小管中激素浓度比外周血液高4~5倍。这个“首过效应”促进一些肝细胞的蛋白质合成作用。这些作用包括HDL-C、LDL-C、甘油三脂、肾素物质、胆结石、性激素结合球蛋白（SHBG）和免疫球蛋白F结合蛋白I、及胰岛素样生长因子I和凝血因子的变化。这些改变

可以既有害又有益，且与心血管疾病的发展密切相关。

绝经期后应用的雌激素制剂

雌激素	
天然雌激素	合成雌激素
雌二醇	乙炔雌二醇(效力高)
雌酮	双烯雌酚(效力低)
雌三醇	
联结雌激素	
(雌酮 50%~65%，马烯雌酮 20%~35%，雌激素衍生物)	

雌二醇也可由胃肠道以外的途径给药，这样避免肝脏首过效应而使雌酮水平增加。已开始应用注射和经皮给药，1.5mg 的雌二醇经皮给药可达到生理血液水平(350~450pmol/L)。

第二章 女性心血管疾病的危险因素

冠心病是老年妇女中死亡和丧失生活能力的重量原因。国外大规模试验表明,50 岁以上的妇女 56%有患冠心病的危险,且 31%死于此病。女性心血管疾病有其独特的表现形式,包括无动脉粥样硬化的更严重的血栓栓塞性疾病、X 综合征在妇女中更为普遍等。绝经期后,脂质紊乱即 LDL-C 升高及 HDL-C 下降、吸烟、高血压、糖尿病和肥胖等均是妇女冠心病的危险因素。

一、女性冠心病的流行病学

1. 女性冠心病的流行和特点

随着人类人口结构趋于老龄化,大量的老年妇女患有冠心病。在许多西方国家,冠心病是老年女性第一位的死亡和丧失生活能力的原因。我国在此方面尚未见确切的统计数字,但许多城市和地区的统计数据表明,我国老年女性的冠心病发病率和死亡率亦在急剧上升。在瑞典,冠心病是 55 岁以上女性和 45 岁以上男性死亡的主要原因,在美国,它是 60 岁以上妇女死亡的主要原因。在此年龄组,1/4 女性与男性死于冠心病。随着对冠心病诊治水平的提高,从 60 年代后冠心病死亡率呈降低趋势,但美国从 1979 年以来女性冠心病死亡率的降低速率比男性缓慢,在瑞典女性死亡率降低的速度比男性亦缓慢,女性死亡率降低 20%,男性降低 30%。因此,心肌梗塞死亡率确有性别的差异。

法国是欧洲心肌梗塞死亡率最低的国家(21/100000),其它地中海国家死亡率也低。英国、爱尔兰、匈牙利、波兰、俄国及其它东欧国家是欧洲心血管疾病死亡率最高的国家。50岁妇女在她的后半生患冠心病的危险是46%,且有31%的危险死于此病。与此相比患乳腺癌的概率是10%,死亡率是3%,而髌骨骨折的患病率和死亡率分别为15%和1.5%。在45~64岁的妇女中,美国估计有1/7患有心血管疾病,而在大于65岁的妇女增加为1/3。只有50%的心脏病有明确的危险因素。因此,大约一半以上的妇女在诊断时没有明显的冠心病危险因素。提示我们预防女性心脏病的方法需要改变的必要性。单独基于预防危险因素是不够的,更重要的是向健康生活方式转变,可能也需要药物治疗预防女性心脏病的发展。如控制高血压和调节血脂紊乱,尤其是积极使用雌激素替代治疗来保护心脏,这对绝经期后的妇女具有重要意义。

Framingham研究表明,女性冠心病最初症状是心绞痛的多于男性(65%:35%),而最初现象为心肌梗塞的女性低于男性(29%:43%)。发现女性比男性更易发生无症状的心肌梗塞,此心肌梗塞常常是在常规检查中发现的。女性心肌梗塞死亡率高于男性。实际上,36%的女性冠心病患者因猝死或心肌梗塞而死亡。有趣的是,再次发生无症状心肌梗塞的女性总死亡率增加。女性患心肌梗塞比男性晚大约10年。女性心肌梗塞发生比男性更易受季节变化,秋冬发病率增高。

女性急性心肌梗塞心绞痛突然发作及频率均与男性相同。男性与女性表现出来的症状包括典型放射性胸痛、恶心、出汗,但男性比女性在最初更易出现室性心动过速。女性心肌梗塞24小时内心向量图的变化与男性不同。女性急性心肌梗塞ST段抬高的病例少,因此可以解释女性心肌梗塞溶栓的

数量少于男性。在 PTCA 术中的 ST 段变化与上述变化相似。在心肌梗塞时,女性冠状动脉狭窄的程度可能比男性轻,因此推测女性非 Q 波梗塞多于男性。女性心肌梗塞并发症多于男性,可能原因是女性侧支循环少,年龄较大,病情较重。

女性做冠状动脉造影的数量一般少于男性,但血管造影片的结果是很有趣的。心肌梗塞后,常常发现女性的冠脉造影片是正常的,而且很少有侧枝循环,有心绞痛症状的女性 50% 以上冠脉造影正常,而男性为 16%。

近 5000 例病人冠脉造影检查后发现,有不典型心绞痛症状的女性很少有冠状动脉疾病,一个不典型心绞痛的 45 岁女性只有 13% 的可能性是冠心病。这个结果是基于性别和年龄,但若考虑其它危险因素,如:高血压、高血脂、糖尿病及 ECG S-T 段变化,冠状动脉疾病发生的可能性会高些。冠状动脉造影可能并不是诊断冠状动脉疾病的最好方法,新技术如血管内超声与磁共振图像可以检测动脉粥样硬化病变,而此时在冠状动脉造影上可能是正常的。冠脉造影正常、心绞痛和运动试验心电图阳性变化的 X 综合征,在女性比男性更普遍。这与绝经期有关,伴全身血管舒缩张力不平衡,雌激素缺乏可能触发。

冠状动脉疾病的无创检查手段对女性的冠心病比男性预测价值少。1975 年的一项研究发现运动试验阳性发生率男性 89%,女性 93%。使用阳性的冠状动脉造影作为比较,假阳性男性 8%,女性 67%。因此,阳性运动试验对预测有意义的女性冠状动脉疾病的价值很低。此结果在以后几个研究中亦被证实。心率—血压乘积和运动量可能是女性最好的诊断参数。同位素心室造影负荷试验可以发现女性在运动中左室功能阶段性异常,但由于运动射血分数在女性的特异性差,因此限制