

清热活血方维持治疗,进行剂型改良和二次深开发,开发出携带方便的栓剂、PH 依赖肠道崩解剂等,对健脾清热活血方的推广应用是一项新的课题。

健脾清热活血方具有明确缓解 UC 的效应,尤其是对于轻、中度 UC 患者有明显的治疗作用;无论理论上推测或是结合现有实验证据分析,该方都可能通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞合成,促进黏膜修复,而发挥明确防治 UCAC 的效用,但该方的临床抗癌效用,和干预 UC 的远期疗效还有待进一步研究。

参考文献

[1]张涛,谢建群.谢建群分期论治慢性非特异性溃疡性结肠炎经验[J].江西中医药,2006,37(9):9-10
[2]龚雨萍,柳文,马贵同,等.清肠栓治疗溃疡性结肠炎随机对照研究[J].上海中医药大学学报,2007,21(6):33-36
[3]庄昆海,刘凤斌.劳绍贤教授对溃疡性结肠炎的辨证论治思想[J].广州中医药大学学报,2013,30(6):914-916
[4]马贵同,龚雨萍,胡鸿毅,等.清肠栓治疗溃疡性结肠炎 53 例回顾性分析[J].中国中西医结合消化杂志,2003,11(4):231-232
[5]谢建群,张涛,郑昱,等.清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎 Caspase-3 影响的研究[J].中成药,2008,30(3):340-343
[6]劳绍贤.中药复方溃结灵治疗溃疡性结肠炎的临证体会[C].南昌:第二十五届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集,2013.80-81
[7]中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):527-532
[8]Mantovani A,Allavena P,Sica A,et al.Cancer-related inflammation[J].Nature,2008,454(7203):436-444
[9]Brown JB,Lee G,Managlia E,et al.Mesalamine inhibits epithelial beta-catenin activation in chronic ulcerative colitis [J].

Gastroenterology,2010,138(2):595-605
[10]张伦,黄紫锋,罗露露,等.基于 NF-κBp65 变化及溃疡愈合质量探讨健脾清热活血类方药干预溃疡性结肠炎随机对照研究[J].广州中医药大学学报,2013,30(4):463-467
[11]李华燕,张涛,张颖芹.健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):227-230
[12]常东,劳绍贤,樊亚巍,等.溃结灵颗粒配合柳氮磺胺吡啶治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎 30 例[J].辽宁中医杂志,2007,34(11):1566-1568
[13]黄志新,劳绍贤,崔琦珍,等.溃结灵颗粒治疗活动期溃疡性结肠炎的临床与实验研究[J].中国中西医结合消化杂志,2003,11(3):141-143
[14]王喜周,张涛,陈远能,等.健脾清热活血类方药介导 β-catenin、C-myc 干预溃疡性结肠炎相关癌变研究[J].中成药,2012,34(2):226-229
[15]张涛,黄会云,曹火留,等.PI3K-Akt/mTOR 通路调控 P-β-catenin 介导溃疡性结肠炎相关癌变及健脾清热活血方防治研究[J].时珍国医国药,2013,24(8):2039-2041
[16]杜群,李红,王汝俊,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜 IKK-α 蛋白表达的作用[J].中药材,2008,31(7):1016-1018
[17]柴玉娜,郭珍,杜群,等.溃结灵含药血清对 Caco-2 炎症细胞模型泛素系统 E1、UBC5 和 E3RSIB 蛋白表达的作用[J].中药药理与临床,2012,28(5):137-140
[18]李燕舞,黄秋凌,杜群,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ITF、MUC2、TGF-α 动态变化的影响[J].中药药理与临床,2010,26(6):68-71
[19]黄秋凌,李燕舞,王汝俊,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 Pmek1/2、Perk1/2 蛋白水平动态变化的影响[J].中药药理与临床,2011,27(1):81-84
[20]张保静,陈远能,黄斌,等.健脾清热活血方介导 β-catenin、TCF-4 表达防治溃疡性结肠炎相关癌变研究[J].2013,19(20):144-149
[21]张保静,张涛,陈远能,等.健脾清热活血方介导 Wnt/β-catenin 通路对人结肠癌 SW480 细胞的影响[J].世界华人消化杂志,2013,21(9):745-753

(收稿日期: 2015-10-13)

性激素补充治疗与冠心病相关危险因素的研究

张秀连¹ 孟军^{2#}

(1 广东医学院 2013 级研究生 湛江 524000; 2 广东省深圳市蛇口人民医院 深圳 518000)

关键词: 性激素补充治疗; 冠心病; 综述

中图分类号: R458.7

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.048

性激素补充治疗 (Menopausal Hormone Replacement Therapy, MHT) 主要是以补充雌激素为主的一项重要医疗措施,一方面可以发挥缓解绝经症候群、改善机体状况的作用,另一方面也对血脂、血糖以及相关的心血管——尤其是冠脉产生较大的影响。但多项研究的结果对于其具体的影响机制、时机及利弊差异,还不甚相同。本文对 MHT 与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary Artery Disease, CAD) 的关系,通过三个方面加以论述,并涉及到一

通讯作者: 孟军, E-mail: Dortormengj@sina.com

些近年来引起关注的冠心病相关危险因素的研究,现综述如下:

1 MHT 对冠心病预防作用的临床研究

MHT 对于心血管是否有保护作用是我们十分关注的问题,针对这一问题,在 20 世纪 40 年代国际上曾经进行了多项大规模多中心的临床随机对照研究。在冠心病的一级预防研究护士健康调查表明,绝经后妇女接受 MHT 者与未接受 MHT 者相比,冠心病风险下降约 40%,这种保护作用在既往无心脏病

史者似乎更明显。而随后的美国妇女健康启动研究结果显示,MHT 不能作为绝经后妇女预防 CAD 的措施,也否定了既往将 MHT 作为绝经后女性 CAD 一级预防的理念。2012 年最新发表的丹麦随机开放性研究,证实了绝经早期使用 MHT 对心血管具有保护作用的观点。在冠心病二级预防的多个研究中表明,MHT 对冠心病无二级预防作用。近些年来,对上述研究进行分析和总结发现:如果在围绝经早期开始雌激素治疗并长期坚持,会对心血管有保护作用,于是形成了“雌激素应用窗口”这一理论。即对处于“窗口期”的健康绝经女性应用 MHT 治疗不增加心血管风险,甚至可能降低风险^[1]。

2 冠心病的相关危险因素

冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果,既往提出的传统危险因素的研究尽管还有不尽相同的观点,但已基本趋于共识;而随着临床和基础研究的进展,发现约有 15%~20% 的冠心病患者,和 25% 的早发冠心病患者不具有这些传统危险因素,而其他一些新的相关危险因素,如高同型半胱氨酸(Hcy)、载脂蛋白 B(apoB)、apoB/载脂蛋白 A₁(apoA₁) 比值、白介素-18(IL-18)、胱抑素 C(Cys C)、D-二聚体、高敏 C 反应蛋白等高度相关。

2.1 冠心病的传统相关危险因素 (1)年龄:冠心病防治指南中指出男性年龄大于 55 岁,女性年龄大于 65 岁是冠心病的重要危险因素。(2)家族史:大量的研究都观察到冠心病的家族聚集现象,认为由遗传与环境因素联合所致的聚集现象在冠状动脉性疾病中起重要作用,当冠心病发生在年轻人时,遗传因素尤为重要。(3)性别:与年龄匹配的男性相比,女性绝经前冠心病的危险性远低于男性,女性年龄约 70 岁时基本同男性相近。(4)吸烟:吸烟是很强的独立危险因素,因其对性激素的影响常常导致大于 35 岁的女性停经,因此也引起本来女性低于男性的心血管发病危险,在吸烟妇女绝经前的差别被很大程度的抵消了。(5)高血压:高血压是冠心病的独立危险因素,高血压可引起血管内膜损伤,从而引起血小板聚集、脂质沉积和中层平滑肌增生,促进动脉粥样硬化,高血压与动脉粥样硬化的发生与发展关系十分密切^[2]。(6)血脂异常:Framminghan 研究显示,血浆总胆固醇(TC)每增加 1%,冠心病的风险增加 2%。其中,低密度脂蛋白(LDL-C)水平上升一直被视作冠心病的主要危险因素。(7)肥胖:女性腰围每增加 14.9 cm,患心血管疾病的可能性就增高 21~40 个百分点。我国队列研究结果显示^[3],女性腰

围>90 cm 时,人群 CHD 发病的相对危险增加。(8)胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR):IR 被认为是冠心病的独立危险因素,大量研究表明,胰岛素抵抗在冠心病患者与健康人之间存在明显差异,与冠心病的发生、发展有密切关系^[4]。

2.2 冠心病的新型相关危险因素

2.2.1 高同型半胱氨酸(Hcy) 同型半胱氨酸导致冠心病事件发生的机制,主要是由于自身产生氧自由基,损伤血管内皮细胞,促进脂质沉积于动脉壁,使泡沫细胞增加,或者改变动脉壁糖蛋白分子纤维化结构,导致冠心病事件的发生^[5]。有研究显示 10% 的冠心病患者与同型半胱氨酸升高有关,轻、中度同型半胱氨酸升高可能使心血管疾病死亡危险性增加 4~6 倍^[6]。

2.2.2 D-二聚体 血浆 D-二聚体(D-Dimer, D-D)作为纤维蛋白降解产物是反映血栓形成的敏感指标,长期被应用于静脉血栓和肺栓塞的排除诊断中,它在静脉血栓性疾病的筛选诊断中具有较大的临床价值。随着近年来检测 D-D 高敏感方法的普及,其在动脉血栓性疾病中的价值逐步引起重视。有研究发现冠状动脉疾病患者血浆 D-D 水平高于健康人群^[7],且与冠脉的病变支数呈一定的相关性^[8]。D-二聚体的改变可以发生于冠心病早期,它的测定可作为预测和诊断冠心病的指标之一。

2.2.3 apoA₁ 下降、apoB 升高及 apoB/apoA₁ 的比值异常 apoA₁ 在 HDL 的成熟及胆固醇逆向转运中发挥重要作用,apoA₁ 对 HDL 的抗氧化、抗炎功能是至关重要的。apoB 在脂类转运和代谢过程中起着极其重要的作用,目前也已被锁定为促进动脉硬化与冠心病的危险因子。研究发现冠心病患者 apoA₁ 浓度降低,apoB 及 apoB/apoA₁ 比值升高,且证实 apoB/apoA₁ 的比率在预测冠心病风险方面优于任何一项脂质^[9]。另有研究表明,apoB 与冠脉病变程度呈正相关性,apoA₁ / apoB 值、apoA₁ 呈负相关性^[10]。

2.2.4 白介素-18 IL-18 是众多炎症因子中的一员,在动脉粥样硬化的过程中,IL-18 和 IL-12 协同刺激巨噬细胞和平滑肌细胞分泌 IFN- γ ,参与动脉粥样硬化过程中的炎症反应。Welsh 等^[11]研究表明 IL-18 是冠心病的独立危险因子。Thompson 等^[12]研究提出血浆 IL-18 及其浓度变化,对冠心病的发生、发展及预后都起到了作用。动物实验结果显示,通过抑制 IL-18 的活性,能使斑块趋于稳定。张燕等^[13]通过研究认为,血清 IL-18 水平是预测冠脉事件的一个独立的炎症因子,其预测价值高于血脂、C 反应蛋

白和 IL-6。

2.2.5 胱抑素 C Cys C 在动脉壁蛋白溶解活性和抗蛋白溶解活性平衡中发挥重要作用,从而抑制弹力纤维的破坏和促进胶原纤维的降解、影响血管壁和心室的重塑^[14]。已有研究表明^[15],血清 Cy C 水平与心血管疾病患病率呈正相关,Doganer 等^[16]研究提示在临床情况稳定的冠心病患者中,高水平的 Cys C 可能存在易损斑块,增加急性事件发生的风险。研究还发现,Cys C 与 IL-18 及高同型半胱氨酸具有相互协同的作用,协同促进冠心病的发生与发展。

2.2.6 超敏 C-反应蛋白(Hypersensitive C-Reactive Protein,hsCRP) hsCRP 是一种急性时相蛋白,出现在各种炎症、心肌梗死、组织损伤及动脉粥样硬化斑块中。动脉粥样硬化中斑块的数量和血管狭窄程度,可间接通过 hsCRP 含量和血浆 hsCRP 的浓度来判断,二者存在正相关。Koc 等^[17]研究发现,hsCRP 的水平与不良心血管事件的发生率呈正相关,并且可能有助于预测稳定性 CAD 患者不良事件的发生。

3 MHT 与冠心病相关危险因素

自 20 世纪 90 年代起,MHT 对心血管是否带来益处,其利弊权衡经历了起伏。大量的细胞水平和分子水平证据支持雌激素对心血管有着多方面的积极影响,目前比较一致的认为,在“窗口期”使用雌激素补充治疗可以减少、延缓冠心病发病。其主要机制是通过降低和稳定血压、改善血脂水平、增加胰岛细胞的敏感性等。而随着新的 CAD 相关危险因子研究的增多,有可能带来新的发现。以下,对 MHT 与冠心病相关危险因素的关联作简要归纳:

3.1 MHT 对血压的影响 围绝经期女性往往表现为血压不稳定或升高趋势,尤其是收缩压。雌激素通过加速一氧化氮合酶的形成,促进 NO 的生成,以及加速环氧合酶-2 的产生,促进前列环素(PGI₂)的分泌起到扩张血管从而降低血压的作用,另有报道认为雌激素还通过降低血管紧张素-1 受体的表达,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活力,起到稳定血压的作用。Preston 等证实单独服用含屈螺酮的安今益对高血压偏高的绝经后妇女有一定的降压作用^[18]。Archer 等对绝经后妇女研究发现,应用安今益治疗后血压下降,动脉粥样硬化(AS)风险降低,进而冠心病风险也降低^[19]。

3.2 MHT 对血脂的影响 女性进入围绝经期及绝经后,血脂代谢开始发生变化,主要是甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)的升高,

而高密度脂蛋白(HDL-C)则呈下降趋势。这些变化是绝经后妇女冠心病发病增高的原因之一^[20]。而 MHT 可以对血脂产生影响,如口服安今益、结合雌激素均可显著降低 TC 和 LDL-C,同时升高 HDL-C,但结合雌激素可能轻度升高 TG;替勃龙是一种含弱雌、孕和雄激素活性的制剂,具有全面降低血脂的作用,使高密度脂蛋白下降,可能与其中的雄激素活性有关。而克龄蒙对血脂有良好的调节作用,因其所含孕激素为醋酸环丙孕酮,具有拮抗雄激素的作用,从而不对雌激素的作用产生抵抗而使高密度脂蛋白升高。总体来讲,MHT 对血脂的影响是有利的。

3.3 MHT 对血糖的影响 绝经后随着雌激素水平下降,血浆胰岛素水平升高,两者呈负相关。在未接受 MHT 的绝经后妇女中存在轻度的胰岛素抵抗,导致血糖水平升高,国外研究表明:用雌激素者比不用雌激素者,有较低的空腹血糖水平,且经皮途径优于口服途径。也有研究发现:如果雌激素用量每天>50 μg,则可能产生不利的影响,故提倡使用低剂量的雌激素。大多数学者认为雌激素可以降低空腹血糖和胰岛素水平,但对餐后 2 h 血糖及胰岛素水平的影响意见不一。有研究表明用雌激素者有较低的空腹、餐后 2 h 血糖及胰岛素水平,胰岛素抵抗亦降低。雌二醇屈螺酮片的临床研究也显示妇女的血胰岛素水平在服药后有降低。

3.4 MHT 对肥胖的影响 绝经后的女性体内脂肪开始重新分布,表现为典型的向心性肥胖,向心性肥胖与冠心病发生的危险性有明确的相关性。体重增加在未接受 MHT 的妇女更加明显,单雌激素或者雌孕激素联合治疗都不对体重产生负面影响,而且更利于脂肪的分布。研究显示,使用雌二醇屈螺酮片的女性,其中心脂肪指数与外周脂肪指数的比例降低,脂肪分布得到有效改善。

3.5 MHT 对其它一些新型冠心病危险因素的影响 有研究表明绝经后 Hcy 水平升高,男性 Hcy 水平高于同龄组女性,而且妊娠期间 Hcy 水平下降 4%。这些变化,显示了性激素可以影响 Hcy 水平。VanderMooren 等研究表明,绝经后妇女经激素补充治疗 6 个周期后,Hcy 水平平均下降 10.9%($P<0.05$)。Karim 等^[21]研究发现,雌激素替代治疗可降低绝经后女性血清 Hcy 水平,并据此推测绝经后女性雌激素水平尤其是雌二醇激素水平的下降可能会导致 Hcy 水平升高。性激素引起 Hcy 水平变化的机理目前尚不清楚,可能通过调节维生素 B₁₂、叶酸代谢

而影响 Hcy 水平。MHT 有可能促进静脉血栓形成,而这样的影响与雌、孕激素种类及给药途径有相关性。研究表明,选择天然的雌、孕激素及经皮途径,并未增加血栓性疾病的风险。Salpeter 等^[22]研究表明,MHT 口服途径可增加 hsCRP;有文章提及雌激素会增加 D-二聚体,但均缺乏进一步的研究证实。有研究表明,使用 MHT1 年 apoA₁ 和 apoB 明显升高,用药 2 年略有下降。张洪雁等^[23]研究表明,给予小剂量雌激素替代治疗 6 个月后,apoA₁ 升高 13%,apoB 降低 20%,apoA₁/B 回到正常范围。

4 小结与展望

随着医学的发展,人类的平均寿命显著增长,女性一生中有 1/3 的时间在绝经后期度过,在如此漫长时期内对于有绝经相关症状的妇女来说,使用 MHT 可有效地改善她们的生活质量以及降低心血管疾病的患病率。目前普遍的共识仍然认为,MHT 仍旧是绝经妇女预防一些慢性疾病,提高生活质量的主要治疗方法,任何一种雌激素都能有效的改善更年期症状,但我们也应关注长期使用 MHT 带来的利弊。

尽管很多研究已经证实 MHT 对心血管系统是有益的,但冠心病的发生与发展是一个极其复杂的过程,有关 MHT 使用对冠心病的影响,尚需要不断的深入研究。而新型的冠心病危险因素的不断发现,提供了对其相互关系的更广阔的研究领域,同时也提供了有效监控的可能,从而提高了 MHT 的安全性。因此,如何从雌激素的心血管作用机制中,不断的挖掘防治冠心病的有益线索,使其能更安全有效地发挥作用,成为了现世纪医学的重要研究方向。

参考文献

[1]杨玮琳,钟艳萍,关海兰.性激素替代治疗对绝经后妇女血脂水平的影响[J].中国基层医药,2008,15(4):633-634
[2]余振球,赵连友,惠汝太,等.实用高血压学[M].北京:科学出版社,2007.1477-1479
[3]周北凡.中国人群心血管病危险因素作用特点的前瞻性研究[J].中华流行病学,2005,26(1):58-61
[4]Lee KK,Fortmann SP,Fair JM,et al.insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification[J].Am Heart J,2009,157(5):939-945
[5]徐超,骆立新,周帖,等.老年冠心病并发缺血性脑卒中患者血清超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、血脂水平变化及临床意义[J].浙江实用医学,2014,19(2):101-103
[6]吴志红,丁秋蕾,连晓芳,等.血清同型半胱氨酸及高敏 C 反应蛋白与冠心病相关性分析[J].中国医药,2014,9(9):1271-1273
[7]Tokita Y,Kusama Y,Kodani E,et al.Utility of rapid D-dimer measurement for screening of acute cardiovascular disease in the emergency setting[J].J Cardiol,2009,53(3):334-340

[8]Charoensri N,Pornratanarangsri S.D-dimer plasma levels in NSTE-ACS Patient[J].J Med Assoc Thai,2011,94(Suppl 1):S39-S45
[9]Walldius G,Jungner I.The apoB/apoA-1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence [J].J Intern Med,2006,259 (5): 493-519
[10]Patel JV,Abraheem A,Greamer J,et al.Apolipoproteins in the discrimination of atherosclerotic burden and cardiac function in patients with stable coronary artery disease [J].Eur J Heart Fail, 2010,12(3):254-259
[11]Welsh P,Woodward M,Rumley A.Does interleukin-18 or tumour necrosis factor-alpha have an independent association with the risk of coronary heart disease? Results from a prospective study in New Zealand[J].Cytokine,2010,50(1):94-98
[12]Thompson SR,McCaskie PA,Beilby JP.IL-18 haplotypes are associated with serum IL-18 concentrations in a population-based study and a cohort of individuals with premature coronary heart disease[J].Clin Chem,2007,53(12):2078-2085
[13]张燕,黎莉.冠心病心绞痛患者白细胞介素 18 水平的变化[J].中国动脉硬化杂志,2005,13(4):500-502
[14]Kiyosue A,Hirata Y,Ando J,et al.Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease[J].Circ J,2010,74(11):2441-2447
[15]Lee M,Saver J L,Huang WH,et al.Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis[J].Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010,3(6):675-683
[16]Doganer YC,Aydogan U,Aydogdu A,et al.Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity [J].Coron Artery Dis, 2013,24(2):119-126
[17]Koc M,Sahin DY,Uysal OK,et al.Usefulness of high-sensitivity CRP increases during circadian rhythm for prediction of long-term cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease [J].Turk Kardiyol Dern Ars,2011,39(7):568-575
[18]White WB.Drospirenone with 17 beta-estradiol in the postmenopausal woman with hypertension [J].Climacteric,2007,10 (Suppl 1):25-31
[19]Archer DF.Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman[J].Climacteric,2007,10(Suppl 1):3-10
[20]Zhou JL,Lin SQ,Shen Y,et al.Serum lipid profile changes during the menopausal transition in Chinese women: a community-based cohort study[J].Menopause,2010,17(5):997-1003
[21]Karim R,Stanczyk FZ,Hodis HN,et al.Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women[J].Menopause, 2010,17(4):785-790
[22]Salpeter SR,Walsh JM,Ormiston TM,et al.Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women[J].Diabetes Obes Metab,2006,8 (5):538-554
[23]张鸿雁,赵彤,李彦芳.结合雌激素对绝经后妇女血管内皮功能及载脂蛋白的影响[J].中国妇幼保健,2011,26(13):2060-2062