

## 绝经后女性雌激素水平对高血压 伴心功能不全患者的影响\*

王楠<sup>1</sup> 宋继洋<sup>2</sup> 马慧元<sup>1</sup> 吕娜娜<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的:观察绝经后女性高血压、心功能不全患者雌激素水平变化;探讨女性绝经后雌激素水平和高血压、心功能不全的相关关系。方法:选取甘肃省人民医院心内科和体检科绝经女性患者 107 例,分为对照组(37 例)、高血压组(40 例)和高血压合并心功能不全组(30 例),同时测定雌二醇(E2)、脂质过氧化物(LPO)、血清总抗氧化能力(TAS)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、左室射血分数(LVEF)、N 末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肌酐、尿酸、空腹血糖及 BMI 等指标,并进行统计分析。结果:①高血压组 E2、HDL-C、TAS、LVEF 显著低于对照组( $P<0.05$ ),LPO 显著高于对照组( $P<0.01$ )。高血压合并心功能不全组 E2、TAS、HDL-C、LVEF 显著低于对照组和高血压组( $P<0.01$ ),LPO、LDL-C、NT-proBNP 显著高于对照组和高血压组( $P<0.05$ )。②各组间在年龄、肌酐、尿酸、空腹血糖及 BMI 指数等方面无显著性差异( $P>0.05$ )。③经 Pearson 相关分析,E2 与 LPO 之间呈负相关( $r=-0.707, P<0.01$ ),E2 与 TAS 之间呈正相关( $r=0.847, P<0.01$ ),E2 与 TC 之间呈负相关( $r=-0.304, P<0.01$ ),E2 与 LDL-C 之间呈负相关( $r=-0.823, P<0.01$ ),E2 与 HDL-C 之间呈正相关( $r=0.887, P<0.01$ ),E2 与 LVEF 之间呈正相关( $r=0.725, P<0.01$ ),E2 与 NT-proBNP 之间呈负相关( $r=-0.766, P<0.01$ )。结论:雌激素可通过多种途径改善血管内皮功能、抑制心肌细胞肥大、减少心肌细胞凋亡,是女性高血压和心功能不全的保护性因素;雌激素可能降低了 TC、LPO 及 LDL-C 水平,并增高了 TAS、HDL-C 水平,二者具有相关性;氧化与抗氧化能力失衡可能参与了绝经后女性高血压和心功能不全的发生发展。

**【关键词】** 雌激素;脂质过氧化物;总抗氧化能力;血脂;高血压;心功能不全

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.008

**【中图分类号】** R544.1 **【文献标志码】** A

### The impact of estrogen levels on postmenopausal women patients with hypertension and heart failure

WANG Nan<sup>1</sup> SONG Jiyang<sup>2</sup> MA Huiyuan<sup>1</sup> LV Nana<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, 730000, China; <sup>2</sup>Ningxia Medical University)

Corresponding author: SONG Jiyang, E-mail: songjiyang620xyz@163.com

\* 基金项目:甘肃省自然科学基金研究基金计划(No:1208RJZA110)

<sup>1</sup>甘肃省人民医院干三心内科(兰州,730000)

<sup>2</sup>宁夏医科大学临床医学院

通信作者:宋继洋, E-mail: songjiyang620xyz@163.com

- [3] MERI S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24: 496-502.
- [4] XING G Q, CHEN M, LIU G, et al. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis[J]. Clin Immunol, 2010, 30: 144-156.
- [5] OKSJOKI R, JARVA H, KOVANEN P T, et al. Association between complement factor H and proteoglycans in early human coronary atherosclerotic lesions: implications for local regulation of complement activation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2003, 23: 630-636.
- [6] MORQAN B P. Complement membrane attack on nucleated cells: resistance, recovery and non-lethal effects[J]. Biochem J, 1989, 264: 1-14.
- [7] 李长红, 郑斌, 李振海. 恶性高血压患者血浆高敏 C 反应蛋白、血管性血友病因子和血管性血友病因子裂解酶的变化及意义[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(1): 57-60.
- [8] OWEN C A, CAMPBELL M A, SANNE P L, et al. Cell surface-bound elastase and cathepsin G on human neutrophils: a novel, non-oxidative mechanism by which neutrophils focus and preserve catalytic activity of serine proteinases[J]. J Cell Biol, 1995, 131: 775-789.
- [9] MA R, CUI Z, LIAO Y H, et al. Complement activation contributes to the injury and outcome of kidney in human anti-glomerular basement membrane disease [J]. J Clin Immunol, 2013, 33: 172-178.

(收稿日期:2014-12-05;修回日期:2015-01-27)

**Abstract Objective:** In order to observe the changes of estrogen level in the postmenopausal women with essential hypertension and heart failure. To investigate the association between estrogen, essential hypertension and heart failure in the postmenopausal women. **Method:** A total of 70 postmenopausal patients from Gansu Province People's Hospital were divided into essential hypertension group (40 cases) and heart failure group (30 cases), and another 37 cases of postmenopausal women from the physical examination center is the control group. Various medical tests were requested: estrogen (E2), lipid peroxide (LPO), total antioxidant status (TAS), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-proBNP, creatinine, uric acid, fasting blood glucose and BMI. **Result:** ① Blood serum levels of E2, HDL-C, TAS and LVEF in hypertension group was significantly lower than the control group ( $P < 0.05$ ), and LPO was significantly higher than the control group ( $P < 0.01$ ). Blood serum levels of E2, TAS, HDL-C and LVEF in heart failure group was significantly lower than the control group and the hypertensive group ( $P < 0.01$ ), and the levels of LPO, LDL-C, NT-proBNP was significantly higher than the control group and hypertension group ( $P < 0.05$ ). ② There was no significant difference between groups in age, creatinine, uric acid, fasting glucose and BMI ( $P > 0.05$ ). ③ According to the Pearson correlation analysis, there is a negative correlation between E2 and LPO ( $r = -0.707, P < 0.01$ ), E2 and TC ( $r = -0.304, P < 0.01$ ), E2 and LDL-C ( $r = -0.823, P < 0.01$ ), E2 and NT-proBNP ( $r = -0.766, P < 0.01$ ). There is a positive correlation between E2 and TAS ( $r = 0.847, P < 0.01$ ), E2 and HDL-C ( $r = 0.887, P < 0.01$ ), E2 and LVEF ( $r = 0.725, P < 0.01$ ). **Conclusion:** Estrogen may improve endothelial function, inhibit cardiomyocyte hypertrophy, and reduce myocardial apoptosis through a variety of channels. For women with hypertension and heart failure, estrogen, as a protective factor, can depress TC, LPO and LDL-C levels, and increase TAS, HDL-C levels; oxidation and antioxidant capacity imbalance may be involved in the development of essential hypertension and heart failure in postmenopausal women.

**Key words** estrogen; lipid peroxides; total antioxidant status; lipids; hypertension; heart failure

大规模流行病学研究显示,在其他心血管疾病危险因素大致相同的情况下,绝经前妇女的心血管疾病发病率普遍低于同龄男性<sup>[1]</sup>,而绝经后这种性别优势迅速消失<sup>[2]</sup>。许多基础和临床研究证实了雌激素对心血管系统具有保护作用<sup>[3-4]</sup>。多数研究均证实了女性绝经后雌激素不足与冠心病的发病和进展密切相关,然而女性绝经后雌激素水平与高血压及心功能不全关系的研究国内尚少,本研究主要通过测定正常对照组、高血压组及高血压合并心功能不全组外周血雌二醇(E2)、脂质过氧化物(LPO)、总抗氧化能力(TAS)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度,并进行相关性分析,初步探讨女性绝经后雌激素水平与LPO、TAS及血脂的关系,旨在为临床治疗绝经后女性高血压、心功能不全、血脂代谢异常提供理论依据。

## 1 对象方法

### 1.1 对象

选取2013-03—2014-03甘肃省人民医院心内科住院的70例绝经后女性高血压患者作为研究对象,依据《中国高血压防治指南2010》<sup>[5]</sup>及《中国心功能不全诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>诊断标准将其分为两组,其中高血压组40例,平均年龄(65.30±6.33)岁;高血压合并心功能不全组30例,平均年龄(67.67±5.71)岁。对照组为同期体检科健康绝经女性,共37例,平均年龄(66.86±6.46)岁。以上所有病例均排除:①继发性高血压。②急性心肌梗

死、不稳定性心绞痛、重度心血管瓣膜病变、严重心律失常。③自身免疫性疾病。④内分泌肿瘤。⑤严重肝病、肾功能衰竭。⑥2个月内发生脑血管疾病(脑出血、脑梗死、短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血等)。⑦长期服用激素类药物。

### 1.2 方法

于清晨空腹留取静脉血10 ml,4℃,2 000 r/min离心10 min,取血清分为4份分装于1.5 ml离心管中,-80℃冰箱保存待测。

采用酶联免疫法(ELISA法)测定E2,试剂盒由上海乔伊生物科技有限公司提供、硫代巴比妥酸(TBA)比色法测定LPO<sup>[7]</sup>、化学发光法定量检测血清TAS,试剂盒购于上南京建成科技有限公司。其他指标:肌酐、尿酸、空腹血糖、TC、LDL-C、HDL-C均由我院检验科负责在Olympus AU5400全自动生化分析仪上完成测定。

### 1.3 统计学处理

所有数据用SPSS21.0版软件包进行统计分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布连续变量多组数据组间比较采用单因素方差分析,多组间均数两两比较采用LSD检验、Person相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

各组间在年龄、肌酐、尿酸、空腹血糖及BMI等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),临床基线基本一致。见表1。

高血压组E2、HDL-C、TAS显著低于对照组

( $P < 0.05$ ), LPO 显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。高血压合并心功能不全组 E2、TAS、HDL-C 显著低于对照组和高血压组 ( $P < 0.01$ ), LPO、LDL-C 显著高于对照组和高血压组 ( $P < 0.05$ ), TC 仅与对照组相比有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

经 Pearson 相关分析, E2 与 LPO 之间呈负相关 ( $r = -0.707, P < 0.01$ ); 与 TAS 之间呈正相关

( $r = 0.847, P < 0.01$ )。与 TC 之间呈负相关 ( $r = -0.304, P < 0.01$ ); 与 LDL-C 之间呈负相关 ( $r = -0.823, P < 0.01$ ), 与 HDL-C 之间呈正相关 ( $r = 0.887, P < 0.01$ ); 与 LVEF 之间呈正相关 ( $r = 0.725, P < 0.01$ ); 与 NT-proBNP 之间呈负相关 ( $r = -0.766, P < 0.01$ )。见图 1a~g。

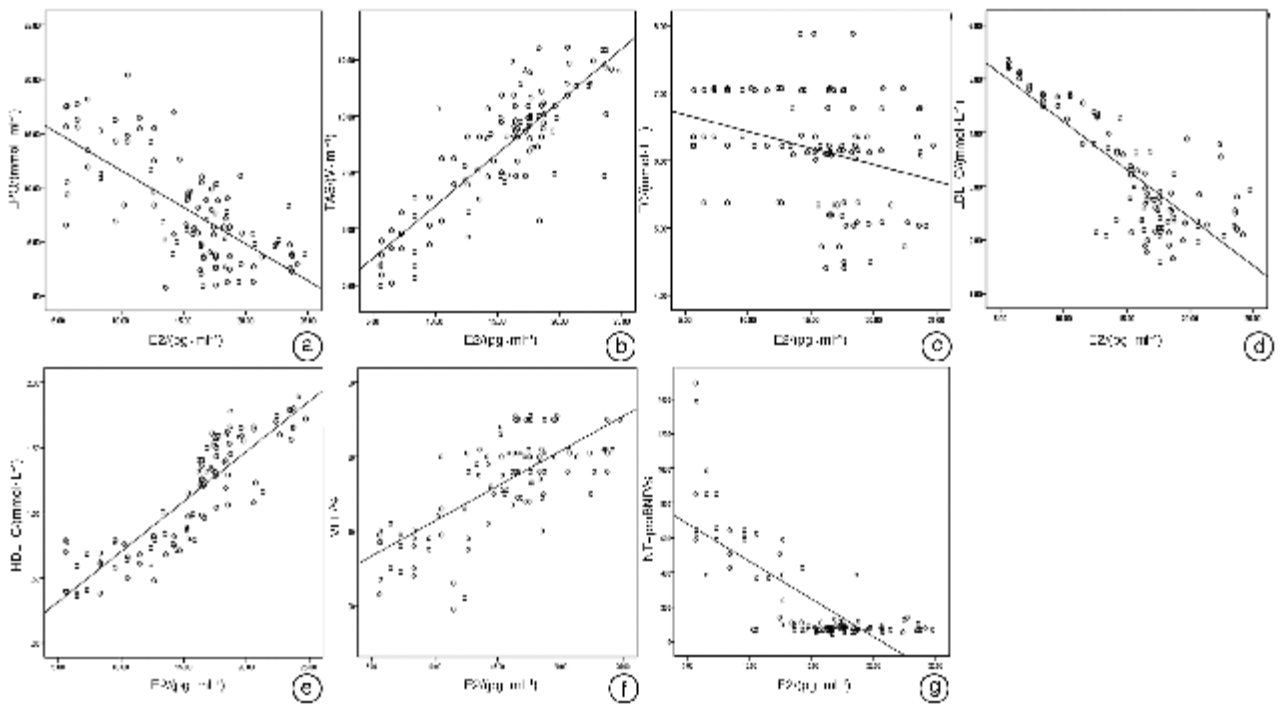
表 1 各组 E2、LPO、TAS 及血脂测定结果

Table 1 The results of E2, LPO, TAS and lipid in each group

$\bar{x} \pm s$

项目	对照组	高血压组	高血压合并心功能不全
年龄/岁	66.86 ± 6.46	65.30 ± 6.33	67.67 ± 5.71
Cr/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	62.41 ± 12.41	63.20 ± 11.83	66.30 ± 12.44
UA/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	192.84 ± 62.99	189.08 ± 62.20	214.30 ± 68.75
Glu/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	4.97 ± 0.53	4.99 ± 0.54	5.23 ± 0.58
BMI	26.24 ± 1.92	27.23 ± 2.08	27.07 ± 3.11
LVEF/%	61.95 ± 6.87	57.43 ± 6.56 <sup>1)</sup>	35.23 ± 6.96 <sup>1)2)</sup>
NT-proBNP/%	75.19 ± 17.55	85.15 ± 31.77	613.90 ± 286.87 <sup>1)2)</sup>
E2/( $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	19.36 ± 2.90	16.34 ± 2.68 <sup>1)</sup>	9.09 ± 3.13 <sup>1)2)</sup>
LPO/( $\text{nmol} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	3.50 ± 1.43	7.86 ± 2.52 <sup>1)</sup>	13.51 ± 4.06 <sup>1)2)</sup>
TAS/( $\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	10.56 ± 1.42	9.01 ± 1.85 <sup>1)</sup>	5.24 ± 1.96 <sup>1)2)</sup>
TC/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	5.98 ± 0.91	6.04 ± 0.78	6.55 ± 0.59 <sup>1)</sup>
LDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2.54 ± 0.58	2.86 ± 0.75	4.63 ± 0.60 <sup>1)2)</sup>
HDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.42 ± 0.28	1.20 ± 0.38 <sup>1)</sup>	0.62 ± 0.18 <sup>1)2)</sup>

与对照组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与高血压组比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。



a: LPO; b: TAS; c: TC; d: LDL-C; e: HDL-C; f: LVEF; g: NT-proBNP。

图 1 E2 与各参数间的线性关系

Figure 1 The linear relationship of E2 with LPO, TC, LDL-C, HDL-C and TAS

### 3 讨论

雌激素是一种主要由卵巢和胎盘生成的性激素,肾上腺皮质也少量产生雌激素,主要包括:雌酮(E1)、17 $\beta$ -E2和雌三醇(E3),其中以E2的生理作用最强,它可以刺激卵泡发育,影响卵巢功能;也可以刺激肾上腺皮质激素分泌和对抗生长激素的作用,表现为促进蛋白分解;另一方面,对肝脏则有蛋白同化作用,可以刺激多种血浆蛋白的合成。对心血管而言,雌激素降低时,TC、甘油三酯及LDL升高,HDL降低<sup>[8]</sup>;凝血功能和纤溶功能失平衡,血液倾向于高凝状态<sup>[9]</sup>。

雌激素具有抑制血管内膜增生和平滑肌细胞迁移并改善血管内皮功能的作用,能够提供持续的抗氧化活性,缓慢持久地减少血管内膜下氧化低密度脂蛋白的生成,对内皮细胞有抗氧化损伤的保护作用,进而发挥抗高血压、抗心功能不全的心血管保护作用。Seeger等<sup>[10]</sup>人研究证实雌激素能够与存在于血管平滑肌细胞和细胞核上的雌激素受体(ER)结合,快速诱导内皮一氧化氮合酶(NOS)活性,促进内皮依赖性松弛因子NO的释放,同时抑制缩血管物质ET-1的活性和释放,从而产生促进血管扩张等有利的心血管效应。本研究表明,绝经后女性雌激素(如E2)水平与TC、LDL-C之间呈负相关( $r = -0.304, P < 0.01$ ),与HDL-C之间呈正相关( $r = 0.887, P < 0.01$ )。这证实了雌激素能够影响血脂代谢,当雌激素水平过低时会导致血脂代谢紊乱,发生高血压及心功能不全的危险性明显增加。这可能与雌激素能增加肝脏对乳糜颗粒和VLDL残粒的清除作用有关;雌激素亦能通过上调LDL受体实现加快对LDL-C的代谢,加快载脂蛋白A-I的合成,而载脂蛋白A-I在HDL-C代谢中起着重要的作用;此外雌激素也通过增加胆汁分泌加快了体内胆固醇的清除<sup>[11]</sup>。

心功能不全发生发展的基本机制是心室重塑,心肌细胞肥大和凋亡均为心室重塑的特征性改变,抑制与心室重塑有关的刺激和介导因素,从而改善心功能,是目前治疗心功能不全的重点方向<sup>[12]</sup>。目前,E2对于心血管系统的保护作用得到了充分肯定。雌激素改善心功能可能的机制是:①雌激素可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统诱导的血管紧张素受体mRNA的表达、信号转导过程及胞外基质重构,从而抑制成纤维细胞增殖及胶原合成<sup>[13]</sup>。②雌激素可通过直接与心脏的肌细胞和成纤维细胞核内的雌激素受体结合,活化下游靶基因,进而在左室肥厚、心肌细胞生存和凋亡、心肌成纤维细胞胶原合成过程中发挥重要的调节作用<sup>[14]</sup>。③雌激素可能通过调控促凋亡基因c-fos的表达抑制心肌细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。Patten等<sup>[15]</sup>探讨了E2替代治疗对心肌细胞凋亡的影响,发现生理浓度E2

可以迅速激活心肌内Akt信号通路,从而抑制心肌细胞凋亡。大量基础实验分别证实了雌激素可抑制心肌细胞肥大<sup>[14,16]</sup>,减少心肌细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>。高血压的发病机制目前尚未完全明确,但大量的研究发现氧化与抗氧化失衡,氧化应激的发生与高血压病及其靶器官损害密切相关。Saez等<sup>[19]</sup>报道高血压患者体内内源性抗氧化物质如谷胱甘肽S转移酶、谷胱甘肽过氧化酶、抗坏血酸(维生素C)及非蛋白硫醇等的水平明显低于血压正常者,并且与舒张压呈负相关。Lantos等<sup>[20]</sup>研究证实高血压患者的TAS浓度低于正常值范围,而在接受抗高血压药物治疗后有上升趋势。Russo等<sup>[21]</sup>发现高血压患者LPO升高,存在过氧化状态,提出氧化和抗氧化状态的不平衡是原发性高血压的发病机制。以上这些研究表明除LPO生成过量外,内源性抗氧化物质含量及活性的降低、TAS下降都参与高血压及心功能不全的氧化应激过程。本研究显示,高血压和高血压合并心功能不全组血清TAS水平明显低于对照组( $P < 0.01$ ),LPO水平明显高于对照组( $P < 0.01$ );Pearson相关分析,E2与LPO之间呈负相关( $r = -0.707, P < 0.01$ ),与TAS之间呈正相关( $r = 0.847, P < 0.01$ )。表明E2参与了氧化与抗氧化平衡的调节,与文献结果一致。

此外,笔者研究还发现:高血压和高血压合并心功能不全组E2水平与对照组相比明显降低,而E2与心血管的保护性因素TAS、HDL-C呈正相关,与心血管危险性因素血清TC、LDL-C及LPO呈负相关,E2与LVEF呈正相关,E2与NT-proBNP呈负相关。以上研究结果表明E2参与了血脂代谢,影响了机体氧化与抗氧化能力的平衡,在高血压、心功能不全的发生发展中起着至关重要的作用。本研究结果进一步证实了雌激素的心血管保护作用,虽然目前雌激素疗法在临床应用中还存在一定的问题<sup>[22-23]</sup>,但其对心血管系统疾病的作用是不可忽视的,本课题组接下来的研究将要明确雌激素对于心功能不全的具体作用机制,从而为心功能不全的防治提供更有效的实验依据。

### 参考文献

- [1] STAMPFER M J, COLDITZ G A, WILLET W C, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 756-762.
- [2] HODIS H N, MACK W J. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142: 68-75.
- [3] UNFERA T C, FIGUEIREDOB C G, ZANCHIB M M, et al. Estrogen plus progestin increase SOD and total antioxidant capacity in postmenopausal women[J].

- Climacteric,2014;1-25.
- [4] PRABHAVATHI K, SELVI K T, POORNIMA K N, et al. Role of biological sex in normal cardiac function and in its disease outcome - a review[J]. J Clin Diagn Res,2014,8:E1-E4.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心功能不全诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [7] 杨李,唐瑛,左娟,等. 硫代巴比妥酸法测定血清脂质过氧化物方法的改进[J]. 华南国防医学杂志,2004,18(1):30-32.
- [8] 国家“九五”科技攻关课题协作组. 我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从 80 年代初至 90 年代末的变化趋势[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(2):74-79.
- [9] 姜坚,吕宝经,陆秋芬. 雌激素对冠心病患者血脂代谢和凝血系统的影响[J]. 医师进修杂志,2003,26(9):17-18.
- [10] SEEGER H, KLOOSTERBOER H J, STUDEN M, et al. In vitro effects of tibolone and its metabolites on human vascular coronary cells[J]. Maturitas,2007,58:42-49.
- [11] KNOPP R H, ZHU X, BONET B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women[J]. Atherosclerosis,1994,110:S83-S91.
- [12] 朱艳霞,田宗文,朱红霞,等. 雌激素对培养心肌细胞肥大和凋亡的抑制作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2006,15(1):72-76.
- [13] KANASHIRO-TAKEUCHI R M, HEIDECKER B, LAMIRAULT G, et al. Sex-specific impact of aldosterone receptor antagonism on ventricular remodeling and gene expression after myocardial infarction[J]. Clin Transl Sci,2009,2:134-142.
- [14] GARDNER J D, MURRAY D B, VOLOSHENYUK T G, et al. Estrogen attenuates chronic volume overload induced structural and functional remodeling in male rat hearts[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2010,298:H497-504.
- [15] PATTEN R D, KARAS R H. Estrogen replacement and cardiomyocyte protection[J]. Trends Cardiovasc Med,2006,16:69-75.
- [16] VUOLTEENAHO O, RUSKOAHO H. Gender matters: estrogen protects from cardiac hypertrophy[J]. Trends Endocrinol Metab,2003,14:52-54.
- [17] BENDALE D S, KARPE P A, CHHABRA R, et al. 17-beta Oestradiol prevents cardiovascular dysfunction in post-menopausal metabolic syndrome by affecting SIRT1/AMPK/H3 acetylation[J]. Br J Pharmacol,2013,170:779-795.
- [18] PATTEN R D, POURATI I, ARONOVITZ M J, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling[J]. Circ Res,2004,95:692-699.
- [19] SAEZ G T, TORMOS C, GINER V, et al. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension[J]. Am J Hypertens,2004,17:809-816.
- [20] LANTOS J, ROTH E, CZOPF L, et al. Monitoring of plasma total antioxidant status in different diseases[J]. Acta Chir Hung,1997,36:188-189.
- [21] RUSSO C, OLIVIERI O, GIRELLI D, et al. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension[J]. J Hypertens,1998,16:1267-1271.
- [22] NELSON H D, HUMPHREY L L, NYGREN P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review[J]. JAMA,2002,288:872-881.
- [23] ANDERSON G L, LIMACHER M, ASSAF A R, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. JAMA,2004,291:1701-1712.

(收稿日期:2014-11-14;修回日期:2015-01-05)