

# 雌激素水平对绝经后女性急性心肌梗死发生的影响研究\*

董海秋<sup>1</sup> 董梅<sup>1</sup> 任法新<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**本研究探讨内源性雌激素水平对绝经后女性急性心肌梗死(AMI)发生的影响。**方法:**本研究共计纳入30例绝经后女性AMI患者(AMI组)和60例健康绝经后女性(对照组)。所有患者均检测内源性性激素水平(包括血雌酮、雌二醇、雄烯二醇和睾酮水平)。多因素 Logistic 回归分析性激素水平与AMI发生风险的关系。**结果:**与对照组相比,AMI组的血雌酮、雌二醇、雄烯二醇和睾酮水平明显升高( $P<0.05$ ),而性激素结合球蛋白(SHBG)水平却减低( $P<0.05$ )。单因素 Logistic 回归分析显示,雌酮、雌二醇、睾酮、臀腰比、体质指数、糖尿病和高血压均与AMI发生呈正相关( $P<0.05$ )。校正这些因素后,雌二醇[比值比(OR)4.75,95%可信区间(CI):1.07~21.10,  $P<0.05$ ]和腰臀比(OR=6.46,95%CI:1.09~38.39,  $P<0.05$ )仍和AMI呈正相关。**结论:**高雌二醇水平与绝经后女性AMI的发生呈正相关,提示内源性高雌激素可能是绝经后女性AMI发生的独立危险因素。

**[关键词]** 雌激素;急性心肌梗死;急性应激;脂肪组织;绝经后女性

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.013

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Impact of oestrogens on the risk of acute myocardial infarction among postmenopausal women

DONG Haiqiu DONG Mei REN Faxin

(Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Qingdao, 264000, China)

Corresponding author: REN Faxin, E-mail: drren@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlation between endogenous oestrogens and acute myocardial in-

\* 基金项目:山东省自然科学基金联合专项(No:ZR2015HL004);烟台市科技发展计划(No:2015WS031)

<sup>1</sup> 青岛大学医学院附属医院烟台毓璜顶医院心血管内科(山东烟台,264000)

通信作者:任法新, E-mail: drren@163.com

- [10] FOO K, COOPER J, DEANER A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2003,89:512-516.
- [11] HENKEL D M, WITT B J, GERSH B J, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study [J]. *Am Heart J*, 2006, 151:806-812.
- [12] RAHIMI K, WATZLAWEK S, THIELE H, et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:1706-1711.
- [13] MCMAHON G M, MENDU M L, GIBBONS F K, et al. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38:1834-1842.
- [14] SCHOOLWERTH A C, SICA D A, BALLERMANN B J, et al. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy: A Statement for Healthcare Professionals From the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2001, 104:1985-1991.
- [15] LIMA M V, OCHIAI M E, CARDOSO J N, et al. Hyperkalemia during spironolactone use in patients with decompensated heart failure [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 91:177-182, 194-179.
- [16] WEIR M R, BAKRIS G L, BUSHINSKY D A, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:211-221.
- [17] KOSIBOROD M, RASMUSSEN H S, LAVIN P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312:2223-2233.
- [18] PACKHAM D K, RASMUSSEN H S, LAVIN P T, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia [J]. *N Eng J Med*, 2015, 372:222-231.
- (收稿日期:2016-08-04;修回日期:2016-12-11)

farction (AMI) risk among postmenopausal women. **Method:** A case-control study was performed among 30 AMI patients among postmenopausal women and 60 control subjects. The serum levels of endogenous sex hormones levels were detected. Conditional Logistic regression models were developed with adjustment for confounders. **Result:** Compared with controls, the circulating oestrone, oestradiol, androstenedione and testosterone levels were significantly higher in AMI patients ( $P < 0.05$ ) while the sex hormone binding globulin (SHBG) level was lower ( $P < 0.05$ ). In univariable Logistic regression models, oestrone, oestradiol, testosterone, WHR, BMI, diabetes and hypertension were all found to be positively associated with AMI ( $P < 0.05$ ). After adjusting for these factors, oestradiol [odds ratio (OR) = 4.75, 95% confidence interval (CI): 1.07~21.10,  $P < 0.05$ ] and WHR (OR = 6.46, 95% CI: 1.09~38.39,  $P < 0.05$ ) continued to demonstrate strong positive associations with AMI. **Conclusion:** A higher level of oestradiol is potentially associated with AMI risk among postmenopausal women.

**Key words** oestrogens; acute myocardial infarction; acute stress; adipose tissue; postmenopausal women

绝经之后女性心血管疾病和代谢综合征的发病率增加,表明雌激素可作为心脏代谢紊乱的保护因子<sup>[1]</sup>,同时也有实验证明女性冠心病发病时间平均比男性晚7~10年<sup>[2]</sup>。然而,目前许多研究质疑雌激素的心血管保护作用,认为内源性雌激素水平与冠心病发生风险没有明显相关性,甚至会增加其发病风险<sup>[3-5]</sup>。而且,对绝经后女性而言,激素替代治疗不仅没有发挥心脏保护作用,反且增加了急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、静脉血栓形成、休克、胆囊疾病、卵巢癌和乳腺癌等疾病的发生风险<sup>[6-8]</sup>。本研究主要探讨内源性雌激素水平与绝经后女性AMI发生风险的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入2015-02-2015-10就诊于青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院的绝经后女性AMI患者30例(AMI组),同期选择医院体检中心健康的绝经后女性60例(对照组)。AMI诊断标准:持续性胸痛( $>30$  min)且对硝酸甘油反应差;12导标准心电图示2个或2个以上相邻导联ST段抬高 $\geq 0.2$  mV;肌酸激酶(CK)、肌酸激酶MB同工酶(CK-MB)或相对指数 $\geq$ 正常值上限2倍;发病12 h内行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。入选患者均为初次诊断的AMI,成功行PCI术。所有研究对象均给予负荷量的阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg,随后给予阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)。所有研究对象在血标本收集前均无激素治疗史及AMI病史,并排除患有内分泌相关性疾病或正在服用影响性激素水平的对象。

### 1.2 指标检测

AMI组患者的血标本于入院次日清晨采集,采血与AMI发生的时间间隔18~24 h,而对照组的血标本于早晨进行常规体检时采集;所有研究对象在采血前至少空腹8 h。每位研究对象采集5 ml静脉血并立即离心,血清标本置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱储存。

血清标本由我院临床检验室检测。血清雌二醇、睾酮、C-肽、性激素结合球蛋白(sex hormone

binding globulin, SHBG)水平通过化学发光分析法检测,而胰岛素、雌酮、雄烯二醇水平利用放射免疫法检测。

### 1.3 统计学处理

所有数据均以SAS8.1(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)软件包进行统计学分析,2组间计量资料比较采用 $t$ 检验,计数资料采用Fisher exact检验。Spearman检验分析变量之间的相关性,多因素Logistic回归分析雌激素水平与AMI的发生是否独立相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2组患者一般资料比较见表1。体质指数(BMI)和腰臀比(WHR)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。AMI组糖尿病和高血压比例显著高于对照组( $P < 0.01$ ),雌酮、雌二醇、雄烯二醇和睾酮水平亦高于对照组( $P < 0.05$ ),而SHBG水平则低于对照组( $P < 0.05$ )。Spearman相关系数表明,AMI组的BMI和WHR与雌二醇水平呈正相关,而在对照组则无相关性。

单因素Logistic回归分析显示,雌酮、雌二醇、睾酮、WHR、BMI、高血压、糖尿病与AMI风险呈正相关,而SHBG与AMI呈负相关(表2)。校正这些因素后,雌二醇[比值比(OR) = 4.75, 95%可信区间(CI): 1.07~21.10,  $P < 0.05$ ]和WHR(OR = 6.46, 95% CI: 1.09~38.39,  $P < 0.05$ )仍与AMI的发生呈强正相关(表3)。

## 3 讨论

雌激素主要成分为雌二醇,通过影响代谢其过程进而影响心血管的结构及功能。雌激素能减少心肌成纤维细胞,从而阻止心肌纤维化、心脏肥大、心肌细胞凋亡,表明雌激素在治疗心肌缺血和心衰的发展中有一定益处<sup>[9-10]</sup>。于绝经后女性而言,其心血管疾病(如高血压、冠心病等)的发病率迅速增加,并随年龄增加呈上升趋势<sup>[11]</sup>。双侧卵巢切除后的女性心血管疾病病死率增高<sup>[12]</sup>。因此,有学者认为高雌激素水平对绝经后女性是有益的,这与笔者的研究结果截然相反。

AMI早期机体处于应激状态,考虑到本研究

表 1 一般资料比较

Table 1 Basic data

$\bar{x} \pm s, Me(P25, P75)$

	AMI组(30例)	对照组(60例)	P值
年龄/岁	70.20±10.87	68.73±8.34	0.04
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	26.38±3.60	23.74±3.77	0.11
WHR	0.91±0.05	0.84±0.08	0.09
糖尿病/%	60.00	16.67	0.02
高血压/%	53.33	20.00	0.00
雌酮/(pg·ml <sup>-1</sup> )	51.94(29.96,90.02)	29.27(22.97,39.35)	0.02
雌二醇/(pg·ml <sup>-1</sup> )	30.91(25.64,57.76)	13.31(10.25,22.68)	<0.00
睾酮/(ng·dl <sup>-1</sup> )	58.00(42.00,72.00)	38.00(27.00,54.00)	0.00
雄烯二酮/(ng·ml <sup>-1</sup> )	1.09(0.72,2.99)	0.89(0.82,1.14)	0.01
胰岛素/(μIU·ml <sup>-1</sup> )	8.29(6.63,10.31)	9.10(5.94,11.79)	0.45
C-肽/(ng·ml <sup>-1</sup> )	2.16(1.05,2.42)	1.59(1.03,2.41)	0.55
SHBG/(nmol·L <sup>-1</sup> )	41.70(34.10,49.10)	49.65(43.30,79.40)	0.01
罪犯血管/例(%)			
冠脉左前降支	22(73.33)	—	—
冠脉左回旋支	3(10.00)	—	—
右冠状动脉	5(16.67)	—	—
靶病变部位/例(%)			
前段	13(43.33)	—	—
中段	15(50.00)	—	—
远段	2(6.67)	—	—

表 2 单因素回归分析

Table 2 Single factor in Logistic regression analysis

	OR	95%CI	P值
BMI	0.83	0.71~0.98	0.02
WHR	3.75	1.23~11.39	0.02
糖尿病	4.57	1.45~14.39	0.01
高血压	7.50	2.24~25.06	0.00
雌酮	3.90	1.61~9.47	0.00
雌二醇	9.44	2.95~30.20	<0.00
睾酮	10.83	2.42~48.38	0.00
雄烯二酮	2.20	0.98~4.95	0.06
胰岛素	1.39	0.52~3.72	0.51
C-肽	1.45	0.55~3.82	0.45
SHBG	0.16	0.04~0.67	0.01

表 3 多因素回归分析

Table 3 Multi factor in Logistic regression analysis

	OR	95%CI	P值
BMI	0.84	0.63~1.12	0.23
WHR	6.46	1.09~38.39	0.04
雌酮	1.76	0.43~7.21	0.43
雌二醇	4.75	1.07~21.10	0.04
睾酮	3.56	0.35~36.71	0.29
SHBG	0.39	0.07~2.23	0.29

和既往研究结果之间的差异,需要明确本研究中AMI患者高雌二醇水平是应激到疾病发生过程中

的一个中间变量,还是仅仅是对急性应激的反应。众所周知,急性应激过程中肾上腺素和去甲肾上腺素水平短时间内会急剧升高。已有研究表明,应激一方面能诱导中枢雌激素受体(ER)下降<sup>[13]</sup>,导致雌激素生理效应降低;另一方面可引起女性雌激素和男性睾酮减少<sup>[14]</sup>。而既往有研究显示男性AMI患者睾酮水平会立即显著降低,随后恢复到正常水平,这可能是对急性应激的反应(Sewdarsen, 1990)。由此可见本研究中绝经后女性AMI患者雌激素水平增高不是对应激的反应。

本研究发现在绝经后女性AMI患者中,雌二醇水平与BMI和WHR呈正相关。流行病学研究发现肥胖女性体内雌二醇和睾酮水平较高,而SHBG水平较低<sup>[15]</sup>。随后有研究进一步证实肥胖女性体内雌二醇水平显著高于非肥胖女性<sup>[16]</sup>。由此看来,肥胖对循环中雌二醇水平的增加有一定作用。绝经后,卵巢停止或只分泌极少量的雌激素,这使得脂肪组织中的外周雌激素成为体内雌激素的主要来源<sup>[16]</sup>。有研究报道,脂肪组织具有P450芳香化酶活性,可将雄激素转化为雌激素<sup>[11]</sup>,从而增加体内雌激素水平。此外,AMI发生时机体产生大量炎症因子,由巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白介素-6(IL-6)能增加正常乳腺组织和恶性乳腺组织中雌激素含量<sup>[17]</sup>。因此,绝经后女性雌二醇水平的增高主要来源于脂肪组织。

雌二醇对绝经前女性的心血管系统具有保护

作用,即增加一氧化氮的释放,降低血管的促血栓活性,抑制血管平滑肌细胞增生,增加胰岛素敏感性,调节血脂水平<sup>[18]</sup>。而其对绝经后女性的影响尚未确定。WHI 研究证实,绝经后激素替代治疗导致心脏不良事件和血栓栓塞风险显著增加<sup>[19]</sup>,这项研究间接支持了本研究的结论,即高水平雌二醇促进绝经后女性 AMI 的发生。尽管具体机制尚未十分明确,笔者猜测可能与雌二醇促进血栓的形成有关。

总之,本研究表明高水平雌二醇与绝经后女性 AMI 发生呈正相关,提示内源性高水平雌激素可能是绝经后女性 AMI 发生的独立危险因素。对绝经后女性心血管疾病的预防和治疗有一定的指导意义。由于样本量较少,以及病例对照研究的局限性,这一结论仍需前瞻性研究进一步验证。

#### 参考文献

- [1] SIVASINPRASASN S, SHINLAOAWITTAYATORN K, CHATTIPAKORN S C, et al. Estrogenic Impact on Cardiac Ischemic/Reperfusion Injury[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2016, 9: 23–39.
- [2] MAAS A H, APPELMAN Y E. Gender differences in coronary heart disease[J]. Neth Heart J, 2010, 18: 598–603.
- [3] WHAYNE T F JR, MUKHERJEE D. Women, the menopause, hormone replacement therapy and coronary heart disease[J]. Curr Opin Cardiol, 2015, 30: 432–438.
- [4] CHEN Y, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, ARSLAN A A, et al. Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women[J]. Atherosclerosis, 2011, 216: 414–419.
- [5] CREATSA M, ARMENI E, STAMATELOPOULOS K, et al. Circulating androgen levels are associated with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in healthy recently menopausal women[J]. Metabolism, 2012, 61: 193–201.
- [6] HOU N, HONG S, WANG W, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105: 1365–1372.
- [7] SIDAWAY P. Risk factors: HRT increases risk of ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12: 251.
- [8] PRENTICE R L, LANGER R D, STEFANICK M L, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease[J]. Am J Epidemiol, 2006, 163: 589.
- [9] LIU H, PEDRAM A, KIN J K. Oestrogen prevents cardiomyocyte apoptosis by suppressing p38alpha-mediated activation of p53 and by down-regulating p53 inhibition on p38beta[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89: 119–128.
- [10] PEDRAM A, RAZANDI M, OMAHONY F, et al. Estrogen receptor-beta prevents cardiac fibrosis[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24: 2152–2165.
- [11] KHALIL R A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86: 1627–1642.
- [12] MCCARTHY A M, MENKE A, OUYANG P, et al. Bilateral oophorectomy, body mass index, and mortality in U. S. women aged 40 years and older[J]. Cancer Prev Res(Phila), 2012, 5: 847–854.
- [13] 吴小立, 韩自力, 钟智勇, 等. 围绝经期女性情绪障碍影响因素的综合探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 599–602.
- [14] BREEN K M, KARSCH F J. Does cortisol inhibit pulsatile luteinizing hormone secretion at the hypothalamic or pituitary level? [J]. Endocrinology, 2004, 145: 692–698.
- [15] BAQLIETTO L, ENGLISH D R, HOPPER J L, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115: 171–179.
- [16] FREEMAN W, SAMMEL D, LIN GARCIA R, et al. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause[J]. Menopause, 2010, 17: 718–726.
- [17] PUROHIT A, NEWMAN S P, REED M J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2002, 4: 65–69.
- [18] 张冬, 窦克非. 绝经期前女性冠心病发病机制研究进展[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(5): 397–398.
- [19] ROSSOUW J E, ANDERSON G L, PRENTICE R L, et al. Risks 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: 321–333.

(收稿日期:2016-08-18;修回日期:2016-12-03)