

绝经后高血压研究进展

张亮,唐靖一

[摘要] 绝经后高血压是指女性在生理性绝经 1 年以后出现的血压升高,由于激素水平等其他方面的影响,常伴有肥胖、血脂异常、糖代谢异常和胰岛素水平增高,以及交感神经兴奋性增高等。由于其已成为冠心病(CHD)的危险因素之一,因此愈来愈受到人们的关注。绝经后女性血压升高的机制复杂且是多因素的,包括雌激素减少、垂体激素过多、体重增加,以及综合因素和其他未知神经体液因素的影响。鉴于绝经后女性症状的多样性,治疗高血压时,在降压药物的选用上需考虑患者的具体病症,因人而异。关于应用激素替代疗法(HRT)的机制已有多项实验研究证实,但对于患有高血压的绝经后妇女的疗效证据尚不确切。目前能确定的是,高血压不是应用 HRT 的禁忌证。而是否一些患有 CHD 的妇女可从 HRT 治疗中获益,仍需等待更前沿的随机临床实验结果。

[关键词] 绝经后高血压;雌激素;激素替代疗法;综述

Advance in Research on Post-menopause Hypertension (review) ZHANG Liang, TANG Jing-yi. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201204, China

Abstract: Post-menopause hypertension in female is the appearance of elevation of blood pressure in one year after menopause. It will always bring obesity, blood lipid abnormality, disorders of carbohydrate metabolism, elevation of insulin level, elevation of sympathetic nerves irritability, and so on by the hormone level and other reason, which has caused wide public concern as one of the reason of coronary heart disease (CHD). The possible pathogenesis of female hypertension is complicated and many factors. These disorders may include decrease of estrogen, overfull pituitrin, putting on weight, composite factors and others unknown neurohumoral factors. During the treatment of high blood pressure, considering the diversity of post-menopause female, it need take concrete illness into account to choose reducing the pressure drug. There are many experiments to approve applied hormone replacement therapy (HRT), but it is still incertitude on post-menopause hypertensive female sufferer. At the same time, hypertension is not the contraindication in application of HRT. It need more advanced stochastic clinical experimentation to prove whether CHD female could benefit from HRT application.

Key words: post-menopause hypertension; estrin; hormone replacement therapy; review

[中图分类号] R544.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)02-0152-03

[本文著录格式] 张亮,唐靖一. 绝经后高血压研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(2): 152-154.

绝经后高血压是指女性在生理性绝经 1 年以后出现的血压升高。女性因其生理的特殊性,患高血压后在某些方面存在着和男性患者不同的特点。女性绝经后由于激素水平及其他各方面的影响,常伴有肥胖、血脂异常、糖代谢异常及胰岛素水平增高等,而且 80% 存在交感神经兴奋性增高等表现。绝经期高血压作为冠心病的危险因素之一,愈来愈受到人们的关注。笔者旨在讨论绝经后女性高血压的发病机制及其治疗前景。

1 流行病学情况

与男性相比,女性高血压的患病率在 35~44 岁年龄段显著低于男性,而后随着年龄的增大患病率逐渐高于男性。在 > 75 岁的人群中,女性高血压的发病率为 51%,而男性为 42%^[1]。

女性绝经前后高血压的发病率差异有显著性意义。临床流行病学研究显示,绝经期可能与女性的高血压(尤其是收缩压的升高)发生率增高相关。绝经后女性的收缩压比绝经前及围绝经期女性增高 4~5 mm Hg。与绝经前及围绝经期女性相比,绝经后女性的收缩压增高幅度为每 10 年增高 5 mm Hg^[2]。由此,目前很多研究与实验将焦点投向绝经期对女性血压的影响及其对策。

2 绝经后高血压的表现

2.1 绝经后心血管系统的变化 绝经后高血压的特点是收缩

压增高明显,脉压差增大,并常伴有肥胖、血脂异常、糖代谢异常及胰岛素水平增高、交感神经兴奋性增高等。绝经后妇女的血压升高具有 24 h 内保持长时间高血压水平的特征。对绝经后高血压的临床研究发现,与白天相比,夜间血压变化减弱,血压呈非勺型变化,提示绝经后妇女的血压升高存在潜在的结构及功能特殊性^[3]。Garavaglia 等研究发现,绝经后高血压患者左心室室壁厚度增加,同时左心室呈同心性肥厚,收缩功能下降;未绝经妇女和绝经后妇女的相对室壁厚度分别为 38.5% 和 40.8% (同年齡的男性分别为 40.5% 和 40.8%)^[4],经雌激素治疗后可改善^[5]。左心室增大及室壁变厚可能是导致夜间血压不能下降的因素之一。

除左心室结构及功能的变化,绝经后妇女还有血液黏稠度上升的特征^[6]。有报道显示,健康妇女在心脏舒张末期,颈内动脉血流速度伴随着雌激素水平的升高,平均增加 15%。绝经后妇女较低的雌激素水平可影响血液流变学,减少循环血量及左心室舒张末容积^[7]。在给予雌激素治疗后,血浆黏度、血栓素 B2 及脂质水平明显下降,被测血管的多普勒血流参数发生改变^[8]。

2.2 绝经后激素水平的变化 女性进入绝经期后,卵巢内分泌功能衰退,由于雌激素分泌减少,对下丘脑-垂体的负反馈作用减弱而出现下丘脑与垂体功能亢进,表现为雌二醇(estradiol, E₂)、孕激素水平下降,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平上升;卵巢基质和肾上腺仍分泌睾酮和雄烯二酮,故睾酮渐升。临床实验研究证实,绝经后高血压妇女与绝经后血压正常妇女

作者单位:上海中医药大学,上海市 201204。作者简介:张亮(1982-),女,上海市人,硕士研究生,主要研究方向:中西医结合心血管内科。通讯作者:唐靖一。

相比,其血清 E_2 水平明显降低,孕酮、睾酮升高, E_2 /孕酮及 E_2 /睾酮均明显降低;而男性原发性高血压病患者仅有 E_2 降低,孕酮、睾酮则无明显变化^[9]。

3 绝经后高血压的机制

研究证实,性激素水平的下降在绝经后妇女高血压的发病中起重要作用。激素水平的下降除对血压的直接影响外,还通过影响内皮功能、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)、氧化应激、动脉重构等途径发挥作用。近年来,有学者对基因水平进行了深层次的研究。鉴于绝经后影响血压的机制尚不完全明确,这也为将来的临床研究探索提供了广阔的前景。

3.1 雌激素下降引起高血压的机制

3.1.1 直接作用 雌激素可以作用于离子通道而起到舒张血管的作用。近期的研究发现,雌激素可以通过改变细胞膜的 L 型 Ca^{2+} 通道的功能状态而阻止细胞外的 Ca^{2+} 内流。动物实验证实,超过生理剂量的 E_2 能直接阻滞心机的 Ca^{2+} 通道,使血管扩张^[10]。Darkow 等发现, E_2 可直接促进 K^+ 通道的开放^[11]。动物实验提示,至少有两种 K^+ 通道(分别为 K_{Ca} 和 K_{ATP})参与 E_2 的作用。 E_2 激活 NO-cGMP 通路实现 K^+ 通道的活化,从而起到舒张血管的效应^[12]。

E_2 的重要活性代谢产物是儿茶酚胺。雌激素对儿茶酚胺氧化甲基转移酶的竞争性抑制作用能增强儿茶酚胺的活性,参与神经内分泌调节,从而对血压产生影响^[13]。雌激素还通过增加冠状动脉的 β 肾上腺素刺激物的敏感性调控血管的自律调节,促进心脏末梢释放 β 肾上腺素介质,上调 β 肾上腺素受体表达,导致血管舒张^[14]。

3.1.2 影响内皮功能 研究证实,雌激素具有维护正常内皮的功能,可刺激内皮细胞中 NO 的生成,并降低循环内皮素 I 的水平^[15]。改变雌激素水平可影响 NO 的释放及内皮细胞一氧化氮合酶(nitric oxide synthase enzyme, NOS) mRNA 的表达。给大鼠注射雌激素后,出现血清中 NO 水平升高及扩血管效应,使用 NOS 抑制剂则可阻断雌激素的扩血管效应^[16]。唐晓鸿等研究证实,使用雌激素疗法后,绝经后高血压病患者血浆中的 vWF(血浆中内皮损伤的特异性标志物)明显下降^[17]。

3.1.3 影响 RAS 雌激素通过抑制雌激素介导的 β 肾上腺素能活性间接降低肾素-血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的水平^[18]。大量研究结果表明,雌激素能通过减少 ACE 活性影响 RAS,使血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)向血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)的转化减少,血管紧张素 II 型受体(angiotensin II receptor 1, AT1)基因的表达和密度降低^[19]。前瞻性研究表明,激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)可以增加高血压患者血浆中的 Ang I、Ang II 和缓激肽水平^[20]。

3.1.4 拮抗氧化应激的作用 绝经后,由于内源性雌激素的缺乏,血管内皮细胞环氧化酶通路激活,血管内皮细胞血管紧张素 I 受体(angiotensin receptor, AT)表达上调,使活性氧增多,氧化应激增强^[21]。雌激素一方面可对 AT1 的 RNA 进行转录后调节,降低 AT 受体基因表达,从而抑制活性氧产生^[22];另一方面,雌激素的某些代谢产物,有酚环结构及供氢能力,具备抗氧化特质^[23]。雌激素还可选择性抑制血管平滑肌细胞(vascu-

lar smooth muscle cells, VSMC)膜表面磷脂、酰肌醇及磷脂酰丝氨酸氧化,下调蛋白激酶 C 水平,起到抑制血管平滑肌细胞增殖的作用^[24]。动物实验证明,给予 E_2 可纠正卵巢切除后产生自发性高血压小鼠过氧化物生成增多的异常状态^[25]。临床试验显示,绝经后妇女使用 HRT 后,血清总抗氧化能力显著上升,丙二醛(malondialdehyde, MDA)明显下降,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平明显上升^[26]。

3.1.5 动脉重构 放免测定证实,在冠脉血管平滑肌细胞膜上有雌激素受体的表达,雌激素受体和雌激素结合后可使动脉扩张。雌激素以剂量依赖方式从抑制平滑肌细胞增殖及胶原合成和促进基质降解两方面对胶原代谢发挥负性调节作用,其净效应使血管壁基质减少^[27]。动物实验证实,老年雌鼠应用 E_2 能降低血管壁的厚度^[28],并能降低动脉的僵硬,提高顺应性^[29]。

3.2 雄激素升高引起高血压的机制 有研究者报道,对卵巢切除后的大鼠加用睾酮可使血压升高^[2],表明雄激素与绝经后的血压升高可能有一定关系。血清睾酮的增高,一方面是由于睾酮的代谢产物为 E_2 或雌酮,通过 E_2 的作用可引起高血压。另一方面,睾酮可直接刺激大鼠心肌细胞合成和分泌心钠素^[30],促使血管内皮细胞释放内皮素,并使 α 肾上腺素能受体数目增加,同时可抑制血管平滑肌细胞产生前列腺素,诱发血管痉挛,促进血小板黏附聚集,引起血压升高^[31]。

3.3 孕激素升高引起高血压的机制 孕激素具有拮抗 E_2 的作用^[11]。临床实验显示,使用 HRT 可以显著影响峰流速(peak flow velocity, PFV),接受雌激素替代疗法的妇女在停用激素治疗后 PFV 下降明显,如再进行激素治疗,又可上升至基线水平。接受雌激素+孕激素联合疗法的妇女 PFV 可保持平稳^[15]。

3.4 基因水平 随着绝经后高血压机制研究的深入,许多临床实验开始在基因水平上进行。雌激素受体(estrogen receptor, ER)是一类由配基激活的转录因子,介导大部分已知的雌激素效应。雌激素的 α 受体可以通过改变基因表达的方式介导一氧化氮合酶(eNOS)的合成,发挥长期扩血管效应;雌激素可以通过长期增加一种或多种 NOS 的基因表达介导血管扩张,也可增加 iNOS 基因的表达而提高血管内 NO 的生物利用度^[32]。Yvonne 等的研究显示,在血管平滑肌细胞中不仅存在经典的 ER α ,而且还有 ER β 的表达,并且 ER β 在平滑肌细胞中的分布占优势,尤其是在女性中^[33]。成年雌性大鼠心房 ER α 的表达较心室明显;而卵巢切除的大鼠心房 ER α 表达水平降低。实验表明,卵巢切除大鼠的心房 ER β 水平下调可导致心房重量及心房/体重比下降,雌激素替代疗法能阻止这种改变,并且呈剂量依赖性,说明雌激素对心脏作用的主要靶部位是心房,与心房 ER α 表达占优势是相互关联的^[34]。ER 基因多态性研究显示,ER 基因多态性与绝经后女性原发性高血压无相关性^[35]。

对于基因水平的研究,目前尚未得到确定的结论,但其研究方向可以为绝经期女性的治疗提供依据。

4 治疗

4.1 HRT 关于 HRT 治疗绝经后高血压,目前尚存争议。有报道显示,82 位血压正常的绝经后妇女使用 HRT 治疗 2 个月后,白日移动性血压显著下降^[36]。Baltimore 报道,给予 HRT

治疗后,绝经后血压正常妇女收缩压上升程度明显变小。应用 HRT 的绝经后妇女收缩压在 5~7 年中平均上升 1.6 mmHg,而未行 HRT 的妇女平均上升 8.9 mmHg ($P=0.01$),这种差异在老年组愈加明显,提示 HRT 并不影响舒张压^[29]。

更多的研究利用动态血压检测 HRT 对绝经后高血压患者和血压正常者血压的影响。交叉研究结果显示,HRT 能显著升高血压的勺型比率,即夜间收缩压相比白天至少下降 10 mmHg^[37]。勺型血压是 CHD 的危险因素之一,HRT 可能通过增大夜间血压降低值预防心血管危险因素。

由于数量的限制,故 HRT 对绝经后女性高血压的疗效尚不十分确切。但能确定的是,高血压不是应用 HRT 的禁忌证。

4.2 抗氧化剂

有实验显示,雌激素与抗氧化维生素 C、维生素 E 联合应用,可减轻老年高血压患者血管内皮损伤,长期使用抗氧化剂维生素 E 和维生素 C 后血浆前列腺水平下降,血压降低^[19]。动物实验显示,抗氧化剂对高血压和血压正常的小鼠均有明显的降压作用;高血压小鼠采用 Lazaroid 治疗可诱导 NOS 的增加逆转。

综上所述,绝经后高血压是最常见的女性心脏病的危险因素,尤其是动脉压随年龄变化明显的女性,伴随着激素水平的变化,心血管疾病的危险度随之上升。绝经后高血压的机制目前尚未完全明确,但研究证实,性激素水平下降具有显著影响,可能在绝经后妇女高血压的发病中起重要作用。循证医学研究显示,凡收缩压 >140 mmHg,舒张压 >90 mmHg,都需要药物干预。在选择传统降压药物的基础上是否再运用 HRT,已成为研究和讨论的热点。有国外文献报道,长期应用 HRT 对患有绝经后高血压的妇女疗效尚不确切。关于妇女健康的研究将有助于确定 HRT 治疗绝经后高血压的作用。但有一点可以明确,高血压不是应用 HRT 的禁忌证。而患有 CHD 的妇女是否可通过应用 HRT 获益,仍需等待更前沿的随机临床实验结果,同时,这也为将来的临床研究提供了广阔的前景。

[参考文献]

- [1] Li YF, Cao J, Fan L, et al. Prevalence of isolated systolic hypertension and analysis on its relative factors in 1002 cases over 80 years old in retirement centers for army officers[J]. 中华医学杂志(英文版),2006,17:1473.
- [2] Oparil S, Miller AP. Gender and blood pressure regulation[J]. Hypertens,2003,21(8):1447—1448.
- [3] Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause[J]. Hypertension,1998,32:764—769.
- [4] Garavaglia GE, Messerli FH, Schmieder RE, et al. Sex differences in cardiac adaptation to essential hypertension[J]. Eur Heart J, 1989,10:1110—1114.
- [5] Pines A, Fisman EZ, Levo Y, et al. The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler derived parameters of aortic flow[J]. Obstet Gynecol, 1991,164:806—812.
- [6] Woodward M, Runley A, Tunstall-Pedoe H, et al. Association of blood theology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease[J]. Br J Haematol,1999,104:246.
- [7] Krejza J, Mariak Z, Huba M, et al. Effect of endogenous estrogen on blood flow through carotid arteries[J]. Stroke,2001,32:3.
- [8] Persico N, Mancini F, Artini PG, et al. Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2005,26(5):546—551.
- [9] 谭湘晖,蔺承艳. 高血压病患者血清中性激素水平及其临床意义[J]. 华北煤炭医学院学报,2006,11(8):6.
- [10] Kolodgie FD, Farb A, Litovsky SH, et al. Myocardial protection of contractile function after global ischemia by physiologic estrogen replacement in the ovariectomized rat[J]. Mol Cell Cardiol,1997,29:2403—2414.
- [11] Darkow DJ, Iu L, White RE. Estrogen relaxation of coronary ar-

- tery muscle is mediated by nitric oxide and cGMP[J]. J Physiol, 1997,272(6 Pt 2):H2765—2773.
- [12] 韦耿泽,朱运龙,于军,等. 17- β 雌二醇对大鼠胸主动脉的舒张作用及其机制的研究[J]. 医学研究生学报,2003,12:894.
- [13] 程泽能,周宏灏. 雌激素的代谢机制及其与疾病的相关性[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16(4):304—308.
- [14] Luria MI. Relationship between sex hormones, myocardial infarction and occlusive coronary disease[J]. Arch Intern Med,1982,142:42.
- [15] Jokela H, Dastidar P, Rontu R, et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy versus combined hormone replacement therapy on nitric oxide-dependent vasomotor function[J]. Clin Endocrinol Metab,2003,88(9):4348—4354.
- [16] McNeill AM, Duckles SP, Krause DN. Relaxant effects of 17 beta-estradiol in the rat tail artery are greater in females than males[J]. Eur J Pharmacol,1996,308:305—309.
- [17] 唐晓鸿,袁洪,周宏研,等. 雌激素对绝经后女性高血压患者血浆 vWF 含量的影响[J]. 中国医师杂志,2001,83(8):625.
- [18] Seo B, Ikeda K, Emoto N, et al. Estrogen affects vascular tone differently according to vasoactive substance in ovariectomized Sprague-Dawley rat[J]. Yonsei Med J,2000,41(1):49—55.
- [19] Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women[J]. Menopause, 2001,8:210—215.
- [20] Harvey PJ, Wing LM, Savage J, et al. The effects of different types and doses of oestrogen-replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and there renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women[J]. J Hypertens,1999,17(3):405—411.
- [21] Virdis A, Ghiadoni L, Pinto S, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women[J]. Circulation,2000,101(19):2258—2263.
- [22] Nickenig G, Harrison D. The AT1-angiotensin receptorin oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT1 receptor regulation[J]. Circulation,2002,105(4):530—536.
- [23] Dantas APV, Testes RCA, Fortes Z, et al. In vivo evidence for antioxidant potential of estrogen in microvessels of female spontaneously hypertensive[J]. Hypertension,2002,39(2):405—411.
- [24] Dubey RK, Tyurina YY, Tyurin VA, et al. Estrogen and tamoxifen metabolites protect smooth muscle cell membrane phospholipids against peroxidation and inhibit cell growth[J]. Circulation,1999,84(2):229—239.
- [25] Wassmann S, Baumer A, Strehlow K, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneous hypertensive rats[J]. Circulation,2001,103:435—441.
- [26] 施亚菲,杨伟文. 激素替代治疗对绝经后妇女体内抗氧化能力的影响[J]. 中国综合临床,2004,20(6):565—566.
- [27] 李飞雪,周丽娟. 雌激素抑制血管平滑肌细胞增殖和胶原合成的实验研究[J]. 中国心血管杂志,2003,1:7—8.
- [28] Scuteri A, Lakatta EG, Bos AJ, et al. Effect of estrogen and progesterin replacement on arterial stiffness indices in postmenopausal women[J]. Aging (Milano),2001,13:122—130.
- [29] Zhang Y, Stewart K, Davidge S. Estrogen replacement reduces age associated remodeling in rat mesenteric arteries[J]. Hypertension, 2000,36:970—980.
- [30] 李建高,樊必夫,管丽华,等. 原发性高血压病患者血清 T、E₂ 的变化及其意义的探讨[J]. 放射免疫学杂志,2003,16(4):229—230.
- [31] 王彩云,雷立权. 雄激素与心血管活性物质的相互作用[J]. 国外医学:心血管疾病分册,1996,23(6):230.
- [32] 张影. 肺血管扩张在肝肺综合征发病机制中作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(6):612—616.
- [33] Hondges YK, Tung L, Yan XD, et al. Estrogen receptor α and β : Prevalence of estrogen receptor β mRNA in human vascular smooth muscle and transcriptional effects[J]. Circulation,2000,101:1792.
- [34] 田宗文,宋健,王乔,等. 雌激素对大鼠心脏雌激素受体 α 和 β 表达的影响[J]. 解剖学报,2005,36(4):412.
- [35] 程爱娟,戴华,王士昌,等. 雌激素受体基因多态性与绝经后妇女原发性高血压及血脂关系的研究[J]. 天津医药,2003,31(9):569.
- [36] Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, et al. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women[J]. Am J Obstet Gynecol,2001,184:904—909.
- [37] Butkevich A, Abraham C, Phillips R. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women[J]. Am J Hypertens,2000,13:1039—1041. (收稿日期:2007-09-30)