

# 绝经后女性冠心病相关危险因素的研究进展

张笑玮, 木胡牙提

新疆医科大学第一附属医院心脏中心综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

## 摘要

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是临床常见的心血管疾病, 近年来发病率和死亡率均在持续上升。绝经后女性是一类特殊人群, 有研究发现绝经后女性冠心病有其自身的发病特点, 本综述通过系统文献回顾的方式, 对绝经后女性冠心病的临床特点及临床危险因素进行综合研究及整理, 系统阐述绝经后女性的危险因素及特殊治疗方式。

## 关键词

绝经后女性, 冠心病, 危险因素, 激素替代治疗

# Research Progress on Risk Factors of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women

Xiaowei Zhang, Muhuyati

Department of Comprehensive Cardiology, Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is a common clinical cardiovascular disease, and its morbidity and mortality have been increasing in recent years. Postmenopausal women are a special group of people, and some studies have found that postmenopausal women with coronary heart disease have their own characteristics. Through systematic literature review, this paper comprehensively studied and sorted out the clinical characteristics and clinical risk factors of coronary heart disease in postmenopausal women, and systematically expounded the risk factors and special treatment methods of postmenopausal women.

## Keywords

### Postmenopausal Women, Coronary Heart Disease, Risk Factor, Hormone Replacement Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD), 是指由于冠状动脉发生粥样硬化导致的管腔狭窄或堵塞, 引起心肌缺血、缺氧、坏死, 从而产生各种临床表现的心脏病[1]。绝经是女性独有的心血管疾病危险因素, 女性的雌激素能够改善血脂和载脂蛋白代谢, 调节冠状动脉舒缩反应[2], 减缓血管紧张素转换酶活性, 从而保护血管内皮细胞, 降低女性心血管疾病发病率, 而绝经后女性体内雌激素水平显著下降, 血管保护作用降低[3]。因此, 绝经后女性冠心病发病率及病死率较绝经前女性明显升高[4]。由于女性冠心病有其特有的发病规律, 因此, 明确并控制绝经后女性心血管疾病危险因素以及准确识别高危患者是早预防早治疗的关键。本篇综述旨在通过一些最新的研究进展, 对绝经后女性冠心病的临床危险因素进行整理及总结。

## 2. 临床特点

有研究表明, 绝经后女性冠心病患者三支病变、左回旋支病变及右冠状动脉病变发生率显著高于非绝经女性冠心病患者, 心肌梗死、心肌梗死伴心力衰竭发生率也显著高于非绝经女性冠心病患者, 表明绝经后女性冠心病患者病变复杂程度更高, 病变范围增加, 病变程度加重。这些可能与绝经后女性患者的雌激素、雌二醇/孕酮及雌二醇/睾酮比值等均明显下降有关, 绝经后急性冠脉综合征患者雌激素水平是影响 hs-CRP、NT-proBNP 分泌的重要因素, 低水平雌激素更易导致 hs-CRP、NT-proBNP 分泌增加, 增加心血管事件发生率和死亡率[5]。绝经后女性体内雌激素水平降低还容易发生血脂异常、内皮细胞功能紊乱有关, 这些因素均会加速或加剧动脉粥样硬化的进程。近年来, 有研究发现, 绝经时间是 65 岁以上老年女性罹患冠心病的独立危险因素, 而对于 65 岁以下的绝经女性, 年龄因素较绝经时间对冠心病发病的影响更大[6]。另外, 妊娠次数也被证明与绝经后女性冠心病患病率相关, 有学者发现, 怀孕弱化了雌激素的保护作用, 帅维等通过对 540 例绝经后女性研究后发现, 妊娠次数为 1、2、3、≥4 次的绝经后女性冠心病的患病风险分别比妊娠次数为 0 次的绝经后女性高 6%、12%、23%和 38%。表明妊娠次数是绝经后女性 CHD 的独立危险因素[7]。每日睡眠时长被发现是老年绝经女性人群发生 CHD 的独立保护因素[8]。分析原因可能是皮质醇会随着睡眠时间的减少而增加, 激素代谢的改变会增加心血管病危险因素的发病风险。睡眠时间的减少也会促进慢性炎症的出现, 而炎症正与心血管疾病密切相关[9]。

## 3. 临床危险因素

### 3.1. 炎症指标物与绝经后女性冠心病的关系

炎症反应在动脉粥样斑块的形成、发展和破碎中起到不可或缺作用[10]。CHD 被认为是一种慢性炎症性疾病, 循环中炎症指标物高水平的患者更容易发生心血管事件, 绝经后女性雌激素水平趋于下降, 机体将处于低度慢性炎症状态, 而这与 CHD 的发病机制十分相似, 因此女性绝经后 CHD 发病率明显上

升。已有研究表明,超敏C反应蛋白在绝经后女性冠心病患者血清中水平升高,对其有一定的诊断价值[5]。同时,趋化因子及其受体在心肌组织炎症反应的过程中也发挥着不可或缺的作用,趋化因子 RANTES/CCL5 (CCL5)是近年发现的一类小分子量炎症性细胞因子,具有趋化和活化T细胞和单核细胞的功能,并在炎症反应、病原体感染、创伤修复及肿瘤发生发展等方面具有广泛作用[11]。有研究表明,绝经后女性冠心病患者 CCL5 水平升高,并且 CCL5 升高水平与冠脉病变程度及心绞痛症状分级呈正相关,可预测冠脉病变的严重程度,并可能作为 hs-CRP 等心肌标志物的联合指标或治疗的新靶点[12]。此外,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)可以通过氧化应激、炎性反应、促进凋亡等途径引起血管内皮功能异常[13],已有学者发现 HCY 是一种促进 CHD 发病的独立危险因素[14]。随血 Hcy 水平升高,绝经后女性冠心病的发病率增加,冠状动脉病变 Gensini 评分也随之升高,说明血 Hcy 水平不仅影响绝经后女性冠心病的发病,也影响绝经后女性冠心病的病变程度[15]。

### 3.2. 新型炎症指标

近年来,为加强指标的预测及诊断价值,一些新发现的炎症指标越来越多的被纳入到冠心病的研究中。夏梦远等对 593 例患者进行回顾性研究后发现,随着女性绝经时间延长,C反应蛋白/白蛋白比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值水平随之升高,C反应蛋白/白蛋白比值和中性粒细胞/淋巴细胞比值可有效预测绝经后女性冠心病的发病及冠状动脉病变程度,二者联合应用时对冠状动脉多支病变的预测效能更优[6]。除此以外,还有其他新型炎症指标越来越多的被纳入绝经后女性冠心病的研究中,有研究表明,淋巴细胞/单核细胞比值有评估绝经后女性冠心病病情的能力,是除传统 CHD 危险因素外老年绝经女性冠心病的独立危险因素[16],其机制可能是在动脉硬化早期,单核淋巴细胞受到炎症因素的刺激,表面特性发生变化,分泌更多的炎性因子和活性氧,加速脂质条纹的形成和斑块的破裂[17],同时,单核细胞分泌的基质金属蛋白酶和淋巴细胞还通过影响动脉微循环,加速了动脉粥样硬化[18]。

### 3.3. 脂质代谢与绝经后女性冠心病的关系

CHD 在绝经前女性中是一种相对罕见的疾病,然而女性在绝经后更年期过渡期间脂质代谢发生紊乱,同时缺乏雌激素对血管保护作用,导致其 CHD 的患病率明显增加[19]。脂质代谢障碍是 CHD 的主要危险因素之一,其中脂蛋白(a)是在肝脏合成,由低密度脂蛋白微粒和二硫键连接的载脂蛋白 A、ApoB-100 构成[20],具有促进动脉粥样硬化和抗纤溶作用,是一种用于评估心血管疾病的遗传风险因子[21]。有研究发现,对于绝经后女性这一特殊人群,脂蛋白(a)水平升高与新发 CHD 有关,有可能是绝经后女性冠心病严重程度的独立预测因子。原因除了与脂蛋白(a)本身促动脉粥样硬化、加重炎症及氧化应激有关;更重要的是绝经后女性激素水平改变,雌二醇明显下降,脂质代谢紊乱,出现胰岛素抵抗等多因素共同发挥促动脉粥样硬化作用[22]。

## 4. 激素替代疗法治疗绝经后女性冠心病

激素替代疗法(Hormone-Replacement Therapy, HRT)指当机体缺乏激素,并由此发生或将发生健康问题时,需要给予外源性激素活性药物以纠正激素不足[23],是目前缓解更年期相关症状最有效的方法。随着 HRT 在临床应用的增多,越来越多的观察性数据显示,HRT 可以减轻骨质疏松症、阿尔茨海默病、冠心病发病率和死亡率的风险[24]。绝经激素治疗(Menopausal Hormone Therapy, MHT)是用于改善血管舒缩、预防骨质疏松等绝经相关症状的最有效的治疗方法,但 MHT 对心血管系统的利弊在历史上一直是存在争议的。但 21 世纪初,由妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)发起的 5.2 年的临床研究显示,HRT 的使用增加了冠心病和乳腺癌的风险,导致 MHT 的使用显著减少[25]。因此,关于是否使用

HRT 和临床中如何使用 HRT 的争议相继出现。随着临床研究的进展, HRT 使用的风险和获益有更多的证据。越来越多的研究指出, 在对 HRT 进行临床评价时应考虑到更年期女性开始使用时间、临床持续使用时间、剂量和联合孕激素使用的问题[26]。中华医学会妇产科学分会绝经学组在 2018 年提出, 建议在较年轻的健康女性(< 60 岁)中, 尽早开始 MHT 可使女性获得激素对心血管的保护作用。但对于年龄 $\geq$  60 岁的女性是否继续 MHT 则需根据整体的危险和获益进一步分析决定[27]。相信未来, 随着医学进入个体化的时代, 我们将拥有更多的遗传和分子工具来指导治疗和风险评估, 通过良好的临床安全用药, MHT 可以被更广泛地应用到更年期初期患有更年期症状的女性的就诊中。

## 5. 总结与展望

CHD 是由多种因素共同影响的疾病, 在与遗传因素密切相关的同时也受其他各种危险因素的影响, 目前对绝经后女性冠心病的研究已经取得了一定的进展, 但发病机制及预防手段仍不明确。2019 年欧洲心脏病学会指南指出, 女性在心血管研究中的比例普遍偏低, 占研究人群的 30% 以下。与男性比较, 患有心肌缺血的女性因症状表现不典型等因素, 导致冠心病分类、诊断、评估或早期治疗等方面差强人意。绝经后女性的雌激素替代疗法不能降低缺血性心肌疾病的风险, 不建议将其用于一级和二级预防。因此我们需要进行更深入的研究, 在危险因素层面尽早开展多中心、大样本的研究, 考虑女性的特征危险因素, 尽早对易感人群宣传教育, 使其及早控制血压、血糖、血脂水平及早产、过早绝经等危险因素, 提高认知度, 尽早预防, 及时治疗, 减少不良预后的发生。

## 参考文献

- [1] Kitagawa, T., Yamamoto, H., Sentani, K., *et al.* (2015) The Relationship between Inflammation and Neoangiogenesis of Epicardial Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis Based on Computed Tomography Analysis. *Atherosclerosis*, **243**, 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.013>
- [2] 康俊玲, 赵淑萍, 赵丽萌, 等. 围绝经期女性雌激素水平变化与冠心病发生的相关性分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(25): 106-108.
- [3] 姚远, 高航. 女性绝经后冠心病患者心功能状况及血浆雌二醇、N 端前脑钠肽水平分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1808-1811.
- [4] 吴燕, 李晓微, 冯朝辉, 等. 绝经后女性甲状腺激素水平与冠状动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1856-1859.
- [5] 冯静茹, 张海洋, 史贺, 等. 绝经后急性冠脉综合征患者雌激素与超敏 C 反应蛋白、NT-proBNP 相关性研究[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2023, 39(4): 6-10.
- [6] 夏梦远, 徐涛良, 倪润泽, 等. C 反应蛋白与白蛋白比值和中性粒细胞与淋巴细胞比值与绝经后女性冠状动脉病变的相关性分析[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(5): 390-396.
- [7] 帅维, 王辉波. 妊娠次数与绝经后女性冠心病的相关性分析[J]. 巴楚医学, 2019, 2(4): 8-11, 24.
- [8] 王冰冰, 温焯莹, 杨乐, 等. 睡眠时长和睡眠质量与冠心病患病的关联性[J]. 福建医科大学学报, 2023, 57(1): 16-21.
- [9] 闻伟, 叶青, 张理想, 等. 老年绝经女性冠心病发生风险的列线图预测模型的构建及验证研究[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(7): 541-548.
- [10] 颜益新. 冠心病患者血清多不饱和脂肪酸和 CXCL12 水平变化及与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(17): 37-39.
- [11] 周玉丽, 徐金锋, 刘莹莹. 趋化因子 CCL5 及其受体 CCR5 在乳腺癌中作用的研究进展[J]. 肿瘤, 2015, 35(8): 920-925.
- [12] 钱芳, 李华, 瞿秋红, 等. 绝经后女性冠心病患者趋化因子 CCL5 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(6): 822-824.
- [13] 邱梓峰, 卢宇轩, 孙永安, 等. 高同型半胱氨酸血症对缺血性脑卒中影响的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(8): 879-881.

- [14] Liu, Y., Wang, X., Wang, T., *et al.* (2022) Relationship between Coronary VH-IVUS Plaque Characteristics and CTRP9, SAA, and Hcy in Patients with Coronary Heart Disease. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 1635446. <https://doi.org/10.1155/2022/1635446>
- [15] 符少萍, 陈焕清, 陈玉成, 等. 雌激素与同型半胱氨酸对绝经期女性冠心病的影响和相关性分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(23): 21-23.
- [16] 廖丽萍, 周跟东, 张晓红, 等. 淋巴单核细胞比值与老年绝经后女性冠心病的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(11): 1158-1161.
- [17] Moroni, F., Ammirati, E., Norata, G.D., *et al.* (2019) The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 7434376. <https://doi.org/10.1155/2019/7434376>
- [18] Zhou, L., Ma, X. and Wang, W. (2020) Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 81-86. <https://doi.org/10.2147/NDT.S216389>
- [19] Xu, R., Li, Y.Y., Ma, L.L., *et al.* (2020) Association of Vitamin D Status with Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women. *Medicine*, **99**, e19544. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019544>
- [20] Mazhar, Z., Hughes, A. and Garelnabi, M. (2017) Targeting the Role of Lipoprotein (a) in Stroke. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, **17**, 64-72. <https://doi.org/10.2174/1871529X17666170421150028>
- [21] Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F. and Utermann, G. (2016) Structure, Function, and Genetics of Lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, **57**, 1339-1359. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067314>
- [22] 孟杰杰, 刘东升, 白春兰, 等. 血清脂蛋白(a)水平与绝经后女性新发冠心病及其严重程度相关性研究[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(6): 540-544.
- [23] Lobo, R.A. (2017) Hormone-Replacement Therapy: Current Thinking. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 220-231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>
- [24] Schneider, L.S., Farlow, M.R., Henderson, V.W., *et al.* (1996) Effects of Estrogen Replacement Therapy on Response to Tacrine in Patients with Alzheimer's Disease. *Neurology*, **46**, 1580-1584. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1580>
- [25] Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., *et al.* (2002) Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **288**, 321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- [26] 陈莉, 马晓娟, 史大卓. 激素替代疗法: 获益还是风险[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11): 2012-2016.
- [27] 谢梅青, 陈蓉, 任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018) [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(6): 512-525.