

## 围绝经期对心血管疾病相关危险因素的影响

任茂佳<sup>1</sup> 贺文帅<sup>2</sup> 张琪<sup>3</sup> 宋晓鹏<sup>1</sup> 吴云<sup>2</sup> 赵兴胜<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古自治区人民医院心脏中心, 内蒙古 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古科技大学包头医学院内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010000)

**【摘要】** 心血管疾病是目前威胁人类健康的首要疾病。绝经后的女性人群, 心血管疾病患病率、死亡率明显增加。围绝经期作为女性绝经特有的生理过渡期, 对心血管疾病相关危险因素(高血压、糖尿病、高血脂、肥胖、吸烟等)有重要的影响。现将重点论述围绝经期对心血管相关危险因素的影响。

**【关键词】** 围绝经期; 更年期; 心血管疾病; 危险因素

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.018

## Effects of Perimenopause on Cardiovascular Risk Factors

REN Maojia<sup>1</sup>, HE Wenshuai<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>3</sup>, SONG Xiaopeng<sup>1</sup>, WU Yun<sup>2</sup>, ZHAO Xingsheng<sup>2</sup>

(1.Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China; 2.Heart Center, People's Hospital of Inner Mongolia, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China; 3.Baotou Medical College Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease(CVD) is the primary disease threatening human health. The prevalence and mortality of CVD in postmenopausal women were significantly increased. Perimenopause, as a specific physiological transition period of menopause in women, has an important impact on CVD-related risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, obesity, smoking, etc.). This article will focus on the influence of perimenopause on cardiovascular risk factors.

**【Key words】** Perimenopause; Menopause; Cardiovascular disease; Risk factors

### 1 女性心血管疾病的流行现状

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内导致人类死亡的主要原因之一, 约占女性所有疾病死因的1/3。中国心血管病死亡流行趋势分析结果<sup>[1]</sup>显示: 女性CVD死亡率呈持续上升趋势, 从2004年的225.16/10万上升至2010年的245.08/10万, 平均每年上升1.56%; 截止到2010年, 中国女性CVD死亡占总死亡的构成比为44.33%, 男性为38.24%, 女性的CVD死亡构成比明显高于男性。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)2019年更新的心脏病和卒中数据<sup>[2]</sup>显示: 年龄60~79岁的女性CVD发病率为78.2%, 同龄男性为77.2%; 年龄>80岁的女性CVD发病率为91.8%, 同龄男性为89.3%。

导致CVD危险因素和结果出现性别差异的主要原因为性激素及其相关受体<sup>[3]</sup>。

### 2 围绝经期与心血管疾病相关危险因素

围绝经期是女性卵巢从潜在生殖状态向非生殖状态转变的过渡时期, 故亦称为绝经过渡期, 一般是指从月经紊乱或出现潮热、心悸、焦虑、抑郁等症状开始至停经1年内。围绝经期可持续4~8年。女性CVD发病率在绝经前较低, 在围绝经期及绝经后由于卵巢激素的减少甚至丧失导致发病率急剧增加。可见, 绝经是女性CVD发病的额外危险因素。从围绝经期开始, 激素水平的失衡导致机体发生一系列变化, 包括脂质和脂蛋白的改变, 主要表现为低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(201602098)

通讯作者: 吴云, E-mail: wuyun567@163.com; 赵兴胜, E-mail: zhaoxs1121@163.com

(triglyceride, TG) 增加, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 减少; 高血压的发病率较前增加; 脂肪重新分布, 以腹部和内脏脂肪增多为特点; 胰岛素抵抗导致循环胰岛素水平增加, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的发病率上升; 血管内皮由于缺乏雌激素的保护作用而出现功能障碍。机体的这些不利变化都是 CVD 的主要危险因素, 会增加女性 CVD 的发病率。

### 3 围绝经期对心血管相关危险因素的影响

#### 3.1 高血压

高血压是心脑血管疾病的主要危险因素。围绝经期女性, 随着卵巢功能的逐渐衰退, 产生雌激素和降解雄激素的能力下降, 导致体内雌激素水平降低而雄激素水平相对升高。低水平的雌激素对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制作用及舒血管作用减弱, 从而导致血压升高。相对高水平的雄激素则通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、增加血管紧张性使血压升高。另外, 雌激素通过对血管和心肌细胞的雌激素受体 (estrogen receptors, ERs), 即 ER $\alpha$ , ER $\beta$  和 G 蛋白偶联雌激素受体的影响, 在内皮稳态中发挥重要作用; 其可能的机制<sup>[4]</sup>包括: 上调一氧化氮 (NO) 通路, 减少活性氧生成, 增加抗氧化剂产生, 通过抑制促纤维化基因的作用减少纤维化以及刺激新生血管的生成。Olszanecka 等<sup>[5]</sup>在评估脂肪细胞因子与中年围绝经期原发性高血压妇女血压的关系时发现, 绝经后妇女血清瘦素和血压有关, 与体重指数 (body mass index, BMI) 无关, 还发现更年期对血压本身的影响缺乏依据。Pollow 等<sup>[6]</sup>使用 4-乙炔基环己烯二环氧化物构建围绝经期和绝经后的雌鼠模型后, 将一定剂量的血管紧张素 II (Ang II) 分别输注到围绝经期和绝经后的雌鼠模型体内, 结果发现绝经后雌鼠在输注 Ang II 后表现出强烈的高血压反应, 并且水通道蛋白-2 表达显著降低, 但是围绝经期雌鼠的高血压反应迟钝; 认为是在围绝经期这一过渡时期, 雌鼠保留了对 Ang II 诱导的高血压的抗性; 另外还发现, 在没有 Ang II 的情况下, 绝经对雌鼠的血压没有影响。显然, Dennis 和 Agnieszka 的研究结果均未证实绝经与血压本身之间的关系。加之既往绝经和高血压关系的横断面和纵向研究也出现了相互矛盾的结果, 并且一些描述更年期血压升高的研究发现, 血压的升高可以通过年龄或 BMI 或两者的结合来解释, 因此, 绝经是否会引起血压自身的改变目前尚存争议。绝经和血压之间的关系难以澄清, 可能是因为血压、糖耐量、动脉粥样硬化以及血脂会随着年龄的增长趋于恶化。

#### 3.2 DM

DM 为 CVD 的独立危险因素, 女性 DM 患者发生冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的概率高于男性。围绝经期女性因内脏脂肪增多导致胰岛素抵抗, 从而使体内胰岛素含量相对增高, 高浓度的胰岛素对 CVD 的其他危险因素产生影响, 比如脂质和脂蛋白发生不利的变化, 并且绝经后女性的胰岛素抵抗随年龄而逐渐增加。另外, 绝经会增加女性患 2 型糖尿病 (T2DM) 的风险。有研究表明, 围绝经期女性体内较低的雌激素水平会使 T2DM 的发病风险增加 47%<sup>[7]</sup>。过早的绝经同样也会增加 T2DM 的患病风险<sup>[8]</sup>。一项对超过 12 万例绝经后女性的前瞻性队列研究显示, 生殖期 (内源性雌激素暴露) 时间短的女性患 T2DM 的风险更高<sup>[9]</sup>。此外, 与自然绝经的女性相比, 手术绝经 (双侧卵巢切除术) 的女性 T2DM 的患病风险增加 57%<sup>[10]</sup>。

#### 3.3 脂质和脂蛋白

LDL-C 已被证实为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 和 CHD 的主要危险因素, 与 CHD 的发病呈正相关。HDL-C 为 CHD 的保护性因素, 与 CHD 的发病呈负相关。围绝经期和绝经后女性卵巢类固醇的减少和丧失与脂质和脂蛋白的变化有关。绝经可导致 TG、LDL-C 及其相关载体蛋白载脂蛋白 B 增加, LDL-C 的颗粒直径变小, 小颗粒的 LDL-C 容易在皮下空间结合并且更易受到氧化损害, 与大颗粒的 LDL-C 相比更易导致 AS。载脂蛋白 B 是 AS 性心血管疾病的一个强有力的危险性预测指标<sup>[11]</sup>。绝经同时可致 HDL-C 及其相关载体蛋白载脂蛋白 A1 减少, 低水平的 HDL-C 可能会损害胆固醇逆向转运或影响残余极低密度脂蛋白胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 的清除。Olszanecka 等<sup>[5]</sup>认为虽然更年期不影响血压本身, 但它可能通过对胆固醇水平的影响来进一步影响 CVD 的风险。Cagnacci 等<sup>[12]</sup>对更年期主诉症状与 CVD 危险因素二者关系进行研究后发现, 在围绝经期女性中, 较高的更年期症状评分与 CVD 风险增加有关; 其中血管舒缩分数是 LDL-C 和 LDL-C/HDL-C 的独立危险因素, 抑郁分数是 HDL-C 的负性因素。

#### 3.4 血管功能

内皮功能障碍是血管老化的特征, 同时也是与年龄相关的 CVD 主要危险因素。雌二醇和睾酮都具有急性舒血管作用, 通过非基因组内皮依赖和非依赖性作用使冠状动脉和外周大动脉扩张, 激素内皮依赖性的作用在一定程度上与激活受体介导的内皮细胞一氧化

氮合酶, 进而增加 NO 生物利用度有关。围绝经期女性由于其体内雌激素水平降低, 导致激素内皮依赖性内皮细胞一氧化氮合酶激活及 NO 利用减少, 最终使血管舒张功能障碍。Moreau 等<sup>[13]</sup>通过肱动脉血流介导的扩张对内皮依赖性血管舒张功能进行测量后, 发现肱动脉血流介导的扩张在绝经前女性中最高, 在围绝经期和绝经后女性中逐渐降低, 结果表明血管内皮功能的下降开始于绝经期的早期阶段(围绝经期), 并且随着卵巢功能的丧失和雌激素的长期缺乏而逐渐恶化。有证据显示, 在内皮功能受损的情况下, NO 的产生减少可能导致在压力条件下交感神经系统的活动过度增加, 交感神经系统的激活可能是心肌肥大、血管重塑和加速血管壁损伤进展的原因。Olszanecka 等<sup>[14]</sup>研究发现, 正常血压和高血压组的绝经后女性颈总动脉内膜中层厚度明显高于绝经前女性, 内膜中层厚度与绝经状态独立相关。另外, 雌激素的缺乏可能通过年龄相关的氧化应激来抑制内皮功能。

### 3.5 肥胖及体脂的分布

女性绝经前的脂肪分布比男性有利, CVD 的风险较低。但从围绝经期开始, 卵巢激素的逐渐丧失导致女性内脏脂肪积累, 患代谢综合征(metabolism syndromes, MS)和心血管并发症的风险增加<sup>[15]</sup>。有研究显示, 年龄 > 60 岁女性肥胖患病率为 39.4%, 同龄男性为 37.5%<sup>[16]</sup>, 女性 BMI 相关 CVD 死亡风险亦高于男性<sup>[17]</sup>。Lovejoy 等<sup>[18]</sup>对 154 例女性进行为期 4 年的纵向观察后发现, 围绝经期内脏脂肪量的特异性增加伴随着雌二醇的减少和卵泡刺激素浓度的增加, 与衰老无关。瘦素作为一种调节食物摄入和体重的稳态激素, 研究表明其在体内的含量明显受性别的影响, 女性为男性的 2~3 倍。Olszanecka 等<sup>[5]</sup>研究表明, 血浆瘦素浓度在肥胖个体中显著增加, 瘦素和脂肪量之间的强相关性表明肥胖者中存在内源性瘦素抵抗机制。

### 3.6 吸烟

吸烟是 CVD 的重要危险因素。丹麦的一项研究最早表明吸烟的女性患 CVD 的风险比男性高近 50%。一项包括过去 50 年前瞻性队列研究的荟萃分析研究了吸烟者的 CVD 风险, 结果表明: 每天吸一支烟的女性患 CHD 的风险高于男性<sup>[19]</sup>。Ma 等<sup>[20]</sup>研究发现, 中国绝经后女性的吸烟状况对 CVD 和管腔狭窄有显著影响。该研究表明, 在绝经后女性人群中, 目前吸烟者的 CVD 事件发生率(全因死亡率、非致死性心肌梗死和不稳定型心绞痛)为从不吸烟者的 4 倍, 而且其血管管腔缩小更明显。烟草烟雾已被证明具有抗雌激

素作用, 这可能部分解释吸烟对女性的突出影响<sup>[21]</sup>。烟草可能干扰雌激素代谢, 特别是改变雌二醇的代谢和增加无活性的儿茶酚雌激素的形成<sup>[22]</sup>。越来越多的证据表明, 女性吸烟者(包括既往和当前)相对缺乏雌激素, 并且更早达到更年期<sup>[23]</sup>。

## 4 围绝经期女性心血管危险因素的防控

女性 MS 所包括的中心性肥胖、T2DM、高 TG 血症、低 HDL-C 水平和高血压均是 CVD 的重要危险因素。研究表明<sup>[24]</sup>, 从生殖期进入绝经期的女性, 如果具有 MS 中一个 CVD 危险因素, 那么其在绝经期合并另一种 CVD 危险因素的风险会明显增加。何柳等<sup>[25]</sup>发现, 与未绝经女性相比, 已绝经女性同时具有两种以上 CVD 危险因素的比例明显升高, 并且不受年龄的影响。因此, 加强围绝经期女性 CVD 相关危险因素的管理是非常必要的。

### 4.1 生活方式的调整

提倡合理的饮食结构, 以谷类为主, 低盐低脂饮食, 多进食蔬菜。在此基础上鼓励进行中等强度的有氧运动, 每周至少 5 次, 每次约 30 min; 对于肥胖的女性, 每次可适当增加运动时间。在合理饮食和坚持运动的前提下, 建议女性将 BMI 控制在 18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>, 腰围控制在 < 80 cm。对于吸烟的女性, 包括吸二手烟在内者, 应该及早戒烟或禁烟。对于饮酒者, 提倡限酒(每日酒精量不超过 15 g)。除此之外, 保持心情舒畅、保证睡眠充足也是非常重要的。

### 4.2 相关指标的达标

对于关键的三大指标: 血压、血脂、血糖, 首先建议通过上述健康生活方式来达标, 对于未达标者, 可针对性的个体化使用药物达标。具体达标值参照《中国女性心血管疾病预防专家共识》<sup>[26]</sup>。

### 4.3 合理使用药物

药物的代谢受各种因素的影响, 其中包括性别, 女性对药物的耐受力不如男性, 因此女性用药应谨慎。在使用药物对绝经期女性进行 CVD 预防时, 不推荐使用雌激素及选择性雌激素受体调节剂, 也不推荐补充抗氧化剂、叶酸和维生素 D<sup>[26]</sup>。

综上所述, 围绝经期对 CVD 相关危险因素的影响是非常关键的。随着预期寿命的延长, 女性在绝经期的生命几乎占其生命的 1/3<sup>[27]</sup>。因此, 应当从围绝经期开始关注 CVD 相关危险因素, 做到尽早识别、积极预防, 从而提高绝经后女性人群的生活质量, 降低女性 CVD 的死亡率。



## 参考文献

- [1] 刘明波. 2004-2010 年中国心血管病死亡流行趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2013, 10(34): 985-988.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [3] Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives [J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1273-1293.
- [4] Srivaratharajah K, Abramson BL. Hypertension in menopausal women: the effect and role of estrogen [J]. *Menopause*, 2019, 26(4): 428-430.
- [5] Olszanecka A, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Adipocytokines and blood pressure, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women [J]. *Kardiol Pol*, 2010, 68(7): 753-760.
- [6] Pollow DP, Romero-Aleshire MJ, Sanchez JN, et al. ANG II -induced hypertension in the VCD mouse model of menopause is prevented by estrogen replacement during perimenopause [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(12): 1546-1552.
- [7] Park SK, Harlow SD, Zheng H, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(4): 531-538.
- [8] Shen L, Song L, Li H, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: The Dongfeng-Tongji cohort study [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(4): 345-350.
- [9] LeBlanc ES, Kapphahn K, Hedlin H, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative [J]. *Menopause*, 2017, 24(1): 64-72.
- [10] Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 725-733.
- [11] 郭凯, 周尊海. 载脂蛋白 B 与动脉粥样硬化性心血管疾病研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 877-880.
- [12] Cagnacci A, Palma F, Romani C, et al. Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in perimenopausal women? [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 359-362.
- [13] Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4692-4700.
- [14] Olszanecka A, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Subclinical organ damage in perimenopausal women with essential hypertension [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120(10): 390-398.
- [15] Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease [J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(12): 598-602.
- [16] Batsis JA, Zagaria AB. Addressing obesity in aging patients [J]. *Med Clin North Am*, 2018, 102(1): 65-85.
- [17] Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD, et al. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011, 18(5): 731-742.
- [18] Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(6): 949-958.
- [19] Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5855.
- [20] Ma J, Wang X, Gao M, et al. Effect of smoking status on coronary artery disease among Chinese post-menopausal women [J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(4): 529-535.
- [21] Gu F, Caporaso NE, Schairer C, et al. Urinary concentrations of estrogens and estrogen metabolites and smoking in caucasian women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(1): 58-68.
- [22] Merz CNB, Ramineni T, Leong D. Sex-specific risk factors for cardiovascular disease in women-making cardiovascular disease real [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(5): 500-505.
- [23] Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL, et al. Cigarette smoking and risk of early natural menopause [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(4): 696-704.
- [24] Lejsková M, Alušík S, Suchánek M, et al. Menopause: clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance [J]. *Climacteric*, 2011, 14(1): 83-91.
- [25] 何柳, 唐迅, 胡永华. 绝经与心血管疾病及相关代谢紊乱的关联 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2016, 48(3): 448-453.
- [26] 中国医师协会心血管内科医师分会女医师工作委员会. 中国女性心血管疾病预防专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 6(56): 472-476.
- [27] Poomalar GK, Arounassalame B. The quality of life during and after menopause among rural women [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(1): 135-139.

收稿日期: 2019-04-27