

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 09. 017

小剂量雌激素替代疗法联合降压药物对围绝经期 高血压患者血管内皮功能及血压的影响

孙 莎¹, 袁克芳², 高志敏¹, 武丽蕊¹, 李红霞^{1△}

(中国石油天然气集团公司中心医院:1. 妇产科;2. 心血管外科,河北廊坊 065000)

摘 要:**目的** 探讨小剂量雌激素替代疗法与降压药物联合治疗围绝经期高血压患者对其血管内皮功能及血压的影响。**方法** 选取该院收治的围绝经期高血压患者 112 例为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组与对照组,对照组患者单纯给予降压药物治疗,治疗组患者给予小剂量雌激素替代疗法联合降压药物治疗,对 2 组患者治疗前后血压、性激素水平、血管内皮功能相关指标及 Kupperman 评分进行比较。**结果** 治疗后,2 组患者的舒张压与收缩压均较治疗前明显降低($P<0.05$),但 2 组治疗后血压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者的雌二醇(E_2)明显较治疗前升高,且高于治疗后对照组,卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平明显较治疗前降低,且低于治疗后对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组患者性激素水平治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者的内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(VWF)均较治疗前降低,一氧化氮(NO)较治疗前升高($P<0.05$),且治疗后治疗组患者的 ET-1、VWF 明显低于治疗后对照组,NO 明显高于治疗后对照组($P<0.05$);治疗后,治疗组患者的 Kupperman 评分明显较治疗前降低,且低于治疗后对照组($P<0.05$),对照组患者的 Kupperman 评分治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量雌激素替代疗法与降压药物联合应用于围绝经期高血压患者的治疗可明显改善患者血管内皮功能及血压水平,并有助于改善围绝经期症状,值得临床推广。

关键词: 围绝经期高血压; 雌激素替代疗法; 降压药物; 血压; 血管内皮功能

中图法分类号:R714.252

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)09-1271-04

Effects of low dose estrogen replacement therapy combined with antihypertensive drugs on vascular endothelial function and blood pressure in elderly patients with perimenopause hypertension

SUN Sha¹, YUAN Kefang², GAO Zhimin¹, WU Lirui¹, LI Hongxia^{1△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Cardiovascular Surgery, China National Petroleum Corporation Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of small dose of estrogen replacement therapy and antihypertensive therapy in elderly patients on vascular endothelial function and blood pressure in patients with perimenopause hypertension. **Methods** A total of 112 elderly patients with perimenopause hypertension were recruited as the research objects, and divided into treatment group and control group by random number table method, patients in the control group were treated with antihypertensive drug therapy, patients in the treatment group were given low-dose estrogen replacement therapy combined with drug treatment, the blood pressure, the levels of sex hormone and related indexes of vascular endothelial function and Kupperman score of two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, systolic and diastolic blood pressure in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), but the blood pressure of two groups had no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, serum estradiol (E_2) of the patients in the treatment group was significantly higher than that before treatment, and higher than that in the control group after treatment, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) after treatment significantly decreased, and lower than the control group after treatment ($P<0.05$), sex hormone levels in the control group before and after treatment had no significant change ($P>0.05$). After treatment, endothelin-1 (ET-1) and vascular hemophilia factor (VWF) in the two groups of patients were lower than those before treatment, nitric oxide (NO) increased than that before treatment ($P<0.05$), ET-1, VWF after treatment in the treatment group were significantly lower than those in the control group after

treatment, NO was significantly higher than that in the control group after treatment ($P<0.05$). After treatment, Kupperman score in the treatment group decreased significantly after treatment, and lower than the control group after treatment ($P<0.05$), Kupperman score in the control group before and after treatment had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of low-dose estrogen replacement therapy and antihypertensive drugs could significantly improved vascular endothelial function and blood pressure in patients with perimenopause hypertension, and contribute to the improvement of perimenopause symptoms, worthy of promotion.

Key words: perimenopause hypertension; estrogen replacement therapy; antihypertensive drugs; blood pressure; vascular endothelial function

高血压是临床常见的心血管疾病,在中老年人群中具有较高的发病率,对人类的生活质量和生命健康造成了严重的影响^[1]。围绝经期高血压主要是患者同时伴有围绝经期综合征和高血压,主要临床表现为自主神经功能紊乱症候群与促性腺激素分泌增多等,例如胸闷、头晕、健忘、失眠等,并伴有血压上升,其主要临床特点为血压水平波动较大,且极易受情绪影响^[2-3]。由于围绝经期女性体内特殊的生理变化,以及围绝经期高血压患者血压水平控制效果不佳,致使该群体心脑血管疾病的发生率、病死率及致残率均呈上升的趋势,对中老年女性的生活质量造成了严重影响,并增加了其经济负担^[4]。因此,如何有效地治疗中老年围绝经期高血压患者一直是临床关注的重点。本研究主要对小剂量雌激素替代疗法与降压药物联合治疗围绝经期高血压对其血管内皮功能及血压的影响进行探讨,旨在为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的围绝经期高血压患者 112 例为研究对象。纳入标准:所有入选患者均符合围绝经期综合征与高血压的诊断标准^[5-6];年龄 45~60 岁;均签署知情同意书。排除标准:近 3 个月内接受过雌激素治疗的患者;对本次研究药物存在禁忌证的患者;伴有肝肾功能障碍的患者;伴有子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌等严重妇科疾病的患者;伴有精神性疾病的患者。112 例患者采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 56 例。治疗组患者年龄 45~60 岁,平均(50±3.2)岁,病程 1~7 年,平均病程(3.4±1.2)年。对照组患者年龄 45~60 岁,平均(51.2±3.8)岁,病程 1~8 年,平均病程(3.7±1.5)年。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准后实施,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者仅给予降压药物治疗:卡托普利(中美上海施贵宝制药有限公司生产,国药准字 H31022986),每次 12.5 mg,每天 2 次,连续治疗 3 个月。治疗组患者给予小剂量雌激素替代疗法联合

降压药物治疗,其中降压药物疗法与对照组相同,小剂量雌激素替代疗法:雌激素片(新疆新姿源生物制药有限公司生产,国药准字 H20090172)每次 0.625 mg,每天 1 次,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 对 2 组患者治疗前后血压、性激素水平、血管内皮功能相关指标及 Kupperman 评分进行比较。其中血压指标包括舒张压与收缩压,性激素指标包括雌二醇(E₂)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH),采用放射免疫法检测。血管内皮功能相关指标包括内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血管性血友病因子(VWF),ET-1 采用放射免疫法进行检测,NO 采用化学发光法检测,VWF 采用酶联免疫吸附法检测。Kupperman 评分指标包括体力下降、失眠、盗汗、潮红潮热、肌肉疼痛、记忆力下降,分值越低,表明围绝经期症状改善越明显。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血压变化比较 治疗前,2 组患者的血压水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者的舒张压与收缩压均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但 2 组治疗后血压比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血压变化比较($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	时间	<i>n</i>	舒张压	收缩压
治疗组	治疗前	56	93.23±8.14	155.13±10.65
	治疗后	56	83.09±4.87*	129.05±7.12*
对照组	治疗前	56	98.15±5.28	159.49±10.13
	治疗后	56	84.56±3.49*	126.14±13.22*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后性激素水平比较 治疗前,2 组患者的性激素水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组患者的 E₂ 明显较治疗前升高,且高于治疗后对照组,FSF、LH 水平明显较治疗前降低,且

低于治疗后对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者性激素水平治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	E ₂ (mmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)
治疗组	治疗前	56	8.77±2.45	78.51±9.75	51.35±8.23
	治疗后	56	23.75±5.16* [#]	32.64±6.49* [#]	22.29±4.64* [#]
对照组	治疗前	56	8.58±2.49	78.60±9.53	50.97±8.32
	治疗后	56	9.31±3.12	75.33±8.72	49.71±5.01

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,[#] $P<0.05$

2.3 2 组患者治疗前后血管内皮功能相关指标比较 治疗前,2 组患者的血管内皮功能相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者的 ET-1、VWF 均较治疗前降低,NO 较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组患者的 ET-1、VWF 明显低于治疗后对照组,NO 明显高于治疗后对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血管内皮功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	n	ET-1(ng/L)	NO(mmol/L)	VWF(%)
治疗组	治疗前	56	101.76±7.13	61.33±7.11	127.32±25.39
	治疗后	56	60.09±6.87* [#]	103.46±6.57* [#]	77.87±8.52* [#]
对照组	治疗前	56	99.73±8.54	62.67±7.32	122.84±23.12
	治疗后	56	91.65±7.29*	79.66±7.87*	102.56±19.13*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,[#] $P<0.05$

2.4 2 组患者治疗前后 Kupperman 评分比较 治疗前,2 组患者的 Kupperman 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组患者的 Kupperman 评分明显较治疗前降低,且低于治疗后对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者的 Kupperman 评分治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 Kupperman 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	Kupperman 评分		t	P
		治疗前	治疗后		
治疗组	56	18.76±7.32	5.69±3.32	6.914	<0.05
对照组	56	18.31±6.14	17.11±5.13	0.829	>0.05
t		0.913	7.158		
P		>0.05	<0.05		

3 讨 论

围绝经期高血压患者的血压波动性较一般高血压患者大,与一般高血压患者比较,其糖脂代谢紊乱、脉压增加,且对靶器官的损伤更大^[7]。目前可通过药物治疗和改变生活方式对其血压进行控制,改变生活方式包括适当运动、控制体质量、戒烟限酒、低钠饮食

等^[8]。药物治疗主要包括 β 受体阻断剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂等^[9-10]。由于围绝经期高血压患者通常存在性激素分泌紊乱,单纯进行降压药物治疗,并不能取得较好的疗效^[11],因此本研究在降压药物治疗的基础上联合小剂量雌激素替代疗法对围绝经期高血压患者进行治疗。

雌激素可有效刺激子宫、女性外生殖器等附件器官的成熟与发育,是确保健康女性维持正常生理功能的重要激素^[12-13]。雌激素替代疗法是临床治疗围绝经期综合征的首选治疗方法,相关研究显示小剂量雌激素替代疗法治疗围绝经期高血压能够发挥稳定血压或者降低血压水平的作用,能够减轻患者病情^[14-15]。本研究结果显示,2 组患者的血压水平在治疗后均较治疗前降低,但 2 组患者治疗后血压水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合用药与单独应用降压药物治疗对血压水平的影响无明显差异。但是,由于未对 2 组患者的 24 h 动态血压进行监测,未能显示联合用药对血压波动的影响,值得在以后的研究中深入研究。ET-1、NO、VWF 均是反映血管内皮功能的活性物质,在反映心血管疾病、原发性高血压的发生及发展中具有重要的作用,当发生高血压时,NO 水平会降低,ET-1、VWF 则会迅速增加,在本研究中对治疗前后血管内皮功能相关指标分析中显示,治疗后,2 组患者的 ET-1、VWF 均较治疗前降低,NO 较治疗前升高($P<0.05$),且治疗后治疗组患者的 ET-1、VWF 明显低于治疗后对照组,NO 明显高于治疗后对照组($P<0.05$),说明在降压药物治疗的基础上联合小剂量雌激素替代疗法能够进一步改善围绝经期高血压患者的血管内皮功能,分析其原因主要是因为雌激素具有舒张血管的作用。2 组患者治疗前后性激素水平及 Kupperman 评分比较,治疗组患者治疗后性激素水平及 Kupperman 评分得到明显改善,对照组患者的性激素水平及 Kupperman 评分治疗前后均无明显变化,说明小剂量雌激素替代疗法可有效改善围绝经期高血压患者性激素水平及围绝经期症状。分析其原因主要是因为激素替代疗法能够稳定患者下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,使性激素水平得到改善,进而使围绝经期症状也得到改善。

综上所述,小剂量雌激素替代疗法与降压药物联合应用于围绝经期高血压患者的治疗可明显改善患者血管内皮功能及血压水平,并有助于改善围绝经期症状,值得临床推广。

参考文献

[1] 丛晓银,贺丹军,杨宁波,等.围绝经期女性情绪障碍对其社会功能的影响[J].实用老年医学,2011,25(3):227-229.
(下转第 1277 页)

- 内营养, 2011, 18(4): 207-210.
- [5] YI C, CAO Y, MAO S H, et al. Recombinant human growth hormone improves survival and protects against acute lung injury in murine *Staphylococcus aureus* sepsis [J]. *Inflam Res*, 2014, 58(12): 855-862.
 - [6] 焦秀鹃, 彭勋, 毕颖. 肝硬化患者生长激素水平与肝功能及营养的关系[J]. *临床荟萃*, 2014, 18(10): 1154-1155.
 - [7] VELDHUIS J D, LIEM A Y, SOUTH S, et al. Differential impact of age, sex, steroid hormone and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chem iluminescence assay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 80(11): 3209-3222.
 - [8] ZILBERBERG M D, WIT M, PIRONE J R, et al. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for heahhcare delivery[J]. *Crit Care Med*, 2015, 36(5): 1451-1455.
 - [9] 李慧, 徐效峰, 丘绍校. 大剂量氨溴索对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征疗效的系统评价[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 18(4): 1109-1112.
 - [10] 林庄, 卢国良, 孙沛. 急性呼吸窘迫综合征治疗新进展[J]. *中国药业*, 2011, 20(16): 93-95.
 - [11] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的诊断与治疗[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 10(3): 324-328.
 - [12] PARIKH S M, MAMMOTO T, SCHULTZ A, et al. Excess circulating angio-poiectin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in hu-mans[J]. *PLoS Med*, 2016, 3(3): 356-370.
 - [13] 王洪涛, 陈双, 区庆嘉, 等. 人肝硬化肝细胞生长激素受体及其 m RNA 的表达变化[J]. *中华医学杂志*, 2012, 82(10): 168-171.
 - [14] VANDER H M, VAN NIEUW AMERONGEN G P, KOOLWIJK P, et al. Angiopoietin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non-septic critically ill patients [J]. *Thorax*, 2014, 63(10): 903-909.
 - [15] GALLAGHER D C, PARIKH S M, KONSTANTIN B, et al. Circulating angio-poiectin-2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome[J]. *Shock*, 2013, 29(6): 656-661.
 - [16] 马李杰, 李王平, 金发光. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 12(2): 202-208.
 - [17] 李玉叶. 急性呼吸窘迫综合征与细胞因子相关性的系统评价及 Meta 分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
 - [18] 张国英, 汤秀芳, 杨少华. 密闭式吸痰对新生儿急性呼吸窘迫综合征患者动脉血气的影响及护理干预[J]. *护士进修杂志*, 2013, 18(4): 318-324.
 - [19] ULRIKE F, YVONNE R, MARION S, et al. Angiopoietin-2 sensitizes en-dothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation[J]. *Nature Med*, 2015, 12(2): 235-239.
 - [20] 李百玲, 柴家科, 段红杰. 肺泡 II 型上皮细胞在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2014, 17(6): 397-403.

(收稿日期: 2017-12-08 修回日期: 2018-02-08)

(上接第 1273 页)

- [2] 居锦芬, 谢静燕, 李炜虹. 低剂量雌激素替代疗法对围绝经期症状及激素水平的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(1): 64-66.
- [3] 王新梅. 雌激素替代疗法治疗围绝经期综合征的临床疗效研究[J]. *医学信息*, 2016, 29(27): 295.
- [4] DEYPERE H, INKI P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review[J]. *Climacteric*, 2015, 18(4): 470-482.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [6] 刘力生. 高血压[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [7] BURGER H G, HALE G E, DENNERSTEIN L, et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function[J]. *Menopause*, 2008, 15(4 Pt 1): 603-612.
- [8] PANAY N, HAMODA H, ARYA R, et al. The 2013 British menopause society & women's health concern recommendations on hormone replacement therapy[J]. *Menopause Int*, 2013, 19(2): 59-68.
- [9] 孙慧娟, 张国霞. ARB、利尿剂、肾素抑制剂联合应用对老年高血压患者血管内皮功能的影响[J]. *牡丹江医学院学报*, 2012, 33(5): 34-35.
- [10] 方焕荣, 张向红, 庄晓丹. 珍菊降压片对老年原发性高血压患者的疗效及对内皮功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(15): 3278-3279.
- [11] 李冰. 不同降压方案对老年原发性高血压患者内皮功能的影响[J]. *临床医学工程*, 2013, 20(4): 428-429.
- [12] 陈丽霞. 小剂量雌激素、孕激素替代治疗围绝经期综合征的疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(27): 4595-4596.
- [13] 林棠棠. 激素替代疗法在围绝经期综合征治疗中的临床价值分析[J]. *医学信息*, 2014, 27(6): 360-361.
- [14] 林晓映, 沈燕, 王舒. 基于雌激素浅谈逆时针预防围绝经期女性高血压病的可行性[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 56(11): 2231-2233.
- [15] 李存存, 王晶晶, 陈潮, 等. 坤泰胶囊与激素替代疗法治疗更年期综合征有效性和安全性比较的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9): 1183-1190.

(收稿日期: 2017-12-13 修回日期: 2018-02-13)