

· 综述 ·

绝经期与心血管疾病早期干预的时间窗

张思旗, 杨春晓*

(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科, 哈尔滨 150001)

【摘要】 心血管疾病(CVD)是女性死亡的主要原因, 更年期女性尤为多见。在过去的20年里, 更年期性激素替代治疗对心血管健康的影响一直存在争议。最新研究表明, 对年轻女性或绝经后女性早期使用更年期激素替代治疗对心血管系统更为有益, 因此时间窗内的干预是降低绝经后女性CVD风险的关键。本文对激素替代疗法在绝经期中研究进展作一综述。

【关键词】 心血管疾病; 更年期; 激素替代治疗; 时间窗

【中图分类号】 R320.24

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.085

Menopause and cardiovascular disease: critical window period for early intervention

ZHANG Si-Qi, YANG Chun-Xiao*

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in women, and is more common in those after menopause. Over the past two decades, the effect of menopausal hormone treatment (MHT) on cardiovascular health remains controversial. Recent studies showed that the use of MHT in younger women or in early postmenopausal women had a beneficial effect on the cardiovascular system. Hence, intervention in the critical period is crucial in the reduction of the risk for CVD in post-menopausal women. This article reviews the research progress of MHT in postmenopausal women.

【Key words】 cardiovascular disease; menopause; menopausal hormone therapy; timing window

Corresponding author: YANG Chun-Xiao, E-mail: yangchunxiao72@163.com

更年期与心血管系统、体脂分布、血压和血脂水平的显著变化有关, 所有这些都会增加患心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险^[1]。更年期期间使用雌激素及其对心血管健康的影响是过去20年中最有争议的医学问题之一。这一争议始于2002年女性健康倡议(women's health initiative, WHI)试验^[2], 该结果表明激素替代治疗(menopausal hormone treatment, MHT)的危害性大于益处, 这之前大规模流行病学和观察性研究的结果相矛盾, 之后雌激素的使用率下降^[3,4]。本文将重点探讨雌激素有效治疗的关键期, 为有效的绝经后女性管理方法提供新思路。

1 更年期与CVD

更年期是指卵巢功能的永久停止, 标志着女性从生殖阶段过渡到非生殖阶段。无论是自然生殖衰老, 还是卵巢外科切除术, 血液中雌激素(尤其是雌二醇)急剧下降, 并伴随着典型的围绝经期症

状, 包括潮热伴有大汗和心率加快、血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)、抑郁和易怒、睡眠障碍等^[5,6]; 潜在致命性或致衰性疾病的风险增加, 如骨质疏松症、CVD、恶性肿瘤和阿尔茨海默症^[7,8]。流行病学显示, 与男性相比, 年龄较大的女性更容易出现动脉粥样硬化和CVD, 尤其是在绝经后^[9,10]。绝经前雌激素水平较高的女性更不容易发生脑卒中^[11]。相反, 过早绝经(<40岁)且没有接受进一步的雌二醇治疗的女性死于神经系统疾病(如帕金森氏病和阿尔茨海默症)、脑卒中和冠心病的风险是无过早缺乏雌二醇的女性的5倍^[12,13]。这些观察结果使得学者提出一种假设, 即更年期女性雌激素的缺乏导致CVD风险的增加。过去的20年里对更年期女性的临床研究使我们对更年期和CVD风险之间的关系有了更多的认识。这些研究结果揭示了更年期是加速CVD风险的关键时期, 强调了在此期间监测和潜在干预的重要性。

收稿日期: 2021-03-12; 接受日期: 2021-03-29

通信作者: 杨春晓, E-mail: yangchunxiao72@163.com

2 MHT 的争议

MHT 被批准用于改善 VMS、预防骨质流失和治疗与雌激素缺乏有关的泌尿生殖道症状^[14]。然而, MHT 是否对心血管系统产生有益影响是有争议的。50 多年来, 雌激素一直被认为具有心脏保护作用。多项观察性研究表明, 服用 MHT 的患者可降低 CVD 发病率和全因死亡率^[15]。WHI 的结果发表之前, 绝经期女性普遍接受了 MHT 处方治疗^[2]。

WHI 是一项具有里程碑意义的大型随机对照研究。招募了 1993 年至 1998 年间年龄在 50~79 岁的绝经后女性, 旨在评估激素治疗预防慢性病的风险和益处, 包括对 CVD 的影响。经过 5.2 年的长期随访, 结果显示, 用共轭雌激素 (conjugated equine estrogens, CEE) 和醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 治疗的绝经后女性发生冠心病、脑卒中、静脉血栓栓塞和复合 CVD 的风险增加, 因此该试验提前终止^[2,4]。据报道, 在停药后延长随访阶段, 心血管事件也有所增加^[16]。同样, 心脏与雌激素-孕激素替代疗法研究 (heart and estrogen/progestin replacement study, HERS)^[17] 和随后的随访研究 (HERS II) 在接受 CEE 和 MPA 治疗的已知患有冠心病的患者中也未显示冠心病风险的降低^[18]。WHI 临床试验得出的结论是激素治疗不能赋予心脏保护作用, 健康的绝经后女性的总体风险超过了获益。之后, 绝经后女性 MHT 的使用急剧下降。尽管 WHI 试验在 7 年后停止, 但纳入该试验的 27 347 名绝经后女性仍被随访了 13 年^[3]。有关 WHI 设计和结论的讨论和争议一直在进行, 数据的进一步分析提供了许多重要的观点。

认识到与 MHT 有关的问题后, 目前不再建议普遍使用 MHT。但是, 为更年期女性提供更好的生活质量, 实现 MHT 的合理应用来达到 MHT 的使用利大于弊的目标, 值得探讨和研究。最近引入的“时间窗”的概念对为绝经后激素治疗的有效应用提供了新思路。

3 时间假说的提出与验证

有学者认为, WHI 和先前的观察性研究之间存在矛盾, 一方面, 由纳入的女性年龄的不同所导致; 另一方面, 大多数观察性研究包括有 VMS 的女性, 这些女性在更年期初始时开始进行 MHT 治疗, 而 WHI 试验的参与者多无症状, 年龄较大 (平均年龄 63.2 岁), 并且绝经通常 ≥ 10 年。此外, 在试验中使用的激素剂量目前被认为偏高^[19]。有学者提出,

可能存在“时间窗”, 即越接近更年期, MHT 的益处超过风险^[20]。

“时间假说”理论最初是在 20 世纪 90 年代由 Thomas Clarkson 提出^[15,21]。研究通过去除雌性猴子的卵巢, 然后使用 CEE 加上 MPA 治疗以阻止高脂饮食期间的动脉粥样硬化斑块形成。发现早期的雌激素治疗可以阻止斑块形成, 但动脉粥样硬化血管斑块形成后无法逆转, 因此, Clarkson 提出 MHT 的有益作用依赖于在斑块形成之前应用^[21]。WHI 的年龄分层数据为“时间假说”提供了支持, 根据参与者自绝经以来的年龄和时间分层对数据进行的重新分析显示, 心血管并发症主要局限于更年期 10 年后开始雌激素治疗的女性^[22]。2 次荟萃分析分别使用了 23 个和 30 个随机临床试验的数据, 报告称 ≤ 60 岁 MHT 使用者或绝经 ≤ 10 年的 MHT 使用者的 CVD 和全因死亡率降低^[23,24]。这些证据均表明 MHT 对动脉粥样硬化和心血管事件进展的影响因年龄或绝经后开始 MHT 的时间不同而不同。

2016 年 3 月, 雌二醇早晚期干预对比试验 (early versus late intervention with estradiol, ELITE) 研究小组发布了第一项用来验证“时间假说”的随机对照试验^[25]。他们根据绝经后的时间 (< 6 年或 ≥ 10 年) 对 643 名健康的绝经后女性进行了分组, 并随机分配接受口服雌二醇或安慰剂, 平均服用 5 年, 结局指标是通过超声测量的颈动脉内膜厚度 (carotid intimal media thickness, CIMT)。该试验表明, 在绝经后早期, 雌激素治疗组的 CIMT 进展速度明显低于安慰剂组。在绝经后晚期队列中未观察到这种结果。此项试验中, 严重的不良事件很少发生, 并且雌二醇和安慰剂组之间的发生率没有统计学差异。临床试验 Kronos 早期雌激素预防研究 (Kronos early estrogen prevention study, KEEPS)^[26] 和丹麦骨质疏松预防研究 (Danish osteoporosis prevention study, DOPS)^[27] 均报道了 MHT 对接近更年期的年轻女性的保护作用。更重要的是, DOPS 证明了在其研究人群中使用 MHT 并没有增加血栓栓塞事件、脑卒中或癌症的风险。最近的许多动物研究也对时间假说提供了支持证据。Ebenebe 等^[28] 发现, 外源性雌二醇可以根据动脉粥样硬化疾病的进展阶段和严重程度调节 ApoE 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化病变的组成成分和斑块大小。这可能意味着, 接受 MHT 的女性患者对动脉粥样硬化病变的存在和严重程度有进行筛查的必要性。总之, 大量的研究均支持适当时机的 MHT 对 CVD 的保护作用。

4 MHT 剂量、给药途径和持续时间

2020年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的关于更年期过渡与女性CVD风险的一项科学声明中指出,MHT在过早绝经或手术绝经的女性中以及自然绝经的女性在绝经后10年内开始使用,对心血管系统有益^[1]。但是目前证据并不建议将MHT专门用于CVD的一级预防,为缓解更年期症状而启动MHT可能会降低患CVD的风险。对于大多数绝经早期女性来说,MHT的益处可能大于风险,但静脉血栓形成、乳腺癌和子宫内膜癌可能是MHT的副作用,而且激素治疗对患有冠心病、脑血管疾病或血栓栓塞性倾向的女性可能有害,在存在高危因素的情况下,推荐首选透皮制剂^[29,30]。当子宫完整时,不建议单独使用雌激素治疗,需添加黄体酮以防止子宫内膜癌的发生^[7]。在减少与MHT相关的合并症的问题上,需要更多的数据与探索以明确MHT的剂量大小与类型。

现已有足够多的研究证实MHT的心脏保护作用,但有关何时停止治疗的信息尚没有得到科学的数据收集,没有缩短治疗时间或预防更年期并发症的前瞻性数据。相反,有很多数据表明,绝经期女性可以安全地长时间接受MHT治疗^[21]。《绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)》强调MHT治疗必须坚持个体化,并详细列出了MHT的适应证、禁忌证和慎用情况^[31]。韩国最新发布的2020年更年期激素治疗指南中同样指出MHT不应应用于合并不明原因的阴道出血、雌激素依赖的恶性肿瘤(如子宫内膜癌)、乳腺癌、活动性栓塞性疾病、活动性肝病和胆囊疾病等。在接受MHT之前需要进行病史询问、体格检查和根据危险因素进行的个体化检查(如乳房超声、子宫内膜活检)。建议医师在MHT之前要考虑个体化差异,根据临床检查的一般原则进行个体化的更年期咨询和检查^[14]。最近对ELITE数据进一步处理分析发现,体质量指数、饮酒和吸烟与接受口服雌二醇治疗的绝经后女性中血清雌二醇水平有统计学意义的相关性^[32]。这提示需要考虑这些可改变的生活方式因素,因为可能通过调整这些因素,可达到每个女性个体的最合适的治疗剂量,以获得最小副作用和最大依从性的预期结果。

5 小结

雌激素作为一种条件性心血管系统保护剂,具

有复杂的生物作用模式,受到多因素的调节,这一理念已得到专家的普遍认同。更年期妇女在时间窗内开始MHT治疗是在风险和收益之间取得平衡的关键,但仍需进一步寻求更有效药物及生活干预方案,从而实现绝经后女性的个性化治疗。

【参考文献】

- [1] El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, *et al.* Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 142(25): e506-e532. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912.
- [2] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *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(3): 321-333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
- [3] Cagnacci A, Venier M. The controversial history of hormone replacement therapy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 602. DOI: 10.3390/medicina55090602.
- [4] Manson JE. Menopausal hormone therapy and health outcomes: is timing everything? [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 317-318. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa286.
- [5] Troia L, Martone S, Morgante G, *et al.* Management of perimenopause disorders: hormonal treatment [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(3): 195-200. DOI: 10.1080/09513590.2020.1852544.
- [6] Zhang L, Ruan X, Cui Y, *et al.* Menopausal symptoms and associated social and environmental factors in midlife Chinese women[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 2195-2208. DOI: 10.2147/CIA.S278976.
- [7] Khadilkar SS. Post-reproductive health: window of opportunity for preventing comorbidities[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2019, 69(1): 1-5. DOI: 10.1007/s13224-019-01202-w.
- [8] Ryu KJ, Park H, Park JS, *et al.* Vasomotor symptoms: more than temporary menopausal symptoms[J]. *J Menopausal Med*, 2020, 26(3): 147-153. DOI: 10.6118/jmm.20030.
- [9] 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- [10] Kumar TR, Reusch JEB, Kohrt WM, *et al.* Sex differences across the lifespan: a focus on cardiometabolism[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2020, 29(7): 899-909. DOI: 10.1089/jwh.2020.8408.
- [11] Liu J, Shi Z, Bai R, *et al.* Temporal, geographical and demographic trends of stroke prevalence in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1432. DOI: 10.21037/atm-19-4342.
- [12] Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2019, 322(24): 2411-2421. DOI: 10.

- 1001/jama. 2019. 19191.
- [13] Guo H, Liu M, Zhang L, *et al.* The critical period for neuroprotection by estrogen replacement therapy and the potential underlying mechanisms[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(6): 485–500. DOI: 10.2174/1570159X18666200123165652.
- [14] Lee SR, Cho MK, Cho YJ, *et al.* The 2020 menopausal hormone therapy guidelines[J]. *J Menopausal Med*, 2020, 26(2): 69–98. DOI: 10.6118/jmm.20000.
- [15] Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(2): 247–252. DOI: 10.1002/clc.22891.
- [16] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials[J]. *JAMA*, 2013, 310(13): 1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.
- [17] Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group[J]. *JAMA*, 1998, 280(7): 605–613. DOI: 10.1001/jama.280.7.605.
- [18] Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) [J]. *JAMA*, 2002, 288(1): 49–57. DOI: 10.1001/jama.288.1.49.
- [19] Villa P, Amar ID, Shachor M, *et al.* Cardiovascular risk/benefit profile of MHT[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 571. DOI: 10.3390/medicina55090571.
- [20] Speth RC, D'Ambra M, Ji H, *et al.* A heartfelt message, estrogen replacement therapy: use it or lose it[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1765–H1778. DOI: 10.1152/ajpheart.00041.2018.
- [21] Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, *et al.* Cardiovascular health and the menopausal woman; the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-1576. DOI: 10.12688/f1000research.15548.1.
- [22] Miller VM, Naftolin F, Asthana S, *et al.* The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? [J]. *Menopause*, 2019, 26(9): 1071–1084. DOI: 10.1097/GME.0000000000001326.
- [23] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, *et al.* Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women; a meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2006, 21(4): 363–366. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
- [24] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, *et al.* Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women; a meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2004, 19(7): 791–804. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x.
- [25] Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, *et al.* Vascular effects of early *versus* late postmenopausal treatment with estradiol [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241.
- [26] Harman SM, Black DM, Naftolin F, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4): 249–260. DOI: 10.7326/M14-0353.
- [27] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women; randomised trial [J]. *BMJ*, 2012, 345: e6409. DOI: 10.1136/bmj.e6409.
- [28] Ebenebe OV, Ashley Z, Erickson JR, *et al.* A timing effect of 17- β estradiol on atherosclerotic lesion development in female apoE^{-/-} mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4710. DOI: 10.3390/ijms21134710.
- [29] Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, *et al.* The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women; a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2): 257–271. DOI: 10.1093/humupd/dmy039.
- [30] Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20631. DOI: 10.1038/s41598-020-77534-9.
- [31] 谢梅青, 陈蓉, 任慕兰, 等. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018) [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(11): 729–739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.11.001.
Xie MQ, Chen R, Ren ML, *et al.* Chinese guideline on menopause management and menopause hormone therapy (2018) [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2018, 53(11): 729–739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.11.001.
- [32] Sriprasert I, Kono N, Karim R, *et al.* Factors associated with serum estradiol levels among postmenopausal women using hormone therapy[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4): 675–684. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004006.

(编辑: 徐巍)