

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00220

替勃龙对绝经后妇女动脉硬化的预防作用

Tibolone in prevention of arteriosclerosis in postmenopausal women

田文艳,武红利,钟亚丽,苏立凯

河北大学附属医院神经内科,保定 071000

[摘要] **目的:**观察替勃龙(tibolone)治疗对绝经后妇女颈动脉和椎动脉内中膜厚度(IMT)和血流阻力指数(RI)的影响。**方法:**有更年期症状的绝经后妇女 138 例,随机分为治疗组(替勃龙 2.5 mg/d)和对照组。替勃龙治疗前及治疗 2 年后检测血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),颈动脉 IMT,颈动脉、椎动脉 RI。**结果:**129 例完成观察和治疗。替勃龙治疗 2 年后血 TC 显著降低($P<0.05$),LDL-C 和 Lp(a)也显著降低($P<0.01$),HDL-C 虽有降低但无统计学差异($P>0.05$)。替勃龙治疗 2 年颈总动脉 IMT 下降 26.7%($P<0.01$)。颈总动脉 RI 从 0.72 ± 0.06 下降到 0.68 ± 0.06 ,颈内动脉 RI 从 0.59 ± 0.05 降至 0.56 ± 0.05 ,椎动脉 RI 从 0.66 ± 0.06 下降到 0.62 ± 0.04 ($P<0.05$)。但颈外动脉 RI 下降不明显($P>0.05$)。**结论:**替勃龙可降低 TC、LDL-C 和 Lp(a),颈动脉 RI,颈动脉 IMT,对动脉粥样硬化有预防作用。

[关键词] 雌激素类;雌激素替代疗法;动脉粥样硬化;绝经

[中图分类号] R 541.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)02-0220-03

绝经后妇女心脑血管病发病率较绝经前明显增加,而雌激素替代治疗(HRT)可降低健康绝经后妇女心脑血管病的发病率和死亡率,认为雌激素有抗动脉粥样硬化作用^[1]。替勃龙是人工合成的组织选择性类固醇。有实验表明,替勃龙有剂量依赖性抗动脉粥样硬化作用^[2]。尚未见关于替勃龙对人类血管的长期影响的研究报道。本研究以我院妇科门诊就诊的有更年期症状的绝经后妇女 138 例为研究对象,采用前瞻性随机对照的研究方法,观察了替勃龙长期治疗(2 年)对绝经后妇女颈动脉和椎动脉内中膜厚度(IMT)和血流阻力指数(RI)的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 我院妇科门诊就诊的有更年期症状的绝经后妇女 138 例,年龄 48~60(54 ± 6)岁。没有自然月经至少 1 年、血清卵泡刺激素(FSH)水平低于 40 IU/L 确诊为绝经。排除标准包括:急性脑血管病和冠心病,高血压,糖尿病,血栓性疾病,吸烟,或 6 个月内曾应用雌激素、孕激素、雄激素、降脂药、抗凝药或包含阿司匹林的产品者和曾有妇科肿瘤者。随机分为替勃龙替代治疗组和对照组各 69 例,两组一般资料具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用常规对症治疗(更年安片,吉林金宝药业有限公司生产,6 片/次,2 次/日,口服),治疗组在常规对症治疗的基础上加替勃龙(商品名利维爱,荷兰欧加农生产,南京欧加农制药分装)2.5 mg/d。两组对症治疗方法相同,均不用任何降脂药。

1.3 观察指标 观察替勃龙治疗前及治疗 2 年后血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及颈动脉 IMT,颈动脉、椎动脉 RI 的变化。同时常规进行血、尿、便常规,肝、肾功能,心电图及妇科超声、乳腺检查。

1.4 颈动脉超声检测 所有患者在实验前都进行颈动脉超声测定。测定方法:由专人测定,采用 7.5 MHz 高分辨探头(惠普公司的 Hp Sono 5500 型彩色多普勒超声系统),患者取仰卧位,充分暴露颈部,双侧颈总动脉分叉近心端 1 cm 处测量 IMT,椎动脉取第 2、4 横突孔之间,冻结图像后测量 IMT 并计算 RI, $RI = (S - D) / S$ (S 为收缩期峰值流速, D 为舒张期末流速)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异显著比较采用 *t* 检验及多因素相关分析。

2 结果

2.1 一般随访情况 138 例研究对象中有 129 例完成观察和治疗,治疗组 64 例,对照组 65 例。其中治疗组 3 例患者因担心药物不良反应中途退出,治疗组 2 例和对照组 4 例因移居外地失访未能完成观察。两组患者中均未出现肝、肾功能异常,无急性心、脑血管病发生,无阴道出血及合并乳腺肿瘤发生。

2.2 血脂变化 替勃龙治疗 2 年后血 TC、LDL-C、Lp(a)与治疗前相比显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),TG 和 HDL-C 略有降低但差异无显著性。对照组治疗前后血脂水平无

[收稿日期] 2007-10-30 **[接受日期]** 2007-11-14

[基金项目] 河北省科技厅科技基金(03276196D-52)。Supported by a grant from Science and Technology Committee of Hebei Province (03276196D-52)。

[作者简介] 田文艳,硕士,副主任医师。E-mail:twy7172@yahoo.com.cn

显著变化。详见表1。

表1 替勃龙治疗前后血脂水平

组别	[$\bar{x} \pm s, \text{cB}/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$]				
	TC	TG	HDL-C	LDL-C	Lp(a)
对照组($n=65$)					
治疗前	4.68±0.58	1.93±0.24	1.10±0.03	1.48±0.19	219±25
治疗后	4.66±0.57	1.94±0.24	1.11±0.03	1.46±0.18	217±27
治疗组($n=64$)					
治疗前	4.71±0.56	1.91±0.23	1.08±0.04	1.45±0.18	218±25
治疗后	3.68±0.57*	1.89±0.22	0.98±0.02	0.91±0.17**	130±20**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与治疗前相比较

2.3 治疗前后动脉硬化的情况 替勃龙治疗2年颈总动脉(图1)的IMT下降26.7%,从治疗前的(0.76 ± 0.11) mm(95%CI 0.59~0.80 mm;范围0.41~1.10 mm)降到治疗后的(0.55 ± 0.18) mm(95%CI 0.36~0.65 mm;范围0.28~

0.80 mm)($P < 0.01$)。颈总动脉、颈内动脉和椎动脉的RI均比治疗前下降($P < 0.05$),但颈外动脉的RI下降不明显($P > 0.05$,表2)。

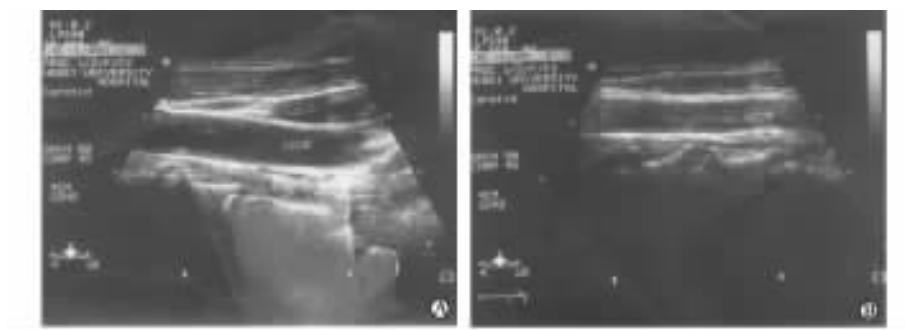


图1 替勃龙治疗2年颈总动脉IMT显著下降

A: 治疗前; B: 治疗后

表2 治疗前后颈动脉和椎动脉的RI

组别	[$\bar{x} \pm s$]			
	颈总动脉	颈内动脉	颈外动脉	椎动脉
对照组($n=65$)				
治疗前	0.70±0.05	0.59±0.05	0.77±0.05	0.65±0.05
治疗后	0.69±0.05	0.59±0.04	0.76±0.05	0.66±0.04
治疗组($n=64$)				
治疗前	0.72±0.06	0.59±0.05	0.78±0.04	0.66±0.06
治疗后	0.68±0.06*	0.56±0.05*	0.77±0.04	0.62±0.04*

* $P < 0.05$ 与治疗前相比较

3 讨论

绝经后妇女下丘脑-垂体-性腺轴生理功能改变,体内雌激素水平降低,继而出现人体各种生理调节功能的紊乱。心脑血管病是绝经后妇女死亡率增加的最主要原因。绝经后妇女应用雌激素替代治疗可改善雌激素水平,减轻更年期综合征,减少骨质疏松。替勃龙以组织选择性的方式调节雌激素活性,在大脑、骨骼和阴道等组织产生雌激素作用,而在子宫内膜和乳腺无雌激素作用,因而不良反应发生率极低,耐受性好,可长时间应用。本研究旨在观察长时间应用替勃龙作为雌激素替代治疗是否可预防动脉粥样硬化的发生,从而

降低心脑血管病的发生率,以及是否有严重不良反应发生。

IMT是目前最好的评价早期动脉硬化管壁损害的指标。ICA的RI可作为评价全身动脉硬化症的指标。血脂代谢紊乱是众所周知的动脉粥样硬化的危险因素。通过对129例绝经后1年左右的妇女替勃龙替代治疗前后血脂及颈动脉、椎动脉的超声监测,发现替勃龙可改善脂代谢,降低胆固醇、LDL和Lp(a),降低颈动脉RI及颈动脉IMT厚度。许多研究证实绝经后妇女应用雌激素替代治疗可使动脉粥样硬化的发病危险明显减低^[3],动物实验也证明外源性雌激素可防止动脉硬化的发生和发展^[4],这和我们的研究结果一致。

替勃龙可能的抗动脉粥样硬化作用机制是多方面的,部

分是由于血浆胆固醇变化独立的对血管壁的直接作用;部分可能由于改变机体内动脉壁结构和血管功能的生物物理特性,从而保护动脉,阻止动脉硬化的发生^[5]。

然而一项有关心脏和雌激素替代治疗研究(HERS)的结果显示连续共轭马雌激素和孕激素治疗组与安慰剂组颈动脉IMT无差别^[6],与我们的结果不一致。分析结果不同的原因可能与其入选观察对象的年龄偏大(平均年龄为66.7岁),绝经后时间(平均为12年)较长,且已经存在基础的动脉病变(如冠心病等)有关。HRT对动脉硬化的作用在于预防而不是治疗。雌激素使早期动脉硬化斑块形成减少,但不能稳定已经形成的动脉硬化并减少继发动脉血栓的发生率。此外HERS试验选用共轭马雌激素+孕激素,而本研究选用组织选择性类固醇替勃龙作为替代治疗药物可能也会影响观察结果。

本研究对绝经早期妇女应用雌激素替代治疗前后检测颈动脉超声及血脂,为更全面了解绝经后妇女应用雌激素替代治疗的利弊提供了理论和实践依据。

[参考文献]

- [1] Castelo-Branco C, Garcia-Fantini M, Hava J. Vascular reactivity and atheromatous plaques in post-menopausal women on tibolone treatment. Open prospective study with Doppler ultrasonography in internal carotid artery[J]. *Maturitas*, 2005, 50: 259-265.
- [2] Bots M L, Evans G W, Riley W, McBride K H, Paskett E D, Helmond F A, et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness; the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone (OPAL) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 746-755.
- [3] Barnes J F, Farish E, Rankin M, Hart D M. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 160: 185-193.
- [4] Waters D D, Alderman E L, Hsia J, Howard B V, Cobb F R, Rogers W J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288: 2432-2440.
- [5] Sanjuán A, Castelo-Branco C, Colodrón M, Ascaso C, Vicente J J, Ordi J, et al. Effects of estradiol, cyproterone acetate, tibolone and raloxifene on uterus and aorta atherosclerosis in oophorectomized cholesterol-fed rabbits[J]. *Maturitas*, 2003, 45: 59-66.
- [6] Ventura H O, Mehra M R. The interaction of vascular stiffness and cardiovascular events in women; insights from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study[J]. *Chest*, 2005, 127: 1477-1480.

[本文编辑] 孙岩