

仪的单位,可利用临床型 MRI 扫描仪对小鼠瘤体模型行实时监测,有助于新的抗癌药物的临床前期研究。总之,本研究首次报道了通过使用对比剂,在优化扫描参数后可以采用临床型 1.5 T MRI 对小鼠肿瘤进行实时观察。

参考文献

- 1 Abraham Roney, Ibrahim Tamer S Proposed radiofrequency phased - array excitation scheme for homogenous and localized 7 - Tesla whole - body imaging based on full - wave numerical simulations. *Magnetic resonance in medicine*, 2007, 57(2): 235 - 242
- 2 Thacker SC, Nagarkar VV, Liang HJ, *et al.* Characterization of a novel

micro CT detector for small animal computed tomography (CT) [J].

Proceedings of SPIE, 2007; 6510 - 6513L

- 3 Badea CT, Hedlund LW, De Lin M, *et al.* Tumor imaging in small animals with a combined micro - CT/micro - DSA system using iodinated conventional and blood pool contrast agents [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2006, 1(4): 153 - 164
- 4 Valton S, Peyrin F, Delpierre P, *et al.* Evaluation of tomographic reconstruction methods for small animal microCT and microPET/CT [J]. *Nucl Instr Meth Phys Res A*, 2007, 571(1): 278 - 281

(收稿: 2010 - 11 - 03)

(修回: 2011 - 04 - 20)

绝经后妇女应用替勃龙对防治动脉粥样硬化的作用

唐云炳 管玉涛 邱海凡 蔡莲莲 赵智林 黄品同

摘要 目的 通过检测绝经后妇女应用替勃龙后体内性激素、血脂水平,超声检测其颈动脉血管壁,评价绝经后妇女应用替勃龙后对防治动脉粥样硬化的意义。**方法** 对 118 例绝经后妇女患者,随机分为两组:研究组 61 例给予替勃龙 1.25mg/d,对照组 57 例不用任何药物,随访 1 年并检测 E_2 、MMP - 9 及血脂水平,超声检测颈动脉内膜 - 中层厚度 (IMT)、斑块情况。**结果** 研究组 MMP - 9、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (CHO) 及低密度脂蛋白 (LDL) 均低于对照组: 4.27 ± 1.33 ng/ml vs 7.96 ± 2.15 ng/ml; 1.39 ± 0.49 mmol/L vs 1.85 ± 0.61 mmol/L; 4.68 ± 0.63 mmol/L vs 5.54 ± 0.77 mmol/L; 2.61 ± 0.27 mmol/L vs 3.38 ± 0.45 mmol/L, 而研究组 E_2 30.33 ± 8.74 pg/ml 高于对照组 15.95 ± 6.09 pg/ml, 均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组颈动脉 IMT 平均厚度 0.83 ± 0.19 mm 小于对照组 0.98 ± 0.17 mm 并有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组不稳定性斑块 (软斑块, 混合斑块) 检出率低于对照组并有统计学意义 ($5/61$ vs $13/57$) ($P < 0.05$)。**结论** 使用替勃龙治疗能有效改善血脂水平及血管功能, 稳定斑块, 有利于防治绝经后妇女的动脉粥样硬化。

关键词 绝经后 替勃龙 颈动脉 动脉粥样硬化 超声

The significance in Preventing and Treating Atherosclerosis by Using Tibolone in Postmenopausal Women. Tang Yunbing, Guan Yutao, Qiu Haifan, *et al.* Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective By testing the E_2 level, blood - lipids and investigating the ultrasonographic image feature of the carotid artery, to evaluate the significance in preventing and treating atherosclerosis by using tibolone in postmenopausal women. **Methods** 118 cases of healthy postmenopausal women were randomly divided into study group and control group. Cases in the study group (61 cases) were treated with tibolone for 1.25mg/d, and cases in the control group (57 cases) got no treatment. They were followed up for one year and then the E_2 , MMP - 9 level, blood - lipids were detected. The IMT and atherosclerotic lesions of Carotid artery were checked by ultrasound. **Results** The MMP - 9, TG, CHO, LDL levels in study group were obviously lower than those in the control group [4.27 ± 1.33 ng/ml vs 7.96 ± 2.15 ng/ml; 1.39 ± 0.49 mmol/L vs 1.85 ± 0.61 mmol/L; 4.68 ± 0.63 mmol/L vs 5.54 ± 0.77 mmol/L; 2.61 ± 0.27 mmol/L vs 3.38 ± 0.45 mmol/L, ($P < 0.05$)]. E_2 in study group (30.33 ± 8.74 pg/ml) was obviously higher than that in the control group [15.95 ± 6.09 pg/ml ($P < 0.05$)]. The mean thickness of IMT in study group (0.83 ± 0.19 mm) was obviously thinner than the control group [0.98 ± 0.17 mm ($P < 0.05$)]. The ratio of vulnerable carotid atherosclerotic lesions (soft and mixed atherosclerotic lesions) in study group was obviously less than that in the control group ($5/61$ vs $13/57$) ($P < 0.05$). **Conclusion** Using tibolone in postmenopausal women can improve the blood - lipids and vessel function, stabilize the atherosclerotic lesions, which is helpful for preven-

作者单位: 325027 温州医学院第二附属医院妇产科 (唐云炳、管玉涛、邱海凡、蔡莲莲); 超声科 (赵智林、黄品同)

通讯作者: 管玉涛, 电子信箱: guan - yu - tao@163.com

ting and treating the atherosclerosis.

Key words Postmenopause; Tibolone; Carotid artery; Atherosclerosis; Ultrasonography

随着人们生活水平的提高及老龄化社会的提前来临,绝经后妇女的健康问题受到了前所未有的关注。绝经后女性体内性激素水平迅速下降,血脂代谢异常,容易导致心血管疾病。激素替代治疗(HRT)是用外源性激素补充体内激素不足,可以预防绝经后出现的各种症状和由此导致的疾病,HRT是否能降低动脉粥样硬化疾病的发生等一直是研究的热点。本研究应用超声技术观察绝经后妇女应用替勃龙后颈动脉声像改变,同时检测血脂及血基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等变化,以探讨绝经后妇女替勃龙替代治疗对其动脉粥样硬化的影响。

对象与方法

1. 对象:征集2006年3月~2009年3月在笔者医院健康体检的绝经妇女121例自愿纳入研究并签署知情同意书。入选条件为自然绝经1年以上的绝经后妇女,既往体检排除高血压、糖尿病等相关内科疾病。随机分为两组,研究组64例,平均年龄 61.41 ± 3.97 岁,应用替勃龙治疗 1.25mg/d (南京欧加农产品)并持续 ≥ 1 年,其间失访1例,因恐癌而退出研究2例;对照组57例,平均年龄 63.14 ± 4.11 岁,不给予任何药物。两组人口学特征基线数据基本一致,在年龄、体重指数(BMI)、血压、空腹血糖等方面的差异无统计学意义,研究前两组间血脂、 E_2 及超声检测颈动脉内膜-中层厚度、斑块检出情况等结果间差异均无统计学意义。

2. 方法:血液 E_2 、MMP-9及血脂的检测:所有检测对象均空腹12h以上,清晨7:00~8:00点采肘静脉血10ml,4h内分离标本后送检验科检测 E_2 、MMP-9及血脂。

超声检测:患者取仰卧位,头偏一侧,充分暴露颈部。采用Acuson Sequoin 512超声诊断仪,频率8~14MHz,观察指标:(1)动脉内膜-中层厚度(IMT),测量双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内动脉、颈外动脉IMT,连测3次取平均值。(2)斑块,记录斑块的数目并分类^[1]:①扁平斑:少量类脂质积聚,局部隆起或增厚,呈均匀的低回声;②软斑:斑块明显突入管腔内,含丰富的脂质和少量纤维组织及钙盐沉积,显示低-中回声,较其周围外膜组织中的纤维回声低,表面后连续

的纤维帽回声;③混合斑:斑块表面不平,具有软斑和硬斑的回声特点,斑块回声强弱不均。软斑、混合斑统称不稳定斑块;④硬斑:为纤维组织及钙化灶,与其周围外膜组织中的纤维回声相似或更强,呈强回声可伴有声影。

3. 统计学分析:应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析,各指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对连续变量且近似服从正态分布的资料组间比较采用 t 检验或方差分析。对非正态分布的资料采用非参数方法对比组间差异,对统计资料采用 χ^2 分析。以 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

1. 替勃龙对血清激素水平及MMP-9水平的影响:应用替勃龙后研究组 E_2 $30.33 \pm 8.74\text{pg/ml}$ 高于对照组 $15.95 \pm 6.09\text{pg/ml}$,两组间均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组MMP-9 $4.27 \pm 1.33\text{ng/ml}$ 低于对照组MMP-9 $7.96 \pm 2.15\text{ng/ml}$,两组有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 替勃龙对血脂的影响:应用替勃龙后研究组三酰甘油(TG)、胆固醇(CHO)及低密度脂蛋白(LDL)均低于对照组,并均有统计学意义($P < 0.05$),而HDL两组无显著差异($P > 0.05$)(表1)。

表1 应用替勃龙后两组血脂的比较(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TG	CHO	HDL	LDL
研究组	61	$1.39 \pm 0.49^*$	$4.68 \pm 0.63^*$	1.29 ± 0.09	$2.61 \pm 0.27^*$
对照组	57	1.85 ± 0.61	5.54 ± 0.77	1.32 ± 0.24	3.38 ± 0.45

与对照组比较, * $P < 0.05$

3. 替勃龙对颈动脉的内膜-中层厚度(IMT)的影响:应用替勃龙后研究组血管IMT平均厚度、颈总动脉和颈总动脉分叉处IMT小于对照组,均有显著性差异($P < 0.05$),而颈内动脉、颈外动脉的IMT两者无显著差异($P > 0.05$)(表2)。

表2 两组颈动脉各段的IMT比较(mm , $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	颈总动脉	颈动脉分叉	颈内动脉	颈外动脉	平均值
研究组	61	$0.81 \pm 0.07^*$	$1.00 \pm 0.16^*$	0.81 ± 0.09	0.79 ± 0.13	$0.83 \pm 0.19^*$
对照组	57	0.95 ± 0.11	1.26 ± 0.09	0.84 ± 0.11	0.77 ± 0.08	0.98 ± 0.17

与对照组比较, * $P < 0.05$

4. 替勃龙对颈动脉粥样硬化斑块性质的影响:应用替勃龙后研究组硬斑块检出率高于对照组,而不稳

定性斑块(软斑块、混合斑)低于对照组,以上各组间均有统计学差异(表3)。

表 3 两组颈动脉粥样硬化斑块各种性质斑块
检出率的比较 (n)

组别	n	扁平斑	不稳定斑(软+混合斑)	硬斑块	合计
研究组	61	1	5*(2+3)	10*	16
对照组	57	2	13(8+5)	2	17

与对照组比较,*P<0.05

讨 论

绝经前妇女与同龄男性比较,有较低的动脉粥样硬化(AS)发生率,但这种差别在绝经后消失,这是因为绝经后妇女雌激素水平下降,失去了对血脂的调控和对血管壁的保护作用,降低了雌激素抗动脉粥样硬化效应。研究组在使用替勃龙 1 年后,E₂ 维持在 30.33±8.74pg/ml,高于对照组并有统计学意义,说明替勃龙能有效提高绝经后妇女体内雌激素水平。替勃龙(tibolone,商品名:利维爱)是一种人工合成的、具有组织特异性的类固醇制剂,同时具有雌激素、孕激素和弱的雄激素作用,用于治疗妇女绝经后更年期综合征,能有效地消除或缓解更年期综合征。

本研究组中血脂水平(TG、CHO、LDL)低于对照组,并有统计学差异,说明绝经后妇女补充替勃龙能抑制 TG、CHO、LDL 的升高,逆转绝经期妇女低雌激素对血脂谱的不利影响,减少动脉粥样硬化的形成。雌激素主要通过以下 3 个方面参与血脂代谢方式:①作用于肝细胞,增加 LDL 的分解和 HDL 的合成;②作用于血管壁,降低 LDL 的氧化,清除沉积于血管壁的胆固醇;③雌激素抑制脂蛋白氧化。已有学者发现^[2],替勃龙能够显著降低已切除卵巢的兔经饲喂高胆固醇饲料后主动脉硬化斑块面积,证明利维爱在实验性心血管疾病一级预防中具有重要作用。而本研究组中 HDL 在两组间无明显差异,这值得进一步研究。

颈动脉形态较直,位置表浅,与皮肤平行,血管超声简单易行,准确直观,可复性高。因此我们采用超声测量颈动脉内膜-中层厚度(IMT)来反映全身动脉粥样硬化情况,同时颈动脉粥样硬化亦反映了全身动脉粥样硬化的程度^[3,4]。本研究表明应用替勃龙后的围绝经妇女在颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈动脉平均 IMT 小于对照组并有统计学意义,说明替勃龙能保护血管内皮,减轻血管内膜增厚,减少动脉粥样硬化的形成。Kuh D 等报道替勃龙能抑制生长因子引起的人主动脉平滑肌细胞增殖和移行,并通过调节一氧化氮,促进业已损伤的内皮愈合,抑制细胞因子诱导的内皮细胞凋亡,进而减少动脉粥样硬化形成^[5]。同时研究组硬斑块检出率高于对照组,而不

稳定性斑块(软斑块、混合斑)检出率低于对照组,并均有统计学差异(研究前研究组有 12 例不稳定斑块,7 例在研究中演变成硬斑块),说明替勃龙能稳定已形成的斑块。不稳定性斑块(软斑块、混合斑)纤维帽薄、脂质池大、易于破裂,易致急性心脑血管事件的发生。同时对照组斑块检出率(尤其是不稳定性斑块)较高,而其 TG、CHO、LDL 也相应高于研究组,这与既往学者所报道的动脉粥样硬化与脂代谢异常有关一致^[6]。

基质金属蛋白酶(MMPs)是调节细胞外基质(ECM)最重要的酶类,其中 MMP-9 可作为动脉粥样硬化斑块易损和破裂的标记。目前在动物实验中已证实 MMPs 抑制剂能够抑制血管内膜增生和重构。动脉血管细胞外基质(ECM)的合成或降解失衡是 AS 形成过程中十分重要的环节,由 ECM 组成的斑块纤维帽厚度直接影响着斑块的稳定性。在绝经后雌激素下降等因素下促发 MMP-9 分泌增加(特别在软斑块、混合斑肩部)降解 ECM,使纤维帽变薄破裂,导致血栓形成。本研究显示研究组 MMP-9 低于对照组,有显著性差异,这说明在绝经后妇女通过补充雌激素,能下调 MMP-9,这对稳定动脉粥样硬化斑块、防治 AS 提供了一条新的思路。

总之,在绝经后妇女中应用替勃龙短期治疗后,不仅能改善绝经后雌激素缺乏症状,并且能改善血脂水平,抑制动脉粥样硬化形成,稳定业已形成的动脉粥样斑块,有利于降低绝经后妇女心脑血管疾病的发病率。但绝经后长期使用替勃龙治疗对其心血管系统影响则尚需值得进一步研究和总结。

参考文献

1 张梅,张运,高月花,等.超声检查对颈动脉粥样硬化血管重构的研究[J].中华超声影像学杂志,2002,11(4):229-231

2 崔亚利,赵德明,梁万宁,等.利维爱对切除卵巢兔动脉粥样硬化的保护作用及其对雌激素受体α表达的影响[J].中国兽医杂志,2005,41(5):61-63

3 Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary stenosis a case control study [J]. Circulation,1990,82(1):1230-1235

4 李雅琴,钟志明,蒋杰峰.降浊汤联合辛伐他丁治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[J].中华中医药学刊,2007,25(9):1836-1838

5 Kuh D, Langenberg C, Hardy R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy:a prospective British birth cohort study[J]. BJOG, 2005,112(4):476-485

6 曹彦敏,张洁芳,刘东立.绝经后妇女颈动脉粥样硬化斑块与血脂及糖耐量异常的相关分析[J].中国医药指南,2008,6(4):44-46

(收稿:2010-11-26)