

绝经后高血压患者雌激素水平与血压昼夜节律变化及血管内皮功能的相关性

曾哲¹, 许曼燕¹, 孟令英², 陈乐川²

1. 汕头市中心医院 中山大学附属汕头医院心血管内科, 广东 汕头 515031;

2. 汕头市中心医院 中山大学附属汕头医院检验科, 广东 汕头 515031

摘要: **目的** 观察绝经后女性雌激素水平对血压昼夜节律的影响以及对血管内皮功能的调节作用,探讨雌激素在高血压发病机制中的作用。**方法** 选择 2014 年 10 月至 2015 年 12 月心内科住院的绝经后女性高血压患者 169 例及血压正常的女性健康人群 38 例作为对照组。根据动态血压监测结果,按血压昼夜节律划分为杓型(42 例)、超杓型(35 例)、非杓型(47 例)和反杓型(45 例)组。对常规生化指标及雌二醇(E_2)水平分别进行测定,同时采用彩超多普勒检测颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)及反应性肱动脉内径变化率(EDD%)。并对相关资料进行统计学分析。**结果** (1)绝经后高血压各组的 E_2 水平明显低于健康对照组[(19.40 ± 4.60) pg/ml],与杓型组[(12.00 ± 2.90) pg/ml]相比,非杓型组[(8.80 ± 3.30) pg/ml]及反杓型组[(8.20 ± 3.50) pg/ml]的 E_2 水平明显下降(P 均 < 0.05)。(2)与健康对照组相比,绝经后高血压各组的 IMT 明显增厚、EDD% 数值明显下降(P < 0.05, P < 0.01)。与杓型组 IMT[(0.64 ± 0.14) mm]、EDD% [(23.02 ± 6.61)%]相比,非杓型组及反杓型组 IMT[(0.90 ± 0.11) mm, (1.00 ± 0.16) mm]明显增厚,而 EDD% [(11.74 ± 3.45)%, (11.24 ± 3.54)%]显著下降(P 均 < 0.05)。(3) IMT 的水平与平均动脉压(MAP)及总胆固醇(TC)呈正相关,与 E_2 呈负相关(P 均 < 0.01); EDD% 水平与 MAP、TC 及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈负相关,与 E_2 呈正相关(P < 0.01, P < 0.05)。(4)分别以 IMT 及 EDD% 作为因变量进行多元线性回归分析,低雌激素水平及高 MBP 水平是影响绝经后高血压患者内皮功能的危险因素(P 均 < 0.01)。**结论** 女性绝经后雌激素水平下降是导致血压昼夜节律异常及内皮功能紊乱的危险因素。

关键词: 绝经后高血压; 血压昼夜节律; 血管内皮功能; 动脉硬化

中图分类号: R 544.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)08-1062-05

Association of estrogen with circadian rhythm change of blood pressure and vascular endothelial function in postmenopausal hypertensive patients

ZENG Zhe*, XU Man-yan, MENG Ling-ying, CHEN Le-chuan

* Department of Cardiology, Shantou Center Hospital, Shantou, Guangdong 515031, China

Abstract: Objective To observe the impact of female estrogen level on blood pressure circadian rhythm and regulation effect of vascular endothelial function in postmenopausal hypertensive patients, and investigate the role of estrogen in the pathogenesis of hypertension. **Methods** A total of 169 patients with female postmenopausal hypertension admitted in cardiology department between October 2014 and December 2015 were selected (hypertension group), and 38 healthy subjects were served as control group. Based on the results of ambulatory blood pressure monitoring, hypertension group was re-divided into four subgroups: dipper ($n = 42$), over-dipper ($n = 35$), non-dipper ($n = 47$) and anti-dipper ($n = 45$) according to circadian rhythm of blood pressure. The routine biochemical indexes and estradiol (E_2) level were detected, carotid artery intima-media thickness (IMT) and responsive brachial artery internal diameter change rate (EDD%) were measured by color Doppler ultrasound. The statistical analysis for related data was performed. **Results** (1) Compared with control group [(19.40 ± 4.60) pg/ml], E_2 levels in each hypertension group decreased significantly (all $P < 0.05$). Compared with group dipper [(12.00 ± 2.90) pg/ml], E_2 levels in group non-dipper [(8.80 ± 3.30) pg/ml] and anti-dipper [(8.20 ± 3.50) pg/ml] decreased significantly (all $P < 0.05$). (2) Compared with control group, IMTs thickened significantly, and EDD% decreased significantly in each hypertension group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with IMT

[(0.64 ± 0.14) mm] and EDD% [(23.02 ± 6.61) %] in group dipper, IMTs [(0.90 ± 0.11) mm, (1.00 ± 0.16) mm] thickened significantly, and EDD% [(11.74 ± 3.45) %, (11.24 ± 3.54) %] decreased significantly in groups non-dipper and anti-dipper (all $P < 0.05$). (3) The IMT level was positively correlated with mean arterial pressure (MAP) and total cholesterol (TC) and negatively correlated with E_2 (all $P < 0.01$). EDD% level was negatively correlated with MAP, TC and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and positively correlated with E_2 ($P < 0.01$, $P < 0.05$). (4) The multiple linear regression analysis for IMT and EDD% as the dependent variable showed that low estrogen level and high MAP level are the risk factors influencing endothelial functions in patients with postmenopausal hypertension. **Conclusion** The decrease of estrogen level in postmenopausal women is a risk factor leading to abnormal blood pressure circadian rhythm and endothelial dysfunction.

Key words: Postmenopausal hypertension; Circadian rhythms of blood pressure; Endothelial function; Arteriosclerosis

高血压病是心脑血管疾病中最重要的疾病之一,已成为全球范围内日益严重的公共卫生问题,持续平稳地控制血压达到正常目标水平,有效预防和阻止心、脑、肾血管并发症的发生,是治疗高血压的关键。众多的流行病学资料表明,绝经前女性的心血管疾病发病率普遍低于同龄男性,而绝经后这种性别优势迅速消失^[1-2]。绝经后高血压的病理机制复杂,血压波动大,易受到情绪及睡眠等因素影响,多合并有更年期植物神经功能紊乱的一系列临床表现。尤其女性绝经后,随着卵巢功能丧失,其体内性激素水平发生很大变化,最主要表现为雌激素水平的降低,国内外的研究均显示雌激素水平的变化与心血管系统疾病特别是高血压的发生、发展起到不可忽视的作用^[3-4]。目前认为血压昼夜节律变化是外界刺激因子与心血管调节机制相互作用的结果,其变化规律更能反映高血压靶器官损害的程度及预测心血管事件的发生^[5]。本研究通过观察绝经后女性雌激素水平对血压昼夜节律的影响以及对血管内皮功能的调节作用,揭示雌激素在高血压发病机制中的作用,以期将其作为有效临床观察指标指导治疗、提高疗效及减少并发症、节约医疗成本,并在进一步的新药研发中作为新的治疗靶点提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2015 年 12 月我院心内科住院的绝经后女性高血压患者 169 例,同时选取在体检中心体检血压正常的健康女性 38 例作为对照组。高血压病诊断采用 JNCVII 标准,即诊室血压测量收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg,动态血压监测同时具备 24 h SBP ≥ 130 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 80 mm Hg。排除标准:(1)继发性高血压或者 3 级高血压患者血压难以控制达标者;6 个月内合并心脑血管疾病以及血糖控制不好的糖尿病患者;(2)正口服避孕药或其他可能影响血压的药物;(3)正使用其他降压药物治疗

且不愿或不宜更换者。所有入组的绝经期女性均为自然绝经过程,排除合并甲状腺功能亢进及结缔组织病、严重肝肾功能障碍、血液病、肿瘤、急慢性感染或 6 个月内曾应用雌激素、孕激素、雄激素及因妇科疾病切除卵巢的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床基线资料 (1)收集研究对象的基本情况:包括年龄、疾病史、吸烟史、糖尿病史、服用药物情况等均由临床专业医生问诊;(2)所有研究对象测定血压、身高、体重,计算腰臀比(W/H)及体质指数(BMI);(3)生化指标检测:采用清晨空腹血液标本,由 OlympusAU400 型全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(UA)、肌酐(Cr);(4)血清雌激素测定:采用同位素放射免疫分析法测定,按试剂盒说明书进行操作(试剂盒分别由中国原子能科学研究院和上海中医药大学核医学研究室提供)。整批测定,各项质量控制指标均符合要求。

1.2.2 动态血压监测及实验分组 采用无创性便携式全自动动态血压监测仪(美国 ABPM 6100),将袖带缚于受试者非优势臂,按设定程序,即昼间(6:00~21:59)每 20 min 自动充气测量,夜间(22:00~5:59)每 30 min 自动充气测量,自动记录并存储结果。观察指标:(1)24 h、昼夜间平均血压值、最高、最低血压值;(2)血压负荷值:SBP 140 mm Hg, DBP 90 mm Hg 的百分率;(3)昼夜节律:以夜间血压下降的百分率来判断,即(昼血压平均值 - 夜间血压平均值) / 昼血压平均值,10%~20% 为正常昼夜节律(杓型), $\geq 20\%$ 为超杓型,0~10% 为非杓型, $< 0\%$ 为反杓型,后三者均为异常血压昼夜节律。所有实验入组人群,根据上述血压昼夜节律特点分为五组,即(1)正常健康对照组(38 例);(2)高血压并正常昼夜节律组(杓型组,42 例);(3)高血压并夜间血压降低超过 20% (超杓型组,35 例);(4)高血压并夜间血压

下降不足 10% (非杓型组, 47 例); (5) 高血压并夜间血压均值升高组 (反杓型组, 45 例)。

1.2.3 彩色多普勒超声检测 (1) 颈动脉内膜 - 中膜厚度 (IMT) 检测: 采用 ATL3000 型全数字彩色多普勒超声仪, 探头中心频率 710 MHz。患者仰卧, 测量 IMT (管腔内膜交界面到内膜与中膜交界处之间的垂直距离, 位置为距颈动脉球部膨大起始处 10 mm 处及前后 10 mm 处测 3 次, 计算其平均厚度。(2) 血管内皮依赖性舒张功能检测: 参照 Celemajer 方法进行。患者仰卧, 右上肢外展 15° 掌心向上, 测定静息状态下肱动脉内径基础值 D_0 , 测定后进行反应性充血试验: 将血压计袖带缚于前臂, 充气加压至 300 mm Hg, 持续 4 min 后放气, 放气后 60 ~ 90 s 内测肱动脉内径 D_1 。整个测量过程中, 探头始终处于固定位置。血管内径测量每次均取同一位置, 反应性肱动脉内径变化率 (EDD%) = $(D_1 - D_0) / D_1 \times 100\%$ 。

1.3 统计学分析 所有数据的统计学分析采用 SPSS17.0 软件包进行。符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 正态分布连续变量多组数据组间比较采用单因素方差分析, 多组间均数两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料组间比较采用 2×2 格表 χ^2 检验或 $2 \times n$ 格表趋势 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关分析; 采用线性回归模型估计计量数值之间的线性关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 与健康对照组女性相比, 绝经后高血压各组在吸烟构成比、年龄、BMI、TG、HDL-C、HbA1c 及 Cr 水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。而血压 (SBP、DBP、MAP)、TC 及 LDL-C 水平在对照组、杓型组、超杓型组、非杓型组及反杓型组间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 各组雌二醇 (E_2)、IMT、EDD% 比较 绝经后高

血压各组的 E_2 水平明显低于对照组 (P 均 < 0.05); 与杓型组相比, 非杓型组及反杓型组的 E_2 水平下降明显 (P 均 < 0.05)。与对照组相比, 绝经后高血压各组的 IMT 明显增厚, EDD% 数值明显下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)。其中与杓型组相比, 非杓型组及反杓型组 IMT 明显增厚, EDD% 数值下降 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 影响血管内皮功能的相关性分析 超声测量是对动脉硬化进行临床检测的有效方法, 检测方法无创、重复性、精确度好。IMT 是评估颈动脉粥样硬化的有效方法。EDD% 是血管内皮舒张功能异常的敏感指标。本研究以 IMT 及 EDD% 作为评估血管内皮功能的有效临床指标, 评估与常规生化指标、血压水平、雌激素水平的相关性。结果显示 IMT 的水平与 MAP 及 TC 呈正相关, 与 E_2 呈负相关 (P 均 < 0.01); EDD% 水平与 MAP、TC 及 LDL-C 呈负相关, 与 E_2 呈正相关 ($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响血管内皮功能的多元线性回归分析 分别以 IMT 及 EDD% 作为因变量, 以年龄、BMI、血脂各指标水平、HbA1c、Cr、 E_2 水平等为自变量进行多元线性回归分析。如表 4 所示, 以 IMT 为因变量时, 采用回归分析, 剩余 3 个相关变量在方程内, 由标准回归系数可见, 3 个自变量对因变量 (IMT) 的影响从大到小依次为: E_2 、MAP、Cr。一般回归方程为: $IMT = 0.384 - 0.015 E_2 + 0.007 MAP - 0.002Cr$ 。如表 5 所示, 以 EDD% 为因变量时, 经回归分析后, 剩余 3 个自变量纳入方程, 由标准回归系数可见, 3 个自变量对因变量 (EDD%) 的影响从大到小依次为: TC、 E_2 、MAP。一般回归方程为: $EDD\% = 0.640 - 0.018TC + 0.012 E_2 - 0.004 MAP$ 。因此对本实验的研究对象而言, 以 IMT 及 EDD% 作为评估内皮功能的有效临床可检测指标, 低 E_2 及高 MAP 水平是影响绝经后高血压患者内皮功能的危险因素 (P 均 < 0.01)。

表 1 各组一般情况资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=38$)	杓型组 ($n=42$)	超杓型组 ($n=35$)	非杓型组 ($n=47$)	反杓型组 ($n=45$)	P 值
吸烟 [例 (%)]	2(5.3)	3(7.1)	4(11.4)	4(8.5)	2(4.4)	0.778
年龄 (岁)	56.0 ± 6.0	57.6 ± 6.7	56.9 ± 6.8	55.4 ± 5.4	57.6 ± 5.1	0.337
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 1.3	22.6 ± 1.2	22.7 ± 1.4	22.4 ± 1.5	22.7 ± 1.3	0.288
SBP (mmHg)	116.7 ± 6.2	154.6 ± 9.6	156.5 ± 10.8	155.9 ± 7.1	158.2 ± 10.2	0.000
DBP (mmHg)	66.5 ± 8.2	69.8 ± 9.2	80.3 ± 7.2	72.4 ± 10.0	77.2 ± 7.5	0.000
MAP (mmHg)	83.2 ± 6.2	98.1 ± 6.9	105.6 ± 6.2	100.2 ± 7.5	104.2 ± 6.5	0.000
TG (mmol/L)	1.5 ± 0.7	1.6 ± 1.0	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.9	1.7 ± 0.9	0.764
TC (mmol/L)	4.4 ± 1.0	5.6 ± 1.0	6.0 ± 1.1	5.7 ± 1.1	5.6 ± 1.1	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.211
LDL-C (mmol/L)	2.9 ± 0.8	3.5 ± 0.9	3.4 ± 0.6	3.6 ± 0.8	3.3 ± 0.9	0.004
HbA1c (%)	5.3 ± 1.5	5.3 ± 0.8	4.8 ± 0.7	4.9 ± 0.8	5.2 ± 1.0	0.207
Cr (μmol/L)	84.1 ± 13.9	86.7 ± 15.1	87.5 ± 11.5	84.7 ± 14.0	82.5 ± 13.4	0.491

表 2 各组 E₂、IMT、EDD% 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n = 38)	构型组 (n = 42)	超构型组 (n = 35)	非构型组 (n = 47)	反构型组 (n = 45)	P 值
E ₂ (pg/ml)	19.40 ± 4.60	12.00 ± 2.90 [#]	11.20 ± 3.60 [#]	8.80 ± 3.30 ^{**}	8.20 ± 3.50 ^{**}	0.000
IMT (mm)	0.46 ± 0.10	0.64 ± 0.14 [#]	0.76 ± 0.12 [○]	0.90 ± 0.11 ^{○*}	1.00 ± 0.16 ^{○*}	0.000
D ₀ (mm)	3.92 ± 0.30	3.86 ± 0.28	3.80 ± 0.23	3.81 ± 0.23	3.81 ± 0.20	0.180
D ₁ (mm)	5.74 ± 0.25	4.74 ± 0.25	4.59 ± 0.20	4.26 ± 0.28	4.24 ± 0.26	0.000
EDD%	47.13 ± 13.06	23.02 ± 6.61 [○]	21.02 ± 6.56 [○]	11.74 ± 3.45 ^{○*}	11.24 ± 3.54 ^{○*}	0.000

注:与对照组比较,[#]P < 0.05,[○]P < 0.01;与构型组相比,^{*}P < 0.05。

表 3 内皮功能与 MAP、E₂、TC 及 LDL-C 之间的相关性

因素	IMT		EDD%	
	t 值	P 值	t 值	P 值
MAP (mm Hg)	0.540	0.000	-0.558	0.000
E ₂ (pg/ml)	-0.556	0.000	0.615	0.000
TC (mmol/L)	0.278	0.000	-0.361	0.000
LDL-C (mmol/L)	0.131	0.060	-0.166	0.017

表 4 IMT 为因变量的多元线性回归分析

因素	B	标准误	标准回归系数	t 值	P 值	95% CI. for B	
						Lower	Upper
常量	0.384	0.210		1.824	0.070	-0.031	0.799
E ₂ (pg/ml)	-0.015	0.003	-0.363	-5.487	0.000	-0.021	-0.010
MAP (mm Hg)	0.007	0.002	0.314	4.555	0.000	0.004	0.010
Cr (μmol/L)	-0.002	0.001	-0.137	-2.514	0.013	-0.004	0.000

表 5 EDD% 为因变量的多元线性回归分析

因素	B	标准误	标准回归系数	t 值	P 值	95% CI. for B	
						Lower	Upper
常量	0.640	0.127		5.042	0.000	0.390	0.890
TC (mmol/L)	-0.018	0.007	-0.140	-2.466	0.015	-0.032	-0.004
E ₂ (pg/ml)	0.012	0.002	0.429	6.839	0.000	0.008	0.015
MAP (mm Hg)	-0.004	0.001	-0.279	-4.283	0.000	-0.006	-0.002

3 讨论

绝经后高血压是指女性在生理性绝经 1 年以后出现的血压升高。女性因其生理的特殊性,患高血压后在某些方面存在着与男性患者不同的特点。女性绝经后由于激素水平及其他各方面的影响,常伴有肥胖、血脂异常、糖代谢异常及胰岛素水平增高等,而且 80% 存在交感神经兴奋性增高等表现。与男性相比,女性高血压的患病率在 35 ~ 44 年龄段显著低于男性,而后随着年龄的增大患病率逐渐高于男性。在 > 75 岁的人群中,女性高血压的发病率为 51%,而男性为 42%^[6]。绝经后妇女的血压升高具有 24 h 内保持长时间高血压水平的特征。对绝经后高血压的临床研究发现,与白天相比,夜间血压变化减弱,血压呈非构型变,提示绝经后妇女的血压升高存在潜在的结构及功能特殊性^[7]。本实验结果显示,在血压水平无明显差异时,与构型组相比,非构型组及反构型组的雌激素水平下降差异有统计学意义,由此说明雌激素水平的下降与血压的昼夜节律有关。异常血压昼夜

节律包括非构型、反构型及超构型等,越来越多的研究显示^[8],人体血压的昼夜节律具有重要临床意义,夜间收缩压水平较日间血压水平更能准确预测心血管终点事件的发生,并且夜间与日间收缩压比值越高,发生心血管事件的危险性就越大,且这种相关性独立于血压的平均水平之外^[9]。交感与副交感神经系统的平衡状态^[10]是影响血压昼夜节律变化的重要因素之一。雌激素的重要活性代谢产物是儿茶酚胺,雌激素对儿茶酚胺氧位甲基转移酶的竞争性抑制作用能增强儿茶酚胺的活性,参与神经内分泌调节,从而对血压产生影响^[11]。然而绝经后女性雌激素的减少,自主神经功能的调节能力受限,加速了高血压的进展。

长期的高血压病程中,各级动脉的病理改变为血管结构重塑和肥厚,这种改变所致的动脉粥样硬化最终导致了靶器官的损害。IMT 是观察全身动脉粥样硬化的窗口,EDD% 是评估外周血管内皮功能的可靠指标,通过采用超声多普勒的方法测定上述指标,进一步研究绝经后女性雌激素的水平下降是否与内皮功能紊乱所致的动脉硬化相关。以年龄、BMI、血脂各水平、HbA1c、肌酐、雌激素水平等作为自变量进行多元线性回归分析,结果表明对本实验的研究对象而言,以 IMT 及 EDD% 作为评估内皮功能的有效临床可检测指标,雌激素水平及血压水平是影响绝经后高血压患者内皮功能的危险因素。既往研究显示,雌激素能对抗动脉粥样硬化,其机制可能与下列因素有关^[12]:(1) 雌激素通过调节脂蛋白抑制动脉粥样硬化的发展,它可使 HDL-C 升高,LDL-C 降低。老年女性雌激素水平的降低,导致 LDL-C 降解受到抑制,使 LDL-C 运送到动脉壁的 TC 增加;同时 HDL-C 生成减少,使 HDL-C 从动脉壁清除、沉积 TC 的能力降低,最终引起动脉粥样硬化,使血压变异性增加。本研究的结果可见,以 IMT 作为评价全身动脉硬化的有效观察指标,IMT 的厚度与 E₂ 呈负相关,与 TC 呈正相关,与雌激素导致动脉硬化的机制相符合。(2) 雌激素还可能通过改变机体内血管内皮的生理特性和动脉壁结构而保护动脉,阻止动脉硬化的发生。雌激素

可作用于血管壁,刺激血管内皮细胞产生和释放一氧化氮等血管活性物质。抑制血管壁平滑肌细胞的增殖和迁移,在保护心脑血管中起关键作用。Celermajer 等^[13]于 1992 年详细描述了采用高分辨率探头检测内皮依赖血管舒张功能(肱动脉血流介导),血管在正常情况下会受到来自血流增加产生的切应力以及内皮依赖性兴奋剂所产生刺激的影响,内皮细胞在此情况下产生和释放一氧化氮从而介导血管扩张。因此以 EDD% 作为评估内皮功能失调的指标,本研究结果显示与正常健康人群相比,绝经后高血压患者 EDD% 明显下降,且 EDD% 水平与 E_2 呈正相关,即雌激素水平下降导致内皮功能紊乱,加速动脉硬化的发生发展。

综上所述,女性绝经后雌激素水平下降是导致血压昼夜节律异常及内皮功能紊乱的危险因素。目前人们对于雌激素替代治疗的利弊有了更客观的了解,年龄 > 60 岁或绝经后时间 > 10 年的女性未能因激素治疗获益,但年龄 < 60 岁或绝经后时间 < 10 年的女性其冠心病风险却有降低趋势^[14]。本研究为横断面研究,且研究样本量较少,具有一定的局限性。对绝经早期的女性进行雌激素替代治疗是否能降低血压的昼夜节律波动及有效改善血管内皮功能尚有待进行进一步的前瞻性研究。

参考文献

- [1] Wiinberg N, Høegholm A, Christensen HR, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender[J]. *Am J Hypertens*, 1995, 8(10): 978 - 986.
- [2] Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study[J]. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1393 - 1399.
- [3] Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(10): 1491 - 1504.
- [4] Marie-Bilkan C, Gilbert EL, Ryan MJ. Impact of ovarian function on cardiovascular health in women: focus on hypertension[J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 131 - 139.
- [5] 苏定冯. 血压变异性与高血压的治疗[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 863 - 865.
- [6] Li YF, Cao J, Fan L, et al. Prevalence of isolated systolic hypertension and analysis on its relative factors in 1002 cases over 80 years old in retirement centers for army officers[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2006, 119(17): 1473 - 1476.
- [7] Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause[J]. *Hypertension*, 1998, 32(4): 764 - 769.
- [8] Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in hypertensive individuals[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2006, 22(2): 157 - 165.
- [9] 徐燕, 王梦琳, 高旭光. 原发性高血压患者血压变异性与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(11): 1206 - 1209.
- [10] Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006, 8(3): 199 - 204.
- [11] 程泽能, 周宏灏. 雌激素的代谢机制及其与疾病的相关性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2000, 16(4): 304 - 308.
- [12] 李志超, 宁显忠, 胥向红, 等. 女性绝经后血清雌激素水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *广东医学*, 2010, 31(23): 3110 - 3111.
- [13] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111 - 1115.
- [14] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2012, 19(3): 257 - 271.

收稿日期: 2016-04-08 修回日期: 2016-05-13 编辑: 周永彬