

围绝经期女性雌激素水平与“血瘀”相关性的研究

眭承志^{1*} 崔尊建^{1,2} 甘卫冬¹ 陈舒强¹ 樊孝俊¹ 林振原¹ 陈祺¹

1. 厦门大学附属第一医院, 厦门 361003
2. 厦门市莲前社区卫生服务中心, 厦门 363103

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 07-0859-05

摘要: 目的 探讨围绝经期女性雌激素水平与“血瘀”的关联性。方法 132例符合纳入标准的围绝经期女性按年龄每5岁为一组,分为4组,分别检测雌二醇(E₂)、血液流变学指标,并对其进行“血瘀”量化评分、甲襞微循环评分,相关数据采用多元回归等统计学进行分析。结果 围绝经期女性随年龄递增雌激素水平变化与血瘀量化评分、甲襞微循环评分存在显著的负相关($P < 0.01$);与全血粘度、红细胞刚性指数等存在显著负相关($P < 0.01$),与全血还原粘度存在负相关($P < 0.05$),与红细胞电泳时间存在显著正相关($P < 0.01$)。结论 围绝经期女性雌激素水平与“血瘀”表达呈负相关,围绝经期女性雌激素水平的变化是导致其血瘀证的重要因素之一。

关键词: 围绝经期;雌激素;血瘀;相关性分析

The study of correlation between estrogen level and blood stasis in the perimenopausal women

SUI Chengzhi¹, CUI Zunjian^{1,2}, GAN Weidong¹, CHEN Shuqiang¹, FAN Xiaojun¹, LIN Zhenyuan¹, CHEN Qi¹

1. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003
2. Lianqian Community Health Center of Xiamen, Xiamen 363103, China

Corresponding author: SUI Chengzhi, Email: sczxm9@126.com

Abstract: Objective To discuss the correlation between estrogen level and blood stasis in perimenopausal women. **Methods** One hundred and thirty-two perimenopausal women who met the inclusion criteria were divided into 4 groups by every five years of age. Estradiol and hemorheology were detected. The quantitative stasis score, microcirculation score, and the relevant data were analyzed using multivariate regression analysis. **Results** Estrogen level was negatively correlated with blood stasis quantitative score and with microcirculation score with the age increase in perimenopausal women. It was also negatively correlated with whole blood viscosity, with erythrocyte rigidity index, and erythrocyte electrophoresis time ($P < 0.01$). **Conclusion** Estrogen level was negatively correlated with the expression of blood stasis in perimenopausal women. The change of estrogen level in perimenopausal women is one of the important factors leading to blood stasis syndrome.

Key words: Perimenopause; Estrogen; Blood stasis; Correlation analysis

女性40岁以后体内生殖激素水平出现相应的改变,导致月经不规律,直至停经,这段时间称为围绝经期,往往历时10年至20年。中医认为女子以血为用,而女子特殊的生理过程往往伤气耗血,至绝经后肾气衰而天癸尽,往往表现为气血不足,气虚不能推动血行,血虚不能营养全身经络脏腑,导致脉道枯萎,血行迟缓,血液淤积与体内,出现“血瘀”病变。由此我们推断,雌激素减少是围绝经期女性“血瘀证”发病的原因之一,“血瘀”的严重程度与雌

激素有关。

本研究通过检测围绝经期女性不同阶段雌激素水平,并对其进行“血瘀”客观评价,运用多元回归等统计学分析,探讨围绝经期女性雌激素水平与“血瘀”的关联性,从而为绝经后骨质疏松症的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象选择

1.1.1 诊断标准:参照全国高等学校教材《妇产科学》^[1]。①年龄40~55周岁的妇女;②月经紊乱3个月以上或已绝经1年以内者;③出现不同程度的

基金项目:福建省医学创新课题(2012-CXB-26)

* 通讯作者: 眭承志, Email: sczxm9@126.com

血管舒缩症状者(如潮热、汗出等)。

1.1.2 剔除标准:①排除因服用雌激素类药物或者妇科疾病及相关手术等因素影响雌激素水平者;②排除心血管疾病等影响血液循环和血液流变学者;③排除患有精神疾患,老年痴呆,神经官能症等不能配合者;④年龄大于60岁和小于41岁者排除;⑤资料不全者。

1.1.3 研究对象:2012年1月-2012年12月于医院体检中心,符合以上诊断标准和排除标准的围绝

经期女性132例,年龄最大60岁,最小41岁,平均年龄 49.18 ± 5.66 岁,按照年龄每5岁为一组,分为4组,A组(41~45岁,平均年龄 42.19 ± 1.53 岁)、B组(46~50岁,平均年龄 48.29 ± 1.32 岁)、C组(51~55岁,平均年龄 53.18 ± 1.63 岁)、D组(56~60岁,平均年龄 57.35 ± 1.39 岁)。A、B、C、D组四组受试者身高、体重、体重身高指数(BMI)无显著性差异($P > 0.05$),具备可比性,见表1。

表1 各年龄组受试者例数、身高、体重、BMI比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of number of subjects, height, weight, and BMI between each age group ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 Groups | 例数 The number of cases | 体重(kg) body weight(kg) | 身高(cm) height(cm) | BMI(kg/m ²) |
|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| A | 36 | 56.97 ± 6.14 | 157.31 ± 4.17 | 23.08 ± 2.66 |
| B | 51 | 58.90 ± 7.84 | 158.84 ± 4.64 | 23.35 ± 3.00 |
| C | 17 | 56.23 ± 6.27 | 159.18 ± 4.46 | 22.19 ± 2.30 |
| D | 28 | 58.93 ± 6.64 | 157.43 ± 5.33 | 23.83 ± 2.88 |

注:四组一般临床资料(体重、身高、体重身高指数)相比较, $P > 0.05$,无差异

Note: No difference was found among the four general groups in the clinical data (weight, height, weight and height index), $P > 0.05$

1.2 方法

1.2.1 雌二醇(E₂)检测:采用电化学发光法,所有受试对象均空腹12h以上,于次日晨10时前取肘静脉血6ml,采血后存放保存在4~5℃以下送检。

1.2.2 血液流变检测:所有受试对象均空腹12h以上,于次日晨10时之前取肘静脉血6ml立刻送检。检测指标主要包括全血高切粘度、全血中切粘度、全血低切粘度、全血高切还原粘度、全血中切还原粘度、全血低切还原粘度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、红细胞电泳时间、红细胞刚性指数10项指标。

1.2.3 甲襞微循环的检测:参照田牛^[2]提出的甲襞微循环综合定量评价方法进行评分,受检者取坐位,选无名指,室温15~25℃条件下检测甲襞微循环的形态、血液流态、袢周状态等共16项指标,并用计算机加权平分。

1.2.4 血瘀量化评分标准:(1)症状采用六点行为评分法^[3]:6级(5分):剧烈疼痛,卧床才能缓解;5级(4分):疼痛,无法忽视,所有日常活动都受影响,但能完成基本生理需求,如进食和排便等;4级(3分):有疼痛,无法忽视,干扰注意力;3级(2分):有疼痛,无法忽视,不干扰正常生活;2级(1分):有疼痛但可被轻易忽视;1级(0分):无疼痛。

(2)按周丕琪^[4]所介绍的方法对体征评定:3

分:轻压有疼痛,且退缩;2分:重压有疼痛,且退缩;1分:重压有疼痛,不退缩;0分:重压无疼痛。

(3)舌象分舌质、舌苔、舌下脉络,其评分标准:舌质淡红(0分),舌质紫暗/瘀斑(1分);舌苔薄白(0分),舌苔暗(1分);舌下脉络正常(0分),舌下脉络瘀曲/怒张(1分);脉象评分:和缓有力(0分),脉涩/结/代(2分)。

(4)其他:①血管异常:人体各部位的静脉曲张,毛细血管扩张以及唇和肢端紫绀(2分);②出血后引起的瘀血、黑粪、皮下瘀斑等(2分);③面部、唇、牙龈及眼周紫黑(2分)。

以上各项根据患者临床表现记分,各项分数相加得到总分即为该患者的“血瘀”临床表现综合评分,该分数由低到高代表血瘀的严重程度,正常者低于2分,最高分数为19分。

1.3 统计方法

所有数据均采用spss16.0 for windows软件包进行统计分析,具体方法为:资料如符合正态分布,所有数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)统计,采用方差分析,相关性分析用Pearson分析,资料如不符合正态分布,所有数据采用中位数(最小值、最大值)统计,采用非参数检验(秩和检验),相关性分析用Spearman分析,显著性检验水准以 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义,存在差异,具有可比性和相关性。

2 结果

2.1 四组血瘀量化评分、甲襞微循环、E₂ 浓度

围绝经期女性 E₂ 的浓度在 46 ~ 50 岁可能有波

动性升高外,随着年龄的增长表现为减低趋势 ($P < 0.01$)。同时,随着年龄增长,围绝经期女性的血瘀量化评分 ($P < 0.01$) 和甲襞微循环评分 ($P < 0.01$) 呈增高趋势,见表 2。

表 2 各组血瘀量化评分、甲襞微循环、E₂ 浓度

Table 2 Stasis quantitative score, nail fold microcirculation, and E₂ concentration in each group

| 组别 Groups | 血瘀量化评分 [●] Stasis quantitative score | 甲襞微循环评分 [●] Microcirculation Rating | E ₂ (pg/ml) [◆] |
|--------------|--|---|-------------------------------------|
| A | 5.83 ± 2.33 | 0.60 ± 0.19 | 56.28 (12.68, 522.57) |
| B | 7.69 ± 3.08 [▲] | 1.35 ± 0.40 [▲] | 84.69 (11.80, 716.51) [▲] |
| C | 9.05 ± 2.08 [▲] | 2.74 ± 0.54 [▲] | 23.91 (11.80, 152.26) [▲] |
| D | 9.54 ± 1.86 [▲] | 4.72 ± 0.74 [▲] | 17.11 (10.65, 086.54) [▲] |

注: [●]数据符合正态分布,采用方差分析; [◆]样本数据不符合正态分布,采用中位数(最小值、最大值)统计,采用秩和检验,依次高年龄段与低年龄段相比 [▲] $P < 0.01$, ^{▲▲} $P < 0.05$

Note: [●] data with normal distribution, using analysis of variance; [◆] sample data is not normally distributed, using median (min, max) statistics, Wilcoxon test, followed by comparison between the high age and the low age [▲] $P < 0.01$, ^{▲▲} $P < 0.05$

2.2 四组血液流变学

围绝经期女性随年龄递增血液流变学呈现不同程度变化,其中全血粘度、全血还原粘度等随着年龄

的增长总体表现为增高趋势;红细胞电泳时间在 55 岁前随着年龄增长呈延长趋势 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 血液流变学在各组中的分布 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Hemorheological distribution in each group ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 item | A | B | C | D |
|--|--------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 全血高切粘度 High shear whole blood viscosity | 3.71 ± 0.42 | 3.78 ± 0.44 | 3.94 ± 0.43 | 4.20 ± 0.19 [▲] |
| 全血低切粘度 Low shear whole blood viscosity | 7.63 ± 0.73 | 6.83 ± 0.93 | 8.37 ± 0.76 [▲] | 7.59 ± 1.10 |
| 全血中切粘度 Whole blood shear viscosity | 4.27 ± 0.36 | 4.10 ± 0.39 | 4.51 ± 0.35 ^{▲▲} | 4.87 ± 0.32 ^{▲▲} |
| 全血高切还原粘度 High shear whole blood viscosity reduction | 6.02 ± 0.76 | 7.05 ± 2.32 [▲] | 5.47 ± 0.49 | 7.86 ± 1.24 [▲] |
| 全血低切还原粘度 Low shear whole blood viscosity reduction | 15.40 ± 1.10 | 15.71 ± 2.59 ^{▲▲} | 17.12 ± 1.94 [▲] | 17.57 ± 2.20 ^{▲▲} |
| 全血中切还原粘度 Whole blood reduced viscosity shear | 7.21 ± 0.56 | 8.36 ± 2.14 [▲] | 7.26 ± 0.30 | 9.12 ± 1.74 [▲] |
| 红细胞聚集指数 Erythrocyte aggregation index | 2.00 ± 0.17 | 1.96 ± 0.21 | 2.43 ± 0.47 ^{▲▲} | 1.89 ± 0.09 |
| 红细胞变形指数 Erythrocyte deformation index | 0.82 ± 0.08 | 0.84 ± 0.08 | 0.78 ± 0.02 | 0.88 ± 0.07 [▲] |
| 红细胞电泳时间 RBC electrophoresis time | 5.17 ± 0.62 | 5.53 ± 0.48 ^{▲▲} | 5.90 ± 0.82 ^{▲▲} | 4.69 ± 0.30 |
| 红细胞刚性指数 Erythrocyte rigidity index | 4.32 ± 1.10 | 4.03 ± 0.71 | 3.77 ± 0.18 | 5.34 ± 0.70 [▲] |

注:数据符合正态分布,采用方差分析

Note: The data were consistent with a normal distribution, using analysis of variance

2.3 雌二醇浓度水平 (E_2) 与血瘀量化评分、甲襞微循环的相关系数 (r_s)

围绝经期女性随年龄递增雌激素水平变化与血瘀量化评分、甲襞微循环评分存在显著的负相关 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 E_2 与血瘀量化评分、甲襞微循环评分的相关系数 (r_s)

Table 4 The correlation coefficients of E_2 and blood stasis quantitative score, nail fold microcirculation score (r_s)

| 入选因素 Selected Factors | r_s | P 值 P value |
|-------------------------------------|--------|----------------|
| 血瘀量化评分 Stasis quantitative score | -0.259 | 0.003 |
| 甲襞微循环评分 Microcirculation Rating | -0.424 | 0.000 |

注: E_2 分布不符合正态分布, 相关性分析采用 Spearman 分析

Note: E_2 distribution did not fit a normal distribution, and Spearman analysis was used for correlation analysis

2.4 雌二醇浓度水平 (E_2) 与血液流变学相关系数 (r_s)

围绝经期女性随年龄递增雌激素水平变化与全血粘度、红细胞刚性指数等存在显著负相关 ($P < 0.01$), 与全血还原粘度存在负相关 ($P < 0.05$), 与红细胞电泳时间存在显著正相关 ($P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

血瘀即血液流行不畅或停滞不行, 壅遏于经脉内或血行脉外, 不能及时消散和排出体外, 而淤积于脏腑、膜原、经脉、肌腠之中^[5]。本课题通过血瘀量化评分观察发现, 40 岁以后女性多伴有面色黯淡, 口唇紫暗, 舌下静脉曲张, 舌质紫暗胖大, 月经不规律及月经紫暗有血块, 容易脱发, 全身多处酸痛, 皮肤干燥、粗糙、瘙痒, 皮下淤青, 浅表静脉曲张等血瘀证表现, 存在着“血瘀”的病理变化, 并且血瘀的程度与绝经年限有一定的相关性。

现代研究认为血瘀的病理基础为微循环障碍、血液流变学改变和凝血功能障碍^[6]。围绝经期女性随着年龄增长, 卵巢功能逐渐衰退, 雌激素分泌相应减少, 进而影响其内分泌代谢。雌激素通过广泛分布在人体的各个系统和组织当中的雌激素受体从宏观方面(人体脂类物质的摄取)、细胞水平(肝细胞、脂肪细胞、内皮细胞)以及脂肪细胞瘦素 mRNA 表达等多个途径调节甘油三酯等脂类物质代谢影响血液流变。甘油三酯等脂类物质在血液中聚集, 与

表 5 E_2 与血液流变学的相关系数 (r_s)

Table 5 The coefficient between E_2 and hemorheology (r_s)

| 入选因素 Selected Factors | r_s | P 值 P value |
|--|--------|----------------|
| 全血高切粘度 High shear whole blood viscosity | -0.335 | 0.000 |
| 全血低切粘度 Low shear whole blood viscosity | -0.237 | 0.006 |
| 全血中切粘度 Whole blood shear viscosity | -0.409 | 0.000 |
| 全血高切还原粘度 High shear whole blood viscosity reduction | -0.207 | 0.018 |
| 全血低切还原粘度 Low shear whole blood viscosity reduction | -0.300 | 0.001 |
| 全血中切还原粘度 Whole blood reduced viscosity shear | -0.200 | 0.022 |
| 红细胞聚集指数 Erythrocyte aggregation index | -0.004 | 0.966 |
| 红细胞变形指数 Erythrocyte deformation index | -0.005 | 0.955 |
| 红细胞电泳时间 RBC electrophoresis time | 0.282 | 0.001 |
| 红细胞刚性指数 Erythrocyte rigidity index | -0.238 | 0.006 |

注: E_2 分布不符合正态分布, 相关性分析采用 Spearman 分析

Note: E_2 distribution did not fit a normal distribution, and Spearman analysis was used for correlation analysis

血液和血管细胞紧密结合, 导致红细胞的渗透性和变形性降低, 增加红细胞的刚性, 红细胞不能顺利通过微细毛细血管, 红细胞聚集性增加, 血液黏度增加, 减缓血流速度^[7], 同时血液黏度增加, 血液黏滞会导致血流的阻力增大, 造成血管壁及周围组织缺血缺氧, 血管壁出现破损, 刺激血小板聚集, 形成微血栓, 加重血液淤积程度; 血管壁破损导致炎症因子聚集, 脂类物质聚集在血管壁上, 形成粥样斑块, 堵塞血管, 减缓血流速度。高脂血症导致内皮细胞氧自由基产生增多、氧化应激反应增强、白细胞黏附和迁移增多, 对脂质介质(如血小板活化因子)、细胞因子(如肿瘤坏死因子)和缺血/再灌注等炎性刺激的反应增强^[8], 导致白细胞等炎症因子聚集于血管内皮, 形成微血栓。通过多元回归统计学分析, 我们发现围绝经期同一年龄段随着雌激素水平的改变, 血液流变各指标值相应改变, 并且与雌激素水平呈明显的负相关, 其中相关系数最大者为红细胞电泳时间、红细胞刚性指数和全血粘度; 对甲襞微循环观察发现, 随着年龄的增长, 甲襞微血管中的白色微血栓越密集, 红细胞聚集程度越高, 血流速度越缓, 皮

下渗血出血量大,毛细血管分支数量越多,管径越细;而同一年龄段随着雌激素水平的降低,表现出与上述相同的趋势。

【参 考 文 献】

[1] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2003:349-350.
Le Jie. Obstetrics and Gynecology [M]. 6 edition. Beijing: People's Medical Publishing House,2003:349-350.

[2] 田牛. 实用临床微循环学[M]. 北京:军事科学出版社,1989:28-31.
Tian Niu. Applied Clinical Microcirculation [M]. Beijing: Military Science Press,1989:28-31.

[3] 王宁华. 疼痛定量评定的进展[J]. 中国临床康复,2002,6(18):2738-2739.
Wang Ling-hua. Quantitative assessment of progress in pain [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2002, 6 (18): 2738-2739.

[4] 周丕琪,沈霖,杜靖远,等. 绝经后骨质疏松症与血清 IL-6, TNF- α 浓度关系的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2001,7(1):1-3.
Zhou Pei-qi, Shen Lin, Du Jing-yuan, et al. Postmenopausal osteoporosis and serum IL - 6, TNF- α concentrations of clinical

research relations [J]. Chinese Journal of Bone osteoporosis, 2001,7(1):1-3.

[5] 吴大梅,冯麟,杨爱国,等. 从五脏病机浅谈血瘀证的形成[J]. 贵阳中医院学报,2006,28(3):6-7.
Wu Da-mei, Feng Lin, Yang Ai-guo, et al. Heart disease from five machines of forming blood stasis syndrome [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine Hospital of Guiyang,2006,28(3):6-7.

[6] 范燕妮,胥承志. 老年性骨质疏松血瘀病机的微观分子生物学论证[J]. 中医骨伤,2010,10(6):7-8.
Fan Yan-ni, Sui Cheng-zhi. Microscopic molecular biology demonstrate senile osteoporosis Pathogenesis of Blood [J]. Orthopedics, 2010, 10 (6): 7-8.

[7] 董银卯,刘文婷,何聪芬. 面部毛细血管扩张生物学机理研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2010,20(2):16-18.
Dong Yin-mao, Liu Wen-ting, He Chong-fen. Advances in Biological Mechanism of facial telangiectasia [J]. Chinese Medicine, 2010, 20 (2): 16-18.

[8] 亚白柳,李林. 高脂血症与微循环功能障碍研究进展[J]. 医学综述,2011,17(20):3041-3043.
Ya Bai-liu, Li Lin. Hyperlipidemia and microcirculation dysfunction Progress [J]. Medical Review, 2011, 17 (20): 3041-3043.

(收稿日期: 2015 - 12-08)

(上接第 847 页)

[8] Fink H A, Ewing S K, Ensrud K E, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. J clin Endocrinol meTab. 2006,91(10):3908-3915

[9] Carani C, Qin K, Simoni M, et al. Effect of testosterone and estradiol in man with aromatase deficiency; Brief report. N Engl J Med, 1997, 337:91-95.

[10] 王俊玲,黄思敏,梁启瑶,等. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用,中国骨质疏松杂志. 2015,21(6):729-732.
Wang Junling, Huang Simin, Liang Qiyao, et al. The source of estrogen and its effect on bone metabolism. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21 (6): 729-732.

[11] 冯樱樱,钟远. 老年男性性激素水平与骨密度的相关性. 中国老年学杂志. 2013,33(14):3349-50.

Feng Yingying, Zhong Yuan. Relationship of bone mineral density and hormone in elderly men. Chinese Journal of Gerontology: 2013, 33 (14): 3349-50.

[12] Pietschmann P, Kudldcek S, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. Eur J Clin Invest, 2001, 31(4):444-451.

[13] Kaufman J M. Role of sex steroids in the regulation of bone metabolism in the adult skeleton. Ann Eudocrinol. 2006, 67 (2): 119-22.

[14] Sosa M, Lainez P, Arbelo A, et al. The effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture. Rheumatology (Oxford), 2009, 39 (11): 1263-1268.

(收稿日期: 2016-04-22)