

# 更年期後女性的荷爾蒙補充療法 對於心血管系統之作用

林茂欣 陳明豐

台灣大學醫學院附設醫院 心臟內科

## 摘 要

冠狀動脈性心臟病（簡稱冠心病）為女性死亡的最重要原因之一，尤其是更年期後之女性。臨床上，女性罹患冠心病的可能性常被低估，發病後的正確診斷率也偏低，一旦急性心肌梗塞發作後，六個月內再住院率及總死亡率也都比男性高。早期流行病學上的觀察就發現，更年期前且仍保有正常卵巢的女性，和同年齡層男性相比，罹患冠心病的比率明顯低了許多。然而，更年期後女性罹病的風險，卻一下子大幅提升。而造成這種女性更年期前的心臟保護現象，一般都認為導因於內生性雌激素（endogenous estrogen）。在這之後的許多觀察性研究則發現，更年期後婦女的荷爾蒙補充療法（HRT, hormone replacement therapy or ERT, estrogen replacement therapy），具有降低罹患冠心病風險的效果。一時之間，國際上的知名醫學機構，都建議使用荷爾蒙補充療法，來降低更年期後婦女罹患冠心病之風險。但令人訝異的是，最近國際間進行的數項大型、隨機性臨床實驗，其結論卻迥異於之前的觀察性研究。本文將以女性之冠心病為出發點，回顧過去觀察性研究及生物研究對雌激素作用在心血管系統之探討，並介紹最新臨床研究之重大結論，且藉由深入了解前後研究之差異點，尋找未來著力的方向，如不同的荷爾蒙製劑及劑量之效果，荷爾蒙使用之最佳時機..等。一項試圖取代雌激素的新進展，選擇性雌激素接受器的調節體（selective estrogen-receptor modulators, SERMs）的發明，會在不同組織器官的雌激素接受器上，選擇性地給予促進（agonist）或拮抗（antagonist）的作用，希望能具有雌激素的正面功效，又能避免其副作用，但其是否具有心血管的保護作用，仍尚未有結論。

關鍵詞：冠狀動脈心臟病（Coronary artery disease）  
荷爾蒙補充療法（Hormone replacement therapy）  
女性（Woman）

## 女性與冠狀動脈心臟病

在美國和許多先進國家，心臟血管疾病始終是危害婦女健康，甚至造成死亡的重要原因，尤其是停經後的婦女。而在台灣，婦女每年十大死亡原因中，心臟血管疾病也一直是排行在前的隱形殺手。根據統計，美國婦女平均每兩個人就有一人

最終會死於心臟血管疾病或腦中風，但死於乳癌者，平均二十五人中才有一人 1。因此，無論是醫藥界或是衛生主管機關，都應當在女性的心臟血管疾病此一議題上，投與更多的關注。

女性罹患冠心症的臨床表現及特徵迥異於男性；根據知名的 **The Framingham Study**，女性在未罹患冠心症前曾抱怨過胸痛的比例遠高於男性，而這類病患卻鮮少演變成心肌梗塞 2；同時，女性診斷為 X 徵候群（有典型的運動後心絞痛，且運動心電圖呈陽性反應，但冠狀動脈血管攝影為正常）的比率也較高 3。女性在接受運動心電圖檢查以偵測冠心症時，其敏感度及特異性均低於男性 4。而鉅 201 核子醫學造影也常因乳房組織的遮擋，導致偽陽性的結果出現 5。另一方面，即使罹患了心肌梗塞，女性也常以一些不典型症狀作為表現，如上腹痛、噁心、全身疲憊…等 6；因此，罹患冠心症的可能性，不僅常被婦女本身所忽視，也被許多第一線的臨床醫師所低估。有研究報告顯示，女性第一次罹患心肌梗塞時，相對於同年齡的男性，較常併發嚴重的肺水腫或心因性休克 8，甚至是心臟破裂 7。然而，婦女接受血栓溶解劑治療、冠狀動脈氣球擴張術，甚至是冠狀動脈繞道手術的比率卻遠較男性低 7，因此，心肌梗塞後女性的死亡率及再住院率也遠高於男性 7-9。即使醫療科技的發達，使得藥物治療及介入性治療的技術不斷日新月異，這種性別間預後的差距卻更加的明顯 9。

早期的研究及近年來的觀察性研究

荷爾蒙治療對於停經後的婦女，在預防心臟血管疾病方面，到底扮演何種角色？先由早期的觀察性研究談起。**The Framingham Study** 以冠心症的病人為對象，作為期將近三十年的追蹤，研究結果發現，女性冠心症發病的年齡平均比男性晚了十年；若以心肌梗塞或猝死的發生來比較，兩性間有將近二十年的差距 10。什麼樣的因素導致如此大的差距呢？1953 年 John H.W. 等人發現，兩側卵巢切除後的女性，其冠狀動脈粥狀性硬化的程度，比起同年齡完整卵巢者要來的嚴重 11。另一方面，也有研究發現，女性在冠心症之罹病率上的優勢，於停經後逐漸消失，甚至逐漸掉落至男性的水準 12；女性的停經年齡每往後延遲一年，即降低心血管疾病的死亡率約 2% 13；這許許多多的證據，在在都支持內源性雌激素具有心臟保護功效的假說。

1970 年以後，超過 30 個以上的研究，開始針對停經後婦女使用荷爾蒙來預防冠心症的可能進行探討。儘管結論並不見得一致，但綜合分析 (Meta-analysis) 後的結果仍證實荷爾蒙補充治療能降低罹患冠心症的風險 14，而加入黃體激素 (progestin) 會稍微抵銷一點保護的效果 15。最具代表性的觀察性研究，要算是從 1976 年開始追蹤的 **Nurse 掇 Health Study (NHS)**，此項研究的結果也印證了，不論口服的雌激素是否併用黃體激素，都能降低罹患冠心症之危險，尤其是未曾有過心臟疾病之婦女 16，這代表荷爾蒙治療有初級預防 (primary prevention) 之功效。在次級預防 (secondary prevention) 方面，也有觀察性研究針對罹患心肌梗塞後之女性病人，作藥物使用之回溯性調查，結果發現已在使用荷爾蒙之病患，其死亡率明顯低於未使用者 17；同樣也證實了荷爾蒙治療在次級預防的角

色。

#### 生物性研究

除了觀察性的研究，也有許多生物性的研究針對此一議題作探討。雌激素對於心血管系統的作用大致上可分為兩部分，一為全身性之作用，另一部分則是對於血管內組織及細胞之作用。

#### 對系統性的作用

第一、雌激素可作用於肝細胞上的接受器，影響細胞內的基因，進而改變血液中脂蛋白的濃度。它能降低血中低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 的濃度，提升高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 及三酸甘油酯 (Triglycerides) 的濃度<sup>18</sup>，進而降低 LDL-C 和 HDL-C 之比率 (現被廣泛認為是冠狀動脈內不穩定型斑塊破裂之重要指標<sup>19</sup>)。另一方面，雌激素也被證明可降低血清中 Lp(a) 脂蛋白濃度，此脂蛋白已被認為和血管內粥狀性硬化形成有促成作用 (Pro-atherogenic effect)<sup>20</sup>。不同的給藥途徑也有不同的效果，經皮給予雌激素對於脂蛋白濃度的影響要比口服給予來的小<sup>21</sup>。

第二、LDL-C 的氧化作用同樣被認為和動脈內的粥狀性硬化有關。 $17\beta$ -estradiol 在實驗室內已被證實具有抗氧化的功能，但相關的化合物在人體內是否具有同樣的功效則莫衷一是<sup>22</sup>。

第三、雌激素同樣也可以透過調控細胞內基因，而改變血液中不同凝血因子及纖維溶解蛋白的濃度。長期的雌激素治療能降低纖維蛋白原 (Fibrinogen) 的濃度；而高劑量的雌激素也能促進纖維蛋白的溶解 (Fibrinolysis)。但另一方面，雌激素卻造成其他抗凝血因子，如 Antithrombin III 及 Protein S 之減少。因此，對於凝血作用的淨反應，仍取決於使用何種雌激素之化合物、其劑量以及使用時間之長短<sup>21</sup>。

第四、發炎反應現被廣泛接受是形成動脈內粥狀性硬化重要的一環。雌激素對不同發炎因子之作用是很分歧的。一方面它可以升高血中 C 反應蛋白 (CRP) 之濃度<sup>23</sup>，而 CRP 已被認為可用來預測心血管事件 (Cardiovascular events) 之發生，甚至是評估其預後的一個很好的因子<sup>24</sup>。而這樣的結果，已被許多醫學界人士認為：雌激素有可能造成動脈內粥狀性硬化斑塊的去穩定化

(Destabilization)<sup>25</sup>。但另一方面，雌激素也降低了許多發炎的指數，包括 CAMs, MCP-1 及 TNF- $\alpha$ <sup>22</sup>，但雌激素對於發炎作用之淨效應，甚至影響動脈硬化及斑塊破裂的可能機制，還需要更多的實驗釐清。

#### 對血管內組織及細胞之作用：

可分為快速的作用和長期性作用兩部分。快速作用不須經由調控細胞內的基因即可影響血管。一方面雌激素可以影響血管平滑肌細胞膜上的 L-type 鈣離子通道，進而抑制鈣離子流入平滑肌細胞，限制血管之收縮<sup>26</sup>；另一方面雌激素也能經由血管上的接受器，活化一氧化氮生成西每

(Nitric oxide synthase)<sup>27</sup>，促進一氧化氮之生成，導致平滑肌舒張，同時能抑制血小板之活化<sup>28</sup>。對血管之長期作用則須經由調控細胞內基因才能進行。一則

是強化能使血管舒張的蛋白酉每之表現，包括一氧化氮生成酉每及環前列腺素生成酉每

( Prostacyclin synthase) 29，最終的結果仍是降低血管的張力；另一部分藉由強化血管中內皮細胞成長因子 ( Endothelial growth factor ) 之表現，使得血管在受到傷害時，能夠加速內皮細胞之成長 30，再經由大量一氧化氮之刺激，抑制血管內平滑肌細胞之增生 31。這種種表現都能減緩動脈內粥狀性硬化之生成。

黃體激素對心血管系統之作用：

對於更年期後又保有完整子宮之婦女，荷爾蒙補充療法中大都會加入黃體激素，以抑制子宮內膜增生之危險性。已有研究指出，黃體激素會略為削減雌激素對脂蛋白的影響 18。在許多動物實驗中，同樣發現黃體激素會抑制雌激素已有的反增生作用 ( anti-proliferative effect ) 32 及粥狀性硬化保護作用 ( arthero-protective action ) 33。這些證據都顯示黃體激素對心臟保護作用是有負面的效果。

大型的臨床研究

雖然過去的觀察性研究及生物性研究，都傾向於支持雌激素的心血管保護功能，但最後的結論仍需大型、隨機且合併對照組的臨床試驗來佐證。令人驚訝的是，首先在 1998 年發表的 The Heart and Estroegn / Progestin Replacement Study ( HERS I ) 34，此研究囊括了 2763 名停經後且已證實有冠心症的婦女，隨機給予每天 0.625mg conjugated equine estrogens ( CEE ) 加 2.5mg medroxyprogesterone acetate ( MPA ) 或安慰劑，平均追蹤 4.1 年後發現，兩組病人在心血管事件之發生率及死亡率上並無明顯差別，反而是治療組有較多的病人罹患靜脈血栓栓子事件 ( Venous thromboembolic event ) 及膽囊疾病。另外，荷爾蒙治療組在開始治療後的一年內有較高的心血管事件發生率，爾後在第四及第五年時漸漸低於對照組。而 2002 年發表的 HERS II 35 則將平均追蹤的時間延長至 6.8 年，結果發現這種漸低的心血管事件發生率並不會在治療組中持續下去。另一大型的臨床研究 The Estrogen Replacement in Atherosclerosis ( ERA ) trial 36 發表於 2003 年，以 309 名更年期後且經冠狀動脈攝影證實有冠心症之婦女為對象，隨機給予每天 0.625mg CEE 或 0.625 mg CEE 加 2.5mg MPA 或安慰劑。經過平均 3.2 年之追蹤，發現這三組病人在冠狀動脈粥狀性硬化的進展上並沒有明顯的差異，綜合以上兩個大型研究的結論，荷爾蒙補充療法對於冠心症並沒有次級預防之效果，甚至在使用後的早期會增加心血管事件的發生率，但對於已使用多年的婦女，並無此方面的顧慮。

另一個大型的臨床研究 The Women 掇 Health Initiative ( WHI ) 37，從 1993 年開始針對雌激素的初級預防效果作探討。它收集了 16608 名 50-79 歲更年期後但保有完整子宮之婦女，隨機給予每天 0.625mg CEE 加 2.5mg MPA 或安慰劑。原本整個計畫打算追蹤 8.5 年，但卻在開始後的 5.2 年停止了研究的進行，主要是因為在荷爾蒙治療組不僅有較多的病人罹患冠心症 ( 特別是在治療後的前兩年 )，其腦中風、肺栓塞及侵襲性乳癌的發生率也較對照組多。雖然發生大腸直腸癌及髖關節骨折的比率較少，但整體而言，荷爾蒙補充療法的服用，對於健康

的更年期後婦女其所必須承受的風險大於可能由此治療得到的好處。另一方面，這個研究也直接否定了荷爾蒙補充療法對於心血管系統的初級預防的效果。

#### 觀察性研究及臨床研究之差異

為何觀察性研究和臨床研究會有截然不同的結論呢？如表一，我們可以看到過去的研究和現在的臨床試驗，在不同的疾病事件上的結果，不論是乳癌、大腸直腸癌、髖關節骨折、腦中風或是肺栓塞，前後的研究都能呼應相同的結果，唯獨冠心症的結論是前後不一的！這中間是否有實驗設計的偏差（Bias）尚未被釐清呢？或許可以從幾方面來探討此一現象<sup>25</sup>，列於表二。

第一、觀察性研究以回溯性方式，調查停經後婦女之用藥狀況，卻忽略了會選擇使用荷爾蒙治療之婦女，大都比較注意自己的身體狀況，且比較健康，其社經地位（Socioeconomic status）也比較高。而這些無法用科學方法衡量的影響，容易高估了治療的成效。

第二、使用荷爾蒙補充療法之病人，通常對服藥和其他保護心血管疾病措施之生活態度，有較好的順服性，自然能夠降低罹患冠心症之風險。

第三、觀察性研究中所囊括之病人，有許多已經服用了荷爾蒙將近 10~20 年，對於那些服用後早期就發生冠心症的病人（有些病人可能早期就罹患心肌梗塞而死亡），並無法掌握的十分完全，無形中低估了荷爾蒙補充療法可能帶來的傷害。

第四、觀察性研究裡的病人，大都單獨使用雌激素，即使有加入黃體激素，也大部分是每週給予的方式，和臨床研究上每天給予的方式是不同的。因此，荷爾蒙補充療法中不同的組合及劑量，是否可能有不同的效果，仍有待澄清。另外，WHI 的研究中有另一組因已施行過子宮切除術，故只單獨服用雌激素的病人，而這組病人的試驗目前仍在進行。排除了黃體激素的使用，是否有不同的結果，仍有待觀察。

第五、WHI 及 HERS 所選擇的婦女，平均年齡為 67 及 63 歲，而且絕大部分的病人都已停經超過十年以上才開始給予荷爾蒙。我們都知道，年齡其實也是決定動脈內粥狀性硬化程度的重要因子。是否可以假設，當我們將荷爾蒙給予如此高齡的病人，而此類病人血管中的粥狀性硬化程度又大都接近成熟，使得雌激素中的去穩定化特質佔了優勢，同時壓制了它保護心血管系統的效果，造成臨床上負面的結果？如果我們對於更年期的婦女，在停經後立即給予荷爾蒙補充療法，是否會有不同的結果呢？這些假設性的問題，可能都是未來值得努力的方向。

#### 取代雌激素的新進展

新一代的藥品，選擇性雌激素接受器的調節體（The selective estrogen-receptor modulators, SERMs），會作用在不同組織器官上的雌激素接受器，但選擇性地給予促進（Agonist）或拮抗（Antagonist）的作用，所以這類藥品的原始設計是希望保有雌激素對人體的好處，避免不必要的風險。SERMs 有三種原型的藥品：Tamoxifen, Toremifene 及 Raloxifene。經過許多生物性及臨床的實驗，目前美國食品暨藥物管理局（FDA）已正式核准 Tamoxifene 在預防及治療乳癌的使用，Toremifene 在治療晚期乳癌的使用，Raloxifene 在預防及治療更年期後骨質疏鬆



表二：造成觀察性研究及臨床研究結論之差異的可能因素  
研究方法之差異

使用者生活態度所引起之偏差(較健康者選擇荷爾蒙治療而導致之混淆效應)

順服性不同所引起之偏差

未能完全掌握早期的臨床事件

生物性之差異

荷爾蒙製劑(不同之成分及劑量)

研究群體之特性(內源性雌激素血清值，停經後荷爾蒙治療開始之時間及治療時動脈粥狀性硬化之程度)

參考文獻

- 1.American Heart Association. 1997 Heart and stroke facts : Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association: 1996.
- 2.Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
- 3.Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, et al. Cardiac Syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 807-14.
- 4.Cerqueira MD. Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender. Am J Cardiol 1996; 75: 52-60.
- 5.Friedman T, Greene A, Iskandrian A, et al. Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in women: correlation with coronary angiography. Am J Cardiol 1982; 49: 1632-7.
- 6.Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med 1996; 344: 1311-5.
- 7.Jaume M, Joan S, Rafer M, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. JAMA 1998; 280: 1405-9.
- 8.Nisha CC, Roy CZ, William JR, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction. Arch Intern Med 1988; 158: 981-8.
- 9.Lori M, JoAnn EM, Susan ES, et al. Cardiovascular disease in women-a statement for healthcare professionals from the American heart association. Circulation 1997; 96: 2468-82.
- 10.W.B. Kannel. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham Study. Am Heart 1987; 114: 413-9.
- 11.John H.W, Wuest JR, Thomas JD, et al. The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. Circulation 1953; 7: 801-8.
- 12.Elizabeth BC. Sex differences in coronary heart disease, why are women so

- superior. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
13. Yvonne TS, Yolanda G, Ewout WS, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714-8.
  14. Deborah G, Susan MR, Diana BP, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
  15. Barret-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other consideration. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
  16. Francine G, JoAnn EM, Graham AC, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.
  17. Michael GS, Brad GA, Alan SG, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300-4.
  18. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen /progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen /Progestin Intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
  19. Burke AP, Farb A, Maclom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-80.
  20. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993; 87: 1135-41.
  21. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Eng J Med* 1999; 340: 1801-11.
  22. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovascular Research* 2002; 55: 714-26.
  23. Cushman M, Legault C, Barrett-connor E, et al. Effect of post-menopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
  24. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002; 347: 1557-65.
  25. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE, et al. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Eng J Med* 2003; 348: 645-50.
  26. Freay AD, Curtis SW, Korach KS, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by estrogen in depolarized rat and mouse aorta: role of nuclear estrogen receptor and Ca<sup>2+</sup> uptake. *Circ Res* 1997; 81: 242-8.
  27. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova ZI, et al. Estrogen receptor alpha mediates



- the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 1999; 103: 401-6.
28. Mocada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329: 2002-12.
29. Binko J, Majewski H.  $17\beta$ -Estradiol reduces vasoconstriction in endothelial-denuded rat aortas through inducible NOS. *Am J Physiol* 1998; 274: 853-9.
30. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, et al. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-72.
31. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol* 1994; 267: 1405-3.
32. Levine RL, Chen SJ, Durand J, et al. Medroxyprogesterone attenuates estrogen-mediated inhibition of neointima formation after balloon injury of the rat carotid artery. *Circulation* 1996; 94: 2221-7.
33. Hanke H, Hanke S, Bruck B, et al. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121: 129-38.
34. 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. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
35. 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). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
36. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 522-9.
37. The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
38. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanism of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003; 348: 618-29.
39. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115: 860-4.
40. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-51.
41. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, et al. Antiatherogenic effects of adjuvant

antiestrogens: a randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 429-33.

42. Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, et al. Raloxifene and estrogen reduce progression of advanced atherosclerosis—a study in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 97-102.

43. Pavo I, Laszlo F, Morschl E, et al. Raloxifene, an oestrogen-receptor modulator, prevents decreased constitutive nitric oxide and vasoconstriction in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 101-4.

44. Kauffman RF, Bean JS, Fahey KJ, et al. Raloxifene and estrogen inhibit neointimal thickening after balloon injury in the carotid artery of male and ovariectomized female rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 459-65.

45. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88: 392-5.

46. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Eng J Med* 2001; 345: 34-40.

47. Grady D. Postmenopausal hormones—therapy for symptoms only. *N Eng J Med* 2003; 348: 1835-7.

#### The Cardiovascular Effect of Hormone Replacement Therapy in Women

Mao-Shin Lin, and Ming-Fong Chen

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

It is well documented that coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death in women – especially in postmenopausal women. Women with CHD are always underdiagnosed and they have higher readmission rate and mortality rate after myocardial infarction (MI). Premenopausal women with intact ovaries are in far lower risk of CHD compared to men in the same age group. However, the risk of CHD in women increa-

ses substantially after menopause. Early epidemiological and biological studies all inferred the cardioprotective role of endogenous estrogen might be resulted from the beneficial effects on lipid profile and on atherosclerosis retardation. Later observational studies showed that hormone replacement therapy (HRT) decreased CHD risk in postmenopausal women. Since 1970s, more than 30 large observational

studies and several meta-analysis all supported this finding. Thus, HRT on primary and secondary prevention of CHD was suggested by major medical organizations such as the American College of Physicians and American College of Obstetrics and Gynecologists. Furthermore, HRT has other potential benefits, such as osteoporosis retardation. Surprisingly, recent randomized clinical trials investigating the relationship between HRT and CHD have widely divergent results from earlier observational studies. The Heart and Estrogen/Progestin in Replacement Study (HERS) and The Estrogen Replacement in Atherosclerosis (ERA) trial concluded that HRT did not reduce overall risk for CHD events in postmenopausal women with CHD. In addition, Women's Health Initiative (WHI) also provided data to support that combined HRT with estrogen-progestin has no role on primary prevention of CHD in postmenopausal women and the overall health risks exceed benefits after an average 5.2-year follow-up. Nevertheless, long term effect of estrogen alone remains unclear and the results would be forthcoming from ongoing part of the WHI study. It seems that there is a long way to clarify the confounding effect of route of administration, the types and dosages of estrogens and progestins, the age and the time after menopause for the initiation of therapy, and other factors. A therapeutic advance, the Selective Estrogen-Receptor Modulators (SERMs), exerts selective agonist or antagonist effects on various estrogen targets and is proposed to have all beneficial effects of estrogen, but none of its adverse effect, and offers protection against breast cancer. The cardioprotective effect of these new agents in women with or without CHD needs to be clarified by further large, randomized clinical trials. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 149-156)