

海南女性百岁老人性激素水平与全因死亡的关联分析

朱乔¹ 陈仕敏² 李皓炜² 李蓉蓉² 杨姗姗² 王盛书² 赵亚力¹ 甯超学¹
刘淼³ 何耀²

¹解放军总医院海南医院中心实验室, 三亚 572013; ²解放军总医院老年医学研究所, 衰老与相关疾病研究北京市重点实验室, 肾脏疾病国家重点实验室, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ³解放军总医院研究生院统计与流行病学教研室, 北京 100853

通信作者: 何耀, Email: yhe301@sina.com; 刘淼, Email: liumiaoimbxb@163.com

【摘要】 目的 探讨海南女性百岁老人性激素分布特征及与全因死亡的关系。方法 研究对象来自中国海南百岁老人队列研究, 共 717 名符合条件的女性百岁老人纳入分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Cox 比例风险回归模型分析性激素与生存时间的关系。结果 海南女性百岁老人雌二醇和孕酮的 $M(Q_1, Q_3)$ 为 32.60(18.40, 58.70) pmol/L 和 0.62(0.32, 1.01) nmol/L。存活组与死亡组雌二醇(pmol/L)和孕酮(nmol/L)分别为 26.65 vs. 37.80、0.54 vs. 0.69, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果显示, 雌二醇和孕酮与死亡关联差异有统计学意义($P < 0.05$), 雌二醇 Q_4 组的风险比(HR)值为 1.58(95%CI: 1.17~2.15), 孕酮 Q_3 和 Q_4 组的 HR 值分别为 1.53(95%CI: 1.10~2.12) 和 1.63(95%CI: 1.15~2.32)。亚组和交互分析结果显示, 雌二醇与高血压、糖尿病和低 HDL-C 血症差异有统计学意义($P < 0.05$), 且孕酮与糖尿病存在交互作用($P = 0.016$), 孕酮与低 HDL-C 血症存在交互作用($P = 0.034$)。结论 海南女性百岁老人雌激素水平与较高的死亡风险有关, 且与心血管代谢疾病(如糖尿病、高血压、脂代谢异常)的发病风险增加有关。

【关键词】 性激素; 全因死亡; 女性百岁老人

基金项目: 国家自然科学基金(81941021, 82173589, 82173590); 国家重点研发计划(2018YFC2000400); 军队保健专项(22BJZ25); 国家科技资源共享服务平台计划(YCZYPT[2018]07); 海南省自然科学基金面上项目(820MS126); 海南省院士创新平台科研专项(YSPTZX202216)

Association analysis between sex hormone levels and all-cause mortality in Hainan female centenarians

Zhu Qiao¹, Chen Shimin², Li Haowei², Li Rongrong², Yang Shanshan², Wang Shengshu², Zhao Yali¹, Ning Chaoxue¹, Liu Miao³, He Yao²

¹Central Laboratory of Hainan Hospital, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Sanya 572013, China; ²Institute of Geriatrics, Beijing Key Laboratory of Research on Aging and Related Diseases, State Key Laboratory of Kidney Disease, National Clinical Research Center for Geriatrics Diseases, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Statistics and Epidemiology, Graduate School, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding authors: He Yao, Email: yhe301@sina.com; Liu Miao, Email: liumiaoimbxb@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01015

收稿日期 2022-11-30 本文编辑 张婧

引用格式: 朱乔, 陈仕敏, 李皓炜, 等. 海南女性百岁老人性激素水平与全因死亡的关联分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(8): 1245-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01015.

Zhu Q, Chen SM, Li HW, et al. Association analysis between sex hormone levels and all-cause mortality in Hainan female centenarians[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(8):1245-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221130-01015.



【Abstract】 Objective To investigate the distribution characteristics of sex hormones and their relationship with all-cause mortality in Hainan female centenarians. **Methods** All the subjects were from China Hainan Centenarian Cohort Study. A total of 717 female centenarians were included in the final analysis. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and Cox proportional hazard regression was used to analyze the relationship between sex hormones and survival time. **Results** The $M(Q_1, Q_3)$ of estradiol and progesterone among female centenarians was 32.60 (18.40, 58.70) pmol/L and 0.62 (0.32, 1.01) nmol/L. The estradiol (pmol/L) and progesterone (nmol/L) in the survival and death groups were 26.65 vs. 37.80, 0.54 vs. 0.69, respectively, with statistical differences ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that estradiol and progesterone were significantly associated with death ($P<0.05$), the hazard ratio (HR) of estradiol Q_4 was 1.58 (95%CI: 1.17-2.15), and the HR of progesterone Q_3 was 1.53 (95%CI: 1.10-2.12), HR for Q_4 was 1.63 (95%CI: 1.15-2.32). Subgroup and cross-analysis showed that estradiol was statistically significant with hypertension, diabetes, and low high-density lipoprotein cholesterol ($P<0.05$), and progesterone interacted with diabetes ($P=0.016$), while testosterone interacted with low high-density lipoprotein cholesterol ($P=0.034$). **Conclusion** It is suggested that the estrogen levels of female centenarians in Hainan were associated with a higher mortality risk and an increased risk of cardiovascular metabolic disease (such as diabetes, hypertension, and abnormal lipid metabolism).

【Key words】 Sex hormones; All-cause mortality; Female centenarian

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81941021, 82173589, 82173590); National Key Research and Development Program of China (2018YFC2000400); Military Health Care Project (22BJZ25); National Science and Technology Resource Sharing Service Platform Plan Project of China (YCZYPT[2018]07); General Program of Hainan Province Natural Science Foundation (820MS126); Specific Research Fund of The Innovation Platform for Academicians of Hainan Province (YSPTZX202216)

性激素在寿命的性别差异中起重要作用。研究表明,雌激素可影响免疫和抗氧化系统,且有助于维持端粒长度^[1-4]。然而,老年人性激素的相关变化尚未得到充分探讨。百岁老人作为健康老龄化的模板,其性激素的表达特征为健康老龄化提供基础数据。因此,本研究基于中国海南百岁老人队列研究(CHCCS)的基线数据^[5],分析女性百岁老人性激素特征分布和存活状态,为健康老龄化提供科学依据。

资料与方法

1. 资料来源:来源于 CHCCS^[5]。该研究于 2014-2016 年在海南省开展,基于当地公安部门和民政部门提供的名单,对年龄 ≥ 100 周岁的百岁老人进行调查,共纳入符合条件的女性 822 名,其中排除 58 名性激素检测指标不全,47 名患有乳腺癌、妇科肿瘤及内分泌肿瘤,最终纳入 717 名女性百岁老人。研究对象均签署知情同意书。

2. 相关指标及定义:由经验丰富的护士使用一次性真空负压采血器抽取百岁老人肘部静脉血,低温(4℃)保存,并在 4 h 内运送至解放军总医院海南医院检验中心。使用罗氏 combas e602 全自动电

化学发光免疫分析仪检测雌二醇、孕酮、卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮。所有项目分析前用配套的校准品进行校准,同时进行 2 个水平的质控测试,合格后的样本均在到达实验室 8 h 内完成检测。

根据《中国高血压防治指南 2018 年修订版》,在未使用降压药物的情况下,SBP ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和/或 DBP ≥ 90 mmHg^[6]。患者既往有高血压史,目前正在使用降压药物,血压即使低于 140/90 mmHg,也诊断为高血压。《中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)》指出,老年糖尿病为典型的糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降)加上随机静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,或加上空腹静脉血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L,或加上葡萄糖负荷后 2 h 静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,或加上糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$;无糖尿病典型症状者,需改日复查确认^[7]。《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》指出 HDL-C < 1.0 mmol/L 或 < 40 mg/dl 为低 HDL-C 血症^[8]。

3. 随访:截至 2021 年 5 月 31 日,随访人员基于当地公安部门和全国老龄工作委员会提供的死亡登记记录,辅助电话核实,记录百岁老人的死亡情况等相关信息。

4. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 软件进行统计

学分析。连续变量不符合正态分布采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述, 组间比较采用秩和检验; 计数资料采用构成比或率 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。根据雌二醇水平, 使用四分位数进行分组, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。采用 Cox 比例风险回归模型分析性激素与生存时间的关系。双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况: 共调查 717 名海南女性百岁老人, 调查初始年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为 102.0 (101.0, 104.0) 岁。汉族占 87.7% (629 名), 小学以下文化程度占 96.5% (692 名)。仅有 1.3% 的百岁老人有吸烟习惯, 8.2% 有饮酒习惯。有高血压、糖尿病和低 HDL-C 血症者分别占 72.7%、10.3%、13.7%。见表 1。截至 2021 年 5 月 31 日, 共 363 名百岁老人死亡, 死亡率为 50.6%。

2. 百岁老人性激素的分布情况: 该人群中孕酮、促卵泡激素、黄体生成素、睾酮、雌二醇的 $M(Q_1, Q_3)$ 分别为 0.62 (0.32, 1.01) nmol/L、80.05 (60.37, 100.95) mIU/ml、35.87 (27.84, 47.48) mIU/ml、0.37 (0.17, 0.67) nmol/L、32.60 (18.40, 58.70) pmol/L。雌二醇 (pmol/L)、孕酮 (nmol/L)、睾酮 (nmol/L) 中位数死亡组高于生存组 (37.80 vs. 26.65、0.69 vs. 0.54、0.38 vs. 0.36)。两组雌二醇、孕酮分布差异有统计学意义 ($P<0.001, P=0.001$)。见表 2。

3. 百岁老人性激素水平与生存分析的关系: Kaplan-Meier 生存曲线显示雌二醇 Q_4 组生存率明显低于 Q_1, Q_2, Q_3 组, 孕酮 Q_3, Q_4 组生存率明显低于 Q_1, Q_2 组。见图 1。采用 Cox 比例风险回归模型, 调整调查初始年龄、民族、文化程度、吸烟、饮酒等协变量, 当将激素水平作为连续变量形式进行分析时, 结果显示, 除雌二醇外, 孕酮、促卵泡激素、黄体生成素、睾酮等指标与死亡关联的风险比 (HR) 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。激素水平作为四分位数的结果显示, 雌二醇 Q_4 组的 HR 值为 1.58 (95%CI: 1.17~2.15), 孕酮 Q_3 组的 HR 值为 1.53 (95%CI: 1.10~2.12), Q_4 组的 HR 值为 1.63 (95%CI: 1.15~2.32)。见表 3。性激素分别与高血压、糖尿病和低 HDL-C 血症进行亚组和交互分析, 结果显示, 雌二醇与高血压差异有统计学意义 ($P<0.001$); 雌二醇和孕酮与糖尿病差异有统计学意义 ($P=0.002, P=0.022$), 且孕酮与糖尿病存在交互作用 ($P=0.016$); 雌二醇与低 HDL-C 血症差异有统计学意义 ($P=0.001$), 且睾酮与低 HDL-C 血症存在交互作用 ($P=0.034$)。见表 4。

讨 论

本研究利用 CHCCS 基线数据, 分析了海南女性百岁老人性激素的特征分布。结果显示, 存活组与死亡组的雌二醇 $M(Q_1, Q_3)$ 分别为 26.65 (18.40, 50.08) pmol/L 和 37.80 (18.40, 65.10) pmol/L, 且

表 1 海南女性百岁老人基本情况

特征	合计 (n=717)	Q_1 (n=259)	Q_2 (n=100)	Q_3 (n=181)	Q_4 (n=177)	P 值
调查初始年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	102.0 (101.0, 104.0)	102.0 (101.0, 104.0)	102.0 (101.0, 104.0)	102.0 (101.0, 104.5)	102.0 (101.0, 104.0)	0.474
汉族 (%)	629 (87.7)	232 (89.6)	84 (84.0)	160 (88.4)	153 (86.4)	0.483
小学以下文化程度 (%)	692 (96.5)	256 (98.8)	94 (94.0)	175 (96.7)	167 (94.4)	0.036
不吸烟 (%)	708 (98.7)	244 (94.2)	92 (92.0)	164 (90.6)	167 (94.4)	0.130
不饮酒 (%)	658 (91.8)	223 (86.1)	78 (78.0)	154 (85.1)	158 (89.3)	0.211
高血压 (%)	521 (72.7)	195 (75.3)	75 (75.0)	133 (73.5)	118 (66.7)	0.218
糖尿病 (%)	74 (10.3)	21 (8.1)	12 (12.0)	16 (8.8)	25 (14.1)	0.182
低 HDL-C 血症 (%)	98 (13.7)	26 (10.0)	15 (15.0)	23 (12.7)	34 (19.2)	0.051

表 2 海南女性百岁老人性激素与生存状态分布情况 [$M(Q_1, Q_3)$]

性激素	合计	生存组	死亡组	P 值
黄体生成素 (mIU/ml)	35.87 (27.84, 47.48)	35.97 (28.24, 46.95)	35.82 (27.43, 47.76)	0.949
促卵泡激素 (mIU/ml)	80.05 (60.37, 100.95)	81.35 (61.66, 100.33)	78.46 (59.83, 101.20)	0.503
孕酮 (nmol/L)	0.62 (0.32, 1.01)	0.54 (0.27, 0.93)	0.69 (0.36, 1.06)	0.001
睾酮 (nmol/L)	0.37 (0.17, 0.67)	0.36 (0.15, 0.67)	0.38 (0.17, 0.69)	0.286
雌二醇 (pmol/L)	32.60 (18.40, 58.70)	26.65 (18.40, 50.08)	37.80 (18.40, 65.10)	<0.001

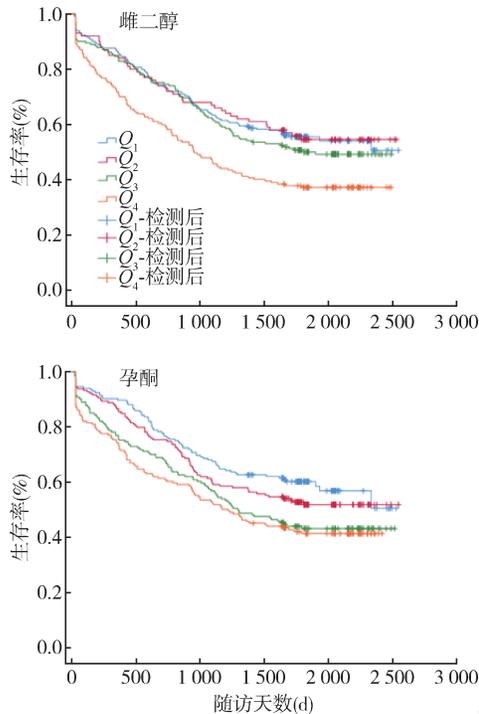


图1 海南女性百岁老人雌二醇、孕酮与死亡关联的Kaplan-Meier生存曲线

Kaplan-Meier 生存曲线结果显示雌二醇 Q_4 组生存率明显低于其他 3 组,提示低雌二醇水平百岁老人的生存时间优于高雌二醇水平,且雌二醇对生存时间的影响差异有统计学意义。

来自 37 个国家的历史人口数据显示,女性比男性长寿,且预期寿命的性别差距约为 4~10 年^[9]。对美国 3 143 个县的未来寿命分析显示,寿命最长县和最短县的男性预期寿命相差 18 年,而女性的预期寿命相差 13 年^[10]。同样的,我国人口平均预期寿命的性别差异呈现逐步扩大的态势。《2021 年中国卫生健康统计年鉴》显示,截至 2019 年,我国人口平均预期寿命为 77.4 岁,男性为 74.7 岁,女性为 80.5 岁,性别差异从 2010 年的 5.0 岁扩大为 5.8 岁^[11]。肯塔基大学医学中心报道了适合老年人的实验室范围,≥90 岁女性老年人的雌二醇小于 18~73 pmol/L,孕酮小于 0.6~1.7 nmol/L,黄体生成素为 34~154 mIU/ml,卵泡刺激素为 54~210 mIU/ml^[12]。东京大学对 100 名 >70 岁的女性进行了血浆睾酮和雌二醇的检测,睾酮为 (1.3±0.6) nmol/L,雌二醇为 (59.5±38.9) pmol/L^[13]。本研究中我国海南女性百岁老人的性激素水平与以上结果相符。我国新疆和田地区 13 名维吾尔族女性百岁老人血清黄体生成素为 (98.3±16.1) mIU/ml,卵泡刺激素为 (110.6±11.4) mIU/ml,睾酮为 (1.12±0.10) nmol/L,雌二醇为

表3 海南女性百岁老人性激素水平与生存时间

Cox 比例风险回归分析			
变量	HR 值(95%CI)	Wald χ^2 值	P 值
连续值			
黄体生成素	1.00(0.99~1.01)	0.09	0.763
促卵泡激素	1.00(0.99~1.01)	0.00	0.955
孕酮	1.02(0.87~1.18)	0.04	0.835
睾酮	0.94(0.79~1.11)	0.57	0.450
雌二醇	1.01(1.00~1.01)	27.05	<0.001
四分位数			
黄体生成素		0.46	0.927
Q_1	1.00		
Q_2	0.94(0.68~1.29)	0.17	0.679
Q_3	0.92(0.64~1.32)	0.22	0.640
Q_4	1.00(0.66~1.50)	0.00	0.996
促卵泡激素		1.23	0.746
Q_1	1.00		
Q_2	0.95(0.70~1.30)	0.10	0.749
Q_3	0.92(0.64~1.33)	0.20	0.652
Q_4	1.09(0.73~1.65)	0.18	0.674
孕酮		9.46	0.024
Q_1	1.00		
Q_2	1.20(0.87~1.66)	1.23	0.267
Q_3	1.53(1.10~2.12)	6.43	0.011
Q_4	1.63(1.15~2.32)	7.43	0.006
睾酮		2.53	0.469
Q_1	1.00		
Q_2	0.99(0.73~1.34)	0.00	0.947
Q_3	0.90(0.66~1.23)	0.42	0.519
Q_4	0.79(0.56~1.10)	1.97	0.161
雌二醇		11.55	0.009
Q_1	1.00		
Q_2	0.96(0.67~1.36)	0.06	0.808
Q_3	1.11(0.84~1.49)	0.54	0.462
Q_4	1.58(1.17~2.15)	8.79	0.003

(103.1±27.2) pmol/L,雌二醇水平高于东京大学的研究^[14]。这可能与不同研究中性激素的检测仪器和所用试剂不同有关,也可能与维吾尔族百岁老人的生活方式及我国新疆地区当地遗传和环境因素有关。

本研究结果表明,女性百岁老人中高雌二醇水平影响生存时间,这与既往针对老年人的研究结果不同。雌激素替代治疗被认为在预防绝经后妇女心血管疾病中起重要作用,降低绝经后妇女死亡风险^[15-17]。本研究 Cox 比例风险回归分析显示,女性百岁老人雌二醇 Q_4 组与 Q_1 组相比差异有统计学意义($HR=1.58, 95\%CI: 1.17\sim 2.15, P=0.003$),孕酮 Q_3 、

表 4 按照高血压、糖尿病和低 HDL-C 血症分组后海南女性百岁老人性激素水平与死亡的关系

疾病	黄体生成素	促卵泡激素	孕酮	睾酮	雌二醇
高血压					
HR 值(95%CI)	1.01(0.99~1.02)	1.00(0.99~1.01)	0.99(0.84~1.17)	0.93(0.78~1.12)	1.01(1.01~1.01)
P 值	0.318	0.967	0.927	0.461	<0.001
交互作用 P 值	0.106	0.674	0.156	0.869	0.155
糖尿病					
HR 值(95%CI)	0.99(0.96~1.02)	1.00(0.98~1.02)	1.66(1.08~2.56)	1.44(0.63~3.29)	1.01(1.00~1.01)
P 值	0.508	0.946	0.022	0.385	0.002
交互作用 P 值	0.320	0.851	0.016	0.361	0.465
低 HDL-C 血症					
HR 值(95%CI)	0.99(0.96~1.02)	1.01(0.99~1.03)	1.97(0.95~4.07)	0.34(0.11~1.06)	1.01(1.00~1.01)
P 值	0.470	0.386	0.068	0.061	0.001
交互作用 P 值	0.481	0.439	0.057	0.034	0.870

Q_4 组与 Q_1 组相比差异有统计学意义 ($HR=1.53$, $95\%CI: 1.10\sim 2.12$, $P=0.011$; $HR=1.63$, $95\%CI: 1.15\sim 2.32$, $P=0.006$), 提示女性老人雌二醇和孕酮超过某一水平后与全因死亡存在非保护性的关联关系, 有必要对绝经后极晚期女性的雌激素水平进一步作深入评估。研究显示, 内源性雌激素水平升高可增加女性患者心脏血栓性事件和心房纤颤的发生率^[18]。雌激素进入细胞后可激活受体, 形成激素-受体复合物, 通过影响代谢进程进而影响心脑血管系统的结构及功能。雌二醇通过影响血脂代谢、炎症反应及动脉粥样硬化进程等引发缺血性脑卒中。既往研究表明, 雌二醇与缺血性动脉疾病有相关性, 且缺血性动脉疾病的发病风险随着雌二醇的升高而增加^[19]。Trabert 等^[20]通过绝经女性病例队列的研究结果表明, 血液孕酮浓度升高与乳腺癌风险增加 16% 之间存在显著相关性, 故有必要对绝经后乳腺癌风险与内源性孕酮及其代谢产物以及雌二醇之间的相互作用机制开展进一步研究。大型随机临床试验表明, 性激素治疗不能改善绝经后老年妇女的认知功能, 甚至可能对认知功能产生不利影响^[21-23]。Brinton^[24]提出了雌二醇作用的健康细胞偏向, 表明雌二醇可能有益于健康细胞, 但对退化或已经受损的细胞有害。这是因为高剂量的雌二醇增加了细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 这可能会加剧由于 Ca^{2+} 失调导致的神经退行性变的发展^[25]。研究显示, 无情绪障碍史的绝经后妇女服用雌二醇后, 对心理社会应激源的负性情绪反应增加^[26-27]。这表明雌二醇对绝经前妇女的有益作用转变为对无抑郁的绝经后妇女的负性效应。

巴尔的摩老龄化纵向研究报告显示, 绝经前妇女的雌二醇和睾酮水平逐渐降低, 而老年妇女体内

水平升高^[28]。本研究 Cox 比例风险回归模型亚组和交互分析显示, 雌二醇与高血压、糖尿病和低 HDL-C 血症差异有统计学意义, 且孕酮与糖尿病存在交互作用 ($P=0.016$), 睾酮与低 HDL-C 血症存在交互作用 ($P=0.034$)。研究显示, 激素的心血管效应在不同遗传个体中发挥的作用不一致。雌激素受体本身的基因变异可调节雌激素的心血管效应, 也能改变潜在的冠心病风险^[29-30]。有研究报道雌激素受体 (ER) α 的特殊变异会使激素升高 HDL-C 的效应增强^[31]; $ER\beta$ 对心血管功能起负面作用, 如 $ER\beta$ 敲除小鼠的脂肪组织会出现 $PPAR\gamma$ 信号通路增强的现象, 使其免于饮食导致的胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受^[32]。更年期是女性心血管代谢疾病风险的生物-心理-社会转折点。在绝经过渡期会发生胰岛素抵抗、脂肪量、血脂异常和内皮功能障碍的增加, 从而导致与年龄无关的心血管代谢状况的恶化。与绝经相关的血管舒张收缩症状、睡眠障碍和情绪变化也会增加心血管代谢风险。此外, 一些生殖和妇科疾病史, 如妊娠期高血压或糖尿病、早发性卵巢功能不全和功能性下丘脑性闭经, 也可使心血管代谢状况恶化。因此, 绝经过渡期与心血管代谢疾病 (如肥胖、糖尿病、心血管疾病、骨质疏松症、痴呆和癌症) 的风险增加有关, 这些疾病会在绝经后的 10~15 年出现^[33]。

本研究存在局限性。首先, 研究对象来自海南省, 由于历史文化、饮食差异、生活环境和社会因素等的影响, 其结果外推性受限; 其次, 基于队列研究设计, 雌二醇与全因死亡关联分析结果的因果论证强度受限; 最后, 未对百岁老人进行经济水平评估, 而其作为混杂因素可能是影响百岁老人寿命的原因之一。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱乔、甯超学:实地调研、论文撰写、统计分析;陈仕敏、李皓炜、李蓉蓉、杨珊珊、王盛书:数据整理、统计学分析;赵亚力、刘森、何耀:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease[J]. *Cell Immunol*, 2015, 294(2): 102-110. DOI:10.1016/j.cellimm.2015.02.002.
- Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(6/7): A479-485. DOI:10.1016/j.autrev.2011.11.022.
- Viña J, Sastre J, Pallardó F, et al. Mitochondrial theory of aging: importance to explain why females live longer than males[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5(5):549-556. DOI: 10.1089/152308603770310194.
- Viña J, Borrás C, Gambini J, et al. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(12): 2541-2545. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.03.090.
- He Y, Zhao YL, Yao Y, et al. Cohort profile: the China Hainan centenarian cohort study (CHCCS) [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(3):694-695 h. DOI:10.1093/ije/dyy017.
- 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44. DOI:10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
- China Guideline for the Prevention and Treatment of Hypertension Revision Committee. China Guideline for the prevention and treatment of hypertension 2018 revision [J]. *Prev Treat Cardio-Cereb-Vasc Dis*, 2019, 19(1):1-44. DOI:10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
- 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1):14-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201209-00707.
- National Center of Gerontology, Chinese Society of Geriatrics, Diabetes Professional Committee of Chinese Aging Well Association. Guideline for the management of diabetes mellitus in the elderly in China (2021 edition) [J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 13(1): 14-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201209-00707.
- 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- Joint Committee on Revision of Guidelines for the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Adult. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised in 2016) [J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- Austad SN, Bartke A. Sex differences in longevity and in responses to anti-aging interventions: a mini-review [J]. *Gerontology*, 2016, 62(1):40-46. DOI:10.1159/000381472.
- Wang HD, Schumacher AE, Levitz CE, et al. Left behind: widening disparities for males and females in US county life expectancy, 1985-2010 [J]. *Popul Health Metr*, 2013, 11(1):8. DOI:10.1186/1478-7954-11-8.
- 国家卫生健康委员会. 2021 年中国卫生健康统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- National Health Commission. 2021 China health statistics yearbook [M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2021.
- Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians [J]. *Clin Chem*, 1992, 38(6): 1167-1185. DOI: 10.1093/clinchem/38.6.1167.
- Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2009, 9(3):282-289. DOI:10.1111/j.1447-0594.2009.00534.x.
- 艾云良, 王莉, 关丽莉, 等. 新疆和田地区维族百岁老人甲状腺、性腺激素水平检测 [J]. *西北国防医学杂志*, 1999, 20(2):92-94. DOI:10.16021/j.cnki.1007-8622.1999.02.008.
- Ai YL, Wang L, Guan LL, et al. Investigation of serum thyroid and sex hormones levels in Uygur old people aged over 100 in Hetian of Xinjiang [J]. *Med J NDFNC*, 1999, 20(2):92-94. DOI:10.16021/j.cnki.1007-8622.1999.02.008.
- Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(1): 34-40. DOI:10.1056/NEJM200107053450106.
- Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? [J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 789-795. DOI: 10.1161/01.HYP.0000145988.95551.28.
- Wilson RA, Brevetti RE, Wilson TA. Specific procedures for the elimination of the menopause [J]. *West J Surg Obstet Gynecol*, 1963, 71:110-121.
- Schuit SCE, Oei HHS, Witteman JCM, et al. Estrogen receptor α gene polymorphisms and risk of myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2004, 291(24): 2969-2977. DOI: 10.1001/jama.291.24.2969.
- Scarabin-Carré V, Brailly-Tabard S, Ancelin ML, et al. Plasma estrogen levels, estrogen receptor gene variation, and ischemic arterial disease in postmenopausal women: the three-city prospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1539-1546. DOI: 10.1210/jc.2013-4472.
- Trabert B, Bauer DC, Buist DSM, et al. Association of circulating progesterone with breast cancer risk among postmenopausal women [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4): e203645. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.3645.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study [J]. *JAMA*, 2004, 291(24): 2959-2968. DOI: 10.1001/jama.291.24.2959.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5):1802-1810. DOI:10.1210/jc.2005-2097.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 289(20): 2663-2672. DOI: 10.1001/jama. 289. 20.2663.
- Brinton RD. Investigative models for determining hormone therapy-induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1052: 57-74. DOI: 10.1196/annals. 1347.005.
- Chen SH, Nilsen J, Brinton RD. Dose and temporal pattern of estrogen exposure determines neuroprotective outcome in hippocampal neurons: therapeutic implications [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11): 5303-5313. DOI:10.1210/en.2006-0495.
- Albert K, Ledet T, Taylor W, et al. Estradiol administration differentially affects the response to experimental psychosocial stress in post-menopausal women with or without a history of major depression [J]. *J Affect Disord*, 2020, 261:204-210. DOI:10.1016/j.jad.2019.09.074.
- Newhouse PA, Dumas J, Hancur-Bucci C, et al. Estrogen administration negatively alters mood following monoaminergic depletion and psychosocial stress in postmenopausal women [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(7):1514-1527. DOI:10.1038/sj.npp.1301530.
- Fabbri E, An Y, Gonzalez-Freire M, et al. Bioavailable testosterone linearly declines over a wide age spectrum in men and women from the baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(9): 1202-1209. DOI:10.1093/gerona/glw021.
- Lehtimäki T, Dastidar P, Jokela H, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in postmenopausal women relates to functional apolipoprotein e genotype [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4147-4153. DOI: 10.1210/jc.2002-020008.
- Mäkelä R, Dastidar P, Jokela H, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in postmenopausal women relates to myeloperoxidase promoter polymorphism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8):3823-3828. DOI:10.1210/jc.2002-021771.
- Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):967-974. DOI:10.1056/NEJMoa012952.
- Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Hohmann S, et al. Metabolic actions of estrogen receptor beta (ER β) are mediated by a negative cross-talk with PPAR γ [J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(6): e1000108. DOI:10.1371/journal.pgen.1000108.
- The Lancet Diabetes & Endocrinology. Menopause: a turning point for women's health [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 373. DOI: 10.1016/S2213-8587 (22)00142-5.