

• 临床检验研究论著 •

性激素失平衡与男性冠心病发病的相关性研究*

郑红云, 李艳[△], 马楠, 戴雯

(武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060)

摘要:目的 探讨性激素失平衡与男性冠心病发病的相关性。方法 选取男性冠心病患者 229 例和健康者 164 例, 检测其血清雌二醇(E2)、睾酮(T)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(APOA1)、载脂蛋白 B(APOB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、性激素结合球蛋白(SHBG)、芳香化酶(Aromatase)水平。结果 与健康对照组相比, 冠心病组血清 E2 水平与血清 T 水平均明显降低($P < 0.05$), T/E2 比值显著升高($P < 0.05$); 冠心病组血清 TG、LDL-C、APOB、hs-CRP 水平显著升高($P < 0.001$), 而 HDL-C、APOA1 水平则明显降低($P < 0.001$); 同时冠心病组血清 SHBG、Aromatase 水平亦明显降低。结论 男性冠心病患者体内雌雄激素失平衡, 可引起性激素结合蛋白及相关酶水平下调, 进一步引起脂质代谢异常, 炎症因子水平升高, 最终促进冠心病的发生和发展。

关键词:冠心病; 性腺甾类激素; 酶联免疫吸附测定**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.005**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)01-0012-03

The correlation study of imbalanced sex hormones and male's coronary heart disease incidence*

Zheng Hongyun, Li Yan[△], Ma Nan, Dai Wen

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To study the correlation of imbalanced sex hormones and male coronary heart disease incidence. **Methods** We selected 229 male patients with coronary heart disease (CHD) and 164 healthy people. We detected the serum estradiol (E2) and testosterone (T), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A1 (APOA1), apolipoprotein B (APOB), hypersensitive c reactive protein (hs-CRP), sex hormone binding globulin (SHBG) and Aromatase levels. **Results** Compared with the normal control group, serum E2 level in CHD group decreased significantly ($P < 0.05$), serum T level significantly increased ($P < 0.05$), and T/E2 ratio increased significantly ($P < 0.05$). Compared with control group, the serum TG, LDL-C, APOB, hs-CRP levels increased significantly ($P < 0.001$) in CHD group, while HDL-C, APOA1 level decreased significantly ($P < 0.001$). Meanwhile, the level of serum SHBG and Aromatase decreased obviously in CHD group. **Conclusion** Imbalance of sex hormones in male patients with CHD can lead to lower level of sex hormone binding protein and the related enzyme, which would further lead to abnormal lipid metabolism, increased inflammatory factor levels, and ultimately promote the development of coronary heart disease in men.

Key words:coronary disease; gonadal steroid hormones; enzyme-linked immunosorbent assay

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病(coronary heart disease, CHD)是指由于冠状动脉粥样硬化而致冠状动脉血管腔阻塞从而导致心肌缺血、缺氧所导致的心脏病, 是威胁人类健康的重大疾病之一。目前观点认为 CHD 是多种危险因素协同作用的结果。传统的 CHD 易患因素包括高血压、高脂血症、糖尿病和吸烟等。随着研究的深入, 上述已知危险因素并不能完全解释冠心病的发病机制。大量流行病学调查研究资料显示冠心病的发病率具有明显的性别差异, 同龄男性 CHD 发病率和病死率明显高于女性^[1]。这提示性激素与冠心病的发病之间存在着某些内在的联系。本文旨在研究性激素水平变化对性激素结合蛋白、性激素相关作用酶、血脂水平和炎症因子的影响, 为男性冠心病发病机制提供进一步的理论依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料 选取武汉大学人民医院心内科收治的男性冠心病患者 229 例, 年龄 45~70 岁, 平均 57 岁, 其冠心病诊断符合 WHO 制订的冠心病诊断标准^[2]并经冠脉造影确诊。将 164 例本院男性健康体检者作为对照组, 年龄 45~68 岁, 平均

55 岁。两组均排除凝血机能障碍、脑血管意外、肝肾功能疾病、自身免疫性疾病和癌症等。患者入院前未服用降脂类药物治疗。

1.2 仪器与试剂 所有患者和健康者均在空腹 8 h 后, 于清晨采集静脉血 2~3 mL。待血液完全凝固后, 3 500 r/min 离心 5 min, 分离血清于洁净的 EP 管中, -80 ℃ 保存, 待检。雌二醇(E2)和睾酮(T)的检测在 Bayer 公司生产 ACS-180 全自动分析仪上完成, 采用配套的试剂及质控品。血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(APOA1)、载脂蛋白 B(APOB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的检测在 OLYMPUS 5400 全自动生化分析仪上完成。

1.3 方法 E2 和 T 的测定均采用化学发光法检测。T/E2 的比值由公式 $T/(E2 \times 10)$ 计算而来^[3]。性激素结合球蛋白(SHBG)和芳香化酶(Aromatase)的测定均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。TC、TG、HDL-C、LDL-C 的测定均采用酶法检测; APOA1、APOB 和 hs-CRP 的测定均采用免疫比浊法

* 基金资助: 国家自然科学基金资助项目(81100959)。 作者简介: 郑红云, 女, 主管技师, 主要从事冠心病诊断与发病机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: yanlitf@yahoo.com.cn。

检测。

1.4 统计学处理 本文所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,由于 SHBG 和 Aromatase 呈正偏态分布,经自然对数转换为 lg(SHBG) 和 lg(Aromatase) 后达到正态分布再行统计分析,计量资料检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较采用成组比较的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 男性冠心病组与健康对照组血清雌激素(E2)和睾酮(T)

水平比较(见表 1) 冠心病组与健康对照组血浆 E2 和 T 水平比较。男性健康对照组 E2 和 T 的平均水平分别为 (36.35 ± 1.85) pg/mL 和 (611.42 ± 49.24) ng/dL, 而男性冠心病组平均水平分别为 (20.73 ± 3.36) pg/mL 和 (522.44 ± 48.74) ng/dL。与健康对照组相比, 冠心病组血清 E2 水平显著下降($P < 0.05$), 血清睾酮(T)水平亦显著降低($P < 0.05$)。同时冠心病组 T/E2 的比值显著低于健康对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 男性冠心病组与健康对照组 E2、T 及 T/E2 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组($n=164$)	冠心病组($n=229$)	P 值
E2(pg/mL)	36.35 ± 1.85	20.73 ± 3.36	0.001
T/ng/dL)	611.42 ± 49.24	522.44 ± 48.74	0.012
T/E2	1.70 ± 0.12	3.28 ± 0.58	0.020

2.2 男性冠心病组与健康对照组血清 SHBG 和 Aromatase 水平的比较。 男性健康对照组 lg(SHBG) 和 lg(Aromatase) 的平均水平分别为 (1.63 ± 0.47) ng/mL 和 (2.48 ± 0.63) ng/mL, 而男性冠心病组平均水平分别为 (1.32 ± 0.28) 和 (1.93 ± 0.42) ng/mL。与健康对照组相比, 冠心病组血清 SHBG 和 Aromatase 水平明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 见表 2。

表 2 男性冠心病组与健康对照组 SHBG 和 Aromatase 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组($n=164$)	冠心病组($n=229$)	P 值
lg(SHBG)(ng/mL)	1.63 ± 0.47	1.32 ± 0.28	<0.001
lg(Aromatase)(ng/mL)	2.48 ± 0.63	1.93 ± 0.42	<0.001

2.3 男性冠心病组与健康对照组之间血脂和炎性因子水平比较(见表 3) 与健康对照组相比, 冠心病组血清 TG、LDL-C、APOB、hs-CRP 显著升高($P < 0.001$), 而 HDL-C、APOA1 则显著降低($P < 0.001$)。冠心病组与健康对照组的 TC 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 男性冠心病组与健康对照组血脂水平和炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组($n=164$)	冠心病组($n=229$)	P 值
TC(mmol/L)	4.18 ± 0.35	4.41 ± 0.03	0.545
TG(mmol/L)	1.18 ± 0.02	1.70 ± 0.10	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.22 ± 0.01	1.03 ± 0.03	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.06 ± 0.06	2.45 ± 0.02	<0.001
APOA1(g/L)	1.21 ± 0.30	0.81 ± 0.17	<0.001
APOB(g/L)	0.82 ± 0.34	1.47 ± 0.43	<0.001
hs-CRP(mg/L)	2.21 ± 0.18	9.80 ± 1.23	<0.001

3 讨 论

CHD 的高发病率、高致残率和高病死率已引起医学界的广泛重视, 随着 CHD 病因和发病机制研究的不断深入, 大量动物实验和临床研究表明 CHD 的发生是多种因素相互作用的结果。性别和血脂作为 CHD 的独立危险因子, 近年来受到国内外学者的高度关注。对于性激素与女性冠心病患者的相关性研究报道屡见不鲜, 但其在男性冠心病患者中的研究并不多见。

生理水平的性激素对人体起到一种保护作用, 过高、过低的表达均可增加 CHD 的发生概率。有研究资料表明心肌和冠状动脉亦是 E2 的靶器官, E2 可以通过 E2 受体直接作用增加冠状动脉张力, 促使冠状动脉痉挛, 在冠心病发病中起重要作用。研究表明, 男性 CHD 患者雄激素水平均明显低于非 CHD 患者, 说明冠心病的发生与体内雄激素水平的变化有一定关系, 雄激素水平与男性 CHD 发病呈负相关, 较高的血浆雄激素浓度对冠状动脉系统起保护作用^[4]。男性 T 降低促进冠心病发生的主要机制是由于 T 可激活肝脏脂蛋白酯酶的作用, 增加游离脂肪酸向周围组织转运, 导致胆固醇合成减少。同时 T/E2 比值降低具有增加血液凝固性、促进血栓形成和纤维溶解障碍的倾向。本研究显示, 男性冠心病患者存在性激素比例失衡, 即血清 E2 显著增高, T 显著降低, T/E2 的值明显降低($P < 0.05$), 该结果与文献报道一致^[5], 提示 E2 水平显著升高可能会引起血脂异常、动脉粥样硬化指数增高, 是导致男性冠心病发生的危险因素。因此, 性激素失衡(T/E2 比值)与冠心病的发病有着明显的关联, 高雌激素血症为男性冠心病发生的独立危险因素之一。

性激素在体内发挥其作用主要依赖其相关结合蛋白和酶类。SHBG 是由肝脏产生的循环固醇类结合球蛋白, 能特异地结合和转运性激素, 调控血液中生物活性性激素的浓度, 与睾酮的亲和力较雌激素大, 故 SHBG 水平可维持雄激素/雌激素的相对平衡^[6]。而 Aromatase 是体内合成雌激素的重要酶, 可将 T 转化为雌激素。本研究结果显示: 当性激素水平失衡时可引起 SHBG 和 Aromatase 水平的同时下调, 进一步加剧了雌雄激素的失平衡, 从而导致男性冠心病的发生。

血脂异常引起动脉粥样硬化的机制是目前研究的热点。中国流行病学研究资料表明: 血脂异常是冠心病的危险因素, 其作用强度与西方人群相同; 中国人群血清总胆固醇水平增高不仅增加冠心病发病危险, 也增加缺血性脑卒中发病危险^[7-8]。中国人群血脂代谢异常类型以高 TG、低 HDL 血症为主, 这与西方人群以高胆固醇血症为主要特点有所不同。高 TG、低 HDL 血症是糖尿病、心血管病的危险因素^[9]。本文血脂研究结果表明, 冠心病患者血清 TG、LDL-C、APOB 显著升高, HDL-C、APOA1 明显降低, 这与国内外的文献报道相同^[10-11]。说明脂代谢异常与心血管疾病紧密相关, 高胆固醇血症、高 LDL-C 血症、高 APOB 血症、低 HDL-C 血症及低 APOA1 血症在冠心病的发生、发展中起着重要作用。

冠心病的病理基础为动脉粥样硬化, 是一种慢性炎症病变。研究证实, 炎症反应既可促进动脉粥样硬化发生, 又可导致冠状动脉血栓形成甚至闭塞^[12]。血清 Hs-CRP 是高度敏感的炎症指标, 当细胞感染或组织损伤时, 机体产生急性时相反应, Hs-CRP 浓度显著升高。CRP 对促进动脉粥样硬化具有直接的影响。本研究结果显示: 冠心病患者 Hs-CRP 水平明显高于对照组, 患病组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.001$), 由此可见, 说明 Hs-CRP 在冠心病发生(下转第 16 页)

前报道不多,Mitra等^[15]发现在银屑病关节炎中IL-22含量显著增高,并认为抗IL-22抗体可有效缓解炎症反应,可作为银屑病关节炎治疗的一个靶点。研究显示,IL-22与IL-17共同分泌认为是自身攻击性T细胞的标志,两者协同作用可促进炎症发生,造成组织损伤^[16]。本研究中Pearson相关性分析显示患者血清IL-17含量与IL-22含量无相关性,但活动期患者血清IL-17含量与IL-22含量呈正相关。近来研究发现Th22细胞也可产生IL-22,在RA发生、发展过程中是否有Th22细胞参与调控还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, et al. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: possible association with persistent IL-1 β signaling and a poor clinical response[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5): 1397-1401.
- [2] Marijnissen RJ, Koenders MI, Smeets RL, et al. Increased expression of interleukin-22 by synovial Th17 cells during late stages of murine experimental arthritis is controlled by interleukin-1 and enhances bone degradation[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10): 2939-2948.
- [3] Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(6): 537-541.
- [4] Zhang L, Li YG, Li YH, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 310-313.
- [5] Hamburg JP, Corneth OB, Paulissen SM, et al. IL-17/Th17 mediated synovial inflammation is IL-22 independent[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 345-352.
- [6] Chiricozzi A, Zhang S, Dattola A, et al. Role of Th17 in the pathogenesis of cutaneous inflammatory diseases[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3): 313-318.
- [7] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 8-18.
- [8] Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, et al. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2000, 12(7): 1092-1099.
- [9] 张丽莉, 杨芷菁, 马雅, 等. OVA致敏BN大鼠IL-17表达水平的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(12): 1412-1413, 1416.
- [10] Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(3): 168-177.
- [11] 廖满林, 廖穗波, 陈霭平, 等. 类风湿性关节炎患者IL-1 α , IL-1 β , IL-17与护骨因子水平检测及临床意义[J]. 广东医学, 2007, 12(1): 109-110.
- [12] 汤荣华, 黄建军. 类风湿性关节炎患者血清GM-CSF, IL-6, IL-17和TNF- α 的水平测定及临床意义[J]. 检验医学, 2013, 4(3): 173-177.
- [13] 王小超, 陆翔, 陆玉敏, 等. 类风湿性关节炎早期患者IL-17水平与骨关节损害的相关性研究[J]. 山东医药, 2011, 23(1): 102-103.
- [14] Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 534-544.
- [15] Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade [J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 38-42.
- [16] Cho KA, Kim JY, Woo SY, et al. Interleukin-17 and Interleukin-22 Induced Proinflammatory Cytokine Production in Keratinocytes via Inhibitor of Nuclear Factor κ B Kinase- α expression[J]. *Ann Dermatol*, 2012, 24(4): 398-405.

(收稿日期:2013-06-13)

(上接第13页)

和进展中起重要作用。

综上所述,雌雄激素紊乱可通过降低其相关结合蛋白和酶水平,引起脂质代谢和炎症因子水平变化,从而导致男性冠心病的发生、发展,为男性冠心病的发病机制提供全新的依据。

参考文献

- [1] Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography[J]. *Heart Fail*, 2011, 13(5): 482-488.
- [2] Brown TM, Bittner V. Management of stable patients with coronary heart disease: clinical implications of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial[J]. *Clin Lipidol*, 2007, 1(4): 564-574.
- [3] Sowers MR, Randolph J, Jannausch M, et al. Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife: implications for the 'timing hypothesis'[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(20): 2146-2153.
- [4] 弓向荣, 张辉, 刘敏. 男性性激素水平与冠心病关系的研究[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(1): 58-59.
- [5] 红根, 段建平, 龙瑶, 等. 男性冠心病患者性激素与血脂水平检测的临床意义[J]. 医学临床研究, 2008, 35(10): 1136-1138.
- [6] 李秋生. 性激素结合球蛋白与绝经后女性冠心病关系的探讨[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 88-90.
- [7] 武阳丰, 周北凡, 李莹, 等. 缺血性心血管病:一个反映血脂异常潜在危险的新指标[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2): 173-176.
- [8] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国35~64岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 902-908.
- [9] 王中平, 刘凡, 王玲, 等. 血脂异常与冠心病研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2010, 18(1): 45-48.
- [10] 谭慧莲, 高磊, 戚国庆, 等. 男性性激素水平与冠心病传统危险因素的关系[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(4): 577-580.
- [11] Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(3): 176-184.
- [12] 尹春, 杨正芳, 唐彦, 等. 冠心病患者与高敏C反应蛋白、脂连素和补体C3关系的临床研究[J]. 甘肃医药, 2010, 29(3): 484-486.

(收稿日期:2013-08-12)