

[文章编号] 1007-3949(2006)14-02-0143-03

• 实验研究 •

心肌梗死家系女性成员血清雌激素、睾酮及其比值的变化

宋丽新, 胡健, 王绽菲

(中国医科大学附属第一医院循环内科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 内科学; 心肌梗死家系女性性激素的变化; 放射免疫法; 心肌梗死家系; 女性; 雌激素; 睾酮

[摘要] 目的 探讨心肌梗死家系女性成员雌激素、睾酮及其比值变化, 以及其在心肌梗死家系这组特殊人群中女性冠心病发病机制中的作用。方法 将 15 个合格心肌梗死家系中女性成员分为冠心病组和一级亲属健康组, 设立健康对照组。应用放射免疫法测量每个受试对象血清雌激素和睾酮的水平, 并对血清雌激素/睾酮与血脂各项指标进行相关性分析。结果 与对照组相比, 各组之间年龄和血压等无统计学意义上的差异, 心肌梗死家系中冠心病组雌激素水平与对照组及一级亲属健康组无统计学上的差异, 但是睾酮水平高于一级亲属健康组及对照组(分别为 18.07 比 13.27 比 13.08 mol/L, $P < 0.05$); 冠心病组血清雌激素/睾酮比值显著低于一级亲属健康组及对照组(分别为 16.71 比 23.25 比 24.87, $P < 0.05$), 而一级亲属健康组与对照组之间差异无显著性($P > 0.05$)。相关性分析显示, 血清雌激素/睾酮比值与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关, 与胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯呈负相关。结论 在心肌梗死家系这个特殊人群中女性内源性雌激素水平与心绞痛、心肌梗死之间未见相关性, 而内源性雄激素水平与之则可能有正相关性, 高睾酮血症及低血清雌激素/睾酮比值可能通过对血脂代谢来影响和促进冠心病的发生、发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Clinical Study of Serum E2, T and the Ratio of E2/T in Female Members of Myocardial Infarction Pedigrees

SONG Li-Xin, HU Jian, and WANG Zhan-Fei

(Department of Cardiology, the First Clinical Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Female Coronary; Hormone; Myocardial Infarction; Pedigree; Estrogen; Testosterone

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of sex hormone in development of CHD by assessing the serum level of estrogen, testosterone, the ratio of E2/T and their relation with serum lipids in female member of myocardial infarction(MI) pedigrees.

Methods Female members from eligible MI pedigrees were selected, and divided into two groups, coronary group: 21 members who suffered CHD, health group: 22 healthy members in MI pedigrees. Control group was consisted of 22 healthy volunteers from non CHD pedigrees. Serum estrogen, testosterone, and serum lipids were assayed. **Results** There is no difference about age, blood pressure among three groups. The level of serum estrogen of CHD members was almost as same as that of health group and control group, but the serum testosterone in coronary group was much higher than that in health group and control group. There is no difference between the latter two groups. Especially, the ratio of E2/T in coronary group was significant lower, compared with the healthy group. Additionally, the ratio of E2/T was positively related to HDLC, while negatively related to TC, TG, LDLC.

Conclusion In MI pedigrees, the development of CHD in female members has no relation with the level of endogenous estrogen, while the level of endogenous testosterone especially the ratio of E2/T seems to play an important role during this event through influencing the lipid metabolism.

研究提示女性冠心病 (coronary heart disease, CHD) 发病率在 45 岁后比男性增加更快, 给予外源

性雌激素可降低心血管病危险, 然而这一结论被很多临床试验否定^[1,2]。性激素的分泌、代谢与调节异常在冠心病中的作用已经引起人们的重视。目前尚未见有关心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 家系这个 CHD 高危人群成员的性激素水平特点的报告。本研究应用放射免疫的方法对 MI 家系成员雌激素 (estrogen, E2) 和睾酮 (testosterone, T) 水平进行测定, 探讨 2 种性激素及其比值在 MI 家系这组特殊人群女性 CHD 发病机制中的作用。

[收稿日期] 2005-04-21 [修回日期] 2005-12-01

[作者简介] 宋丽新, 医学检验技师, 主要从事心血管病基础与临床的实验研究, 联系电话为 13998336681, E-mail 为 aliceshk76@yahoo.com.cn。胡健, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病及高血压病防治及研究, 联系电话为 13352492579, E-mail 为 hujian913@medmail.com.cn。王绽菲, 博士, 主治医师, 主要从事分子生物学研究, 联系电话为 024-86548599, E-mail 为 wangzhanfei@yahoo.com。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择有MI患者的家系,但排除先证者同胞或者父母都患有MI或患其他类CHD的家系,排除影响激素代谢疾病或服用激素类药的家系成员,将其女性成员分为2组。CHD组21名,为15个合格家系中临床确诊为MI或心绞痛型CHD的一级亲属女性,平均年龄 54 ± 12 岁(37~81岁),以上MI和心绞痛的诊断均符合1979年WHO诊断标准。一级亲属健康组22名,为合格家系中经询问病史、体检、心电图、运动负荷试验和超声心动图及有关实验室检查无CHD和高血压等疾病的健康一级亲属女性,平均年龄 54 ± 14 岁(34~77岁)。对照组22名,为经询问病史及临床检查无CHD和高血压等疾病及家族史的健康志愿者女性,平均年龄 52 ± 10 岁(34~78岁),与先证者组和一级亲属中患CHD组比较年龄差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 标本采集

对每个受试对象进行统一的流行病学问卷调查,常规进行体检和超声心动图检查。MI患者加做心电图向量图,其余家系成员加做运动负荷试验。每个受试者均空腹12h后于上午8:00抽取肘静脉血3mL,所有血样置于37℃恒温箱20min后分离血清,分别送检血糖和血脂,并将各时间点的一部分血清在-20℃下储存,统一收集标本测定血清E2和T水平。

1.3 生物化学指标的检测

甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(cholesterol, TC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDLC)分别采用上海医学科学有限公司的甘油三酯试剂和酶法单瓶装的胆固醇试剂。血糖采用氧化酶法测定。以上各项指标均于加样后输入日立公司的7150型全自动生物化学分析仪测定。血清E2和T采用天津DPC公司的放射性免疫检测试剂盒测定,加样后利用DPC公司的放射性核素 γ 计数仪测定。

1.4 统计学处理

实验中所有的计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间统计学差异采用 t 检验,相关性采用相关性分析。

2 结果

2.1 各组一般情况的比较

冠心病组、一级亲属健康组甘油三酯、总胆固醇

和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)均高于健康对照组,HDLC低于健康对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),其余指标各组间差异无显著性(表1)。

表1. 心肌梗死家系各组及对照组临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组 ($n=22$)	一级亲属健康组 ($n=22$)	冠心病组 ($n=21$)
年龄(岁)	52 ± 10	54 ± 14	54 ± 12
收缩压(mm Hg)	129 ± 14	130 ± 11	137 ± 24
舒张压(mm Hg)	80 ± 11	78 ± 11	84 ± 13
体质指数(kg/m ²)	24.5 ± 2.4	24.4 ± 5.7	25.1 ± 2.7
甘油三酯(mmol/L)	1.10 ± 0.60	1.41 ± 0.86^a	2.07 ± 1.58^b
总胆固醇(mmol/L)	3.54 ± 0.96	4.12 ± 1.10^a	4.41 ± 1.12^b
LDLC(mmol/L)	1.75 ± 1.05	2.52 ± 1.12^a	2.63 ± 1.03^b
HDLC(mmol/L)	1.13 ± 0.22	0.9 ± 0.21^a	0.84 ± 0.24^a

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组比较。1 mm Hg = 0.133 kPa。

2.2 各组血清性激素水平的比较

心肌梗死家系中CHD组与对照组及一级亲属健康组雌激素水平无统计学上的差异;但是CHD组T水平高于一级亲属健康组及对照组,E2/T比值显著低于一级亲属健康组及对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),而一级亲属健康组与对照组E2/T比值差异无显著性(表2)。

表2. 各组受试者血清雌二醇、睾酮及其比值的比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	雌二醇(mol/L)	睾酮(mol/L)	雌二醇/睾酮
健康对照组($n=22$)	314.9 ± 8.7	13.1 ± 0.9^a	24.9 ± 0.4^a
一级亲属健康组($n=22$)	306.2 ± 7.5	13.3 ± 1.0^a	23.3 ± 0.4^a
冠心病组($n=21$)	301.8 ± 9.3	18.1 ± 0.8	16.7 ± 0.5

a为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 雌二醇/睾酮与血脂指标的相关性分析

相关性分析结果发现,E2/T比值与HDLC呈正相关,相关系数(r)为0.476, $P < 0.05$;与TC、LDLC、TG呈负相关, r 分别为-0.473、-0.585和-0.354, $P < 0.01$ 。

3 讨论

冠心病是西方国家主要死亡原因之一,在我国CHD的发病率逐年升高,因此对CHD的防治应倍受重视。但是,CHD的传统危险因素血脂代谢异常和高血压等并不能完全解释CHD的发生原因,新的CHD危险因素引起人们的关注,性激素水平是其中之一。近十年来,绝经后雌孕激素替代治疗是美国

临床医生最常使用的处方之一,但自 1998 年以来一系列的临床试验结果证实雌孕激素替代治疗既不能延缓已发生 CHD 临床及解剖的进展,亦不能防止心血管病的发生,甚至有试验提示激素替代治疗会增加心血管病危险^[3]。

本试验结果发现,在 MI 家系中雌激素水平在患 CHD 人群中与健康者之间无明显差异,说明 E2 在冠心病发生中并无重要作用。但是,绝经后妇女 CHD 发病率大幅度增加以及妇女绝经前与同龄男性相比较低的 CHD 发生率提示,CHD 的发生与性激素代谢存在某种联系。越来越多的证据支持高雄性激素血症可能是 CHD 的一个危险因素^[4]。但亦有研究显示,雄性激素对男性 CHD 呈中性作用或有保护作用^[5]。因此,对于不同受试人群雄性激素所起作用可能不同。MI 家系为具有特殊遗传背景人群,其家族成员为 CHD 高危人群,为研究性激素在冠心病发病中的作用,我们测定了 MI 家系中一级亲属女性的性激素水平,结果提示在 MI 家系中女性 CHD 组 T 水平高于一级亲属健康组及对照组,支持高 T 血症是 CHD 的危险因素的观点。另外,本研究发现在 MI 家系中患 MI 的一级亲属 E2/T 比值低于健康组及对照组,提示 E2/T 比例失调可能比性激素单独变化更为重要^[6]在正常女性机体内存在雌雄激素的动态平衡,一旦这个平衡遭到破坏就会引起一系列生理病理变化,诸如血脂代谢异常等。本文结果表明,E2/T 比值与 TC 和 LDLC 呈负相关,与 HDLC 呈正相关,提示性激素对血脂代谢起调节作用。E2 下降,T 水平渐升,E2/T 比例严重失调,可使肝脂酶活性增高,肝脏中受体介导的 LDLC 清除减少,使 LDLC 增高。众所周知,LDLC 是 CHD 的独立危险因素,而肝脂酶活性可使卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性降低,减少 LDLC 的排除,还可增加肝脂酶活性,使 HDLC 降低。T 通过降低肝脂酶活性,使 HDLC 进一步降低,增加 CHD 发生、发展的危险性^[7,8]。因此在 MI 家系中,E2/T 比例失调通过影响血脂代谢等因素促进 CHD 的发生、发展,而雌激素在此过程中

并无重要作用。

另外,性激素对心血管系统的作用是多因素的。除脂谱改变外,有研究表明雌雄激素对内皮功能有直接调节作用;可以影响 LDL 氧化修饰,影响与单核细胞粘附有关的粘附分子表达;此外,性激素还可影响 C 反应蛋白、基质金属蛋白酶、糖代谢以及 E2/T 比例失调,使免疫反应失衡,促发机体产生自身抗体,使血管内皮损伤而增加冠心病的危险性^[9,10]。

总之,在 MI 家系这个特殊遗传背景人群中,女性 CHD 的发生与血清睾酮增高有关,与 E2/T 比例失调关系更加密切,而雌激素水平并不重要。因此,对此类人群 CHD 的预防应着重于调节雌雄激素的平衡,而仅仅给予雌孕激素替代治疗可能并无心血管保护作用。

[参考文献]

- [1] Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women[J]. *New England J Medicine*, 2003, **349** (6): 535-545
- [2] Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin replacement study follow up (HERS II) [J]. *JAMA*, 2002, **288**: 49-57
- [3] Lewis HK. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease—Implications of the results of the women's health initiative[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 11-16
- [4] Bagatall CJ, Bremner WJ. Androgens in men: uses and abuses[J]. *N Engl J Med*, 1996, **334** (11): 707
- [5] English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary heart disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms[J]. *Eur Heart J*, 2000, **21**: 890-894
- [6] Rosano GMC. Androgens and coronary artery disease, a sex-specific effect of sex hormones[J]? *Eur Heart J*, 2000, **21**: 868-871
- [7] 宋美情, 杨云梅, 徐哲荣. 老年男性动脉粥样硬化患者雄激素与血脂水平的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2004, **24** (6): 491-492
- [8] Adrian SD, Paul SB, Stefan A, Meikle AW, Steven WS, Kim EC, et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**: 1026-1033
- [9] Cignarella A, Bolego C, Pinna C, Zanardo R, Eberini I, Puglisi L. The influence of sex hormones on vascular responses in the aorta of streptozotocin-diabetic male rats[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2000, **361**: 514-520
- [10] Li XP, Zhou Y, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Li YS. Effect of endogenous estrogen on endothelial function in women with coronary heart disease and its mechanism[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, **339** (1-2): 183-188

(此文编辑 朱雯霞)