

血清雄激素水平与男性动脉粥样硬化的关系

王立真¹, 徐 忠¹, 蔡尚郎²

(1. 泰安市中心医院心内科, 山东省泰安市 271000; 2. 青岛大学医学院附属医院心内科, 山东省青岛市 266003)

[关键词] 内科学; 雄激素; 男性; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜—中膜厚度; 血糖; 血清脂蛋白

[摘要] 目的 研究男性冠心病患者血清雄激素水平及颈动脉内膜—中膜厚度的变化, 以及血清雄激素对血清脂蛋白、血糖、胰岛素抵抗的影响, 探讨血清雄激素水平与男性动脉粥样硬化的关系。方法 选择经冠状动脉造影证实的男性冠心病病人 91 例(冠心病组), 根据血管病变情况分为单支病变组($n=30$)、两支病变组($n=33$)和三支病变组($n=28$), 同时选择冠状动脉造影正常男性 43 例作为对照组。入选病例均测定血清总睾酮、游离睾酮、去氢表雄酮、血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a 和空腹血糖、空腹胰岛素, 以稳态模型评估胰岛素抵抗指数, 超声测量颈动脉内膜—中膜厚度。结果 冠心病组与对照组比较, 血清总胆固醇、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、空腹胰岛素、空腹血糖、稳态模型评估胰岛素抵抗指数及颈动脉内膜—中膜厚度显著增高($P<0.05$), 血清高密度脂蛋白胆固醇、游离睾酮显著降低($P<0.001$); 游离睾酮冠心病各亚组与对照组比差异有显著性($P<0.001$); 颈动脉内膜—中膜厚度冠心病各亚组均高于对照组($P<0.001$), 单支病变组低于两支及三支病变组($P<0.01$); 空腹胰岛素及稳态模型评估胰岛素抵抗指数: 冠心病各亚组均显著高于对照组($P<0.01$), 且三支病变组显著高于单支病变组。Pearson 相关分析表明, 内膜—中膜厚度与游离睾酮、高密度脂蛋白胆固醇呈显著负相关(r 值均小于 -0.5 , $P<0.001$), 与空腹胰岛素、稳态模型评估胰岛素抵抗指数、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a 呈显著正相关(r 值均大于 0.5 , $P<0.001$)。结论 男性冠心病患者血清游离睾酮水平下降, 游离睾酮通过影响血脂、血糖、胰岛素抵抗等因素参与男性动脉粥样硬化的形成。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship of Serum Androgen Level with Atherosclerosis in Males

WANG Li Zhen¹, XU Zhong¹, and CAI Shang Lang²

(1. Department of Cardiology, Tai'an City Central Hospital, Tai'an 271000; 2. Department of Cardiology, the Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[KEY WORDS] Serum Androgen; Male; Atherosclerosis; Carotid Intima-Media Thickness; Blood Glucose; Serum Lipoprotein

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between serum androgen and atherosclerosis in males. **Methods** 134 male patients in hospital were divided into four groups according to the result of coronary arteriography: single vessel disease group ($n=30$), double vessel disease group ($n=33$), triple vessel disease group ($n=28$), and the control group ($n=43$). Serum total testosterone (TT), free testosterone (FT), dehydroepiandrosterone (DHEA), serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLc), lipoprotein a (Lpa), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FIN) level, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) and intima-media thickness (IMT) of the carotid wall were detected in all patients. **Results** Compared with the control group, the coronary artery disease (CAD) group had significantly decrease in serum FT, HDLC ($P<0.001$) and significantly increase in serum TC, LDLC, Lpa, FIN, HOMA-IR, FBG and IMT ($P<0.05$). Serum FT was higher in control group than in CAD group ($P<0.001$); IMT was lower in control group than in each CAD subgroups ($P<0.001$). As for serum FIN and HOMA-IR, there were significant differences between control group and CAD subgroups ($P<0.001$). Serum FBG was significantly lower in control group than in triple vessel disease group ($P<0.01$). In Pearson relative analysis, IMT had obvious negative correlation with serum FT, HDLC ($r<-0.5$, $P<0.001$), while positive correlation with serum FIN, LDLC, and Lpa ($r>0.5$, $P<0.001$). **Conclusion** The IMT in patients with CAD was thicker than that in control group. The serum FT level in men with CAD was obviously lower than that with normal coronary artery. FT may play roles in the formation of the coronary atherosclerosis in males by influencing the blood lipoprotein, blood glucose and the resistance of the insulin.

[收稿日期] 2006-05-24

[修回日期] 2006-11-06

[作者简介] 王立真, 硕士, 主要研究方向为冠状动脉粥样硬化及心血管超声, E-mail 为 wanglizhen@medmail.com.cn。徐忠, 硕士, 主要研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病及介入治疗。蔡尚郎, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病及介入治疗。

随着对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)研究的不断深入, 血脂异常、糖尿病、高血压、吸烟等作为 As 的危险因素已被相关研究证实, 同时发现性别也是其相关因素之一。特别是睾酮是男性 As 的危险因素^[1], 但目前研究结果不一致。我们采用随机对

照的方法,测定冠状动脉造影确诊的冠心病患者和冠状动脉造影正常的男性人群血清总睾酮(total testosterone, TT)、游离睾酮(free testosterone, FT)、去氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)水平及颈动脉内膜—中膜厚度(intima-media thickness, IMT),并研究雄激素与As危险因素如血脂、血糖(blood glucose, BG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FIN)水平等的关系,以深入探讨血清雄激素与男性As的内在联系。

1 对象与方法

1.1 临床资料

病例为2004年4月~2005年7月在我科住院诊断为冠心病或疑似冠心病接受选择性冠状动脉造影的男性病人134例,冠心病诊断标准参见叶任高主编内科学第五版^[2]。冠状动脉造影血管狭窄程度判断参照陈在嘉等主编冠心病标准^[3]。所有病人均排除肝脏疾病、肾功能不全、肿瘤及影响雄激素代谢的疾病等。根据冠状动脉造影结果分为两组:对照组为冠状动脉造影正常者,43例,年龄 60.5 ± 11.3 岁;冠心病组为冠状动脉病变者,91例,年龄 61.3 ± 10.4 岁。冠心病组又根据血管病变严重程度分为单支病变组(30例)、两支病变组(33例)和三支病变组(28例)。冠心病组除了冠心病史及高脂血症高于对照组外,其它临床资料具有可比性(表1)。

表1. 患者的临床资料比较

项 目	对照组	单支病变组	两支病变组	三支病变组
年龄(岁)	60.5 ± 11.32	60.9 ± 10.87	61.6 ± 12.0	62.1 ± 11.5
吸烟史(例)	11 (25.6%)	9 (30.3%)	10 (30.3%)	9 (32.1%)
冠心病史(例)	0	5 (16.7%)	7 (21.2%)	8 (28.6%)
高血压病(例)	17 (39.5%)	15 (50.0%)	18 (54.5%)	17 (60.7%)
糖尿病(例)	8 (18.6%)	6 (20.0%)	8 (24.2%)	8 (28.6%)
高脂血症(例)	12 (27.9%)	16 (53.3%)	25 (75.8%)	25 (89.3%)
肥胖(例)	13 (30.2%)	8 (26.7%)	9 (27.3%)	8 (28.6%)
As家族史(例)	3 (7.0%)	2 (6.7%)	3 (9.1%)	2 (7.1%)

1.2 标本采集

所有病人于造影前1天,禁食高脂餐24h,空腹12h后,于清晨抽取肘静脉血7mL,3 600 r/min离心10 min,收集上清液,分装于两根试管,一份立即(20 min内,以防血清脂蛋白分解及氧化)测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、脂蛋白a(lipoprotein a,

Lpa)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及空腹胰岛素(fasting insulin, FIN),以稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) ($IR = \text{空腹血浆胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$)。另一份,立即置 -70°C 冰箱保存待测总睾酮、FT、DHEA,测定仪器为上海核所日环光电仪器有限公司提供的SN-682型 γ 计数器,所用试剂购自比利时BiosourceEuropeSA(FT)和芬兰OrionCorporation(总睾酮和DHEA)。

1.3 颈动脉内膜—中膜厚度测定

应用美国惠普公司SONOS-7500型彩色多普勒超声诊断仪,用于周围血管检查的探头频率为7.5/5.0 MHz,134例研究对象于造影后3天内行颈动脉超声检查。取仰卧位,检查颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内动脉和颈外动脉,分别作纵向探查及横向扫查,用超声诊断仪对录像资料进行脱机处理,于心电图R波顶点测颈总动脉起始部及其分叉前1cm处和颈内、外动脉起始部1cm处动脉后壁的IMT,并以双侧IMT的最大值作为评价颈动脉粥样硬化严重程度的指标。

1.4 统计学处理

采用SPSS10.0软件包作统计学处理,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两个均数的比较应用独立样本 t 检验,多个均数比较采用方差分析。因变量与自变量的关系应用多元线性相关分析。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组血脂、血糖、胰岛素、血清雄激素和内膜—中膜厚度比较

冠心病组血清TC、LDLC、脂蛋白a、FIN、HOMA-IR、FBG及IMT均高于对照组($P < 0.05$),血清HDLc、FT低于对照组($P < 0.001$),而TG、DHEA和总睾酮两组差异无显著性($P > 0.05$,表2)。

2.2 冠心病各亚组与对照组血脂比较

冠心病各亚组脂蛋白a、LDL均显著高于对照组($P < 0.05$ 和 0.001);TC在冠心病两支及三支病变组显著高于对照组($P < 0.05$);而HDL在冠心病各亚组均显著低于对照组($P < 0.05$);TG冠心病各亚组和对照组间差异无显著性($P > 0.05$,表3)。

2.3 冠心病各亚组与对照组血清雄激素、空腹血糖、空腹胰岛素及内膜—中膜厚度比较

冠心病各亚组血清FIN、HOMA-IR及IMT均较对照组显著增高($P < 0.05$ 或 0.01),FT较对照组显著下降($P < 0.01$);FIN、IMT在两支及三支血管病

变组比单支血管病变组显著增高 ($P < 0.05$ 或 0.01); HOMA-IR 三支血管病变组比单支血管病变组显著增高 ($P < 0.05$); FBG 在三支病变组显著高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 颈动脉内膜—中膜厚度与其它指标间的多元线性相关分析

以 IMT 为因变量, 其它指标为自变量行多因素回归相关分析, 统计数据为 $R^2 = 0.741$, $F = 35.23$, $P = 0.001$; 回归方程为 $Y = 2.226 - 0.061FT + 0.019HOMA-IR - 0.13HDL + 0.068LDL + 0.008Lpa$ 。

2.5 有关检测指标的 Pearson 相关分析

对检测指标行 Pearson 相关分析表明, IMT 与血清 FIN、HOMA-IR、LDLC、脂蛋白 a 呈显著正相关 (r 均大于 0.5 , $P < 0.01$), 与血清 FT、HDL 呈显著负相关 (r 均小于 -0.5 , $P < 0.001$); 其它指标之间相关性不明显 (表 5)。

表 2. 冠心病组与对照组血脂、血糖、胰岛素、血清雄激素和内膜—中膜厚度比较

检测指标	冠心病组 ($n = 91$)	对照组 ($n = 43$)
TT ($\mu\text{g/L}$)	5.03 ± 0.58	5.13 ± 0.44
FT (ng/L)	10.90 ± 1.75^b	21.29 ± 2.35
DHEA ($\mu\text{g/L}$)	8.61 ± 1.14	8.77 ± 0.74
IMT (mm)	1.34 ± 0.20^b	0.89 ± 0.12
FIN ($\mu\text{u/L}$)	13.69 ± 1.99^b	11.81 ± 2.07
HOMA-IR	3.46 ± 0.91^b	2.78 ± 0.76
FBG (mmol/L)	5.61 ± 0.86^a	5.23 ± 0.65
TC (mmol/L)	5.43 ± 0.93^b	4.89 ± 0.80
TG (mmol/L)	1.73 ± 0.34	1.69 ± 0.30
HDL (mmol/L)	1.01 ± 0.12^b	1.14 ± 0.15
LDLC (mmol/L)	3.84 ± 0.78^b	2.98 ± 0.66
Lpa (mg/L)	123.5 ± 25.7^b	104.9 ± 17.7

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

表 3. 冠心病各亚组与对照组血清脂蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分 组	n	TC	TG	LDL	HDL	Lpa
对照组	43	4.89 ± 0.8	11.69 ± 0.30	2.98 ± 0.66	1.14 ± 0.15	104.8 ± 17.7
单支病变组	30	5.18 ± 0.64	1.65 ± 0.37	3.70 ± 0.69^b	1.06 ± 0.13^a	117.7 ± 26.8^a
两支病变组	33	5.56 ± 0.95^a	1.77 ± 0.38	3.81 ± 0.83^b	1.01 ± 0.11^a	123.6 ± 25.8^a
三支病变组	28	5.55 ± 1.12^a	1.75 ± 0.32	4.01 ± 0.80^b	0.96 ± 0.11^a	129.5 ± 23.8^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$, 与对照组相比。

表 4. 冠心病各亚组与对照组血清总睾酮、游离睾酮、内膜—中膜厚度等结果比较

分 组	n	TT ($\mu\text{g/L}$)	FT (ng/L)	DHEA ($\mu\text{g/L}$)	IMT (mm)	FIN ($\mu\text{u/L}$)	HOMA-IR	FBG (mmol/L)
对照组	43	5.13 ± 0.44	21.29 ± 2.35	8.77 ± 0.74	0.89 ± 0.12	11.81 ± 2.07	2.78 ± 0.76	5.23 ± 0.65
单支病变组	30	5.06 ± 0.60	19.52 ± 1.89^b	8.67 ± 1.13	1.24 ± 0.17^b	12.87 ± 2.31^a	3.23 ± 0.90^a	5.55 ± 0.85
两支病变组	33	5.08 ± 0.59	18.65 ± 1.71^b	8.66 ± 1.19	1.35 ± 0.20^{bd}	13.55 ± 1.83^{bc}	3.38 ± 0.86^a	5.54 ± 0.80
三支病变组	28	4.93 ± 0.57	18.64 ± 1.53^b	8.48 ± 1.11	1.43 ± 0.19^{bd}	14.75 ± 1.24^{bc}	3.82 ± 0.90^{ac}	5.77 ± 0.93^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与单支病变组比。

表 5. 部分检测指标 Pearson 相关分析结果

监测指标	FIN	HOMA-IR	LDL	Lpa	HDL	FT
IMT	$r = 0.612$ $P = 0.001$	$r = 0.854$ $P = 0.0001$	$r = 0.734$ $P = 0.001$	$r = 0.646$ $P = 0.001$	$r = -0.604$ $P = 0.001$	$r = -0.756$ $P = 0.001$
TT	$r = -0.254$ $P = 0.05$	$r = -0.264$ $P = 0.05$	$r = -0.359$ $P = 0.04$	$r = -0.355$ $P = 0.01$	$r = 0.281$ $P = 0.01$	
FT	$r = -0.459$ $P = 0.01$	$r = -0.754$ $P = 0.001$	$r = -0.624$ $P = 0.002$	$r = -0.556$ $P = 0.004$	$r = 0.581$ $P = 0.003$	
DHEA	$r = -0.403$ $P = 0.03$	$r = -0.554$ $P = 0.006$	$r = -0.501$ $P = 0.01$	$r = -0.524$ $P = 0.01$	$r = 0.281$ $P = 0.01$	

3 讨论

English 等^[1]用严格的病例对照测定冠心病人的睾酮水平,发现睾酮水平显著低于对照组。本研究根据冠状动脉造影的结果分为冠心病组与对照组,同时测定了血清总睾酮、FT、DHEA。结果发现,FT在冠心病组明显低于对照组,但冠心病各亚组之间差异无显著性,可能与本研究样本量较小或未采用冠状动脉内斑块积分有关。

冠心病与周围血管病变的相关性已得到大量研究证实,IMT 已被美国心脏协会推荐为评价冠心病危险因素的一个非侵入性影像学方法^[4]。本研究也发现,冠心病组 IMT 明显高于对照组(1.34 ± 0.20 mm 比 0.89 ± 0.12 mm, $P = 0.001$)。目前有关冠心病患者睾酮与颈动脉 IMT 关系的研究尚未见报道。本研究发现,不管是冠心病患者还是造影正常者血清 FT 与颈动脉 IMT 均呈显著负相关($r = -0.756$, $P = 0.001$),以 IMT 做因变量,进行多因素回归分析,血清 FT 对颈动脉 IMT 有抑制作用。

雄激素通过影响血脂代谢影响男性动脉粥样硬化。Kabakci 等^[5]观察了 337 例男性冠状动脉造影术后患者,其中 213 例冠心病者,124 例正常对照,TC、LDLC 与 FT 呈正相关,HDLC 与总睾酮呈负相关。宋美情等^[6]研究发现颈动脉粥样硬化组 FT 与 HDLC 水平明显低于对照组,而 TC 和 TG、LDLC、极低密度脂蛋白胆固醇(very LDLC, VLDLC)水平则显著高于对照组;无论在病例组还是对照组,FT 均与 HDLC 呈正相关,与 LDLC、TG 呈负相关;在病例组,FT 与 TC 呈负相关。本研究也证明了上述结论,FT 与 LDLC、脂蛋白 a 呈明显负相关($r = -0.624$; $r = -0.556$, $P < 0.01$),与 HDLC 呈正相关($r = 0.581$, $P = 0.003$)。回归分析表明,总睾酮与 LDLC、脂蛋白 a、HDLC 呈弱的相关性。本研究还发现 DHEA 与 LDLC、脂蛋白 a 呈弱的负相关($r = -0.501$; $r = -0.524$, $P = 0.01$)。说明体内生理水平的雄激素,特别是 FT 有利于血脂代谢。其机制可能是: 增加肝脏脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和肝脂肪酶的释放,LPL 可与乳糜微粒及 VLDL 相互作用,使 TG 水解,并释放游离脂肪酸及部分 TG 供细胞利用,同时为合成 HDL 前体供应原料;④影响三羧酸循环酶的活性,促进游离脂肪酸进入三羧酸循环氧化,使胆固醇合成减少^[7]。

胰岛素作为一种生长刺激因子能引起大动脉血管中层平滑肌细胞变性增殖,胰岛素抵抗及高胰

岛素血症是冠心病及其它血管栓塞性疾病的危险因素。本研究发现,冠心病组血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 显著高于对照组,胰岛素水平及 HOMA-IR 在两支病变及三支病变组显著高于单支病变组,相关分析表明 IMT 与 FIN 及 HOMA-IR 呈显著正相关,说明男性动脉粥样硬化患者不但存在胰岛素抵抗,且与动脉粥样硬化的程度密切相关。对年龄为 20~60(37.2 ± 10.7) 岁的 1 292 人的流行病学调查^[8]发现,睾酮水平随增龄而下降,胰岛素水平与年龄和睾酮均成负相关。杨生^[9]对 68 例 45~70 岁男性 2 型糖尿病患者测空腹血糖及胰岛素水平并对其中一组补充安特尔(十一酸睾酮)发现,中老年 2 型糖尿病患者睾酮水平明显降低,补充安特尔后,胰岛素抵抗指数下降及男性更年期(睾酮缺乏)症状评分明显下降。我们的研究发现,总睾酮与胰岛素呈弱的负相关($r = -0.254$, $P = 0.05$),而 FT、DHEA 与胰岛素负相关性较明显($r = -0.459$, $P = 0.01$; $r = -0.403$, $P = 0.03$)

雄激素对 As 的作用十分复杂,除通过影响脂质及糖代谢、胰岛素抵抗外,还通过凝血和纤溶系统及血小板功能,血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核—巨噬细胞,血管张力,引起炎症介质释放以及雄激素受体数量及功能的变化来影响心血管系统,并影响 As 的发生与发展。进一步深入研究雄激素与男性 As 的关系及发生机制,有助于更好地理解雄激素对男性 As 的作用。相信此领域的研究将为男性 As 的防治提供新的方法。

[参考文献]

- [1] English KM, Mandour O, Steeds RP, Harkonen M. Men with coronary artery disease have lower levels of androgen than men with normal coronary angiograms [J]. *Eur Heart J*, 2000, **21**: 890-894
- [2] 叶任高. 内科学(第 5 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002
- [3] 陈在嘉, 高润霖. 冠心病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 503
- [4] O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **90**: 18-21
- [5] Kabakci G, Yildirim A, Unsall G, Kiechl S, Willeit J, Bonora E, et al. Relationship between endogenous sex hormone levels, lipoproteins and coronary atherosclerosis in men undergoing coronary angiography [J]. *Cardiology*, 1999, **92**: 221-226
- [6] 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
- [7] Mcrohon JA, Jwssup W, Handlsman DJ, Beswick AD. Androgen exposure increase human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 [J]. *Circulation*, 1999, **99** (17): 2 317-322
- [8] Callum L, Mary C. Sex steroids and insulin resistance [J]. *Clin Sci*, 2002, **201** (2): 151-166
- [9] 杨生. 中老年男性 2 型糖尿病患者睾酮水平与胰岛素抵抗的关系及补充疗法的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2004, **24** (2): 106-107

(此文编辑 许雪梅)