

· 临床研究 ·

男性血清生物有效性睾酮与心血管病危险因素个体聚集性的相关性现况调查

谭家余 吴赛珠 黄汉卿 郭峰 杨彩 陈一伟 吴迎星

【摘要】 目的 通过分析男性血清生物有效性睾酮(Bio-T)与心血管病危险因素个体聚集性的相关性,探讨 Bio-T 在冠心病发病中的地位。方法 通过现况调查,以 1 546 例男性为研究对象,用放射免疫法测定血清 Bio-T,并检测体重指数、血脂谱、血压、血糖等。结果 按 Bio-T 四分位进行分层(3.54,5.06,8.03 nmol/L)分析结果显示男性 BMI,SBP,DBP,TC,LDL-C 和 SG 均随 Bio-T 浓度的下降明显升高,而 HDL-C 随 Bio-T 浓度的下降则明显降低。以心血管病危险因素聚集为因变量,Bio-T 四等分组设亚变量,调整年龄、吸烟、饮酒、进行 logistic 回归分析,结果显示随着 Bio-T 水平的下降,两个以上心血管病危险因素聚集的危险性升高。结论 男性 Bio-T 可能是心血管病危险因素聚集的原因之一,雄激素水平的变化与冠心病发病密切相关。

【关键词】 生物有效性睾酮;冠心病;现况调查;危险因素聚集

Correlations between serum bioavailable testosterone and the clustering of cardiovascular disease risk factor in men: a cross-sectional study

TAN Jiayu¹, WU Saizhu², HUANG Hanqing¹, GUO Feng¹, YANG Cai¹ CHEN Yixei¹, WU Yingxing³

1. Department of Gerontology, Lanzhou General Hospital of Chinese PLA, Lanzhou 730000, China;
2. Department of Cardiology, Nanfang Hospital, the First Military Medical University, Guangzhou 510515, China;
3. Outpatient Department, Unit 61517 of Chinese PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective In order to investigate the importance of bioavailable testosterone (Bio-T) in the occurrence of coronary heart disease, the correlation between Bio-T and clustering of cardiovascular disease risk factor (CCDRF) was studied. Methods In a cross-sectional study,1 546 male volunteers, including the resigned and retired cadres of Chinese PLA and some of their dependents participated. Bio-T was measured by radioimmunoassay (RIA). Body mass index, lipids, blood pressure and blood sugar were measured. Results The data showed that the levels of BMI,SBP,DBP,TC, LDL-C and SG increased obviously with the decrease in the serum concentration of Bio-T according to stratification of the quartile of Bio-T(3.54,5.06,8.03 nmol/L), but the level of HDL-C was reverse. After adjusting age, sex, smoking and drinking, there was dose-response relationship between Bio-T and the clustering of cardiovascular disease risk factor in men. Conclusion Bio-T may be one of the reasons that lead to the clustering of cardiovascular disease risk factors in men. There is a close correlation between the change in Bio-T and the occurrence of CHD.

【Key words】 bioavailable testosterone; coronary heart disease; clustering of cardiovascular disease risk factor

基金项目:国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(G200057008);国家自然科学基金(39600169)。

作者单位:730000 兰州,兰州军区总医院老年病科(谭家余,黄汉卿,郭峰,杨彩,陈一伟);510515 广东省广州;南方医院心内科(吴赛珠);100850 北京,中国人民解放军 61517 部队门诊部(吴迎星)。

作者简介:谭家余,男,医学硕士,主治医师

通讯作者:吴赛珠,电话:13829766633

冠心病(coronary heart disease, CHD)的发病率存在明显的性别差异,男性发病率较绝经前同年龄段女性明显为高,即使考虑其他发病危险因素后,男性性别仍是一个独立的 CHD 危险因素,这一事实使人们长期认为雄激素在男性 CHD 的发病中起到了重要作用。多个心血管病危险因素同时出现在同一个体的现象称为心血管病危险因素的个体聚集性(clustering

of cardiovascular disease risk factor,CCDRF)^[1,2],且这种聚集性能大大地增加心血管病发生的危险^[1,3]。究竟何种原因导致该聚集性,目前尚存在争议,本研究对男性血清生物有效性睾酮(bioavailable testosterone, Bio-T)水平与 CCDRF 的关系进行了探索性研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 按我国地理位置划分为西北、西南、华北、华南及中南 5 个行政区,每个行政区选择 1~3 个城市,每个城市选择 1~2 单位进行调查。采用现况调查的方法,以离退休干部及部分家属共 1 546 例男性为研究对象。以上受检者半年内均参加了统一查体,未发现有严重内科疾病、免疫系统疾病及内分泌系统疾病,均未进行过放射治疗及外科手术、未服用激素类药物、未服用或至少停药 > 4 周降脂药物,15 d 内无急性感染性疾病。

1.2 检测指标及测定方法 所有对象均统一填写预先设计的调查表格,并测身高、体重和血压。于 07:00~08:00 集中抽空腹肘静脉血 12 mL,装箱后(内置冰块)立即乘飞机返回广州,6 h 内分离血标本,性激素和血脂集中检测,血清放入 -70℃ 超低温冰箱内冻存,所有工作分组同时进行,由专人严格按照规定方法操作。

采用双抗体放射免疫分析法测定 Bio-T,原理:性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)可与硫酸铵(ammonium sulfate)结合产生沉淀,经离心去除 SHBG 结合型血浆睾酮(Te),即可得到 non-SHBG 结合型 Te(Bio-T)。血脂谱和血糖采

用日本产 Olympus AU800 全自动生物化学仪测定。

危险因素定义:收缩压(SBP)≥140 mmHg(1 mmHg = 0.1333 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg。总胆固醇(TC)≥5.17 mmol/L。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.38 mg/dL;甘油三酯(TG)≥2.26 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 0.90 mmol/L;空腹血糖(SG)≥6.1 mmol/L;体重指数(BMI)≥25 kg/m²;CCDRF 定义为个体在上述危险因素中同时具有 ≥2 个危险因素。现吸烟者:每天至少吸 1 支,且连续吸烟 ≥1 年。现饮酒者:每周饮酒至少 1 次。

1.3 统计学方法 采用 SPSS10.0 进行统计学处理,用方差分析法分析四等分组不同 Bio-T 水平下各危险因素均数的差别,控制年龄、吸烟、饮酒等混杂因素后,用 logistic 回归分析法判断 Bio-T 与危险因素聚集的关系。

2 结果

2.1 各项检测指标的基本数据结果 见表 1。

2.2 四分位分组后不同 Bio-T 水平下各指标的变化 按 Bio-T 四分位进行分层(3.50, 5.12, 8.64 nmol/L)来检测各项指标的变化,结果见表 2, BMI, SBP, DBP, TC 和 LDL-C 均随 Bio-T 浓度的下降明显升高,而 HDL-C 随 Bio-T 浓度的下降则明显下降。

2.3 Bio-T 与 CCDRF 的相关性 不同 Bio-T 水平下个体具有不同数目危险因素的人在人群中所占百分比(表 3)。为排除混杂因素的干扰,以 CCDRF 为因变量, Bio-T 四等分组设亚变量,调整年龄、吸烟、饮酒进行 logistic 回归分析(表 4)。可以看出随着血清 Bio-T 水平的下降, >2 个 CCDRF 的危险性升高。

表 1 不同年龄组各项检测指标的基本数据

项 目	年 龄(岁)					F 值
	20~49	50~59	60~69	70~79	≥80	
患者(n)	180	226	447	453	240	
BMI(kg·m ⁻²)	23.61±2.53	24.82±3.15	25.12±2.42	25.33±2.62	25.39±2.34	35.14*
心率(次/min)	73.46±4.95	72.72±6.58	74.71±9.12	73.74±5.77	72.56±10.60	8.57*
SBP(mmHg)	124.24±22.49	136.94±11.76	142.28±14.45	150.06±11.32	149.50±13.67	77.86*
DBP(mmHg)	81.44±19.74	84.70±7.69	89.23±8.43	91.21±3.93	93.25±7.70	32.08*
Bio-T(nmol/L)	13.45±1.04	8.05±1.23	5.66±1.41	3.48±0.73	3.39±0.99	3973.12*
SG(mmol/L)	5.25±2.15	5.40±0.29	5.48±0.42	5.54±0.63	5.54±0.32	21.29*
TC(mmol/L)	4.88±0.41	5.39±0.43	5.58±1.73	5.68±2.35	5.99±3.56	124.71*
TG(mmol/L)	1.57±0.32	1.47±0.73	1.62±0.79	1.74±0.76	1.60±0.56	30.32*
HDL-C(mmol/L)	1.59±0.21	1.18±0.28	0.97±0.42	0.87±0.54	0.84±0.62	780.56*
LDL-C(mmol/L)	3.40±0.66	3.94±0.59	4.89±2.13	5.56±3.32	5.58±1.64	148.74*
吸烟率(%)	13	22	21	11	9	
饮酒率(%)	23	39	20	13	9	

* P < 0.05, 组间比较采用 One-way ANOVA 法分析

表 2 按 Bio-T 四分位分层后各项检测指标的变化

项 目	Bio-T 四分位分层(nmol/L)				F 值
	<3.50	3.50~5.11	5.12~8.63	>8.64	
患者(n)	386	387	387	386	
BMI(kg·m ²)	25.42±3.63	25.16±4.76	24.88±3.66	24.12±3.23	26.64*
SBP(mmHg)	155.46±13.44	146.12±14.29	130.81±14.42	120.14±18.40	442.11*
DBP(mmHg)	96.78±14.44	92.53±8.26	82.43±8.87	76.77±14.50	272.94*
TC(mmol/L)	6.39±1.17	5.85±0.99	5.41±1.73	4.98±0.79	61.59*
TG(mmol/L)	1.85±0.72	1.69±0.58	1.49±0.85	1.44±2.56	30.68*
HDL(mmol/L)	0.72±0.20	0.860±0.37	0.96±0.29	1.96±0.39	394.70*
LDL(mmol/L)	5.80±1.34	5.55±0.36	4.85±1.33	3.31±0.65	169.65*
SG(mmol/L)	5.67±0.36	5.51±0.45	5.11±0.48	4.61±1.62	60.90*

* P<0.05, 组间比较采用 One-way ANOVA 法分析

表 3 不同 Bio-T 水平下具有不同数目危险因素的人群所占百分比(%)

Bio-T(nmol/L) 四分位分组	个体具有危险因素数目(个)							
	无	1	2	3	4	≥5	≥2	≥2 调整年龄
>8.64	56.1	39.1	14.9	6.2	2.3	0.0	23.4	-
5.12~8.63	39.3	32.4	20.3	10.1	2.1	0.6	33.1	23.73
3.50~5.11	29.2	33.2	23.7	12.1	5.5	1.1	42.4	28.27
<3.50	20.7	30.4	27.6	15.2	5.3	2.4	50.5	31.67
合 计	36.3	33.8	21.6	10.9	3.8	1.0	37.4	26.77

四组间≥2 个危险因素的百分比差异检验, $\chi^2=294.72, P<0.001$; 两两比较, 均 $P<0.05$, 调整年龄后仍有显著性差异

表 4 不同 Bio-T 水平组 CCDRF 的风险性

Bio-T 四分位分组	OR	OR95% 可信区间
>8.64	1.00	-
5.12~8.63	1.15	0.98~1.3
3.50~5.11	2.07	1.67~2.48
<3.50	2.82	2.42~3.23

3 讨 论

有研究表明, 老年男性 CHD 存在性激素紊乱, 高雌激素血症和(或)Te 水平下降导致雌二醇/睾酮比值(E₂/T)升高是男性 CHD 的易患因素之一[3,4]。另有流行病学调查证实男性 CHD 患者血浆 Te 较正常人明显低下[5]。对伴有雄激素水平下降的 CHD 患者进行干预研究时也发现, 长期干预治疗可以明显缓解老年男性心绞痛患者的临床症状和心电图(electrocardiogram, ECG)缺血改变[6]。有报道在高脂饮食下, 去势组的兔主动脉胆固醇含量明显高于假去势组和外源性 Te 干预组[7], 可见 Te 水平下降可能是男性 CHD 发病的重要危险因素。本研究表明随着 Bio-T 水平的下降, >2 个心血管病危险因素聚集的危险性升高, 因此可以看出男性雄激素水平与 CHD 发病密切相关。

高血脂被普遍认为是发生心血管疾病的重要危险因素。大量的资料表明, 血浆 TC 与 CHD 呈正相关, TC 水平每上升 1%, CHD 的发病危险上升 2%~3%[8]。HDL-C 水平每增加 0.026 mmol/L, CHD 发病危险降低 3%, LDL-C 水平每降低 0.026 mmol/L, 可使 CHD 发病危险减少 2%[9]。在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成的病理过程中, HDL-C 主要起阻碍其形成和发展的作用, 而 LDL-C 则相反, 高 TG 伴 LDL-C/HDL-C 比值>5 是 CHD 的强力危险因素[10]。

有文献报道, E₂/T 比值与 TC, TG, LDL-C 呈正相关[11], 但对 HDL-C 和 LP(a)的作用, 不同的研究结果不尽相同, 有的显示 HDL-C 无变化, LP(a)明显降低。动物实验结果显示, 外源性 Te 可以引起脂蛋白(LP)代谢异常, 升高 LDL-C 和 LP(a)水平, 降低 HDL-C 水平, 从而促进 AS 的形成。但是大多数临床研究表明, 男性 CHD 发病与个体间 Te 水平无关, 男性性成熟后血浆 HDL-C 比性成熟前下降, 其血浆 Te 水平与 HDL-C 水平呈正相关。另有研究表明在性功能减退的男性, 生理剂量外源性 Te 可以引起血浆 HDL-C 升高; 相反, 超生理剂量的外源性 Te 却可以导致血浆 HDL-C 降低, LDL-C 升

高^[12]。说明性激素的失衡会引起血脂的改变并在心脑血管疾病的发生中起到重要作用^[13]。

有研究表明 Te 有扩张冠状血管,增加冠脉血流,减少男性 CHD 患者心绞痛的发生率,增加运动耐量,并改善 ECG 缺血表现的作用。其机理可能是 Te 与细胞膜上的钾通道相互作用引起钾离子流改变^[14];也可能是通过一氧化氮合酶产生和 ATP 依赖性钾通道的激活^[15];还有研究表明 Te 有直接松弛血管平滑肌的作用^[16]。雄激素可以刺激血管平滑肌细胞增殖^[17,18],并直接加速 AS 的进程,并且加大了男性患 CHD 的危险。

综上所述,Te 可以通过调节血脂代谢,影响血管张力等途径对抗男性 CHD AS 的发生和发展,其水平下降可能是男性 CHD 发病的重要预示因子,但目前仍存在不少争议,有关 Te 与男性 CHD 关系的基础和临床研究尚不充分,有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*, 1994, 7: 7S-12S.
- 2 Cigolini M, Seidell C, Targher G, et al. Fasting serum insulin in relation to components of the metabolic syndrome in European healthy men: the European Fat Distribution Study. *Metabolism*, 1995, 44: 35-40.
- 3 Caplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989, 149: 1514-1520.
- 4 Labropoulos B, Velonakis E, Oekonomakos P, et al. Serum sex hormones in patients with coronary disease and their relationship to known factors causing atherosclerosis. *Cardiology*, 1982, 69(2): 98-103.
- 5 杨晓春. 男性冠心病患者血清性激素变化及其与血脂的关系. *中华医学杂志*, 1989, 69: 329-332.
- 6 English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, 2000, 21(11): 890-894.
- 7 Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation*, 1999, 99(13): 1666-1670.
- 8 Kabakci G, Yildirim A, Can I, et al. Relationship between endogenous sex hormone levels, lipoproteins and coronary atherosclerosis in men undergoing coronary angiography. *Cardiology*, 1999, 92(4): 221-225.
- 9 LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol fats: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease: a joint statement. *Circulation*, 1990, 81: 1721-1733.
- 10 Mason JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1992, 326: 1406-1416.
- 11 周小林, 兰永胜, 张伟, 等. 血清脂蛋白 LP(a) 水平研究. *中华血管病杂志*, 1997, 25: 236-236.
- 12 Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K. High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly. *Am J Epidemiol*, 1993, 137(11): 1190-1202.
- 13 Wranicz JK, Cygankiewicz I, Kosmider M, et al. Sex steroids versus lipid profile and the degree of coronary artery stenosis in men with angiographically documented coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2000, 103(5-6): 257-266.
- 14 Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*, 1999, 100(16): 1690-1696.
- 15 Medras M, Jankowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause. *Pol Merkuriusz Lek*, 1999, 6(34): 205-207.
- 16 Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries *in vivo*. *Circulation*, 1996, 94(10): 2614-2619.
- 17 Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(5): 562-570.
- 18 McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation*, 2000, 101(3): 224-226.

(收稿日期: 2003-05-16)

(本文编辑 缪其宏)