

女性冠心病患者性激素受体改变及意义

Change of sex hormone receptors in peripheral leukocytes of female patients with coronary heart diseases

张伟¹, 陈向芳², 赵 瑛^{3*}

(1. 杨思医院心内科, 上海 200126; 2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003; 3. 第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**探讨女性冠心病患者性激素受体的改变及其意义。**方法:**将女性冠心病患者分为3组,分别为冠心病组、心肌梗死存活组、心肌梗死死亡组。应用放射配体结合法,以³H标记雌二醇(³H-E₂)和睾酮(³H-T)为配体,测定各组患者白细胞雌二醇受体(ER)和睾酮受体(AR)的变化,同时采用放射免疫分析法测定血浆E₂和T浓度。**结果:**女性冠心病患者E₂受体较正常同年龄阶段女性对照组受体水平减低,而在三组冠心病患者中以心肌梗死死亡组E₂受体明显降低($P < 0.01$),同时3组冠心病组ER/AR比值均明显降低($P < 0.01$)。**结论:**提示女性冠心病患者E₂浓度降低与其受体水平有关,研究女性冠心病患者性激素及其受体改变有助于采取综合措施来进一步预防冠心病的发生。

[关键词] 冠状动脉硬化;受体,雌二醇;受体,雄激素;女性

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)07-0791-02

研究发现育龄妇女冠心病发病率较同龄男性低,但更年期妇女患冠心病的概率显著增加,与同龄男性发病趋向接近。已知性激素与动脉粥样硬化有一定的关系。女性激素中雌二醇(E₂)对血管有保护作用。绝经后妇女雌二醇受体(ER)的降低是雌激素生物学效应降低的重要基础^[1],雌激素对ER有正向调节作用,故绝经后雌激素水平可能会导致ER下降。但目前有关性激素受体改变的报道尚不一致。已知雌激素作用需要通过与受体结合才能表达^[2],为此我们检测100例女性冠心病及心肌梗死患者的血浆E₂、睾酮(T)及雄激素受体(AR),以观察其与冠心病病因及预后关系。

1 资料和方法

1.1 资料 将女性冠心病患者分为3组:冠心病组,50例,年龄45~78(60±7)岁;心肌梗死存活组,38例,年龄48~80(62±7)岁;心肌梗死死亡组,12例,年龄50~70(62±6)岁,3组间年龄差异无统计学意义。另以30例健康女性作为对照组,年龄45~80(60±8)岁。

1.2 血浆性激素检测 应用化学发光体检测血浆E₂和T,对每个患者随机抽取晨8时肘正中静脉血5~10 ml,经高速离心(2 000 r/min, 10 min)得到上清血浆和沉淀物。采用放免法检测血浆中T和E₂的浓度。

1.3 性激素受体检测^[1-2] 应用放射配体结合法。³H-E₂、³H-T均购于英国放化中心,放射比度分别为1.38、1.18 TBq/mmol,应用1.5 mmol/L作一

点分析。应用赵瑛等^[2]建立的³H-T及³H-E₂特异结合检测法:晨8时抽取患者肘正中静脉血,肝素抗凝离心(600×g),取出上清液测定血浆E₂和T浓度。沉淀物加3%Dextran T500,混匀静止沉淀30 min,抽取上清液,离心2 000×g 10 min,制备出白细胞悬液,调至浓度(4~7)×10⁶/ml,分成总结合管和非特异结合管,两管均加入³H-E₂或³H-T,非特异结合管再加入E₂或T(其浓度为³H-E₂或³H-T的2 000倍),37.0℃中孵育30 min,再经冷PBS洗2遍(洗去游离³H-E₂或³H-T),再加入闪烁液,置于液闪仪内测量,将总结合管的cpm减去非特异结合管的cpm得特异结合cpm值,再换算成³H-E₂或³H-T特异结合量(位点/细胞)。

1.4 统计学处理 采用 t 检验。

2 结果

2.1 血浆E₂及T测定结果 冠心病合并心肌梗死组与对照组血浆E₂有统计学差异($P < 0.05$),而单纯冠心病组与对照组无血浆E₂无统计学差异,心肌梗死合并死亡组血浆E₂浓度明显降低($P < 0.05$)。血浆T浓度各组间无统计学差异(表1)。

2.2 性激素受体测定结果 冠心病及心肌梗死各组间ER均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),冠心病合并心肌梗死组降低更明显,而各组AR改变无统计学差异(表2)。

[作者简介] 张伟,主治医师。

* Corresponding author. E-mail: LZM@sh163.net

表 1 各组血浆 E₂、T 测定结果

($\bar{x} \pm s, \rho_B / \text{pmol} \cdot \text{ml}^{-1}$)

组别	N	血浆 E ₂	血浆 T
冠心病组	50	105 ± 29	96 ± 31
心肌梗死存活组	38	85 ± 33 *	88 ± 27
心肌梗死死亡组	12	76 ± 28 *	84 ± 33
对照组	30	107 ± 31	83 ± 25

* P < 0.05 与对照组比较

3 讨论

冠心病的发病率男性高于女性,发生冠心病的危险性男性也比女性高 3.5 倍,且女性首次出现冠心病的时间也比男性晚 10 岁,原因可能是女性内源性雌激素有抗动脉粥样硬化作用。因此雌激素与冠心病的关系一直是人们研究的热点^[3]。临床及基础

表 2 各组 ER、AR 测定结果

($\bar{x} \pm s$)

组别	N	ER(位点/细胞)	AR(位点/细胞)	ER/AR
冠心病组	50	483 ± 126 *	617 ± 147	0.783 ± 0.857 * *
心肌梗死存活组	38	401 ± 98 * *	534 ± 186	0.751 ± 0.527 * *
心肌梗死死亡组	12	340 ± 96 * *	521 ± 132	0.653 ± 0.727 * *
对照组	30	649 ± 138	558 ± 137	1.163 ± 1.007

* P < 0.05, ** P < 0.01 与对照组相比;ER:雌二醇受体;AR:雄激素受体

研究表明,雌激素有保护血管内皮功能,调节血脂与改善血液凝固和纤溶系统,减轻动脉粥样硬化的保护作用;流行病学和病例对照研究也提示雌激素替代治疗对冠心病的一级预防可能是有益的^[4],但近年来几项大规模的临床试验却未能证实雌激素替代治疗(HRT)对冠心病有防治的效力,反而引起早期心血管事件增加。本实验结果表明,单纯女性冠心病患者虽然血浆 E₂与正常对照组相比无明显降低,但 ER 可见明显降低,而各组 ER/AR 比值更明显低于对照组;AR 高于对照组,而发生心肌梗死者不升反降,但各组 AR 改变不明显,与既往国内外研究相一致^[5]。

已证实性激素生物学效应需通过与其相应的性激素受体结合才能发挥作用,而 ER 水平降低,E₂的血管保护作用减弱,使 E₂生物学效应不能充分发挥,故女性冠心病患者性激素对心血管的保护作用降低可能发生在受体水平,因此从本研究结果可见,由于 ER 水平降低,使 E₂的血管保护作用减弱,这可能是动脉粥样硬化容易发生的重要原因之一。至于 E₂与 ER 结合后通过何种信号转导途径起到血管保护作用目前尚不清楚。

自 1998 年以来,国际学术界对绝经后 HRT 能否预防心血管疾病争议较大,而动脉粥样硬化、冠心

病其发病的危险因素来自多个方面,包括年老、遗传因素、高血压、血脂异常、高纤维蛋白原血症、高同型半胱氨酸血症、胰岛素抵抗与糖尿病、肥胖、嗜烟、少运动、早绝经、不合理饮食等^[6]。本研究结果提示,对冠心病的预防和治疗既要采取综合措施,又可通过检测患者性激素及其受体水平的变化来进一步指导临床,给予患者更个体化、更具有针对性的预防和治疗方案。

[参考文献]

[1] 顾明君,沈玉美,刘志民. 结合雌激素对绝经后妇女外周血白细胞雌激素受体的影响[J]. 第二军医大学学报,2001,22:1086.
 [2] 赵 瑛,刘志民,邵福源,等. 人外周血白细胞雄激素受体的鉴定及意义[J]. 中华核医学杂志,1995,15:51-52.
 [3] Frohlich M, Schunkert H, Hense H W, et al. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women [J]. Coron Artery Dis,1997,8:511.
 [4] 陆建建,许春平,曾 波,等. 绝经后女性性激素、血脂变化与冠心病的研究[J]. 中国老年学杂志,2006, 26:453-454.
 [5] 郭文怡,邹 晖,刘四海,等. 性激素及其比例关系在绝经后女性冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用[J]. 中国综合临床,2001, 17: 204-205.
 [6] 张以文. 绝经后性激素补充治疗对心血管系统利弊的认识进展[J]. 中华妇产科杂志,2002, 37: 321.

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹 茶