

• 临床研究 •

绝经后女性冠心病患者雌激素、C反应蛋白与
白介素 6 水平变化及其关系

刘 冰, 曾秋棠, 朱元州

【摘要】 目的 探讨绝经后女性冠心病患者体内雌激素、C反应蛋白与白介素 6 水平的变化以及雌激素与 C 反应蛋白、白介素 6 的关系。方法 对 31 例符合要求的绝经后女性冠心病患者与 44 例非冠心病患者股动脉采血检测雌二醇、C反应蛋白与白介素 6 的浓度。结果 冠心病组的雌激素水平明显低于非冠心病组[(18±7) vs (24±10) ng/L, $P<0.05$], 而 C 反应蛋白与白介素 6 水平则明显高于非冠心病组[(6.9±5.9) vs (1.9±1.3) mg/L; (59±11) vs (46±13) ng/L, $P<0.01$]。雌二醇与 C 反应蛋白、白介素 6 没有明显的相关性($r=-0.106, -0.203, P>0.05$)。结论 雌二醇、C 反应蛋白和白介素 6 在绝经后女性冠心病的发病中起着重要的作用。雌激素影响女性冠心病的发病与 C 反应蛋白以及白介素 6 没有明显的相关性。

【关键词】 绝经; 冠心病; 雌激素; C 反应蛋白; 白介素 6

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)-06-0522-03

Levels of plasma estrogen, C-reactive protein and interleukin-6 in
postmenopausal female patients with coronary heart
disease and their mutual relationship

LIU Bing, ZENG Qiutang, ZHU Yuanzhou

Department of Respiratory Diseases, Zhongnan Hospital, Wuhan University,
Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective To investigate the levels of plasma estrogen, C-reactive protein (CRP) and interleukin (IL)-6 in postmenopausal female patients with coronary heart disease (CHD) and the association of estrogen level with CRP and IL-6 levels. Methods The plasma levels of estrogen, CRP and IL-6 were measured in 31 postmenopausal females with CHD and 44 ones without CHD. Results Plasma level of estrogen was obviously lower [(18±7) vs (24±10) ng/L, $P<0.05$], while levels of CRP and IL-6 were obviously higher [(6.9±5.9) vs (1.9±1.3) mg/L; (59±11) vs (46±13) ng/L, $P<0.01$] in CHD patients than in non-CHD ones. The plasma level of estrogen had no association with that of CRP and IL-6 ($r=-0.106, -0.203, P>0.05$). Conclusion Estrogen, CRP and IL-6 play important roles in the pathogenesis of CHD in postmenopausal female patients. The effect of estrogen on the pathogenesis of CHD in female patients has no association with CRP and IL-6.

【Key words】 menopause; coronary heart disease; estrogen; C-reactive protein; interleukin-6

流行病学、基础以及临床研究均显示,女性冠心病的发生与男性患者有着明显的不同,性别在冠心病发病中属于不可改变的危险因素。女性患者在冠心病发病过程中,除了常见的与男性相同的危险因素之外,还有其特殊的危险因素。既往无论是基础研究还是临床研究均表明,激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)对于女性冠心病有一定的积极意义。然而妇女健康倡议观察研究

(Women's Health Initiative Observational Study, WHI)研究显示, HRT 在冠心病一级预防中使健康女性的冠心病和脑卒中的发病有轻微升高,心脏雌激素/孕酮替代研究(heart and estrogen/progestin replacement study, HERS)亦提示在冠心病二级预防中,使用 HRT 的第一年心血管事件的发病情况有所上升,然而接下来,其发生率相对于对照组则有所下降^[1]。

作者单位: 430071 武汉市, 武汉大学中南医院呼吸内科(刘 冰); 430022 武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(曾秋棠);

430064 武汉市, 武汉科技大学附属天佑医院心内科(朱元州)

通讯作者: 曾秋棠, Tel: 027-85726425, E-mail: zengqt139@sina.com

性激素在女性冠心病发病中的具体作用目前仍然不清楚。冠心病的最重要环节是冠状动脉粥样硬化的形成。近些年大量研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种炎症性疾病^[2]。C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白介素6(interleukin-6, IL-6)是重要的炎症因子,它们的水平受到内源性和外源性雌激素的影响。本研究以绝经后女性为观察对象,通过检测绝经后女性冠心病患者中雌激素及CRP、IL-6水平,探讨绝经后女性冠心病发病过程中雌激素与炎症的变化,并且探讨其是否存在某些内在关系,希望对深入研究绝经后女性冠心病的发病机制有一定的积极意义。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2006年7月至2007年11月在华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科住院的老年女性患者。入选标准:所有患者均绝经1年以上,大多数妇女在绝经后1年即出现雌激素缺乏症状^[3]。临床确诊或者怀疑冠心病并行冠脉造影。排除标准:(1)有明确感染性疾病者;(2)急慢性炎症性和免疫性疾病患者;(3)恶性肿瘤、结缔组织疾病患者;(4)半年内有手术或创伤史者;(5)已知的血栓性疾病患者;(6)严重贫血、出血性疾病患者;(7)严重肝、肾功能不全者;(8)使用免疫抑制剂者。共入选75例,根据冠状动脉造影检查结果,分为冠心病组和非冠心病组,其中冠心病组31例,年龄50~78岁,平均(64.0±7.9)岁;非冠心病组44例,年龄48~80岁,平均(60.8±8.3)岁。均为汉族,无血缘关系,两组间年龄、绝经年限、烟酒史、腰臀比等差别均无统计学意义。

1.2 方法 所有患者均于冠脉造影的过程中股动脉采血5ml,抗凝,于5 000 r/min超速离心5 min,抽取血浆,-70℃冰冻保存,3个月内统一检测雌二醇、CRP、IL-6。雌二醇采用合肥众成机电技术开发有限公司的DFM-96型放射免疫γ计数器,使用放射免疫的方法,所需试剂盒购自天津市协和医药科技与有限公司。CRP采用LUMINO分析仪和化学发光法,所需试剂购自Maglumi公司,IL-6采用BIO-TXX公司的Elx800酶标仪,采用ELISA方法测定其浓度,所需试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司。具体操作步骤严格按照说明书进行。冠脉造影结果由同一位经验丰富且对患者病情事先并不了解的技师目测并以计算机定量分析系统测定狭窄程度,凡左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有一支管腔直径狭窄≥50 %诊断为冠心病^[4]。

1.3 统计学处理 采用SPSS11.5统计软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,主要指标进行正态性检验,组间均数差异比较采用 t 检验,指标相关性分析采

用直线相关分析。

2 结果

2.1 冠心病与对照组之间血性激素与炎症因子的差异 冠心病组患者雌二醇水平显著低于非冠心病组,CRP、IL-6水平则显著高于非冠心病组患者($P<0.05, P<0.01$;表1)。

表1 两组患者血雌二醇、CRP和IL-6水平

组别	<i>n</i>	雌二醇 (ng/L)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
冠心病组	31	18±7*	6.9±5.9**	59±11**
非冠心病组	44	24±10	1.9±1.3	46±13

注:与非冠心病组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 性激素紊乱与炎症因子之间的关系 雌激素与CRP、IL-6水平之间没有明显的线性关系,CRP与IL-6水平存在相关性(表2)。

表2 雌二醇、CRP、IL-6水平的相关性分析

相关研究的双变量	相关系数	<i>P</i> 值
雌二醇-CRP	-0.106	0.363
雌二醇-IL-6	-0.203	0.081
CRP-IL-6	0.347	0.002

3 讨论

流行病学调查表明,绝经后妇女冠心病的发病率较绝经前明显增加,而卵巢分泌雌激素的功能衰退致体内雌激素水平下降是绝经后妇女冠心病发病率升高的主要原因,低雌激素状态可成为冠心病预后的独立危险因子^[5]。本研究中国冠心病患者的体内雌二醇水平明显低于非冠心病患者($P<0.05$),与以往的研究结果一致。流行病学、动物实验与实验室研究均表明HRT对冠心病预防有一定的积极意义,因此曾经被大力推荐。然而最近的WHI与HERS却提出了与此相反的结论,而且有作者通过总结关于HRT的各大临床研究提出,在绝经后的不同时期开始使用HRT对冠心病的影响是不同的。在临近绝经期使用HRT可以明显降低冠心病的发病;绝经10年以上的妇女使用HRT则其发生冠心病的机会与未使用者差别不大;大于60岁的患者联合使用HRT可能会使冠心病发病率下降^[6]。这可能是由于在动脉粥样硬化的不同阶段雌激素有不同的作用。在动脉粥样硬化早期,雌激素可以减少来自低密度脂蛋白胆固醇沉积,加强高密度脂蛋白对胆固醇的清除,从而抑制平滑肌细胞增生及胆固醇酯沉积的病变发展,在一定程度上减缓了冠心病的病程进展;然而在动脉粥样硬化晚期,雌激素则可以促进血管内凝血作用,从而加速已存在的

复合病变的进程,导致冠心病发病率的升高。

冠状动脉粥样硬化斑块形成是冠心病发病过程的重要环节。大量的研究业已表明,动脉粥样硬化本质上是一种炎症性疾病,许多炎症因子被证明是冠心病重要的预测因子。WHI 研究提示,在高 CRP 与高 IL-6 的女性患者中,发生急性冠脉综合症的概率明显升高^[7]。CRP 是反映机体非特异性炎症敏感而可靠的指标,是目前研究最多也是最理想的一种炎症标志物,其与冠心病的发生、发展有密切关系。研究表明,CRP 是健康绝经后女性心血管事件的一种独立危险因素,CRP 低水平慢性升高是反映粥样斑块活动的有力证据,随 CRP 基线水平升高,冠脉事件发生率增加。CRP 是比低密度脂蛋白更强的心血管事件预示因子,其血浆浓度与冠状动脉造影所发现的冠心病病变程度相一致,与冠心病的预后相关^[8]。CRP 不仅是炎症反应指标,而且共同参与动脉粥样硬化的发生和发展。IL-6 是近十余年来发现的一种具有多种生物学活性的细胞因子,由单核细胞、内皮细胞、心肌细胞等多种细胞分泌产生,其水平的升高与许多冠心病的危险因子有关。它还可以诱导并调节 CRP 的表达并且在冠心病的发病机制中有重要的作用,其在冠心病发生、发展过程中的作用可能比 CRP 更重要^[9]。尽管很多研究表明 CRP 与 IL-6 对于冠心病的研究有很大的预见性,但是迄今尚无直接证据证明,通过降低 CRP 或者 IL-6 水平可以减少未来心血管事件的风险。本研究结果表明,女性冠心病患者的 CRP 与 IL-6 水平明显高于非冠心病患者,这与既往的研究结果一致。

很多研究显示,内源性和外源性雌激素都可以对 CRP、IL-6 水平产生影响。垂体功能减退可导致性激素水平降低,CRP 与 IL-6 水平明显升高^[10],有研究显示,雌激素及其受体是通过减少炎症反应的发生而在缺血引起心肌损伤时起保护作用的^[11]。因此可以考虑绝经前女性冠心病发病率较低可能与雌激素抑制炎症反应有关。虽然已有众多试验证实雌激素有抑制炎症反应的作用,但是口服雌激素可以使 CRP 与 IL-6 水平有所升高^[7]。另有研究提示,当同时使用雌激素和黄体酮时,后者可以抑制前者导致的 CRP 水平增加,而且这种抑制存在着剂量依赖性^[12]。虽然大量研究均显示内源性雌激素对于炎症有一定的抑制作用,但是本研究中,雌激素水平与 CRP、IL-6 水平并没有明显的相关性,考虑原因可能如下:影响 CRP 以及 IL-6 的因素是比较复杂的,虽然内源性雌激素可能对它们产生影响,但是这种影响很可能会被其他影响因素所掩盖;雌激素通过众多的因素来影响绝经后女性冠心病的发生与发展,炎症可能只是其中比较小的一部分。

【参考文献】

- [1] Pilz H. Primary and secondary prevention of cardiovascular events through hormone replacement therapy (HRT) [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2005, 155 (17-18): 397-403.
- [2] Meng CQ. Atherosclerosis is an inflammatory disorder after all [J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, 6 (2): 93-102.
- [3] 赵秀丽,贾三庆. 雌激素与冠心病[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1997: 5-6.
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606-612.
- [5] Morise AP. Assessment of estrogen status as a marker of prognosis in women with symptoms of suspected coronary artery disease presenting for stress testing [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3): 367-374.
- [6] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation [J]. *Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15(1): 35-44.
- [7] Pradham AD, Manson JE, Rossouw J, *et al.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study[J]. *JAMA*, 2002, 288(8): 980-987.
- [8] Ridker PM, Morrow DA. C reaction protein and cardiovascular risk rational for screening and primary prevention[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 21(3): 315-325.
- [9] Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, *et al.* The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(24): 2243-2252.
- [10] Sesmilo G, Miller KK, Hayden D, *et al.* Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (12): 5774-5781.
- [11] Tiidus PM. Estrogen and sex influence on muscle damage and inflammation: evidence from animal models [J]. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001, 4 (6): 509-513.
- [12] Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, *et al.* Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1436-1439.

(收稿日期:2009-07-12;修回日期:2010-07-14)