

中国汉族人示指环指比例与冠心病的关系研究

王新本 周新春 徐 红 柴文慧 金明磊 姜礼红 肖铁卉 颜 伟 杨丁友 吴天然

摘 要 **目的** 示指无名指长度比(2D:4D)和某些心脏疾病之间的关联有所报道,其与冠心病(CAD)的关系尚不明确。我们调查 2D:4D 是否可以作为预测 CAD 的一个指标。**方法** 本研究包括了 884 人,分为 4 组,221 例 CAD 患者和 221 名健康对照。使用电子卡尺测量手指长度。 t 检验和 Spearman 相关系数用于检测 2D:4D 组间的差异以及 2D:4D 比值和 CAD 相关性。**结果** 仅在男性观察到右手 2D:4D 比例高于左手。在男性右手对照组和双手 CAD 组,2D:4D 比例均高于女性($P < 0.001$)。在男性 CAD 组,双手 2D:4D 比值均高于男性对照组($P < 0.001$),但在女性没有观察到此趋势。各组 2D:4D 比例和年龄之间没有显著关系($P > 0.05$),在男性双手 2D:4D 比例和 CAD 呈显著的正相关($P < 0.001$)。**结论** 本研究表明在男性的双手 2D:4D 比值和 CAD 之间存在显著相关。

关键词 中国汉族人 示指环指比例 冠心病 冠状动脉造影术诊断

The Ratio of the Second to Fourth Digit Length and Coronary Artery Disease in Han Chinese Population. Wang Xinben, Zhou Xinchun, Xu Hong, et al. Department of Cardiology, Rongcheng City Hospital, Shandong 251000, China

Abstract Objective The association between index finger to ring finger length ratio (2D:4D) and cardiac disorders have been reported, however it has not been discussed in terms of coronary artery disease (CAD). We investigated whether 2D:4D could be used as a marker for predisposition to CAD as assessed by coronary angiography in Chinese men and women. **Methods** This study included 884 persons divided into 4 groups, 221 cases with CAD and 221 healthy persons without CAD as control in each sex group. Finger lengths were measured twice for both hands using electronic calipers. Student t test and the spearman correlation were used separately to detect the difference of 2D:4D among groups and the relationship between 2D:4D ratio and CAD. **Results** A significant higher 2D:4D ratios between right and left hand were observed only in men in both control and CAD groups. On the right hand in the control group and on both hands in the CAD group, the 2D:4D ratios were higher in women than in men (P all < 0.001). In men with CAD, 2D:4D were higher than men in control (both hands, $P < 0.001$), but the trends were not observed in women. No relationship was founded between 2D:4D ratios and age (P all > 0.05), while a significant positive correlation between 2D:4D ratios and CAD existed only in men in both hands ($P < 0.001$). There was no significant difference in age among the four groups. **Conclusion** The present study showed an association between 2D:4D ratio and CAD on both hands in men.

Key words Chinese; Finger length ratio; Coronary artery disease; Coronary angiography; Diagnosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)发生率在全球呈快速增长趋势,因此确定一组简单可靠的指标来早期识别其风险,一直是人们研究的方向^[1]。前期观察发现,雄性激素与CAD,胰岛素抵抗、肥胖、心肌梗死、炎症、血管舒张、内皮功能等有关。宫内雌雄性激

素的不平衡可能是左撇子、孤独症、诵读困难、偏头痛、口吃、室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄和动脉导管未关闭等疾病的主要病因^[2,3]。

德国学者 Manning 研究发现,第 2 指(示指)和第 4 指(无名指)(2D:4D)长度比例存在性别差异,其与孕期前 3 个月宫内睾丸激素和雌激素水平有关。随后几十年,2D:4D 和性激素相关疾病包括不孕症、胃癌、乳腺癌和前列腺癌等的关系陆续被研究证实^[4,5]。我国的研究资料显示,男性 2D:4D 比例比女性小,右手 2D:4D 高与男性不育及握力相关。

有关 2D:4D 与 CAD 的相关性国外已经有 3 篇报道,国内研究尚缺乏。Manning 报道,2D:4D 比例低的男性较 2D:4D 比例高的男性发生第 1 次心肌梗死的年龄要晚。希腊的一项研究提示,心肌梗死男性

基金项目:吴阶平基金会临床科研专项基金资助项目(320.6750.1386)

作者单位:251000 山东省荣成市人民医院(王新本、周新春);新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市人民医院老年病科(徐红);新疆维吾尔自治区昌吉市人民医院老年病科(柴文慧);河北省承德市人民医院老年病科(金明磊);哈尔滨医科大学附属第二医院心内科(姜礼红);中国人民解放军总医院老年心血管病研究所(肖铁卉、颜伟);中国人民解放军总医院第一附属医院(杨丁友);澳大利亚墨尔本大学生命科学院(吴天然)(注:王新本与周新春为共同第一作者)

通讯作者:吴天然,电子信箱:Wunature@126.com

患者的 2D:4D 明显高于健康男性,而在女性中并无此关联^[6]。Ozdogmus 等^[7]发现右手高 2D:4D 比值与右侧冠状动脉粥样硬化斑块发展有关。

以上仅有的研究由于样本量较小,病例选择仅为心肌梗死,更重要的是,由于 2D:4D 比例可能存在种族和地域差异,其结果是否可以推广到我国的临床实践,尚不得而知。本课题拟以冠状动脉造影为金标准,研究 2D:4D 是否可以作为早期识别 CAD 的指征。

资料与方法

1. 病例选择:本研究包括了 884 人,男女性各 50%,分为 4 组,两性均包括 221 例 CAD 患者和 221 名健康对照。为 2011 年 5 月~2012 年 10 月在笔者医院住院的连续患者,均经冠状动脉造影确诊或排除冠心病。两组年龄,性别匹配,具体基线特征见表 1。

2. 排除标准:排除已被证实可能与 2D:4D 有关的疾病,包括手残疾,不孕,染色体异常、同性恋者、双性恋者,左撇子,乳腺癌,前列腺癌和其他心脏疾病。本研究经患者知情同意。

3. 冠状动脉造影结果判断:至少有 1 支主要血管(左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉及其主要分支)狭窄程度>50% 为冠心病,对照组为冠状动脉无狭窄者。

4. 测量方法:参考文献,用准确度为 0.01mm 的电子千分

尺(vernier calipers),测量从手指手掌交界,最近手掌侧的横纹的中点至指尖的长度,记录准确到 0.01mm。重复测量两次,取平均值^[8]。

5. 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关性分析采用 Spearman 检验,用 SPSS 19.0 软件包进行处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线临床特征:884 例患者中,冠心病占 50%,其中 1 支病变的 128 例,2 支病变的 167 例,3 支病变的 147 例。男性平均年龄 63.0 ± 12.5 岁,女性平均年龄 62.9 ± 12.4 岁。对照组男性平均年龄 63.0 ± 14.3 岁,女性平均年龄 62.9 ± 12.4 岁,两组在年龄和性别比例上无统计学差异(P 分别为 0.236, 0.345)。

2. 各组间 2D:4D 比例的差异:在每例的两次测量之间无统计学差异。仅在男性观察到右手 2D:4D 比例高于左手。在男性右手对照组和双手 CAD 组,2D:4D 比例均高于女性($P < 0.001$)。在男性 CAD 组,双手 2D:4D 比值均高于男性对照组($P < 0.001$),但在女性没有观察到此趋势(表 1)。

表 1 冠心病与对照组双手 2D:4D 比值($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	年龄(岁)	右手	左手
非冠心病男性	221	63.05 ± 14.433	0.927 ± 0.038^a	0.934 ± 0.048
冠心病男性	221	62.95 ± 12.466	0.962 ± 0.042^{ab}	0.950 ± 0.044^b
非冠心病女性	221	62.85 ± 12.435	0.936 ± 0.040^c	0.933 ± 0.041
冠心病女性	221	62.91 ± 12.439	0.932 ± 0.044^d	0.935 ± 0.043^d

男性冠心病及非冠心病左右手 2D:4D 比较,^a $P < 0.05$;男性冠心病与非冠心病同侧手比较,^b $P < 0.05$;男女两性非冠心病者右手比较,^c $P < 0.05$;男女冠心病者之间同侧手比较,^d $P < 0.05$

3. 2D:4D 比例与冠心病的相关性:各组 2D:4D 比例和年龄之间没有显著性相关关系($P > 0.05$),但

是在男性双手 2D:4D 比例和 CAD 呈显著正相关($P < 0.001$,表 2)。

表 2. 2D:4D 比值与年龄及冠心病的相关性($n = 884$)

项目	男性				女性			
	右手		左手		右手		左手	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.008	0.824	0.052	0.123	0.038	0.257	0.059	0.080
冠心病	0.394	0.000	0.177	0.000	-0.041	0.21	0.024	0.476

讨 论

国内外已经报道健康男性比女性的 2D:4D 比例低,其与若干疾病的关系也陆续被提出,以德国学者 Manning 等^[9,10]论述最为充分。发育生物学研究发现,手指长度取决于出生之前大约妊娠 13 周子宫内性激素的浓度,即 2D:4D 与睾丸激素呈负相关,与雌

激素呈正相关。由于 CAD 与性激素同样有关,Manning 等设想 2D:4D 可能与心肌梗死的风险有关。其后两位作者证实了这一猜想,另有研究发现 2D:4D 比例与颈围大小或冠状动脉斑块的进展有关^[6~8]。本研究表明,男性冠心病患者的 2D:4D 比值高于健康男性,此与希腊研究的结果一致^[6]。相关性分析

显示,在男性 2D:4D 与 CAD 呈正相关,此与 Manning 和 Ozdogmus 一致,他们分别发现 2D:4D 比值低的患者发生第 1 次心肌梗死的时间比 2D:4D 比例高的患者晚若干年,高的 2D:4D 比值与动脉粥样硬化脂质条纹的发生率和冠状动脉钙化显著相关。关于性别差异,Fink 等^[8]和 Kyriakidis 等^[6]发现,2D:4D 和颈围或心肌梗死的相关性只见于男性而不是女性。笔者的研究结果支持以上特点,即 2D:4D 和 CAD 的相关性只存在于男性患者。

至于性别和左右手差异,Manning 等^[9,10]报道欧洲男性左手的 2D:4D 比值明显低于女性,而在右手该比值并无性别差异。与该作者不同,我们发现,男性仅仅表现为右手的 2D:4D 比例较女性为小,此与来自中国的数据一致。此差别可能确实与国家或地域有关,因为 Manning 等先后报道德国男性左手的 2D:4D 比值明显低于女性,而在维吾尔族、汉族、牙买加、柏柏尔、加勒比黑人和高加索人表现为右手的 2D:4D 比例较女性低。至于年龄对 2D:4D 比值的影响,本研究结果与其他国家的报道一致,即此比值在出生时即已经确定,在一生中并无明显变化^[6]。有关 2D:4D 比值与冠心病相关的机制尚未阐明。有学者推论,因为 2D:4D 和产前宫腔睾酮正相关,与雌激素水平负相关,而产前性激素可能影响许多系统包括心血管系统的发育,所以产前性激素的暴露不平衡可能是主要的原因。Phillips 等的研究似乎支持这一猜想,他们发现,绝经后妇女冠心病与游离睾酮明显相关。

虽然已经有证据显示性激素能够影响血管生物学并参与 CAD 的发生发展,但是该理论尚未得到普遍认可。Yang 等^[11]发现,2D:4D 比值、男性特征以及唾液睾酮三者之间没有显著的关联。Hauner 没有检测到性激素浓度与男性冠心病之间的相关性。来自意大利的一项报告与上述理论相反,作者提出 CAD 患者的血液睾丸激素和雌二醇含量低于健康对照组,低睾酮水平与男性心绞痛有关^[2]。巴西的一项病例对照研究则认为,与男性 CAD 相关的是内源性雌二醇,而不是睾酮^[12]。既然血液性激素水平与 CAD 的关系不一致,那么雄激素受体的反应性是否与 CAD 有关? Alevizaki 研究发现,雄激素受体 CAG 基因重复序列的长度与雄激素的活性呈负相关,前者越短 CAD 越严重。国内学者进行的小鼠研究表明,雄激素雌激素的信号平衡精密调节着手指的发育^[13]。第 4 指的雄激素受体活性较第 2 指高,前者的失活导致该指的生长延迟,最终引起 2D:4D 比值

增高。作者推测,雄激素敏感度可能是男性 CAD 多发的重要原因之一。

本研究结果证实 2D:4D 比值与男性 CAD 显著相关,提示 2D:4D 比例可能是筛查冠心病危险人群的重要指征,有利于 CAD 的早期诊断和积极生活方式干预。无容置疑,需要更多的研究来阐明 2D:4D 比例和 CAD 两者之间真正的因果关系和其机制。另外,不同地域、民族、生活方式等对 2D:4D 的影响可能存在,因此系统的临床数据有待发掘,以期做到冠心病的早防早治,减轻心血管事件负荷。

参考文献

- 1 Wu X, Yang D, Zhao Y, *et al.* Effectiveness of percutaneous coronary intervention within 12 hours to 28 days of ST-elevation myocardial infarction in a real-world Chinese population[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58382
- 2 Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, *et al.* Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina[J]. *Int J Impot Res*, 2007, 19(2): 176-182
- 3 Choi BG, McLaughlin MA. Why men's hearts break: cardiovascular effects of sex steroids[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36(2): 365-377
- 4 García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, *et al.* Higher second fourth digit ratio predicts higher incidence of prostate cancer in prostate biopsy[J]. *Arch Esp Urol*, 2012, 65(9): 816-821
- 5 Zhao JL, Liu L, Liu W, *et al.* Digit length ratio and male fertility among infertile patients in Ningxia[J]. *Zhong hua Nan Ke Xue*, 2012, 18(10): 881-885
- 6 Kyriakidis I, Papaioannidou P, Pantelidou V, *et al.* Digit ratios and relation to myocardial infarction in Greek men and women[J]. *Gend Med*, 2010, 7(6): 628-636
- 7 Ozdogmus O, Cakmak YO, Coskun M, *et al.* The high 2 d:4 d finger length ratio effects on atherosclerotic plaque development[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 195-196
- 8 Fink B, Manning JT, Neave N. The 2nd-4th digit ratio (2D:4D) and neck circumference: implications for risk factors in coronary heart disease[J]. *Int J Obes*, 2006, 30(4): 711-714
- 9 Manning JT, Wood S, Vang E, *et al.* Second to fourth digit ratio (2 d:4 d) and testosterone in men[J]. *Asian J Androl*, 2004, 6(3): 211-215
- 10 Manning JT, Churchill AJ, Peters M. The effects of sex, ethnicity, and sexual orientation on self-measured digit ratio (2D:4D)[J]. *Arch Sex Behav*, 2007, 36(2): 223-233
- 11 Yang CF, Gray PB, Zhang J, *et al.* Second to fourth digit ratios, sex differences, and behavior in Chinese men and women[J]. *Soc Neurosci*, 2009, 4(1): 49-59
- 12 Callou de Sá EQ, Feijó de Sá FC, e Silva Rde S, *et al.* Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(2): 177-183
- 13 Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(39): 16289-16294

(收稿日期:2013-06-16)

(修回日期:2013-06-27)