

男性糖尿病患者血清睾酮水平与动脉粥样硬化的相关性

沈 洁 张庆勇

摘 要 **目的** 研究男性糖尿病患者的血清睾酮 (testosterone, T) 水平与颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 的关系, 进而探讨男性糖尿病患者血清雄激素水平与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的相关性。**方法** 收集 126 名男性糖尿病患者, 高频超声测量其颈动脉 IMT, 并根据 IMT 将患者分为正常组 ($n=64$) 和增厚组 ($n=62$), 记录患者年龄、并测定其血清睾酮 (T)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平。**结果** IMT 增厚组患者年龄较正常组大 ($P<0.05$), 而睾酮水平则降低 ($P<0.05$), 其他指标组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。进一步的 Logistic 回归分析, 发现年龄与颈动脉 IMT 呈正相关, 而睾酮水平与颈动脉 IMT 呈负相关, 其中睾酮水平与颈动脉 IMT 的相关性更大。**结论** 男性糖尿病患者血清睾酮水平的降低可促进动脉粥样硬化 (AS) 的发生, 年龄以及睾酮水平与动脉粥样硬化 (AS) 的发生存在相关性。

关键词 睾酮 糖尿病 颈动脉内膜中层厚度 动脉粥样硬化 男性

中图分类号 R541.4; R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.034

Relationship between Testosterone Levels and Atherosclerosis in the Males with Diabetes. Shen Jie, Zhang Qingyong. Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between testosterone (T) level and carotid intima-media thickness (IMT) in men with diabetes, and to investigate the influence of testosterone level during the atherosclerosis's forming. **Methods** Totally 126 males with diabetes were distributed to two groups due to the IMT, 64 patients with IMT <0.9 mm (normal group) and 62 patients with IMT ≥ 0.9 mm (thicker group). We collected and recorded the patients' testosterone (T), age, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and glycosylated hemoglobin (HbA1c). **Results** The discrepancy of age ($r=0.101$, $P<0.01$) and testosterone levels ($r=-0.305$, $P<0.01$) between normal group and thicker group was significant. Age and T were both the factors of influence to IMT, especially the T level. **Conclusion** Lower testosterone level in males with diabetes can promote the forming of atherosclerosis. Diabetes, age and the testosterone level are correlates of atherosclerosis's forming.

Key words Testosterone; Diabetes; Carotid IMT; AS; Male

动脉硬化是动脉管壁增厚变硬, 失去弹性和管腔缩小, AS 是一组成为动脉硬化中常见而且最重要的一种。冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或者阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病, 为 AS 导致器官病变的最常见类型, 是西方发达国家的主要死因。目前全世界每年约 1200 万人死于心肌梗死和脑卒中, 而患有高血压、AS 等心血管疾病的患者则更多^[1]。

冠心病诊断的“金标准”为冠状动脉造影, 但是

由于冠脉造影的有创性, 高费用及高风险, 使它在临床的推广和使用受到一定的限制。颈动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化的发病机制相同、危险因素相近, 颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 能代表颈动脉粥样硬化的程度并与冠状动脉病变程度相关, 可以间接地反映动脉粥样硬化的程度^[2]。既往研究表明男女心血管疾病的起病、病程、疗效、预后等均有明显的差异, 因此有许多研究者认为性激素内环境的失衡可能与男性 CHD 的发病有关。大量研究证实雄激素与糖尿病的发生有密切的关系, 而作为代谢综合征的一个重要组成部分, 糖尿病与心血管疾病有着密切的关系^[3]。故本研究通过测定和分析男性糖尿病患者的

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院

通讯作者: 张庆勇, 副主任医师, 硕士生导师, 电子邮箱: zhang_qingyong71@qq.com

血清睾酮水平以及颈动脉 IMT,探讨睾酮在糖尿病患者中的 AS 形成中所起的作用。

对象与方法

1. 对象:收集男性糖尿病患者 126 例,为 2007 年 12 月~2012 年 5 月间在上海交通大学附属第六人民医院住院的患者,患者年龄 25~86 岁,平均年龄 58.39 岁;糖尿病病程 0.005~44 年,平均病程 8.19 年,诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断及分型标准,排除合并前列腺癌及其他肿瘤或影响性激素水平的内分泌系统疾病,且未用过激素类药物。

2. 方法:(1)血清睾酮、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白的测定:采用放射免疫法测定睾酮水平(T,使用的仪器为 Advia Centaur XP Immunoassay System,使用的试剂为 Architect 2nd Generation Testosterone),单位为纳摩尔/升(nmol/L);糖化血红蛋白测定使用 Bio-Rad,使用 D-10 hemoglobin A1c program 试剂,单位是百分比(%)。血脂、脂蛋白测定使用 Hitachi 7600-120 Automatic 仪器,其中,测定总胆固醇使用 Pure auto S CHO-N Enzyme Solution 试剂,单位为纳摩尔/升(mmol/L);测定甘油三酯使用 GPO-PAP 试剂,单位是纳摩尔/升(mmol/L);测定低密度脂蛋白胆固醇使用 Lp(a) Latex[Dallchi]试剂,单位为纳摩

尔/升(mmol/L)。(2)颈动脉 IMT 的超声检测:采用 Siemens S2000 彩色多普勒超声仪进行颈动脉 IMT 测量,探头频率为 7.513MHz,于颈膨大近心端 1cm 处测量颈总动脉后壁 IMT,分辨率为 1mm。(3)分组:颈动脉 IMT 数值均保留至小数点后 1 位数,将研究对象以颈动脉 IMT 为标准分为两组,其中颈动脉 IMT<0.9mm,为正常组,颈动脉 IMT≥0.9mm,为增厚组。

3. 统计学方法:所有数据用 SAS 8.02 软件包进行统计分析,定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的均数进行 t 检验。以颈动脉 IMT 为因变量,T、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c 以及年龄为自变量,用 Logistic 回归分析找出颈动脉 IMT 的影响因素。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者睾酮水平和代谢参数的比较:颈动脉 IMT 正常组与颈动脉 IMT 增厚组患者的血清 T、TG、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 以及年龄进行正态分布检验,结果提示两组间的血清 T、TG、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 以及年龄均符合正态分布,故对两组间的上述各项参数进行 t 检验,结果显示两组间的 TG、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 的差异无统计学意义(P>0.05),两组间的年龄以及血清 T 的差异有统计学意义(P<0.05),详见表 1。

表 1 两组间血清 T、TG、TC、LDL-C、HDL-C、HbA1c 以及年龄的 t 检验结果

分组	年龄(岁)	T(nmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	HbA1c(%)
IMT 正常组	54.42±12.00	14.69±7.10	1.61±1.02	4.56±0.99	2.78±0.85	1.06±0.37	9.03±2.52
IMT 增厚组	62.48±10.88	6.51±3.70	1.64±0.86	4.53±1.19	3.12±1.12	1.03±0.24	9.16±2.21
P	0.000	0.000	0.83	0.89	0.07	0.59	0.78

2. 两组患者睾酮水平和代谢参数的相关性分析:以颈动脉 IMT 为因变量,年龄和血清睾酮水平、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、糖化血红蛋白为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示颈动脉 IMT 与总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇呈负相关,差异无统计学意义(P>0.05),与低密度脂蛋白胆固醇以及糖化血红蛋白呈负相关,差异无统计学意义(P>0.05)。颈动脉 IMT 与年龄呈正相关(P<0.01),与血清睾酮水平呈负相关,其中血清睾酮对颈动脉 IMT 的影响更为明显(回归系数=-0.305,P<0.01),详见表 2。

表 2 颈动脉 IMT 的影响因素的 Logistic 回归分析

参数	自由度	回归系数	Erro	χ^2 检验值	P
年龄	1	0.1005	0.09	11.90	<0.01
T	1	-0.3053	0.03	8.44	<0.01
TG	1	-0.2284	0.52	0.19	>0.05
TC	1	-0.3254	0.95	0.12	>0.05
LDL-C	1	0.9191	0.90	1.05	>0.05
HDL-C	1	-2.0313	1.33	2.34	>0.05
HbA1c	1	0.1425	0.16	0.78	>0.05

讨 论

流行病学调查显示,2 型糖尿病患者主要的并发症和死亡原因是冠心病,糖尿病患者的血管病变主要是动脉粥样硬化和以毛细血管基膜增厚为特征的微

血管病变^[4]。对早期的弗雷明汉研究进行分析,发现糖尿病患者周围血管疾病、冠心病、脑卒中及心力衰竭的发生率明显高于血糖正常者^[5]。近年来大量流行病学研究资料显示,同龄男性冠心病发生率和病死率明显高于女性^[6]。因此,我们将本次研究对象定位在男性糖尿病患者,旨在发现这类病人的颈动脉 IMT 影响因素。

在对血清 T、TG、TC、LDL - C、HDL - C、HbA1c 以及年龄进行组间比较后发现两组间的血脂、脂蛋白、糖化血红蛋白的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),而年龄和血清 T 水平的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),在对各参数进行 Logistic 回归分析后发现年龄的回归系数为正值和血清 T 回归分析为负值,且 P 均 < 0.05 ,而 TG、TC、HDL - C 的回归系数为负值、LDL - C、HbA1c 的回归系数为正值,但其假设检验结果的 P 均 > 0.05 。故推测年龄和血清 T 为男性糖尿病患者罹患 AS 的危险因素。年龄越大,T 值越低,该类患者患有 AS 以及冠心病的危险增加。通过对糖尿病患者性激素水平开展大量研究显示,糖尿病患者性激素水平较正常人低^[7]。这也许可以解释为什么糖尿病患者在控制了血糖和血脂后却仍未能有效地改善大血管病变。

动脉粥样硬化是内皮损伤或脂质浸润启动的动脉血管壁的慢性炎症过程,最终引起血管狭窄和功能障碍,伴随着白细胞渗出、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖、大量结缔组织增生以及血小板聚集。糖尿病与心血管疾病的关系密切的,主要从高血糖效应、糖尿病性相关性血脂异常和促进炎症反应等 3 方面因素加速血管损伤和心血管疾病的发病和进展。

通过对本次研究所收集病例的血清 T 以及颈动脉 IMT 结果分析发现,在颈动脉 IMT 正常组和增厚组中的各项参数中,年龄和血清 T 的差异有统计学意义,而 Logistic 回归分析也支持血清 T 是颈动脉 IMT 的影响因子,并且两者呈负相关 ($r = -0.305$),这间接地反映了血清 T 与动脉粥样硬化形成以及 CAD 呈负相关。其中机制可能是,雄激素的大部分作用都是通过雄激素受体 (androgen receptor, AR) 介导的信号完成的,AR 是一个 110kDa 的配体诱导的核受体,雄激素相关受体在人体内广泛分布于包括主动脉、冠状动脉、血管平滑肌、外周白细胞、单核 - 吞噬细胞系统和肝脏、肾及肾上腺在内的组织和器官的细胞核内,具有广泛的生物学效应,并对心血管系统起调节作用;雄激素受体能通过受体机制和离子通道引起冠

心病危险因子表达的改变,比如雄激素水平与脂质代谢之间就有着联系的紧密,成年男性血浆雄激素水平与 HDL - C 和 apoA1 水平呈正相关,而与 apoB、TC 和 LDL - C 水平呈负相关^[8],雄激素的降低可引起血清总胆固醇水平增高,这不仅增加冠心病发病危险,也增加缺血性脑卒中发病危险^[9]。

有研究显示,男性空腹胰岛素与血清睾酮呈负相关,空腹胰岛素水平升高,则血清睾酮降低^[10]。在胰岛素相对不足的情况下,性激素是胰岛素作用的拮抗激素,可加重已存在的糖代谢紊乱,而血糖的升高以及继发的糖代谢紊乱又改变了性腺的内环境,干扰性腺代谢,使其分泌功能发生变化^[10]。胰岛素抵抗是糖尿病患者的动脉粥样硬化的发生、发展的重要环节,本次研究结果显示雄激素水平与颈动脉 IMT 呈负相关,所以笔者推测一定水平的雄激素可以改善胰岛素抵抗,减缓或改善糖尿病的发生、发展,也有报道说生理水平的睾酮具有保护血管内皮,抑制动脉损伤后内膜增生的作用^[11]。雄激素的这些功能可能主要是通过葡萄糖转运蛋白改善葡萄糖的转运,降低血清甘油三酯和 IL - 6、TNF - α 等炎症因子^[12-14],抑制炎症反应,改善线粒体功能,抑制脂肪细胞和脂肪前体细胞增殖等机制实现的。可见雄激素水平对血糖水平有正向调节,间接降低心血管疾病病程。男性 2 型糖尿病患者睾酮水平低者可适当补充雄激素^[10]。

通过对本研究中的数据分析,笔者发现在两组男性糖尿病患者的血脂、脂蛋白以及糖化血红蛋白的差异无统计学意义,而两组间的年龄和睾酮水平的差异有意义,且均为颈动脉 IMT 的影响因子,其中血清睾酮水平的影响更显著,与颈动脉 IMT 呈负相关,因此笔者认为雄激素可以改善男性糖尿病患者的动脉粥样硬化。

雄激素水平在 25 岁左右达到最高峰,随着年龄的增长逐渐降低,因为这也解释了为什么在本研究中年龄也是颈动脉 IMT 的影响因子,且呈正相关 ($r = 0.101$)。所以对于 T 水平低于正常男性的男性糖尿病患者来说,随着年龄的增长,其 T 水平降低,其颈动脉 IMT 厚度增加,故间接反映了由于内源性雄激素的降低使这类患者出现 AS 以及 CAD 的风险更高,因此通过检测男性糖尿病患者的睾酮水平可以间接的评估动脉硬化的程度。至于给予男性糖尿病患者特别是老年男性糖尿病患者以适当的雄激素是否能够延缓或者改善动脉粥样硬化形成还有待于进一步开展药物临床试验。

参考文献

- 1 Paradis G, Chioloro A. The cardiovascular and chronic diseases epidemic in low - and middle - income countries; a global health challenge[J]. *Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17):1775 - 1777
- 2 缪惠宁, 王艳飞, 王雨水, 等. 冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2014, 12(10):911 - 914
- 3 Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, pathophysiology and management of androgen deficiency in men with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or both [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35:780 - 792
- 4 储岳峰, 周鑫. 冠心病合并 2 型糖尿病患者的临床及冠脉造影特点[J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11:957 - 959
- 5 Kannel WB. Framingham study insights on diabetes and cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(2):338 - 339
- 6 Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, *et al.* Sustained elevation of interleukin 33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non - responsive to anti - tumor necrosis factor; possible association with persistent IL-1 ϵ signaling and a poor clinical response [J]. *Rheumatology*, 2012, 32(5):1397 - 1401
- 7 梁力晖, 刘翠中, 伍媛. 糖耐量异常男性老年患者睾酮水平相关性研究[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(3):557 - 558
- 8 江涛, 李艳, 王昌富. 雄激素与男性冠心病的关系的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(17):1972 - 1974
- 9 Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, *et al.* Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory Diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1):8 - 18
- 10 陈莹, 李静, 王楚媛, 等. 男性 2 型糖尿病患者体内血清性激素水平测定的临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(9):808 - 815
- 11 楼亚梅, 徐哲荣, 杨云梅, 等. 十一酸睾酮对雄性家兔髂动脉内膜损伤后的修复作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(4):272 - 275
- 12 Weiss EP, Villareal DT, Fontana L, *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans[J]. *Aging: Albany NY*, 2011, 3:533 - 542
- 13 Traish AM, Abdallah B, Yu G. Androgen deficiency and mitochondrial dysfunction: implications for fatigue, muscle dysfunction, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease[J]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2011, 8:431 - 444
- 14 Fujioka K, Kajita K, Wu Z, *et al.* Dehydroepiandrosterone reduces preadipocyte proliferation via androgen receptor[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302:694 - 704

(收稿日期:2015 - 10 - 15)

(修回日期:2015 - 11 - 05)

高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈人乳头瘤病毒阳性人群中的分流价值

陈海迎 郑小冬 郑建琼 廖婵婵 吕杰强

摘要 目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) E6/E7 mRNA 检测在宫颈人乳头瘤病毒 DNA 阳性人群分流管理中的临床应用价值。方法 2014 年 1 月~2015 年 7 月因宫颈疾病在温州医科大学第三临床学院妇科门诊就诊的宫颈 HPV - DNA 阳性患者共 970 例, 随机选取 336 例, 均行 HPV E6/E7 mRNA 及宫颈细胞学(TCT)检测, 并追踪其病理学结果。分析 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数与病理分级及宫颈细胞学结果的关系, 预测其对 CIN II + 的诊断价值。结果 鳞癌(squamous cell cancer, SCC)组拷贝数最高, 无上皮内病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)组拷贝数最低, 宫颈癌组 HPV E6/E7 mRNA 阳性率及拷贝数最高, 宫颈炎症性改变组阳性率及拷贝数最低。不同细胞学诊断级别间 HPV E6/E7 mRNA 水平比较, 细胞学异常组(包括 atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS, low - grade squamous intraepithelial lesion LISL, high - grade squamous intraepithelial lesions HISL, SCC)的表达水平高于 NILM 组, 差异有统计学意义($F = 28.99, P < 0.01$)。不同宫颈组织病变程度级别间 HPV E6/E7 mRNA 水平比较, CIN II + (histological dysplasia or cancer)的表达水平高于 CIN II -, 差异有统计学意义($F = 40.154, P < 0.01$)。Spearman 等级相关提示宫颈细胞学诊断级别及宫颈病理级别同 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数呈正相关, 相关系数分别为($r = 0.408, P < 0.01; r = 0.699, P < 0.01$)。结论 随着宫颈病变程度的加重, HPV E6/E7 mRNA 拷贝数逐渐增加, 对宫颈 HPV - DNA 阳性患者的分流有一定的意义, 对宫颈癌有一定的筛查价值。

基金项目:温州市科技局科研项目(Y20140546)

作者单位:325000 温州医科大学第三临床学院、温州市人民医院妇产科(陈海迎、郑小冬、郑建琼、廖婵婵);325000 温州医科大学附属第二医院妇产科(吕杰强)

通讯作者:吕杰强, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子邮箱:jieqianglu@126.com