

中老年男性脂肪肝对血清睾酮水平的影响

张静, 康冬梅, 杨梅, 范奥强, 孙冰, 张冉腾

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院老年医学科, 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨中老年男性脂肪肝对血清睾酮水平的影响。**方法** 对 128 例中老年男性住院患者临床资料进行回顾性分析, 研究对象分为脂肪肝组 (75 例) 和非脂肪肝组 (53 例), 分析比较两组患者体质指数 (BMI)、血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FIns)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、雌激素 (E)、睾酮 (T)、雌激素/睾酮 (E/T) 等指标。**结果** 脂肪肝组 BMI、FBG、FIns、HOMA-IR 高于非脂肪肝组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 脂肪肝组 TC、TG 高于非脂肪肝组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 脂肪肝组睾酮水平低于非脂肪肝组 ($P < 0.05$), 雌激素/睾酮高于非脂肪肝组 ($P < 0.05$), 两组雌激素水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 睾酮与 TG、FBG、FIns、HOMA-IR 等指标呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 中老年男性脂肪肝患者血清睾酮水平低于非脂肪肝患者。

[关键词] 脂肪肝; 睾酮; 男(雄)性; 危险因素

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.013

Effect of fatty liver on serum testosterone level in middle-aged and aged men Zhang Jing, Kang Dongmei, Yang Mei, Fan Aoqiang, Sun Bing, Zhang Ranteng (Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Kang Dongmei, Email: kangdongmei2006@sina.com

[Abstract] **Objective** To explore effect of fatty liver on serum testosterone level in middle-aged and aged men. **Methods** Clinical data of 128 elderly male inpatients were retrospectively analyzed. All subjects were divided into fatty liver group (75 persons) and non-fatty liver group (53 persons). Body mass index (BMI), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FIns), insulin resistance (HOMA-IR), estrogen (E), testosterone (T), and E/T were analyzed and compared between two groups. **Results** The BMI, FBG, FIns and HOMA-IR of fatty liver group were significantly higher than those in the non-fatty liver group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); and serum TC, TG of fatty liver group were higher than those in the non-fatty liver group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference in LDL-C and HDL-C between the two groups ($P > 0.05$). Serum testosterone and TG, FBG, FIns, HOMA-IR and other indexes had a negative correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum testosterone level of middle-aged and aged male patients with fatty liver is lower than that of non-fatty liver group.

[Keywords] Fatty liver; Testosterone; Male; Risk factors

睾酮是雄激素的主要成分, 对男性身心健康至关重要。中老年男性存在不同程度的睾酮缺乏, 越来越多研究发现睾酮水平低下与中老年男超重或肥胖、血脂紊乱、高血糖、胰岛素抵抗等代谢紊乱密切相关

关^[1]。脂肪肝被认为是代谢紊乱的肝脏表现, 近年来脂肪肝在中老年男性患病人群越来越多。研究发现, 男性脂肪肝与睾酮水平有一定的相关性^[2-3]。本研究旨在探讨中老年男性脂肪肝对血清睾酮水平的影响。

基金项目: 安徽省自然科学基金面上项目 (1608085MH206)

作者简介: 张静, 硕士研究生, Email: 824302696@qq.com

通信作者: 康冬梅, 主任医师, 硕士生导师, Email: kangdongmei2006@sina.com

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性研究 2015 年 1 月至 2018 年 1 月安徽省立医院老年医学科就诊的 128 例患者病历资料,其中脂肪肝组 75 例,非脂肪肝组 53 例。两组年龄范围 45~90 岁,年龄(69.9±17.9)岁,所有患者均为男性。排除下丘脑-垂体-肾上腺轴相关疾病,睾丸外伤、炎症、手术,睾丸发育不全及前列腺癌去势治疗,肝功能不全,严重心肾功能不全等病患者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况 身高和体质量测量,每例研究对象着轻便衣物赤脚站于经校正好的 RTCS-150-A 人体身高体质量测量仪上测量身高和体质量,并计算体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m)²。

1.2.2 腹部彩色多普勒超声检查 采用飞利浦公司产 IU ELITE 型彩色超声诊断仪,凸振探头,探头频率 2~5 MHz。所有研究对象均空腹情况下,取平卧位,充分暴露腹部,分别检测肝脏体积、肝内血流信号、肝内胆管及肝区近场及远场回声。根据中华医学会肝脏病学分会提出脂肪肝超声诊断标准:(1)肝区近场回声弥漫性增强(强于肾脏和脾脏),远场回声逐渐衰减;(2)肝脏轻至中度肿大,边缘角圆钝;(3)肝内管道结构显示不清;(4)彩色多普勒血流显示肝内血管走向正常,肝内彩色血流信号减少或不易显示;(5)肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。凡符合上述第 1 项及第 2~4 项中一项者为轻度脂肪肝;符合上述第 1 项及第 2~4 项中两项者为中度脂肪肝;符合上述第 1 项及第 2~4 项中两项和第 5 项者为重度脂肪肝。根据腹部彩色多普勒超声检查结果将研究对象分为脂肪肝组和非脂肪肝组。

1.2.3 实验室检查 所有研究对象禁食 10 h 后,于次日晨 6:00—7:00 空腹肘静脉采血,采用西门子全自动生化分析仪 ADVIA2400 及其配套试剂测定谷丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转

移酶(AST)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG);采用西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂测定空腹胰岛素(FIns),稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG×FIns/22.5;采用西门子 Immulite2000 化学发光分析仪及配套试剂测定睾酮(T)、雌激素(E),计算 E/T 比值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。不符合正态分布以中位数-四分位区间 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 秩相关。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脂质代谢比较 脂肪肝组 BMI、血清 TC、TG 明显高于非脂肪肝组,差异均有统计学意义(*P*均<0.05)。LDL-D 和 HDH-C 水平在两组患者中差异无统计学意义(*P*均>0.05),而脂肪肝组 LDL-C 相对数高于非脂肪肝组,HDL-C 相对数低于非脂肪肝组。见表 1。

2.2 两组糖代谢比较 脂肪肝组血清 FBG、FIns、HOMA-IR 等指标明显高于非脂肪肝组(*P*均<0.05),差异有统计学意义。见表 2。

2.3 两组性激素及 ALT、AST 比较 血清睾酮在脂肪肝组明显低于非 FLD 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);雌激素水平两组间差异无统计学意义(*P*>0.05);E/T 脂肪肝组明显高于非脂肪肝组,差异有统计学意义(*P*<0.05);脂肪肝组血清 ALT、AST 指标均高于非脂肪肝组(均 *P*<0.05),差异有统计学意义。见表 3。

2.4 睾酮与糖脂代谢相关性 睾酮与 TG、FBG、FIns、HOMA-IR 等指标呈负相关(*P*<0.05, -1<*r*<0)。而与 BMI、TC、HDL-C、LDL-C 等指标无明显相关性(*P*>0.05)。见表 4。

表 1 两组脂质代谢指标比较

组别	例数	BMI($\bar{x} \pm s$)	TC($\bar{x} \pm s$)	TG[$M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C($\bar{x} \pm s$)	HDL-C($\bar{x} \pm s$)
脂肪肝组	75	25.53±1.41	4.61±1.01	1.90(1.51,2.74)	2.48±0.78	1.04±0.22
非脂肪肝组	53	23.49±1.16	4.05±0.70	1.02(0.79,1.14)	2.35±0.69	1.13±0.30
<i>t</i> (<i>Z</i>)值		8.661	3.705	(2.273)	0.973	1.859
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.023	0.332	0.066

注: BMI 为体质指数; TC 为总胆固醇; TG 为三酰甘油; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; 下表同

表 2 两组糖代谢指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	FBG	FIns	HOMA-IR
脂肪肝组	75	5.80(5.10,6.60)	93.93(85.02,108.60)	23.41(20.62,29.91)
非脂肪肝组	53	5.00(4.60,5.40)	54.75(41.04,69.94)	12.87(9.27,16.55)
Z 值		2.075	5.382	4.928
P 值		0.038	<0.001	<0.001

注:FBG 为空腹血糖;FIns 为空腹胰岛素;HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数;下表同

表 3 两组性激素和肝酶比较

组别	例数	T($\bar{x} \pm s$)	E($\bar{x} \pm s$)	E/T[$M(P_{25}, P_{75})$]	ALT($\bar{x} \pm s$)	AST($\bar{x} \pm s$)
脂肪肝组	75	10.45 ± 4.31	138.74 ± 39.49	14.04(10.07,17.06)	28.30 ± 14.36	25.62 ± 6.95
非脂肪肝组	53	14.90 ± 4.26	131.95 ± 44.11	9.84(7.86,11.59)	17.58 ± 4.97	22.79 ± 4.39
t(Z)值		5.781	0.913	(-3.826)	5.978	2.819
P 值		<0.001	0.363	<0.001	<0.001	0.006

注:T 为睾酮;E 为雌激素;ALT 为谷丙氨酸氨基转移酶;AST 为天冬氨酸氨基转移酶;下表同

表 4 睾酮水平与糖脂代谢指标的相关性

指标	r 值	P 值
BMI	-0.173	<0.05
TC	-0.101	0.259
TG	-0.303	<0.05
HDL-C	0.120	0.180
LDL-C	0.155	0.083
FBG	-0.270	<0.05
FIns	-0.298	<0.05
HOMA-IR	-0.330	<0.05

3 讨论

随着人们生活水平提高饮食结构发生变化,脂肪肝的患病率呈现逐年上升趋势。脂肪肝是由各种原因所致的肝脏脂肪代谢紊乱,脂肪(主要是三酰甘油)在肝细胞内过多蓄积和代谢失衡的疾病。按病因分类包括酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、特殊原因所致脂肪肝;按脂肪沉积严重程度分为轻、中、重三度^[4-5]。脂肪肝起病隐匿,临床无典型表现。国际指南推荐肝活组织学检查是确定脂肪肝的诊断以及评估其严重性的金标准。活检肝小叶内肝细胞脂肪浸润,脂肪球可将细胞核推向一边,更甚者肝细胞裂形成脂肪囊肿,严重者出现肝细胞坏死及炎症反应^[6]。肝脏穿刺为有创操作,存在肝脏出血、感染等风险,目前临床脂肪肝诊断推荐腹部多普勒彩色多普勒超声影像学联合胰岛素抵抗等糖脂代谢血清学检测的无创方式诊断^[7-8]。本研究结果显示,脂肪肝组腹部多普勒彩色多普勒超声影像学图像表现

为,肝区近场回声弥漫性增强,强于肾脏和脾脏,远场回声逐渐衰减,光点稀疏,超声诊断为脂肪肝。脂肪肝组血清 FIns、HOMA-IR 和 BMI 脂肪肝组高于非脂肪肝组,对应其他糖脂代谢指标中脂肪肝组 FBG、TG、TC、LDL-C 均高于非脂肪肝组,HDL-C 低于非脂肪肝组。胰岛素抵抗体现内脏脂肪沉积,BMI 体现皮下脂肪沉积。综上表明入组研究对象符合脂肪肝诊断。

睾酮是雄激素的主要部分,参与男性机体代谢过程。本课题前期临床部分研究发现,在中老年男性人群中睾酮水平随着年龄增长而降低,中老年男性低睾酮水平与 BMI、TC、TG、LDL-C 等指标升高,以及 HDL-C 下降相关,同时出现不同程度脂质代谢紊乱^[1]。研究也发现中老年男性低睾酮状态可能影响脂质的正常分布,血管内皮细胞脂肪沉积引起动脉粥样硬化指数、颈动脉内膜中层厚度升高,促进中老年男性动脉粥样硬化性心脑血管疾病发生发展;胰腺内脏脂肪沉积,胰岛素分泌下降及机体胰岛素抵抗增强,是中老年男性肥胖、高血压、糖尿病、代谢综合征等疾病发生发展高危因素^[9-10],其他研究也得出类似结果^[11]。中老年睾酮补充替代治疗可改善糖脂代谢,为中老年男性心脑血管疾病和代谢紊乱相关疾病带来一定程度获益^[12]。课题组前期基础部分研究发现,睾酮水平较高时 TC、LDL-C 下降,反之 TC、LDL-C 升高,睾酮参与调节中老年雄性大鼠外周及肝脏脂质代谢,认为睾酮缺乏加剧中老年高脂去势大鼠动脉粥样硬化的发生发展,睾酮补充替代治疗可改善动脉粥样硬化^[13]。肝脏是糖脂蛋白质等营养物质代谢的主要器官,糖脂代谢紊乱

与脂肪肝息息相关,是脂肪肝发生发展的基石。本研究相关性分析发现睾酮与 TG、FIns、HOMA-IR 和 BMI 存在显著负相关性,另外睾酮还与 FBG 其他糖脂代谢指标存在负相关性。这种相互作用可能与脂肪肝患者体内糖脂代谢紊乱引起睾丸间质细胞脂肪沉积,影响睾酮合成、释放,睾酮水平下降,而睾酮缺乏加重肝脏糖脂代谢紊乱,具体机制有待进一步研究探索。

肝脏是性激素代谢的主要脏器之一。本研究结果显示脂肪肝组血清睾酮水平显著低于非脂肪肝组,脂肪肝组雌激素相对数高于非脂肪肝组,E/T 比值明显高于非脂肪肝组,存在性激素内环境紊乱。我们研究选用肝功能在正常参考范围内的中老年男性人群为研究对象,结果发现脂肪肝组 ALT、AST 高于非脂肪肝组,表明中老年脂肪肝患者肝脏功能正常时已出现睾酮代谢转化异常。两组睾酮水平不同是否与两组肝酶水平的差异有关可能需要进一步研究证实。目前研究发现,睾酮主要在生殖器官合成,在肝细胞内在还原酶 DHT 或芳香化酶作用下转化为雌激素,或代谢为 17-酮类固醇经肾脏排出^[14]。一方面脂肪肝肝细胞脂肪沉积变性、坏死,其肝功能出现不同程度减退,引起睾酮灭活下降,睾酮水平升高;另一方面脂肪肝睾酮转化为雌激素增加,睾酮水平下降,我们的结果也显示脂肪肝组雌激素水平相对升高。两者共同作用可引起肝脏睾酮出现下降、不变、升高等不同情况。本研究发现脂肪肝患者血清睾酮水平下降,可能与早期脂肪肝肝功能正常代谢状态有关。

综上所述,中老年男性脂性肝患者肝功能正常时以出现血清睾酮水平下降,雌激素相对升高,雌激素/睾酮比值明显升高等性激素内环境紊乱,早期控制脂肪肝可能纠正中老年男性性激素内环境紊乱,可有助于提高中老年男性远期生存质量。

参考文献

[1] 闻婷玉,康冬梅. 男性睾酮与血脂代谢相关性及其机

- 制[J]. 国际内分泌代谢杂志,2017,37(1):39-41.
- [2] 叶秀慧,金晶兰. 性激素对脂肪肝性别差异之调节[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(2):147-148.
- [3] HUANG G,BHASIN S,TANG E R,et al. Effect of testosterone administration on liver fat in older men with mobility limitation: results from a randomized controlled trial[J]. J Gerontol,2013,68(8):954-959.
- [4] 许嘉,巴蕾,吴文仓,等. 脂肪肝的流行病学研究进展[J]. 慢性病学杂志,2013,14(7):539-542.
- [5] 曹男,林连捷,郑长青,等. 脂肪肝相关危险因素的研究[J]. 中国全科医学,2013,16(13):1115-1119.
- [6] 范建高,沈峰. 2012 年脂肪性肝病诊疗进展[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):170-172.
- [7] 张文英. 22 例脂肪肝患者的临床诊治与分析[J]. 中国保健营养,2016,26(30):105-106.
- [8] 孙玉洪. 脂肪肝的诊断与治疗体会[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(8):1365-1366.
- [9] 姚慧,康冬梅,刘燕,等. 2 型糖尿病患者胰腺脂肪沉积的 CT 评估及与胰岛素抵抗的相关性[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(5):601-604.
- [10] 刘燕,康冬梅,邓克学,等. 不同糖耐量人群胰腺脂质沉积与胰岛素抵抗关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(1):24-26.
- [11] 杨生. 中老年男性 2 型糖尿病患者睾酮水平与胰岛素抵抗的关系及补充疗法的疗效[J]. 中国老年学杂志,2004,24(2):106-107.
- [12] 刘燕,康冬梅,朱翔,等. 睾酮补充治疗对中老年男性糖脂代谢的影响[J]. 中国临床保健杂志,2013,16(2):161-163.
- [13] 闻婷玉. 睾酮水平变化与脂代谢及动脉粥样硬化的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2017.
- [14] JARUVONGVANICH V, SANGUANKEO A, RIANGWILWAT T. Testosterone, sex hormone-binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of hepatology, 2017, 16(3):382-394.

(收稿日期:2018-09-20)