

性腺专题

· 论著 ·

血清性激素结合球蛋白水平与中国成年男性代谢综合征及其组分发生风险的相关性研究

刘彦玲¹ 马晓君¹ 宋怡¹ 王娇¹ 薄楠楠² 秦贵军¹

¹郑州大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450052; ²华盛顿大学西雅图分校文理学院, 西雅图 98104, 美国

通信作者: 秦贵军, Email: hyqingj@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨中国成年男性性激素结合球蛋白 (sex hormone-binding globulin, SHBG) 水平与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 及其组分发生风险之间的相关性。**方法** 2015 年 12 月至 2016 年 3 月, 采用多阶段分层整群随机抽样法从甲状腺疾病和糖尿病全国调查-2014 河南分中心调查队列中抽取 1 230 例男性受试者, 记录一般临床资料, 检测血清 SHBG、性激素、血脂、血糖等指标。根据 SHBG 水平的四分位分为 4 组, 分析受试者血清 SHBG 水平与 MS 及其各组分的相关性。**结果** 与 SHBG 最低四分位组相比, 随着 SHBG 水平升高, MS 患病率呈逐渐降低趋势。SHBG 与除高血压外的所有 MS 组分患病率呈负相关, 但进一步校正年龄、生活方式和总睾酮后, SHBG 仅与腹型肥胖及高甘油三酯血症呈显著负相关。**结论** 血清 SHBG 与中国成年男性 MS 发生风险、腹型肥胖和高甘油三酯血症发生风险呈显著负相关, 独立于年龄、生活方式因素和血清睾酮水平。

【关键词】 性激素结合球蛋白; 代谢综合征; 甘油三酯; 肥胖

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82170839)

DOI: 10. 3760/ema.j.cn121383-20230921-09051

Study on the associations of serum sex hormone-binding globulin levels with the prevalence of metabolic syndrome and its components in Chinese adult men Liu Yanling, Ma Xiaojun, Song Yi, Wang Jiao, Bo Nannan, Qin Guijun. ¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ²College of Arts and Sciences, University of Washington-Seattle, Seattle 98104, USA

Corresponding author: Qin Guijun, Email: hyqingj@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the associations of serum sex hormone-binding globulin (SHBG) levels with the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components among Chinese adult men. **Methods** A total of 1 230 adult male were obtained from the thyroid disease, and diabetes; a national epidemiological survey-2014 research-Henan subcenter survey through multistage stratified cluster random sampling from December 2015 to March 2016. General clinical data were collected. Serum SHBG, sex hormones, blood lipids, blood glucose and other indicators were detected. The subjects were divided into four groups according to the quartiles of SHBG levels, and the correlation of serum SHBG levels with MS and its components were analyzed. **Results** Compared with the lowest quartile group of SHBG levels, the prevalence of MS showed a gradually decreasing trend with the increase of SHBG levels. SHBG levels were negatively associated with the prevalence of all MS components except for high blood pressure, but after further adjustment for age, lifestyle factors and total testosterone levels, the significant associations could be observed between SHBG and central obesity or increased triglyceride. **Conclusion** Serum SHBG levels were significantly negatively associated with the risk of MS and central obesity or increased TG in Chinese adult males, independent of age, lifestyle factors, and serum total testosterone levels.

[Keywords] Sex hormone binding globulin; Metabolic syndrome; Triglyceride; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170839)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230921-09051

性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 是一种由肝脏合成的同型二聚体糖蛋白, 在循环中起到运输性激素到靶组织的作用。正常男性中, SHBG 与 60%~80% 血清睾酮结合, 参与总睾酮及游离睾酮在体内分布和生物活性的调节^[1]。循环中的 SHBG 水平受年龄、睾酮、雌激素、某些疾病 (如肝病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症和肥胖) 的影响。近年来, 流行病学研究表明 SHBG 可能在维持糖脂稳态中发挥重要作用, 甚至跃为导致代谢紊乱的遗传和环境因素之一^[2]。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 作为高血糖、腹型肥胖、高脂血症、高血压等多种代谢紊乱并存的疾病, 是心血管事件和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的病理基础。然而, MS 的病理生理机制较为复杂, SHBG 与 MS 发展之间的关系在既往研究中引起了一定的关注, 但尚未得出一致结论^[3]。在本研究中, 调查了包括不同年龄层的男性社区人群, 探讨 SHBG 与 MS 及其各个组分的关系, 为明确 SHBG 在 MS 发生发展中的作用提供一定的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象来自于甲状腺疾病和糖尿病全国调查-2014 河南分中心调查队列。2015 年 11 月至 2016 年 3 月, 采用多阶段分层整群随机抽样法从 2 650 例受试者中抽取 1 230 例成年男性受试者。排除以下情况: SHBG 以及 MS 数据缺失; 患有甲状腺疾病; 3 个月内接受激素替代治疗; 中度或重度肝肾功能不全。所有研究对象均签署知情同意书。研究经中国医科大学附属第一医院医学科学研究伦理委员会审批通过 (批文号: 科伦审 [2013] 115 号)。

1.2 方法 由经过统一培训的医生和护士进行问卷调查、体格检查和血标本采集。问卷调查内容包括一般情况 (年龄、住址、学历、职业和家庭收入)、疾病家族史、既往疾病史和用药史等。体格检查包括身高、体重、腰围和血压, 并计算体重指数 [BMI = 体重 (kg) / 身高的平方 (m²)]。当前吸烟者被定义为在过去 6 个月内每天至少吸 1 支烟或每周至少吸 7 支烟的人。

经过 8~14 h 的过夜禁食后, 空腹血糖 (FBG) < 7.0 mmol/L 的参与者接受了 75 g 口服葡萄糖耐量

试验 (OGTT), 分别于 0、2 h 采集血样, 并立即离心, 将血清冷冻在 -80 ℃ 环境中直至进行测定。FBG、OGTT 负荷 2 h 后血糖 (2-hPBG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白-胆固醇通过自动分析仪葡萄糖氧化酶法测定。使用电化学发光测定法 (Roche Diagnostics, 瑞士) 测量血清胰岛素和 C 肽。化学发光免疫分析 (CLIA, 雅培, 美国) 测量血清黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇和睾酮。电化学发光测定法 (西门子, 德国) 测定血清 SHBG。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹胰岛素 (U/L) × FBG (mmol/L) / 22.5。

1.3 诊断标准 MS 的定义参照中华医学会糖尿病学分会 2020 年中国 T2DM 防治指南的诊断标准^[4], 具备以下 ≥ 3 项即可诊断: (1) 腹型肥胖 (腰围, 男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm)。(2) 高血糖: FBG ≥ 6.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和 (或) 已确诊为糖尿病并治疗者。(3) 高血压: 血压 ≥ 130/85 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 已确认为高血压并治疗者。(4) 空腹 TG ≥ 1.7 mmol/L。(5) 空腹 HDL-C < 1.04 mmol/L。

1.4 统计学处理 采用 SAS 9.4 版软件 (SAS Institute, Cary, NC) 进行统计学分析。符合正态分布或类正态分布的数据以数 ± 标准差表示并采用 *Student's-t* 检验或方差分析; 非正态分布的数据以中位数 (四分位数间距) 表示, 并采用非参 Wilcoxon 或 Kruskal Wallis 秩和检验; 分类变量采用频数 (百分比) 表示并用 χ^2 检验进行分析。应用 logistic 回归分析探索各变量之间的关联。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 将参与者按照是否患有 MS 分为非 MS 组及 MS 组。两组参与者的一般资料比较见表 1。非 MS 组受试者共计 682 人 (55.45%), 中位年龄 34 (21~48) 岁。MS 组患者共计 548 人 (44.55%), 中位年龄 47 (38~59) 岁。与非 MS 组相比, MS 组参与者年龄更大, 测得的 BMI、腰围、收缩压、舒张压数值更高, FBG、2-hPBG、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、HOMA-IR、空腹胰岛素、空腹 C 肽及血脂中 TG、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇水平显著升高 (P 均 < 0.01), 而血清 HDL-C、SHBG 和总睾酮水平则显著降低 (P 均 < 0.01)。

表 1 研究参与者临床指标的一般资料比较 [$\bar{x}\pm s, M(P25, P75)$]

指标	非 MS 组	MS 组	P 值
例数 (%)	682 (55.45)	548 (44.55)	<0.000 1
年龄 (岁)	34 (21~48)	47 (38~59)	<0.000 1
BMI (kg/m^2)	23.84 (21.47~26.04)	27.34 (25.21~29.39)	<0.000 1
腰围 (cm)	87.00 (80.00~94.00)	95.00 (91.00~100.00)	<0.000 1
城市居住 (%)	330 (48.39)	297 (54.20)	0.042 8
学历 (高中及以上, %)	502 (73.61)	339 (61.86)	<0.000 1
吸烟 (%)	223 (32.70)	248 (45.26)	<0.000 1
收缩压 (mmHg)	124.82 \pm 13.01	142.71 \pm 17.99	<0.000 1
舒张压 (mmHg)	75.26 \pm 8.22	86.44 \pm 12.34	<0.000 1
LH (U/L)	3.56 (2.77~4.99)	4.03 (2.89~5.77)	<0.000 1
FSH (U/L)	4.37 (3.01~6.63)	5.76 (3.94~8.28)	<0.000 1
TT (nmol/L)	19.53 (15.48~24.43)	16.44 (12.73~20.65)	<0.000 1
E ₂ (pmol/L)	33 (24~43)	30 (24~37)	<0.000 1
SHBG (nmol/L)	29.32 (20.40~42.40)	27.15 (19.00~39.50)	0.003 5
FBG (mmol/L)	5.14 (4.82~5.44)	5.58 (5.17~6.17)	<0.000 1
2-hPBG (mmol/L)	5.22 (4.45~6.15)	6.16 (4.85~8.08)	<0.000 1
空腹胰岛素 (U/L)	6.60 (4.50~9.40)	8.40 (5.80~12.10)	<0.000 1
空腹 C 肽 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.41 (1.11~1.91)	1.95 (1.48~2.61)	<0.000 1
HbA1c (%)	5.40 (5.10~5.70)	5.70 (5.40~6.20)	<0.000 1
HOMA-IR	1.50 (1.03~2.20)	2.22 (1.47~3.30)	<0.000 1
TG (mmol/L)	1.05 (0.76~1.39)	1.93 (1.25~2.78)	<0.000 1
TC (mmol/L)	4.38 (3.72~4.95)	4.86 (4.20~5.68)	<0.000 1
HDL-C (mmol/L)	1.32 (1.16~1.49)	1.07 (0.94~1.30)	<0.000 1
LDL-C (mmol/L)	2.68 (2.15~3.20)	3.72 (3.13~3.72)	<0.000 1

注:MS:代谢综合征;BMI:体重指数;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;TT:总睾酮;E₂:雌二醇;SHBG:性激素结合球蛋白;FBG:空腹血糖;2-hPBG:OGTT 负荷 2 h 后血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;1 mmHg=0.133 kPa

2.2 不同 SHBG 水平对代谢指标的影响 将参与者按照血清 SHBG 水平的四分位分为 4 组:Q1 组 (≤ 19.70 nmol/L)、Q2 组 (19.70~29.30 nmol/L)、Q3 组 (29.30~41.00 nmol/L) 及 Q4 (≥ 41.00 nmol/L) 组。表 2 可见,Q1 组患者年龄最小,中位年龄为 31 岁,随着 SHBG 水平增加,各组别参与者的年龄逐渐增加,Q4 组中位年龄为 52.5 岁。与 Q1 组相比,Q2~Q4 组参与者的 BMI、腰围、HOMA-IR、空腹血清胰岛素、空腹血清 C 肽、血清 TG 水平显著降低,MS 患病率显著下降,而血清总睾酮和 HDL-C 水平随着血清 SHBG 四分位数的增加而增加 ($P<0.000 1$)。

2.3 血清 SHBG 与 MS 及组分发生风险的 logistic 回归分析 Logistic 回归分析中共设立 4 个模型,其中模型 1 未校正,模型 2 用年龄进行校正,模型 3 在模型 2 的基础上进一步用 BMI、居住地理位置、受教

育程度、吸烟及糖尿病家族史进行校正,模型 4 在模型 3 的基础上进一步用总睾酮校正(表 3)。模型 1 中,SHBG 与 MS 及其组分中的高血压、高 TG、高 FBG、低 HDL-C 呈显著负相关;校正年龄后,模型 2 中,SHBG 与 MS 及其组分中的腹型肥胖、高 TG、高 FBG、低 HDL-C 呈显著负相关。模型 3 中,仍显示 MS、腹型肥胖、高 TG、高 FBG、低 HDL-C 的患病率与 SHBG 呈显著负相关。与 Q1 相比,Q2~Q4 组的 MS OR 和 95% CI 分别为 0.70 (0.51~0.96)、0.97 (0.71~1.34)、0.72 (0.52~0.99), P 均<0.000 1。模型 4 中,SHBG 与 MS 仍呈显著负相关,与 Q1 组相比,Q2~Q4 组的 MS OR 和 95% CI 分别为 0.58 (0.40~0.84)、0.53 (0.35~0.80) 和 0.32 (0.26~0.52),MS 组分中仅有腹型肥胖及高 TG 血症与 SHBG 仍呈显著负相关性。

表 2 不同血清 SHBG 水平四分位组的资料比较 [$\bar{x}\pm s, M(P25, P75)$]

指标	Q1 ($n=309$)	Q2 ($n=311$)	Q3 ($n=302$)	Q4 ($n=308$)	P 值
SHBG (nmol/L)	≤ 19.70	19.70~29.30	29.30~41.00	≥ 41.00	<0.000 1
年龄 (岁)	31.0 (23.0~39.0)	35.0 (24.0~47.0)	47.5 (36.0~58.0)	52.5 (42.0~64.5)	<0.000 1
BMI (kg/m^2)	26.53 \pm 3.83	25.49 \pm 3.76	25.51 \pm 4.07	24.41 \pm 4.68	<0.000 1
腰围 (cm)	93.0 (86.0~100.0)	93.0 (86.0~100.0)	92.0 (84.0~98.0)	90.0 (82.5~98.0)	0.01
城市居住 (%)	148 (48.05)	176 (56.41)	178 (58.94)	125 (40.58)	<0.000 1
学历 (高中及以上, %)	250 (81.17)	249 (79.81)	194 (64.24)	148 (48.05)	<0.000 1

表 2 不同血清 SHBG 水平四分位组的资料比较[$\bar{x}\pm s, M(P25, P75)$]

续表

指标	Q1 (n=309)	Q2 (n=311)	Q3 (n=302)	Q4 (n=308)	P 值
吸烟 (%)	105 (34.09)	119 (38.14)	112 (37.09)	135 (43.83)	0.09
收缩压 (mmHg)	129.87±15.04	129.85±15.94	135.45±18.17	136.11±20.66	<0.000 1
舒张压 (mmHg)	80.50±11.03	79.82±11.69	81.60±12.09	79.06±11.75	0.10
LH (U/L)	3.21 (2.39~4.16)	3.43 (2.74~4.71)	4.13 (3.05~5.74)	4.65 (3.34~6.53)	<0.000 1
FSH (U/L)	3.88 (2.69~5.49)	4.22 (3.12~6.12)	5.60 (3.91~8.45)	6.64 (4.62~9.71)	<0.000 1
TT (nmol/L)	14.93 (11.88~18.62)	19.47 (15.06~22.77)	20.45 (16.73~22.76)	26.03 (20.55~31.89)	<0.000 1
E ₂ (pmol/L)	34 (24~43)	31 (25~39)	31 (24~39)	31 (24~39)	0.07
FBG (mmol/L)	5.26 (4.87~5.65)	5.28 (5.00~5.63)	5.38 (5.04~5.79)	5.37 (4.94~5.79)	0.02
2-hPBG (mmol/L)	5.49 (4.56~6.62)	5.32 (4.57~6.46)	5.46 (4.51~6.75)	5.82 (4.61~7.44)	0.02
空腹胰岛素 (U/L)	9.80 (6.85~14.80)	7.95 (5.65~11.35)	6.80 (4.90~9.30)	5.30 (3.70~7.90)	<0.000 1
空腹 C 肽 (μg/L)	2.00 (1.59~2.63)	1.76 (1.37~2.31)	1.63 (1.22~2.11)	1.26 (0.99~1.73)	<0.000 1
HbA1c (%)	5.50 (5.20~5.80)	5.50 (5.20~5.80)	5.60 (5.30~6.00)	5.70 (5.40~6.00)	<0.000 1
HOMA-IR	2.39 (1.58~3.51)	1.90 (1.31~2.75)	1.63 (1.11~2.33)	1.25 (0.86~1.99)	<0.000 1
TG (mmol/L)	1.56 (0.98~2.49)	1.29 (0.89~1.98)	1.26 (0.87~1.86)	1.18 (0.84~1.69)	<0.000 1
TC (mmol/L)	4.53 (3.87~5.27)	4.56 (3.84~5.37)	4.49 (3.86~5.14)	4.70 (4.11~5.37)	0.03
HDL-C (mmol/L)	1.17 (1.03~1.35)	1.19 (1.03~1.39)	1.23 (1.05~1.44)	1.33 (1.10~1.53)	<0.000 1
LDL-C (mmol/L)	2.89±0.84	2.93±0.83	2.87±0.82	3.01±0.94	0.42
MS (%)	151 (49.03)	142 (45.65)	132 (43.71)	126 (40.91)	0.03

注:SHBG:性激素结合球蛋白;MS:代谢综合征;BMI:体重指数;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;TT:总睾酮;E₂:雌二醇;FBG:空腹血糖;2-hPBG:OGTT 负荷 2 h 后血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇

表 3 血清 SHBG 水平与代谢综合征及其组分的关系

	SHBG 四分位 (<i>OR</i> , 95% <i>CI</i>)				P 值
	Q1	Q2	Q3	Q4	
代谢综合征					
模型 1	1.00 (ref)	0.70 (0.51~0.96)	0.97 (0.71~1.34)	0.72 (0.52~0.99)	0.03
模型 2	1.00 (ref)	0.50 (0.35~0.71)	0.41 (0.28~0.59)	0.19 (0.13~0.29)	<0.000 1
模型 3	1.00 (ref)	0.48 (0.33~0.68)	0.38 (0.26~0.56)	0.18 (0.12~0.27)	<0.000 1
模型 4	1.00 (ref)	0.58 (0.40~0.84)	0.53 (0.35~0.80)	0.32 (0.26~0.52)	0.000 1
腹型肥胖					
模型 1	1.00 (ref)	0.67 (0.48~0.93)	0.64 (0.46~0.89)	0.59 (0.42~0.82)	0.0096
模型 2	1.00 (ref)	0.57 (0.40~0.80)	0.38 (0.26~0.54)	0.27 (0.18~0.39)	<0.000 1
模型 3	1.00 (ref)	0.59 (0.41~0.85)	0.39 (0.26~0.57)	0.19 (0.13~0.29)	<0.000 1
模型 4	1.00 (ref)	0.73 (0.50~1.07)	0.54 (0.36~0.82)	0.35 (0.21~0.57)	0.000 4
血糖异常					
模型 1	1.00 (ref)	0.77 (0.49~1.23)	1.48 (0.97~2.25)	1.22 (0.79~1.87)	0.02
模型 2	1.00 (ref)	0.53 (0.32~0.87)	0.60 (0.37~0.97)	0.33 (0.20~0.56)	0.000 4
模型 3	1.00 (ref)	0.51 (0.31~0.85)	0.60 (0.37~0.99)	0.39 (0.23~0.68)	0.01
模型 4	1.00 (ref)	0.58 (0.34~0.98)	0.72 (0.42~1.21)	0.54 (0.29~1.02)	0.15
血压升高					
模型 1	1.00 (ref)	0.92 (0.67~1.27)	1.39 (0.99~1.94)	1.36 (0.98~1.90)	0.02
模型 2	1.00 (ref)	0.78 (0.56~1.09)	0.85 (0.60~1.23)	0.65 (0.44~0.95)	0.14
模型 3	1.00 (ref)	0.87 (0.61~1.25)	1.08 (0.73~1.60)	1.18 (0.77~1.81)	0.49
模型 4	1.00 (ref)	0.87 (0.60~1.25)	0.99 (0.65~1.51)	1.07 (0.65~1.77)	0.75
TG 增高					
模型 1	1.00 (ref)	0.58 (0.42~0.80)	0.52 (0.37~0.72)	0.41 (0.29~0.58)	<0.000 1
模型 2	1.00 (ref)	0.49 (0.35~0.69)	0.33 (0.23~0.48)	0.22 (0.15~0.33)	<0.000 1
模型 3	1.00 (ref)	0.57 (0.40~0.81)	0.42 (0.28~0.62)	0.29 (0.19~0.45)	<0.000 1
模型 4	1.00 (ref)	0.66 (0.46~0.95)	0.54 (0.36~0.82)	0.49 (0.30~0.80)	0.01
HDL-C 下降					
模型 1	1.00 (ref)	0.97 (0.68~1.41)	0.87 (0.60~1.27)	0.55 (0.37~0.83)	0.01
模型 2	1.00 (ref)	0.86 (0.59~1.25)	0.61 (0.40~0.91)	0.33 (0.21~0.51)	<0.000 1
模型 3	1.00 (ref)	0.99 (0.67~1.46)	0.74 (0.48~1.14)	0.48 (0.29~0.78)	0.01
模型 4	1.00 (ref)	1.25 (0.83~1.87)	1.06 (0.67~1.67)	0.93 (0.53~1.63)	0.55

注:SHBG:性激素结合球蛋白;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;模型 1:未校正;模型 2:用年龄校正;模型 3:进一步用 BMI、居住地理位置、受教育程度、吸烟及糖尿病家族史校正;模型 4:模型 3 基础上用总睾酮校正

3 讨论

男性血清 SHBG 可调节睾酮水平,其合成及分泌受糖脂代谢影响,而睾酮水平也可影响机体代谢状态并受代谢状态影响。然而,既往研究中 SHBG 与 MS 及其组分的相关性研究结果并不一致,SHBG 是否独立于睾酮水平对代谢异常有保护作用尚不明确。本研究中通过多层面的分析,明确 SHBG 水平对 MS 及其组分的影响,为 SHBG 与 MS 的相互作用提供更翔实的证据。

既往研究表明,MS 及肥胖均可降低肝脏 SHBG 的合成,并认为高胰岛素血症是 SHBG 合成减少的生理基础^[5-6]。与既往研究一致,本研究中,与非 MS 组相比,MS 组的血清 SHBG 水平显著降低,血清胰岛素及 HOMA-IR 均与血清 SHBG 水平显著负相关,提示高胰岛素血症或胰岛素抵抗参与 SHBG 水平的调节。其次,MS 及肥胖是低度慢性炎症性疾病,患者体内的促炎因子水平升高^[7]。研究发现,SHBG 合成受促炎因素的调控。肝细胞核因子-4a 是一种在 SHBG 启动子中发挥关键作用的转录因子,Selva 等^[8]报道单糖(葡萄糖或果糖)可通过下调肝脏肝细胞核因子-4a 水平减少肝细胞的 SHBG 表达。另一项体外研究显示促炎因子肿瘤坏死因子- α 上调 SHBG 表达,而脂联素则表现为对 SHBG 的下调作用^[9]。

SHBG 亦可影响 MS 的发生发展。血清 SHBG 在循环中通过与睾酮的结合与解离影响血清具有生物学作用的游离睾酮水平,而睾酮可调控主要胰岛素反应靶组织(如肝脏、脂肪组织和骨骼肌)中参与糖脂代谢的关键调节酶的表达,因此,SHBG 可通过调节睾酮水平间接影响糖脂代谢。另外研究发现,SHBG 可在由位于靶细胞膜上的 SHBG 受体介导的细胞内信号通路中发挥直接作用来影响代谢功能^[5]。一些横断面研究表明,在校正 SHBG 后,睾酮与 MS 仍呈显著负相关^[10]。而在本研究中,在校正血清总睾酮后,SHBG 和 MS 仍呈显著负相关,提示 SHBG 可独立于睾酮对 MS 产生影响,而且 MS 各组分在进一步校正总睾酮后,仅有腹型肥胖、高 TG 血症仍与 SHBG 呈显著负相关,提示 SHBG 对于 MS 的影响主要通过影响腹型肥胖、TG 水平来介导。一项体外研究中,SHBG 处理 18 h 或更长时间,分化的 3T3-L1 细胞脂质显著被降解,相应的基因表达和蛋白质水平显著变化,也证实了本研究的结果^[11]。

已确诊糖尿病、FBG 或餐后 2 h 血糖升高是 MS 的重要组分,也是目前最常见的代谢紊乱性疾病,其急性并发症对人类健康造成极大的威胁。既

往研究中,SHBG 与 T2DM 患病率之间的相关性研究结果并不一致。多数研究显示 SHBG 水平与糖尿病患病风险呈负相关,而美国糖尿病预防项目研究(DPP)和心血管健康研究(CHS)的数据显示,SHBG 与任何亚组的糖尿病风险均无关^[12-14]。究其原因,考虑与 DPP 和 CHS 人群的高选择性特征影响糖尿病危险因素分布有关,DPP 仅纳入了糖尿病男性,而 CHS 仅纳入 ≥ 65 岁的老年男性。在本研究中纳入了不同年龄层的成年社区男性,血清 SHBG 水平与空腹胰岛素及 HOMA-IR 呈显著负相关,提示 SHBG 是以胰岛素抵抗为特征的糖尿病人群的风险预测因子。

在未校正年龄之前,SHBG 与高血压之间存在显著的负相关,校正年龄后,二者之间负相关消失。Watz 等^[15]的研究发现,在中年高血压患者中,血清 SHBG 与高血压发生风险之间呈显著负相关。与研究结果的不一致考虑与样本量及受试人群的组成不同有关。本研究包含了各个年龄层的成年男性,而 Watz 等的研究中主要是中年高血压患者,且包含女性患者。

目前研究中,尚不能明确高水平 SHBG 与低代谢异常风险的保护作用,但 SHBG 检测可能对 MS 的预防或治疗提供风险分层策略或治疗方案选择。本研究仍存在一定的局限性。本研究是一项横断面研究,尚无纵向随访数据。其次,因血清样本量受限未能进一步检测慢性炎症标志物探索可能机制。

综上,本研究从不同层面分析了 SHBG 与 MS 及各组分之间的关系,为中国人群血清 SHBG 与 MS 之间的关系提供新的证据,强调了血清 SHBG 在 MS 管理和预防中的重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu S, Sun Q. Sex differences, endogenous sex-hormone hormones, sex-hormone binding globulin, and exogenous disruptors in diabetes and related metabolic outcomes[J]. J Diabetes, 2018, 10 (6): 428-441. DOI: 10.1111/1753-0407.12517.
- [2] Ramachandran S, Hackett GI, Strange RC. Sex hormone binding globulin: a review of its interactions with testosterone and age, and its impact on mortality in men with type 2 diabetes[J]. Sex Med Rev, 2019, 7 (4): 669-678. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.06.006.
- [3] Siddiqui K, Al-Rubeaan K, Nawaz SS, et al. Serum sex hormone binding globulin (SHBG) relation with different components of metabolic syndrome in men with type 2 diabetes[J]. Horm Metab Res, 2018, 50 (2): 138-144. DOI: 10.1055/s-0043-123348.

(下转第 468 页)

- and obese adults: a systematic review [J]. *J Am Diet Assoc*, 2005, 105(5): 775-789. DOI: 10. 1016/j. jada. 2005. 02. 005.
- [11] Frankenfield DC. Bias and accuracy of resting metabolic rate equations in non-obese and obese adults [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(6): 976-982. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2013. 03. 022.
- [12] Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic factors contributing to increased resting metabolic rate and decreased insulin-induced thermogenesis during the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 1999, 48(8): 1607-1614. DOI: 10. 2337/diabetes. 48. 8. 1607.
- [13] Drabsch T, Holzapfel C, Stecher L, et al. Associations between C-reactive protein, insulin sensitivity, and resting metabolic rate in adults: a mediator analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 556. DOI: 10. 3389/fendo. 2018. 00556.
- [14] Constantinopoulos P, Michalaki M, Kottorou A, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(1): 69-78. DOI: 10. 1530/EJE-14-0626.
- [15] Sasongko MB, Widyaputri F, Sulistyoningrum DC, et al. Estimated resting metabolic rate and body composition measures are strongly associated with diabetic retinopathy in Indonesian Adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2377-2384. DOI: 10. 2337/dc18-1074.
- [16] Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) [J]. *Metabolism*, 2006, 55(9): 1232-1238. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2006. 05. 008.
- [17] Adebayo O, Willis GC. The changing face of diabetes in America [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2014, 32(2): 319-327. DOI: 10. 1016/j. emc. 2013. 12. 004.
- [18] Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, et al. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(4): 548-555. DOI: 10. 1007/s00134-014-3218-7.
- [19] Keane KN, Calton EK, Cruzat VF, et al. The impact of cryopreservation on human peripheral blood leucocyte bioenergetics [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(10): 723-733. DOI: 10. 1042/CS20140725.
- [20] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2001, 286(3): 327-334. DOI: 10. 1001/jama. 286. 3. 327.

(收稿日期: 2022-07-24)

(上接第 463 页)

- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210304-00142.
- [5] Winters SJ, Gogineni J, Karegar M, et al. Sex hormone-binding globulin gene expression and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): E2780-2788. DOI: 10. 1210/jc. 2014-2640.
- [6] Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 535-544. DOI: 10. 1093/hmg/ddp522.
- [7] Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(7): 376-383. DOI: 10. 1016/j. tem. 2015. 05. 001.
- [8] Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, et al. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3979-3987. DOI: 10. 1172/JCI32249.
- [9] Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, et al. Associations of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 386(1-2): 69-75. DOI: 10. 1016/j. cca. 2007. 08. 001.
- [10] Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100409. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0100409.
- [11] Yamazaki H, Kushiya A, Sakoda H, et al. Protective effect of sex hormone-binding globulin against metabolic syndrome: in vitro evidence showing anti-inflammatory and lipolytic effects on adipocytes and macrophages [J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 1-12. DOI: 10. 1155/2018/3062319.
- [12] Mather KJ, Kim C, Christophi CA, et al. Steroid sex hormones, sex hormone-binding globulin, and diabetes incidence in the diabetes prevention program [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10): 3778-3786. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2328.
- [13] Li C, Ford ES, Li B, et al. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1618-1624. DOI: 10. 2337/dc09-1788.
- [14] Joyce KE, Biggs ML, Djousse L, et al. Testosterone, dihydrotestosterone, sex hormone-binding globulin, and incident diabetes among older men: the cardiovascular health study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(1): 33-39. DOI: 10. 1210/jc. 2016-2623.
- [15] Watz MES, Tivesten Å, Ottarsdottir K, et al. Sex hormone-binding globulin levels and development of hypertension in middle-aged men and women [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(10): 1565-1570. DOI: 10. 1097/HJH. 0000000000003506.

(收稿日期: 2023-09-21)