

· 临床研究 ·

老年前列腺癌去势治疗对血清脂联素及胰岛素抵抗的影响

周 萍¹, 富 路², 王秋军¹, 孟 佳¹, 朱秀英¹

(¹ 哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150086; ² 哈尔滨医科大学附属第一医院心内三科, 哈尔滨 150001)

【摘要】目的 探讨内源性睾酮缺失对血清脂联素 (Adip) 及胰岛素抵抗 (IR) 的影响。**方法** 观察 32 例老年前列腺癌睾丸全切患者与 30 例前列腺次全切或全切以及 30 例正常对照组患者的空腹血糖 (FPG)、胰岛素 (ISN) 和 C 肽、血清 Adip 以及 IR 指数 (HOMA-IR) 和胰岛素敏感指数 (QUICKI)。**结果** 去势组 Adip 水平较正常对照组明显降低 [(1.43 ± 0.79) vs (2.38 ± 0.77) mg/L, $P < 0.05$], HOMA-IR 明显高于正常对照组 [(1.75 ± 4.84) vs (1.10 ± 3.45) , $P < 0.01$]; 总睾酮与 ISN ($r = -0.17$, $P = 0.043$)、C 肽 ($r = -0.249$, $P = 0.32$) 和 HOMA-IR ($r = -0.781$, $P < 0.01$) 呈负相关, 与 Adip 水平 ($r = 0.819$, $P < 0.01$) 和 QUICK ($r = 0.420$, $P = 0.026$) 呈正相关。**结论** 内源性睾酮缺乏可能通过对 IR 及 Adip 水平的影响参与调节男性心血管疾病的发生发展。

【关键词】 前列腺癌; 去势; 脂联素; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00033

Effects of castration on serum Adiponectin level and insulin resistance in patients with prostate carcinoma

ZHOU Ping^{1*}, FU Lu², WANG QiuJun¹, MENG Jia¹, ZHU Xiuying¹

(¹Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; ²Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Objective To determine the effects of testosterone deprivation therapy on Adiponectin(Adip) level and insulin resistance (IR) in patients with prostate cancer. **Methods** The levels of fasting plasma glucose(FPG), insulin(ISN), C-peptide(CP), total testosterone(TT), free testosterone(FT), Adip, insulin resistance (HOMA-IR) and quantitative insulin-sensitivity check index(QUICKI) were measured in 32 patients with prostate carcinoma under castration(CAS group), 30 patients with prostate hypertrophy under total or subtotal prostatectomy (PH group) and 30 age-matched controls (control group). **Results** The Adip level was lower in CAS group than in control group [(1.43 ± 0.79) mg/L vs (2.38 ± 0.77) mg/L, $P < 0.05$]. HOMA-IR was higher significantly in CAS group than in control group [(1.75 ± 4.84) vs (1.10 ± 3.45) , $P < 0.01$]. TT was negatively correlated with INS ($r = -0.17$; $P = 0.043$), CP ($r = -0.249$, $P = 0.32$) and HOMA-IR ($r = -0.781$; $P < 0.01$); positively correlated with Adip ($r = 0.819$, $P < 0.01$) and QUICKI ($r = 0.420$, $P = 0.026$). **Conclusion** Endogenous testosterone deprivation may be involved in development of cardiovascular diseases in males by regulating insulin resistance and Adip level.

【Key words】 prostatic carcinoma; castration; Adiponectin; insulin resistance

男性激素水平下降在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生发展中起重要作用, 然而其作用机制目前尚不十分清楚且有争议。已知胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和血清脂联素 (adiponectin, Adip) 水平的下降是 AS 的独立危险因素^[1]。而睾酮与血清 Adip 及 IR 的关系目前尚罕见相关报道, 本研究通过对老年前列腺癌去势治疗造成的内源性睾酮缺失患者进行回顾性分析, 探讨了睾酮缺失对血糖、血清 Adip 以及 IR 的影响, 旨在阐述睾酮影响男性 AS 发生发展的作用机制。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

研究对象分 3 组: (1) 去势组: 2005 年 1 月~2009 年 1 月于我院泌尿外科明确诊断前列腺癌并行睾丸全切至少 1 年的患者 32 例, 经胸部 X 线、腹部 B 超、血液生化、前列腺特异抗原、肿瘤抗原因子、骨扫描等检查除外其他部位恶性肿瘤, 年龄 69~78 岁, 平均 (74.6 ± 5.4) 岁; (2) 前列腺切除组: 30 例同期在我院住院的单纯前列腺肥大接受前列腺切除

治疗的患者, 年龄 73~80 岁, 平均 (75.6±4.2) 岁;
(3) 正常对照组: 30 例年龄匹配的研究对象, 作为阴性对照, 年龄 70~76 岁, 平均 (73.2±3.8) 岁。所有入选对象均无已知糖尿病史, 除外恶性肿瘤、急性感染、急性心力衰竭、急性创伤和肝、肾功能不全及贫血等疾病, 未接受激素等药物治疗。

1.2 血液标本采集及生化指标测定

所有入选对象禁食 12 h 后相同条件下由专人测量身高、体重、血压、腰围 (肋弓下缘和髂骨棘最高点连线的中点)、臀围 (股骨大转子水平), 计算体质指数 (body mass index, BMI) = 体重/身高² (kg/m²), 腰臀比 (waist-hip ratio, WHR) = 腰围/臀围 (cm/cm) (正常男性 < 0.9); 所有患者于清晨 6:00 取空腹卧位肘静脉血 6ml, 立即分装三管, 其中血糖、胰岛素 (insulin, ISN) 和 C 肽血液标本 3 ml 送生化检验室: 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 采用葡萄糖氧化酶法测定 (日立生化自动分析仪及试剂盒), ISN 和 C 肽用化学发光法测定, 上述测定均由我院内分泌实验室专职实验员协助检测; 总睾酮 (total testosterone, TT), 游离睾酮 (free testosterone, FT) 和 Adip 血液标本 3ml, 放入含有 0.3 ml EDTA 和 0.3 ml 抑肽酶的试管中, 3000r/min 离心 15 min, 去上清液, 贮存在 -80℃ 冰箱待测, TT 和 FT 放射免疫试剂盒由美国 DSL 公司提供, Adip (夹心法) 试剂盒美国美国 Rapid Bio 实验室提供, 由北京华英生物技术研究所协助完成; IR 指标用稳态模型评估法 (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR), HOMA-IR = Fins (mU/L) × FPG (mmol/L) / 22.5, 胰岛素敏感指数用 (quantitative insulin-sensitivity check index, QUICKI) 表示 = 1 / (log Fins + log FPG) [2]。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈偏态分布数据自然对数转换后进行统计分析, 采用 *t* 检验, 双变量相关性分析采用 Pearson 相关分析。P < 0.05 为有统计学差异。

2 结 果

2.1 研究对象的一般资料

如表 1 所示, 平均年龄 3 组间无差异, 去势组血清 TT 和 FT 与其它两组比较明显降低 (P < 0.001), 前列腺切除组和正常对照组性激素水平在正常范围, BMI 组间无差别, 但去势组 WHR 较其它两组显著增高 (P < 0.05), 说明雄性激素水平低下者存在内脏型肥胖; Adip 在去势组 [(1.43 ± 0.59) mg/L] 较正常对照组 [(2.18 ± 1.23) mg/L] 和前列腺切除组 [(2.18 ± 1.23) mg/L] 明显降低 (P < 0.05), 空腹血糖、胰岛素和 C 肽水平在去势组有增高趋势, 但无统计学意义 (P > 0.05), HOMA-IR 指数去势组明显高于正常对照组 (P < 0.01), QUICKI 指数去势组明显低于正常对照组和前列腺切除组 (P < 0.05), 差异有统计学意义, 说明去势组存在明显 IR。

表 1 组间激素水平及代谢指标一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	去势组 (n=32)	正常对照组 (n=32)	前列腺切除组 (n=30)
WHR	1.14 ± 0.18	0.96 ± 0.14	0.99 ± 0.24
BMI(kg/m ²)	25.6 ± 2.5	22.7 ± 1.4	23.6 ± 3.1
TT(μg/L)	1.031 ± 0.63***	3.07 ± 0.53	3.12 ± 0.87
FT(pg/ml)	10.90 ± 3.27**	18.55 ± 3.49	19.02 ± 2.35
CP(μg/L)	2.26 ± 0.97	1.98 ± 0.72	2.09 ± 0.64
INS(mU/L)	11.62 ± 4.92	8.08 ± 4.13	9.95 ± 4.76
FPG(mmol/L)	5.39 ± 0.42	5.07 ± 0.57	5.13 ± 0.48
HOMA-IR	1.75 ± 4.84**	1.38 ± 3.45	1.36 ± 4.24
QUICKI	0.31 ± 0.10*	0.39 ± 0.14	0.37 ± 0.11
Adip(mg/L)	1.43 ± 0.59*	2.48 ± 1.23	2.18 ± 0.86

注: WHR: 腰臀比; BMI: 体质指数; TT: 总睾酮; FT: 游离睾酮; CP: C 肽; INS: 胰岛素; FPG: 空腹血糖; Adip: 脂联素。与正常对照组及前列腺切除组比较, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001。

2.2 相关性分析

两组资料合并后做各变量间的相关性, 采用 Pearson 相关分析, 结果显示, TT 与 INS (*r* = -0.17; P = 0.043), WHR (*r* = -0.618; P < 0.01), C 肽 (*r* = -0.249, P = 0.32) 和 HOMA-IR (*r* = -0.781; P < 0.01) 负相关; 与 Adip (*r* = 0.819, P < 0.01) 和 QUICKI (*r* = 0.420, P = 0.026) 正相关。偏相关分析显示, 校正 BMI 后, TT 仍与 HOMA-IR 负相关 (*r* = -0.222, P < 0.05) 与 Adip 正相关 (*r* = 0.281, P < 0.05)。

表 2 TT 及 Adip 与各变量相关关系

	TT	Adip	FPG	INS	HOMA	QUICKI	CP	BMI	WHR
TT	1	0.819**	0.130	-0.170	-0.781**	0.420*	-0.249	-0.255	-0.618**
Adip	0.819**	1	0.148	-0.131	-0.696**	0.355	-0.380	-0.223	-0.422*

注: TT: 总睾酮; Adip: 脂联素; FPG: 空腹血糖; INS: 胰岛素; CP: C 肽; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比。*P < 0.05, **P < 0.01

3 讨 论

近年来越来越多的证据表明,雄激素水平缺乏或雌二醇/总睾酮比例失调可导致冠心病发病率增加^[3,4],然而其机制尚未阐明。有研究表明,高血糖和 IR 是导致 AS 的关键因素,而老年糖尿病患者多伴有性激素紊乱,低睾酮血症可预测男性糖尿病的发生^[5],男性睾酮替代治疗可改善胰岛素敏感性,认为其可能机制如下^[6-8]:(1)睾酮可能通过减轻慢性炎症改善 IR。Yang 等^[9]研究发现睾酮与白介素(interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)存在负相关,低睾酮患者有更明显的慢性炎症反应。而雄激素替代治疗后,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β 明显降低,因此认为睾酮可使细胞因子平衡而减轻慢性炎症,改善胰岛素敏感性^[10]。(2)肌肉形态的改变与胰岛素敏感性下降有关。睾酮可引起 IR 的 2 型肌纤维的减少,对胰岛素敏感的 1 型肌纤维的增加,生理剂量的睾酮还通过增加肌肉糖原沉积而改善胰岛素敏感性,此外,睾酮还可引起肌肉组织的异常增生。

本研究结果显示,去势组男性 BMI 与正常对照组无明显差别,而 WHR 比例增加,推测内脏脂肪增加,相比之下,去脂肪体重相对减少,肌肉纤维组织减少导致肌肉糖摄取降低,可能是产生 IR 的原因之一。去势组患者较正常对照组存在明显的 IR,同时,AS 和糖尿病预测指标之一的 Adip 水平较正常对照组明显降低,睾酮水平与胰岛素、C 肽、HOMA-IR、WHR 等负相关,与 Adip 和 QUICKI 正相关,以上结果说明低睾酮血症本身可引起 IR。这些代谢指标的改变独立于年龄和 BMI,是性激素缺失的直接结果,说明男性睾酮水平降低是糖尿病及心血管疾病的危险因素之一。

最近一项 22 例男性前列腺癌接受睾丸切除治疗患者的前瞻性研究显示^[11],术后 3 个月与基线水平比较,胰岛素水平明显增高,而血糖水平无增高,与本文结果一致;而另一项研究显示睾丸切除后(平均 45 个月)空腹血糖、糖基化血红蛋白、胰岛素、C 肽水平都明显提高^[8],睾酮缺失后数月即可出现 IR,而血糖的改变可能需要更长的时间^[12]。本研究平均术后随访时间 1.3 年,因随访困难未做更长期的观察。

本研究结果中去势组男性血清 Adip 水平较正常

对照组明显降低,且睾酮水平与 Adip 水平正相关,说明睾酮可能参与 Adip 水平的调节。Kistorp 等^[13]报道,血清 Adip 可作为心血管疾病患者的独立危险预报因子之一。目前已经了解的 Adip 对血管结构和功能的影响包括增强内皮依赖性和非内皮依赖性血管舒张、抑制动脉硬化、抑制血管黏附分子和清道夫受体的表达、降低 TNF 水平等等,因此,提高体内血浆 Adip 水平可抑制动脉粥样硬化的发展。Adip 作为所有脂肪细胞因子中唯一的负性调节激素,在血液中浓度较高,具有抗炎、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化等特性。内脏肥胖患者血清 Adip 浓度减少,不仅引起 IR 和高血糖,也可以导致内皮血管功能紊乱。而 Adip 在血液中的浓度存在性别差异,女性较男性高^[5]。睾酮对 Adip 影响的报道目前存在很多争议和矛盾,有报道认为睾酮替代治疗可增加性功能低下患者 Adip 的水平^[5,14];另有报道认为雄激素可降低血浆 Adip,其诱导的低 Adip 血症可能与男性高危 IR 和动脉粥样硬化相关^[15,16]。不同研究所得出结论不同可能与体内睾酮的基础水平以及研究人群基线水平差异有关。而睾酮对 Adip 的影响是激素直接作用的结果,还是体内脂肪重新分布的间接影响,目前尚无定论。但无论男性还是女性,Adip 都与性激素结合蛋白明显正相关,与性激素共同参与调节 IR^[5]。

流行病学资料显示,胰岛素水平和 IR 也与前列腺癌危险增加有关。胰岛素可通过多种途径促进前列腺癌的发生,其中包括增加已经被证明可以促进前列腺增生的胰岛素样生长因子的合成而增加前列腺癌的危险^[17]。基于上述结果可以推测,胰岛素敏感因子(如噻唑烷二酮)可能对接受睾酮缺失治疗的前列腺癌患者有益,但尚需要进一步的研究证实。对雄激素依赖的前列腺癌患者,睾丸切除可以达到治疗目的,但应重视随之产生的 IR 对心血管系统的可能不利影响。本研究结果以及种种证据均表明,内源性睾酮具有抑制 AS 发生发展的作用,其机制之一可能是参与调节了 IR 及血清 Adip 水平。

【参考文献】

- [1] Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, *et al.* Low plasma Adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification[J]. *Circulation*, 2005, 111(6): 747-753.
- [2] Bonora E, Targher G, Alberiche M, *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with

- various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity[J]. Diabetes Care, 2000, 23(1): 57-63.
- [3] English KM, Mandour O, Steeds RP, *et al.* Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms[J]. Eur Heart J, 2000, 21(11): 890-894.
- [4] Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, *et al.* The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels in community dwelling men. The Tromsø Study[J]. Diabetes Metab, 2004, 30(1): 29-34.
- [5] 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.
- [6] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, *et al.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154(6): 899-906.
- [7] Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer[J]. Urology, 2007, 70(6): 1104-1108.
- [8] Naharci MI, Pinar M, Bolu E, *et al.* Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Endocr Pract, 2007, 13(6): 629-635.
- [9] Yang YM, Lv XY, Huang WD, *et al.* Study of androgen and atherosclerosis in old-age male[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(9): 931-935.
- [10] Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(5): 595-602.
- [11] Smith JC, Bennett S, Evans LM, *et al.* The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4261-4267.
- [12] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, *et al.* Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy[J]. Cancer, 2006, 106(3): 581-588.
- [13] Kistorp C, Faber J, Galatius S, *et al.* Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure[J]. Circulation, 2005, 112(12): 1756-1762.
- [14] Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, *et al.* Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(4): 500-507.
- [15] Page ST, Herbst KL, Amory JK, *et al.* Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men[J]. J Androl, 2005, 26(1): 85-92.
- [16] Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, *et al.* Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing Adipocyte-derived protein[J]. Diabetes, 2002, 51(9): 2734-2741.
- [17] Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, *et al.* Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested 去势组 e-referent study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1341-1345.

(编辑: 任开环)