

性激素及其受体与肝硬化的相关性

张达利, 王健, 李毅平, 虞胜, 李勇

张达利, 王健, 李毅平, 虞胜, 李勇, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化科 上海市 200071
上海市卫生局基金资助项目, No. 054030
上海市教委创新基金资助项目, No. 09YZ134
上海市自然科学基金项目, No. 09ZR1429700
作者贡献分布: 张达利与李勇对此文所作贡献均等; 此课题由李勇与张达利设计; 研究过程由张达利与李勇操作完成; 王健、李毅平及虞胜参与部分实验操作; 研究所用新试剂及分析工具由李勇提供; 数据分析由张达利完成; 本论文写作由张达利与李勇完成。
通讯作者: 李勇, 副主任医师, 200071, 上海市, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化科. liyong8256@sohu.com
电话: 021-56639828-2303
收稿日期: 2009-09-27 修回日期: 2009-11-20
接受日期: 2009-11-30 在线出版日期: 2009-12-28

Correlations of the expression of sex hormones and their receptors with the evolution of hepatic cirrhosis

Da-Li Zhang, Jian Wang, Yi-Ping Li, Sheng Yu, Yong Li

Da-Li Zhang, Jian Wang, Yi-Ping Li, Sheng Yu, Yong Li, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Supported by: the Science Foundation of Shanghai Municipal Public Health Bureau, No. 054030; and the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 09YZ134; and the Natural Science Foundation of Shanghai, No. 09ZR1429700

Correspondence to: Yong Li, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China. liyong8256@sohu.com

Received: 2009-09-27 Revised: 2009-11-20

Accepted: 2009-11-30 Published online: 2009-12-28

Abstract

AIM: To investigate the correlations of the expression of sex hormones and their receptors with the evolution of hepatic cirrhosis and search more sensitive and specific diagnostic markers for hepatic cirrhosis.

METHODS: A total of 49 male patients treated at Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2008 to April 2009 were included in the study, of which 9 had chronic hepatitis B (CHB), 9 had compensated cirrhosis,

and 31 had decompensated cirrhosis. A control group was composed of 25 healthy individuals. The levels of estradiol (E2) and testosterone (T) in serum were examined by radioimmunoassay. The expression of estrogen receptor (ER) and androgen receptor (AR) mRNAs in peripheral leukocytes was examined by real-time PCR. The correlations of the above parameters with the evolution of hepatic cirrhosis were then analyzed.

RESULTS: Compared with healthy controls, serum E2 level and the expression of sex hormone receptors in peripheral leukocytes significantly increased, and serum T level decreased in patients with chronic liver disease, particularly cirrhosis. The liver function score in patient with chronic liver disease had a positive correlation with serum E2 level ($r = 0.914, P < 0.01$), but a negative correlation with serum T level ($r = -0.833, P < 0.01$). Both the expression of ER ($r = 0.896, P < 0.01$) and AR ($r = 0.905, P < 0.01$) had a positive correlation with the liver function score in patients with chronic liver disease.

CONCLUSION: The expression levels of sex hormones and their receptors vary greatly among patients with CHB, compensated cirrhosis and decompensated cirrhosis, and exhibit regular changes with the worsening of disease and liver function.

Key Words: Sex hormone; Cirrhosis; Sex hormone receptor

Zhang DL, Wang J, Li YP, Yu S, Li Y. Correlations of the expression of sex hormones and their receptors with the evolution of hepatic cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(36): 3749-3751

摘要

目的: 探讨性激素及其受体与肝硬化进展的相关性, 为肝硬化临床无创性诊断筛选出较敏感、特异的诊断标志物。

方法: 2008-01/2009-04上海市中医医院消化内科门诊及住院男性乙型肝炎、肝硬化患者49

■背景资料

临床上, 筛查肝硬化及反应肝病病情进展的实验室指标较少, 且特异性、敏感性均不高, 给肝病普查及早期诊断早期治疗带来困难。研究表明, 性激素及其受体与肝病进展密切相关, 本试验旨在通过研究外周血性激素水平与慢性肝病进展相关性, 发现反应肝病进展的实验室指标。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■研发前沿

临床上,筛查肝硬化及反映肝病病情进展的实验室指标较少,且特异性、敏感性均不高,给肝病普查及早期诊断和治疗带来困难。因此,近年来,筛选敏感性、特异性、无创性、易于操作的实验室指标,研究无创性评估系统,成为目前肝病研究热点。

例,其中乙型肝炎肝组9例,肝硬化代偿期9例,肝硬化失代偿期组31例;正常对照组为健康体检者25例。通过放射免疫法检测E2、T水平;Real-time PCR检测慢性肝病患者外周血白细胞ER、AR mRNA表达水平,观察以上各检测指标与肝硬化进展的相关性。

结果:慢性肝病,特别是肝硬化患者E2水平,ER、AR表达水平较正常对照组均有升高,T水平较正常对照组明显降低。慢性肝病患者肝功能评分与患者E2水平均存在正相关($r = 0.914, P < 0.01$),与T水平存在负相关($r = -0.833, P < 0.01$),与ER表达水平存在正相关($r = 0.896, P < 0.01$),与AR表达水平存在正相关($r = 0.905, P < 0.01$)。

结论:慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期患者性激素及其受体水平存在显著差异,随着病情发展,肝功能损伤越严重,这些指标呈规律性变化。

关键词:性激素;肝硬化;性激素受体

张达利,王健,李毅平,虞胜,李勇.性激素及其受体与肝硬化的相关性.世界华人消化杂志 2009; 17(36): 3749-3751
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3749.asp>

0 引言

肝硬化是常见病和多发病,尤其是由乙型病毒性肝炎所引起的肝硬化最为常见,但是其进展过程却呈现长期、隐匿的特点。目前肝活检仍是慢性肝病的诊断及病情估计的金标准,但其是一种创伤性检查,给患者带来巨大痛苦和经济负担,临床推广受到严重限制。临床筛查肝硬化及反映肝病病情进展的实验室指标较少,且特异性、敏感性均不高,给肝病普查及早期诊断治疗带来困难。现代研究发现,性激素及其受体水平与乙型肝炎、肝硬化、肝癌关系密切,那么他们与慢性肝病的发生发展及预后有这样的关系,其能否作为评估慢性肝病病情进展的实验室指标呢?为此我们观察了49例慢性肝病患者外周血性激素及其受体水平的差异,现将结果报告如下。

■应用要点

本研究为筛查反应肝病进展的无创性实验室指标提供有用信息,为进一步研究外周血性激素水平与肝脏病理改变,对纤维化、肝硬化程度有一定指导意义。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-01/2009-04上海市中医医院消化内科门诊及住院男性乙型肝炎、肝硬化患者49例,患者分为:乙型肝炎肝组9例,年龄19-68(平均42.67)岁;肝硬化代偿期组9例,年龄37-54(平均47.7)岁;肝硬化失代偿期组31例,年

龄30-77(平均53.0)岁。正常对照组为健康体检者25例,年龄32-64(平均53.2)岁,无肝病史、内分泌病及输血史,HBV标志物检查阴性,肝功能检查正常。慢性肝病组及对照组患者BMI<24,以消除肥胖引起的脂质代谢紊乱。

1.2 方法 受试者清晨空腹静脉采血,睾酮(T)、雌二醇(E2)的测定采用放射免疫法,以上均由本院检验科测定;雌激素受体(ER)、雄激素受体(AR)的测定采用Real-Time PCR法,Real-Time PCR试剂盒购自TaKaRa公司,红细胞裂解液购自Becton Dickinson, TRIzol购自Ambion公司,引物由上海英骏公司设计,方法按说明书要求操作。

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0软件处理。计量资料用mean±SD表示,多组间均数比较采用方差分析;有无相关性采用直线相关, $P < 0.05$ 为有统计意义。

2 结果

2.1 慢性肝病各组间E2、T水平及其受体的比较 慢性肝病,特别是肝硬化患者E2水平,ER、AR表达水平较正常对照组均有升高,T水平较正常对照组明显降低,各组间差异见表1。

2.2 慢性肝病肝功能分级组间性激素及其受体表达水平差异性分析 慢性肝病Child A、B、C各组患者E2、T、ER、AR表达水平均存在明显差异(表2)。

2.3 相关性分析 慢性肝病患者肝功能评分与患者E2水平均存在正相关(pearson correlation $r: 0.914, P < 0.01$),与T水平存在负相关(pearson correlation $r: -0.833, P < 0.01$),与ER表达水平存在正相关(pearson correlation $r: 0.896, P < 0.01$),与AR表达水平存在正相关(pearson correlation $r: 0.905, P < 0.01$)。

3 讨论

慢性肝病是常见病多发病,其发病隐匿,预后不佳,对人民健康造成极大危害。临床上,筛查肝硬化及反映肝病病情进展的实验室指标较少,且特异性、敏感性均不高,给肝病普查及早期诊断和治疗带来困难。因此,近年来,筛选敏感性、特异性、无创性、易于操作的实验室指标,研究无创性评估系统,成为目前肝病研究热点^[1]。肝脏是激素转化、降解的重要器官。但激素并不是简单、被动的在肝内被代谢降解,其本身或代谢产物均参与肝脏疾病的发生、发展过程^[2]。早在1982年在意大利Serono召开的内分泌与肝脏专题研讨会提出了“下丘脑-垂体-肝轴”的新

表 1 慢性肝病组患者E2、T水平、ER、AR的表达 (mean ± SD)

分组	n	E2(ng/L)	T(μg/L)	ER	AR
正常对照组	25	31.92 ± 3.33	7.17 ± 1.31	1.05 ± 0.27	0.99 ± 0.48
慢性乙型肝炎	9	38.80 ± 4.92 ^a	6.14 ± 1.74	0.64 ± 0.24 ^a	1.35 ± 0.04
肝硬化代偿期	9	37.25 ± 3.95 ^a	5.15 ± 1.58 ^a	6.06 ± 2.26 ^a	2.12 ± 0.16 ^a
肝硬化失代偿期	31	55.52 ± 5.12 ^a	3.51 ± 1.41 ^a	18.71 ± 3.16 ^a	19.08 ± 3.90 ^a

^aP<0.05 vs 正常对照组.

表 2 慢性肝病患者Child分级各组E2、T、ER、AR的表达 (mean ± SD)

分组	n	E2(ng/L)	T(μg/L)	ER	AR
正常对照组	25	31.92 ± 3.33	7.17 ± 1.31	1.05 ± 0.27	0.99 ± 0.48
Child A组	24	41.66 ± 7.72 ^a	5.67 ± 1.44 ^a	6.72 ± 5.92 ^a	5.53 ± 6.07 ^a
Child B组	16	53.64 ± 4.40 ^a	3.37 ± 0.82 ^a	18.00 ± 4.51 ^a	18.15 ± 4.87 ^a
Child C组	9	60.84 ± 2.35 ^a	2.25 ± 0.87 ^a	22.50 ± 4.73 ^a	22.90 ± 2.97 ^a

^aP<0.05 vs 正常对照组.

概念, 肝脏被认为是综合激素、介质等调节因子为一个统一体的重要部位. 现代研究发现^[3], 性激素及其受体水平与乙型肝炎、肝硬化、肝癌关系密切, 研究结果显示, 高分化肝癌组织中AR、ER表达明显高于低分化癌组织, 两者间差别显著($P<0.05$), 提示AR、ER是在肝癌发生的早期阶段起主要作用, 当肿瘤发展到晚期, 肿瘤细胞分化不成熟, AR、ER的含量也逐渐减少; 低分化癌细胞由于分化不成熟, 合成AR、ER的能力减弱, 因而表达水平降低. 因此国内、外多数研究认为, ER、AR可能是肝细胞分化的一种标志^[4], 可以作为疾病预后的观察指标. 那么慢性肝病患者性激素及其受体水平能否作为评估慢性肝病病情进展的实验室指标呢?

我们研究结果表明慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期患者存在不同程度的性激素代谢紊乱现象, 随着慢性乙型肝炎向肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期进展, 肝功能损伤由Child A级向Child C级演变, E2、ER、AR水平越高、T水平越低, 呈规律性变化. 我们考虑为HBV感染后, 肝功能损害, 肝脏内17-β氢化酶活性减低, 减少雄烯二酮向T转化, 性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)增多, E2的反馈调节等^[5]使游离T减少活性降低; 肝功能损害对E2灭活降低, 侧枝循环的开放使E2逃逸肝脏代谢^[6]等均使得E2水平升高. 我们研究结果表明外周血ER、AR表达水平与文献报道的肝脏组织中ER、AR表达水平一致, 均与慢

性肝病预后密切相关.

总之, 对慢性肝病患者进行外周血细胞T、E2、ER、AR水平检测, 在一定程度上反映了肝脏损害的程度, 随着乙型肝炎向肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期的进展中, 性激素及受体水平出现显著差异, 有统计学意义, 外周血性激素受体水平能基本反映慢性肝病细胞的性激素受体水平. 且外周血可反复抽取, 取材方便. 本研究提示性激素及受体水平可能是反映慢性肝炎、肝硬化、肝癌等疾病进程及预后的有用指标, 其大样本、远期的临床研究有待今后进一步完善.

4 参考文献

- 1 姚希贤, 南月敏, 王莹, 李凤林, 郭瑞军. 高脂高糖、饮酒建立家兔脂肪肝模型及超声量化诊断. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1481-1486
- 2 石胜利, 聂玉强. 脂联素与非酒精性脂肪肝病. 世界华人消化杂志 2007; 15: 272-275
- 3 Eagon PK, Francavilla A, DiLeo A, Elm MS, Gennari L, Mazzaferro V, Colella G, Van Thiel DH, Strazl TE. Quantitation of estrogen and androgen receptors in hepatocellular carcinoma and adjacent normal human liver. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1303-1308
- 4 Robins DM. Androgen receptor and molecular mechanisms of male-specific gene expression. *Novartis Found Symp* 2005; 268: 42-52; discussion 53-56, 96-99
- 5 Zifroni A, Schiavi RC, Schaffner F. Sexual function and testosterone levels in men with nonalcoholic liver disease. *Hepatology* 1991; 14: 479-482
- 6 Walvoord E. Sex steroid replacement for induction of puberty in multiple pituitary hormone deficiency. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6 Suppl 2: 298-305

■同行评价

本文对性激素及其受体与肝硬化的相关性进行研究, 结论明确、科学, 有一定的参考价值.