

·临床研究·

新疆地区男性高尿酸血症患者性腺功能减退的 相关危险因素分析

王涵, 陈园

(新疆维吾尔自治区人民医院内分泌与代谢病科//新疆糖尿病临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:【目的】探究新疆地区男性高尿酸血症(HUA)患者合并性腺功能减退的相关危险因素。【方法】收集新疆维吾尔自治区人民医院内分泌与代谢病科2021年6月至2022年12月收治的217例男性HUA患者的临床资料,符合性腺功能减退症诊断标准的患者作为病例组(98例),性腺功能正常者作为对照组(119例),分析两组不同代谢指标的差异及男性性腺功能减退的相关性。【结果】①与性腺功能正常组相比,性腺功能减退组的年龄、腰围(WC)、体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、谷丙转氨酶(ALT)、血尿酸(SUA)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平显著升高,而 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、25-羟基维生素D [25(OH)D]、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、脱氢表雄酮(DHEA)、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)水平显著降低($P < 0.05$)。其合并肥胖(OB)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、高脂血症(HLP)、高血压(HBP)、冠心病(CHD)、服用血管紧张素受体拮抗剂(ARB)及阿司匹林的比例显著升高($P < 0.05$)。②相关性分析显示:游离睾酮(FT)与年龄、WC、BMI、FPG、FINS、HOMA-IR、SUA、SHBG、ALT呈负相关,与25(OH)D、P、E₂、DHEA、FT3呈正相关($P < 0.05$)。③logistic回归分析显示,年龄、高血压、BMI、SUA、ALT、25(OH)D、HOMA-IR、WC均是性腺功能减退的独立危险因素($P < 0.05$);多因素校正后,结果发现SUA仍是性腺功能减退的独立危险因素[OR 95% CI为1.009(1.004, 1.015), $P = 0.001$]。【结论】男性HUA患者常存在性腺功能减退,其中年龄、高血压、BMI、SUA、ALT、25(OH)D、HOMA-IR、WC是性腺功能减退的独立危险因素。

关键词:高尿酸血症;男性;性腺功能减退症;睾酮;胰岛素抵抗;危险因素

中图分类号:R588.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)05-0893-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0524

Risk Factors of Hypogonadism in Male Patients with Hyperuricemia in Xinjiang

WANG Han, CHEN Yuan

(Department of Endocrinology and Metabolism, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region//Xinjiang Clinical Research Center for Diabetes, Urumqi 830000, China)

Correspondence to: CHEN Yuan; E-mail: 1609904469@qq.com

Abstract: 【Objective】 To explore the risk factors of hypogonadism in male hyperuricemia (HUA) patients in Xinjiang. 【Methods】 Clinical data of 217 male patients with HUA admitted to the Department of Endocrinology and Metabolism of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from June 2021 to December 2022 were collected. Patients meeting the diagnostic criteria for hypogonadism were included in the case group (98 cases), and patients with normal gonadism were included in the control group (119 cases). The differences of different metabolic indexes between the two groups and the correlation of male hypogonadism were analyzed. 【Results】 Compared with those in normal gonadal function group, in hypogonadism group, age, waist circumference (WC), body mass index (BMI), the levels of fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index assessed by homeostasis model (HOMA-IR), alanine ami-

收稿日期:2023-01-18

作者简介:王涵,第一作者,主治医师,研究方向:内分泌腺疾病及代谢病,E-mail: 329919029@qq.com;陈园,通信作者,主任医师,E-mail: 1609904469@qq.com

notransferase (ALT), blood uric acid (SUA) and sex hormone binding globulin (SHBG) were significantly increased; the levels of γ -glutamyltransferase (GGT), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], progesterone (P), estradiol (E_2), dehydroepiandrosterone (DHEA) and serum free triiodothyronine (FT3) were significantly decreased ($P < 0.05$); and the proportion of patients with obesity (OB), non-alcoholic fatty liver (NAFLD), hyperlipidemia (HLP), hypertension (HBP), coronary heart disease (CHD) and use of angiotensin receptor antagonist (ARB) and aspirin was significantly increased ($P < 0.05$). Correlation analyses showed that free testosterone (FT) was negatively correlated with age, WC, BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, SUA, SHBG and ALT, but positively correlated with 25(OH)D, P, E_2 , DHEA and FT3 ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, hypertension, BMI, SUA, ALT, 25(OH)D, HOMA-IR and WC were independent risk factors for hypogonadism ($P < 0.05$). After multivariate adjustment, SUA remained an independent risk factor for hypogonadism [OR = 1.009, 95%CI (1.004, 1.015), $P = 0.001$]. [Conclusions] Male HUA patients are often accompanied with hypogonadism. Age, hypertension, BMI, SUA, ALT, 25(OH)D, HOMA-IR and WC are independent risk factors of hypogonadism.

Key words: hyperuricemia (HUA); male; hypogonadism; testosterone; insulin resistance; risk factor

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(5): 893-900]

随着我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)患病率的不断上升,已有研究^[1-2]表明,HUA与男性性腺功能减退症密切相关,并成为威胁我国人民健康的公共卫生问题。男性性腺功能减退症是与增龄相关的雄激素缺乏综合征,且伴有勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)、性欲减退、晨勃次数减少、体力减退、记忆力下降、体内脂肪增加、贫血、骨质疏松、潮热出汗以及抑郁等临床表现,并逐渐导致生活质量下降和多器官的损害^[3]。本研究具体的临床表现通过男性雄激素缺乏调查表(androgen deficiency in aging men, ADAM)和男性老龄化症状调查表(ageing male symptom score, AMS)问卷进行评估。雄激素缺乏主要体现为实验室指标总睾酮(total testosterone, TT)的减少,前期研究结果显示,男性HUA患者的TT指标相较于健康人群有所下降,TT水平低下者占57.6%。而仅有0.5%~3%具有生物活性的游离睾酮(free testosterone, FT)下降能更好地反映体内真实的睾酮水平^[4],更具有临床意义,故本研究根据TT、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)通过软件计算获得FT。因此,两者间的关联性解析有待深入开展,特别是对男性HUA患者性腺功能减退危险因素的挖掘,为高危人群行早期性激素筛查及干预治疗方案的制定提供参考。基于此,重点开展了新疆地区男性HUA患者合并性腺功能减退的构成比的调查研究,明确前者相较于对照组人群不同代谢指标的变化趋势,从而深入挖掘男性性腺功能减退的潜在危险因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2021年6月至2022年12月新疆维吾尔自治区人民医院内分泌与代谢病科收治的诊断为HUA的男性患者217例的临床资料。纳入标准:①符合原发性高尿酸血症的诊断标准^[5]:在常规嘌呤饮食环境中的不同日两次空腹血尿酸(serum uric acid, SUA)值不低于420 $\mu\text{mol/L}$;②完善TT等性激素及生化相关指标的测定;③完善ADAM、AMS问卷调查;④已确诊高血压、糖尿病者或正在服用(除利尿剂以外)降压、降糖等不影响尿酸水平药物者;⑤年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①肝肾功能不全、痛风急性发作期、肿瘤、严重心功能不全(NYHA III-IV级)、血液系统疾病、精神疾病、合并急性感染及免疫缺陷疾病、合并前列腺疾病(前列腺炎、前列腺增生、前列腺癌)、酗酒史;②近6个月应用影响尿酸水平的药物,如钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、氯沙坦钾、别嘌醇、非布司他、苯溴马隆、利尿剂、抗结核药、糖皮质激素等;③明确为ED且正在接受治疗者;明确为特定诱因引起的性腺功能下降(如腺垂体功能减退症等)。研究获得本院伦理委员会审批通过,全部对象均知情同意接受临床调查。按欧洲泌尿外科协会、国际男科学会规定,参考男性性腺功能减退的诊断依据为^[6-7]:ADAM阳性或AMS问卷分数不低于27分,同时 $\text{FT} \leq 225 \text{ pmol/L}$ 。基于前述资料,把纳入研究的217例男性HUA患者分为性腺功能正常组119例和性功

能减退组 98 例。

1.2 病史采集

本研究在调查之前对相关研究人员进行统一培训,由调查人员完善统一设计的病历采集表数据的收集、登记。由患者自行完善 ADAM 及 AMS 问卷调查。内容包括:①一般资料:如年龄、HUA 的病程、吸烟和饮酒史(吸烟史定义为既往有吸烟 ≥ 100 支;饮酒史定义为每月有饮酒 ≥ 1 次)等;②疾病史:包括肥胖(obesity, OB)、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、高脂血症(hyperlipidemia, HLP)、高血压(high blood pressure, HBP)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)、痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)等;③服药史:是否服用血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonists, ARB)、 β -受体阻滞剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)等。

1.3 量表评估

对完善一般资料、病史资料的患者进行专业量表评估,性腺功能减退的症状评估包括:ADAM 及 AMS 两个量表。ADAM 阳性:此表由 10 个问题组成,每个问题的回答“是”或“否”,如果问题 1 或问题 7 或任意 3 个问题回答为“是”则为阳性;AMS 阳性:此表由 17 个问题组成,症状程度分别是无症状、轻微、中度、重度、严重,分别对应分值是 1-5 分,总和 ≥ 27 分为阳性。

1.4 指标检测

1.4.1 一般指标测量 测量身高、腰围(waist circumference, WC)、体质量、血压。体质量指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高(m)²,将 BMI ≥ 28 kg/m²定义为肥胖^[8]。

1.4.2 生化指标检测 患者于抽血前晚禁食水 8-10 h,当日清晨 6:00-7:00 空腹抽静脉血测 SUA、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl-transferase, GGT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA_{1c})、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、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)、甘油三酯(triglycerides, TG)、25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]等。血糖检测采用葡萄糖氧化酶法测定,血脂检测采用酶法测定,25(OH)D 检测采用酶联免疫吸附法测定。

1.4.3 胰岛素及激素检测 患者于抽血前晚禁食水 8-10 h,当日清晨 6:00-7:00 空腹抽静脉血测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、孕酮(progesterone, P)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、SHBG、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、雌二醇(estradiol, E₂)、血清游离三碘甲腺原氨酸(serum free triiodothyronine, FT3)、TT、血清游离甲状腺素(serum free thyroxine, FT4)等。激素检测采用化学发光法测定。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)=FPG (mmol/L)×FINS (μ U/mL)/22.5。FT:根据 TT、SHBG 通过 <http://www.issam.ch/freetesto.htm> 计算获得。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计量资料不符合正态分布,以中位数和四分位数范围 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;多样本计量资料比较采用单因素方差分析,两两样本比较采用 Dunnett-*t* 检验。计数资料采用频数(*n*)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。FT 与重要参数之间的相关性,符合正态分布数据采用 Pearson 分析评估,不符合正态分布数据采用 Spearman 分析评估。采用二元 logistic 回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

在 217 例男性 HUA 住院患者中,性腺功能减退症组(hypogonadism group, Hypo-G)的构成比为 45.16%(98/217)。与性腺功能正常组(normal gonadal function group, NG)对比,性腺功能减退组的年龄(不同年龄段)、WC、BMI 显著增加($P < 0.05$),

其合并肥胖、NAFLD、HLP、高血压、冠心病、服用ARB及阿司匹林等药物的比例显著升高($P<0.05$);其他合并症糖尿病、痛风性关节炎、服用 β -受体阻滞剂及ACEI等药物、吸烟和饮酒习惯、血压、HUA的病程两组间差异无统计学意义(附表1)。

2.2 相关代谢指标比较

与性腺功能正常组对比,性腺功能减退组的FPG、FINS、HOMA-IR、ALT、SUA显著升高,GGT、25(OH)D显著降低,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。而在HbA_{1c}、TC、TG、HDL-C、LDL-C、AST、BUN、SCr方面,两组间差异无统计学意义(附表2)。

2.3 相关激素指标比较

与性腺功能正常组对比,性腺功能减退组的SHBG显著升高,TT、FT、P、E₂、DHEA、FT3显著降低,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。而在FSH、LH、FT4、TSH方面,两组间差异无统计学意义(附表3)。

2.4 FT与各项指标之间的相关性分析

采用Pearson/Spearman相关分析的方法,对上述比较差异有统计学意义的变量与男性HUA患者的FT进行分析评估相关性,有统计学意义的变量(附表4)所示:FT与年龄、WC、BMI、FPG、FINS、HOMA-IR、SUA、SHBG、ALT呈负相关,与25(OH)D、P、E₂、DHEA、FT3呈正相关($P<0.05$)。

2.5 男性HUA患者合并性腺功能减退相关危险因素的多因素logistic回归分析

将前述差异显著同时存在临床意义的变量纳入logistic回归方程,由于NAFLD和转氨酶存在关联性,肥胖、HLP和BMI存在关联性,故仅考虑把连续性变量ALT和BMI纳入回归方程。将男性HUA患者合并性腺功能减退与否作为因变量,年龄、高血压、冠心病、服用ARB及阿司匹林、BMI、WC、FPG、FINS、HOMA-IR、ALT、SUA、25(OH)D、P、E₂作为自变量。logistic回归分析(逐步向后法)显示,年龄、高血压、BMI、SUA、ALT、25(OH)D、HOMA-IR、WC均是性腺功能减退的独立危险因素($P<0.05$);多因素校正后,结果发现SUA仍是性腺功能减退的独立危险因素[OR 95% CI为1.009(1.004, 1.015), $P=0.001$;表1]。

2.6 FT与不同水平SUA、年龄、BMI、WC、HOMA-IR、ALT、25(OH)D亚组分析

2.6.1 FT与不同水平SUA之间的关系 将217例男性HUA患者根据SUA水平从420 $\mu\text{mol/L}$ 起始,

每60 $\mu\text{mol/L}$ 区间的患者纳入一组,共分为5组,结果显示,FT水平随着SUA水平的升高而降低(图1)。

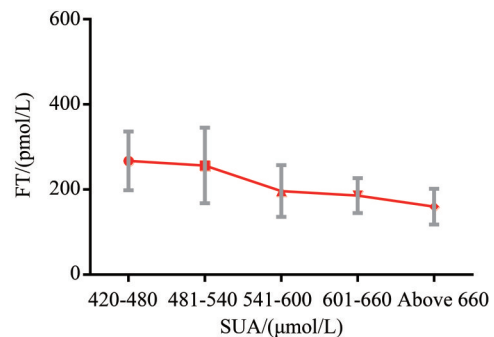


图1 不同SUA水平与FT的关系

Fig. 1 The relationship between different SUA levels and FT

2.6.2 不同组别FT水平与性腺功能减退患病率间的关系 将217例男性HUA患者根据年龄、BMI、WC、HOMA-IR、ALT、25(OH)D三分位数分为低组(0-33.3%)、中组(33.4%-66.6%)、高组(66.7%-100%),与最低组对比,在年龄($F=9.736$, $P<0.001$)、BMI($F=5.764$, $P=0.004$)、WC($F=7.846$, $P<0.001$)、HOMA-IR($F=24.570$, $P<0.001$)、ALT($F=4.025$, $P=0.019$)方面最高组患者FT水平显著降低,在年龄($F=39.550$, $P<0.001$)、BMI($F=11.220$, $P<0.001$)、WC($F=11.610$, $P<0.001$)、HOMA-IR($F=49.960$, $P<0.001$)、ALT($F=15.410$, $P<0.001$)方面其性腺功能减退患病率显著上升;而在25(OH)D($F=9.966$, $P<0.001$)方面最高组患者FT水平显著升高,在25(OH)D($F=38.670$, $P<0.001$)方面其性腺功能减退患病率显著降低;不同组别FT水平与性腺功能减退患病率的三组间比较存在显著性差异($P<0.05$),不同组别间再进行两两多重比较结果显示,1) $P<0.05$,2) $P<0.01$ (附图1)。

3 讨论

HUA是慢性肾脏病、肾结石、动脉粥样硬化、心脑血管疾病及多种代谢疾病(如糖代谢异常、高血脂)等的危险因素^[9-10]。诸多研究显示,HUA可引起男性睾酮(testosterone, T)水平下降、ED等疾病^[2,11],严重危害男性生殖健康。很多因素可引起男性性腺功能减退,其发病机制尚不完全明确,但核心机制是睾酮水平低下^[4],并发现男性性腺功能

表1 男性HUA患者合并性腺功能减退相关危险因素的多因素logistic回归分析

Table 1 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors related to hypogonadism in male patients with HUA

Variable	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
Constant	-7.883	2.651	8.845	0.003	—	—
Age	0.105	0.020	26.347	0.000	1.111	(1.067, 1.156)
HBP	0.864	0.418	4.272	0.039	2.373	(1.046, 5.384)
BMI	0.279	0.113	6.092	0.014	1.322	(1.059, 1.651)
SUA	0.009	0.003	11.811	0.001	1.009	(1.004, 1.015)
ALT	0.029	0.014	4.270	0.039	1.030	(1.002, 1.059)
25(OH)D	-0.130	0.028	22.019	0.000	0.878	(0.832, 0.927)
HOMA-IR	0.262	0.125	4.380	0.036	1.299	(1.017, 1.661)
WC	-0.098	0.038	6.793	0.009	0.907	(0.842, 0.976)

减退与多种临床因素密切相关。

本研究发现 98 例患者 FT<225 pmol/L, 占 45.16%, 性腺功能减退组的 SUA 水平显著高于性腺功能正常组, 相关性分析显示 FT 与 SUA 水平呈负相关, 经回归分析并校正其他因素后发现, SUA 是男性 HUA 患者性腺功能减退的独立危险因素。Salem 等^[1]研究发现, 随着 SUA 水平每上升 1 mg/dL, ED 将增加约 2 倍的患病风险, SUA 水平越高, TT 水平越低, 性欲减退及 ED 更为高发, 提示男性性腺功能减退的独立危险因素是 HUA, 与本研究结果一致。HUA 引起性腺功能减退可能与性激素异常有关, 有报道称, 男性 HUA 患者的 T 和 E₂ 水平下降, 进展到痛风性肾病或痛风性关节炎男性患者的 T 水平减少的尤为明显^[12], 推测是由于 HUA 男性患者的睾丸组织中尿酸过量堆积而引起氧化损伤, 进一步使睾丸功能减退, 抑制了 T 的合成, 并导致继发性腺功能减退。HUA 同时也会诱发胰岛素抵抗, 随着 SUA 的上升, 胰岛素抵抗会愈发严重, T 及 SHBG 随之下降, 最终导致男性性腺功能减退^[2,13]。而本研究性腺功能减退组的 SHBG 水平高于性腺功能正常组, 其结果与既往研究存在差异的原因可能与研究对象的年龄组成有关, 本研究性腺功能减退组的平均年龄高于性腺功能正常组, 已有文献提示中老年男性的 SHBG 水平与年龄呈正相关^[14]。男性迟发性性腺功能减退 (late-onset hypogonadism, LOH) 发病机制较为复杂, 有研究表明, 性腺功能减退是由增龄相关的睾丸逐渐衰竭引起的, 也可能由于下丘脑-垂体-睾丸 (hypothalamic-pituitary-

testicular, HPT) 轴的平衡被打破引起的, 也与增龄相关的 SHBG 调控睾酮水平升高抑制功能性雄激素相关。还有研究发现, 老龄化诱发的睾丸 Leydig 细胞受促性腺激素、促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 调控的反应性减弱, T 增加了对 HPT 轴的抑制作用且分泌表达异常, 从而发生 LOH^[15-16]。过去 20 年有研究表明, 长期 HUA 及痛风的患者, 其 TT 水平明显下降, 也有动物模型研究发现, 给 HUA 大鼠注射外源性雄激素, 能使其尿酸代谢恢复正常^[17]。上述研究均表明, 在已确诊 HUA 人群中, SUA 水平的升高与男性性腺功能减退症紧密相关, 是其疾病发展的重要危险因素。

男性低睾酮血症较常见, 但复查率极低, 尤其是中老年肥胖男性。在亚洲男性肥胖人群中, 性腺功能减退的发病率高于体质量正常人群的 1.62 倍, 尤其是腹型肥胖, 随着腰围每增加 1 cm, 性腺功能减退将增加 3% 的患病概率^[18]。本研究发现男性 HUA 患者的 FT 水平随着 BMI 和腰围增长而降低, 性腺功能减退患病率也随之上升。肥胖诱发低睾酮血症的机制: ①肥胖时, 大部分脂肪组织内的芳香化酶 P450 含量增加, 促进了雄激素向雌激素的转化过程, 负反馈抑制 HPT 轴, 从而降低了 T 合成量^[19]。机体中偏低的性激素水平将使得体质量难以维持并显著上升, 会发生更严重的脂质代谢异常, 损伤血管内皮, 提高动脉粥样硬化的发生机会, 最终形成继发性腺功能减退^[20]。②肥胖时, 脂肪细胞能够合成高水平的炎症介质, 激发炎症反应, 并

诱导胰岛素抵抗和相关代谢并发症,同时肥胖是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的重要组分,血清T水平随着MS症状的加重而降低,从而导致性腺功能减退^[19]。有研究^[21]发现,减重手术后的肥胖ED患者的体质量明显下降,TT水平较术前升高,同时有效改善勃起功能。因此,通过有效减重能使患者血清T水平升高,性功能也能得到显著改善。

HOMA-IR 是反映胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)最可靠的指标,长期IR或糖尿病男性患者相对于正常人群更易出现性腺功能减退^[22]。本研究发现男性HUA患者性腺功能减退组的FPG、FINS、HOMA-IR显著高于性腺功能正常组,HOMA-IR水平越高,IR越明显,FT水平越低,性腺功能减退患病率显著上升。IR可能引起T水平降低的机制:①因睾丸间质细胞内存在胰岛素受体,IR能使其在体外合成/分泌雄激素功能下降,从而减低T合成^[23]。②IR能直接损害下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴的功能,降低促性腺激素从而减低T合成^[24]。通过降糖治疗而改善IR,可使中年男性糖尿病患者的血清T水平升高^[25]。进一步证实了IR是血清T水平下降、男性性腺功能减退的关键诱因,从而说明HOMA-IR是HUA男性患者合并性腺功能减退的独立危险因素。

本研究并未发现FT与TC、TG之间的联系,但性腺功能减退组合并NAFLD、HLP的比例及ALT水平高于性腺功能正常组。国内一项研究发现,中老年男性合并脂肪肝组的血清T水平低于非脂肪肝组^[26]。HUA可成为机体的致炎因子,诱导IR,激发炎症反应,导致肝细胞中脂肪积聚和炎性损伤,也可能使ALT等肝脏组织学标记物较对照组偏高^[27]。本研究发现ALT水平越高,FT水平越低,性腺功能减退患病率呈上升趋势。广义上HUA、NAFLD也是MS的组分,还包括肥胖、IR、糖代谢异常、HLP、高血压等。随着MS的发病率逐年攀升,已有研究^[28]证实,男性血清T水平与MS有关,MS是男性性腺功能减退的独立危险因素。因此,NAFLD常合并肥胖、IR,两者都存在着诱发性腺功

能减退的风险,可以抑制睾酮的合成,最终使男性性腺功能下降,其发病机制可能与MS相关,但是ALT通过何种途径对T水平产生影响的机制尚不明确,需要进一步深入探究。

维生素D是一种类固醇激素,25(OH)D是评估人体维生素D水平的最可靠指标。最近一项研究证实,维生素D受体广泛分布于卵巢、睾丸、垂体、下丘脑,生殖系统也是维生素D的靶器官之一,提示维生素D可能参与男性生殖功能的调控及精子形成过程^[17]。本研究发现25(OH)D在性腺功能减退的患者血清中呈异常表达,其平均水平提示25(OH)D缺乏。Lee等^[29]对3369名40-79岁的社区男性进行了横断面调查显示维生素D缺乏与性腺功能减退有关。魏明明等^[30]研究发现,25(OH)D正常组患者精子的浓度和活力显著高于25(OH)D缺乏组,认为血清25(OH)D缺乏影响精子的产生,也能对性腺功能产生影响。上述研究证实25(OH)D缺乏会影响睾酮生成,进一步使男性性腺功能下降,是男性HUA患者合并性腺功能减退的危险因素。

总之,本研究发现男性HUA患者性腺功能减退组的血清TT、FT水平降低、性腺功能减退的患病率与MS的多个组分均有相关性,通过回归分析发现,年龄、高血压、BMI、SUA、ALT、25(OH)D、HOMA-IR、WC是男性HUA患者合并性腺功能减退的独立危险因素。因此,HUA男性患者除了降尿酸治疗之外,还需要减重、降糖、降压等严格控制MS的各个组分,从而减少性腺功能减退的患病率。本研究的局限性在于因时间问题纳入样本量较小,未能对性腺功能减退组的患者进行随访。同时对可能导致性腺功能减退患病率升高的因素未展开深入探究,如遗传、教育程度、经济因素或心理行为因素(如压力过大、抑郁、缺乏自我管理以及不健康的生活方式等)。后续可扩大样本量进一步探究上述危险因素在HUA合并男性性腺功能减退症中的具体作用机制。



附图表
Appendix figure and table

参考文献

- [1] Salem S, Mehrsai A, Heydari R, et al. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2014, 11(5): 1118-1124.
- [2] Cao W, Zheng RD, Xu SH, et al. Association between sex hormone and blood uric acid in male patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 4375253.
- [3] 胡欣, 韩雪, 相萍萍, 等. 男性迟发性性腺功能减退症: 指南与争议[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(5): 364-368.
- Hu X, Han X, Xiang PP, et al. Late-onset hypogonadism in males: guidelines and controversies [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2022, 38(5): 364-368.
- [4] 梁国庆. 迟发性性腺功能减退症的诊治进展[J]. *中国男科学杂志*, 2020, 34(5): 83-88.
- Liang GQ. Progress in diagnosis and treatment of delayed hypogonadism[J]. *Chin J Androl*, 2020, 34(5): 83-88.
- [5] 林淑芃. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6): 460-462.
- Lin SP. Interpretation of Chinese guidelines for diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout (2019) [J]. *J Clin Intern Med*, 2020, 37(6): 460-462.
- [6] Ahmed K, Hatzimouratidis K, Muneer A. Male sexual dysfunction and hypogonadism guidelines for the aging male [J]. *Eur Urol Focus*, 2017, 3(4-5): 514-516.
- [7] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males [J]. *Int J Impot Res*, 2009, 21(1): 1-8.
- [8] 王友发, 孙明晓, 薛宏, 等. 《中国肥胖预防和控制蓝皮书》解读及中国肥胖预防控制措施建议[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(9): 875-884.
- Wang YF, Sun MX, Xue H, et al. Interpretation of China's blue book on obesity prevention and control and suggestions on obesity prevention and control measures in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(9): 875-884.
- [9] Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 123.
- [10] Lu J, He Y, Cui L, et al. Hyperuricemia predisposes to the onset of diabetes via promoting pancreatic β -cell death in uricase-deficient male mice [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6): 1149-1163.
- [11] Abdul Sultan A, Mallen C, Hayward R, et al. Gout and subsequent erectile dysfunction: a population-based cohort study from England [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 123.
- [12] Hurina NM, Korpacheva-Zinych OV, Shuprovych AA. [Interrelations of uric acid metabolism indices with insulin and testosterone levels in men with type 2 diabetes] [J]. *Fiziol Zh* (1994), 2010, 56(6): 93-99.
- [13] 李会广, 高贵荃, 郭敏, 等. 男性2型糖尿病患者血尿酸与性激素相关性研究[J]. *河北医学*, 2017, 23(8): 1307-1310.
- Li HG, Gao GQ, Guo M, et al. Positive correlation between serum uric acid and sex hormones in patients with type 2 diabetes study [J]. *Hebei Med*, 2017, 23(8): 1307-1310.
- [14] Souteiro P, Belo S, Oliveira SC, et al. Insulin resistance and sex hormone-binding globulin are independently correlated with low free testosterone levels in obese males [J]. *Andrologia*, 2018, 50(7): e13035.
- [15] Pożarskis A, Lejnieks A. Detection of late-onset hypogonadism in men with chronic internal diseases [J]. *Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact Appl Sci*, 2019, 73(1): 24-33.
- [16] 张奥, 薛耀, 郝川. 迟发性性腺功能减退与激素代谢水平相关性的研究进展 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(10): 24-27.
- Zhang A, Xue Y, Hao C. Late-onset gonad hypofunction and research progress of hormone metabolism correlation [J]. *Chin J Hum Sex*, 2021, 30(10): 24-27.
- [17] Zhang Q, Chen W, Yun C, et al. The application value of serum 25(OH)D3, uric acid, triglyceride, and homeostasis model assessment of insulin resistance in male patients with hyperuricemia combined with hypogonadism [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 102.
- [18] 王涵, 陈园. 代谢综合征对男性勃起功能障碍影响的研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(16): 2819-2824.
- Wang H, Chen Y. Research progress on the effects of metabolic syndrome on male erectile dysfunction [J]. *Modern Medicine and Hygiene*, 2022, 38(16): 2819-2824.
- [19] 任健超, 王璟琦. 肥胖相关男性性腺功能减退症的研究进展 [J]. *中国男科学杂志*, 2020, 34(6): 67-70.
- Ren JC, Wang JQ. Research progress of obesity-related male hypogonadism [J]. *Chin J Androl*, 2020, 34(6): 67-70.
- [20] Ryan JG, Gajraj J. Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complicat*, 2012, 26(2): 141-147.
- [21] Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(4): 390-408.
- [22] 聂莉, 李琰华, 李俊伟. 2型糖尿病伴勃起功能障碍的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(33): 4267-4273.
- Nie L, Li YH, Li JW. Research progress of type 2 diabetes

- mellitus with erectile dysfunction [J]. *Chin Gen Pract*, 2020, 23(33): 4267-4273.
- [23] 程贞, 张路遥, 陈冠名, 等. 睾酮补充治疗对2型糖尿病合并性腺功能减退的疗效差异分析[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(8): 739-744.
Cheng Z, Zhang LY, Chen GM, et al. Effect of testosterone supplementation on Type 2 diabetes mellitus with hypogonadism[J]. *Natl J Androl*, 2017, 23(8): 739-744.
- [24] 冀远, 王璟琦. 胰岛素抵抗与男性功能性性腺功能减退相关性的研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2022, 36(4): 96-100.
Ji Y, Wang JQ. Research progress on the correlation between insulin resistance and male functional hypogonadism[J]. *Chin J Androl*, 2022, 36(4): 96-100.
- [25] 王国君, 杨占君, 杜群, 等. 改善胰岛素抵抗对中年男性2型糖尿病患者血清睾酮水平的影响[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(27): 3118-3120.
Wang GJ, Yang ZJ, Du Q, et al. Effects of improving insulin resistance on serum testosterone levels in middle-aged men with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Gen Pract*, 2012, 15(27): 3118-3120.
- [26] 张静, 康冬梅, 杨梅, 等. 中老年男性脂肪肝对血清睾酮水平的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22(4): 480-483.
Zhang J, Kang DM, Yang M, et al. Senile male fatty liver effects on serum testosterone levels [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2019, 22(4): 480-483.
- [27] 聂秀玲, 李明珍, 孙丽荣. 高尿酸血症与非酒精性脂肪性肝病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(2): 89-91.
Nie XL, Li MZ, Sun LR. Hyperuricemia and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2016, 36(2): 89-91.
- [28] 郑仁东, 张会峰, 刘克冕, 等. 2型糖尿病男性患者合并性腺功能减退的危险因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(7): 556-561.
Zheng RD, Zhang HF, Liu KM, et al. Risk factors of male patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypogonadism [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(7): 556-561.
- [29] Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2201-2207.
- [30] 魏明明, 何玉洁, 刘小连, 等. 男性不育症患者血清25(OH)D与精液参数及性激素的相关性分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(11): 1873-1877.
Wei MM, He YJ, Liu XL, et al. Correlation analysis of Serum 25(OH)D with semen parameters and sex hormones in male infertility patients[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 11(11): 1873-1877.

(编辑 孙慧兰)