

• 综 述 •

SHBG 及其在内分泌代谢性疾病中的研究进展

董作亮, 张 萌 综述, 刘金玲 审校
(天津医科大学总医院医学检验科 300052)

关键词:性激素结合球蛋白; 糖尿病, 2 型; 多囊卵巢综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)15-1843-03

性激素结合球蛋白(SHBG)由肝脏产生,通过调节血中性激素的浓度,来发挥其生理功能。SHBG 是通过胰岛素进行调节的,可反映胰岛素抵抗状态。因此,SHBG 水平的检测对于以胰岛素抵抗为特征的内分泌代谢性疾病的早期筛查与治疗有一定的意义。

1 SHBG 基本结构及生理功能

1.1 SHBG 的基本结构 人类 SHBG 基因编码区位于第 17 对染色体的短臂(p12-13)由 8 个外显子和 7 个内含子组成,长约 3 kb。SHBG 基因具有多态性,研究表明,其多态性可以影响 SHBG 的水平和人类疾病表达的类型^[1]。完整的人 SHBG 分子是由氨基酸序列完全一致的 2 条单位组成的同型二聚体。SHBG 的相对分子质量约为 95×10^3 ,电镜下呈现长约 19 nm,直径约 3 nm 的椭圆形或短棒状。最新研究发现^[2],SHBG 的主要结构包括一连串的层粘连蛋白 LG 域,而 SHBG 氨基酸端的 LG 域与纤蛋白-1D 及纤蛋白-2 的相互作用影响了雌激素与 SHBG 的亲合力。每个 SHBG 分子只能与一个分子的性激素相结合,其性激素结合位点恰好位于 2 个单位之间,呈三明治样结构^[3]。

1.2 SHBG 的生物学功能 SHBG 在激素与营养因子的作用下由肝脏分泌,主要结合并转运血中性激素并调节这些激素接近靶细胞。SHBG 可作为预测胰岛素抵抗和代谢综合征的一种敏感生物指标,而低水平的 SHBG 对于女性来说更可作为高胰岛素血症和 2 型糖尿病的独立风险因子。有研究对此给出了一种生物学解释^[4],人体中的甲状腺激素和雌激素、植物雌激素等都可以增加 SHBG 的产生以及 SHBG 基因启动子的活性。相反,单糖(葡萄糖或果糖)则通过引导脂肪生成来减少肝脏中转录因子 HNF-4 α 水平,来控制 SHBG 基因启动子。除此之外,由人类干细胞产生的 SHBG 同工型则聚集在顶体中影响生殖功能^[5]。而高 SHBG 水平则在骨质疏松和骨质疏松性骨折发生中扮演着重要角色^[6]。

2 SHBG 的分析与检测

随着科学技术的不断发展,SHBG 的分析检测技术也在不断更新换代。为了满足临床与科研不断提升的需求,人们从最初应用放射免疫技术到酶免疫技术,再到改用电化学发光技术,使得检测方法不断完善,缺点更少,检测更准确,为进一步研究 SHBG 的生理意义及临床应用提供了更多的实验支持。

2.1 放射免疫技术 标记抗原与未标记抗原竞争有限量的抗体,通过测定标记抗原抗体复合物中放射性强度的改变,测出未标记抗原量,这就是经典的放射免疫技术。它既具有免疫反应的高特异性,又具有放射性测量的高灵敏度,但受方法本身的限制,对体内某些含量特别低的物质尚不能测定,而且存在放射线辐射和污染等问题。

2.2 酶免疫技术 酶免疫技术是将抗原抗体反应的特异性与酶的高效催化作用有机结合的一种方法。它以酶作为标记

物,与抗体或抗原联结,与相应的抗原或抗体作用后,通过底物的颜色反应作抗原抗体的定性和定量。其拥有很多特点,如酶标试剂能够较长时间保持稳定,操作简便对环境无污染,易与其他技术偶联出适用范围更广的新方法等。然而,由于酶免疫测定的原理,实验中假阳性、假阴性结果是不能完全避免的。

2.3 酶放大化学发光免疫分析技术 它是发光技术的一种,主要利用碱性磷酸酶进行信号放大,而酶放大的持续发光信号产生过程,允许多次计数从而得到更加可靠的结果。

2.4 电化学发光免疫技术 电化学发光免疫分析是以电化学发光剂标记抗体(抗原),以三丙胺为电子供体,在电场中因电子转移而发生特异性化学发光反应。由于其无放射性污染,亦能达到放射免疫分析的灵敏度,且具有快速、准确、特异、可自动化等特点,因此已广泛应用于各种微量生物活性物质的测定。

3 SHBG 与内分泌代谢性疾病

3.1 SHBG 与糖尿病 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)主要由于胰岛素抵抗伴随相对胰岛素分泌不足,或胰岛素分泌缺陷伴有或不伴有胰岛素抵抗,占糖尿病的 90%~95%。由中华医学会糖尿病学会完成的糖尿病流行病学调查显示^[7]:我国城镇人口中,糖尿病患者大概有 4 100 万人,在 20~70 岁的人群中,男性糖尿病的发病率已达 12%,比女性和总人口发病率均高出约 2%。研究表明,SHBG 在 T2DM 的病理生理方面有很广泛的作用,SHBG 的水平已成为影响 T2DM 病理生理的多种遗传和环境因素之一。流行病学研究^[8]证明血清 SHBG 水平的降低与 T2DM 的发生有关,能够预测胰岛素抵抗和 T2DM 的发生风险。Morrison 等^[9]发现 SHBG 是胰岛素抵抗和预测 T2DM 的独立风险因素,其水平的升高能有效地阻止空腹血糖调节受损、T2DM 及高胰岛素血症。亦有研究指出^[10],低水平的 SHBG 仅会增加男性患 T2DM 的风险,而男女之间应答的差异可能是由于女性的激素水平比男性更高。而 Laksham 等^[11]认为,SHBG 可以独立影响男性患 T2DM 的风险是通过一种非雄激素机制,但还有待进一步研究。在流行病学的研究不断深入的同时。近年来遗传学研究得到了长足的发展。Perry 等^[12]发现,SHBG 的单核苷酸多态性(rs1799941)与 SHBG 水平和 T2DM 都有很大的相关性,SHBG 等位基因的增加会降低 T2DM 发病的风险。最近,Gotto 等^[13]发现了咖啡因与 SHBG 的关系,他们的实验证实了绝经后妇女 SHBG 水平与咖啡的消耗量和 T2DM 发病率呈反比。另外,SHBG 基因中小等位基因 rs6259 的载体和小等位基因 rs6257 的非载体也同每天喝 2 杯咖啡的妇女的 SHBG 与降低 T2DM 风险一致。在分子水平的研究中发现,循环高 SHBG 水平通过调节空腹血糖来阻止 T2DM 的发生及发展^[14]。

3.2 SHBG 与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, P-

COS) PCOS是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的内分泌紊乱综合征。持续性无排卵、多卵泡不成熟、雄激素过多和胰岛素抵抗是其重要特征,是育龄妇女月经紊乱最常见的原因^[15]。PCOS患者中并非都有胰岛素抵抗,尤其在青春期中,黄体生成素和睾酮明显升高,卵巢为多囊卵巢的患者,一般并无胰岛素抵抗现象,除非过度肥胖者可伴有胰岛素升高。最近有研究表明^[16],患有PCOS的青春期女孩,有胰岛素抵抗者比无胰岛素抵抗者出现更多的多毛、黑棘皮症,有更低的SHBG水平和更高的空腹胰岛素水平。近年来,国内的学者发现PCOS患者SHBG水平低于对照组,SHBG与胰岛素抵抗呈负相关,提示SHBG是PCOS患者胰岛素抵抗的独立风险因子。亦有论著支持这一观点,并进一步提出PCOS患者表现为睾酮、胰岛素含量升高,SHBG含量降低;SHBG与睾酮、基础胰岛素含量呈负相关,对PCOS患者进行这3个指标的检测,能为PCOS的早期干预提供有力的实验依据。有学者指出低血清SHBG水平可能与PCOS和糖代谢相关。Chen等^[17]通过多种研究指出确定有基因多态性影响了循环SHBG水平,但在这些患有PCOS的妇女中并未发现基因多态性与PCOS的关系。而Ewens等^[18]的研究也证实SHBG的等位基因与T2DM有关却并未发现与PCOS的相关性,但是rs1799941和rs727428基因型与SHBG水平作为胰岛素抵抗和肥胖的独立风险因子有关。Wassell等^[19]的研究表明在进行抗血糖药治疗前有更低水平的SHBG的PCOS患者有更好的治疗效果。亦有报道^[20]提出,比起腰围和HOMA-IR,SHBG水平是更好的预测妊娠糖尿病的指标。

3.3 SHBG与代谢综合征(metabolic syndrome, MS) MS是多种代谢成分异常聚集的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群。最新研究表明^[21],在应用亚洲定义的代谢综合征时,亚洲人口中血清睾酮和SHBG水平与MS呈反比。而另有一些研究指出^[22],只有SHBG才是MS的独立风险因素,其实验的结果不支持睾酮与MS的相关性。同时,有文献指出SHBG可作为代谢综合征发病危险的生物指标^[23]。Liao等^[24]报道由MS引发的炎症反应的标志就是低水平的SHBG。然而,有学者虽不否认以上观点,但其认为在绝经后妇女群体中人卵泡刺激素水平比起SHBG水平更能影响MS的发病几率。考虑到SHBG水平与PCOS的密切联系,有研究指出^[25],应不单从单一激素水平来预测MetS的发病风险,因为PCOS患者并发MS的几率是其他人的两倍。而14岁时的低水平SHBG与PCOS预示了10年后MS与重度肥胖的必然发生^[26]。Xita等^[27]的研究则证实了SHBG的(TAAAA)_n重复多态基因型在MS的发展中起到重要作用,但其中的机制仍不清楚。

4 小 结

血清SHBG水平与多种因素相关,有着非常重要的临床意义。目前临床可采用多种检测方法进行测定,检测方法也越来越简便、快速、灵敏、准确、自动化,这些都为SHBG的相关基础与临床研究提供了技术支持。研究表明,低SHBG可预测T2DM、PCOS、MS等内分泌代谢性疾病的风险,高SHBG水平则可预防此类疾病的发生、发展。因此,筛查高危人群的血清SHBG以及固液相标记免疫发光技术的扩大应用则可能成为未来发展的新方向。关于SHBG等位基因型的研究是最近的热点问题,其与很多疾病之间的关系与机制仍不清楚,需要更多的研究来明确其在疾病发生、发展中起到的作用。

参考文献

[1] Xita N, Tsatsoulis A. Genetic variants of sex hormone-binding

- globulin and their biological consequences[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(1): 60-65.
- [2] Avvakumov GV, Cherkasov A, Muller YA, et al. Structural analyses of sex hormone-binding globulin reveal novel ligands and function[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(1): 13-23.
- [3] Nakhla AM, Hryb DJ, Rosner W, et al. Human sex hormone-binding globulin gene expression-multiple promoters and complex alternative splicing[J]. *BMC Mol Biol*, 2009, 10: 37.
- [4] Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, et al. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(1): 53-59.
- [5] Hammond GL. Diverse roles for sex hormone-binding globulin in reproduction[J]. *Biol Reprod*, 2011, 85(3): 431-441.
- [6] Hoppé E, Bouvard B, Royer M, et al. Sex hormone-binding globulin in osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(4): 306-312.
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in china[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [8] Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1152-1163.
- [9] Morrison JA, Glueck CJ, Daniels S, et al. Adolescent oligomenorrhea in a biracial schoolgirl cohort: a simple clinical parameter predicting impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, insulin, glucose, insulin resistance, and centripetal obesity from age 19 to 25 years[J]. *Metabolism*, 2011, 60(9): 1285-1293.
- [10] Soriguier F, Rubio-Martín E, Fernández D, et al. Testosterone, SHBG and risk of type 2 diabetes in the second evaluation of the Pizarra cohort study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(1): 79-85.
- [11] Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65(5): 503-509.
- [12] 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*, 2011, 19(3): 535-544.
- [13] Goto A, Song Y, Chen BH, et al. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1): 269-275.
- [14] Peter A, Kantartzis K, Machann J, et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3167-3173.
- [15] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(4): 219-231.
- [16] Bhattacharya SM, Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2010, 23(3): 158-161.
- [17] Chen C, Smothers J, Lange A, et al. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome[J]. *Minerva Endocrinol*, 2010, 35(4): 271-280.
- [18] Wickham EP, Ewens KG, Legro RS, et al. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4): 719-727.
- [19] Wassell J, Michail M, Soliman N, et al. The value of sex hormone binding globulin (SHBG) in predicting treatment response in poly-

cystic ovary syndrome(PCOS)[J]. Clin Lab, 2011, 57(112): 95-98.

[20] Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, et al. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2010, 25(12): 3123-3128.

[21] Liao CH, Huang CY, Li HY, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin have significant association with metabolic syndrome in Taiwanese men[J]. Aging Male, 2012, 15(1): 1-6.

[22] Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the framingham heart study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(11): 2464-2470.

[23] de Oya I, Schoppen S, Lasuncion MA, et al. Sex hormone-binding globulin levels and metabolic syndrome and its features in adolescents[J]. Pediatric Diabetes, 2010, 11(3): 188-194.

[24] Liao CH, Li HY, Yu HJ, et al. Low serum sex hormone-binding globulin: Marker of inflammation? [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(718): 803-807.

[25] Espinós-Gómez JJ, Rodríguez-Espinosa J, Ordóñez-Llanos J, et al. Metabolic syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(4): 264-268.

[26] Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, et al. Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years[J]. J Pediatr, 2011, 159(2): 308-313.

[27] Xita N, Milionis HJ, Galidi A, et al. The(TAAAA)n polymorphism of the SHBG gene in men with the metabolic syndrome[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(2): 126-128.

(收稿日期: 2012-01-06)

• 综 述 •

临床检验分析前对质量控制的要求

张彩虹 综述, 呼格吉乐[△] 审校

(内蒙古医科大学附属医院临床检验中心, 内蒙古呼和浩特 010050)

关键词: 实验室, 医院; 实验室技术和方法; 质量控制; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 15. 024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)15-1845-03

检验科的质量目标是能否及时向临床提供高质量的检验报告,使检验结果更好地符合患者的实际情况^[1]。质量是检验科之本,检验质量控制主要是通过室内质控和室间质评来加强实验室内部各实验环节的质量管理,提高检验结果的精确性、准确性和可比性^[2]。检验医学质量控制包括:分析前、分析中、分析后 3 个部分。如果分析前质量控制不好得不到正确的标本,就无从谈结果正确与否,所以必须保证其可靠性^[3]。根据大量资料报道,在实验误差中分析前的误差占总误差的 70%左右,有的报道为 80%^[4]。因此,搞好分析前的质量控制是保证检验质量的前提,现将临床检验分析前的质量控制作一综述。

1 临床医师充分利用循证检验医学,正确选择检验项目

临床医师根据病情需要正确选择检验项目是保证质量的第一步,要根据发病的时间和检验项目的敏感度、特异性来选择有关项目。除病理原因以外,每种检验项目还受到生理因素以及该试验方法学的影响。因此要求临床医师对待遴选试验应有充分的了解,只有两方面密切联系合作才能正确使用实验诊断。

2 患者的准备

2.1 饮食对标本采集的影响 由于进食的成分、饮食习惯对标本的化学成分和含量都有影响,同时血液许多项目正常参考值是以空腹血样为统计标本^[5]。另外如让患者空腹时间超过 16 h,也会使血清清蛋白、补体 C3、转铁蛋白、葡萄糖含量下降,而血清胆红素因清除率减少而升高。

2.2 样本采集时间的影响 血中不少物质有每日、每月的周期变化,因此最好在同一时间采集标本,以对每次结果进行比较。

2.3 情绪及体力活动对结果影响 当患者处于激动、兴奋、恐惧状态时,可以使血红蛋白、白细胞增高^[6]。运动会引起血液成分的改变,实验表明:立位时水和电解质从血管逸出,血液浓缩,钙、铁、激素血浆蛋白、酶类、血细胞压积增加 5%~8%^[7]。激烈运动或长时间持续活动也可使白细胞、尿素、乳酸、肌酐增高^[8]。因此,患者须在安静状态或正常活动下收集标本。

2.4 药物的影响 药物对血、尿等成分的影响是一个十分复杂的问题。一些药物可使体内某物质发生变化,例如 ACTH、胆盐、氯丙嗪可使胆固醇浓度升高;肝素及甲状腺素使血中胆固醇降低。应用大剂量青霉素可使血中 AST、CK、肌酐、总蛋白升高;清蛋白、胆红素降低,热电厂水泄至尿中可影响蛋白、尿糖结果等^[9]。因此为了得到正确结果,必须事先停用某种药物。

3 标本采集

3.1 采血器械的标准化 真空分离胶采血管带有安全管盖并使用标准针头和硅化的真空管,是一种较为理想的采血装置,应推广使用。

3.2 采血的体位对检验结果也有影响 据文献报道:站立时增加 5%以上的物质有总蛋白、清蛋白、血脂、胆固醇、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转氨酶、血清铁等。坐位变成卧位也会影响血液成分,如和蛋白质结合的有关物质及高分子量物质变化较大;而由卧位变立位某些激素可在短时间内增加数倍,如儿茶酚胺、血管紧张素、抗利尿激素等^[10]。因此,采集标本时应注意体位的影响。国外有文献报道:直立时,血浆总量比卧位时平均减少 12%左右^[11]。

3.3 静脉采血时用止血带压迫时间不宜过长,不能太紧 应用止血带的目的是增加静脉局部充血,有利于穿刺。如果止血

[△] 通讯作者, E-mail: hujile07@163.com.