

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.008

性激素结合球蛋白基因 Asp327Asn 多态性与 2 型糖尿病的相关性研究

谭晓娟¹, 汪志红¹, 张素华¹, 任伟¹, 李蓉¹, 龚莉琳¹, 王增产², 张文露², 陈书梅¹, 刘文曲¹
(重庆医科大学 1. 附属第一医院内分泌科; 2. 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的: 研究中国汉族人群性激素结合球蛋白(Sex hormone-binding globulin, SHBG)基因 Asp327Asn 多态性与 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病风险的关系。方法: 应用限制性片段长度多态性(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法, 对 599 例重庆及周边地区汉族人群(T2DM 患者 248 例、正常对照 351 例) Asp327Asn 进行基因分型。用稳态模型(Homeostatic model assessment, HOMA)评估胰岛素抵抗(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能(HOMA-B)。结果: Asn 等位基因的分布频率 T2DM 组低于正常对照组(分别为 14.5%、20.1%); 与 Asp 等位基因携带者相比, Asn 等位基因携带者患 T2DM 的风险显著降低($OR=0.62$, 95% CI 为 0.42~0.91, $P=0.016$)。结论: SHBG 基因 Asp327Asn 位点 Asn 等位基因可能与低 T2DM 患病风险相关。

【关键词】单核苷酸多态性; 性激素结合球蛋白; 2 型糖尿病; 相关性研究

【中国图书分类法分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-09-06

Association of Asp327Asn polymorphism in the sex hormone-binding globulin gene with type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population

TAN Xiaojuan¹, WANG Zhihong¹, ZHANG Suhua¹, REN Wei¹, LI Rong¹, GONG Lilin¹, WANG Zengchan², ZHANG Wenlu², CHEN Shumei¹, LIU Wenqu¹

(1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 2. Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases, Ministry of Education, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the association of a common functional polymorphism (Asp327Asn) in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Chinese Han population. Methods: Asp327Asn polymorphism in 248 cases (T2DM group) and 351 controls (NC group) were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique. Homeostatic model assessment (HOMA) was used to assess beta cell function (HOMA-B) and insulin resistance (HOMA-IR). Results: The variant Asn allele frequency was significantly lower in T2DM group than (14.5%, 20.1%, respectively) that in NC group. Unconditional logistic regression analysis showed that the variant Asn allele was associated with a reduced risk of T2DM ($OR=0.62$, 95% CI : 0.42~0.91, $P=0.016$). Conclusion: This study suggests that the Asn allele in the SHBG gene might be related to a reduced risk of T2DM in the Chinese Han population.

【Key words】single nucleotide polymorphism (SNP); sex hormone-binding globulin (SHBG); type 2 diabetes mellitus (T2DM); association study

人类性激素结合球蛋白 (Sex hormone-binding globulin, SHBG) 是一种能与循环类固醇激素结合的糖蛋白, 主要由肝脏产生和分泌到血液循环。传统理论认为 SHBG 的主要作用是结合循环中的性激素, 通过调节性激素的生物可利用度发挥生物学效应。而近十几年的研究表明, SHBG 不但能结合

类固醇激素还具有介导类固醇激素信号转导、类激素样作用, 结合的 SHBG 也可能有生物学活性^[1,2]。SHBG 水平的改变还与胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR)^[3]、骨质疏松症^[4]、以及性激素依赖性肿瘤 (如乳腺癌、前列腺癌) 等有关^[5,6], 低水平的 SHBG 甚至可以预测 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[7-9] 和心血管疾病的发生^[10]。

SHBG 的产生受多因素、多水平调节, 如激素、营养和代谢因素等都能影响 SHBG 水平。另外, 遗传因素在 SHBG 水平的变异中起了重要的作用, 在对双胞胎的研究中发现 SHBG

作者介绍: 谭晓娟 (1983-), 女, 硕士,

研究方向: 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究。

通信作者: 汪志红, 女, 副教授, Email: towzh713@126.com。

基金项目: 科技部“863”专项课题资助项目 (编号: 2004AA07)。

的遗传倾向估计占了 30%~80%^[11,12]。新近的研究还发现 SHBG 基因单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP) Asp327Asn 位点与 SHBG 水平及 T2DM 患病风险相关^[7]。

Asp327Asn 多态性在世界不同种族群的分布频率不一样,因此,可能在不同种族人群对此基因的研究结果具有差异性。Asp327Asn 与 T2DM 的相关性研究主要限于欧美人群,在中国人群还未见报道,为此本课题在中国汉族人群中对 Asp327Asn 多态性与 T2DM 相关性进行了探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

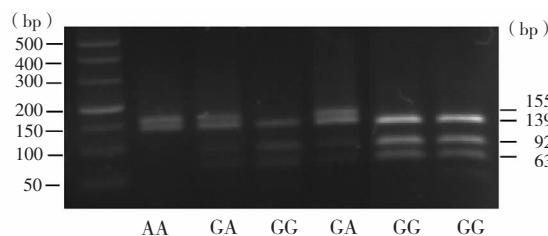
共 599 例相互间无血缘关系的中国重庆市及周边地区的汉族人纳入本研究。T2DM 组:248 例(男性 147 例、女性 101 例),平均年龄(54.95 ± 12.16)岁。为我院内分泌科门诊或住院患者,T2DM 患者的入选标准均符合 1999 年版世界卫生组织(WHO)诊断标准,经检测血中的谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体排除了成人隐匿自身免疫性糖尿病(LADA)。正常对照组(Normal control, NC):351 例(男性 190 例,女性 161 例),平均年龄(46.94 ± 10.84)岁。为来我院体检中心的健康体检者及糖尿病患者糖耐量正常的配偶。对所有研究对象空腹测量身高、体重、腰围、臀围、血压。研究方案经我院医学伦理委员会批准,研究对象均签署了正式的书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生化指标的测定 对所有研究对象进行口服 75 g 葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test, OGTT),留取空腹和糖负荷后 2 h 血样用于提取基因组 DNA 及生化指标测定。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用放射免疫法,血脂谱测定由全自动生化分析仪。用稳态模型评估方法(Homeostatic model assessment, HOMA)评估胰岛素 β 细胞功能(HOMA-B)和胰岛素抵抗(HOMA-IR)。(HOMA-B) = $20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$, (HOMA-IR) = $(\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$, 其中 FPG (Fasting plasma glucose) 为空腹血糖, FINS (Fasting insulin) 为空腹胰岛素。

1.2.2 SHBG 基因 Asp327Asn 多态性检测 基因组 DNA 的提取采用酚-氯仿法。应用限制性片段长度多态性(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法对 Asp327Asn 进行基因分型。PCR 引物:上游引物为 5'-TTCTGGATCCGAGCCACCT-3', 下游引物为 5'-AGTGCCTGGTACATTGCTAG-3', 由英骏生物技术有限公司合成。PCR 反应采用 25 μl 体系,其中包括 2.5 μl 10 $\times$ PCR 缓冲液、1.5 mmol/L MgCl₂、dNTPs 各 0.2 mmol/L、上下游引物各 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 、Taq 酶 1 U (日本 TaKaRa 公司)、DNA 模板 1 μl , 加双蒸水至 25 μl 。扩增条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min, 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s, 33 个循环后, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 7 min。用 PCR 仪(美国 Bio-Rad S1000)进行扩增反应。每个 PCR 产物都进行酶切,酶切反应体系:10 μl PCR 产物、限制

性内切酶 *Hinf* I (日本 TaKaRa 公司)10 U、2 μl 10 $\times$ 酶切缓冲液,最后加灭菌双蒸水至总体积 20 μl 。所有酶切反应物均放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 8 h。PCR 扩增产物和酶切产物分别用含核酸染色剂 Gold View 的 2% 和 3% 琼脂糖凝胶电泳检测。凝胶电泳后的 PCR 产物和酶切产物均采用美国 Bio-Rad 公司的凝胶成像仪照相后分析。PCR 产物(294 bp)经酶切后将会得到以下结果(见图 1):GG 基因型 3 条片段(139、92 bp 和 63 bp),GA 型 4 条片段(155、139、92 bp 和 63 bp),AA 基因型 2 条片段(155 bp 和 139 bp)。每种酶切基因型均通过测序来证实。



SHBG 基因 Asp327Asn 的 PCR 产物 (294 bp) 经限制性内切酶 *Hinf* I (G/ANTC) 酶切后得到以下结果:GG 基因型 3 条片段 (139、92 bp 和 63 bp), GA 型 4 条片段 (155、139、92 bp 和 63 bp), AA 基因型 2 条片段 (155 bp 和 139 bp)

图 1 PCR-RFLP 方法分析 SHBG 基因 Asp327Asn 多态性

Fig.1 The Asp327Asn polymorphism of SHBG gene analysed by PCR-RFLP

1.3 统计学处理

临床计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料经对数转换成正态分布资料后再进行分析,经对数转换后仍不成正态分布的资料用非参数秩和检验方法分析;病例组和正常对照组等位基因及基因型的分布差异用 χ^2 检验;2 组间比较用 t 检验及协方差分析;基因型与疾病相关性采用非条件 Logistic 回归分析,并以优势比 (OR) 和 95%CI 表示。以上统计学分析采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析。用 HWE 软件检验基因频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。所有统计方法都采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 正常对照组、T2DM 患者组的一般临床资料比较(见表 1)

T2DM 组的平均年龄显著高于 NC 组,性别构成比无统计学差异。协方差校正年龄后,T2DM 组的人体测量学指标如体重指数 (Body mass index, BMI)、腰围 (Waist circumference, WC)、腰臀比 (Waist hip ratio, WHR)、及血压值 (Systolic blood pressure, SBP、Diastolic blood pressure, DBP) 都高于 NC 组 ($P < 0.01$);FPG、糖耐量后 2 h 血糖 (2 h plasma glucose, 2 hPG)、甘油三酯 (Triglycerides, TG)、HOMA-IR 都比 NC 组高 ($P < 0.01$);糖耐量后 2 h 胰岛素 (2 h insulin after glucose loading, 2 hFINS)、HOMA-B、高密度脂蛋白 (High-density lipoprotein-cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白 (Low-density lipopro-

tein-cholesterol, HDL) 显著低于 NC 组 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、FINS 2 组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 SHBG 基因 Asp327Asn 多态性位点等位基因及基因型分布频率 (表 2)

Asp327Asn 的基因型频率分布在 NC 和 T2DM 组均符合 Hardy-Weinberg 平衡 (NC: $\chi^2=0.89$, $P=0.35$; T2DM: $\chi^2=0.39$, $P=0.53$)。

A (Asn) 等位基因频率 T2DM 组 (14.5%) 低于 NC 组 (20.1%)。由于 AA 基因型较少, 故将 AA 和 GA 基因型合并为一组进行分析。GA/AA 基因型频率 T2DM 组 (27.4%) 低于 NC 组 (35.3%), 非条件 Logistic 回归校正年龄、性别及 BMI 后分析显示 GA/AA 基因型与 GG 基因型相比, 患 T2DM 的风险显著降低 ($OR=0.62$, 95%CI 为 0.42~0.91, $P=0.016$)。

2.3 不同基因型间一般临床资料的比较 (表 3)

协方差分析校正性别、年龄后, GA/AA 与 GG 2 种基因型的 BMI 差异无统计学意义; 校正性别、年龄及 BMI 后, GA/AA 基因型的 WHR、WC、FPG、2 hPG 均显著低于 GG 基因型 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 而 2 hFINS、HOMA-B 高于 GG 基因型 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$, GA/AA 基因型的 HOMA-IR 低于 GG 型, 但差异无统计学意义。

3 讨论

校正年龄后, T2DM 组的人体测量学指标如 BMI、WC、WHR、血压值都高于 NC 组 ($P<0.01$); FPG、2 h PG、TG、HOMA-IR 都比 NC 组高 ($P<0.01$); 2 h FINS、HOMA-B、HDL、LDL 显著低于 NC 组 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。这些结果提示, T2DM 组不

表 1 NC、T2DM 组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Clinical characteristics and laboratory data in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女) <i>n</i>	年龄 (年)	BMI (kg/m ²)	WHR	WC (cm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	
NC	351 (190/161)	46.94 ± 10.84	23.32 ± 2.98	0.85 ± 0.07	79.64 ± 9.69	119.63 ± 17.20	75.23 ± 9.85	4.96 ± 0.46	
T2DM	248 (147/101)	54.95 ± 12.16 ^b	24.99 ± 3.36 ^b	0.92 ± 0.07 ^b	86.45 ± 9.58 ^b	129.68 ± 19.81 ^b	78.65 ± 11.77 ^b	9.00 ± 3.67 ^b	
组别	2 h PG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	LgFINS	Lg2 h FINS	LgHOMA-IR	LgHOMA-B
NC	5.85 ± 1.04	1.60 ± 1.19	4.82 ± 1.02	1.35 ± 0.41	2.77 ± 0.93	1.01 ± 0.28	1.60 ± 0.25	0.35 ± 0.29	2.16 ± 0.29
T2DM	18.79 ± 6.35 ^{b,c}	2.53 ± 3.42 ^b	5.13 ± 3.20	1.23 ± 0.46 ^b	2.60 ± 0.83 ^b	0.94 ± 0.36	1.55 ± 0.39 ^a	0.50 ± 0.37 ^b	1.61 ± 0.49 ^b

注: a, $P<0.05$; b, $P<0.01$; c, 秩和检验

表 2 Asp327Asn 等位基因及基因型分布频率

Tab.2 Distribution of the SHBG Asp327Asn genotypes and alleles in two groups

	NC (<i>n</i> =351)	T2DM (<i>n</i> =248)	Crude OR (95%CI)	<i>P</i> 值	OR ^a (95%CI)	<i>P</i> 值
SHBG 等位基因频率 (%)						
G (Asp)	79.9	85.5				
A (Asn)	20.1	14.5				
SHBG 基因型 (%)						
GG (Asp/Asp)	227 (64.7)	180 (72.6)	1.0 (referent)		1.0 (referent)	
GA/AA	124 (35.3)	68 (27.4)	0.69 ^b (0.49~0.99)	0.042	0.62 ^b (0.42~0.91)	0.016
GA (Asp/Asn)	107 (30.5)	64 (25.8)				
AA (Asn/Asn)	17 (4.8)	4 (1.6)				

注: a, 校正性别、年龄、BMI 后的 OR 值; b, GA/AA 基因型与 GG 基因型比较

表 3 Asp327Asn 不同基因型的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Clinical characteristics and laboratory data in different genotype ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄	BMI	WHR	WC	SBP	DBP	FPG	
	<i>n</i>	(年)	(kg/m ²)		(cm)	(mmHg)	(mmHg)	(mmol/L)	
GG	351(190/161)	49.91±12.19	24.00±3.28	0.88±0.08	82.68±10.23	124.11±18.90	76.83±10.99	6.90±3.34	
GA/AA	248(147/101)	50.97±11.79	24.00±3.17	0.87±0.08 ^b	81.97±10.13 ^a	122.94±19.08	76.18±10.40	6.06±2.46 ^b	
组别	2 hPG	TG	TC	HDL	LDL	LgFINS	Lg2 h FINS	LgHOMA-IR	LgHOMA-B
	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)				
GG	11.86±8.09	2.02±2.56	4.85±1.63	1.31±0.47	2.66±0.88	0.98±0.32	1.56±0.32	0.42±0.35	1.92±0.48
GA/AA	9.66±6.18 ^b	1.713±1.39	5.07±2.68	1.31±0.35	2.82±0.93	0.98±0.30	1.62±0.29 ^a	0.38±0.30	2.01±0.43 ^a

注: 与 Asp/Asp 基因型组比较, a, $P<0.05$; b, $P<0.01$

但血糖升高,还合并有代谢紊乱及胰岛 β 细胞功能不足,均符合 T2DM 的临床表现。

在本研究中,发现 SHBG 基因 Asn 等位基因分布频率 T2DM 组 (14.5%) 低于 NC 组 (20.1%);校正性别、年龄、BMI 后,与 Asp 等位基因携带者相比,Asn 等位基因携带者患 T2DM 的风险显著降低 ($OR=0.62$, $95\%CI$ 为 $0.42-0.91$, $P=0.016$); Asn 等位基因在中国重庆汉族健康人群的分布频率显著高于健康高加索人 (7.5%~12%) 和非洲裔美国人 (2%),稍高于 Cui 等^[13]报道的中国上海妇女 (18%),再一次验证了 Asn 等位基因在世界不同种族人群的分布频率具有差异性。

Asp327Asn(rs6259)是一个具有功能多态性的单核苷酸突变位点。它是由于 SHBG 基因第 8 外显子 5790 位的核苷酸错义突变 ($G \rightarrow A$),导致了 SHBG 多肽链氨基酸残基 327 位置上天冬酰胺 (Asn) 代替了天冬氨酸 (Asp),在 SHBG 羧基末端球状层粘连蛋白 G 样结构域 (Laminin G-like domain) 产生了一个新的 N-连接碳水化合物链,为 N-连接糖基化提供了一个额外的位点。此基因位点变异并没有改变 SHBG 与类固醇激素结合的能力以及免疫学特征^[14],但在动物模型中发现,由 Asn 等位基因编码的额外的碳水化合物链降低了 SHBG 的代谢清除率并增加了 SHBG 的生物半衰期^[15]。在对多毛症妇女的研究^[16]中也发现 Asn 等位基因与高水平 SHBG 相关,而且与 PCOS 状态、BMI 无关;Ding 等^[13]发表在新英格兰杂志上的文章中报导,Asn 等位基因的携带者血浆 SHBG 水平比非携带者高出 10% ($P=0.005$)。这些研究结果说明了 Asp327Asn 具有显著的功能多态性,Asn 等位基因可能通过降低 SHBG 的代谢清除率以及延长其生物半衰期升高携带者 SHBG 水平。

荟萃分析发现^[17],无论是在男性还是女性,SHBG 水平都与 T2DM 呈负相关。Ding 等^[7]也发现,基线 SHBG 水平高的个体患 T2DM 的风险降低,低水平 SHBG 是 T2DM 事件的一个较强的预测因子。最近又有 2 项前瞻性研究^[8,9]发现低 SHBG 水平的个体发生 T2DM 事件的风险增加。结合前面提到的 Asn 等位基因与 SHBG 水平的关系,推测 Asn 等位基因可能通过升高 SHBG 水平,使携带者患 T2DM 病的风险降低。这在一定程度解释了实验的结果。

之前的研究发现 SHBG 水平与和 HDL^[18]、健康体质正相关^[19],与肥胖、上半身型脂肪分布、TG、IR 负相关^[3]。在本研究中,校正性别、年龄、BMI 后,也发现可以引起循环 SHBG 水平升高的 Asn 等位基因携带者的 WHR、WC、FPG、2 h PG 均低于 Asp 等位基因携带者 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且 2 h FINS、HOMA-B 高于 Asp 等位基因携带者 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$),与上述结果较一致。但是,本研究并未发现不同基因型的 BMI、血压、血脂谱、FINS 以及 homa-IR 有差异。

本研究首次在中国汉族人群发现了 SHBG 基因 Asp327Asn 多态性与 T2DM 患病风险有关,为下一步大样本大规模的研究奠定了一定的基础,为 T2DM 的发病机制作了进一步的补充和完善。目前,还没有一项能很好评估 T2DM 早期干预 (如针对预防 T2DM 的生活方式的改变和/或药物治疗) 效果的

可靠指标,SHBG 似乎预示着很好的前景。

本次研究从基因水平探讨了 SHBG 与 T2DM 患病风险的关系,结果发现具有功能多态性的 Asp327Asn 位点 Asn 等位基因可能与低 T2DM 患病风险相关。

参 考 文 献

- [1] Kahn S M, Hryb D J, Nakhla A M, et al. Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells[J]. J Endocrinol, 2002, 175:113-120.
- [2] Hammes A, Andreassen T K, Spoelgen R, et al. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids[J]. Cell, 2005, 122(5):751-762.
- [3] Evans D J, Hoffmann R G, Kalkhoff R K, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1983, 57(2):304-310.
- [4] Goderie-Plomp H W, van der Klift M, de Ronde W, et al. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7):3261-3269.
- [5] The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(8):606-616.
- [6] Weiss J M, Huang W Y, Rinaldi S, et al. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study[J]. Int J Cancer, 2008, 122(10):2345-2350.
- [7] Ding E L, Song Y, Manson J E, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men[J]. N Engl J Med, 2009, 361:1152-1163.
- [8] Vikan T, Schirmer H, Njøfstad I, et al. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162:747-754.
- [9] Lakshman K M, Bhasin S, Araujo A B. 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.
- [10] Sutton-Tyrrell K, Wildman R P, Matthews K A, et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the study of women across the Nation (SWAN)[J]. Circulation, 2005, 111:1242-1249.
- [11] Kuijper E A, Lambalk C B, Boomsma D I, et al. Heritability of reproductive hormones in adult male twins[J]. Hum Reprod, 2007, 22(8):2153-2159.
- [12] Bogaert V, Taes Y, Konings P, et al. Heritability of blood concentrations of sex-steroids in relation to body composition in young adult male sibling[J]. Clin Endocrinol, 2008, 69(1):129-135.
- [13] Cui Y, Shu X O, Cai Q, et al. Association of breast cancer risk with a common functional polymorphism (Asp327Asn) in the sex hormone-binding globulin gene[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(5):1096-1101.

- [14] Bocchinfuso W P, Ma K L, Lee W M, et al. Selective removal of glycosylation sites from sex hormone-binding globulin by site-directed mutagenesis[J]. *Endocrinology*, 1992, 131(5):2331-2336.
- [15] Cousin P, Dechaud H, Grenot C, et al. Influence of glycosylation on the clearance of recombinant human sex hormone-binding globulin from rabbit blood[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 70(4-6):115-121.
- [16] Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune H, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):917-924.

- [17] Ding E L, Song Y, Malik V S, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2006, 295(11):1288-1299.
- [18] Chen M J, Yang W S, Yang J H, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS[J]. *Human Reproduction*, 2006, 21(9):2266-2271.
- [19] Semmens J B, Rouse I L, Beilin L J, et al. Relationships between age, body weight, physical fitness and sex-hormone-binding globulin capacity[J]. *Clin Chim Acta*, 1983, 133(3):295-300.

(责任编辑:冉明会)

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.01.009

以胃潴留为主要表现的多发性骨髓瘤伴淀粉样变性 1 例

刘文秀, 周旭春

(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R551.3

【文献标志码】B

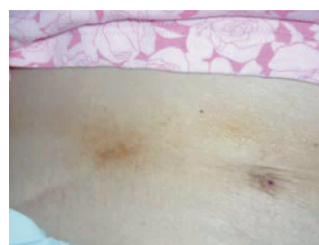
【收稿日期】2011-01-18

多发性骨髓瘤系肿瘤性浆细胞在骨髓中多灶性恶性增生所致的一种疾病, 主要表现为骨骼破坏(骨痛、病理性骨折、高钙血症)、肾功能不全及贫血, 12%~15% 患者伴发淀粉样变性^[1], 但大多数患者无明显症状, 以消化道症状为首要表现的报导, 国内外均少见。

1 临床资料

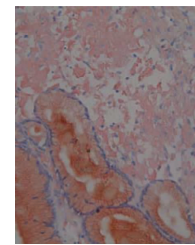
患者女, 62 岁, 因“中上腹胀痛, 伴纳差、呕吐、乏力 3 月”于 2010 年 10 月 5 日入院。外院胃镜显示“胃蠕动功能减退、胃潴留”。查体: 轻度贫血貌, 眶周、颈部及腹部皮肤呈蜡黄样改变, 并见数粒丘疹(图 1)。中上腹轻压痛, 双下肢中度凹陷性水肿, 余未见异常。实验室检查: 红细胞 3.19×10^{12} 个/L, 血红蛋白 98 g/L, 白细胞 8.6×10^9 个/L, 血小板 269×10^9 个/L; 白蛋白 27 g/L, 总蛋白 45 g/L, ALT 42 U/L, 乳酸脱氢酶 725 U/L; 血肌酐 108 $\mu\text{mol/L}$, 尿素 9.0 mmol/L, 尿酸 471.7 $\mu\text{mol/L}$; 血钾 2.8 mmol/L, 血钠 132 mmol/L, 血钙 2.1 mmol/L; 糖类抗原 19-9~24.74 U/ml, 细胞角蛋白片段 5.13 ng/ml, 铁蛋白 438.60 ng/ml; 大便常规及隐血、凝血相、类风湿因子、血沉、抗 O、CRP 及抗核抗体谱均未见异常。胃镜: 胃窦胃壁变厚, 胃腔变窄, 充气后不能扩张, 胃壁蠕动消失, 胃黏膜皱襞

粗大, 充血水肿, 幽门变形, 开闭差。胃镜诊断: ①胃窦癌(弥漫浸润型); ②食物潴留。病理检查: 胃窦黏膜慢性炎症, 黏膜下层抑见淀粉样物质沉积, 刚果红染色阳性(图 2)。入院后给予抗酸、营养支持等对症处理, 半月后(2010 年 10 月 16 日)再次复查胃镜仍提示胃窦癌, 病理检查: 送检黏膜示慢性炎症, 并见淀粉样变性物质, 刚果红染色阳性。免疫球蛋白 IgA 0.16 g/L, IgG 4.76 g/L, IgM 0.22 g/L, κ 轻链 3.77 g/L, λ 轻链 7.68 g/L, κ/λ 0.49。骨穿示: 骨髓增生活跃++~+++; 骨髓瘤细胞占 35%, 最后诊断为多发性骨髓瘤伴淀粉样变性。



腹部皮肤呈蜡黄样改变, 并见数粒丘疹

图 1 患者皮肤特征性改变
Fig.1 Patient's characteristically skin



胃窦黏膜及黏膜下层刚果红染色呈砖红色

图 2 胃窦黏膜显微镜下改变(刚果红染色, $\times 200$ 倍)
Fig.2 Microscopic characteristics of gastric antrum (Congo red staining, $\times 200$)

作者介绍: 刘文秀(1986-), 女, 硕士,
研究方向: 消化道肿瘤。

通信作者: 周旭春, 女, 副教授, Email: chqxchzh@163.com。

(下转第 38 页)