

重庆地区正常育龄期女性雄激素水平初探

杜婷婷, 周 恍, 杨淑敏, 朱启波, 王 越, 胡金波, 甄乾娜, 李启富

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:了解重庆地区正常育龄期女性总睾酮(total testosterone, TT)、游离睾酮(free testosterone, FT)、游离睾酮指数(free androgen index, FAI)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)的个体值分布范围。**方法:**于 2007 年 10 月至 2012 年 8 月招募健康成年女性 121 名,检测其血清 TT、DHEAS 水平,计算 FT(calculated free testosterone, cFT)及 FAI 的值,对正态分布指标采用($\bar{x} \pm 1.96 s$)、对非正态分布指标采用百分位数法($P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$)建立各指标 95%的个体值分布范围。**结果:**(1)成年女性雄激素指标 TT、cFT、DHEAS 呈正态分布,平均水平 TT 为 (0.46 ± 0.16) ng/ml, cFT 为 (5.92 ± 2.80) pg/ml, DHEAS 为 (222.81 ± 86.82) μ g/dl, FAI 呈右偏态分布,中位数及四分位间距为 2.60%(1.87%~3.56%)。(2)TT 的 95%个体值分布范围为 $(0.15 \sim 0.77)$ ng/ml, cFT 的 95%个体值分布范围为 $(0.43 \sim 11.40)$ pg/ml, FAI 的 95%个体值分布范围为 0.90%~9.34%, DHEAS 的 95%个体值分布范围为 $(52.64 \sim 392.98)$ μ g/dl。**结论:**初步建立了重庆地区正常育龄期女性 TT、cFT、FAI、DHEAS 的个体值分布范围。

【关键词】育龄期女性;雄激素;个体值分布范围**【中图分类号】**R588.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-12-06

Preliminary exploration of androgen levels of healthy reproductive-age women in Chongqing

Du Tingting, Zhou Huang, Yang Shumin, Zhu Qibo, Wang Yue, Hu Jinbo, Zhen Qianna, Li Qifu

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the individual reference intervals of total testosterone (TT), free testosterone (FT), free androgen index (FAI) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) of healthy reproductive-age women in Chongqing. **Methods:** Totally 121 healthy reproductive-age women were enrolled, and serum TT, DHEAS, SHBG were measured, then FT and FAI were calculated. The ($\bar{x} \pm 1.96 s$) was calculated as the reference intervals of TT, cFT, DHEAS, and the 2.5th and 97.5th percentiles were calculated as the reference intervals of FAI. **Results:** (1) TT, cFT and DHEAS were in normal distribution, with levels of (0.46 ± 0.16) ng/ml, (5.92 ± 2.80) pg/ml, (222.81 ± 86.82) μ g/dl, respectively. However, FAI was in skewed distribution with the median and interquartile spacing of 2.60%(1.87-3.56)%. (2) The 95% individual reference intervals of TT, cFT, FAI and DHEAS were $(0.15 \sim 0.77)$ ng/ml, $(0.43 \sim 11.40)$ pg/ml, $(0.90 \sim 9.34)\%$, $(52.64 \sim 392.98)$ μ g/dl, respectively. **Conclusion:** The individual reference intervals of TT, cFT, FAI and DHEAS of healthy reproductive-age women in Chongqing are preliminarily established.

【Key words】reproductive-age women; androgen; individual reference intervals

雄激素对于维持女性正常生理功能有着重要作用,其代谢异常可致不同程度的病理改变和临床

表现。女性血液中雄激素水平过高、活性增强称高雄激素血症,是常见的妇科内分泌紊乱疾病。女性高雄激素血症可表现为多毛、脱发、痤疮及女性男性化等^[1]。多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)最重要的特征之一是高雄激素血症,其发病率为育龄妇女的 5%~10%,约 70%~80%的 PCOS 患者存在雄激素水平增高^[2]。其他引起高雄激素血症的疾病还包括特发性多毛症、皮质醇增多症、

作者介绍:杜婷婷, Email: 398550247@qq.com,

研究方向:糖尿病与代谢性疾病。

通信作者:李启富, Email: liqifu@yeah.net。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81370954、81200294、81170751);国家临床重点专科建设项目。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150320.2121.002.html>
(2015-03-20)

先天性肾上腺皮质增生、高催乳素血症等。女性雄激素水平过低,可能与情绪低落、乏力、性功能障碍、骨密度减低,以及认知与记忆的改变有关^[3]。人体内雄激素包括总睾酮(total testosterone, TT)、游离睾酮(free testosterone, FT)、雄烯二酮(androstenedione, A4)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)及其代谢物硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)等。不同疾病可能导致升高的雄激素种类有所不同,如卵巢源性的雄激素增多以 TT 及 FT 升高为主,而肾上腺源性的雄激素增多以 DHEA 和 DHEAS 增多为主。目前国内外对于正常育龄期女性雄激素个体值分布范围报道不一致,而国内仅有正常育龄期女性 TT 个体值分布范围的报道,且与国外报道不一致。此外,国内尚未见有关正常育龄期女性 TT 以外的雄激素如 FT 和 DHEAS 个体值范围的报道。本研究旨在了解重庆地区正常育龄期女性常用雄激素指标(TT、FT、DHEAS)及游离睾酮指数(free androgen index, FAI)的个体值分布范围,为高雄激素血症的诊断提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

于 2007 年 10 月至 2012 年 8 月招募健康成年女性。纳入标准:①汉族人群;②月经规律,B 超监测排卵正常;③年龄 18~40 岁。排除标准:①妊娠女性;②其他引起高雄激素、排卵障碍的内分泌疾病,如先天性肾上腺增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、高催乳素血症、甲状腺疾病等;③既往有严重慢性疾病病史、糖尿病、肝病、过敏性疾病、恶性肿瘤、感染、肥胖症等;④近 3 个月内服用过降糖药和激素类药物。本研究得到重庆医科大学伦理委员会的认可,并取得所有受试对象的知情同意。

1.2 检测指标

1.2.1 病史采集及人体学测量 采用统一制定的健康信息调查表,由专人对受试者进行病史询问及体格检查,身体测量包括:身高、体质量、腰围、臀围;按照体质量/身高(kg/m²)计算体质指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 实验室检查 ①所有受试者于月经第 5~8 天(闭经者不限时间)禁食 8~12 h,次日清晨空腹抽肘静脉血后行口服 75 g 无水葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),并测定 TT、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)、DHEAS;②血浆葡萄糖测定采用己糖激酶法(迈瑞 BS-200 全自动生化分析仪),试剂盒由中生北控生物科技股

份有限公司提供;TT、SHBG 及 DHEAS 测定采用化学发光法,试剂盒由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供。TT 检测的批内差异<3.93%,批间差异<7.08%;SHBG 检测的批内差异<4.8%,批间差异<5.5%;DHEAS 检测的批内差异<8.3%,批间差异<11.3%。

1.3 FAI 和 FT 的计算

1.3.1 计算 FAI $FAI = (TT \times 100) / SHBG$, TT 为血清总睾酮, SHBG 为性激素结合球蛋白,单位均为 nmol/L^[4]。

1.3.2 计算游离睾酮(calculated free testosterone, cFT) 将 TT 及 SHBG 的值代入国际老年男性研究协会(International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM)的网上公式(www.issam.ch/freetesto.htm),得到 cFT 值^[5]。

1.4 统计方法

使用 SPSS17.0 软件进行分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料采用中位数(M)及四分位间距(P_{25}, P_{75})表示。对正态分布的雄激素指标采用($\bar{x} \pm 1.96 s$)、对非正态分布的雄激素指标采用百分位数法(P_{25} 和 $P_{97.5}$)建立各指标 95%的个体值分布范围。

2 结果

2.1 一般资料及雄激素水平

收集自 2007 年 10 月至 2012 年 8 月在我院招募的健康成年女性共 121 例。其月经规律,排卵正常,年龄为 18~40 岁, BMI 为 17~28 kg/m²,腰围为 60~94 cm,空腹及餐后 2 h 血糖均正常(表 1)。

其中, TT($Z=0.98, P=0.300$)、cFT($Z=1.16, P=0.133$)、DHEAS($Z=1.06, P=0.215$)呈正态分布, FAI($Z=1.52, P=0.020$)呈右偏态分布(图 1)。

表 1 受试者的一般资料及临床生化特征

[(均数±标准差)/中位数(P_{25}, P_{75})]

Tab.1 General data and biochemical characteristics of the subjects ($\bar{x} \pm s / M (P_{25}, P_{75})$)

变量	受试者 (n=121)
年龄(岁)	25.98 ± 3.07
BMI(kg/m ²)	20.38 ± 1.74
腰围(cm)	70.49 ± 5.71
FPG(mmol/L)	4.81 ± 0.42
2h PPG(mmol/L)	5.53 ± 0.89
SHBG(nmol/L)	58.40 (42.40, 71.33)
TT(ng/ml)	0.46 ± 0.16
cFT(pg/ml)	5.92 ± 2.80
FAI(%)	2.60 (1.87, 3.56)
DHEAS(μg/dl)	222.81 ± 86.82

注:FPG:空腹血糖;2h PPG:餐后 2 h 血糖

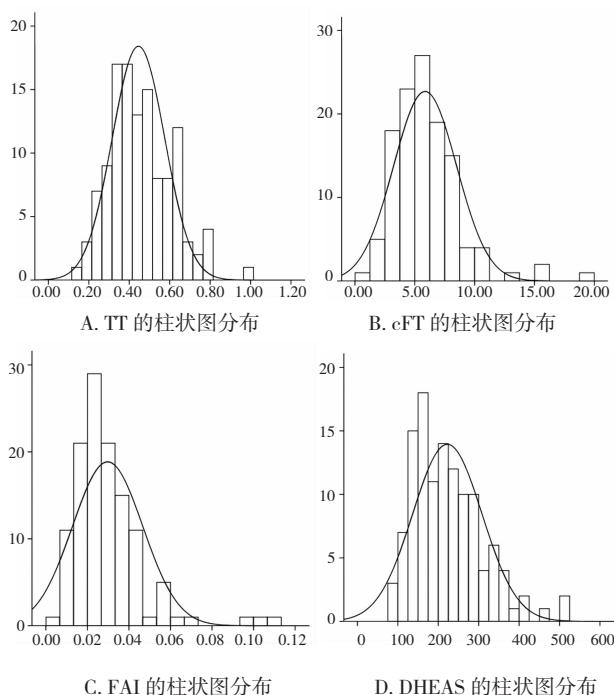


图 1 雄激素各指标的柱状图分布

Fig.1 Histogram of indicators of androgen

2.2 雄激素各指标 95%个体值分布范围

TT、cFT、DHEAS 采用正态分布法($\bar{x} \pm 1.96s$), FAI 采用百分位数法($P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$)建立雄激素各指标双侧限值的 95%个体值分布范围。TT:0.15~0.77 ng/ml、cFT:0.43~11.40 pg/ml、FAI:0.90%~9.34%、DHEAS:52.64~392.98 µg/dl。

3 讨论

雄激素对于维持女性正常生理功能起着关键作用,雄激素水平异常尤其是雄激素过多,会导致一系列代谢紊乱疾病的发生。因此,对于女性雄激素水平的评估显得尤为重要。由于高雄激素血症的临床表现形式各异且地区及种族差异等因素,国内外对于正常育龄期女性雄激素的个体值分布范围报道不一致。本研究通过了解育龄期女性雄激素指标(TT、cFT、FAI、DHEAS)的个体值分布范围,为高雄激素血症的诊断提供科学依据,有助于减少相关疾病的误诊率和漏诊率。

目前国内关于正常育龄期女性雄激素个体值分布范围的报道甚少。张少娣等^[6]通过对河南正常育龄期女性 TT 水平的检测,提出其单侧 95%个体值分布范围为 0.65 ng/ml,而国外 Knochenhauer 等^[7]检测了 98 名健康育龄期女性 TT 浓度,认为其高于

0.85 ng/ml 为雄激素水平增高。Turpeinen 等^[8]通过检测 32 名健康女性 TT 水平,确定其双侧 95%个体值分布范围为 0.23~0.81 ng/ml。本研究中 TT 95%个体值分布范围为 0.15~0.77 ng/ml,与上述研究报道不完全一致,这可能与种族、人群不同有关。

目前,国内大多数医院雄激素水平的测定仍以 TT 为主。但在女性血液循环中,大约 60%~65%睾酮与 SHBG 结合,35%~40%与白蛋白结合,只有 1%~3%的 FT 以及部分与白蛋白结合的睾酮发挥着生物学效应^[9],因此检测血液中的 FT 可用于评估睾酮的生物活性。且有研究认为,评价高雄激素紊乱患者的雄激素水平时,FT 比 TT 更敏感^[10-12]。2008 年雄激素过多和多囊卵巢综合征协会(the androgen excess and PCOS society, AE-PCOS)^[13]也推荐用 FT 来评估 PCOS 患者雄激素水平。但由于女性血液中 FT 浓度较低,用放免法和酶免法测量其浓度,虽简单可行,但敏感性及准确性较差,并不能反应真实的 FT 水平^[14]。而 FT 测定的金标准是平衡透析法和超速离心法^[15],这 2 种方法准确度高,但是对测量技术要求高、耗时长、价格昂贵,这些都限制了 FT 在临床上的应用。有学者^[16]提出,通过 SHBG 和 TT 计算 FAI 以及 cFT 来反映 FT,也是诊断高雄激素血症的敏感指标。另有研究报道,用 ROC 曲线评价雄激素指标对 PCOS 的诊断价值,FAI 及 cFT 较 TT 的准确性更高^[17-18]。DHEAS 为 DHEA 的代谢产物,其含量丰富,半衰期较长^[19],易被测量,且浓度在一天内及月经周期中相对稳定^[20-21],许多肾上腺源性的高雄激素血症的患者表现出血清 DHEAS 水平的升高,因此,DHEAS 也可用于高雄激素血症,尤其是肾上腺疾病引起的高雄激素血症的评估^[13]。国内尚未见有关正常育龄期女性 DHEAS 个体值分布范围的报道,本研究在国内首次报道了正常育龄期女性 DHEAS 的双侧 95%个体值分布范围为 52.64~392.98 µg/dl。国外 Asuncion 等^[22]采用相同的方法检测 79 名健康育龄期女性 DHEAS 水平,确定其单侧 95%个体值分布范围为 438.47 µg/dl,与本研究的结果略有不同,可能与种族差异有关。

由于雄激素的测定会受到月经史、年龄和 BMI 等因素的影响^[23-24],因此本研究纳入的人群尽可能排除干扰因素,限制了年龄、BMI,并选择排卵正常的育龄女性,并统一在月经周期第 5~8 日上午 8:00~10:00 空腹测定雄激素水平,测定前 3 个月未使用

激素类药物,以此来获取育龄期女性相对准确的雄激素个体值分布范围。本研究的缺陷在于样本量小且局限于重庆地区,缺乏全国多中心的数据,需在更大样本中进一步验证。

综上所述,重庆地区正常育龄期女性雄激素指标 TT 95%个体值分布范围为 0.15~0.77 ng/ml,cFT 95%个体值分布范围为 0.43~11.40 pg/ml,FAI 95%个体值分布范围为 0.90%~9.34%,DHEAS 95%个体值分布范围为 52.64~392.98 $\mu\text{g/dl}$ 。

参 考 文 献

- [1] Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism; clinical criteria[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(2): 167-176.
- [2] Nisenblatt V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009, 16(3): 224-231.
- [3] Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency; the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment[J]. Fertil Steril, 2002, 77(4): 660-665.
- [4] Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 152(3): 471-478.
- [5] Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(10): 3666-3672.
- [6] 张少娣, 李 萌, 张 平, 等. 我院育龄妇女血清睾酮水平参考值范围的修正及其对 PCOS 诊断的影响[J]. 生殖与避孕, 2014(3): 258-262.
- [7] Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(9): 3078-3082.
- [8] Turpeinen U, Linko S, Itkonen O, et al. Determination of testosterone in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(1): 50-57.
- [9] 韩 杨, 赵晓苗, 杨冬梓. 女性雄激素检测指标、方法与现状[J]. 中外医学研究, 2014(13): 157-158.
- [10] Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women; experience with over 1000 consecutive patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 453-462.
- [11] Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome; clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups[J]. Fertil Steril, 2005, 83(6): 1717-1723.
- [12] Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria[J]. Fertil Steril, 2010, 93(6): 1938-1941.
- [13] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome; the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2): 456-488.
- [14] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone; an Endocrine Society position statement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 405-413.
- [15] Shea JL, Wongt PY, Chen Y. Free testosterone; clinical utility and important analytical aspects of measurement[J]. Adv Clin Chem, 2014(63): 59-84.
- [16] Mueller A, Dittrich R, Cupisti S, et al. Is it necessary to measure free testosterone to assess hyperandrogenemia in women? The role of calculated free and bioavailable testosterone[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114(4): 182-187.
- [17] Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, et al. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(5): 619-624.
- [18] Hahn S, Kuehnel W, Tan S, et al. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(2): 202-207.
- [19] Wang DY, Bulbrook RD, Sneddon A, et al. The metabolic clearance rates of dehydroepiandrosterone, testosterone and their sulphate esters in man, rat and rabbit[J]. J Endocrinol, 1967, 38(3): 307-318.
- [20] Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1974, 39(2): 340-346.
- [21] Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, et al. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1975, 40(5): 850-855.
- [22] Asuncion M, Calvo RM, San MJ, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7): 2434-2438.
- [23] Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, et al. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism; relation to age and body mass[J]. Fertil Steril, 1999, 71(4): 671-674.
- [24] Bili H, Laven J, Imani B, et al. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(6): 749-755.

(责任编辑: 关蕴良)