

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01346

• 研究快报 •

勃起功能障碍患者血清瘦素水平测定及临床意义

王军凯, 徐丹枫*, 刘玉杉, 高 轶, 车建平, 崔心刚, 姚亚成, 任吉忠

第二军医大学长征医院泌尿外科, 全军泌尿外科中心, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨瘦素(leptin)水平与勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)的关系。**方法** 收集门诊主诉为 ED 的患者 38 例, 分别填写勃起功能国际指数问卷(IIEF-5), 评分均 <21 分, 平均 (12.3 ± 2.4) 分, 根据得分高低将患者分为轻、中、重度三组。应用 ELISA 法分别检测 38 例患者(患者组)及 15 名健康成人(对照组)清晨空腹血瘦素水平, 记录所有人的身高、体质量, 并计算体质指数(body mass index, BMI)。**结果** 患者组和对照组瘦素水平均与 BMI 明显相关($P < 0.05$), 而与年龄、病史无关; 在排除 BMI 影响的情况下, 患者组瘦素值 $(10.16 \pm 8.67) \mu\text{g/L}$ 高于对照组 $(4.81 \pm 3.66) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$); 同时轻、中、重度三组的瘦素值分别为 $(6.98 \pm 4.99) \mu\text{g/L}$ 、 $(10.3 \pm 9.51) \mu\text{g/L}$ 、 $(13.1 \pm 10.02) \mu\text{g/L}$, 两两分析显示, 中、重度组患者的瘦素水平与轻度组比较均有统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 瘦素水平与 ED 的发生发展有一定关系。

[关键词] 瘦素; 体质指数; 勃起功能障碍; 勃起功能国际指数问卷

[中图分类号] R 698 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)12-1346-03

Determination of serum leptin level in erectile dysfunction patients and its clinical significance

WANG Jun-kai, XU Dan-feng*, LIU Yu-shan, GAO Yi, CHE Jian-ping, CUI Xin-gang, YAO Ya-cheng, REN Ji-zhong

Department of Urology, Changzheng Hospital, Urology Center of PLA, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the association of serum leptin level with erectile dysfunction (ED). **Methods** A total of 38 out-patients complaining ED were graded by using IIEF-5 questionnaire. The mean IIEF-5 score of the patients was (12.3 ± 2.4) and no one was higher than 21. The patients were divided into 3 groups according to their scores. The fasting serum leptin levels were determined by ELISA in 38 patients (patient group) and 15 healthy controls (control group). Their body weights and heights were measured for body mass index(BMI). **Results** Serum leptin levels were significantly correlated with BMI in both groups, regardless of patient ages and history. The mean leptin level in patients was $(10.16 \pm 8.67) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than that in the healthy controls [$4.81 \pm 3.66 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$] after adjusting the effect of BMI. The leptin levels in the mild, moderate, and severe ED groups were $(6.98 \pm 4.99) \mu\text{g/L}$, $(10.3 \pm 9.51) \mu\text{g/L}$ and $(13.1 \pm 10.02) \mu\text{g/L}$, respectively, with that of the mild group being significantly lower than those of the latter two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** It is indicated that human serum leptin level may have a potential value in diagnosing ED.

[Key words] leptin; body mass index; erectile dysfunction; international index of erectile function

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(12):1346-1348]

瘦素(leptin)是由肥胖基因编码并由脂肪细胞分泌的一种蛋白质激素,由 167 个氨基酸组成,对控制饮食、能量平衡和体质量调节有重要作用。瘦素主要通过与其受体结合作用于中枢神经及外周器官而发挥各种生理功能。以往的研究发现,瘦素除了调节食物摄取和能量消耗外,还可通过中枢下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴等对多种内分泌功能产生重大影响^[1-3]。诸多研究证明瘦素能通过影响 5-HT、多巴胺、性激素等神经递质而间接影响男性性功能^[4-7]。一氧化氮(NO)是介导阴茎勃起

的重要信号通路,瘦素还对人体血清 NO 浓度有调节作用^[8-10]。本研究通过对勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)患者瘦素水平的检测,探讨其与 ED 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2006 年 5 月至 7 月间在我院门诊就诊主诉为 ED 的患者 38 例,平均年龄 $[34.3 \pm 9.6(22 \sim 55)]$ 岁,入选标准如下:(1)既往曾有过正常性生活史,有固定性伴侣的男性,且病史超过 3 个

[收稿日期] 2010-08-12 **[接受日期]** 2010-11-22

[作者简介] 王军凯, 硕士, 住院医师, E-mail: onealstorm@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885721, E-mail: xu-danfeng@hotmail.com

月; (2) 停用治疗 ED 的相关药物 1 个月以上; (3) 无严重的心、肝、肾、内分泌及泌尿系疾病, 无未控制严重高血压或糖尿病, 无精神疾病; (4) 能配合检查并如实填写问卷。

对所有患者进行勃起功能国际指数问卷 (IIEF-5) 评分调查, 均 < 21 分, 平均 (12.3 ± 2.4) 分, 根据得分高低 (WHO 标准) 将患者分为轻、中、重度三组。同时征集 15 名健康男性作为对照, 年龄 $[28.6 \pm 2.5$ (24~32) 岁, IIEF-5 评分均 > 21 分。

1.2 标本采集及瘦素测定 所有患者需停用任何治疗 ED 的药物 4 周以上, 采集清晨空腹静脉血 5 ml, 1 h 内离心, 取上清保存于 -80°C 低温冰箱。瘦素测定采用晶美生物工程有限公司生产的人 leptin ELISA 试剂盒, 同批测定所有标本。

1.3 一般检查 测定所有研究对象身高、体质量以计算体质指数 (BMI)。

1.4 统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 建立广义线性模型 (general lineal model) 并采用单因素方差分析, 应用 SPSS 11.0 软件包进行数据处理, 检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 瘦素水平与患者 BMI、年龄、病史等的关联性 建立广义线性模型, 根据结果 (图 1), 患者组和对照组的瘦素水平均与 BMI 有明显相关性 ($P < 0.05$)。患者组和对照组 BMI 分别为 (21.70 ± 2.6) kg/m^2 和 (22.42 ± 3.6) kg/m^2 , 差异无统计学意义。而年龄、病史等对瘦素水平并无有统计学意义的影响。

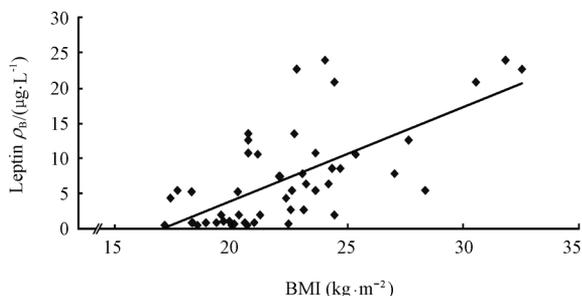


图 1 瘦素水平与患者 BMI 的相关性分析

Fig 1 Correlation analysis between leptin level and BMI

BMI: Body mass index

2.2 患者组与对照组瘦素水平比较 建立广义线性模型, 在排除 BMI 的差异后, 结果显示患者组瘦素水平 $[(10.16 \pm 8.67) \mu\text{g}/\text{L}]$ 高于对照组 $[(4.81 \pm 3.66) \mu\text{g}/\text{L}]$, 两组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 患者轻、中、重度组间瘦素水平比较 对数据进行单因素方差分析, 计算得出的 P 值小于 0.05, 说明 ED 的 IIEF-5 分级对瘦素水平的影响有统计学差异。对其进行两两分析 (SNK 检验), 显示中、重度组患者的瘦素水平与轻度组比较均有统计学差异 ($P < 0.05$)。轻、中、重度组的瘦素水平有明显上升趋势 (表 1)。

表 1 轻、中、重度组患者临床资料及瘦素水平

Tab 1 Leptin levels of patients with different degrees of ED ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Age (year)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Leptin $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$
Mild	12	29.5 \pm 2.3	20.25 \pm 2.3	6.98 \pm 4.99
Moderate	14	35.8 \pm 3.4	23.27 \pm 3.2	10.3 \pm 9.51*
Severe	12	36.5 \pm 4.2	20.89 \pm 2.8	13.1 \pm 10.02**

ED: Erectile dysfunction; BMI: Body mass index. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs mild group

3 讨论

1994 年 Zhang 等^[1] 运用突变基因定位克隆技术先后从小鼠和人的脂肪细胞中分离并克隆出肥胖基因, 并得到该基因的产物瘦素。早期的研究集中在其对饮食摄取和能量消耗方面的调节作用^[2-3, 11], 有研究证实突变引起的瘦素分子或其受体功能异常可以导致儿童的肥胖症和成人的病态肥胖症^[12-14]。随着研究的深入, 发现瘦素在中枢发挥多种生理功能, 它对下丘脑-垂体-肾上腺轴^[3, 15]、下丘脑-垂体-性腺轴^[3, 14, 16]等多种神经内分泌功能有重大影响, 能调节肾上腺素及性激素的分泌, 对 5-HT、多巴胺等多种中枢神经递质均有一定的影响^[4-7], 并能调节血清的 NO 浓度^[8-10]。

研究发现, 5-羟色胺能神经元表面有瘦素受体的表达, 证实瘦素对 5-HT 有调节功能^[4], Hastings 等^[5] 把瘦素注入大鼠的下丘脑组织, 发现 5-HIAA 的排泄量明显增加, 提示瘦素加快 5-HT 的代谢导致了 5-HT 含量的减少。而目前的研究已经证实 5-HT 对包括勃起功能在内的人类性功能表现出全面的抑制作用, 国外有多项研究报道了对抑郁症患者使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 进行抗抑郁治疗时, 引发患者性功能障碍不良反应的发生率很高^[17-19]。这些都证明瘦素能通过调节 5-HT 对人类的勃起功能产生调节作用。瘦素对性激素的影响也已得到证实, Hoggard 等^[6] 采用原位杂交技术在小鼠间质细胞上检出瘦素受体的胞外片段, 从而证实睾丸上有瘦素受体的存在, 进一步的研究显示

瘦素可以抑制体外培养细胞由 LH 刺激诱发的睾酮分泌,并呈剂量相关性^[7]。这些都提示瘦素对睾丸功能、雄激素分泌有重要调节作用,进而影响勃起功能。2002年 Vecchione 等^[8]报道瘦素通过 P13 酶依赖的 Akt-NOs 磷酸化的途径促进 NO 释放,而 2006年 Rodríguez 等^[9]研究发现瘦素可以通过激活 NOS 的活性促进 NO 的释放,从而抵抗 Ang II 引起的血管平滑肌收缩反应。所有以上的研究结果告诉我们,瘦素可以通过影响 5-HT、性激素、NO 通路等多个途径达到调节阴茎勃起功能的作用。

鉴于上述推测,我们设计并完成了本研究,结果显示在排除了体质量等因素的影响后,患者组的瘦素水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而轻、中、重度患者组间的瘦素值也有上升趋势,这直接证明了瘦素与勃起功能之间存在着必然的联系。今后瘦素能否成为诊断 ED 的实验室客观指标,以及瘦素影响勃起功能的具体机制还有待于我们进一步去探索和研究。

[参考文献]

- [1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- [2] Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei M, Cohen S L, Chait B T, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene[J]. *Science*, 1995, 269: 543-546.
- [3] Malendowicz L K, Rucinski M, Belloni A S, Ziolkowska A, Nussdorfer G G. Leptin and the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Int Rew Cytol*, 2007, 263: 63-102.
- [4] Sullivan S D, Howard L C, Clayton A H, Moenter S M. Serotonergic activation rescues reproductive function in fasted mice: does serotonin mediate the metabolic effects of leptin on reproduction[J]? *Biol Reprod*, 2002, 66: 1702-1706.
- [5] Hastings J A, Wiesner G, Lambert G, Morris M J, Head G, Esler M. Influence of leptin on neurotransmitter overflow from the rat brain *in vitro*[J]. *Regul Pept*, 2002, 103(2-3): 67-74.
- [6] Hoggard N, Mercer J G, Rayner D V, Moar K, Trayhurn P, Williams L M. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and *in situ* hybridization[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 232: 383-387.
- [7] Banks W A, McLay R N, Kastin A J, Sarmiento U, Scully S. Passage of leptin across the blood-testis barrier[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (6 Pt 1): E1099-E1104.
- [8] Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway[J]. *Diabetes*, 2002, 51: 168-173.
- [9] Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated *via* a nitric oxide-dependent mechanism[J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 324-331.
- [10] Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Wojtak A. Chronic hyperleptinemia induces resistance to acute natriuretic and NO-mimetic effects of leptin[J]. *Peptides*, 2010, 31: 155-163.
- [11] Prolo P, Wong M L, Licinio J. Leptin[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30: 1285-1290.
- [12] Montague C T, Farooqi I S, Whitehead J P, Soos M A, Rau H, Wareham N J, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans[J]. *Nature*, 1997, 387: 903-908.
- [13] Martin S S, Qasim A, Reilly M P. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1201-1210.
- [14] Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg A D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity[J]. *Nature Genet*, 1998, 18: 213-215.
- [15] Licinio J, Mantzoros C, Negrão A B, Cizza G, Wong M L, Bongiorno P B, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function[J]. *Nat Med*, 1997, 3: 575-579.
- [16] Moschos S, Chan J L, Mantzoros C S. Leptin and reproduction: a review[J]. *Fertil Steril*, 2002, 77: 433-444.
- [17] Labbate L A, Grimes J, Hines A, Oleshansky M A, Arana G W. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants[J]. *J Sex Marital Ther*, 1998, 24: 3-12.
- [18] Rosen R C, Marin H. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (Suppl 10): 5-10.
- [19] Nurnberg H G, Hensley P L, Lauriello J. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors: an overview[J]. *CNS Drugs*, 2000, 13: 321-335.

[本文编辑] 商素芳