

# 女性慢性乙型肝炎患者血清性激素变化特点及影响因素

李红芳<sup>1</sup> 李丽<sup>1</sup> 易为<sup>1</sup> 白玉青<sup>1</sup> 庄虔莹<sup>1</sup> 高明龙<sup>2</sup>

**【摘要】 目的** 探讨女性慢性乙型肝炎患者血清性激素的变化特点及影响。**方法** 收集本院收治的慢性乙型肝炎患者(肝炎组)和健康女性(对照组)各30例,采用微粒子化学发光法测定其血清中促卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、睾酮(T)和催乳素(PRL),对两组的性激素水平和绝经比例进行比较。**结果** 与对照组相比,肝炎组患者血清中FSH和T水平显著升高,差异均具有统计学意义( $t=-2.119$ 、 $P=0.038$ ,  $t=-2.312$ 、 $P=0.024$ );肝炎组患者E<sub>2</sub>水平显著降低,差异具有统计学意义( $t=2.542$ 、 $P=0.014$ );两组患者血清中LH、PRL和P水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。肝炎组患者的绝经比例显著高于对照组( $\chi^2=4.3886$ 、 $P=0.0362$ )。**结论** 慢性乙型肝炎可致女性患者血清中FSH和T升高、E<sub>2</sub>降低、绝经提前。

**【关键词】** 女性;肝炎,乙型,慢性;性激素

## Characteristics and influencing factors of serum sex hormones in female patients with chronic hepatitis B

**B** Li Hongfang<sup>1</sup>, Li Li<sup>1</sup>, Yi Wei<sup>1</sup>, Bai Yuqing<sup>1</sup>, Zhuang Qianying<sup>1</sup>, GAO Minglong<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Gao Minglong, Email: gaominglongg@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate characteristics and influencing factors of serum sex hormones in female patients with chronic hepatitis B. **Methods** Chronic hepatitis B patients (hepatitis group) and healthy women (control group) with 30 cases were collected in our hospital. Follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E<sub>2</sub>), and progesterone (P), testosterone (T) and prolactin (PRL) in serum were measured by chemiluminescent immunoassay, and the levels of sex hormones and proportion of menopause were compared between the two groups. **Results** Compared with the group C, the levels of FSH and T in patients of CHB group were significantly increased, with significant differences ( $t=-2.119$ ,  $P=0.038$ ;  $t=-2.312$ ,  $P=0.024$ ), and E<sub>2</sub> in patients of CHB group decreased significantly, with significant difference ( $t=2.54$ ,  $P=0.014$ ). The levels of LH, P and PRL in patients of the two group were without significant differences (all  $P>0.05$ ). The proportion of menopause of patients in CHB group was significantly higher than that of the control group ( $\chi^2=4.3886$ ,  $P=0.0362$ ). **Conclusion** Chronic hepatitis B can lead the increase of levels of FSH and T in the serum of female patients, and the decrease of E<sub>2</sub>, and early menopause.

**【Key words】** Female; Chronic hepatitis B; Sex hormone

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝脏慢性炎症病变,全世界大约有3亿多人感染,是导致肝硬化和肝癌的主要原因<sup>[1-3]</sup>。性激素在人体的生长发育、成熟与

衰老过程中发挥着重要的作用<sup>[4-5]</sup>;乙型肝炎和肝细胞癌患者中男性的发病率远远高于女性<sup>[6-8]</sup>,提示雌激素在抑制慢性乙型肝炎的发病过程中发挥重要作用。男性慢性乙型肝炎患者肝功能异常时可影响性激素的合成与代谢,造成性激素代谢紊乱,表现为性欲降低和女性化;女性患慢性乙型肝炎时,外周血性激素的变化特点尚未见报道。本研究旨在探讨女性慢性乙型肝炎患者血清性激素的变化特点及影响,现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.005

基金项目:首都医科大学附属北京地坛医院“启航计划”课题(No. DTQH201407);北京市科技计划基金资助项目(No. Z151100003915089)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院妇产科<sup>1</sup>;  
100700 北京,陆军总医院麻醉科<sup>2</sup>

通信作者:高明龙, Email: gaominglongg@163.com

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,观察2014年9月至2015年10月于本院门诊或住院的慢性乙型肝炎(HBeAg阳性)患者30例,健康女性30例。

纳入标准:年龄40~60岁的女性患者。排除标准:妊娠患者;其他等肝脏疾病患者;脂肪肝;肝硬化患者;有心、肺、肾系统疾患及内分泌疾患者;应用激素治疗的患者;拒绝参加本研究的患者。

### 二、研究方法

1. 标本的采集与保存:所有患者的标本采集应于清晨空腹完成,采集静脉血5 ml。绝经患者可在任何1天采集,未绝经患者在月经周期的第2~4天采集。所采集的血液于离心管中以2 500 r/min的速度离心10 min后分离血清(离心半径 $r = 6\text{ cm}$ ),置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

2. 标本的测定:采用微粒子化学发光法测定所留标本中卵泡生成激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)、孕酮(progesterone, P)、睾酮(testosterone, T)、催乳激素(prolactin, PRL),采用美国贝克曼公司库尔特Beckman Coulter流式细胞仪检测,试剂盒由雅培贸易(上海)有限公司提供。

3. 对两组患者的性激素水平和绝经比例进行比较。

### 三、诊断标准

慢性乙型肝炎是指慢性乙型肝炎病毒持续感染引起的慢性肝脏炎症性疾病,可分为HBeAg阳性和HBeAg阴性两类。本研究中慢性乙型肝炎患者均为HBeAg阳性。慢性乙型肝炎的诊断<sup>[9]</sup>:①HBsAg阳性>6个月;②血清HBV DNA>10<sup>5</sup>拷贝/ml;③持续或间断性ALT/AST水平升高;④肝组织活检提示

慢性肝炎(炎症坏死评分 $\geq 4$ 分);符合条件①和②的同时,有条件③和(或)④即可诊断为慢性乙型肝炎。

### 四、统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行分析。血清HBV DNA检测结果使用常用对数处理,表示患者的年龄、体重、性激素的血清含量为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组设计资料的 $t$ 检验;其余资料为计数资料,统计分析采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组患者的一般资料

所有患者全部完成研究观测。两组患者的年龄、体重差异均无统计学意义,具有可比性;肝炎组患者HBV DNA病毒载量为( $5.33 \pm 1.25$ ) log<sub>10</sub>IU/L;肝炎组患者ALT[( $76.1 \pm 9.3$ ) U/L]和AST[( $80.1 \pm 10.4$ ) U/L]水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义,详见表1。

### 二、两组患者的绝经情况

肝炎组的绝经人数为22例(73.33%),对照组的绝经人数为13例(43.33%),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.3886$ ,  $P = 0.0362$ )。

### 三、两组患者血清中性激素

与对照组比较,慢性乙型肝炎组患者血清中FSH和T水平显著升高,差异均具有统计学意义;慢性乙型肝炎组E<sub>2</sub>水平显著降低,差异具有统计学意义。两组血清中LH、PRL和P水平差异均无统计学意义,详见表2。

## 讨 论

性激素主要包括雌激素、雄激素和孕激素,是由性腺和其他相关组织合成的甾体类激素,可促进性器官成熟、副性征的发育及性功能的维持。男

表1 两组患者的一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	30	$50.2 \pm 6.3$	$55.3 \pm 5.3$	$30.4 \pm 8.7$	$28.7 \pm 7.9$
肝炎组	30	$51.9 \pm 5.5$	$53.9 \pm 6.2$	$76.1 \pm 9.3$	$80.1 \pm 10.4$
$t$ 值		-1.113	0.940	-19.655	-21.556
$P$ 值		0.270	0.351	< 0.001	< 0.001

表2 两组患者性激素水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FSH (mIU/ml)	E <sub>2</sub> (pg/ml)	LH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)	P (ng/ml)	T (ng/ml)
对照组	30	28.23 ± 17.95	112.13 ± 64.93	19.09 ± 16.21	13.97 ± 5.34	0.55 ± 0.27	0.26 ± 0.09
肝炎组	30	41.22 ± 28.38	74.00 ± 50.34	24.21 ± 16.51	16.51 ± 4.51	0.65 ± 0.30	0.32 ± 0.11
t值		-2.119	2.542	-1.212	-1.990	-1.357	-2.312
P值		0.038	0.014	0.230	0.051	0.180	0.024

性性激素主要由睾丸间质细胞合成与分泌,女性则主要由卵泡内膜细胞和肾上腺皮质网状带细胞分泌,性激素的代谢主要在肝脏。研究结果表明,肝功能损伤时易出现性激素的代谢紊乱<sup>[10-11]</sup>。

目前众多文献中,男性在患乙型肝炎、肝硬化及肝癌的不同阶段,患者血清性激素会出现不同的变化<sup>[12]</sup>,如血清T下降、E<sub>2</sub>升高,出现乳房发育和性功能减退<sup>[13]</sup>。但关于女性慢性乙型肝炎患者血清性激素变化相关研究报道较少。本研究中,肝炎组患者绝经率为73.33%,显著高于对照组的43.33%,差异具有统计学意义。

本研究中,女性慢性乙型肝炎患者血清中LH、P和PRL的含量变化不大,与对照组差异无统计学意义。女性患者血清中E<sub>2</sub>降低幅度达34%、FSH和T升高,这一结果和男性患者有所不同。推测E<sub>2</sub>降低、FSH升高的可能原因为:①慢性乙型肝炎时,雌激素受体数量增多或受体活性增强<sup>[14]</sup>,雌激素的相对效能增强,负反馈增强,使血清雌激素水平降低;②E<sub>2</sub>降低反馈性促进垂体FSH的合成。

T增多的可能原因是<sup>[15]</sup>:①肝功能受损致T的代谢减慢;②慢性乙型肝炎时T向E<sub>2</sub>的转化减少;③慢性乙型肝炎时血浆白蛋白降低,处于结合状态的T减少,游离的有生物活性T水平相对增多;④E<sub>2</sub>降低,反馈性抑制T的代谢、促进T的合成。肝脏是蛋白质的合成、分解代谢的重要场所,其合成分泌的多种蛋白质参与性激素的合成与代谢;同时肝脏又是性激素转化、降解、排泄器官,慢性病毒性肝炎可损伤肝细胞组织,影响血清性激素水平,同时这些性激素也不是简单、被动地降解及排泄到体外,其本身或代谢产物均参与慢性乙型肝炎的病理发展进程。肝功能受损时影响到性激素正常的生理代谢,同时性激素水平的改变也影响着慢性乙型肝炎的发病与转归。慢性乙型肝炎的女性患者人数不足男性患者的50%,且女性HBV表面抗体转阳率也高于男性,男性的慢性乙型肝炎和肝癌的发病率高于女性<sup>[16]</sup>,

提示雌激素与慢性乙型肝炎的发病及进展可能有一定的相关性。Wu等<sup>[17-19]</sup>研究表明雄激素能够增加HBV转录。雄性激素能够促进乙型肝炎病毒DNA的表达与复制<sup>[20]</sup>。雄性激素且在乙型肝炎暴发阶段分泌增多,减少雄性激素的血清含量能够阻断肝炎向肝功能衰竭的发展。

雌激素能够抑制大鼠HBV DNA的表达,抑制HBsAg的合成<sup>[21-25]</sup>,提示雌激素在慢性乙型肝炎的发生中发挥着重要的作用。Tong<sup>[16]</sup>认为,HBV是性激素应答性病毒,感染后通过性激素这条途径促进HBV基因的表达或者是抑制,这一点取决于体内雄性激素和雌激素的含量;HBV病毒收到性激素影响的同时,也引起雌性激素受体基因的多态化改变,从而影响性激素的活性及体内代谢。

综上所述,女性患慢性乙型肝炎时,可引起血清性激素的紊乱,E<sub>2</sub>降低、FSH和T升高,这一改变又可能影响慢性乙型肝炎病理发展进程,同时可以通过外周血性激素的变化趋势来判断疾病的预后和疗效。本文为了研究对象的同一性,仅选择了HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,HBeAg阴性的患者未纳入研究范围,故尚需在后续研究中进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Lee CH, Kim IH, Moon JC, et al. 3-Dimensional liver volume assessment in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis during long-term oral nucleos(t)ide analogues therapy[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(2): 297-305.
- [2] Grat M, Wronka KM, Krasnodębski M, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis[J]. Transpl P, 2016, 48(5): 1687-1691.
- [3] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence[J]. Hepatology, 2016, 63(5): 1493-1505.
- [4] Kato A, Hojo Y, Higo S, et al. Female hippocampal estrogens have a significant correlation with cyclic fluctuation of hippocampal spines[J]. Front Neural Circuits, 2013, 18(7): 1-13.
- [5] Konkle ATM, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain[J]. Endocrinology, 2011, 152(1): 223-235.

- [6] Ke WM, Li XJ, Yu LN, et al. Etiological investigation of fatal liver failure during the course of chronic hepatitis B in Southeast China[J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(1):347-351.
- [7] Yuen MF, Sablon E, Wong DK, et al. Role of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B exacerbation[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(4):593-597.
- [8] Xing T, Li L, Cao H, et al. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(1):184-188.
- [9] 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5):570-589.
- [10] 龚学红, 邵凌云, 张文宏, 等. 高原地区男性慢性乙型肝炎患者性激素水平的变化[J]. *临床内科杂志*, 2013, 20(10):524-525.
- [11] Mao WL, Shi XP, Lou YF, et al. The association between circulating oestradiol levels and severity of liver disease in males with hepatitis B virus infection[J]. *Liver Int*, 2013, 33(8):1211-1217.
- [12] Tian Y, Kuo CF, Chen WL, et al. Enhancement of HBV replication by androgen and its receptor in mice[J]. *J Virol*, 2012, 86(4):1904-1910.
- [13] 李延玲, 翟玉峰, 张怀宏, 等. 苦参碱辅助治疗对男性肝硬化患者性激素水平, 金属离子含量及可溶性肿瘤坏死因子受体的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(7):98-100.
- [14] Wang SH, Yeh SH, Lin WH, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):989-998.
- [15] Yu MW, Cheng SW, Lin MW, et al. Androgen-receptor gene CAG repeats, plasma testosterone levels, and risk of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(24):2023-2028.
- [16] Tong SP. Hepatitis B virus, a sex hormone-responsive virus[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):696-699.
- [17] Wu MH, Ma WL, Hsu CL, et al. Androgen receptor promotes hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis through modulation of hepatitis B virus RNA transcription[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 19(2):32-35.
- [18] Wu JF, Tsai WY, Hsu HY, et al. Effect of puberty onset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3):942-948.
- [19] Yang WJ, Chang CJ, Yeh SH, et al. Hepatitis B virus X protein enhances the transcriptional activity of the androgen receptor through c-Src and glycogen synthase kinase-3 $\beta$  kinase pathways[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):1515-1524.
- [20] Xu BY, Tan WT, Tan S, et al. Serum testosterone levels and androgen receptor CAG polymorphism correlate with hepatitis B virus (HBV)-related acute liver failure in male HBV carriers[J]. *PLoS One*, 2013, 31, 8(12):e84213.
- [21] Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, et al. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(32):4295-305.
- [22] Wasmuth HE, Lammert F, Matern S. Genetic risk factors for hepatic fibrosis in chronic liver diseases[J]. *Med Klin*, 2003, 98(12):754-762.
- [23] Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1089(1):228-236.
- [24] Villa E, Grottola A, Colantoni A, et al. Hepatocellular carcinoma: role of estrogen receptors in the liver[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 963(1):37-45.
- [25] Nenonen HA, Giwercman A, Hallengren E, et al. Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility--a meta-analysis[J]. *Int J Androl*, 2011, 34(4):327-332.

(收稿日期: 2016-10-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李红芳, 李丽, 易为, 等. 女性慢性乙型肝炎患者血清性激素变化特点及影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4):335-338.