

· 临床研究 ·

腹腔镜袖状胃手术对青年男性黑棘皮病患者性激素水平的影响和机制探讨

钱春花¹, 温馨¹, 朱翠玲¹, 卜乐¹, 王海权^{2*}, 曲伸^{1*}¹上海市第十人民医院内分泌与代谢病科, 上海 200072; ²上海市第一人民医院普外科, 上海 200080

[摘要] 目的: 评估腹腔镜袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)对肥胖伴黑棘皮病青年男性患者性激素水平变化的影响, 并探讨相关机制。方法: 选取45例接受LSG手术的青年男性肥胖患者[体重指数(body mass index, BMI)≥30 kg/m²]的临床资料, 分为单纯性肥胖组(OB组, n=23)和肥胖伴黑棘皮病组(AN组, n=22), 检测和计算术前和术后6个月各组患者的人体测量学指标(体重、BMI、腰围、体脂比例)、糖代谢指标(血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、胰岛素抵抗指数)、脂代谢指标(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、炎症因子(尿酸、白介素6和肿瘤坏死因子)及性激素水平, 并与术前进行比较。结果: LSG可以明显提高青年男性肥胖患者的总睾酮(total testosterone, TT)水平。术前AN组TT仅为(7.60±4.43)nmol/L, 低于正常水平, 也显著低于OB组(P<0.01), OB组TT为(10.42±5.14)nmol/L, 也较正常偏低。术后6个月时OB组和AN组的TT水平较术前明显升高(P<0.05), OB组的TT升高到(15.58±5.32)nmol/L, AN组则达到(21.13±23.43)nmol/L, 其中AN组TT升高较OB组更明显(P<0.05)。术后6个月时, AN组、OB组的炎症因子、血浆胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均明显降低(P<0.05), 且AN组下降更为明显。两组患者术后6个月的TT均与BMI、体脂比例、胰岛素抵抗指数、空腹及餐后2h胰岛素呈负相关(P<0.05), 与空腹和餐后2h血糖无相关性(P>0.05)。结论: LSG不仅能有效降低肥胖患者的体重, 而且通过改善胰岛素抵抗和炎症状态明显改善了肥胖伴黑棘皮病男性患者的低睾酮血症。

[关键词] 腹腔镜胃袖状切除术; 肥胖; 胰岛素抵抗; 睾酮; 黑棘皮病**[中图分类号]** R589.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)06-852-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200614

Study on effects and mechanisms of laparoscopic sleeve gastrectomy on the variation of sexual hormone in young male obesity with acanthosis nigricans

QIAN Chunhua¹, WEN Xin¹, ZHU Cuiling¹, BU Le¹, WANG Haiquan^{2*}, QU Shen^{1*}¹Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072; ²Department of General Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to evaluate effects and mechanisms of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) on the changes of sex hormone level in obese young men with acanthosis nigricans. **Methods:** The clinical data of 45 young male obesity patients [body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²] who underwent LSG was collected. The obesity patients were divided into obesity without acanthosis nigricans group (OB group, n=23) and obesity with acanthosis nigricans group (AN group, n=22). The anthropometrics parameters (weight, BMI, waist circumference, and body fat percentage), glucose metabolic indices [plasma glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR)], lipid profiles (total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol), inflammatory factors (serum uric acid, interleukin-6, tumor necrosis factor α) and sexual hormones were evaluated and calculated. Changes of these variables before and after surgery were analyzed. **Results:** LSG can significantly improve the level of total testosterone (TT) in obese young men. Before operation, the TT of AN group was only (7.60 ± 4.43) nmol/L, which was lower than the normal level and significantly lower than that of OB group (P < 0.01). TT of OB group was (10.42 ± 5.14) nmol/L, which was also lower than the normal level. At 6 months after operation, TT levels in

[基金项目] 国家自然科学基金(81500650); 中央高校基本科研业务费-交叉类项目(1501219107)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wanghaiquan2008@163.com; qushencn@hotmail.com

OB group and AN group were significantly higher than those before operation ($P < 0.05$), TT level in OB group was (15.58 ± 5.32) nmol/L, was (21.13 ± 23.43) nmol/L in AN group, and TT level in AN group increased more significantly than that in OB group ($P < 0.05$). At 6 months after operation, inflammatory factors, plasma insulin level and HOMA-IR decreased significantly in OB group and AN group ($P < 0.05$), especially in AN group. TT was negatively correlated with BMI, body fat ratio, HOMA-IR, fasting and 2 hours postprandial insulin ($P < 0.05$), but not with fasting and 2 hours postprandial blood glucose ($P > 0.05$). **Conclusion:** LSG can not only effectively reduce the weight of obese patients, but also significantly alleviate the hypotestosterone of obese men with acanthosis nigricans by improving insulin resistance and inflammation.

[Key words] laparoscopic sleeve gastrectomy; obesity; insulin resistance; testosterone; acanthosis nigricans

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 852-857]

黑棘皮病(acanthosis nigricans, AN)最早被认为是一种罕见的皮肤病变,它以皮肤乳头状瘤、过度角化为特征,临床表现为皮肤黑、粗、厚,呈天鹅绒样改变,棘状突出,发生在颈部、腋下、肘部、大腿等身体部位,最常见于颈部^[1]。AN一直被认为是成人恶性肿瘤的一种皮肤表现,但是近年来随着全球肥胖人群的增加,在年轻肥胖人群中越来越多地发现这一皮肤改变,但并不存在恶性肿瘤,称之为良性AN。目前研究已证实良性AN与肥胖、高胰岛素和胰岛素抵抗密切相关^[1-2]。肥胖会导致男性性腺功能减退症、男性不育、骨质疏松、心血管疾病风险增加^[3]。我们既往研究发现,男性肥胖患者合并AN时,总睾酮(total testosterone, TT)水平较单纯肥胖的男性患者更低^[4]。因此如何有效治疗肥胖伴AN男性患者性腺功能减退症是国内外专家研究的热点。传统的饮食、运动及二甲双胍等药物治疗仅对轻度肥胖患者有效,且体重降低的维持时间不能持久,不能从根本上解决问题^[5]。减重手术可缓解肥胖相关疾病,持续减轻体重,改善生活质量和延长生存时间^[6],已被证实是目前最有效的减重方式和治疗病态肥胖及相关并发症的有效手段。

腹腔镜胃袖状切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)因为手术操作简单,对手术者的技术要求相对其他减重术式低,术后并发症少,是近年来增长最快的减重术式,成为了减重主流术式^[7],其显著降低体重的疗效已被证实^[8],但降低体重以外的其他疗效一直存在争议。本研究旨在探讨LSG对肥胖伴AN的青年男性患者性激素水平的影响和作用机制。

1 对象和方法

1.1 对象

共纳入2016年1月—2018年12月在上

海市第十人民医院内分泌科门诊及住院部就诊并接受LSG的青年男性肥胖患者45例,体重指数(body mass index, BMI) (38.77 ± 5.26) kg/m²,年龄 (32.67 ± 7.32) 岁,根据是否合并AN,分为单纯性肥胖组(OB组, $n=23$)及AN组($n=22$)。

根据中国肥胖诊断标准选取肥胖患者,即BMI ≥ 28 kg/m²诊断为肥胖。本研究入选标准:①BMI ≥ 30 kg/m²;②年龄18~40岁男性;③AN患者的AN评分 ≥ 2 分。AN的诊断和评分参照文献^[9][颈部评分标准:0分,近距离观察未见;1分,近距离观察清晰可见,长期存在,范围无法测量;2分,轻度,局限于颅骨下方,不超过颈部侧缘(宽度通常 < 3 cm);3分,中度,范围达到颈部侧缘(胸锁乳突肌后缘,宽度通常3~6 cm),观察者位于患者正前方时未见;4分,重度,范围超过颈部侧缘(宽度通常 > 6 cm),从正前方可见]。虽然AN患者的颈部、腋下、肘部、膝盖关节都可能出现AN的皮肤改变,但是因为身体其他部位发生皮肤改变时,颈部一定发生了改变,而且颈部的皮肤改变最容易被检测到且可重复性高,所以我们仅选择对颈部进行评分^[10]。

本研究经上海市第十人民医院伦理委员会批准,所有临床资料及体检资料的收集均征得患者及家属同意并签署知情同意书(临床注册号:ChiCTR-OCS-12002381)。

1.2 方法

1.2.1 人体测量学指标检测

由经过培训的专业医师测量所有受试者的身高、体重、腰围。计算得出BMI(kg/m²)=体重(kg)/身高²(m²)。通过简易体脂测量仪HBF-358(Q401020 10L01322F,欧姆龙公司,日本)对所有研究对象进行体脂比例的测定。以上数据均在受试者空腹、脱鞋、薄衣情况下测量。腰围:腋中线胯骨上缘与第十二肋骨下缘连线的中点处,沿水平方向围绕腹部

1周。

1.2.2 代谢和炎症指标测定

所有患者和正常对照组志愿者均空腹10 h以上,晨起空腹抽取静脉血液样本进行检测。血浆葡萄糖由葡萄糖氧化酶法(罗氏公司,美国)测定,血清胰岛素采用电化学发光法(罗氏公司,美国)测定;血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]和尿酸(uric acid, UA)用酶法(罗氏公司,美国)测定,白介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 用化学发光法(西门子公司,德国)测定。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment - insulin resistance index, HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mU/L)/22.5^[11]。

1.2.3 性激素测定

采用放射免疫法测定雌二醇(estradiol, E2)、TT、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)等性激素指标水平。肥胖伴发的继发性男性性腺功能减退症定义为TT<10.5 nmol/L,同时LH正常^[12]。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对数据进行正态分布检验,对服从正态分布的计量资料进行 t 检验,对不服从正态分布的数据进行非参数检验。采用单因素方差分析(ANOVA)比较多样本均数。使用Pearson相关系数分析法来分析TT值与代谢指标的相关性。所有检验均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后体重和脂代谢指标的比较

OB组年龄(33.50 \pm 4.40)岁,AN组年龄(32.72 \pm 8.85)岁,两组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术前OB组和AN组的体重、BMI差异无统计学意义($P > 0.05$),AN组的体脂比例较OB组显著升高($P < 0.05$)。术后6个月时OB组和AN组的体重、BMI、腰围、体脂比例均明显下降($P < 0.01$),但AN组的体脂比例仍高于OB组($P < 0.05$,表1)。

术前OB组和AN组TC、TG、LDL-C差异无统计学意义($P > 0.05$),而AN组的HDL-C则明显低于OB组($P < 0.05$,表1)。术后6个月时OB组和AN组的TC和TG均明显下降,而HDL-C明显升高;其中

AN组的LDL-C下降不明显,OB组的LDL-C较术前显著下降($P < 0.05$,表1)。

2.2 手术前后代谢指标和炎症因子的变化

术前OB组和AN组的空腹血糖、糖化血红蛋白比较差异无统计学意义($P > 0.05$),AN组的餐后2 h血糖低于OB组(表1);而AN组的空腹胰岛素和餐后2 h胰岛素均显著高于OB组($P < 0.01$)。两组HOMA-IR比较显示,AN组明显高于OB组($P < 0.01$,表1)。术后6个月时,两组的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后2 h胰岛素、HOMA-IR较术前均明显下降($P < 0.05$)。AN组的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、餐后2 h胰岛素、HOMA-IR比OB组下降更为显著,术后AN组空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、HOMA-IR均明显低于OB组($P < 0.05$,表1)。

术前AN组的炎症因子IL-6显著高于OB组($P < 0.01$),两组UA、TNF- α 水平差异无统计学意义。术后6个月时,AN组的炎症因子IL-6、UA、TNF- α 明显降低,与术前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),OB组仅有UA、TNF- α 较术前明显降低($P < 0.05$),IL-6在术后无明显变化。且术后AN组炎症因子IL-6、TNF- α 较OB组下降更为明显($P < 0.05$,表1)。

2.3 手术前后性激素水平的变化及与相关代谢指标的关系

世界男性病指南提出继发性男性性腺功能减退症定义为TT<10.5 nmol/L。术前AN组TT仅为(7.60 \pm 4.43)nmol/L,低于正常水平,也显著低于OB组($P < 0.01$),OB组TT为(10.42 \pm 5.14)nmol/L,也较正常偏低(图1)。术后6个月时OB组和AN组的TT水平均较术前明显升高($P < 0.05$),OB组的TT升高到(15.58 \pm 5.32)nmol/L,AN组则达(21.13 \pm 23.43)nmol/L,且AN组TT水平显著高于OB组($P < 0.05$),术后AN组TT较OB组升高更为明显。术前OB组和AN组的E2水平差异无统计学意义,术后6个月时两组均较术前显著下降($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义。两组术前、术后的FSH、LH比较,差异均无统计学意义,与术前相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$,图1)。

两组肥胖患者术后6个月的TT与代谢性指标进行相关性分析发现,OB组和AN组术后6个月的TT均与BMI、体脂比例、HOMA-IR、空腹及餐后2 h胰岛素呈负相关($P < 0.05$),与空腹和餐后2 h血糖无相关性($P > 0.05$)。OB组术后6个月的TT与UA呈负

表1 手术前后肥胖患者的人体学指标和临床指标的变化

Table 1 Comparison of anthropometric and metabolic characteristics in obese patients before and after surgery

($\bar{x} \pm s$)

指标	OB组(n=23)		AN组(n=22)	
	术前	术后6个月	术前	术后6个月
体重(kg)	128.92 ± 14.77	84.77 ± 18.78**	132.90 ± 18.65	88.06 ± 16.79**
BMI(kg/m ²)	38.45 ± 4.48	26.83 ± 5.32**	39.57 ± 5.17	27.28 ± 4.39**
腰围(cm)	118.08 ± 8.16	96.50 ± 9.93**	128.77 ± 9.27	103.75 ± 11.52**
体脂比例(%)	34.12 ± 2.84	24.50 ± 5.77**	39.50 ± 4.42 [#]	27.77 ± 4.46** [#]
TC(mmol/L)	4.63 ± 1.25	4.38 ± 1.01 [*]	4.47 ± 1.47	4.11 ± 1.00 [*]
TG(mmol/L)	1.86 ± 0.92	1.05 ± 0.58**	1.67 ± 0.70	0.89 ± 0.26** [#]
HDL-C(mmol/L)	1.02 ± 0.22	1.32 ± 0.19 [*]	0.87 ± 0.17 [#]	1.11 ± 0.20** [#]
LDL-C(mmol/L)	3.01 ± 1.03	2.59 ± 0.69**	2.90 ± 1.19	2.82 ± 0.96 [#]
糖化血红蛋白(%)	6.80 ± 2.42	5.80 ± 1.17 [*]	6.74 ± 1.72	5.22 ± 0.43** [#]
空腹血糖(mmol/L)	6.13 ± 1.32	5.75 ± 1.78 [*]	6.35 ± 2.70	4.60 ± 0.47** [#]
餐后2h血糖(mmol/L)	11.68 ± 5.65	5.52 ± 3.19**	9.50 ± 4.45 [#]	4.17 ± 1.98** [#]
空腹胰岛素(mU/L)	19.67 ± 9.40	13.94 ± 7.25 [*]	47.81 ± 33.93 [#]	12.33 ± 5.68**
餐后2h胰岛素(mU/L)	127.80 ± 109.27	23.15 ± 15.22**	168.59 ± 105.24 [#]	42.26 ± 70.89** [#]
HOMA-IR	5.20 ± 2.82	3.61 ± 2.73 [*]	13.67 ± 11.05 [#]	2.57 ± 1.31** [#]
IL-6(pg/mL)	2.90 ± 0.98	2.98 ± 1.53	17.02 ± 62.10 [#]	2.57 ± 0.79** [#]
TNF-α(pg/mL)	11.78 ± 9.94	9.28 ± 6.33 [*]	11.02 ± 8.32	7.47 ± 3.06** [#]
UA(μmol/L)	465.85 ± 66.47	403.45 ± 56.61 [*]	459.31 ± 105.85	410.41 ± 85.09 [*]

与术前比较,^{*}P < 0.05,^{**}P < 0.01;与OB组比较,[#]P < 0.05,^{**#}P < 0.01。

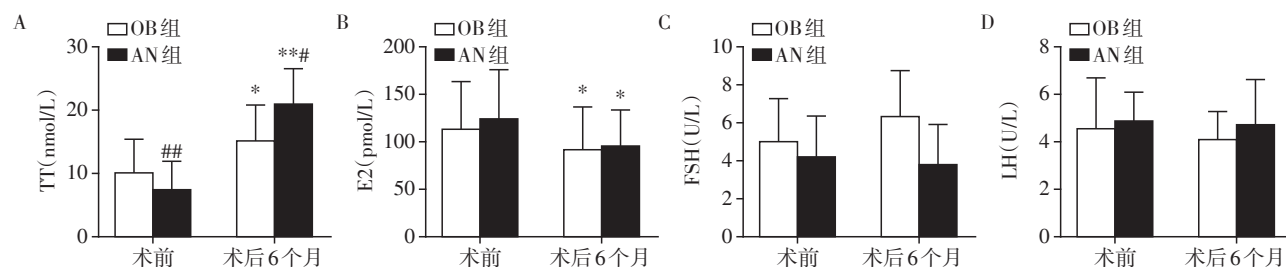


图1 手术前后肥胖患者性激素的变化
A: 两组TT水平比较;B: 两组E2水平比较;C: 两组FSH水平比较;D: 两组LH水平比较。与术前比较,^{*}P < 0.05,^{**}P < 0.01;与OB组比较,[#]P < 0.05,^{**#}P < 0.01。

Figure 1 Comparison of the variation of sexual hormone in obesity patients before and after surgery

相关($P < 0.05$),而AN组TT与UA无相关性($P > 0.05$,表2)。

3 讨论

男性性腺功能减退症是由雄激素缺乏引起的一种临床综合征^[13]。研究认为雄激素缺乏随着年龄增加而自然加重,每年激素会下降0.4%~2.0%,在中年男性中的发病率可达6%^[14]。但是男性可因个体差异、年龄因素、营养因素、环境因素、药物因素、肥胖等疾病的影响因素而提早出现性功能减退^[15]。Fer-

andez等^[16]报道青年男性性腺功能减退症与肥胖密切相关。我们既往研究进行多元Logistic回归分析发现,BMI、空腹胰岛素、HOMA-IR和C反应蛋白是肥胖伴发的继发性男性性腺功能减退症的危险因素,其中青年男性单纯性肥胖患者中出现继发性男性性腺功能减退症的比例较健康男性明显升高,超过了30%,而高胰岛素血症、胰岛素抵抗更严重的伴AN的男性肥胖患者发病率则超过了60%^[4]。因此迫切寻求能有效治疗肥胖伴发的男性性腺功能减退症的方法。2016年美国临床内分泌医师协会

表2 青年男性肥胖患者术后6个月的TT与各项指标的相关性分析

Table 2 Correlations between TT and each parameter in male obese patients at 6th month after surgery

指标	OB组		AN组	
	r值	P值	r值	P值
BMI	-0.035	0.039	-0.013	0.036
体脂比例	-0.563	0.006	-0.047	0.002
空腹血糖	0.239	0.284	-0.133	0.402
餐后2h血糖	-0.077	0.762	-0.023	0.894
空腹胰岛素	-0.227	0.033	-0.055	0.029
餐后2h胰岛素	-0.286	0.028	-0.067	0.037
HOMA-IR	-0.196	0.038	-0.065	0.035
UA	-0.677	0.001	-0.187	0.235

明确推荐减重手术作为治疗病态肥胖及肥胖相关并发症的一种确切有效的治疗方法^[17]。其中LSG作为减重手术的一种,因其操作简单,术后并发症少,目前在国内外被广泛使用^[6]。该手术在减重方面的疗效已非常明确,在治疗2型糖尿病方面也获得了一些进展,但是改善青年男性肥胖患者伴发的性腺功能减退症的疗效和机制还不十分清楚。

关于肥胖引起男性低睾酮血症,进而导致男性继发性性腺功能减退症的机制,目前观点认为主要与高脂血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗有关^[16]。高胰岛素血症和胰岛素抵抗会抑制睾酮的合成及分泌,进而导致性腺功能减退。本研究发现,肥胖患者术后6个月的TT与BMI、体脂比例、HOMA-IR、空腹及餐后2h胰岛素呈负相关。接受LSG手术后的OB组和AN组的男性肥胖患者空腹和餐后2h胰岛素水平均明显下降,HOMA-IR显著下降。伴随着患者胰岛素水平的下降和胰岛素抵抗的改善,肥胖患者术后的TT水平较术前显著升高,并大部分恢复到了正常水平(TT \geq 10.5 nmol/L),其中术前TT水平更低、高胰岛素血症和胰岛素抵抗更严重的AN患者术后胰岛素抵抗改善更为明显,其术后TT上升也更为明显。所以,本研究认为LSG在降低体重的同时,通过减轻高胰岛素血症和胰岛素抵抗,使得男性睾酮的合成和分泌得到恢复,进而改善了男性肥胖患者的继发性性腺功能减退症,其中AN患者从手术中的获益较单纯肥胖男性患者更为明显。

另外,男性睾酮主要由睾丸分泌,同时受下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈调节,任何影响该反馈调节的因素都会影响睾酮的水平。肥胖是一种以低度炎症为代表的代谢紊乱状态,肥胖患者体内的炎

症因子,如C-反应蛋白、IL-6、IL-8、TNF- α 、UA明显升高,且随肥胖程度增加而加重^[18]。研究认为增加的体内脂肪通过增加炎症因子的释放等作用来抑制下丘脑-垂体-性腺轴,降低睾酮水平,而睾酮水平降低又反过来使得体内脂肪含量快速增加,进一步抑制下丘脑-垂体-性腺轴,最终导致患者的低睾酮血症加剧^[12-15]。本研究发现,肥胖患者的术后TT与UA呈负相关。术后单纯肥胖和AN患者的炎症因子TNF- α 、UA均显著下降,且术前炎症状态更严重的AN组由于术后炎症因子IL-6、TNF- α 下降更为明显,其术后TT水平升高也较OB组更为显著,在手术后得到更大的获益。但是本研究中单纯肥胖症术前的炎症因子IL-6水平升高不明显,在术后6个月改变也不明显,因此手术对升高不明显的炎症因子影响不大。所以本研究认为SLG通过改善肥胖患者体内的炎症状态,减少了炎症因子对下丘脑-垂体-性腺轴的抑制,也减少对睾酮分泌的抑制,纠正了肥胖男性患者的低睾酮血症,进而改善了肥胖伴发的继发性男性性腺功能减退症。

综上所述,SLG是一种安全和有效的减重术式,不仅能降低体重,而且能显著改善伴AN的男性肥胖患者的高胰岛素血症和胰岛素抵抗,改善炎症状态,进而改善男性低睾酮血症,为肥胖伴AN的男性性腺功能减退症提供了新的临床治疗方案和指导。同时本研究还存在一些不足之处:这是一项回顾性研究;入组样本量不够多;没有排除可能会影响睾酮水平的其他因素(包括肾上腺皮质激素等);患者的基础性腺功能状况对手术结果也可能有影响。因此,需在未来的观察和研究中进一步分析和探讨。

[参考文献]

- [1] NG H Y. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges [J]. *Adolesc Health Med Ther*, 2016, 16(8):1-10
- [2] BHAGYANATHAN M, DHAYANITHY D, PARAMBATH V, et al. Acanthosis nigricans: a screening test for insulin resistance - an important risk factor for diabetes mellitus type-2 [J]. *J Family Med Prim Care*, 2017, 6(1):43-46
- [3] GROSSMANN M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(1):11-21
- [4] 钱春花,朱翠玲,高晶扬,等. 青年男性黑棘皮病患者性激素的变化和机制探讨 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(5):383-388
- [5] MINGRONE G, PANUNZI S, DE GAETANO A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical

- treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997):964-973
- [6] NGUYEN N T, VARELA J E. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3):160-169
- [7] EJAZ A, PATEL P, GONZALEZ-HEREDIA R, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as first-line surgical treatment for morbid obesity among adolescents[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(4):544-548
- [8] WANG X, CHANG X, GAO L, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy for weight loss and obesity-associated co-morbidities: a 3-year outcome from Mainland Chinese patients[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(7):1305-1311
- [9] BURKE J P, HALE D E, HAZUDA H P, et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(10):1655-1659
- [10] BELLOT-ROJAS P, POSADAS-SANCHEZ R, CARACAS-PORTILLA N, et al. Comparison of metformin versus rosiglitazone in patients with acanthosis nigricans: a pilot study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2006, 5(9):884-889
- [11] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412-419
- [12] FUI M N, DUPUIS P, GROSSMANN M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(2):223-231
- [13] WALKER R F, ZAKAI N A, MACLEHOSE R F, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(2):190-197
- [14] JUNGWIRTH A, GIWERCMAN A, TOURNAYE H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(2):324-332
- [15] GROSSMANN M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions[J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 89(1):11-21
- [16] FERNANDEZ C J, CHACKO E C, PAPPACHAN J M. Male obesity-related secondary hypogonadism- pathophysiology, clinical implications and management[J]. *Euro Endocrin*, 2019, 15(2):83-90
- [17] GARVEY W T, MECHANICK J I, BRETT E M, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. *Endocrine Practice*, 2016, 22(Suppl 3):1-203
- [18] 钱春花,朱翠玲,高晶扬,等.不同体重指数肥胖患者的尿酸变化及机制探讨[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(5):622-627

[收稿日期] 2019-10-31

(上接第851页)

- refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(6):267-279
- [21] SHOBAB L, GOMES-LIMA C, ZEYMO A, et al. Clinical, pathological, and molecular profiling of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2019, 29(9):1262-1268
- [22] RIVERA M, GHOSSEIN R A, SCHODER H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 113(1):48-56
- [23] AYDEMIRLI M D, CORVER W, BEUK R, et al. Targeted treatment options of recurrent radioactive iodine refractory hurthle cell cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(8):1185
- [24] OLUIC B, PAUNOVIC I, LONCAR Z, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):371
- [25] 林岩松,黄慧强,郭晔,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南(2018版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:23
- [26] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专家委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,等.碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识(2019年版)[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(6):476-480

[收稿日期] 2019-09-08