



雄激素变化与衰老

1 性激素的代谢

雄激素是体内 C-19 类固醇物质的总称,对维持生殖机能和机体的发育有重要作用。男性血浆中具有生理活性的雄激素几乎全是睾酮(T),95%以上的T均由睾丸Leydig细胞合成和分泌,分泌率 $0.24 \mu\text{mol}/24 \text{h}$,其分泌受LH 和LHRH参与的下丘脑-垂体-性腺轴的调节,为负反馈调节。此外,肾上腺亦分泌部分雄性激素,如:脱氢表雄酮硫酸酯(DS),生物活性很弱,其主要合成过程是孕烯醇酮 \rightarrow 17 α -OH-脱氢表雄酮(DHEA) \rightarrow DS及雄烯二酮(A-dione)。DHEA有90%来自肾上腺,其余10%由睾丸或卵巢合成。A-dione有50%由卵巢而来。DHEA、A-dione与DS同样,生物活性微弱,但是对于女性做为睾酮的前体是很重要的,在女性血中的睾酮,有15%来源于肾上腺,25%来自卵巢,60%是由DHEA、A-dione或DS在末梢转换而来。

血浆中大部分(约80%)T与性激素结合球蛋白(SHBG)结合,少部分与白蛋白结合,约2%呈游离状态,过去有些资料认为只有游离型T才有生物活性[1],人们对此一直存在着争论[2]。但现在的研究却认为,与SHBG非结合部分都具有生物活性[3]。T在其靶器官内被5 α -还原酶还原成生物活性强的双氢睾酮(DHT),也可在芳香酶的作用下转变成雌二醇(E2)。T主要在肝脏中被灭活,以17-酮类衍生物随尿排出。

2 性激素的增龄变化

T是主要的雄激素。T的生成和分泌量与年龄有着密切关系。T的分泌始于胎儿期,妊娠12周时,胎儿血中的T出现一段高峰时期,然后下降直至出生。出生后,血中T的浓度又开始上升,两个月后达到高峰,然后下降,维持在很低的水平,几乎测不出来,直至青春期的到来。在男性青春期,由于LH的脉冲式分泌增加促使Leydig细胞的分化成熟,从而使血中T的浓度不断上升。在20~29岁T的分泌达最高峰值,以后随着增龄又逐渐下降[4],50~69岁更为减少,游离的T浓度下降最明显[5],而血中SHBG继发性增高[6]。据报道,游离的T浓度每年以1%的速率下降,因为游离的T量受总T量和SHBG量的影响,总T量的减少和/或SHBG量的上升都可导致游离T的下降,而发挥雄激素活性的DHT的量却并未显示出随年龄而减少[5]。在健康老年男性体内,血浆中的T量随增龄而减少,而当伴发其它疾病时,血浆中的T量会进一步减少。

T水平存在着很大的个体差异,有些老年男性体内的T水平与青年男性的T水平相比无多大的区别。睾丸功能的衰减是一个逐渐的过程,产生精子的数目和分泌的T量减少也是一个逐渐的过程,而卵巢功能的衰减却是突发的。睾丸可终生分泌一定量的雄激素,产生精子,终生具有生殖能力。在老年男性,生殖机能的完全丧失不常见。但随着年龄的增加,精子数目因Sertoli细胞的减少而减少,某些精子的活动力下降却普遍存在。

最近研究表明,T水平随增龄变化的原因,归纳起来,大体有三种观点:一是认为由于下丘脑-垂体-促性腺激素分泌功能随增龄而衰减。T的分泌失去了昼夜的节律性。研究表明[7],老年雄鼠LHRH感受器数目显

著减少，垂体缺乏对下丘脑促性腺激素释放激素的部分应答及对性激素反馈作用于促性腺激素释放激素的敏感性增强，Leydig细胞对LH反应性下降，从而抑制T生物合成过程。二是认为T值随增龄下降是由于睾丸自身老化的结果，而不是继发于垂体功能衰退。随年龄增长，睾丸Leydig细胞数量减少[8]，产生T减少。Chen等[7]从应用大鼠复制的老龄动物模型中发现，Leydig细胞平均体积减小，单个细胞产生T量也下降。三是认为机体老化时，由于动脉硬化等原因使血液对睾丸供应减少，导致曲精小管退化和间质细胞功能下降，从而使产生的T下降。总之，T水平随年龄变化是一个逐渐的过程，可能是上述各种因素共同作用的结果。

3 衰老与性激素的作用机制

由性腺(睾丸、卵巢)及肾上腺分泌的T和DS与性腺、肾上腺分泌的DHEA，A-dione在末梢组织转化为T和有活性的DHT，借助高亲和性的脏器靶细胞的特异性受体而发生作用，这种作用的程度依赖于血中性激素的浓度及靶细胞内受体的机能。雄激素受体主要位于睾丸间质细胞和支持细胞的细胞核内，同时存在于神经系统、骨骼肌、肾及肾上腺、大部分心房和心室肌、主动脉、冠状动脉、股动脉等组织中。T通过三种形式和途径发挥其中的效应：(1)对生殖系统，T直接通过其受体而起作用；(2)T对外生殖器的分化以及前列腺和附睾功能的影响主要以其5 α -还原产物包括DHT及其它还原的活性产物通过与T共享的受体发挥其生物效应；(3)在某些大脑神经细胞和脂肪组织中，T最终转变成雌二醇(E2)并通过雌激素受体发挥其生物效应。

最近，有人[9]探讨T器官之一的人包皮受体，研究其随年龄增长的变化。发现阴茎包皮中雄性激素受体数量，新生儿~1岁很少，此后逐渐增多，17~18岁达最高峰，以后又逐渐减少，并认为与阴茎本身的生长和血中T的变动都是一致的。

试管实验证明，雄激素受体数随着T浓度的增加而增加，也就是说，随着年龄的老化而发生受体数变化是血中T浓度降低所造成的继发性变化[9]。

但是，受体数在17岁就已显著增加，而血中T浓度在20岁时才达最高峰；另外，研究者经实验证明，培养的各年龄组皮肤成纤维细胞，使其培养液中的T浓度保持一致，即在相同T浓度的条件下，老年组的雄激素受体数也较年青人呈有意义的减少。动物实验证明，随年龄增加，大白鼠子宫E2受体的结合能力下降，其原因可能是E2受体蛋白本身发生异常，或者E2受体的DNA异常所致。此即随年龄增长而靶器官细胞中的性激素受体发生了质的异常。总之，性激素随年龄增长不仅分泌机制和血中浓度改变，而且靶器官的受体也将发生异常[10]。

4 激素替代治疗与补充

女性激素替代治疗经过医学研究人员近三十多年来的深入研究和不断探讨，最近才被人们普遍所认识，而关于男性激素替代治疗却处于初始阶段。

最初，激素替代治疗应用于随年龄增长而体内T水平逐渐降低的老年男性的临床试验性治疗，具有增加体重指数和胰岛素抵抗性[11][12]、增加血纤溶蛋白的活性[13]。但有些作者却认为，血浆中低的T水平与增龄无关，可能是由于伴发其他疾病所致，而不是导致疾病的原因。血浆中低的T水平可能与肥胖症[14]、胰岛素抵抗[15]、血纤溶蛋白的活性低下及冠状动脉的狭窄有密切联系。现已证实，雄激素还能影响体内血脂的代谢，但对心血管的保护作用还不明确。男性与绝经前妇女相比，通常有低的高密度脂蛋白(HDL)水平和高的低密度脂蛋白(LDL)水平，性腺功能低下者接受雄激素治疗后会进一步降低HDL的水平，这与雄激素的剂型和给药途径有关。口服活化的17-烷基化庚酸睾酮治疗后可引起HDL水平明显降低，LDL水平明显升高，而此现象在经非肠道途径给予雄激素治疗时不存在[16]。Tenover[16]等报道，给予酯基化的T制剂治疗后有11%的病人可降低LDL水平。另有报道却认为，超生理剂量的雄激素能降低总胆固醇(TG)和HDL的水平，而生理剂量的雄激素用于治疗性腺功能低下者或老年男性时，常降低TG和LDL的水平，而对HDL无效。

衰老对性功能的影响以及衰老与雄激素的代谢很难量化。尽管伴随着衰老，体内激素水平逐渐下降，性功能逐渐减退，但还有其他很多生理和病理的因素可导致性功能障碍。

据报道，性腺功能低下者接受激素替代治疗后，常会引起性欲增强，性功能改善，生活质量提高[17]，提示性功能的正常与否有赖于体内的雄激素水平。进一步的临床实验表明，激素替代治疗对促性腺功能正常性功能障碍者无效，仅对促性腺功能低下性功能障碍者有效。

由于雄激素的生物作用极为广泛，所以雄激素在临床实践中除用于性腺功能减低者，中老年男性雄激素减低的补充疗法外，还可用于小阴茎的治疗、老年人骨量减少和骨质疏松的防治、青春期延缓(诱发第二性征的出现与发育)、再生障碍与肾性贫血的治疗、男性避孕(单用或与其他药合用)；防止青少年身高的过度增长、慢性消耗性疾病或恶液质体质的治疗、健美运动员促进肌肉发达和增强肌力。

雄激素有不同的剂型和剂量，早期应用于临床的口服制剂有甲基睾酮、达那唑等，这些口服制剂为C-17烷基化的衍生物，使雄激素抗肝脏代谢的能力增强，但这些口服制剂却常引起血中T浓度不稳定[18]，更易引起副作用，其中包括阻塞性黄疸，但很少引起肝功能衰竭(出血性肝细胞坏死)[3]。因此，烷基化的衍生物现已不再应用于临床。另外，T制剂经酯基化后也可给予口服治疗(如：1-甲氢睾酮)、注射治疗(如：庚酸睾酮每二周给药一次)或经皮下埋植给药，每半年给药一次，能维持持续的血浆T浓度。

因此，在开展雄激素的替代与补充疗法时，应正确选择T制剂和临床应用指征，切忌不合理的用T替代与补充疗法。

5 激素替代治疗与前列腺

前列腺癌是一种依赖于雄激素的肿瘤，临床前型前列腺癌患者给予雄激素治疗时可能会激活肿瘤的生物活性，促进疾病的发展，引起骨转移性疼痛，甚至骨截瘫，尿道梗阻。晚期前列腺癌的主要治疗方法是尽量避免雄激素对前列腺癌的刺激，可使用单独或联合治疗方案，如内科治疗、外科手术摘除前列腺或给予雄激素拮抗剂治疗来最大限度地抑制雄激素对前列腺癌的激发。因此，许多作者认为，对于年龄超过50多岁的任何男性在接受雄激素治疗前，必须检查血浆中前列腺特异性抗原(PSA)的水平，并且在治疗期间需经常检测，若血浆中PSA的水平升高应引起警惕。相反报道却认为，外源性的雄激素不会促进临床前型前列腺癌的发展，对血浆中PSA的水平无影响[19]。

6 展望

尽管世界各地医学研究人员已对雄激素的年龄性变化、雄激素的作用机制、雄激素的替代治疗及其利弊有了一定的认识，但仍没有满意的动物模型，也没有大规模人群的双盲长期研究。激素替代治疗是否安全？长期替代治疗对前列腺和心血管系统的影响？激素替代治疗的其他利弊？怎样选择剂型和剂量？如何选择临床适应征？如何检测？仍须进一步研究。

参考文献：

[1] Wheeler MJ. Determination of bio-available testosterone[J]. Ann Clin Biochem, 1995, 32: 345-57.

[2] Ekins R. Measurement of free hormones in blood[J]. Endocrinol Rev, 1990, 11: 5-46.

[3] Burns CN, Gingell C. The andropause: fact or fiction [J]? Postgrad Med J, 1997, 73(863): 553-6.

[4] Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging [J]. Science, 1997, 278(5337): 419-24.

- [5] Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 73:1016-25.
- [6] Morley JE, Perry III HM. Androgen deficiency in aging men[J]. Med Clin North Am, 1999, 83(5): 1279-89.
- [7] Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, et al. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat[J]. J Androl, 1994, 15(6): 551.
- [8] Neave WB, Johnson L, Porter JC, et al. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59: 756-63.
- [9] Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age[J]. J Clin Invest, 1987, 79(1): 44.
- [10] 吴赛珠. 性激素与老年疾病[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1998. 41.
- [11] Marin P, Krotkiewski M, Bjorntorp A. Androgen treatment of middle aged obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissue[J]. Eur J Med, 1992, 1(6): 329-36.
- [12] Forbes GB, Porta CR, Herr BE, et al. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped[J]. JAMA, 1992, 267:397-9.
- [13] Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risk and benefits[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73: 4-7.
- [14] Khaw KT, Barrett C E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. [J]. Ann Epidemiol, 1992, 2(5): 675-82.
- [15] Simon DI, Preziosi P, Barrett-Connor E, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom study[J]. Diabetologia, 1992, 35: 173-7.
- [16] Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75: 1092-8.
- [17] Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and sperm production[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70: 282-7.
- [18] Morales A, Heaton JP, Carson CC-3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity[J]. J Urol, 2000, 163(3): 705-12.
- [19] Morley JE, Perry HM-3rd. Androgen efficiency in aging men[J]. Med Clin North Am, 1999, 83(5): 1279-89.

参考文献:

- [1] Wheeler MJ. Determination of bio-available testosterone[J]. Ann Clin Biochem, 1995, 32: 345-57.
- [2] Ekins R. Measurement of free hormones in blood[J]. Endocrinol Rev, 1990, 11: 5-46.
- [3] Burns CN, Gingell C. The andropause: fact or fiction [J]? Postgrad Med J, 1997, 73(863): 553-6.

- [4] Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging [J]. Science, 1997, 278(5337): 419-24.
- [5] Gray A, Feldman HA, Mckinlay JB, et al. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 73:1016-25.
- [6] Morley JE, Perry III HM. Androgen deficiency in aging men[J]. Med Clin North Am, 1999, 83(5): 1279-89.
- [7] Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, et al. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat[J]. J Androl, 1994, 15(6): 551.
- [8] Neave WB, Johnson L, Porter JC, et al. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59: 756-63.
- [9] Roehrborn CG, Lange JL, George FW, et al. Changes in amount and intracellular distribution of androgen receptor in human foreskin as a function of age[J]. J Clin Invest, 1987, 79(1): 44.
- [10] 吴赛珠. 性激素与老年疾病[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1998. 41.
- [11] Marin P, Krotkiewski M, Bjorntorp A. Androgen treatment of middle aged obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissue[J]. Eur J Med, 1992, 1(6): 329-36.
- [12] Forbes GB, Porta CR, Herr BE, et al. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped[J]. JAMA, 1992, 267:397-9.
- [13] Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risk and benefits[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73: 4-7.
- [14] Khaw KT, Barrett C E. Lower endogenous androgens predict central obesity in men. [J]. Ann Epidemiol, 1992, 2(5): 675-82.
- [15] Simon DI, Preziosi P, Barrett-Connor E, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom study[J]. Diabetologia, 1992, 35: 173-7.
- [16] Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75: 1092-8.
- [17] Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and sperm production[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70: 282-7.
- [18] Morales A, Heaton JP, Carson CC-3rd. Andropause: a misnomer for a true clinical entity[J]. J Urol, 2000, 163(3): 705-12.
- [19] Morley JE, Perry HM-3rd. Androgen efficiency in aging men[J]. Med Clin North Am, 1999, 83(5): 1279-89.