

雄激素与骨质疏松

黄晓明 徐 苓

骨质疏松是现代人最常见的骨代谢病。由于女性发病率明显高于男性,雌激素与骨质疏松的关系早已成为研究热点。相比之下,人们较少注意雄激素对骨质疏松的影响。据美国国家骨质疏松基金会(NOF)1997年1月的数据,美国男性中每年有200万人患骨质疏松,另有300万人有患此病的危险,所以雄激素与骨质疏松的关系不容忽视。

1 雄激素与男性骨质疏松

动物实验证明雄激素在维持骨量中起重要作用。有人发现雄性大鼠睾丸切除术(ORCH)4个月后,股骨BMC(骨矿质含量)与BMD(骨矿质密度)分别下降10%与8%($P < 0.01$, $P < 0.001$),用睾酮(T)替代治疗能阻止这种下降^[1]。

雄激素在骨发育中起重要作用。青少年期雄激素缺乏,如特发性低促性腺激素性性腺机能低下或Klienfelter氏综合征患者,峰值骨量低于正常人。前列腺癌患者睾丸切除去势治疗后,骨吸收大于骨形成,BMD下降,骨质疏松与病理性骨折的发病率明显上升^[2]。大多数研究表明,老年男性由于Leydig细胞数目减少,下丘脑-垂体功能改变以及其它疾病的影响,T水平下降与骨形成减少和骨量丢失增加相一致。大于50岁的男性中48%存在T水平低,59%的男性骨盆骨折患者存在T水平低下,而对照组仅18%^[3,4]。可见各种原因性腺功能不全所致的T水平低下是男性骨质疏松的主要病因之一。

2 雄激素与绝经后骨质疏松

人们在研究绝经后妇女体内激素水平变化时,习惯把注意力仅集中于雌孕激素的研究,而很少注意内源性雄激素的作用。正常排卵妇女血浆中有少量但有重要意义的A和T,同样有周期性变化。绝经后,卵巢仍能分泌一定量的A和T,尤其是T的分泌量在绝经早期反而有所增加,但已无周期性。随着卵巢功能减退,年龄增长引起的肾上腺生成雄激素及其前体功能的下降,体内总雄激素水平逐渐降低,绝经后妇女体内绝对雄激素水平仅为青年期的50%^[5]。

研究表明,对于绝经后妇女,雄激素在增进性欲,改善情绪精神心理状态,增加骨密度等方面均有重要作用。

女性大脑中雄激素受体集中在性欲情绪中枢。绝经期妇女性欲减退,易患忧郁症与雄激素水平降低有关。经典的雌/孕激素替代治疗只对于那些阴道干燥的妇女在性方面有所改善,而无阴道干燥症状的妇女却没有什么改善。用经典雌/孕激素替代治疗的同时加用雄激素的研究一致指出,雌激素-雄激素对性主动方面的治疗比雌激素-安慰剂更为有效。同样,对于更年期忧郁症的病人采用双盲对照发现,与单纯雌激素治疗相比,雌激素-雄激素疗法对于健康,情绪,身体及精神心理症状的改善更明显。

雄激素对绝经后妇女骨量维持的作用不可忽视。虽然绝经后妇女体内绝对雄激素水平已降低,但由于雌激素水平下降更明显,雌激素刺激肝合成性激素结合蛋白(SHBG)的能力随之下降,游离T水平相对增高,由此推测,游离雄激素可能在绝经后维持骨代谢中起重要作用。Slemenda研究性激素水平与BMD的关系时发

现,SHBG与BMD负相关,游离T水平与BMD正相关。在绝经前,BMD还与体重有关,肥胖抑制SHBG使游离T水平升高,具生物活性的T有增强骨质的作用^[6]。Mikios S在研究了105名45~69岁妇女硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)与BMD的关系后指出,DHEA-S与腰椎和股骨头的BMD正相关,骨质疏松病人的DHEA-S水平低于正常^[7]。

Raisz比较了单用雌激素治疗与用雌激素-雄激素治疗对骨代谢生化指标的影响发现,两组都能降低骨吸收的生化指标,单用雌激素组骨形成的指标也有所下降,而加用雄激素组所有骨形成指标都上升。这说明雄激素直接促进骨的合成代谢的同时并不破坏雌激素抗骨质吸收的作用^[14]。荷兰Organon公司开发的药物利维爱(7-甲异炔诺酮,Tibolone)是一合成化合物,有弱的雌激素、孕激素和雄激素活性,是目前临床应用唯一有雄激素作用的女性激素替代药物。有研究比较利维爱与传统的雌/孕激素习惯疗法即结合雌激素(倍美力)/安宫黄体酮对骨质丢失的预防,将40名新近绝经的妇女随机分至两组:倍美力组,倍美力0.625毫克/天,3周/4周+安宫黄体酮10毫克/天,10天/4周;利维爱组,利维爱2.5毫克/天,在6个月,12个月,24个月,36个月用DXA测量腰椎和上股骨的BMD。结果表明,两组均可预防骨质丢失,但只有在利维爱组的骨密度显著上升[腰椎增加9.6%,股骨增加3.2%($P<0.01$)],倍美力组只在治疗开始6个月内有暂时性增加。治疗36个月后,两组间骨密度改变出现了显著性差异($P<0.05$)。看来具有雄激素活性的利维爱不仅能防止绝经后骨质丢失,而且可以进一步增加腰椎和髌骨的骨质,对骨质有持续的保护作用。可见雄激素在绝经后妇女维持骨质中起不容忽视的作用。

3 雄激素调节骨重建的可能机制

用体外培养的人成骨细胞研究发现,成骨细胞具有雄激素受体。雄激素能直接刺激成骨

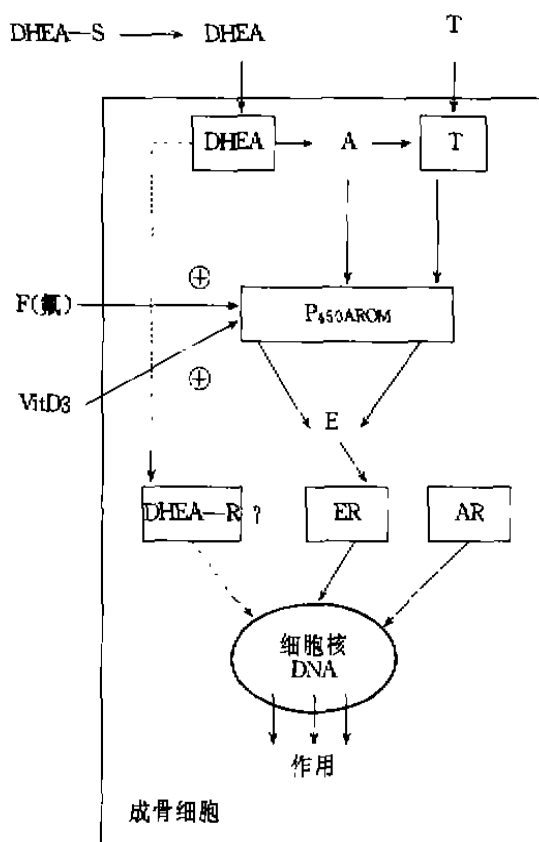
细胞的增生与分化,可能通过增强成骨细胞对生长因子的敏感性而起作用,如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor),胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor)等^[8]。

刚绝经的妇女外周血单核细胞释放大量的IL-1,IL-1能刺激骨吸收,补充雌二醇(E_2)能减少IL-1的释放。在性腺机能低下的男性中同样发现单核细胞释放大量的IL-1,雄激素也能抑制这种释放作用^[9]。提出假设,雄激素可能通过芳香化酶(aromatase)转化为雌激素而对骨代谢起作用。Vanderschueren用雄性大鼠作实验,用一种非甾体类芳香化酶抑制剂(VOR)抑制雄激素转化雌激素,发现骨吸收与骨丢失增加,效果与去除雄激素(ORCH)类似^[10]。男性性腺功能低下者用T替代能使BMD升高,而合用三苯氧胺(雌激素受体拮抗剂)后这种作用减弱^[12]。肥胖妇女患骨质疏松的机率小与体内雌酮水平高,有助于维持骨量有关,而大部分雌酮是在脂肪组织中由雄激素转化而来的^[11]。可见芳香化在维持骨量中起着重要作用。Hajime总结了雄激素对成骨细胞的可能作用机理如图。

4 雄激素在激素替代治疗中的问题与前景

T水平低下是男性骨质疏松的重要病因,证实有性腺功能低下的男性用T替代治疗能很快提高骨量。随着年龄的增长,T水平下降,有些老年人出现健康问题和生活质量下降,补充雄激素至正常生理水平范围将有助于预防疾病和改善健康状况,特别对骨骼和性功能有好处。但雄激素替代可能引起前列腺改变和某些与冠心病危险性增高有关的血液生化改变,对于有前列腺疾病和冠心病者应慎用^[13]。

大多数人同意加用雄激素对于妇女绝经后骨质疏松有更佳疗效。但人们更关注雄激素替代的危险。首先是对血脂的影响,传统雌/孕激素疗法能降低血清总胆固醇和LDL-C水平,升高HDL-C水平,从而降低心血管疾病的发病率。而加用雄激素后HDL-C水平也降低^[14]。



附图 雄激素对成骨细胞的作用机理 ER:雌激素受体,AR:雄激素受体;DHEA-R:脱氢表雄酮受体

HLD-C 的降低是否意味着心血管疾病的危险性将升高? 人们研究有雄激素作用的利维爱对血脂的影响中发现,虽然 HDL-C 有所降低,但甘油三酯的水平也显著降低,甘油三酯是心血管疾病的一个直接危险因素,甘油三酯的这些变化将抵销 HDL-C 的变化,利维爱对血脂的整体影响同样能降低心血管疾病的危险。其次是静脉栓塞的形成,传统认为,无论内源性还是外源性雄激素都有血栓形成作用。传统激素替代疗法使用者的静脉栓塞发生率略高与非激素替代疗法使用者,加用雄激素后是否进一步增加这种危险性,现并无定论。另外与乳癌的关系也有待于进一步研究。有研究表明内源性雄激素水平升高能提高患乳癌的危险性,但也有相反意见认为低雄激素水平同样与乳癌发生正相关^[15]。

具有雄激素活性的利维爱进入市场已 10 年,根据市场调查,安全性方面是让人放心的。另外也有人在老年妇女中试用脱氢表雄酮

(DHEA)替代治疗,在提高 DHEA 和 DHEA-S 的同时,也恢复了 A,T,DHT 水平,而且并不影响血中雌激素水平,与安慰组相比,治疗组有 82% 的妇女在提高 BMD 的同时生活质量明显改善^[14]。可见雄激素应用于绝经后妇女激素替代治疗是有广阔前景的。

参考文献

- 1 Vanderschueren D. The aged male rat as a model for human osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53:342.
- 2 Daniel HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *Urol*, 1997, 157(2):575.
- 3 Ongphiphadhanakul B. Serum T and its relation to BMD and body composition in normal males. *Clin Endocrinol (OXF)*, 1995, 43:727.
- 4 Seeman E. Osteoporosis in men. *Am J Med*, 1993, 95(5A): 22S.
- 5 Zumott B. 24h mean plasma concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:1429.
- 6 Slemenda C. Sex steroids, bone mass, and bone loss. *J Clin Invest*, 1996, 97:14.
- 7 Miklos S. DHEA-S in the diagnosis of osteoporosis. *Acta Biomed Aceneo Parmense*, 1995, 66(3-4):139.
- 8 Haijime Nawata. Aromatase in bone cell. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1995, 53:165.
- 9 Schot L P C. Pathophysiology of bone loss in castrated animals. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1994, 37:461.
- 10 Vanderschueren D. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59(3):179.
- 11 Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63:433.
- 12 Weissberger AJ. Activation of the somatotrophic axis by T in adult males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76:1407.
- 13 Ego Seeman. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med*, 1995, 98:2A.
- 14 Davis S R. Androgens and the postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(8):2759.
- 15 Helzlsouer KJ. Relationship between prediagnostic serum levels of DHEA and DS to the risk of developing premenopausal breast cancer. *Cancer Res*, 1992, 52:1.