

雄激素与男性骨质疏松症

吴莹 陶天遵

男性也有更年期,年龄大约在 40 ~ 55 岁。男性更年期的发生虽然也源于雄激素下降,但与女性有所不同。男性雄激素的分泌始终没有完全停止,只是随着增龄,分泌下降而已。因而,确切的说,男性更年期应称为‘部分雄激素缺乏综合征’(PADAM)。

男性‘部分雄激素缺乏综合征’表现为血管舒缩功能失调,神经心理障碍,体能下降和性功能减退等症状,可以借助于简单的‘自我评定表’予以初步判断。确定诊断要依赖于血中睾酮水平的测定。

睾酮缺乏除引起上述一系列紊乱之外,还引起骨代谢紊乱,使骨吸收过度,骨形成不足,发生骨质疏松症。雄激素缺乏是男性骨质疏松症发病的重要因素,睾酮替代治疗对血中雄激素低下的骨质疏松症患者有重要价值。

1 雄激素与骨代谢

1.1 雄激素受体和雌激素受体的骨表达

雄激素对骨代谢的影响是通过雄激素直接作用于骨内的雄激素受体(AR)来实现的,这是主要的。其次,雄激素在芳香化酶的作用下转变为雌激素后,再作用于骨内的雌激素受体(ER α /ER β)进而影响骨代谢。在软骨细胞生长板、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞,以及其他的骨相关细胞中均有这种受体的表达^[1]。

1.2 雄激素对骨的细胞成分的影响

1.2.1 生长板软骨 雄激素对骨骺软骨细胞的增生与分化有调节作用,直接影响生长板软骨,可使生长板增宽^[2],调节生长板的关闭^[3]。

1.2.2 成骨细胞与骨细胞:雄激素可促进成骨细胞的分化,减少成骨细胞与骨细胞的凋亡^[4]。雄激素的这个作用是通过调节局部的细胞因子来实现的^[5],目前研究较多的细胞因子包括 TGF β 、TGFs 和 IL-6 等。雄激素通过增加 TGF β 、IGFs 和抑制 IL-6 来

发挥抗骨吸收作用^[6]。

1.2.3 破骨细胞:雄激素对破骨细胞的作用可能是通过成骨细胞系统来间接完成的,是否对破骨细胞有直接作用,待研究。离体条件下,雄激素可直接作用于破骨细胞前体及破骨细胞。

1.3 雄激素影响骨代谢的途径

雄激素影响骨代谢有三种途径:①雄激素直接与成骨细胞上的雄激素受体结合;②雄激素在 5- α 还原酶作用下转变为双氢睾酮与雄激素受体结合;③雄激素在芳香化酶作用下转变为雌激素,然后再与雌激素的 α 受体结合^[7]。有研究认为:雌激素受体 β 不参与男性骨骼发育和骨量调节。雄激素芳香化成雌激素对男性骨量的维持起重要作用^[8]。

2 雄激素缺乏与男性骨质疏松

手术切除或化学药物损伤睾丸后可导致男性性激素的急剧下降与骨量丢失^[9],去势 1 a 内腰椎骨密度降低达 5% ~ 10%,以后持续下降,髌骨及桡骨也有明显的骨量丢失。未经治疗的前列腺癌患者已有骨量丢失,去势后骨量的进一步减少使其骨质疏松和骨质疏松性骨折的风险增加^[10]。除骨密度降低外,雄激素缺乏引起的体重下降,肌肉体积与力量减少,也都是增加骨质疏松和骨折风险的重要因素^[11]。性腺功能低下的成年男性骨吸收增加,骨形成也有一定程度的增加^[12],骨密度明显降低,富含松质骨的腰椎部位尤其明显,椎骨及髌骨骨折发生率高^[13]。

明显性腺功能低下者比例较小,大多数老年男性只有轻度的或部分的雄激素缺乏。张英男、陶天遵等人的研究发现:老年人群与青年人群相比,除性激素结合球蛋白(SHBG)升高外,血清总睾酮(TT)、雌二醇(E₂)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、游离睾酮(FT)、生物有效性睾酮(Bio-T)、游离雄激素指数(FAI)、游离雌二醇(FE₂)及生物有效性雌二醇(Bio-E₂)等均呈明显下降。与此相伴随的现象是:老年人群股骨颈、Ward 三角、大转子区的骨密度显著降

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学第二临床医学院骨科

通讯作者:吴莹,Email: wuying11321@yahoo.com.cn

低^[14]。40岁以后睾酮的分泌开始减少,睾酮减少,无论在生长期还是老年期均引起骨宽度、体积和骨密度的减少,骨转换增加,骨形成减少,最终导致骨质疏松。60岁以上男性的血游离睾酮水平与发生髌部骨折的关系密切。在老年男性髌部骨折病人中59%有睾酮分泌减少和性腺功能低下,而对照组发现腰椎骨密度呈进行性减退,并伴随骨吸收增强^[8]。

除增龄引起的生理性雄激素减少外,睾丸切除或使用非类固醇抗雄激素类药物造成雄激素减少者,其骨密度均下降。Harry观察了26名前列腺癌患者睾丸切除后的骨密度变化,结果发现术后两年BMD下降6.5%~10%,术后3~8a BMD平均每年下降1.3%~2.5%^[15]。

张英男、陶天遵等人的研究还发现,在老年人群中,骨量正常、骨量减少与骨质疏松三组中,DHEAS、TT、FT、E₂、FE₂、Bio-T均无显著变化,而FAI与Bio-T则出现明显下降趋势。作者认为在老年男性骨质疏松患者的血中雄激素检测中,Bio-T的改变比TT和FT的改变更重要,也更有价值,建议作为重要的检测指标。

多项动物试验的研究结果也表明,切除睾丸的雄性大鼠体内雄激素水平下降,骨吸收增加,骨小梁数目减少,骨皮质变薄^[16]。

通常认为,雄激素在男性峰值骨量形成和骨量维持方面起主导作用。但近几年的研究发现,雌激素在男性骨代谢中的作用也许更重要。男性骨量丢失和骨密度变化与雌激素的关系比与睾酮的关系更密切^[17]。在正常老年男性中,睾酮降低骨保护素的作用,雌激素则反之^[18]。

Pietschmann报告了31例原发性男性骨质疏松症,观察到这些患者骨吸收指标(血浆I型胶原羧基端肽,尿脱氧吡啶啉)升高;伴有血浆雌二醇、游离雄激素指数、性激素结合球蛋白下降^[19]。

老年男性体内雌激素缺乏对骨质疏松的形成也有重要作用,有些学者甚至认为起主导作用^[20]。体内芳香化酶缺陷的男性,虽然T水平正常,但E₂水平低下,并往往伴有严重的骨质疏松症^[21]。

除雄激素外,雌激素对男性的骨转换及骨量丢失和引发骨质疏松的重要影响不容忽视^[22],男性骨质疏松与Bio-E₂的降低有关^[23,24]。雄激素水平明显低下的患者经芳香化形成的雌激素也减少,故男性性功能低下,可能是雄激素与雌激素共同缺乏的结果。

3 睾酮替代治疗(TST)与男性骨质疏松

老年男性骨质疏松症多为低转换型,在药物治疗方面应侧重于应用促进骨形成的药物;若为高转换型,则应使用抗骨吸收药物。

雄激素替代疗法仅适用于因雄激素缺乏所致的男性骨质疏松患者,性腺功能正常者,不应该使用雄激素治疗。是否使用雄激素应依据血中睾酮测定的水平。参考数值如下:总睾酮(TT): ≤ 10 nmol/L;游离睾酮(FT): ≤ 2.1 nmol/L;生物可利用睾酮: ≤ 3.5 nmol/L。

睾酮补充治疗可改善骨质疏松。Tenover教授对血睾酮浓度低于12 nmol/L的老年男性患者使用雄激素,使腰椎骨密度增加8%,髌骨骨密度增加3%,肌肉量增加4 kg,总胆固醇水平下降12%,低密度脂蛋白降低13%,高密度脂蛋白无变化。

TST在骨骼、身体组成,肌肉力量和精力、精神、心理、性功能和脂质代谢等方面都具有有利影响。

TST的安全性主要表现在对肝脏毒性和对前列腺的影响,并与选择的药物有关。其他副作用包括对心血管疾病的影响,水潴留、红细胞增多、血浆纤维蛋白溶酶增加等。患前列腺增生者应慎用雄激素,患前列腺癌、睡眠呼吸暂停综合征、红细胞增多症者,禁忌使用雄激素。

有些学者使用雌激素受体调节剂——雷诺昔芬治疗男性骨质疏松症,结果显示,BMD显著升高^[25],有待进一步证实。

男性骨质疏松症应给予重视,雄激素缺乏或雄激素-雌激素的共同缺乏是重要的发病因素。应作血中睾酮水平测定。对于伴有睾酮低下者,雄激素补充疗法有使用价值,可改善骨质疏松。

【参考文献】

- [1] Van der Eerder BC, Van Til NP, Brinkmann AO, et al. Gender differences in expression of androgen receptor in tibial growth plate ana metaphyseal bone of the rat. Bone, 2002, 30: 891-896.
- [2] Ren SG, Malozowski S, Sanchez P, et al. Direct administration of testosterone increases rat tibial epiphyseal growth plate width. Acta Endocrinol (Copenh), 1989, 121: 401-405.
- [3] Schwartz Z, Nasatzky E, Ornoy A, et al. Gender-specific, maturation-dependent effects of testosterone on chondrocytes in culture. Endocrinology, 1994, 134: 1640-1647.
- [4] Kousteni S, Chen JR, Bellido T, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. Science, 2002, 298: 843-846.
- [5] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, et al. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev, 2002,

- 23 279-302.
- [6] Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen.
- [7] Vanderschaeren D, Herck E, Coster R, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59 :179-183.
- [8] 吴丽萍, 陶天遵. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23 (2) :114-116.
- [9] Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology*, 2002, 60 :79-85.
- [10] Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, et al. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer*, 2001, 91 : 2238-2245.
- [11] Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 :599-603.
- [12] Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt AM, et al. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol*.
- [13] Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39 :766-771.
- [14] 张英男, 陶天遵, 高萍, 等. 老年男性原发性骨质疏松症患者血清性激素的变化. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 11 (2) :199-201.
- [15] Harry WD. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001, 58 (suppl 2A) :101-107.
- [16] Liesbeth V, Antwan GH, Ederveen RGE, et al. Testosterone Prevents Orchiectomy-Induced Bone loss in Estrogen Receptor- α Knockout Mice. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2001, 285 : 70-76.
- [17] Falahati NA, Kigges BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*, 2000, 106 :1553-1560.
- [18] Khosla S, Aekonsong EJ, Dunstan CR, et al. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (4) :1550-1554.
- [19] Pietschmann P, Kudlacek S, Grier J, et al. Bone turnover marker S and Sex hormones. In men with idiopathic osteoporosis. *Eur. J Clin Invest*, 2001, 31 (5) :444-451.
- [20] Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69 (4) :189-192.
- [21] Murrata Y, Robeertson KM, Jones MEE, et al. Effect of estrogen deficiency in the male the ArKO mouse model. *Molecular and cellular Endocrinology*, 2002, 193 :7-12.
- [22] Riggs BL, Khosla S and Melton III J. Sex steroid and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*, 2002, 23 : 279-302.
- [23] Van Den Beld AW, De Jong FH, Gribbee DE, et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 :3276-3282.
- [24] Szulc P, Munoz F, Claustart B, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 85 :192-199.
- [25] Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and Serum Sex Steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 (11) :2118-2125.

(收稿日期:2005-12-01)