

雄激素与男性骨质疏松症

周劲梅 于明香 综述 陈统一 审阅

男性体内雄激素水平随年龄的增长而下降。研究证实男性骨质疏松组雄激素明显低于非骨质疏松组。雄激素替代治疗可以增加骨形成、减少骨吸收,同时也带来一些存在争议的副作用。

1 男性体内雄激素的变化规律

男性体内睾酮水平呈规律性变化,在胚胎12~18周出现第一个增高期,出生二个月出现第二个增高期,青春期再次增高,在20~30岁达到最大分泌水平,60岁以上的男性约20%存在雄激素缺乏,80岁以上的男性约30%存在雄激素缺乏。睾酮呈脉冲式分泌,早晨6~8点最高、夜间20~22点最低,而老年男子的睾酮分泌节律丧失,无早晨分泌高峰的出现。引起睾酮分泌减少的原因可能是老年男子睾丸的血流量减少,赖迪细胞的最大分泌能力下降或细胞数目减少。

2 雄激素对骨的生理作用特点

雄激素对骨的生理作用表现为:青春期,雄激素在男性骨骼的成熟过程中起重要作用,它促进骨骼生长、骨矿物质的沉积;成年后,雄激素通过促进骨形成和抑制骨吸收,并与其他骨代谢调节激素共同维持骨量和调节骨代谢,在男性骨稳态的维持中发挥重要作用^[1]。在骨细胞上有雄激素和雌激素受体,雄激素在成骨细胞和骨细胞上占优势,性激素的活性受骨中各种酶的影响^[2]。雄激素作用于骨可能有3种方式:①雄激素直接与成骨细胞上的雄激素受体结合,刺激成骨细胞增生、分化;②雄激素在5- α 还原酶作用下变成双氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)后与雄激素受体结合,体外实验证明,DHT是人类骨细胞中最强的雄激素受体结合配基;③雄激素经芳香化转变为雌激素,然后与雌激素 α 受体结合^[3]。雌激素 β 受体不参与男性骨骼发育与骨量调

节^[4]。总之,雄激素通过增加成骨细胞分化而调节骨基质、骨结构和骨矿化。雄激素也能调节破骨细胞活性^[2],Mizuno等^[5]研究发现,破骨细胞也存在雄激素受体,但破骨细胞上雄激素受体的作用机制有待于进一步研究。在调节男性骨吸收中,雌激素可能是优势激素^[1]。

3 老年男性骨质疏松症

老年男性骨质疏松症是近年来才逐渐认识到的一个严重公共健康问题。随着老龄化社会的到来,男性骨质疏松症的发病率逐渐增加。有报道说50岁以上男性骨质疏松患病率约为19%^[6]。骨质疏松性骨折的数量也随年龄增长而增加,60岁男性外伤骨折的风险为25%,大约1/3髌骨骨折发生于男性^[7]。这些骨折增加死亡率,引起健康预算的超支。老年男性骨质疏松症的发病因素有几个方面:激素(性激素分泌减少、维生素D缺乏),生活方式(慢性酗酒、吸烟、缺乏运动),某些疾病(如风湿性关节炎)和某些药物(如糖皮质激素、雄激素拮抗剂)等,其中睾酮水平低下是重要原因之一。雄激素不仅在获得峰值骨量和维持骨量中起重要作用,而且与年龄相关的骨丢失有密切联系^[8],髌部小梁骨骨密度在30岁前达峰值,而皮质骨骨密度在40岁左右达峰值,70岁以后骨丢失加速,80岁以后骨密度较峰值骨密度减少了16%~20%,60岁以上的老年男性血中骨形成标志物是稳定的,而骨吸收标志物尿脱氧吡啶啉却增加^[9]。

4 雄激素与男性骨质疏松症

4.1 导致男性骨质疏松症的病因很多,低睾酮是一个重要因素。动物实验证实,大鼠去睾后因雄激素不足,蛋白合成减少,骨胶原合成减少,导致骨质疏松,雄激素去势疗法治疗前列腺癌增加了骨质疏松的风险,这说明雄激素在维持骨量方面有重要作用。D'Amore等^[10]研究了62位45~75岁男性原发性骨质疏松症患者,对其进行骨密度分析和性激素测定,提示睾酮和骨质疏松关系密切,部分睾酮替代治疗

作者单位:200032 上海复旦大学附属中山医院

通讯作者:周劲梅(现在江苏省盐城市慈航医院内科),Email:

jimiye_2005@163.com

能升高骨密度。Vanderschueren 等^[11]在成年雄性大鼠模型中,由芳香化酶抑制剂引起的雌激素减少对骨的影响研究中,芳香化酶抑制剂“vorozole”组和对照组比较, vorozole 增加血浆睾酮、减少血浆雌二醇,也减少血浆胰岛素样生长因子,可引起成年雄性大鼠模型中轴骨和周边网状骨骨小梁丢失;用芳香化酶抑制剂治疗的鼠骨密度是降低的,给予雌激素治疗能防止用“vorozole”治疗鼠的骨小梁丢失。该研究发现,雄激素的芳香化作用对成年雄性鼠骨密度的获得是必须的。在性腺功能低下的男性中,骨丢失仍被归于雄激素和雌激素缺乏。低 1,25 双羟基维生素 D3 浓度、钙吸收不良和降钙素的降低可通过睾酮替代被纠正,而且睾酮替代也能降低骨吸收和刺激骨矿化^[12]。Szulc 等^[13]在 MINOS 研究中,从 1040 名存在部分雄激素缺乏的老年男性中筛选出 792 名 50~80 岁骨质疏松者,行生物化学标记物测定和 3 个部位骨密度测定,结果部分雄激素缺乏的老年男性有较高的骨吸收、低肌力、动态和静态平衡受损、跌倒风险增加、有低的游离睾酮浓度和低的骨密度。这样增加了骨质疏松性骨折的风险。

4.2 长期以来雄激素被认为在男性是优势性激素,在男性骨量维持中起重要作用。近年来的研究还提示男性骨质疏松不仅与雄激素减少相关,也与其雌激素减少相关;英国 Pietschmann 等^[14]通过对 31 例原发性骨质疏松症患者和 35 例健康男性对照发现,骨质疏松组男性血浆 I 型胶原羧基端肽、尿脱氧吡啶啉升高,血浆雌二醇、游离雄激素指数、性激素结合球蛋白、骨涎蛋白下降,而骨质疏松组和对照组骨形成指标没有差别,结论:男性原发性骨质疏松症患者骨吸收大于骨形成,骨吸收可能由于生物可利用睾酮降低和血浆雌二醇水平降低引起。有临床试验观察表明,雌激素可能在男性骨代谢中占重要的优势作用。睾酮成为外周芳香化为雌激素的底物^[15]。在人工诱导性腺功能低下和芳香化抑制后,雌二醇和雄激素在预防骨吸收增加方面相互联系。最近的研究发现,成人男性雌激素和生物可利用雌激素与骨密度和骨丢失率的联系比与睾酮联系更为密切。这证明雌激素在调节骨吸收上起优势作用,并且估计雌激素在骨吸收方面占性激素总效应的 2/3 或更多,而雄激素最多占 1/3 的效应^[16]。在成人男性,雌激素和睾酮抑制破骨细胞生长和活性,抑制骨髓基质细胞和成骨细胞产生再吸收细胞因子、白细胞介素 6。这样可以解释男性雌激素对骨吸收、骨密度、骨丢失率方面的影响相对睾酮来说更为重要^[17]。

在大量回归模型中,17 β -雌二醇是骨密度最强的决定因素,游离睾酮浓度决定骨形成标记物的变化,而 17 β -雌二醇和睾酮决定骨吸收标记物的变化。男性雌激素 α 受体基因突变,导致雌激素 α 受体抵抗,编码芳香化酶的 CYP 19 基因常染色体隐性突变,导致合成雌激素失败。在男性,大约 20% 雌激素直接由睾丸分泌,大约 80% 来自睾酮和雄烯二酮的芳香化。对成人,雌激素通过对骨重建和骨转换的调节而维持恒定的骨量^[18]。正常老年男性中睾酮可降低护骨素,而雌激素则升高护骨素,这可能是睾酮抑制骨吸收的作用弱于雌激素的原因^[19]。

5 雄激素与男性骨质疏松症的治疗

5.1 首先应当改变酗酒、吸烟、不运动等不健康的生活方式;关于睾酮替代治疗,文献报道长期睾酮替代治疗的患者脊柱骨密度增加大于 25%,且多在治疗的前几年中提高。而在性腺功能正常的有脊柱骨折的男性中,用睾酮替代治疗 6 个月后,脊柱骨密度增加 5%。虽然睾酮对骨有益,但对有前列腺和心血管危险因子的骨质疏松患者可能有副作用^[12]。睾酮替代的作用:净肉量增加,脂肪量下降,体力、性功能、心境提高或无变化,认知能力的提高,腰椎骨密度增加等,副作用:对有冠心病的男性,可诱发冠脉缺血,血细胞比容和前列腺特异抗原增加。睾酮替代治疗和前列腺癌的关系未被确定^[20]。基于以上结果,睾酮替代治疗被用于睾酮轻度减低同时患有性腺功能低下症状的男性骨质疏松症患者^[21]。有报道认为一定量的睾酮替代治疗是有效的。这种治疗应当维持血浆游离睾酮于生理水平,并包括维持其代谢产物双氢睾酮和雌二醇于生理水平。男性睾酮替代治疗,在第一年每隔 3 个月监测睾酮,以后,如果血浆睾酮稳定,每隔 1 年监测 1 次。目前睾酮替代治疗国际上未形成共识。

5.2 单凭雄激素并不能维持健康男性的正常骨量,雌激素与成骨细胞上特异性 α 受体结合对调节骨量发挥主要作用。Romagnoli 等^[22]由雌激素缺乏导致男性骨丢失的,可选用低剂量的雌二醇或选择性雄激素受体调节剂治疗。在性腺功能低下的老鼠,雌激素恢复骨量的作用优于雄激素。然而,对睾丸功能正常的男性骨质疏松者,雌激素治疗引起的女性化副作用不被接受,在这种情况下,无雄激素禁忌的患者在严密的医学监测下,雄激素治疗可能被接受。雄激素受体调节剂是新型的合成的无毒性的雄激素类似物,动物实验证实可用于同时患前列腺疾病者。

雷洛昔芬,一种雌激素受体调节剂,在骨组织上发挥雌激素样作用,而不引起女性化副作用。国外文献报道,用雷洛昔芬治疗50名平均年龄69.1岁的男性患者,治疗6个月后骨转换标记物没有改变,但尿中骨吸收标记物发生变化;在雷洛昔芬组,尿中骨吸收标记物显示与血浆基础雌二醇水平有肯定的联系,而对照组与血浆基础雌二醇水平不相关,这种联系是,血浆基础雌二醇水平低于30 pg/ml,用雷洛昔芬治疗尿中骨吸收标记物减少,显示雷洛昔芬对性腺功能低下和低雌激素水平的男性是有益的^[23]。在不远的将来,男性骨质疏松症者皮下注射甲状旁腺素(1-34)或teriparatide是可能的,也将是一个重要的新的合成代谢治疗方法^[24]。基于目前的研究,雄激素或雌激素替代可引起其他器官、组织的不良反应,是否可以通过提高芳香化酶的活性,提高睾酮(T)转化为雌二醇(E₂)的转换率,即E₂/T比值,治疗男性骨质疏松,目前还没有报道。

最近几年,男性骨质疏松症逐渐受到重视,关于雄激素、雌激素在骨形成和骨吸收中发挥的作用存在争议:在骨形成和骨量的维持上雄激素可能占优势,而在骨吸收上雌激素可能占优势。临床治疗骨质疏松症的主要目的是预防和减少骨量继续丢失,降低骨折危险性,提高患者生存质量。但目前还没有理想的和特别有效的治疗药物。目前雄激素减少导致骨质疏松的机理尚不完全清楚,用性激素替代治疗老年男性骨质疏松症还不成熟,仅仅是文献报道,国际上未形成共识。理想的治疗方案有待进一步探索。

【参 考 文 献】

[1] Kung AW. Androgen and bone mass in men. *Asian J Androl* 2003, 5 :148-154.

[2] Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*, 2002, 77(Suppl 4) :s34-s41.

[3] Vanderschueren 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.

[4] Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, et al. Androgen and bone. *Endocr Rev* 2004, 25 :389-425.

[5] Mizuno Y, Hosoi T, Inoue S, et al. Immunocytochemical identification of androgen receptor in mouse osteoclast-like multinucleated cells. *Calcif Tissue Int*, 1994, 54 :325-326.

[6] Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema. A New experimental model of cerebral

embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke*, 1986, 8 :1-8.

- [7] Resch H, Gollob E, Kudlacek S, et al. Osteoporosis in the man. *Wien Med Wochenschr*, 2001, 151(18-20) :457-463.
- [8] 金嘉琳. 睾酮与男性骨质疏松. *中华男科学*, 2002, 8 :145-147.
- [9] Szulc P, Delmas PD. Osteoporosis in the aged male. *Presse Med*, 2002, 23 :1760-1769.
- [10] D'Amore M, Bottalico C, D'Amore S, et al. Sex hormones and male osteoporosis. A physiologic prospective for prevention and therapy. *Minerva Med* 2000, 91 :283-289.
- [11] Vanderschueren D, Boonen S, Ederveen AG, et al. Skeletal effects of estrogen deficiency as induced by an aromatase inhibitor in an aged male rat model. *Bone* 2000, 27 :611-617.
- [12] Francis RM. Androgen replacement in aging men. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69 :235-238.
- [13] Szulc P, Claustrat B, Marchand F, et al. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 :5240-5247.
- [14] Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31 :444-451.
- [15] Gennari H, Merlotti D, Martini G, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 :5327-5333.
- [16] Falahati NA, Riggs 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.
- [17] Szulc P, Munoz F, Claustrat B, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86 :192-199.
- [18] Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, 13(Suppl) :1439-1455.
- [19] Khosla S, Atkinson 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 :1550-1554.
- [20] Schulman C, Lunenfeld B. The ageing male. *World J Urol* 2002, 20 :4-10.
- [21] Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51 :101-115.
- [22] Romagnoli E, Paglia F, Dionisi S, et al. Male osteoporosis: current treatments and future options. *Clin Ter* 2003, 154 :49-53.
- [23] Alexandre C. Androgens and bone metabolism. *Joint Bone Spine*, 2005, 72 :202-206.
- [24] Ebeling PR. Idiopathic or hypogonadal osteoporosis in men: current and future treatment options. *Treat Endocrinol* 2004, 3 :381-391.

(收稿日期:2005-11-17)