

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

雄激素与阿尔茨海默病的研究进展

庞晓娜, 胡 予

(复旦大学附属中山医院老年科, 上海 200032)

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是以进行性记忆力减退、认知功能障碍、人格改变等为特征的神经系统退行性疾病。在基础及临床调查中发现, AD 患者的血清睾酮水平较正常老年男性显著降低, 从而引起人们对雄激素与 AD 关系的研究。本文结合国内外近几年研究, 就雄激素与阿尔茨海默病的关系以及相关的作用通路和作用机制进行阐述。

【关键词】 雄激素; 阿尔茨海默病; 机制

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00064

Androgen and Alzheimer's disease

PANG Xiaona, HU Yu

(Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurological disease that is the leading cause of dementia, characterized by gradual decline of memory, cognitive dysfunction and personality disorder. Epidemiological studies and animal studies have found that low circulating levels of androgen is a risk factor for AD. In this paper, we reviewed the relationship between androgen and AD and the related mechanism.

【Key words】 androgen; Alzheimer's disease; mechanism

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种年龄相关的神经元变性疾病, 为痴呆的主要病因。德国神经病学家兼神经病理学家 Alois Alzheimer 在 1907 年首先描述并命名, 其主要临床表现为语言能力、认知能力和记忆力缓慢下降, 人格发生改变等。AD 特征性的病理改变: 脑特定区域的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积, 进而形成老年斑(senile plaques, SPs); tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠绕; 炎症反应相关的神经胶质激活; 突触和神经元的丢失^[1-3]。

1 雄激素的存在形式及减退

睾酮(total testosterone, TT)在血液中以三种形式存在, 2%为游离睾酮(free testosterone, FT), 具有生物活性; 54%与血清白蛋白较弱地结合, 也具有生物有效性; 而余下的 44%的睾酮与性激素结合蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)紧密地结合, 几乎没有生物活性。白蛋白结合睾酮和 FT 合称为生物可利用睾酮(bioavailable testosterone, BT)。

尽管男性没有类似绝经的标志性事件, 但也有

类似女性更年期的阶段, 称为男性更年期综合征。男性更年期综合征是中老年男性生命过程中的特定时期所出现的一种临床征候群, 可伴有或无血清睾酮水平减低, 反映了包括大脑在内的雄激素敏感组织的机能障碍和对疾病的易感性^[4]。男性从 40 岁开始睾酮水平下降, 每年 TT 下降约 0.2%~1.0%, BT 下降 2%~3%, 同时受体质量指数(body mass index, BMI)、腰围、吸烟、酗酒、健康状况、运动强度等因素影响^[5]。尽管男性都经历年龄相关的睾酮下降, 但睾酮下降的程度和相应的临床症状因人而异。

2 雄激素与 AD 关系的流行病学及临床研究

2.1 雄激素与 AD 的关系

睾酮水平的降低是引起疾病的原因还是仅仅是疾病的一个结果? 有研究提示, 睾酮下降可能作为 AD 的危险因素, 发生在 AD 之前或 AD 的早期。巴尔的摩老龄纵向前瞻性研究中(Baltimore Longitudinal Study on Aging, BLSA)将 AD 的诊断与血睾酮水平的变化进行比较, 对于首次临床诊断正常的男性调查对象随访 4~37 年(平均 19 年), 最终研究结果

显示,患AD的调查对象FT水平下降,而且其下降先于AD诊断5~10年^[6],表明雄激素下降发生在AD的临床症状之前。Rosario等^[7]尸检发现,在50~97岁的男性中脑组织的睾酮水平随年龄下降,AD患者下降的程度显著高于正常人。轻度神经病理改变的患者脑组织中睾酮水平低于AD最早期的患者,说明睾酮下降发生在病理改变之前,并且可能促进病程的进展,年龄相关的雄激素下降是AD的危险因素^[7]。

Hogervorst等^[8]的队列研究表明,AD患者血FT水平低于年龄匹配的对照组。随年龄增长,FT下降,SHBG升高。低FT是AD的独立危险因素。Paoletti等^[9]分别对男性、女性的AD病例组和对照组进行研究,发现男性、女性病例组TT、硫酸脱氢表雄酮与对照组均无明显差异;较之对照组,病例组的SHBG升高、游离睾酮指数降低。国内有前瞻性研究发现,血清BT水平与AD发病风险成反比^[10]。此外,SHBG水平的增高与AD发病风险增加有关^[11]。

2.2 雄激素与AD关系的影响因素

雄激素与AD发病风险的关系受许多因素的影响,其中之一是ApoE ϵ 4基因(apolipoprotein ϵ 4)。Hogervorst等^[12]对ApoE ϵ 4和血清睾酮在AD患者和正常人中的水平进行评估,发现低血清睾酮、ApoE ϵ 4和睾酮的相互作用均影响AD的发生,携带ApoE ϵ 4基因的患者睾酮水平较不携带者降低更明显。低睾酮可能是一个可修饰的危险因素,与ApoE ϵ 4基因携带相关^[12]。国内研究也发现,携带ApoE ϵ 4基因型的AD患者血清睾酮水平明显低于对照组,ApoE4等位基因可能是中国散发性AD发生的危险因素^[13]。最近研究发现,在中老年男性中,睾酮和ApoE ϵ 4相互作用共同影响海马体积^[14]。

3 雄激素与AD发生发展中相关的机制

雄激素在AD发生发展中发挥作用主要通过以下三种途径:(1)雄激素受体(androgen receptor, AR)通路。在下丘脑、海马、颞叶皮质中均存在AR,在5 α 还原酶的作用下睾酮可转变为有生物效能的雄激素——双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)。睾酮和DHT均可激活并结合AR,发挥作用。(2)雌激素受体(estrogen receptor, ER)通路。睾酮作为一种激素原,在芳香化酶的作用下转变为17 β 雌二醇,后者与ER结合,间接影响AD的发生发展。(3)促性腺激素通路。雄激素是下丘脑-垂体-性腺轴中的重要激素之一,雄激素水平的下降通过负反馈调节引

起该轴中其他激素水平的变化。由此引起的黄体生成素和卵泡刺激素下降可能与AD相关。雄激素在AD发生发展中可能的作用机制如下。

3.1 调节A β 的聚集

关于雄激素与A β 的关系最早来自前列腺癌患者抗雄激素治疗的研究。对抗雄激素治疗的前列腺癌患者随访发现,在轻度神经病理改变的男性AD患者中,血清中睾酮、E2大幅度降低,而A β 水平显著升高,脑组织内A β 与睾酮水平成反比^[15]。

如前面提及,雄激素可以通过直接的AR通路或者间接的ER通路调节A β 水平。睾酮主要通过减少A β 的产生和增加A β 的清除两方面降低A β 水平。A β 前体(amyloidprecursor protein, APP)主要有两个相互竞争的裂解途径:在 β 位APP裂解酶和 γ -分泌酶的作用下转化为A β ;另一条为不产生淀粉样变通路,通过 α -分泌酶,阻止A β 的产生。睾酮可调节原代大脑皮质神经元内的APP,增加非淀粉样变的APP片段(sAPP α)的分泌,从而减少A β 的产生。早老素是 γ -分泌酶复合体的主要组成部分,去势雄性小鼠补充雄激素后早老素1、2水平均升高^[16,17],雄激素可能通过上调早老素,增加 γ -分泌酶的数量或者活性,进而减少A β 的产生。脑啡肽酶(neprilysin, NEP)是A β 的分解酶,雄激素下降会导致NEP水平降低以及A β 水平升高,DHT替代治疗可恢复NEP和A β 水平,故NEP在雄激素调节A β 中发挥一定作用^[18]。雄激素还可能通过调节甲状腺素运载蛋白的水平,影响A β 的清除^[19]。

3.2 降低tau磷酸化

细胞骨架蛋白tau过度磷酸化,形成神经纤维网线和神经纤维结是AD特征性神经病理改变之一。Tau蛋白的磷酸化过程受多种激酶的调控,睾酮可降低其中的一种激酶——糖原合成激酶-3b(glycogen synthase kinase-3b)的活性,从而降低tau过度磷酸化,减少神经纤维缠绕。睾酮不仅影响tau磷酸化过程,还可调节tau的清除。睾酮可阻断caspase-3介导和钙蛋白酶介导的tau清除过程,阻止17ku的tau片段形成,此片段的形成过程先于神经纤维缠绕的形成^[20]。A β 聚集可导致tau过度磷酸化,睾酮可能间接影响A β 水平来降低tau磷酸化。去势的三重转基因阿尔茨海默病雄性小鼠(3xTg-AD小鼠)给予睾酮、E2替代治疗组的tau磷酸化水平低于空白对照组,而DHT替代治疗组无明显差异,说明睾酮主要通过雌激素通路降低tau磷酸化水平^[21]。

3.3 减少氧化性应激

最早关于氧化性应激在 AD 中的作用的报道是发现 AD 的脑组织中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性增高,而这种酶具有抗氧化性应激作用,研究者认为这种酶活性的增高是对 AD 脑内过氧化作用所作出的反应。在轻度认知功能受损的患者中发现较高水平的氧化性应激标志物,认为氧化性应激可能是 AD 最早期的病理改变之一^[22]。

在体外培养下,睾酮可增强细胞的抗氧化防御功能,保护小脑颗粒细胞,减少氧化性应激所致的凋亡的发生。这种对抗氧化性应激的保护作用可被雄激素受体拮抗剂所抑制,提示睾酮通过雄激素受体介导发挥抗氧化性应激作用^[23]。睾酮与雄激素受体结合后,通过上调超氧化物歧化酶、过氧化氢酶这两种抗氧化酶发挥抗氧化作用,大鼠给予雄激素后,小脑中的这两种酶明显升高^[23]。

3.4 调节有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路

有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated protein kinase, MAPK/ERK) 是与凋亡相关的级联反应信号通路,这一级联反应包括一系列顺序激酶以及与调节细胞生命活性相关的下游靶点。

在体外培养的海马回神经细胞,给以生理水平的睾酮和 DHT 后,可以迅速、短暂地激活 MAPK/ERK 信号通路^[24]。在 ERK 下游区,雄激素激活 90 ku 的核糖体 S6 激酶,接着使促凋亡蛋白 Bad 磷酸化^[24]。Bad 磷酸化导致 Bad 失活,从而使细胞凋亡的平衡向增加细胞活性的方向倾斜^[24]。AR 的拮抗剂可抑制雄激素对 MAPK/ERK 的激活,说明 AR 参与了雄激素对抑制凋亡的信号通路的激活^[24]。

3.5 增加神经生长因子的表达

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是一个神经营养蛋白家族,通过与相应的受体结合发挥作用。受体包括酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase, TPK) A、TPK B 和 TPK C 以及低亲和力的 p75NTR 受体。

睾酮促进轴突的再生和神经元形态恢复,减少神经凋亡,还可增加 NGF 和芳香化酶在脑组织内的表达,发挥神经保护作用^[25]。最近有研究表明,NGF 和 TPK A 可能在雄激素丧失时对某些器官的退化起调节作用^[26]。

3.6 抑制炎症反应

慢性炎症是促成 AD 发生的重要神经变性过

程。AD 脑组织中细胞因子等炎性分子上调,老年斑内部及其附近发现有活性的星形胶质细胞和小胶质细胞。睾酮可减弱去势大鼠脑损伤后反应性的神经胶质增生,抑制星形胶质细胞的增殖和迁移^[27]。睾酮通过可抑制炎症反应,减缓 AD 的病理进展,发挥保护作用。

4 雄激素替代治疗

关于雄激素治疗效果在临床上评价不一。有小样本的探索性研究表明,9 个月的雄激素替代治疗可改善轻中度 AD 患者认知能力和视觉空间能力^[28];另有随机空白对照研究发现,雄激素可以选择性的改善某些认知功能,如空间记忆、构建能力、语言记忆^[29];然而有研究显示,AD 男性患者经雄激素替代治疗后,生活质量有所提高,但认知能力没有明显改善^[30]。这些研究结论的差异可能与认知能力的界定范围、治疗的方式和时间、研究对象的年龄和其他特征等因素有关。此外,雄激素替代治疗存在以下风险:增加前列腺癌和肝脏肿瘤发病风险、加重前列腺肥大症状、具有肝脏毒性、加重睡眠呼吸暂停综合征以及充血性心力衰竭等。雄激素替代治疗尚无明确的指征和具体的剂量参考。

在衰老过程中出现的内分泌改变和认知功能之间存在一定的关系,雄激素可通过多种机制影响男性的认知功能,对 AD 的发病起到保护作用,但相关研究仍存在许多不一致的地方,尚需要大样本、更深入的研究,以进一步探讨雄激素在 AD 中的作用,为 AD 等神经退变性疾病的防治提供新的方法。

【参考文献】

- [1] Braak H, Braak E. Alzheimer's disease: striatal amyloid deposits and neurofibrillary changes[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1990, 49(3): 215-224.
- [2] Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2000, 21(3): 383-421.
- [3] Laferla FM, Oddo S. Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction[J]. Trends Mol Med, 2005, 11(4): 170-176.
- [4] 郭应禄, 李宏军. 男性更年期综合征[J]. 中华男科学, 2004, 10(8): 4.
- [5] Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, et al. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease[J]. Front Neuroendocrinol, 2009, 30(2): 239-258.
- [6] Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men[J]. Neurology, 2004, 62(2): 188-193.

- [7] Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, *et al.* Age-related testosterone depletion and the development of Alzheimer disease[J]. JAMA, 2004, 292(12): 1431-1432.
- [8] Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, *et al.* Low free testosterone is an independent risk factor for Alzheimer's disease[J]. Exp Gerontol, 2004, 39(11-12): 1633-1639.
- [9] Paoletti AM, Congia S, Lello S, *et al.* Low androgenization index in elderly women and elderly men with Alzheimer's disease[J]. Neurology, 2004, 62(2): 301-303.
- [10] Chu LW, Tam S, Wong RL, *et al.* Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(4): 1335-1345.
- [11] Muller M, Schupf N, Manly JJ, *et al.* Sex hormone binding globulin and incident Alzheimer's disease in elderly men and women[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(10): 1758-1765.
- [12] Hogervorst E, Lehmann DJ, Warden DR, *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 and testosterone interact in the risk of Alzheimer's disease in men[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2002, 17(10): 938-940.
- [13] 王磊, 高懿娴, 牛俊英, 等. Alzheimer 病患者性激素水平测定与 ApoE 基因分型研究[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2008, 44(3): 302-305.
- [14] Panizzon MS, Hauger R, Dale AM, *et al.* Testosterone modifies the effect of APOE genotype on hippocampal volume in middle-aged men[J]. Neurology, 2010, 75(10): 874-880.
- [15] Rosario ER, Chang L, Head EH, *et al.* Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(4): 604-613.
- [16] Ghosh S, Thakur MK. PS1 expression is downregulated by gonadal steroids in adult mouse brain[J]. Neurochem Res, 2008, 33(3): 365-369.
- [17] Ghosh S, Thakur MK. PS2 protein expression is upregulated by sex steroids in the cerebral cortex of aging mice[J]. Neurochem Int, 2008, 52(3): 363-367.
- [18] Yao M, Nguyen TV, Rosario ER, *et al.* Androgens regulate neprilysin expression: role in reducing beta-amyloid levels[J]. J Neurochem, 2008, 105(6): 2477-2488.
- [19] Quintela T, Alves CH, Gonçalves I, *et al.* 5 Alpha-dihydrotestosterone up-regulates transthyretin levels in mice and rat choroid plexus *via* an androgen receptor independent pathway[J]. Brain Res, 2008(1), 1229: 18-26.
- [20] Park SY, Tournell C, Sinjoanu RC, *et al.* Caspase-3- and calpain-mediated tau cleavage are differentially prevented by estrogen and testosterone in beta-amyloid-treated hippocampal neurons[J]. Neuroscience, 2007, 144(1): 119-127.
- [21] Rosario ER, Carroll J, Pike CJ. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways[J]. Brain Res, 2010, 1359(2): 281-290.
- [22] Keller JN, Schmitt FA, Scheff SW, *et al.* Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2005, 64(7): 1152-1156.
- [23] Ahlbom E, Prins GS, Ceccatelli S. Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism[J]. Brain Res, 2001, 892(2): 255-262.
- [24] Nguyen TV, Yao M, Pike CJ. Androgens activate mitogen-activated protein kinase signaling: role in neuroprotection[J]. J Neurochem, 2005, 94(6): 1639-1651.
- [25] 李占魁, 沈凌, 柯华, 等. 雄激素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织芳香化酶和神经生长因子表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(4): 6.
- [26] Squillacioti C, De Luca A, Paino S, *et al.* Effects of castration on the expression of the NGF and TrkA in the vas deferens and accessory male genital glands of the rat[J]. Eur J Histochem, 2009, 53(4): 239-248.
- [27] García-Estrada J, Luquín S, Fernández AM, *et al.* Dehydroepiandrosterone, pregnenolone and sex steroids down-regulate reactive astroglia in the male rat brain after a penetrating brain injury[J]. Int J Dev Neurosci, 1999, 17(2): 145-151.
- [28] Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease[J]. Aging Male, 2003, 6(1): 13-17.
- [29] Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, *et al.* Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2005, 64(12): 2063-2068.
- [30] Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, *et al.* Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men[J]. Arch Neurol, 2006, 63(2): 177-185.

(编辑: 任开环)