

雄性激素与老年男性认知功能的关系研究进展

解恒革 王鲁宁

男性在衰老过程中,一方面因雄性激素水平下降而出现一系列性腺机能减退的症状,称为中老年男子部分性雄激素缺乏综合征 (partial androgen deficiency in aging male, PADAM)。另一方面,老年人的认知功能也随增龄而不同程度的下降。记忆减退常是 PADAM 的症状之一^[1]。这些现象提示老年男性认知功能的减退可能与雄性激素水平的下降有关。有关雌激素对认知功能的影响已经进行了多年研究,然而迄今为止,雄激素与男性认知功能的关系研究开展的却很少。本文对近年来有关雄激素与老年男性认知功能关系的临床研究进展作一综述与评价,并对其可能的机理作简要分析。

1. 睾酮 (BioT) 与认知功能的关系: Barretti-Connor 等^[2] 在一项 547 名老年男性队列研究中发现,经年龄和教育水平调整后,生物可利用睾酮浓度高者,其认知功能和选择性保持测验的成绩也较高,而单词“World”倒背成绩与睾酮成“U”型关系;即睾酮与认知功能的关系与其分布有关。Yaffe 等^[3] 对正常老年男性的横断面研究发现,睾酮与简易智力状态检查 (MMSE)、连线 B、数字符号转换成绩呈正相关,而总睾酮 (TT) 的含量与 MMSE、连线 B、数字符号转换测验成绩无关。在另外一项 407 名男性 (50-91 岁) 的 10 年纵向观察中发现^[4],游离睾酮指数 (FTI) 与视觉记忆、词语记忆、视空间功能、视运动扫视成绩呈正相关,TT 和 FTI 与词语知识、总体智能状态无相关性。同时 PADAM 患者记忆和视空间功能减退更为明显,视觉记忆的衰退速度加快^[4]。这些研究提示,在衰老过程中睾酮对认知功能有调节作用。

正常老年人的雄激素随机对照治疗试验进一步支持了上述研究结果。Janowsky 等^[5] 报道,56 名正常老年人经睾酮补充治疗 3 个月后,空间认知功能有所提高,而词语记忆、视觉记忆、精细运动速度以及情绪状态均无明显变化。该作者进一步发现睾酮注射治疗 1 个月后,10 名平均年龄 67 岁的正常老年人的工作记忆成绩明显高于 9 名随机接受安慰剂治疗者^[6]。Almeida 等^[7] 比较了 27 名接受睾酮补充治疗的正常老年人和 29 名安慰剂健康对照的认知功能的变化。结果显示,治疗组空间认知功能得到提高,而其他认知功能或神经心理测验无明显变化。Cherrier 等^[8] 报道治疗组空间词语记忆成绩明显提高。在另一项研究中^[9],治疗 6 周后被试的空间记忆、空间结构能力、词语记忆相应提高,而选择性注意、语言不受影响;此后的研究还发现,与 15 名社区正常

老年人对照相比,因前列腺癌而接受间歇性雄激素阻断治疗的 19 例患者 (年龄 52-76 岁),其空间旋转成绩明显减退,但词语和空间记忆、执行功能、语言功能无变化,并有一项词语记忆的成绩得到提高,且其效应持续到治疗结束以后^[10]。由于上述研究对象是没有记忆力减退的健康老年人,故此提示睾酮对认知功能,尤其是空间功能有强化作用,即睾酮对认知功能的作用具有选择性。

但对 PADAM 患者进行的雄激素补充治疗的结果并不一致。Alexander 等^[11] 报道,未治疗的 PADAM 患者的词语流畅性成绩明显低于正常老年男性,当补充睾酮后,其成绩也明显提高。Sih 等^[12] 对 PADAM 患者进行为期 12 个月的睾酮补充治疗,经成套认知功能检查并未发现词语、听觉记忆力、回忆、运动速度和词语流畅性的改善,但是此研究中并未对空间认知功能进行检查。Wolf 等^[13] 报道单次注射睾酮后词语流畅性受到影响,而对空间和词语记忆无显著影响。

另外,大部分研究表明,痴呆患者血清睾酮水平明显低于年龄匹配的对照组^[14-20]。男性阿尔茨海默病 (AD) 患者每 10 年 TT 下降 60.1 ng/ml^[21]。在 70-79 岁年龄段,TT 水平低下占 AD 患者的 31%,在 80 岁以上组则增加到 55%,但也有研究认为男性 AD 患者的 TT 并无显著性下降^[22-25],甚至是升高^[26]。Tan, Pu^[27] 对 36 例 AD 患者中诊断为 PADAM 的 10 例患者进行了随机安慰剂对照试验研究,结果显示治疗组 ADAS-cog 由 25 分降至 16.3 分 ($P = 0.02$),MMSE 由 19.4 提高到 23.2 分 ($P = 0.02$),画钟表成绩由 2.2 提高到 3.2 分 ($P = 0.07$)。而安慰剂组认知功能进行性下降。进一步提示睾酮与视空间技能有关。

综上所述,大部分现有研究多认为睾酮可以改善男性视空间能力,如视空间技能、视觉记忆等,部分研究还认为睾酮可以改善词语记忆和工作记忆能力,对执行功能、词语流畅性和总体认知功能的作用仍存在较大的矛盾,但均不能得出肯定的结论,因为这些研究中所使用的神经心理量表有限,性激素的检查方法也存在不足,因而不能揭示出性激素-认知功能的特异性关系,但是我们可以说性激素对老年男性认知功能的不同方面有不同影响。其次睾酮对认知功能的作用是有限的,而睾酮对认知功能的促进作用可能与其水平有关,同时睾酮过低还可能与 AD 发病有关。第三,虽然目前研究还不能说明睾酮补充治疗能否使认知功能获得长期改善,但是确实说明睾酮与认知功能二者之间是存在关联的。但是这种作用是睾酮的直接作用? 还是与睾酮转化为雌二醇有关? 仍需要进一步探讨。

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经科

2. 肾上腺雄激素与老年男性认知功能的关系:脱氢表雄酮(DHEA)是肾上腺皮质分泌的类固醇,在血液循环中以游离及其硫酸盐(DHEAS)两种形式存在。DHEA 在西方国家被作为保健品而广泛使用,用于防止记忆力的减退和躯体功能的衰退。但来自 Baltimore 的长达 31 年的纵向研究并未发现内源性 DHEAS 与老年男性的认知下降有关^[28]。Kalmijn 等^[29]对 189 名社区健康老年人进行了前瞻性观察,结果显示 DHEAS 与认知功能损伤呈负相关,但结果无统计学意义。Sunderland 等^[30]发现 AD 患者血液中 DHEAS 的浓度减低。Carlson 等^[31]报道 AD 和健康对照组的 DHEAS 差异无统计学意义,在 AD 患者中也无性别差异。但在 AD 患者中 DHEAS 高者,其图片记忆、数字广度和 MMSE 成绩也较好。Yanase 等^[32]对脑血管病和 19 例 AD 的研究发现,DHEA 和 DHEAS 在两组中均下降。对健康老年人的补充治疗并不能提高其认知功能。Wolkowitz 等^[33]对 AD 患者的研究也未发现 DHEA 对认知功能有显著性的改善作用。

因此,直至目前尚无证据表明正常老年人应用 DHEA 治疗后可以提高其记忆力或其他认知功能。另一方面,有作者认为 DHEA/类固醇比值对老年人的认知功能可能具有重要作用,因为 DHEA 具有抗糖皮质激素的作用,可以减轻可的松对记忆功能的负面影响^[34]。

3. 可能作用机制:有关睾酮对认知功能的作用机制还不是非常清楚。Gandy 等^[35]报道前列腺癌患者进行雄激素抑制治疗 6 个月后,血浆中的 β -淀粉样蛋白(A β)含量却增加了 1 倍。SAMP8 小鼠有 A β 的过度表达并伴有记忆障碍,Flood 等^[36]研究发现,SAMP8 小鼠在 12 个月时就出现了 T 的快速下降,经 T 替代治疗后记忆功能出现好转而 β -淀粉样前体蛋白(APP)的过度生成也出现减少,提示睾酮对认知功能的作用可能与 APP-A β 的代谢过程有关。因此可以认为男性老年期出现的内源性睾酮的逐渐下降可能解释老年期 AD 的发生。具有 AD 遗传倾向的老年人其淀粉样蛋白水平可能处于边缘水平,当更年期出现,性腺激素分泌减少时,脑内淀粉样蛋白逐渐增加,直至导致淀粉样蛋白在脑内沉积。

其他可能的机制包括:①防止 Tau 蛋白的磷酸化^[37];②减少年龄相关的胶质细胞纤维酸性蛋白(GFAP)的生成增多(GFAP 常被作为神经变性的标志);③血管性因素:近年来的研究发现,除血管性痴呆以外,血管性因素也同样参与了 AD 的病理生理过程;睾酮对认知功能的作用机制中,不能忽视动脉硬化等血管性因素的长期作用;因为研究发现睾酮可以调节脂代谢,改善动脉硬化^[38]。④ apoE4 基因:Hogervorst 等^[17]研究了 AD 患者 apoE4 基因与睾酮的交互作用,结果发现低水平睾酮、apoE4 基因/睾酮的交互作用与 AD 相关,提示睾酮可能为一种修饰性危险因素,与 apoE4 携带者有关。⑤雄激素受体 CAG 多态性:Lehmann 等^[39]研究了雄激素受体 CAG 多态性与 AD 的关系,发现在男性,短等位基因(short alleles, ≤ 20 个 CAG 重复)与 AD 相关(OR = 2.5, 95% CI: 1.2 ~ 5.0);但在女性无此关系,同时此关系在早发性 AD (<

65 岁)更明显。提示雄激素受体多态性是 AD 潜在的危险因素。

总之,虽然目前多数流行病学和小样本的随机对照临床试验研究结果认为睾酮与男性认知功能,尤其是视空间功能有关,但大部分研究并没有采用全面的神经心理检查,也没有全面监测生物可利用性激素的水平,因此目前还难以就此假设得出最后的结论。同样也无充分证据表明,DHEA 和 DHEAS 可以改善老年男性的记忆功能。

参 考 文 献

- 1 Tan RS, Fu SJ. The andropause and memory loss: is there a link between androgen decline and dementia in the aging male? *Asian J Androl*, 2001, 3: 169-174.
- 2 Barretti-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 3681-3685.
- 3 Yaffe K, Liu LY, Zmuda J, et al. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50: 707-712.
- 4 Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 5001-5007.
- 5 Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci*, 1994, 108: 325-332.
- 6 Janowsky JS, Chavez B. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12: 407-414.
- 7 Almeida OP. Sex playing with the mind: effects of oestrogen and testosterone on mood and cognition. *Arq Neuropsiquiatr*, 1999, 57: 701-706.
- 8 Cherrier M, Asthana S, Plymate S. Effects of testosterone on cognition in healthy elderly men. *Soc Neurosci*, 1998, 24: 2118.
- 9 Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*, 2001, 57: 80-88.
- 10 Cherrier MM, Rose AL, Higan C. The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol*, 2003, 170: 1808-1811.
- 11 Alexander G, Swerdloff RS, Wang C, et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadalmen. II. Cognitive abilities. *Horm Behav*, 1998, 33: 85-94.
- 12 Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol*, 1997, 82: 1661-1667.
- 13 Wolf OT, Preut R, Hellhammer DH, et al. Testosterone and cognition in elderly men: a single testosterone injection blocks the practice effect in Verbal Fluency, but has no effect on spatial or verbal memory. *Biol Psychiatry*, 2000, 47: 650-654.
- 14 Bowen RL, Isley JP, Atkinson RL. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease? *J Neuroendocrinol*, 2000, 12: 351-354.
- 15 Rasmuson S, Nasman B, Carlstrom K, et al. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13: 74-79.

- 16 Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett*, 2001, 22: 163-168.
- 17 Hogervorst E, Lehmann DJ, Warden DR, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and testosterone interact in the risk of Alzheimer's disease in men. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17: 938-940.
- 18 Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Testosterone and gonadotropin levels in men with dementia. *Neuroendocrinol Lett*, 2003, 24: 203-208.
- 19 黄文, 周华东, 陈曼娥, 等. 老年人性激素与认知功能障碍的关系. *中华老年医学杂志*, 2002, 21: 444.
- 20 定正超, 姜丹, 饶汉武, 等. 老年多梗塞性痴呆的性激素变化及相关因素的探讨. *现代康复*, 2001, 5: 54-55.
- 21 Okun MS, DeLong MR, Hanfelt J, et al. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson diseases. *Neurology*, 2004, 62: 411-413.
- 22 王顶香, 刘举祥, 车峰远, 等. 性激素与阿尔茨海默病关系的研究. *中国临床药理学杂志*, 2001, 17: 45-47.
- 23 符晓苏, 朱建一. 阿尔茨海默病与性激素水平的关系研究. *实用老年医学*, 2001, 15: 243-244.
- 24 Paoletti AM, Congia S, Lello S, et al. Low androgenization index in elderly women and elderly men with Alzheimer's disease. *Neurology*, 2004, 62: 301-303.
- 25 Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology*, 2004, 62: 188-193.
- 26 Pennanen C, Laakso MP, Kivipelto M, et al. Serum testosterone levels in males with Alzheimer's disease. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16: 95-98.
- 27 Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*, 2003, 6: 13-17.
- 28 Moffat SD, Zonderman AB, Herman SM, et al. The relationship between longitudinal declines in dehydroepiandrosterone sulfate concentrations and cognitive performance in older men. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 2193-2198.
- 29 Kalmijn S, Launer LJ, Stoik RP, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 3487-3492.
- 30 Sunderland T, Merrill CR, Harrington MG, et al. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1989, 8662: 570.
- 31 Carlson LE, Scherwin BB, Chertkow HM. Relationships between dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and cortisol (CRT) plasma levels and everyday memory in Alzheimer's disease patients compared to healthy controls. *Horm Behav*, 1999, 35: 254-263.
- 32 Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in cerebrovascular disease. *Endocrinol J*, 1996, 43: 116-123.
- 33 Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, et al. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 60: 1071-1076.
- 34 Svec F, Lopez A. Antigluco-corticoid actions of dehydroepiandrosterone and low concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1989, 8662: 1335-1336.
- 35 Gandy S. Chemical andropause and amyloid- β peptide. *J Am Med Assoc*, 2001, 285: 2195-2196.
- 36 Flood JF, Farr SA, Kaiser FE, et al. Age-related decrease of plasma testosterone in SAMP8 mice-replacement improves age-related impairment of learning and memory. *Physiol Behav*, 1995, 57: 669-673.
- 37 Papanicolaou DA, Shanavas A. Testosterone prevents the heat shock-induced overactivation of glycogen synthase kinase-3 but not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of: Implications for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99: 1140-1145.
- 38 Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: 101-115.
- 39 Lehmann DJ, Butler HT, Warden DR, et al. Association of the androgen receptor CAG repeat polymorphism with Alzheimer's disease in men. *Neurosci Lett*, 2003, 340: 87-90.

(收稿日期: 2004-04-26)

(本文编辑: 尹廉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学符号及统计学方法的要求

按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写, 常用如下: (1) 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M); (2) 标准差用英文小写 s ; (3) 标准误用英文小写 s_x ; (4) t 检验用英文小写 t ; (5) F 检验用英文大写 F ; (6) 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (7) 相关系数用英文小写 r ; (8) 自由度用希腊文小写 ν ; (9) 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值, 如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。以上符号均用斜体。关于资料的统计学分析: 对于定量资料, 应根据实验或调查设计类型和资料的条件选用合适的统计学分析方法, 不能盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据实验或调查设计类型、列联表中定性变量的性质和分析目的选用合适的统计学分析方法, 不能盲目套用 χ^2 检验; 对于回归分析, 应结合专业知识和散布图选用合适的回归类型, 不能盲目套用简单直线回归分析。