

甲状腺功能异常与男性性腺功能减退症

胡欣 刘超

【摘要】 甲状腺在维持性腺功能方面起着极为重要的作用。甲状腺功能异常可引起性激素结合球蛋白及性激素水平的变化,进而对男性性功能产生危害,尤其在性激素水平、睾丸功能和性行为方面。当甲状腺功能恢复正常时,性激素及性功能异常即可显著改善。

【关键词】 甲状腺功能异常;性腺功能减退症;性激素;睾丸;性行为;男性

Relationship between thyroid dysfunction and male hypogonadism Hu Xin, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 Thyroid hormones are important in the maintaining of normal gonad functions. It has been shown that changes in sex hormone binding globulin and sex steroids are a consistent feature associated with hyper- and hypothyroidism. Thyroid dysfunction exerts adverse effects on sexual function, especially on sex hormone, testis and sexual behavior. When thyroid function returns to normal after treatment, the symptoms and signs of hypogonadism will be relieved.

【Key words】 Thyroid dysfunction; Hypogonadism; Sex hormone; Testis; Sexual behavior; Male

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 138-140)

甲状腺是人体内重要的内分泌器官之一,其与机体能量代谢、生长发育、心血管系统等存在密切联系。近年来,大量实验研究及临床资料均证实,甲状腺功能正常对维持下丘脑-垂体-性腺轴的稳定起重要作用。甲状腺功能异常可对性激素水平、性腺功能、性行为等造成极其重要的影响,而这一领域并未得到临床医生的足够重视^[1]。

1 甲状腺功能异常对动物性腺的影响

多数学者证实,甲状腺功能紊乱将导致性腺功能减退症。但其潜在机制却由于研究物种不同而尚未阐明。在正常小鼠体内,外源性补充 T_4 可引起促性腺激素水平降低。对小于 4 周龄的雄性小鼠注射略高于生理剂量的 T_4 将导致早熟并缩短其发育时间。不仅如此,给小鼠及兔注射大剂量的 T_4 将导致其睾丸重量下降、精囊数目锐减^[2]。

另外 T_3 亦对睾丸的成熟起重要作用。由于小鼠睾丸内存在甲状腺激素受体 α_1 , 故其被认为与睾丸

的功能及发育有关。而且,睾丸内 Sertoli 细胞的增殖与其与 T_3 的结合能力有关,表明 Sertoli 细胞可能是 T_3 作用的主要靶点。此外, T_3 在输精管上皮细胞的分化过程中起着极为重要的作用, T_3 及其他激素能够促进睾丸 Leydig 细胞的发育^[3]。因此,在间质细胞向 Leydig 母细胞的分化过程中, T_3 是不可或缺的。

甲状腺功能减退症(甲减)与动物的性成熟及发育延迟密切相关。现有资料显示,通过药物诱导小鼠出现一过性甲减,将导致其睾丸体积缩小,进而阻碍 Sertoli 细胞的分化,同时延长了 Sertoli 细胞的增殖周期^[4]。而随着小鼠年龄的增加及甲状腺功能逐渐恢复正常,睾丸的体积随之增大, Sertoli 细胞的数量及精子的产生进而上升。由此可见,甲减对性成熟、性欲及射精方面均具有潜在的影响,而且,甲减持续的时间越长,对睾丸的危害就越大^[5]。

2 甲状腺功能异常对性激素水平的影响

甲状腺功能紊乱的男性患者常出现性欲减退、勃起功能障碍(ED)、早泄等症状,个别患者甚至出现乳房发育。对甲状腺功能亢进症(甲亢)男性患者进行性激素测定发现,其卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平明显高于甲状腺功能正常组。甲亢男性

患者体内总睾酮、雌二醇、性激素结合蛋白 (SHBG) 水平明显高于正常组, 而总睾酮、SHBG 随着总 T_3 、总 T_4 的升高而上升。待甲亢得到控制后, 患者体内总睾酮、雌二醇、SHBG 水平逐渐降低, 而且, 性功能亦恢复至正常水平, 但体内 FSH、LH 水平并未下降, 提示甲状腺激素主要通过调节男性体内总睾酮及雌二醇的水平影响性功能的变化。另一方面, 甲减男性体内总睾酮水平降低, 而雌二醇、催乳素水平高于正常组。因此, 使甲状腺激素处于正常生理范围, 对男性的性欲、性功能具有重要的作用(表 1)。

表 1 甲状腺功能紊乱男性患者的性激素变化

性激素	甲状腺功能亢进症	甲状腺功能减退症
雄激素结合蛋白	↑	↓ 或 N
雌二醇	N 或 ↑	N
雌激素或雄激素的代谢清除	↓	↓
游离雌二醇	↑	-
睾酮	↑	↓
$\Delta 4$ -雄烯二酮	-	↓
脱氢表雄酮	↑	↓
游离睾酮	→	↓
具有生物活性的睾酮	↑	-
睾酮转变为 $\Delta 4$ -雄烯二酮	↑	↓
雄激素转变为雌激素	↑	-
孕酮	↑	-
卵泡刺激素	↑ 或 →	N
黄体生成素	↑ 或 →	N
促性腺激素释放激素治疗后		
黄体生成素	↑	↓
卵泡刺激素	↑	↓

注: ↑ 上升; ↓ 下降; → 无变化; N 正常; - 未知

2.1 甲亢对性激素水平的影响 甲亢的主要特征之一是 SHBG 水平显著升高, 从而引起总睾酮水平的升高及睾酮代谢清除率的下降, 进而导致具有生物活性的睾酮低于生理范围^[6]。此外, 总雌激素及游离雌激素水平在甲亢男性体内通常会上升, 而游离睾酮/游离雌激素的比值较正常人则明显降低。正是由于游离雌激素水平的升高, 致使甲减男性患者性欲减退和乳房发育的几率明显增加^[7]。有学者发现, 甲亢男性患者的 LH 及 FSH 对促性腺激素释放激素作用更为敏感, 故将其作为评估血清睾酮反应的观察指标。总之, 下丘脑-垂体-性腺轴的异常与 T_4 水平存在着密切联系, 当甲状腺功能恢复正常时, 性腺轴的紊乱亦可完全逆转^[8]。

2.2 甲减对性激素水平的影响 甲减对男性生殖

功能的影响尚不明确。在原发性甲减男性患者中, 约 60% 出现 SHBG、总睾酮和游离睾酮水平的下降。一项针对原发性甲减男性患者的前瞻性研究显示, 经过左旋 T_4 治疗后, 不仅患者体内的游离睾酮水平逐渐上升, 而且, 其 SHBG 及总睾酮水平亦随之升高^[9]。先天性甲减男童于出生后立即进行激素替代治疗, 其性腺发育程度及成年身高将达到正常水平, 表明如果先天性甲减得以合理治疗, 就不会对性腺产生长期的不利影响^[10]。虽然催乳素与原发性甲减及女性性腺功能异常密切相关, 但对男性而言, 除长期及严重甲减患者外, 催乳素的变化几乎与原发性甲减毫无关联。事实上, 严重的原发性甲减将导致男性患者出现垂体瘤、高催乳素血症、低促性腺激素型性腺功能减退症, 而甲状腺激素替代治疗将逆转这些情况。多数学者认为, 伴有性腺功能减退症的甲减男性患者, 其 LH 及 FSH 的水平处于正常范围, 由此可知其主要问题不在于 Leydig 细胞, 可能是由于下丘脑和(或)垂体病变所致, 即下丘脑-垂体-性腺轴受损致使原发性甲减男性的游离睾酮水平降低^[18]。

3 甲状腺功能异常对睾丸的影响

甲状腺激素可启动睾丸内 Leydig 细胞分化、增殖, 进而参与睾酮等甾体激素的合成, 维持间质细胞的功能^[11]。Airyaratne 等^[12]通过对大鼠的睾丸进行研究发现, 甲亢大鼠睾丸组织内的 Leydig 干细胞的分化程度较高, 而且, 其细胞数量较多。而甲减大鼠睾丸内的 Leydig 细胞数量较少。因此, 甲状腺激素在男性雄激素合成过程的作用极为重要。

由于甲亢男性患者体内总睾酮、SHBG 水平高于甲状腺功能正常者, SHBG 的升高会导致体内具有生物活性的游离睾酮水平暂时下降, 而其对下丘脑-垂体的反馈抑制作用减弱, 垂体合成 LH 增多, 将进一步促进睾丸间质细胞合成睾酮, 促使机体内活性睾酮达到平衡^[13]。据报道, 甲亢男性患者唾液内睾酮水平明显降低, 可能提示大剂量的甲状腺激素对睾丸产生损伤作用。但就目前而言, 甲状腺激素对睾丸的损害是否与剂量或时间相关仍不得而知, 仍需进一步研究。

4 甲状腺功能异常对性行为的影响

4.1 甲亢对性行为的影响 近年来, 甲亢对性行为的影响受到广泛关注, 而两者之间的联系仍存在诸多困惑。尽管睾酮仍处于正常水平, 但有报道称甲亢男性患者 ED 的发病率高达 70%^[14]。Carani 等^[15]对 34 例甲亢男性患者进行观察发现, 甲亢与性欲

减退、延迟射精、早泄及 ED 发病率的持续上升存在着一定的联系。当甲状腺功能恢复正常后,多数患者的性欲减退、延迟射精逐渐缓解,而严重早泄亦有显著改善。

目前,临床上对男性勃起功能的评估主要依靠男性性健康量表(SHIM)。积分 22~25 分为正常,而 11~21 分则考虑轻至重度的 ED,少于 10 分则可评价为严重 ED。一项针对 27 例甲亢男性患者治疗前、后性功能变化的研究显示,70%的甲亢患者 SHIM 积分在 21 分以下,明显高于对照组的 34%,而且,游离 T₄ 与 SHIM 积分呈正相关^[16]。经治疗后的甲亢患者 SHIM 积分显著上升,勃起功能也逐渐恢复正常,而这项结果亦进一步证实了 ED 在甲亢男性患者中极为常见。因此,对伴有 ED 的甲亢男性患者而言,应在甲状腺功能恢复 6 个月后再对 ED 进行相应评估和治疗。

4.2 甲减对性行为的影响 多数研究资料显示,甲减与男性性欲减退或阳痿有关。Carani 等^[15]对 14 例男性甲减患者进行研究发现,性欲减退、延迟射精、ED 占总人数的 64%,而早泄亦达总数的 7%。在甲状腺功能恢复正常后,半数患者不再受到延迟射精的困扰,ED 及性欲减退亦明显改善。Krassas 等^[16]研究显示,84%的甲减患者 SHIM 积分 ≤ 21 分,其中,35.1%的 ED 患者 SHIM 积分 ≤ 10 分。经过治疗后,甲减患者的 SHIM 积分显著上升。由此可见,ED 在甲减男性患者中普遍存在,而当甲状腺功能恢复正常后,勃起功能将得到显著改善。

Wortsmann 等^[17]对 8 例男性甲减患者进行观察发现,所有患者均出现性腺功能减退症,其中,5 例表现为促性腺激素分泌过多,而 3 例则为促性腺激素分泌不足。另外,7 例呈现出不同程度的睾丸萎缩,4 例患者的睾酮及 SHBG 水平较低。由此可见,性腺功能异常在原发性甲减男性患者中十分常见。

综上所述,甲状腺激素水平异常会对男性性功能产生不利影响。SHBG 及性激素的异常多因甲状腺功能紊乱所致。当甲状腺功能恢复正常时,性激素、性行为及睾丸的异常亦随之改善,甚至恢复至正常。因此,对于甲状腺功能异常的性功能减退症患者,经过治疗促使甲状腺功能恢复正常后,其性腺功能减退症的困扰大多可以迎刃而解,如甲状腺功能恢复正常半年以后,依然存在性腺功能的异常,则需要查找其他原因,或者给予相应的治疗。

参 考 文 献

- [1] Corona G, Rastrelli G, Forti G, et al. Update in testosterone therapy for men[J]. J Sex Med, 2011, 8(3): 639-654.
- [2] Krassas GE, Romano RM, Bargi-Souza P, et al. Hypothyroidism in adult male rats alters posttranscriptional mechanisms of luteinizing hormone biosynthesis[J]. Thyroid, 2013, 23(4): 497-505.
- [3] Maggi M, Buvat J, Corona G, et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA) [J]. J Sex Med, 2013, 10(3): 661-677.
- [4] Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action [J]. Maturitas, 2009, 63(2): 142-148.
- [5] Mohseni MG, Hosseini SR, Alizadeh F, et al. Serum testosterone and gonadotropins levels in patients with premature ejaculation: a comparison with normal men [J]. Adv Biomed Res, 2014, 3(1): 6.
- [6] Corona G, Rastrelli G, Ricca V, et al. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction [J]. J Sex Med, 2013, 10(4): 1074-1089.
- [7] Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(6): 983-991.
- [8] Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response [J]. J Neurosci, 2014, 34(45): 15060-15069.
- [9] Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction [J]. Am Fam Physician, 2010, 81(3): 305-312.
- [10] Salerno M, Micillo M, Di Maio S, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening [J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(4): 377-383.
- [11] Ariyaratne HB, Mendis-Handagama SM. Thyroid hormone and anti-Müllerian hormone (AMH) on Leydig cell differentiation: studies using C57BL/6 mice and AMH over expressing mice [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(3): 365-376.
- [12] Ariyaratne HB, Mendis-Handagama SM, Mason JJ. Effects of triiodothyronine on testicular interstitial cells and androgen secretory capacity of the prepubertal rat [J]. Biol Reprod, 2000, 63(2): 493-502.
- [13] Han EJ, Song HD, Yang JH, et al. Thyroid dysfunction associated with administration of the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist [J]. Endocrinol Metab, 2013, 28(3): 221-225.
- [14] Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys [J]. Thyroid, 2004, 14(Suppl 1): S17-S25.
- [15] Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients [J]. J Clin Endocr Metab, 2005, 90(12): 6472-6479.
- [16] Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulos F, et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1815-1819.
- [17] Wortsmann J, Rosner W, Dufau ML. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism [J]. Am J Med, 1987, 82(2): 207-212.

(收稿日期: 2014-11-30)