

· 综述 ·

慢性肾脏疾病和睾酮的相关性

李进 狄红杰 刘超

【摘要】 睾酮水平低下是男性慢性肾脏疾病 (CKD) 的常见并发症之一,其机制可能与下丘脑-垂体-性腺轴功能改变、尿毒素、合并严重疾病、高龄、慢性炎症反应、营养不良等以及相关的药物影响有关。低睾酮水平可以调节血压、减轻炎症反应,可能是 CKD 进展期间的一种自我防卫的适应机制;而睾酮替代治疗会上调血压、促进肾脏纤维化以及加重 CKD 进展。因此,睾酮水平低下被认为是 CKD 的标志物而非危险因素,睾酮替代治疗需要充分考虑风险/获益比。

【关键词】 慢性肾脏疾病;睾酮;睾酮替代治疗

Correlation between chronic kidney disease and testosterone Li Jin*, Di Hongjie, Liu Chao. * Department of Diabetes, Taiping Street Health Center of Xiangcheng District, Suzhou 215137, China

Corresponding author: Di Hongjie, Email: dihongjie@sina.com

【Abstract】 Low testosterone level is one of the common complications of chronic kidney disease (CKD) in men. The mechanism may be related to hypothalamic-pituitary-gonadal axis changes, uremic toxins, severe diseases, advanced age, chronic inflammation, malnutrition, and related drug effects. Low testosterone level regulates blood pressure and reduces the inflammatory response and may be a self-defending adaptation during CKD progression; testosterone replacement therapy was found to raise blood pressure, promote renal fibrosis, and aggravate CKD progression. Therefore, low testosterone is considered a marker of CKD rather than a risk factor, and testosterone replacement therapy requires careful consideration of the risk/benefit ratio.

【Key words】 Chronic kidney disease; Testosterone; Testosterone replacement therapy

慢性肾脏疾病 (CKD) 已成为当今全球公共健康问题,内分泌功能紊乱,包括性腺功能减退症是 CKD 患者常见的并发症之一^[1]。男性 CKD 患者性腺功能减退症的一个重要特征是睾酮水平低下,其临床症状包括骨质疏松、骨密度降低、肌肉质量减少、抑郁、性欲下降和勃起功能障碍等,严重影响患者的身心健康,但这些患者是否需要睾酮替代治疗还存在争议^[2]。本文主要从 CKD 引起睾酮缺乏的机制、睾酮对 CKD 的影响以及睾酮替代治疗的获益和风险方面予以综述。

1 CKD 引起睾酮缺乏的机制

CKD 患者在肾功能下降的不同阶段都可能出现性腺功能减退症,其中大约 50% 发生在血液透析阶段^[3]。CKD 患者睾酮水平下降的机制比较复杂,现有的研究认为其与以下因素相关:下丘脑-垂体-

性腺轴功能改变、尿毒素、合并严重疾病(重度烧伤、休克、心肌梗死、呼吸衰竭等)、高龄、慢性炎症反应、营养不良、并发糖尿病、继发性甲状旁腺功能亢进症以及相关的药物影响(糖皮质激素、螺内酯、环孢素、他克莫司、血管紧张素转化酶抑制剂、西那卡塞等)等^[4]。

在这些因素中,研究较为深入的是下丘脑-垂体-性腺轴功能改变。研究发现,尿毒症会导致下丘脑氨基酸神经递质环境改变,使下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 脉冲振幅受损, GnRH 分泌减少,导致黄体生成素 (LH) 的脉冲幅度减小,但同时由于 CKD 患者肾功能下降, LH 降解减少,患者体内 LH 水平仍然维持在正常甚至偏高的水平。然而,这些患者体内 LH 的生物活性降低,加上外周 Leydig 细胞抵抗和反馈机制受损,最终导致睾酮水平下降^[5]。研究还发现,由于清除率的下降和继发性甲状旁腺功能亢进症等因素存在, CKD 患者往往伴有高催乳素血症,而催乳素可以通过抑制 GnRH 脉冲分泌引起睾酮水平下降^[6]。

总之,男性 CKD 患者睾酮缺乏的病理生理机制

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.016

作者单位:215137 苏州市相城区太平街道卫生院糖尿病科(李进);210028 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病区(狄红杰、刘超)

通信作者:狄红杰, Email: dihongjie@sina.com

比较复杂,多种因素参与其发生和发展,其严重程度与 CKD 的进展密切相关。

2 睾酮对 CKD 的影响

研究发现,睾酮可以通过上调血压和促进肾纤维化,加重 CKD 进展。

2.1 睾酮对血压的调节 流行病学调查发现,男性高血压患病率高于女性^[7]。雄激素被认为在其中发挥重要的作用。业已明确,肾脏、脉管系统和心肌细胞都广泛表达雄激素受体,睾酮可以通过作用于以上不同组织而上调血压,其中研究较多的是睾酮对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响。早期的研究发现,雄性动物体内血管紧张素原 mRNA 水平较雌性高,且血浆肾素活性更高。睾酮可以激活肾小管内 RAAS,促进肾小管钠水重吸收引起血压增加。另外,睾酮还可以增加血管紧张素Ⅱ的肾血管收缩作用以及激活 Rho 激酶信号通路,增加外周血管阻力,导致血压进一步增加。动物研究表明,产前暴露于睾酮的雌性大鼠,血浆加压素和血管紧张素Ⅱ的水平显著升高,对血管紧张素Ⅱ的血管反应性增强,进而导致血压升高^[8]。此外,另有研究显示,用睾酮治疗卵巢切除的雌性 WKY 和 SHR 大鼠,平均动脉压升高,而行睾丸切除术的雄性 WKY 和 SHR 大鼠,平均动脉压降低,提示睾酮可以促使血压升高^[9]。最近 Velho 等^[10]系统评价了睾酮对血压影响的 3 项人体研究,发现睾酮引起血压升高;在另一项关于高血压的研究中,停止睾酮治疗后血压恢复到正常。当各种危险因素(包括血脂异常、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化形成)综合在一起时,睾酮和高血压的关系变得更加复杂,睾酮升高血压的作用也是多种因素共同作用的结果。

2.2 睾酮和肾纤维化 RAAS 的激活不仅涉及血压调节,还参与肾脏纤维化过程,提示雄激素具有潜在的促进肾损伤作用。目前认为,睾酮诱导的氧化应激和炎性因子在 CKD 发生和发展中起重要作用。

氧化应激是肾损伤重要的调节剂^[11]。研究发现,睾酮可以通过促进活性氧簇的产生来增强氧化应激,也可以通过 RAAS 和内皮素的激活增加氧化应激,促进肾损伤的发生。睾酮还可以直接上调内皮素的产生,从而引起肾脏血管收缩及促进肾脏血管平滑肌细胞和成纤维细胞的有丝分裂作用,进而导致肾纤维化^[12]。

炎症反应在 CKD 发生和发展中发挥重要作用^[13]。睾酮可以刺激各种炎性细胞因子的诱导合成,包括肿瘤坏死因子 α 、生长因子和白细胞介素(IL)-1b、IL-6 等,参与肾脏炎性反应和 CKD 进展。Metcalf 等^[14]在阉割的雄性大鼠中发现,外源补充

睾酮可以刺激肿瘤坏死因子 α 的产生并诱导促凋亡和促纤维化作用,导致肾小管间质纤维化和肾功能下降。最近研究发现,循环中生长分化因子-15 水平与 CKD 进展呈显著正相关^[15]。另外,IL-6 通过糖蛋白 130-信号转导及转录激活因子 3 依赖性机制也可以促进 CKD 进展^[16]。

这些受睾酮调节且涉及肾损伤的各种血管收缩剂、促有丝分裂剂、生长因子以及促炎细胞因子都会导致肾小球血流动力学改变或刺激胶原蛋白生成和肾小球系膜细胞增殖,导致基底膜增厚甚至肾纤维化。

2.3 睾酮和 CKD 进展 正是由于睾酮可能上调血压并参与肾脏炎性反应和纤维化的过程,因此被认为是 CKD 进展的重要因素之一。人类的研究数据表明,男性非糖尿病 CKD 进展过程比女性速度更快,男性也可能是糖尿病肾病进展的危险因素^[17]。另外,2014 年度欧洲肾脏协会-欧洲透析与移植协会还报道了男性终末期肾脏病发病率比女性高 60% 以上^[18]。

流行病学调查发现,CKD 患者中存在睾酮水平下降。Maric 等^[19]也发现 1 型糖尿病并发糖尿病肾病的男性患者体内睾酮水平下降且雌二醇水平升高。进一步研究发现,CKD 患者性激素的异常可能与芳香化酶蛋白表达增加有关^[20]。而芳香化酶是雄激素转化为雌激素的关键酶,人类雌激素的生物合成受到芳香化酶的调控^[21]。由于较低水平的内源性睾酮可能减少其对血压及炎性反应等作用,因此,有研究者认为,这种内源性睾酮水平下降可能是 CKD 进展期间的一种自我防卫的适应机制,但需要有外源性睾酮替代治疗的前瞻性研究来支持此观点。

3 睾酮替代治疗的获益和风险

3.1 睾酮替代治疗的益处 目前大量证据表明,男性性腺功能减退症患者应用雄激素替代治疗,可以获得多种益处,包括提高性功能、肌肉量和肌力、骨密度,改善贫血以及认知功能、情绪、精力及生活质量等。Hackett 等^[22]研究表明,在性腺功能减退症的男性 2 型糖尿病患者中,肌肉注射十一酸睾酮 1 000 mg 治疗 30 周可以改善性功能。另外,Sinclair 等^[23]研究显示,睾酮水平低下的肝硬化患者肌肉注射十一酸睾酮 1 000 mg,治疗 12 个月后其肌肉质量明显改善。在 CKD 合并骨质破坏患者的研究中发现,睾酮通过促进成骨细胞活性及抑制破骨细胞活性提高骨密度。此外,睾酮还可以通过刺激骨髓诱导红细胞生成、提高红细胞系造血祖细胞对促红细胞生成素的敏感性以及增加肠道铁吸收等途径改善贫血。在认知方面,Jung 和 Shin^[24]对 106 例睾酮缺乏的老年男性患者给予肌肉注射十一酸睾酮

1 000 mg, 治疗 8 个月后其抑郁和认知能力显著改善。最近研究表明, 在老年男性迟发性性腺功能减退症患者中, 予以 1 000 mg 十一酸睾酮肌肉注射治疗 5 年, 可以明显改善患者的身体 (勃起功能和体力) 和心理 (情绪、性欲和活力) 特征, 从而提高他们的长期健康相关生活质量^[25]。

3.2 睾酮替代治疗的风险 对于长期睾酮治疗的患者, 心血管风险一直是需要特别关注的问题^[26-27]。其他不良反应包括促发或加重睡眠呼吸暂停综合征、红细胞增多症、肝毒性、脂代谢紊乱、男性乳房发育、抑制精子生成、加速已有的前列腺癌、乳腺癌进展等, 其对肾脏的不良反应也受到研究者越来越多的关注。最近 Filler 等^[28]报道 1 例高促性腺激素性性腺功能减退症 14 岁男孩接受睾酮替代治疗后出现急性肾功能下降。

鉴于 CKD 患者睾酮替代治疗的数据有限、睾酮替代治疗的获益与心血管、肾脏等安全性仍存在较大争议, 建议对于年龄较轻且对生活质量有一定要求的患者可以进行适当的睾酮补充治疗, 但对于有心血管并发症的患者, 应该慎用睾酮替代治疗^[29]。对于需要进行替代治疗的患者, 建议定期监测相关的症状变化、睾酮水平、红细胞压积、前列腺相关抗原水平等指标。在获得高质量随机对照试验的证据之前, 临床医生应根据临床情况做个体化的决定, 并让患者参与讨论睾酮治疗的风险和益处的不确定性。

4 小结与展望

总之, 睾酮水平低下是男性 CKD 常见并发症之一, 其确切机制还有待进一步阐明。研究发现, 外源性睾酮替代治疗可能上调血压、促进肾脏纤维化并加重 CKD 进展, 因此, 睾酮水平低下被认为是 CKD 的自我保护机制而非危险因素, 针对此类患者是否需要睾酮替代治疗还存在争议。需要进一步的动物实验和前瞻性、随机对照临床研究来阐明其确切机制以及长期睾酮替代治疗的风险/获益比。

参 考 文 献

- [1] Fugl-Meyer KS, Nilsson M, Hylander B, et al. Sexual function and testosterone level in men with conservatively treated chronic kidney disease [J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11 (4): 1069-1076. DOI: 10.1177/1557988317703207.
- [2] Osman NM, Ismail AM. The impact of hemodialysis on serum prolactin and testosterone level in CKD male patients [J]. *IOSR J Dent Med Sci*, 2016, 15 (1): 61-65. DOI: 10.9790/0853-15186165.
- [3] Pampa Saico S, Teruel Briones JL, Fernández Lucas M, et al. Treatment of the testosterone deficiency in hemodialysis patients. Preliminary results [J]. *Nefrologia*, 2016, 36 (4): 462-463. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.01.010.
- [4] Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C, et al. Role of testosterone in the pathogenesis, progression, prognosis and comorbidity of men with chronic kidney disease [J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18 (3): 220-230. DOI: 10.1111/1744-9987.12101.
- [5] Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Endocrine abnormalities in patients with chronic kidney disease [J]. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 2015, 36 (2): 109-118. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0059.
- [6] Snyder G, Shoskes DA. Hypogonadism and testosterone replacement therapy in end-stage renal disease (ESRD) and transplant patients [J]. *Transl Androl Urol*, 2016, 5 (6): 885-889. DOI: 10.21037/tau.2016.08.01.
- [7] Kim JM, Kim TH, Lee HH, et al. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity [J]. *J Menopausal Med*, 2014, 20 (1): 1-6. DOI: 10.6118/jmm.2014.20.1.1.
- [8] More AS, Mishra JS, Hankins GD, et al. Prenatal testosterone exposure decreases aldosterone production but maintains normal plasma volume and increases blood pressure in adult female rats [J]. *Biol Reprod*, 2016, 95 (2): 42. DOI: 10.1095/biolreprod.116.141705.
- [9] Loh SY, Salleh N. Influence of testosterone on mean arterial pressure: a physiological study in male and female normotensive WKY and hypertensive SHR rats [J]. *Physiol Int*, 2017, 104 (1): 25-34. DOI: 10.1556/2060.104.2017.1.3.
- [10] Velho I, Figuera TM, Ziegelmann PK, et al. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review [J]. *Andrology*, 2017, 5 (5): 881-888. DOI: 10.1111/andr.12382.
- [11] Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autophagy: crucial modulators of kidney injury [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 208-214. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.001.
- [12] De Miguel C, Speed JS, Kasztan M, et al. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25 (1): 35-41. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000185.
- [13] Qian Q. Inflammation: a key contributor to the genesis and progression of chronic kidney disease [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 191: 72-83. DOI: 10.1159/000479257.
- [14] Metcalfe PD, Leslie JA, Campbell MT, et al. Testosterone exacerbates obstructive renal injury by stimulating TNF-alpha production and increasing proapoptotic and profibrotic signaling [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294 (2): E435-E443. DOI: 10.1152/ajpendo.00704.2006.
- [15] Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28 (7): 2233-2240. DOI: 10.1681/ASN.2016080919.
- [16] Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: from pathophysiology to therapeutic perspectives [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 37: 57-65. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.003.
- [17] Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20 (5): 390-395. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.05.004.
- [18] Pippas M, Kramer A, Noordzij M, et al. The European renal association-European dialysis and transplant association registry annual report 2014: a summary [J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10 (2):

- 154-169. DOI:10.1093/ckj/sfw135.
- [19] Maric C, Forsblom C, Thorn L, et al. Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy [J]. *Steroids*, 2010, 75 (11): 772-778. DOI:10.1016/j.steroids.2010.01.011.
- [20] Manigrasso MB, Sawyer RT, Marbury DC, et al. Inhibition of estradiol synthesis attenuates renal injury in male streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301 (3): F634-F640. DOI:10.1152/ajprenal.00718.2010.
- [21] Beck DT, Yarrow JF, Beggs LA, et al. Influence of aromatase inhibition on the bone-protective effects of testosterone [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (11): 2405-2413. DOI: 10.1002/jbmr.2265.
- [22] Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study [J]. *BJU Int*, 2016, 118 (5): 804-813. DOI: 10.1111/bju.13516.
- [23] Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (5): 906-913. DOI:10.1016/j.jhep.2016.06.007.
- [24] Jung HJ, Shin HS. Effect of testosterone replacement therapy on cognitive performance and depression in men with testosterone deficiency syndrome [J]. *World J Mens Health*, 2016, 34 (3): 194-199. DOI:10.5534/wjmh.2016.34.3.194.
- [25] Almhadi Y, Yassin AA, Nettleship JE, et al. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism [J]. *Arab J Urol*, 2016, 14 (1): 31-36. DOI:10.1016/j.aju.2015.10.002.
- [26] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels [J]. *JAMA*, 2013, 310 (17): 1829-1836. DOI:10.1001/jama.2013.280386.
- [27] Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.
- [28] Filler G, Ramsaroop A, Stein R, et al. Is testosterone detrimental to renal function [J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1 (4): 306-310. DOI:10.1016/j.ekir.2016.07.004.
- [29] Lopez DS, Canfield S, Wang R. Testosterone replacement therapy and the heart: friend, foe or bystander? [J]. *Transl Androl Urol*, 2016, 5 (6): 898-908. DOI:10.21037/tau.2016.10.02.

(收稿日期:2017-10-02)

(上接第 203 页)

- [28] Zibar K, Blaslov K, Bulum T, et al. Basal and postprandial change in serum fibroblast growth factor-21 concentration in type 1 diabetic mellitus and in healthy controls [J]. *Endocrine*, 2015, 48 (3): 848-855. DOI:10.1007/s12020-014-0413-9.
- [29] Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (1): E54-E58. DOI: 10.1210/jc.2011-1930.
- [30] 孙国鹏, 叶贤龙, 任桂萍, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对 1 型糖尿病动物模型的肝糖代谢影响及机制研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38 (10): 953-960.
- [31] Sonne DP, van Nierop FS, Kulik W, et al. Postprandial plasma concentrations of individual bile acids and FGF-19 in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8): 3002-3009. DOI:10.1210/jc.2016-1607.
- [32] Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, et al. Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41 (4): 390-396.
- [33] Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, et al. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (7): 1859-1864. DOI:10.2337/dc12-2255.
- [34] Morton GJ, Matsen ME, Bracy DP, et al. FGF19 action in the brain induces insulin-independent glucose lowering [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (11): 4799-4808. DOI:10.1172/Jci70710.
- [35] Shimada T, Urakawa I, Isakova T, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (2): 578-585. DOI:10.1210/jc.2009-1603.
- [36] Freedman BI, Divers J, Russell GB, et al. Plasma FGF23 and calcified atherosclerotic plaque in african americans with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42 (6): 391-401. DOI: 10.1159/000443241.
- [37] Biscetti F, Straface G, Pitocco D, et al. Fibroblast growth factor 23 serum level in type 2 diabetic italian subjects with peripheral arterial disease and critical limb ischemia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (19): 4048-4054.
- [38] He X, Hu X, Ma X, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1): 77. DOI:10.1186/s12933-017-0559-x.
- [39] Winther K, Nybo M, Vind B, et al. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72 (2): 108-113. DOI:10.3109/00365513.2011.640407.
- [40] Reyes-Garcia R, Garcia-Martín A, García-Fontana B, et al. FGF23 in type 2 diabetic patients; relationship with bone metabolism and vascular disease [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (5): e89-e90. DOI:10.2337/dc13-2235.
- [41] Hu X, Ma X, Luo Y, et al. Elevation in fibroblast growth factor 23 and its value for identifying subclinical atherosclerosis in first-degree relatives of patients with diabetes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34696. DOI:10.1038/srep34696.

(收稿日期:2017-09-09)