

激素治疗隐睾的机制研究进展

魏中南 综述 詹江华 审校

隐睾是儿童时期常见的男性生殖系统畸形,其病因复杂,可能是多种因素共同作用的结果^[1]。迄今为止,隐睾的发病机制尚未完全阐明,推测可能与下列两大因素有关:①内分泌及分子因素:下丘脑-垂体-性腺轴的损害^[2-3];②解剖因素:与胚胎期将睾丸向下牵拉的睾丸引带异常或缺如有关。此外,还与患者所处的环境以及其自身基因有关^[4]。由于睾丸未及时下降,导致隐睾患者睾丸生殖细胞结构功能异常,甚至可能发生恶变^[5],睾丸易出现扭转、易受外伤。这些都会引起男性不育和性功能障碍。正是由于涉及到生育、心理和可能恶变等诸多问题,因此隐睾需要早期给予治疗^[6]。目前对于隐睾的治疗方法主要有激素治疗和手术治疗两种。激素疗法主要是用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)及促黄体激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)治疗^[7]。尽管使用激素治疗隐睾已经有 80 多年的时间,但其治疗效果并不一致。激素治疗隐睾的机制也存在一定争议。本文将对这一机制加以综述。

一、激素治疗对睾丸引带的作用

睾丸引带是连接于睾丸下极到阴囊处的一组织结构,在胚胎发育期其生长发育活跃,与睾丸的下降过程密切相关。通过对动物以及胎儿睾丸引带组织的研究,发现其存在大量的粘多糖物质,孕期睾丸引带细胞外物质增加、含水量增多,重量增加,同时还可以扩张腹股沟管,在引导睾丸顺利下降过程中起到重要作用^[8]。近些年有大量研究表明,使用 HCG 及 LHRH 治疗隐睾会直接或者间接影响着睾丸引带的发育,从而实现治疗隐睾的目的^[9-10]。

(一) 激素治疗对睾丸引带的直接作用

有研究表明,睾丸引带的生长以及衰退受到雄激素的诱导和维持。这说明睾丸的下降至少部分是在雄激素刺激作用下完成的^[11]。补充 HCG 可以刺

激睾丸间质细胞(Leydig 细胞)产生睾酮,即人体主要的雄激素^[11]。而 LHRH 能作用于腺垂体,促进其合成和释放黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH), LH 也能够促进睾丸间质细胞分泌睾酮。可见,使用 HCG 或 LHRH 治疗隐睾,能够使患者体内雄激素水平上升。而雄激素必须通过靶器官上雄激素受体(androgen receptor, AR)的介导才能发挥其生物学效应。Hosie S 等^[12]学者对隐睾患者睾丸引带标本中雄激素结合能力进行研究,结果表明,睾丸引带和雄激素在睾丸下降中发挥着重要作用,并且,只有在睾丸引带存在雄激素受体的情况下,雄激素对睾丸引带的作用才显示出来。进一步研究指出,雄激素受体的性质与数量无疑会影响睾丸经腹股沟下降的程度^[13]。当睾丸引带上雄激素受体缺乏或者出现功能障碍的时候,患者多出现双侧隐睾^[14]。我们可以看到,使用 HCG 或 LHRH 治疗隐睾可以使患者体内雄激素水平升高,雄激素作用于睾丸引带上的雄激素受体,从而促进睾丸引带生长发育,扩张腹股沟管,进而促进睾丸下降,达到治疗隐睾的目的。但使用激素治疗的这一过程,需要保证睾丸引带上有足够充足和正常的雄激素受体,才能实现其治疗作用。

Park HW 等^[15]还发现在睾丸下降过程中睾丸引带呈现出节律性收缩和高运动性,雄激素可通过作用于脊髓前角的生殖股神经(genitofemoral nerve, GFN)细胞核中的雄激素受体来调节生殖股神经使其末端释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP),后者再直接作用于睾丸引带上相应受体以产生上述收缩和运动效应,促进睾丸下降,达到治疗隐睾的目的^[16]。

(二) 激素治疗对睾丸引带的间接作用

1. 雌激素受体与激素治疗隐睾的关系:睾丸引带上还存在雌激素受体(estrogen receptor, ER)^[17], 不仅内源性雌激素能通过作用于睾丸引带上雌激素受体导致隐睾的发生,更有研究表明即使较小剂量的外源性雌激素也能通过雌激素受体作用,干扰婴儿期下丘脑-垂体-睾丸轴,进而影响睾丸间质细胞

发育和增殖,降低雄激素分泌,使睾丸引带形态发生异常改变,出现细胞排列紊乱,肌细胞内肌原纤维细小,细胞器减少,反映细胞收缩功能的肌动蛋白以及反映细胞增殖程度的增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达降低^[18],使睾丸引带出现发育减弱和功能障碍,最终导致隐睾发生。使用 HCG 和 LHRH 治疗隐睾,能够阻碍雌激素作用于其睾丸引带上的雌激素受体,从而间接促进睾丸引带发育,达到促进睾丸下降的目的。

2. 胰岛素样因子 3 与激素治疗隐睾的关系:胰岛素样因子 3 (insulin-like factor3, INSL3) 是胰岛素家族的一员,是一种新的肽类激素,其存在特异性受体。有国外学者研究发现睾丸间质细胞能够产生 INSL3,并且 INSL3 是人类已下降睾丸内成熟睾丸间质细胞的标志物^[19]。目前研究发现睾丸经腹下降期主要由 INSL3 介导,而经腹股沟阴囊下降期主要由雄激素介导。INSL3 能够与睾丸引带上相应的受体-LGR8/Great 相结合,对睾丸引带的膨胀反应有直接作用,从而促进睾丸引带分化和生长^[20-21]。有学者利用小鼠做实验,将小鼠 INSL3 基因敲除,最终导致小鼠双侧隐睾,同时睾丸引带细小,分化发育不良^[22]。而外源性雌激素可以通过降低 INSL3 mRNA 的表达,抑制睾丸引带生长,导致隐睾发生。HCG 和 LHRH 能够抑制雌激素的这种作用,消除抑制睾丸引带生长的因素,达到促进睾丸下降,治疗隐睾的目的。

二、激素治疗对睾丸的作用

睾丸不仅是雄激素生物合成的部位,同时它本身也是雄激素作用的靶器官。雄激素受体存在于睾丸支持细胞、间质细胞、肌样细胞及血管壁平滑肌细胞,因此通过 HCG 和 LHRH 的治疗,能使患者体内雄激素水平上升,直接作用于睾丸上的雄激素受体,从而促进睾丸生长发育,增加睾丸重量,以利于睾丸下降。另有研究表明,在胚胎期以及新生期,胎儿过度暴露于雌激素的环境下,能够导致睾丸发育不良,表现为睾丸重量减轻,体积减小,并伴有组织病理学损害^[23]。睾丸重量以及体积的下降,直接影响到睾丸下降,诱发隐睾出现。而 HCG 和 LHRH 能够明显改善雌激素对睾丸重量及体积的不利影响以及对睾丸组织病理学的损害,从而实现治疗隐睾的目的。

三、激素治疗对其他睾丸周围组织的作用

除了对睾丸引带以及对睾丸的作用,HCG 和 LHRH 还可以通过雄激素受体对输精管、附睾、睾提肌和阴囊产生作用。胚胎的睾丸间质细胞在胚胎形

成的第 8 周开始产生睾酮,中肾管在睾酮的作用下分化发育为男性生殖系统的输精管、附睾及精囊,由此促进睾丸下降。可见睾酮水平升高可以直接促进输精管、附睾及精囊生长发育。Johansen TE 等^[24]对一组隐睾患者进行研究,证明了睾提肌上存在雄激素受体,雄激素治疗能够通过其受体使促进睾提肌发育,使睾提肌松弛,促进睾丸下降。另外,阴囊的皮肤上也存在着高表达的雄激素受体。通过上述研究表明,使用 HCG 或 LHRH 治疗隐睾可以使患者体内雄激素水平升高,其作用于睾丸周围组织上相应的雄激素受体,可以使患者的输精管、附睾、睾提肌和阴囊发育增大,血管扩张,腹股沟管增长,松解睾丸和腹膜间的粘连,以利于睾丸下降,并促进生殖细胞发育,从而达到治疗隐睾的效果。

四、展望

自从上个世纪 30 年代利用激素治疗隐睾以来,对于该种治疗手段效果的报道差异相当大,Thorsson AV 等^[25]通过激素治疗隐睾患者后的疗效评估,认为激素治疗隐睾的方法并不推荐在临床工作中使用。同时,近年来的研究表明,HCG 治疗可以使睾丸产生类炎症反应,增加生精细胞的凋亡,导致成年后睾丸体积缩小,生殖功能降低。Kaya C 等^[26]研究发现,HCG 不能促进精子发生、增加生育能力,隐睾患者术前应用 HCG 治疗者术中活组织检查发现精曲小管横断面的精原细胞明显低于单纯手术组,他认为外源性激素刺激隐睾对生殖细胞是一个有害的影响。

临床上隐睾患者很多,其中,睾丸以及睾丸周围组织发育不良是引发隐睾的关键所在,虽然近年来对这一机制的研究取得了较大进展,但仍有很多问题尚不清楚,国内外学者对激素治疗隐睾的临床效果以及具体机制仍不能达成共识。因此,如果能充分研究出激素治疗如何影响睾丸以及睾丸周围组织的发育,从而达到治疗隐睾的目的,以及这种治疗手段的远期效果是否安全可靠,那将使隐睾的治疗达到一个新的水平。

参考文献

- 1 Hutson JM, Balic A, Nation T. Cryptorchidism[J]. Semin Pediatr Surg, 2010, 19(3): 215-224.
- 2 Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. Urol Clin North Am, 2010, 37(2):183-193.

- 3 Raivio T, Toppari J, Kaleva M, et al. Serum androgen bioactivity in cryptorchid and noncryptorchid boys during the postnatal reproductive hormone surge[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6):2597-2599.
- 4 Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism[J]. Endocr Rev, 2008, 29(5):560-580.
- 5 Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(5):611-616.
- 6 Körner I, Rübber H. Undescended testis: aspects of treatment[J]. Urologe A, 2010, 49(9):1199-1205.
- 7 Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(5):468-472.
- 8 Virtanen HE, Cortes D, Meyts ER. Development and descent of the testis in relation to Cryptorchidism[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(5):622-627.
- 9 Kojima Y, Mizuno K, Kohri K, et al. Advances in molecular genetics of cryptorchidism[J]. Urology, 2009, 74(3):571-578.
- 10 Mathers MJ, Sperling H, Rübber H, et al. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences[J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106(33):527-532.
- 11 Aycan Z, Uestuensalih-Inan Y, Cetinkaya E, et al. Evaluation of low-dose HCG treatment for cryptorchidism[J]. Turk J Pediatr, 2006, 48(3):228-231.
- 12 Hosie S, Wessel L, Waag KL. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis[J]? Eur J Pediatr Surg, 1999, 9(1):37-41.
- 13 Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism[J]. Hum Reprod Update, 2008, 14(1):49-58.
- 14 Giwercman YL, Ivarsson SA, Richthoff J, et al. A novel mutation in the D-box of the androgen receptor gene (S597R) in two unrelated individuals is associated with both normal phenotype and severe PAIS[J]. Horm Res, 2004, 61(2):58-62.
- 15 Park WH, Hutson JM. The gubernaculum shows rhythmic contractility and active movement during testicular descent[J]. J Pediatr Surg, 1991, 26(5):615-617.
- 16 Viguera RM, Moreno-Mendoza N, Reyes G, et al. Androgen receptor and calcitonin gene-related peptide in neurons of the genitofemoral nerve during testicular descent induced with human chorionic gonadotropin[J]. Arch Med Res, 2003, 34(3):166-170.
- 17 Nation TR, Buraundi S, Balic A, et al. The effect of flutamide on expression of androgen and estrogen receptors in the gubernaculum and surrounding structures during testicular descent[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(12):2358-2362.
- 18 Jiang XW. Effect of prenatal exposure to diethylstilbestrol on morphology and action expressing of gubernaculum testis in mice[J]. Urol Res, 2001, 29(4):163-167.
- 19 Rossato M, Tavolini IM, Calcagno A, et al. The novel hormone INSL3 is expressed in human testicular Leydig cell tumors: a clinical and immunohistochemical study[J]. Urol Oncol, 2011, 29(1):33-37.
- 20 Hutson JM, Nation T, Balic A. The role of the gubernaculum in the descent and undescend of the testis[J]. Ther Adv Urol, 2009, 1(2):115-121.
- 21 李学勤, 詹江华. INSL-3 基因突变与隐睾的研究进展[J]. 天津医药, 2009, 37(1):74-76.
- 22 Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders[J]. Int J Androl, 2011, 34(2):97-109.
- 23 Delbès G, Levacher C, Habert R. Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development[J]. Reproduction, 2006, 132(4):527-538.
- 24 Johansen TE, Klein H. Evidence of androgen receptivity in the pathway of testicular descent in humans[J]. Eur Urol, 1993, 23(4):466-468.
- 25 Thorsson AV, Christiansen P, Ritzén M. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(5):628-630.
- 26 Kaya C, Karaman MI, Pirincci N, et al. Human chorionic gonadotropin deteriorates the histology of rat testes[J]. Urol Int, 2006, 76(3):274-277.