

5 α 还原酶在男性生殖中的作用

Roles of 5 α reductase in male reproduction

贾悦, 王晓东, 崔毓桂, 狄福松

JIA Yue, WANG Xiao-dong, CUI Yu-gui, DI Fu-song

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029)

【摘要】 现已发现 5 α 还原酶与男性的外生殖器发育、前列腺疾病发生及生精功能密切相关, 并在中枢神经系统参与中枢性分化过程。睾酮-5 α 还原酶-双氢睾酮-雄激素受体系统作为一个整体在男性生殖中具有关键地位。本文综述 5 α 还原酶近年来在男性第二性征、精子发生、生育调节方面的研究进展。

【关键词】 5 α 还原酶; 睾酮; 双氢睾酮; 男性生殖

【中图分类号】R 339.2 【文献标识码】A 【文章编号】1004-3845(2003) 02-0115-04

5 α 还原酶(5 α R)是靶细胞内的膜蛋白, 主要定位于微粒体膜和核膜, 依赖还原型辅助酶 II(NADPH)为供氢体, 催化一系列类固醇底物的 $\Delta^{4,5}$ 双键还原, 并使 C-5 位上的氢加在 α 位上成为相应的 5 α 羟化产物。该酶对雄激素生成、代谢和转化尤其重要, 因为 5 α R 将睾酮(T)不可逆地还原为活性更强的双氢睾酮(DHT), 后者在靶组织和(或)非靶组织中除具有强化与放大 T 的作用外, 还发挥其独特的生物学作用。近来对 T-5 α R-DHT-雄激素受体(AR)系统的研究取得许多新进展, 综述如下。

一、T 和 DHT 的作用

血浆内 T 占总雄激素的 80%, DHT 约占 20%;但在前列腺中则相反, 因前列腺中含有丰富的 5 α R, 可以将来自血循环的 T 转化为 DHT, 故其所含雄激素 90%是 DHT。有人将 T 视为一种前体激素, 它可经由 5 α R 催化的不可逆 5 α 还原作用生成 DHT。外周循环中 DHT 的 70%~80%来自 T 在外周的转化, 仅约 15%由雄甾烷二酮转化而来, 尚有很少部分由睾丸直接分泌。男(雄)性体内 T 和 DHT 两种雄激素的活性最高, 但只有一种 AR, 二者均是 AR 的特异配基, 这就是所谓的“两配基一受

体”学说。X 染色体上 AR 基因突变导致 T 和 DHT 依赖的生物学过程均发生障碍, 说明确实存在“两配基一受体”。其中 DHT 与 AR 的亲合力较强, 是 T 的 4~20 倍, 所以 DHT 被认为是人体内最强的天然雄激素。

T 和 DHT 虽然与相同的受体结合, 却发挥不同的生物效应。T 在男性胎儿性分化过程中刺激中肾管(Wolffian 管)发育成男性内生殖器官(附睾、精囊、输精管等);在青春发育期启动并维持精子发生, 反馈调节垂体促性腺激素的合成分泌。DHT 刺激 46XY 胎儿尿生殖窦原基分化形成男性外生殖器(阴茎、阴囊、男性尿道等), 刺激前列腺分化形成, 促进青春期第二性征的发育(胡须和体毛生长、男性发型、外生殖器发育成熟)。由此可见, T 和 DHT 是男性体内不可相互替代的雄激素。但 T 和 DHT 结合相同的 AR 却产生不同生物学作用的机制, 目前仍不清楚。除了 DHT 与 AR 结合亲和力更强外, DHT 更易使 AR 转化为 DNA 结合状态, DHT-AR 复合物可以更有效地激活靶基因

【收稿日期】 2002-05-24;【修回日期】 2002-07-30

【作者简介】 贾悦(1974~), 男, 江苏南通人, 讲师、主治医师, 博士生, 内分泌疾病基因治疗专业。

及一些不对 T-AR 起反应的特殊靶基因。因此, DHT 具有两方面作用: 一是放大信号、强化或扩大 T 的生物学效应, 二是调节某些特殊靶基因的特异功能。

T 和 DHT 都能和 AR 结合, 分别形成 TR 和 DR 两种复合物, 由于 DHT 与 AR 的亲合力强, DR 又比 TR 稳定, 故 DHT 的作用比 T 强得多, 是前列腺等特异靶器官内起决定作用的激素。DR 和 TR 与细胞核内特殊的 DNA 部位结合, 导致有关基因的复制, 产生 mRNA 最终刺激细胞浆内的核蛋白体合成, 细胞增生; 反之, 若从雄激素依赖组织中撤除或减少雄激素, 蛋白合成将减少, 组织退化, 细胞凋亡。

二、 5α R 基因和表达

在先天性 5α R 缺失症患者体内主要是 II 型 5α R 的基因发生突变失去活性, 而 I 型 5α R 基本正常。I 型 5α R 主要广泛分布于非靶器官如肝脏中, 在类固醇代谢中起分解代谢的作用; II 型 5α R 是靶器官如前列腺、睾丸及附睾中的优势同功酶, 在类固醇代谢中起合成代谢作用。多年来对 5α R 在睾丸细胞中的定位存在不同观点, 争论焦点是 5α R 活性主要存在于间质细胞还是生精小管上皮细胞? 国内有人用 II 型 5α R 的 cRNA 基因探针观察到该基因仅在人睾丸生精小管上皮内支持 (Sertoli) 细胞和睾丸间质 (Leydig) 细胞胞浆中显示出较强的杂交信号, 而在 Sertoli 细胞核和各级生精细胞核及胞浆中均未见到杂交信号, 在附睾则发现 5α R 的活性在细胞核内和细胞浆微粒体中有所不同, 核内酶活性呈附睾头部最高、尾部最低; 而胞浆及微粒体组分中酶活性为尾部高于头尾部。此外, 人附睾微粒体中 II 型 5α R 占优势。胞浆和核中 I、II 型酶差异不明显。I、II 型 5α R 在附睾的分布特点与精子在附睾中逐渐成熟过程相关, 提示 5α R 可能是调节附睾精子成熟的重要因素。

应用现代分子生物学技术^[1], 发现 I 型 5α R 基因在雄激素靶组织和非靶组织均有表达, 其活性呈组织广泛分布的特点, 如肝脏和肌

肉; II 型 5α R 在雄激素靶组织中高表达, 其活性主要分布在前列腺和附睾。两种 5α R 同功酶均有介导 T $\rightarrow$ DHT 的转化, 但在雄激素靶组织中起主要作用的是 II 型 5α R。在对 II 型 5α R 基因缺陷 (大多数是由于点突变) 所导致的 5α R 缺乏症患者的临床与实验研究发现, 患者的 II 型 5α R 活性缺陷, 其 I 型 5α R 基因和活性表达是完整的。

三、 5α R 对男性生殖器官的影响

先天性 5α R 缺陷的患者表现为依赖 T 刺激 Wolffian 管发育分化形成的内生殖器官如附睾、输精管、射精管和精囊均正常; 而依赖于 DHT 刺激尿生殖窦和尿生殖结节演变形成的外阴部则出现畸形, 且前列腺不发育。这是因为雄性外生殖器官和前列腺均需要 DHT 才能发育, 故缺少 5α R 将影响这些器官组织的发育。

某些雄激素依赖器官如阴茎, 在青春期发育以后受体下调以限制其继续增大, 但前列腺内的 AR 则持续到老年。良性前列腺增生 (BPH) 患者前列腺内的 5α R 活性和 DHT 浓度较同龄正常人分别高出 2~3 和 3~4 倍。虽然皮肤不是性腺组织, 但近来发现黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素 (LH/hCG) 可调节皮肤中 II 型 5α R 及 AR, 而且可使 5α R 下降^[2]。

男性 5α R 缺乏症患者主要是 II 型 5α R 缺陷, 而 II 型 5α R 活性缺乏的程度也有不同。因此 II 型 5α R 基因发生点突变引起该酶活性缺乏, 靶组织不能从 T 合成足够量的 DHT, 导致依赖 DHT 的靶器官 (阴茎、阴囊、尿道及前列腺等) 发育和成熟异常。

分子基因的研究证据如基因缺失、点突变和位点诱变 (site-directed mutagenesis) 均证实 II 型 5α R 基因是 5α R 缺乏症的关键突变基因^[1]。这些突变导致机体合成无功能蛋白质或功能低下的蛋白质, 从而引起不同程度的男性化缺陷。而且 5α R 基因突变造成的异常不仅限于少见的 5α R 缺乏症, 在尿道下裂患者中也发现多种 5α R 基因突变, 如: A⁴⁹T、L¹¹³V、H²³¹R 等^[3]。

四、 $5\alpha\text{R}$ 在中枢性分化过程中的作用

脑内 $5\alpha\text{R}$ 不仅参与调节激素分泌和刺激动物的交配过程, 并对胚胎脑组织性分化具有重要作用^[4]。研究发现, 鼠的 I 型 $5\alpha\text{R}$ 活性主要存在于下丘脑和桥脑, 而且不受雄激素调控; 而 II 型 $5\alpha\text{R}$ 以小脑和延髓为主, 只有在出生前的鼠脑中高表达, 而且受雄激素调控。成年后, 鼠脑中 II 型 $5\alpha\text{R}$ 只在特定部位如下丘脑和海马中表达。从胎龄 14 d 到成年, I 型 $5\alpha\text{R}$ mRNA 在动物脑中均可检出, 而 II 型 $5\alpha\text{R}$ mRNA 只有在胎龄 18 d 时开始表达, 生后两天达到高峰, 然后逐渐下降至成年的低水平^[5]。II 型 $5\alpha\text{R}$ 这种暂时性及依赖雄激素调控的表达程式与中枢性分化的关键时序相吻合, 说明 II 型 $5\alpha\text{R}$ 对中枢神经系统性别分化具有重要作用。动物出生后脑内 $5\alpha\text{R}$ 含量趋于稳定, 给予各种性激素、神经阻滞或手术去势均不影响下丘脑的 $5\alpha\text{R}$ 活性。抗雄激素的 flutamide(氟他胺) 可以抑制雄性胚胎脑中 II 型 $5\alpha\text{R}$ 表达, 雌性胚胎的变化则小得多。Stoffel 等^[6]发现, 成人和儿童的海马中有 I 型 $5\alpha\text{R}$ mRNA 表达, 但无 II 型 $5\alpha\text{R}$ mRNA 表达。在人脑颞叶中可以检出 $5\alpha\text{R}$ 的两种同工酶, 但以 I 型活性为主。

五、 $5\alpha\text{R}$ 对生精功能的影响

近来的研究不仅证实 $5\alpha\text{R}$ 对精子成熟过程具有调控作用, 而且其活性的正常对精子生成也具有重要意义。尽管有研究显示东西方人种男性的 II 型 $5\alpha\text{R}$ 活性并无不同^[7], 但两者的性毛分布、痤疮和前列腺疾病发生率、雄激素代谢率等存在明显差异。雄激素单用或雄、孕激素合用在亚洲人中可获得接近 100% 的无精子和严重少精子, 但在白种人中只有 60%~70% 可达到无精子。在比较雄激素诱导的无精子与严重少精子的志愿者雄激素代谢特征时发现, 维持低水平精子发生者的 T 向 DHT 转化率和 3α 雄烷二醇的血清含量明显高于无精子者, 达到无精子者的生殖腺局部 $5\alpha\text{R}$ 活性低于严重少精子者^[8]。这些差异, 提示 $5\alpha\text{R}$ 及其代谢

产物 DHT 在男性精子发生中可能起一定的调控作用, 但需要进一步研究。

研究证实, DHT 可以抑制正常雄性大鼠的血清 LH 和 T 水平, 去势雄性大鼠及时补充 DHT 可以抑制 LH 和 FSH 的升高; 因为 DHT 不能被芳香化酶转变为雌二醇(E_2), 说明 DHT 本身具有负反馈抑制下丘脑-垂体-性腺轴的生物学效应。这与能够被芳香化酶转变为 E_2 的 T 是不同的。三苯氧胺(tamoxifen) 可以通过降低 LH 和 T 水平导致雄性大鼠的生精功能低下和不育, 补充足够剂量的 DHT 可以抵消三苯氧胺的抑制效应^[9]。

在雄性节育的研究中, O'Donnell 等^[10]发现, 联合应用 T 和雌激素可以抑制雄性大鼠的生精功能, 在停用 T 与雌激素合剂后的生精恢复期如果给予 $5\alpha\text{R}$ 抑制剂将严重影响生精功能的恢复。这说明 $5\alpha\text{R}$ 的活性及代谢产物 DHT 的水平对生精过程中激素依赖的精子形成非常重要, 尤其在睾丸局部低 T 环境时。

但是, 澳大利亚 McLachlan 等^[11]和英国 Kinnibergh 等^[12]学者分别将 $5\alpha\text{R}$ 抑制剂与 T 或 T-孕激素类似物合剂合并使用, 结果发现加用 $5\alpha\text{R}$ 抑制剂后并没有增强对受试者生精功能的抑制。这表面上似乎与以往的研究结果有矛盾, 但 $5\alpha\text{R}$ 活性及 DHT 水平对雄性精子生成和成熟肯定有影响, 这两项实验结果也没有推翻以往的结论, 只是提示 T- $5\alpha\text{R}$ -DHT-AR 系统中还有许多未知的内容。

综上所述, T- $5\alpha\text{R}$ -DHT-AR 系统的研究已使我们对其生物学功能有了更多的了解, 为在生理、病理、临床及其在男性计划生育的理论研究和应用奠定了基础。但也给我们带来更多的未知和挑战, 需要更多的研究和探索。

【参 考 文 献】

- [1] Vilchis F, Mendez JP, Canto P, et al. Identification of missense mutations in the $\text{SRD}5\text{A}2$ gene from patients with steroid 5α -reductase 2 deficiency [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 52(3):383-387.
- [2] Bird J, Li X, Lei ZM, et al. Luteinizing hormone and

- human chorionic gonadotropin decrease type 2⁵ alpha-reductase and androgen receptor protein levels in women's skin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(5):1776-1782.
- [3] Silver RI, Russell DW. 5 alpha-reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias[J]. J Urol, 1999, 162[3 Pt2]:1142-1145.
- [4] Poletti A, Martini L. Androgen-activating enzymes in the central nervous system[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1999, 69(1-6):117-122.
- [5] Poletti A, Negrì-Cesi P, Rabuffetti M, et al. Transient expression of the 5 alpha-reductase type 2 isozyme in the rat brain in late fetal and early postnatal life[J]. Endocrinology, 1998, 139(4):2171-2178.
- [6] Stoffel WB, Beyenburg S, Watzka M, et al. Expression of 5 alpha-reductase and 3 alpha-hydroxysteroid oxidoreductase in the hippocampus of patients with chronic temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2000, 41(2):140-147.
- [7] Santner SJ, Albertson B, Zhang GY, et al. Comparative rates of androgen production and metabolism in Caucasian and Chinese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(6):2104-2109.
- [8] Anderson RA, Kelly RW, Wu FCW. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. V Localization of higher 5 alpha-reductase activity to the reproductive tract in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone[J]. J Andrology, 1997, 18(4):366-371.
- [9] Parte PP, Balasinar N, Gill-Sharma MK, et al. Effect of 5 alpha-dihydrotestosterone implants on the fertility of male rats treated with tamoxifen[J]. J Andrology, 2000, 21(4):525-533.
- [10] O'Donnell L, Partis K, Stanton PG, et al. Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5 alpha-reductase inhibitor[J]. J Andrology, 1999, 20(1):109-117.
- [11] McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, et al. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 alpha-reductase inhibitor, for male hormonal contraception[J]. Contraception, 2000, 62(1):73-78.
- [12] Kinnibergh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride[J]. J Andrology, 2001, 22(1):88-95.

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化,推进科技信息交流的网络化进程,本刊现已入网“万方数据——数字化期刊群”,所以,向本刊投稿并录用的稿件文章,将一律由编辑部统一纳入“万方数据——数字化期刊群”,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者,请另投它刊。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作,读者可上网查询浏览本刊内容,并征订本刊。

本刊对于一稿两投等问题处理的声明

为了维护本刊的声誉和读者的利益,对发生同一篇文稿在本刊和另一中文刊物同时刊登的一稿两投的问题,以及同一单位同时投来相同内容的两篇文稿或一篇多投的情况,本刊特此再次声明如下:凡发生上述情况,经查明,该作者从此撰写的一切文稿,将不得在本刊刊登。同时本刊重申,由于投稿到本刊的文稿数量较多,文稿在接受审阅及处理所需时间较长。因此,凡来稿在接到本刊回执后未接到退稿者,则表明该文稿仍在审阅中,作者如欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系。同时,如一篇文稿以全文形式在其他刊物发表,则不可再将该文稿寄本刊。请各单位有关部门在向本刊推荐文稿时,除对文稿进行学术内容的审批外,还应于推荐信上注明该文稿有无一稿两投、是否涉及保密及作者署名有无争议等内容。另外,需说明,以不同文字发表于不同国家、不同刊物的同一篇文稿,不属于一稿两投。

本刊编辑部