

老化時的內分泌學變化

台大醫學院內科教授 張天鈞

摘 要

在正常老化時，主要有三大類的荷爾蒙出現減少的現象，包括 1. 性荷爾蒙：在女性為動情素和黃體素，這時叫做停經(menopause)。在男性為睪固酮，這時叫做 andropause。2. 去氫頂雄固酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)，叫做 adrenopause。3. 生長素/類胰島素生長因子 I，叫做 somatopause。

女性在更年期時，因為動情素迅速減少，會出現潮紅、心情不穩定、皮膚出現皺摺、骨質疏鬆、心臟血管疾病增加等現象。根據生命統計，在停經後，女人仍可以活 28 年左右的時間，所以有必要考慮使用動情素併用黃體素，來延緩老化。

在男性荷爾蒙方面，隨著年齡的增加，睪固酮會漸漸減少。在 65 歲以上的男人，有 60% 其游離睪固酮濃度低於 30-35 歲男性的正常值。而年紀在 60-70 歲的人，有 50% 有陽萎的現象。男性荷爾蒙減少對人的影響包括肌肉無力、貧血和心情不佳。這些現象可以經由男性荷爾蒙的代償治療而迅速得到改善。

不論男、女性，年紀大時，腦垂腺分泌的 ACTH 和腎上腺分泌的皮質醇(cortisol)並沒有受到影響，但是腎上腺分泌的去氫頂雄固酮會減少。在 85 歲時，硫酸去氫頂雄固酮只有 30 歲時的 20%。

去氫頂雄固酮是周邊組織形成男性荷爾蒙和女性荷爾蒙的前身。研究顯示給予 40-70 歲的人每日口服 50mg 之去氫表雄固酮，使其濃度提升至年青人的水平，可以增加血清中的男性荷爾蒙及類胰島素生長因子濃度，體力也會增加，心理上也會感覺較為舒服。

年老時生長素的分泌會減少，因此其誘發的類胰島素生長因子亦會缺乏。這時會出現憂鬱、不安、體力和精神變差的現象。臨床上可以看到脂肪增加、肌肉減少、骨密度降低、低密度脂蛋白膽固醇濃度增高、和高密度脂蛋白膽固醇濃度減少的現象。

老化在過去被認為是不可避免的生理過程，雖然每個人有程度和速度上的差異。由於在荷爾蒙與老化關係方面的研究，以及製藥技術的進展，將來很可能利用這方面的研究成果，讓人得以延緩老化，也讓老年人能有一個健康，不必依靠他人的身體。

老化時出現的荷爾蒙變化

在正常老化時，主要有三大類的荷爾蒙出現減少的現象，包括 1. 性荷爾蒙：在女性為動情素和黃體素，這時叫做停經(menopause)。在男性為睪固酮，這時叫做 andropause。2. 去氫頂雄固酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)，叫做 adrenopause。3. 生長素/類胰島素生長因子 I，叫做 somatopause。

由於這些荷爾蒙的缺失，會讓人全身倦怠、體力減退、肌肉減少(見表 1)。那麼補充這些荷爾蒙，是否就可以減少老化呢？

性荷爾蒙的減少

女性在更年期時，因為動情素迅速減少，會出現潮紅、心情不穩定、皮膚出現皺摺、骨質疏鬆、心臟血管疾病增加等現象。根據生命統計，在停經後，女人仍可以活 28 年左右的時間，所以有必要考慮使用動情素併用黃體素，來延緩老化。

根據研究顯示，若使用動情素和黃體素，冠狀動脈心臟病的相對危險性與沒有治療的婦女比起來為 0.04 – 0.65，中風為 0.96，髖骨骨折為 0.75，阿茲海默氏症為 0.40，乳癌為 1.25 – 2.00，子宮內膜癌為 1.00。也就是說，使用女性荷爾蒙可以延緩動脈粥狀硬化、骨質疏鬆和腦細胞的老化，但由於得乳癌的機會增加，因此宜定期對乳房作癌症篩檢。

根據瑞典的研究，54 歲的婦女只有 24% 使用女性荷爾蒙作代償治療，但在女性的開業醫師則有 72%，而女性的婦產科醫師更有 88% 使用女性荷爾蒙作代償治療。因此醫學知識的認知，會增加婦女使用女性荷爾蒙作代償治療的傾向。

在男性荷爾蒙方面，隨著年齡的增加，睪固酮會漸漸減少。在 65 歲以上的男人，有 60% 其游離睪固酮濃度低於 30 – 35 歲男性的正常值。而年紀在 60 – 70 歲的人，有 50% 有陽萎的現象。

男性荷爾蒙減少對人的影響包括肌肉無力、貧血和心情不佳。這些現象可以經由男性荷爾蒙的代償治療而迅速得到改善。

但補充男性荷爾蒙宜注意其對前列腺的影響和可能動脈粥狀硬化。不過也有報告指出它不會影響前列腺特異抗原(PSA)、前列腺體積，或尿路阻塞的症狀。

由於男人男性荷爾蒙的減少不像女性停經那麼迅速和明顯，因此哪些人適合治療，在臨床上比較難以決定。

腎上腺荷爾蒙的減少

不論男、女性，年紀大時，腦垂腺分泌的 ACTH 和腎上腺分泌的皮質醇(cortisol)並沒有受到影響，但是腎上腺分泌的去氫頂雄固酮會減少。在 85 歲時，硫酸去氫頂雄固酮只有 30 歲時的 20%。

去氫頂雄固酮是周邊組織形成男性荷爾蒙和女性荷爾蒙的前身。研究顯示給予 40-70 歲的人每日口服 50mg 之去氫表雄固酮，使其濃度提升至年青人的水平，

可以增加血清中的男性荷爾蒙及類胰島素生長因子濃度，體力也會增加，心理上也會感覺較為舒服。

最近博琉等人在對 60-79 歲的婦女進行研究，每日口服 50mg 之去氫表雄固酮，一年以後，有皮膚變好、骨質提高、性慾增加之現象。

由於長期使用之安全性仍不清楚，例如：是否會導致卵巢癌、前列腺癌等，因此目前並不建議常規使用來抗衰老。

生長素的減少

年老時生長素的分泌會減少，因此其誘發的類胰島素生長因子亦會缺乏。這時會出現憂鬱、不安、體力和精神變差的現象。臨床上可以看到脂肪增加、肌肉減少、骨密度降低、低密度脂蛋白膽固醇濃度增高、和高密度脂蛋白膽固醇濃度減少的現象。

1990 年路德曼等的先鋒研究，給予 61-81 歲健康男性，但血中類胰島素生長因子-I 有缺乏的人，每星期注射三次生長素，為期六個月，結果使得肌肉增多、脂肪減少、骨密度增加、皮膚變厚。隨後陸陸續續有許多類似的研究，也證明有相似的結果。但出現的副作用包括水腫、血壓上升、血糖提高、關節痛等等的症狀。此外前列腺癌和腸胃道的腫瘤也要特別小心，雖然目前並沒有證據。

但由於生長素必須經常皮下注射，就老年人而言，並不方便；而目前適當的注射劑量多少也不清楚；此外若老年人本身有糖尿病，經常使用生長素可能會使血糖惡化；而生長素的價格相當昂貴，是否值得？這些都是要考慮的問題。

最近另外有一種 Macro-Molecular Complex (MMC) 技術，可以攜帶大分子的蛋白質進入體內，這可以應用來攜帶胰島素或生長素，以後就能改採用口腔黏膜或舌下噴霧的方式給予，在使用上十分方便。另外有些非 生 太類的作用類似物，如：MK-677、L-692, 429，可以刺激生長素的分泌。長期口服 MK-677，可以增加身體的肌肉。這樣可以取代生長素，使用上十分方便。

結語

老化在過去被認為是不可避免的生理過程，雖然每個人有程度和速度上的差異。由於在荷爾蒙與老化關係方面的研究，以及製藥技術的進展，將來很可能利用這方面的研究成果，讓人得以延緩老化，也讓老年人能有一個健康，不必依靠他人的身體。

參考文獻

1. Lamberts SWJ et al : The endocrinology of aging. Science 278 : 419,1997.
2. Perry III HM : The endocrinology of aging. Clin Chem 45 : 1369,1999.

3. Rudman D et al : Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med 323 : 4,1990.
4. Savine R et al : Is the somatopause an indication for growth hormone replacement ? J Endocrinol Invest 22 : 142,1999.
5. Short KR et al : Mechanisms of sarcopenia of aging. J Endocrinol Invest 22 : 95,1999.
6. Vermeulen A et al : Testosterone, body composition and aging. J Endocrinol Invest 22 : 110,1999.
7. von Werder K : The somatopause is no indication for growth hormone therapy. J Endocrinol Invest 22 : 137,1999.

表 1. 荷爾蒙減少所產生的身體變化⁽²⁾

	體脂肪	肌肉總量	力量	骨骼	膽固醇
動情素缺乏	— ^a	—	—	↓	↑
睪固酮缺乏	↑	↓	↓	↓	
生長素缺乏	↑	↓	↓	↓	↑

^a—, 沒有影響; ↑, 增加; ↓, 減少.