

中老年人荷爾蒙之變化



王復蘇醫師 編著
復御管理股份有限公司

生長激素及IGF-1

- 年紀愈大，分泌生長激素的腦下垂體細胞數目會減少，而且腺體之大小也會減少。隨著年齡增長，老人家生長激素之脈動分泌也會降低，而且腦下垂體對於生長激素釋放因子(GHRH)之刺激反應，也隨著年齡增加而趨減緩。男性大約是在40歲之後，這種生長激素之反應呈現主要的減緩。針對停經後之婦女，給予雌性素又會恢復腦下垂體對於生長激素釋放因子(GHRH)之刺激反應。
- 一般而言，連續幾天持續使用生長激素釋放因子(GHRH)的確會造成生長激素之反應增加。同樣地關於胰島素引發低血醣，所造成生長激素的反應作用，開始呈現降低現象，也是發生在中年之後的患者。阿朴嗎啡的刺激引起生長激素的反應，開始呈現降低現象是發生在較晚年紀的患者。動物實驗中顯示在上了年紀的體內體制素(Somatostatin)的分泌增加，這是造成生長激素的分泌減少的原因。體制素(Somatostatin)除了會抑制生長激素釋放因子(GHRH)對於腦下垂體的效應外，還會減少生長激素釋放因子(GHRH)本身的分泌。

- 在人類臨床試驗，精胺酸(Arginine)會藉由抑制下視丘體制素(Somatostatin)的釋出，進而刺激生長激素的分泌。精胺酸會刺激生長激素分泌的效應，對於老人家及對於年輕人的刺激效應是同樣大的。反之，給予體制素(Somatostatin)之點滴輸液，對於老人家及對於年輕人是同樣產生抑制效應的。
- IGF-1在老年人之男性及女性血中濃度均呈現下降的現象，而且和生長激素二十四小時分泌釋出呈現下降的現象是一致的。在長期機構收容的營養不良的老人家與同輩正常的老人家比起來其IGF-1血中濃度呈現更加明顯下降。有一名87歲男性營養不良的老人家，血中生長激素結合蛋白的濃度非常低，而且生長激素感受體核糖核酸訊息(Messenger RNA)者也呈現下降表現，這種現象被認為是生長激素荷爾蒙抗拒性。

乳泌素(Prolactin)

- 老人家隨著年齡增長，乳泌素呈現輕微但有意義的增加，這種增加與大腦中多巴明(Dopamine)活性的減低相互平行。糖尿病老人家其乳泌素的增加更明顯。

甲狀腺素(Thyroxine)及 甲狀腺刺激激素(TSH)

- 整體而言，壹天當中基礎TSH濃度沒什麼主要的改變。在男性而言，血中TSH濃度上昇僅占2.7%~3.5%老人家，在女性而言，血中TSH濃度上昇僅占7.1%~17.4%老人家。這就表示部份老人家患有隱藏性甲狀腺功能低下症(Incipient hypothyroidism)。老人家夜間甲狀腺刺激激素(TSH)之振幅變得較鈍，而且與年輕人相比，二十四小時取樣抽血檢驗發現，TSH濃度下降了百分之五十。在男性老人家身上發現用TRH刺激引發甲狀腺刺激激素(TSH)之反應，是被抑制的，但在女性老人家身上卻不會。我們發現在百歲人瑞身上，與八十歲老人家比較，百歲人瑞基礎的甲狀腺刺激激素(TSH)是被抑制的。也有部份醫學研究發現在老人家身上有被抑制的甲狀腺刺激激素(TSH)，其數值是在甲狀腺功能亢進的範圍內。當然大多數的病例其甲狀腺刺激激素(TSH)較低，只是假性數值，而與甲狀腺荷爾蒙過多無關。但是沙溫學者認為老人家合併血中甲狀腺刺激激素(TSH)之濃度偏低，是導致往後心房顫動的危險因素。

-
- 隨著年齡增長，甲狀腺素T4(Thyroxine)製造率減少，從每天80ug減少至每天60ug，但是甲狀腺素T4(Thyroxine)也會隨著年紀代謝清除率減少，這兩個效應相互抵消。隨著年齡增長，三碘甲狀腺素T3(Triiodothyronine)製造率減少，但是代謝清除率並未改變。從中年至九十歲，隨著年紀增長放射線碘的攝取率 (I-131 uptake) 也會逐漸降低。與五十歲年紀的人相比，六十歲至八十五歲的老人家更容易出現甲狀腺過氧化酵素之自體抗體，但在百歲人瑞身上反而較少出現。

-
- 邊緣性甲狀腺刺激激素(TSH)升高合併自體抗體的濃度偏高(大於1:64)，這二項指標同時存在，高度意謂著往後臨床上明顯的甲狀腺功能低下症。
 - 當然許多年紀大的老人家，也許會有明顯的甲狀腺荷爾蒙的改變，那是因為同時合併有其他重大疾病，導致三碘甲狀腺素T3顯著降低，甲狀腺素T4是正常或下降，這種現象稱為『甲狀腺正常之病狀症候群』(Sick Euthyroid Syndrome)。

增壓素(Vasopressin)

- 年紀大的老人家因為缺乏運動及活動，很容易發展為缺乏水份脫水症或低血鈉症，而且老人家對於脫水症所引發之口渴反應呈現降低的現象。在人類及動物臨床研究中發現以上現象是由於大腦中類鴉片之喝水驅動中心發生衰竭現象。醫學上也有證據顯示某種『致渴劑』的釋放呈現減損是導致老人家脫水症的原因，而這種致渴劑(Dipsogen)是某種末梢第二型血管加壓素(Angiotensin~II)。
- 老人家基礎精胺酸增壓素(Arginine Vasopressin AVP)血中濃度均會增加，不論其血漿滲透壓情況如何。而且半夜血中增壓素(Vasopressin)升高的現象在老人家身上是不出現的，這就是為何老年人半夜頻尿的原因。而且藉由乙醇點滴輸液測試，也無法顯示延長抑制血中增壓素(AVP)的現象。

-
- 而且對老人家而言，藉由壓力感受器 (Baroreceptor) 所衍生增壓素 (AVP) 的釋出效應是減損的。在護理之家超過六十歲以上的老人家有百分之五十三在一年之內會發生低血鈉症，這與血中增壓素 (Vasopressin) 邊緣性升高有些關連性。這些養護中心大多數老人家出現低血鈉症是因為患有抗利尿素不適當分泌過多症候群 (SIADH)，另外一個低血鈉的原因是由於管餵飲食所造成營養不良以及鹽份不足所導致。

瘦體素(Leptin)

- 瘦體素(Leptin)是一種胜肽荷爾蒙，由脂肪組織製造的。在動物研究中發現瘦體素會降低食物攝取量，而且會增加靜止期代謝率。已停經婦女血中瘦體素(Leptin)濃度是和食物攝取量有關。對婦女而言，瘦體素在中年時期隨著脂肪質量增加而增加，到了七十歲老年時期，瘦體素隨著脂肪質量減少而減少。
- 神經胜肽蛋白Y (Neuropeptide Y, 簡稱NPY) 為腦部神經最豐富的神經短鏈蛋白。當饑餓或體脂肪存量不足，低瘦體素濃度會促使弓狀核合成的NPY增加，當其被釋放至室旁核便會刺激以醣類為主的食物攝取，促進脂肪合成，並降低交感神經活性以減少能量消耗及產熱作用 (thermogenesis)。另一種短鏈蛋白Galanin亦具類似作用，只不過它刺激的食物攝取以脂質為主，而非醣類。

-
- 在男性老年人隨著年齡增加，體脂肪質量減少，瘦體素卻持續增加，這種瘦體素持續增加與體內睪丸素酮濃度降低有關連。老年人使用睪丸素酮補充療法會導致瘦體素的血中濃度下降。在人體下視丘部位，瘦體素會降低神經胜肽Y(Neuropeptide Y)以及降低一氧化氮濃度，接下來會導致食物攝取量減少。這就是為何男性老人家血中睪丸素酮濃度下降，導致體內瘦體素濃度上升，最終導致食物攝取量減少（Anorexia）。

留鹽激素(Aldosterone)

- 基礎留鹽激素血中濃度，二十四小時留鹽激素之分泌量，以及留鹽激素之血中清除率均隨著年齡老化而遞減。隨著年齡的增長老化，腎泌素(Renin)以及留鹽激素(Aldosterone)的血中濃度降低。這些變化會造成老人低腎泌素低留鹽激素(Hyporenemic Hypoaldosteronism)症之傾向增加。

男性性荷爾蒙(Male Sex Hormone)

- 人類隨著年齡老化體內睪丸素酮(Testosterone)也跟著下降。壹篇垂直臨床醫學研究追蹤60歲男性老人家長達14年，每一位患者其睪丸素酮全部下降，下降速度大約是每年降1%至2%，尤其是生物有效性的睪丸素酮(Bioavailable testosterone)隨著年齡的增加而下降得更加明顯。而且睪丸素酮血中濃度的晝夜起伏脈動，也隨著年齡的增長而消失。
- 二氫睪丸脂酮(Dihydrotestosterone, DHT)在老人家是下降的，除非病患是明顯的攝副腺肥大的患者，其血中二氫睪丸脂酮的濃度是上昇的。五十歲以下的患者，其睪丸素酮製造率是一天6.6毫克，而大於七十歲以上的患者，其睪丸素酮製造率是一天4.0毫克。故老人家的睪丸素酮製造率隨著年齡增加而下降，而睪丸素酮之血漿清除率也隨著年齡增加而下降，這二個效應呈現部份抵消。

- 睪丸素酮血漿清除率的下降和自由型睪丸素酮血中濃度的下降呈直接的比例關係。男性老人家年紀愈大，睪丸的重量及大小也會下降，而且萊狄氏細胞(Leydig cell)的總數目也是減少的。隨著老人家年紀愈大，其對於外在HCG (Human Chorionic Gonadotropin) 之刺激，體內睪丸素酮的反應是減損的。
- 對男性老人家而言，二氫女性素(Estradiol)血中濃度並未改變，而且二氫女性素與睪丸素酮的比例是隨著年齡增長而上升的。隨著男性老人家年齡的增加，血中自由型的二氫女性素以及生物有效性的二氫女性素均跟著下降。血中二氫女性素(Estradiol)的製造率並未改變，但血中二氫女性素的清除率反而隨著年紀而減少。末梢的轉化作用包括睪丸素酮(Testosterone)轉化為二氫女性素(Estradiol)，以及雄素雙酮(Androstenedione)轉化為女性素(Estrone)，這二種末梢轉化作用的增加也許是因為男性老人家之肥胖症所引起。

- 隨著年齡的老化，性荷爾蒙結合蛋白(SHBG)也許是未改變或者稍微增加，睪丸素酮對於性荷爾蒙結合蛋白(SHBG)的親和力遠大於二氫女性素(Estradiol)。對於男性老人家而言，血中自由型二氫女性素(Free estradiol)濃度與生物有效性的睪固素酮(Bioavailable testosterone)之濃度比例呈現大幅增加的。
- 對於男性老人家而言，促卵泡成熟激素(FSH)血中濃度是上升的，黃體化激素(LH)血中濃度是沒有改變的。
- 對於男性老人家而言，體內對於促生殖腺素釋放因子(GnRH)之刺激呈現比年輕人較遲鈍的反應。而且隨著年紀的老化，身體內生物活性的LH與免疫反應的LH兩者血中濃度的比例是下降的，這些證據都顯示有腦下垂體的缺陷。所以原發性性腺功能低下(Primary hypogonadism)合併續發性性腺功能低下(Secondary hypogonadism)，這二種現象同時存在於男性老人家身上。
- 所以大多數男性老人家其血中黃體化激素(LH)濃度是正常的，僅有少數男性老人家其血中黃體化激素(LH)濃度是上升的。大於50歲男性老人家，活性素(Activin)是增加的，抑制素(Inhibin)是下降的。六、七十歲男性老人家仍有可能製造精子，但是精蟲的數目減少了，精蟲的活動性減少，而且精蟲的外型會改變。

女性性荷爾蒙(Female Sex Hormone)

- 美國婦女停經年齡是五十一歲，大多數介於四十五歲至五十五歲。抽煙婦女停經年齡會比預期年齡早壹至貳年。當剛剛開始停經時，女性素(Estrone)會取代二氫女性素(Estradiol)而成為主要循環中的女性荷爾蒙。
- 在停經之後一段時間，體內女性素(Estrone)會下降20倍，體內二氫女性素(Estradiol)下降35倍，體內雄素二酮(Androstenedione)下降1.5倍，體內睪丸素酮下降1.5倍，體內黃體素血中濃度未改變。
- 在停經之後一段時間，其體內女性素(Estrone)製造率為一天55ug，其血漿清除率下降20%，而體內二氫女性素(Estradiol)製造率為一天12ug，其血漿清除率下降30%。在停經之後的婦女其雌性素(Estrgen)主要來源是腎上腺，而女性素(Estrone)主要還是仰賴雄素二酮(Androstenedione)在末梢處進行芳香作用轉化而成的。而這種末梢轉化作用之速率，對於已停經婦女而言，是未停經婦女的二倍快。已停經婦女其體內促卵泡成熟激素(FSH)及黃體化激素(LH)濃度是上升，但是促卵泡成熟激素(FSH)上升幅度比黃體化激素(LH)更多。

-
- 已停經婦女其血中FSH及LH濃度上升，意謂著其製造率的改變，而且，FSH血中濃度上升幅度較高，也許是FSH的清除率較為緩慢之故。婦女停經之後，其FSH及LH血中濃度一旦上揚，則此上升的促性腺激素(FSH & LH)血中濃度則不會再改變。
 - 婦女停經後，由於體內缺乏雌性素(Estrogen)，所以類嗎啡對於促性腺激素釋放因子(GnRH)的抑制張力減少了，這種效應顯然是藉由中樞神經的多巴明活性(Dopaminergic Activity)之降低所衍生出來的。