

## · 综述 ·

# 性激素对男性骨质疏松症的影响研究进展

高增杰<sup>1,2</sup>, 张望明<sup>1</sup>, 范志梁<sup>2</sup> 综述; 李来来<sup>2</sup>, 柴艺江<sup>2</sup> 审校

1. 北京积水潭医院贵州医院, 贵州 贵阳 550014; 2. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025

**摘要:** 男性骨质疏松症 (OP) 所致的脆性骨折和相关死亡率均高于女性。男性骨骼健康由雄激素和雌激素共同构成的精密网络调控, 雄激素可通过成骨细胞和骨细胞上的雄激素受体直接促进骨形成、抑制骨吸收; 也可经芳香化酶作用转化为雌激素后通过雌激素受体调节骨代谢。性激素水平下降、雌/雄激素比例失衡及其引发的骨代谢通路紊乱可共同促进男性 OP 的发生发展, 且雄激素无法完全代偿性抵消雌激素缺失所引发的骨代谢失衡。本文对性激素影响男性 OP 的作用、机制, 以及性激素治疗 OP 风险等相关研究进行综述, 为完善男性 OP 防治策略提供参考。

**关键词:** 男性骨质疏松症; 骨代谢; 雄激素; 雌激素

中图分类号: R592 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2025) 12-1239-03

## Effect of sex hormones on male osteoporosis: a review

GAO Zengjie<sup>1,2</sup>, ZHANG Wangming<sup>1</sup>, FAN Zhiliang<sup>2</sup>, LI Lailai<sup>2</sup>, CHAI Yihui<sup>2</sup>

1. Beijing Jishuitan Hospital Guizhou Hospital, Guiyang, Guizhou 550014, China;

2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China

**Abstract:** The incidence of fragility fractures and related mortality caused by male osteoporosis (OP) are both higher than in females. Male bone health was regulated by a sophisticated network involving both androgens and estrogens. Androgens can directly promote bone formation and inhibit bone resorption through androgen receptors on osteoblasts and osteocytes. They can also be converted into estrogens via the action of aromatase and subsequently regulate bone metabolism through estrogen receptors. Declining sex hormone levels, an imbalance in the estrogen-to-androgen ratio, and the resulting disruption in bone metabolic pathways collectively contribute to the development and progression of male OP. Moreover, androgens cannot fully compensate for the bone metabolic imbalance induced by estrogen deficiency. This article reviewed research on the role and mechanism of sex hormones in male OP, as well as studies related to the risks of sex hormone therapy for OP, so as to provide the references for improving control and treatment strategies of male OP.

**Keywords:** male osteoporosis; bone metabolism; androgen; estrogen

男性骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是临床常见病、多发病, 危害性大, 但诊断不足、治疗不足, 未引起足够重视。2025 年亚太男性 OP 专家共识指出, 50 岁以上男性 OP 患病率达 6.0%, 但骨密度检测率仅 3.2%, 临床诊疗存在明显滞后<sup>[1]</sup>。OP 的筛查及治疗

不足会延误治疗时机, 导致脆性骨折、残疾甚至死亡, 后期医疗及护理成本高昂<sup>[2]</sup>。研究发现, 尽管门诊 OP 患者以女性为主, 但男性 OP 患者的骨吸收标志物更高, 骨折风险和继发死亡率远高于女性<sup>[3]</sup>。性激素是维持男性骨骼健康的核心因素, 年龄衰退相关的性激素减退是老年男性骨丢失的关键驱动机制。雄激素通过促进骨形成、抑制骨吸收和维持骨稳态等调节男性骨骼健康的机制已得到证实; 雌激素对男性骨代谢的作用虽已证实, 但对其影响男性 OP 的认识仍然存在不足, 二者转化关系、调节男性 OP 的相对权重、协同或拮抗机制尚未明确, 针对男性 OP 的激素替代疗法(含雌激素方案)的获益边界与风险也尚需进一步阐明。本文通过中国知网、PubMed 数据库系统梳理 2000 年 1 月—2025 年 7 月发表的男性 OP 相关文

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.12.010

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82260897); 贵州省卫健委科学技术基金课题 (gzwkj2025-364); 贵州省科技计划贵州省苗医药全省重点实验室建设项目 (黔科合平台〔2025〕018); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究专项 (QZYY-2025-023); 北京积水潭医院贵州医院自然基金培育项目 (JGYYK〔2025〕16 号)

作者简介: 高增杰, 硕士, 主治医师, 主要从事骨质疏松症、中药民族药配伍及药效学基础研究工作, E-mail: 1531692654@qq.com

献,综述性激素对男性OP影响的研究进展,为完善男性OP防治策略提供参考。

## 1 性激素对男性骨代谢的作用

男性骨代谢是一个由全身性激素、局部因子和机械应力等多种因素进行精密调控的动态过程。性激素,尤其是睾酮及其转化生成的雌二醇在该过程中发挥核心调控作用。一方面,睾酮可通过成骨细胞和骨细胞上的雄激素受体(androgen receptor, AR)促进骨形成、抑制骨吸收;另一方面,睾酮经芳香化酶作用转化为雌二醇,通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)α介导的信号通路抑制破骨细胞活性和骨转换,调节骨小梁和骨皮质微细结构<sup>[4]</sup>。此外,性激素还可以通过调节生长激素-胰岛素样生长因子1轴,影响甲状腺激素敏感性,并调控核因子κB受体激活子配体(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)系统,参与维持骨稳态。

## 2 雄激素对男性OP的影响

雄激素对男性骨骼健康极为重要,在男性全生命周期中均发挥重要的骨保护作用。青春期雄激素能推动骨骼闭合前的线性生长,并快速积累骨量,促进身体逐步达到骨峰值;至成年期,雄激素通过AR直接促进骨形成、抑制骨吸收,维持骨强度;进入老年期,随着年龄相关睾酮水平下降,其保护作用逐渐减弱,引发骨转换失衡、骨微结构破坏和骨折风险升高<sup>[4]</sup>。睾酮和二氢睾酮可通过调节视黄酸受体或前列腺素E2抑制途径和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)产生,调节骨细胞活性并降低骨吸收<sup>[5]</sup>。

随着年龄增长和生理功能老化,男性睾酮水平逐渐降低,出现男性更年期或迟发性性腺功能减退<sup>[6]</sup>,引发OP。研究显示,低睾酮血症患者脊柱和髋部骨折风险比正常睾酮水平者高2~3倍,治疗性睾酮替代疗法能明显提高骨密度、改善骨质量和降低骨折风险<sup>[7]</sup>,但其长期应用仍存争议。治疗性睾酮替代疗法的主要潜在风险包括:心血管系统风险,如血栓形成、心肌梗死等;前列腺相关风险,如前列腺增生或癌变;血液系统风险,如红细胞增多症;抑制生精功能,导致可逆性不育<sup>[8]</sup>。由于现有临床研究在入组人群年龄、基础健康状况、治疗疗程和监测指标上存在差异,更多关注2年内疗效,该疗法的长期风险-获益比尚不明确。因此,临床应用时需严格掌握适应证,排除禁忌证,治疗过程中定期监测激素水平、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、血红蛋白及心血管相关指标,实

施个体化治疗与动态风险评估<sup>[8]</sup>。

## 3 雌激素对男性OP的影响

男性体内约80%的雌激素由雄激素经芳香化酶作用转化而来<sup>[4]</sup>,其在骨代谢调控中的核心地位已得到广泛证实。雌激素通过双模态作用维持骨稳态:雌激素直接与ERα、ERβ结合,启动复杂的信号网络以维持骨稳态。ERα、ERβ在成骨细胞和破骨细胞中均有表达,前者促进成骨分化和骨基质合成,影响骨形成;后者调节骨吸收,影响破骨细胞成熟和骨密度<sup>[9]</sup>。结合后,雌激素通过激活Wnt/β-catenin信号通路,促进成骨细胞增殖与分化<sup>[10]</sup>,并抑制核因子κB信号通路介导的破骨细胞生成<sup>[11]</sup>。雌激素通过上调成骨细胞源性OPG表达,竞争性结合RANKL,从而阻断破骨细胞前体分化,形成骨吸收-骨形成的负反馈调控网络<sup>[11]</sup>。此外,雌激素还能抑制IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子-α等炎性细胞因子的产生,通过减轻炎症对破骨细胞的刺激而发挥骨保护作用<sup>[11]</sup>。

性腺功能减退造成的男性雌激素下降会引发骨转换失衡,呈现高转换型代谢状态,即骨吸收超过骨形成,是引发OP的主要原因。研究发现,老年男性雌激素对骨吸收的影响占性激素的70%以上<sup>[12]</sup>,低雌激素状态与男性骨密度降低、骨折风险增加直接相关<sup>[13]</sup>。雌激素缺乏可引起免疫微环境紊乱,促进男性OP的发生发展。例如,引起CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞过度活化、IL-17/IL-23轴亢进,从而激活RANK-RANKL通路引发骨吸收;B细胞来源的OPG分泌减少会进一步削弱骨保护效应<sup>[11]</sup>。雌激素缺乏还影响肠道菌群,导致双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数量减少,而大肠杆菌、肠球菌和梭状芽孢杆菌等有害或潜在致病菌数量增加,引发肠道菌群失调和慢性低度炎症,通过肠-骨轴影响骨代谢,增加OP风险<sup>[14]</sup>。有益菌产生的短链脂肪酸(如丁酸)可抑制炎症信号通路激活,减少促炎因子释放,进而抑制破骨细胞活性<sup>[14]</sup>。此外,ERα、ERβ的基因多态性也会影影响个体对雌激素的敏感性,影响骨代谢<sup>[15]</sup>。

## 4 雄激素与雌激素的相互作用

在男性骨代谢调控中,雌激素和雄激素构成协同调控网络,通过“转化-互补-竞争”的模式发挥动态平衡作用,其核心协同机制体现在雄激素(以睾酮为主)可直接激活AR增强Runx2等成骨关键基因表达,促进骨形成<sup>[16]</sup>;也可在骨组织内转化为雌激素(雌二醇),共同维持骨稳态。然而,在芳香化酶活性受抑制或衰老状态下,会出现高雄激素-低雌激素的内分泌环境,使AR信号过度激活而ER信号受阻,导致雄激素的骨

保护作用受拮抗,表现为骨小梁加速丢失、皮质骨代偿性增厚的不平衡表型<sup>[4]</sup>。此外,肿瘤或其他非肿瘤因素均可能引起雄激素水平相对升高,并超生理剂量转化为雌激素,造成雌激素异常累积,加剧骨吸收,干扰Wnt/β-catenin等关键骨形成路径<sup>[17]</sup>。一项针对老年男性的骨质疏松性骨折队列研究结果显示,低水平的游离雌二醇与骨折风险显著增加相关<sup>[18]</sup>;另有研究发现,AR和ERα在调节骨皮质中作用互补<sup>[19]</sup>。综上所述,雄激素虽能通过其受体直接促进骨形成,却无法完全代偿性抵消雌激素缺失所引发的骨代谢失衡,尤其是在病理或衰老状态下,性激素平衡被打破,最终引发骨量净丢失。因此,维持适宜的雌/雄激素比例对于维持正常骨转换和骨代谢尤为关键。

## 5 总结与展望

男性骨骼健康由雄激素和雌激素共同构成的精密网络调控,二者通过“直接作用-芳香化转化-受体互补”的多层次机制维持骨稳态。当前研究已明确,雌激素在男性骨代谢中的重要性与雄激素相当,尤其在抑制骨吸收方面起关键作用;雄激素对骨形成具有直接且不可替代的促进作用。男性OP由性激素水平下降、雌/雄激素比例失衡及其所引发的骨代谢信号通路紊乱协同驱动,共同导致骨量丢失与骨折风险升高。尽管治疗性睾酮替代疗法能有效提高骨密度,但其在心血管系统、前列腺疾病风险及抑制生精功能等方面仍存争议,限制了其长期广泛应用。未来的研究重点应从单纯补充激素,转向开发更精准、安全的干预策略,并进一步探究性激素对男性OP影响的潜在机制。

## 参考文献

- [1] HUANG C F, HO C J, LIN S Y, et al. Asia-Pacific consensus for the management of osteoporosis in men [J]. *Osteoporos Int*, 2025, 36 (7): 1105–1114.
- [2] NASO C M, LIN S Y, SONG G, et al. Time trend analysis of osteoporosis prevalence among adults 50 years of age and older in the USA, 2005–2018 [J]. *Osteoporos Int*, 2025, 36 (3): 547–554.
- [3] DE MARTINIS M, SIRUFO M M, POLSINELLI M, et al. Gender differences in osteoporosis: a single-center observational study [J]. *World J Mens Health*, 2021, 39 (4): 750–759.
- [4] SEBO Z L, RODEHEFFER M S. Testosterone metabolites differentially regulate obesogenesis and fat distribution [J/OL]. *Mol Metab*, 2021, 44 [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101141>.
- [5] LAN K C, WEI K T, LIN P W, et al. Targeted activation of androgen receptor signaling in the periosteum improves bone fracture repair [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (2) [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04595-1>.
- [6] AMANO T. Late-onset hypogonadism: current methods of clinical diagnosis and treatment in Japan [J]. *Asian J Androl*, 2025, 27 (4): 447–453.
- [7] CORONA G, VENA W, PIZZOCARO A, et al. Testosterone supplementation and bone parameters: a systematic review and meta-analysis study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45 (5): 911–926.
- [8] THEODORAKIS N, FERETZAKIS G, VAMVAKOU G, et al. Testosterone therapy for functional hypogonadism in middle-aged and elderly males: current evidence and future perspectives [J]. *Hormones (Athens)*, 2024, 23 (4): 801–817.
- [9] SHI V, MORGAN E F. Estrogen and estrogen receptors mediate the mechanobiology of bone disease and repair [J/OL]. *Bone*, 2024, 188 [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117220>.
- [10] TIAN X, ZHANG B. The association between sex hormones and bone mineral density in US females [J/OL]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1) [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89985-z>.
- [11] JIN H, CHEN M, WANG X, et al. Estrogen deficiency impairs double-negative T cell function and activates NF-κB in postmenopausal osteoporosis [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 776 [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.152212>.
- [12] TENUTA M, HASENMAJER V, GIANFRILLI D, et al. Testosterone and male bone health: a puzzle of interactions [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110 (7): 2121–2135.
- [13] GRIGORYAN S, CLINES G A. Hormonal control of bone architecture throughout the lifespan: implications for fracture prediction and prevention [J]. *Endocr Pract*, 2024, 30 (7): 687–694.
- [14] WANG Z X, CHEN K, WU C C, et al. An emerging role of *Prevotella histicola* on estrogen deficiency-induced bone loss through the gut microbiota–bone axis in postmenopausal women and in ovariectomized mice [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114 (4): 1304–1313.
- [15] FENG C, XU Z, TANG X, et al. Estrogen-related receptor α: a significant regulator and promising target in bone homeostasis and bone metastasis [J/OL]. *Molecules*, 2022, 27 (13) [2025-10-29]. <https://doi.org/10.3390/molecules27133976>.
- [16] 李娜, 代晓霞. Runx2 在骨形成中的作用及调控[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39 (4): 353–356.
- [17] LI N, DAI X X. Role and regulation of Runx2 in bone formation [J]. *Foreign Med Sci (Sect Medgeogr)*, 2018, 39 (4): 353–356. (in Chinese)
- [18] BASHEER B, ILA V, BARROS R, et al. Management of adverse effects in testosterone replacement therapy [J/OL]. *Int Braz J Urol*, 2025, 51 (3) [2025-10-29]. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2025.9904>.
- [19] MELLSTRÖM D, VANDENPUT L, MALLMIN H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23 (10): 1552–1560.
- [20] CALLEWAERT F, SINNEAEL M, GIELEN E, et al. Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading [J]. *J Endocrinol*, 2010, 207 (2): 127–134.

收稿日期: 2025-06-16 修回日期: 2025-10-29 本文编辑: 高碧玲