

ANDROGEN: TỪ VAI TRÒ TRONG CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG MÔ NIỆU SINH DỤC NỮ ĐẾN Ý NGHĨA TRONG HỘI CHỨNG NIỆU SINH DỤC THỜI KỲ MÃN KINH

BS. Phạm Minh Ngọc, BS. Thiều Đình Trọng

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

GIỚI THIỆU

Tỷ lệ hội chứng niếu sinh dục thời kỳ mãn kinh (GSM) tăng theo tuổi, ước tính 27 – 84% phụ nữ sau mãn kinh bị ảnh hưởng vì GSM¹. Androgen và estrogen đóng vai trò quan trọng trong phát triển, duy trì cấu trúc, chức năng mô sinh dục. Androgen là hormone điều kiện sinh tổng hợp estrogen, được sản xuất lớn hơn estrogen và giảm suốt tuổi trưởng thành. Tuy vậy, nhiều quan điểm cho rằng các tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến sinh dục nữ là do thiếu hụt estrogen, vai trò của androgen chưa được hiểu đầy đủ và còn được đánh giá thấp. Tổng quan này tổng hợp tác động androgen tới mô niếu sinh dục nữ, khác biệt giữa tác dụng androgen với estrogen, quá trình điều chỉnh các thụ thể androgen và estrogen ở phụ nữ tiền và sau mãn kinh.

ẢNH HƯỞNG THAY ĐỔI NỘI TIẾT TỔ ĐẾN MÔ NIỆU SINH DỤC

Thay đổi nội tiết tố sau mãn kinh

Trước dậy thì, nồng độ estradiol trẻ gái dưới 13 pg/ml, testosterone toàn phần dưới 20 ng/dL. Trong tuổi sinh sản, estradiol thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt, dao động từ 40 – 350 pg/mL và testosterone toàn phần từ 20 – 70 ng/dL. Sau mãn kinh, estradiol xuống dưới 13 pg/ml, và testosterone giảm xuống 25 ng/dL². Ảnh hưởng androgen đến mô niếu sinh dục còn chưa được chú ý nhiều bởi: mặc dù androgen sau mãn kinh ít hơn so với tuổi 20 – 30, nhưng nó không suy

giảm rõ rệt như estradiol. Ngoài ra, giai đoạn quanh mãn kinh, globulin liên kết hormone tình dục (SHBG) giảm nên testosterone tự do vẫn ổn định, SHBG giảm lớn nhất 4 năm trước và 2 năm sau kỳ kinh cuối cùng³.

Ảnh hưởng thay đổi nội tiết tố đến mô niếu sinh dục

Biểu mô vảy lát tầng không sừng hóa của âm đạo gồm 3 lớp tế bào: bề mặt, trung gian, cận đáy. Trước mãn kinh, độ dày lớp trung gian chiếm 80%, lớp cận đáy 5%, biểu mô tăng sinh bình thường duy trì độ ẩm và độ dày niêm mạc âm đạo, hệ vi sinh lactobacilli hoạt động chuyển hóa glycogen thành axit lactic, tạo môi trường axit (pH= 3,5 – 4,5) ngăn vi khuẩn gây bệnh và nấm⁴.

Khi mãn kinh, hormone steroid giới tính giảm làm thay đổi cấu trúc, chức năng mô niếu sinh dục. Tế bào cận đáy tăng độ dày từ 5% lên 39%, tế bào trung gian và bề mặt mỏng. Âm đạo rút ngắn và thu hẹp, ít đàn hồi và nếp ngang, pH tăng khiến âm đạo dễ tổn thương, viêm nhiễm. Hệ quả là tiết nhờn kém khi hưng phấn tình dục, giảm kích thích, đau khi quan hệ. Thứ phát sau những triệu chứng này là giảm ham muốn, giảm khoái cảm, gây phiền muộn lo lắng, giảm chất lượng cuộc sống⁵.

Mô niếu đạo dễ xuất hiện hẹp, sa, thịt thừa niếu đạo. Mô bàng quang kém đàn hồi, hay xuất hiện bàng quang tăng hoạt. Âm đạo dễ nhiễm khuẩn có thể xâm lấn bàng quang, các triệu

chứng đường tiểu dưới: tiểu nhiều lần, tiểu gấp càng là yếu tố thuận lợi khiến nhiễm trùng niệu tái phát⁶.

SẢN XUẤT ANDROGEN VÀ ĐƯỜNG TRUYỀN TÍN HIỆU ANDROGEN

Sản xuất androgen

Androgen là các hợp chất steroid 19 carbon tổng hợp từ cholesterol (Hình 1).

Bốn androgen chính ở nữ tiền mãn kinh là dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione, testosterone và 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT). Androgen là tiền chất sinh tổng hợp estrogen, sản xuất chủ yếu ở buồng trứng và tuyến thượng thận với lượng lớn hơn đáng kể estrogen⁷. Buồng trứng tiết 1 – 2 mg DHEA, 1 – 3,5 mg androstenedione/ngày, tuyến thượng thận tiết DHEA sulfate 7 – 14 mg, DHEA 3 – 4 mg/ngày và androstenedione 1 – 1,5 mg/ngày. Tổng lượng testosterone là 0,1 – 0,4 mg/ngày, trong khi estradiol chỉ từ 0,06 – 0,4 mg/ngày⁸.

Đường truyền tín hiệu androgen

Cơ chế cổ điển của androgen thông qua thụ thể androgen (AR) nội bào đã được mô tả rất kỹ (Hình 2). Testosterone hoặc DHT kết hợp với AR làm phân ly protein sốc nhiệt (HSPs), phức hợp thụ thể – hormone kích hoạt, gắn vào vùng phản hồi androgen (ARE) trong nhân tế bào, điều chỉnh phiên mã và dịch mã gen, thay đổi tổng hợp protein và chuyển hóa tế bào. Cơ

chế mới không thông qua gen mà qua tế bào chất và màng tế bào đã được báo cáo trong tế bào thần kinh, tế bào ung thư tuyến tiền liệt và tế bào Sertoli ở chuột¹⁰. Tuy nhiên, tầm quan trọng đường truyền tín hiệu mới này trong mô sinh dục nữ chưa rõ ràng.

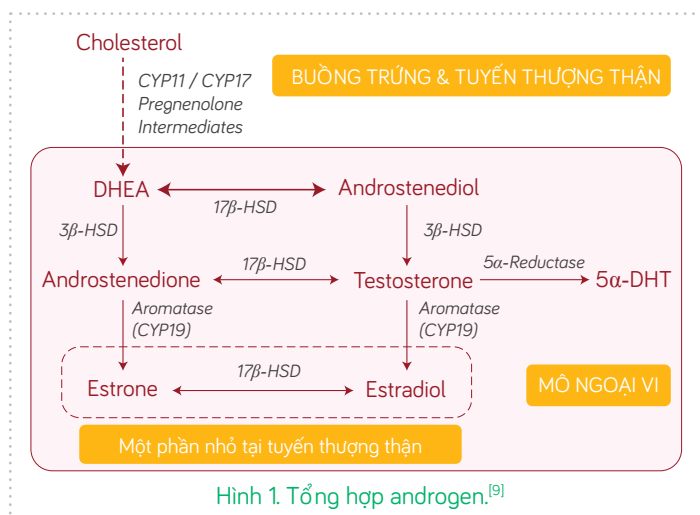
ẢNH HƯỞNG ANDROGEN TRONG MÔ SINH DỤC NỮ

Âm đạo

AR và mRNA được phát hiện trên niêm mạc, dưới niêm mạc, mô đệm, cơ trơn và nội mạc mạch âm đạo người¹¹. Enzyme liên quan tổng hợp androgen biểu hiện mức độ cao trong biểu mô vảy âm đạo khi. ER có trong biểu mô, mô đệm và cơ âm đạo người. Điều thú vị là ER và AR cao hơn ở mô đệm so với biểu mô. Các nhà nghiên cứu đưa ra giả thuyết tín hiệu tế bào (paracrine signaling) tương tác giữa mô đệm và biểu mô, có thể quan trọng trong trung gian tác dụng của androgen và estrogen.

Estrogen kích thích tăng sinh, làm dày biểu mô âm đạo và đường niệu dưới. Phụ nữ sau mãn kinh có androstenedione và testosterone cao hơn ít bị teo âm đạo hơn. Ngoài ra, liệu pháp testosterone tại chỗ cải thiện teo, khô âm đạo, đau khi quan hệ, trưởng thành biểu mô khi dùng cùng chất ức chế aromatase, cho thấy androgen có thể tác dụng độc lập với phát triển biểu mô^[12].

Tươi máu âm đạo được điều chỉnh bởi androgen và estrogen. Estrogen làm tăng lưu



Hình 1. Tổng hợp androgen.^[9]

lượng máu sinh dục nữ sau mãn kinh, trong khi testosterone giúp phục hồi lượng máu âm đạo chuột đã cắt buồng trứng. Ở người cũng cho thấy máu đến âm đạo đã tăng đáng kể sau sử dụng 0,5 mg testosterone undecanoate. Có thể testosterone và estradiol điều chỉnh tổng hợp nitric oxide và arginase – protein chính điều chỉnh lưu lượng máu âm đạo¹³.

Trong nghiên cứu ở động vật, androgen và estrogen giúp điều chỉnh sản xuất chất nhầy và tăng mật độ dây thần kinh adrenergic âm đạo. Một số cho rằng tăng phân bố thần kinh âm đạo do tác dụng androgen chứ không phải estrogen. Liệu pháp testosterone giúp dày lớp đệm, lớp cơ và tăng thần kinh, tăng peptide ruột vận mạch ở thành âm đạo thô, trong khi estradiol kích thích dày biểu mô mà không cải thiện thần kinh hay peptide ruột vận mạch âm đạo¹⁴. Như vậy mặc dù tăng sinh biểu mô âm đạo chủ yếu do estrogen, androgen cũng có vai trò nhất định. Tác động androgen và estrogen nên được đánh giá toàn diện hơn với cấu trúc và chức năng tổng thể.

Âm hộ, âm vật

AR và ER có trong lớp biểu bì và hạ bì âm hộ, trong đó AR nhiều hơn ER. AR còn có trong tuyến Bartholin ở người. Ở phụ nữ khỏe mạnh, ER α là đồng phân thụ thể chiếm ưu thế ở lớp xơ cơ dưới da âm hộ, trong khi ở phụ nữ lichen âm hộ (VLS), ER α biến mất và ER β chiếm ưu thế. Vì lớp xơ cơ phụ nữ VLS âm tính với Ki – 67 (dấu hiệu tế bào tăng sinh) nên người ta cho

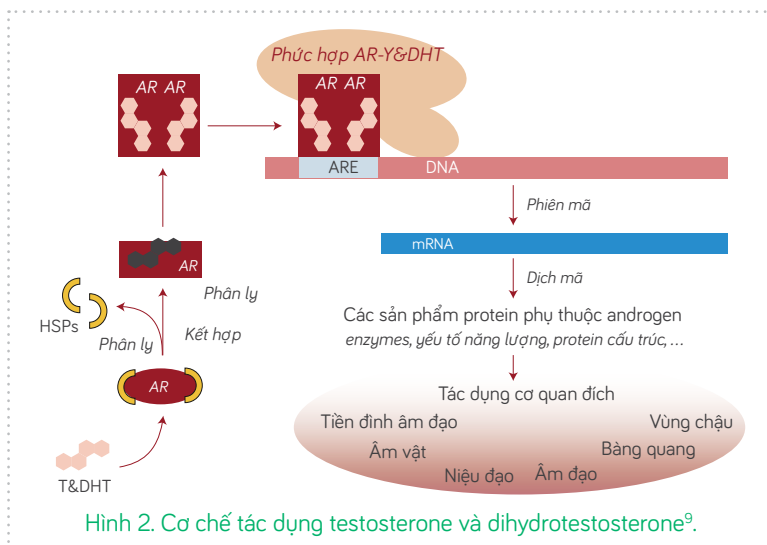
rằng ER β không liên quan đến phát triển tế bào mà đảm nhiệm chức năng khác (có thể là sản xuất collagen), trong khi ER α có thể kích thích phát triển tế bào¹⁵.

Mặc dù hầu hết mô sinh dục nữ ngừng biểu hiện AR từ sau giai đoạn bào thai, âm vật vẫn phụ thuộc androgen đến tuổi trưởng thành, vì nó có biểu hiện AR đáng kể. Phi đại âm vật là dấu hiệu nhạy cảm nhất cho thấy tăng androgen ở nữ. Tác dụng độc lập testosterone lên kích thích tình dục đã được chứng minh trên động vật. Chuột cắt buồng trứng điều trị đồng thời bằng testosterone và letrozole cho thấy tăng giãn mạch, tăng thể tích âm vật khi kích thích tình dục¹⁶.

Tuy nhiên, ngay cả trong cơ quan nhạy androgen, estrogen cũng quan trọng về mặt chức năng. Nồng độ estradiol tương quan tích cực với thể tích âm vật và tương quan nghịch với trở kháng mạch máu. Cắt bỏ buồng trứng làm suy yếu đường truyền tín hiệu và làm giảm thể tích âm vật, điều này được cải thiện khi điều trị bằng estradiol¹⁶. Do đó, cả estradiol và testosterone đều cần thiết để duy trì hình thái mô, khả năng phản hồi âm vật trong hưng phấn tình dục.

Bàng quang, niệu đạo

AR và ER được phát hiện trong biểu mô, cơ trơn niệu đạo và bàng quang thô cái. Liệu pháp estrogen – progesterone giúp cải thiện tiểu không tự chủ dưới áp lực (SUI). Ở chuột đã cắt buồng trứng, bàng quang thay đổi mô bệnh học và được phục hồi khi điều trị bằng estradiol hoặc



Hình 2. Cơ chế tác dụng testosterone và dihydrotestosterone⁹.

testosterone, và testosterone dùng cùng chất ức chế aromatase vẫn giúp cải thiện tình trạng bàng quang, tăng độ giãn bàng quang. Ngoài ra có mối tương quan tích cực nồng độ testosterone và thể tích mô niệu đạo.

Hỗ trợ cấu trúc sàn chậu

Tín hiệu AR phổ biến trong toàn bộ cơ sàn chậu. Testosterone giúp tăng diện tích cơ và cải thiện triệu chứng SUI ở chuột. Chuột đã cắt buồng trứng với cơ xương chậu teo, điều trị bằng chất điều biến thụ thể androgen chọn lọc (SARMs) giúp khôi phục khối lượng cơ chậu và ức chế các gen liên quan quá trình dị hóa cơ^[17]. Cho dù ER tham gia điều chỉnh tăng trưởng cơ xương chậu, chức năng vẫn chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu phát hiện ER trong cơ nâng hậu môn phụ nữ, số khác lại không. Tuy nhiên, ER dường như có vai trò trong điều chỉnh mô liên kết và chất nền ngoại bào. ER cùng với AR đã được phát hiện trong mô liên kết cơ nâng hậu môn. Phụ nữ tiền mãn kinh bệnh cơ xương chậu có ER thấp hơn đáng kể trong dây chằng rộng và dây chằng tử cung cùng. ER cũng giảm trong mô liên kết quanh niệu đạo nữ mãn kinh SUI.

Cảm giác xúc giác

Ở phụ nữ đau vùng chậu mãn tính, hội chứng đau bàng quang, triệu chứng và nhận thức đau thay đổi trong suốt chu kỳ kinh nguyệt. Tuy nhiên, ảnh hưởng androgen và estrogen với cường độ đau rất phức tạp và không thể dự đoán được. Testosterone có tác dụng giảm kích thích đau thụ thể, phụ nữ đau cơ xơ hóa điều trị với testosterone tại chỗ hàng ngày giúp cải thiện đau mạn tính¹⁸.

Nồng độ estradiol thấp hơn có liên quan đến kiểm soát cảm xúc kém hơn với kích thích đau ngoại vi. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch mô âm đạo nữ sau mãn kinh đã chứng minh số lượng, mật độ, độ nhạy thụ thể bề mặt tế bào ở cả dây thần kinh giao cảm, phó giao cảm, cảm giác cao nhất ở đối tượng không điều trị hormone, vừa phải khi điều trị estrogen hệ thống và thấp nhất khi điều trị estrogen tại chỗ. Mật độ thần kinh tăng 59% ở mô âm đạo chuột cắt buồng trứng

so với khi chưa cắt, điều trị bằng estradiol làm giảm mật độ này như những chuột khỏe mạnh. Giảm estrogen thời kỳ mãn kinh có thể làm tăng mật độ thần kinh cảm giác, dẫn đến khô âm đạo và đau.

Estrogen làm tăng kích thước “trường tiếp nhận” (Receptive field) dây thần kinh thẹn chuột cái. Protein Er α , mRNA cho ER α và Er β được phát hiện trong tế bào thần kinh hạch gốc cột sống thắt lưng – cùng và có thể rất quan trọng với sự phát triển và duy trì con đường thần kinh cảm giác. Estrogen cũng làm tăng đáp ứng với opioid ở chuột và loài linh trưởng không phải người.

Do đó, dữ liệu cho thấy androgen và estrogen có thể điều chỉnh chức năng và/hoặc nhận thức cảm giác. Tuy nhiên, những phát hiện cụ thể trong các mô sinh dục còn cực kỳ hạn chế và nghiên cứu trong tương lai sẽ giúp mô tả các cơ chế quá mẫn và đau ở GSM.

ĐIỀU CHỈNH BIỂU HIỆN AR VÀ ER TRONG MÔ SINH DỤC NỮ

Điều chỉnh AR bởi testosterone

AR và biểu hiện mRNA giảm đáng kể ở phụ nữ sau mãn kinh¹⁹. Mô âm đạo phụ nữ điều trị liệu pháp testosterone liều cao lâu dài (Testoviron Depot 100 mg tiêm bắp 7 – 10 ngày trên 1 năm) có biểu hiện AR mRNA lớn hơn đáng kể so với phụ nữ sau mãn kinh. Tương tự, cắt bỏ buồng trứng chuột làm giảm biểu hiện AR trong âm đạo và liệu pháp testosterone làm phục hồi biểu hiện AR. Do đó, testosterone tương quan tích cực với biểu hiện AR trong âm đạo. Tuy vậy chưa rõ ngưỡng testosterone cần thiết để duy trì AR đầy đủ.

Điều chỉnh ER bởi estrogen

Nghiên cứu về tương quan ER và estrogen chưa thống nhất. Một số nghiên cứu thấy cơ chế phản hồi ngược âm tính giữa estrogen và Er α . ER α mRNA tăng trong âm đạo nữ sau mãn kinh và giảm sau dùng estrogen – progestin toàn thân; chức năng ER tăng trong mô âm đạo chuột đã cắt buồng trứng và giảm khi bổ sung estradiol đến

mức sinh lý. Tuy nhiên, một số khác lại không thấy tương quan: E_{α} không giảm ở mô đệm âm đạo nữ sau mãn kinh so với tiền mãn kinh. $ER\beta$ giảm trong mô đệm nhưng không giảm ở niêm mạc nữ tiền mãn kinh¹⁹. Mặc dù vậy, hầu hết nghiên cứu đều thấy giảm tổng thể ER ở âm đạo ở phụ nữ sau mãn kinh.

Điều chỉnh chéo của AR và ER

Ở nữ sau mãn kinh điều trị estrogen, biểu hiện AR trong âm đạo giảm đáng kể so với không điều trị. Ở chuột cắt buồng trứng, estradiol ở mức sinh lý làm giảm AR ở niêm mạc và biểu mô âm đạo. Những phát hiện này cho thấy estrogen có thể điều hòa biểu hiện AR trong âm đạo. Điều trị bằng testosterone làm giảm cả E_{α} và E_{β} trong mô đệm và biểu mô âm đạo¹⁹. Ảnh hưởng của testosterone với ER chưa được xác nhận trong các nghiên cứu.

Đa hình thụ thể

Đa hình thụ thể hormone có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với một số điều kiện có ý nghĩa lâm sàng khi nồng độ hormone giảm. Ví dụ, những người đau tiền đình âm đạo có khả năng lặp lại CAG dài hơn trong gen AR, một đặc điểm di truyền liên quan đến giảm đáp ứng androgen trong các mô đích²⁰. Do đó, có thể suy đoán rằng nguy cơ đau tiền đình âm đạo là do hoạt động androgenic thấp hơn ở âm hộ. Một ví dụ khác là đa hình gen E_{α} rs2228480 G/A có liên quan đáng kể với sa tạng chậu trong 2 nghiên cứu riêng biệt. Do đó, đa hình di truyền của các thụ thể thêm một lớp phức tạp khác trong việc tìm hiểu nguyên nhân phân tử của các điều kiện bệnh lý.

KẾT LUẬN

Giảm androgen và ngừng sản xuất estrogen khi mãn kinh là yếu tố quan trọng phát triển hội chứng niệu sinh dục thời kỳ mãn kinh. Androgen đóng vai trò nhất định trong duy trì cấu trúc, chức năng mô niệu sinh dục nữ, tác dụng androgen có thể khác biệt, bổ sung cho tác dụng estrogen và liệu pháp androgen có thể giúp cải thiện các triệu chứng rối loạn niệu sinh

dục. Tuy vậy vẫn còn nhiều điều chưa được hiểu rõ: con đường truyền tín hiệu androgen không thông qua gen; vai trò cụ thể E_{α} và $ER\beta$ trong mô âm đạo, của AR và ER trong cấu trúc sàn chậu; ảnh hưởng androgen và estrogen trong chức năng, nhận thức cảm giác; cơ chế điều chỉnh AR và ER; tính đa hình thụ thể. Hy vọng trong tương lai, các nghiên cứu sẽ giúp hiểu biết đầy đủ hơn các vấn đề trên, giúp hiểu biết cận kề tác dụng androgen trên mô niệu sinh dục, mô tả cơ chế quá mẫn và đau ở GSM, cũng như tạo ra các thuốc chọn lọc mô, nhằm tối đa hóa lợi ích và hạn chế tác dụng phụ của liệu pháp hormone.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Sarmento ACA, Costa APF, Vieira - Baptista P, et al (2021). Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestation and Diagnostic. *Front Reprod Health*;3:779398.
2. Korenman SG (1982). Menopausal endocrinology and management. *Arch Intern Med*;142:1131 - 1136.
3. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al (2000). A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone - binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*;85:2832 - 2838.
4. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. (2010). Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*;85:87 - 94.
5. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, et al. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and Western Europe. *J Womens Health (Larchmt)*;24:713 - 722.
6. Tan Q, Bradshaw K, Carr BR. (2012). Management of vulvovaginal atrophy - related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up - to - date review. *Menopause*;19:109 - 117.
7. Miller WL, Auchus RJ. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*;32:81 - 151.
8. Burger HG. (2002). Androgen production in women. *Fertil Steril*;77(Suppl 4):S3 - S5.
9. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, et al. (2018). Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*;6(4):558 - 571.
10. Deng Q, Zhang Z, Wu Y, et al. (2017). Non - genomic action of androgens is mediated by rapid phosphorylation and regulation of androgen receptor trafficking. *Cell Physiol Biochem*;43:223 - 236.
11. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, et al. (2013). Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res*;25:7 - 11.
12. Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. (2011). Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*;16:424 - 431.
13. Cama E, Colleluori DM, Emig FA, et al. (2003). Human arginase II: crystal structure and physiological role in male and female sexual arousal. *Biochemistry*;42:8445 - 8451.
14. Kim SW, Kim NN, Jeong SJ, et al. (2004). Modulation of rat vaginal blood flow and estrogen receptor by estradiol. *J Urol*2004;172:1538 - 1543.
15. Taylor AH, Guzail M, Al - Azzawi F. (2008). Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br J Dermatol*;158:319 - 328.
16. Comeglio P, Cellai I, Filippi S, et al. (2016). Differential effects of testosterone and estradiol on clitoral function: An experimental study in rats. *J Sex Med*;13:1858 - 1871.
17. Ponnusamy S, Sullivan RD, Thiyagarajan T, et al. (2017). Tissue selective androgen receptor modulators (SARMs) increase pelvic floor muscle mass in ovariectomized mice. *J Cell Biochem*;118:640 - 646.
18. White HD, Brown LA, Gyurik RJ, et al. (2015). Treatment of pain in fibromyalgia patients with testosterone gel: Pharmacokinetics and clinical response. *Int Immunopharmacol*;27:249 - 256.
19. Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, et al. (2013). Effects of long - term high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor - a and - b expression of young women. *Int J Impot Res*;25:172 - 177.
20. Goldstein AT, Belkin ZR, Krampf JM, et al. (2014). Polymorphisms of the androgen receptor gene and hormonal contraceptive induced provoked vestibulodynia. *J Sex Med*;11:2764 - 2771.