

雄激素与动脉粥样硬化相关性的研究进展

徐哲荣 杨云梅

【关键词】 动脉粥样硬化； 雄激素； 脂质代谢； 凝血功能

【中图分类号】 R 543.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1008-6315(2004)01-0090-02

雄激素在体内由胆固醇合成,主要是睾酮(testosterone)和双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)。随着年龄的增长,成年男性睾酮总浓度逐渐降低,从 40~50 岁开始明显,游离睾酮水平每年降低 1.2%,白蛋白结合形式的睾酮每年降低 1.0%,而性激素结合球蛋白却以每年 1.2% 的速度增加。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)好发于老年男性。现有研究表明,即使考虑其他发病危险因素(如高血压、糖尿病、吸烟、高血脂等)后,男性性别仍是一个独立的危险因素。而老年男性多伴有不同程度的雄激素(androgen)水平下降,尤其是有生物学活性的雄激素成分,这提示雄激素与 AS 和其他心血管疾病的发生存在一定关系。虽然也有研究认为雄激素增加单核细胞与血管内皮细胞的粘附性,促进 AS 的发生,增加男性冠心病的发病率^[1],但多数临床研究和动物实验均表明:睾酮可以扩张人、动物(犬和兔)的冠状动脉和鼠的主动脉,增加血流量;小剂量睾酮可以抑制血管平滑肌细胞的增生,对血管壁起保护作用;老年冠心病患者服用睾酮可以缓解心绞痛症状、改善运动诱发的心肌缺血;雄激素可以抑制 AS 的形成和进展,对心血管系统有益^[2,3]。但关于雄激素对心血管系统的作用机理则存在很多争论,目前尚无统一意见,本文对其最新研究进展综述如下。

1 雄激素与脂质代谢

研究发现外源性睾酮可影响脂质代谢。吴赛珠等报道:老年男性冠心病患者补充雄激素能降低血浆总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平,并能升高 HDL-C。Zgliczynski 等^[4]给予老年男性睾酮制剂治疗,发现可使血浆雄激素达正常水平,降低 TG 和 LDL-C,但不改变 HDL-C 水平。多数动物实验表明,睾酮水平与 HDL-C 正相关, Alexandersen 等^[2]经过大规模动物实验证实:睾酮对血浆脂质代谢有益,可使 HDL-C 上升,LDL-C、VLDL-C、TC 和 TG 下降;并进一步提出,以往实验结果存在差异可能与实验的设计方法、路线有关,例如补充外源性睾酮的剂量、给药途径不同均能影响实验结果。Sorva 等则报道:在性机能减退的男性,生理剂量的外源性睾酮可使 HDL-C 升高,而超生理剂量则使 HDL-C 降低,LDL-C 升高。

当前关于雄激素与脂质代谢的研究已趋向一致意见,即睾酮对脂质代谢起着有益的作用,其原理可能是睾酮有激活肝脏脂蛋白脂酶(LPL)的作用,LPL 是脂蛋白代谢的关键酶之一,催化乳糜微粒和 VLDL 中的 TG 水解,促进 HDL 生成;在人类,LPL 活性与 HDL 正相关,与血清睾酮水平也呈显著正相关,推测血浆睾酮水平下降后,部分影响了 LPL 的活性,使 HDL 水平下降,对脂质代谢起不利的作用。

2 雄激素与凝血和纤溶功能

凝血功能异常在 AS 发生中起着重要作用,目前普遍认为

为血浆纤维蛋白原、纤溶酶原抑制物、凝血因子Ⅷ等是 AS 的危险因素。Medras 等^[5]认为:男性更年期,内源性睾酮与组织纤溶酶原激活剂(t-PA)正相关,而与纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)、纤维蛋白原、D-二聚体及 α_2 -抗纤维蛋白溶酶呈负相关,因此睾酮水平下降导致血液粘度增加,产生不利作用。Winkler^[6]也认为:男性性腺功能减退者 PAI-1 合成增多,易导致血栓栓塞性疾病的发生,从而增加心肌梗死的发生率;他还提出补充生理剂量的雄激素可以提高纤溶活性,对机体有利,而大剂量的雄激素可致相反结果,导致血小板聚集、血管壁血栓素 A_2 (TXA₂)受体表达,增强血管收缩,增加了血栓栓塞性疾病发病率。年轻运动员滥用雄激素易致急性心肌梗死和中风,这与上述实验结果相符。说明雄激素通过调节凝血和纤溶功能影响心血管疾病的发生。

3 雄激素与血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞关系

这方面的研究观点较多。赵志明等^[7]研究脱氢表雄酮对培养的人脐静脉血管内皮细胞抗氧化能力,结果显示脱氢表雄酮可增加内皮细胞的抗氧化能力,这可能是其抗 AS 的机制之一。Wu 等^[8]发现对于老年男性 AS 患者,增加血浆睾酮水平可减轻心绞痛和心肌缺血,此作用可能是睾酮能减轻冠脉平滑肌的痉挛。但相反观点认为:雄激素可促进血管平滑肌细胞(VSMC)的有丝分裂,加速细胞增殖而促进 AS 的发生^[9]。Somjen 等^[3]则提出:雄激素在低浓度时(3 nmol/L 的 DHT)可刺激 VSMC 的增生,高浓度时(300 nmol/L 的 DHT)起抑制作用,而对脐静脉内皮细胞则呈剂量依赖性(3~300 nmol/L)的促增生效应。McCrohon 等^[10]在体外研究巨噬细胞发现,DHT 可引起巨噬细胞胆固醇酯含量增高,并呈剂量依赖性,随后他用 RT-PCR 技术检测中老年人巨噬细胞中雄激素受体(AR) mRNA 的表达,发现男性巨噬细胞 AR mRNA 水平显著高于女性,提出雄激素介导的巨噬细胞脂质负载的性别差异是男性 AS 发生率高、而且比较严重的原因之一。相反,Taniguchi 等^[11]通过对鼠巨噬细胞的培养发现:脱氢表雄酮可抑制巨噬细胞对胆固醇的摄取,减少巨噬细胞形成泡沫细胞,说明脱氢表雄酮有抗 AS 作用,同时发现这种抑制作用分为两个阶段:早期脱氢表雄酮通过溶酶体胆固醇的转运发挥作用,晚期通过减少泡沫细胞中胆固醇聚集起作用。

4 雄激素与血管张力

雄激素可以扩张冠状动脉和大动脉,这一点已较为肯定,但对于扩血管的具体机制还不明确。Chou 等^[12]提出:快速冠脉内注射睾酮所致的血管扩张部分是内皮依赖性的,即睾酮可以增强冠脉对内皮依赖性扩张剂(例如乙酰胆碱)的反应。Costarells 等^[13]在离体动脉实验提出:睾酮可增加内皮细胞 NO 释放,从而扩张冠脉。还有研究者^[2]认为:睾酮在芳香酶的作用下转化为雌激素(如雌二醇),通过雌激素扩张血管。最近的研究发现了一种新的机制:睾酮可以不依赖其他

基金项目 浙江省卫生厅科研项目(2003B045)

作者单位 310003 杭州 浙江大学医学院附属第一医院干部科

化学物质而直接扩张血管, K^+ 通道在其中起了关键性的作用。Yue 等^[4]报道: 睾酮可以使有或无内膜的离体兔主动脉和冠状动脉显著扩张, 且无雌雄间差异, 当给予非特异性 K^+ 通道阻断剂氯化钡后, 睾酮的扩血管作用被抑制, 因而推测 K^+ 通道参与了睾酮的扩血管作用。Deenadayalu 等^[14]通过膜片钳技术对猪的单个冠状动脉平滑肌细胞进行研究, 发现存在一种传导性强的钙激活钾通道, 用高度特异性的该通道阻断剂 Iberiotoxin 可以显著阻断睾酮的扩血管作用($\geq 84\%$), 提示睾酮通过打开钾通道引起血管扩张; 进一步研究发现去掉内皮后, 睾酮的扩血管作用没有明显改变, 表明睾酮的作用位点是猪冠状动脉的平滑肌细胞, 在睾酮作用后, 平滑肌细胞中环磷酸鸟苷(cGMP)浓度升高, Deenadayalu 因此提出 cGMP 可能是信号转导机制中起作用的一个分子信号。

关于雄激素扩张血管的机制十分复杂, 有学者提出可能同时存在一种以上的途径。Chou 等^[12]认为雄激素扩血管部分是内皮依赖性的, 部分则通过 K^+ 通道。Costarells 等^[17]也提出存在多种作用机理。有关这方面的研究正成为热点。

5 雄激素受体

雄激素受体(AR)基因位于 Xq 11-12, 含有 8 个外显子和 7 个内含子, 第一个外显子内含有多态性(CAG)_n 三核苷酸重复/微卫星序列, 重复范围大概是 931, 其在正常男性人群中呈现多态性; 由(CAG)_n 重复序列编码的(Gln)_n 重复在 AR 活性强弱的平衡中发挥“微调(fine-tuning)”^[15]作用。现有研究证明: AR 普遍存在于人和动物心血管系统内^[10], 多数研究也认为 AR 参与了雄激素对心血管系统的作用。

Somjen 等^[3]用³H-TdR 掺入法证明: DTH 对平滑肌细胞的增生呈双相作用, 低浓度时(3 nmol/L)刺激增生, 高浓度时(300 nmol/L)抑制增生, 对脐静脉内皮细胞呈剂量依赖性(3 ~ 300 nmol/L)的促增生效应, AR 拮抗剂氟硝丁酰胺可以抑制 DTH 的这种效应, 说明 AR 参与了 DTH 对平滑肌细胞的作用。McCrohon 等^[1]在培养的人脐静脉内皮细胞研究表明: DHT 刺激(40 ~ 400 nmol/L)使单核细胞和内皮细胞间的粘附性呈剂量依赖性增加, AR 拮抗剂羟基氟他胺能通过抑制血管-细胞粘附分子的表达而阻断这一作用。虽然该实验认为雄激素对心血管系统有负面影响, 但 AR 参与作用却是肯定的。此后, McCrohon^[10]又发现, DHT(4、40 和 400 nmol/L)使老年男性巨噬细胞内胆固醇酯含量呈剂量依赖性增加, 并用 RT-PCR 技术检测发现男性巨噬细胞中 AR mRNA 表达量显著高于女性, 这一结果证实了 AR 的作用。最近 Williams 等^[16]在培养基上研究脱氢表雄酮对人 VSMC 增生的作用, 发现 DHEA 可以抑制血小板源性生长因子(PDGF-BB)诱导的 VSMC 增生, 但无论是 ER 拮抗剂(ICI 182, 780)还是 AR 拮抗剂(氟硝丁酰胺)都不能阻断脱氢表雄酮的这一抑制作用, 并且发现脱氢表雄酮与 ER 或 AR 的亲合力很小, 而与 Williams 称之为“ DHEA 特异性受体 ”却表现出很强的亲和力, 并提出脱氢表雄酮通过脱氢表雄酮特异性受体抑制 VSMC 增生。

6 雄激素替代治疗

众多研究已表明: 对男性更年期后性腺机能减退者补充生理剂量的雄激素是有利的, 但超生理剂量的雄激素替代治疗则是有害的。在进行生理剂量雄激素替代治疗时应注意负

面作用, 如年龄超过 50 岁患者容易诱发红细胞增多症, 从而增加中风的危险; 另外还可能加重呼吸睡眠暂停的症状、加重前列腺增生症和前列腺癌, 还可导致男性乳房发育。

综上所述, 雄激素可以通过影响脂质代谢、凝血和纤溶功能、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞、血管张力以及雄激素受体来调节心血管系统疾病, 目前热点集中在 K^+ 通道和 AR 上。但雄激素对心血管系统的作用途径十分复杂, 可能同时存在一种以上的机制。Deenadayalu 等^[18]就提出研究耦联 K^+ 通道激活和雄激素受体信号转导途径的机制可以更好地在分子水平、基因水平理解雄激素对心血管系统的作用。当前许多学者也开始研究联合作用的机制, 这将有助于更好地理解雄激素在心血管系统的作用。

参考文献:

- [1] McCrohon JA, Jessup W, David JH, et al. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule[J]. Circulation, 1999, 99(17) : 2317-2322.
- [2] Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, et al. Natural androgens inhibit male atherosclerosis—a study in castrated, cholesterol-fed rabbits[J]. Circulation Research, 1999, 84(7) : 813-819.
- [3] Somjen D, Kohen F, Jaffe A, et al. Effects of gonadal steroids and their antagonists on DNA synthesis in human vascular cells[J]. Hypertension, 1998, 32(1) : 39-45.
- [4] Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska SJ, et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men[J]. Atherosclerosis, 1996, 121(1) : 35-43.
- [5] Medras M, Jankowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause[J]. Pol Medurise Lek, 1999, 6(34) : 205-207.
- [6] Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis[J]. Maturitas, 1996, 24(3) : 147-155.
- [7] 赵志明, 黄从新, 王晶, 等. 去氢表雄酮对培养的人脐静脉血管内皮细胞抗氧化能力的影响[J]. 医学新知杂志, 2001, 11(2) : 76-77.
- [8] Wu S, Weng X. Regulation of atrial natriuretic peptides, thromboxane and prostaglandin production by androgen in elderly men with coronary heart disease[J]. Chin Med Sci J, 1993, 8(14) : 207-209.
- [9] Fujimoto R. Androgen receptors, 5-alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cell[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1994, 50(3-4) : 169-174.
- [10] McCrohon JA, Alison KD, Shirley N, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors: A sex difference with implications for atherogenesis[J]. Circulation, 2000, 101(3) : 224-226.
- [11] Taniguchi S, Yanase T, Kobayashi K, et al. Dehydroepiandrosterone markedly inhibits the accumulation of cholesteryl ester in mouse macrophage J774-1 cells[J]. Atherosclerosis, 1996, 126(1) : 143-154.
- [12] Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo[J]. Circulation, 1996, 94(10) : 2614-2619.
- [13] Costarells CE, Stallone JN, Ruteckiand CW, et al. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta[J]. J Pharm Exp Ther, 1996, 277(1) : 34-39.
- [14] Deenadayalu VUP, White RE, Stallone JN, et al. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281(4) : H1720-H1727.
- [15] Yong EL, Lim J, Qi W, et al. Molecular basis of androgen receptor disease[J]. Ann Med, 2000, 32(1) : 15-22.
- [16] Williams MRI, Ling SH, Dawood T, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(1) : 176-181.

[收稿 2003-04-18]
(本文编辑 苗丽娟)