

## · 综 述 ·

## 雄激素对脂质代谢及心血管系统的影响

李敬文<sup>1,2</sup> 综述; 谷翊群<sup>2</sup> 审校

(1. 中国协和医科大学, 北京 100730; 2. 国家人口计生委科学技术研究所男性临床研究室, 北京 100081)

**摘要:** 雄激素在男科中的应用越来越广泛, 其对血脂、心血管系统的影响不可忽视。雄激素与血脂之间的关系较为复杂, 受到多种因素的影响。内源性雄激素对血脂的影响因年龄、环境、营养状态、性别而不同; 外源性雄激素对血脂的影响也因其使用制剂、应用方式及治疗疾病种类的不同而有所差异。雄激素可以通过影响脂质代谢、血管内皮功能、单核-巨噬细胞、血管平滑肌、血管张力、凝血纤溶系统、血小板功能等来调节心血管系统功能, 并影响动脉粥样硬化的发生与发展。雄激素受体基因 CAG 多态性对心血管系统的影响也不可忽视, 但目前关于此方面的研究尚存争议, 有待进一步探讨。

**关键词:** 雄激素; 血脂; 心血管疾病; 雄激素受体基因; CAG 多态性

**中图分类号:** Q579.1<sup>1</sup>; Q54; R54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3591 (2007) 10-0928-04

## Effects of Androgen on Lipoprotein and the Cardiovascular System

LI Jing-wen<sup>1,2</sup>, GU Yi-qun<sup>2</sup>

1. Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Male Clinical Research, National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081, China

Correspondence to: GU Yi-qun, E-mail: ygu90@hotmail.com

**Abstract:** The effects of androgen on lipid and the cardiovascular system are very important. The relationship between androgen and lipoprotein is rather complicated and influenced by many factors. The effects of endogenous androgen on the metabolism of lipoprotein vary with age, environment, nutrition and gender, while the effects of exogenous androgen on lipoprotein vary with different androgen preparations, administration methods and diseases to be treated. Androgen can impact the metabolism of lipoprotein, vascular endothelium, macrophage, vascular smooth muscle, angiotensin, blood coagulation, platelet and so on. The effects of polymorphism of the androgen receptor gene CAG on the cardiovascular system are important and yet somehow controversial and have to be further investigated. *Natl J Androl*, 2007, 13(10): 928-931

**Key words:** androgen; lipoprotein; cardiovascular disease; androgen receptor gene; CAG polymorphism

雄激素是 19 碳的甾体化合物, 在男性来自睾丸和肾上腺皮质, 其种类繁多, 例如: T、双氢睾酮 (DHT)、雄烯二酮、雄烯二醇、去氢表雄酮等。男性体内最丰富及最重要的雄激素是 T, 它由睾丸间质细胞合成与分泌, 受垂体分泌的 LH 调控。血浆中

50% ~ 60% 的雄激素与性激素结合球蛋白 (SHBG) 结合, 40% ~ 50% 与白蛋白结合, 1% ~ 3% 为游离状态。雄激素主要在肝脏灭活, 以 17-酮类衍生物随尿排出。雄激素必须通过与其靶器官 (肌肉、骨、睾丸) 内特异的雄激素受体 (AR) 结合直接发挥作用,

收稿日期: 2007-02-29; 修回日期: 2007-06-16

基金项目: 世界卫生组织合作课题 (A05233)

作者简介: 李敬文 (1981-), 男, 北京市人, 硕士研究生, 从事男性生殖内分泌调节专业。

通讯作者: 谷翊群, E-mail: ygu90@hotmail.com

或T通过5 $\alpha$ 还原酶转化为DHT在外生殖器、附属性腺和皮肤发挥AR介导的作用;在脑细胞,T必须通过芳香化酶转化为E2,通过与雌激素受体结合发挥作用。E2较T对于下丘脑、垂体能产生较强的负反馈调节作用。雄激素的主要生物学作用有:①保持正常性分化;②促进青春期发育;③促进和维持正常的性功能、第二性征和精子发生;④促进合成代谢;⑤对中枢神经系统的作用;⑥造血功能;⑦骨代谢。目前,雄激素在男科中的应用越来越广泛(包括雄激素的补充、替代治疗以及男性避孕),其对血脂、心血管系统的影响更加不可忽视。现将雄激素对血脂代谢及心血管系统的影响作一综述。

## 1 雄激素与脂质代谢

**1.1 内源性雄激素与血脂的关系** 儿童期及青春期:儿童期,睾丸生长发育缓慢,雄激素的分泌量维持在基础水平。青春期始动,睾丸在垂体分泌的LH刺激下,节律式分泌T。男女性体内血脂水平的差异始于青春期,而在此之前血浆脂质水平基本相同。青春期,随着男性的成熟,体内游离睾酮(FT)逐渐增多,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度将会下降,甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平轻度升高。Morrison等<sup>[1]</sup>的研究显示,增加FT可以经由降低载脂蛋白A I、A II从而降低HDL-C。另一项对青少年的研究也显示,FT的增加与载脂蛋白B的增加、HDL-C和载脂蛋白A的降低相关联<sup>[2]</sup>。成年期:早期研究显示,随着男性的不断成熟和T水平的升高,血浆HDL-C水平下降,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和TG升高。相反,女性体内血浆HDL-C和LDL-C的水平变化不大,只有TG水平轻度升高。进一步研究发现FT的升高可以引起载脂蛋白A I、A II合成减少,导致HDL-C水平下降<sup>[1]</sup>。也有不同的结论,Van Pottelbergh等<sup>[3]</sup>对健康中年男性的研究显示,正常范围的内源性血浆(游离或生物可利用)T与HDL-C、载脂蛋白A I水平呈显著正相关。老年期:随着年龄的增加,男性体内T水平下降。杨华等<sup>[4]</sup>的研究结果显示:老年男性血清T与TG呈显著负相关,与HDL-C呈显著正相关。Noyan等<sup>[5]</sup>对绝经后女性的研究显示,硫酸脱氢表雄酮与HDL-C呈正相关,与脂蛋白a[Lp(a)]呈负相关,相关具有显著性。

**1.2 外源性雄激素与血脂的关系** 雄激素作为一种药物在临床上已应用多年,其对血脂的作用因其适应证而有所不同。雄激素可用于青少年发育迟缓的治疗,Wickman等<sup>[6]</sup>对青春期体质发育迟缓的男

性儿童的研究发现,单纯给予T的治疗组血清HDL-C、LDL-C及TG的浓度均未发生变化。雄激素亦可用于男性性腺功能减退的治疗,Page等<sup>[7]</sup>观察到在给予性腺功能减退的老年男性T补充治疗后,与安慰剂组相比,T治疗组TC、LDL-C显著下降,HDL-C没有变化。但其他研究人员也有不同的结论:Bermi等<sup>[8]</sup>在对先天性性腺功能减退的男性进行的研究中发现,给予外源性T治疗后,血浆HDL-C和TC的浓度显著降低。在男性避孕方面,雄激素制剂剂量、给药方式、给药周期不同,其对血脂的影响也有差异。Anawalt等<sup>[9]</sup>在男性激素避孕的研究中发现血清HDL-C和LDL-C水平都有显著下降。Gu等<sup>[10]</sup>应用十一酸睾酮进行的II期临床激素避孕研究中发现,在给药期间平均HDL-C水平在正常范围内有所降低,但没有显著性;TC和LDL-C在正常范围内均显著升高。

## 2 雄激素与心血管系统

传统的观点认为雄激素促进男性冠心病的发生。但是,近年来的许多研究发现,雄激素水平与男性冠心病的发生率呈负相关,雄激素有抗动脉粥样硬化(AS)的作用。Hislop等<sup>[11]</sup>发现服用类固醇者除了HDL-C下降之外,还能抑制Lp(a)、降低餐后TG和增加LDL颗粒的大小,总的效果具有对抗AS的作用。现将雄激素作用于心血管系统的机制作一总结。

**2.1 雄激素对血管内皮功能的影响** 血管内皮不仅是循环血液与血管平滑肌之间的屏障,而且是重要的内分泌器官,可合成和释放许多重要的血管活性物质,调节血管的舒缩功能。内皮功能紊乱是AS发生过程中的重要因素。静脉注射T后可使男性冠心病患者出现明显的血管舒张。Malkin等<sup>[12]</sup>对12例患有性腺功能减退症的男性冠心病患者随机注射T或安慰剂。1个月复查运动试验发现,注射T组心电图S-T段压低至1 mm所需的时间较安慰剂组明显延长。给予男性冠心病患者静脉注射高剂量T可增加内皮依赖性血流介导的肱动脉舒张<sup>[13]</sup>。有研究认为,T能增加血管内皮细胞NO的释放,从而影响内皮功能。在大鼠脑动脉的实验中,NOS抑制剂NG-单甲基-L-精氨酸可抑制T引起的血管舒张<sup>[14]</sup>。

**2.2 雄激素对单核-巨噬细胞的作用** 单核细胞与内皮细胞粘附后,穿过内皮进入内膜下间隙,单核细胞活化或分化成巨噬细胞。巨噬细胞可分泌一系列生长因子,释放自由基,从而引起动脉平滑肌细胞增

殖,氧化 LDL-C,促进 AS 的形成和发展。巨噬细胞变成泡沫细胞成为动脉粥样硬化斑块的一部分。T 可刺激巨噬细胞摄取氧化 LDL,而 DHT 可刺激巨噬细胞摄取乙酰化 LDL,两者均使巨噬细胞内胆固醇酯积累形成泡沫细胞。另一方面,巨噬细胞能分泌出过多的胆固醇,因此从细胞内分泌胆固醇是调节细胞胆固醇稳态的关键。目前认为,清道夫受体 (SR)-B1 和 HDL 的相互作用有利于胆固醇分泌至巨噬细胞外<sup>[15]</sup>。T 能上调人类单核-巨噬细胞 SR-B1 的表达,促进 HDL 诱导的胆固醇分泌。因此,T 既促进巨噬细胞对 LDL 的摄取,又促进脂质的分泌,使巨噬细胞内的脂质达到稳态。

**2.3 雄激素对血管平滑肌的影响** 血管平滑肌细胞是动脉粥样斑块中最重要的成分之一,它在 AS 发展过程中出现增殖已得到公认。T 对血管平滑肌细胞的增殖和游走无影响,但可增加血管平滑肌细胞 AR 的基因表达,从而阻止 AS 的发展<sup>[16]</sup>。高浓度 E2 及 T 均可抑制血小板源性生长因子诱导的血管平滑肌细胞 DNA 合成,从而抑制平滑肌增殖<sup>[17]</sup>。雄激素还可通过抑制单核-巨噬细胞向内膜下渗透及其激活,从而减少生长因子等生物活性物质的合成和释放,而这些活性物质都具有强烈的致有丝分裂特性,可刺激平滑肌细胞从收缩型向合成型转变,促进平滑肌细胞增殖并向内膜迁移。

**2.4 雄激素对动脉血管张力的影响** 动物实验证实,雄激素对动脉血管有直接的扩张作用。T 可以使有或无内膜的离体兔主动脉和冠状动脉显著扩张,且无雌雄间的差异,当给予非特异性钾通道抑制剂氯化钡后,T 的扩血管作用被部分抑制,因而推测其机制可能是 T 与细胞膜上的钾通道相互作用引起钾离子流改变<sup>[18]</sup>。T 是血管张力的功能调节剂,可影响微循环的生理特性,静脉输入 T 可以引起大的冠状动脉主干及小动脉扩张,其机制可能是通过 NOS 产生和 ATP 依赖性钾通道的激活<sup>[19]</sup>。在男性冠心病患者冠状动脉注入 T ( $10^{-6} \sim 10^{-9}$  mol/L) 的前后进行冠状动脉造影和血管内超声检查,结果给药后冠状动脉管径和血流速度明显增加,证实 T 可以扩张人的冠状动脉<sup>[18]</sup>。

**2.5 雄激素对凝血纤溶系统的影响** 凝血与纤溶障碍是发生急性冠状动脉综合征的主要原因之一。血浆中凝血酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 增多是血栓形成的主要原因,凝血因子 VII、纤维蛋白原增多也是 AS 的危险因素。临床研究发现,男性血浆 T 水平与 PAI-1、纤维蛋白原、凝血因子 VII 呈负相关,而与组织纤溶酶原激活剂 (tPA) 呈正相关。Pugh 等<sup>[20]</sup>研

究显示,22 例男性急性心肌梗死患者的血浆生物可利用 T 水平明显低于对照组。此外,心肌梗死后患者血浆总 T 和生物可利用 T 水平下降,同时伴有血浆 PAI-1 的升高和 tPA 的下降。金红等<sup>[21]</sup>观察了不同浓度 T 对人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) tPA 和 PAI-1 mRNA 表达水平的影响。结果显示,生理浓度的 T 可刺激 HUVEC 的 tPA 基因表达,使 tPA mRNA 水平增加,而 PAI-1 mRNA 水平降低,提示 T 可能对预防男性血栓性疾病有益。

**2.6 雄激素对血栓素 A2 (TXA2) 及其受体的影响** TXA2 是调节血栓栓塞性疾病的重要的病理生理因素,早期研究表明,雄激素可增加 TXA2 产生和抑制前列环素 (PGI2) 生成而促进血小板聚集,年轻运动员滥用同化激素 (雄激素) 后,心脑血管疾病发病增加,甚至在性腺功能不全者 T 补充治疗后亦有类似报道。Ajayi 等<sup>[22]</sup>发现内源性 T 可以调节血小板 TXA2 受体密度,阻断 AR 或抑制 T 的产生可以降低血小板聚集反应。

**2.7 AR 基因 CAG 多态性对心血管系统的影响** 众所周知,雄激素通过与 AR 的结合来调控雄性的发育分化及维持靶器官的正常生理功能。在 AR 的 N 端,也就是转录活性区域,存在着多聚谷氨酰胺 [(Gln)n] 片段,由 AR 基因第一外显子中多态性微卫星序列 (CAG)n 编码。正常人群 AR 的 CAG 重复数分布呈现多态性,数量范围在 7~30,不同种族具有不同的多态性,可生育群体的 CAG 重复数美国白人为 8~30,欧洲人为 8~39,亚洲人为 11~30<sup>[23]</sup>。研究结果显示,AR 也存在于心房及心室肌、主动脉、冠状动脉中。容志毅等<sup>[24]</sup>的研究中,将 CAG 重复数  $\geq 24$  次者定义为长 AR 基因组, < 24 次者定义为短 AR 基因组,结果显示,与长 AR 基因组比较,具有短 AR 基因者与更加严重的冠心病相关,提示 CAG 多态性与男性冠心病病情发展相关,AR 表达增多,雄激素敏感性增高是男性冠心病发病率较高的原因之一。Alevizaki 等<sup>[25]</sup>研究发现,AR 基因 (CAG)n 多态性与冠心病的严重程度有关,(CAG)n 数目与冠心病严重程度呈负相关,(CAG)n 数目越少,则冠心病越严重。也有不同的结论,Hersberger 等<sup>[26]</sup>研究显示,AR 基因 CAG 重复数与 HDL-C 呈显著正相关,低 CAG 重复数除了可以降低 HDL-C 以外,不会增加冠心病的患病风险。Page 等<sup>[27]</sup>在队列研究中也未发现 AR 基因 CAG 重复数与增加心脏疾病的患病风险有相关性,而且他们的研究显示,CAG 重复数与体重指数、HDL、LDL 及腰-臀比均无相关性。

## 3 总结

综上所述,内源性雄激素与血脂之间的关系较为复杂,造成这种现象的原因可能是由于两者之间受到多种因素的影响,包括年龄、性别、疾病状态、生活方式、体重指数、脂肪分布和腰-臀比等。外源性雄激素对血脂的影响也由于使用的方式、剂量、疾病的种类而有所不同。雄激素对心血管系统的作用途径十分复杂,雄激素可以通过影响脂质代谢、血管内皮功能、单核-巨噬细胞、血管平滑肌、血管张力、凝血纤溶系统、血小板功能等来调节心血管系统功能,并影响AS的发生与发展。AR广泛分布于心血管系统,AR基因多态性对心血管系统的影响不可忽视,但目前关于此方面的研究尚存在争议,有待进一步探讨。

## 参考文献

- Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, *et al.* Serum testosterone associates with lower high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations [J]. *Metabolism*, 2002, 51 (4):432-437.
- Morrison JA, Barton BA, Biro FM, *et al.* Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort [J]. *J Pediatr*, 2003, 142 (6):637-642.
- Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Baquer D, *et al.* Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166 (1):95-102.
- 杨 胡, 胡肇衡, 文发魁. 老年男性血清睾酮、雌二醇对脂代谢影响的研究 [J]. *广西医学*, 2005, 27 (1):29-31.
- Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of androgenic sex steroids with serum lipid levels in postmenopausal women [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83 (5):487-490.
- Wickman S, Saukkonen T, Dunkel L. The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146 (3):339-346.
- Page ST, Amory JK, Bowman FD, *et al.* Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (3):1502-1510.
- Bernini G, Versari D, Moretti A, *et al.* Vascular reactivity in congenital hypogonadal men before and after testosterone replacement therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (5):1691-1697.
- Anawalt BD, Amory JK, Herbst KL, *et al.* Intramuscular testosterone enanthate plus very low dosage oral levonorgestrel suppresses spermatogenesis without causing weight gain in normal young men: a randomized clinical trial [J]. *J Androl*, 2005, 26 (3):405-413.
- Gu YQ, Wang XH, Xu D, *et al.* A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (2):562-568.
- Hispel MS, St Clair Gibson A, Lambert MI, *et al.* Effects of androgen manipulation on postprandial triglyceridaemia, low-density lipoprotein particle size and lipoprotein(a) in men [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (2):425-432.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, *et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life [J]. *Heart*, 2004, 90 (8):871-876.
- Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, *et al.* Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85 (2):269-272.
- Geary CG, Krause DN, Duckles SP. Gonadal hormones affect diameter of male rat cerebral arteries through endothelium-dependent mechanisms [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (2):H610-H618.
- von Eckardstein A, Nofel JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (1):13-27.
- Ma R, Wu S, Lin Q. Homologous up-regulation of androgen receptor expression by androgen in vascular smooth muscle cells [J]. *Horm Res*, 2005, 63 (1):6-14.
- 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.
- Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, *et al.* Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 1999, 100 (16):1690-1696.
- Medras M, Janikowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 1999, 6 (34):205-207.
- Pugh PJ, Channer KS, Parry H, *et al.* Bio-available testosterone levels fall acutely following myocardial infarction in men: association with fibrinolytic factors [J]. *Endocr Res*, 2002, 28 (3):161-173.
- 金 红, 李玉光, 王东明, 等. 睾酮对血管内皮细胞 iPA、PAI-1 基因表达的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2005, 11 (8):584-586.
- Ajayi AA, Halushka PV. Castration reduces platelet thromboxane A2 receptor density and aggregability [J]. *QJM*, 2005, 98 (5):349-356.
- 李座祥, 唐文豪, 汪朝晖, 等. 中国特发性无精子症和少精子症患者雄激素受体基因 CAG 重复多态性研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2005, 11 (5):335-338, 342.
- 容志毅, 吴赛珠, 阮云平等. 雄激素受体基因多态性与男性冠心病关系的研究 [J]. *广东医学*, 2005, 26 (5):615-617.
- Alevizaki M, Comptoner AT, Garofallaki M, *et al.* The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men [J]. *Clin Endocrinol*, 2003, 59 (6):749-755.
- Hersberger M, Muntwyler J, Funke H, *et al.* The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with HDL-cholesterol but not with coronary atherosclerosis or myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (7):1110-1115.
- Page ST, Kupelian V, Brenner WJ, *et al.* The androgen receptor gene CAG repeat polymorphism does not predict increased risk of heart disease: longitudinal results from the Massachusetts Male Ageing Study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65 (3):333-339.

(陆金春 编发)