

## 参 考 文 献

- 1 Wu F, Yan W, Pan J, et al. Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2002, 277: 16900-16905.
- 2 Dietz JR, Scott DY, Landon CS, et al. Evidence supporting a physiological role for proANP (1-30) in the regulation of renal excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280: R1510-R1517.
- 3 Murthy KS, Teng BQ, Zhou H, et al. G(i-1)/G(i-2)-dependent signaling by single-transmembrane natriuretic peptide clearance receptor. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278: G974-G980.
- 4 Ogawa H, Qiu Y, Ogata C, et al. Crystal structure of hormone-bound atrial natriuretic peptide receptor extracellular domain: rotation mechanism for transmembrane signal transduction. *J Biol Chem*, 2004, 279: 28625-28631.
- 5 Sward K, Valsson F, Sellgren J, et al. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med*, 2005, 31: 79-85.
- 6 Schmitt M, Broadley AJ, Nightingale AK, et al. Atrial natriuretic peptide regulates regional vascular volume and venous tone in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1833-1838.
- 7 Knowles JW, Esposito G, Mao L, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest*, 2001, 107: 975-984.
- 8 Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension*, 2000, 35: 19-24.
- 9 Rosenkranz AC, Woods RL, Dusting GJ, et al. Antihypertrophic actions of the natriuretic peptides in adult rat cardiomyocytes: importance of cyclic GMP. *Cardiovasc Res*, 2003, 57: 515-522.
- 10 Fiscus RR, Tu AW, Chew SB. Natriuretic peptides inhibit apoptosis and prolong the survival of serum-deprived PC12 cells. *Neuroreport*, 2001, 12: 185-189.
- 11 Kuhn M, Holtwick R, Baba HA, et al. Progressive cardiac hypertrophy and dysfunction in atrial natriuretic peptide receptor (GC-A) deficient mice. *Heart*, 2002, 87: 368-374.
- 12 Nkeh B, Tiago A, Candy GP, et al. Association between an atrial natriuretic peptide gene polymorphism and normal blood pressure in subjects of African ancestry. *Cardiovasc J S Afr*, 2002, 13: 97-101.
- 13 van Wamel JE, Ruwhof C, van der Valk-Kokshoorn EJ, et al. Rapid gene transcription induced by stretch in cardiac myocytes and fibroblasts and their paracrine influence on stationary myocytes and fibroblasts. *Pflugers Arch*, 2000, 439: 781-788.
- 14 马伟东, 申源生, 刘锦光, 等. 冠脉病变与心钠素、内皮素相关性探讨. *现代中西医结合杂志*, 2005, 11: 1445-1446.
- 15 Passino C, Sironi AM, Favilli B, et al. Right heart overload contributes to cardiac natriuretic hormone elevation in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, 2005, 104: 39-45.
- 16 Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3: 699-708.
- 17 Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 2002, 106: 92-99.
- 18 Rubattu S, Stanzione R, Angelantonio ED, et al. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke*, 2004, 35: 814-818.
- 19 闵连秋, 马维艳, 杨丽, 等. 内皮素-1 和心钠素在脑梗死中的作用研究. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, 2: 86-88.
- 20 Eguchi K, Kario K, Shimada K, et al. Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke. *Clin Exp Hypertens*, 2002, 24: 109-114.

(收稿日期: 2005-09-13)

# 雄激素与男性冠心病的关系

沈琳辉 赵咏桔

【摘要】 雄激素与男性冠心病的关系存有较多争议,但多数研究发现雄激素有抗动脉粥样硬化的作用,男性雄激素水平的降低与冠心病的发生密切相关。雄激素通过影响人体的脂质代谢、凝血纤溶系统、血管张力及血管内皮功能对抗男性冠心病的形成和发展。

【关键词】 雄激素; 睾酮; 动脉粥样硬化; 冠心病

**Relationship between androgens and coronary heart disease in men** SHEN Lin-hui, ZHAO Yong-ju. Department of Geriatrics, Ruijin Hospital, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 The relationship between androgens and Coronary Heart Disease (CHD) in men remains controversy, but considerate studies show androgens exert beneficial effects on atherosclerotic progression. The development of CHD in men is closely associated with low endogenous androgens levels. Through its effect on the risk factors of cardiovascular diseases, such as lipid metabolism, hemostatic and fibrinolytic system, vascular reactivity and vascular endothelium function, androgens protect against the development of CHD in men.

【Key words】 Androgens; Testosterone; Atherosclerosis; Coronary heart disease

(Intern J Endocrinol Metab, 2006, 26: S23-S26)

据统计,冠心病的发病存在性别差异。男性冠心病的发生率和平均病死率均显著高于女性,在校正其他发病危险因素后,男性性别仍是一个独立的心血管疾病发病的危险因子。而在 50 岁以后这种性别差异逐渐缩小。因此,传统观点认为雄激素促

进男性冠心病的发生。但近年来许多研究发现,雄激素有抗动脉粥样硬化的作用,雄激素水平与男性冠心病的发生率呈负相关。现将雄激素与男性冠心病的关系及发生机理的研究现状作一综述。

## 1 雄激素的组成、来源及代谢

人体内的雄激素主要是睾酮、双氢睾酮、脱氢表雄酮和硫酸脱氢表雄酮。睾酮全部在睾丸间质细胞



合成,是体内主要的雄激素。双氢睾酮大部分由睾酮在外周组织经  $5\alpha$ -还原酶的作用转化而来。脱氢表雄酮和硫酸脱氢表雄酮由肾上腺皮质合成,通过胞内分泌机制在靶细胞内转化为睾酮或双氢睾酮而发挥作用。

合成的睾酮通过细胞膜弥散进入循环,在血浆中与白蛋白和性激素结合球蛋白结合。与白蛋白结合的睾酮约占血浆睾酮总量的 40% ~ 50%,与性激素结合球蛋白者占 50% ~ 60%,游离睾酮仅占 1% ~ 2%。睾酮与性激素结合球蛋白的结合牢固,不易解离,而与白蛋白的结合较松散,在靶组织的毛细血管床内可发生解离,释放出睾酮被组织利用。因此,把白蛋白结合的睾酮和游离睾酮合称为生物可利用睾酮。随着年龄衰老,生物可利用睾酮水平显著降低,在 75 岁时仅为年轻男性的一半。

睾酮进入靶细胞胞浆后,以原型或被  $5\alpha$ -还原酶转化为双氢睾酮后进入细胞核,与雄激素受体结合产生生物学效应。雄激素主要在肝脏降解,以 17-酮衍生物的形式随尿排出。

## 2 雄激素对男性冠心病影响的临床研究

2.1 横断面研究 English 等<sup>[1]</sup>发现经冠状动脉造影证实的男性冠心病患者血浆生物可利用睾酮水平显著低于冠状动脉造影正常的对照组。Hak 等<sup>[2]</sup>以腹部 CT 显示大动脉钙化作为动脉粥样硬化的诊断标准,对 1033 例非吸烟男性进行调查显示,血清睾酮水平与动脉粥样硬化的发生呈负相关。van den Beld 等<sup>[3]</sup>在对 403 例 73 ~ 94 岁的老年男性研究中发现,校正年龄因素后,血浆睾酮水平与颈动脉内膜中层厚度呈负相关。在 1982 ~ 2000 年间的 33 项血浆睾酮水平与冠心病关系的横断面研究中,21 项研究显示冠心病组血浆睾酮水平低于对照组,12 项研究显示冠心病组与对照组的血浆睾酮水平无差异,另外有一项研究发现冠心病组的(硫酸)脱氢表雄酮水平较对照组升高<sup>[4]</sup>。以上研究显示,低睾酮水平可能是冠状动脉粥样硬化的一个危险因素。但是横断面研究大多样本较小,存在一定的局限性,不能判断血浆睾酮浓度的降低是否是冠心病的原因。

2.2 前瞻性研究和病例对照研究 近 20 年来 10 个大型前瞻性研究和病例对照研究均未显示循环睾酮和硫酸脱氢表雄酮与冠心病的发生有相关性,也不能证实睾酮是男性冠心病的独立危险因素<sup>[5]</sup>。由于这些研究测定的大多为血浆总睾酮水平,因此血浆游离睾酮与男性冠心病的相关性尚不明确。

## 3 雄激素影响男性冠心病发展的机制

### 3.1 雄激素对冠心病危险因素的影响

3.1.1 对脂质代谢的影响 脂质代谢紊乱与冠心病的发生密切相关。血液总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A 增高,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)降低被认为是冠心病的危险因素。新近又认为脂蛋白(a)增高是冠心病的独立危险因素。

大量研究显示,生理水平的内源性血浆(游离或生物可利用)睾酮与 HDL-C、载脂蛋白 A1 水平呈显著正相关,而与总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、脂蛋白(a)呈负相关<sup>[6,7]</sup>。当血浆睾酮水平降低时,LDL-C 降低、LDL-C 升高、LDL-C/HDL-C 升高,体内游离脂肪酸增多,胆固醇合成增多,促进了动脉粥样硬化的形成和发展。

外源性睾酮对脂相的影响与剂量有关。中年男性补充生理剂量的睾酮可使总胆固醇水平降低,其中本身睾酮水平较高的男性会引起 HDL-C 水平轻度降低,而对 LDL-C 的水平无影响<sup>[8]</sup>。性腺功能减退的男性应用睾酮替代治疗也可降低总胆固醇水平,但对 LDL-C、HDL-C 水平无影响<sup>[9]</sup>。而超生理剂量的睾酮可降低血浆 HDL-C 水平<sup>[10]</sup>。因此,补充超剂量的外源性雄激素对血脂代谢没有益处。

3.1.2 对凝血纤溶系统的影响 血栓形成是急性冠脉综合征的重要病因之一。血浆中纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)增多是血栓形成的主要原因。血浆纤维蛋白原和凝血因子 VII 浓度增高,也可使急性心肌梗死的危险性上升。临床研究发现,男性血浆睾酮水平与 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>[11]</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睾酮水平明显低于对照组。此外,心肌梗死后患者血浆总睾酮和生物可利用睾酮水平下降,同时伴有血浆 PAI-1 的升高和 tPA 的下降。金红等<sup>[12]</sup>观察了不同浓度睾酮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,生理浓度的睾酮(3 ~ 30 nmol/L)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,提示睾酮可能对预防男性血栓性疾病有益。

3.1.3 对肥胖、胰岛素抵抗的影响 临床研究显示,在健康成年男性中游离睾酮与体重指数及腹部脂肪含量呈负相关。Muller 等<sup>[13]</sup>在对 400 例 40 ~ 80 岁的男性队列研究中发现,随着睾酮水平的降低,体重指数和腰围增加。这可能与睾酮抑制甘油三酯的摄取和腹部脂蛋白脂肪酶的活性有关,同时睾酮可刺激脂肪分解,减少脂肪的储存。

另外,男性睾酮水平下降与胰岛素抵抗有关,但其机制尚不明确。有研究认为胰岛素抵抗与赖迪氏细胞分泌睾酮减少有关<sup>[14]</sup>。

### 3.2 雄激素对血管功能的影响

3.2.1 血管系统的雄激素受体 雄激素受体在血管系统的各种细胞中均有表达,包括内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、巨噬细胞和血小板。大量研究发现,血管系统雄激素受体的含量存在明显的性别差异<sup>[15]</sup>。雄性大鼠血管平滑肌中雄激素受体的含量远高于雌性大鼠。男性外周血巨噬细胞、肠系膜动脉和内皮细胞雄激素受体 mRNA 的表达也明显高于



女性,并且随年龄增长,其组织中雄激素受体浓度降低。雄激素受体明显的性别差异提示,内源性雄激素的长期作用对雄激素受体 mRNA 的表达有自身上调作用<sup>[16]</sup>。体外实验证实,睾酮作用于兔动脉粥样斑块能增加雄激素受体 mRNA 水平,抑制斑块的发展<sup>[17]</sup>。

雄激素也能转化为雌二醇影响血管功能<sup>[18]</sup>。血管平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞、血小板中均含有芳香化酶和 17 $\beta$  羟甾类脱氢酶,因此可从循环中的前体物质中合成雌二醇,通过细胞膜雌激素受体影响血管功能。同位素标记的实验证明,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞能将睾酮和脱氢表雄酮转化为雌二醇<sup>[19]</sup>。因此,雄激素能直接或转化为雌二醇间接调节血管生理,防止动脉粥样硬化的发生。

**3.2.2 雄激素对血管反应性的影响** 大多数动物体内或体外实验均证实,睾酮可通过内皮依赖性和非内皮依赖性机制使冠状动脉或主动脉舒张,这说明睾酮可改善血管的反应性。

静脉注射睾酮后可使男性冠心病患者出现明显的血管舒张。Malkin 等<sup>[20]</sup>对 12 名患有性腺功能减退症的男性冠心病患者随机注射睾酮或安慰剂。一个月后复查运动试验发现,注射睾酮组心电图 ST 段压低至 1 mm 所需的时间较安慰剂组明显延长。研究发现,给予 13 例男性冠心病患者冠状动脉内注入生理浓度的睾酮,可使其冠状动脉直径明显增加,冠状动脉血流量增大。

睾酮影响内皮功能的机制尚不明确。有研究认为,睾酮能增加血管内皮细胞一氧化氮的释放,从而影响内皮功能,舒张冠状动脉。在大鼠脑动脉的试验中一氧化氮合酶抑制剂 NG-单甲基-L-精氨酸可抑制睾酮引起的血管舒张<sup>[21]</sup>。另有报道,睾酮可转化为雌二醇,通过激活雌二醇受体产生血管舒张效应。

**3.2.3 雄激素对巨噬细胞功能的影响** 睾酮可刺激巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白(LDL),而二氢睾酮可刺激巨噬细胞摄取乙酰化 LDL,二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,因此胆固醇从细胞内的分泌是调节细胞胆固醇稳态的关键。目前认为清道夫受体(SR)-B1 和高密度脂蛋白(HDL)的相互作用有利于胆固醇分泌至巨噬细胞外<sup>[22]</sup>。睾酮能上调人类单核-巨噬细胞 SR-B1 的表达,促进 HDL 诱导的胆固醇分泌。因此,睾酮既促进巨噬细胞对 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。这些调节作用部分是通过雄激素受体发挥作用的。

**3.2.4 雄激素对血管平滑肌功能的影响** 血管平滑肌细胞通过增殖、游走等方式在动脉粥样硬化进程中发挥重要作用。睾酮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雄激素受体的基因表达,从而阻止动脉粥样硬化的发展<sup>[23]</sup>。

另外,高浓度二氢睾酮和雌二醇可抑制血小板源性生长因子诱导的血管平滑肌 DNA 合成,从而抑制平滑肌细胞增殖。睾酮对 LDL 受体缺陷小鼠的抗动脉粥样硬化作用可以被芳香化酶抑制剂阻断<sup>[24]</sup>,由于芳香化酶抑制剂阻止睾酮转化为雌二醇,雌二醇被阻断后睾酮对小鼠的抗动脉粥样硬化作用也被阻断了,这提示在调节斑块生长和稳定性方面雌二醇的作用比睾酮更强。

综上所述,目前大多数观点认为雄激素有抗动脉粥样硬化的作用,其水平的下降可增加男性冠心病发生的危险性。其机制在于雄激素对脂质代谢、凝血纤溶系统,血管内皮细胞功能和血管壁平滑肌及巨噬细胞等的影响。但雄激素和男性冠心病的关系还存在不少争议,大型前瞻性研究也未证实雄激素与冠心病的相关性。因此,还需要进行更长期的临床观察和更深入的基础研究,进一步探索二者的关系,为防治男性冠心病提供理论依据。

## 参 考 文 献

- English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, 2000, 21: 890-894.
- Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 3632-3639.
- van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 25-31.
- Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5076-5086.
- Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*, 2003, 24: 183-217.
- Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology*, 2003, 61: 629-633.
- Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*, 2003, 166: 95-102.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*, 2005, 63: 280-293.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3313-3318.
- Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM, et al. Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. *Fertil Steril*, 2000, 74: 707-714.
- Pugh PJ, Channer KS, Parry H, et al. Bio-available testosterone levels fall acutely following myocardial infarction in men: association with fibrinolytic factors. *Endocr Res*, 2002, 28: 161-173.
- 金红, 李玉光, 王东明, 等. 睾酮对人血管内皮细胞 tPA、PAI-1 基因表达的影响. *中国男性科学杂志*, 2005, 11: 584-586.
- Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, et al. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149: 583-589.
- Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 2636-2641.
- McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, et al. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation*, 2000, 101: 224-226.
- 马瑞, 吴赛珠, 林其谁, 等. 睾酮对血管平滑肌细胞中雄激素受体



- mRNA 表达的调控. 第一军医大学学报, 2005, 25: 298-300.
- 17 Hanke H, Lenz C, Hess B, et al. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation*, 2001, 103: 1382-1385.
  - 18 Hayashi T, Esaki T, Muto E, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 782-792.
  - 19 Schmidt M, Kreutz M, Löffler G, et al. Conversion of dehydroepiandrosterone to downstream steroid hormones in macrophages. *J Endocrinol*, 2000, 164: 161-169.
  - 20 Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*, 2004, 90: 871-876.
  - 21 Geary GG, Krause DN, Duckles SP, et al. Gonadal hormones affect diameter of male rat cerebral arteries through endothelium-dependent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279: H610-H618.
  - 22 Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G, et al. HDL and coronary heart disease: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 20: 13-27.
  - 23 Ma R, Wu S, Lin Q, et al. Homologous up-regulation of androgen receptor expression by androgen in vascular smooth muscle cells. *Horm Res*, 2005, 63: 6-14.
  - 24 Nathan L, Shi W, Dinh H, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 3589-3593.

(收稿日期: 2005-09-26)

## GPR54 和 kisspeptins 与青春期启动

曾燕 熊丰

**【摘要】** G 蛋白偶联受体 54(GPR54)和 kisspeptins 是哺乳动物体内的两组肽类物质, kisspeptins 是 GPR54 的配体,二者与青春期启动密切相关。大鼠 GPR54 突变者不能进入青春期,人类 GPR54 突变者出现性腺功能低下。动物实验表明, kisspeptins 通过 GPR54 引起促性腺激素释放增加,可能直接作用于下丘脑促黄体激素释放激素神经元水平。

**【关键词】** G 蛋白偶联受体 54; Kisspeptins; 青春期启动

**GPR54, kisspeptins and the onset of puberty** ZENG Yan, XIONG Feng. Department of Endocrinology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

**【Abstract】** GPR54(G-protein-coupled receptor 54) and kisspeptins are two groups of peptides in mammals and kisspeptins are the endogenous ligands of GPR54. Both of them play important roles in the onset of puberty. Mice lacking GPR54 fail to undergo puberty, while patients with loss-of-function mutations in GPR54 have idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Animal experiments indicate that kisspeptins increase the release of gonadotropin via GPR54 and probably act directly on the hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone neurons.

**【Key words】** GPR54; Kisspeptins; Puberty initiation

(Intern J Endocrinol Metab, 2006, 26: S26-S28)

青春期启动与下丘脑促黄体激素释放激素(LHRH)脉冲释放的增加有关,并受多种神经递质如 $\gamma$ -氨基丁酸、神经肽 Y、多巴胺等影响。近年研究发现, G 蛋白偶联受体 54(GPR54)/kisspeptins 系统可能是触发 LHRH 脉冲释放增加的关键因素。本文将就其与青春期启动关系的研究进展作一综述。

### 1 GPR54 及 kisspeptins 概述

GPR54 属于视黄酸家族 G 蛋白受体,最初是从大鼠的脑组织中克隆出来。人类 GPR54 与大鼠 GPR54 有 81% 的同源性,称为 AXOR12<sup>[1]</sup>。基因序列分析显示 GPR54 基因包含 5 个外显子,由 1190 个碱基对组成开放阅读框,编码 398 个氨基酸组成的蛋白质。GPR54 在大脑尤其是下丘脑、边缘系统和基底节表达丰富,同时也存在于胎盘、垂体、脊髓、胰腺、心脏、肝脏、肾脏、胸腺、睾丸、肌肉和双肺中。Kisspeptins 编码基因 KISS-1 基因是一个有肿瘤转移抑制作用的新

cDNA 片段,主要表达于胎盘和大脑,以大脑室周核、弓状核附近为著<sup>[2]</sup>。其定位于人类染色体 1q32-41 区,包括 4 个外显子,编码含有 145 个氨基酸的肽类,后者很快被降解为含 54、52、14、13、10 个氨基酸残基等的产物,分别称为 kisspeptin-54、kisspeptin-52、kisspeptin-14、kisspeptin-13、kisspeptin-10,均是 GPR54 的内源性配体,统称为 kisspeptins。通过与 GPR54 结合发挥抑制肿瘤扩散的作用<sup>[3]</sup>。

### 2 GPR54、kisspeptins 与青春期启动的相关性

Funes 等<sup>[4]</sup>观察 GPR54 靶向断裂的小鼠模型发现,在缺乏 GPR54 情况下,雌性和雄性小鼠在发育过程中均出现外生殖器异常。雄鼠睾丸、输精管、Leydig 细胞等均发育不良,其生精小泡、前列腺及包皮腺等难以辨认,且其外生殖器小于正常同龄大鼠;雌鼠同样存在内、外生殖器较正常偏小的现象,同时其乳腺也发育不良。但雌性和雄性大鼠甲状腺、脊髓、大脑、垂体、淋巴结、胰腺和胃等无明显改变。Navarro 等<sup>[5]</sup>也发现,在未成熟雌性小鼠脑室内长期注入 kisspeptins 可引起下丘