

雄激素与老年男性冠心病的关系

楼亚梅 综述, 杨云梅 审校

(浙江大学医学院附属第一医院干部病房, 浙江省杭州市 310003)

[关键词] 内科学; 雄激素; 老年男性; 冠心病; 动脉粥样硬化

[摘要] 雄激素具有抗动脉粥样硬化的作用, 补充生理剂量雄激素可改善老年男性的心肌缺血。雄激素对冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制包括很多方面, 雄激素可影响脂质代谢、血管张力、凝血纤维溶解系统、内皮细胞功能、血管壁平滑肌、巨噬细胞和雄激素受体及血栓烷 A₂ 受体。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

男性雄激素水平随着增龄而降低, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)发病率随着增龄而增加; 近年来男性雄激素水平与 CHD 之间的关系倍受关注, 流行病学调查发现, 男性冠心病患者血浆睾酮水平较正常人明显低下^[1,2]。但是, 睾酮对男性动脉粥样硬化形成过程的影响机制目前还不十分清楚。近十几年来, 国内外学者对此进行了大量研究, 发现了许多雄激素影响动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)进程的可能途径和机制, 本文就雄激素与老年男性冠心病关系的研究现状作一综述。

1 雄激素的组成、代谢及生理功能

雄激素是含有 19 个碳原子的类固醇, 具有产生和维持男性生殖器官、生殖功能和第二性征的作用。雄激素由胆固醇在体内合成, 其中睾酮在睾丸间质细胞合成, 是体内雄激素的主要成分; 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)及脱氢表雄酮硫酸酯(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)在肾上腺皮质合成, 是一类弱雄激素。血浆中 50%~60% 的睾酮与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)结合, 40%~50% 与白蛋白结合, 约 1%~2% 为游离状态。睾酮与 SHBG 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。雄激素主要在肝脏降解, 以 17-酮类衍生物随尿排出。雄激素受体(androgen receptor, AR)主要位于睾丸间质细胞核内, 也存在于大部分心房及心室肌、主动脉、冠状动脉、神经系统、肾及肾上腺中。因此雄激素对心血管等系统具有广泛的生物学效应。

2 雄激素与男性冠心病的关系

男性动脉硬化及冠心病发病率明显高于绝经前同年龄段女性, 在排除了吸烟、高血压病、糖尿病、高血脂等危险因素后这种差别仍然显著, 表明男性性别为一独立的心血管疾病发病的危险因子。流行病学调查显示冠状动脉粥样硬化患者血浆睾酮水平显著降低, 而低睾酮水平使血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平降低^[3]。睾酮补充治疗可降低血清 TC, 抑制血管内动脉粥样斑块的形成^[4,5]。一项持续 6.2 年的研究观察了 1 032 名男性, 发现内源性雄激素不足增加老年男性动脉硬化的危险^[6]。此研究还发现, 其体内的雄激素水平均随着年龄增长而下降, 并与动脉硬化的发生关系密切。然而费爱华等^[7]发现冠心病组血浆睾酮水平和对照组无明显区别。但多数学者认为雄激素可以抑制 As 的形成和进展, 对心血管系统有益。国外多数研究表明, DHEA、DHEAS 对男性心血管系统起保护作用, 它们和 CHD 间的关系还不十分清楚, 可能通过影响脂质代谢阻止动脉硬化的发生。在 DHEA 治疗的动物实验中发现, DHEA 可明显缩小动脉硬化斑块, 但血清中的脂质和脂蛋白水平保持不变, 故认为 DHEA 不仅是通过影响血清中脂质和脂蛋白, 而且还通过干扰动脉摄取胆固醇实现抗动脉硬化的作用^[8]。DHEAS 对细胞生长和增生有抑制作用, DHEAS 水平降低可促进血管内膜细胞的增生和动脉硬化斑块的形成。

3 雄激素影响男性冠心病发展的机制

3.1 雄激素对脂质代谢的影响

脂质代谢紊乱是 As 的主要发病机制之一, 流行病学研究显示青春前期两性血脂水平相似。青春前期男性高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)较同年龄女性低, 与雄激素呈负相关; TC、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高, 与雄激素呈正相关; 青春期的变化则有争议。近年来研究发现, 生理水平的睾酮与 HDLC 呈正相关, 而与 LDLC 和 TG 呈负相关, 睾酮和 SHBG 降低时, 伴随着小而致密的 LDL 升高, 而在 LDL

[收稿日期] 2006-02-20 [修回日期] 2006-08-26

[基金项目] 浙江省科技厅基金资助项目(491010-J30469)

[作者简介] 楼亚梅, 硕士研究生, 主治医师, E-mail 为 lymc001@126.com。通讯作者杨云梅, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事老年心脑血管病研究, E-mail 为 xuzherong@sina.com。

不同的亚型中,小而致密的 LDL 与心血管疾病的发生关系最为密切^[9,10]。这提示睾酮减低与冠心病发病之间可能存在内在的联系。睾酮调节血脂的机制在于睾酮在血管壁经芳香化酶转化为雌激素,间接地增加 LDLC 与其受体的结合,从而降低 LDLC;睾酮增加脂蛋白脂酶和肝性脂肪酶的活性,促进极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)水解,同时增加肝细胞对脂肪的摄取,为 HDLC 提供前体,从而降低 TC,升高 HDLC^[11]。

3.2 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。体外培养内皮细胞损伤的兔主动脉实验发现,一定浓度的睾酮(10 μg/L 和 100 μg/L)显著抑制损伤后动脉粥样斑块的发展,同时血管雄激素受体 mRNA 表达显著增加^[12]。高倩萍等^[13]在研究高脂饮食诱发的雄兔 As 模型中发现,睾酮有保护内皮细胞的作用,从而减轻 As 病变的程度。Mukherjee 等^[14]提出睾酮抑制 As 的机制在人脐带血管内皮细胞,睾酮通过芳香化酶转化为雌二醇,后者抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, αTNF) 诱导的血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) mRNA 和蛋白的表达,从而对抗 As。当芳香化酶抑制剂(anastrozole)存在时,睾酮抑制 VCAM-1 表达的作用被消除。雌二醇抑制 VCAM-1 mRNA 的表达,且不被芳香化酶抑制剂所消除。睾酮对 VCAM-1 mRNA 表达的抑制作用可被雌激素受体拮抗剂(ICF 182780)抑制,证实睾酮是通过雌二醇起作用的。因此,对冠状动脉张力产生有益作用的也许不单纯是雌激素或雄激素,而是甾醇本身。

3.3 雄激素对血管张力的影响

动脉血管张力同样参与 As 的调节。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^[15]。近年来的研究显示,雄激素快速扩张血管的作用至少部分与 ATP 依赖性 K⁺ 通道的激活有关。Deenadayalu 等^[16]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 Iberitoxin 可显著阻断睾酮的扩血管作用(≥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浓度升高,Deenadayalu 因此提出环磷酸鸟苷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。

3.4 雄激素对血管平滑肌的影响

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是动脉粥样斑块中最重要的成分之一,平滑肌细胞的迁移和增殖、摄取氧化修饰的 LDL 形成泡沫细胞,是 As 发生的重要病

理过程。目前,对雄激素影响 VSMC 增殖、移行的报道尚不多。研究发现,睾酮可增加 VSMC 雄激素受体的基因表达,从而阻止 As 的发展^[17]。有资料认为睾酮可上调雄激素受体 mRNA 的表达^[18]。

3.5 雄激素对单核巨噬细胞的影响

在 As 的形成过程中,单核细胞可穿过内皮细胞进入动脉壁内膜下间隙,分化成巨噬细胞之后产生一系列活性氧或自由基以及蛋白酶、脂肪酶等多种介质,氧化并摄取 LDLC,成为充满脂质的泡沫细胞;另外巨噬细胞释放细胞因子(如白细胞介素 1 等)引起自身增殖,刺激平滑肌细胞释放生长激素,引起平滑肌细胞迁移和增殖,从而促进 As 形成。目前认为清道夫受体(scavenger receptor B1, SR-B1)和 HDL 相互作用有利于胆固醇分泌至巨噬细胞外^[19]。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 摄取,又促进脂质分泌,使巨噬细胞内脂质达到稳态。这些调节作用部分是通过雄激素受体发挥作用的。

3.6 雄激素对凝血纤维溶解功能的影响

在 As 发生过程中,凝血纤维溶解功能异常起重要作用。内源性纤维溶解系统功能依赖于纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)与纤溶酶原激活物抑制物 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)之间的动态平衡。血浆中 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。研究发现,游离睾酮(free testosterone, FT)减低与凝血及纤维溶解系统活性的变化密切相关。FT 减低时,不仅可直接引起 tPA 抗原含量降低,还可通过增强纤维溶解抑制物质的活性,使血栓形成的危险性大大增加^[20]。因此,如何确定雄激素对凝血及纤维溶解系统活性影响的阈值以及外源性雄激素补充的安全剂量范围,需在以后的研究中进一步进行探讨。

3.7 雄激素对糖代谢的影响

糖代谢紊乱与 As 的关系已得到公认。而睾酮和糖尿病、高胰岛素血症、胰岛素抵抗之间密切相关已得到大多数学者的认可。Rizza 等^[21]对切除睾丸的雄性大鼠注射庚酸睾酮 2 mg,分别在 24、48 h 以及 3 个月进行高胰岛素正常血糖钳夹实验,结果葡萄糖利用率 24 h 无改变,48 h 出现降低($P < 0.05$),3 个月时进一步减低($P < 0.05$),推测其原因可能是肌肉对胰岛素敏感性下降所致。研究发现睾酮水平低下的男性,大部分存在不同程度的胰岛素抵抗,但机制尚不明确,适量补充睾酮后,无论老年男性、肥胖和糖尿病患者,胰岛素敏感均可得到改善^[22]。有研究认为胰岛素抵抗与赖迪氏细胞分泌睾酮减少有关^[23]。

3.8 雄激素受体

雄激素受体为类固醇激素受体,是一种配体依赖性转录调节蛋白,属于核受体超家族成员。人 AR 基因位于 X 染色体长臂 α11-12 区带,由 8 个外显子组成,起始部的大外显子 1 编码受体的 N 端区,结构分析表明 N 端结构域与 AR 的转录激活有关,外显子 2、3 分别编码 DNA 结合区,外显子 4、8 编码雄激素结合区,该区域起形成二聚体和结合配体的作

用。现有研究证明,AR 广泛存在于多种哺乳动物心血管系统内。外源性雄激素对动脉血压、血管平滑肌、血管内皮细胞、巨噬细胞、单核细胞等的作用中都有 AR 的介导参与。Benten 等^[24] 研究发现,睾酮可以通过细胞膜上的特殊受体引起细胞内钙离子浓度迅速上升,这个膜受体不仅与钙离子通道耦联,并且通过 G 蛋白与磷脂酶 C 耦联。AR 在雄激素与 As 的关系中发挥何种作用尚未弄清,进一步弄清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。雄激素也能转化为雌二醇影响血管功能^[25],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 β -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,防止 As 的发生。

4 雄激素的替代治疗及注意事项

众多研究表明,对老年男性部分雄激素缺乏症(partial androgen deficiency in aging male, PADAM)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。与同类雄激素制剂比较,十一酸睾酮(安雄)是较为安全有效的制剂。对雄激素补充治疗的负面作用主要集中在对前列腺和心血管的影响。雄激素可刺激前列腺增长,尚无证据表明其有诱发前列腺癌的危险。按照 1995 年加利福尼亚第 2 届雄激素国际年会推荐的治疗规则,即如血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)在正常上限,不给予雄激素补充治疗;治疗中 PSA 增加 2.0 mg/L 或每年增加 0.75 mg/L,应停用雄激素。补充睾酮是否引起 HDL 降低和使 As 加重受到关注,一般认为补充生理剂量的雄激素对血脂和 As 产生有益作用。目前为止尚无雄激素补充治疗老年男性 CHD 的大样本临床随机双盲研究。2000 年 2 月在日内瓦召开的第 2 届世界老年男子健康大会上,绝大多数医生认为,在对前列腺和 PSA 进行监测的情况下,给予 PADAM 患者生理剂量雄激素补充治疗是安全的^[26]。

5 小结

雄激素在男性动脉硬化和冠心病的发生、发展过程的多个环节发挥作用,目前有关雄激素与男性冠心病关系的基础研究资料尚不够充分,不少观点仍存在争议。雄激素在男性动脉硬化和冠心病中的确切作用、机制,尚需进一步探讨,以更好地理解雄激素与老年男性冠心病的关系。

[参考文献]

- [1] Channer KS, Jones TH. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause" [J]. *Heart*, 2003, **89** (2): 121-122
- [2] English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms [J]. *Eur Heart J*, 2000, **21** (11): 890-894
- [3] Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men [J]. *Circulation*, 2004, **109** (17): 2 074-079
- [4] Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic thresh-

- old and quality of life [J]. *Heart*, 2004, **90** (8): 871-876
- [5] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89** (7): 3 313-318
- [6] Hak AE, Witterman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87** (8): 3 632-639
- [7] 费爱华, 刘晓红, 杜学亮, 陈书艳, 徐惠芬. 男性性激素与冠心病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2003, **19** (1): 16-17
- [8] Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males [J]. *Atherosclerosis*, 1996, **125** (1): 1-13
- [9] Kuller LH. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative [J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 11-16
- [10] Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Edwards KL, Raghunathan TE, et al. Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, **153** (10): 939-945
- [11] Barud W, Palusinski R, Beltowski J, Wojcicka G. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (2): 283-288
- [12] Hanke H, Lenz CH, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall [J]. *Circulation*, 2001, **103** (10): 1 382-385
- [13] 高倩萍, 富路, 李元十, 金红, 李佳. 睾酮在雄兔体内的抗动脉粥样硬化作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (3): 213-216
- [14] Mukherjee TK, Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L. Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (6): 4 055-060
- [15] Gonzales RJ, Krause DN, Duckles SP. Testosterone suppresses endothelium-dependent dilation of rat middle cerebral arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **286** (2): H552-560
- [16] Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **281** (4): H1 720-727
- [17] 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
- [18] 马瑞, 吴赛珠, 林其谁, 江时森. 睾酮对血管平滑肌细胞中雄激素受体 mRNA 表达的调控[J]. *第一军医大学学报*, 2005, **25** (3): 298-300
- [19] Fredenrich A, Bayer P. Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data [J]. *Diabetes Metab*, 2003, **29** (3): 201-205
- [20] 司全金, 李小鹰. 老年雄激素低下患者血液凝血和纤溶系统的变化[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, **7** (3): 157-159
- [21] Rizza RA. Androgen effect on insulin action and glucose metabolism [J]. *Mayo Clin Proc*, 2000, **75** (suppl): 61-64
- [22] Simon D, Charles MA, Lahlou N, Nahoul K, Oppert JM, Gouault-Heilmann M, et al. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone [J]. *Diabetes Care*, 2001, **24** (12): 2 149-151
- [23] Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90** (5): 2 636-641
- [24] Benten WP, Guo Z, Krucken J, Wunderlich F. Rapid effects of androgens in macrophages [J]. *Steroids*, 2004, **69** (8-9): 585-590
- [25] Hayashi T, Esaki T, Muto E, Kano H, Asai Y, Thakur NK, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 782-792
- [26] 李小鹰. 雄激素与老年男性心血管疾病[J]. *中华老年医学杂志*, 2002, **21** (1): 73-75

(此文编辑 许雪梅)