

# 雄激素对内皮相关心血管系统的影响

胡剑平综述 谈世进审校

**【摘要】** 雄激素对心血管系统具有重要影响,在血管内皮受损过程中,睾酮可以促进内皮细胞增殖、迁移、修复,改善内皮功能。生理水平的雄激素可以抑制动脉粥样硬化的发生发展;可以改善脂质的代谢。对血压影响的研究存在不同意见,与以往不同,目前研究表明雄激素具有升高血压作用。另外,睾酮水平与血糖、血脂、肥胖负相关;可以抑制炎症因子的表达。

**【关键词】** 雄激素;血管内皮;心血管疾病

近年来发现雄激素在心血管方面有重要影响。雄激素主要通过其受体发挥作用,雄激素受体广泛存在于心肌、动脉、血管平滑肌等多种组织器官中,睾酮可以通过受体直接作用于上述组织和器官;另外,睾酮亦可以通过非受体途径发挥调节代谢等作用。男性睾酮水平或活性随着年龄的增长逐渐下降,低睾酮水平可增加心血管疾病的发生率。目前研究发现睾酮水平下降导致心血管疾病相关疾病包括糖尿病、高血压、血脂代谢紊乱及动脉粥样硬化等的发生发展,其中共同的病理生理为血管内皮系统即内皮祖细胞-内皮细胞的损伤。现就这方面的研究做一综述。

## 1 雄激素对血管内皮细胞的影响

### 1.1 睾酮对内皮细胞的影响

Lu 等<sup>[1]</sup>研究表明,低睾酮或低双氢睾酮大鼠的胸主动脉内皮超微结构有明显损伤,即皱缩、粗糙、黏连及断裂等;补充睾酮后这些现象能够得到改善。

在人群研究中,生理量的睾酮能够改善内皮功能,而内皮细胞产生一氧化氮(NO)可使血管扩张。研究发现睾酮可增加老年男性的血管内皮功能,舒张冠状动脉,缓解老年男性心绞痛症状,改善心肌缺血<sup>[2]</sup>。不仅是男性,在女性体内,睾酮同样对内皮功能产生影响。Montalcini 等<sup>[3]</sup>研究表明绝经期妇女内皮功能损伤不仅是雌激素水平下降,也是睾酮下降的结果;在雌激素替代治疗基础上补充睾酮能改善血管内皮功能。但也有部分实验有不同的结论,即认为睾酮不能改善内皮功能,反而有损伤

内皮作用并降低 NO 的生物合成<sup>[4]</sup>。

### 1.2 睾酮对内皮祖细胞的作用

内皮祖细胞(EPC)在内皮损伤时可形成新的内皮细胞修复血管内皮,或特异性归巢于缺血部位并代偿血管形成。心血管病的危险因素高血压、糖尿病、老年等都有 EPCs 功能或数量降低。新近研究发现 EPC 存在雄激素受体,低水平睾酮可降低 EPC 数量或功能。Foresta 等<sup>[5]</sup>对低促性激素性性腺功能减退(hypogonadotrophic hypogonadal, HH)病人研究显示男性表现为睾酮水平低下,循环 EPCs 数量降低,睾酮替代治疗后促进了骨髓动员 EPCs,循环 EPCs 数量上升。Foresta 等<sup>[6]</sup>以正常自愿者静脉血分离出循环 EPCs 进行体外培养,证明了 EPCs 雄激素受体的存在,睾酮通过雄激素受体剂量依赖性地促进 EPCs 增殖、迁移及克隆形成。

### 1.3 睾酮对血管舒张反应的影响

睾酮具有有效扩张血管的作用。Webb 等<sup>[2]</sup>对低雄激素水平老年男性予以补充适量睾酮可以扩张冠脉血管,改善心脏缺血等症状。在动物实验,用睾酮输注狗的冠状动脉和小血管可以使血管舒张;睾酮替代治疗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差异<sup>[7,8]</sup>。目前研究显示,睾酮对血管舒张反应通过内皮介导或非内皮介导 2 种方式,包括内皮功能的调节和血管平滑肌离子通道的调节。有研究认为睾酮的扩血管作用是通过血管内皮产生。其可能的机制包括 NO 合酶的生成以及血管壁离子通道即钙激活钾通道途径扩张血管<sup>[9]</sup>。

## 2 雄激素与心血管系统相关疾病的关系

欧洲癌症前瞻性研究 (EPIC-Norfolk)<sup>[10]</sup> 显示男性内源性睾酮水平与心血管疾病及总的致死率存在负相关,低睾酮水平可能是心血管疾病的一个预测指标。

### 2.1 雄激素对动脉粥样硬化的影响

目前的研究显示生理量的雄激素可以抑制动脉粥样硬化的发生发展。荷兰鹿特丹地区人群研究<sup>[11]</sup>显示,年龄校正的动脉粥样硬化相对危险度在低总睾酮组及低活性睾酮组均显著高于血浆睾酮较高组。腹主动脉放射影像检测钙化情况作为动脉粥样硬化评价指标。与总睾酮及活性睾酮水平最低的人群相比,最高睾酮水平人群的动脉粥样硬化危险度降低 60%~80%。校正年龄及其他心血管危险因素不影响结果。Muller 等<sup>[12]</sup>进行的一个前瞻性研究显示,在校正年龄和其他危险因素后,老年男性(平均年龄 77 岁)游离睾酮水平与颈动脉内膜中层厚度负相关。Hanke 等<sup>[13]</sup>在对新西兰兔动脉施行球囊损伤后,体外实验证实睾酮作用于兔动脉粥样硬化斑块能增加雄激素受体 mRNA 的表达,抑制斑块的发展。

### 2.2 雄激素对血压影响

以往有研究显示男性血压与睾酮水平负相关,前列腺癌去雄激素治疗的病人血压有上升趋势;高血压病人的雄激素水平较正常血压者降低。对此存在不同意见<sup>[9]</sup>。动脉实验显示,雄激素对大鼠有升高血压的作用。在一项用高盐饮食喂养的雄性大鼠研究中表明雄激素具有升高血压的作用,其机制可能通过激活肾素-血管紧张素系统;去势则可以减少血压升高的发生<sup>[14]</sup>。在 Reckelhoff 等<sup>[15]</sup>对自发性高血压大鼠 (SHR) 的研究也显示,雄激素有升高血压的作用。Xue 等<sup>[16]</sup>采用低剂量的 Ang II 能够提高雄性小鼠血压,而雌性小鼠并无明显升高;去势可降低 Ang II 所致的雄性小鼠血压升高,说明雄激素可以易化血管紧张素的升压作用。

### 2.3 雄激素对血脂代谢的影响

目前研究显示生理量的睾酮有改善脂质代谢的作用。Nettleship 等<sup>[17]</sup>观察低睾酮及雄激素受体功能缺失的睾丸女性化的小鼠发现,生理量的睾酮水平能够提高高密度脂蛋白水平,其作用途

径可能通过睾酮转化为雌二醇起作用而非雄激素受体。在人群研究中,Haefner 等<sup>[18]</sup>的流行病学调查显示:睾酮与脂质代谢有关,睾酮水平与总胆固醇、低密度脂蛋白及甘油三酯负相关,与高密度脂蛋白正相关。对性功能减退男性行睾酮替代治疗后,可以改善血脂代谢,明显降低总胆固醇<sup>[19]</sup>。

另外,肥胖也与睾酮水平存在相关性,睾酮水平与男性体重指数负相关。Basaria 等<sup>[20]</sup>发现,因前列腺癌行去雄激素治疗后的男性与年龄和疾病相匹配的对照组相比,有较高的体重指数及脂肪含量。这种雄激素调节脂肪含量的作用已被睾酮替代治疗减少男性肥胖所证实。

### 2.4 雄激素对糖代谢的影响

NHANES III 研究<sup>[21]</sup>显示调整混杂因素后的低睾酮水平是 2 型糖尿病独立的相关因素,即使睾酮在正常水平范围内,低游离或低生物活性的睾酮水平也与糖尿病相关,且独立于肥胖之外。Basaria 等<sup>[22]</sup>对前列腺癌去雄激素治疗所建立的临床模型进行研究,确立了睾酮在调节葡萄糖代谢中的作用,胰岛素抵抗在去雄激素治疗后几个月就发生,长期的去雄激素除了引起高胰岛素血症外,还有高糖及代谢综合征等的发生率增加。即使调整年龄、体重指数等因素后这种低性激素与高糖的关系仍然存在,血糖升高程度与性激素抑制持续时间直接相关<sup>[23]</sup>。

### 2.5 雄激素对细胞因子的影响

雄激素能够抑制炎症因子及其他细胞因子的表达,促进抗炎因子的表达。Malkin 等<sup>[24]</sup>对性功能减退男性睾酮替代治疗后总胆固醇明显下降,降低炎症因子如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 (IL)-1 及 IL-6 表达,提高抗炎因子 IL-10 表达。此外,生理水平的睾酮改善血管内皮细胞功能,促进内皮细胞组织因子通道抑制剂 (TFPI) 及组织纤维蛋白溶酶原激活剂 (tPA) 的表达,抑制纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 的分泌<sup>[25]</sup>。

综上所述,雄激素尤其是睾酮对心血管系统产生着错综复杂的影响,目前已有的研究显示睾酮对于血管内皮细胞的结构和功能,内皮祖细胞的数量和功能以及血压、动脉粥样硬化、血糖、血脂等都产生重要的影响。但是其具体的影响机制仍然存在一定的分歧,有待于进一步的实验研究,

尤其是进行大规模人群试验的开展,从而得出更全面的循证依据。

### 参 考 文 献

- [1] Lu YL, Kuang L, Zhu H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5 $\alpha$ -reductase inhibitor [J]. *Asian J Androl*, 2007, 9(6): 843-847.
- [2] Webb CM, Elkington AG, Kraidly MM, et al. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(5): 618-624.
- [3] Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, et al. Endogenous testosterone and endothelial function in postmenopausal women[J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(1): 9-13.
- [4] El Hafidi M, Perez I, Carrillo S, et al. Effect of sex hormones on non-esterified fatty acids, intra-abdominal fat accumulation, and hypertension induced by sucrose diet in male rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2006, 28(8): 669-681.
- [5] Foresta C, Caretta N, Lana A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4599-4602.
- [6] Foresta C, Zuccarello D, De Toni L, et al. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(2): 284-289.
- [7] Medras M, Jankowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 1999, 6(34): 205-207.
- [8] Yue P, Challerjeck, Beale C, et al. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta [J]. *Circulation*, 1995, 91(4): 1154-1160.
- [9] 刘冰, 李小鹰. 雄激素与高血压[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(1): 63-65.
- [10] Khaw KT, Dowsett M, Folked E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men European Prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study[J]. *Circulation*, 2007, 116(23): 2694-2701.
- [11] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3632-3639.
- [12] Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men[J]. *Circulation*, 2004, 109(17): 2074-2079.
- [13] Hanke H, Lenz C, Hess B, et al. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall[J]. *Circulation*, 2001, 103(10): 1382-1385.
- [14] 胡剑平, 谈世进, 丁在威. 雄性激素在高盐引发高血压中的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(11): 991-993.
- [15] Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin angiotensin system [J]. *Hypertension*, 2000, 35(1 Pt 2): 480-483.
- [16] Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II induced hypertension [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40(5): 727-734.
- [17] Nettleship JE, Jones TH, Channer KS, et al. Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse an effect that is independent of the classic androgen receptor [J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2427-2434.
- [18] Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, et al. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non-diabetic men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(6): 1610-1615.
- [19] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3313-3318.
- [20] Basaria S, Lieb J, Tang AM, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(6): 779-786.
- [21] Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): 234-238.
- [22] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Relation between duration of androgen deprivation therapy and degree of insulin resistance in men with prostate cancer [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(6): 612-613.
- [23] Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(4): 490-494.
- [24] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3313-3318.
- [25] Jin H, Lin J, Fu L, et al. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85(2): 246-251.

(收稿: 2008-11-03 修回: 2008-12-11)

(本文编辑: 金谷英)