

雌激素对血管、心肌保护性作用的分子机制

刘权仪 吴新华 陈章荣

【摘要】 雌激素具有调节血管功能、保护内皮、抗动脉粥样硬化、抑制血管钙化、调节心肌电活动和抑制心肌细胞凋亡等作用,在预防心血管疾病方面具有重要的临床价值。雌激素可产生复杂的生物学效应,其保护作用机制涉及较多的信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶途径、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 途径和骨保护素/核因子 κ B 受体活化因子配体途径等。该文主要介绍雌激素对血管内皮、血管平滑肌和心肌的保护性作用的分子机制。

【关键词】 雌激素;血管保护;分子机制;血管钙化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.004

雌激素对心血管系统具有保护作用。在绝经前,女性心脏疾病的发病率低于同龄男性^[1-3];而在绝经后,这种性别差异带来的心血管获益逐渐消失,老年女性心血管疾病的发生风险显著升高^[4-5]。在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的动物模型中也观察到了雌激素的保护作用,主要表现在抑制冠状动脉粥样硬化进展、改善内皮功能、减少心肌缺血损伤等方面^[6]。本文主要介绍雌激素对心血管系统保护性作用的分子机制。

1 雌激素与血管

1.1 雌激素对血管的直接作用

雌激素能够通过基因组效应和快速调节的非基因组效应影响血管功能。前者是雌激素与核内雌激素受体结合,调控相关基因的表达,其效应具有延迟性和持续性;而后者主要是雌激素通过与 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)结合,发挥快速调节作用,其效应具有快速性和短暂性。雌激素的非基因组效应可通过 GPER 激活表皮生长因子受体(EGFR),活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 A(PKA)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),介导一系列快速的信号转导,直接、快速地调节血管功能^[7]。在离体细胞中,雌激素可使钾离子外流增加,钙离子内流减少,从而抑制平滑肌细胞收缩;在活体动物中,

雌激素可以抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞在血管损伤后的增殖,从而改善动脉粥样硬化区域的病变程度^[8]。可见雌激素除了能够通过调节血管组织基因表达来应对不利因素造成的影响,还能通过细胞信号转导途径,影响钾离子、钙离子通道活性,调节血管平滑肌舒缩功能,抑制血管内皮细胞、平滑肌细胞的增殖,发挥抗动脉粥样硬化作用。

1.2 雌激素对血管内皮细胞的作用

1.2.1 降低血管张力 雌激素可以通过影响内皮源性血管舒缩因子的释放参与对血管张力的调控。绝经前妇女的血压一般低于同龄男性,而绝经后妇女的血压明显升高,并有赶超同龄男性的趋势,说明除了年龄因素外,雌激素对高血压的发生也具有特殊作用^[9]。在动物模型中发现,雌激素通过活化内皮细胞增加一氧化氮(NO)的释放,发挥血管舒张作用^[10]。这可能与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达上调有关,eNOS 使 NO 生成及释放增多,从而使血管张力降低,血管切应力减小;而雌激素缺失可使 eNOS 表达下调,活性降低,NO 生成和释放减少,冠状动脉、主动脉、肠系膜动脉和脑动脉等动脉的内皮依赖性血管舒张功能降低,血管阻力增加,血流量减少^[8]。

生理水平的雌激素不会增强绝经后妇女的血管内皮舒张功能,但对有动脉粥样硬化危险因素或者已经出现内皮功能损伤的绝经后妇女人群,给予雌激素替代治疗可迅速增强血管内皮舒张功能,这也许是雌激素替代治疗过程中部分绝经后妇女冠

心病发病风险降低和心血管事件发生率下降的原因。Rosenfeld 等^[11]发现,雌激素可以通过内皮细胞膜上的 GPER 激活 MAPK,生成的环磷酸鸟苷(cGMP)可介导 NO 释放,进而影响血管平滑肌的舒张功能。Florian 等^[12]也发现,在牛微血管和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中,雌激素可以通过激活 PI3K/Akt 信号转导途径,增加 eNOS 活性,促进 NO 的生成,从而迅速增强血管内皮的舒张功能,这一过程通常在 1 min 内完成。

1.2.2 保护内皮细胞 雌激素可从多个方面对血管内皮细胞发挥保护作用:(1)改善动脉内皮功能,促进血管内皮细胞生长^[13];(2)抑制肿瘤坏死因子引起的内皮细胞凋亡;(3)扩张血管并且降低血管壁对脂质的摄取;(4)改善脂质代谢紊乱;(5)减轻血管损伤^[14]。王宇等^[15]发现,雌激素与受体结合激活 PI3K/Akt 信号通路后,可抑制内质网应激引起的内皮细胞凋亡。另外,雌激素与内皮细胞膜上的 GPER 结合后,GPER 与小窝蛋白-1(Cav-1)形成聚合体,并与 G 蛋白 α 亚基形成信号转导复合物,依次激活 Src 家族酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、PI3K 和 Akt,Akt 可直接磷酸化 eNOS,使其活化并促进 NO 的产生,诱导内皮细胞增殖和迁移^[16];动脉损伤后,雌激素还可以通过调节内皮祖细胞分化、免疫炎症反应和血小板动员等,协同促进内皮修复^[17],维持内皮结构完整和功能正常。

1.3 雌激素与血管钙化

1.3.1 血管钙化 血管钙化是动脉粥样硬化的标志之一,能提示粥样斑块负荷的大小,同时能够预测心血管事件的发生风险^[18-19],是心肌梗死和心源性死亡等心血管事件的独立危险因素^[20-22]。过去认为血管钙化是由于钙磷代谢失衡、钙盐被动沉积所致,是血管衰老、退化的表现。随着对血管钙化机制的深入研究,发现血管钙化是一个主动的且受到精细调节的病理过程,血管平滑肌细胞在其中发挥重要作用^[23]。一定条件下,血管平滑肌细胞可向成骨样细胞转化,表达碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原、骨涎蛋白(BSP)和骨桥蛋白(OPN)等成骨细胞表型^[24],促进钙化形成。

1.3.2 雌激素抑制血管钙化的机制 Manson 等^[25]研究表明,在 50~59 岁的绝经期妇女中,长期雌激素替代治疗在一定程度上可降低冠状动脉钙化的水平。在动物实验中,可观察到雌激素对维生素 D3 和尼古丁诱导的血管钙化有消退作用,但具

体机制尚未阐明^[26]。

人主动脉内皮细胞(HAECs)可以少量表达骨形成蛋白(BMP-2),并且受到骨保护素/核因子 κ B 受体活化因子配体(OPG/RANKL)信号通路的调节。人主动脉平滑肌细胞不表达 BMP-2,但是受到 BMP-2 刺激时可以向成骨样细胞转化,丢失平滑肌 22 α (SM22 α)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SM-actin)等血管平滑肌标志,产生多种成骨类细胞因子、蛋白,包括 Runt 相关转录因子 2(Runx2)、同源盒基因同系物 2(Msx2)、性别决定相关高迁移率簇蛋白盒基因 9(Sox9)、骨钙素(BGP)、锌指结构转录因子 Osterix,诱导血管钙化形成。雌激素可以通过 ER α 抑制 OPG/RANKL 信号通路,降低 Smad-1/5/8 的磷酸化,增加骨基质 Gla 蛋白(MGP)的表达,减少 BMP-2、骨转录因子 Runx2 的表达,从而降低其下游细胞因子、蛋白的表达,减少由成骨培养基诱导的钙结节数量。Osako 等^[24]在细胞和动物实验中证实了这一结论。Nanao-Hamai 等^[27]还发现,雌激素可通过上调人主动脉血管平滑肌中生长停滞特异性基因产物 6/磷酸化蛋白激酶 B(Gas6/pAkt)信号通路中 Gas6 和 pAkt 的表达,抑制血管平滑肌凋亡,减轻无机磷诱导的血管平滑肌钙化,减少钙沉积。

2 雌激素与心肌

雌激素可以通过雌激素受体调控心肌相关特异性基因的表达^[28-29]。雌激素可以维持细胞膜上 L 型钙通道的密度及活性。在雌激素受体功能缺陷小鼠的心肌细胞中,细胞膜 L 型钙通道的数量和活性增加,可引起心肌兴奋性异常,进而导致心律失常^[30]。此外,雌激素可通过雌激素受体增加钙调磷酸酶的降解,抑制心肌细胞肥大^[31];也可通过快速激活 Akt 途径,减少心肌细胞凋亡^[32]。在容量超负荷心力衰竭雄性大鼠模型中,补充外源性雌激素可以减轻心室重构,减慢心力衰竭进展^[33],可见在雄性大鼠中,雌激素仍然能发挥心血管保护作用。

EDC(estrogen-dendrimer conjugate)是一种聚合物修饰的雌激素,不能自由通过细胞膜,只能与细胞膜上的雌激素受体结合。Menazza 等^[34]研究发现,用 EDC 干预心肌缺血/再灌注去势小鼠模型,小鼠心肌梗死面积明显减少,缺血后的心肌收缩功能明显改善,此保护效应是通过内皮细胞上的 GPER 来实现的。Duft 等^[35]研究发现,在人心房肌细胞和人心室肌细胞系 AC16 中,雌激素与雌激素

受体 α 结合后作用于心房肌球蛋白轻链 1 (hALC-1) 基因启动子的雌激素反应元件上,降低其转录活性,从而降低 hALC-1 的表达;在 hALC-1 过表达的人心房肌细胞中,雌激素可以平衡由 hALC-1 过表达导致的正性肌力作用,减少心肌收缩幅度和震颤,这种细胞动力学的作用并不依赖于 Ca^{2+} 的激活水平。因此,雌激素可以通过核内受体和细胞膜上的 GPER,调节心肌细胞功能,减少心肌细胞凋亡和坏死。

3 结语

雌激素可产生多种生理效应,但是雌激素替代治疗的临床获益仍存在较大争议。有学者提出雌激素替代治疗的时间假说,强调雌激素替代治疗的时间窗及干预时机,认为只有在绝经早期或者在冠状动脉粥样硬化形成前开始雌激素替代治疗,才能观察到其在心血管方面的获益。妇女健康倡议协会的一项随机双盲对照试验研究 50~79 岁已行子宫切除的绝经期妇女单用雌激素替代治疗的疗效,平均随访 6.8 年,主要观察非致死性心肌梗死和致死性冠心病的发病风险,与安慰剂组相比,雌激素替代治疗组并没有明显的获益^[36]。而 Hsia 等^[37]的研究根据患者年龄进行分组,对于 50~59 岁的绝经期妇女,雌激素替代治疗组行冠状动脉重建术的比例与安慰剂组相比明显降低。但在 Rossouw 等^[38]的研究中,雌激素替代治疗虽然可降低冠心病的发病风险和总死亡率,但两项指标均未能达到预估值。

虽然雌激素能直接作用于血管、心肌发挥保护作用,但是多项临床和动物研究的结果并不一致。雌激素的生理作用涉及多种组织器官,调节作用通过多种细胞信号通路实现,因此,有必要对雌激素的作用途径及分子机制进行研究。此外,雌激素的临床获益还需要通过多中心随机双盲临床试验来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Reckelhoff JF, Maric C. Sex and gender differences in cardiovascular-renal physiology and pathophysiology [J]. *Steroids*, 2010, 75(11):745-746.
- [2] Rosano G, Vitale C, Marazzi G, et al. Menopause and cardiovascular disease: the evidence[J]. *Climacteric*, 2007, 10(1):19-24.
- [3] Wake R, Yoshiyama M. Gender differences in ischemic heart disease[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2009, 4(3): 234-240.
- [4] Kim ES, Menon V. Status of women in cardiovascular clinical trials[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3):279-283.
- [5] Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? [J]. *Circulation*, 2007, 115(7):823-826.
- [6] Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(12A): 12E-18E.
- [7] Prossnitz ER, Maggiolini M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 308(1/2):32-38.
- [8] Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, et al. Effects of estrogen on the vascular system[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(9): 1143-1158.
- [9] Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences [J]. *Science*, 2005, 308(5728):1583-1587.
- [10] Scott PA, Tremblay A, Brochu M, et al. Vasorelaxant action of 17-estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(6):H3713-H3719.
- [11] Rosenfeld CR, White RE, Roy T, et al. Calcium-activated potassium channels and nitric oxide coregulate estrogen-induced vasodilation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1):H319-H328.
- [12] Florian M, Lu Y, Angle M, et al. Estrogen induced changes in Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase and vasodilation [J]. *Steroids*, 2004, 69(10): 637-645.
- [13] Losordo DW, Isner JM. Estrogen and angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(1):6-12.
- [14] Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(3):605-619.
- [15] 王宇, 杨欣, 李晓冬, 等. 雌激素抑制内质网应激引起的血管内皮细胞凋亡及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(3):217-223.
- [16] Ueda K, Karas RH. Emerging evidence of the importance of rapid, non-nuclear estrogen receptor signaling in the cardiovascular system[J]. *Steroids*, 2013, 78(6):589-596.
- [17] Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, et al. Estrogen, angiogenesis, immunity and cell metabolism: solving the puzzle[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):E859.
- [18] Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation [J]. *Radiology*, 1994, 192(3):619-623.
- [19] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention,

- Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology[J]. *Circulation*, 2006, 114(16):1761-1791.
- [20] Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4):1253-1260.
- [21] Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(9):1663-1669.
- [22] Greenland P, Labree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals[J]. *JAMA*, 2004, 291(2):210-215.
- [23] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4):365-373.
- [24] Osako MK, Nakagami H, Koibuchi N, et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system; common mechanism of osteoporosis and vascular calcification [J]. *Circ Res*, 2010, 107(4):466-475.
- [25] Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(25):2591-2602.
- [26] 孙文学, 刘毅, 阮吉, 等. 雌激素对大鼠血管钙化消退的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(11):879-882.
- [27] Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, et al. Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor α -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3):429-435.
- [28] Grohé C, Kahlert S, Löbber K, et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors[J]. *FEBS Lett*, 1997, 416(1):107-112.
- [29] Stice JP, Chen L, Kim SC, et al. 17 β -Estradiol, aging, inflammation, and the stress response in the female heart[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(4):1589-1598.
- [30] Wang XT, Nagaba S, Nagaba Y, et al. Cardiac L-type calcium channel α 1-subunit is increased by cyclic adenosine monophosphate; messenger RNA and protein expression in intact bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(7):1275-1285.
- [31] Donaldson C, Eder S, Baker C, et al. Estrogen attenuates left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy by an estrogen receptor-dependent pathway that increases calcineurin degradation[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):265-275.
- [32] Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, et al. 17 β -estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling [J]. *Circ Res*, 2004, 95(7):692-699.
- [33] Gardner JD, Murray DB, Voloshenyuk TG, et al. Estrogen attenuates chronic volume overload induced structural and functional remodeling in male rat hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(2):H497-H504.
- [34] Menazza S, Sun J, Appachi S, et al. Non-nuclear estrogen receptor α activation in endothelium reduces cardiac ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 107:41-51.
- [35] Duft K, Schanz M, Pham H, et al. 17 β -Estradiol-induced interaction of estrogen receptor α and human atrial essential myosin light chain modulates cardiac contractile function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(1):1.
- [36] Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women having undergone hysterectomy; the Women's Health Initiative randomized, controlled trials[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 59(8):599-600.
- [37] Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(3):357-365.
- [38] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause[J]. *JAMA*, 2007, 297(13):1465-1477.

(收稿:2018-01-31 修回:2018-04-01)

(本文编辑:胡晓静)