

• 综述 •

雄激素及雄激素受体与冠心病危险因素的关系

梁春红 综述 李小鹰 审校

1 冠心病危险因素概述

流行病学调查证实,冠心病发病率存在明显的性别差异,男性发病率明显高于绝经前的同年龄段女性,即使考虑其他发病危险因素,性别仍是一个独立的冠心病危险因素。回顾性研究显示,雄激素水平与男性冠状动脉狭窄严重程度和心肌梗死发生率呈负相关,低雄激素血症可能是老年男性冠心病的独立危险因素之一^[1]。另外,高血压、糖尿病、肥胖也是冠心病的主要危险因素。一般认为,雄激素的生物活性由雄激素受体(androren receptor, AR)介导,现就雄激素、AR与高血压、糖尿病、肥胖的关系及其作用机制的研究综述如下。

2 雄激素、雄激素受体概述

雄激素由胆固醇在体内合成,为重要的蛋白同化激素,对维持人体的正常生理功能有重要作用;在临床上也有广泛的应用。其中睾酮在睾丸间质细胞合成,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。血浆中50%~60%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,1%~3%呈游离状态。正常成年男性血浆睾酮的浓度为10~35nmol/L,几乎所有的DHEAS及DHEA均与白蛋白结合。正常成年男性的DHEAS浓度为1200μg/L, DHEA浓度为3μg/L。雄激素主要在肝脏中降解,以17-酮类衍生物随尿排出。血浆中的雄激素浓度与年龄有着密切关系,随着年龄的增加逐渐升高,20~24岁时达到顶峰,然后随着年龄增长而逐渐下降。

AR为介导雄激素发挥作用的配体激活转录因

子,属甾体激素受体超家族。1988年Chang等克隆出人AR的cDNA核苷酸序列,从此有关AR的研究得到了长足的进展。AR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,AR由918个氨基酸构成,分为3部分:雄激素结合区:位于C端,起着形成二聚体和结合配体的作用;DNA结合区:位于受体中部,该区高度保守,能折叠成2个锌指样结构;N端区:与转录激活作用有关,该区的残基最不保守。人AR基因位于X染色体长臂q11~12区带,为单拷贝基因,总长度>90kb,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,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,其中多态性的(CAG)_n三核苷酸重复/微卫星序列编码N端区的(Gln)_n。近年来体外实验相继证实,AR的转录活性与AR基因(CAG)_n重复数目成负相关^[2,3]。分子遗传学研究表明,该重复多态性存在种族差异,提示可能具有重要的遗传学意义。

2.1 AR的作用机制 一般认为,细胞内仅有1种AR,双氢睾酮和睾酮均是有效配体,但双氢睾酮对AR的亲合力远大于睾酮。双氢睾酮和高浓度的睾酮以同样的方式与AR结合,形成激素-受体复合物,以其受体上的DNA结合区识别靶细胞上特异的DNA序列并与之结合,从而调控该基因的转录,并且表达新的蛋白质,最终使细胞的功能发生改变。

2.2 AR的组织分布 AR广泛分布于生殖系统的各种组织中,在非生殖系统组织中也广泛表达,包括肾上腺皮质、肝脏、心血管系统及人外周血白细胞等。正是由于其受体分布的广泛性,才使雄激素具有广泛的生物学效应,并对心血管系统起调节作用。心血管系统中的AR由Krieg等^[4]首先在大鼠心室肌上发现。进一步研究证实,在成年人的心房、心室肌纤维动脉内皮细胞及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)均有AR表达,免疫组织化学方法证实,大鼠心肌、动脉、股动脉和冠状动脉及其分支中均存在AR,而且动脉越小,AR的阳性率越高。临床上的血管病理改变如动脉粥样硬化

收稿日期:2006-01-09

作者单位:100853北京市,解放军总医院老年心内科

作者简介:梁春红,女,1974年5月生,陕西省富平县人,在读博士研究生,主治医师。E-mail: Lcuh@tom.com

通讯作者:李小鹰, E-mail: Lixy@mx.cei.gov.com

(atherosclerosis, AS)主要发生在中小动脉,其中可能存在一定联系^[5]。

雄激素是以扩散的方式进入大多数细胞,某些情况下是以主动摄取的方式;在靶细胞,雄激素与位于胞浆或胞核内的 AR 相结合,AR 与激素结合后即从无活性的形式转变为有活性的形式(由非 DNA 结合型转变为 DNA 结合型),与细胞核内结合位点有很高的亲和性,激素受体复合物可与基因 DNA 调节区位点或其他核内位点非组蛋白、核膜、核质等结合,然后基因激活,形成 mRNA,合成新的蛋白质,改变细胞功能。

2.3 雄激素对其自身受体的影响 雄激素可影响 AR 的代谢;雄激素可引起效应细胞内 AR 分布状态的变化;雄激素能促进 AR 的磷酸化,有利于雄激素与之结合及其生物学活性的发挥,雄激素可增加或减少靶细胞内 AR 的表达水平。此外,异种激素如卵泡刺激素,以及 α 激动剂如哌唑嗪和育享宾亦能调节 AR 的表达。AR 在不同组织中的表达水平不同,即使同一组织处于不同发育阶段或在病理状态下,AR 的表达水平也不一致,其原因尚不清楚。

3 雄激素、雄激素受体与肥胖、血脂代谢

Framingham 心脏研究结果显示,体重增加 10%,男性冠心病增加 13%。近年的研究表明,中心性肥胖或腹部内脏性肥胖对冠心病患病率及死亡率的危险性比肢体肥胖者大得多。

在雄激素水平低下时,腹部脂肪可以优先沉积,脂肪组织的积聚增加可使芳香酶活性升高,促使睾酮向雌激素转化,进一步降低睾酮浓度和增加腹部脂肪的堆积^[6]。纠正腹型肥胖男性的性腺功能低下,能够减少腹部脂肪、逆转糖耐量下降和脂蛋白异常^[7]。血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高作为 AS 致病因素确定已久,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与 AS 发病呈负相关。大规模流行病学调查结果显示,男性睾酮水平增高对脂质代谢起着有利作用,睾酮水平与 HDL-C、TC 和 Apo-1 呈显著正相关,与 TC、TG、极低密度脂蛋白(VLDL)和 Apo-B 均呈显著负相关。临床上给予老年男性睾酮治疗,可明显提高血清睾酮和雄激素达正常水平,降低 TG 和 LDL-C 水平但不改变 HDL-C 水平。

AR 在人体内脏和皮下脂肪前体细胞上的分布差异提示,存在着通过 AR 介导来调控脂肪前体细胞的某些功能,继而影响脂肪组织在体内分布的可能^[8]。近年动物实验也表明,在成年雄鼠的脂肪生

成中,AR 可能起着负性调控作用^[9]。在对 AR 基因(CAG)_n 重复多态性的临床研究中发现,(CAG)_n 的重复数越低,HDL-C 水平也相应越低^[10]。已有研究^[11~13]表明,胆固醇酯转移蛋白、肝脂酶和脂蛋白脂酶的基因多态性与 HDL-C 水平变化有关,且其相关程度与 AR 基因(CAG)_n 重复多态性和 HDL-C 水平变化的关系相似,由此推测,AR 在转录水平可对影响 HDL-C 代谢的关键基因进行调控。研究显示,LDL 受体基因的转录中,AR 可能介导了一种抑制作用,使 LDL 受体下调,LDL-C 升高,从而促进 AS 的形成和发展^[14],这似乎与大多数临床观察的结果不符,多数流行病学研究发现,健康男性血浆 T 浓度与 LDL-C 成负相关。亦有人发现,性腺功能低下的男性血浆 LDL-C 水平上升,T 替代治疗后可使 LDL-C 水平下降,这可能与 T 芳香化生成雌激素,间接刺激 LDL 受体转录有关。

4 雄激素、雄激素受体及其基因多态性与高血压

血压增高与冠心病事件的危险性呈正相关,并为其连续性危险性因素。动脉血压水平的性别差异早已有报道,男性血压水平高于同年龄段的女性;在高血压鼠模型中,也有报道雄鼠的血压高于雌鼠,去势后的雄性自发性高血压鼠(SHR/Y)的血压可以降至雌鼠的水平^[15]。有研究发现,长期给予 AR 拮抗剂可以降低 SHR/Y 的血压^[16]。Caplea 等^[17]进一步指出在 SHR/Y 模型中血压的升高与雄激素系统有关,而与交感神经系统无关。Baltatu 等^[18]研究证实,AR 与高血压(由肾素-血管紧张素系统过度激活引起)及终末器官损害有关,阻滞 AR 能够抑制肾素的表达及活性,AR 阻滞剂氟他胺还能升高垂体-性腺激素水平,提示雄性 SHR 的血压升高是睾酮通过雄激素受体的作用所致。有理由相信,雄激素及其受体在长期的血管张力调节中起了重要作用。

但在近年来的动物实验中,证实雄激素对动脉血管有直接的扩张作用。Yue 等^[19]曾报道睾酮可以使有或无内膜的离体兔主动脉和冠状动脉显著扩张,且无雌雄之间差异。Medras 等^[20]证实睾酮是血管张力的功能调节剂,可影响微循环的生理特性,静脉输入睾酮可以进入犬的冠状动脉主干及小动脉并引起扩张。有研究在男性冠心病患者冠状动脉内注入睾酮($10^{-6} \sim 10^{-9}$ 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,证实睾酮可以扩张人的冠状动脉。T对血管的快速作用与典型的AR介导激活的基因转录途径无关,很可能是通过细胞膜上特殊的AR介导实现的^[21~23]。

5 雄激素、雄激素受体与糖尿病

近年来大多数文章认为男性型糖尿病患者血浆睾酮降低,雌二醇升高,雌二醇与睾酮比值(E2/T)升高,外周血白细胞AR水平也降低。糖尿病患者较正常人睾酮及性激素结合球蛋白水平降低,在包括体重指数(BMI)、腰臀围比(WHR)、睾酮、性激素结合球蛋白的多元回归分析中,睾酮水平仍然是糖尿病发生的独立预测因子($P=0.015$)。

关于糖尿病患者性激素变化的原因,有作者认为男性T主要由睾丸分泌,而雌二醇主要由睾酮在脂肪等组织转化而来。男性糖尿病患者血浆睾酮降低,雌二醇、E2/T升高反映睾丸分泌功能减退或睾酮在外周转化增强,这种变化是继发于血糖升高引起代谢紊乱的结果,推测可能是血糖的升高直接影响睾酮的分泌或影响肝脏对睾酮的清除率。此外与性腺内分泌细胞过早衰老也有关系^[24]。AR变化的原因在于糖尿病时在翻译水平干扰了AR的合成,使受体水平下降。AR的表达受内源性睾酮的调控,糖尿病时血清睾酮水平低下又使其对AR表达的调节减弱。

大量研究发现睾酮水平低下的男性,大部分存在着不同程度的胰岛素抵抗,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^[25];去势雄兔产生胰岛素抵抗,用睾酮补充治疗后可以逆转。给予男性冠心病患者补充外源性睾酮时发现,随着冠心病症状的好转,患者的胰岛素敏感性和血糖代谢得到了改善,对于睾酮水平正常的健康男性,补充睾酮后也能改善胰岛素敏感^[29]。动物实验发现,去势雄鼠肌肉胰岛素敏感性下降,低剂量睾酮替代治疗可使之改善;男性患者随胰岛素敏感性下降,睾酮呈下降趋势,而雌二醇呈上升趋势,提示睾酮不足与男性型糖尿病患者胰岛素抵抗有关。有报道在摘除睾丸的雄性大鼠可发生胰岛素抵抗。Haffner^[7]发现SHBG,睾酮与葡萄糖的有氧氧化和无氧酵解均呈显著正相关,可帮助解释睾酮对男性胰岛素抵抗发生的作用。至于性激素水平异常是继发于糖尿病的结果还是发生糖尿病的诱因还需进一步研究。

综上所述,现有的动物实验和临床研究表明,雄
万方数据

激素及AR与多种冠心病危险因素都有密切的联系,由于在这方面的研究相对较少,雄激素及其受体在冠心病形成和发展中所起的作用是否有益,意见仍不一致。但是心血管系统中AR的发现及其功能的进一步研究,为从分子水平阐明雄激素在AS形成和发展中的作用提供了可能。因这方面的研究目前尚处于初级阶段,许多问题亟待阐明,如AR对雄激素生理浓度的影响、雄激素对AR的表达产生影响的机制、随着年龄的增加AR在各组织器官的表达及其活性的变化、AR如何与其他转录因子相互作用并参与雄激素的各个生理过程等。随着相关研究的不断深入,对雄激素及其受体的认识不断提高,将对男性冠心病的防治具有重要意义。

参考文献

- 1 Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *J Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 701-704.
- 2 Benten WP, Lieberherr M, Stamm O, et al. Testosterone signaling through internalizable surface receptors in androgen receptor free macrophages. *J Mol Biol Cell*, 1999, 10: 3113-3123.
- 3 Guo Z, Benten WP, Krucken J, et al. Nongenomic testosterone calcium signaling. Genotropic actions in androgen receptor free macrophages. *J Biol Chem*, 2002, 277: 29600-29607.
- 4 Krieg M, Smith K, Bartsch W. Demonstration of a specific androgen receptor in rat heart muscle; relationship between binding, metabolism, and tissue levels of androgens. *J Endocrinol*, 1978, 103: 1686-1694.
- 5 常笑雪, 王淑钗, 王耀华, 等. 大鼠心肌及动脉壁雄激素受体的探讨. *解剖学杂志*, 1995, 18: 546-548.
- 6 Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and c-peptide level, but negatively with testosterone levels. *J Metabolism*, 1990, 39: 897-901.
- 7 Haffner SM. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes. *J Horm Res*, 1996, 45: 233-237.
- 8 Joyner J, Hutley L, Cameron D. Intrinsic regional differences in androgen receptors and dihydrotestosterone metabolism in human preadipocytes. *J Horm Metab Res*, 2002, 34: 223-228.
- 9 Sato T, Matsumoto T, Yamada T, et al. Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *J Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 300: 167-171.

- 10 Stallone JN, Salisbury RL, Fulton CT. Androgen receptor defect abolishes sex differences in nitric oxide and reactivity to vasopressin in rat aorta. *J Appl Physiol*, 2001,91;2602-2610.
- 11 Hokanson JE. Functional variants in the lipoprotein lipase gene and risk cardiovascular disease. *J Curr Opin Lipidol*, 1999,10;393-399.
- 12 Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *J Curr Opin Lipidol*, 2000,11;389-396.
- 13 Cohen JC, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase; new insights from genetic and metabolic studies. *J Curr Opin Lipidol*, 1999,10;259-267.
- 14 Croston GE, Milan LB, Marschke KB, et al. Androgen receptor-mediated antagonism of estrogen-dependent low density lipoprotein receptor transcription in cultured hepatocytes. *J Endocrinol*, 1997,138;3779-3786.
- 15 Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1998, 31; 435-439.
- 16 Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K, et al. Gender differences in hypertension inspontaneously hypertensive rats; role of androgens and androgen receptor. *Hypertension*. 1999,34;920-923.
- 17 Caplea A, Seachrist D, Dunphy G, et al. Sodium-induced rise in blood pressure is suppressed by androgen receptor blockade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280;H1793-H1801.
- 18 Baltatu O, Cayla C, Iliescu R, et al. Abolition of hypertension-induced end-organ damage by androgen receptor blockade in transgenic rats harboring the mouse Ren-2 Gene. *J Am Soc Nephrol*, 2002,13;2681-2687.
- 19 Yue P, Chatterjee K, Beale C, et al. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *J Circulation*, 1995,91;1154-1160.
- 20 Medras M, Jankowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause. *Pol Merkuriusz Lek*, 1999,6;205-207.
- 21 Teoh H, Quan A, Man RY. Acute impairment of relaxation by low levels of testosterone in porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Res*, 2000,45;1010-1018.
- 22 Teoh H, Quan A, Leung SW, et al. Differential effects of 17 beta-estradiol and testosterone on the contractile responses of porcine coronary arteries. *Br J Pharmacol*, 2000,129;1301-1308.
- 23 Rubio-Gayosso I, Garcia-Ramirez O, Gutierrez-Serdan R, et al. Testosterone inhibits bradykinin induced intracellular calcium kinetics in rat aortic endothelial cells inculture. *J Steroids*, 2002,67;393-397.
- 24 梁瑜祯,于志清. 男性糖尿病患者垂体-性腺激素的变化与性功能低下关系的研究. *广西医科大学学报*, 1996, 13;56-58.
- 25 Dominiques S, Marie AC, Najiba L. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone. *J Diabetes Care*, 2001,24;2149-2156.