

雄激素对血压产生影响的性别差异及机制

宿童 元奎昌 通讯作者

吉林省延吉市延边大学附属医院, 中国·吉林延吉 133000

【摘要】雄激素在调节血压升高中的作用尚不清楚。男性低水平雄激素和女性高水平雄激素,都与心血管疾病和血压升高的风险增加有关。本文综述了用动物模型来评估男性和女性对于雄激素影响血压调节过程中的不同反应的潜在机制,以及这些潜在机制可能对男性及女性健康的意义。

【关键词】雄激素; 高血压; 多囊卵巢综合征

[Abstract] the role of androgen in the regulation of blood pressure rise is unclear. Both low androgen levels in men and high androgen levels in women are associated with increased risk of cardiovascular disease and elevated blood pressure. This article reviews the potential mechanisms of using animal models to evaluate the different responses of men and women to androgen in the process of blood pressure regulation, and the significance of these potential mechanisms to the health of men and women.

[keywords] androgen; hypertension; polycystic ovary syndrome

雄激素可以引起血压升高,但其在调节血压升高过程中的作用机制尚不清楚。男性中雄激素低水平与肥胖及心血管疾病有关^[1]。女性中雄激素水平高将导致多囊卵巢综合征,还伴有体重增加和心血管疾病风险的增加。男性体内低水平雄激素以及女性体内高水平雄激素,都与心血管疾病及高血压风险的升高具有相关性。

1 雄性体内的雄激素

雄激素减少是超重或肥胖男性中的常见现象,而雄激素补充可能对男性动脉粥样硬化的发展有改善或逆转的作用。雄性肥胖 ZUCKER 大鼠(OZR)是瘦素受体缺乏的模型,对照为雄性瘦大鼠(LZR),OZR的血清总睾酮水平约为LZR的30%。有研究发现将OZR体内睾酮增加至与LZR相同或者更高的水平时,会导致蛋白尿、肾小球硬化程度的增加以及随之而来的高血压,但睾酮补充对LZR的血压没有影响。而在OZR中,睾酮补充剂导致的体重减少>200g^[2]。因此,我们可以得出,肥胖男性补充雄激素可以减轻体重,预防代谢综合征,但需要密切监测血压。

2 女性体内的雄激素

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女中最常见的内分泌异常,PCOS的主要症状之一是高雄激素血症,但PCOS在很多女性中是以超重或肥胖、高脂血症和代谢综合征以及血压升高为特征的。通常,这些血压的升高还没有达到抗高血压治疗的标准,但是相比于对照组的年轻女性其血压仍然是升高的。有研究在雌性大鼠青春期前就开始给予其长期的二氢睾酮(DHT),建立PCOS模型来评估增加雄性激素对雌性大鼠心血管的影响。使用的是DHT而不是睾酮,因为DHT不能转化成雌二醇,排除了雌激素对心血管的保护作用。结果发现用雄激素处理的雄性和雌性大鼠之间的相似之处是血压均是升高的。

3 高雄激素雌性大鼠高血压的发病机制

3.1 交感神经系统和促黑素-4受体的作用

许多研究者已经表明交感神经系统(SNS)在肥胖动物模型中起着调节高血压的作用。然而,高雄激素血症的雌性大鼠模型中SNS激活的机制是不清楚的。促黑素-4受体(MC4R)的激活可以激活SNS,而瘦素被认为可以增加 α -MSH(促黑素)的表达, α -MSH又反过来轮流与下丘脑前促黑素神经元(POMC)上的MC4R结合,MC4R的激活介导饱腹感并使交感神经活动增加。

3.2 20-羟基二十碳四烯酸(20-HETE)的作用

有研究发现雄性动物补充睾酮会增加细胞色素P-450(CYP)4A_u-羟化酶的表达和激活,导致肾脏中20-HETE合成增加^[3]。当雌性大鼠经DHT处理后,孤立肾微血管中内源性20-HETE水平和 ω -羟化酶活性增加。肾微血管中的20-HETE会引起血管收缩和肾小球滤过率增加,从而导致血压升高。肾小管中

的20-HETE会阻碍钠的重吸收,具有抗高血压作用,故肾脏中20-HETE表达的位置决定了它是促高血压还是抗高血压。并且由于Dah1盐敏感(DS)大鼠肾脏缺乏20-HETE,虽然雄激素能增加盐抗性大鼠的血压,但不能增加盐敏感雌性大鼠的血压,再次支持在PCOS模型中20-HETE调节雄激素介导的血压升高的重要性。

3.3 肾素-血管紧张素系统的作用

已知雄激素能增加肾素-血管紧张素系统(RAS)的一些组分的肾内表达。如上调血管紧张素原的合成,从而影响肾素活性。雌性大鼠长期给予DHT发现血管紧张素原mRNA的表达增加了9倍,血管紧张素转化酶(ACE)mRNA增加了约50%,并降低了大脑皮质中血管紧张素AT1受体mRNA的表达。

4 绝经后高雄激素血症和血压

人们一直对绝经后高血压很感兴趣。患有PCOS的女性患心血管疾病(包括高血压)的风险因素增加,绝经后患有PCOS的女性雄激素水平仍然升高。然而,与非PCOS的女性相比,曾患PCOS的女性在绝经后是否加速了心血管疾病尚不清楚。2013年的一项荟萃分析表明,尽管在育龄期间患有PCOS的女性仍然存在心血管危险因素,但与没有患PCOS的女性相比,这些女性中大多数人的心血管发病率和死亡率并未增加^[4]。

5 总结

雄激素对于雄性和雌性有着不同的影响。尽管对雄激素的反应存在性别差异,但雄性和雌性大鼠都会在补充雄激素后发生高血压。多数研究表明,变性人补充睾酮后血压会升高,因此这些差异不仅对于患有PCOS的女性很重要,对于变性男性也很重要。因为对雄激素的不同反应似乎持续存在,即使在长期睾酮治疗后仍未消退。因此,为了将由染色体(基因)介导的雄激素心血管影响与由性类固醇介导的雄激素对心血管代谢的影响分开,还需要进行大量额外的动物研究,为高血压提供额外的治疗参考。

参考文献:

- [1]Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 2003;24(3):313-40.
- [2]Davis DD, Ruiz AL, Yanes LL, Iliescu R, Yuan K, Moulana M, et al. Testosterone supplementation in male obese Zucker rats reduces body weight and improves insulin sensitivity but increases blood pressure. *Hypertension.* 2012;59(3):726-31.
- [3]Wu CC, Schwartzman ML. The role of 20-HETE in androgen-mediated hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011;96(1-4):45-53.
- [4]Welt CK, Carmina E. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4629-38.