

· 综述 ·

男性睾酮与血脂代谢相关性及其机制

闻婷玉 康冬梅

【摘要】近年来,与血脂代谢异常相关的疾病,如动脉粥样硬化、冠心病等发病率逐渐升高。目前研究表明,男性睾酮水平与血脂代谢的发生、发展密切相关。男性在中年以后,随着年龄的增长,血清睾酮水平逐渐下降,而其血脂代谢异常的发生率相应增加。因此,低睾酮水平与血脂代谢异常发生率的升高可能存在相关性。但睾酮对血脂代谢的影响及机制尚不十分清楚,仍存在较大争议。

【关键词】男性;睾酮;血脂代谢

基金项目:安徽省科技计划项目(12010402134);安徽省自然科学基金资助项目(1608085MH206)

Correlation between male testosterone and blood lipid metabolism and its mechanism Wen Tingyu, Kang Dongmei. Department of Senile Endocrinology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Kang Dongmei, Email: kangdongmei2006@sina.com

【Abstract】In recent years, morbidity of diseases associated with abnormal blood lipid metabolism, such as atherosclerosis, coronary heart disease and so on are gradually increased. The present studies showed that testosterone level in male was closely related to the development of blood lipid metabolism. After the middle age, serum testosterone in male declines with age, while the prevalence of abnormal blood lipid metabolism increases. Therefore, low level of testosterone may be correlated with the incidence of dyslipidemia. But the effects of testosterone on lipid metabolism and the mechanism are not very clear, there is still a big controversy.

【Key words】Male; Testosterone; Blood lipid metabolism

Fund program: Anhui Science and Technology Project (12010402134); Natural Science Foundation of Anhui Province of China (1608085MH206)

研究发现,中老年男性雄激素水平随年龄的增长而降低,而血脂代谢异常的发生率随年龄的增长而升高^[1]。中老年男性睾酮水平对血脂代谢的影响,国内、外均有研究报道,然而结论尚不统一。目前较一致的观点认为,血清睾酮与高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)呈正相关,而与总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)呈负相关,这表明内源性睾酮可能是维持男性体内血脂代谢平衡的有利因素,适当提高血清睾酮水平,可能对血脂代谢有益。现就近年来男性血清睾酮水平与血脂代谢相关性及其机制的研究进展进行综述。

1 睾酮与血脂代谢概述

睾酮又称睾丸素,大约 90% 由男性睾丸间质细胞分泌,其余部分由肾上腺皮质和其他组织生成。睾酮主要通过以下 3 种途径发挥作用:与人体内广

泛分布的雄激素受体结合直接发挥作用;在 5 α -还原酶的作用下转变为活性更强的双氢睾酮;经芳香化酶的作用转变为雌激素而发挥作用。睾酮不仅提高性欲维持生育,还具有刺激红细胞及蛋白质生成、促进骨钙化、增强认知等功能,并可对血脂、血糖、血压、同型半胱氨酸等代谢产生影响。

脂代谢异常是先天性或获得性因素造成的血液及其他组织器官中脂质及其代谢产物和量的异常。参与这一代谢过程的主要因素有载脂蛋白、脂蛋白受体和脂酶。研究发现,男性体内睾酮水平与动脉粥样硬化的严重性以及冠心病的发生率和严重程度呈显著负相关,而血脂异常易诱发动脉粥样硬化、冠心病,损害机体健康,故二者之间可能存在一定相关性^[2]。

2 睾酮水平与血脂代谢的相关性

2.1 临床研究 回顾性研究发现,处于低睾酮水平的男性更易患血脂异常^[3]。低睾酮水平的男性往往总胆固醇水平较高^[4]。一项对 2 型糖尿病男性患者的动脉粥样硬化横断面研究发现,睾酮与总胆固醇水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关^[5]。流

行病学证据表明,低睾酮水平与总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平降低有关^[6]。国内大量研究也指出,睾酮与总胆固醇、甘油三酯和 LDL-C 呈线性负相关,而与 HDL-C 呈线性正相关。低睾酮水平可能对脂质的分布造成不利影响,进而形成高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高 LDL-C 和低 HDL-C 血症,表明保持男性适当睾酮水平的重要性^[7]。西班牙的一项研究表明,睾酮缺乏症患者更容易患高血压、糖尿病、血脂异常和超重^[3]。

雄激素作为一种药物,在临床上被广泛应用,但对其争论也一直存在。对于睾酮水平下降的中老年男性,睾酮替代治疗也越来越多的被应用于缓解一些代谢紊乱和心血管疾病的症状和体征^[8]。在接受雄激素阻断治疗的前列腺癌患者中,Haidar 等^[9]发现总胆固醇、甘油三酯和 LDL-C 水平下降及 HDL-C 水平升高。对使用十一酸睾酮治疗的男性观察长达 9 年后,也发现其血脂水平得到改善^[10]。对于患有代谢综合征及 2 型糖尿病的患者,睾酮替代治疗除改善其血脂水平外,还可以改善腹型肥胖及控制血糖^[11]。

以上研究均表明,老年男性内源性睾酮是血脂代谢的有益因子,雄激素水平降低可能加速血脂代谢异常,适当提高老年人群,特别是雄激素绝对低下人群机体睾酮水平,对血脂代谢可能有益,对血脂代谢异常相关性疾病的防治也有积极意义。

2.2 动物实验研究 Stokes 等^[12]发现,给予睾酮、双氢睾酮治疗的雄鼠,与雄烯二酮治疗组和对照组相比,总胆固醇显著下降。Bruck 等^[13]给去势雄兔肌肉注射睾酮 12 周,结果显示血清总胆固醇、极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)水平明显下降。

动物实验研究亦发现,血脂水平反过来对血清睾酮的水平也会产生影响。王齐^[14]发现,降脂治疗可能降低雄兔的雌二醇水平与雌兔的睾酮水平,且变化幅度与剂量呈正相关。LDL-C 减少可能使类固醇激素合成原料减少,进而减弱类固醇激素合成。因此,明确降脂治疗是否同时影响性激素的水平,将对临床治疗有重大意义。

3 睾酮影响血脂代谢的机制研究

3.1 组织水平 睾酮通过影响脂肪细胞中儿茶酚胺的信号转导,成为脂肪分解的有力监管者。在啮齿类动物中,睾酮增加 β -肾上腺素能受体数量以分解脂肪,参与脂肪分解级联的多个步骤中。内脏脂肪细胞脂解不依赖于睾酮,但是睾酮能在皮下脂肪细胞中通过抑制 β 2-肾上腺素能受体和激素敏感性脂肪酶的表达来减少儿茶酚胺分泌以引起脂肪分解^[15]。其他机制可能包括睾酮对胰岛素抵抗的作用,或腹型肥胖、脂联素、来普汀中间体的作用,以及通过促进肝脏生成载脂蛋白 A I 来发挥作用^[7]。

3.2 分子水平 肝脏脂肪酶(HL)是由肝实质细胞合成,参与脂蛋白代谢的关键酶,它有助于 VLDL-C、

LDL-C、HDL-C 残余成分的重构,对控制体内甘油三酯、总胆固醇含量,维持 HDL-C 的正常水平起重要作用^[16]。目前研究认为,睾酮影响血脂代谢的机制可能为:增加 HL 的活性,促进甘油三酯水解;使脂代谢的关键酶——脂蛋白脂肪酶(LPL)和 HL 的活性增加,促进 VLDL-C 和乳糜微粒的水解,释放脂肪酸增多,同时增加肝细胞对脂质的摄取,为 HDL-C 提供前体,从而导致总胆固醇水平降低, HDL-C 水平升高,故随着游离睾酮水平的降低, HDL-C 水平亦下降, LDL-C 及 VLDL-C 水平则升高,增加了游离脂肪酸,也使胆固醇合成增多。LPL 同样也是清除富含甘油三酯的胆固醇的限速酶,所以当睾酮水平下降时,肝脏容易出现脂代谢紊乱,诱发潜在脂肪肝风险。此外,睾酮可转化为雌激素来发挥作用。睾酮经芳香化生成雌二醇,间接使 LDL-C 受体活性增强,促使 LDL-C 与其受体结合,从而使 LDL-C 水平降低^[17]。雌激素可使 HL 活性增强,使得甘油三酯合成增加,清除率降低,总胆固醇、HDL-C 的分解加速。因此,男性雌二醇水平升高可引起血清甘油三酯的增加及 HDL-C 和总胆固醇的降低^[18]。另有研究认为,睾酮也可能通过巨噬细胞表面的 B 族 1 型清道夫受体(SR-B1)、HL,水解 HDL-C 表面的磷脂,方便 SR-B1 对 HDL-C 的选择性摄取的作用,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[19]。目前对众多胆固醇代谢调控基因的研究发现,沉默信息调节因子 1、胆固醇酯转移蛋白(CETP)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)、低密度脂蛋白受体、细胞因子信号转导抑制物 3、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶、ATP 结合盒转运蛋白 A1、胆固醇 7-羟化酶、SR-B1 及尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 等基因可能是调控胆固醇代谢过程中的关键基因^[20-22]。同时也有研究显示,睾酮水平的变化可能会影响这些基因的表达^[23-25]。其中, CETP 可在脂蛋白之间转运中性脂肪,导致胆固醇酯从高密度脂蛋白向极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白的净迁,增加了高脂血症的风险^[26]。 CETP 抑制剂可能通过多种机制减少胆固醇,如低浓度的 CETP 抑制剂可抑制胆固醇逆向转运,导致 VLDL-C 和 LDL-C 降低;氧化型低密度脂蛋白与 CETP 水平呈一定的相关性, CETP 含量低则使氧化型低密度脂蛋白生成减少等^[27]。 de Haan 等^[28]使用 E3L· CETP 转基因小鼠模型研究他汀类、贝特类和烟酸等经典降脂药,结果显示,这些经典药物均可降低肝 CETP 的表达和增加高密度脂蛋白含量。此外,对非人灵长类动物实验结果表明, LCAT 高表达可以提高 HDL-C 水平和降低载脂蛋白 B 含量^[29]。提示睾酮降低肝 CETP 的表达、提高 LCAT 表达,进而可降低血脂,成为脂代谢调控的靶点。目前绝大多数研究发现的睾酮和血脂的相关性是较弱且温和的,睾酮是否通过调节某些关键基因影响胆固醇代谢,睾酮对血脂代谢的

详细作用机制和临床意义仍有待阐明。

综上所述,睾酮水平与血脂代谢存在一定相关性,两者之间相互作用的机制较复杂,在不同饮食习惯、体力活动强度、吸烟、肥胖以及合并高血压、糖尿病等各种疾病的各亚组人群中,其作用机制及结果可能不同,且我国在此领域尚缺乏大规模的研究。睾酮与血脂代谢之间的相关性,尤其是其分子机制还需要进一步研究与证实。

参 考 文 献

- [1] Chu LW, Tam S, Kung AW, et al. Serum total and bioavailable testosterone levels, central obesity, and muscle strength changes with aging in healthy Chinese men[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(7):1286-1291. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01746.x.
- [2] Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10):3007-3019. DOI: 10.1210/jc.2011-1137.
- [3] Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, et al. Hypertension, dyslipidemia and overweight are related to lower testosterone levels in a cohort of men undergoing prostate biopsy[J]. Int J Impot Res, 2012, 24(3):110-113. DOI: 10.1038/ijir.2011.55.
- [4] Firtser S, Juonala M, Magnussen CG, et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24-45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(1):257-262. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.020.
- [5] Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, et al. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(5):624-630. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.03969.x.
- [6] Mäkinen JJ, Perheentupa A, Irjala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2):688-693.
- [7] Zhang N, Zhang H, Zhang X, et al. The relationship between endogenous testosterone and lipid profile in middle-aged and elderly Chinese men[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(4):487-494. DOI: 10.1530/EJE-13-0802.
- [8] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6):2536-2559. DOI: 10.1210/jc.2009-2354.
- [9] Haidar A, Yassin A, Saad F, et al. Effects of androgen deprivation on glycaemic control and on cardiovascular biochemical risk factors in men with advanced prostate cancer with diabetes[J]. Aging Male, 2007, 10(4):189-196. DOI:10.1080/13685530701653538.
- [10] Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10):3844-3853. DOI: 10.1210/jc.2007-0620.
- [11] Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(4):557-579. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.002.
- [12] Stokes KI, Benguzzi HA, Cameron JA. Physiological responses associated with sustained delivery of T, DHT, and AED in male rats[J]. Biomed Sci Instrum, 2000, 36:209-214.
- [13] Bruck B, Brehme U, Gugel N, et al. Gender-specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(10):2192-2199.
- [14] 王齐. 降脂治疗对新西兰大白兔性激素和促甲状腺激素的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(20):47-48.
- [15] Arner P. Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome[J]. Biochimie, 2005, 87(1):39-43. DOI:10.1016/j.biochi.2004.11.012.
- [16] Zamboni A, Bertocco S, Vitturi N, et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins[J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31(Pt 5):1070-1074.
- [17] Barud W, Palusiński R, Bełtowski J, et al. Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males[J]. Atherosclerosis, 2002, 164(2):283-288.
- [18] 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. DOI:10.1159/000082339.
- [19] Langer C, Gansz B, Goepfert C, et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296(5):1051-1057.
- [20] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma[J]. Nature, 2004, 429(6993):771-776. DOI:10.1038/nature02583.
- [21] Asselbergs FW, Lovering RC, Drenos F. Progress in genetic association studies of plasma lipids[J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(2):123-128. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835d2d6.
- [22] Constantinou C, Mpatoulis D, Natsos A, et al. The low density lipoprotein receptor modulates the effects of hypogonadism on diet-induced obesity and related metabolic perturbations[J]. J Lipid Res, 2014, 55(7):1434-1447. DOI: 10.1194/jlr.M050047.
- [23] Alsö J, Birgner C, Björklom L, et al. Impact of nandrolone decanoate on gene expression in endocrine systems related to the adverse effects of anabolic androgenic steroids[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2009, 105(5):307-314. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00439.x.
- [24] Karadeniz M, Erdoğan M, Ayhan Z, et al. Effect of G2706A and G1051A polymorphisms of the ABCA1 gene on the lipid, oxidative stress and homocystein levels in Turkish patients with polycystic ovary syndrome[J]. Lipids Health Dis, 2011, 10:193. DOI: 10.1186/1476-511X-10-193.
- [25] Delić D, Ellinger-Ziegelbauer H, Vohr HW, et al. Testosterone response of hepatic gene expression in female mice having acquired testosterone-unresponsive immunity to plasmodium chabaudi malaria[J]. Steroids, 2011, 76(10-11):1204-1212. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.05.013.
- [26] Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits[J]. Nature, 2000, 406(6792):203-207. DOI:10.1038/35018119.
- [27] 程京华, 宫剑滨, 张春妮, 等. 不同程度冠心病变男性患者胆固醇酯转运蛋白水平及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(1):47-49. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2009.01.024.
- [28] de Haan W, de Vries-van der Weij J, van der Hoogt CC, et al. CETP as a target in HDL-raising therapy: lessons from APOE * 3-Leiden CETP transgenic mice[J]. Chin J Arterioscler, 2009, 17(7):574-575.
- [29] Dallas MJ. Accounting for interim safety monitoring of an adverse event upon termination of a clinical trial[J]. J Biopharm Stat, 2008, 18(4):631-638. DOI: 10.1080/10543400802071311.

(收稿日期:2015-10-28)