

Cardiovascular Endocrinology

Shared Pathways and Clinical Crossroads

心血管内分泌学

原 著 Vivian A. Fonseca, MD

主 审 胡大一

主 译 孙艺红

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

 Humana Press

Cardiovascular Endocrinology

Obesity, Metabolism, and Clinical Consequences

心血管内分泌學

主編 王國興, 香港中文大學
主編 謝國興
主編 謝國興



中國心臟病學會
Chinese Society of Cardiology



Humana Press

心血管内分泌学

CARDIOVASCULAR ENDOCRINOLOGY

原 著 Vivian A.Fonseca,MD

主 审 胡大一

主 译 孙艺红



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

心血管内分泌学/(德)方思卡(Fonseca, A. V.)原著;孙艺红主译. —北京:人民军医出版社, 2011. 3

ISBN 978-7-5091-4436-7

I. ①心… II. ①方…②孙… III. ①心血管系统—内分泌学 IV. ①R322.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 016562 号

Translation from the English language edition:

Cardiovascular Endocrinology: Shared pathways and Clinical Crossroads edited by Vivian A. Fonseca(Ed.)

Copyright © 2009 Humana Press, a part of Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007

Springer-Verlag is a part of Springer Science+Business Media, LLC

All rights reserved.

著作权合同登记号:图字 军-2010-001 号

策划编辑:路 弘 孟凡辉 文字编辑:白 琳 责任审读:张之生

出版人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8061

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:710mm×1010mm 1/16

印张:11 彩页 3 面 字数:298 千字

版、印次:2011 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~2000

定价:55.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书详细地介绍了糖尿病与心血管疾病,内分泌高血压与心血管事件,脂联素与心血管疾病,性激素与心血管疾病等的基础研究进展和相关的临床应用现状,体现了本专业领域的最新进展,内容新颖而系统、全面而精练。本书可作为高等医学院校教师、医学科研单位从事心血管内分泌领域的研究人员、各层次临床医务工作者和医学研究生的参考书籍。

前言

在过去的二三十年间,心血管疾病和糖尿病已经成为威胁公共健康的主要问题。部分归因于肥胖的流行,肥胖在糖尿病和心血管疾病的发病机制中均占有重要的地位。此外,数种其他激素和细胞因子在血管系统的调节中也发挥着重要作用。

心血管疾病临床问题的日趋严重将血管生物学和内分泌学联系起来,本书着重于涉及导致这两方面疾病共同的病理生理过程,以及共同的临床表现。很多该领域卓越的工作者参与了本书的撰写,Derek Leroith 开篇介绍血管系统激素调节的新观点,从垂体和海马对血管疾病的影响开始。

很多章节广泛地阐述了糖尿病和心血管疾病的问题,包括 James Meigs 对流行病学现状的回顾,Bobby Nossaman 和 Gunther Boden 分别阐述了一氧化氮信号系统失调以及脂肪酸和细胞因子的重要性。Paolo Raggi 讨论了心血管疾病和糖尿病的治疗涉及应用现代心血管疾病技术对病人的筛查,随后的章节是关于胰岛素(Dandona)和胰岛素增敏剂(Thethi)的作用以及它们对心血管健康的潜在影响。

很早以前人们就认识到了内分泌高血压是心血管病人死亡的重要危险因素,并且肾素血管紧张素系统对于内分泌介导的高血压和普通的高血压均发挥重要作用。Jim Sowers 讨论肾素血管紧张素系统对心血管事件的影响,而 George Bakris 接着讨论微量蛋白尿和慢性肾脏疾病。

脂联素作为一种天然的内分泌血管保护和抗炎症物质,对于心血管内分泌具有很重要的意义,Mandeep Bajaj 的章节将对此进行讨论。Kailash Seftel 将讨论另外一个影响血管生物学重要的肽类激素利尿肽。

性功能异常与心血管疾病的关系也十分重要,Glen Matfin 将回顾两种疾病同时存在的情况和治疗手段。另一个密切相关的问题是睾酮,其血管功能常常被忽视,相关内容可以阅读 Alan Seftel 的章节。Patrice Delafontaine 的章节又回到了最初的话题,胰岛素样生长因子和心血管疾病。

最后,我将这本书献给参加临床研究的患者,他们推动了我们疾病的认识过程。更加重要的是,我希望将本书献给新奥尔良的人民,并祝这个城市早日恢复生机。

目 录

血管系统激素调节的内容概况	1
一、儿茶酚胺	2
二、肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)	3
三、糖皮质激素	3
四、胰岛素	4
五、GH 与 IGF-1	4
六、性激素	5
七、其他激素系统	7
第 1 章 糖尿病与心血管疾病	12
第一节 糖尿病心血管疾病的流行病学和预防	12
一、糖尿病的流行性	12
二、糖尿病对健康和医疗费用的影响	13
三、糖尿病是冠心病的危险因素	13
四、糖尿病患者伴有冠心病的预后	14
五、糖尿病作为心力衰竭的危险因素	14
六、糖尿病患者伴有心力衰竭的预后	15
七、糖尿病心血管疾病的二级预防——控制血压	15
八、糖尿病患者心血管疾病的二级预防——调脂治疗	18
九、糖尿病心血管疾病的二级预防——血糖的控制	20
十、糖尿病心血管疾病的二级预防——戒烟	21
第二节 糖尿病一氧化氮信号系统失调	23
一、概述	23
二、血管内皮	24
三、NO 合成酶/可溶性鸟氨酸环化酶/环 GMP 依赖的途径	25
四、内皮功能异常	25
五、糖尿病对血管壁的影响	25
六、亚硝化应激	30

七、线粒体	31
第三节 游离脂肪酸——肥胖、胰岛素抵抗、炎症和动脉粥样硬化性血管 疾病之间的一个主要连接环节	41
一、概述	42
二、FFAs 和胰岛素抵抗	43
三、FFAs 诱导胰岛素抵抗的机制	44
四、FFAs 与炎症反应	45
五、凝血和纤溶系统	46
六、FFAs 和脂蛋白	47
第四节 胰岛素的抗炎作用和抗动脉粥样硬化作用	48
一、胰岛素的抗炎作用	49
二、胰岛素的抗动脉粥样硬化作用	51
三、葡萄糖和其他大量营养素的致炎作用	51
四、临床意义	52
第五节 胰岛素增敏剂和心血管疾病	54
一、概述	54
二、胰岛素增敏剂对脂代谢的影响	55
三、胰岛素增敏剂和高血压	56
四、胰岛素增敏剂对内皮细胞功能及血管反应性的影响	56
五、胰岛素增敏剂和血管壁异常	58
六、胰岛素增敏剂与凝血及纤溶系统的关系	59
七、胰岛素增敏剂和白蛋白尿	59
八、胰岛素增敏剂对充血性心力衰竭、左心室质量和 2 型糖尿病的作用	59
九、预防 2 型糖尿病大血管并发症的研究	61
十、正在进行的研究	63
第六节 糖尿病患者有症状和无症状心血管疾病的筛查	64
一、糖尿病合并冠状动脉疾病	65
二、负荷超声心动图试验	66
三、核素负荷心肌灌注显像	69
四、CT 对冠脉钙化的筛查	74
五、目前建议	78
第 2 章 内分泌高血压与心血管事件	82
第一节 肾素-血管紧张素系统	82
一、肾素-血管紧张素系统(RAS)	83
二、循环和组织 RAS	83

三、肾素	84
四、血管紧张素原	85
五、RAS 系统的酶	86
六、血管紧张素肽的作用、合成与降解	89
七、血管紧张素受体	90
八、组织 RAS	92
九、出生前的 RAS 形成	98
十、RAS 在 CVD 和 HTN 中的作用	98
十一、影响 RAS 的药物	99
第二节 微量白蛋白尿与慢性肾脏疾病是心血管疾病的危险因素	102
一、简介	103
二、MA 和 CKD 的概念和测量	103
三、MA 和 CKD 的患病率和自然病程	105
四、MA 的病因学	107
五、MA 和心血管疾病	107
六、CKD 是心血管疾病的危险因素	111
第 3 章 脂联素与心血管疾病	115
一、脂联素的结构和功能	115
二、脂联素和 CVD	116
三、低脂联素血症: 治疗措施	121
第 4 章 性激素与血管疾病	126
第一节 睾酮与心血管疾病	126
一、定义和流行病学	127
二、生理学	128
三、睾酮, 心血管疾病和老龄化	130
四、细胞因子、睾酮和动脉粥样硬化	131
五、睾酮和卒中以及心肌梗死的危险	131
六、女性、睾酮和心血管疾病	133
七、男性、雌激素和心血管疾病	134
第二节 性功能障碍与心血管危险——联系与对策	135
一、引言	136
二、正常性生理反应	137
三、ED 的病理生理	137
四、ED 作为 CVD 的危险标记物	143
五、ED 的评估	145

六、ED 治疗的有效性	145
第 5 章 热点问题	151
第一节 利尿肽与心血管的调节	151
一、前言	151
二、NPs 的特性	152
三、NP 的合成和分泌	153
四、NP 的受体	154
五、NPR 的内化和下调	155
六、NP 与肾功能	156
七、NP 与血管功能	157
八、NP 的抗细胞分裂作用	158
九、NP 和心血管疾病的病理生理学	158
十、NP 作为心血管异常的生物标记物	159
第二节 胰岛素样生长因子、心血管危险因素和心血管疾病	162
一、前言	162
二、心血管疾病	163
三、心血管危险因素	164

血管系统激素调节的内容概况

Ronald Tamler, MD, PhD

Derek LeRoith, MD, PhD

本文讨论激素对血管的影响。儿茶酚胺是最常见的、经典的血管张力的刺激剂,肾素血管紧张素系统(RAAS)诱导血管收缩并损伤血管。性激素对不同性别血管具有不同的基因和快速的非基因作用。胰岛素可能具有有益的特性,而生长激素和 IGF-1 的失衡与冠心病(CHD)密切相关。脂联素由脂肪组织产生,也通过很多途径影响血管。但是,本章只能浅涉上述提到的各个系统,后面的章节将深入阐述。

关键词: 胰岛素抵抗 高血压 冠心病 血管紧张素 雌激素 睾酮

Thomas Addison 发现了肾上腺对生命体至关重要,后来 George Oliver 和 Edward Sharpey-Schafer 在 19 世纪纯化了肾上腺素,他们最早发现了激素的调控血管功能。20 世纪,我们知道了很多激素和非激素类的血管活性物质,他们之间的相互作用很复杂。此外,对这些通路似乎应该有更深入的了解,还有很多没有被发现。

动脉血压取决于血管的张力和心排血量,两者均受控于激素。除了血管内膜层外,血管中层还包绕着一层肌肉,尤其是阻力血管,也称为小动脉,这一层组织直接和间接受副交感神经和激素的影响,是血管张力的主要原因,决定舒张期血压的重要因素。同时,血管内皮还受到很强的血管舒张物质的调节,内皮介导的血管舒张因子(EDRF),现在认为是一氧化氮(NO),与血管收缩物质,如儿茶酚胺和血管紧张素 II(AT II)的作用相反,除了急性血管收缩外,血管的慢性改变如动脉粥样硬化也受激素的影响,并且导致血压升高。最后,心排血量(每搏量和心率的乘积)主要影响收缩压,也受到副交感神经系统和激素活性的调节。

因此,激素通过很多途径影响血管;调节容量状态,通过 NO 系统或直接改变平滑肌的收缩性,并且最终通过改变心排血量影响血管。

本文,我们仅仅能够大概了解目前关于激素调控心血管系统的内容,我们仅仅以几种激素通道为例阐述内分泌与心血管系统的相互作用。以后的章节将更加深入和全面地论述每个不同的通路。

一、儿茶酚胺

儿茶酚胺是一组具有激素活性的酪氨酸氨基衍生物,肾上腺素和多巴胺是中枢神经递质,而去甲肾上腺素在外周发挥作用。血流中的这些物质常常来源于神经节的释放或交感神经刺激肾上腺髓质合成,即“对抗反应”(“fight or flight” reaction)。常见的作用包括心率加快,血压升高,搏出量增加,但是血管对儿茶酚胺的反应可能因 G 蛋白耦联的膜受体不同而不同。

α_1 肾上腺素受体分为 3 个亚型(α_{1A} 、 α_{1B} 和 α_{1D}),它们带有不同的经 G 蛋白活化的磷脂酶 C 的效率。随后,第二信使三磷酸肌醇和二酰甘油增加,最终导致细胞内钙内流,结果使平滑肌收缩,血管阻力和血压更高。 α_1 肾上腺素受体主要受去甲肾上腺素的激活,但是肾上腺素也能激活它。

α_2 肾上腺素受体也分为 3 个亚型。与 GTP 结合蛋白耦联抑制腺苷环化酶,最终阻止钙和钾通道的开放,去甲肾上腺素激活的神经元也存在 α_2 受体。而 α_1 受体常常存在于交感神经末梢附近, α_2 受体存在于节外,可能主要由循环中的儿茶酚胺活化。

β 肾上腺素受体与激活 G 蛋白耦联,导致 cAMP 增加和钙内流,也分为 3 个亚型:

心脏 β_1 肾上腺素受体拮抗迷走神经的效应,介导儿茶酚胺的正性肌力、正性变时和正性传导作用,主要是交感神经活性产生的去甲肾上腺素。如作用时间过久则其与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的醛固酮共同介导心脏毒性。已证实选择性抑制 β_1 肾上腺素受体是有效的治疗手段,但是进一步阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)生存获益更大。

β_2 肾上腺素受体介导血管舒张受循环中的肾上腺素刺激,但是不受去甲肾上腺素刺激。因其选择性,当给予肾上腺素并阻断了去甲肾上腺素敏感的 α_1 肾上腺素受体时有时会发现血压反而下降。因血管床中肾上腺素受体的分布和密度不同,血管扩张作用可能超过了血管收缩作用。 β_2 肾上腺素受体存在于血管内皮,并通过 NO 途径介导血管舒张作用。去除内皮或者经过 L-NAME 预处理后均可阻断血管舒张。 β_2 肾上腺素受体激活,最终导致 cGMP 形成和血管舒张。

β_3 肾上腺素受体也介导血管舒张并且不能被普萘洛尔和其他常用的 β 受体阻滞药阻断。但是更加重要的作用在于对于腹部脂肪的脂解作用,对肥胖和代谢综合征患者发挥重要的作用。脂肪组织的代谢活性通过炎症细胞因子增强致动脉粥样硬化作用,例如白细胞介素-6 或肿瘤坏死因子 α (TNF- α),并通过血管紧张素原直接调节血管收缩。

较高药物浓度的多巴胺能占据 α 和 β 肾上腺素受体,但主要通过 D 受体的 5 个亚型发挥作用。在肾脏,多巴胺作为血管紧张素 II (AT II) 的拮抗剂通过肾小管

D1 受体增强利钠作用并直接减少 AT II 的产生。其净效应是血压下降。

二、肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)

低血钠和低血压时,入球小动脉的肾小球旁器产生糖蛋白肾素。肾素剪切血管紧张素原,主要在肝脏产生,腹部肥胖和代谢综合征患者的水平升高。通过非血管床的血管紧张素转化酶将无生物活性的血管紧张素 I (AT I) 转变为 AT II。缓激肽的降解可增强血管紧张素转化酶(ACE)介导的血管收缩作用。缓激肽具有扩张血管作用。AT II 的心血管作用是通过跨膜的 AT I 受体介导的,该受体与 G 蛋白耦联。受体活化导致 cAMP 水平下降、钙内流、血管收缩以及蛋白激酶 C 水平升高。后者是与其他激素调节因子如胰岛素共享的通路。除了全身作用外,在很多器官中存在编码 RAAS 中的多个组成物质的 mRNA,并独立地发挥作用:肾脏中 RAAS 旁分泌和自分泌作用尤其是 AT II 与肾入球小动脉的收缩和随后导致肾血流量减少有关。此外还参与肾小管 Na/H 的交换和 Na/KATP 酶的活化,导致钠再吸收并调节管球反馈的敏感性。

与肾脏相似,心肌成纤维细胞和心肌细胞中存在肾素、血管紧张素和 AT II 的受体,冠状动脉的内皮和血管平滑肌细胞也有。实际上,大多数作用在心肌的 AT II 并非来源于循环,而是局部心肌 RAAS 的产物并通过糜酶转换。肾素、糖皮质激素、雌二醇、心房利钠肽均可导致局部血管紧张素原合成增加,甲状腺素和心肌的机械性牵拉引起局部 AT II 水平增高。AT II 能刺激肾脏、心脏局部血管紧张素原的产生,产生正反馈。

AT II 通过增加自由基引起血管收缩,调节内皮 NO 通路并直接通过 AT I 受体发挥作用。但是,AT II 主要的内分泌作用是刺激肾上腺产生醛固酮。尽管循环中的 AT II 刺激醛固酮的产生,球状带局部 RAAS 的作用也参与其中。

长期以来人们认为醛固酮的作用是保留钠和血压升高,其他作用还包括心肌肥厚和血管纤维化。但是醛固酮可能具有一对相反的作用,都参与了内皮依赖的血管扩张和血管平滑肌细胞(VSMC)介导的血管收缩。醛固酮的非基因的快速作用包括剂量依赖性的肌球蛋白轻链磷酸化,其结果是引起血管收缩,该作用可被螺内酯抑制,或在 VSMCs 中被磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3k)抑制。雌二醇和氢化可的松也能引起此效应。醛固酮的拮抗剂,如依普利酮或螺内酯,均显示能改善心脏病患者的临床预后并对内皮具有保护作用。

三、糖皮质激素

糖皮质激素通过其他固醇类激素,如醛固酮的激活通路发挥其血管作用。糖皮质激素来自肾上腺皮质或者以药物形式,通过与配基活化的转录因子结合发挥细胞核作用。其抗炎作用和增加胰岛素抵抗已被详细描述。在动物模型中,高

剂量的糖皮质激素的非基因效应是激活内皮细胞一氧化氮(eNOS)并改善内皮功能。但是,相反的作用也有报道,如激发活性氧的生成,此可作为引起内皮细胞活性下降的机制。尽管糖皮质激素对于血管的作用机制还需要更多的研究,值得注意的是,库欣综合征患者(一种慢性糖皮质激素过多的状态)存在颈动脉内中膜厚度增加和心血管病事件高风险,并且治疗也无法改善。

四、胰 岛 素

胰岛素抵抗常见于肥胖患者和2型糖尿病患者,伴随着心血管病危险增加。虽然很多其他因素如高血糖、高三酰甘油和炎症因子影响血管,胰岛素本身却有直接作用。胰岛素通过胰岛素受体信号通路,尤其是PI3k激酶/Akt通路,诱导内皮细胞eNOS的活性并使NO产生增加,进而影响血管平滑肌细胞导致血管扩张。另一方面,胰岛素通过ERK通路刺激内皮细胞产生内皮素-1、PAI-1和细胞黏附分子VCAM-1和E选择素,因此,胰岛素能够以NO依赖的方式诱导血管扩张,增加骨骼肌的血流,例如最终使骨骼肌摄取葡萄糖增加。

此外,胰岛素还能通过对抗电压敏感性钙通道导致的细胞内钙的升高减轻VSMC的收缩。这些作用很明显也是通过NO介导的。

在胰岛素抵抗的情况下,内皮功能异常的原因是胰岛素激活的PI3k/Akt通路发生了变化。对于骨骼肌来说,高血糖、高脂血症、氧化应激增高和炎症细胞因子增加抑制了PI3k/Akt通路。相反,丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)通路不受影响,因此胰岛素信号导致缩血管物质的产生,例如内皮素-1,对血管产生不利作用。

胰岛素还能影响血压,并影响心血管预后。胰岛素在远曲小管水平增强肾脏钠潴留,从而增加血容量。对于胰岛素抵抗的患者在VSMC中,胰岛素作用于MAPK通路导致VAMC增殖。最后,影响交感神经系统导致血管收缩,最终结果是肥胖和2型糖尿病患者的血压升高。

因此,生理状态下胰岛素通常对血管功能具有正面作用,而胰岛素抵抗及合并高胰岛素血症时则产生负面作用,并导致心血管疾病。

五、GH与IGF-1

生长激素(GH)和胰岛素样生长因子(IGF-1)对心血管系统的作用相反。肢端肥大症的患者表现为2个重要的心血管特征:高血压和心肌病。内皮依赖的血管扩张受损可能是继发于交感神经张力过高和血管收缩增强。此外,某些肢端肥大症患者表现为颈动脉内中膜厚度(IMT)增加,这些改变是因为GH/IGF-1升高还是因为胰岛素抵抗还不清楚。循环中IGF-1主要来自肝脏,VSMCs、血小板和循环中巨噬细胞及其他体细胞也能产生。IGF-1对心血管系统存在自分泌和旁分泌作用。

IGF-1能增强VSMCs和血管内皮细胞的增生。此外,IGFs刺激单核细胞迁

移进入动脉壁,摄取修饰的低密度脂蛋白(LDL)颗粒,释放致炎症的细胞因子,所有这些均可引起大血管病变。

有趣的是,GH 缺乏的儿童患者的心脏较小,补充 GH 后可以逆转。同样在成年发病的 GH 缺乏患者,补充 GH 心脏较小也能逆转。

GH 补充治疗还能明显改善血脂 Apo B-100 和 LDL 胆固醇的降低。因 GH 对于内皮衍生 NO 的作用,动脉顺应性改善,IMT 发生变化显示斑块形成改善,这是因为致炎症细胞因子产生减少。由于短期应用 GH 使胰岛素抵抗恶化,而长期则降低胰岛素抵抗(IR),因此有益的心血管作用需要持续的替代治疗。

GH 对心脏还有其他作用。骨骼肌和心肌胰岛素受体和 IGF-1 受体基因的敲除使心肌细胞的体积明显减少,IGF-1 的过度表达使心肌细胞的体积和功能增加,IGF-1 可能是心肌发育的重要物质。

肢端肥大症患者存在的一个矛盾是 GH/IGF-1 水平增加与内皮的变化和心肌病相关,但是 GH/IGF-1 水平恢复正常后,可部分逆转或预防上述变化。另一方面,垂体功能减退和低 IGF-1 可致心肌发育不良。

肢端肥大症和 GH 缺乏的患者心肌梗死发生风险均明显升高。某些研究提示 IGF-1 具有抗动脉硬化和心肌保护作用,循环中 IGF-1 水平与冠心病(CHD)有关。在细胞水平,IGF-1 刺激 VSMC 和内皮细胞的增殖、单核细胞向动脉管壁的迁移,并摄取修饰的 LDL 和巨噬细胞释放致炎症细胞因子。IGF-1 还能防止斑块的不稳定和破裂。

总体上,很多研究一致显示 IGF-1 水平与 CHD 相关,并且 IGF-1 水平过高和过低均有不利作用。

六、性 激 素

性激素对血管的作用一直是讨论的焦点和研究的热点。绝经前女性发生 CHD 的危险远远低于男性,仅在绝经后雌激素水平降低后其发生危险与男性相当。该现象使人们认为雌激素对心血管具有有益的作用,而睾酮可能具有不利的作用。随后的大规模临床研究绝经后女性雌激素替代治疗和激素替代治疗的结果却令人失望。目前的观点更加不一致。性激素可引起受体的构型发生变化,并需要细胞特异性的协调因子来发挥细胞外作用或者特殊基因的表达。在同一个受体,不同配基在不同位点引起不同的构型变化,这也是不同选择性雌激素受体调节因子(SERM_s)作用不同的原因。除了对血管的直接作用外,性激素通过脂肪组织和脂蛋白的代谢发挥间接作用,调节其他激素的作用(如胰岛素)和炎症,所有这些均影响血管。

(一)雌激素

有 3 种雌激素与此相关:广泛存在但活性较弱的雌激素酮,作用较强的雌二

醇,以及胎盘的产物雌三醇。多数的研究集中在雌二醇的作用。已知2个雌激素受体(ERs),经典ER- α 和最近发现的ER- β ,二者在配基结合区域和体内的分布截然不同。两种受体均存在于内皮细胞,但是ER- β 仅在VSCMs表达。不同SERMs可能通过结合更强的受体而诱导不同的作用。

经典雌激素反应涉及雌激素作为配体激活其特并受体(转录因子)和长达数小时或数天的调节基因表达。靶标包括E-选择素和VCAM-1调节,最终影响细胞黏附和增加COX-1及PGI₂表达,增强炎症反应。IL-6增加ER- β 受体的表达和雄性激素受体(AR)在平滑肌细胞的表达。相反,雌激素将增加IL-6。雌激素还能增加内皮细胞孕酮受体的表达。另一个重要的作用是血管重构和血管再生:在血管损伤后即刻给予雌激素替代能促进血管的再生,这与增加胶原、弹性蛋白和基质金属蛋白酶的基因表达有关。另一方面,雌激素直接抑制血管平滑肌细胞的增生和新生内膜。一氧化氮合酶(NOS)、MAPK和PI3k的表达增加也能导致血管扩张机制中的反应物质增多。

无论男性还是女性,雌激素均可通过非基因途径导致快速的血管扩张:数分钟内,膜ERs间接激活MAPK和PI3k/Akt通路,与经典核受体的转录相似。雌激素的非基因效应是导致来源于eNOS和可诱导NOS(iNOS)的NO增加以及内皮的卷曲,结果白细胞更加难以黏附和促进血管新生。

雌激素的间接血管作用包括降低LDL和脂蛋白 α 以及升高HDL,凝血和纤维溶解的调节使PAI-1、tPA和致血栓蛋白减少。

(二)孕激素

女性性腺激素孕酮(Pg)主要作用于经典的生殖组织,例如胎盘。多种合成的孕酮具有不同程度的雄激素活性,目前正被用于临床,主要用于避孕。尽管Pg受体广泛存在于血管床,其生理作用并不十分清楚。动物实验和体内研究的结果提示其有血管舒张作用,使内源性NOS活性增加。此外,还能使环氧化酶的产生增加和抑制血小板聚集。与E₂相似,Pg可能具有快速的非基因作用,通过PI3k途径和蛋白激酶C对NO生成和血小板的功能产生快速效应。

但是,绝经后女性的激素替代治疗(HRT)大规模临床试验发现应用E₂和Pg使心血管和脑血管事件增加。还需要进一步的研究来弥合有利的生理作用和临床研究得出的不利预后之间的差距。来自弗明翰的队列研究测定男性循环中雌二醇,发现雌二醇水平较高的男性心血管病事件的危险较低。伴有雌激素合成或受体突变缺陷的男性具有早期的动脉粥样硬化,与雌二醇对男性具有心脏保护作用的观点一致。实际上,最近的前瞻性队列研究提示,与睾酮(T)和脱氢表雄酮硫酸酯(DHEAS)相比,内源性雌激素水平是较低心血管病事件的更好的预测指标。

(三)雄激素类

DHEA及其硫酸化产物(DHEAS)在肾上腺产生,具有较弱的雄激素特性。

较高水平的 DHEA 和 DHEAS 与较低的心血管疾病相关。在男性, DHEA 和 DHEAS 可能是作为下游雌激素的前激素。在很多研究心血管疾病队列研究中, 一项研究提示 CHD 存活者 DHEAS 较低, 两项研究描述了较高水平 DHEAS 的有益趋势。但是近期重要的研究显示补充 DHEA 对于男性和女性都没有益处。

人类主要的雄激素是 T, 主要在睾丸中产生, 其次在卵巢和肾上腺。T 或者更强的二氢睾酮与核雄激素受体(AR)相互作用引起转录的改变。但是, 体内和体外研究均发现 T 是一种快速的冠脉扩张剂, 静脉注射可改善男性心血管疾病患者的内皮功能。因预先给予 AR 阻断剂 Flutamide 不能阻断这些变化, 其必然是通过一种快速和非基因途径起作用。此外, 在 VSMC, T 可能作为一种钙通道阻断剂。

男性的 T 水平随年龄增长而增加, 60 岁以上的男性至少 20% 存在性腺功能减退, 患 CHD 的男性与年龄匹配的冠脉造影正常的男性比较其 T 水平较低。目前, 很多前瞻性研究考查得出内源性 T 与男性心血管疾病的关系并没有明确的相关性。超过生理剂量的雄性激素与左心室肥厚、心力衰竭和扩张性心肌病相关。但是, 经皮给予生理剂量 T 对于男性心力衰竭是有益的。低水平 T 与动脉粥样硬化的负荷较重有关, 在动物研究中补充 T 能改善主动脉粥样硬化, 对脂质的影响是导致这种现象的部分原因。虽然升高 T 降低了动脉粥样硬化的负担, 但是因导致斑块不稳定而增加了心血管病事件。从男性获得巨噬细胞的体外研究显示, 雄激素治疗上调了促动脉硬化基因表达, 该基因与脂蛋白形成细胞表面黏附、细胞外信号表达、凝血和纤维溶解有关。

在多囊卵巢综合征患者中, 较高的 T 水平导致绝经后女性发生代谢综合征和糖尿病。E : T 比值降低通常被误认为导致绝经后 CHD 增加。但是, 绝经后女性的内皮功能与 T 水平呈正相关, T 降低颈动脉内斑块形成负担。

七、其他激素系统

甲状旁腺激素(PTH)对心血管疾病具有负面的影响。甲状旁腺功能亢进患者病死率很高, 因为高血压、心血管疾病以及代谢综合征的其他症状如胰岛素抵抗的发生率均较高。主导因素是内皮功能障碍、VSMCs 增殖和 PTH/PTH-rp-受体介导的钙内流。结果导致血管张力增加。应该注意的是, 尽管甲状旁腺切除术的指南中并没有考虑这一因素, 很多人支持在进行手术决策时要考虑长期的心血管病风险。

近期发表的随机对照研究显示亚临床甲状腺功能减低的患者补充 L-T₄ 改善了内皮功能。作者仅援引了血脂改善对心血管的获益。同时, 活性更高的 T₃ 能通过 NO 依赖的机制以及增加 SMVC 对肾上腺素的敏感性来降低外周血管的阻力。

脂肪素是由脂肪组织分泌的具有生物活性的物质, 其作用往往超越了传统的细胞因子的作用, 致炎症因子, 如 TNF- α , IL-6, IL-1, 破坏胰岛素信号通路和内皮