

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.07.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 07-0055-05

综述

男性雄激素影响血管内皮细胞机制的研究进展*

邹和德, 陈文康, 赵家有

(中国中医科学院研究生院, 北京 100700)

摘要: 雄激素是体内决定男性特征的最重要物质, 其生理作用贯穿男性生命周期的全部生理活动。血管内皮细胞损伤参与心血管、男性生殖等慢性疾病的发生、发展。雄激素主要通过结合雄激素受体影响血管内皮细胞功能, 亦可转化为雌激素发挥部分作用, 其主要途径是调节炎症反应、氧化应激、细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移及脂质代谢。生理量雄激素具有保护作用, 其水平异常则表现损害作用。该文综述雄激素调节血管内皮细胞功能的作用与机制, 以期防治相关疾病提供参考。

关键词: 雄激素; 血管内皮细胞; 机制

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Research progress on the mechanism of male androgens affecting vascular endothelial cells*

Zou He-de, Chen Wen-kang, Zhao Jia-you

(Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Androgens is the most important substance determining male characteristics in the body, and its physiological effects span all stages of male life. Endothelial cell damage is involved in the occurrence and development of various chronic diseases such as cardiovascular diseases and male reproductive disorders. Androgens mainly affects endothelial cell function by binding to the androgen receptor, and can also be converted to estrogen to exert partial effects. Its main pathways include regulating inflammation, oxidative stress, cell proliferation, apoptosis and migration, and lipid metabolism. Physiological levels of androgens have a protective effect, while abnormal levels may have damaging effects. This article reviews the role and mechanisms of androgens in regulating endothelial cell function, aiming to provide references for the prevention and treatment of related diseases.

Keywords: androgens; endothelial cells; mechanisms

性激素平衡维护着男性健康, 尤以雄激素最为关键^[1]。血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 是血管内膜表面的单层扁平鳞状上皮细胞, 不仅是血液与组织间的生物屏障, 也是重要的“内分泌器官”, 可合成和释放多种血管活性物质, 调节血管舒缩^[2]。VECs 损伤是多种慢性疾病的共同病理、

生理变化, 如心血管疾病、糖尿病、慢性肾病、勃起功能障碍等^[2-4]。雄激素受体广泛分布于血管内皮等组织, 因而雄激素可调控 VECs 稳态和病理过程^[5-6]。雄激素降低会损害血管内皮结构与功能, 出现内皮卷曲、粗糙、黏连和断裂, 抑制一氧化氮 NO 合成, 引起血管舒张功能下降, 导致动脉硬化等心

收稿日期: 2023-11-25

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82274337), 首都卫生发展科研专项项目(No: 首发2022-2-4271); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A02207); 中华中医药学会青年求实项目(2022-QNQSDEP-20)

[通信作者] 赵家有, E-mail: zhaojiayou520@126.com

血管疾病、勃起功能障碍等疾病的发生、发展^[7-9]。补充雄激素能够修复内皮损伤^[7],但如果超生理量补充,其内皮保护作用则消失。更有研究表明,补充睾酮反而会降低循环NO代谢物水平^[10-11]。因此,探索雄激素影响VECs的效应和内在机制,对于防治相关疾病具有重要意义,本文主要就此问题研究现状综述如下。

1 调节炎症反应

炎症是导致VECs受损的重要细胞和分子机制之一^[12]。雄激素水平降低可引发炎症反应,补充雄激素能逆转炎症反应,减少VECs损伤。FREEMAN等^[13]研究表明,与年轻健康大鼠相比,老龄和去势雄性大鼠血清白细胞介素(Interleukin, IL)家族细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10、IL-12和IL-13)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、干扰素- γ 水平升高,补充雄激素后炎症因子水平下降。一项临床研究亦表明,睾酮治疗具有抗炎作用,可降低性功能减退男性血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和IL-1 β 水平,提高抗炎因子IL-10水平^[14]。体外细胞培养研究表明,雄激素能减少TNF- α 或脂多糖诱导的血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、细胞因子与趋化因子[IL-6、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、TNF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等],以及细胞分化抗原CD40、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)、纤溶酶原激活物抑制剂1、环氧合酶2的表达与释放,抑制由核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路介导的炎症反应,当同时加入雄激素受体拮抗剂比卡鲁胺培养时,其抗炎作用受到抑制^[15]。这表明雄激素能抑制内皮细胞炎症反应,且由雄激素受体介导。但黄明学等^[16]研究显示,生理浓度睾酮能够降低内皮细胞MCP-1蛋白和基因的表达,加入芳香化酶抑制剂后此作用减弱,而芳香化酶能将睾酮转化为雌二醇,表明睾酮在VECs内也可转化为雌二醇发挥作用。但有也研究表明,补充雄激素也可能损伤VECs功能,上述研究结果的矛盾可能与内皮细胞来源、供体性别、给药途径、性别相关的多信号通路有关^[11,17]。

2 调节氧化应激

氧化应激参与损伤VECs^[12,18]。一般情况下,细胞内氧化应激与自噬保持相对平衡,基础自噬降解细胞内受损物质,保护细胞完整,当活性氧(reactive oxygen species, ROS)过多过度激活自噬时,将引起细胞自噬死亡^[19]。线粒体自噬是细胞自噬形式之一,由同源性磷酸酶-张力蛋白诱导激酶1/胞质E3泛素连接酶Parkin等通路调控,可吞噬受损的线粒体,限制ROS产生,减少细胞损伤,但当ROS过量产生超过细胞自身抗氧化防御系统时,将损害线粒体功能,导致细胞损伤或死亡^[20]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是体内重要的抗氧化剂,能清除体内过量的ROS,丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)是多不饱和脂肪酸过氧化物代谢产物之一,可引起蛋白质及核酸变性,具有细胞毒性。研究表明,雄激素缺乏小鼠主动脉组织的SOD水平降低,MDA水平升高,导致细胞线粒体DNA损伤,提示雄激素水平下降引发的氧化应激可导致线粒体功能障碍^[20-21]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是ROS形成的主要来源,雄激素水平降低会刺激该酶p47phox、p67phox和gp-91phox亚基表达,激活氧化应激,损害细胞间链接和促进阴茎海绵体内皮细胞(VECs在阴茎组织的延续)凋亡,而补充睾酮可通过鞘氨醇-1-磷酸受体1/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/FOXO3a信号通路,抑制ROS产生,保护内皮细胞功能^[22]。过氧化氢H₂O₂可损伤VECs结构,促进细胞衰老和抑制细胞增殖能力,睾酮能够改善H₂O₂损伤作用,但雌激素受体拮抗剂可减弱其保护作用,表明睾酮可通过转变为雌激素,作用于雌激素受体发挥抗氧化效应^[23]。雄激素也可通过雄激素受体调节内皮细胞一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、SOD、过氧化物酶的氧化还原活性,但有研究者认为此调节作用受内皮细胞自身氧化还原状态影响,呈现双向性^[24]。有研究报道,超生理浓度雄激素会刺激小鼠体内和体外培养VECs中NLRP3炎症小体产生,促进半胱氨酸蛋白酶-1、IL-1 β 和线粒体ROS的产生,损害血管舒缩功能^[25]。核苷酸结合寡聚结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)家族成员参与对病原体 and 炎症疾病的免疫反应,

NLRP3 炎症小体作为其典型成员,可能为超生理量雄激素 VECs 损害作用的有效靶点。以上研究或许可解释雄激素对心血管疾病的争议作用,也提示临床使用应注意剂量规范。

3 影响细胞增殖、凋亡与迁移

雄激素可调节 VECs 和内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)增殖与凋亡。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种促血管生成因子,可诱导内皮细胞分裂与移行,抑制细胞凋亡。CAI 等^[26]研究表明,二氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)能刺激内皮细胞 VEGF 和细胞周期蛋白基因表达,促进 VECs 增殖。睾酮和 DHT 能结合一种膜雄激素受体锌指调控转运蛋白激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/Akt/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路,促进细胞周期蛋白 Cyclin D1 表达和细胞增殖^[27]。此外,雄激素前体脱氢表雄酮可结合 G 蛋白耦联雄激素膜受体,磷酸化 Erk1/2,活化的 Erk1/2 快速核移位,进而磷酸化转录因子核 p90 核糖体 S6 激酶,促进细胞增殖^[28]。魏俊秀等^[29]研究表明,脱氢表雄酮亦可通过 Erk1/2 和 C-Jun 氨基酸末端激酶通路,抑制内质网应激,发挥促内皮细胞增殖和抗内皮细胞凋亡作用。EPCs 促进受损 VECs 再生是内皮修复机制之一^[30],而雄激素可促进 EPCs 增殖。FORESTA 等^[31]研究表明,与健康者相比,低促性腺激素性腺功能减退患者循环祖细胞(progenitor cell, PC)与 EPCs 数量明显降低,睾酮替代治疗可明显提高患者血清睾酮水平与循环 PCs 和 EPCs 数量,一项临床研究也得到了类似结果^[32]。EPCs 广泛表达雄激素受体,睾酮通过雄激素受体发挥作用,促进 PCs 和 EPCs 增殖、迁移和集群,修复受损的内皮^[33]。LIU 等^[34]研究结果与之相符,DHT 增加了 EPCs 的增殖活性和黏附能力,其可能机制是 DHT 激活 PI3K/Akt 信号通路。LAM 等^[35]研究同样表明,DHT 通过 VEGF 及其受体和 PI3K/Akt 信号通路,促进 EPCs 增殖和血管新生。雄激素能促进血管内皮细胞迁移,修复受损部位内皮。睾酮能通过雄激素受体和 Rho 相关激酶 2 途径,促进内皮细胞膜突蛋白表达,进一步推动肌动蛋白纤维与细胞质膜产生联系,形成特殊膜结构,促进内皮细胞移位,

修复受损处血管内皮^[36]。但有体外实验证明,超生理水平的睾酮可抑制内皮细胞的增殖与迁移^[37]。ERK 是多种促增殖信号转导的关键节点与通路,Rho/ROCK 是血管生成重要信号通路,PI3K/Akt 信号通路对调控细胞存活、营养代谢、生长、增殖、凋亡等具有重要作用,这三者可能是以上雄激素发挥促增殖、迁移及黏附作用的重要途径^[29, 36, 38]。

4 调节血脂代谢

雄激素可调节血脂代谢,影响 VECs 功能。低血清雄激素水平是男性性腺功能减退基本特征,此类患者常伴有血脂异常,给予性功能减退男性睾酮替代治疗,可改善血脂代谢,降低总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)^[39-40]。另一项研究显示睾酮替代治疗可升高 HDL-C,其变化与上述几项研究不符,可能是由于该研究中患者同时合并 2 型糖尿病,体内碳水化合物代谢更为复杂^[41]。HDL-C 具有抗炎、抗氧化和内皮细胞保护作用^[42],睾酮替代治疗如何影响其血清水平值得进一步探究。归崎峰等^[43]开展的动物研究表明,雄激素水平降低导致雄兔血清 LDL-C、TC、TG 升高,HDL-C 下降,补充睾酮纠正了血脂紊乱,同时修复了受损的动脉内皮细胞,促使 VECs 排列规则,趋于平滑,并表现出剂量依赖效应。这证明雄激素可调节血脂代谢保护 VECs。血脂代谢异常可能通过氧化应激、炎症反应等途径抑制 VECs 产生 NO,降低其增殖、迁移和对血管舒张剂的反应性,促进其衰老、凋亡和对血管收缩剂的反应性,最终造成 VECs 功能紊乱^[44]。VEC 表面表达凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1,可促进细胞摄取氧化低密度脂蛋白和电负性低密度脂蛋白,进而损伤内皮功能^[45]。氧化低密度脂蛋白可促进 VECs 表达 ICAM-1 和 VCAM-1,促使免疫细胞黏附损伤血管壁,亦可通过 Rho/ROCK 通路抑制内皮 eNOS/NO 途径,高密度脂蛋白则具有相反的有益作用^[42, 44]。因此,雄激素与血脂代谢及其在 VECs 调控中的作用需持续研究,以更好地指导临床诊疗。此外,RUAMYOD 等^[46]研究表明,雄激素可作用于 VECs 细胞膜雄激素受体,增强细胞小电导和大电导 Ca²⁺激活的 K⁺电流,升高胞内 Ca²⁺浓度,并

认为 Ca^{2+} 浓度升高增强了 eNOS 活性, 促进 NO 合成与释放, 最终介导血管舒张, 表明雄激素可影响 VECs 内外离子交换。

5 总结与展望

综上所述, 雄激素通过结合雄激素受体发挥大部分生理作用, 也可转化为雌激素, 与雌激素受体结合影响 VECs 功能, 其主要途径为调节炎症反应、氧化应激、细胞增殖、凋亡及迁移, 以及血脂代谢, 具有复杂的调节通路, 如 PI3K/Akt、ERK、Rho/ROCK、NF- κ B、eNOS/NO 通路等。生理浓度雄激素可发挥 VECs 保护作用, 异常水平雄激素将对 VECs 产生损害作用。男性体内雄激素绝大部分由生殖腺(睾丸)合成与分泌, 是决定男性特征的最重要物质, VECs 遍布人体血液循环系统, 上述研究结果表明, 雄激素可影响 VECs 功能, 而 VECs 损伤是心血管、糖尿病并发症、慢性肾病等多种慢性疾病起始因素, 提示生殖功能或许是影响整体健康的关键。同时, VECs 损伤是勃起功能障碍危险因素^[47], VECs 参与组成血睾屏障, 其损伤会影响生精小管与睾丸间质物质交换, 导致生精障碍, 提示雄激素与 VECs 关系对男性生殖健康亦十分重要。本文以男性雄激素切入, 梳理雄激素影响 VECs 的作用机制, 持续深入研究将有助于丰富相关疾病治疗方法与干预措施。

参 考 文 献 :

- [1] 孙欣, 杨娜, 卞晓洁, 等. 性激素与男性肥胖相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2441-2447.
- [2] 卿即娜, 陈红阳, 尹琳洁, 等. 血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 161-168.
- [3] 刘俊, 王洪巨. 雄激素与血管内皮功能的研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 10(11): 1253-1255.
- [4] 徐索文, 葛均波, 翁建平. 内皮功能失调与泛血管疾病[J]. 中国科学技术大学学报, 2021, 51(8): 577-585.
- [5] STANHEWICZ A E, WENNER M M, STACHENFELD N S. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1569-H1588.
- [6] TORRES-ESTAY V, CARREÑO D V, SAN FRANCISCO I F, et al. Androgen receptor in human endothelial cells[J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(3): R131-R137.
- [7] LU Y L, KUANG L, ZHU H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5 α -reductase inhibitor[J]. *Asian J Androl*, 2007, 9(6): 843-847.
- [8] WIERZBICKI A S, JACKSON G. NO problem: arterial and venous endothelial function and erectile dysfunction[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(6): 956-958.
- [9] GRANDYS M, MAJERCZAK J, FROLOW M, et al. Age-related decrease in serum dihydrotestosterone concentration is accompanied by impaired vascular status[J]. *Exp Gerontol*, 2023, 173: 112104.
- [10] GOGLIA L, TOSI V, SANCHEZ A M, et al. Endothelial regulation of eNOS, PAI-1 and t-PA by testosterone and dihydrotestosterone *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16(10): 761-769.
- [11] EL HAFIDI M, PÉREZ I, CARRILLO S, et al. Effect of sex hormones on non-esterified fatty acids, intra-abdominal fat accumulation, and hypertension induced by sucrose diet in male rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2006, 28(8): 669-681.
- [12] WANG L, CHENG C K, YI M, et al. Targeting endothelial dysfunction and inflammation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 168: 58-67.
- [13] FREEMAN B M, MOUNTAIN D J H, BROCK T C, et al. Low testosterone elevates interleukin family cytokines in a rodent model: a possible mechanism for the potentiation of vascular disease in androgen-deficient males[J]. *J Surg Res*, 2014, 190(1): 319-327.
- [14] MALKIN C J, PUGH P J, JONES R D, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3313-3318.
- [15] NORATA G D, TIBOLLA G, SECCOMANDI P M, et al. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 546-554.
- [16] 黄明学, 富路, 李丽敏, 等. 睾酮通过芳香化酶途径抑制人血管内皮细胞单核细胞趋化蛋白 1 的基因表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 899-902.
- [17] CHISTIakov D A, MYASOEDOVA V A, MELNICHENKO A A, et al. Role of androgens in cardiovascular pathology[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 283-290.
- [18] BABCOCK M C, DUBOSE L E, WITTEN T L, et al. Oxidative stress and inflammation are associated with age-related endothelial dysfunction in men with low testosterone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(2): e500-e514.
- [19] PERROTTA I, AQUILA S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 130315.
- [20] 李佳敏, 房智超, 王树楷, 等. 线粒体功能障碍及线粒体自噬异常在急性胰腺炎中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(12): 58-64.
- [21] 张莉, 吴赛珠, 阮云军, 等. 雄激素缺乏对雄性小鼠主动脉增龄性变化的影响[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(2): 122-125.

- [22] CUI K, LI R, LIU K, et al. Testosterone preserves endothelial function through regulation of S1P1/Akt/FOXO3a signalling pathway in the rat corpus cavernosum[J]. *Andrologia*, 2019, 51(1): e13173.
- [23] 彭慧茹, 吴赛珠, 阮云军, 等. 睾酮对血管内皮细胞衰老的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(10): 940-942.
- [24] KOUKOULIS G N, FILIPONI M, GOUGOURA S, et al. Testosterone and dihydrotestosterone modulate the redox homeostasis of endothelium[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(4): 660-670.
- [25] ALVES J V, da COSTA R M, PEREIRA C A, et al. Supraphysiological levels of testosterone induce vascular dysfunction via activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1647.
- [26] CAI J J, HONG Y, WENG C Y, et al. Androgen stimulates endothelial cell proliferation via an androgen receptor/VEGF/cyclin A-mediated mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): H1210-H1221.
- [27] CONVERSE A, THOMAS P. Androgens promote vascular endothelial cell proliferation through activation of a ZIP9-dependent inhibitory G protein/PI3K-Akt/Erk/cyclin D1 pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 538: 111461.
- [28] LIU D M, IRUTHAYANATHAN M, HOMAN L L, et al. Dehydroepiandrosterone stimulates endothelial proliferation and angiogenesis through extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated mechanisms[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 889-898.
- [29] 魏俊秀, 苏晴, 杨欣, 等. 脱氢表雄酮激活 ERK1/2 和 JNK 通路抑制血管内皮细胞内质网应激诱导的凋亡研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(6): 535-539.
- [30] DIMMELER S, ZEIHNER A M. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2004, 82(10): 671-677.
- [31] FORESTA C, CARETTA N, LANA A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4599-4602.
- [32] LIAO C H, WU Y N, LIN F Y, et al. Testosterone replacement therapy can increase circulating endothelial progenitor cell number in men with late onset hypogonadism[J]. *Andrology*, 2013, 1(4): 563-569.
- [33] FORESTA C, ZUCCARELLO D, de TONI L, et al. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(2): 284-289.
- [34] LIU R, DING L, YU M H, et al. Effects of dihydrotestosterone on adhesion and proliferation via PI3-K/Akt signaling in endothelial progenitor cells[J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 634-643.
- [35] LAM Y T, HSU C J, SIMPSON P J L, et al. Androgens stimulate EPC-mediated neovascularization and are associated with increased coronary collateralization[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(5): bqaa043.
- [36] LIAO W Y, HUANG W J, GUO Y H, et al. Testosterone promotes vascular endothelial cell migration via upregulation of ROCK-2/moesin cascade[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(12): 6729-6735.
- [37] GABA A, MAIRHOFER M, ZHEGU Z, et al. Testosterone induced downregulation of migration and proliferation in human umbilical vein endothelial cells by androgen receptor dependent and independent mechanisms[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 476: 173-184.
- [38] 李田洋, 郑曙光. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在骨关节炎中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(20): 58-63.
- [39] 陈坚, 王瑜敏, 朱佩武, 等. 中老年男性部分雄激素缺乏症与血糖及血脂关系[J]. *中国公共卫生*, 2018, 34(6): 871-873.
- [40] 王伟, 吴隽, 范尧夫, 等. 睾酮替代疗法改善性腺功能减退症患者代谢指标的 meta 分析[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(10): 926-934.
- [41] KHRIPUN I, VOROBYEV S, BELOUSOV I, et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *Aging Male*, 2019, 22(4): 241-249.
- [42] TRAN-DINH A, DIALLO D, DELBOSC S, et al. HDL and endothelial protection[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3): 493-511.
- [43] 归崎峰, 徐哲荣, 楼亚梅, 等. 睾酮对损伤后血管内膜增生的抑制作用及对血脂的影响[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2008, 37(4): 393-398.
- [44] HIGASHI Y. Endothelial function in dyslipidemia: roles of LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1293.
- [45] AKHMEDOV A, SAWAMURA T, CHEN C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(18): 1797-1807.
- [46] RUAMYOD K, WATANAPA W B, SHAYAKUL C. Testosterone rapidly increases Ca^{2+} -activated K^+ currents causing hyperpolarization in human coronary artery endothelial cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 168: 118-126.
- [47] MOBLEY D F, KHERA M, BAUM N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1105): 679-685.
- [48] BART J, GROEN H J M, van der GRAAF W T A, et al. An oncological view on the blood-testis barrier[J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(6): 357-363.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 邹和德, 陈文康, 赵家有. 男性雄激素影响血管内皮细胞机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(7): 55-59.

Cite this article as: ZOU H D, CHEN W K, ZHAO J Y. Research progress on the mechanism of male androgens affecting vascular endothelial cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(7): 55-59.