

基于针灸提高血清睾酮的机制探讨心脑血管疾病的治疗思路

马德彪¹, 盛国滨^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院针灸一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

摘要

心脑血管疾病是我国相当严重的疾病, 具有高发病率、高死亡率、高复发率、高致残率等特点, 且大有年轻化趋势。国内外研究已充分证明, 内源性睾酮具有保护心脑血管疾病的生理作用, 低睾酮水平与心脑血管疾病高发病率高度相关。而随研究深入, 外源性睾酮治疗性腺功能减退症会增加心脑血管风险, 因此如何有效提高内源性或血清睾酮成为了一个值得探究的问题。越来越多的实验研究表明, 针灸可有效提高人体内源性睾酮, 对于预防或治疗心脑血管疾病提供了一种重要手段。本文就针灸提高内源性或血清睾酮的机制, 睾酮对心血管的作用机制两大方面探讨治疗心脑血管疾病的治疗思路。以期为研究人员和临床工作人员治疗睾酮缺乏症, 性腺功能减退症和心脑血管疾病提供治疗思路。

关键词

针灸, 睾酮, 心脑血管疾病, 机制

Discussion on the Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Based on the Mechanism of Acupuncture and Moxibustion Improving Serum Testosterone

Debiao Ma¹, Guobin Sheng^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Department of Acupuncture and Moxibustion, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 马德彪, 盛国滨. 基于针灸提高血清睾酮的机制探讨心脑血管疾病的治疗思路[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 626-632. DOI: 10.12677/acm.2024.1492508

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

Cardiovascular and cerebrovascular diseases are quite serious diseases in China, which are characterized by high incidence rate, high mortality, high recurrence rate, high disability rate, and have a great trend of youth. Studies at home and abroad have fully proved that endogenous testosterone has a physiological role in protecting cardiovascular and cerebrovascular diseases. Low testosterone levels are highly correlated with high incidence rate of cardiovascular and cerebrovascular diseases. As research deepens, exogenous testosterone treatment for hypogonadism increases the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Therefore, how to effectively increase endogenous or serum testosterone has become a question worth exploring. More and more experimental studies show that acupuncture and moxibustion can effectively improve endogenous testosterone in human body, which provides an important means for preventing or treating cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article discusses the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases from two aspects: the mechanism of acupuncture and moxibustion to increase endogenous or serum testosterone, and the mechanism of testosterone on cardiovascular, to provide treatment ideas for researchers and clinical staff in the treatment of testosterone deficiency, hypogonadism, and cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords

Acupuncture and Moxibustion, Testosterone, Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Mechanism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心脑血管疾病是心脏血管与脑血管疾病的统称。心脑血管疾病是中国疾病负担最重的慢性疾病之一[1]。根据《中国心血管健康与疾病报告 2022 概要》显示，我国心脑血管疾病患者 3.3 亿，其中脑卒中 1300 万，冠心病 1139 万，高血压 2.45 亿。2003~2020 年，脑血管疾病死亡率呈增长趋势，2020 年，脑血管病在农村 23.53%，城市 21.30%。2020 年，心血管病是我国城乡居民的首要死亡原因，农村为 48.00%，城市为 45.86% [2]。因此，心脑血管疾病的现状不容乐观，治疗要求尤为迫切。

雄激素水平的降低与男性老年心脑血管疾病具有相关性。如心力衰竭患者中，临床研究显示老年男性心力衰竭患者性激素水平与同龄健康组比较的变化情况：游离睾酮(FT) -87.0%、总睾酮(TT) -82.8%、促卵泡激素(FSH) -16.9%、刺激黄体生成素(LH) +16.9%，雄激素的这种变化与心功能呈负相关[3]。一项 3443 名 70 岁以上的男性参与的，血清睾酮水平与老年男性症状性脑血管事件的研究中，发现较低的总睾酮预示着中风或 TIA 的发生率增加(风险比 = 1.99; 95%置信区间, 1.33~2.99)。较低的游离睾酮也相关(风险比 = 1.69; 95%置信区间, 1.15~2.48) [4]。睾酮低下在心血管疾病患者中常见，既往研究显示，血清睾酮水平与冠心病、心力衰竭、心律失常等心血管疾病密切相关[5]。各种性激素与脑卒中之间存在一定的关系，内源性和外源性激素(雌激素、孕酮和睾酮)对脑卒中影响巨大[6]。2014 年以来，国外药政部门多次发布消息，告知外源性睾酮存在心血管风险[7]，睾酮替代疗法(testosterone replacement therapy, TRT)

相关的不良反应主要为血栓形成、严重的心血管事件以及肿瘤风险, 显著增加致死率和致残率[8]。多项研究表明, 针灸提高血清睾酮水平安全性高, 有效性良好, 暂未发现不良反应[9]-[12]。针灸作为一种物理、绿色手段提升人体内源性睾酮的必要性显而易见。

2. 睾酮概念

睾酮(testosterone, T)是机体主要的雄激素, 血清睾酮合成与分泌主要由下丘脑-垂体-性腺轴控制。下丘脑能够释放促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)刺激黄体生成素(luteotropic hormone, LH)和促卵泡激素(Follicle stimulating hormone, FSH)的释放。在睾丸中, LH 主要刺激睾丸间质细胞合成睾酮, 睾丸间质细胞是机体合成睾酮的主要场所[13]。T 受体分布广泛于睾丸、神经系统、心房和心室肌、大中动脉、肾及肾上腺, 甚至在循环系统中的血管内皮细胞、平滑肌细胞、心肌纤维等细胞中同样存在, 这样使得 T 在人体中作用巨大[14]。

3. 针灸刺激睾酮生成的机制

3.1. 抗氧化机制

衰老的自由基理论于 1956 年由 Denham Harman 提出。化学活泼的带电分子或基团成为自由基, 自由基主要包括超氧化自由基、过氧化脂质、过氧化氢等[15], 统称为活性氧(reactive oxygen species, ROS), 自由基在体内冗余过多或者抗自由基能力减弱, 经过一系列反应会有害于机体。身体自带抗氧化系统如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 可清除 ROS, 达到机体氧化-抗氧化机制平衡的作用[16]。睾丸间质细胞是机体合成睾酮的主要场所, 研究表明, 随人体逐渐老化, 抗氧化酶的能力逐渐减弱, ROS 有害机制是间质细胞遭受破坏的重要原因之一[17]。

马秉哲等[16]应用麦粒灸足三里穴调控氧化应激对自然衰老小鼠睾酮水平的实验中, 以自然衰老小鼠(18 月龄)为衰老模型, 随机分为衰老组、艾灸组; 另设青年组(3 月龄), 研究结果发现, 艾灸组生精小管内细胞层次与数量比自然衰老组显著增多, 抗氧化因子与血清睾酮水平显著增高。证明艾灸通过抑制 ROS 的产生与增强抗氧化能力, 强化抗氧化机制, 再生与保护睾丸间质细胞, 提升了体内睾酮浓度。邓志玲等[18]观察灵龟八法开穴针刺对雄性衰老模型大鼠睾酮分泌与合成的影响, 实验结果发现, 灵龟八法开穴针刺能通过抗氧化作用, 修复遭受破坏的睾丸间质细胞, 提高 TSPO、StAR 含量, 促进睾酮的合成与分泌。Zeng TT 等[19]通过观察电针(EA)对睾酮水平低的老年大鼠间质细胞抗氧化功能的影响, EA 干预可能通过睾丸中 ERK/Nrf2/HO-1 信号传导(抗氧化应激信号通路), 增加了血清睾酮水平。

3.2. 调控下丘脑-垂体-性腺轴通路

下丘脑-垂体-性腺轴控制着哺乳动物的生殖功能, 睾酮的分泌源头上依赖于下丘脑释放的促性腺激素释放激素和黄体生成素的释放[20]。Yi Ren 等[20]通过针灸对部分雄激素缺乏雄性大鼠生殖内分泌功能研究发现, 电针(EA)和温和灸(MM)均显著增加血清总睾酮(TT)和游离(FT)水平, EA 可调控下丘脑-垂体-性腺轴通路, 改善间质细胞的状态, 提高睾酮合成酶的表达, 进而提高血清睾酮水平。马琳[21]通过观察针灸疗法对老年雄性大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴 KISS-1/GPR54 和 RFRP-3/GPR147 系统的影响, 发现老年大鼠睾丸间质细胞内 GnRH-R 水平影响血清睾酮(T)、游离睾酮(FT)含量, 而温针灸、温和灸和电针通过调控下丘脑 KISS-1/GPR54、RFRP-3/GPR147 系统, 促进 GnRH 分泌与睾丸组织内 GnRH-R 蛋白与 mRNA 的表达, GnRH 直接作用于睾丸 LC, 促进 T 分泌。孙文静[22]通过观察俞募脑肾配穴及远近取穴电针疗法对少弱精子症模型大鼠的影响的实验, 发现远近取穴法对 GnRH 与 LH 的分泌影响更强, 而俞募脑肾配穴及远近取穴电针疗法均可提升血清 T 水平且差异不大($P > 0.05$)。宫星[23]总结针灸调节内

分泌激素中指出, 针灸肾虚大鼠的“肾俞”“关元”穴可显著提高其 LH 与血清 T。Zheng XF 等[24]观察针灸联合药物治疗老年男性部分雄激素缺乏症(PADAM)患者生殖内分泌的影响, 发现针灸联合药物对 PADAM 治疗作用更佳, 能调节下丘脑-垂体-睾丸轴激素分泌, 能提高 PADAM 患者的血 T 水平、血管功能、性功能和生活质量等。

3.3. 提高睾酮合成酶的表达

P450scc、P450c17、 3β -HSD、 17β -HSD 被认为是主要的睾酮合成酶, 经过一系列的酶促反应, 由睾丸间质细胞合成睾酮[25]。Yi Ren 等[19]通过针灸对部分雄激素缺乏雄性大鼠生殖内分泌功能研究发现, 针刺与温针灸可显著提高 PADAM 大鼠的 P450scc 和 17β -HSD3 蛋白的表达以及 P450c17 和 3β -HSD1mRNA 的表达, 同样, 血清总睾酮和游离睾酮水平也显著提高。曾婷婷[26]通过电针刺激睾酮低下的老年大鼠“肾俞”和“关元”穴, 可有效提高其血清 TT 及 FT 水平, 可能与激活 ERK 通路, 提高其磷酸化水平, 激活下游 Nrf2 通路, 并通过诱导类固醇激素转运途径, 提高睾酮合成酶水平有关。

4. 睾酮影响心脑血管

4.1. 睾酮与心绞痛和心肌缺血

睾酮可作为钙通道阻滞剂, 刺激血管平滑肌中的钾通道。睾酮改善心肌缺血的机制包括增强冠状动脉血流量、增加红细胞、血红蛋白浓度和增强心肌功能[27]。在血管造影时将生理浓度睾酮注射于无阻塞的冠状动脉, 在患冠状动脉疾病的男性中, 先用乙酰胆碱预收缩, 发现血管明显扩张, 冠状动脉血流量快速增加, 显著改善心肌缺血引起的心绞痛[28]。

4.2. 睾酮与动脉粥样硬化

细胞培养研究证明睾酮可以改变脂质代谢, 抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)活性, 调节游离脂肪酸和甘油三酯, 继而减少脂肪酸对组织的摄取[29]。动物实验发现, 高胆固醇饮食的兔子和小鼠的主动脉中, 睾酮缺乏状态会促进脂质条纹形成的发展, 这是动脉粥样硬化斑块的第一阶段[30][31]。睾酮缺乏阻碍碳水化合物和脂质的代谢, 造成内脏脂肪组织、肝脏和动脉壁内脂质条纹中的脂肪堆积[32]。内膜中层厚度[Intima media thickness, IMT]是动脉粥样硬化的特征, Demirbag 等[33]对 42 名没有动脉粥样硬化病史的男性患者进行实验研究, 对患者进行经食管超声心动图[TOE], 通过 TOE 和定量睾酮水平来评估 IMT。实验结果发现腹主动脉中的总睾酮和内膜中层厚度呈反比。研究表明, 受损血管层中 VSMCs 的积累是动脉粥样硬化发展的关键过程, 与高血压及其并发症密切相关, 睾酮可能抑制 VSMC 的生长[34]。Natoli 等[35]人使用人主动脉 VSMCs, 发现睾酮显著减少胶原蛋白和纤维蛋白-1 沉积。且睾酮提高了基质金属蛋白酶-3 的表达, 该蛋白酶对血管重塑意义很大。另外, 睾酮替代疗法可以抑制循环促炎细胞因子的水平, 并刺激白细胞介素-10(IL-10)的产生, IL-10 在心血管疾病的治疗中具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用[27]。

4.3. 睾酮与心力衰竭

充血性心力衰竭男性与低睾酮浓度高度相关, 大致有三个机制, 第一, 睾酮通过降低外周血管阻力方面的急性作用导致心输出量增加; 第二, 睾酮通过冠状动脉血管舒张, 提高去向心肌缺血区域的血流量, 增强心肌收缩。第三, 睾酮在体内减轻肺血管压力, 进而降低心脏右侧的预负荷压力[27]。Peter J Pugh 等[36]针对 12 名患有稳定型慢性心力衰竭的男性参加了一项急性血流动力学试验, 给予受试者睾酮 60 mg 或安慰剂, 并使用肺漂浮导管监测中心血流动力学超过 6 小时, 重复两天, 结果睾酮治疗组心输出量增加, 主要是通过减少外周血管循环阻力和左心室负荷实现的。耗氧量(VO_2)和氧通气当量(VE/VCO_2)比

率可以区分心力衰竭患者心脏死亡高风险和低风险个体,在给予中重度患者心力衰竭患者肌肉注射睾酮,通过 VE/VCO₂斜率评估,极大增加了 VO₂ 峰值和通气效率[37]。

4.4. 睾酮与高血压

大量研究表明,血清总睾酮与高血压密切相关[38]。Sarah Torkler 等[39]调查了 1484 名 20~79 岁男性的总睾酮(TT)浓度与高血压和血压变化风险的前瞻性关联的研究,发现血清总睾酮水平可预测高血压。魏丹丹[40]通过对血清睾酮与高血压的关联研究,发现血清睾酮主要通过降低肥胖因素从而降低高血压的患病概率。高血压是代谢综合征的一种,而睾酮缺乏征是其发病的重要因素,睾酮治疗可扭转这一问题[41],例如口服十一酸睾酮(OTU)可治疗高血压加重的问题[42]。高血压性脑出血是高血压最严重的并发症[43],因此可通过针灸提高睾酮缺乏或降低人群的血清睾酮水平,降低高血压,预防脑出血。

4.5. 睾酮与脑梗死

睾酮治疗脑梗死的机制可能是抑制氧化分子的产生,提高大脑的酶促抗氧化能力,通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路,提高细胞存活率,抑制促凋亡蛋白,保护脑神经元和血脑屏障[6]。Hamed Fanaei 等[44]人发现局灶性脑缺血大鼠接受睾酮治疗后第 10 天表现出梗死体积显著减少和脑神经显著增加,认为是通过睾酮促进抗氧化防御、脑源性神经营养因子(BDNF)和神经发生机制作用的。

5. 小结

上述研究表明,针灸可通过相关机制提高生物源性睾酮,为治疗睾酮缺乏导致的心血管与脑血管相关疾病提供了一种治病思路,规避了外源性睾酮对机体心脑血管的风险,但针灸提高血清睾酮的机制研究大多局限在动物上,针灸提高人体血清睾酮的研究大多是疗效观察和对照研究,且临床上针灸提高血清睾酮治疗心脑血管疾病直接相关的文献太少,动物与人体具有一定差异性,仍需对针灸提高人体内源性睾酮的机制展开更广泛的研究,也需要对针灸提高血清睾酮治疗心脑血管疾病的治疗思路得到临床上的实践证明。针灸作为提高人体内源性睾酮的一种手段,理论上可以预防和治疗因睾酮缺乏和中老年人血清睾酮水平降低而造成的心脑血管疾病,安全高效,价格低廉,减轻我国患心脑血管疾病居民的经济负担。

参考文献

- [1] 刘素丽, 衣蕾, 李娟娥, 等. 基于“主动健康”理念的心脑血管疾病慢病管理模式[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(4): 655-659.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [3] 李小鹰. 雄激素、雄激素受体与男性老年心脑血管疾病[C]//中国病理生理学会. 国际心脏研究会中国分会第八届学术会议暨中国病理生理学会心血管专业委员会第十一届学术会议论文摘要集. 广州: 暨南大学, 2004: 2.
- [4] Yeap, B.B., Hyde, Z., Almeida, O.P., Norman, P.E., Chubb, S.A.P., Jamrozik, K., et al. (2009) Lower Testosterone Levels Predict Incident Stroke and Transient Ischemic Attack in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 2353-2359. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2416>
- [5] 谢龙, 刘捡娣, 谢东明. 睾酮与心血管疾病关系的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(4): 426-432.
- [6] 王丹, 殷梅. 性激素与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(23): 4689-4693.
- [7] CFDA. CFDA: 关注睾酮药品的心血管事件风险[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 79-80.
- [8] 赵晖, 颜明明, 张千, 等. 睾酮治疗相关严重不良事件分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(2): 119-127.
- [9] Li, P., Peng, J., Ding, Z., Zhou, X. and Liang, R. (2022) Effects of Acupuncture Combined with Moxibustion on Reproductive and Metabolic Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, Article ID: 3616036.

<https://doi.org/10.1155/2022/3616036>

- [10] Lu, X., Han, H., Zhang, Z., Chen, H., Huang, X. and Zhang, R. (2022) Study on the Efficacy of Electric Acupuncture in the Treatment of Premature Ejaculation Based on Testosterone Level. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, Article ID: 8331688. <https://doi.org/10.1155/2022/8331688>
- [11] Zhu, M., Quan, F., Xue, K., Xiao, C. and Cui, J. (2024) Acupuncture for Erectile Dysfunction: A Randomized Controlled Trial. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 44, 418-422.
- [12] 马红. 针刺治疗多囊卵巢综合征及其改善焦虑状态的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [13] 陈玉慧, 李学伟, 马继登. 睾酮及其受体对心血管发育和功能的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(11): 1423-1431.
- [14] 赵健, 桂士良, 崔腾腾, 等. 睾酮的生理作用及临床应用进展[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 20-24.
- [15] 冯朵, 何悦, 蒋勇军, 等. 肉苁蓉抗衰老功能的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(11): 4429-4437.
- [16] 马秉哲, 焦丹丽, 崔梦凡, 等. 麦粒灸足三里穴调控氧化应激对自然衰老小鼠睾酮水平的影响[J/OL]. 辽宁中医药大学学报: 1-8. <https://kns.cnki.net/kcms/Detail/Detail.aspx?doi=21.1543.r.20240429.1140.011>, 2024-05-22.
- [17] Midzak, A.S., Chen, H., Papadopoulos, V. and Zirklin, B.R. (2009) Leydig Cell Aging and the Mechanisms of Reduced Testosterone Synthesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.07.016>
- [18] 邓志玲, 苗芙蕊, 赵彩娇, 等. 灵龟八法对衰老大鼠睾酮合成与分泌的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1784-1787.
- [19] Zeng, T.T., Yao, T.W., Li, X.Z. and Tang, C.L. (2019) [Electroacupuncture Intervention Increases Testosterone Level of Aged Rats by Activating ERK/Nrf2/HO-1 Signaling of Leydig Cells]. *Acupuncture Research*, 44, 566-570.
- [20] Ren, Y., Yang, X., Zhang, Y., Wang, Y. and Li, X. (2016) Effects and Mechanisms of Acupuncture and Moxibustion on Reproductive Endocrine Function in Male Rats with Partial Androgen Deficiency. *Acupuncture in Medicine*, 34, 136-143. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2014-010734>
- [21] 马琳. 针灸疗法对老年雄性大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴 KISS-1/GPR54 和 RFRP-3/GPR147 系统的影响[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [22] 孙文静. 不同配穴电针疗法对少弱精症大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [23] 宫星, 王友京. 针刺对内分泌激素调节作用的研究概况[J]. 中国针灸, 1997(5): 315-318.
- [24] Zheng, X.F. and Li, P. (2007) [Study on Effects of Acupuncture Combined with Medication on Reproductive Endocrines in the Patient of PADAM]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 27, 333-335.
- [25] 孙佳音, 应锋, 韩晓冬. 睾丸间质细胞中睾酮合成酶及蛋白表达的调控因子[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(1): 42-47.
- [26] 曾婷婷. 电针对睾酮低下老年大鼠氧化应激 ERK/Nrf2-ARE 通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [27] Jones, T. and Kelly, D. (2018) Randomized Controlled Trials—Mechanistic Studies of Testosterone and the Cardiovascular System. *Asian Journal of Andrology*, 20, 120-130. https://doi.org/10.4103/aja.aja_6_18
- [28] Webb, C.M., McNeill, J.G., Hayward, C.S., de Zeigler, D. and Collins, P. (1999) Effects of Testosterone on Coronary Vasomotor Regulation in Men with Coronary Heart Disease. *Circulation*, 100, 1690-1696. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.16.1690>
- [29] Kelly, D.M. and Jones, T.H. (2013) Testosterone: A Metabolic Hormone in Health and Disease. *Journal of Endocrinology*, 217, R25-R45. <https://doi.org/10.1530/joe-12-0455>
- [30] Alexandersen, P., Haarbo, J., Byrjalsen, I., Lawaetz, H. and Christiansen, C. (1999) Natural Androgens Inhibit Male Atherosclerosis: A Study in Castrated, Cholesterol-fed Rabbits. *Circulation Research*, 84, 813-819. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.7.813>
- [31] Nettleship, J.E., Jones, T.H., Channer, K.S. and Jones, R.D. (2007) Physiological Testosterone Replacement Therapy Attenuates Fatty Streak Formation and Improves High-Density Lipoprotein Cholesterol in the TFM Mouse: An Effect That Is Independent of the Classic Androgen Receptor. *Circulation*, 116, 2427-2434. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.708768>
- [32] McInnes, K.J., Smith, L.B., Hunger, N.I., Saunders, P.T.K., Andrew, R. and Walker, B.R. (2012) Deletion of the Androgen Receptor in Adipose Tissue in Male Mice Elevates Retinol Binding Protein 4 and Reveals Independent Effects on Visceral Fat Mass and on Glucose Homeostasis. *Diabetes*, 61, 1072-1081. <https://doi.org/10.2337/db11-1136>
- [33] Tambo, A., Roshan, M.H.K. and Pace, N.P. (2016) Testosterone and Cardiovascular Disease. *The Open Cardiovascular*

-
- Medicine Journal*, **10**, 1-10. <https://doi.org/10.2174/1874192401610010001>
- [34] Hanke, H., Lenz, C., Hess, B., Spindler, K. and Weidemann, W. (2001) Effect of Testosterone on Plaque Development and Androgen Receptor Expression in the Arterial Vessel Wall. *Circulation*, **103**, 1382-1385. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.10.1382>
 - [35] Natoli, A.K., Medley, T.L., Ahimastos, A.A., Drew, B.G., Thearle, D.J., Dilley, R.J., *et al.* (2005) Sex Steroids Modulate Human Aortic Smooth Muscle Cell Matrix Protein Deposition and Matrix Metalloproteinase Expression. *Hypertension*, **46**, 1129-1134. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000187016.06549.96>
 - [36] Pugh, P. (2003) Acute Haemodynamic Effects of Testosterone in Men with Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **24**, 909-915. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00083-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00083-6)
 - [37] Volterrani, M., Rosano, G. and Iellamo, F. (2012) Testosterone and Heart Failure. *Endocrine*, **42**, 272-277. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9725-9>
 - [38] 李圆龙, 马婧, 韩瑞钰, 等. 高血压与男性生殖损伤男性生殖功能的研究进展[J]. 中国性科学, 2020, 29(2): 14-17.
 - [39] Torkler, S., Wallaschofski, H., Baumeister, S.E., Völzke, H., Dörr, M., Felix, S., *et al.* (2010) Inverse Association between Total Testosterone Concentrations, Incident Hypertension and Blood Pressure. *The Aging Male*, **14**, 176-182. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.529194>
 - [40] 魏丹丹. 血清睾酮与高血压的关联研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2022.
 - [41] Traish, A.M., Miner, M.M., Morgentaler, A. and Zitzmann, M. (2011) Testosterone Deficiency. *The American Journal of Medicine*, **124**, 578-587. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.12.027>
 - [42] Miller, J.A., Nguyen, T.T., Loeb, C., Khera, M. and Yafi, F.A. (2023) Oral Testosterone Therapy: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews*, **11**, 124-138. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qead003>
 - [43] 康凯. 高血压脑出血的发病机制及手术治疗进展研究[J]. 系统医学, 2018, 3(19): 196-198.
 - [44] Fanaei, H., Karimian, S.M., Sadeghipour, H.R., Hassanzade, G., Kasaeian, A., Attari, F., *et al.* (2014) Testosterone Enhances Functional Recovery after Stroke through Promotion of Antioxidant Defenses, BDNF Levels and Neurogenesis in Male Rats. *Brain Research*, **1558**, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.02.028>