

กลไกของ testosterone ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดง

Mechanisms of testosterone-induced vasorelaxation

พัชรินทร์ เทพอารีนันท์

Patcharin Tep-areenan

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ

อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีพบมากในเพศชาย เมื่อเทียบกับเพศหญิง ที่มีอายุเท่ากัน โดยมีรายงานว่าสาเหตุเกิดจาก testosterone ในทางตรงกันข้าม จากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้แสดงให้เห็นว่า testosterone มีฤทธิ์ที่เป็นประโยชน์ต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด เช่น anti-atherogenic effect และ anti-ischemic effect ที่น่าสนใจคือ testosterone ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงอย่างเฉียบพลันทั้งในคนและสัตว์หลายชนิด อย่างไรก็ตาม กลไกที่ testosterone ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวยังไม่ทราบแน่ชัด บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อสรุปกลไกที่เกี่ยวข้องกับการคลายตัวของหลอดเลือดโดย testosterone ผ่านทาง endothelium, nitric oxide, K⁺ channels, Ca²⁺ channels และ androgen receptors

คำสำคัญ: การคลายตัวของหลอดเลือดแดง, testosterone

ABSTRACT

In men, the incidence of coronary artery diseases is much greater than in women of a similar age. This is reported to result from the deleterious effects of the male sex hormone, testosterone. In contrast, recent studies have shown that testosterone has beneficial effects on cardiovascular functions including anti-atherogenic effect and anti-ischemic effect. Interestingly, testosterone causes acute vasorelaxation in both human and several animal species. However, the cellular mechanisms of testosterone-induced vasorelaxation are still unclear. The purpose of this article is to summarize the involvement of the endothelium, nitric oxide, K⁺ channels, Ca²⁺ channels and androgen receptors in the relaxant responses to testosterone.

Keywords : testosterone, vasorelaxant

บทนำ

ฮอร์โมนเพศชาย (androgens) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง testosterone มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญของอวัยวะสืบพันธุ์เพศชาย และลักษณะทางเพศทุติยภูมิ (secondary sex characteristics)^{1,2} นอกจากนี้ testosterone ยังมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด โดยมีรายงานว่า testosterone มีผลเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^{3,5} ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้แสดงให้เห็นว่า testosterone ช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดย testosterone มีฤทธิ์เป็น anti-ischemic agent^{4,5} และ anti-atherogenic agent^{6,8} นอกจากนี้ testosterone ยังเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว (vasorelaxant หรือ vasodilator)^{9,13} อย่างไรก็ตาม กลไกที่ testosterone ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่กลไกส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องจะได้กล่าวถึงต่อไป

การสร้าง testosterone

testosterone ในเพศชายส่วนใหญ่สร้างขึ้นที่ interstitial cells หรือ Leydig cells ของอัณฑะ นอกจากนี้ testosterone ยังสร้างได้ที่ต่อมหมวกไต สารตั้งต้นของการสร้าง testosterone คือ cholesterol ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น dehydroepiandrosterone และ androstenedione จนกระทั่งได้ testosterone ประมาณ 4% ของ testosterone ในกระแสเลือดจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ 5 α -reductase เป็น dihydrotestosterone ซึ่งเป็น active form ของ testosterone ในเนื้อเยื่อหลายชนิดได้แก่ ถุงน้ำห่อเลี้ยงอสุจิ (seminal vesicles) ต่อมลูกหมาก (prostate gland) และอวัยวะเพศภายนอก (external genitalia) เป็นต้น และอีกประมาณ 1-5% ของ testosterone ในกระแสเลือดจะเปลี่ยนเป็น 17 β -oestradiol โดยเอนไซม์ aromatase^{2,14}

Testosterone ที่หลังจาก Leydig cells เข้าสู่กระแสเลือดจะถูกขนส่งไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยจับกับโปรตีนในพลาสมา ประมาณ 2% ของ testosterone ในกระแสเลือดจะไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา คืออยู่ในรูปอิสระ (free form) ซึ่งเป็น active form^{14,15} ความเข้มข้นของ testosterone ในพลาสมา

มีค่าประมาณ 10 nM ในหนูเพศผู้และ 0.1 nM ในหนูเพศเมีย¹⁶ และ มีค่าประมาณ 11-44 nM ในมนุษย์⁵

ผลของ testosterone ต่อหัวใจและหลอดเลือด

อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดพบมากในเพศชาย เมื่อเทียบกับเพศหญิงที่มีอายุเท่ากัน โดยมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากฮอร์โมนเพศชายที่สำคัญคือ testosterone จากการศึกษที่ผ่านมาโดย Mochizuki และ Richer¹⁷ พบว่านักเพาะกาย (bodybuilder) ที่ได้รับ anabolic androgenic steroids (AAS) เป็นเวลานานจะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดที่สมองขาดเลือด (cerebral ischemia) และเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากนี้ testosterone ยังทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด โดยมีผลลดระดับของ high-density lipoprotein (HDL) ในพลาสมา^{18,20} และเพิ่มระดับของ low-density lipoprotein (LDL) ในพลาสมา²¹ ตัวอย่างเช่น นักเพาะกายและนักยกน้ำหนักที่ได้รับ AAS จะมีระดับของ HDL ในพลาสมาลดลง^{18,20} และการรักษาผู้ป่วยหญิงที่เป็น polycystic ovary ด้วย androgens จะทำให้ระดับของ HDL ในพลาสมาลดลง แต่ระดับของ LDL ในพลาสมาเพิ่มขึ้น²¹ จากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่า testosterone เกี่ยวข้องกับการเกิด atherosclerosis โดย testosterone มีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของ atheroma lesions และกระตุ้นการสร้าง thrombus เนื่องจาก testosterone ยับยั้งการสร้าง prostacyclin²²

ในทางตรงกันข้าม มีรายงานว่า testosterone ช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยผลจากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease) แสดงให้เห็นว่า testosterone มีฤทธิ์เป็น anti-ischemic agent^{4,5} ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระดับ testosterone ในพลาสมาต่ำกว่าคนปกติด้วย^{8,23} นอกจากนี้ testosterone ยังมีฤทธิ์เป็น anti-atherogenic agent ทั้งนี้เนื่องจากพบว่าระดับ testosterone ในร่างกายเปลี่ยนแปลงเป็นสัดส่วนกับสารที่กระตุ้นการสลายไฟบริน (fibrinolysis), tissue plasminogen activator และ HDL แต่เปลี่ยนแปลงเป็นสัดส่วนผกผันกับระดับของไตรกลีเซอไรด์ในพลาสมา สารที่ยับยั้งการสลายไฟบริน และสารที่ยับยั้งการทำงานของ

ของ plasminogen activator^{6,8}

ในปัจจุบันมีการศึกษาผลของ testosterone ต่อหลอดเลือดกันอย่างกว้างขวาง ทั้งนี้เนื่องจาก testosterone มีฤทธิ์ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดง (vasorelaxation, vasodilatation หรือ vasodilation) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Webb และคณะ 1999⁵ รายงานว่า testosterone มีฤทธิ์ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดง โคโรนารีในคนที่เป็โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารียั ดั้งนั้นผลของ testosterone นี้ อาจช่วยลดอุบัติการณ์ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ testosterone ยังทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงที่ตำแหน่งต่าง ๆ ในสัตว์หลายชนิด เช่น coronary arteries ของสุนัข²⁵ และหมู^{10,25}, aortic rings ของหนู^{9,13} และหมู²⁵ รวมถึง mesenteric arterial beds ของหนู¹²

กลไกของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า testosterone ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงต่างๆ ทั้งในคน^{4,5} และสัตว์หลายชนิด^{9-13,23-25} ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษา กันอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับผลของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว แต่กลไกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องยังไม่ทราบแน่ชัด อย่งไรก็ตามกลไกส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องอาจสรุปได้ดังต่อไปนี้

1. เยื่อหลอดเลือด (endothelium) และ ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide)

เซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cells) สามารถสร้างและหลั่งสารหลายชนิดที่มีผลต่อความตึงตัว (tone) ของหลอดเลือด ตัวอย่างเช่น ไนตริกออกไซด์ ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวอย่างรุนแรง (potent vasodilator) ที่เยื่อหลอดเลือดนั้น ไนตริกออกไซด์ได้มาจากการเปลี่ยน L-arginine เป็น L-citrulline โดยเอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) การทำงานของ NOS สามารถยับยั้งได้ด้วยตัวยับยั้ง NOS (NOS inhibitors) ได้แก่ N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) เป็นต้น ไนตริกออกไซด์ออกฤทธิ์ผ่านทาง cGMP-dependent pathway โดยไนตริกออกไซด์จะกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ทำให้ปริมาณของ cGMP เพิ่มขึ้น การทำงาน (activity) ของ

เอนไซม์ guanylyl cyclase สามารถยับยั้งโดย methylene blue ทำให้ผลต่าง ๆ ของไนตริกออกไซด์ถูกยับยั้ง²⁶

จากการศึกษาใน aortic rings ของหนูที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแต่กำเนิด (spontaneously hypertensive rats) พบว่าเมื่อลอกเซลล์เยื่อหลอดเลือดออกจากผนังหลอดเลือด (endothelial denudation) จะยับยั้งฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว แสดงให้เห็นว่าเยื่อหลอดเลือดเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของ testosterone ในหลอดเลือดเหล่านี้²⁵ นอกจากนี้ Chou และคณะ²⁴ ยังพบว่า L-NAME ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของ coronary arteries ของสุนัข ผลที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า testosterone มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวโดยกระตุ้นการสร้างไนตริกออกไซด์ที่เยื่อหลอดเลือด^{24,25,27} ในทางตรงกันข้าม มีรายงานว่ testosterone มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวโดยกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับเยื่อหลอดเลือด (endothelium-independent) หรือไนตริกออกไซด์^{10,25,27} ตัวอย่างเช่น Deenadayalu และคณะ¹⁰ ทำการทดลองใน coronary arteries ของหมู พบว่าการคลายตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก testosterone ยังคงเกิดขึ้นหลังจากลอกเซลล์เยื่อหลอดเลือดออกจากผนังหลอดเลือด และจากการศึกษาของ Yue และคณะ²⁵ ใน coronary arteries และ aortic rings ของหมู แสดงให้เห็นว่า การลอกเซลล์เยื่อหลอดเลือดออกจากผนังหลอดเลือด ไม่มีผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดจาก testosterone นอกจากนี้ฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดเหล่านี้คลายตัวยังไม่ถูกยับยั้งโดย L-NAME หรือ methylene blue ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ guanylyl cyclase²⁵ ผลการทดลองเหล่านี้ได้รับ การสนับสนุนจากการศึกษาในเซลล์เยื่อหลอดเลือดที่เพาะเลี้ยง (cultured endothelial cells) ซึ่งแสดงว่า testosterone ไม่มีผลต่อการทำงานของ eNOS²⁸ หรือการสร้างไนตริกออกไซด์ที่เยื่อหลอดเลือด²⁹

2. Potassium (K⁺) channels

K⁺ channels ที่หลอดเลือดแบ่งออกเป็น 4 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่ (1) calcium-activated K⁺ (K_{Ca}) channels

ประกอบด้วย small conductance K^+ (SK_{Ca}) channels, intermediate conductance K^+ (IK_{Ca}) channels และ large conductance K^+ (BK_{Ca}) channels K_{Ca} channels สามารถถูกกระตุ้นโดยการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ ($[Ca^{2+}]_i$) หรือ depolarization (2) adenosine triphosphate-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels ถูกกระตุ้นโดยสารที่ทำให้ K^+ channels เปิด (K^+ channel opener) และถูกยับยั้งโดย sulphonylurea derivatives เช่น glibenclamide (3) voltage-dependent (delayed rectifier) K^+ (K_V) channels ถูกกระตุ้นโดย depolarization และถูกยับยั้งโดย 4-aminopyridine และ (4) inwardly rectifying K^+ (K_{IR}) channels ถูกกระตุ้นโดย hyperpolarization และถูกยับยั้งโดย barium chloride³⁰

ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดพบว่าปัจจัยใด ๆ ก็ตามที่กระตุ้น K^+ channels จะทำให้ K^+ channels เปิด และเพิ่มปริมาณ K^+ ภายในเซลล์เคลื่อนออกสู่ภายนอกเซลล์ (K^+ efflux) ผ่านทาง K^+ channels เหล่านี้ นำไปสู่การเกิด hyperpolarization และยับยั้งการเปิดของ voltage-gated Ca^{2+} channels ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวในทางตรงกันข้ามเมื่อความเข้มข้นของ K^+ ภายนอกเซลล์เพิ่มขึ้นจะทำให้หลอดเลือดหดตัว เนื่องจากระดับของ K^+ ภายนอกเซลล์ที่เพิ่มขึ้นมีผลลดความแตกต่างของ K^+ ระหว่างภายนอกเซลล์กับภายในเซลล์ ทำให้ K^+ ในเซลล์ผ่านออกนอกเซลล์ลดลง และเกิด membrane depolarization ซึ่งจะกระตุ้น voltage-operated Ca^{2+} channels ทำให้เพิ่มปริมาณ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ (extracellular Ca^{2+} influx) จนกระทั่ง ($[Ca^{2+}]_i$) เพิ่มขึ้น และเกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด³¹

มีรายงานว่า การคลายตัวของหลอดเลือดจากฤทธิ์ของ testosterone เกี่ยวข้องกับ K^+ channels ซึ่งพบได้ในหลอดเลือดหลายชนิด ได้แก่ aortic rings ของหนู^{11,27}, coronary arteries ของหนู¹⁰, สุนัข²⁴ และกระต่าย²⁵ ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มความเข้มข้นของ K^+ ภายนอกเซลล์ โปแตสเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 80 mM สามารถยับยั้งการคลายตัวของหลอดเลือดจากฤทธิ์ของ testosterone ใน aortic rings ของหนู¹¹ และ coronary arteries ของหนู¹⁰ นอกจากนี้การคลายตัว

ของหลอดเลือดจาก testosterone ยังถูกยับยั้งโดยโปแตสเซียมคลอไรด์ที่มีความเข้มข้น 30mM และ 60mM ซึ่งพบใน coronary arteries ของกระต่าย²⁵ และ mesenteric arterial beds ของหนู¹² จากผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า testosterone ทำให้หลอดเลือดคลายตัว โดยเพิ่มปริมาณ K^+ ภายในเซลล์ เคลื่อนออกสู่ภายนอกเซลล์ ผ่านทาง K^+ channels^{10,11,12,25} อย่างไรก็ตามตามชนิดของ K^+ channels ที่เกี่ยวข้องยังไม่ทราบแน่ชัด

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การกระตุ้น K_{Ca} channels เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว^{10,27} ตัวอย่างเช่น Honda และคณะ²⁷ แสดงให้เห็นว่า tetraethylammonium (TEA) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งของ K_{Ca} channels สามารถยับยั้งการคลายตัวของหลอดเลือดโดย testosterone ใน aortic rings ของหนูที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแต่กำเนิด ผลการทดลองนี้เหมือนกับผลการศึกษาของ Deenadayalu และคณะ¹⁰ ใน coronary arteries ของหนู ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการคลายตัวของหลอดเลือดจากผลของ testosterone ถูกยับยั้งโดย TEA และ iberitoxin (ตัวยับยั้งของ BK_{Ca} channels) ผลการทดลองเหล่านี้ได้รับการสนับสนุนจาก patch-clamp studies ที่พบว่า testosterone สามารถกระตุ้นการเปิดของ BK_{Ca} channels ใน coronary myocytes ของหนู¹⁰ นอกจากนี้ testosterone ยังเพิ่มปริมาณของ cGMP ซึ่งสามารถกระตุ้นการเปิดของ BK_{Ca} channels ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้ ดังนั้นการกระตุ้น BK_{Ca} channels โดย testosterone อาจเกี่ยวข้องกับ cGMP ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด¹⁰ ในทางตรงกันข้าม Ding และ Stallone¹¹ รายงานว่า TEA หรือ apamin ซึ่งเป็นตัวยับยั้งของ SK_{Ca} channels ไม่มีผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดโดย testosterone ใน aortic rings ของหนู

บทบาทของ K_{ATP} channels ในการตอบสนองของหลอดเลือดแดงต่อ testosterone ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาเมื่อไม่นานนี้โดย Ding และ Stallone¹¹ ใน aortic rings ของหนู พบว่า testosterone ทำให้หลอดเลือดเหล่านี้คลายตัวโดยกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น K_{ATP} channels เนื่องจาก glibenclamide ซึ่งเป็นตัวยับยั้งของ K_{ATP} channels

ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ testosterone ผลการทดลองที่เหมือนกันนี้ยังพบได้ในการศึกษาที่ใช้ coronary arteries ของสุนัขและกระต่าย²⁴, mesenteric arterial beds ของหนู¹² และ aortic rings ของกระต่าย²⁵ ในทางตรงกันข้ามจากการศึกษาที่ใช้ coronary arteries ของสุนัข²⁴ และ aortic rings ของหนูที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแต่กำเนิด²⁷ พบว่า glibenclamide สามารถยับยั้งการคลายตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก testosterone

มีการศึกษาไม่มากนักเกี่ยวกับบทบาทของ K_V channels และ K_{TR} channels ต่อการคลายตัวของหลอดเลือดแดงจากฤทธิ์ของ testosterone อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า 4-aminopyridine (ตัวยับยั้งของ K_V channels) สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของ aortic rings ของหนู^{11,27} แต่ผลของ 4-aminopyridine ไม่พบใน mesenteric arterial beds ของหนู¹² นอกจากนี้ barium chloride ซึ่งเป็นตัวยับยั้งของ K_{TR} channels ยังไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของ mesenteric arterial beds ของหนู ในทางตรงกันข้าม จากการศึกษาของ Yue และคณะ²⁵ ใน coronary arteries และ aortic rings จากกระต่าย พบว่าผลของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดเหล่านี้คลายตัวถูกยับยั้งโดย barium chloride

3. Calcium (Ca^{2+}) channels

การเปลี่ยนแปลงปริมาณ Ca^{2+} ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด มีบทบาทสำคัญต่อความตึงตัว (tone) ของหลอดเลือด นั่นคือเมื่อ $[Ca^{2+}]_i$ เพิ่มขึ้นจะทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว โดยเพิ่มอัตราการเกิด cross-bridge cycling มีสารหลายชนิดสามารถเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ ทำให้ $[Ca^{2+}]_i$ เพิ่มขึ้น และเกิดการหดตัวของหลอดเลือดด้วยกลไกที่แตกต่างกัน เช่น การเพิ่มความเข้มข้นของ K^+ ภายนอกเซลล์จะทำให้ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยผ่านทาง voltage-gated Ca^{2+} channels ซึ่งส่วนใหญ่เป็น L-type นอกจากนี้ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ยังเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ทาง receptor-operated Ca^{2+} channels โดยสาร บางชนิดเช่น prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)

ซึ่งจะจับกับ prostanoid receptors³²

จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า testosterone มีฤทธิ์เป็น Ca^{2+} antagonist³³⁻³⁷ ตัวอย่างเช่น testosterone ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวโดยยับยั้ง Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งพบได้ในหลอดเลือดหลายชนิด เช่น coronary artery strips ของหนู³³, aortic strips ของหนู³⁴, coronary arterial smooth muscle cells ของหนู³⁵, coronary arteries ของหนู³⁶, และ pulmonary arteries ของหนู³⁷ Crews และ Khalil³³ พบว่า testosterone ทำให้เกิดการคลายตัวของ coronary arterial strips ของหนูที่ถูกทำให้หดตัวด้วยโปแตสเซียมคลอไรด์และ $PGF_{2\alpha}$ และยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ที่เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์จากการกระตุ้นโดยโปแตสเซียมคลอไรด์และ $PGF_{2\alpha}$ แต่ไม่มีผลต่อการหดตัวของ coronary arterial strips ของหนูและการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ที่เคลื่อนเข้าสู่เซลล์จากการกระตุ้นโดย caffeine³³ ผลที่เหมือนกันนี้ยังพบได้ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ coronary arteries ของหนู โดย Murphy และ Khalil³⁵ จากผลการศึกษาใน coronary artery strips ของหนู³³ และ coronary myocytes ของหนู³⁵ แสดงให้เห็นว่า testosterone ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดโดยยับยั้ง Ca^{2+} ที่เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ แต่ไม่มีผลต่อการปล่อย Ca^{2+} จากแหล่งเก็บภายในเซลล์ (intracellular stores)^{33,35} ทั้งนี้เนื่องจาก $PGF_{2\alpha}$ และการเกิด membrane depolarization จากการเพิ่มความเข้มข้นของโปแตสเซียมคลอไรด์ภายนอกเซลล์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดโดยเพิ่มปริมาณของ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์³² ในขณะที่ caffeine มีฤทธิ์กระตุ้นการปล่อย Ca^{2+} จากภายในเซลล์³⁸ นอกจากนี้ จากการศึกษาใน coronary arterial strips และ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ coronary arteries ของหนู^{33,35} รวมถึง aortic strips ของหนู³⁴ ยังแสดงให้เห็นว่า testosterone มีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ของ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ทาง voltage-gated Ca^{2+} channels และทาง receptor-operated Ca^{2+} channels³³⁻³⁵ อย่างไรก็ตามจากการศึกษา coronary arteries ของหนู โดย English และคณะ³⁶ และการศึกษา pulmonary arteries ของหนู โดย Jones และคณะ³⁷ แสดงให้เห็นว่า testosterone นอกจากจะยับยั้ง Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่

ภายใน เซลล์ทาง voltage-operated Ca^{2+} channels แล้ว ยังยับยั้งการหลั่ง Ca^{2+} จากแหล่งที่เก็บภายในเซลล์ ทั้งนี้ เนื่องจากผลการคลายตัวของหลอดเลือดโดย testosterone เกิดขึ้นมากกว่าที่ถูกทำให้หดตัวด้วย $PGF_{2\alpha}$ และ โปแตสเซียมคลอไรด์ เมื่อเทียบกับ phorbol dibutyrate ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยเพิ่มปริมาณของ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง L-type Ca^{2+} channels³⁹ และเพิ่มการหลั่ง Ca^{2+} จากแหล่งที่เก็บภายในเซลล์⁴⁰

ในทางตรงกันข้ามกับผลของ testosterone ที่เป็น Ca^{2+} antagonist นั้น Yue และคณะ³⁷ รายงานว่า testosterone ไม่มีผลต่อ calcium-concentration curves ใน coronary arteries ของกระต่ายที่ทำให้หลอดเลือดเกิด depolarization โดยโปแตสเซียมคลอไรด์ นั่นคือ testosterone ทำให้หลอดเลือดเหล่านี้คลายตัวโดยไม่มีผลต่อการเคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ของ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์

4. Androgen receptors

Androgen receptors จัดเป็นกลุ่มของ nuclear receptor superfamily ซึ่งเป็น ligand-activated transcription factors โดย receptors จะอยู่ในนิวเคลียสหรือไซโตพลาสซึม^{14,41} ฤทธิ์ของ testosterone ที่เกิดจากการจับกับ intracellular receptors หรือที่เรียกว่า classical genomic effect นั้นจะใช้เวลานานประมาณ 1-2 ชั่วโมงและถูกยับยั้งโดยตัวยับยั้งของ androgen receptors, gene transcription และ translation ในทางตรงกันข้าม ฤทธิ์ของ testosterone ที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (acute effects) โดยใช้เวลาเพียงไม่กี่วินาทีหรือนาทีและไม่ถูกยับยั้งโดยตัวยับยั้งเหล่านี้ เรียกว่า non-genomic effect ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับ classical androgen receptors แต่เกิดจาก testosterone มีผลต่อ membrane proteins เช่น ion channels^{42,43}

ในระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่า androgen receptors สามารถพบได้ที่หัวใจและหลอดเลือดแดง ทั้งที่เซลล์เยื่อและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ⁴⁴⁻⁴⁶ ตัวอย่างเช่นจากการศึกษาในลิง baboons เพศผู้และเพศเมีย สามารถพบ androgen receptors ที่หัวใจในส่วนของเส้นใยกล้ามเนื้อของหัวใจห้องล่างและนิวเคลียสของหัวใจห้องบน

แต่ไม่พบที่ cardiac interstitial tissues นอกจากนี้ androgen receptors ยังพบในเนื้อเยื่อของหลอดเลือดทั้งเซลล์เยื่อและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ⁴⁴ จากรายงานการศึกษาในหลอดเลือดแดงของคนพบว่า เซลล์เยื่อและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมี androgen receptors นอกจากนี้ androgen receptors ยังพบที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle cells) ของคน^{45,46} จากผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า androgens อาจมีอิทธิพลต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด⁴⁴⁻⁴⁶

มีรายงานว่า testosterone มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวอย่างเฉียบพลันโดยกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับ androgen receptors^{25,37} จากการศึกษาที่ผ่านมาใน mesenteric arterial beds และ aortae ของหนู^{11,12} coronary arteries และ aortae ของกระต่าย²⁵ รวมถึง pulmonary arteries ของหนู³⁵ พบว่า การคลายตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน จากฤทธิ์ของ testosterone ไม่ถูกยับยั้งโดย flutamide ซึ่งเป็น androgen receptor antagonist ในทางตรงกันข้าม Murphy และ Khalil³⁵ ทำการศึกษาในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ coronary arteries ของหนู พบว่า testosterone สามารถยับยั้ง การหดตัวของหลอดเลือดเหล่านี้ที่เกิดจาก $PGF_{2\alpha}$ และ โปแตสเซียมคลอไรด์ ซึ่งผลของ testosterone นี้ถูกยับยั้งโดย flutamide แสดงให้เห็นว่า testosterone ทำให้เกิดหลอดเลือดแดงคลายตัวโดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับ androgen receptors³⁵

สรุป

testosterone มีฤทธิ์ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดงหลายชนิดทั้งในคนและสัตว์ต่างๆ โดยกลไกส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องมีความเหมือนกัน และแตกต่างกันในการศึกษาของนักวิจัยแต่ละกลุ่ม ความแตกต่างเหล่านี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของชนิด และขนาดของหลอดเลือดแดงที่ใช้ศึกษา ชนิดของสัตว์ทดลอง ความเข้มข้นและชนิดของ testosterone ขึ้นตอนและวิธีการทดลอง หรือเครื่องมือที่ใช้วัดค่า เป็นต้น ตัวอย่างเช่นจากการศึกษาใน aortic rings ของหนูแสดงให้เห็นว่า testosterone ที่ความเข้มข้นสูง และความเข้มข้นต่ำทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวโดยกลไกที่ต่างกัน¹³ จากที่กล่าวมาอาจสรุปได้ว่า กลไกของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว

เกี่ยวข้องกับเยื่อหุ้มหลอดเลือด โดยกระตุ้นการสร้างไนตริกออกไซด์ที่เยื่อหุ้มหลอดเลือด และ/หรือไม่เกี่ยวข้องกับเยื่อหุ้มหลอดเลือด นั่นคือ เป็นผลจาก testosterone ออกฤทธิ์โดยตรงที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด testosterone ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวโดย (1) การกระตุ้น K^+ channels การเปิดของ K^+ channels จะเพิ่มปริมาณ K^+ ออกนอกเซลล์ และทำให้เซลล์เกิด hyperpolarization อย่างไรก็ตามชนิดของ K^+ channels ที่เกี่ยวข้องยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า testosterone สามารถกระตุ้นการเปิดของ K_{Ca} channels, K_{ATP} channels, K_V channels และ K_{TR} channels ถึงแม้ว่าผลการศึกษาในหลอดเลือดบางชนิดให้ผลตรงกันข้ามและ (2) การลดปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์โดยยับยั้ง Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ และ/หรือยับยั้งการหลั่ง Ca^{2+} จากแหล่งที่เก็บภายในเซลล์ นอกจากนี้การคลายตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดจาก testosterone ไม่มีกลไกผ่าน classical androgen receptors ทั้งนี้เนื่องจากเป็นผลชนิดเฉียบพลัน ซึ่งใช้เวลาเพียงไม่กี่วินาทีหรือนาทีเท่านั้น หรืออาจกล่าวได้ว่าเป็น non-genomic effects ของ testosterone อย่างไรก็ตาม การศึกษาในหลอดเลือดบางชนิดพบว่า ฤทธิ์ของ testosterone ที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัวถูกยับยั้งโดย androgen receptor antagonists ทั้งนี้อาจเกิดจาก testosterone ออกฤทธิ์โดยจับกับ receptors ที่ plasma membrane ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงว่ามี androgen receptors ที่ plasma membrane ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด แต่มีรายงานว่ามี surface androgen receptors พบที่ osteoblasts⁴⁷, T cells⁴⁸ และ macrophages⁴⁹

จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับฤทธิ์ของ testosterone ต่อการคลายตัวของหลอดเลือดอย่างเฉียบพลันโดยใช้ isolated blood vessels นั้นพบว่าส่วนใหญ่จะใช้ testosterone ที่มีความเข้มข้นสูงมากกว่าระดับของ testosterone ในกระแสเลือด (physiological concentrations)^{10-13,24,25,27,37} อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า physiological concentrations ของ testosterone สามารถทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวได้¹² ดังนั้นระดับของ testosterone ในร่างกายอาจมีบทบาทสำคัญในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือดในภาวะปกติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.ภัคตร์เพ็ญ ทิพยมนตรี และ ผศ.ภานารี พานเพียรศิลป์ ที่ได้กรุณาแก้ไขต้นฉบับให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. McLachlan RI, Wreford NG, Robertson DM, et al. Hormonal control of spermatogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 95-101.
2. Birkhuser MH. Chemistry, physiology, and pharmacology of sex steroids. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: S1-S13.
3. Stenpfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
4. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-70.
5. Webb C, McNeill J, Hayward CS, et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100: 1690-96.
6. Khaw KT and Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 489-94.
7. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, et al. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 412-20.
8. English KM, Steeds R, Jones TH, et al. Testosterone and coronary heart disease: is there a link? *Q J Med* 1997; 90: 787-91.
9. Costarella CE, Stallone JN, Rutecki GW, et al. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 34-9.
10. Deenayalu VP, White RE, Stallone JN, et al. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol* 2001; 281: H1720-27.
11. Ding AQ and Stallone JN. Testosterone-induced relaxation of rat aorta is androgen structure specific and involves K^+ channel activation. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2742-50.
12. Tep-areenan P, Kendall DA and Randall MD. Testosterone-induced vasorelaxation in the rat mesenteric arterial bed is mediated predominantly via potassium channels. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 735-40.
13. Tep-areenan P, Kendall DA and Randall MD. Mechanisms of vasorelaxation to testosterone in the rat aorta. *Eur J Pharmacol* 2003; 465: 125-32.
14. Hipakka RA and Liao S. Molecular mechanisms of androgen actions. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 317-24.

15. Siiteri PK, Murai JT, Hammond GL, et al. The serum transport of steroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38: 457-510.
16. Shaw L, Taggart MJ and Austin C. Mechanisms of 17 β -estradiol induced vasodilatation in isolated pressurized rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 555-65.
17. Mochizuki RM and Richer KJ. Cardiomyopathy and cerebrovascular accident associated with anabolic-androgenic steroid use. *Phys Sports Med* 1998; 16: 109-14.
18. Webb OL, Laskarzewski PM and Clueck CJ. Severe depression of high density lipoprotein cholesterol levels in weight-lifters and bodybuilders by self-administered exogenous testosterone and anabolic androgenic steroids. *Metabolism* 1984; 11: 971-5.
19. McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, et al. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1331-5.
20. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, et al. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 224-30.
21. Wild RA and Bartholemew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 423-27.
22. Nakao J, Chang WC, Murota S, et al. Testosterone inhibits prostacyclin production by rat aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1981; 39: 203-9.
23. English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21: 890-4.
24. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, et al. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation* 1996; 94: 2614-9.
25. Yue P, Chatterjee K, Beale C, et al. Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta. *Circulation* 1995; 91: 1154-60.
26. Gewaltig MT and Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 250-60.
27. Honda H, Unemoto T and Kogo H. Different mechanisms for testosterone-induced relaxation of aorta between normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 1232-6.
28. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 25: 847-55.
29. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, et al. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Letters* 1995; 360: 291-3.
30. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 23-38.
31. Nelson MT and Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: C799-822.
32. Crews JK and Khalil RA. Antagonistic effects of 17 β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca²⁺ entry mechanisms of coronary vasoconstriction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1034-40.
33. Jackson WF. Iron channels and vascular tone. *Hypertension* 2000; 35: 173-8.
34. Crews JK and Khalil RA. Gender-specific inhibition of Ca²⁺ entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones. *Clin Exp. Pharmacol Physiol* 1999; 26: 707-15.
35. Murphy and Khalil. Decreased [Ca²⁺]_i during inhibition of coronary smooth muscle contraction by 17 β -estradiol, progesterone, and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 44-52.
36. English KM, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. *J Endocrinol Investig* 2000; 25: 455-8.
37. Jones RD, English KM, Pugh PJ, et al. Pulmonary vasodilatory action of testosterone: Evidence of a calcium antagonistic action. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 814-23.
38. Jeijeten PA and Van Breman C. The effects of caffeine on the noradrenaline-sensitive calcium store in rabbit aorta. *J Physiol* 1984; 357: 327-39.
39. Mori T, Yanagisawa T, Taira N. Phorbol 12,13-dibutyrate increases vascular tone but has a dual action on intracellular calcium levels in porcine coronary arteries. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol* 1990; 341, 251-5.
40. Cipolla MJ. Elevated glucose potentiates contraction of isolated rat resistance arteries and augments protein kinase C-induced intracellular calcium release. *Metab Clin Exper* 1999; 48: 1015-22.
41. Evan RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1998; 240: 889-95.
42. O'malley BW and Tsai M-J. Molecular pathways of steroid receptor action. *Biol Repro* 1992; 46: 163-9.
43. Falkenstein E, Tillmann H-C, Christ M, et al. Multiple actions of steroid hormones-A focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513-55.
44. McGill HC and Sheriden PJ. Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of the baboon. *Circ Res* 1981; 48: 238-44.
45. Bergh A and Damber R. Immunohistochemical demonstration of androgen receptors on testicular blood vessels. *Int J Androl* 1992; 15: 425-34.
46. Marsh JD, Lehmann MN, Ritchie RH, et al. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 1998; 98: 256-61.
47. Lieberherr M and Grosse B. Androgens increase intracellular calcium concentrations and inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 7217-23.
48. Benten WPM, Becker A, Schmitt-Wrede H-P, et al. Development regulation of intracellular and surface androgen receptors in T cells. *Steroids* 2002; 67: 925-31.
49. Benten WPM, Lieberherr M, Stamm O, et al. Testosterone signaling through internalizable surface receptors in androgen receptor-free macrophages. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 3113-23.