

心臟疾病致死率的兩性差異—— 對發展新藥的啟示

蔡美玲

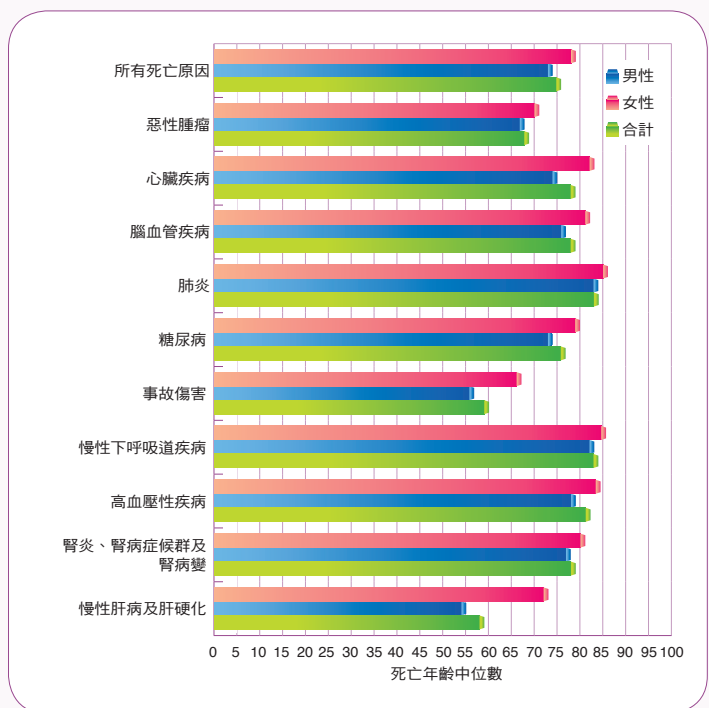
兩性差異對我們的生活與研究帶來無限的啟示，
兩性心臟疾病致死率差異的研究讓我們看到了雌激素可能有保護受損心臟的作用。

內政部 2016 年公布國人的零歲平均餘命（俗稱平均壽命）已達 80.2 歲，其中男性是 77.01 歲、女性則是 83.62 歲。值得一提的是，女性零歲平均餘命增加幅度較男性高，使兩性的差距由十年前的 5.4 歲擴大至現今的 6.6 歲。雖說世界上主要國家的兩性平均餘命也都不同，但也都呈現女性較男性長壽，不過其差距只在 4 ~ 7 歲之間。

據研究，影響國人壽命的十大死因以慢性疾病為主，依序是惡性腫瘤、心臟疾病、腦血管疾病、肺炎、糖尿病、事故傷害、慢性下呼吸道疾病、高血壓性疾病、腎炎、腎病症候群及腎病變、慢性肝病及肝硬化。若以所有疾病的死亡年齡中位數 76 歲作基礎，比較兩性死亡年齡中位數，其差距應是 5 歲。

又在死亡原因的研究中，兩性差距最大的前三名依序是：慢性肝病及肝硬化、事故傷害、心臟疾病。其中心臟疾病致死的兩性死亡年齡中位數的差距雖高達 8 歲，但仍遠低於慢性肝病及肝硬化與事故傷害致死的兩性差距。很顯然地，若能改善兩性死亡年齡的差距，應可有效提高國人的平均壽命。

兩性死亡年齡差距可歸因於生理性別（sex）與社會性別（gender）的因素。比較各年齡層的心臟疾病死亡率發現，兩性死亡率與特定年齡層有關。為易於比較，若以兩性死亡率的



比較國人十大死因的兩性死亡年齡差距

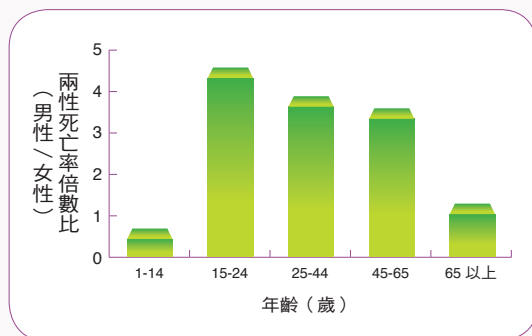
男女倍數比來呈現，可以發現 1 ~ 14 歲間的兩性比是 0.7，15 ~ 24 歲間是 4.6，25 ~ 44 歲間是 3.9，45 ~ 64 歲間是 3.6，65 歲以上的兩性比則遽降為 1.3。

換言之，男性於 15 ~ 65 歲之間因心臟疾病死亡的比率是同年齡層女性的 3 倍。於 65 歲後，女性可能因心臟疾病死亡的比率快速增加，導致男女倍數比迅速下降至 1.3。雖然研究人員可以用社會期待的男女不同造成 15 ~ 65 歲之間心臟疾病死亡率的差異來說明，但並無法解釋為何於 65 歲後，女性因心臟疾病死亡的比率會快速增加。惟若以生理性別來說明心臟疾病致死的兩性差異，或可一窺堂奧。

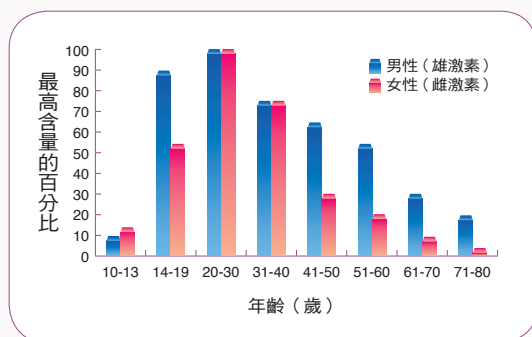
青春期是兩性發育的必經之路，男孩在小六與國一時就會進入青春期，女孩則在 10 ~ 14 歲之間。生理性別主要差別在青春期後，兩性體內會分泌不同的性激素（或稱性荷爾蒙）。男性體內有高量的雄激素（以睪固酮為主），女性體內有高量的雌激素（以雌二醇為主）。但於 50 歲以後，兩性體內分泌的性激素會以不同的速度減少。

於小六至國一期間的男性，其睪丸會分泌少量的雄激素，至中學時快速分泌，並於 21 ~ 30 歲期間達最高峰。爾後，隨著年齡增長而下降。於 60 歲以後下降速度變快，至 70 歲後體內雄激素只有最高峰的 20%。就女性方面，於小六至國一期間，卵巢內的濾泡細胞會開始分泌少量的雌激素，然後增加至足以引發子宮內膜增厚，進而因子宮內膜剝離產生出血的現象就是月經開始，稱為初經。

台灣女性初經年齡約為 12 歲。於 21 ~ 30 歲期間達雌激素含量的最高峰。爾後，隨著年齡增長而下降。於 40 歲後下降速度變快，至 60 歲後，體內雌激素只有最高峰



各年齡層的心臟疾病死亡率的兩性死亡率倍數比



男性與女性的血中性激素含量隨著年齡改變

的 5%。於四、五十歲間，當雌激素含量是最高峰的 20 ~ 30% 時，月經開始不規律，進而停止（稱為停經），台灣女性停經年齡大多介於 45 歲至 55 歲。

研究人員比較了前述兩項統計資料，發現男性於 1 ~ 65 歲之間，兩性心臟疾病死亡率倍數比竟與雄激素含量百分比成高度正相關。也就是當男性 15 ~ 65 歲之間，其雄激素含量百分比正高的期間也是心臟病致死率最高的時候。至於女性於 31 ~ 65 歲之間，兩性心臟疾病死亡率倍數比與雌激素含量百分比也呈現正相關。換言之，女性於 31 ~ 65 歲之間，因雌激素持續下降，兩性心臟疾病死亡率倍數也隨之下降，表示死於心臟疾病的女性增加了。

據此，研究人員大膽推測，心臟疾病致死率的兩性差異或許與生理性激素分泌有關。即，若雄激素含量偏高，或雌激素含量偏低，都可能提高心臟疾病致死比率。

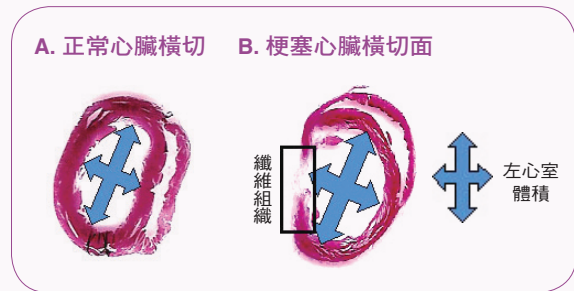
此外，流行病學研究報告也發現，若以雌激素替代治療，會使停經後婦女的心臟衰竭發生率降低。當停經婦女服用含雌激素的藥物後，心臟衰竭的預後比男性更好。這項相關性數據支持了女性服用雌激素可能減緩心臟疾病致死。惟若雌激素可減緩心臟疾病死亡率，是否可利用雌激素減緩男性受制於致死性心臟疾病的狀況？但是，傳統上性激素都用於性器官。學者普遍認為，若把雌激素用於男性，會使男性女性化。因此，雌激素用於男性心臟疾病的治療應是不可能的事。

1996年莫斯曼（Mosselman）等人發現了新的雌激素受體（estrogen receptor, ER），之後隨著新的雌激素受體陸續發現，為致死性心臟疾病的治療帶來一個新的機會！

活化雌激素受體對心血管功能的影響

理論上，雌激素需與雌激素受體結合，受活化的雌激素受體才得以發揮其功能。人體內有兩種亞型的雌激素受體：雌激素受體 α 和 β （ER α 和ER β ）。根據組織分布的特異性分析，ER α 主要分布於性器官，並在子宮、卵巢、肝、腎中表達，有利於血管擴張、降低血壓。而ER β 主要在卵巢、前列腺、肺、胃腸道、膀胱和心臟中表達，分布於非性器官，可減緩心臟的損傷。

雌激素可透過ER α 加速第二性徵發育，並促使血管擴張。但是ER β 完全不影響第二性徵發育，僅會影響卵巢的排卵數目。



正常與心肌梗塞後的大鼠心臟組織切片比較

唯獨於疾病的條件下，遭剔除ER β 的小鼠會提高心肌梗塞引發心臟衰竭的死亡率。

雖然雌激素透過ER α 和ER β 對心臟血管都有正向作用，但是ER α 主要分布於性器官，而ER β 主要分布於非性器官。為減低對性器官的影響，須著重於ER β 對心臟病致死的研究。心臟損傷致死主要與急性心肌梗塞、心臟衰竭有關。當供應心臟養分的血管阻塞，引發局部心肌缺血，那就是損傷的開始。心肌缺血引發心肌細胞死亡，稱為心肌梗塞。部分區域因細胞死亡，導致心臟功能下降至無法挽回而死亡，稱為急性心肌梗塞致死。

若把心臟功能挽回至正常，生理上為補償心肌梗塞後細胞死亡衍生的心室功能下降，心臟會持續肥大以維持正常心臟功能。然而，部分死亡的心肌細胞也會引發發炎，導致心臟組織纖維化，但是當心臟纖維化的組織導致心臟結構改變，心臟舒張期體積變大。當心室收縮力無法隨體積增加而增加，僅把部分血液打入體循環內，部分血液會滯留於心臟內，造成鬱血性心臟衰竭，是另一個心臟致死的原因。

心肌梗塞就是心肌死亡的結果。細胞死亡主要有兩種不同型式：凋亡與壞死。凋亡是指細胞死亡卻沒有引發周圍組織

發炎；而壞死卻是細胞死亡時常伴隨組織發炎。

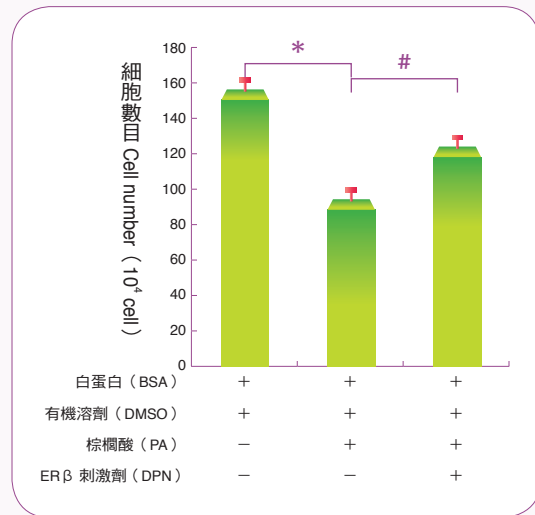
對於心肌梗塞的小鼠，雌激素通過激活抗凋亡的訊息傳遞分子（PI3K / AKT）阻止凋亡信號傳導，減緩了心臟衰竭。但於剔除 ERβ 後，心肌梗塞會產生細胞凋亡，而雌激素並無法提升抗凋亡相關的分子（PI3K / AKT）活性，阻止凋亡信號傳導，減緩心肌梗塞引發細胞死亡導致的心臟衰竭。既然 ERβ 剔除後雌激素不能有效地減緩細胞死亡，產生保護心臟細胞的作用，學者推測：活化 ERβ 可能有助於減緩受損心臟的細胞凋亡，而改善受損心臟的功能。

活化雌激素受體 β 對受損心臟的影響

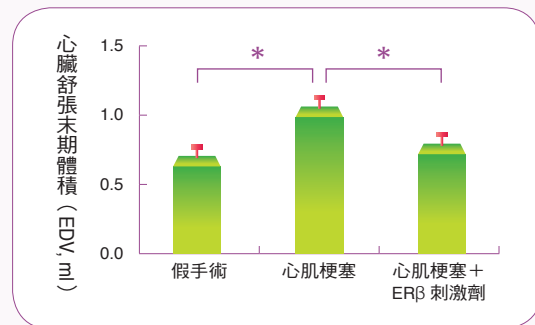
筆者的研究室進一步以 ERβ 刺激劑（diarylpropionitrile, DPN）做為治療藥物，觀察 ERβ 刺激劑是否可以減緩細胞死亡？結果顯示，棕櫚酸引發心肌細胞死亡，使細胞數目減少，但是 ERβ 刺激劑預處理減緩了棕櫚酸引發的細胞死亡數。

再以雄性心肌梗塞的大鼠檢視 ERβ 刺激劑（DPN）是否有改善受損心臟的功能？研究人員首先確定所用 DPN 的劑量不會影響性器官的情況下，把它打入心肌梗塞的雄性大鼠體內，再以超音波偵測大鼠心臟功能的變化，而心臟舒張末期體積（end diastolic volume, EDV）可當作心臟功能改變的指標。

心肌梗塞就是心肌死亡的結果。細胞死亡主要有兩種不同型式：凋亡與壞死。凋亡是指細胞死亡卻沒有引發周圍組織發炎；而壞死卻是細胞死亡時常伴隨組織發炎。



ERβ 刺激劑減緩棕櫚酸引發細胞數目的下降



ERβ 刺激劑改善心肌梗塞導致心臟舒張末期體積的增加

相對於假手術的控制組大鼠，牠們的心臟舒張末期體積維持於 0.7 ml。對於心肌梗塞的大鼠，因為心肌梗塞導致心肌收縮力不足，牠們的心臟舒張末期體積增加至 1.0 ml。經 DPN 處理後，心臟舒張末期體積

積減少至 0.8 ml，顯示心肌梗塞導致心臟舒張末期體積增加的情形已有改善。

細胞與心肌梗塞的雄性大鼠實驗證明了激活 ERβ 可防止 PA 誘導的細胞凋亡，也可以緩解心肌梗塞後導致的心臟體積變大的現象。這成果證實激活 ERβ 的藥物應是緩解心肌梗塞，降低心臟疾病致死的新策略。

發現具專一性的 ERβ 刺激劑

在過去的二十年中，雌激素的生物學作用因新的 ERβ 發現而步入新旅程。現在很多以化學合成的方法找尋 ERβ 刺激劑，此外，也可從植物中萃取，發展出新的契機。

有些植物中有微弱雌激素特性的非類固醇結構，稱為植物雌激素。其化學結構上有一個酚環，可與雌激素受體結合。植物雌激素主要含 3 大類：異黃酮素、木質素、豆香素。

異黃酮素在黃豆中的存量最高，生黃豆（1.54 毫克 / 克）和熟黃豆（1.32 毫克 / 克）含異黃酮素最多，豆腐（0.27 毫克 / 克）次之，豆漿（0.1 毫克 / 克）較少。木質素主要存在於高濃度的油籽中（如亞麻子）；豆香素則於棉豆中的含量最高，球芽甘藍次之。目前異黃酮素在市面上製成粉劑或丸劑，在健康食品店出售。英國人每天的食物都約含異黃酮素 1 毫克，美國人士約 11 毫克，但亞洲人因多食用大豆類製品，含量在 50 ~ 200 毫克間，與臨床試驗使用異黃酮素 50 ~ 100 毫克相當。

為能探討所有植物雌激素的主要成分活化 (ER) 程度，分開比較對 ERα 和 ERβ 的有效激活濃度。就 ERα 而言，最有效的化學物質是雌激素，所需濃度是 0.03 μM。最無效的化學物質是黃豆苷原，所需濃度 >

植物雌激素的主要成分與主要食物來源

類別	主要成分	食物來源
木酚素	腸內酯和腸二醇	亞麻籽、葵花籽、芝麻、菜籽、南瓜籽、全穀類食物、莓果類、大豆及蔬菜
類黃酮	黃豆苷原、金雀異黃酮、雌馬酚	豆漿、豆腐、味噌等黃豆類製品，扁豆（四季豆）、花生、甜薯、紅蘿蔔、蒜、綠豆、紅苜蓿類植物也有。
豆香素	香豆雌酚	棉豆、球芽甘藍、花椰菜、豌豆、菜豆、紫色苜蓿芽

300 μM。從最高至最低激活效力的化合物依序排列是：雌激素（0.03 μM）> 香豆雌酚（coumestrol, 0.2 μM）> 雌馬酚（equol, 3.5 μM）> 金雀異黃酮（genistein, 15 μM）> 黃豆苷原（daidzein, > 300 μM）。

就 ERβ 而言，最有效的化學物質是雌激素，所需濃度是 0.01 μM。最無效的化學物質是雌馬酚，所需濃度是 0.4 μM。從最高至最低激活效力的化合物依序排列是：雌激素（0.01 μM）> 香豆雌酚（0.025 μM）> 金雀異黃酮（0.03 μM）> 黃豆苷原（0.35 μM）> 雌馬酚（0.4 μM）。

尋找對 ERβ 具專一性的化學物質，首重於找出對活化 ERα 和 ERβ 有最大差異的激活濃度。根據現行成果，其差異倍數分別是雌激素（0.01 / 0.03 = 0.33）；香豆雌酚（0.025 / 0.2 = 0.125）；金雀異黃酮

($0.03 / 15 = 0.002$)；黃豆苷原 ($0.35 / > 300 = 0.0012$)；雌馬酚 ($0.4 / 3.5 = 0.11$)。其中以金雀異黃酮與黃豆苷原的有效激活濃度差異最大，因此二者成為最值得持續研發具專一性的 $ER\beta$ 刺激劑的最佳化學物質。

兩性差異對我們的生活與研究帶來無限的啟示，心臟疾病致死率的兩性差異研究讓我們看到了雌激素可能對受損心臟有保護作用。受益於雌激素受體 $ER\beta$ 的發現，經動物實驗的證明，讓世人看到活化的 $ER\beta$ 保護受損心臟的契機。

化學分析發現黃豆中金雀異黃酮與黃豆苷原對 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 激活的有效濃度差異最大，二者因而成為發展具專一性的 $ER\beta$ 刺激劑最值得研發的化學物質。現在已知每一克黃豆粉中含高達 200.6 至 968.1 微克的金雀異黃酮。日本每人每天攝入的金雀

異黃酮與黃豆苷原的總量分別是 1.5 ~ 4.1 和 6.3 ~ 8.3 毫克。日本人攝食金雀異黃酮與黃豆苷原是全世界最高，也是全世界最長壽的國家。因此，金雀異黃酮與黃豆苷原對減緩心臟病致死的研究應值得國人持續關切。

蔡美玲

成功大學醫學院生理學研究所

