·生命科学与新药探索·

非那雄胺对雄性肥胖大鼠心功能的改善作用及机制研究

石琳[1*]，王春梅[1]，祁雨[2]

（1. 北京大学第三医院秦皇岛医院心内一科，河北 秦皇岛 066000；2. 北京大学第三医院心内科，北京 100191）

[摘要] 目的 探究非那雄胺对雄性肥胖大鼠心功能的改善作用，并分析其作用机制。**方法** 2023年5月至2025年5月选取雄性SD大鼠为实验对象，将给予普通饲料喂养的大鼠设为正常对照组（normal control，NC），采用高脂饲料喂养构建肥胖模型的大鼠设为肥胖实验组（high-fat，HF）；HF组造模成功后再随机分为肥胖对照组（high-fat control，HC）与非那雄胺组。非那雄胺组予以5 mg·kg^{-1}·d^{-1}非那雄胺灌胃，NC组、HC组予等体积生理盐水灌胃，连续干预14 d。观测大鼠基本形态学指标，评估大鼠心功能，采用半定量逆转录聚合酶链式反应（reverse transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）法检测5α-还原酶2（5α-reductase 2，5α-R2）mRNA相对表达量，酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法检测二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）水平；蛋白质免疫印迹（western blot，WB）法检测心肌氧化应激指标水平，ELISA法检测线粒体功能指标水平。**结果** 干预后，非那雄胺组和HC组体重、Lee's肥胖指数、内脏脂肪组织质量均高于NC组（$P < 0.05$）；非那雄胺组体重高于HC组（$P < 0.05$）。干预后，非那雄胺组左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室短轴缩短率（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）、心脏质量、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）蛋白水平、线粒体谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）水平均高于HC组，左心室后壁收缩期厚度（left ventricular posterior wall systolic thickness，LVPWs）、低频/高频心率变异性比值（low-frequency/high-frequency，LF/HF）、前列腺组织5α-R2 mRNA表达量、血清DHT水平、4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal，4-HNE）蛋白水平、线粒体丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平均低于HC组（$P < 0.05$）。**结论** 非那雄胺可改善雄性肥胖大鼠心功能，其作用可能与抑制5α-R2表达、降低DHT水平、减轻心肌氧化应激及保护线粒体功能有关。

[关键词] 非那雄胺；肥胖症；心功能；5α-还原酶；氧化应激

[中图分类号] R972；R965；R54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0747-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202507160552

Improvement Effect of Finasteride on Cardiac Function in Male Obese Rats and Its Mechanism

SHI Lin[1], WANG Chunmei[1], QI Yu[2]

(1. Department of Cardiology No.1, Qinhuangdao Hospital of Peking University Third Hospital, Qinhuangdao 066000,China; 2. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital , Beijing 100191,China)

[Abstract] Objective To investigate the improvement effect of finasteride on cardiac function in male obese rats, and analyze its mechanism. **Methods** Male SD rats were selected as the study subjects from May 2023 to May 2025. Those fed with normal diet were assigned to the normal control group (NC group), and those fed with high-fat diet to establish obesity models were assigned to the high-fat experimental group (HF group). After successful modeling, rats in the HF group were randomly divided into the high-fat control group (HC group) and the finasteride group. Rats in the finasteride group received finasteride by gavage at 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}, while rats in the NC group and HC group were given equal volume normal saline by gavage. The intervention lasted for 14 consecutive days. Basic morphological indicators of rats were observed, and cardiac function was evaluated, and the relative mRNA expression of 5α-reductase 2 (5α-R2) was detected by semi quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR); the level of dihydrotestosterone (DHT) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the levels of myocardial oxidative stress indicators were detected by Western blot (WB), and the levels of mitochondrial function indicators were measured by ELISA. **Results** After intervention, body weight, Lee's obesity index and visceral adipose tissue mass in finasteride group and HC group were higher than those in NC group ($P < 0.05$); body weight in finasteride group was higher than that in HC group ($P < 0.05$). After intervention, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), heart mass, protein level of glutathione peroxidase 4 (GPX4) and mitochondrial glutathione peroxidase (GSH-Px) level in finasteride group were higher than those in HC group. While left ventricular posterior wall systolic thickness (LVPWs), low-frequency/high-frequency ratio (LF/HF), mRNA expression of 5α-R2 in prostate tissue, serum dihydrotestosterone (DHT) level, protein level of 4-hydroxynonenal (4-HNE) and mitochondrial malondialdehyde (MDA) level were lower than those in HC group ($P < 0.05$). **Conclusion** Finasteride can improve

接受日期： 2026-04-28

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82200298）；2026年度市级科学技术研究与发展计划自筹经费项目（No. 202601A183）

*通信作者：石琳，副主任医师 **研究方向：** 内科心血管病 **E-mail：** tfyufim878867@163.com

cardiac function in male obese rats, and its mechanism may be related to inhibiting 5α-R2 expression, reducing DHT levels, alleviating myocardial oxidative stress and protecting mitochondrial function.

[Key words] finasteride; obesity; cardiac function; 5α-reductase; oxidative stress

肥胖是男性人群发生心血管疾病的重要危险因素，肥胖个体多合并糖脂代谢异常、内分泌紊乱及氧化应激损伤，导致心血管事件风险显著增高[1]。雄激素代谢异常在肥胖相关心血管损伤中扮演关键角色，其中二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）被证实可能通过促进内脏脂肪沉积、胰岛素抵抗等，加剧代谢紊乱，与男性心血管疾病死亡率线性相关[2]。非那雄胺是一种特异性 5α-还原酶 2（5α-reductase 2，5α-R2）抑制剂，能有效抑制睾酮向 DHT 的转化，目前被广泛用于治疗良性前列腺增生症[3]。动物模型研究[4]进一步表明，DHT 可促进小鼠动脉硬化和心血管损伤，下调 DHT 水平，或能减轻心血管损伤，改善小鼠心功能。然而，目前非那雄胺在肥胖患者中的应用仍集中于缓解雄激素相关症状，其对肥胖状态下心功能损伤的直接保护作用及 5α-R2 的介导机制尚未充分阐明。基于此，本研究采用雄性肥胖大鼠模型，观察非那雄胺干预后大鼠的基本形态学指标及心功能变化，并通过多组学方法探讨 5α-R2 在其中的潜在作用机制，以期为扩展非那雄胺在肥胖患者心血管保护中的临床应用提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 实验动物

3 周龄无特定病原体（specific pathogen free，SPF）级 SD 雄性大鼠 40 只，体重 50 ~ 70 g，购于北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK（京）2023-0030]。将 SD 大鼠适应性饲养 7 d，饲养条件严格遵循 SPF 级动物饲养标准：温度 21 ~ 24 ℃，湿度 40% ~ 60%，光照周期 12 h/12 h（光/暗），自由饮用充足无菌水，自由进食标准饲料。实验经本院实验动物伦理委员会批准（编号：A2023-001）。

1.2 主要试剂及仪器

本研究所采用的主要试剂：普通饲料（北京博爱港生物技术有限公司），高糖高脂饲料（北京博爱港生物技术有限公司），非那雄胺（大连美仑生物技术有限公司，货号 234656-23-9，98%），异氟烷（河北一品制药股份有限公司），线粒体提取试剂盒（南京建成生物工程研究所），丙二醛（malondialdehyde，MDA）（南京建成生物工程研究所），过氧化氢酶（catalase，CAT）（南京建成生物工程研究所），谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）（南京建成生物工程研究所），谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）抗体（Abcam 公司），4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal，4-HNE）抗体（Abcam 公司），Trizol 试剂（Invitrogen 公司），反转录试剂盒（Qiagen 公司）。

主要仪器：Vevo2100 型小动物超声仪（瑞孚迪生物医学有限公司），BL-420S 生物机能实验系统（成都泰盟软件有限公司），5424R 型低温高速离心机（Eppendorf 公司），7900HT 型聚合酶链式反应扩增仪（Applied Biosystems 公司），Tanon-5200 型全自动化学发光图像分析系统（上海天能科技有限公司）。

1.3 方法

1.3.1 *实验动物造模* 将 40 只雄性大鼠随机抽取 10 只设为正常对照组（normal control，NC），剩余 30 只纳入肥胖实验组（high-fat，HF）。NC 组予以普通饲料喂养，HF 组予以高脂饲料喂养，对所有大鼠每天称重并记录体重。持续喂养 6 周后，以 HF 组大鼠体重超出同批次正常大鼠平均体重的 20% 判定为肥胖模型构建成功；剔除体重超出均数±2 个标准差范围的大鼠，不纳入后续实验。

1.3.2 *动物分组及干预* 30 只 HF 组大鼠中共 24 只造模成功，依据预设剔除标准剔除 4 只，剩余 20 只随机分为肥胖对照组（high-fat control，HC）与非那雄胺组，每组各 10 只。非那雄胺组：持续高脂饲料喂养，于每日光照开始后第 3 h，以 5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ 非那雄胺溶液灌胃；NC 组：采用普通饲料喂养，自由进食饮水，同一时间予以等体积生理盐水灌胃。HC 组：持续高脂饲料喂养，同一时间予以等体积生理盐水灌胃。各组大鼠均连续干预 14 d。

1.4 样本采集

干预第 14 d 晚间 8 时对所有大鼠禁食，禁食 12 h 后于次日清晨 8 时称量体重、测量体长并完成标本采集。完成心功能检测后，经腹主动脉采血，分离血清待测 DHT；采用脱颈法处死大鼠，逐层剖开腹腔，分离获取内脏脂肪组织和前列腺组织。其中内脏脂肪组织用于称量，前列腺组织用于逆转录聚合酶链式反应（reverse transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）检测；剖开胸腔后迅速摘取心脏组织，部分心肌组织置于生理盐水内用于线粒体提取，剩余心肌组织置于−80 ℃低温冷冻保

存，以备蛋白质免疫印迹法（western blot，WB）检测使用。

1.5 观察指标

1.5.1 基本形态学指标　分别于造模前、造模后及干预后（干预 14 d 后）称量大鼠体重，测量体长（鼻尖到肛门的长度），根据公式计算 Lee's 肥胖指数：Lee's 肥胖指数 = 体重（g）$^{1/3}$/体长（cm）× 1 000[5]。实验终点处死大鼠，分离并称量内脏脂肪组织质量。

1.5.2 心功能　于干预后采用 1.5% 异氟烷对大鼠进行麻醉，剃除大鼠心前区毛发，使用小动物超声仪行超声心动图检测，记录大鼠左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室短轴缩短率（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左心室后壁收缩期厚度（left ventricular posterior wall systolic thickness，LVPWs）。将大鼠仰卧位固定，使用生物机能实验系统记录标准II导联心电图，将针灸针分别刺入大鼠右上肢及双下肢皮下，正极置于左下肢、负极置于右上肢，参考电极固定于右下肢，自动分析低频/高频心率变异性比值（low frequency/high frequency，LF/HF）。检测时间为 15 min，每 5 min 分析 1 次。检测完成后采用脱颈法处死大鼠，迅速摘取心脏并称取心脏质量。

1.5.3 前列腺组织 5α-R2 mRNA、血清 DHT 水平　于干预后采用内对照半定量 RT-PCR 法检测 5α-R2 mRNA 表达，取 100 mg 大鼠前列腺组织，加入 1 mL 总 RNA 提取试剂低温匀浆，离心后取上清液，按照试剂盒说明书提取总 RNA，分光光度计测定 RNA 浓度，经逆转录合成互补脱氧核糖核酸（complementary deoxyribonucleic acid，cDNA）。以 cDNA 为模板进行扩增，总反应体系 20 mL：cDNA 1 μL、上下游引物各 0.8 μL、SsoFast™ EvaGreen® Supermix 10 μL，其余为去离子水（distilled water，dH_2O）。β-肌动蛋白为内参基因，引物序列 5α-R2 mRNA：上游 5′-TTGGTGTCTTCCTGTTTATTCTGG-3′，下游 5′-TATAGATGACTTCTCCAGGCTTCC-3′。读取产物带的光密度值后分析照相，以目的基因条带光密度参数与 β-肌动蛋白（β-actin）条带光密度参数的比值为 5α-R2 mRNA 的表达水平。取大鼠血液样本，离心后分离血清，采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）法检测血清 DHT 水平。

1.5.4 心肌氧化应激指标　于干预后采用 WB 法检测心肌组织 GPX4、4-HNE 蛋白表达水平，取 50 mg 心肌组织剪碎，加入 1 mL 含蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀法裂解液（radio immunoprecipitation assay，RIPA），于冰上充分匀浆，离心后取上清制备蛋白样本。二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）法测量蛋白浓度，定量后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）分离蛋白，电泳完成后转印至聚偏二氟乙烯膜（polyvinylidene fluoride membrane，PVDF）。使用三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液（Tris-Buffered Saline with Tween-20，TBST）配制 3% 的脱脂牛奶封闭液，室温封闭 1 h；TBST 充分洗膜后，将 PVDF 膜置于按 1∶1 000 稀释的 4-HNE、GPX4 一抗工作液中，4℃条件下孵育过夜；次日 TBST 洗膜 3 次，按 1∶5 000 稀释的二抗室温孵育 30 min，孵育完成后再次用 TBST 洗膜。超敏化学发光液浸湿 PVDF 膜后采用超高灵敏度化学发光成像系统进行成像，Image J 软件进行条带灰度值分析，以目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值为蛋白相对表达量。

1.5.5 线粒体功能指标　于干预后取 10 mg 大鼠心脏组织冲洗后剪碎，制备 10% 匀浆液，使用组织线粒体提取试剂盒提取线粒体，ELISA 法检测 MDA，CAT，GSH-Px 表达水平。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。基本形态学指标、心功能指标、5α-R2 mRNA 表达水平、心肌氧化应激指标和线粒体功能指标等计量资料经 Shapiro-Wilk 分析行正态性检验，均符合正态分布，以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组内不同时间点比较行重复测量资料的方差分析，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-t 比较。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本形态学指标

大鼠体重的时间效应、组间效应、时间与组间交互效应差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。造模前，各组体重比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）；造模后、干预后，各组体重均较造模前明显升高（$P < 0.05$）；干预后，各组体重均较造模后明显升高（$P < 0.05$）。造模后，HC 组、非那雄胺组体重均高于 NC 组（$P < 0.05$）；干预后，非那雄胺组、HC 组体重均高于 NC 组，非那雄胺组体重高于 HC 组（$P < 0.05$）。非那雄胺组、HC 组 Lee's 肥胖指数、内脏脂肪组织质量均高于 NC 组（$P < 0.05$），

见表1。

表1 3组基本形态学指标比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	体重/g			Lee's肥胖指数	内脏脂肪组织质量/g
	造模前	造模后	干预后		
NC组	60.50 ± 5.76	354.60 ± 36.72$^{\&}$	373.60 ± 33.50$^{\&\triangle}$	270.86 ± 12.59	25.30 ± 6.96
HC组	60.70 ± 5.48	585.70 ± 59.16$^{*\&}$	630.10 ± 39.66$^{*\&\triangle}$	396.75 ± 13.25*	38.10 ± 10.31*
非那雄胺组	60.20 ± 6.14	589.50 ± 58.98$^{*\&}$	671.40 ± 40.71$^{*\#\&\triangle}$	402.64 ± 14.71*	42.70 ± 11.08*
F	$F_{时间} = 2261.355$、$F_{组间} = 150.840$、$F_{交互} = 64.550$			301.887	8.790
P	$P_{时间} < 0.001$、$P_{组间} < 0.001$、$P_{交互} < 0.001$			< 0.001	0.001

*与NC组比较，$P < 0.05$；$^{\#}$与HC组比较，$P < 0.05$；$^{\&}$与同组造模前比较，$P < 0.05$；$^{\triangle}$与同组造模后比较，$P < 0.05$

2.2 心功能

HC组大鼠LVEF、LVFS、LVESD、心脏质量均低于NC组，LVPWs、LF/HF高于NC组（$P < 0.05$）；非那雄胺组LVEF、LVFS、LVESD、心脏质量均高于HC组，LVPWs、LF/HF低于HC组（$P < 0.05$），见表2。

表2 3组心功能比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	LVEF/%	LVFS/%	LVESD/mm	LVPWs/mm	LF/HF	心脏质量/mg
NC组	90.23 ± 12.78	56.49 ± 9.53	4.01 ± 0.79	2.55 ± 0.42	0.32 ± 0.06	1318.60 ± 164.25
HC组	78.41 ± 10.52*	43.61 ± 8.32*	2.76 ± 0.52*	3.28 ± 0.34*	0.43 ± 0.07*	1082.40 ± 183.90*
非那雄胺组	89.63 ± 10.19$^{\#}$	52.73 ± 8.94$^{\#}$	3.86 ± 0.43$^{\#}$	2.73 ± 0.21$^{\#}$	0.35 ± 0.03$^{\#}$	1289.80 ± 203.10$^{\#}$
F	3.523	5.485	13.153	12.943	10.799	4.882
P	0.044	0.010	< 0.001	< 0.001	0.011	0.015

*与NC组比较，$P < 0.05$；$^{\#}$与HC组比较，$P < 0.05$；LVEF：左心室射血分数；LVFS：左心室短轴缩短率；LVESD：左心室收缩末期内径；LVPWs：左心室后壁收缩期厚度；LF/HF：低频/高频心率变异性比值

2.3 前列腺组织5α-R2 mRNA、血清DHT水平

HC组前列腺组织5α-R2 mRNA、血清DHT水平均高于NC组，非那雄胺组前列腺组织5α-R2 mRNA、血清DHT水平均低于HC组（$P < 0.05$），见表3。

2.4 心肌氧化应激指标

HC组4-HNE蛋白表达水平高于NC组，非那雄胺组4-HNE蛋白表达水平低于HC组（$P < 0.05$）；非那雄胺组GPX4蛋白表达水平高于NC组、HC组（$P < 0.05$），见表4。

表3 3组前列腺组织5α-R2 mRNA、血清DHT表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	前列腺组织5α-R2 mRNA	血清DHT/pg·mL^{-1}
NC组	0.56 ± 0.17	3826.75 ± 576.49
HC组	1.02 ± 0.22*	4629.41 ± 501.36*
非那雄胺组	0.65 ± 0.19$^{\#}$	4033.48 ± 476.24$^{\#}$
F	15.458	6.429
P	< 0.001	0.005

*与NC组比较，$P < 0.05$；$^{\#}$与HC组比较，$P < 0.05$；5α-R2：5α-还原酶2；DHT：二氢睾酮

表4 3组心肌氧化应激指标表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	4-HNE	GPX4
NC组	1.09 ± 0.24	0.53 ± 0.17
HC组	1.49 ± 0.31*	0.48 ± 0.19
非那雄胺组	1.02 ± 0.22$^{\#}$	0.82 ± 0.21$^{*\#}$
F	9.460	9.658
P	0.001	0.001

*与NC组比较，$P < 0.05$；$^{\#}$与HC组比较，$P < 0.05$；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶4；4-HNE：4-羟基壬烯醛

2.5 线粒体功能指标水平

HC 组线粒体 MDA 水平高于 NC 组，GSH-Px 水平低于 NC 组（$P < 0.05$）；非那雄胺组线粒体 MDA 水平低于 HC 组，GSH-Px 水平高于 HC 组（$P < 0.05$），各组线粒体 CAT 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 5。

表 5 3 组线粒体功能指标表达水平比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

组别	MDA/nmol·mgprot^{-1}	CAT/U·mgprot^{-1}	GSH-Px/U·mgprot^{-1}
NC组	4.18 ± 0.97	66.77 ± 11.14	150.46 ± 28.19
HC组	5.67 ± 1.02*	58.84 ± 13.76	90.57 ± 21.42*
非那雄胺组	4.55 ± 0.88#	61.74 ± 10.82	127.85 ± 26.63#
F	6.662	1.122	13.982
P	0.004	0.340	< 0.001

*与NC组比较，$P < 0.05$；#与HC组比较，$P < 0.05$；MDA：丙二醛；CAT：过氧化氢酶；GSH-Px：谷胱甘肽过氧化物酶

3 讨论

心脏主要通过脂质氧化获得能量，长期高脂血症会引发心肌脂肪堆积、脂代谢异常，从而导致心脏功能下降[6]。此外，氧化应激也是心脏功能障碍的诱因之一，氧化应激可通过影响线粒体功能和超氧化物歧化酶、MDA 水平，导致心功能受损[7]。高水平 DHT 与心肌肥厚、纤维化和功能障碍有关，在小鼠病理性肥厚的心脏中，5α-R2 被强烈诱导表达，导致心肌中 DHT 的蓄积增加，非那雄胺能否改善肥胖患者的心功能有待进一步明确。

本研究通过构建雄性肥胖大鼠模型，探讨了非那雄胺改善心功能的作用机制。研究结果显示，与 NC 组比较，HC 组和非那雄胺组大鼠体重、Lee's 肥胖指数、内脏脂肪质量增加；值得注意的是，与 HC 组比较，非那雄胺组大鼠体重进一步增加。以上结果提示，肥胖大鼠建模成功。然而，与 DHT 降低可能改善代谢的推测不同，本研究发现非那雄胺干预并未减轻肥胖状态，反而进一步增加了雄性肥胖大鼠的体重和内脏脂肪质量。Apaijai 等[8]分别给予 D-半乳糖诱导的衰老大鼠和高脂饲料诱导的肥胖大鼠非那雄胺干预，也发现非那雄胺可能会增加肥胖大鼠体重，推测该现象可能与非那雄胺会加重血脂异常与胰岛素抵抗状态有关。在肥胖背景下，非那雄胺对脂肪组织的作用可能更为复杂，甚至产生不利影响，这种作用是否与其对 DHT 的抑制直接相关，或是通过影响脂肪细胞分化、相关基因表达，以及是否伴随血脂谱异常和胰岛素敏感性下降等，需要未来结合生化指标及分子生物学检测进一步阐明。本研究结果强调了在肥胖个体中使用非那雄胺时，需关注其对体重和脂肪分布的潜在影响。

对比 3 组大鼠的心功能指标发现，HC 组存在明显的心功能异常，LVEF、LVFS、LVESD、心脏质量均低于 NC 组，LVPWs、LF/HF 高于 NC 组，而非那雄胺能改善大鼠的心功能。Apaijai 等[8]的研究也证实，非那雄胺有助于改善 LVEF、LVFS 等心功能指标。

既往研究[9]发现 DHT 可通过雄激素受体信号激活自噬相关蛋白 LC3A/B 和促凋亡蛋白 Bax 表达，导致线粒体功能损伤。5α-R2 可诱导睾酮转化为 DHT，抑制 5α-R2 活性可降低 DHT 水平，阻断其生物学效应[10]。本研究结果显示，雄性肥胖大鼠存在明显的 5α-R2、DHT 表达增加现象，且非那雄胺组前列腺组织 5α-R2 mRNA 和血清 DHT 水平较 HC 组降低，提示抑制 DHT、5α-R2 表达可能是非那雄胺发挥心功能保护作用的机制之一。

心肌细胞铁死亡会影响心肌质量，使心肌顺应性降低，导致心功能不全，GPX4 是铁死亡的重要调节剂，可还原过氧化物，保护心肌细胞免受铁死亡损伤[11-12]。4-HNE 是一种信号通路调节分子，参与了多个氧化应激信号通路的调节过程，其水平变化与心脏反应参数改变有关[13]。本研究结果显示，HC 组 4-HNE 蛋白表达较 NC 组增加；非那雄胺组 4-HNE 蛋白表达较 HC 组降低，GPX4 蛋白表达较 NC 组、HC 组增加，进一步表明非那雄胺可能通过减轻心肌组织氧化应激损伤发挥保护心功能的作用。Lee 等[14]的研究也证实，非那雄胺可显著调节活性氧生成，抑制心肌组织氧化应激反应，改善心功能。

线粒体作为心肌细胞内关键的细胞器，具有维持心肌细胞稳态、拮抗心肌肥厚的作用。相关刺激因素会破坏线粒体电子传递链完整性，导致电子泄漏，活性氧异常生成，引起脂质过氧化终产物 MDA 水平升高，抗氧化防御分子 GSH-Px 水平下降，加剧氧化应激，损伤心肌细胞[15]。本研究结果显示，HC 组线粒体 MDA 水平较 NC 组明显升高，

GSH-Px 水平明显降低，表明雄性肥胖大鼠存在明显的线粒体氧化应激损伤。进一步研究发现，非那雄胺组线粒体 MDA 较 HC 组降低，GSH-Px 水平升高，提示非那雄胺可能通过下调线粒体 MDA 水平，上调 GSH-Px 活性，从而发挥保护线粒体功能的作用。

综上所述，非那雄胺可改善雄性肥胖大鼠心功能，其作用可能与抑制 5α-R2 表达、降低 DHT 水平、减轻心肌氧化应激及保护线粒体功能有关。尽管本研究发现非那雄胺干预后 5α-R2 表达下调与心功能改善同步发生，但受限于当前 5α-R2 特异性干预工具的缺乏，5α-R2 在其中的特异性作用仍需通过靶向干预研究进一步阐明。此外，本研究还发现非那雄胺会进一步增加体重及内脏脂肪质量。但未能系统评估非那雄胺对血脂谱、胰岛素敏感性等全身代谢状态的影响，对于非那雄胺如何影响脂肪组织的关键分子通路缺乏深入的分子生物学证据。未来拟通过构建心脏特异性 5α-R2 过表达转基因大鼠模型，或筛选 5α-R2 激动剂，进一步研究非那雄胺的心功能调控机制。同时利用分子生物学技术深入研究非那雄胺与脂肪组织变化的关联，并延长考察时间窗，明确心功能获益的持久性及代谢负担的长期后果。

[参考文献]

[1] 孙迪可, 彭年春, 张巧, 等. 贵阳城区 40 岁及以上代谢健康型肥胖人群代谢异常及心血管疾病发生风险的 3 年随访研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(1): 13−18.

[2] Yeap B B, Marriott R J, Dwivedi G, *et al*. Associations of testosterone and related hormones with all-cause and cardiovascular mortality and incident cardiovascular disease in men: individual participant data meta-analyses[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(6): 768−781.

[3] O'Quin C, White K L, Campbell J R, *et al*. Pharmacological approaches in managing symptomatic relief of benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e51314.

[4] Horton A C, Wilkinson M M, Kilanowski-Doroh I, *et al*. Dihydrotestosterone induces arterial stiffening in female mice [J]. *Biol Sex Differ*, 2024, 15(1): 9.

[5] 徐学功, 刘燕, 苏东东, 等. 基于转录组学与加权基因共表达网络分析探讨降脂轻身胶囊介导 NF-κB/NLRP3/Caspase-1 信号轴改善高脂血症小鼠的作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(12): 1816−1826.

[6] Hu L, Tang D, Qi B, *et al*. Mfn2/Hsc70 complex mediates the formation of mitochondria-lipid droplets membrane contact and regulates myocardial lipid metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(14): e2307749.

[7] Shaito A, Aramouni K, Assaf R, *et al*. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 105.

[8] Apaijai N, Pintana H, Saengmearnuparp T, *et al*. Inhibition of 5-alpha reductase attenuates cardiac oxidative damage in obese and aging male rats *via* the enhancement of antioxidants and the p53 protein suppression[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 403: 111240.

[9] Li X, He Y, Yan Q, *et al*. Dihydrotestosterone induces reactive oxygen species accumulation and mitochondrial fission leading to apoptosis of granulosa cells[J]. *Toxicology*, 2024, 509: 153958.

[10] 代琴慧, 闫孟霞, 王晨, 等. 青钱柳多糖通过降低类固醇 5α 还原酶 2 改善良性前列腺增生[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 107−114.

[11] 李文丽, 钟方元, 赵怡超, 等. 血红蛋白诱导心肌细胞铁死亡及 Basigin 的调控机制研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2025, 45(12): 1559−1567.

[12] 任晓静, 张海龙, 程远, 等. 竹节参总皂苷调控 AMPK/mTOR/ULK1 通路介导的铁自噬对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞铁死亡的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(1): 53−63.

[13] 王婷, 邹岩, 李海燕, 等. 有氧运动抑制心脏 Hmox-1/GPX4 介导的铁死亡缓解糖尿病小鼠心室重构[J]. 温州医科大学学报, 2023, 53(5): 370−378.

[14] Lee G H, Lee H Y, Zhao L, *et al*. The role of reactive oxygen species, inflammation, and endoplasmic reticulum stress response in the finasteride protective effect against benign prostate hyperplasia[J]. *World J Mens Health*, 2024, 42(3): 600−609.

[15] 石洪洋, 董慧, 刘嘉, 等. 人参皂苷 Rg1 对心肌细胞氧化应激损伤的抑制作用[J]. 中草药, 2023, 54(24): 8117−8126.

（责任编辑：姚思卉）