

脱氢表雄酮抗动脉粥样硬化机制的研究进展

孙 宜 萍

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海市 200233)

[关键词] 病理学与病理生理学; 脱氢表雄酮的抗动脉粥样硬化作用机制; 综述; 脱氢表雄酮; 调脂作用; 抗氧化作用

[摘要] 随衰老而降低的脱氢表雄酮具有抗动脉粥样硬化作用。它可能具有调脂作用、抑制血管平滑肌细胞增殖作用、抗血小板聚集、抑制胶原和胶原基因表达、抑制从单核细胞分泌的白细胞介素 6、对抗高胰岛素血症、提高细胞钙离子反应和血管松弛性而起抗动脉粥样硬化作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

肾上腺皮质分泌的脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和它的硫酸盐(dehydroepiandrosterone sulfate, DS)是雄激素的前体,少量转化为雌激素。它们是人体中数量很大的类固醇激素。DHEA 从出生后分泌不断地增长,至青春期达到顶峰,随后随着年龄的增长而不断下降。DHEA 与免疫功能减退、骨质疏松、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、肿瘤、认知功能减退、生活质量降低等衰老有关的疾病有关。自 1994 年以来美国和法国已作为食品添加剂广泛应用^[1]。越来越多的学者关注 DHEA 的抗 As 作用。本综述主要介绍 DHEA 抗 As 作用机制的研究进展。

1 脱氢表雄酮与动脉粥样硬化关系的研究现状

动物实验发现,DHEA 水平与 As 发生和进展有关。近年来,研究者在老年男性和更年期妇女发现,调整年龄后,高水平的 DHEA、血清睾酮、雌二醇、类胰岛素生长因子 I 与颈动脉内膜一中膜厚度呈负相关^[2-4]。提示生理范围内的 DHEA 和雄激素在老年人是与颈 As 的危险性有关。Herrington 等^[5]在 206 名作冠状动脉造影的中年病人(男性 103 名、女性 103 名)中分析了 DHEA 及其 DS 与冠状动脉 As 的关系。作者在男性至少一条冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 和狭窄 $< 50\%$ 作比较发现血浆 DS 与冠状动脉病变的数目和冠状 As 的程度呈负相关($r = -0.20$, $P = 0.05$)。提示 DS 与冠状动脉病变的关系是与年龄和其它传统的冠心病危险因素以外的独立因子呈持续的、剂量依赖型的。在女性 DHEA 和 DS 与冠状动脉病变无关。Slowinska-Szednicka 等^[6]报道,在 32 名年龄 26~40 岁男性心肌梗死后持续观察 3~4 月并与 76 名 25~40 岁健康男性对照,发现在心肌梗死病人组 DS 和二氢睾酮(DHT)水平都显著下降。在心肌梗死病人中观察到睾酮与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)呈正相关($r = 0.46$, $P \leq 0.01$),同样 DHEA-S 和 HDL 呈正相关(r

$= 0.39$, $P \leq 0.05$)。北京人民医院报道 30 名患前列腺癌病人接受睾丸切除术随访一周至 8 个月,发现低水平雄激素对脂代谢有不良反应、促凝作用和增加胰岛素的抵抗。这些都与男性的 As 有关^[7]。

2 脱氢表雄酮抗动脉粥样硬化的可能机制

2.1 脱氢表雄酮具有调脂作用

Vatalas 等^[8]测定 88 名健康男性 DHEA 和肾上腺 C16 类固醇激素与脂蛋白水平,发现在健康男性 DS 与载脂蛋白 A I 呈正相关($P = 0.034$),肾上腺 C-16 类固醇激素与甘油三酯呈负相关($P = 0.005$)与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)呈正相关($P = 0.005$),雌激素与 HDL 呈负相关($P = 0.042$)。Arad 等^[9]在新西兰白兔实验中发现喂养添加胆固醇及再添加 DHEA 后,发现 DHEA 喂养的白兔使由胆固醇形成的主动脉脂肪纹得到显著抑制并改变了血清总 LDL 和游离 LDL 水平,在接受 DHEA 治疗组几乎 50% 减少粥样斑块面积并与 DHEA 水平负相关($P = 0.006$),同时脂肪浸润心肝也显著减少^[10]。

2.1.1 脱氢表雄酮对抗低密度脂蛋白氧化而抗动脉粥样硬化 脱氢表雄酮(DHEA)可能通过对抗 LDL 氧化而抗 As。Khalil 等^[11]实验结果证实老年 DHEA 是 LDL 和 HDL 的一个完整组成部分,增加 LDL 的抗氧化呈浓度依赖型。DHEA 的抗氧化作用强于维生素 E。DHEA 既可通过维生素 E 保护 LDL 免受氧化又在氧化过程中直接清除自由基而具抗氧化作用。Rattan 等^[12]提出通过一种新的雌二醇受体调节器 LY-13478 抑制 LDL 的氧化。LY-13478 是一种新的强有力的非类固醇雌二醇相似物。在体外采用硫巴比妥酸反应底物系列(TBARS)和对过氧化物负离子的清除能力的方法进行研究,发现 LY-13478 的抗氧化作用与睾酮、17- α 雌二醇、17- β 雌二醇、DHEA 和 DS 比较 LY-13478 在降低 LDL 的迁移、抑制 TBARS 系列中 MDA 的产生是最高级的,是 17- α 雌二醇、17- β 雌二醇有效性的 15 倍。DS 在高剂量(1.5 g/L)时抑制超氧化物负离子的产生。

2.1.2 17- β 雌二醇抑制 LDL 的氧化 近年来发现在 1

[收稿日期] 2003-04-28

[修回日期] 2003-08-02

[作者简介] 孙宜萍,女,1945 年出生,上海市人,教授,研究方向为老年心血管疾病,联系电话 021-64369181, E-mail 为 sunyiping@hot-mail.com。

mol/L 浓度雌二醇的孵化下可延迟 TBARS 的形成,雌三醇在 5 mol/L 浓度可减低 49% 的 LDL 氧化,雌二醇也有通过单核细胞中介的抑制 LDL 氧化作用,而无超氧化作用。Rifici 等^[13]提出雌激素可通过抑制 LDL 的氧化而抗 As。DHEA 可能通过转化为雌激素而抗 As。在 48 只切除卵巢的兔分为 5 组喂养 10 周,发现 0.3% DHEA 加胆固醇组比胆固醇组胸主动脉的 As 几乎减少 60%,胆固醇加 17- β 雌二醇 [20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 组相应减少 80%,但胆固醇加 DHEA 加 fadrozole [2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 仅下降 30%。由乙酰胆碱诱导的和紧张有关的 NO 释放因子较对照组减少,这些减轻作用在 DHEA 和 17- β 雌二醇组得到恢复。并增加 NO 的释放。因此约 50% 的抗 As 作用是在 DHEA 转化为雌激素及 DHEA、17- β 雌二醇通过 NO 起抗 As 作用。

2.1.3 在稳定状态的载脂蛋白 AI 水平,可能通过雄激素调节载脂蛋白 AI 的 mRNA 的转录^[14]。Deleon 等^[15]发现,在 DHEA (34% 10 mg/L) 或睾酮 (T) (36% mg/L) 和雌二醇 (1 mg/L) 浓度下 HepG2 细胞载脂蛋白 AI 的 mRNA 转录作用减弱。为了确定这些作用是否导致载脂蛋白 AI 基因表达的改变,发现当缺乏雌激素时雄激素下调载脂蛋白 AI 的活性,但在 mRNA 水平始终没有反映被激活的改变。提示在载脂蛋白 AI 稳定状态这些类固醇可能是增加转录后的作用。

2.1.4 脱氢表雄酮和相关类固醇激素诱导脂肪组织的结构变化 在人体内皮细胞培养中,DHEA 和相关的类固醇激素诱导脂肪组织的产生多薄层结构的变化。Sholley 等^[16]发现微量的 DHEA 在人脐血管内皮细胞 24 h 时内皮细胞转变成密集型,在细胞核周围细胞质内产生颗粒。某些与 DHEA 有关的类固醇尤其是 17-酮-类固醇亦在细胞核周围细胞质内产生颗粒。观察超微结构,这些颗粒具有多层的脂质结构,是一种在泡沫细胞在发现的含脂肪溶媒体的多晶体与磷酸酯酶呈正相关。其机制尚待进一步证实。

2.2 脱氢表雄酮抑制血管平滑肌细胞增殖作用

2.2.1 脱氢表雄酮抑制血管平滑肌细胞的有丝分裂

Yoneyama 等^[17]观察到在离体培养中,DHEA 的浓度在 10^8 mol/L ~ 10^6 mol/L 范围可显著刺激人主动脉平滑肌细胞 (hASMC) 的有丝分裂。经过 4 h DHEA 预处理幼牛血清出现剂量依赖型的增殖作用。但在鼠分离的主动脉平滑肌细胞没观察到这种现象。当 DHEA 浓度增加到 10^5 mol/L 时,没有对 hASMC 和 A10 细胞起作用。所以认为 DHEA 可能至少有部分对 HASMC 有抑制有丝分裂作用。

2.2.2 脱氢表雄酮抑制血管平滑肌细胞增殖作用取决于 ARs 和 ERs Williams 等^[18]观察 DHEA 对人类血管平滑肌细胞增殖作用的影响,通过有或无 ER 拮抗剂 ICI182、780 和 AR 拮抗剂 Flutamide 并比较它们与 17- β 雌二醇、雄烯二酮和睾酮的作用。测定 ER-K-1、C-jun、N-终末蛋白激活酶、P38 (MARKV) 三个成分的磷酸化。无论 DHEA 和 17- β 雌二醇在 VSMC 增殖中均显著抑制血小板源生长因子 (PDGF) 的增加。E2 抑制 PDGF 的作用被 ICI182 和 780 终止。睾酮的刺激作用被 Flutamide 终止。DHEA 显示对二种受体较小限度的亲和力。但在完整细胞中这种结合是特异的并有很高的亲和

力。随访 4 h DHEA (1-100 Nm) 孵化,显著降低 ERK1 磷酸化的剂量依赖型模式。无论 C-jun、N-终末蛋白激活酶或无 P38 激活酶都由 PDGF-BB 或 DHEA 所改变。与此预测 DHEA 的抑制血管平滑肌细胞增殖作用取决于 ARs 和 ERs 特异性受体。

2.3 脱氢表雄酮对血小板聚集的影响

Bednarek-Tupikowska 等^[19]发现高血脂的兔随着增加过氧化物 (LPO) 的产生没因喂 DHEA 而下降。在喂正常饮食的兔中添 DHEA 后引起 LPO 的下降,结果没有严重的高血脂症,说明 DHEA 对正常动物的氧化具有正影响。高血脂症兔显著降低超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性。在健康动物无论是高血脂或给予 DHEA 都可致血小板 SOD 的激活。由此可见,DHEA 可改善血小板 SOD 的活性,而保护细胞免受氧化的损伤,其抗氧化作用的机制还须进一步研究。Martina 等^[20]提出 DHEAS 在正常女性与血小板 cGMP 有关。在 52 名正常女性 (年龄 42.3 ± 1.9 岁, BMI 为 $23.0 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$), 在所有对象中 DS 与 E2 与 cGMP 呈正相关 ($P < 0.001$, $r = 0.513$) ($P < 0.001$, $r = 0.650$)。

2.4 脱氢表雄酮在胶原和胶原基因表达中的作用

Lee 等^[21]通过皮肤纤维蛋白原细胞培养观察 DHEA 在胶原和胶原基因表达的作用。在人体培养的皮肤纤维蛋白原中观察 DHEA 对胶原和 collegians 和 stromelysin-1 基因的调节作用,呈剂量依赖型。它的最大作用发生在 DHEA 浓度 10^{-5} mol/L ($P < 0.05$)。当存在 DHEA 时 α -I 的稳定状态前胶原 mRNA 增加到无 DHEA 组的 1 ~ 6 倍。DHEA 不同地调节胶原酶和 stromelysin-1 基因表达。在胶原酶稳定水平 mRNA 由 DHEA 的存在而下降 40%,然而 stromelysin-1 mRNA 较对照组增加 2 ~ 4 倍。同样结果在氯霉素乙酰辅酶 A (CAT) 系列获得。在用 DHEA 10^{-5} mol/L 治疗中 CAT 系列表现出强烈的抑制胶原酶的激活作用 (近似 70%)。DHEA 在药理浓度 ($\geq 10^{-5}$ mol/L) 时对这些基因的表达高于生理浓度 (10^{-8} mol/L ~ 10^{-6} mol/L)。

2.5 在体外脱氢表雄酮抑制单核细胞分泌白细胞介素 6

白细胞介素 6 (IL-6) 是一种与年龄相关的炎症病理因子。Straub 等^[22]在 120 例男女健康人 (15 ~ 75 岁) 中观察到 DHEA、DS、雄烯二酮 (ASD) 明显下降,而随衰老 IL-6 显著上升,DHEA/DS 和 IL-6 呈负相关 (但肿瘤坏死因子或 IL-2 无相关) ($r = -0.242$ 和 -0.312 ; $P = 0.010$ 和 0.001)。在男女中 DHEA 和 ASD 浓度取决于抑制从外周单核细胞中产生的 IL-6 产物。DHEA 反应曲线呈 U 型。(最大有效作用浓度为 $(1 \sim 5) \times 10^{-8}$ mol/L)。据此推测在衰老时可能由于减少 DHEA、ASD 的分泌而增加 IL-6 产物,IL-6 的增加导致炎症加重而致 As 的发展。有学者观察到男性 DS 与 IL-6 的受体有显著的负相关。

2.6 脱氢表雄酮与高胰岛素血症

在华沙从 1993 年 1 月至 1993 年 12 月在门诊和内分泌研究中心收集 21 名绝经期后急性心肌梗塞冠心病妇女,对照组 9 名健康妇女。在冠心病组 DS 水平 ($926 \pm 83 \mu\text{g/L}$) 显著低于正常妇女 ($1.376 \pm 0.181 \text{ mg/L}$)。患冠心病妇女中空

腹胰岛素和 OGTT 高于健康人。患冠心病妇女较健康对照组 HDLC、HDL-2-C、载脂蛋白 AI 显著下降。TC、LDLC 和载脂蛋白-B 显著上升。空腹胰岛素和血浆 DS 水平呈负相关。由此可见绝经期妇女的 DS 下降和高胰岛素血症将促进 As^[23]。在肥胖 Zucker 鼠中发现给予 0.4% DHEA 喂养 10 天后发现 DHEA 对由血清肿瘤坏死因子 α 引起的胰岛素抵抗有直接改善作用^[24]。

2.7 硫酸脱氢表雄酮在细胞钙离子和血管收缩性中的作用

在体外血管组织中,DS ($10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L)浓度对细胞游离钙和血管收缩性产生显著的剂量依赖型松弛作用。在分离的血管平滑肌细胞 DS 浓度为 5×10^{-7} mol/L 和 5×10^{-6} mol/L 时与对照组相比可逆地抑制 KCl(30 mmol/L)诱导的细胞游离钙的升高($P < 0.05$)。这些结果提供了 DS 对血管直接作用的证据。可理解为 DS 生理作用可能是参与血管对去极化和收缩激素的刺激反应^[25]。

3 未来的研究方向和愿望

尽管目前为数众多的学者对 DHEA 的抗 As 作用无论在动物和人体作了大量的实验和研究,但是较多的是从流行病学或动物实验推测,而且少数有不同的结果。Alexandersen 等^[26]在阉割的雄兔中观察到天然的雄激素仅部分通过脂肪起抑制 As 作用。Clare 等认为无论是药理或生理剂量对男女性给予 DS 后对身体的组成和能量的消耗方面影响都没观察到明显的作用,同样也不能改变胰岛素的敏感性。认为 DS 在治疗人类肥胖中的作用是靠不住的。有些实验的重复性较差。所以还必须对 DHEA 抗 As 的机制作深入的研究,需要在人体大规模的临床实验,在人体实验需要 DHEA 无毒性并恢复到正常老年人生理水平,这样对今后 DHEA 的广泛应用就有指导意义。

[参考文献]

- [1] Vacheron-Trystam MN, Chereif S, Gaullard J. A case report of mania precipitated by use of DHEA. *J Encephale*, 2002, 28 (6): 563-566
- [2] Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee ED, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol*, 2003, 157 (1): 25-31
- [3] Bemini GP, Moretti A, Sgro M, Argenio GF, Barlacchini CO, Cristofani R, et al. Influence of endogenous androgens on carotid wall in postmenopausal women. *Menopause*, 2001, 8 (1): 43-50
- [4] Bemini GP, Sgro M, Moretti A, Argenio GF, Barlacchini CO, Cristofani E, et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (6): 2 008-012
- [5] Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwitterovich PO Jr, et al. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 16 (6): 862-870
- [6] Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S, Ciswicka-Sznajdeman M, Szaednicki M, Soszynski P, Biernacka M, et al. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1989, 179 (2-3): 197-203
- [7] Xu T, Wang X, Hou S. Effect of surgical castration on risk factors for arteriosclerosis of patients with prostate cancer. *Chin Med J*, 2002, 115 (9): 1 336-340

- [8] Vatalas IA, Dionysiou-Asteriou A. Adrenal C19 steroids and serum lipoprotein levels in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2001, 11 (6): 388-393
- [9] Arad Y, Badimon JJ, Badimon L, et al. Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. *Arteriosclerosis*, 1989, 9 (2): 159-166
- [10] Gordon GB, Bush DE, Weisman HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest*, 1988, 82 (2): 712-720
- [11] Khalil A, Fortin JP, LeHoux JG, Fulop T. Age-related decrease of dehydroepiandrosterone concentrations in low density lipoproteins and its role in the susceptibility of low density lipoproteins to lipid peroxidation. *J Lipid Res*, 2000, 41 (10): 1 552-561
- [12] Rattan AK, Arad Y. Inhibition of LDL oxidation by a new estradiol receptor modulator compound LY-139478, comparative effect with other steroids. *Atherosclerosis*, 1998, 136 (2): 305-314
- [13] Rifici VA, Khachadurian AK. The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism*, 1992, 41 (10): 1 110-114
- [14] Hayashi T, Esaki T, Muto E, Kano H, Asai Y, thakur NK, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (3): 782-792
- [15] Deleon MJ, Horani MH, Haas MJ, Worg NC, Mooradian AD. Effects of dehydroepiandrosterone on rat apolipoprotein AI gene expression in the human hepatoma cell line, HepG2. *Metabolism*, 2002, 51 (3): 376-379
- [16] Sholley MM, Gudas SA, Schwartz CC, Kalimi MY. Dehydroepiandrosterone and related steroids induce multilamellar lipid structures in cultured human endothelial cells. *Am J Pathol*, 1990, 136 (5): 1 187-199
- [17] Yoneyama A, Kamiya Y, Kawaguchi M, Fujinami T. Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation of human aortic smooth muscle cells. *Life Sci*, 1997, 60 (11): 833-838
- [18] Williams MR, Ling S, Dawood T, Hashimura K, Dai A, Li H, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (1): 176-181
- [19] Bednarek-Tupikowska G, Gork I, Szuba A, Bohdanowicz-Pawlak A, Kosowska B, Bickinska B, et al. Influence of dehydroepiandrosterone on platelet aggregation, superoxide dismutase activity and serum lipid peroxide concentrations in rabbits with induced hypercholesterolemia. *Med Sci Monit*, 2000, 6 (1): 40-45
- [20] Martina V, Origlia C, Bruno GA, Messina M, Ferri M, Pescarmona GP, et al. Serum DHEAS levels correlate with platelet cGMP in normal women. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24 (10): RC28-30
- [21] Lee KS, Oh KY, Kim BC. Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture. *J Dermatol Sci*, 2000, 23 (2): 103-110
- [22] Straub RH, Korenca L, Hrach S, Robe G, Kreutz m, Scholmerich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (6): 2 012-017
- [23] Slowinska-Szrednicka J, Malczewska B, Szrednicki M, Chotkowska E, Brzezinska A, Zgliczynski W, et al. Hyperinsulinaemia and decreased plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease. *J Intern Med*, 1995, 237 (5): 465-472
- [24] Kimura M, Tanaka S, Yamada Y, Kiuchi Y, Yamakana T, Sekihara H. Dehydroepiandrosterone decreases serum tumor necrosis factor-alpha and restores insulin sensitivity: independent effect from secondary weight reduction in genetically obese Zucker fatty rats. *Endocrinology*, 1998, 139 (7): 3 249-253
- [25] Barbaggio M, Shan J, Pang PK, Resnik LM. Effects of dehydroepiandrosterone sulfate on cellular calcium responsiveness and vascular contractility. *Hypertension*, 1995, 26 (6P2): 1 065-069
- [26] Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawatz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res*, 1999, 84 (7): 813-819

(此文编辑 朱雯霞,胡必利)