

## 综述

## 脱氢表雄酮在肺动脉高压中的研究进展

张艺韬综述, 曾伟杰、程康林审校

**摘要** 脱氢表雄酮是一种起源于肾上腺的由胆固醇合成的类固醇激素, 脱氢表雄酮与脱氢表雄酮硫酸酯是循环中含量最高的激素。肺动脉高压是一种多因素介导的、可以恶化心血管及呼吸系统疾病的病理生理异常。许多动物实验已经证明了脱氢表雄酮是一个强效的抗增殖、促凋亡、改善血管重构以及舒张血管的药物。对于脱氢表雄酮的作用机制有一个清晰的认识也许能为肺动脉高压的治疗提供一个新的方法。

**关键词** 综述; 硫酸脱氢表雄酮; 高血压, 肺性

脱氢表雄酮 (DHEA) 是一种起源于肾上腺的由胆固醇合成的类固醇激素<sup>[1]</sup>。在人体中, DHEA 是含量最多的类固醇激素, 肺动脉高压是一类涉及到大量的临床症状, 可以加剧心血管及呼吸系统疾病的一组病理生理学病变, 并存在较高的死亡率。目前越来越多的证据表明 DHEA 可能对肺动脉高压有效<sup>[2-4]</sup>。对 DHEA 在肺动脉高压中所扮演的角色有一个更好的了解或许可以给临床治疗提供些许参考。本文旨在阐述 DHEA 在肺动脉高压中所扮演的角色。我们将从一个独特的视角来介绍 DHEA 对肺动脉高压的影响及其分子生物学机制。

### 1 脱氢表雄酮的合成与代谢

DHEA 是血浆中浓度最高的类固醇激素。化学名为 3 $\beta$ -羟基雄甾-5-烯-17-酮, 它是一种具有胆固醇 $\Delta$  5, 6-双键及可酯化 3 $\beta$ -羟基的甾体, 分子式 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, 相对分子质量 288.43, 吸收波长范围为 200~215 nm<sup>[5]</sup>。在人及其它灵长类动物中, DHEA 最初由肾上腺皮质的网状带分泌。该分泌受促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及其它脑垂体因素调节, 人体中肾上腺皮质激素每天分泌约 75%~90% 的 DHEA, 余下的则由睾丸和卵巢产生<sup>[6]</sup>。DHEA 主要以脱氢表雄酮硫酸酯 (DHEAS) 的形式进入血液循环中, 后者的血浆浓度是前者的 300~500 倍。DHEA 与 DHEAS 在磺基转移酶以及类固醇硫酸酯酶作用下互相转换。因此, 不同组织中 DHEA 磺基转移酶以及类固醇硫酸酯酶的表达不同主要取决于 DHEA 储存和 DHEA 新陈代谢间的平衡。胎儿的 DHEAS 水平大约在 3~7  $\mu$ M/L, 出生后则迅速降低并且维持在较低水平直至肾上腺机能初现, 到 30 岁以前, 血液中 DHEAS 的浓度持续升高, 峰值为 10  $\mu$ M/L 左右<sup>[7]</sup>。血液循环中 DHEAS 的浓度有明显的性别差异: 男性 (10  $\mu$ M/L) 高于女性 (5  $\mu$ M/L)<sup>[8]</sup>, 并且成年人血液中该激素浓度逐渐降低。

### 2 脱氢表雄酮与肺动脉高压

#### 2.1 肺动脉高压的定义与分类

肺动脉高压是指人在静息状态下通过右心导管 (RHC) 测

量平均肺动脉压力 (mPAP)  $\geq$  25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的一类疾病<sup>[9]</sup>。自 1988 年开始, 肺动脉高压的分类正逐步的完善, 到目前为止, 大致可分为几类: (1) 动脉性肺动脉高压; (2) 左心疾病相关的肺动脉高压; (3) 肺疾病和 (或) 缺氧导致的肺动脉高压; (4) 慢性血栓栓塞性肺动脉高压以及其他肺动脉阻塞; (5) 原因不明或多因素导致的肺动脉高压。目前国际上肺动脉高压的数据很少, 在英国, 肺动脉高压的患病率为 97/100 万人, 男女比约为 1:1.8, 美国肺动脉高压患者的死亡率约为 4.5~12.3/10 万人<sup>[9, 10]</sup>。

#### 2.2 肺动脉高压患者的性别差异

近年来, 随着对肺动脉高压病理生理学特征以及治疗选择的逐渐深入, 人们发现了一个重要的现象: 在该病的发病率上有明显的性别差异, 女性肺动脉高压的发病率远高于男性 (NIH 登记注册研究显示女性: 男性为 1.7:1, 而更多的最近的登记注册研究结果提示女性: 男性在 1.4:1~4.1:1 不等<sup>[11]</sup>), 而预后方面, 肺动脉高压患者男性的预后明显差于女性 (法国的登记注册研究显示女性与男性患者的死亡率之比为 0.375:1, 欧洲的登记注册研究也提示了男性患者死亡风险高于女性, 美国的 REVEAL 注册登记研究也提示 60 岁以上男性患者死亡风险增高<sup>[11, 12]</sup>。很遗憾, 到目前为止, 我们无法从上述性别差异中得出结论甚至是共识, 即性激素对肺动脉高压是有益还是有害。然而, DHEA 既能转化成睾酮, 亦可以转化成雌激素, 能否对 DHEA 治疗有所帮助呢? 这是本文旨在探讨的问题。

#### 2.3 脱氢表雄酮对肺动脉高压的影响

Farrukh 等<sup>[13]</sup>在动物实验中证明了 DHEA 是肺血管扩张剂以及通过开放钾离子通道 (Kca) 来抑制急性缺氧型肺血管收缩, 自此以来, 越来越多的研究报道了 DHEA 对肺动脉高压的影响。

##### 2.3.1 动物实验方面

在动物实验方面, 每 2 天口服 DHEA (30 mg/kg) 已经被许多学者证实<sup>[14-18]</sup>对缺氧或者野百合碱导致肺动脉高压的大

基金项目: 国家自然科学基金-青年科学基金项目 (81400301)

作者单位: 510000 广东省广州市, 中山大学附属第六医院 心血管内科

作者简介: 张艺韬 硕士研究生 主要研究方向为心血管专业 Email: Casillatao@163.com 共同通讯作者: 曾伟杰 Email: zengwj2011@126.com

程康林 Email: chengkangling@126.com

中图分类号: R543.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 09-0928-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.09.024

鼠有效。(1) DHEA 可以降低缺氧导致肺动脉高压大鼠的肺动脉压<sup>[14]</sup>, 该现象最初由 Bonnet 等发现, 此后得到了很多研究证实;(2) DHEA 可以降低右心室收缩压, 而对全身血压、心率无明显影响;(3) DHEA 可以降低肺动脉中膜厚度、肺血管阻力<sup>[17, 18]</sup>;(4) DHEA 可以显著提高心收缩力及心输出量<sup>[18, 19]</sup>, 但是亦有研究未发现心输出量的差异<sup>[16, 17]</sup>;(5) DHEA 可以显著减轻右心室肥厚, 使得右心室/左心室+室间隔的质量比(RV/LV+IVS)显著降低, 在结构和功能方面保护右心室;(6) 在野百合碱导致肺动脉高压的模型中, Homma 等<sup>[18]</sup>发现相较于未经 DHEA 治疗的大鼠, 就其 30% 的 9 周存活率而言, 经过 DHEA 治疗的模型鼠可以获得 100% 的存活率。

### 2.3.2 基础实验方面

众所周知, 肺动脉高压是一种多因素导致的疾病<sup>[20]</sup>, 目前有许多关于 DHEA 对肺动脉平滑肌细胞(PASMC)以及内皮细胞影响的报道, 这也反映了 DHEA 治疗肺动脉高压的机制是多元的, 其具体机制如下:

(1) DHEA 对膜电位以及离子通道的影响: 一些有关人 PASMC 在缺氧环境下的电生理实验已经发现: ① DHEA 通过增加膜两侧钙离子激活的 Kca 开发使细胞膜超极化, 从而保护 PASMC<sup>[21, 22]</sup>; ② DHEA 作为大电导钙激活的钾通道(BKca)的开放剂, 通过提高 Kca 对膜电位的敏感性来逆转缺氧对 PASMC 的影响<sup>[21, 22]</sup>。在缺氧导致的肺动脉高压模型中, DHEA 提高了 BKca 的活性以及增加了该通道的表达<sup>[14]</sup>。而在鼠 PASMC 中, 有研究显示, DHEA 可以通过 Gi 蛋白依赖通路直接抑制 T 型电压依赖性钙通道的钙离子内流<sup>[23]</sup>。

(2) DHEA 对 PASMC 中钙离子的影响: PASMC 胞浆中游离钙离子浓度升高不仅是血管收缩的主要刺激因素, 而且在平滑肌肥厚的刺激中也扮演了重要的角色<sup>[23]</sup>。在肺动脉高压大鼠以及肺动脉高压患者的 PASMC 细胞中, 细胞内剩余钙离子浓度都有升高, 而在经过 DHEA 治疗后, 该指标显著降低<sup>[14, 23]</sup>。但该效应可以被一种电压依赖性钾离子通道(Kv)阻断剂(IBTX, 4AP)以及二硫苏糖醇(DTT)抑制。众所周知, 在缺氧环境下, 肺动脉细胞的氧化还原平衡处在一个还原态中, 这造成了 Kv 的抑制从而导致肺动脉高压<sup>[6]</sup>, 而 DHEA 可以造成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH/NAD)比值降低, 从而导致细胞氧化。因此, 我们有理由认为, DHEA 可以改变细胞的氧化还原平衡, 使其朝向氧化状态, 从而激动 BKca 以及 Kv。

(3) DHEA 对环鸟苷酸(cGMP)的影响: cGMP 聚集是控制血管舒缩的关键因子, 肺动脉高压的特征之一就是改变肺血管的舒缩。因此, 可以认为, 调整 cGMP 的聚集可能是抵抗肺动脉高压的重要手段, 并且已经用于临床<sup>[6, 24, 25]</sup>。Oka 等<sup>[17]</sup>发现, 在缺氧导致肺动脉高压模型中, DHEA 可以上调肺动脉可溶性鸟苷酸环化酶蛋白的表达, 同时也增加肺动脉对一氧化氮(NO)的舒张反应性。

(4) DHEA 对缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的影响: HIF-1 $\alpha$  是机体在缺氧环境下为保持体内氧平衡做出反应的转录因子之一<sup>[26]</sup>。在野百合碱导致肺动脉高压模型中, 线粒体活性氧(ROS)降低, HIF-1 $\alpha$  激活, 这抑制了氧敏感以及电压依赖性钾离子通道 1.5(Kv1.5)的表达, 而阻断这一过程, 如阻断 HIF-1 $\alpha$  的激活可以恢复 Kv1.5 的功能<sup>[27]</sup>。而 DHEA 恰恰能降低 HIF-1 $\alpha$  的聚集, 这一点已被 Dessouroux 等<sup>[26]</sup>

证实, 该实验中缺氧组、DHEA 治疗组的 HIF-1 $\alpha$  mRNA 水平没有改变, 因此考虑 HIF-1 $\alpha$  降低可能是类固醇的转录后效应。

(5) DHEA 对 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(ROCK)信号通路的影响: ROCK 信号通路在血管收缩与重塑中扮演了一个重要的角色, 这个信号通路是被其上游的导致肺血管重塑关键分子激活的, 如血小板衍生生长因子(PDGF)、内皮素-1(ET-1)、5-羟色胺、血管紧张素<sup>[28]</sup>。而 ROCK 的激活与肺动脉高压的持续有着密切的关系<sup>[29]</sup>。ROCK 信号通路抑制剂在动物实验中的获益在将来被用于临床治疗是十分有希望的。在野百合碱所致肺动脉高压的模型中, DHEA 治疗可以阻止 ROCK 信号通路的激活<sup>[18]</sup>。

(6) DHEA 对 Src(一种编码酪氨酸激酶的原癌基因)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通路的影响: 肺动脉高压是一种以 PASMC 增殖以及抗凋亡为特征的阻塞性血管病变的疾病。这种现象的维持需要促存活转录因子如 STAT3 以及活化 T 细胞核因子(NFAT)的激活。STAT3 通路原理如下: 循环中生长因子、细胞因子等增加诱发 STAT3 活化, 进而增加活化 T 细胞核因子 2(NFATc2)的表达以及激活原癌基因 Pim-1, 一旦被激活, Pim-1 刺激 NFATc2 表达, 从而通过 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)依赖机制促进钙离子依赖 PASMC 的增殖以及抑制线粒体依赖的凋亡<sup>[30]</sup>。最近的一项研究发现, DHEA 可以促进肺动脉高压的 PASMC 凋亡, 抑制其增殖并降低细胞内钙离子浓度; 应用在野百合碱导致肺动脉高压的 SD 大鼠身上, 则可以观察到经过 DHEA 治疗后, mPAP 下降, 右心室肥厚减轻。而这些现象, 都与 Src、STAT3、Pim-1、NFATc2, 生存素的抑制以及骨形成蛋白 II 受体(BMPR2)以及微小 RNA-204(miR-204)表达增加有关。这些都说明了 DHEA 可以通过抑制 Src/STAT3 信号通路逆转肺动脉高压。

(7) DHEA 对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的影响: 葡萄糖是维持生命的必须, 也是细胞代谢中重要的组成部分。糖代谢中的产品或者副产品都被用于许多化学反应, 这些反应往往掌控着细胞的生死。当细胞有能量剩余时, 就会启动磷酸戊糖途径, 而 G6PD 是该途径的关键酶。磷酸戊糖途径产生了保护细胞免受氧化伤害的 NADPH 以及合成 RNA 及 DNA 的原料核糖。在 PASMC 以及右心室中, 缺氧环境可以使 G6PD 活性升高<sup>[19, 31]</sup>。在 PASMC 中, G6PD 活性升高可以增加 HIF-1 $\alpha$  及细胞周期蛋白的表达, 促进细胞增长与增殖以及 CD133+ 细胞分化成平滑肌细胞, 这些现象导致了肺血管重塑<sup>[32]</sup>。而 DHEA 恰恰可以抑制 G6PD 的活化, 从而逆转上述现象的发生, 降低细胞内氧化压力, 促进葡萄糖有氧化, 提高乙酰辅酶 A 含量, 减轻心肌细胞自噬, 改善肺血管重塑, 提高心输出量<sup>[19, 31, 32]</sup>。

### 3 结语

在过去的十多年里, DHEA 在心血管疾病中的研究越来越热门。今天, 我们对 DHEA 在血管系统中所扮演的角色有了一个更全面的了解。DHEA 通过促进血管舒张、抗细胞增殖来治疗肺动脉高压。DHEA 对肺动脉高压的益处许多动物实验中已得到证实, 因为 DHEA 是一个安全的并且已得到临床应用的药物, 甚至有样本量很小的试点研究显示 DHEA 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关肺动脉高压有益<sup>[33]</sup>。我们相信不久的将来, DHEA 可以不仅仅局限于动物实验, 而是更进一步到临床试验。

## 参考文献

- [1] Miller WL. Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 198: 7-14.
- [2] Alzoubi A, Toba M, Abe K, et al. Dehydroepiandrosterone restores right ventricular structure and function in rats with severe pulmonaryarterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304: H1708-1718.
- [3] Paulin R, Meloche J, Jacob MH, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the Src/STAT3 constitutive activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H1798-1809.
- [4] Dumas de la Roque E, Quignard JF, Ducret T, et al. Beneficial effect of dehydroepiandrosterone on pulmonary hypertension in a rodent model of pulmonary hypertension in infants. *Pediatr Res*, 2013, 74: 163-169.
- [5] 覃旺军, 李朋梅, 崔刚, 等. 脱氢表雄酮与老年性疾病关系的研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13: 5-8.
- [6] Dumas de la Roque E, Savineau J, Bonnet S. Dehydroepiandrosterone: A new treatment for vascular remodeling diseases including pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*, 2010, 126: 186-199.
- [7] Campbell BC, Leslie P, Campbell K. Age-related patterns of DHEAS among Turkana males of northern Kenya. *Aging Male*, 2007, 10: 203-209.
- [8] Parker CR Jr. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. *Steroids*, 1999, 64: 640-647.
- [9] Galiè N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015, 46: 1032-2015.
- [10] 杨涛, 何建国. 左心疾病相关性肺动脉高压预后的研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 237-239.
- [11] Lahm T, Tudor RM, Petrache I. Progress in solving the sex hormone paradox in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L7-26.
- [12] Martin YN, Pabelick CM. Sex differences in the pulmonary circulation: implications for pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H1253-1264.
- [13] Farrukh IS, Peng W, Orlinska U, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction: a Ca(2+)-activated K(+)-channel opener. *Am J Physiol*, 1998, 274(2 Pt 1): L186-195.
- [14] Bonnet S, Dumas-de-La-Roque E, Bégueret H, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 9488-9493.
- [15] Dumas de La Roque E, Bellance N, Rossignol R, et al. Dehydroepiandrosterone reverses chronic hypoxia/reoxygenation-induced right ventricular dysfunction in rats. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1420-1429.
- [16] Hampl V, Bibova J, Povysilova V, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate reduces chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J*, 2003, 21: 862-865.
- [17] Oka M, Karoor V, Homma N, et al. Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*, 2007, 74: 377-387.
- [18] Homma N, Nagaoka T, Karoor V, et al. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in protection against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in pneumonectomized rats by dehydroepiandrosterone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295: L71-78.
- [19] Rawat DK, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension*, 2014, 64: 1266-1274.
- [20] 郑亚国, 何建国, 熊长明. 肺动脉高压免疫炎症机制研究进展. *中国循环杂志*, 2013, 28: 469-471.
- [21] Peng W, Hoidal JR, Farrukh IS. Role of a novel KCa opener in regulating K<sup>+</sup> channels of hypoxic human pulmonary vascular cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20: 737-745.
- [22] Farrukh IS, Peng W, Orlinska U, et al. Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction: a Ca(2+)-activated K(+)-channel opener. *Am J Physiol*, 1998, 274(2 Pt 1): L186-195.
- [23] Chevalier M, Gilbert G, Lory P, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) inhibits voltage-gated T-type calcium channels. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83: 1530-1539.
- [24] Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, et al. Pulmonary hypertension: inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5: 245-250.
- [25] Klinger JR. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 143-167.
- [26] Dessouroux A, Akwa Y, Baulieu EE. DHEA decreases HIF-1 $\alpha$  accumulation under hypoxia in human pulmonary artery cells: potential role in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(1-2): 81-89.
- [27] Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006, 113: 2630-2641.
- [28] Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*, 2014, 141: 172-191.
- [29] Do EZ, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2009, 73: 1731-1739.
- [30] Paulin R, Courboulin A, Meloche J, et al. Signal transducers and activators of transcription-3/pim1 axis plays a critical role in the pathogenesis of human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2011, 123: 1205-1215.
- [31] Chettimada S, Gupte R, Rawat D, et al. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308: L287-300.
- [32] Chettimada S, Joshi SR, Alzoubi A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase plays a critical role in hypoxia-induced CD133+ progenitor cells self-renewal and stimulates their accumulation in the lungs of pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307: L545-556.
- [33] Dumas de la Roque E, Savineau JP, Metivier AC, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) improves pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study. *Ann Endocrinol*, 2012, 73: 20-25.

(收稿日期: 2016-01-21)

(编辑: 漆利萍)