

脱氢表雄酮与老年性疾病关系的研究进展

覃旺军, 李朋梅, 崔刚, 王晓雪, 王晓星, 张相林*

(中日友好医院药学部, 北京 100029)

【摘要】目的: 介绍脱氢表雄酮与临床疾病的关系及其治疗作用, 探讨监测老年人血浆脱氢表雄酮浓度的意义。**方法:** 通过对国内外相关文献资料的整理、对比和分析, 总结血浆脱氢表雄酮在老年疾病发生、发展和治疗中的作用, 分析脱氢表雄酮浓度监测的意义。**结果与结论:** 脱氢表雄酮在神经、骨质和代谢等方面发挥作用, 老年人脱氢表雄酮血液浓度水平降低与心血管疾病和阿尔茨海默病等疾病具有相关性。监测脱氢表雄酮的血浆浓度水平, 对了解机体状态、判断病变程度及指导治疗用药具有重要的意义。

【关键词】 脱氢表雄酮; 老年疾病; 浓度监测; 合理用药

【中图分类号】 R969.1; R977.12

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)02-0005-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.002

Current research on the relationship between dehydroepiandrosterone and senile disease

QIN Wang-jun, LI Peng-mei, CUI Gang, WANG Xiao-xue, WANG Xiao-xing, ZHANG Xiang-lin*

(Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To review the role and therapeutic effect of dehydroepiandrosterone on clinical diseases, and investigate the clinical significance of plasma dehydroepiandrosterone concentration monitoring in the elderly. **Methods:** Relevant research literatures published recently were compared, analyzed and evaluated. The role of dehydroepiandrosterone in the development and treatment of senile diseases was summarized, and the clinical significance of plasma dehydroepiandrosterone concentration monitoring was analyzed. **Results and Conclusion:** Dehydroepiandrosterone plays roles in the nervous, skeletal and metabolizing systems. Decreased plasma concentration of dehydroepiandrosterone was associated with certain diseases in the elderly, such as angiocardopathy and Alzheimer's Disease. Thus, plasma dehydroepiandrosterone concentration monitoring could be of great significance for understanding the body state, judging the severity of diseases and guiding clinical treatment.

【Keywords】 dehydroepiandrosterone; senile diseases; concentration monitoring; rational drug use

脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 是肾上腺皮质分泌的一种类固醇激素, 是性激素合成的前体物质, 自身不具有雄激素的生物活性。DHEA 在外周组织中转化为雄激素或雌激素而发挥间接生物学效应, 对神经、免疫、骨质和代谢等方面均有一定的作用。近年来的研究发现, DHEA 与机体老化等老年性疾病的发生、预后等关系密切, 其抗衰老作用越来越得到人们的关注, 甚至被称为“青春激素”、“返老还童”药。然而, 超生理剂量的外源性雄激素可以导致血浆 HDL-C 降低, LDL-C 增加。过多补充 DHEA 可能带来一系列并发症, 如痤疮、肝脏损害及某些性激素相关的肿瘤

发病增加等^[1]。因此, 有必要监测 DHEA 的浓度水平, 以协助疾病诊断和指导用药。

1 脱氢表雄酮 (DHEA) 的结构和生理特征及药物应用

DHEA 又名去氢表雄酮、脱氢表雄甾酮, 是血浆中浓度最高的类固醇激素。DHEA 的化学名为 3β -羟基雄甾-5-烯-17-酮, 结构式见图 1, 它是一种具有胆固醇 Δ^5 , 6-双键及可酯化 3β -羟基的甾体, 分子式 $C_{19}H_{28}O_2$, 相对分子质量 288.43, 吸收波长范围为 200~215 nm^[2]。DHEA 主要以 DHEA 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。

[收稿日期] 2014-08-22

[作者简介] 覃旺军, 男, 主管药师, 研究方向: 治疗药物监测, Tel: (010)84205563, E-mail: qwj2004wang@163.com

[通讯作者] * 张相林, 男, 主任药师, 研究方向: 治疗药物监测, Tel: (010)84205370, E-mail: xianglin63@yahoo.com

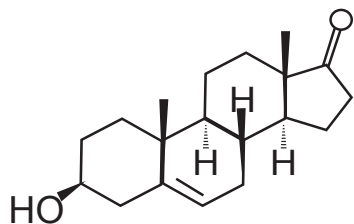


图1 脱氢表雄酮的结构式

DHEA 与 DHEAS 在磺基转移酶作用下互相转换, 保持浓度的相对稳定, 但只有 DHEA 具有生物活性。两性血浆 DHEAS 浓度均在 15~24 岁达到高峰, 男性平均浓度为 $(8.50 \pm 0.95) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 女性为 $(8.75 \pm 1.01) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。随着年龄增长, DHEAS 浓度稳步下降, 大于 70 岁的老年人, 血浆浓度只有青年人的 1/3^[3]。

普拉睾酮是一种同化激素类药物, 进入体内后经肝脏分解为 DHEA。普拉睾酮具有显著的促宫颈成熟作用, 最先由日本钟纺制药株式会社推出上市。国内扬州制药厂和中国医学科学院药物研究所分别于 20 世纪 80 和 90 年代推出硫酸普拉睾酮钠注射液, 均能有效地提高宫颈成熟度和缩短妊娠持续时间。目前, 临床研究表明 DHEA 对动脉粥样硬化、骨质疏松、卵巢储备低下所致不孕症以及哮喘等多种疾病具有一定的疗效, 具有很好的应用前景。

2 血液中 DHEA 浓度水平与老年疾病的关系

肾上腺囊肿、肿瘤等肾上腺疾病会增高 DHEA 浓度, 年龄增长、绝经等因素则会降低 DHEA 浓度。DHEA 浓度降低增加了老年人发生高血压病、阿尔兹海默病等疾病的风险。因此, 监测血浆 DHEA(S) 的浓度, 有助于老年人疾病的预防和诊治。

2.1 DHEA 与心血管疾病的关系

流行病学研究表明, 血浆 DHEA(S) 水平与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 等心血管疾病发病率负相关。在对 248 位中老年男性进行了为期 12 年的前瞻性队列研究^[4]发现, 血浆 DHEA(S) 浓度低是心血管疾病的独立危险因素, DHEA(S) 浓度低于 $140 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 人群组心血管疾病相对危险度为高于 $140 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 人群组的 3.3 倍; DHEA(S) 浓度每降低 $100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 心血管疾病相对危险度增高 36%。浙江省舟山市普陀区人民医院检验科对 50 例男性冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease,

CHD) 患者的血清 DHEA 水平进行了分析, 发现 CHD 组血清 DHEA 为 $(2.73 \pm 1.36) \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 显著低于对照组 $(4.51 \pm 1.88) \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。多元 logistic 回归分析显示 DHEA 为 CHD 的独立危险因素, 与 CHD 冠状动脉狭窄程度呈负相关^[1]。DHEA(S) 浓度水平还与心血管疾病的预后密切相关, 一项平均随访期长达 6 年的前瞻性研究^[5]表明, 绝经后妇女的 DHEAS 水平较低, 其心血管疾病死亡率却显著增高。血清 DHEA/DHEAS 水平还与 As 的发生显著相关, 体内 DHEA 及 DHEAS 的缺乏是 As 等心血管类疾病的重要风险因素之一^[6]。

血浆 DHEA 水平具有明显的遗传特性, 表现为血浆 DHEA 水平随年龄下降程度的个体差异大, 提示它可能是由基因调控的一个高度特异的个体标志 (包括可能为对 As 遗传易感性的标志)。DHEA 可能是男性内源性抗 As 因素, DHEA 水平的降低可能是导致男性发病率升高的重要因素。另外, 尽管大量证据已经初步证实 DHEA 能降低 CHD 的发生率, 但并不能说明 DHEA 含量越多越好^[7]。因此, 监测血浆 DHEA 水平有助于判断心血管疾病的病变程度。

2.2 DHEA 与高血压病的关系

解放军第四五八医院陈安忠等^[8]对来该院就诊的 62 例老年男性原发性高血压患者血清 DHEAS 含量进行了测定, 并分析其与年龄、体重指数、甘油三酯 (TG) 等指标的相关性。研究发现, 高血压病患者血清 DHEAS 显著降低, 并随高血压病 1, 2, 3 级逐级递减; 血压控制良好者血清 DHEAS 水平 $(2.80 \pm 1.38) \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 显著高于血压控制不良者 $(1.98 \pm 1.16) \mu \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 病情重组血清 DHEAS 水平低于病情轻组, 肥胖者低于体重正常者。多元 logistic 回归分析显示, 与 DHEAS 有独立相关性的因素是年龄、体重、平均动脉压、病情轻重程度及血清胰岛素、C-肽、TG、载脂蛋白 B。这些研究结果表明高血压病患者血清 DHEAS 降低, 并与高血压病某些危险因素密切相关。郭伟星等^[9-10]的研究也表明血清 DHEA 的异常变化与男性高血压的发病有关, 而与女性高血压的发病关系不大; 另有研究^[11]表明血清中脱氢表雄酮浓度与妊娠高血压也没有显著关联。动态监测血清 DHEAS 浓度水平的变化, 对老年男性高血压病患者的病情变化程度和预后判断具有重要的临床意义。

2.3 DHEA 与阿尔茨海默病的关系

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经变性疾病。DHEAS 参与机体神经生长发育、成熟衰老、情绪反应、记忆过程等, 具有广泛的生理学作用, 如改善认知, 促进记忆等作用^[12]。因此, 测定血清中 DHEAS 含量有一定的临床意义。一项在英国和意大利人群中联合开展的研究^[13]表明, 在 144 位 AD 患者和年龄匹配的健康志愿者 (各 72 位) 中, AD 患者的血浆 DHEA 浓度 (3.38 ± 0.3) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 显著低于健康志愿者的浓度 (4.24 ± 0.4) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。任进民等^[14]通过对比检测 20 例 AD 患者和 29 例对照老年人血清 DHEAS 含量发现, AD 患者血浆中 DHEAS 含量为 (388.1 ± 202.8) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 显著低于对照组 ($1\ 000.7 \pm 276.8$) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。以 $458.2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为正常人群血浆 DHEAS 含量的下限, 诊断老年性痴呆的敏感性为 65.0%, 特异性为 83.7%^[14]。研究结果表明, AD 患者 DHEAS 水平的下降可能与 AD 的发病相关, 其在 AD 发病过程中可能起着极其重要的作用。DHEAS 水平可以反映 AD 的生化指标变化情况, 具有一定的敏感性和特异性, 可对 AD 进行早期辅助诊断。因此 DHEAS 血浆水平可作为 AD 的一项早期诊断指标。

2.4 DHEA 与骨质疏松的关系

骨质疏松是由于骨吸收过多或骨形成过少导致的骨量减少、骨微结构变化, 与破骨细胞和成骨细胞的数量及功能有关。DHEAS 能够转化为雄激素或雌激素, 增强成骨细胞对骨重建基因的表达。一项历时 15 年、有 1 003 名参与者的以人群为基础的纵向研究^[15]表明, 绝经后妇女的 DHEAS 浓度水平与年龄显著负相关, 并且, DHEAS 浓度增高显著地降低了股骨颈的骨质流失速度。刘息平等^[16]的研究发现, 男性和女性糖尿病合并骨质疏松患者的 DHEAS 水平分别为 (62.24 ± 2.14) $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ 和 (41.68 ± 2.91) $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$, 显著低于不合并骨质疏松的糖尿病患者。部分临床研究^[17]表明口服 DHEA 能改善体内钙代谢, 显著增加骨密度。鉴于 DHEAS 与骨质疏松的关系, 临床应重视 DHEAS 对老年骨质疏松的预警作用。检测 DHEAS 水平能够为临床骨质疏松的预防和治疗提供血清学指标, 有助于预防和延缓老年骨质疏松的发生。

2.5 DHEA 与绝经女性性功能障碍的关系

前面提到, 血清中 DHEA 浓度在青春期达到

顶峰后, 随年龄增长逐渐下降。但研究^[18]表明, 女性在围绝经期大多会出现 DHEA 浓度的一过性增高, 幅度约为 3.95%。由于在绝经后, DHEA 成为了女性雌激素的唯一来源, DHEA 与女性的绝经期综合征具有很大的关系, DHEA 水平偏低与绝经妇女出现的情绪和躯体不适等症状具有相关性。目前, DHEA 在绝经期女性疾病中的作用及其在治疗中的应用已经引起了广泛的关注^[19]。

我国约有 30%~50% 的围绝经期及绝经后妇女存在性功能障碍, 主要表现为性唤起障碍、阴道干涩、性交疼痛等症状^[20]。研究^[21]显示, 雌、雄激素水平下降是围绝经期及绝经女性功能障碍的主要原因之一。其中, 性功能障碍绝经妇女的 DHEA 水平显著低于健康对照组^[22], 口服补充 DHEA 能够在一定程度上改善绝经妇女的性功能^[23]。此外, DHEA 阴道局部给药还能够显著改善绝经女性阴道萎缩等症状, 从而达到治疗性功能障碍的目的。研究^[24]发现, 绝经女性使用 DHEA 阴道局部治疗 12 周后, 阴道萎缩、性交痛等症状明显好转, 性功能障碍也得到了改善。另外, 阴道局部给药能够在达到治疗目的的同时, 避免 DHEA 血液浓度大幅度波动及由此造成的不良反应。一项纳入了 216 名绝经妇女的前瞻性研究^[25]表明, 连续 12 周阴道局部应用 DHEA, 能够显著地改善绝经后的阴道萎缩症状, 但对血清 DHEA 水平影响甚微, 且有助于将 DHEA 水平维持在绝经妇女的正常范围内。

3 DHEA 的检测方法

DHEA 的检测方法包括放射免疫法、酶联免疫吸附试验竞争法、紫外分光光度法、高效液相色谱法 (HPLC) 和高效液相色谱-质谱法 (HPLC-MS) 等。放射免疫法需使用放射性元素, 对实验条件要求较高, 对实验人员具有一定的损伤; 紫外分光光度法实验时间长、干扰多, 试剂品种多且步骤繁琐^[26]。因此, 具体介绍 HPLC 法。

杨大进等^[27]建立了 DHEA 血浆样品的 HPLC 分析方法。使用 $\mu\text{BONDAPAKTM C}_{18}$ 4.6 mm \times 250 mm 色谱柱, 以甲醇-水为流动相, 流速 $0.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 在 215nm 波长下检测。刘莉治^[28]采用外标法建立了 DHEA 含量检测的反相 HPLC 分析方法, 以甲醇-水为流动相, 波长 215 nm, 线性范围为 $0.01\sim10.00 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 最低检测限为 $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, RSD 1.2%。

4 结语

DHEA 作为主要的性激素之一, 在人体生理发展中发挥重要作用。血清 DHEA 水平在青春期达到峰值, 之后随年龄增长而降低。DHEA 水平降低与老年疾病的发生发展具有重要关系, 且在某些疾病方面具有明显的性别差异。DHEA 水平与男性心血管患者的疾病发展具有相关性, 但 AD 和骨质疏松等疾病的发展与 DHEA 之间关系没有性别差异。同时, 血浆 DHEA 水平还具有显著的个体差异, 盲目补充会造成许多不良反应。因此, 加强 DHEA 监测, 对老年患者的健康保健和疾病防控具有重要的意义。

【参考文献】

- [1] 俞根龙. 男性 CHD 患者血清脱氢表雄酮、游离睾酮浓度的分析[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(3): 274-277.
- [2] 马志民, 刘兰服, 姚海兰, 等. 脱氢表雄酮研究进展[J]. 河北农业科学, 2014, 18(3): 60-62.
- [3] Giordano R, Di Vito L, Lanfranco F, et al. Elderly subjects show severe impairment of dehydroepiandrosterone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH (1-24)[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2001, 55(2): 259-265.
- [4] Barrett-Connor E, Khaw K T, Yen S S C. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 1986, 315(24): 1519-1524.
- [5] Shufelt C, Bretsky P, Almeida C M, et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(11): 4985-4992.
- [6] Cheng H H, Hu X J, Ruan Q R. Dehydroepiandrosterone anti-atherogenesis effect is not via its conversion to estrogen[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(1): 42-53.
- [7] 赵箫陶, 黄慈波. 糖皮质激素的合理使用[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 23-28.
- [8] 陈安忠, 程莉, 欧作英, 等. 老年男性高血压病患者血清硫酸脱氢表雄酮含量变化的临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6(1): 17-20.
- [9] 郭伟星, 于杰, 张磊, 等. 不同证型老年男性高血压病患者性激素相关调控因素的比较研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7): 1202-1204.
- [10] 郭伟星, 于杰, 张磊. 不同证型老年女性高血压病患者性激素相关调控因素的比较研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 769-771.
- [11] 牛秀敏, 于波, 刘金玲. 妊娠高血压综合征患者雄激素水平的观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(6): 458-459.
- [12] San Martin M, Touitou Y. DHEA-sulfate causes a phase-dependent increase in melatonin secretion: a study of perfused rat pineal glands[J]. Steroids, 2000, 65 (9): 491-496.
- [13] Aldred S, Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 51(1): e16-e18.
- [14] 任进民, 党志敏, 李风景, 等. 血浆中脱氢表雄酮硫酸酯检测对阿尔茨海默病的临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18(3): 161-163.
- [15] Ghebre M A, Hart D J, Hakim A J, et al. Association between DHEAS and bone loss in postmenopausal women: a 15-year longitudinal population-based study [J]. Calcif Tissue Int, 2011, 89(4): 295-302.
- [16] 刘息平, 吴晓兰, 赵艳, 等. 硫酸脱氢表雄酮与骨质疏松的关系及在临床中的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(23): 2581-2582.
- [17] Weiss E P, Shah K, Fontana L, et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1-and 2-year effects on bone[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(5): 1459-1467.
- [18] Crawford S, Santoro N, Laughlin G A, et al. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(8): 2945-2951.
- [19] 管玉涛, 蔡莲莲. 围绝经期及绝经与性功能障碍[J]. 国外医学(计划生育/生殖健康分册), 2007, 26(3): 149-151.
- [20] Berman J R, Adhikari S P, Goldstein I. Anatomy and physiology of female sexual function and dysfunction: classification, evaluation and treatment options[J]. Eur Urol, 2000, 38(1): 20-29.
- [21] Braunstein G D. Androgen insufficiency in women[J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(Suppl A): 109-117.
- [22] Basson R, Brotto L A, Petkau A J, et al. Role of androgens in women's sexual dysfunction[J]. Menopause, 2010, 17(5): 962-971.
- [23] Hackbert L, Heiman J R. Acute dehydroepiandrosterone(DHEA) effects on sexual arousal in postmenopausal women[J]. J Womens Health Gend Based Med, 2002, 11(2): 155-162.
- [24] Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone(Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women[J]. Menopause, 2009, 16(5): 923-931.
- [25] Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy[J]. Menopause, 2009, 16(5): 907-922.
- [26] 龚爱琴. 紫外分光光度法测定注射用硫酸普拉睾酮钠的含量[J]. 分析仪器, 2008(6): 34-36.
- [27] 杨大进, 方从容, 王竹天, 等. 保健食品中 DHEA 含量测定方法研究[J]. 中国食品卫生杂志, 1998, 10(5): 1-3.
- [28] 刘莉治. 保健食品中 DHEA 含量的测定[J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(1): 68-84.