

- [27] Wolfe BM, Huff M. Effects of continuous low – dosage hormonal replacement therapy on lipoprotein metabolism in postmenopausal women[J]. Metabolism, 1995, 44: 410~ 417
- [28] Anderson JW, et al. Meta– analysis of soy protein on serum lipids[J]. New Engl J Med, 1995, 333: 276~ 282
- [29] Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk[J]. J Nutr, 1998, 128: 1589~ 1592
- [30] Potter SM, et al. Depression of plasma cholesterol in men by consumption of baked products containing soy protein[J]. Am J Clin Nutr, 1993, 501~ 506
- [31] Wong WW, et al. Cholesterol synthesis and absorption by $2\text{H}_2\text{O}$ and ^{18}O – cholesterol and hypocholesterolemic effect of soy protein[J]. J Nutr, 125: 612s~ 618s
- [32] Teixeira S, et al. Dose– dependent effects of soy protein in hypercholesterolemic men[J]. FASEB J, 1998, 12: A237.
- [33] Wang MF, et al. Antihypercholesterolemic effect of undigested fraction of soybean protein in young female volunteers[J]. J Nutr Sci Vitaminol, 1995, 41: 187~ 195
- [34] Gooderham MJ, et al. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men[J]. J Nutr, 1996, 126: 2000~ 2006
- [35] Nagata C, et al. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women[J]. J Nutr, 1998, 128: 209~ 213
- [36] Bakhit RM, et al. Intake of 25 g soybean protein with or without soybean fiber alters plasma lipids in men with elevated cholesterol concentrations[J]. J Nutr 1994, 124: 213~ 222
- [37] Anthony MS, et al. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys[J]. J Nutr, 1996, 126: 43~ 50
- [38] Crouse Jr III, et al. Soy protein containing isoflavones reduces plasma concentrations of lipids and lipoproteins[J]. Circulation, 1998, 97: 816
- [39] Sirtori CR, et al. Role of isoflavones in cholesterol reduction by soy protein in the clinic[J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65: 166 ~ 171
- [40] Hodgson JM, et al. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens dose not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trail in humans[J]. J Nutr, 1998, 128: 728~ 732
- [41] Anthony MS, et al. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet– induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17: 2524~ 2531
- [42] Honore EK, et al. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in arteriosclerotic female macaques[J]. Fertil Steril, 1997, 67: 148~ 154
- [43] Morton MS, et al. Measurement and metabolism of isoflavonoids and lignans in human male[J]. Cancer Lett, 1997; 114: 145~ 151
- [44] Shultz TD, et al. Effect of short term flaxseed consumption on lignan and sex hormone metabolism in men[J]. Nutr Res, 1991, 11: 1089~ 1100

中图分类号: Q946.885 文献标识码: E 文章编号: 1004—8456(2000)01—0040—05

DHEA 的安全性 与 功能(综述)

严卫星 贾群山

(卫生部食品卫生监督检验所, 北京 100021)

去氢表雄酮(DHEA)及其硫酸盐(DHEAS)是一种 C19 类固醇激素,由肾上腺与性腺(睾丸、卵巢)分泌。DHEA 在体内大部分以硫酸盐的形式存在。1944 年从尿中分离到了 DHEA,^[1]1954 年发现 DHEAS 是人体内血浆中含量最多的皮质类固醇激素,^[1]但除了作为性激素前体之外,^[2]人们对 DHEA 的其它功能还知之甚少。最近发现,人体衰老后体内 DHEA 及 DHEAS 水平显著下降,^[3]同时伴随心血管疾病、肿瘤发病率的上

升,免疫功能的下降。^[4]因此,在人体衰老后补充生理剂量的 DHEA,使 DHEA 维持在青年期水平,能否达到延缓衰老进程、降低一些相关疾病发病率的目的,值得研究。目前,在美国及法国 DHEA 已开始用于临床治疗,^[5]而且在美国 DHEA 作为膳食补充剂已进入食品市场。为对 DHEA 有一个详尽的认识,本文对其代谢、安全 and 功能进行了综述。

1 DHEA 的合成与代谢

DHEA 主要以二氢胆固醇为前体,由细胞色素 P450 为主酶参与合成;DHEAS 则由 DHEA 经硫代激酶合成,^[5]除肾上腺外,肝及肠壁细胞均存在硫代激酶,^[6]可以合成 DHEAS;此外还有一小部分 DHEAS 可由雄烯二酮的硫化物作为前体直接生成。^[6]

在体内 DHEA 绝大部分以硫化物的形式存在,其硫酸基团可与血浆蛋白结合,使之免受肝细胞的降解作用。因此,DHEAS 在体内存在时间较 DHEA 长,代谢清除率较慢。^[6]在肝脏 DHEAS 可裂解去除硫酸根,生成 DHEA,后者可再与硫酸根结合或经间接代谢途径生成各种性激素,DHEAS 也可经直接代谢途径即不经去除硫酸基团便在身体各组织中生成多种性激素,达到调节机体生理功能的作用。^[6]

2 DHEA 与 DHEAS 在体内随年龄及性别的变化

Norman 等^[3]通过跨地区的大样本人群流行病学调查发现,血浆 DHEAS 水平在新生儿时很高,但很快下降,到 7 岁之前一直维持低水平;当具有肾上腺功能时,体内 DHEAS 水平开始上升。男子一般在 20~ 24 岁之间,女子一般在 15~ 19 岁之间达到顶峰,然后开始下降。到 70 岁时体内 DHEAS 水平男、女分别只有高峰时的 1/7 和 1/5。此外男子在 29 岁之后,女子在 19~ 59 岁之间,平均每 10 年血浆 DHEAS 水平均有显著下降。

通过对 20~ 69 岁人群的血浆 DHEAS 水平的测定表明,男子血浆 DHEAS 水平显著高于女性。但未发现人体内 DHEAS 存在天、月、季、年之内的周期性变化。^[3]根据调查结果,Norman 给出了不同年龄组、不同性别血浆 DHEAS 正常水平(表 1)。

与 DHEAS 不同的是,DHEA 在一天之内存在周期性变化,清晨 8 时血浆浓度最高;^[7]另外还发现,女性月经对体内 DHEA 水平无影响;但绝经后妇女(46~ 95 岁)体内 DHEA 水平几乎接近于零。^[7]

总之,DHEA 及 DHEAS 均主要由肾上腺皮质分泌,其中 DHEA 的分泌要高于 DHEAS,性腺只分泌 DHEA。一天之内 DHEA 可较高峰时下降 40%,这可能是由于肾上腺皮质功能清晨较高所致。^[8]

3 DHEA 的安全性

目前关于 DHEA 安全性主要集中在两方面:(1) DHEA 在体内转化成性激素进而对生物体内分泌及代谢产生的影响。(2) 潜在致癌性。

目前资料表明,生理剂量的 DHEA 在哺乳动物体内是安全的。最近 David. L^[19]在每公斤饲料中分别掺入 DHEA 800、400 mg,让雌性 SD 大鼠自由进食 25 周后发现,DHEA 可显著抑制 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU)诱发的乳腺癌,且未表现出任何副作用;而且每公斤饲料中 DHEA 含量达到 4 000 mg 时,也未见其对大鼠体重、进食量及一般状况产生不良影响。HaffaAL^[32]给予恒河猴(6 只) DHEA(每日 60~ 75 mg/kg),空白对照(6 只)给予安慰剂,8 周后未见其对动物体重、活动度、日平均进食量、血浆 T4、胰岛素水平、雄激素水平和皮质醇水平有影响。也有人提出当饲料中 DHEA 的含量超过 4 000 mg/kg 时,可能对实验动物产生毒作用。但是生理剂量的 DHEA(每公斤饲料 DHEA 含量小于 400 mg)就可在生物体内表现出生理功能。

人体试食试验表明,生理剂量的 DHEA 也未见明显的毒副作用。ARLENE. J^[4]等给 30 名 40~ 70 岁的受试者口服 DHEA(每日 50 mg)连续 6 个月,发现 2 周后血浆 DHEA 和 DHEAS 水平恢复到正常水平;女性体内雄激素水平(雄烯二酮、睾酮、去氢睾酮)增加 2 倍;而男性体内仅雄烯二酮有少量增加;性激素结合球蛋白与

表 1 DHEAS 的正常水平			
性别	年龄	正常范围 ng/mL	
男	15~ 39	1500~ 5500	
	40~ 49	1000~ 4000	
	50~ 59	600~ 3000	
	> 60	300~ 2000	
女	15~ 29	1000~ 5000	
	30~ 39	600~ 3500	
	40~ 49	400~ 2500	
	> 50	200~ 1500	

雌二醇水平均无改变; 女性高密度脂蛋白下降, 其它脂类均无改变。血浆胰岛素生长因子(IGF-1)水平上升, 胰岛素生长因子结合球蛋白(IGTBP-1)水平下降, IGF-1的生物利用率上升, 这一变化可能与DHEA改善受试者体力和心理状况有关。另外发现DHEA对受试者性欲没有作用。在整个研究中, 受试者身体一般状况、肝功、甲状腺功能、血尿常规均未见异常。在治疗期间, 试验组和安慰剂级各有一位女性主诉面毛加重, 但二者症状均在治疗3个月时消失。还有试验表明, 给予高龄受试者^[6]DHEA(每日50 mg)连续3个月, 也未见DHEA有改善性欲的作用, 但受试者明显感到健康状况得到改善且无任何副作用。

此外还有文献报道, 大剂量DHEA对受试者也未产生任何不良影响。如: 在观察HIV患者对DHEA的耐受性及DHEA的药效动力学研究中发现, HIV患者口服DHEA(每日750~2 250 mg)16周后, 表现出良好耐受性, 且未见任何副作用。^[11]Nestler^[9]等也观察到, 健康男性口服DHEA(每日1 600 mg)4周后, 血浆胆固醇、低密度脂蛋白水平降低, 体内脂肪降低31%, 体重未见变化。

但也有文献报道, 大剂量口服DHEA可引起人体显著的内分泌及代谢改变。例如: Mortola与Yen^[10]给予绝经妇女每天DHEA(1 600 mg)连续4周, 发现DHEA在体内可转变为性激素, 伴有性激素结合球蛋白(SHBG)、T4结合球蛋白、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇下降并出现胰岛素抗性, 但这些现象在给予生理剂量的DHEA(每日50 mg), 连续6个月时, 并未出现。

尽管生理剂量的DHEA在大鼠及人体内未见任何不良反应, 但令人不安的是, 有资料表明大剂量DHEA可引起实验动物肝细胞过氧化酶体增生, 如: Monica, Belle^[12]等将DHEA掺入饲料(质量分数0.2%, 相当于每天摄入200 mg/kg BW左右), SD大鼠自由进食, 在7、100 d后发现实验动物肝重增加, 体重下降, 肝/体重比值与对照比较有显著差异。而且短期给予DHEA后肝糖原含量显著下降, 肝细胞肥大, 肝细胞内过氧化酶体增生, 线粒体数量上升, 密度增大, 呼吸功能增加; 在酶学方面, 线粒体蛋白含量上升20%, 谷氨酸脱氢酶活性未见变化, 过氧化氢酶活性在肝匀浆线粒体部分显著上升, 脂肪酰辅酶A氧化酶较对照上升4~5倍, 细胞色素氧化酶活性未见变化, 这一切均提示线粒体呼吸功能增加。而长期给予DHEA后发现, 肝细胞结构恢复正常, 呼吸功能也得到恢复与对照组无异, 过氧化氢酶活性亦无变化, 但脂肪酰辅酶A氧化酶活性仍然很高, 线粒体出现退行性变化。Frenkel^[14]等给予小鼠含0.45% DHEA的饲料6个月, 也得到同样结果。

此外, Mohan^[13]等给予遗传性肥胖小鼠Zucker大鼠DHEA质量分数为0.6%的饲料, 35 d后发现线粒体呼吸功能减弱, 进一步研究发现, 这可能是由于线粒体膜脂内脂肪酰辅酶A浓度过大, 或呼吸功能过旺产生过量的自由基造成线粒体膜的氧化损伤所致。

可见, DHEA在肝脏引起的主要生化变化是肝细胞过氧化酶体增生, 这与过氧化酶体增生剂引起的变化一致。为了进一步证实这一点, M Sambasiva Rao^[15]给予雄性F-344大鼠DHEA(质量分数0.45%)2周后, 取肝组织与过氧化酶体增生剂引起的肝脏变化作了比较, 发现实验动物肝重增加200%, 过氧化酶体密度增加5倍; SDS凝胶电泳表明: 肝匀浆后核部分的一条分子量为80 000的多肽含量显著上升; Northern blot分析表明: 编码过氧化物酶的mRNA含量在24 h之后显著上升。这些均与过氧化酶体增生剂引起的变化一致。由于过氧化酶体增生剂往往具有致癌活性, 因此人们怀疑DHEA可能具有致癌活性。

为了进一步证实这一点, 有人^[16]分别给予F-344雄性大鼠含DHEA(质量分数0.5%~1%)、过氧化酶体增生剂Wy 14.643(质量分数0.1%)、邻苯二甲酸盐(DEHP, 质量分数2%)的饲料78周, 结果发现DHEA组在52周时肿瘤发生率为20%, 在78周时DHEA组肿瘤发生率为100%, 且呈剂量-反应关系, 致癌作用的强弱顺序为Wy 14.643<DHEA<DEHP。而且肿瘤组织内酶学变化、组织学检查与Wy 14.643和DEHP诱发的肿瘤类似。可见DHEA与过氧化酶体增生剂同样具有致癌活性。由于未见瘤体内氧化损伤产物8-羟鸟嘌呤(8-OH-dG)及丙二醛(MDA)水平上升, 因此推测DHEA的致癌机理可能与氧化损伤无关, 而是通过诱导细胞增生, 促癌基因表达。但这一假设并未得到证实。M Sambasiva Rao^[17]等给予F-344大鼠DHEA(质量分数0.45%)84周, 其中14/16诱发肿瘤, 且瘤体组织缺乏 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase)和谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase), 这与过氧化酶体增生剂致瘤特点一致。但³H标记的胸腺嘧啶的掺入实验, 提示DHEA的致瘤作用可能与促进细胞增生的作用无关。

考虑到人和其它灵长类动物对过氧化酶体的反应性不敏感, DHEA在人体是否会表现出致癌作用值得探

讨。由于 RAINBOW TROUT(一种鱼)同样对过氧化酶体增生剂不敏感, Gayle A ,Orner^[18]等利用它观察了 DHEA 的促癌和致癌作用。结果发现 RAINBOW TROUT 在水中 DHEA 浓度为 222 mg/kg 的条件下生活 30 周后, 黄曲霉毒素(AFB1)的致癌作用显著增强, 试验组肿瘤发生率, 平均每条鱼肿瘤数及肿瘤的大小显著高于对照组。水中 DHEA 浓度为 888 mg/kg 时, RAINBOW TROUT 肿瘤发生率为 97% (68/70) 而对照组肿瘤发生率为 13% (11/84), 在 222、444、888 mg/kg 浓度下平均每条鱼肿瘤发生数较空白对照组显著上升。DHEA 不仅仅对 AFB1 的致癌作用有促进作用, RAINBOW TROUT 在 DHEA 浓度为 888 mg/kg 的水中生活 30 至 42 周后, 有 68% 出现肿瘤, 对照组肿瘤发生率为 0, 而且存在剂量—反应关系。同时发现在瘤细胞内存在 Ki- ras 突变, 提示 DHEA 很可能是一种遗传毒性致癌物。但在 RAINBOW TROUT 体内未见 DHEA 有促进过氧化酶体增生的作用, 说明 DHEA 的致癌作用可能与其促进过氧化酶体增生作用无关。

4 DHEA 的功能

4.1 DHEA 与肿瘤之间的关系 DHEA 已表现出对自然发生及化学物质引起的癌变有预防作用,^[21]如: 给予 C3H(A^{VY}/A) 雌性肥胖小鼠 DHEA 450 mg/kg 3 周(p.o), 自然发生的乳腺肿瘤 15 个月累计发病率由对照组的 70% 下降到 20%; 在饲料中掺入 0.6% 的 DHEA 可以减低二甲基苯蒽(DMBA)及尿烷引起的肺癌、二甲基肼(1,2-dimethylhydrazine)引起的结肠及直肠癌、DMBA 引起的皮肤癌。此外, 肝脏部分切除后, 1% DHEA 可降低经口给予二羟基二丙基硝基胺(dihydroxy-di-n-propylnitrosamine), 或乙酰胺基芴(acetylaminofluorene)引起的癌前病变; 在皮肤致癌试验中, DHEA 可显著降低皮肤乳头状瘤的发生率。

Thomas A Ratko^[21]等在观察 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU 50 mg/kg iv)的致癌作用中发现, 在促癌和癌变阶段给予 DHEA(质量分数 0.2%), 平均每鼠肿瘤数较空白对照组下降 77%; 在癌变的启动阶段, 促进及发展阶段分别给予 DHEA 质量分数 0.2%、0.1%(掺入饲料自由进食), 实验动物肿瘤发生率分别下降 52%、32%, 同时肿瘤相关死亡率也显著下降。由前文可知, DHEA 在表现出抑制肿瘤作用的剂量下, 对一些实验动物也具有促癌作用。但 David^[19]等最近发现生理剂量的 DHEA(饲料中 DHEA 含量为 400 mg/kg 时, 相当于每日摄入 40 mg/kg BW)就可显著拮抗 MUN 诱导的大鼠乳腺癌, 且效果较双侧卵巢切除好。

目前有资料表明, DHEA 抑制肿瘤的机制可能是非竞争性抑制葡萄糖 6-磷酸酶, 减少体内 NADPH 的生成, 降低致癌物的致癌活性, 减少体内活性氧的产生; 同时也降低了体内磷酸戊糖的水平, 抑制了细胞 DNA 的合成,^[22,23]因而在体内显示了抑瘤活性。但 DHEA 对某些化学致癌剂并未表现出保护作用, 如: 氧化偶氮苯造成的结肠癌。^[21]

4.2 DHEA 与免疫系统的关系 有资料表明 DHEA 对体液免疫、细胞免疫及细胞因子水平均有一定影响。在体外实验中,^[25]DHEA 可刺激纯化 T 细胞, 抗原特异性 T 细胞分泌 IL-2, 拮抗糖皮质激素(GCS)对 T 细胞生长因子(TCGF)的抑制作用; Tomoko Suzuki^[26]以植物凝集素(PHA), 同种抗原(OKT3)刺激 T 细胞后, 在含 DHEA 8-11M 的培养基中培养 48 h, 发现 IL-2 水平显著上升, T 细胞毒性随之增加, 而 DHEA 对 IL-4 水平、CD8⁺ 亚群没有影响; 同时还发现 DHEA 可诱导 IL-2 的 mRNA, 提示 DHEA 可在转录水平上, 增加 IL-2 的表达。

体内试验表明, 健康小鼠皮下注射 200 μg DHEA 或 200 μg DHEAS 3~7 d 后, 便可刺激外周淋巴结分泌 IL-2, 但 DHEAS 对肠系膜下淋巴结的作用不明显。Barbara A Araneo^[27]等发现经口给予衰老小鼠 DHEA 及 DHEAS 后, T 细胞分泌的细胞因子恢复到青年小鼠水平, 如经表皮给予 DHEA, 收集相应部位的淋巴细胞, 发现 T 细胞分泌的细胞因子具有同样的变化。还有实验表明, 如果 DHEA、DHEAS 与重组乙肝表面抗原一同免疫, 可显著提高小鼠体内的抗体滴度; 增强小鼠体内抗原抗体反应, 增高衰老小鼠抗 HBSAg 的特异性抗体水平。

此外, DHEA 对人体的免疫功能也有一定影响。John Degelan MD^[28]等给予 78 名老年、青年志愿者皮下注射 7.5 mg DHEA, 同时接种流感疫苗, 分别在第 0、2、4 周测定抗体滴度, 发现 DHEA 可增加抗 1993-1994 年 H3N2 抗原的抗体水平, 但仅限于接种前抗体水平及体内 DHEAS 水平均较低的受试者。尽管机制不确定, 但表明 DHEA 对老人群的体液免疫有一定的影响。

4.3 DHEA 与肥胖和糖尿病 DHEA 可抑制体重增加而对进食量几乎无影响。1977 年 Yen^[20] 发现, DHEA 可抑制肥胖小鼠体重增长; Gary B Gordo N 等发现, DHEA 对体重和进食量的影响似乎取决于实验动物的年龄、品系、给予受试物的时间、途径以及食品的组分。Coleman^[29] 等在 1984 年发现, DHEA 具有保护胰岛细胞的作用。体外实验表明^[24] DHEA 10~ 100 nmol/L 可显著抑制高血糖对视网膜细胞的损伤, 并恢复其增生。

DHEA 对肥胖及糖尿病的影响, 可能也与其抑制 G6PD, 影响磷酸戊糖途径或增加线粒体对长链乙酰辅酶 A 水解酶活性进而导致能量无效空耗有关。

4.4 DHEA 与自身免疫疾病和衰老的关系 有实验表明^[20] DHEA 可延缓某些啮齿类动物衰老后的病理改变, 缓解 SD 大鼠和 C57BL/6 小鼠衰老后的免疫球蛋白尿, 抑制杂交一代小鼠衰老后脾脏增大。缓解红斑狼疮模型 NZB 小鼠库姆斯实验阳性的溶血性贫血, 减弱抗双链 DNA 的抗体水平及降低肾小球免疫球蛋白的沉积, 并延长小鼠生存时间。

4.5 其它 此外, DHEA 还具有显著缓解因内毒素休克导致的死亡, 拮抗氧化损伤。增加骨密度, 降低血浆低密度胆固醇的作用。^[6, 29~ 31]

综上所述, DHEA 及 DHEAS 是由肾上腺皮质所分泌, 在血浆中大量存在, 体内水平随年龄的增加而降低。在啮齿类动物身上, 给予生理剂量的 DHEA 后表现出了多种生理功能: 如预防自然及化学致癌物引起的肿瘤, 增加免疫系统功能等。关于 DHEA 的作用机制有待进一步研究, 目前已有利用 3T3 前脂细胞系发现 DHEA 的许多生理功能可能与其抑制体内 G6PD 的活性有关。

从目前资料来看, 无论在动物还是在人体, 生理剂量的 DHEA 均未见明显的毒副作用, 但大剂量长期使用 DHEA 还存在一些安全问题, 主要是 DHEA 在实验动物体内表现出的致癌性, 以及 DHEA 在体内转化为性激素引起内分泌代谢的变化:^[33] 如使雌性大鼠卵巢增大、C57BL/6 小鼠血浆睾酮增加。因此对其安全性需要进一步评估。

目前已有学者^[33] 试图通过改变 DHEA 的分子结构达到既维持其生理功能又降低其副作用的目的, 在这方面也值得进一步研究。

参考文献:

- [1] E- Ebaulieu, Colette Corpecho, Fernand Dray, et al. Novel dehydroepiandrosterone analogues with enhanced biological activity and reduced side effects in mice and rats[J]. Recent Prog Horm Res, 1965, 21: 411~ 413
- [2] J M Grodin, P K Siiteri, P C Macdonald, et al. Source of estrogen production in postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1973, 36: 207~ 214
- [3] N Orentreich, J L Brind, R L Rizer, et al. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59: 551~ 555
- [4] Arlene J, Morales John, Nolan Jerlald C, et al. Effect of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78: 1360~ 1367
- [5] 名和田新, 庄祥云等. 骨质疏松症的药物治疗—脱氢表雄酮[J]. 日本医学介绍, 1996, 17(2): 68~ 69
- [6] E- Ebaulieu, Colette Corpechot, Fernand Dray, et al. Novel dehydroepiandrosterone analogues with enhanced biological activity and reduced side effects in mice and rats[J]. Recent Prog Horm Res, 1965, 21: 441~ 465
- [7] Clande J, Migeon M D, Anne R Keller BA, Betty Lawrence, et al. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma effect of age and sex; Day to day and diurnal variations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1957, 17: 1051~ 1062
- [8] Rosenfeld, R S Hellman L, Roffwarg H, et al. Dehydroisoandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 33: 89~ 92
- [9] Nestlerje JE, Barlascini CO, Clore JN, et al. Dehydroepiandrosterone reduce serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal man[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 66: 57~ 61
- [10] Mortola J, Yen Ssc. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine- metabolic parameters in postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71: 696~ 704
- [11] Dyner TS, Lang W, Geaga J, et al. An open- label dose- escalation trial of oral dehydroepiandrosterone tolerance and pharmacokinetics in patients with HIV disease[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 1993, 5, 6(5): 459~ 465

- [12] Monica Bbellei, Daniela Battelli, Clacidio Fornieri, et al. Change in liver structure and function after short term and long term treatment of rats with dehydroepiandrosterone[J] . J Nutr, 1992, 122: 967~ 976
- [13] Mohan PF, Cleary MP. Short term effects of dehydroepiandrosterone treatment in rats on mitochondrite respiration[J] . J Nutr, 1991, 121: 240~ 250
- [14] Frenkel RA, Slaughter CA, Orth K, et al. Peroxisomal enzymes in mouse and rat liver by dehydroepiandrosterone feeding [J] . J Steroid Biochem, 1990, 35: 333~ 342
- [15] M Sambasiva Rao, Sanjoy Musunuri, Janardan Reddy, et al. Dehydroepiandrosterone induced peroxisome proliferation in the rat liver[J] . Pathobiology, 1992, 60: 82~ 86
- [16] Fumihiko Hayashi Tamura, Tunji Yamada. Characteristic of the hepato carcinogenesis caused by dehydroepiandrosterone, a peroxisome proliferater, in male F- 344 rats[J] . Carcinogenesis. 1994, 15(10) : 2215~ 2219
- [17] M Sambasiva Rao, V Subbarao, Anjana V Yeldandi, et al. Hepatocarcinogenicity of dehydroepiandrosterone in the rat[J] . Cancer Res, 1992, 52: 2977~ 2979
- [18] Gayle A Orner, Catherine Mathews, Jerry D Hendricks, et al. Dehydroepiandrosterone is a completer hepatocarcinogen and potent tumor promoter in the absence of peroxisome proliferation in rainbow trout[J] . J Carcinogenesis, 1995, 16(12) : 2893~ 2898
- [19] David L McCormick, Kandala V N Rao, Willian D Johnson, et al. Exceptional chemopreventive activity of low dose dehydroepiandrosterone rat mammary gland[J] . Cancer Res, 1996, 56: 1724~ 1726
- [20] Gordon G B, Schwartz L M, Talalay P, et al. Modulation of growth, differentiation and carcinogenesis by dehydroepiandrosterone[J] . Adv Enzymol Regal, 1987, 26: 355~ 382
- [21] Thomas A Ratko, Carol J Detrisac, Rajendra G Metha, et al. Inhibition of rat mammary gland chemical carcinogenesis by dietary dehydroepiandrosterone or a fluorinated analogue of dehydroepiandrosterone[J] . Cancer Res, 1991, 51: 451~ 486
- [22] Marks P A, Banks J. Inhibition of , mammalian glucose- 6- phosphate dehydrogenase by steroids[J] . Proc Natl. Acad Sci USA, 1960, 46, 447~ 452
- [23] Feo F, Daino L, Seddain MA, et al. Differential effects of dehydroepiandrosterone and deoxyribonucleosides on DNA synthesis and de novo cholesterologenesis in hepatocarcinogenesis in rats[J] . Carcinogenesis, 1991, 12, 1581~ 1586
- [24] E Brignardello, E Beltramo, PA Molinatti. Dehydroepiandrosterone products bovine retinal capillary pericytes against glucose toxicity[J] . J Endocri, 1998, 158, 21~ 26
- [25] Raymond A Daynes, Barbara A Araneoo, Tad A Dowell, et al. Regulation of murine lymphokine production in vivo[J] . J Exp Med, 1990, 171(4) : 979~ 996
- [26] Tomoko Suzuki, Noboru Suzuki, Raymond A Daynes, et al. Dehydroepiandrosterone enhance IL- 2 production and cytotoxic effector function of human T cells[J] . Clinical Immuno Immunopathol, 1991, 61: 202~ 211
- [27] Barbara A Araneo, Marion L Woods, Raymond A Daynes, et al. Reversal of the immunosenescent phenotype by dehydroepiandrosterone hormone treatment provides an adjuvant effect on the immunization of aged mice with recombinant hepatitis B surface antigen[J] . J Infections Dis, 1993, 167: 830~ 840
- [28] John Degelau, MD David Cuay Pharm D, Helen Hallgren MS, et al. The effect of DHEAS on influenza vaccination in aging audlts[J] . J Am Geriatr Soc, 1997, 45: 747~ 751
- [29] D L Coleman, EH Leiter, RW Schwizer, et al. Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone(DHEA) in diabetic mice [J] . Diabetes, 1982, 31(9) : 830~ 838
- [30] Haim D Danenberg, Gershon Alpert, Shlomo Lustig, et al. Dehydroepiandrosterone protects mice from endotoxin toxicity and reduces tumor necrosis factor production[J] . Antimicrobiol Agentsandchemotherapy, 1992, 10: 2275~ 2279
- [31] Boccuzzi G, Aragno M, Seccia M, et al. Protective effect of dehydroepiandrosterone against copper- induced lipid peroxidation in the rat[J] . Free Radical Biology Medcine, 1997, 22(7) : 1289~ 1294
- [32] Haffa AI, Maoewen EG, Kurzman ID, et al. Hypocholesterolemia effect of exogenous dehydroepiandrosterone administration the rhesus monkey[J] . In Vivo, 1994, 8(6) : 993
- [33] Arthur G Schwartz, Marvin L Lewbart, Laura L Pashko, et al[J] . Cancer Research, 1988, 48: 4817~ 4822

中图分类号: Q548⁺. 2 文献标识码: E 文章编号: 1004—8456(2000) 01—0044—06