

oligodendrocytes and their progenitors in vitro[J]. Brain Res, 2000, 864(2): 213-219.

- [ 5 ] Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency[J]. Cancer Res, 2000, 60(2): 321-327.
- [ 6 ] Amano T, Inamura T, Wu CM, et al. Effects of single low dose irradiation on subventricular zone cells in juvenile rat brain[J]. Neurol Res, 2002, 24(8): 809-816.
- [ 7 ] Baatout S, Derradji H, Petitfour O, et al. Mechanisms of radio-induced apoptosis[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2002, 80(7): 629-637.
- [ 8 ] Ramp U, Caliskan E, Mahotka C, et al. Apoptosis induction in renal cell carcinoma by TRAIL and gamma-radiation is impaired by deficient caspase-9 cleavage [J]. Br J Cancer, 2003, 88(11):1800-1807.

- [ 9 ] Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor [J]. Nature, 1999, 397(6718): 441-446.
- [10] Offer H, Erez N, Zurer I, et al. The onset of p53-dependent DNA repair or apoptosis is determined by the level of accumulated damaged DNA[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(6): 1025-1032.
- [11] Chong MJ, Murray MR, Gosink EC, et al. Atm and Bax cooperate in ionizing radiation-induced apoptosis in the central nervous system[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(2): 889-894.
- [12] Raju U, Gumin GJ, Tofilon PJ. Radiation-induced transcription factor activation in the rat cerebral cortex[J]. Int J Radiat Biol, 2000, 76(8): 1045-1053.

(收稿日期: 2003-06-27)

文章编号: 1001-098X(2004)01-0044-03

## DHEA 及其代谢产物 AED 和 AET 的辐射防护作用

苏文娜 蒋铭敏

**摘要** 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是人体内多种激素合成的前体, 有研究表明, DHEA 开辟了通过调节免疫系统抗致死性感染的途径, 其代谢产物雄烯二醇 (androstenediol, AED)和雄烯三醇(androstenetriol, AET)具有更强的抗病毒和细菌感染的的能力, 降低机体的发病率和死亡率。

**关键词** 脱氢表雄酮; 雄烯二醇; 雄烯三醇; 辐射防护

中图分类号 R818.05 文献标识码 A

### Protection against radiation by dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstenetriol

SU Wen-na, JIANG Ming-min

(Institute of Medical Information, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

**Abstract** Dehydroepiandrosterone (DHEA) was considered to be a biologically irrelevant intermediate in the pathway of steroid hormones. DHEA provides one of the first avenues by which the immune system can be globally regulated to increase resistance to a variety of lethal infections. The downstream metabolites of DHEA particularly androstenediol (AED) and androstenetriol (AET) were significantly more efficacious at preventing morbidity and mortality associated with viral and bacterial infection.

**Key words** dehydroepiandrosterone; androstenediol; androstenetriol; radiation protection

随着人们对辐射损伤认识的深入, 探索细胞生长因子、天然药物、免疫和生化等制剂在辐射防护领域的应用日益受到重视。电离辐射引起的造血系统损伤的症状, 表现为免疫功能缺陷所致的

感染和出血, 并导致死亡率增加。辐射和类皮质激素引起的免疫损伤有很多相似之处。全身或局部受照可导致淋巴细胞的损伤, 抑制造血细胞增生; 皮质醇可直接破坏淋巴细胞, 影响 RNA 合成, 抑制炎症反应。DHEA (脱氢表雄酮) 及其代谢产物 AED

(雄烯二醇)和AET(雄烯三醇)具有抗糖皮质激素活性的作用,刺激辐射照射后淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞增殖或活性,增加受照动物的抗感染能力,提高生存率。

一般认为,DHEA及其硫酸酯是参与性类固醇激素以及其他致癌、糖尿病、动脉粥样硬化和高血压形成相关类固醇激素的前体。DHEA的另一个重要作用是参与免疫反应的调节,抑制炎症反应。然而有证据表明,DHEA并不是直接参与体内免疫调节反应的活性物质,发挥重要作用的是DHEA的代谢产物AED和AET。

## 1 DHEA、AED和AET的生物学活性

目前认为,DHEA参与的免疫调节主要是对糖皮质激素。

### 1.1 DHEA、AED和AET抗糖皮质激素活性的研究

以往的研究表明,糖皮质激素可抑制炎症反应,抗炎过程取决于淋巴细胞的功能活性。感染后期,糖皮质激素水平升高以清除渗出液和减轻炎症反应。然而,糖皮质激素持续升高可导致免疫抑制或过度的病理反应。Padgett DA等<sup>[1,2]</sup>的研究表明,AET是一种潜在的免疫调节因子,具有上调宿主免疫反应的功能,可以作用于由于皮质醇过度分泌引起的免疫调节活性的过度下降。

Loria RM等<sup>[3,4]</sup>分别研究了DHEA、AED和AET的抗糖皮质激素活性:DHEA代谢为AED,并最终得到AET,AET体内抗糖皮质激素活性强于DHEA和AED;皮质醇可抑制ConA(刀豆素A)诱导的C57/BL/6J小鼠的脾细胞增殖以及IL-2(白细胞介素-2)和IL-3的分泌,研究提示,任何剂量的DHEA都不能影响皮质醇对脾细胞增殖和分泌IL-2及IL-3的作用。AED只在高剂量时阻碍皮质醇的抑制作用;而AET不仅阻碍皮质醇的抗增殖活性,还能刺激脾细胞的增殖和活性,刺激IL-2和IL-3的分泌,它表现出强抗糖皮质激素的活性,并参与了部分调节T淋巴细胞(Th1)的反应。

### 1.2 DHEA、AED和AET对脾细胞和骨髓细胞量的影响

DHEA相关的类固醇激素能刺激淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞增殖或活性,主要作用是在造血合成的早期增加中性粒细胞和血小板,增加受照动物的抗感染能力,提高生存率。

用荧光激活细胞分选仪(fluorescent-activated cell sorter, FACS)分析照射后小鼠的脾和骨髓细胞表明,AET可明显促进髓样前体细胞合成。小鼠受6Gy全身照射后给予AET 0.75mg/25g一次剂量注射,14d后,AET治疗组与未经治疗的对照组相比,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞分别增加至6.85、9.18和10.15倍;AET一次剂量注射后21d,骨髓细胞中CD11b/Mac-1<sup>+</sup>、CD11b/Mac-1<sup>-</sup>和B220细胞增加至4.39、94.15和5.53倍,表明AET和AED均可促进少量的干细胞中造血前体细胞的恢复。另外,骨髓和脾的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>T细胞均有显著的升高,说明AET和AED也可促进其他细胞前体的数量恢复<sup>[3,5]</sup>。

有人在研究AED的辐射防护作用时发现,小鼠经<sup>60</sup>Co $\gamma$ 射线(3Gy)照射后1h注射AED,血循环中的中性粒细胞和血小板的数量明显增加,骨髓粒-巨噬细胞克隆形成细胞也有所增加,但是对循环中的淋巴细胞和红细胞的总数没有影响<sup>[4]</sup>。

## 2 DHEA、AED和AET与辐射防护作用

电离辐射剂量增大可引起骨髓组织损伤,导致血循环中血细胞和血小板数量减少,增加感染和出血的危险性。过去的研究,多是刺激骨髓抑制动物的骨髓组织,包括给予微生物细胞壁或它的合成类似物、天然因子(如细胞因子、前列腺素、多肽或其类似物),以及有利于改善造血辐射损伤的小分子、无毒性药物因子。最近的研究表明,DHEA相关的类固醇激素可以提高宿主的抗感染能力。DHEA提供了一种通过对免疫系统的调节增强机体抵抗各种致死性感染的途径,其代谢产物抗病毒和细菌感染的作用更强。从低毒性、易储存和给药途径的角度考虑,类固醇激素是很有吸引力的候选药物。

### 2.1 AED和AET对全身致死剂量的辐射防护作用

AED是一种新型辐射防护剂,它能够增强机体的免疫功能,提高全身辐射照射后的存活率。Loria RM等<sup>[3]</sup>的研究表明,给予小鼠AET 0.75mg/25g(320mg/kg)和AED 8.0mg/25g(37mg/kg)一次剂量注射后,可有效地提高致死剂量(8Gy)照射的C57/BL/6J型小鼠的存活率,AED和AET均具有明显的对致死剂量的辐射防护作用,然而为达到相同的保护作用,AED的剂量是AET的10倍。照射

前 24h 和照射后 2h 用药均可增加存活率<sup>[4]</sup>。

## 2.2 AED 和 AET 增强受照动物的抗感染性

DHEA 具有保护小鼠抗感染的作用, 如病毒(乙型肝炎病毒, 柯萨奇病毒, 脑炎病毒)、细菌(粪肠球菌, 绿脓假单胞菌)和寄生虫(小球隐孢子虫)感染等。AED 抗粪肠球菌致死剂量感染的作用与 DHEA 相似<sup>[6]</sup>。

小鼠经 6Gy 的全身照射后, 感染亚致死剂量的柯萨奇病毒 B4, 死亡率高达 50%。受照小鼠注射 AED 或 AET 后, 再感染柯萨奇病毒 B4, 其存活率分别为 88% 或 75%。另外的研究表明, DHEA 和 AED 口服给药比一次剂量皮下注射的抗感染性差。AED 抗柯萨奇病毒 B4 感染的有效性比 DHEA 强 100 倍, AET 抗柯萨奇病毒 B4 感染的能力比 AED 强<sup>[3,4]</sup>。

B6D2F<sub>1</sub> 雌性小鼠照射(<sup>60</sup>Co $\gamma$  射线 0、1 或 3Gy) 后 4d 感染肺炎克雷白菌, 照射前 24h 和照射后 2h 注射 AED, 30d 存活率均增加, DHEA 增强受照小鼠存活率的作用不如 AED<sup>[7]</sup>。有报道, AED 促进结核分支杆菌感染小鼠肉芽肿的形成<sup>[8]</sup>。

## 3 DHEA、AED 和 AET 相关药物的研制

目前, AED 或 AET 在改善免疫调节反应、改善应激、预防化疗或辐射照射后的不良反应等方面的作用已获得相关专利, 相关的药物研制正在进行当中, 目前临床前试验已接近尾声。相关研究提示, 该药物作用于免疫系统, 特别是易受辐射攻击的骨髓抗感染系统, 可保护辐射照射后骨髓的感染细胞——中性粒细胞, 刺激中性粒细胞的产生、分化及动员到血液。初步研究显示, 该药物在辐射照射前 24h, 或照射后 4h 内给药, 可显著减轻重症中性粒细胞减少症。动物研究表明, 在辐射照射前和照射后数小时, 乃至更长时间给药, 其效果相同。在灵长类动物的研究结果表明, 猴在接受接近致死剂量照射后 21d, 中性粒细胞将减少 50%, 而照射后 3h 给予该药物, 连续 7d, 21d 后的中性粒细胞仅减少 9%, 没有出现副作用。但专家称, 该药物用于人类还需进行更深入的研究, 以证实药物的安全、有效性<sup>[9,10]</sup>。

## 4 小结

DHEA 及其代谢产物 AED 和 AET 具有抗糖皮

质激素活性的作用, 刺激辐射照射后的淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞增殖或活性, 增加受照动物的抗感染能力, 减轻重症中性粒细胞减少的并发症, 提高生存率。DHEA 开辟了通过调节免疫系统抗致死性感染的途径, 但是其在体内精确的作用方式尚不清楚。DHEA、AED 和 AET 有望成为核事故后辐射相关的感染和后遗症的治疗药物, 帮助人们度过危险期, 避免死亡。

## 参 考 文 献

- [1] Padgett DA, Loria RM. Endocrine regulation of murine macrophage function: effects of dehydroepiandrosterone, androstenediol, and androstetriol [J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 84(1): 61-68.
- [2] Padgett DA, Sheridan JF, Loria RM, et al. Steroid hormone regulation of antiviral immunity [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 917(1): 935-943.
- [3] Loria RM, Padgett DA, Huynh PH, et al. Regulation of the immune response by dehydroepiandrosterone and its metabolites [J]. *J Endocrinol*, 1996, 150 (Suppl): S209-220.
- [4] Loria RM, Conrad DH, Huff T, et al. Androstetriol and androstenediol. Protection against lethal radiation and restoration of immunity after radiation injury [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917(1): 860-867.
- [5] Loria RM, Padgett DA. Control of the immune response by DHEA and its metabolites [J]. *Rinsho Byori*, 1998, 46(6): 505-517.
- [6] Whitnall MH, Elliott TB, Landauer MR, et al. Protection against gamma-irradiation with 5-androstenediol [J]. *Mil-Med*, 2002, 167(2 Suppl): 64-65.
- [7] Whitnall MH, Wilhelmsen CL, McKinney L, et al. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2002, 24(4): 595-626.
- [8] Whitnall MH, Elliott TB, Harding RA, et al. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2000, 22(1): 1-14.
- [9] Karishma KK, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(3): 445-453.
- [10] Seed T, Kumar S, Whitnall M, et al. New strategies for the prevention of radiation injury: possible implications for countering radiation hazards of long-term space travel [J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2002, 43 (Suppl): S239-244.