

· 综述 ·

关于 3 β -羟基类固醇脱氢酶与代谢性疾病的相关研究进展

包余婕 丁波 马建华

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)内分泌代谢科,南京 210012

通信作者:马建华,Email: majianhua196503@126.com

【摘要】 3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD)参与多种甾体激素的合成,是影响代谢性疾病发生发展的重要生物标志物,以 3 β -HSD 作为治疗靶点的药物已经成为了近年的研究热点。此文就 3 β -HSD 在糖尿病、肥胖、高血压、多囊卵巢综合征以及非酒精性脂肪肝中潜在生理病理机制及临床应用前景的最新研究进展进行总结。

【关键词】 3 β -羟基类固醇脱氢酶;代谢性疾病;类固醇激素

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230220-02042

Research progress on 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and metabolic diseases Bao Yujie, Ding Bo, Ma Jianhua. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210012, China

Corresponding author: Ma Jianhua, Email: majianhua196503@126.com

【Abstract】 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) participates in the synthesis of a variety of steroid hormones and acts as an important biomarker that affects the occurrence and development of metabolic diseases. Drugs targeting 3 β -HSD have become a research hotspot in recent years. In this paper, we summarize the latest research of the potential pathophysiological mechanism and clinical application prospect of 3 β -HSD in diabetes, obesity, hypertension, polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease.

【Keywords】 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; Metabolic disease; Steroid hormone

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230220-02042

代谢性疾病是指由于代谢紊乱引起的各种疾病,包括糖尿病、肥胖、高血压等。近年来,针对代谢性疾病的研究越来越深入,3 β -羟基类固醇脱氢酶(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD)作为潜在的生物标志物和治疗靶点,逐渐受到学者关注。3 β -HSD 在甾体激素生成组织(如肾上腺、性腺)及非甾体生成组织(如皮肤、肝脏等)中广泛存在,参与多种类固醇激素的合成,并起限速酶的作用。其表达水平的改变引起的激素紊乱也参与了各种代谢性疾病的发生发展。

1 3 β -HSD 概述

3 β -HSD 属于羟基类固醇脱氢酶的一种,主要作用是氧化和异构 Δ^5 -3 β -羟基类固醇的前体,使其转变为 Δ^4 -酮类固醇,这使激素活性和非活性结构得以互相转换。研究表明,3 β -HSD 广泛分布于胞浆线粒体、内质网以及脂滴表面^[1],其数目因物种、组

织分布的不同而存在差异。人类 3 β -HSD 基因位于第 1 号染色体短臂上,主要分为 3 β -HSD I 和 3 β -HSD II 两种亚型。

I 型 3 β -HSD (3 β -HSD I) 主要在胎盘和外周组织中表达,如皮肤(主要在皮脂腺)、乳腺、前列腺和胎盘、肿瘤组织等,主要参与非甾体生成组织中类固醇激素的产生。相比之下,II 型 3 β -HSD (3 β -HSD II) 几乎完全在肾上腺、卵巢和睾丸中表达,是甾体生成组织中最主要的存在形式,全面参与了各种类固醇激素的代谢。胆固醇运输到线粒体内膜后,在多个细胞色素 P450 家族成员和 17 β -羟基类固醇脱氢酶(17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -HSD) 的催化下,分别在肾上腺皮质网状带形成睾酮、雌二醇,在球状带及束状带形成醛固酮与皮质醇^[2]。故若 3 β -HSD 的表达发生改变,则可能对糖皮质激素、盐皮质激素以及性激素

的合成产生重大影响。

2 3β -HSD 与代谢性疾病

既往研究表明, 3β -HSD 参与到许多疾病的发生及进展, 如先天性肾上腺皮质增生症^[3]、激素相关性乳腺癌、前列腺癌^[4]以及抑郁症^[5]等。目前, 以 3β -HSD 作为治疗靶点的药物已经成为了近年的研究热点。如 3β -HSD I 抑制剂曲洛司坦, 可在不影响肾上腺皮质功能的同时抑制乳腺肿瘤细胞生长^[6]。然而, 针对 3β -HSD 与糖尿病、高血压、肥胖症等代谢相关性疾病的研究相对较少, 这值得我们进一步深入探讨。

2.1 3β -HSD 与糖尿病 2 型糖尿病发病率近年来逐渐升高, 胰岛素抵抗是其重要的标志之一, 也是代谢综合征的重要组成部分^[7]。研究表明, 睾酮水平是男性胰岛素敏感性的重要调节因子, 低睾酮血症可能在胰岛素抵抗及糖尿病的发病中起关键作用^[8], 而 3β -HSD 则是调控睾酮合成的关键酶。在雄性 2 型糖尿病模型大鼠中, 其血清和睾丸内的睾酮水平明显下降, 同时伴有 3β -HSD 和 17β -HSD 活性的降低, 而二甲双胍可以通过上调类固醇生成相关基因的 mRNA 转录表达, 增加血清和睾丸内的睾酮水平, 并改善精子参数(计数、活力和正常形态)^[9]。Wagner 等^[10]使用了与人类 1 型糖尿病具有密切同源性的 BB/OKL 大鼠株, 研究显示了与 2 型糖尿病大鼠相似的结果。我们前期研究发现, 新诊断男性 2 型糖尿病患者经短期胰岛素治疗使血糖控制达标可升高 3β -HSD 和 17β -HSD 浓度, 上调睾酮水平, 降低脱氢表雄酮水平^[11]。以上研究均提示 3β -HSD 与男性糖尿病患者体内睾酮水平密切相关, 结合睾酮水平与胰岛素抵抗程度的关系, 我们猜测 3β -HSD 或可通过影响胰岛素抵抗从而参与糖尿病的发生。针对 3β -HSD 的补充可纠正低睾酮血症, 从而改善胰岛素敏感性, 延缓糖尿病的进展。此外, 3β -HSD 也有望成为 2 型糖尿病合并性腺功能减退患者治疗的靶点, 该领域值得进一步深入探究。

2.2 3β -HSD 与肥胖 脂肪细胞表达多种酶, 如醛酮还原酶 (Aldo-keto reductases, AKRs)、芳香化酶 (Aromatase, CYP19)、 3β -HSD、 11β -羟基类固醇脱氢酶 (11β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 11β -HSD) 和

17β -HSD 等, 这些酶参与脂肪组织中的类固醇激素代谢^[12]。其中 3β -HSD 参与了醛固酮、皮质醇与性激素的合成, 这些激素通过影响脂肪细胞的分化, 在脂肪细胞的形成和存储中发挥关键作用^[13]。 3β -HSD I 主要在皮下脂肪中表达, 而 3β -HSD II 主要在内脏脂肪中表达。随着脂肪分化的完成, 内脏脂肪中的睾酮等雄激素, 相较于别处失活更多^[14]。导致其表达水平改变的具体原因尚不明确, 研究显示可能与肥胖患者体内氧化应激水平相关^[15]。另有研究表明, 20 周自助餐式饮食的小鼠卵巢重量显著增加, 出现高胰岛素血症、高胆固醇血症和高孕酮血症以及类固醇生成急性调节蛋白、 3β -HSD 和 17β -HSD 蛋白水平的升高。而 32 周自助餐式饮食的小鼠出现卵巢萎缩, 伴有雌二醇和类固醇生成酶水平的降低^[16], 提示高脂饮食的持续时间, 即肥胖的病程长短、脂肪细胞的分化程度, 在改变类固醇的产生方面具有不同的调节机制。目前奥利司他等药物被证实可以通过上调类固醇生成基因表达水平来减轻肥胖所导致的精子受损和类固醇生成减少, 控制体重的同时可降低肥胖相关的其他疾病的发病率^[17]。选择性 11β -HSD 抑制剂现也被用于降糖以及减重^[18], 因此有理由相信未来 3β -HSD 可能成为治疗肥胖的新靶点之一。这些关于脂肪中局部皮质醇代谢以及脂代谢异常引起的相关并发症的研究极大地强调了类固醇代谢相关酶的表达在肥胖和相关代谢性疾病病因研究中的重要性。

2.3 3β -HSD 与高血压 高血压与 3β -HSD 水平在肾上腺皮质中过度表达相关, 这已在动物实验中得到证实^[19]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 是血压的重要调节器。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 与肾上腺皮质球状带中的 1 型受体结合, 刺激醛固酮的产生, 进而增加肾单位远曲小管和集合管中钠的重吸收来控制血压^[20]。与其他类固醇激素类似, 醛固酮是通过几种类固醇生成酶连续酶促反应产生的, 其中 3β -HSD 起到了重要的作用。人类基因组包含 2 种 3β -HSD 酶, II 型酶被认为负责所有肾上腺皮质和性腺类固醇的产生, 参与高血压的发生和发展。然而近期多项研究描述了 3β -HSD I 型酶基因变异与高血压或血压变异也有一定关联: 3β -HSD I 型酶在高血压大鼠下丘脑显

著过表达,参与肾上腺髓质衍生细胞系内静脉哇巴因合成^[21];高血压患者内源性哇巴因水平升高与血压、血浆钠浓度呈正相关^[22];全基因组和基于基因的 Meta 分析确定了 3 β -HSD I 型酶是血压对氢氯噻嗪反应的敏感基因^[23]。这些研究都为未来治疗高血压的新途径和药物靶点奠定了基础。

2.4 3 β -HSD 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) PCOS 是一种较为常见的内分泌代谢性疾病,特点为高雄激素血症和卵巢功能及其结构的改变。既往研究认为遗传因素可能是导致 PCOS 的主要原因,雄激素的过量产生也与其密切相关。如前文所述,3 β -HSD 是雄激素生物合成的关键酶。它在卵巢组织或肾上腺皮质中的过度表达会导致过度的雄激素合成,在女性中表现为 PCOS^[24]。目前 PCOS 患者体内类固醇生成酶异常表达的机制尚不清楚,胰岛素的过度磷酸化或高循环胰岛素水平可能与此相关。目前已有动物试验证实了铬盐在治疗胰岛素抵抗、PCOS 方面的功效,它在降低小鼠体内雄激素的同时,3 β -HSD 和 17 β -HSD 的表达也随之降低^[25],这也印证了 3 β -HSD 表达与多囊卵巢发生之间的关联。Yu 等^[26]通过动物研究发现,黄芩苷通过调节转录因子 GATA 结合因子 1 (GATA Binding Protein 1, GATA1) 与 3 β -HSD 启动子的结合来抑制 3 β -HSD 的表达,进而在高雄激素性 PCOS 模型大鼠中显著逆转了血清中高雄激素水平和卵巢异常状态。以上研究均提示,对 3 β -HSD 有调节作用的药物或可成为 PCOS 的潜在治疗方法。

2.5 3 β -HSD 与非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NFALD) NFALD 是慢性肝病最主要的病因,以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为主要特征,与肥胖、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病密切相关^[27]。胆汁酸 (bile acid) 是肝脏中由胆固醇合成的亲水亲脂两性分子,胆汁酸稳态与 NFALD 的发生有着直接关联^[28]。而 3 β -HSD I 的缺乏会影响胆汁酸代谢,缺乏此酶的患者会导致体内未经胆固醇核修饰的胆汁酸的形成,此类胆汁酸无法通过胆小管膜,最终会导致胆道淤积、肝肿大,甚至肝衰竭^[29]。目前胆汁酸替代疗法已被证实具有很好的疗效,但若想从根源上逆转 NFALD 的发生,3 β -HSD I 的补

充可能尤为重要。虽然目前尚未有研究表明 3 β -HSD 活性降低与 NFALD 发生直接相关,但 3 β -HSD 调控胆汁酸合成,而胆汁酸稳态与 NFALD 发生密切相关,因此 3 β -HSD 是否可能作为 NFALD 的潜在治疗靶点值得进一步探索。

3 总结与展望

3 β -HSD 在甾体激素生成组织和非甾体生成组织中广泛存在,并在甾体激素合成过程中起限速酶作用,其缺失或高表达可在临床中导致多种代谢相关性疾病。近年来,针对其在糖尿病、肥胖、高血压等疾病中的研究已经成为了最新的热点。本文总结了 3 β -HSD 在代谢性疾病中的最新研究进展,为将来各种代谢相关性疾病的治疗提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhu Q, Pan P, Chen X, et al. Human placental 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/steroid Δ 5,4-isomerase 1: Identity, regulation and environmental inhibitors [J]. *Toxicology*, 2019, 425: 152253. DOI: 10.1016/j.tox.2019.152253.
- [2] Simard J, Ricketts ML, Gingras S, et al. Molecular biology of the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26 (4): 525-582. DOI: 10.1210/er.2002-0050.
- [3] 黄海花, 朱岷. 3 β 羟基类固醇脱氢酶缺乏症的研究进展 [J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26 (8): 58-62. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.08.019.
- [4] Michael P, Roversi G, Brown K, et al. Adrenal steroids and resistance to hormonal blockade of prostate and breast cancer [J]. *Endocrinology*, 2023, 164 (3): bqac218. DOI: 10.1210/endo/bqac218.
- [5] Li D, Liu R, Wang M, et al. 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30 (3): 329-339. e5. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.001.
- [6] Thomas JL, Bucholtz KM, Kacsoh B. Selective inhibition of human 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a potential treatment for breast cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125 (1-2): 57-65. DOI: 10.1016/j.jsmb.2010.08.003.
- [7] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46 (1): 15-37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280.
- [8] Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and

- women; the Rancho Bernardo study [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (1): 55-60. DOI: 10. 2337/diacare. 25. 1. 55.
- [9] Nna VU, Bakar ABA, Ahmad A, et al. Down-regulation of steroidogenesis-related genes and its accompanying fertility decline in streptozotocin-induced diabetic male rats; ameliorative effect of metformin [J]. *Andrology*, 2019, 7 (1): 110-123. DOI: 10. 1111/andr. 12567.
- [10] Wagner IV, Klötting N, Savchuk I, et al. Diabetes type 1 negatively influences leydig cell function in rats, Which is partially reversible by insulin treatment [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (4): bqab017. DOI: 10. 1210/endo/bqab017.
- [11] Hu Y, Wang Y, Cai T, et al. Short-time intensive insulin therapy upregulates 3 beta-and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase levels in men with newly diagnosed T2DM [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 894743. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 894743.
- [12] Kiani AK, Mor M, Bernini A, et al. Steroid-converting enzymes in human adipose tissues and fat deposition with a focus on AKR1C enzymes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (1 Suppl): 23-32. DOI: 10. 26355/eurrev_202112_27330.
- [13] Tchernof A, Mansour MF, Pelletier M, et al. Updated survey of the steroid-converting enzymes in human adipose tissues [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 147: 56-69. DOI: 10. 1016/j. jsbmb. 2014. 11. 011.
- [14] Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, et al. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296 (2): E244-E255. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00039. 2008.
- [15] Ta N, A L, E E, et al. Metabolomics analysis reveals amelioration effects of yellowhorn tea extract on hyperlipidemia, inflammation, and oxidative stress in high-fat diet-fed mice [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1087256. DOI: 10. 3389/fnut. 2023. 1087256.
- [16] Kannan S, Srinivasan D, Raghupathy PB, et al. Association between duration of obesity and severity of ovarian dysfunction in rat-cafeteria diet approach [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 71: 132-143. DOI: 10. 1016/j. jnuthio. 2019. 05. 012.
- [17] Suleiman JB, Nna VU, Othman ZA, et al. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes [J]. *Andrology*, 2020, 8 (5): 1471-1485. DOI: 10. 1111/andr. 12824.
- [18] Kupczyk D, Bilski R, Kozakiewicz M, et al. 11 β -HSD as a New Target in Pharmacotherapy of Metabolic Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 8984. DOI: 10. 3390/ijms23168984.
- [19] 钟宝, 彭诚, Cha Y. 高脂高盐饮食对大鼠醛固酮分泌和高血压的影响 [J]. *营养学报*, 2021, 43 (4): 384-388. DOI: 10. 3969/j. issn. 0512-7955. 2021. 04. 013.
- [20] Tsilosani A, Gao C, Zhang W. Aldosterone-Regulated sodium transport and blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 770375. DOI: 10. 3389/fphys. 2022. 770375.
- [21] Murrell JR, Randall JD, Rosoff J, et al. Endogenous ouabain: up-regulation of steroidogenic genes in hypertensive hypothalamus but not adrenal [J]. *Circulation*, 2005, 112 (9): 1301-1308. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 105. 554071.
- [22] Simonini M, Casanova P, Citterio L, et al. Endogenous ouabain and related genes in the transition from hypertension to renal diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (7): 1948. DOI: 10. 3390/ijms19071948.
- [23] Salvi E, Wang Z, Rizzi F, et al. Genome-wide and gene-based meta-analyses identify novel loci influencing blood pressure response to hydrochlorothiazide [J]. *Hypertension*, 2017, 69 (1): 51-59. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 116. 08267.
- [24] Froment P, Ploton I, Giulivi C, et al. At the crossroads of fertility and metabolism: the importance of AMPK-dependent signaling in female infertility associated with hyperandrogenism [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37 (6): 1207-1228. DOI: 10. 1093/humrep/deac067.
- [25] Piotrowska A, Pilch W, Czerwińska-Ledwig O, et al. The possibilities of using chromium salts as an agent supporting treatment of polycystic ovary syndrome [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 192 (2): 91-97. DOI: 10. 1007/s12011-019-1654-5.
- [26] Yu J, Liu Y, Zhang D, et al. Baicalin inhibits recruitment of GATA1 to the HSD3B2 promoter and reverses hyperandrogenism of PCOS [J]. *J Endocrinol*, 2019, JOE-18-0678. R2. DOI: 10. 1530/JOE-18-0678.
- [27] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (7): 908-922. DOI: 10. 1038/s41591-018-0104-9.
- [28] Ge MX, Niu WX, Ren JF, et al. A novel ASBT inhibitor, IMB17-15, repressed nonalcoholic fatty liver disease development in high-fat diet-fed syrian golden hamsters [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40 (7): 895-907. DOI: 10. 1038/s41401-018-0195-3.
- [29] Zhao J, Setchell KDR, Gong Y, et al. Genetic spectrum and clinical characteristics of 3 β -hydroxy- Δ 5-C₂₇-steroid oxidoreductase (HSD3B7) deficiency in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (1): 417. DOI: 10. 1186/s13023-021-02041-7.

(收稿日期: 2023-02-20)