

Dehydroepiandrosterone(DHEA)의 투여에 의한 rat 흉대동맥의 반응성 변화

박 관 하*

군산대학교 해양과학대학 해양생명의학과

Responsiveness of the Thoracic Aorta in Rats Treated with Dehydroepiandrosterone (DHEA)

Kwan Ha PARK*

Department of Marine Biomedical Sciences, College of Ocean Science & Technology,
Kunsan National University, 1044-2 Sorong-dong, Kunsan, Chonbuk 573-702, Korea

(Received June 1, 2001; accepted June 15, 2001)

Abstract – In order to determine the role of dehydroepiandrosterone (DHEA), the important sex-steroid hormone precursor, in vascular reactivity in rats, animals were treated for two weeks with DHEA or sex hormones, and the vasorelaxant and contractile responses of isolated aorta were examined. DHEA diminished the acetylcholine (ACh)-induced relaxation in female rats, while the drug was without effect in males. Testosterone lowered the vasorelaxant activity to ACh in either sex. 17β -Estradiol enhanced ACh-induced vasorelaxation in male rats, but this female sex hormone did not influence in females. In male rats, the androgen receptor antagonist flutamide also enhanced vasorelaxant action of ACh. When the male rat aorta was incubated *in vitro* with a nitric oxide (NO) synthase inhibitor L-NAME, phenylephrine-induced contraction was greatly potentiated in DHEA-pretreated rats compared to control ones. The present results suggest that DHEA stimulates mainly androgen in female, but both androgen and estrogen in male rats. The participation of NO in the modulation of vascular reactivity with pretreated DHEA was also considered.

Key words □ rat aorta, androgen, estrogen, DHEA, nitric oxide

여성은 동일 연령의 남성과 비교하여 관상동맥질환과 같은 순환기질환의 발생률이 낮은 것으로 알려져 있다(Barrett-Connor, 1994; Castelli, 1988). 이런 차이를 유발하는 과정에서 여성호르몬인 estrogen이 결정적인 역할을 하는 것으로 제안되었으며 estrogen의 혈중농도를 높이면 혈관 내피세포의존성 이완(endothelium-dependent relaxation)이 증진하는 것이 실험동물의 적출혈관계에서 증명되었다(Gisclard *et al.*, 1988; Williams *et al.*, 1988). 또한 같은 맥락에서 인위적으로 실험동물에 estrogen을 투여하면 혈관수축물질에 대한 수축반응은 감소한다고 알려져 있다(Karanian and Ramwell, 1996; Sintetos *et al.*, 1978). 이때 초래되는 혈관반응성의 변화는 estrogen이 혈관내피세포에서 유리되는 nitric oxide(NO)의 생성을 증진하기 때문인데, 그 증거로서 출산기 여성의 혈중 17β -estradiol 농도와 NO의 파괴산물(nitrite/nitrate) 농도가 상관관계가 있음(Rosselli *et al.*,

1994)과 난소를 제거한 영장류에서는 내피세포의존성 혈관이완반응이 estrogen 투여에 의해 증진되는 현상(Williams *et al.*, 1994)이 제시되어 있다.

인간의 부신에서 dehydroepiandrosterone(DHEA)은 base 형태 또는 황산염(DHEA-sulfate)으로 생성·분비되어 다양한 말초 장기(전립선, 정낭, 유선, 피부, 신장, 자궁 등)로 이동한 뒤 androgen이나 estrogen으로 쉽게 전환된다(Labrie, 1991; Labrie *et al.*, 1988). 노령화에 따른 혈중 DHEA농도 감소가 동맥경화(Barrett-Connor *et al.*, 1986), 유방암(Rose *et al.*, 1977; Schwartz, 1979), 비만(Coleman *et al.*, 1984), 자가면역질환(Thoman and Weigle, 1989) 등 다양한 질병의 원인이 된다는 가설이 제시되어 많은 관심과 논란을 불러일으키고 있다. 이와 같이 DHEA가 다양한 질병의 발생에 관여할 가능성 때문에 최근 이 물질의 남용이 국내에서는 사회적 문제가 된 바도 있다.

DHEA는 NO의 생성을 유도하는 성호르몬의 중요한 선구물질로서의 역할을 하나 이 물질 자체가 인간이나 동물에

*To whom correspondence should be addressed.

서 NO의 생성에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 연구결과가 거의 없으며, 현재까지 보고된 결과가 시사하는 바는 NO 생성의 촉진(Hayashi *et al.*, 2000; Manabe *et al.*, 1999), 억제(Barger *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2001), 또는 영향이 없을 가능성(Kipper-Galperin *et al.*, 1999) 등 모든 가능성을 제시하고 있다. 특히 혈관의 이완 및 수축물질에 대한 반응성은 NO의 생성능에 의해 크게 영향(Moncada *et al.*, 1991)을 받지만 DHEA가 혈관의 반응성에 미치는 영향이나 혈관에서의 NO의 생성에 미치는 효과에 대해서는 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 estrogen 및 androgen의 전구물질로 작용하는 DHEA를 생식연령에 이른 정상 암·수 rat에 2주간 반복 투여하였을 때 혈관의 내피의존성 이완작용과 혈관수축물질에 대한 반응성에 어떤 변화가 나타나는가를 검토하였다.

실험방법

실험동물

암수의 10주령에 도달한 Sprague-Dawley rat(SPF)을 대 한실험동물(주)로부터 구입하여 항온·항습 사육시설내(실온 22±2°C, 상대습도 50±5%)에서 2-3일 적응시킨 후 사용하였다. 적응기간 및 약물투여기간 동안에는 사료(삼양유지)와 물을 자유롭게 공급하였다.

시약

Testosterone propionate, 17β-estradiol benzoate, dehydroepiandrosterone(DHEA), flutamide, acetylcholine chloride (ACh), phenylephrine·HCl(PE) 및 N^o-nitro-L-arginine(L-NAME)은 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다.

약물의 처치

Testosterone(1 mg/kg), 17β-estradiol(0.1 mg/kg) 및 dehydroepiandrosterone(20 mg/kg)은 olive oil에 현탁하여, 또 flutamide(20 mg/kg)는 ethanol에 용해한 뒤 적절히 희석하여 배부의 피하에 매일 10:00경 1일 1회 2주간 투여하였다. 실험은 마지막 투여 다음 날 동물을 ether 마취하에서 방혈 치사시켜 사용하였다.

혈관수축력의 시험

Rat의 흉강을 열고 흉대동맥을 적출한 후 중앙부위의 혈관을 2-3 mm 너비의 환으로 잘라 두 개의 stainless steel로 된 stirrup사이에 걸고 한쪽은 organ bath의 기저부에 또 한쪽은 isometric transducer(Hugo-Sachs, March-Hugstetten, Germany)에 연결하였다. Double jacket로 된 15 ml의 organ bath를 Krebs-Henseleit(pH 7.4, NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂

2.5, MgSO₄ 1.6, NaHCO₃ 24.9, KH₂PO₄ 1.2, glucose 11.0 mM)로 채우고 순환 water bath를 이용하여 37°C로 유지하였다. Organ bath 내의 용액은 O₂-CO₂(95%-5%)혼합 gas를 연속적으로 공급하여 포화시켰다. 혈관의 수축력은 preamplifier(Coulbourn, Allentown, PA, USA)를 이용하여 dual-pen chart strip recorder(BAS, West Lafayette, IN, USA)로 기록하였다. 혈관은 0.5 g의 기본 장력을 가해 Krebs-Henseleit 용액으로 3-4회 반복세척하면서 1시간 동안 안정화시켰다. Phenylephrine(PE)에 대한 수축작용은 PE를 10⁻⁷-10⁻⁵M 농도로 누적적으로 가해 유발하였으며 acetylcholine(ACh)에 의한 이완작용은 PE 10 μM로 수축을 유발하여 수축상태가 안정화 된 뒤, ACh를 누적적으로 가하였다. 일부의 시험에서는 nitric oxide synthase(NOS)를 저해하기 위해 적출된 혈관을 안정화하는 동안 NOS저해제인 L-NAME 100 μM과 20분동안 organ bath내에서 incubation 한 뒤 반응성을 시험하였다.

Data의 표현 및 통계

Data는 mean±S.E.로 표현하였으며 대조군과 비교하여 유의성이 있는가는 one-way ANOVA로 검정한 후 Dunnet's t-test로 개별적인 군의 유의성을 p<0.05에서 판정하였다.

실험결과

웅성 rat에서 성호르몬 기능변화를 유발하는 약물이 ACh 이완성에 미치는 영향

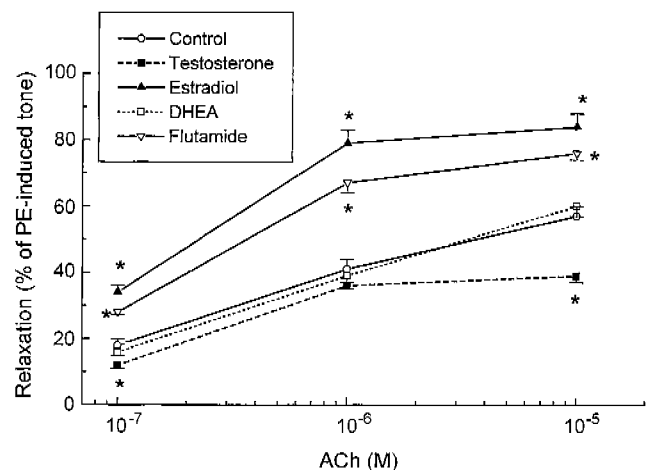


Fig. 1. Vasorelaxant effect of acetylcholine in the isolated male rat aorta. All drugs were administered subcutaneously for 2 weeks and the experiment was performed the next day. Five to eight rats were used in each group. *Significant difference from Control at p<0.05. Testosterone, 1 mg/kg; 17β-estradiol (Estradiol), 0.1 mg/kg; DHEA, 20 mg/kg; Flutamide, 20 mg/kg.

Fig. 1에서는 음성 rat의 성호르몬 농도를 변화시키거나 작용을 억제하는 약물의 투여 후 ACh에 대한 이완반응의 변화를 보여주고 있다. 적출혈관을 PE 10^{-5} M로 수축시킨 뒤 ACh로 이완을 유발하였다. 남성 호르몬인 testosterone의 투여에 의해 ACh에 의한 이완성이 감소하는 양상을 나타내었으며(10^{-6} M의 ACh에서는 감소경향이 있었으나 유의성 있는 차이가 없었음), 17β -estradiol의 투여나 androgen receptor 길항제인 flutamide의 투여는 반대로 혈관의 이완성을 강화시켰다. 이완성의 강화정도는 flutamide보다 17β -estradiol의 경우가 더욱 현저하였다. 그러나 DHEA가 투여된 rat에서는 정상동물과 반응성의 차이가 나타나지 않았다.

자성 rat에서 성호르몬 기능변화를 유발하는 약물이 ACh 이완성에 미치는 영향

Fig. 2에서는 자성 rat에 호르몬 기능변화 약물의 투여 후 나타나는 혈관의 이완성을 나타내었다. 자성 rat에서는 음성의 경우와는 달리 17β -estradiol의 투여가 이완성에 아무런 변화도 유발하지 못한 반면, testosterone은 음성에서의 경우와 같이 이완반응의 감소를 초래하였다. 그러나 음성 rat에서 아무런 영향을 미치지 않았던 것과는 달리, DHEA에 의해 혈관이완성의 유의성 있는 감소가 나타났다.

DHEA를 투여한 음성 rat에서 nitric oxide synthase (NOS)저해가 phenylephrine(PE)의 수축반응에 미치는 영향

음성의 적출혈관이 PE에 의해 수축하는 현상은 가하는 PE의 농도에 의존적이며, 이 수축현상은 DHEA에 의해 변화하지 않았다(data 생략). 정상 및 DHEA를 투여한 각각의 혈관을 NOS저해제인 L-NAME($100 \mu\text{M}$)와 bath내에서 반응시킨 후, PE를 가하면 두 종류의 혈관 모두 수축력이 강

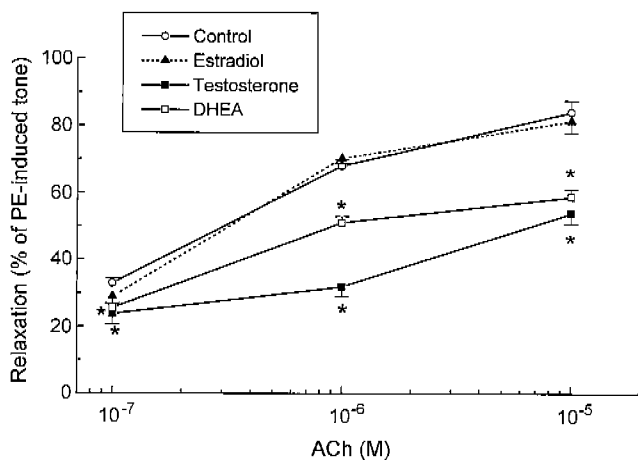


Fig. 2. Vasorelaxant effect of acetylcholine in the isolated female rat aorta. For details refer to the legend to Fig. 1. *Significant difference from Control at $p < 0.05$.

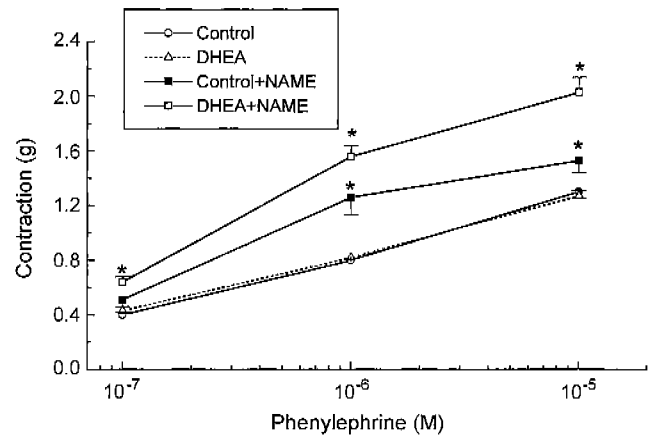


Fig. 3. Vasoconstrictive effect of phenylephrine in the isolated male rat aorta. L-NAME (NAME, $100 \mu\text{M}$) was added to the organ bath containing isolated aorta for 20 min before phenylephrine challenge. Seven rats were used in each group. *Significant difference from Control at $p < 0.05$.

화되었다(Fig. 3). 그러나 강화되는 정도가 DHEA를 투여한 군에서 더욱 현저하였다(PE $0.1 \mu\text{M}$ 에서는 통계학적 유의성이 발견되지 않음).

고 찰

본 연구에서는 성적으로 성숙(12-13 주령)한 자·음성의 rat에 DHEA를 투여하였을 경우 혈관의 이완성 및 수축성에 미치는 역할을 androgen 및 estrogen의 기능을 변화시키는 몇 가지 약물을 2주간 투여하면서 규명하고자 시도하였다.

음성 rat에 testosterone을 투여하면 전반적으로(10^{-6} M의 경우는 유의성 없음) ACh에 대한 이완반응이 다소 감소되며 17β -estradiol에 의해서는 증가함이 관찰되었다. 또한 testosterone에 대한 수용체 길항물질인 flutamide의 투여로도 유의성 있는 이완반응의 증가가 유발되었다. 이는 estrogen이 혈관의 이완성을 증진시키는 반면 testosterone은 반대의 역할을 한다고 해석할 수 있을 것이다. Estrogen은 혈관의 내피세포에서 nitric oxide(NO)의 생성을 증가시키기 때문에 이완성을 강화시키는 것으로 알려져 있으며(Rahimian *et al.*, 1997), 여기에서 발견된 효과는 이와 동일한 맥락으로 볼 수 있을 것이다. 한편 androgen이 혈관의 이완성을 억제할 가능성에 대해서는 간접적인 연구결과가 존재(Karanian and Ramwell, 1996; Karanian *et al.*, 1981). 하지만 어떤 기전에 의한 것인지는 알려진 바가 없다. 단지 음성 rat에서 거세에 의해 testosterone의 합성을 차단하면 부속 성기관에서의 nitric oxide 합성효소의 활성이 변화되는 것이 보고(Chamness *et al.*, 1995)되어 있어서 혈관에서 testosterone과 NO의 상관관계가 있을 가능성을 추정해

볼 수는 있다. 따라서 flutamide에 의한 이완성 증가효과도 동일한 성격의 약리효과로 추정된다. 한편 음성 rat에서의 ACh 반응성에 대한 이들 결과를 종합해 본다면 정상상태에서 음성 rat에 존재하는 농도의 testosterone에 의해서 ACh에 대한 반응성이 이미 상당히 감소되어 있음을 의미한다. 그 저해정도가 testosterone의 농도를 인위적으로 높임에 따라 추가적으로 저해되었고, 길항제인 flutamide 투여로 testosterone의 역할이 해제됨에 따라 ACh 반응성을 회복한다고 볼 수 있을 것이다. 한편 testosterone투여 rat에서 발견된 bi-phasic한 반응은 현재로서는 설명하기 어렵지만 아마도 ACh이 유발하는 혈관이완 반응이 복잡한 기전에 의해 발휘되는 사실(Moncada *et al.*, 1991)과 관련이 있지 않은가 생각된다.

이 연구에서는 모든 호르몬작용 약물을 *in vivo*에서 투여하고 혈관을 적출한 후 시험을 수행(*ex vivo*)하였기 때문에 투여한 약물들이 반응을 시험하는 시점에서는 조직중에 거의 남아 있지 않을 것으로 보인다. 물론 낮은 농도로는 조직중에 잔류하겠지만 *in vivo* 상태의 혈중 농도를 유지할 가능성은 없고, 따라서 이 결과에서 관찰되는 효과는 직접적으로 organ bath내의 혈관조직에 존재하는 약물에 의해서라기 보다는 이미 반복적으로 투여된 결과 얻어진 반응성을 검토하고 있다고 봄이 타당할 것이다. DHEA는 말초장에서 androgen과 estrogen 모두로 전환이 가능하다(Labrie *et al.*, 1985; 1988; 1989; Labrie, 1991). 한편 혈관 자체는 androgen이나 estrogen이 합성되는 기관이 아니기 때문에 본 연구 결과는 DHEA가 혈관이외의 조직에서 형성한 호르몬의 영향입을 염두에 둘 필요가 있을 것이다. 아무튼 본 연구에서는 음성 rat에서 DHEA에 의해서는 혈관의 이완성에 변화가 나타나지 않음이 발견되었으며, 이런 연구결과가 아직 보고된 바는 없다. 동일한 rat에서 estrogen과 testosterone이 ACh 이완성에 서로 상반되는 영향을 미치는 사실을 고려하면 DHEA가 어떤 호르몬(androgen 또는 estrogen)의 합성을 촉진하느냐에 따라서 ACh 이완성에 다른 영향을 미칠 것이 예상된다. 그러나 결과적으로 DHEA는 아무런 영향을 미치지 않았기 때문에 이 음성 rat에서의 결과만을 본다면, 투여한 DHEA가 음성 rat에서 testosterone이나 estrogen으로 전환되어 혈중 농도를 증가시키는 정도가 미미한 것으로 판단된다.

젊은 남성에서 50%의 androgen(testosterone, dihydrotestosterone)이, 또 출산기의 여성에서 estrogen의 75%가 DHEA로부터 유래한다(Labrie, 1991). DHEA에 의해 어떤 종류의 호르몬 생성이 촉진될 것인가 하는 것은 각각 호르몬의 활성이나 생합성에 필요한 효소의 상대적 활성에 따라 변하며(Labrie, 1991; Labrie *et al.*, 1988) 조직에 따라서는 estrogen 또는 testosterone 중 한 종류의 성호르몬만을 생성촉진시킬 수도 있다(Sourla *et al.*, 1998). 이 결과로써 우리가 추

론할 수 있는 것은 성적으로 성숙한 정상적인 음성 rat에서 충분한 양의 testosterone이 합성되고 있으며 이 농도에 의해 혈관은 일정한 수준의 이완성 저해(tonic inhibition)가 발휘되고 있다고 판단된다. 따라서 DHEA에 의해 합성이 촉진된 소량의 androgen으로서는 혈관의 ACh 이완성을 더 이상 억제하지 못하는 것으로 보인다. 그러나 한편으로는 음성 rat에서 DHEA가 estrogen과 testosterone의 두 가지 모두의 합성을 촉진할 가능성도 배제할 수 없을 것이다. 이 경우 생성된 두 종의 호르몬이 상호간에 적절한 길항작용을 발휘하여 ACh 이완성에 변화를 유도하는데 실패하였을 수도 있다. 뒤에 논의될 L-NAME를 사용한 실험(Fig. 3의 결과)에서 보는 바와 같이 실제로 이런 가능성이 상당히 높음을 알 수 있다.

자성 rat에서 발견되는 현상은 음성과는 차이가 있다. Testosterone에 의해서는 음성 rat에서 보다 현저히 감소된 ACh 이완성을 초래하지만 17 β -estradiol은 아무런 영향을 미치지 않았다. 그러나 DHEA에 의해서는 반응성이 감소하는 방향으로 변화하였으며 이 점은 음성 rat에서 DHEA가 ACh 반응성에 영향을 미치지 못한 것과는 대조적이다. 이 자성 rat에서의 DHEA의 역할을 androgen-estrogen의 혈관 이완성에 대한 요인만을 고려하여 추론해 본다면, 이 자성 동물들은 정상적으로 이미 충분한 양의 혈중 estrogen 수준을 유지하고 있고 따라서 충분한 이완성을 보유하고 있기 때문에 인위적으로 estrogen의 농도를 상승시킨다고 해서 더 이상의 이완성이 향상될 여지가 없는 것을 의미한다. 한편 DHEA는 이들 자성 rat에서 ACh 이완성을 감소시키는 것으로 미루어 보아 자성 rat에서는 DHEA가 상당수준 androgen의 생성을 촉진시키는 것으로 해석된다.

Rat의 대동맥에서 estrogen에 의한 ACh 이완성 증진효과는 estrogen의 nitric oxide(NO)생성 증폭작용과 관련되어 있다(Rahimian *et al.*, 1997). 본 연구에서도 이런 가설과 부합되는 estrogen의 ACh 이완성 증진효과를 확인하였다. 한편 androgen과 estrogen의 전구물질인 DHEA는 자·음성 rat 모두에서 혈관이완성을 증진시키지는 못하였다. 이는 최소한 DHEA가 수태 또는 출산능력이 있는 rat의 연령기에 estrogen의 합성을 촉진하는 작용을 현저하지 않음을 시사한다. 반면 자성에서 발견된 DHEA의 이완 저해효과는 testosterone의 합성을 증진시키기 때문일 가능성이 있다. 그러나 혈관에서 testosterone과 같은 androgen이 어떻게 혈관의 이완성을 억제시키는 가는 아직 분명히 제시된 바가 없지만 DHEA가 어떤 세포에서는 NO의 생성을 억제할 수 있음이 최근 보고되었으며(Barger, 2000) 이런 작용과 현재의 연구에서 발견되는 DHEA에 의한 ACh이완성의 감소를 연관지어 볼 수도 있다.

DHEA가 혈관의 NO 생성에 미치는 영향을 파악하기 위해, *in vivo*에서 DHEA를 투여한 동물로부터 적출한 대동

맥을 *in vitro*에서 NO 생성저해제인 L-NAME로 처리한 후 혈관수축제인 PE에 대해 반응성이 변화하는가를 시험하였다. 이 결과 발견된 매우 흥미로운 사실은 L-NAME로 유발되는 PE에 대한 반응성 증가가 DHEA로 현저하게 증폭되는 현상이다. Androgen이 음성 rat의 성기관에서 NO의 생성에 미치는 영향은 보고된 바 있지만(Chamness *et al.*, 1995; Lugg *et al.*, 1995) 혈관에서의 역할은 아직 알려진 바가 없다. 그러나 androgen이 아직 규명되지 않은 기전으로 혈관의 이완성을 저하시키고 estrogen의 혈관조직내 NO 생성을 통해 혈관이완성을 증진시킨다면 L-NAME에 의한 PE수축력 강화현상이 시사하는 바는 이들 음성 rat에서는 androgen 뿐만 아니라 estrogen도 함께 생성되었을 것으로 보인다. 왜냐하면 음성 rat에서 DHEA에 의한 ACh이완성은 androgen에 의해 masking되지만 L-NAME로 estrogen에 기인한 NO 생성요소를 제거하면 수축반응의 강화가 현저해지기 때문이다. 결국 음성 rat에서 DHEA는 androgen과 estrogen의 합성을 모두 증진시켰으나, 두 호르몬의 역할이 어느 정도 균형을 이루어 외형상으로 대조군과 아무런 차이가 없는 것으로 나타났다고 생각할 수가 있을 것이다. 이 가능성에 대해서는 용량반응의 검토나 혈중 androgen 및 estrogen의 분석 등을 통해서 규명될 수 있을 것이다.

종합적으로 본 연구에서는, 음성 및 자성 rat에서 DHEA를 포함한 androgen과 estrogen의 역할을 변화시키는 약물들을 2주간 연속 투여한 후 적출 흉대동맥의 이완성 및 수축성을 검토하였다. 그 결과 음성 rat 동맥에서는 DHEA가 혈관의 이완성을 변화시키지 않았지만 자성 rat에서는 이완성을 저하시켰다. 또 음성 rat에서는 17 β -estradiol이 이완성을 증가시키고 testosterone이 감소시켰고, 자성 rat에서는 testosterone은 이완성을 감소시키나 17 β -estradiol에 의해서는 변화가 나타나지 않았다. 한편 DHEA를 투여한 음성 rat혈관의 NO 생성을 *in vitro*에서 저해시키면 수축제에 대한 반응이 대조군에서보다 현저히 증가하였다. 이 전체의 결과로부터 얻을 수 있는 결론은, 혈관의 반응성과 관련하여 자성 rat에서는 주로 DHEA가 androgen을, 음성 rat에서는 androgen과 estrogen의 합성과정 촉진에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2001년 군산대학교 수산과학연구소에서 출연한 학술연구비에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- Barret-Connor, E. (1994) Heart disease in women. *Fertil. Steril.* **62**(sup. 2), 127S-132S.
- Barret-Connor, E., Khaw, K. T. and Yen, S. S. C. (1986) A perspective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *New Eng. J. Med.* **315**, 1519-1524.
- Barger, S. W., Chavis, J. A. and Drew, P. D. (2000) Dehydroepiandrosterone inhibits microglial nitric oxide production in a stimulus-specific manner. *J. Neurosci. Res.* **62**, 503-509.
- Castelli, W. P. (1988) Cardiovascular disease in women. *Am. J. Obst. Gynecol.* **158**, 6(part 2), 1553-1561.
- Chamness, S. L., Maguire, M. P., Ricker, D. D., Burnett, A. L., Crone, J. K., Chang, T. S. K. and Dembeck, C. L. (1995) The effect of androgen on nitric oxide synthesis in the male reproductive tract of the rat. *Fertil. Steril.* **63**, 1101-1107.
- Coleman, D. L., Schwizer, R. W. and Leiter, E. H. (1984) Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes-obesity mutants and in aged normal mice. *Diabetes* **33**, 26-33.
- Gisclard, V., Miller, V. M. and Vanhoutte, P. M. (1988) Effect of 17 β -estradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **244**, 19-22.
- Hayashi, T., Esaki, T., Muto, E., Kano, H., Asai, Y., Thakur, N. K., Sumi, D., Jayachandran, M., Iguchi, A. (2000) Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscl. Thromb. Vas. Biol.* **20**, 782-792.
- Karanian, J. W., Moran, F. M., Ramey, E. R., Rampell, P. W. (1981) Gender differences in prostaglandin receptors of rat aorta. *Br. J. Pharmacol.* **72**, 10-16.
- Karanian, J. W., Ramey, E. R. and Ramwell, P. W. (1982) Effect of castration and androgen treatment on sex-linked reactivity of rat aorta to a thromboxane-mimic. *J. Androl.* **3**, 262-265.
- Karanian, J. W. and Ramwell, P. W. (1996) Effect of gender and sex steroids on the contractile response of canine coronary and renal blood vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **27**, 312-319.
- Kipper-Galperin, M., Galilly, R., Danenberg, H. D. and Brenner, T. (1999) Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes. *Int. J. Dev. Neurosci.* **17**, 765-775.
- Labrie, F. (1991) Intracrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* **78**, C113-C118.
- Labrie, F., Luu-The, V., Lin, S.X., Labrie, C., Simard, J., Breton, R. and Belanger, A. (1997) The key role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in sex steroid biology. *Steroids* **62**, 148-158.
- Labrie, F., Dupont, A. and Belanger, A. (1985) Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In *Important Advances in Oncology*. pp. 193-217. Eds. V.T. de Vita, S. Hellman & S. A. Rosenberg, Philadelphia, JB Lippincott.
- Labrie, C., Belanger, A. and Labrie, F. (1988) Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* **123**, 1412-1417.
- Labrie, C., Simard, J., Zhao, H.F., Belanger, A., Pelletier, G.

- and Labrie, F. (1989) Stimulation of androgen-dependent gene expression by the adrenal precursors dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* **124**, 2745-2754.
- Lugg, J. A., Rajfer, J. and Gonzalez-Cadavid, N. F. (1995) Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* **136**, 1495-1501.
- Manabe, A., Hata, T., Yanagihara, T., Hashimoto, M., Yamada, M., Irikoma, S., Aoki, S., Masumura, S. and Miyazaki, K. (1999) Nitric oxide synthesis is increased after dehydroepiandrosterone sulphate administration in term human pregnancy. *Hum. Reprod.* **14**, 2116-2119.
- Moncada, S., Palmer, R. M. J. and Higgs, E. A. (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* **43**, 109-141.
- Rahimian, R., Laher, I., Dube, G. and van Breemen, C. (1997) Estrogen and selective estrogen receptor modulator LY117018 enhance release of nitric oxide in rat aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **283**, 116-122.
- Rose, D. P., Stauber, P., Thiel, A., Crowley, J. J. and Milbrath, J. R. (1977) Plasma dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione and cortisol, and urinary free cortisol excretion in breast cancer. *Eur. J. Cancer* **13**, 43-47.
- Rosseli, M., Imthurn, B., Macas, E., Keller, P. J. and Dubey, R. K. (1994) Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediated NO release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **202**, 1543-1552.
- Schwartz, A. G. (1979) Inhibition of spontaneous breast cancer formation in female C3H (Avy/a) mice by long-term treatment with dehydroepiandrosterone. *Cancer Res.* **39**, 1129-1132.
- Sintetos, A.L., Ramwell, P.W. and Ramey, E.R. (1978) Sex differences and androgen-mediated sensitization of rabbit aorta to prostaglandin endoperoxide analogue. *Fed. Proc.* **37**, 731.
- Sourla, A., Martel, C., Labrie, C. and Labrie, F. (1998) Almost exclusive androgenic action of dehydroepiandrosterone in the rat mammary gland. *Endocrinology* **139**, 753-764.
- Thoman, M. and Weigle, W. (1989) The cellular and subcellular bases of immunosenescence. *Adv. Immunol.* **46**, 221-260.
- Wang, M. J., Huang, H. M., Chen, H. L., Kuo, J. S. and Jeng, K. C. (2001) Dehydroepiandrosterone inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV-2 mice microglia. *J. Neurochem.* **77**, 830-838.
- Williams, J. K., Honore, E. K., Washburn, S. A. and Clarkson, T. B. (1994) Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.* **24**, 1757-1761.
- Williams, S. P., Shackelford, D. P., Iams, S. G. and Mustafa, S.J. (1988) Endothelium-dependent relaxation in estrogen-treated spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* **145**, 205-207.