

雌激素与女性缺血性脑卒中

刘照寒 曲松滨[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 雌激素具有广泛的生物学效应。大量研究表明 雌激素对缺血性脑损伤具有保护作用 其作用机制是多方面的。本文对雌激素的生物学特性和神经保护作用的可能机制以及雌激素替代治疗的现状做一综述。

关键词 雌激素 脑缺血 神经保护作用

中图分类号 R743 Q579.13 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)01-195-03

Estrogen and Ischemic Cerebrovascular Disease

LIU Zhao-han, QU Song-bin[△]

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, HeiLongJiang Haerbin 150001)

ABSTRACT: Estrogen has broad biological effects. Numerous studies have shown that estrogen plays protective effect on ischemic brain injury, its neuroprotective mechanisms present in many ways. Article is based on the current situation of the biological properties of estrogen, the possible mechanism of neuroprotective effect and replacement therapy of the estrogen.

Key words: Estrogen; Brain ischemia; Neuroprotective

Chinese Library Classification(CLC): R743, Q579.13 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)01-195-03

流行病学研究显示 绝经前女性缺血性脑卒中发病率低于男性 随体内雌激素水平降低 绝经后女性的脑卒中发病率与男性等同。由此推测在缺血性脑卒中时 生理剂量雌激素可能对神经系统发挥保护作用。现就雌激素对缺血性脑损伤的保护作用和可能的作用机制作一综述。

1 雌激素

人体内的雌激素主要为雌二醇和雌酮 其降解产物为雌三醇。雌激素的生物活性以雌二醇最强 雌酮次之 雌三醇最弱。女性体内合成雌激素的器官有卵巢、肾上腺皮质和胎盘 95%的雌激素由卵巢合成及分泌。女性在 40 岁以后卵巢功能逐渐衰退进入围绝经期 雌激素分泌量逐渐减少。我国妇女的平均绝经年龄为 49.5 岁 80%的女性绝经年龄在 44~54 岁之间。研究显示 女性绝经后雌激素水平下降更易发生卒中。Lynda.D Lisabeth 等做了一个样本数为 1430 人的前瞻性研究 将女性的自然绝经年龄分为 <42 岁、42 岁~54 岁、>54 岁三组 结果显示过早绝经的妇女组(绝经年龄 <42 岁)和其它两组相比发生缺血性脑卒中的风险增加 2 倍^[1] 实验提示生理剂量的雌激素可能是女性缺血性脑卒中的保护因素。

2 雌激素对神经保护作用的机制

2.1 雌激素可影响局部脑组织的血流

雌激素对血管有扩张作用 可增加缺血性脑损伤时受损脑组织的灌注。Miller 2007 年研究结果显示 雌激素促进血管扩张 雌激素可以调节一氧化氮(NO)的释放 NO 可使血管平滑肌内的鸟苷酸环化酶激活 环磷酸鸟苷(cyclic guanosine

monophosphate, cGMP)浓度升高 游离的钙离子浓度降低 舒张颅内微小血管促进脑血循环 保证脑组织的有效灌注 以保护脑组织^[2]。而绝经后的女性接受雌激素治疗后 可表现出血管扩张能力增加。Vitale 等对 134 名绝经后的女性给予雌激素口服治疗 通过高频超声检测肱动脉内皮依赖性舒张功能 研究显示经过五年的雌激素治疗后和从未用过雌激素治疗的女性相比 血管的扩张能力明显改善 经治疗后血管表现出更好的弹性 更有利于血液在脑血管中的灌注^[3]。雌激素表现出来的扩张血管的作用一方面是因为内皮细胞在雌激素的调控下大量释放内皮细胞衍生舒张因子 内皮细胞衍生舒张因子有抑制血管平滑肌收缩的作用 另一个原因是雌激素抑制了内皮细胞释放内皮素 而内皮素有强烈的缩血管作用 因此雌激素可以扩张血管。雌激素扩张血管的同时增加血流量 对脑功能的提高和恢复都产生了积极的意义。动物实验上显现出相似的作用 在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)的模型鼠中 经雌激素治疗后的大鼠脑缺血时 和对照组相比梗死范围能明显缩小 雌激素改善了缺血坏死区的血液灌注 减轻了感觉运动功能的损伤^[4]。所以可以认为雌激素是脑卒中时的直接神经保护因素。它的扩血管作用可以直接增加局部脑组织的血流量 减少脑缺血性损伤 改善缺血性脑卒中的预后。

2.2 雌激素有抗细胞凋亡作用

细胞内的 bcl-2(B-cell lymphoma gene 2) 和 bcl-XL(B-cell lymphoma gene XL)基因有抑制细胞凋亡的作用。雌激素可以上调抗凋亡分子 bcl-2 和 bcl-XL 的活性 并下调凋亡分子 Par-4(proteinase activated receptors 4)的活性。在缺血性脑卒中的再灌注损伤中 bcl-2 通过抑制钙离子的释放 阻止凋亡基因信号的传递 抑制自由基的形成并发挥抗氧化作用 而抗细胞凋亡。研究表明将去卵巢的雌性大鼠脑中动脉阻塞 22 小时后检测 bcl-2 水平 结果显示雌鼠的 bcl-2 水平在梗死区周围升高 而且 bcl-2 过度表达的去卵巢小鼠和普通去卵巢小鼠相比 梗死面积明显缩小。这是否可以推测如果提高了雌鼠的 bcl-2 水平 在脑梗死时会缩小梗塞面积。我们可以认为雌激素通过

作者简介:刘照寒(1980-)男 硕士研究生 研究方向:神经病学
E-mail:anuozaohan@sina.com

[△]通讯作者:曲松滨 女 教授 硕士研究生导师。

E-mail:qusb2005@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-07-16 接受日期 2011-08-11)

增加 bcl-2 的表达挽救缺血的大脑组织。雌激素也可增加大鼠离体后的海马神经元以及人类 NT-2(neurotrophin-2)神经元中的 bcl-2 数量^[5]。而 bcl-2 恰恰是细胞凋亡的抑制因子。雌激素既可以通过促进 bcl-2 的表达抑制细胞的凋亡,还可以通过非基因性抗凋亡信号途径来发挥抗凋亡作用。即雌激素可以阻断死亡信号的传导,中止凋亡信号的级联反应,从而抑制细胞凋亡。Choi 等做大鼠的大脑中动脉阻塞模型时,在阻塞大鼠大脑中动脉 2 小时后,再灌注以评估雌激素对脑缺血损伤的神经保护,发现雌激素在增加 bcl-2 的合成的同时也减少细胞色素 C 的释放,而细胞色素 C 可诱导细胞凋亡,进一步提示了雌激素的抗凋亡作用^[6]。

2.3 雌激素的抗炎作用

雌激素可以在缺血性脑损伤时减轻炎症反应以达到神经保护作用。生理水平的雌激素可以同时抑制小胶质细胞的活化和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)介导的免疫反应,也同时抑制一些促炎症介质包括:前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)。另有研究发现,雌激素可以降低白介素 1 β (interleukin 1-beta, IL-1 β)蛋白和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α)的表达,而 IL-1 β 和 TNF α 是介导炎症急性期最重要的细胞因子。因此雌激素通过抑制炎症的级联反应而起到神经保护作用^[7]。

2.4 雌激素具有抗氧化作用

雌激素的抗氧化作用与雌激素受体(estrogen receptor, ER)的激活相关性不大,更多依赖于其自身独特的分子结构。雌激素本身芳香环上 C3 位置的羟基可转变为醌,并进一步还原成酚,酚具有抗氧化活性作用,这个转变过程可有效清除氧自由基和超氧化物。雌激素还可促进超氧化物歧化酶的生成及表达。以上产物均具有抗氧化活性。雌激素作为一种较强的自由基清除剂发挥它的抗氧化作用。在缺血性脑卒中时,帮助清除脑缺血再灌注损伤产生的大量自由基,起到了脑保护作用。但也有研究不支持雌激素的抗氧化作用,Sheikh 研究 30 名超过 61 岁的急性缺血性脑卒中患者,均在 12 小时内入院,比较中风组和对照组体内抗氧化酶的活性,结果无显著差异。研究结果提示卒中的老龄患者和对照组患者体内的雌激素均没有抗氧化活性^[8]。但此研究的样本数偏少,应进一步扩大样本研究。

2.5 雌激素对 NMDA (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体及钙通道的作用

现已明确的兴奋性氨基酸递质主要有谷氨酸和天冬氨酸。促离子型受体主要有三种,包括海人藻酸受体,AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体和 NMDA 受体。其中最主要的就是 NMDA 受体。激活 NMDA 受体可允许大量钙离子通过。当缺血性脑卒中发生后,脑组织发生代谢改变,细胞内能量耗竭,因此神经系统内的兴奋性氨基酸递质出现转运障碍。大量兴奋性氨基酸递质堆积, NMDA 受体过度激活和钙通道释放,大量细胞外钙离子内流,细胞内钙离子超载,钙离子的过度激活又产生过量的一氧化氮(NO)和自由基,自由基进而又促进更多的兴奋性氨基酸产生,形成恶性循环。过量产生的一氧化氮和自由基也作用于神经膜磷脂中的饱和脂肪酸,产生的过氧化反应加速神经元的损害。雌激素能降低脑缺血时细胞外的兴奋性神经递质谷氨酸的含量,从而直接抑制 NMDA 受体的过度激活,进而减少细胞外

钙离子的内流及自由基过度形成。雌激素可以和 NMDA 受体结合以增加 CA1 区锥体细胞的 NMDAR1 和 NMDAR2b 基因的表达,减少兴奋性神经递质在细胞外的过量聚集,能够迅速提升海马神经元中细胞质、细胞核和树突中的钙离子的流动^[9]。可以稳定线粒体内钙的存储,维持其正常功能,缓解细胞内的钙离子超载现象,在缺血性卒中时起到神经保护作用。

2.6 雌激素对神经元突触生长的作用

雌激素促进突触生长可以减少脑卒中时神经系统的损伤。Saravia 等用链脲霉素作用于人工诱导的糖尿病模型鼠的齿状回,研究显示雌激素能促进齿状回以及海马区神经元增殖并能诱导胚胎干细胞向神经元分化^[10]。Lebesgue 将切除卵巢 8 周的成年雌鼠做脑缺血模型,随即进行再灌注,并分别注射雌激素和另两种雌激素受体激动剂。一周后发现注射雌激素组的雌鼠海马 CA1 区的锥体细胞存活率为 55%~65%,而其它组经再灌注后锥体细胞存活率仅为 15%。实验结果提示按一定剂量应用雌激素后可以拯救脑缺血模型鼠预计死亡细胞的 50%。雌激素在动物试验中对海马区神经元突触起到了很好的保护作用^[11]。Murakam 等发现雌激素可以迅速增加海马 CA1 区的锥体细胞的密度,进一步证实了雌激素对突触的可塑性^[12]。而神经元发生新的突触建立,有助于缺血性卒中后脑功能的恢复。以前只是在缺血性卒中的动物模型上发现雌激素可促进建立新的突触,但不能排除脑缺血本身促进神经生长,新的实验给予雌激素促进突触的可塑性更多证据。

2.7 雌激素可以直接影响血管的自主功能调节

人体的血压和心率通过交感和副交感神经自主调节。在中枢神经系统中除了小脑均发现有雌激素受体 ER α 和 ER β ^[13]。通过和受体结合,雌激素可直接通过内皮源性血管舒张因子内皮素 1 减轻血管壁压力,也通过影响体内的去甲肾上腺素水平影响血管壁压力调节人体血压,进而对整个心血管系统发挥作用。雌激素水平的降低将削弱副交感神经的作用,而交感神经的作用增强导致 ER β 介导的降血压作用减少,血管外周阻力增加,提高心率。所以可以推测雌激素介导的神经元活动影响了人的心率、血压、睡眠。因此雌激素缺乏以致影响女性的睡眠、心率、血压也可以做为心脑血管病的一个潜在危险因素。

2.8 雌激素与神经胶质细胞的保护作用

神经胶质细胞,广泛分布于中枢神经系统和周围神经系统。主要包括:星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞等。胶质细胞在中枢神经系统对脑组织起支持保护作用。雌激素可以通过转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)间接影响星形胶质细胞和小胶质细胞。Dhandapani KM 等用雌二醇处理大鼠脑皮质的星形胶质细胞 6 小时至 36 小时发现可诱导释放转化生长因子 β ,而转化生长因子 β 的增加在脑缺血时有保护作用^[14]。可以推测雌激素主要通过雌激素-星形胶质细胞-转化生长因子 β 途径在缺血性卒中时起到神经保护作用。

雌激素正是通过上文所述的多种机制产生神经保护作用。既有直接作用于外周组织如心血管系统发挥作用的,也有作用于局部神经系统发挥作用的,或依赖于雌激素受体或不依赖于雌激素受体。已经可以确定的雌激素受体有两个亚型 ER α 和 ER β ^[15]。近来又发现了第三个可能为雌激素受体的 GPR30,是一种 G 蛋白偶联受体^[16]。GPR30 在脑组织中的海马、大脑皮层、纹状体均有发现。

3 雌激素替代疗法治疗缺血性卒中

随着基础研究的进展,部分学者也进行了雌激素的临床观察。Charles 等人做了一个样本数为 27347 人的绝经后女性的病例对照研究,研究显示经雌孕激素治疗的确可以降低绝经后女性的卒中风险。雌孕激素替代治疗可以降低卒中风险,但单独应用雌激素效果尚不确定^[17]。有学者进行了一个口服雌激素或贴剂给药的病例对照研究,共选取病例 15710 人对照组为 59958 人,结果显示应用雌激素的并发症和激素用量呈剂量反应关系。如果患者既往无心脑血管疾病史,且年龄小于 60 周岁,使用剂量小于 50 微克的贴剂雌激素治疗时并不增加风险,这个结果支持在常规小剂量,短时间内应用雌激素治疗收益大于风险^[18]。也有研究提出在 50~59 周岁血压正常的绝经后女性给予口服雌激素剂量少于 0.625mg 不增加卒中的风险^[19]。有学者做大鼠的脑缺血模型,应用雌激素治疗和安慰剂对比。结果显示可使脑梗死周边的新生血管密度增加 20%,增加了脑血液灌注^[20]。动物实验支持调整给药剂型和剂量可以影响雌激素对缺血性脑卒中的作用效果。Strom 将 48 只去卵巢成年雌鼠分为 4 组做脑缺血模型,分别给予不同剂量的雌激素和安慰剂对照,结果发现通过改变剂量和剂型控制血药浓度可以减少雌激素的副作用同时有效的缓解缺血性脑损伤引起的表现^[21]。也有研究指出应用雌激素治疗有一定的风险可以出现冠心病、下肢静脉血栓、乳腺癌、结肠直肠癌、以及子宫内膜癌、髌骨骨折等副作用^[22]。但目前关于雌激素治疗脑卒中及其并发症的临床研究较少,结果也不尽相同。

4 结语

总之,很多实验研究均显示出雌激素在多个环节对缺血性脑损伤发挥神经保护作用。作用机理纷繁复杂尚未完全了解。而且现有实验多为动物实验,临床观察结果尚有争议。雌激素发挥保护作用是否需特定的基因背景,都有待于进一步研究。期待能更深入的研究雌激素在缺血性卒中时的作用,有望使雌激素替代疗法成为缺血性卒中时脑保护治疗的新途径。

参考文献(References)

[1] Lynda D Lisabeth, PhD, Alexa S Beiser, PhD, Devin L Brown, MD, et al. Age at Natural Menopause and Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Heart Study[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1044-1049

[2] Miller VM, Mulvagh SL. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice [J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(6): 263-270

[3] Cristiana Vitale, Giuseppe Mercurio, Elena Cerquetani, et al. Time Since Menopause Influences the Acute and Chronic Effect of Estrogens on Endothelial Function. Arteriosclerosis [J]. Thrombosis and Vascular Biology, 2008, 28(2): 348-352

[4] Plamondon H, Morin A, Charron C. Chronic 17beta-estrogen pretreatment and ischemia-induced hippocampal degeneration and memory impairments: a 6-month survival study [J]. Horm Behav, 2006, 50(2): 361-369

[5] Zhao L, Wu TW, Brinton RD. Estrogen receptor subtypes alpha and beta contribute to neuroprotection and increased Bcl-2 expression in primary hippocampal neurons[J]. Brain Res, 2004, 1010(1): 22-34

[6] Choi YC, Lee JH, Hong KW, et al. 17Beta-estrogen prevents focal cerebral ischemic damages via activation of Akt and CREB in associ-

ation with reduced PTEN phosphorylation in rats [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18(5): 547-557

[7] Mingyue Liu, Melissa H. Kelley, Paco S. Herson, et al. Neuroprotection of Sex Steroids[J]. Minerva Endocrinol, 2010, 35(2): 127-143

[8] Nasrin Sheikh, Heidar Tavilani, Aliakbar Rezaie, et al. Relationship between Estradiol and Antioxidant Enzymes Activity of Ischemic Stroke [J]. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2009, 84 (10): 1155-1160

[9] Zhao L, Chen S, Wang J, et al. 17Beta-estradiol induces Ca²⁺ influx, dendritic and nuclear Ca²⁺ rise and subsequent cyclic AMP response element-binding protein activation in hippocampal neurons: a potential initiation mechanism for estrogen neurotrophism[J]. Neuroscience, 2005, 132(2): 299-311

[10] Saravia F, Revsin Y, Lux-lantos V, et al. Oestradiol restores cell proliferation in dentate gyrus and subventricular zone of streptozotocin-diabetic mice [J]. Journal of Neuroendocrinology, 2004, 169(8): 704-710

[11] Lebesgue D, Traub M, De Butte-Smith M, et al. Acute administration of non-classical estrogen receptor agonists attenuates ischemia-induced hippocampal neuron loss in middle-aged female rats[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8642

[12] Murakami G, Tsurugizawa T, Hatanaka Y, et al. Comparison between basal and apical dendritic spines in estrogen-induced rapid spinogenesis of CA1 principal neurons in the adult hippocampus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 351(2): 553-558

[13] MJ, Qiu J, Ronnekleiv OK. Estrogen signaling in the hypothalamus [J]. Vitam Horm, 2005, 71(1): 123-145

[14] Dhandapani KM, Wade FM, Mahesh VB, et al. Astrocyte-derived transforming growth factor-β mediates the neuroprotective effects of 17β-estrogen: involvement of nonclassical genomic signaling pathways[J]. Endocrinology, 2005, 146(6): 2749-2759

[15] Filardo EJ, Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release [J]. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16(8): 362-367

[16] Funakoshi T, Yanai A, Shinoda K, et al. G-protein-coupled receptor 30 is an estrogen receptor in the plasma membrane [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 346(5): 904-910

[17] Charles Kooperberg, Mary Cushman, Judith Hsia, et al. Can Biomarkers Identify Women at Increased Stroke Risk? The Women's Health Initiative Hormone Trials[J]. PLoS Clin Trials, 2007, 2(6): e28

[18] Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis[J]. Climacteric, 2010, 13(5): 429-432

[19] Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy [J]. Climacteric, 2007, 10(1): 27-31

[20] Agnieszka A. Ardelt, MD, PhD, Naseem Anjum, MS, Kiran F. Rajneesh, MD, MS, et al. Estradiol augments peri-infarct cerebral vascular density in experimental stroke[J]. Exp Neurol, 2007, 206(1): 95-100

[21] Jakob O Strom, Elvar Theodorsson, Lovisa Holm, et al. Different methods for administering 17β-estradiol to ovariectomized rats result in opposite effects on ischemic brain damage[J]. BMC Neuroscience, 2010, 39(5): 1407-1415

[22] Ross L. Prentice, JoAnn E. Manson, Robert D. Langer, et al. Benefits and Risks of Postmenopausal Hormone Therapy When It Is Initiated Soon After Menopause[J]. Am J Epidemiol, 2009, 170(1): 12-23