

# 小剂量雌激素对缺血性脑卒中的治疗作用

王明刚 李春盛 高春锦 王硕 段春苗

**【摘要】** 目的 探讨雌激素对缺血性脑卒中的神经保护机制。方法 选择 40 例经临床与影像学检查证实为大脑中动脉梗死的男性患者作为研究对象。按随机原则分为激素治疗组和常规治疗对照组,两组综合治疗相同;激素组加用己烯雌酚 2 mg,每日 2 次。于治疗前及治疗后 3、7、14 和 21 d 取血测定雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮(Ts)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、一氧化氮(NO),并对患者进行美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评定。结果 与治疗前比较,激素组治疗后 3 d 起 HDL-C、E<sub>2</sub> 均明显升高,TC、LDL-C 均明显降低,且较常规组变化明显,差异均有统计学意义(P 均<0.05);而 TG、Ts 变化不明显。常规组治疗后 14 d 起 NO、IL-1 $\beta$  明显升高(P 均<0.05);而激素组自治疗后 3 d 起 NO、IL-1 $\beta$  均较常规组显著降低,NIHSS 于治疗后 14 d 和 21 d 明显降低(P 均<0.05)。结论 小剂量雌激素对急性缺血性脑卒中具有保护作用,其作用机制可能是通过调节血脂、抗免疫性炎症、调节 NO 合成等发挥作用。小剂量、短时使用雌激素对急性缺血性脑卒中患者可能是有益的。

**【关键词】** 雌激素; 血脂; 神经保护作用

The therapeutic effect of small dose of estrogen on cerebral infarction WANG Ming-gang, LI Chun-sheng, GAO Chun-jin, WANG Shuo, DUAN Chun-miao. Beijing Chaoyang Hospital, Affiliated with Capital Medical University, Beijing 100020, China

**【Abstract】** Objective To investigate the mechanism of protective effect of estrogen on cerebral damage in ischemic stroke by measuring the estrogen<sub>2</sub> (E<sub>2</sub>), blood lipid, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), nitric oxide (NO), and also assessment according to national institute of health stroke scale (NIHSS) score, in order to improve the treatment of cerebral infarction. Methods Forty male patients, in whom cerebral infarction due to thrombosis of middle cerebral artery was confirmed by CT or magnetic resonance imaging (MRI), were divided into two groups: E<sub>2</sub> therapy (20 cases) and routine therapy (20 cases). Routine therapy was the same in both groups, except 2 mg of E<sub>2</sub> was orally given (2 times a day) to the E<sub>2</sub> therapy group. E<sub>2</sub>, testosterone (Ts), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), IL-1 $\beta$ , NO, and NIHSS score were measured in each patient at time points of 0, 3, 7, 14 and 21 days. Results In E<sub>2</sub> group, HDL-C and E<sub>2</sub> were increased significantly, and TC and LDL-C were decreased significantly from 3 days on after treatment, and the changes were obviously more marked than that of routine therapy group (all P<0.05). The changes in TG and Ts were not obvious. NO, IL-1 $\beta$  were increased significantly (both P<0.05), and NIHSS score was decreased in routine group from 14 days on after treatment. NO and IL-1 $\beta$  in E<sub>2</sub> group were lower than those in routine therapy group from 3 days on, and the NIHSS score was significantly lower on 14 days and 21 days in E<sub>2</sub> group (both P<0.05). Conclusion The protective effect of E<sub>2</sub> is obvious. It may be due to the results of modulation of blood fat, anti-inflammation and modulation of NO production by the action of E<sub>2</sub>. Low dose and short time therapy of E<sub>2</sub> may be beneficial to the patient.

**【Key words】** estrogen; blood lipid; neuroprotection

临床流行病学研究表明,女性发生卒中的年龄偏晚,这可能与女性雌激素变化有关,用外源性雌激素替代疗法治疗女性更年期综合征,可使发生卒中的缺血性脑损伤减轻,与卒中有关的病死率亦下降。动物研究表明,雌激素水平变化与缺血性脑卒中的发病及病程有一定联系,雌鼠脑缺血后脑损伤程度不一,损伤范围与循环中雌激素水平成反比<sup>[1]</sup>,提示

雌激素对脑缺血有保护作用。本研究中使用小剂量、短疗程雌激素治疗缺血性脑卒中患者,观察使用雌激素前后血脂、白细胞介素-1(IL-1)及氧自由基的变化,探讨雌激素对缺血性脑卒中可能的神经保护机制,为临床治疗提出建议。

## 1 资料与方法

**1.1 病例:**选择 2005 年 6 月—2006 年 1 月本院急诊首诊并住院治疗的缺血性脑卒中男性患者 40 例,缺血性脑卒中诊断标准符合 2005 年版的《中国脑血管病诊治指南》。病例纳入标准:44~65 岁,起病 6~24 h 入院,经临床与影像学检查证实为大脑中动脉

基金项目:北京市医药卫生科研基金资助项目(2002-1027)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

作者简介:王明刚(1977-),男(汉族),北京市人,主治医师,

Email, wmgonly@126.com.

梗死。病例排除标准:经临床与影像学检查证实脑卒中尚累及除大脑中动脉以外的血管;大面积脑梗死,有高血压表现如头痛、呕吐、意识障碍;进展性脑卒中;近期服用过激素及脂蛋白代谢的药物。按随机原则将 40 例患者均分为激素治疗组和常规治疗对照组,两组患者年龄、发病时间、梗死范围、NIHSS 比较差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ),有可比性。

**1.2 治疗:**激素组给予己烯雌酚 2 mg,每日 2 次,其余治疗两组相同。

**1.3 检测指标及方法:**分别于治疗前及治疗后 3、7、14 和 21 d 抽取清晨空腹静脉血,分离血清,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、雌二醇( $E_2$ )及睾酮(Ts)。血脂检测采用 Keysys 生化仪; $E_2$ 、Ts 检测采用美国雅培电化学发光免疫分析仪;用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)含量,试剂盒购于南京建成生物工程研究所;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IL-1 $\beta$ ,试剂盒购于北京晶美生物工程有限公司;同期根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行神经功能缺损评定。

**1.4 统计学分析:**应用 SASS 软件进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组血脂和雌激素水平比较(表 1):**治疗前两组血脂和雌激素水平比较差异无统计学意义,常规组治疗前后差异亦无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。激素组治疗后 HDL-C、 $E_2$  明显升高,TC、LDL-C 明显降低( $P$  均  $<0.05$ );TG、Ts 有所降低,但差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。

**2.2 两组 NO、IL-1 $\beta$  及 NIHSS 比较(表 2):**两组治疗前血 NO、IL-1 $\beta$  水平及 NIHSS 比较差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。常规组治疗后 14 d 和 21 d

时血 NO、IL-1 $\beta$  明显升高( $P$  均  $<0.05$ ),NIHSS 有所降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与常规组比较,激素组治疗后各时间点 NO、IL-1 $\beta$  明显降低,14 d 和 21 d NIHSS 也明显降低,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。

**表 2 两组患者治疗前后血清 NO、IL-1 $\beta$  及 NIHSS 变化比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	时间	例数	NO( $\mu$ mol/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	NIHSS(分)
常规组	治前	20	41.78 $\pm$ 9.91	7.94 $\pm$ 1.35	11.00 $\pm$ 2.17
	治后 3 d	20	43.53 $\pm$ 9.78	8.05 $\pm$ 1.31	11.00 $\pm$ 2.11
	治后 7 d	20	44.62 $\pm$ 8.46	8.09 $\pm$ 1.46	10.00 $\pm$ 2.46
	治后 14 d	20	45.57 $\pm$ 9.54 <sup>a</sup>	8.11 $\pm$ 1.54 <sup>a</sup>	9.00 $\pm$ 1.94
	治后 21 d	20	47.88 $\pm$ 9.73 <sup>a</sup>	8.15 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>	10.00 $\pm$ 1.98
激素组	治前	20	40.75 $\pm$ 9.98	8.05 $\pm$ 1.31	11.00 $\pm$ 2.27
	治后 3 d	20	39.91 $\pm$ 8.85 <sup>b</sup>	7.96 $\pm$ 1.39 <sup>b</sup>	9.00 $\pm$ 2.19
	治后 7 d	20	42.35 $\pm$ 8.39 <sup>b</sup>	7.96 $\pm$ 1.39 <sup>b</sup>	9.00 $\pm$ 2.19
	治后 14 d	20	42.61 $\pm$ 7.98 <sup>b</sup>	7.96 $\pm$ 1.98 <sup>b</sup>	7.00 $\pm$ 1.98 <sup>ab</sup>
	治后 21 d	20	41.98 $\pm$ 9.51 <sup>b</sup>	7.94 $\pm$ 1.11 <sup>b</sup>	6.00 $\pm$ 1.56 <sup>ab</sup>

注:与本组治前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与常规组同期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

**3 讨论**

**3.1 雌激素与血脂的关系:**动物实验证实,降低血中 TC 水平能预防和逆转动脉粥样硬化病变的发生发展;临床流行病学研究表明,绝经期前的女性比同年龄男性的卒中发生率低,而绝经期后女性卒中发生率明显增高。黄冰玉等<sup>[2]</sup>观察到妇女在绝经后雌激素明显降低,而 TC、TG、LDL-C 明显升高,导致脑卒中的危险因素增高,通过使用低剂量雌激素可使 HDL-C 明显增高,TC、LDL-C 水平明显下降,可降低脑卒中的发生因素。本试验结果也显示,经雌激素治疗后 TC、LDL-C 明显降低,HDL-C、 $E_2$  明显升高,说明应用小剂量雌激素对血脂的调节可能是雌激素对缺血性脑卒中的治疗作用机制之一。

**3.2 雌激素与 IL-1 $\beta$  的关系:**脑缺血后的炎症反应是导致脑损伤的主要原因之一,与脑缺血/再灌注

**表 1 两组患者治疗前后血脂及雌激素水平的变化比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	时间	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	$E_2$ (pmol/L)	Ts(mmol/L)
常规组	治前	20	4.32 $\pm$ 0.57	1.36 $\pm$ 0.43	2.85 $\pm$ 0.50	0.82 $\pm$ 0.11	27.50 $\pm$ 3.17	2.81 $\pm$ 0.52
	治后 3 d	20	4.33 $\pm$ 0.78	1.38 $\pm$ 0.41	2.85 $\pm$ 0.59	0.80 $\pm$ 0.09	28.40 $\pm$ 2.94	2.83 $\pm$ 0.57
	治后 7 d	20	4.32 $\pm$ 0.46	1.37 $\pm$ 0.52	2.84 $\pm$ 0.61	0.81 $\pm$ 0.16	29.30 $\pm$ 2.14	2.82 $\pm$ 0.61
	治后 14 d	20	4.35 $\pm$ 0.54	1.35 $\pm$ 0.54	2.86 $\pm$ 0.54	0.82 $\pm$ 0.14	28.30 $\pm$ 2.54	2.82 $\pm$ 0.54
	治后 21 d	20	4.37 $\pm$ 0.73	1.32 $\pm$ 0.42	2.87 $\pm$ 0.45	0.81 $\pm$ 0.14	28.20 $\pm$ 2.83	2.81 $\pm$ 0.49
激素组	治前	20	4.31 $\pm$ 0.55	1.38 $\pm$ 0.45	2.86 $\pm$ 0.65	0.80 $\pm$ 0.10	28.50 $\pm$ 2.80	2.82 $\pm$ 0.57
	治后 3 d	20	4.27 $\pm$ 0.85 <sup>ab</sup>	1.36 $\pm$ 0.56	2.82 $\pm$ 0.45 <sup>ab</sup>	0.83 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	30.40 $\pm$ 2.16 <sup>ab</sup>	2.81 $\pm$ 0.52
	治后 7 d	20	4.25 $\pm$ 0.39 <sup>ab</sup>	1.36 $\pm$ 0.49	2.80 $\pm$ 0.49 <sup>ab</sup>	0.85 $\pm$ 0.19 <sup>ab</sup>	30.60 $\pm$ 2.32 <sup>ab</sup>	2.82 $\pm$ 0.49
	治后 14 d	20	4.21 $\pm$ 0.35 <sup>ab</sup>	1.35 $\pm$ 0.56	2.77 $\pm$ 0.56 <sup>ab</sup>	0.89 $\pm$ 0.15 <sup>ab</sup>	30.80 $\pm$ 1.56 <sup>ab</sup>	2.81 $\pm$ 0.56
	治后 21 d	20	4.11 $\pm$ 0.51 <sup>ab</sup>	1.33 $\pm$ 0.43	2.70 $\pm$ 0.54 <sup>ab</sup>	0.90 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup>	31.00 $\pm$ 1.80 <sup>ab</sup>	2.82 $\pm$ 0.54

注:与本组治前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与常规组同期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

(I/R)有关的急性炎症反应促进了继发性脑损伤的发展,I/R 早期产生的黏附分子和细胞因子构成了缺血性损伤向炎症性损伤转变的基础,IL-1 $\beta$ 在这一过程中起重要作用。动物实验证实,脑缺血后,缺氧刺激炎症因子的基因表达,细胞因子 IL-1 $\beta$ 大量表达,中性粒细胞与黏附分子相互作用后进入脑实质,脑部炎症反应十分明显。Stroemer 等<sup>[3-4]</sup>研究发现,IL-1 $\beta$ 通过激活纹状体层通路或释放某种介质而起到脑损害作用,显著增加脑梗死体积。新近研究还发现,在轻度不完全性缺血时,IL-1 $\beta$ 可抑制电刺激诱发的海马区长时程增强,说明 IL-1 $\beta$ 不但在重度缺血所致的神经元死亡中起重要作用,而且在轻度缺血时导致了细胞的功能性损害<sup>[5]</sup>。本试验结果显示,激素组治疗后血 IL-1 $\beta$ 水平明显下降,说明雌激素对 IL-1 $\beta$ 有一定的抑制作用。

多项相关研究也证实了雌激素具有调节炎症反应的能力。研究发现雌激素可抑制巨噬细胞渗出和 IL-1 $\beta$  细胞因子释放,并抑制 IL-1 $\beta$  活性<sup>[6-7]</sup>。雌激素还可通过诱导某些抗凋亡蛋白表达而发挥神经保护作用<sup>[8]</sup>。Santizo 等<sup>[9]</sup>经实验观察到,雌激素能抑制 IL-1 $\beta$  释放,使血清中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达下调,从而减轻脑循环中白细胞的黏附,降低脑梗死的危险性。由此可见,雌激素可能通过拮抗免疫炎症反应,抑制 IL-1 $\beta$  等细胞因子的释放而对缺血性脑卒中起到治疗作用。

**3.3 雌激素与 NO 的关系:**NO 又称为血管内皮舒张因子(EDRF),其在神经系统内具有类似神经递质的信号传递功能,在免疫系统内有杀灭肿瘤细胞和细菌的作用,能调节内皮细胞、平滑肌细胞参与炎症与组织损伤。相关实验证实,17 $\beta$ -雌二醇(17 $\beta$ -E<sub>2</sub>)水平的改变会影响到内皮源性 NO 的合成,并通过抑制氧自由基产物增加了内皮源性 NO 的生物活性<sup>[10]</sup>。而 Pelligrino 等<sup>[11]</sup>研究认为,通过增加内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达及功能、抑制诱生型一氧化氮合酶(iNOS)功能,从而对缺血脑组织起保护作用。本研究显示,雌激素治疗后 NO 水平较常规组明显下降,说明雌激素对 NO 有一定抑制作用。以上研究结果表明,雌激素有利于内皮源性 NO 的合成和释放,并抑制 iNOS 的合成,进而有助于保护神经避免损害,从而起到对缺血性脑卒中的治疗作用。

男性缺血性脑卒中患者的治疗要侧重于两个环节:①尽快改善和恢复缺血损伤脑组织的血液供应。②保护缺血脑组织免受代谢毒物的进一步损害<sup>[12]</sup>。

在常规治疗基础上加用小剂量雌激素后血 Ts 变化不明显,血 E<sub>2</sub> 增高,但在正常参考值范围内。临床上未观察到明显的不良反应,如乳房增大、男性女性化,故考虑小剂量短时程雌激素治疗是安全的。激素组患者治疗后 NIHSS 下降显著,表明小剂量雌激素治疗可以明显改善患者的脑神经功能,对改善症状、缓解病情有一定的作用。

综上所述,小剂量雌激素治疗可以明显改善患者脑神经功能,对改善症状、缓解病情有一定的作用。小剂量短时程使用雌激素对急性缺血性脑卒中患者可能是有益的。

#### 参考文献

- [1] Liao S, Chen W, Kuo J, et al. Association of serum estrogen level and ischemic neuroprotection in female rats[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 297(3):159-162.
- [2] 黄冰玉, 张冬梅. 雌孕激素联合补充治疗与脑卒中的预防[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20(1):22-23.
- [3] Stroemer RP, Rothwell NJ. Exacerbation of ischemic brain damage by localized striatal injection of interleukin-1beta in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18(8):833-839.
- [4] Stroemer RP, Rothwell NJ. Cortical protection by localized striatal injection of IL-1ra following cerebral ischemia in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17(6):597-604.
- [5] Yoshioka M, Itoh Y, Mori K, et al. Effects of an interleukin-1 beta analogue [Lys-D-Pro-Thr], on incomplete cerebral ischemia-induced inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 261(3):171-174.
- [6] Kupina NC, Detloff MR, Bobrowski WF, et al. Cytoskeletal protein degradation and neurodegeneration evolves differently in males and females following experimental head injury[J]. *Exp Neurol*, 2003, 180(1):55-73.
- [7] Park EM, Cho BP, Volpe BP, et al. Ibuprofen protects ischemia-induced neuronal injury via up-regulating interleukin-1 receptor antagonist expression [J]. *Neuroscience*, 2005, 132(3):625-631.
- [8] Wilson ME, Dubal DB, Wise PM. Estradiol protects against injury-induced cell death in cortical explant cultures; a role for estrogen receptors[J]. *Brain Res*, 2000, 873(2):235-242.
- [9] Santizo R, Pelligrino DA. Estrogen reduces leukocyte adhesion in the cerebral circulation of female rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(10):1061-1065.
- [10] Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system[J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38(2):81-88.
- [11] Pelligrino DA, Ye S, Tan F, et al. Nitric-oxide-dependent pial arteriolar dilation in the female rat, effects of chronic estrogen depletion and repletion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 269(1):165-171.
- [12] 肖作平. 早期综合治疗急性缺血性脑血管病的进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(1):62-63.

(收稿日期:2007-12-11 修回日期:2008-07-20)

(本文编辑:李银平)