

雌激素受体对心脑血管保护作用的研究进展

王 杰, 陈 瑛

(首都医科大学附属北京天坛医院妇产科, 北京 100070)

[摘 要] 心脑血管疾病是女性绝经后最重要的死亡原因, 绝经后雌激素水平下降而引发的心脑血管疾患给社会带来了极大的挑战。近年来, 雌激素受体作为绝经期女性心脑血管疾病的预防及治疗潜在靶点受到广泛关注。该文总结了近年来国内外有关雌激素受体的研究进展, 探究了雌激素受体的激活对心脑血管的保护机制, 进一步加深了对雌激素受体的认识, 以助力实现对女性全生命周期的健康管理。

[关键词] 雌激素受体; 绝经激素治疗; 心血管疾病; 脑血管疾病

Doi: 10.3969/j.issn.1673-5293.2024.02.014

[中图分类号] R173 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-5293(2024)02-0094-07

Progress in the study of the cardiovascular and cerebrovascular protective effects of the estrogen receptor

WANG Jie, CHEN Ying

(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[Abstract] Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the most important causes of death in postmenopausal women. Cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by the decline of estrogen levels in postmenopausal women have brought great challenges to society. In recent years, estrogen receptor has been widely concerned as a potential target for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases in menopausal women. This article summarized the research progress of estrogen receptor at home and abroad in recent years, and explored the protective mechanism of estrogen receptor activation on cardiovascular and cerebrovascular, further deepen the understanding of estrogen receptor, so as to help realize the health management of women's whole life cycle.

[Key words] estrogen receptor; menopause hormone therapy; cardiovascular disease; cerebrovascular diseases

目前, 包括中国在内的世界许多国家和地区都面临着人口老龄化的严峻挑战。对于女性而言, 绝经后的时期占生命的 1/3 以上。心脑血管疾病是女性绝经后最重要的死亡原因之一。为实现对女性全生命周期的健康管理, 应重视绝经后女性心脑血管疾病的发病状况。

脑血管疾病在我国老年人死因中位居首位。脑血管疾病是由各种脑血循环障碍病因引起的脑部疾病的总称。广义上的脑血管疾病指病损累及脑、脊髓、视网膜及周围视神经的疾病, 狭义上的脑血管疾病病损主要累及脑。根据病理结果可以将脑血管疾病分为缺血性、出血性、占位性(如动静脉畸形、动脉瘤压迫等)及无症状脑血管疾病(即无神经功能缺损

的脑血管疾病, 如未引起缺血性卒中的动脉粥样硬化性脑血管疾病); 根据神经功能缺损发生的急缓将脑血管疾病分为急性脑血管疾病(又称为卒中)和慢性脑血管疾病(如血管性痴呆、慢性脑缺血等)。

与男性相比, 绝经前女性的心血管疾病发病率较低^[1]。心脑血管疾病发病的性别和年龄差异现象提示, 在年轻女性中可能存在心脑血管系统的保护因子, 由于女性多在 50 岁左右绝经, 绝经后雌激素水平显著下降, 提示雌激素可能保护女性以减少心脑血管疾病的发生。雌激素兼具有神经保护功能, 雌激素作为一种抗氧化剂, 能够促进 DNA 修复, 诱导生长因子表达, 并调节脑血流量^[2]。雌激素通过与雌激素受体结合发挥作用。多种心脑血管调控过

[收稿日期] 2023-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30901598)

[作者简介] 王 杰(1999—), 女, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事妇科内分泌的研究。

[通讯作者] 陈 瑛, 主任医师/副教授。

程中都有雌激素受体的参与。现将雌激素受体对心脑血管的保护作用进行综述。

1 雌激素受体的分类及在体内的分布

1.1 雌激素受体的分类

迄今为止,已知的雌激素受体(estrogen receptor,ER)有 3 种亚型:雌激素受体 α (ER α)、雌激素受体 β (ER β)和 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor,GPER);其中 ER α 和 ER β 为核受体,GPER 为膜受体。

1.2 雌激素受体在体内的分布

雌激素受体在体内广泛分布,控制着生殖、心血管、肌肉和中枢神经系统^[3]。雌激素作用于 ER,在调节心血管系统、肝脏、胰腺、骨骼、大脑和免疫系统中发挥重要作用^[4]。ER α 主要在生殖组织(如子宫和卵巢)、骨骼、白色脂肪组织、肾脏、肝脏和乳房中表达,在心脏、脑组织中亦有一定程度的表达。ER β 主要在男性生殖器官、中枢神经系统、心血管系统,以及肺、免疫系统、结肠和肾脏中表达^[4]。GPER 在骨骼肌、神经元、血管内皮、各种免疫细胞和靶效应器官中的分布和表达更为广泛。ER α 和 ER β 在细胞核、细胞质和细胞膜上均有表达^[5],而 GPER 仅在细胞膜上有表达^[2]。

1.3 雌激素受体在心脑血管组织中的分布

ER α 、ER β 和 GPER 在心脑血管组织中均有表达。在雌激素受体分布的人群层面,不同年龄段的人群组织细胞中的雌激素受体分布存在差异,ER α 和 ER β 在新生儿和成人心肌细胞中均有表达,而 GPER 仅在成人心肌细胞中有表达^[6]。ER α 在整个心脏内的分布也存在差异,与心房相比,ER α 更多地表达于心室组织中^[7]。GPER 主要定位于心肌细胞的内质网和质膜。GPER 广泛分布于心血管系统。GPER 在几种心肌细胞类型中均有表达,包括心肌细胞、心肌成纤维细胞、心血管内皮细胞和肥大细胞^[8]。雌激素受体在脑组织中分布广泛。ER α 和 ER β 存在于多种神经元的轴突末端和树突棘中^[9],在小脑和下丘脑中也发现了雌激素受体^[10]。啮齿类动物试验表明,ER α 在小鼠大脑中普遍呈现低水平分布态势,而在杏仁核和下丘脑中表达相对较高^[11]。ER α 主要存在于椎体神经元和中间神经元中。ER β

广泛分布和表达于海马和大脑皮层、外侧隔、内侧和基底外侧杏仁核。海马中 ER β 表达水平高于 ER α 。GPER 主要在大脑皮层、海马、下丘脑、纹状体和黑质中表达,并定位于神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。男性与女性雌激素受体在心脏的分布和丰度未见差异。

1.4 更年期女性雌激素受体数目的变化

心肌组织中 ER α 及 ER β 的数目与线粒体解耦联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1)的表达高度相关^[12]。UCP1 能够引导质子穿过线粒体内膜,将线粒体呼吸与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)的产生相联结,从而将质子的电化学梯度转化为热量。在不同性别及年龄段人群中,根据机体所需能量的多寡,激活的雌激素受体可调节 UCP1 的表达量,因此雌激素受体数目可因机体所需 UCP1 的表达量而发生变化。在绝经前后的健康女性中,随着年龄的增加,机体所需的热量减少,组织中表达的雌激素受体数目呈下降趋势^[13]。研究人员在动物实验中发现,绝经早期小鼠主动脉 ER α 的表达高于绝经晚期小鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 ER β 的表达与绝经晚期小鼠差别相对不明显^[14]。

2 雌激素受体对心脑血管的保护作用

ER α 、ER β 和 GPER 的激活具有非基因组(急性)和基因组(慢性)效应,因此,描述雌激素激活各雌激素受体亚型及其下游信号通路的传导机制是否在何种程度上与缺血性心脑血管疾病中观察到的性别差异有关是很重要的。

2.1 ER α 对心脑血管的保护作用

ER α 通过以下途径保护心血管:

- ①预防或降低动脉粥样硬化的程度:a.ER α 的急性激活能够以非基因方式,通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)依赖的途径快速激活内皮型一氧化氮合酶(一种抗凋亡蛋白)(endothelial nitric oxide synthase,eNOS);b.ER α 的急性激活使磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)通路的非基因组激活,导致 eNOS 信号的下游激活;c.雌激素通过激活 ER α 介导的自噬,减轻内皮细胞凋亡,从而预防动脉粥样硬化。
- ②刺激心肌再生和血管生成,改善抗氧化机制和心脏功能:

a.在 ER α 的介导下,雌激素作用于骨髓来源的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs),能够增强 EPCs 的迁移,使 EPCs 更能参与到血管形成过程中,增强细胞之间相互黏附及提高 EPCs 基因转录活性;b.雌激素通过 ER- α /apelin 信号传导轴介导对心脏的保护作用;c.ER α 的激活介导活性氧(reactive oxygen species, ROS)合成酶的蛋白水平降低,减少 ROS 的生成,改善抗氧化机制。

ER α 在肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)中高表达,ER α 能够促进冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)心功能恢复。雌激素作用于 ER α ,可通过多种途径降低血清胆固醇水平,降低 VSMCs 的增殖,诱导血管内皮细胞的自噬,增加血管的抗氧化能力和减少血管内脂质积累^[15],从而发挥抗动脉粥样硬化的特性,降低动脉粥样硬化的发生概率,起到对心脑血管的保护作用。

ER α 活化所产生的非基因组(急性)和基因组(慢性)效应并非均对心脏缺血损伤具有保护作用。ER α 的快速活化对心脏缺血损伤有保护作用,而 ER α 的慢速活化对心脏缺血损伤则无保护作用。快速活化的 ER α 以非基因方式,通过 MAPK 依赖的途径快速激活 eNOS,介导雌激素对血管内皮细胞的快速一氧化氮(nitric oxide, NO)释放效应,改善血管功能,减少血管内皮细胞的凋亡,预防或降低动脉粥样硬化的程度。在绝经后女性中,口服雌激素具有抗血脂异常、内皮依赖性血管舒张和潜在的抗动脉粥样硬化作用^[16],可能来源于 ER α 的调控。

绝经后女性的细胞自噬及 ER α 表达下降会导致升主动脉过度损伤。体内外实验结果表明,雌激素通过上调 ER α 的表达,诱导血管内皮细胞的自噬来减少炎症和凋亡,从而预防动脉粥样硬化^[17]。

有研究发现,较正常的雌性小鼠,在敲除 ER α 基因的雌性小鼠中,心肌更容易受到损伤,提示了 ER α 对心肌保护的重要性^[16]。对去卵巢大鼠进行体内研究发现,ER α 可以介导雌激素对缺血再灌注后的心血管产生急性保护作用^[18]。有研究发现,雌激素的快速心肌保护作用可以被特异性 ER α 激动剂丙基吡唑三醇(propyl pyrazole triol, PPT)模拟^[19]。骨髓来源的 EPCs 可浸润梗死心肌,促进血管生成,在雌性

去卵巢—心肌梗死(ovariectomized-myocardial infarction, OVX-MI)小鼠模型中,雌激素通过激活 EPCs,刺激心肌再生和血管生成,改善抗氧化机制和心脏功能,降低 VSMCs 钙化、冠状动脉紧张、心肌细胞纤维化和心肌梗死后的死亡率,发挥对心血管的保护作用^[3]。ER α 除了能够介导 EPCs 对雌激素的反应性迁移,参与血管形成、黏附和基因转录活性的增强外,雌激素激活 ER α 还可增加心肌细胞的存活能力。人右心室中存在对其具有保护作用的 ER- α /apelin 信号传导轴,在发生右心衰时,ER- α /apelin 的表达均降低^[20]。雌激素治疗可减轻载脂蛋白 E 基因缺失(ovariectomy apolipoprotein E-/-, OVX ApoE-/-)小鼠由于双侧卵巢切除后体内所产生的炎性物质对血管内皮的损伤,并改善心脏主动脉细胞凋亡,对心功能的维持可起到积极作用;体外同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)诱导可造成人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)不同程度的损伤,而雌激素对损伤的 HUVECs 的活性有保护作用,并可抑制其凋亡^[17]。ER α 的表达通过降低 ROS 合成酶的蛋白水平抑制细胞凋亡^[21],消除细胞内 ROS 的产生,改善抗氧化机制,并阻止过氧化氢(H₂O₂)刺激人主动脉内皮细胞核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的激活,达到改善心肌功能的作用。

雌激素对 ER α 的急性刺激可诱导 ER α 转位到 PI3K 调控域,并导致 eNOS 的激活,从而发挥对脑血管的保护作用^[22]。与啮齿类动物相似,人类 ER α 在大脑中的表达量较少。

2.2 ER β 对心脑血管的保护作用

ER β 主要通过基因转录调控,减少炎症因子的释放,减轻 VSMCs 的损伤及抑制损伤后的增殖反应,调控产生更多的 NO,降低缺血再灌注损伤的发生概率,发挥对心脑血管的保护作用。

ER β 通过以下途径对心脑血管产生保护作用:
①ER β 的慢速激活能够增加 PI3K/Akt 通路的激活,增加 NO 的产生;②ER β 诱导与血管张力控制相关蛋白[eNOS 和环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)]的上调,并下调促炎和促纤维化基因程序;③膜 ER β 介导 eNOS 磷酸化和抑制 RhoA 相关激酶(rho-associated coiled-coil containing kinase protein,

ROCK),促进 NO 的产生;④膜 ER β 通过 eNOS 增加蛋白 S-亚硝基化(S-nitrosothiol,SNO),改善 NO 的产生;⑤ER β 可抑制血管损伤后的 VSMCs 增殖反应。

ER β 的激活能够刺激新血管生成、抑制炎症、减轻心肌纤维化和右心室的肥大,可恢复严重肺动脉高压中肺和右心室结构的改变。ER β 在血管内皮细胞和 VSMCs 中表达;ER β 能够改善心脏功能,减少纤维化、炎症、血管收缩和右心室肥厚^[23]。与 ER α 主要存在于肌膜相比,ER β 主要存在于心肌细胞的细胞核和胞浆中,这提示 ER β 介导的心脏保护作用可能依赖于基因转录调控^[24]。与心室内含有较多的 ER α 不同,ER β 均匀分布在心房内^[25]。有研究发现,雌激素的快速心肌保护作用可以被特异性 ER α 激动剂 PPT 模拟,但不能被特异性 ER β 激动剂 2,3-双(4-羟基苯基)丙腈(diarylpropionitrile,DPN)模拟,这提示 ER β 的急性激活可能对心肌不具有保护作用^[19]。由于 ER β 能够加强脂肪酸代谢,增加 NO 的产生,以及增加 PI3K/Akt 通路的激活,所以敲除 ER β 的雌性小鼠比未敲除 ER β 的对照组雌性小鼠有更多的缺血再灌注损伤发生的概率。与 ER α 的急性激活能对心血管产生保护作用不同,雌激素通过慢性激活 ER β ,使去卵巢雌性小鼠心肌梗死的面积变小,提示雌激素通过慢性激活 ER β 对缺血再灌注损伤起到保护作用。基于 ER β 慢性激活能够对心脏产生保护作用,Iorga 等^[23]发现,ER β 激动剂 DPN 能够通过刺激心脏血管生成、抑制纤维化和恢复血流动力学参数改善小鼠的心功能。ER β 上调与血管张力控制相关蛋白(eNOS 和 COX-2)的表达,并下调促炎和促纤维化相关基因程序。膜 ER α 和 ER β 通过 eNOS 磷酸化和抑制 ROCK 的活性促进 NO 的产生。蛋白 SNO 是保护女性心脏的重要因素,膜 ER β 也通过 eNOS 增加了蛋白 SNO^[3]。内皮细胞 ER β 的表达可改善再灌注过程中 NO 的释放,减轻心肌梗死和血管损伤^[26]。采用雌激素和特异性 ER β 激动剂 DPN 对心脏缺血再灌注损伤治疗 2 周,可以激活蛋白 SNO 及其心脏保护作用,而蛋白 SNO 的激活和 ER β 的激活所产生心脏保护作用均可随着 eNOS 被抑制而阻断,这提示长期(慢性)的雌激素暴露主要通过激活 ER β 和 NO 信号来保护心脏^[27]。

ER β 能够促进脑神经元的存活和分化。存在于

细胞膜上的 ER β 参与介导了雌激素对脑血管内皮细胞的快速 NO 释放效应。反转录聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,RT-PCR)分析显示,存在于细胞膜表面的 ER β 介导雌激素对脑血管壁的快速效应,生理浓度的雌激素即能够刺激脑动脉血管内皮细胞在数秒之内释放 NO,这种作用是呈剂量依赖性的。

ER β 在 VSMCs 中的分布占优势。雌激素对 VSMCs 的保护效应主要是通过 ER β 介导的。实验性去除内皮细胞层引发 VSMCs 增殖,可观察到 ER β 表达上调约 40 倍,而 ER α 表达基本不变,给予雌激素后,VSMCs 的增殖受到抑制,这可能与 ER β 介导雌激素对 VSMCs 增殖的抑制作用有关。有研究发现,在 ER α 基因敲除鼠和野生鼠中,雌激素同样抑制了血管损伤后的 VSMCs 增殖反应^[28],进一步印证了 ER β 介导雌激素对 VSMCs 的保护效应。

2.3 GPER 对心脑血管的保护作用

动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症过程,也是心肌梗死和外周卒中的危险因素,当给予致动脉粥样硬化饮食时,GPER 的缺失会加速动脉粥样硬化的进程,使总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)和炎症标志物水平升高,血管对 NO 反应降低。雌激素的耗竭进一步加速了动脉粥样硬化的发展,而 GPER 激动剂 G-1 的治疗可减少动脉粥样硬化和炎症,且无子宫生长作用,GPER 激动剂 G-1 能够诱导冠状动脉舒张,提示 GPER 可作为抑制动脉粥样硬化、促进冠脉舒张、降低心肌梗死治疗风险的靶点。雌激素对心脏的保护作用可以被 GPER 阻断剂 G-15 所阻断。GPER 能够降低血压,刺激血管舒张,抑制成纤维细胞的增殖,降低 VSMCs 增殖和迁移^[29]。

GPER 通过以下途径对心脑血管产生保护作用:

①GPER 的活化能够通过下调前蛋白转化酶蛋白酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9,PCSK9)来降低 LDL-C;②雌激素作用于 GPER 可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(PI3K/MEK/ERK)及其下游信号通路,减少心肌梗死灶的延伸;③GPER 激活后可介导糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)的失活;④GPER 的激活可抑制

线粒体通透性过渡孔(mPTP)的开放;⑤GPER 通过 G 蛋白-cAMP-蛋白激酶 A(PKA)途径来发挥作用;⑥GPER 能够通过抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)介导的小胶质细胞炎症来减轻缺血性损伤;⑦GPER 的激活可阻止 NF- κ B 的表达,显著抑制炎症相关因子的产生;⑧GPER 的激活可以抑制心脏的重构,改善心脏功能和心肌细胞收缩力,减少纤维化;⑨GPER 的心脏保护能力与心肌细胞中肾上腺素能受体的表达存在某种关联;⑩GPER 的激活可能通过抑制 cyclin、cyclin B1 和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase 1,CDK1)来限制成纤维细胞的增殖。

GPER 能够改善心功能的恢复并降低成纤维细胞和 VSMCs 增殖^[30]。GPER 介导雌激素对心血管产生某些有益的作用,如预防动脉粥样硬化和高血压^[31-32]。GPER 的激活也可通过正向调节 OVX-MI 大鼠 LDL-C 受体的表达来降低 LDL-C,这可能是通过下调 PCSK9 实现的^[33]。在促炎条件下,GPER 的激活能够抑制内皮细胞中血管收缩性前列腺素的生成^[34]。GPER 的激活能够通过激活 PI3K/ERK 信号通路抑制雄性小鼠 mPTP 开放,从而改善心功能,减少两性小鼠的梗死延伸。在 3 种敲除雌激素受体(ESR1-/-,ESR2-/-e,GPER-/-)的小鼠模型中,只有 GPER-/-未表现出雌激素诱导的心肌保护作用,这与心脏功能、梗死面积和线粒体钙离子超载有关,提示通过 GSK-3 β 激活 PI3K/MEK/ERK 通路可能是有益的作用^[35]。Wang 等^[36]研究发现,氧化应激影响卵巢雌激素丧失后的心脏重构,GPER 缺乏可通过氧化应激诱导心脏重构。有研究显示,GPER 可以减少心肌细胞纤维化,改善心肌舒张功能^[37]。GPER 激动剂 G-1 能够降低雌性小鼠因异丙肾上腺素诱导所产生心力衰竭的风险^[38]。采用 GPER 激动剂 G-1 治疗可以改善心功能和心肌细胞收缩力,减少纤维化。因此,GPER 的心脏保护能力与心肌细胞中肾上腺素能受体的表达可能存在某种关联。

GPER 能够增加海马的树突棘密度并保护神经。雌激素介导的脑血管保护作用与 GPER 激活后所启动的 PI3K/MEK/ERK 的激活、GSK-3 β 的失活和 mPTP 开放的延迟有关。雌激素在多种组织中,与膜受体 GPER 结合,从而激活 G 蛋白偶联通路。

目前认为,G 蛋白偶联受体的活化可以通过两种方式介导。一种方式是通过 Ca²⁺ 结合蛋白介导而发挥其效应,导致 Ca²⁺ 转运和磷脂酰肌醇的合成,属于 Ca²⁺ 依赖性蛋白激酶途径;另一种方式是雌激素通过与膜受体 GPER-1 相互作用,使 cAMP 水平升高,通过 G 蛋白-cAMP-PKA 途径来发挥作用。Evans 等^[39]研究观察到,在神经元和心肌细胞中,GPER 会启动 c-Src 和腺苷酸环化酶,导致 cAMP 水平的增加和促存活 MAPK、PI3K/Akt 和 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein,CREB)通路的激活。在星形胶质细胞中,GPER 的激活与通过激活磷脂酶 C(phospholipase C,PLC)途径和细胞内钙水平升高的细胞死亡有关。雌激素与 GPER 结合后,可直接或通过激活 MEK1/2/ERK1/2 途径引起蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)的转位,从而增加 GSK-3 β 的磷酸化。mPTP 开放受到 GSK-3 β 的调节,GSK-3 β 的激活与 mPTP 的开放关系密切^[40],而 mPTP 的开放又在缺血再灌注后细胞死亡的机制中起着至关重要的作用^[41]。雌激素与 GPER 结合后可能通过调节炎症整合免疫机制而产生神经保护作用。GPER 在免疫循环中具有强大的抗炎作用^[42]。Zhang 等^[43]研究观察到,GPER 能够通过抑制 TLR4 介导的小胶质细胞炎症来减轻缺血性损伤。小胶质细胞中的 GPER 通过抑制 TLR4 介导的小胶质细胞炎症来发挥急性神经保护作用,GPER 的激活缓解了小胶质细胞的激活,降低了 Iba1 和 TLR4 蛋白表达及 TLR4 mRNA 水平;GPER 能够抑制炎症细胞分泌的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)活性。MMPs 介导的血-脑屏障破坏是缺血性脑卒中的关键环节。GPER 的激活能够抑制 NF- κ B 的活化^[43],阻止 NF- κ B 的表达,显著抑制炎症相关因子的产生,从而产生神经保护作用。

3 总结与展望

女性绝经后心脑血管疾病患病率增加^[44],体现了雌激素的缺乏在女性心脑血管疾病发展中的重要性。雌激素与 3 种雌激素受体亚型结合,激活雌激素受体,可增加下游 NO 的合成,减少血管细胞的增殖,通过抗炎和抗凋亡作用调节心脑血管,防止心肌细胞和血管内皮细胞坏死,发挥对心脑血管的保护作用。特定的雌激素受体调节剂,可能成为预防或

治疗绝经后女性心脑血管疾病的药物新靶点;同时为绝经激素治疗(menopause hormone therapy, MHT)与心脑血管疾病的关系提供新的证据,在达到疗效的同时,实现 MHT 利益最大化。

[参考文献]

- [1]Fontaine C, Morfoisse F, Tatin F, et al. The impact of estrogen receptor in arterial and lymphatic vascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3244.
- [2]Bustamante-Barrientos F A, Méndez-Ruette M, Orloff A, et al. The impact of estrogen and estrogen-like molecules in neurogenesis and neurodegeneration: beneficial or harmful? [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:636176.
- [3]Da Silva J S, Montagnoli T L, Rocha B S, et al. Estrogen receptors: therapeutic perspectives for the treatment of cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):525.
- [4]Faltas C L, LeBron K A, Holz M K. Unconventional estrogen signaling in health and disease[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4):bqaa030.
- [5]Davezac M, Buscato M, Zahreddine R, et al. Estrogen receptor and vascular aging [J]. *Front Aging*, 2021, 2:727380.
- [6]Groban L, Tran Q K, Ferrario C M, et al. Female heart health: is gper the missing link? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10:919.
- [7]Gourdy P, Guillaume M, Fontaine C, et al. Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism[J]. *Mol Metab*, 2018, 15:56-69.
- [8]Wang X, Lu L, Tan Y, et al. GPR 30 reduces myocardial infarct area and fibrosis in female ovariectomized mice by activating the PI3K/AKT pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 226:22-32.
- [9]Datta G, Miller N M, Chen X. 17 α -Estradiol protects against HIV-1 Tat-Induced endolysosome dysfunction and dendritic impairments in neurons[J]. *Cells*, 2023, 12(5):813.
- [10]Farkas S, Szabó A, Hegyi A E, et al. Estradiol and estrogen-like alternative therapies in use: the importance of the selective and non-classical actions[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4):861.
- [11]Kanaya M, Higo S, Ozawa H. Neurochemical characterization of neurons expressing estrogen receptor β in the hypothalamic nuclei of rats using in situ hybridization and immunofluorescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):115.
- [12]Yamamoto T, Maurya S K, Pruzinsky E, et al. RIP140 deficiency enhances cardiac fuel metabolism and protects mice from heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9):e162309.
- [13]Park Y M, Erickson C, Bessesen D, et al. Age- and menopause-related differences in subcutaneous adipose tissue estrogen receptor mRNA expression[J]. *Steroids*, 2017, 121:17-21.
- [14]Zhu J, Zhou Y, Jin B, et al. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, 14:20420188231199359.
- [15]Zhu L, Shi J, Luu T N, et al. Hepatocyte estrogen receptor α mediates estrogen action to promote reverse cholesterol transport during western-type diet feeding [J]. *Mol Metab*, 2018, 8:106-116.
- [16]Waqar A, Jain A, Joseph C, et al. Cardioprotective role of estrogen in takotsubo cardiomyopathy [J]. *Cureus*, 2022, 14(3):e22845.
- [17]Meng Q, Li Y, Ji T, et al. Estrogen prevent atherosclerosis by attenuating endothelial cell pyroptosis via activation of estrogen receptor α -mediated autophagy [J]. *J Adv Res*, 2020, 28:149-164.
- [18]Rzemieniec J, Castiglioni L, Gelosa P, et al. Nuclear receptors in myocardial and cerebral ischemia-mechanisms of action and therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12326.
- [19]Dhaibar H A, Carroll N G, Amatya S, et al. Glucocorticoid inhibition of estrogen regulation of the serotonin receptor 2b in cardiomyocytes exacerbates cell death in hypoxia/reoxygenation injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(17):e015868.
- [20]Frump A L, Albrecht M, Yakubov B, et al. 17 β -Estradiol and estrogen receptor α protect right ventricular function in pulmonary hypertension via BMPR2 and apelin [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(6):e129433.
- [21]Shen D, Tian L, Shen T, et al. Alpha-lipoic acid protects human aortic endothelial cells against H₂O₂-induced injury and inhibits atherosclerosis in ovariectomized low density lipoprotein receptor knock-out mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6):2261-2277.
- [22]Engler-Chiurazzi E B, Chastain W H, Citron K K, et al. Estrogen, the peripheral immune system and major depression-a reproductive lifespan perspective [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16:850623.

- [23] Iorga A, Umar S, Ruffenach G, et al. Estrogen rescues heart failure through estrogen receptor beta activation [J]. *Biol Sex Differ*, 2018, 9(1): 48.
- [24] Yaşar P, Ayaz G, User S D, et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling [J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(1): 4-20.
- [25] Hastings W J, Chang A M, Ebstein R P, et al. Neuroendocrine stress response is moderated by sex and sex hormone receptor polymorphisms [J]. *Horm Behav*, 2018, 106: 74-80.
- [26] Feldman R D. Sex-specific determinants of coronary artery disease and atherosclerotic risk factors; estrogen and beyond [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 706-711.
- [27] Casin K M, Fallica J, Mackowski N, et al. S-Nitrosogluthione reductase is essential for protecting the female heart from ischemia-reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2018, 123(11): 1232-1243.
- [28] Zhang Y, Qian X, Sun X, et al. Liuwei Dihuang, a traditional Chinese medicinal formula, inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via modulation of estrogen receptors [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 31-40.
- [29] Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 839005.
- [30] Delgado N T B, Rouver W D N, Freitas-Lima L C, et al. Sex differences in the vasodilation mediated by G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in hypertensive rats [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 659291.
- [31] Liu S, Ding T, Liu H, et al. GPER was associated with hypertension in post-menopausal women [J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 338-343.
- [32] Ghimire A, Howlett S E. An acute estrogen receptor agonist enhances protective effects of cardioplegia in hearts from aging male and female mice [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 141: 111093.
- [33] Jia F, Fei S F, Tong D B, et al. Sex difference in circulating PCSK9 and its clinical implications [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 953845.
- [34] Singh R, Nasci V L, Guthrie G, et al. Emerging roles for G protein-coupled estrogen receptor 1 in cardio-renal health: implications for aging [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 412.
- [35] Fredette N C, Meyer M R, Prossnitz E R. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176: 65-72.
- [36] Wang H, Sun X, Lin M S, et al. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) deficiency induces cardiac remodeling through oxidative stress [J]. *Transl Res*, 2018, 199: 39-51.
- [37] Da Silva J S, Sun X, Ahmad S, et al. G-Protein-coupled estrogen receptor agonist G1 improves diastolic function and attenuates cardiac renin-angiotensin system activation in estrogen-deficient hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(5): 443-452.
- [38] Di Mattia R A, Mariángelo J I E, Blanco P G, et al. The activation of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) prevents and regresses cardiac hypertrophy [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117211.
- [39] Evans P D. Rapid signalling responses via the G protein-coupled estrogen receptor, GPER, in a hippocampal cell line [J]. *Steroids*, 2019, 152: 108487.
- [40] Cai L L, Xu H T, Wang Q L, et al. EP4 activation ameliorates liver ischemia/reperfusion injury via ERK1/2-GSK3 β -dependent MPTP inhibition [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1825-1837.
- [41] Zhang Y, Yao J, Zhang M, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs): possible therapeutic targets in heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1083935.
- [42] Sharma G, Hu C, Staquicini D I, et al. Preclinical efficacy of the GPER-selective agonist G-1 in mouse models of obesity and diabetes [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(528): eaau5956.
- [43] Zhang Z, Qin P, Deng Y, et al. The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 206.
- [44] AlSiraj Y, Chen X, Thatcher S E, et al. XX sex chromosome complement promotes atherosclerosis in mice [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2631.

[专业责任编辑:于学文]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:孙兰迪]