

文章编号:1003-2754(2019)11-1046-03

中图分类号:R749.1⁺6;Q579.1⁺3

雌激素受体 β 与女性阿尔茨海默病的关系

钱园园, 刘金颖, 孙林琳综述, 段淑荣审校

关键词: 阿尔茨海默病; 雌激素受体 β ; β 淀粉样蛋白; Tau 蛋白磷酸化 开放科学(资源服务)标识码(OSID):**Key words:** Alzheimer's disease; Estrogen receptor β ; Amyloid β ; Tau protein phosphorylation

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是常见的神经系统变性疾病,以进行性认知功能障碍和行为损害为特征^[1]。其主要病理特征为 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)异常沉积和神经原纤维缠结、海马锥体细胞颗粒空泡变性及神经元缺失^[2]。

AD 是常见的神经系统变性疾病,在全球范围内具有发病率高、预后差、治疗花费高等特点。AD 的患病率与年龄密切相关,65 岁以上老年人群 AD 患病率约为 5%,而在 85 岁以上人群中甚至高达 20%^[3]。研究报告显示,到 2050 年,预计每 33 s 就会出现 1 例新的 AD 病例^[4]。随着对 AD 研究的不断深入,人们发现 AD 的发生、发展过程中存在着明显的性别差异^[5]。女性 AD 患者的整体病理改变要重于男性,而且女性对 AD 病理改变更易感^[6]。近些年的研究发现 ER β 在调解雌激素对大脑发育和神经可塑性的影响方面似乎发挥更广泛的作用^[7,8]。本文就雌激素受体 β 与女性阿尔茨海默病的关系进行综述。

1 AD 的主要发病机制

有关 AD 的发病机制,有多种假说,影响较广的假说有 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)级联假说、tau 蛋白学说。近年来,也有学者提出了神经血管假说,此外,尚有细胞周期调节障碍、氧化应激、炎症机制和线粒体功能障碍等多种假说。目前,AD 在不同阶段的确切发病机制尚不完全清楚,但 A β 沉积被认为是最重要的因素^[9]。

1.1 β 淀粉样蛋白级联假说 β 淀粉样蛋白级联假说是目前 AD 的发病机制中最经典的学说,该假说认为老年斑中过度沉积的 A β 是导致 AD 病理生理改变的始动因素,tau 蛋白的过度磷酸化、神经元丢失、突触损伤等病理改变是由 A β 沉积引起的一系列级联反应^[10]。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过剪切而产生 A β 。APP 是体内广泛存在的一种跨膜蛋白, α -、 β -和 γ -分泌酶均参与其水解过程。在 α -分泌酶的作用下,APP 会被剪切成水溶性片段,而在 β -和 γ -分泌酶的先后作用下,APP 会被剪成不溶性的 A β 40 和 A β 42,这些不溶性的 A β 片段随后导致下游的级联致病过程。其中 A β 40 是主要形式,而 A β 42 则是致病形式,能导致 APP 沉淀,形成老年斑^[11]。

1.2 tau 蛋白学说 神经原纤维缠结是 AD 两大病理表现之一。该学说认为,tau 蛋白过度磷酸化导致正常的微管解聚,异常过度磷酸化的 tau 蛋白亦可自身聚集成神经原纤维缠结,随后导致细胞出现树突微管丢失,突触功能障碍,直

至细胞死亡^[12]。

1.3 APOE ϵ 4 在 AD 发生发展中起到重要作用 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE) ϵ 4 基因是目前唯一公认的 AD 风险基因。APOE ϵ 4 也参与脑内 A β 的清除, APOE ϵ 4 能与 A β 结合形成复合物,并与胶质细胞表面 APOE ϵ 4 受体结合(如低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 等),进而将 A β 内吞进入细胞予以清除或由此介导 A β 经血脑屏障到外周循环降解清除^[10]。

2 女性对 AD 的易感性

越来越多的研究认为男性及女性在 AD 患病率、临床表现、病程和预后等方面存在差别^[5]。Brookmeyer 等^[13]的一项关于 AD 的流行率统计发现,AD 患者中女性约占 2/3。研究表明,随着年龄的增加,女性类固醇激素的丢失增多使得 AD 风险增加。且相比于年龄相当的男性,绝经后妇女 AD 的发生更普遍^[14]。从绝经前到围绝经期的转变以及由此产生的雌激素信号变化可能成为一个关键点,有可能将女性大脑从代谢活跃和健康的状态转变为低代谢和氧化状态,这可能会进一步加剧其他遗传和环境压力因素,如 APOE ϵ 4 和抑郁症,最终导致 AD 的开始^[15]。女性对 AD 的易感性在很大程度上与更年期卵巢性激素的丧失有关^[16]。研究表明,雌激素可通过与神经细胞膜面或核雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡能力,并拮抗 β 淀粉样蛋白的毒性作用,从而延缓 AD 的病程^[17]。

3 雌激素及雌激素受体的分布及作用

雌激素(Estrogen)是促进雌性动物第二性征发育及性器官成熟的物质,由雌性动物卵巢和胎盘分泌产生。雌激素的受体分布在子宫、阴道、乳房、盆腔以及皮肤、膀胱、尿道、骨骼和大脑。雌激素不仅促进女性生殖系统的生长发育,而且在调节中枢及周围神经系统的生长、发育、分化中发挥重要作用^[18]。除生殖系统外,脑等多种组织可以合成雌激素。

雌激素受体属于核受体超家族甾体受体分支,广泛分布于细胞膜、细胞质,以及神经和非神经细胞的线粒体和细胞核中^[19]。雌激素受体包括两大类:一是经典的核受体,包括

收稿日期:2019-09-20;修订日期:2019-10-19

作者单位:(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

通讯作者:段淑荣, E-mail: duanshurongsj@163.com

ER α 和 ER β , 它们位于细胞核内, 介导雌激素的基因型效应; 二是膜性受体, 它们介导快速的非基因型效应, 通过第二信使系统发挥间接的转录调控功能。

3.1 雌激素受体在中枢神经系统的分布 雌激素是一种内源的甾体类激素, 调节大脑的广泛活动, 包括神经发育和生存^[20], 脑内雌激素水平可以影响学习和记忆功能。研究表明, 雌激素能够改善由 A β 引起的突触可塑性改变^[21]。雌激素主要通过和雌激素受体结合发挥其生物学效应。雌激素受体, 包括 ER α 、ER β 两种亚型, 二者都有助于雌激素诱导的神经元存活增加, 对抗神经退行性损伤^[16]。脑中雌激素受体主要分布在下丘脑、海马、杏仁核等区域, 但其两种亚型在大脑中的分布和含量有所不同^[22]。通常 ER α 在雌性大鼠中的水平高于雄性, 主要与下丘脑和视前区等功能控制相关。ER β 广泛分布于海马和大脑皮质、基底外侧杏仁核等区域, 且在人和大鼠的海马表达较高, 其表达水平高于 ER α ^[23]。

3.2 ER β 在女性 AD 发病过程中的作用 脑源性雌激素的消耗是 AD 发展的重要危险因素。在衰老的过程中, ER α 和 ER β 的表达水平、分布和活性或将发生变化, 导致衰老的大脑中雌激素水平的差异性反应^[24]。而雌激素受体的激活可增强神经可塑性, 进而影响相关的认知功能以及大脑的再生潜能。大量的研究表明, ER β 在从发育到衰老的广泛的大脑活动中发挥关键作用。ER β 基因多态性主要与女性的认知障碍和 AD 风险增加有关^[16]。ER β 在 AD 的发展和干预中的作用得到最近几项研究的支持。Tian 等^[25]发现大鼠 AD 模型中, ER β 的过度表达减少了海马中的 A β 沉积, 改善了 AD 大鼠的学习和记忆。早期干预 ER β 激动剂延长了 AD 小鼠生存期, 改善了其空间识别记忆, 减缓了淀粉样变病理在雌性 AD 小鼠模型中的进展^[26]。ER β 敲除小鼠的大脑在形态学上相对于正常小鼠有很大的差异^[27]。与野生型小鼠胚胎相比, 敲除 ER β 18.5d 的小鼠胚胎, 皮质神经元迁移明显减少, 凋亡细胞数量明显增多; 而 ER β 敲除的成年小鼠则表现出大脑发育中的形态异常, 如大脑皮质区域神经元细胞的减少, 且随着年龄的增长而神经元细胞减少越明显^[15]。在 ER β 敲除小鼠的脑中, 发现与学习记忆相关区域的多巴胺和 5-羟色胺水平的下降, 更为重要的是, 这种降低还不能被外源性或内源性的雌激素逆转^[28]。此外有研究发现, 在 ER β 敲除小鼠脑中, 出现 A β 沉积和 APOE ϵ 4 水平的升高, 这表明 ER β 水平的降低可以引起 A β 沉积^[29]。而以上在 ER β 敲除小鼠脑中发生的改变都是 AD 的病理特征, 正常小鼠中没有出现。

作为 AD 最大的遗传危险因素, APOE ϵ 4 增加了临床前认知下降的风险, 降低了 AD 发病年龄, 降低了对 AD 治疗的反应^[30]。而 APOE ϵ 4 和 AD 之间的联系在女性中更为突出, 表明女性性激素在调节 APOE ϵ 4 在 AD 发展中的作用方面发挥重要作用^[15]。在另一个领域, 有研究证明 ER β 对神经可塑性的作用主要是它对大脑衍生神经营养因子 (brain-de-

rived neurotrophic factor, BDNF) 的调节^[31]。在大脑发育过程中, BDNF 在对促进神经元存活和分化方面发挥重要作用^[32]。成熟的大脑中, BDNF 调节突触发生、突触成熟和可塑性, 并巩固记忆的形成和储存^[33]。

此外, 有证据表明, 线粒体功能障碍和氧化损伤与 AD 的发病机制有关^[34]。线粒体是满足大脑高能量需求的关键, 但它们也会产生大多数细胞内活性氧 (ROS), 从而对重要的细胞结构造成氧化损伤。雌激素已被证明可以抑制线粒体氧化应激, 调节能量代谢, 调节线粒体相关的抗凋亡蛋白的表达^[35,36]。线粒体是雌激素作用的重要靶点, 研究显示, 女性 AD 大脑的额叶皮质表现出明显的 ER β 降低, 特别是在神经元线粒体中, 随着线粒体细胞色素 C 氧化酶活性降低, 提示 ER β 缺乏可能在女性 AD 发病机制中发挥重要作用, 导致线粒体功能障碍^[37]。

另有研究发现, 胰岛素降解酶可以促进 AD 患者脑内 A β 的降解。胰岛素降解酶会随年龄的增加而下降, 而 ER β 可以上调胰岛素降解酶的表达, 从而减少 A β 的沉积^[38]。以上研究提示 ER β 在 AD 的发病机制中发挥重要作用。

4 总 结

痴呆已成为老年人群致死和致残的主要疾病之一, 而 AD 是最主要的痴呆类型。AD 患者晚期丧失独立生活能力, 不仅给患者自身带来巨大的痛苦, 而且给社会和家庭带来沉重精神压力和负担。AD 发病隐匿, 在痴呆症状出现前的数十年, 患者体内已经出现一系列的病理变化。待痴呆症状出现, 意味着 AD 病理已进入晚期, 然而目前尚无理想的可延缓和改善 AD 病情的药物和方法。早发现、早诊断、早治疗对于 AD 的防治具有重要的临床意义。自 1996 年以来, 有大量关于雌激素及其受体与 AD 相关性的研究, 并试图通过发现雌激素与 AD 发病机制的关系找到延缓及治疗 AD 的方法。ER β 因其在调节从发育到衰老的广泛的大脑活动方面的作用而得到广泛证明。ER β 可能参与介导雌激素对神经元的保护作用, 在女性 AD 的发病过程中起重要作用。探索针对 ER β 的治疗是否有可能有效预防或延缓女性 AD 的发病, 减缓早期 AD 的进展, 是今后研究的重要方向。

[参考文献]

- [1] 陆思雨, 徐 斌. 阿尔茨海默病的治疗进展[J]. 武警医学, 2019, 30(3): 268-272.
- [2] Stamatiopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, et al. Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(9): 904-916.
- [3] 贾建平, 唐 毅, 王 芬. 重视阿尔茨海默病的痴呆前阶段[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(1): 2-4.
- [4] Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(4): 459-509.
- [5] Tao Y, Peters ME, Drye LT, et al. Sex Differences in the Neuropsychiatric Symptoms of Patients With Alzheimer's Disease[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2018, 33(7): 450-457.

- [6] Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, et al. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6):685-691.
- [7] Wang L, Andersson S, Warner M, et al. Estrogen receptor (ER) beta knockout mice reveal a role for ERbeta in migration of cortical neurons in the developing brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(2):703-708.
- [8] Wang L, Andersson S, Warner M, et al. Morphological abnormalities in the brains of estrogen receptor beta knockout mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(5):2792-2796.
- [9] Aguzzi A, O'Connor T. Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(3):237-248.
- [10] 贾建平, 侯婷婷. 阿尔茨海默病发病机制及治疗进展[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(29):2351-2356.
- [11] 肖增平, 吉爱国. 老年痴呆的发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(1):95-97.
- [12] Beharry C, Cohen LS, Di J, et al. Tau-induced neurodegeneration: mechanisms and targets[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2):346-358.
- [13] Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(1):61-73.
- [14] Canevelli M, Quarata F, Remiddi F, et al. Sex and gender differences in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115:218-223.
- [15] Zhao L, Woody SK, Chhibber A. Estrogen receptor beta in Alzheimer's disease: From mechanisms to therapeutics[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B):178-190.
- [16] Zhao L, Woody SK, Chhibber A. Estrogen receptor β in Alzheimer's disease: From mechanisms to therapeutics[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B):178-190.
- [17] Bozzo C, Graziola F, Chiochetti A, et al. Estrogen and beta-amyloid toxicity: role of integrin and PI3-K[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 45(2):85-91.
- [18] Mensah-Nyagan AG, Kibaly C, Schaeffer V, et al. Endogenous steroid production in the spinal cord and potential involvement in neuropathic pain modulation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(3-5):286-293.
- [19] Yager JD, Chen JQ. Mitochondrial estrogen receptors-new insights into specific functions[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(3):89-91.
- [20] McEwen B. Estrogen actions throughout the brain[J]. *Recent Prog Horm Res*, 2002, 57:357-384.
- [21] Logan SM, Sarkar SN, Zhang Z, et al. Estrogen-induced signaling attenuates soluble A β peptide-mediated dysfunction of pathways in synaptic plasticity[J]. *Brain Res*, 2011, 1383:1-12.
- [22] Mitterling KL, Spencer JL, Dziedzic N, et al. Cellular and subcellular localization of estrogen and progestin receptor immunoreactivities in the mouse hippocampus[J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(14):2729-2743.
- [23] Foster TC. Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(4):656-669.
- [24] Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(1):8-30.
- [25] Tian Z, Fan J, Zhao Y, et al. Estrogen receptor beta treats Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(5):420-426.
- [26] Zhao L, Mao Z, Chen S, et al. Early intervention with an estrogen receptor beta-selective phytoestrogenic formulation prolongs survival, improves spatial recognition memory, and slows progression of amyloid pathology in a female mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(2):403-419.
- [27] Wang L, Andersson S, Warner M, et al. Estrogen receptor (ER) beta knockout mice reveal a role for ERbeta in migration of cortical neurons in the developing brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(2):703-708.
- [28] Imwalle DB, Gustafsson JA, Rissman EF. Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice[J]. *Physiol Behav*, 2005, 84(1):157-163.
- [29] Zhang QH, Huang YH, Hu YZ, et al. Disruption of estrogen receptor beta in mice brain results in pathological alterations resembling Alzheimer disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(4):452-457.
- [30] Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroepidemiology*, 2012, 38(1):1-17.
- [31] Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(1):71-124.
- [32] Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor[J]. *Growth Factors*, 2004, 22(3):123-131.
- [33] Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease[J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5):304-322.
- [34] Lin MT, Beal MF. Alzheimer's APP mangles mitochondria[J]. *Nat Med*, 2006, 12(11):1241-1243.
- [35] Yao M, Nguyen TV, Pike CJ. Estrogen regulates Bcl-w and Bim expression; role in protection against beta-amyloid peptide-induced neuronal death[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(6):1422-1433.
- [36] Pike CJ. Estrogen modulates neuronal Bcl-xL expression and beta-amyloid-induced apoptosis; relevance to Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(4):1552-1563.
- [37] Long J, He P, Shen Y, et al. New evidence of mitochondria dysfunction in the female Alzheimer's disease brain: deficiency of estrogen receptor-beta[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3):545-558.
- [38] Strom JO, Theodorsson A, Theodorsson E. Mechanisms of estrogens' dose-dependent neuroprotective and neurodamaging effects in experimental models of cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(3):1533-1562.