

决于对肝纤维化机制的进一步揭示。肝纤维化的治疗应包括: 祛除肝损伤的诱因; 抑制肝炎症反应; 降低肝贮脂细胞活性; 促进细胞外基质降解等几个方面。

近年来兴起的基因治疗也为肝硬化肝纤维化的治疗带来了新的曙光。通过对调控肝细胞增生及衰老的研究, 发现肝硬化肝纤维化与端粒、端粒酶和肝细胞生长因子关系密切, 通过病毒介导将端粒酶转基因^[17]和肝细胞生长因子基因^[18]导入细胞修复受损的端粒, 促进肝细胞生长因子的大量合成, 在动物实验中取得了良好的效果。相信随着医学的发展, 特别是分子生物学研究的不断深入, 人们对肝纤维化的认识及其药物治疗, 在不远的将来一定会有一个突破性的进展。

参考文献

- 1 Fujimoto J. Gene therapy for liver cirrhosis gastroenterol Hepatol, 2000; 15(suppl) D33
- 2 Czaja MJ, Wciner FR, Takahashi S, *et al* Gammma-interferon treatment inhibits collagen deposition in murine schistosomiasis Hepatology, 1998; 10 795
- 3 Rockey DC, Maher JJ, Jarnagn WR, *et al* Inhibition of rat hepatic lipocyte activation in culture by interferon gamma. Hepatology, 1992; 16 776
- 4 翁红雷, 蔡卫民, 汪国运, 等. 干扰素抗大鼠纤维化的初步研究 中西医结合肝病杂志, 1998; 2 91
- 5 Ishibashi K, Kashiwagi T, Ito A, *et al* Changes in serum fibrogenesis markers during interferon therapy for chronic hepatitis type C. Hepatology, 1996; 24(1) 27
- 6 Ruwart MJ. 16, 16-Dimethyl prostaglandin E₂ delays collagen formation in nutritional injury in rat liver Hepatology, 1998; 8 16
- 7 Perters KM. 16, 16-Dimethyl prostaglandin E₂ decreases the formation of collagen in fibrosis rat liver slides Prostaglandin E₂ decreases the formation of collagen in fibrosis rat liver slides

- Prostalandin, 1989; 37 445
- 8 Dumont JM, maignan MF, Janin B, *et al* Effect of mabotilate on chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in the rat J Hepatol, 1986; 3 260
- 9 Kershenobich D. Effect of colchicines on lymphocyte and monocyte function and its relation to fibroblast proliferation in primary biliary cirrhosis Hepatology, 1990; 11 205
- 10 Anttinen H. Decrease in liver collagen accumulation in carbon tetrachloride-injured and normal growing rats upon administration of zinc Gastroenterology, 1994; 86 532
- 11 刘尔瑜, 王宝恩, 朱家璇 丹参对实验性肝纤维化的治疗作用 肝脏病杂志, 1993; 15(1) 93
- 12 范金茹, 贺石林, 王行宽 参附注射液与柴胡注射液抗脂质过氧化的作用 中成药, 1991; 13(2) 25
- 13 迂冈悦二 初代培养大鼠肝细胞中和汉药作用机理的研究-柴胡皂甙对体外实验中 CCl₄ 肝损伤的影响 国外医学中医中药分册, 1983; 5(6) 50
- 14 Liu, YP, Liu J, Jia XS, *et al* Protective effects of fulvo topeno sides on acetaminophen induced hepatotoxicity. Acta Phamacol Sin, 1992; 13(3) 209
- 15 于庆海, 万立萍 柴胡皂甙抗炎作用初探 沈阳药学院学报, 1986; 3(1) 14
- 16 程明亮, 刘三都 肝纤维化的基础研究及临床 北京: 人民卫生出版社, 1996 9
- 17 Rudolph KL, Chang S, Millard M, *et al* Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. Science, 2000; 287 1253
- 18 Ukei T, Kaneda Y, Tsutui H, *et al* Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats Nat Med, 1999; 5(2) 226

(收稿: 2002-08-02)

雌激素对脑缺血的保护作用及机制

延安大学医学院生理教研室(延安 716000) 杨彦玲 综述

许多基础、临床及流行病学的研究表明, 雌激素与缺血性脑血管病之间存在着一定联系, 雌激素对缺血性脑损伤具有神经保护作用。本文就雌激素对脑缺血的保护作用及机制做一简要综述。

1 雌激素对脑缺血的保护作用

Alkayed^[1] 研究发现雌性大鼠大脑中动脉闭塞(Middle cerebral artery occlusion, MCAO)后, 脑损伤较雄性大鼠轻, 梗死容积仅为雄性大鼠的 1/3, 如果雌性大鼠行卵巢切除术则梗死容积几乎与雄性大鼠相同。这表明内源性雌激素分泌水平(7.4 ± 1.5pg/ml)与缺血性脑

损伤的发生严重程度密切相关。外源性雌激素能减轻脑缺血损伤, 呈现明显的保护作用。Kenji 等^[2]采用切除雌性大鼠卵巢后的 MCAO 模型, 发现补充外源性雌激素 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 能明显缩小梗死面积。Alkayed^[3]等的研究结果与之相似。Toung^[4]研究发现, 外源性雌激素的早期应用和长期应用均能减轻雄性大鼠的脑缺血损伤, 具有明显的神经保护作用, 而且雄激素的存在不影响雌激素发挥神经保护作用。

神经流行病学研究结果表明, 绝经期的女性比同龄男性的卒中发生率低^[5], 而绝经期后女性卒中发生率明显升高^[6]。在外源性雌激素替代治疗女性更年期综合征的研究中发现, 雌激素替代治疗不仅可以改善更年期的症状, 预防骨质疏松, 而且可使卒中发生的相对危险度下降, 与卒中有关的病死率亦下降^[7]。Finucane 等^[8]以卒中的发生为研究变量, 对 55~74 岁间的白人妇女 1910 人追踪观察 11.9 年, 结果发现, 绝经后补充雌激素可使卒中发病率下降, 卒中相关的死亡率亦下降。Penotti 等^[9]使用雌激素 6 周后, 绝经早期妇女颈内动脉及大脑中动脉颈内动脉搏动指数明显变小, 至用药 22 周时, 减少已达 25%。绝经后妇女由于雌激素水平逐渐衰退, 血压升高, 低密度脂蛋白、胆固醇及甘油三酯水平逐渐升高, 高密度脂蛋白降低, 糖耐量下降, 胰岛素水平升高并出现胰岛素抵抗。经雌激素替代治疗后上述的糖脂代谢异常状况大大改善或恢复到正常水平。这些有益的变化或卒中危险因素的调查与外源性雌激素预防卒中的作用有密切关系。

2 雌激素对脑缺血的保护作用的机制

缺血性卒中后神经元死亡是一个复杂的、自动级联破坏过程的结果, 涉及多方面的机制, 如损伤区脑灌注量的下降、细胞结构的氧化、兴奋性氨基酸细胞毒性、自由基的形成、钙通道的开放、炎症反应等。而雌激素的神经保护的作用机制亦相当复杂, 可能涉及以下几方面。

2.1 抗氧化作用 Behl 等^[10]用 β 淀粉样蛋白、谷氨酸、过氧化氢处理的大鼠神经细胞培养液中加入雌激素来研究其对氧化应激诱导的神经细胞死亡的保护作用。结果发现, $17\beta\text{E}_2$ 及它的非激素性异构体 $17\alpha\text{E}_2$ 及一些雌激素诱导剂均可阻止过氧化物的积聚, 从而保护神经细胞免受上述物质的损害。Goodman 将胚胎大鼠的海马神经元暴露于谷氨酸, 以 $1\mu\text{M}$ $17\beta\text{E}_2$ 预处理培养物, 神经元存活率升高。浓度为 $1\sim 10\mu\text{M}$ $17\beta\text{E}_2$ 可以发挥最大的神经元保护作用, 而小于 100nM 的浓度无效。而且雌激素预处理的时间越长, 保护作用也越强^[11]。另外, 研究还证明, 雌激素具有清除氧自由基的作用, 这一作用的机制基本上与 21-氨基类固醇相似, 且在大鼠脑组织匀浆中, 其清除自由基的作用比维生素 E 还强^[12]。这提示雌激素可作为自由基清除剂在神经保护中起作用。

2.2 抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (NMDAR), 保护由 NMDA 介导的神经毒性作用 兴奋性氨基酸是中枢神经系统的主要兴奋性递质, 它们对缺血脑组织具有兴奋毒性作用, 是脑缺血损害的重要环节。目前研究表明, 雌激素对上述原因引起的脑损害有拮抗作用, 可以保护由 NMDA 介导的神经毒性作用。Weaver 等^[13]研究证明, $17\beta\text{E}_2$ 可通过直接抑制 NMDAR 而抑制 NMDA 诱导的动作电位, 并可明显降低 NMDA 介导的细胞内 Ca^{2+} 游离浓度, 大幅度的降低神经元因 Ca^{2+} 大量内流引起的死亡, 而且 $17\beta\text{E}_2$ 对 NMDAR 的快速、可逆性抑制效应, 不能被 $17\beta\text{E}_2$ 的受体抑制剂 Tamoxifen 所阻断, 说明 $17\beta\text{E}_2$ 不可能通过传统的激素-受体途径发挥神经保护作用。

2.3 抑制钙超载 在缺氧缺血的神经组织, 神经元钙离子超载是造成神经元死亡的最后通路。钙离子超载是细胞外钙离子内流和细胞器贮存钙离子释放共同作用的结果。钙离子内流主要经由 L-型门控通道和激动剂型门控通道。Mempelstein^[14]研究发现, 在新纹状体神经元, 雌激素可直接阻断血管和神经的 L-型电压依赖性钙通道, 可减轻因 Ca^{2+} 内流造成的神经细胞损害。另外, $17\beta\text{E}_2$ 的 NMDAR 阻断作用和抗氧化作用, 减少了兴奋性氨基酸对激动剂型门控通道的激动作用。Farhat 等^[15]发现, 雌激素可具有快速膜效应。且不同于经典的类固醇基因活性通道作用。雌激素可快速提高绝经后妇女的冠状动脉和周围血管床的乙酰胆碱介导的血管舒张。这一作用在数分钟内即可出现, 可能与通过膜受体的作用阻断了细胞膜电压依赖性钙通道有关, 结果抑制了细胞外 Ca^{2+} 内流。

2.4 增加葡萄糖载体蛋白的表达 葡萄糖载体蛋白 (Glucose transporter, GLUT) 广泛分布于人体各组织, 对葡萄糖转运起易化作用, 在分子水平上调节机体各组织尤其是脑组织的糖稳态。GLUT₁ 和 GLUT₃ 对脑组织糖转运起主要作用。研究表明, 在脑组织缺血、缺氧的情况下, 雌激素能使 GLUT 表达上调, 对维持半暗带区功能、生存力有着非常重要的保护作用。Shi 等^[16]将行卵巢切除术的大鼠给予 $17\beta\text{E}_2$ 替代治疗, 给药后 15min, 发现 GLUT₁mRNA 表达开始增加, 给药后 4h GLUT₁ 蛋白表达量达最大, 血糖经血脑屏障摄取至大脑毛细血管内皮细胞的量以及大脑对葡萄糖的利用率都达到最高峰。Shi 等^[17]又将卵巢切除后的大鼠行 MCAO, 发现术前 2h 给予 $17\beta\text{E}_2$, 梗死周边处 GLUT₁ 蛋白的表达明显增多, 并且能提高大脑毛细血管内皮细胞的存活率, 对保护血脑屏障的完整性, 降低脑组织因能量衰竭引起的损害有一定的帮助作用。

2.5 增加缺血区脑血流量 Alkayed^[11]利用年龄相匹配的雄性、雌性和切除卵巢后的雌性大鼠的可逆性 MCAO 模型, 在整个缺血期间持续用激光多普勒流量计

监测梗死侧大脑半球的血流量。结果观察到,正常雌性大鼠在缺血期的脑血流量比雄性及切除卵巢后的雌性大鼠高,因而认为是由于雌激素的缺乏使得后两者的脑血流量下降,即雌激素有增加缺血区脑血流量的作用。Yang^[18]等发现MCAO 术后立即给予 $17\beta E_2$,虽然不能立即影响脑血流量,但在1~2d后增加脑血流量。研究还发现,在半球缺血动物模型上,长期使用雌激素治疗可以增加缺血区的残余血流量^[19]。Berkman 对服用雌激素4~5个月的年轻女性用 $H_2^{15}O$ 示踪法观察到其顶叶和颞叶局部脑血流量较前有所增加^[20]。

2.6 促进神经生长因子的表达 雌激素受体的mRNA在基底前脑神经和皮层、海马、嗅球这些区域的雌激素靶神经元与神经生长因子受体有广泛的共表达,说明雌激素和神经生长因子间存在相互作用的基础,雌激素和神经生长因子相互作用可以刺激神经元分化、存活、识别和再生。在成年大鼠感觉神经元及PC12细胞中观察到雌激素使神经生长因子受体mRNA及蛋白表达上调。许多研究提示,雌激素对神经元营养作用不需要雌激素受体的存在,通过改善细胞内信号转导机制,如MAP激酶信号转导路径。Sing等应用大脑皮层移植方法证明雌激素与神经生长因子受体的共表达能产生信号转导的集中或偶联作用。雌激素MAP激酶级联反应中多种信号蛋白快速而持续的激活,包括B-Raf和细胞外信号调节激酶,这种细胞外信号调节激酶的激活可被抑制剂PD98059所抑制,但不被雌激素受体阻滞剂ICI182,ICI780所阻断。

2.7 改善认知功能和记忆 临床和流行病学研究支持妇女绝经后雌激素替代治疗能改善认知功能和记忆,降低痴呆发生的危险性,减轻痴呆的程度。Pike等研究表明,老年女性在给予雌激素治疗后词语记忆方面明显高于非雌激素治疗对照组。雌激素促进记忆的机制可能是由于增加海马、海马旁回、颞叶和额叶神经元活动的结果。此外,将成年沙土鼠卵巢切除后,雌激素替代治疗可以减轻短暂性脑缺血后的认知和学习功能障碍,其机制可能是雌激素能增强胆碱能神经递质的活性,从而阻止记忆和学习功能的恶化^[21]。

参考文献

1 Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, *et al* Gender-linked brain injury in experimental stroke *Stroke*, 1998; 29(1) 159
 2 Kenji F, Yao H, Ibayashi S, *et al* Ovariectomy exacerbates and replacement attenuates photothrombotic focal ischemia brain injury in rats *Stroke*, 2000; 31(1) 155
 3 Alkayed NJ, Murphy SJ, Traystman RJ, *et al* Neuroprotective effects of female gonadal steroids in

reproductively senescent female rats *Stroke*, 2000; 31(1) 161
 4 Toung JK, Traystman RJ, Hurn PD. Estrogen-mediated neuroprotection after experimental stroke in male rats *Stroke*, 1997; 29 1666
 5 Petitti DB, Sideny S, Bernstein A, *et al* Stroke in users of low-dose oral contraceptives *N Engl J Med*, 1996; 335(1) 8
 6 Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women *N Engl J Med*, 1993; 329 247
 7 Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke *N Engl J Med*, 1995; 333 1392
 8 Finucane FF, Madans JH, Bush TL, *et al* Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users: results from a national cohort *Arch Intern Med*, 1993; 153 73
 9 Penotti M, Sironi L, Miglierina L, *et al* The effect of tamoxifen and transdermal 17 beta-estradiol on cerebral vessels: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178(4) 801
 10 Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, *et al* Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol*, 1997; 51(4) 666
 11 Goodman YD, Bruce AJ, Cheng B, *et al* Estrogen attenuates and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid β peptide toxicity in hippocampal neurons *J Neurochem*, 1996; 66(5) 183
 12 Behl C, Widmann M, Trapp T, *et al* 17 β estradiol protects neurons from oxidative stress-induced cell death in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 216(2) 473
 13 Weaver CE Jr, Park-Chung M, Gibbs TT, *et al* 17 β estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors *Brain Res*, 1997; 761(2) 338
 14 Memelstein PG, Becker JB, Summeier DJ. Estradiol reduces calcium currents in rat neostriatal neurons via a membrane receptor *J Neurosci*, 1996; 16(2) 595
 15 Farhat M Y, Abi-Younes S, Ramwell PW. Non-genomic effects of estrogen and the vessel wall *Biochem Pharmacol*, 1996; 51(5) 571
 16 Shi J, Simpkins JW. 17 β estradiol modulation of

- glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier. *Am J Physiol*, 1997; 272 (35) 1016
- 17 Shi J, Zhang YQ, Simpkins JW. Effects of 17 β estradiol on glucose transporter 1 expression and endothelial cell survival following focal ischemia in the rats. *Exp Brain Res*, 1997; 117(2) 200
- 18 Yang SH, Shi J, Day AL, *et al*. Estradiol exerts neuroprotective effects when administered after ischemic insult. *Stroke*, 2000; 31(3) 745
- 19 Hurn PD, Littleton-Kearney MT, Kirsch JR, *et al*. Postischemic cerebral blood flow recovery in the females: effect of 17 β estradiol. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995; 15(4) 666
- 20 Berkman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, *et al*. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94 (16) 8836
- 21 Kondo Y, Suzuki K, Sakuma Y. Estrogen alleviates cognitive dysfunction following transient brain ischemia in ovariectomized gerbils. *Neurosci Lett*, 1997; 238 45

(收稿: 2002-07-01)

原发性甲状旁腺机能亢进症的诊治

陕西省咸阳市第一人民医院(咸阳 712000) 梁 民 综述 王 岭* 审校

甲状旁腺机能亢进症(甲旁亢)在国内是一少见病,分原发性、继发性和散发性三大类。原发性者是由于甲状旁腺增生,甲状旁腺腺瘤或癌变引起甲状旁腺激素(PTH)异常分泌增多,破坏了机体钙、磷代谢平衡,分肾型、骨型和肾骨型三种,部分病人有溃疡病、胰腺炎及神经精神症状,治疗以手术为主。

1 病因

1.1 原发性甲旁亢 主要是由于甲状旁腺腺瘤和增生,使其自主性地分泌过多的PTH,不受血钙的反馈作用,使血钙持续增高所致,前者占86%,较少由于多发的腺瘤(6%)或所有4个甲状旁腺增生(2%)所引起。甲状旁腺癌罕见,占1%。其中肾型约70%,肾骨型约20%,骨型约10%。

1.2 继发性甲旁亢 多由于体内存在刺激甲状旁腺的因素,特别是血钙、血镁过低和血磷过高,使甲状旁腺代偿性增生和功能亢进。本症多见于严重肾功能不全、维生素D缺乏、骨病变、胃肠道吸收不良等。

1.3 三发性甲旁亢 在继发性甲旁亢中,当刺激甲状旁腺增生因素消除后,甲旁亢征象仍存在,称之为三发性甲旁亢,只有切除增生的甲状旁腺组织后,血钙才恢复正常。

2 病理

2.1 甲状旁腺腺瘤 可占腺体的全部或部分。一般仅累及一个腺体,占90%,多数位于右侧下甲状旁腺,腺体大小超过2cm者腺瘤可能性极大,腺瘤的重量与病人

死亡率呈正相关,腺瘤质软,有完整的包膜,这是与增生区别的主要所在。如肿瘤体积较大,亦可出血、坏死、囊性变、纤维化或钙化。肿瘤较小时,周围包绕一层棕黄色正常组织,应常规进行冰冻切片检查,以免漏诊。镜下可分成主细胞型、透明细胞型和嗜酸细胞型。

2.2 甲状旁腺增生 增生的主要是主细胞,一般同时累及四个腺体,病变常弥漫,但四个腺体增生的程度并不相同,不能以腺体大小判断其是否正常。

2.3 甲状旁腺癌 少见,镜下很难区别腺瘤或腺癌,如腺体与周围组织粘连,有转移,可考虑是腺癌。甲状旁腺囊中则罕见,伴甲旁亢症状时囊液可呈血性。

3 临床表现

多见于20~50岁,女多于男,骨骼系统早期仅有疼痛,局部压痛,行走困难,甚至卧床不起,身材变矮,骨折。泌尿系统 由于血钙增高,尿钙、磷均增高,易形成尿路结石或肾实质钙盐沉着,其特点是双侧性和多发性,导致肾功能衰竭时,血磷因排泄困难而升高。

高血钙综合征、高血钙使患者疲劳、衰弱、多尿、夜尿、烦渴、反应迟钝、恶心、呕吐、便秘、十二指肠溃疡、胰腺炎和高血压。

3.1 几种特殊类型的甲旁亢

3.1.1 异位甲状旁腺腺瘤: 甲状旁腺瘤偶可发生在纵隔,甲状腺腺体内或食管后方,异位的甲状旁腺易发生肿瘤或增生,使手术探查和切除操作十分困难。

3.1.2 妊娠期甲旁亢,少见,由于甲旁亢对妊娠可造成不良影响,引起流产、早产等,在妊娠4~6个月手术治疗,效果是满意的。

* 第四军医大学西京医院