

潮热发病机制中雌激素对肾上腺素能受体表达的调控作用

王 荣 刘改文^{通讯作者}

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

【摘要】潮热是围绝经妇女最典型的症状, 严重时会明显影响女性的生活质量。目前公认潮热的发生机制为中枢体温调节热中性带(thermoneutral zone)变窄学说^[1, 2, 3]。1963年, Feldberg和Myers^[4]首次发现去甲肾上腺素和5-HT在下丘脑视前区的平衡状态决定体温调定点水平的高低。去甲肾上腺素是降低体温调定点和触发潮热的重要神经递质, 雌激素是缓解围绝经期潮热症状最有效的药物, 有研究发现雌激素对肾上腺素能受体具有调节作用, 由此推测雌激素对脑内肾上腺素能受体的调节作用可能是潮热发生的主要机制之一。本文就潮热发病机制中雌激素与肾上腺素能受体可能的相互作用作一综述。

【关键词】肾上腺素能受体; 雌激素; 雌激素替代疗法; 围绝经期; 潮热

[Abstract] Hot flashes are the most typical symptoms of perimenopausal women, and their severity can significantly affect their quality of life. Currently, it is generally accepted that the mechanism of hot flashes is the narrowing theory of central thermoregulatory thermoneutral zone^[1, 2, 3]. In 1963, Feldberg and Myers^[4] first found that the equilibrium state of norepinephrine and 5-HT in the hypothalamus preoptic area determines the level of temperature setting point. Norepinephrine is to reduce temperature set-point and trigger an important neurotransmitter hot flashes, estrogen is relieve menopausal hot flashes around the most effective drug, studies have found that estrogen for regulating effects of adrenergic receptors, suggesting estrogen effect on the regulation of adrenergic receptors in the brain may be one of the main mechanisms of hot flashes. This article reviews the possible interaction between estrogen and adrenergic receptors in the pathogenesis of hot flashes.

[Keywords] adrenergic receptor; Estrogen; Estrogen Replacement Therapy; perimenopause; hot flashes

1 肾上腺素能受体

肾上腺素能受体是介导儿茶酚胺作用的一类组织受体, 为G-蛋白偶联型。根据其对于去甲肾上腺素的不同反映情况分为 α 受体和 β 受体。去甲肾上腺素对潮热的作用主要通过 α 受体, β 受体不参与这一调节。 α 1受体分布在突触前膜和血管平滑肌上, 兴奋时主要引起血管收缩; α 2受体主要分布在去甲肾上腺素能神经的突触前膜上, 兴奋时对NE的分泌产生负反馈调节抑制作用。基础研究发现, 增加大脑的去甲肾上腺素(NE)会缩小热中性区的宽度^[5]。去甲肾上腺素(NE)部分通过 α 2肾上腺素能受体在体温调节中发挥重要作用。 α 2肾上腺素能受体拮抗剂-育亨宾可升高大脑NE水平, 而 α 2肾上腺素能受体激动剂-可乐定减少NE的释放, 提高出汗阈值并降低发抖阈值, 所以认为可乐定通过提高Tc出汗阈值来缓解潮热。

2 雌激素

雌激素作为一种类固醇激素, 在非孕期末绝经女性体内主要来源于卵巢, 少量来自肾上腺、心、肝、皮肤以及脑等组织器官。目前人们最熟悉的也是研究最多的雌激素受体包括雌激素受体 α (ER α)和雌激素受体 β (ER β), 除此之外还有G蛋白偶联雌激素受体(GPR30)和ER-X。这些受体在脑内表达时分布区域和表达量多少具有区域特异性^[6]。雌激素可通过提高Tc出汗阈值来改善HF, 但我们尚不知道其确切机制。

激素替代治疗是目前针对围绝经期临床症状最有效与常见的治疗方法。在中国目前约有33.6%的45-60岁妇女为围绝经期综合征所困扰^[7]。19世纪以来人们就开始使用ERT治疗围绝经期综合征, ERT的最初适应症是缓解围绝经期女性的不适症状^[8]。大量实验表明雌激素是缓解围绝经期妇女潮热症状最有效的药物。在19世纪初的临床治疗中, 1/5正常围绝经期女性和1/3行双侧卵巢切除术的女性在不同程度地使用ERT疗法^[9]。在20世纪激素替代作为缓解围绝经期潮热症状的一线方案被广泛应用于临床。

3 雌激素与肾上腺素能受体之间可能存在的联系

绝经期女性雌激素水平下降可能导致中枢神经系统神经递质如去甲肾上腺素、肾上腺素、阿片肽等活性发生改变, 导致促性腺激素释放激素分泌异常和血管运动不稳定, 诱发一系列症状的产生。有大量证据表明下丘脑的激素敏感性, 特别是下丘脑视前区雌激素通过特定的受体控制该区域神经递质系统的功能活动。雌激素的波动会改变去甲肾上腺素和5-羟色胺的中枢神经系统

水平, 这些神经递质的作用以及它们参与体温调节信号的神经传递均与潮热有关, 即大脑去甲肾上腺素升高, 与雌激素撤退联系在一起, 是HF的部分病因。

4 总结与展望

围绝经期潮热发生的可能机制是卵巢功能衰竭, 雌激素分泌迅速减少, 脑内去甲肾上腺素升高, 最终下丘脑体温调节中枢的热中性带变窄。在神经递质水平上, 去甲肾上腺素和血清素起着决定性作用。波动的雌激素水平调节这些重要的神经递质及其表达和功能。这将导致温度调节控制电路的反应模式以及热和冷反应的阈值发生变化。因此, 平衡这些神经递质的物质可能会稳定热中性区。针对围绝经期潮热症状, 临床上目前没有可以治愈的方法, 寻找病因, 了解发病机制, 对临床诊疗的指导有着重要意义。所以从中枢肾上腺素能受体入手, 探讨ERT治疗围绝经期潮热的可能机制, 可以为临床治疗提供一种新思路。

参考文献:

- [1] Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(1): 66-70.
- [2] Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes[J]. Semin Reprod Med, 2005, 23(2): 117-125.
- [3] Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142: 115-120.
- [4] Feldberg W, Myers RD. A New Concept of Temperature Regulation by Amines in the Hypothalamus[J]. Nature, 1963, 200(4913): 1325-1325.
- [5] Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women[J]. Fertil Steril, 2000, 74(1): 20-23.
- [6] McEwen B S, Alves S E. Estrogen actions in the central nervous system[J]. Endocr Rev, 1999, 20(3): 279-307.
- [7] Jin F, Tao M, Teng Y, et al. Knowledge and attitude towards menopause and hormone
- [8] Lobo R A. Hormone-replacement therapy: current thinking[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2016.
- [9] Keating, Nancy L. Use of Hormone Replacement Therapy by Postmenopausal Women in the United States[J]. Annals of Internal Medicine, 1999, 130(7): 545.