

雌激素与神经保护的研究进展

宋亚琼, 赵平

作者单位: (050051) 中国河北省石家庄市, 河北医科大学第三附属医院眼科

作者简介: 宋亚琼, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 赵平, 教授, 主任医师, 主任, 硕士, 硕士研究生导师, 发表论文 20 余篇, 获北京市科技进步三等奖 1 项, 河北省科技进步三等奖 1 项, 河北省卫生厅科技进步二等奖 1 项, 河北省教委科技进步二等奖 1 项, 参编著作 1 本, 研究方向: 青光眼、白内障、眼底病。zhpsjz@126.com

收稿日期: 2009-11-16 修回日期: 2010-01-07

Research progress of estrogen and neuroprotection

Ya-Qiong Song, Ping Zhao

Department of Ophthalmology, the 3rd Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Ping Zhao. Department of Ophthalmology, the 3rd Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. zhpsjz@126.com

Received: 2009-11-16 Accepted: 2010-01-07

Abstract

• The study of recent years showed that estrogen is an important signaling molecule in the nervous system. It plays an important role in the process of promoting nerve growth and development, plasticity, neurotransmitter synthesis and even the survival of neurons, myelin and axon regeneration. It causes for concern particularly that how estrogen plays in the stroke, senile dementia, Parkinson's disease and other degenerative diseases of central nervous system and spinal cord, sciatic nerve injury, acute cerebral hemorrhage, cerebral ischemia, neural trauma, etc. However, it is rarely reported about the role of estrogen in neural stem cells transplantation and optic nerve disease. This article made a brief summary on the effect of estrogen on the protective effects of nerve.

• KEYWORDS: estrogen; estradiol; neuroprotection

Song YQ, Zhao P. Research progress of estrogen and neuroprotection. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(3):523-526

摘要

近年研究表明, 雌激素是神经系统中一种重要的信号分子, 在促进神经生长发育、可塑性、神经递质的合成乃至神经元的存活、髓鞘和轴突再生过程中起着重要作用。特别是雌激素在中风、老年性痴呆、帕金森病等中枢神经系统退行性疾病以及脊髓、坐骨神经损伤、急性脑出血、脑缺血、神经外伤等方面备受关注。但是关于雌激素在神经干细胞移植术、视神经损伤疾病中作用的报道还很少。我们

就雌激素对神经的保护作用做一综述。

关键词: 雌激素; 雌二醇; 神经保护

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.03.039

宋亚琼, 赵平. 雌激素与神经保护的研究进展. *国际眼科杂志* 2010;10(3):523-526

0 引言

雌激素(estrogen, E) 主要由卵巢产生, 它与孕激素共同维持女性的生殖周期及生理特征, 目前临床上主要用于治疗某些妇产科疾病。然而近年的研究表明, 雌激素的作用已远远超出生殖功能的范畴, 它不仅可在神经系统中合成分泌, 并且能影响神经系统的结构和功能, 是神经系统中一种重要的信号分子。近来大量研究表明 17 β 雌二醇(17- β estradiol, 17 β E₂) 具有保护神经细胞、防止神经退化的作用。我们就雌激素对神经的保护作用做一综述。

1 雌激素受体在外周及中枢神经系统的分布

雌激素主要通过雌激素受体(estrogen receptor, ER) 的介导发挥生物学效应。雌二醇作用的靶组织分为经典和非经典 2 大类, ER 包括 α 和 β 两种亚型。经典的靶组织有子宫、乳腺、胎盘、肝脏、中枢神经系统、心血管系统、骨骼, 它们含有大量的 ER α 。非经典的靶组织包括前列腺、睾丸、卵巢、松果体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰腺、胆囊、皮肤、泌尿道、淋巴细胞和红细胞。ER α 在这些组织细胞中低表达或不表达, 而 ER β 在非经典组织中高表达^[1]。大量的研究发现雌激素受体在基底前脑、间脑、中脑、海马、杏仁体、大脑皮质、小脑皮质等均有广泛分布, 且具有性别差异。其可能参与了雌激素对认知、情绪、内分泌、神经营养、生殖、肿瘤发生等多种神经功能的调节^[2]。现已经证明性激素受体也存在于泪腺、睑板腺、结膜、角膜、虹膜、小梁组织、睫状体、晶状体和视网膜等许多眼组织中^[3,4]。除神经元外, 神经胶质细胞也存在雌激素的受体。在 ERs 的亚细胞定位方面, ER β 主要位于细胞核, 而 ER α 蛋白的表达主要位于胞质和突起^[5]。

2 雌激素对神经细胞的作用

雌激素及其受体主要通过 3 个途径发挥作用: (1) 经典的雌激素核受体途径(基因组作用机制); (2) 膜表面的受体作用机制(非基因组作用机制); (3) 抗氧化作用机制。近年来研究发现雌激素在神经系统的种种生物学效应是以胶质细胞为中介的, 并已确立了胶质细胞介导雌激素作用的途径^[6]。

2.1 雌激素在神经生长发育中的作用 雌激素对神经细胞的作用是多方面的。雌激素可能是作为一种神经营养因子对神经元发挥营养神经的作用, 还可能通过神经营养因子间相互对话和信号转导途径, 激活神经信号转导通路, 抑制了神经元凋亡。生长发育: 张吉强等^[7]研究发现, 出生后大鼠脑能表达雌激素合成酶即芳香化酶和雌激素 β 受体, 提示雌激素通过其受体对早期神经发生可能具有调节作用。Brannvall 等^[8]发现经雌激素处理能促进胚胎

神经干细胞而非成年神经干细胞的增生;雌二醇还能诱导胚胎神经干细胞向神经元方向分化,但对成年神经干细胞无作用,强烈提示雌激素对胚胎发育过程中的神经发生有重要作用^[5]。神经元的存活:神经元需要多种神经存活因子的支持,存活因子经过各自的受体激活神经元存活信号转导通路,使神经元存活。神经元存活信号转导通路主要包括 PI3K 和 Ras 通路,PI3K-AKT-BAD-14-3-3-CREB 途径是神经细胞存活的主要信息转导途径,PI3K 途径中 AKT/ PKB 和 CREB 磷酸化是使神经元存活的必要条件。在去卵巢大鼠模型中,雌激素缺乏引起海马和皮层神经细胞凋亡相关蛋白改变和出现凋亡细胞^[9]。有资料表明,雌激素可阻止大脑皮质的成神经细胞 DNA 的断裂,进而抑制细胞凋亡,雌激素也诱导成神经细胞的增生和分化^[10]。

2.2 雌激素的神经保护作用 神经细胞的生长和分化受许多因素影响:(1)神经营养因子是一类对神经有特异性的蛋白质,脑内神经生长因子(NGF)及脑源性神经营养因子(BDNF)就是其典型代表。随着对其深入研究,人们发现它们具有明确的促进和维持神经细胞分化、生长和存活作用,在改善认知功能方面也有重要作用。Solum 等^[11] 研究结果提示大鼠在发育期雌激素通过 ER α 和 BDNF 影响海马神经细胞的生长、分化和生理功能。在血管性痴呆和缺血再灌注大鼠模型中,17 β -雌二醇可上调大鼠脑内 BDNF 含量从而使脑组织免于损伤^[12]。(2)胰岛素样生长因子-1(IGF-1)促进发育期特殊神经的分化和存活,作为神经调质影响成熟神经的突触可塑性,参与神经组织对损伤的反应,保护神经免受神经变性刺激。脑内某些神经元可共同表达 ER α 、ER β 和 IGF-1 受体,而且这些神经元上的 ER α 、ER β 信号通路和 IGF-1 受体信号通路直接相互作用,活化蛋白激酶、3-磷酸肌醇激酶和诱导下丘脑神经元抗凋亡分子 Bcl-2 的表达^[13]。(3)热休克蛋白常温条件下作为分子伴侣,参与细胞的生长、发育和分化过程。当机体受到各种有害刺激如缺血、高温等热休克蛋白的产生增加。Marin 等研究发现,热应激反应引起的 ER α 增加与热休克蛋白 90 有关。(4)蛋白激酶 B 和雌激素对培养的海马神经元有保护作用。 β -淀粉样肽 31~35 通过降低蛋白激酶 B 和微管蛋白-2 阳性细胞的数目产生神经毒作用。用雌激素预处理可逆转此现象。ER 拮抗剂 tamoxifen 抑制雌激素增加蛋白激酶 B 和微管相关蛋白-2 阳性细胞数的作用,提示雌激素的神经保护作用至少部分是通过 ER 介导的蛋白激酶 B 活化过程^[14]。(5)Bcl-2 是许多组织中维持细胞存活的原癌基因,在许多非神经组织中雌激素能通过 Bcl-2 促进细胞存活,实验证明雌激素能上调卵巢摘除大鼠心内神经节细胞蛋白表达,抑制细胞凋亡^[15]。已证实 Bcl-2 在脑缺血再灌注过程中通过抑制 Ca²⁺ 释放、阻止凋亡基因信号传递、抑制自由基及抗过氧化作用而抑制细胞凋亡的发生。caspase-3 是细胞凋亡过程中最重要的效应性蛋白水解酶,它的激活是细胞发生凋亡的关键。阻止 caspase-3 活化可抑制细胞凋亡,减轻继发性损伤,利于神经功能恢复。

在体及离体脑损伤模型皆显示,雌激素在神经元受损时起积极有效的保护作用。雌二醇不仅可以直接作用于神经元发挥保护作用,还可以通过经典的受体依赖机制和非受体依赖机制作用于血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞间接发挥神经保护作用。雌激素可直接促进脑内神经细胞轴突及树突的生长,有建立和维持突触功能的

作用^[16];还可通过促进星形胶质细胞的发育来支持神经元的功能。体外培养新生大鼠大脑皮层星形胶质细胞能合成并分泌雌激素,分泌的雌激素可能参与了胶质细胞调节神经元突触形成的过程,而胶质源性的雌激素可能通过雌激素受体发挥促突触形成的作用。迄今为止,在培养的海马、下丘脑、脊髓及干细胞来源的神经元上也得到同样的结果,而且发现外周神经系统施万细胞也参与神经肌肉连接处突触的形成和维持。但星形胶质细胞是通过何种机制影响突触形成和可塑性的至今尚不清楚^[17]。有报道雌激素通过载脂蛋白 E 和神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)对神经有保护和修补作用。GFAP 是正常和病理情况下应用最为广泛的星形胶质细胞标记物,参与复杂的细胞活动如细胞骨架的重建、髓鞘维持、细胞黏附和信号转导途径等。实验证明 GFAP 缺乏条件下小鼠对脑缺血损伤具有更高的敏感性,提示 GFAP 在缺血性损伤发展过程中具有重要作用。此外,成体神经干细胞的增殖与 BRCA-1 基因表达蛋白量成正相关,而 BRCA-1 基因的表达受到雌激素的正向调控^[18]。在病理状态如神经损伤后增加的自由基则易损害神经元膜,诱发脂质过氧化反应。低浓度增加的自由基可影响细胞信号传导,激发相关的调控基因导致细胞凋亡,而高浓度增加的自由基则可通过脂质过氧化反应改变细胞膜的通透性,影响细胞内环境的稳定导致细胞坏死,从而使损伤神经的功能恢复变得困难。雌激素提高血清一氧化氮及一氧化氮合酶浓度是神经保护作用的可能机制之一^[19]。适量的雌激素能够通过提高脑组织中 SOD 的含量清除自由基作用及上调 Bcl-2 蛋白的表达来保护神经细胞。

3 雌激素在外周神经再生中的作用

近年来研究表明雌激素可有效促进周围神经的损伤修复。雌激素能促进大鼠的坐骨神经功能恢复,通过对抗坐骨神经损伤后引发的脊髓脂质过氧化反应对神经元发挥保护作用^[20]。孕酮还可以通过促进外周神经髓鞘生成而起到神经保护作用。已经证实在大鼠脊髓损伤模型中,17 β -雌二醇可能通过下调 caspase-3、上调 Bcl-2 的表达从而抑制神经细胞凋亡,对脊髓组织起神经保护作用。雌激素还可能通过抑制炎症反应、改善损伤后脊髓血供、抑制脂质过氧化、减少 Ca²⁺ 内流等对大鼠脊髓损伤起到治疗作用。17 β -雌二醇可作为自由基清除剂,抑制脂质过氧化物形成,从而减轻脊髓神经细胞损害程度^[21]。

4 雌激素在中枢神经疾病中的作用

4.1 雌激素与帕金森病的关系 帕金森病的病理特征表现为多巴胺能(DA)神经元损伤,尤其是黑质致密带的 DA 能神经元的退化。在青年组男性发病率明显高于女性,其原因是女性 DA 释放明显高于男性。适量应用雌激素可改善帕金森病早期的运动障碍。雌激素对 DA 的调节表现为对其释放及行为的影响。中脑多巴胺能神经元上 ER α 和 ER β 的存在表明雌激素也作用于成人黑质纹状体系统。雌激素对 DA 的作用机制除通过基因组机制促进 DA 的合成和释放和非基因组调节机制改变神经膜效应外,还可通过突触前膜 D2 受体调控 DA 的合成和释放;增加突触后膜 D1、D2 受体的密度提高受体的敏感性,通过影响 DA 转运物质减少对神经毒性物质的重吸收,保护 DA 能神经元免受凋亡^[22]。

4.2 雌激素与阿尔茨海默病的关系 阿尔茨海默病(AD)的病理特征之一是老年斑。老年斑与 β 淀粉样蛋白(A β) 沉积有关。A β 的神经毒作用主要表现为诱导神经元的死

亡、胞内钙超载、自由基产生、活化小胶质细胞释放细胞因子和抑制胆碱能神经的功能等。在绝经后妇女雌激素减少加速 A β 的沉积诱发和加重 AD 的危险, 雌激素替代疗法使 AD 得以改善。研究表明雌激素有抑制 A β 的沉积作用^[23]。

4.3 雌激素在急性中枢神经系统损伤中的作用

4.3.1 雌激素对急性神经外伤的作用 国内外实验已证实雌激素通过减少细胞的凋亡、抑制炎症反应等促进实验性脊髓损伤(SCI)中大鼠神经功能的恢复^[24]。在重型颅脑外伤研究中, Roof 等^[25]发现给予雌激素的动物组生存率明显高于对照组和雄性组^[25]。Garcia-Estrada 等^[26]在脑外伤研究过程中发现雌激素可下调刺激胶质细胞激活方面的因子, 减少胶质细胞的增生, 从而促进脑功能的康复。

4.3.2 雌激素对急性脑缺血的作用 国外研究报道内皮型一氧化氮合成酶(eNOs)能增加缺血区半暗带的血流量, 保护缺血区残留的神经元^[27]。Dubal 等^[28]在急性脑缺血的实验中报道, 雌激素可通过其 α 受体发挥减少梗塞体积、保护受损侧皮层和纹状体(不包括海马区)的神经元等作用, 而且这些作用并非是通过增加受损侧脑血流量来实现的。这提示雌激素能增加脑血流量改善脑卒中预后的作用有区域选择性^[29]。最近的研究表明雌激素的神经保护作用与增加脑内中性粒细胞的神经源性一氧化氮合酶(nNOs)有关。17 β -雌二醇可减少中性粒细胞表面 CD₁₈ 抗原表达, 抑制中性粒细胞黏附而发挥神经保护作用。绝经妇女经雌激素治疗后其中性粒细胞 nNOs 的表达显著增高, 体外培养的男性中性粒细胞加 17 β -雌二醇孵育后, 也测得 nNOs 的表达增高, 使用雌激素受体拮抗剂他莫西芬和 ICI82780 可以抑制 nNOs 表达^[30,31]。急性脑缺血发作后进行溶栓或介入治疗后适当给予雌激素有一定的临床意义。

4.3.3 雌激素对急性脑出血的作用 Nakamura 等^[32,33]在大鼠急性基底节区血肿的颅内血肿(ICH)模型中研究雌激素的作用时提出, 雌激素通过其脑细胞上的受体发挥作用, 给予雌激素的动物组血肿的吸收、脑组织的水肿和神经功能恢复的时间明显优于其它组别, 且对雄性动物组也具有脑保护作用。Auriat 等^[34]在其 ICH 实验中提出给予外源性雌激素后能够促进神经功能康复, 但与剂量有关。Noppens 等^[35]发现雌激素在神经细胞生存方面具有重要的量剂效应, 生理水平的雌激素对心脏骤停/心肺复苏后具有神经保护作用, 并且及时给予即可起到脑保护的作用。

4.4 雌激素在神经干细胞移植术中的应用 神经干细胞的发现为神经损伤修复的研究提供了一条新思路。目前研究发现, 在雌二醇的作用下胚胎干细胞可发育为神经元, 而且比成体干细胞更能转化为胶质细胞^[8], 胚胎干细胞发育为神经元时触突长度变短而分枝数目增加^[36]; 胚胎干细胞在一定的条件下定向诱导分化为 5-羟色胺神经元并且同时表达雌激素受体的两个亚型^[37]; 雌激素可诱导人干细胞分化为多巴胺能神经元, 为神经干细胞移植治疗帕金森病提供了理论基础^[38]。17 β -雌二醇作为一种辅助因子可以促进神经干细胞的增殖, 其作用与浓度有关。BRCA-1 基因能够调控成体神经干细胞的增殖, 与 BRCA-1 基因表达蛋白量成正相关, 而 BRCA-1 基因的表达受到雌激素的正向调控^[18]。随着研究进一步加深, 神经干细胞将会广泛应用于神经系统功能缺失的修复、中枢神

经系统疾病的治疗等方面。

4.5 雌激素在视网膜疾病中的研究 在视网膜退行性病变的发生中氧化应激起着一定的作用。雌激素可通过抗氧化作用使视网膜节细胞得到保护。视网膜血管位于神经、胶质等多种细胞形成的复杂微环境中。在发育及血管新生过程中, 雌激素水平改变可以通过血管内皮生长因子影响视网膜血管内皮细胞的状态及功能。近来发现, 作用于神经系统的信号分子同样也可作用于血管内皮细胞。内皮细胞表面除了血管内皮细胞生长因子的受体外, 还可表达神经生长因子及类固醇类多种受体, 提示内皮细胞还可能以自分泌或旁分泌神经生长因子的方式来调节自身的功能^[39]。最近的研究中发现, 17 β -雌二醇能阻断过氧化氢(H₂O₂)对培养的视网膜神经细胞的毒性作用, 提高细胞的生存率, 对视网膜神经细胞起保护作用。17 β -雌二醇能显著增强视网膜神经细胞中 PI3K 的活性^[40]。17 β -雌二醇可能是通过某种途径间接地激活了细胞中存在的 PI3K 的活性, 具体途径有待进一步研究。近来的研究发现, 一些神经营养因子可通过 PI3K 的介导发挥其对神经细胞的保护作用。

5 展望

雌激素在体外的各个方面的研究证实其神经保护作用确切的, 然而在临床上却发现雌激素替代治疗增加了脑卒中的发生率, 不能阻止轻度认知功能障碍的发生, 临床应用上受到一定限制。国内外许多研究提示雌激素类似物对于治疗神经退行性变的疾病起到一定的积极作用。关于雌激素在体内促进神经干细胞的增殖及其是否为雌激素神经系统保护机制之一需要进一步的实验证明。神经干细胞能够发育成熟、定向诱导分化、移植后存活和正常迁徙以及合理增殖等都是我们面临的重大研究难题。视神经是中枢神经的重要组成部分, 雌激素及其类似物对于治疗神经退行性变的作用及其对视神经的影响有待更多的实验研究。

参考文献

- 1 Gustafsson JA. Estrogen receptor beta-a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999;163(3):379-383
- 2 涂丽莉, 徐胜春. 雌激素受体- β 在中枢神经系统的分布及作用的研究进展. *解剖学研究* 2004;26(3):222-225
- 3 Sandra BO, Steven DS, Clyde KY, et al. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(9):1906-1911
- 4 郝凤芹, 姜发纲, 张明昌. 性激素受体在牛眼小梁细胞中的表达. *眼视光学杂志* 2005;7(2):118-120
- 5 马路, 张吉强, 姚青. 雌激素合成酶与雌激素受体在神经干细胞及其分化后细胞内的表达. *重庆医学* 2005;34(4):560-562
- 6 Lu YP, Zeng M, Hu XY. Estrogen receptor a-immunoreactive astrocytes are increased in the hippocampus in Alzheimer's disease. *Exp Neurology* 2003;183(2):482-488
- 7 张吉强, 蔡文琴. 雌激素 Beta 受体在成年雌性大鼠脑内的免疫组化定位研究. *第三军医大学学报* 2001;23(8):895-897
- 8 Brannvall K, Korhonen L, Lindholm D. Estrogen-receptor-dependent regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. *Mol Cell Neurosci* 2002;21(3):512-520
- 9 谭宁, 姬志娟, 艾厚喜, 等. App17 肽防治去卵巢大鼠海马神经细胞的凋亡. *中国病理生理杂志* 2004;20(8):1364-1367
- 10 许耘, 刘胜洪, 王小丽, 等. 雌激素受体在发育不同时期大鼠大脑的表达. *解剖学报* 2006;37(1):106-109
- 11 Solum DT, Handa RJ. Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. *J Neurosci* 2002;22(7):2650-2659

- 12 姜晓蕊,卢宏,冯建玉. 17- β 雌二醇对血管性痴呆大鼠BDNF表达的影响. 实用神经疾病杂志 2005;8(2):39-41
- 13 Cardona-Gomez GP, Mendez P, DonCarlos LL, *et al.* Interactions of estrogens and insulin-like growth factor-I in the brain; implications for neuroprotection. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37(123):320-334
- 14 Zhang L, Rubinow DR, Xiang G, *et al.* Estrogen protects against β -amyloid2induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by activation of Akt. *Neuroreport* 2001;12(9):1912-1919
- 15 陈小武,祝善乐,范玉华,等. 雌激素对卵巢摘除大鼠心内神经节细胞 Bcl-2 和 Bax 表达的影响. 神经解剖学杂志 2004;20(5):509-512
- 16 Klinge CM, Carolyn M. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids* 2000;65(5):227-231
- 17 胡荣,吴喜贵,杨忠. 大鼠星形胶质细胞在突触形成中的作用及机制. 解剖学报 2005;36(3):225-230
- 18 张丽,杨子超,郑吉祥,等. BRCA-1 基因调控大鼠神经干细胞增殖的实验研究. 中风与神经疾病杂志 2008;25(1):7-11
- 19 吴乐,黎红华,陈文军,等. 雌激素对绝经后雌性大鼠缺血性脑损伤的保护作用及机制. 卒中与神经疾病 2008;15(1):6-8
- 20 韩笑,吕广明,吴辉群,等. 雌激素对坐骨神经损伤后脊髓脂质过氧化反应的影响. 交通医学 2007;21(5):481-484
- 21 周开锋,蒋赞利,茅祖斌,等. 17 β -雌二醇对大鼠脊髓损伤后神经保护作用的研究. 中国脊柱脊髓杂志 2007;17(8):623-627
- 22 Sawada H, Ibi M, Kihara T, *et al.* Mechanisms of antiapoptotic effects of estrogens in nigral dopaminergic neurons. *FASEB J* 2000;14(9):1202-1214
- 23 Zheng H, Xu H, Uljon SN, *et al.* Modulation of A(β) peptides by estrogen in mouse models. *J Neurochem* 2002;80(1):191-196
- 24 Yune TY, Kim SJ, Lee SM, *et al.* Systemic administration of 17 β -estradiol reduces apoptotic cell death and improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2004;21(3):293-306
- 25 Roof RL, Hall ED. Estrogen - related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact - acceleration head injury in rats. *J Neurotrauma* 2000;17(12):1155-1169
- 26 Garcia-Estrada J, Luquin S, Fernandez AM, *et al.* Dehydroepiandrosterone, pregnenolone and sex steroids down - regulate reactive astroglia in the malerat brain after a penetrating brain injury. *Int J Dev Neurosci* 1999;17(2):145-151
- 27 Oge A, Sezer ED, Ozgonul M, *et al.* The effects of estrogen and raloxifene treatment on the antioxidant enzymes and nitrite - nitrate levels in brain cortex of ovariectomized rats. *Neurosci Lett* 2003;338(3):217-220
- 28 Dubal DB, Zhu H, Yu J, *et al.* Estrogen receptor alpha, not beta, is a critical link in estradiol - mediated protection against brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(4):1952-1957
- 29 He Z, He YJ, Day AL, *et al.* Proestrus levels of estradiol during transient global cerebral ischemia improve the histological outcome of the hippocampal CA1 region : perfusion - dependent and - independent mechanisms. *J Neurol Sci* 2002;193(2):79-87
- 30 Osuka K, Feustel PJ, Mongin AA, *et al.* Tamoxifen inhibits nitrotyrosine formation after reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurochem* 2001;76(6):1842-1850
- 31 Mehta SH, Dhandapani KM, De Sevilla LM, *et al.* a selective estrogen receptormodulator, reduces ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the ovariectomized female rat. *Neuroendocrinology* 2003;77(1):44-50
- 32 Nakamura T, Xi G, Hua Y, *et al.* Intracerebral hemorrhage in mice: model characterization and application for genetically modified mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24(5):487-494
- 33 Nakamura T, Hua Y, Keep RF, *et al.* Estrogen therapy for experimental intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 2005;103(1):97-103
- 34 Auriat A, Plahta WC, MicGie SC, *et al.* 17 beta - Estradiol pretreatment reduces bleeding and brain injury after intracerebral hemorrhagic stroke in male rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(2):247-256
- 35 Noppens RR, Kofler J, Hurn PD, *et al.* Dose - dependent neuroprotection by 17 β -estradiol after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2005;33(7):1595-1602
- 36 Murashov AK, Pak ES, Handricks WA, *et al.* 17 β -Estradiol enhances neuronal differentiation of mouse embryonic stem cells. *FEBS Lett* 2004;569(1-3):165-168
- 37 Salli U, Reddy AP, Salli N, *et al.* Serotonin neurons derived from rhesus monkey embryonic stem cells: similarities to CNS serotonin neurons. *Exp Neurol* 2004;188(2):351-364
- 38 Kishi Y, Takahashi J, Koyanagi M. Estrogen promotes differentiation and survival of dopaminergic neurons derived from human neural stem cells. *J Neurosci Res* 2005;79(3):279-286
- 39 胡宝洋,刘坤,万瑾. 阻断神经生长因子信号部分抑制雌二醇对恒河猴视网膜血管内皮细胞的作用. 解剖学报 2004;35(6):612-616
- 40 贾国荣,俞小瑞,李红波,等. 应用流式细胞术检测 17 β -雌二醇对 H₂O₂ 诱导的视网膜神经细胞凋亡的保护作用. 西安交通大学学报 2008;29(1):47-50