

· 综 述 ·

雌激素在颅内动脉瘤内皮细胞生物学行为中的意义

闫 研 郑永涛 综述 冷 冰 审校

【关键词】 颅内动脉瘤; 血管内皮细胞; 雌激素; G 蛋白耦连雌激素受体  
【文章编号】 1009-153X(2022)02-0125-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743.9

颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)发病隐匿,常规体检检出率低,然而一旦破裂,可引起蛛网膜下腔出血,病死率、致残率极高。近年来,随着影像学技术的发展,IA 的检出率也逐渐增加。文献报道,美国人 IA 发病率在 2%~7%<sup>[1]</sup>,我国 IA 影像学检出率在 7%~9%<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示 IA 首次破裂出血病死率达 35%,再次出血病死率则在 60%~80%,幸存者亦多有残疾<sup>[3]</sup>。此外,IA 存在不同程度的慢性头疼、焦虑、抑郁、认知功能受损等情况,日常生活和社会功能严重受损<sup>[4,5]</sup>。预防性治疗 IA 同样具有风险<sup>[6]</sup>。文献报道,破裂 IA 的手术相关并发症发生率为 8.6%,未破裂 IA 的手术相关并发症发生率为 3.5%,这并不低于 IA 的自然破裂率<sup>[7]</sup>。如何减少 IA 的发生和破裂是临床关注的重点,在细胞和分子基础上明确 IA 的发生发展和破裂机制,有助于预防 IA 的发生和破裂。

雌激素具有促进生长和组织增生的作用,是体内最重要的类固醇类激素之一。雌二醇(E2)是体内生物活性最强的雌激素,此外还有雌酮、雌三醇等。雌激素影响人类血管生理病理机制的诸多方面,是调控血管发生发育、网络形成等的重要因子。在 IA 形成的过程中,雌激素也具有重要作用。本文就雌激素在 IA 内皮细胞生物学行为中的意义进行综述。

1 IA 形成和破裂的生物学行为机制

1.1 血管壁合成-分解代谢失调是 IA 形成的关键 IA 是其所处的血流动力学-生物学环境和 IA 的病理特征共同作用的结果。在颅内动脉的血管壁不停发生

着物质合成(细胞增殖和细胞外基质的生产)和物质降解(细胞死亡和细胞外基质降解)的过程。健康状况下,两者互相平衡。一旦平衡打破,血管壁就会出现异常。当平衡向合成代谢倾斜时,会表现为动脉粥样硬化的病理学改变;当平衡向分解代谢倾斜时,IA 就会形成。一般认为,血流动力学异常会触发 IA 形成,但仍有研究认为血管壁炎症可能出现在血流动力学异常之前<sup>[8]</sup>,通过动脉内皮细胞转导启动级联反应,炎细胞局部聚集浸润 IA 瘤壁,释放大量炎症因子吸引更多炎细胞浸润,进而蛋白酶激活、弹力层破坏、血管壁细胞凋亡,引起血管壁变薄,IA 形成。随着形态的改变,IA 可以引起局部血流动力学改变,甚至在同一瘤囊内也可以表现为复杂的血流动力学特点,而复杂的血流动力学则刺激着 IA 内复杂的生物学变化。IA 血流动力学、形态学、生物学因素之间相互作用,最终导致 IA 的发生发展和破裂。

1.2 血管内皮细胞功能障碍是 IA 形成的初始病理因素 正常血管内皮通常为单层细胞并排列在血管内表面,具有屏障、影响血管重塑、炎症反应、调节平滑肌收缩等功能。血管内皮细胞功能障碍会诱发一系列血管疾病。IA 的形成就是由最初的内皮细胞受损、细胞间连接破坏,引起炎细胞浸润、激活平滑肌细胞凋亡和迁移,以及细胞外基质重塑共同作用<sup>[9,10]</sup>。在 IA 形成过程中,位于管壁内表面的内皮细胞可直接感受并响应血流变化。异常血流和刺激因子可调节内皮细胞间相互作用,对于血管合成和分解代谢的平衡至关重要<sup>[11]</sup>。形态上,IA 内皮细胞间隙增大、皱缩脱落,导致管壁通透性增加<sup>[12]</sup>;功能上,IA 内皮细胞分泌一氧化氮合酶能力减弱,血管张力和调节功能降低,同时还分泌多种炎症因子诱发炎症反应<sup>[13,14]</sup>。因此,血管内皮细胞的形态和功能对 IA 形成和破裂至关重要。

1.3 IA 的性别差异 流行病学调查显示 IA 呈现出女多男少的特点,比例多在 2:1~3:2。IA 女性,特别是

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.02.019

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0901003)

作者单位:200000 上海,复旦大学附属华山医院神经外科(闫 研、郑永涛、冷 冰)

通讯作者:冷 冰,E-mail:lengbing99999@126.com

老年女性高发,这具有特殊的病理生理学意义。一般认为,雌激素可以保护血管。女性绝经后雌激素水平降低,对血管的保护作用减弱,导致 IA 高发。研究显示雌激素可以抑制炎症因子产生抗炎作用、促进细胞分泌一氧化氮合酶舒张血管、调节载脂蛋白降低血脂、还具有抗血管钙化作用。

## 2 雌激素对细胞功能的作用

雌激素具有重要的生理功能,特别在女性正常生长发育、内环境稳定、第二性征发育和维持、生命周期控制等方面起主导作用。近来发现雌激素不仅影响着女性生殖系统的生理功能,而且对神经系统、心血管系统、内分泌系统和骨骼均发挥重要的生物学效应。由于雌激素的促生长和增生特性,还具有对抗细胞凋亡、保护细胞成活的功能<sup>[15]</sup>。

传统的雌激素受体(estrogen receptor, ER)为 ER $\alpha$ 和 ER $\beta$ 等,位于细胞核内,通过调节细胞基因表达而调节细胞功能,因此,传统的雌激素受体称为核受体,发挥功能所需时间较长,称之为慢速调节。近年来,研究发现,雌激素在调节血管张力、促进一氧化氮释放、Ca<sup>2+</sup>动员等方面能迅速起效,无法用雌激素核受体功能解释<sup>[16,17]</sup>。在 ER $\alpha$ 和 ER $\beta$ 均被敲除的动物体内,雌激素也能产生如舒张血管、胞内电生理改变等快速效应<sup>[18]</sup>。因此,推测存在非传统类固醇受体参与快速反应。2005 年,Revankar 等<sup>[19]</sup>证实存在新的雌激素受体 GPR30,定位于细胞膜和内质网,属于 G 蛋白偶联受体,介导雌激素的快速作用途径——即 G 蛋白偶联的雌激素受体(G-protein coupled estrogen receptor, GPER)。

## 3 雌激素在 IA 中的作用

由于 IA 的性别差异,雌激素对 IA 影响的相关研究较多。有研究认为 IA 中基因 PIK3R1、HBEGF、ADCY7 和 ADCY9 与 ER 途径有关<sup>[20]</sup>。

一般认为,雌激素可以保护血管内皮细胞的正常生理功能。ER $\alpha$ 和 ER $\beta$ 对血管内皮细胞呈现出促增殖、抗凋亡的特点<sup>[21]</sup>。有研究使用选择性雌激素受体调节剂巴多昔芬可以降低卵巢切除大鼠 IA 破裂率,但无法确认其作用靶点为 ER $\alpha$ 还是 ER $\beta$ <sup>[22]</sup>。与传统受体不同,GPER 对血管内皮细胞呈现出的更多的破坏而非保护作用,例如其可诱导血管内皮细胞的凋亡<sup>[23]</sup>。这与雌激素保护血管的传统认知不符。更重要的是 GPER 可以在极低的雌激素浓度下发挥生理功能,此时传统 ER 的血管内皮细胞保护作

用消失,血管内皮功能受到影响,进而导致 IA 的形成发展和破裂。

**3.1 GPER 与 PI3K/Akt 通路** 雌激素能激活包括 PI3K/Akt 途径在内的一系列细胞信号转导途径。GPER 可以激活表皮生长因子受体,进而激活 PI3K,参与细胞增殖信号转导<sup>[24]</sup>。Ogola 等<sup>[25]</sup>研究发现,GPER 可以独立于 17 $\beta$ -雌二醇或 TAM 的刺激介导 PI3K 激活,促使 Akt 在细胞核和内质网质膜上聚集,PI3K 的特异性抑制剂 LY294002 和 EGFR 的特异性抑制剂 AG1478 均能阻断 GPER1 的活化效应。该研究认为 GPER 介导的 PI3K 的活化与 EGFR 反式激活密切相关,阻断 EGFR 的反式激活可以成功阻止 GPER 的生理功能。GPER 也可通过 PI3K/Akt 的途径激活酪氨酸激酶和胰岛素样生长因子。PI3K/Akt 通路是复杂的树状通路,可以调控细胞的生长、增殖、凋亡等重要环节,也可基于此影响血管内皮细胞的生理功能。

**3.2 GPER 与 YAP 蛋白** 血管内皮细胞的迁移、增殖和紧密连接是 IA 形成的重要环节。既往研究表明 YAP/TAZ 对于血管新生和血管屏障的形成至关重要,是调节细胞分化、增殖和凋亡的关键分子。体外实验中,敲除内皮细胞的 YAP/TAZ 基因,导致机械损伤诱导的内皮细胞增殖明显减少;内皮细胞 YAP/TAZ 敲除小鼠中,其分化为一种钝尖的异常细胞并伴有畸形的丝状伪足(与动脉瘤的血管内皮细胞类似),细胞间紧密和粘附蛋白减少且分布异常,血管损伤时内皮细胞形状倾向于伸长,朝向规律性减弱,细胞轴向方向分布散乱,血管完整性破坏,病理性血管新生<sup>[26]</sup>。研究发现血流剪切力影响 YAP/TAZ 基因的功能,内皮细胞表面的整合素  $\alpha$ 13 可感知血流变化介导 YAP/TAZ 磷酸化,抑制炎症反应,抑制内皮细胞增殖,降低内皮细胞活化<sup>[27]</sup>。血管损伤后需要内皮细胞迁移修复损伤处,YAP/TAZ 基因通过调节内皮细胞的重新排列,影响内皮细胞迁移和增殖修复受损血管<sup>[28]</sup>。GPER 可通过 PI3K/Akt 通路影响 YAP 的表达和磷酸化。在 IA 的发展过程中,内皮细胞缺损是重要一环,内皮细胞损伤和血管屏障的破坏是 IA 形成的初始因素,同样也是治疗 IA 的关键。

因此,GPER 可以通过 PI3K/AKT/YAP 通路调节血管内皮细胞的生理功能,进而影响 IA 的生物学行为。这为研究 IA 的生物学行为提供了新思路,也为 IA 的药物治疗提供了潜在靶点。

**3.2 雌激素对血管平滑肌细胞的作用** 目前,雌激素影响血管平滑肌细胞进而影响 IA 生物学行为的特

异性研究较少,更多集中于雌激素对血管平滑肌的具体作用。血管平滑肌最重要的作用是调节血管的收缩和舒张。在 IA 形成过程中,还伴随着收缩表型向合成表型的转换。有研究显示,ER $\alpha$ 、ER $\beta$  和 GPER 均能在一定程度上调节血管舒缩活动<sup>[25]</sup>。在正常情况下,血管平滑肌舒缩活动由核受体主导调控,在核受体失活后,膜受体才占血管舒缩活动的主导。同时,雌激素还可以通过受体调控不同一氧化氮合酶的分泌<sup>[29]</sup>,其一氧化氮合酶的可以影响平滑肌表型和炎症反应<sup>[30]</sup>,进而影响 IA 的形成、发展和破裂。

综上所述,雌激素在 IA 发生发展过程中具有重要意义,雌激素对 IA 血管内皮细胞的调控尤为重要。我们推测正是 ER 间的功能平衡,在血流动力学的影响下完成了 IA 的始动环节,进而促成 IA 的发生。在 IA 发展和破裂的过程中,雌激素通过其受体,特别是 GPER 受体,进一步影响 IA 的生物学行为,形成分解大于合成的恶性循环,导致 IA 的发展和破裂。因此,进一步阐明雌激素通过其受体对 IA 的作用机制是研究雌激素对 IA 影响的关键环节,也应该是后续研究的重点所在。

【参考文献】

[1] Shojima M, Oshima M, Takagi K, *et al.* Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms [J]. *Stroke*, 2004, 35(11): 2500-2505.

[2] 周 波,游 潮. 颅内未破裂动脉瘤的治疗现状[J]. *中国脑血管病杂志*, 2011, 8(3): 160-164.

[3] Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(1): 50-55.

[4] Bonares MJ, Egeto P, de Oliveira Manoel AL, *et al.* Unruptured intracranial aneurysm treatment effects on cognitive function: a meta-analysis [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124 (3): 784-790.

[5] von Vogelsang AC, Thelin EP, Hakim R, Svensson M. Health-related quality of life dynamics 2 years following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study using EQ-5D [J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(4): 650-658.

[6] Cagnazzo F, Cappucci M, Lefevre PH, *et al.* Treatment of intracranial aneurysms with self-expandable braided

stents: a systematic review and meta-analysis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(11): 2064-2069.

[7] Zheng Y, Liu Y, Leng B, *et al.* Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(2): 152-157.

[8] Zhang Y, Jing L, Zhang Y, *et al.* Low wall shear stress is associated with the rupture of intracranial aneurysm with known rupturepoint: case report and literature review [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 231.

[9] Kaneko N, Mashiko T, Namba K, *et al.* A patient-specific intracranial aneurysm model with endothelial lining: a novel in vitro approach to bridge the gap between biology and flow dynamics [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(3): 306-309.

[10] Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, *et al.* PGE(2) - EP(2) signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- $\kappa$ B [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(6): 1237-1249.

[11] Miyamoto T, Kung DK, Kitazato KT, *et al.* Site-specific elevation of interleukin-1 $\beta$  and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8): 2795-2805.

[12] Perrault CM, Brugues A, Bazellieres E, *et al.* Traction forces of endothelial cells under slow shear flow [J]. *Biophys J*, 2015, 109(8): 1533-1536.

[13] Wang Z, Kolega J, Hoi Y, *et al.* Molecular alterations associated with aneurysmal remodeling are localized in the high hemodynamic stress region of a created carotid bifurcation [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(1): 169-178.

[14] Aoki T, Yamamoto K, Fukuda M, *et al.* Sustained expression of MCP-1 by low wall shear stress loading concomitant with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 48.

[15] Annie L, Gurusubramanian G, Roy VK. Estrogen and progesterone dependent expression of visfatin/NAMPT regulates proliferation and apoptosis in mice uterus during estrous cycle [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185: 225-236.

[16] Pietras RJ, Szego CM. Endometrial cell calcium and oestrogen action [J]. *Nature*, 1975, 253: 357-359.

[17] Watson C, Norfleet A, Pappas T, *et al.* Rapid actions of



- estrogens in GH3/B6 pituitary tumor cells via a plasma membrane version of estrogen receptor- $\alpha$  [J]. *Steroids*, 1999, 64(1-2): 5-13.
- [18] Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(12): 715-726.
- [19] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, *et al.* A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling [J]. *Science*, 2005, 307(5715): 1625-1630.
- [20] Lai PMR, Du R. Differentially expressed genes associated with the estrogen receptor pathway in cerebral aneurysms [J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e557-e563.
- [21] Tada Y, Wada K, Shimada K, *et al.* Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice [J]. *Hypertension*, 2014, 63(6): 1339-1344.
- [22] Maekawa H, Tada Y, Yagi K, *et al.* Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in ovariectomized rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 197.
- [23] Gros R, Ding Q, Liu B, *et al.* Aldosterone mediates its rapid effects in vascular endothelial cells through GPER activation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(6): C532-C540.
- [24] Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, *et al.* Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30 [J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 165-190.
- [25] Ogola BO, Zimmerman MA, Sure VN, *et al.* G Protein-coupled estrogen receptor protects from angiotensin II-induced increases in pulse pressure and oxidative stress [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 586.
- [26] Kim J, Kim YH, Kim J, *et al.* YAP/TAZ regulates sprouting angiogenesis and vascular barrier maturation [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3441-3461.
- [27] Wang L, Luo JY, Li B, *et al.* Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow [J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 579-582.
- [28] Um J, Yu J, Park KS. Substance P accelerates wound healing in type 2 diabetic mice through endothelial progenitor cell mobilization and Yes-associated protein activation [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3035-3040.
- [29] Castardo-de-Paula JC, de Campos BH, Amorim EDT, *et al.* Cardiovascular risk and the effect of nitric oxide synthase inhibition in female rats: the role of estrogen [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 97: 38-48.
- [30] Christou H, Hudalla H, Michael Z, *et al.* Impaired pulmonary arterial vasoconstriction and nitric oxide-mediated relaxation underlie severe pulmonary hypertension in the sugen-hypoxia rat model [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(2): 258-274.
- (2019-12-12 收稿, 2020-12-12 修回)
- ~~~~~
- (上接第 124 页)
- [22] Morandi X, Brassier G, Darnault P, *et al.* Microsurgical anatomy of the anterior choroidal artery [J]. *Surg Radiol Anat*, 1996, 18: 275-280.
- [23] Truong HQ, Najera E, Zanabria-Ortiz R, *et al.* Surgical anatomy of the superior hypophyseal artery and its relevance for endoscopic endonasal surgery [J]. *J Neurosurg*, 2018, 131(1): 154-162.
- [24] Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, *et al.* Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study [J]. *Circulation*, 1996, 94: 1247-1254.
- [25] Black P, Uematsu S, Perovic M, *et al.* Carotid-cavernous fistula: a controlled embolus technique for occlusion of fistula with preservation of carotid blood flow: technical note [J]. *J Neurosurg*, 1973, 38(1): 113-138.
- [26] 马廉亭, 李玫珠, 张积志, 等. “放风筝”法治疗颈内动脉-海绵窦瘘[J]. *中华外科杂志*, 1983, 20(10): 618.
- [27] 马廉亭, 李运连, 余泽. “放风筝”法治疗高位颈内动静脉瘘[J]. *中华外科杂志*, 1981, 19(6): 371-372.
- [28] 马廉亭. 39年前开创“复合手术”治愈颅底高位颈内动静脉瘘 1 例——2018 年全军网络讲课[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(1): 63-64.
- [29] 马廉亭. 神经系统某些疾病名称及命名的商榷[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(10): 577-582.
- [30] 贺道华, 张新元, 杨铭, 等. 血管内止血带研制的实验研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11): 2456-2458.
- [31] 秦海林, 宋健, 吴涛, 等. 覆膜支架救治垂体腺瘤经鼻蝶入路术中颈内动脉损伤 1 例并随访 6.5 年[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(5): 399-400.
- (2022-01-12 收稿, 2022-02-22 修回)