

## 雌激素相关受体在神经系统疾病中的作用

黄婉玲<sup>1</sup> 综述 叶钦勇<sup>2</sup> 审校

1. 福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院/福建医科大学脑血管病研究所 福建省福州市 350001
2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建医科大学脑血管病研究所 福建省福州市 350001

**摘要:** 雌激素相关受体( ERRs) 属于核受体亚家族, 包含 ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$  和 ERR $\gamma$  3 个成员; 其主要在能量需求组织中表达, 在线粒体功能、线粒体融合、能量代谢以及氧化应激水平等方面发挥着重要的作用。本文就雌激素相关受体的结构、分布、调控、与线粒体的关系作简要介绍, 并着重阐述近年来它们在神经系统疾病中的作用。

**关键词:** 雌激素相关受体; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 家族; 线粒体; 氧化应激

雌激素相关受体( estrogen related receptors, ERRs) 中 ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$ 、ERR $\gamma$  是核受体亚家族的成员, 与雌激素受体( estrogen receptors, ERs) 具有很高的序列同源性, 因此被称为雌激素相关受体; 由于尚未发现 ERRs 的天然配体, 因此也被称为孤儿核受体。1988 年, Giguere 等<sup>[1]</sup> 运用针对 ERs 的 DNA 结合域的保守序列为探针, 采用低严谨度杂交技术克隆出 ERR $\alpha$  和 ERR $\beta$ , 10 年后 ERR $\gamma$  被 Eudy 等发现<sup>[2]</sup>。除前述 ERRs 主要的 3 个亚型, 在人类中还发现 ERR $\beta$  和 ERR $\gamma$  的剪接变体<sup>[3,4]</sup>。在生物学功能上, ERRs 以非配体依赖性方式被共激活分子激活后, 在线粒体功能、能量代谢、细胞增殖分化及神经系统疾病的发生发展中发挥重要的作用<sup>[5,6]</sup>。

### 1 ERRs 的基因和分布

人类的 ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$ 、ERR $\gamma$  分别是由 423、500、458 个氨基酸组成的多肽链, 且编码基因位于不同的染色体, 分别是 11q12-q13、14q 24.3 和 1q41; 还发现了位于 13q12.1 的 ERR $\alpha$  假基因。ERRs 具有明显的组织表达特异性<sup>[4,7]</sup>, ERR $\alpha$  和 ERR $\gamma$  在成体期均有表达, 但主要在能量需求组织中表达, 如大脑、骨骼肌、心脏和肝脏等, ERR $\beta$  则主要表达于胚胎发育期<sup>[8]</sup>, 而在成体期的肝脏、胃、骨骼肌、心脏和肾脏中只有少量的表达<sup>[9]</sup>。相对于 ERR $\alpha$  和 ERR $\beta$ , ERR $\gamma$  在脑中有较丰富的表达, 例如在成人鼠新大脑皮质、嗅觉系统、颅神经核和协调中心的主要部位、网状结构和锥体外系运

动系统的主要部位均检测到丰富的 ERR $\gamma$  转录物<sup>[10]</sup>。

### 2 ERRs 的结构

在结构和氨基酸序列上, 孤儿核受体蛋白彼此间以及和雌激素受体 ERs( ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ) 具有很高的相似性和同源性。ERRs 具有 ERs 特征性的典型结构( 图 1)<sup>[8]</sup>, 包括非保守的氨基酸 N 端区域( N terminal domain, NTD)、DNA 结合域( DNA-binding domain, DBD)、铰链区和配体结合区( Ligand-binding domain, LBD)。NTD( A/B 区) 包含非配体依赖的转录激活功能区( activation function 1, AF-1), 参与翻译后修饰中 ERRs 转录活性的调控<sup>[11]</sup>。DBD( C 区) 包含两个锌指结构, 能够特异地识别靶基因的雌激素相关受体反应元件( estrogen-receptors related response element, ERRE)。铰链区( D 区) 连接 LBD 和 DBD, 其序列的保守性很低。LBD( E/F 区) 则位于 C 端, 包括配体依赖性的转录激活功能区( activation function 2, AF-2), AF-2 可调控核受体与共调节蛋白间的相互作用, 从而进一步调控 ERRs 的转录活性<sup>[12]</sup>。序列分析表明 ERRs 和 ERs 的 DBD 和 LBD 区域具有高度的序列一致性, 分别达到 68% 和 36%<sup>[13]</sup>; 但是 ERRs 却不能结合雌激素 E2( ERs 的配体), 因为一方面缺乏半胱氨酸的残基, 其涉及到 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的配体识别; 另一方面 ERRs 配体结合口袋比 ERs 小得多<sup>[3,4]</sup>。

基金项目: 国家自然科学基金项目( 81271414)

收稿日期: 2013-04-22; 修回日期: 2013-07-12

作者简介: 黄婉玲( 1988-), 女, 硕士, 主要从事帕金森病的基础和临床研究。

通讯作者: 叶钦勇( 1970-), 男, 主任医师, 副教授, 博士后, 主要从事帕金森病的基础和临床研究。E-mail: unionqyye@163.com。

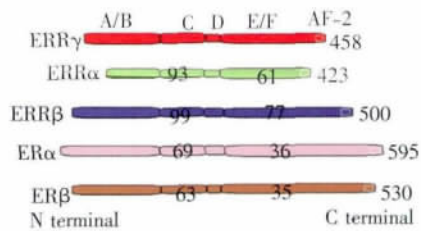


图1 人类 ERRs 和 ERs 亚型的组成及其氨基酸序列的分布比较。如图所示 ERRs 和 ERs 亚型均由 A-F 区域构成: A/B 区域即氨基 N 端区域 (NTD); C 区域即 DNA 结合域 (DBD); D 区域即铰链区; E/F 区域即配体结合域 (LBD); AF-2 (白框) 嵌于 E/F 区的羧基末端, 参与核受体转录激活的调控。图中标出的数字表示核受体在该区域的氨基酸序列同源性的比例, 未标数字则表示核受体在该区域无明显的同源性<sup>[8]</sup>。

### 3 ERRs 的调控

ERRs 的转录活性是通过与共激活分子或共抑制分子相互作用来调节的。ERRs 的 LBD/AF-2 区域和共调节分子的共有基序 LXXLL 是其相互作用的结构基础。ERRs 的共激活分子包括过氧化物酶体增生激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 (PGC-1) 家族 (PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\beta$  和 PRC (PGC-1-related coactivator))、SRC 家族 (steroid receptor coactivators family) 和糖皮质激素受体相互作用蛋白 (glucocorticoid receptors interacting protein 1, GRIP1) 等; 共抑制分子包括孤儿核受体的小分子异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP)、受体相互作用蛋白 140 (receptor-interacting protein 140, RIP140) 及小分子异源二聚体伴侣相互作用的亮氨酸拉链蛋白 (small heterodimer partner interacting leucine zipper protein, SMILE) 等<sup>[14,15]</sup>。研究发现在共激活分子中 ERR $\alpha$  与 PGC-1 $\alpha$  的结合亲和力高于 SRC2, 因此, 相对于 SRC, ERRs 优先地与 PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  结合<sup>[16,17]</sup>。ERRs 与共调节蛋白之间可相互调控, 形成一个调控网络 (图 2): 首先, 在生理性刺激下, PGC-1 $\alpha$  诱导表达后增强 ERR $\alpha$  的转录活性且上调 ERR $\alpha$  的表达, 因此形成一个正反馈环; 其次, ERR $\alpha$  和 ERR $\gamma$  也可分别刺激共抑制子 RIP140、SHP 与 SMILE、SHP 的表达, 提供一个抑制性的反馈机制来控制下游靶基因的表达<sup>[18-20]</sup>。最近还发现新的细胞核内蛋白——维甲酸抗性因子 (retinoic acid resistance factor, RaRF) 可以使 ERR $\alpha$  从核质转移到核仁从而抑制其转录活性<sup>[6]</sup>。此外, ERRs 的转录活性还受

到人工合成的雌激素 (乙烯雌酚)、植物雌激素类 (黄酮类和异黄酮类) 和抗雌激素复合物 (他莫昔芬) 等的调节<sup>[3,21]</sup>。

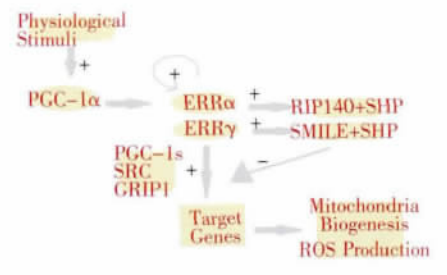


图2 ERR $\alpha$  和 ERR $\gamma$  在线粒体能量代谢中的调控

### 4 ERRs 与线粒体的关系

#### 4.1 ERRs 在线粒体功能和能量代谢中的作用

近十年的研究表明调控细胞能量代谢是 ERRs 的主要生理功能之一。ERRs 占用 700 余个核基因的启动子区域, 这些基因编码各种组织中的线粒体蛋白及服务于 PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  介导的线粒体产能通路<sup>[17]</sup>。ERRs 调控大部分编码能量代谢途径的酶类的基因表达, 包括调控糖酵解途径和三羧酸循环的酶、氧化磷酸化的所有成分, 以及涉及脂肪、谷氨酰胺、氨基酸、核酸和丙酮酸等多种物质代谢相关的基因表达, 如线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、中间链的酰基辅酶 A 脱氢酶 (medium-chain Acyl CoA dehydrogenase, MACD)、柠檬酸合酶、细胞色素 C、ATP 合酶 b (ATP synthase b, ATPsyn b) 和丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 等<sup>[17,22-24]</sup>。此外, ERR $\alpha$  的敲除可下调某些线粒体通路, 如电子传递链、氧化磷酸化、三羧酸循环和脂肪酸氧化等<sup>[22]</sup>。其中, 线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 基因是 PGC-1s/ERR $\alpha$  的靶基因之一, PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  通过 ERR $\alpha$  依赖的方式调节 Mfn1/2 的转录。Mfn1/2 均位于线粒体外膜, 参与线粒体融合、线粒体动力学和线粒体代谢<sup>[24-26]</sup>; 此外, 在小脑粒层神经元中, 增强 Mfn2 的线粒体融合功能可以保护神经元免于 DNA 损伤和氧化应激导致的细胞凋亡<sup>[27]</sup>。在能量代谢机制方面, 最新研究发现 ERR $\alpha$  可以激活 PGC-1 $\beta$  的表达, 然后促进 SREBP-1c/PGC-1 $\beta$  复合体 (sterol-regulatory-element-binding protein-1c, SREBP-1c)/PGC-1 $\beta$  复合体和 PPAR $\gamma$ /PGC-1 $\beta$  复合体 (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ /PGC-1 $\beta$  complex) 的形成, 从而促进脂肪形成<sup>[28]</sup>。

## 4.2 ERRs 与氧化应激

活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是导致衰老和疾病的一个重要因素,大量研究发现 ROS 参与了某些疾病(如癌症和神经退行性变)的发生发展。在鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast cells, MEFs)中,PGC-1 $\alpha$ /ERR $\alpha$ 介导了线粒体 ROS 保护系统的表达,如超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)、硫氧还蛋白类 2(thioredoxin 2)、过氧化物氧化还原酶类 3/5(peroxiredoxin 3/5)<sup>[22]</sup>。因此,增强 ERR $\alpha$  的活性可能成为氧化应激相关疾病的一个治疗靶点。然而,神经元中的 ERRs 也可通过 ERRs/单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)/多巴胺通路增加组织中的氧化应激的水平<sup>[23]</sup>。MAO 有两个亚型,MAO-A 和 MAO-B,均位于线粒体外膜的细胞质面<sup>[29]</sup>。3 种 ERR 亚型均可促进 MAOs 的转录,体外研究发现在人宫颈癌细胞(human cervical carcinoma cell, Hela cells)、SH-SY5Y 细胞株和大鼠胚胎中脑神经元中,ERR $\alpha$  和 ERR $\gamma$  的过表达可以显著地提高 MAO-A/B 的活性,反之,ERR $\alpha$  siRNA 和 ERR $\gamma$  敲除模型则显著地减弱其活性<sup>[23]</sup>。而 MAO 是多巴胺的分解代谢酶,在分解多巴胺过程中可以产生大量的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,并产生其他形式的活性氧<sup>[23]</sup>,进而提高体内的氧化应激水平。此外,氧化脱氨和能量代谢的需求增加时可通过 PGC-1 $\alpha$  与 ERR $\alpha$  相互作用诱导 MAO-B 的表达<sup>[20]</sup>。由此可以看出 ERRs 可以正性或负性地调控体内的氧化应激水平。

## 5 ERRs 在神经系统疾病中的作用

### 5.1 ERRs 在帕金森病中的作用

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种神经退行性疾病,它以黑质的多巴胺神经元的选择性丢失为特征。家族性 PD 主要由基因突变引起的,其中包括 Parkin 和 PINK1。近年研究发现 Parkin 基因对 PD 患者的保护作用机制涉及了 ERRs/MAOs 通路, Parkin 蛋白通过与 ERRs 结合而使其泛素化降解,进而调控 MAOs 的活性来限制多巴胺神经元中的氧化应激的水平<sup>[23]</sup>, Parkin/ERR/MAO 通路的发现,将有利于帕金森病机制和治疗的进一步研究,如选择性 ERR 抑制剂是否可能对 PD 患者的黑质多巴胺神经元具有保护作用,因为发现 XCT790 (ERR $\alpha$  的特异性反激动剂)可以抑制 MAO 的转录<sup>[30]</sup>。同时,在果蝇属研究中发现 dMfn 是 PINK1/Parkin 通路的直接底物,而 PINK1 和 Parkin 突变所

导致的线粒体形态改变和组织退化的部分原因是泛素介导 dMfn 更新的减少,因为 PINK1/Parkin 可作用于 dMfn,使其泛素化降解而促进受损线粒体的分离,分离出的受损线粒体片段通过自噬而被清除<sup>[31]</sup>,这可能是 PINK1/Parkin 基因对帕金森病的保护机制之一。而 PGC-1s/ERRs 可以促进 Mfns 的转录,因此抑制 PGC-1s/ERRs 通路的活性可能成为家族性 PD 的治疗靶点。

### 5.2 ERRs 在神经胶质瘤中的作用

神经胶质瘤在颅内各种肿瘤中最为多见,其中以星形细胞瘤最为常见。体外研究发现在 A172、T98G 和 U87MG 脑肿瘤细胞株中,ERRs 的亚型 (ERR $\alpha$  和 ERR $\gamma$ ) 的表达是不同的,即发现 ER 阴性的胶质瘤和星形细胞瘤的细胞株表达了独特的 ERR 蛋白的亚型<sup>[19]</sup>。最近研究表明他莫昔芬 (ERR $\gamma$  的拮抗剂)可以抑制一系列 ER 阴性的恶性胶质瘤细胞的增殖<sup>[32]</sup>。此外,大脑白质中星形细胞的增殖与 Mfn2 基因突变有关<sup>[33]</sup>,而 Mfns 的转录活性受到了 PGC-1s/ERRs 通路的调控;因此,雌激素相关受体的调节剂可能是神经胶质瘤的一个有效的治疗药物。

### 5.3 ERRs 在肌萎缩侧索硬化症中的作用

目前认为骨骼肌的线粒体功能失调与肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的进展和严重性有关。研究发现在 ALS 患者组中,和健康对照组相比,PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\beta$  和 ERR $\alpha$  mRNA 分别下降 63%、60% 和 45%<sup>[24]</sup>;此外,Mfn2 的 mRNA 水平、柠檬酸合酶及细胞色素 C 氧化酶的活性也降低<sup>[24]</sup>,可能与其上游调控者 PGC-1s 和 ERR $\alpha$  的减低有关。腓骨肌萎缩症(charcot marie tooth type 2A)的发生与 Mf2 基因的突变也有关系<sup>[33]</sup>,PGC-1s/ERR $\alpha$ /Mfns 通路在调控线粒体融合功能、线粒体形态学和动力学等方面起着重要的作用。因此,可以认为 ERRs 尤其是 ERR $\alpha$  极有可能参与该疾病的发生。

### 5.4 ERRs 在其他神经系统疾病中的作用

此外,研究发现 ERR $\gamma$  还在血管丰富的组织中高表达,可以促进骨骼肌中有氧氧化和高密度血管类型的肌纤维的生成及促进局部缺血的骨骼肌的血运重建<sup>[34,35]</sup>;同时 ERR $\alpha$  的靶基因 Mfn 可以保护神经元的急性损伤(如创伤,中风等)及促进星形细胞的增殖<sup>[27,33]</sup>,ERRs 还可调控体内的氧化应激水平<sup>[23]</sup>,而且研究证实 ERR $\gamma$  在大脑中有丰富的表达<sup>[10]</sup>。这些研究提示 ERRs 在脑血管病、脑外伤等

其他神经系统疾病中可能也有一定的作用。

## 6 结语

综上所述,ERRs 在体内较广泛地表达,尤其在  
高能量需求组织中高表达,其与共调节蛋白结合后  
以组成型的方式正性或负性地调控靶基因的转录,  
广泛地参与线粒体功能、能量代谢、氧化应激和细  
胞增殖分化等生物体内重要的生理过程,且与某些  
神经系统疾病关系密切;因此,这提示我们针对  
ERRs 的活性或 ERRs 通路的干预可能成为相关疾  
病的一个潜在治疗靶点。然而,ERRs 在生物体内  
的其他功能和具体的调控机制还未十分清楚,尤其  
在神经系统方面,有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Giguere V, Yang N, Segui P, et al. Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*, 1988, 331(9): 1-4.
- [2] Eudy JD, Yao S, Weston MD, et al. Isolation of a gene encoding a novel member of the nuclear receptor superfamily from the critical region of Usher syndrome type IIa at 1q41. *Genomics*, 1998, 50(38): 2-4.
- [3] Douglas AG, Philippa TKS. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues—A role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 348(2): 361-372.
- [4] Lu XY, Peng LJ, Lv M, et al. Recent Advance in the Design of Small Molecular Modulators of Estrogen-Related Receptors. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18(23): 3421-3431.
- [5] Giguère V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen related receptors. *Endocr Rev*, 2008, 29(6): 677-696.
- [6] Um SJ, Youn HS, Kimb EJ. Negative regulation of ERR $\alpha$  by a novel nucleolar protein. *Biochemical Biophysical Res Comm*, 2012, 418(2): 290-295.
- [7] Bookout AL, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell*, 2006, 126(7): 89-99.
- [8] Heard DJ, Norby PL, Holloway J, et al. Human ERR gamma, a third member of the estrogen receptor-related receptor (ERR) subfamily of orphan nuclear receptors: Tissue-specific isoforms are expressed during development and in the adult. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(3): 382-392.
- [9] Chen J, Nathans J. Estrogen-related receptor beta/NR3B2 controls epithelial cell fate and endolymph production by the stria vascularis. *Dev Cell*, 2007, 13(3): 25-37.
- [10] Dietrich EL, Ute S, Uwe B, et al. Differential expression of the estrogen receptor-related receptor  $\gamma$  in the mouse brain. *Mol Brain Res*, 2000, 77(2): 277-280.
- [11] Tremblay AM, Wilson BJ, Yang XJ, et al. Phosphorylation-dependent sumoylation regulates estrogen-related receptor-alpha and -gamma transcriptional activity through a synergy control motif. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5): 70-84.
- [12] Nettles KW, Greene GL. Ligand control of coregulator recruitment to nuclear receptors. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67(30): 9-33.
- [13] Bonnellye E, Aubin JE. Estrogen Receptor-Related Receptor: A Mediator of Estrogen Response in Bone. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2005, 90(5): 3115-3121.
- [14] Delphine MP, Soazig LP, Caroline J, et al. Estrogen-related receptor  $\alpha$  and PGC-1-related coactivator constitute a novel complex mediating the biogenesis of functional mitochondria. *FEBS J*, 2010, 277(3): 713-725.
- [15] Hong H, Yang L, Stallcup MR. Hormone-independent transcriptional activation and coactivator binding by novel orphan nuclear receptor ERR3. *J Biol Chem*, 1999, 274(32): 22618-22626.
- [16] Stéphanie G, Mary AD, Donald PM. Definition of the Molecular Basis for Estrogen Receptor-Related Receptor- $\alpha$ -Cofactor Interactions. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(1): 62-76.
- [17] Geneviève D, Vincent G. Oestrogen-related receptors in breast cancer: control of cellular metabolism and beyond. *Nature Rev Cancer*, 2013, 13(1): 27-36.
- [18] Nichol D, Christian M, Steel JH, et al. RIP140 expression is stimulated by estrogen-related receptor  $\alpha$  during adipogenesis. *J Biol Chem*, 2006, 281(43): 32140-32147.
- [19] Sanyal S, Kim JY, Kim HJ, et al. Differential regulation of the orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP) gene promoter by orphan nuclear receptor ERR isoforms. *J Biol Chem*, 2002, 277(3): 1739-1748.
- [20] Sylvia NS, Roger E, Hock MB, et al. The estrogen-related receptor  $\alpha$  (ERR $\alpha$ ) functions in PPAR $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )-induced mitochondrial biogenesis. *PNAS*, 2004, 101(17): 6472-6477.
- [21] Mukesh KG, Chester RF, Julia SH, et al. Identification and characterization of estrogen receptor-related receptor alpha and gamma in human glioma and astrocytoma cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 315(1-12): 314-318.
- [22] Shamina MR, Li XY, Loren L, et al. Estrogen-related receptor  $\alpha$  is essential for the expression of antioxidant protection genes and mitochondrial function. *Biochem Biophys Res Comm*, 2007, 357(1): 231-236.
- [23] Yong R, Jiang HB, Ma DY, et al. Parkin degrades estrogen-related receptors to limit the expression of monoamine oxidases. *Human Mol Genetics*, 2011, 20(6): 1074-1083.
- [24] Aaron PR, Shogo W, Lodovica V, et al. Disruption of skel-

- etal muscle mitochondrial network genes and miRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 2013, 49 ( 24 ) : 107-117.
- [25] Marc L, Bárbara BA, Gema MG, et al. Mitochondrial Fusion Is Increased by the Nuclear Coactivator PGC-1 $\beta$ . *PLoS ONE*, 2008, 3 ( 10 ) : e3613.
- [26] Francesc XS, Marc L, Daniel B, et al. Evidence for a Mitochondrial Regulatory Pathway Defined by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ -Coactivator-1 $\alpha$ , Estrogen-Related-Receptor- $\alpha$ , and Mitofusin 2. *Diabetes*, 2006, 55 ( 6 ) : 1783-1791.
- [27] Arezu JA, Eric CC, Margaret N, et al. Mitofusin 2 Protects Cerebellar Granule Neurons against Injury-induced Cell Death. *J Bio Chem*, 2007, 282 ( 33 ) : 23788-23798.
- [28] Ju DP, He JJ, Zhao LL, et al. Estrogen related receptor  $\alpha$ -induced adipogenesis is PGC-1 $\beta$ -dependent. *Mol Biol Rep*, 2012, 39 ( 3 ) : 3343-3354.
- [29] Binda C, Newton-Vinson P, Hubalek F, et al. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat Struct Biol*, 2002, 9 ( 1 ) : 22-26.
- [30] Willy PJ, Murray IR, Qian J, et al. Regulation of PPAR gamma coactivator 1 alpha ( PGC-1 alpha ) signaling by an estrogen-related receptor alpha ( ERR alpha ) ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 ( 24 ) : 8912-8917.
- [31] Angela CP, Ruth ET, Selina Y, et al. The Mitochondrial Fusion-Promoting Factor Mitofusin Is a Substrate of the PINK1/Parkin Pathway. *PLoS ONE*, 2010, 5 ( 4 ) : e10054.
- [32] Hui AM, Zhang W, Chen W, et al. Agents with selective estrogen receptor ( ER ) modulator activity induce apoptosis in vitro and in vivo in ER-negative glioma cells. *Cancer Res*, 2004, 64 ( 24 ) : 9115-9123.
- [33] Knut Bk, Steffi DK, Peter D, et al. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol*, 2008, 255 ( 7 ) : 1049-1058.
- [34] Gadeau AP, Arnal JF. Estrogen-Related Receptor- $\alpha$ : Conductor of Muscle Angiogenesis Through Conversion of Fast-to Slow-Twitch Fibers? *Circ Res*, 2012, 110 ( 8 ) : 1042-1044.
- [35] Antonios M, Vikas Y, Sabina L, et al. Revascularization of Ischemic Skeletal Muscle by Estrogen-Related Receptor- $\gamma$ . *Circ Res*, 2012, 110 ( 8 ) : 1087-1096.

## 垂体卒中研究进展

俞海 综述 詹仁雅 审校

浙江大学医学院附属第一医院神经外科 浙江 杭州 310003

**摘要:** 垂体卒中属神经-内分泌急症的一种,发病隐匿,诊断困难,病情复杂,治疗棘手。其发病与全身状况,外界刺激及瘤体本身有关,具体机制仍待阐明。CT与MRI是重要的确诊辅助手段,治疗方案主要取决于临床表现,急性期是否手术仍存在争议。垂体卒中未来研究方向应转向发病机制和临床分型的统一上,强调临床分型与治疗策略密切相关的重要性。随着显微镜、神经内镜、导航技术等在垂体卒中手术治疗的应用成熟,手术治疗仍将会是垂体卒中的主要治疗方法。

**关键词:** 垂体卒中; 发病机制; 神经影像学; 经蝶窦手术

垂体卒中 ( Pituitary Apoplexy, PA ) 是指垂体腺瘤突发出血或梗死所引起的,以突发头痛、视觉障碍、眼外肌麻痹和意识下降为特征的一组临床综合征,绝大多数垂体卒中发生于垂体腺瘤,发生于正常垂体腺组织者罕见<sup>[1]</sup>。临床表现各异,诊断困难。一旦确诊,应立即给予类固醇激素治疗或紧急手术减压,对视力恢复和神经功能改善均有帮助<sup>[1,2,3]</sup>。如诊断或治疗延误,可致患者很快死亡,

尤其以急性爆发临床表现者。通过合理及时的治疗,大多数患者预后良好<sup>[3]</sup>。

### 1 流行病学及临床分型

垂体卒中发病率约占垂体腺瘤的 0.5% ~ 25.0%<sup>[2,4]</sup>之间,统计差别主要与诊断标准相关。多数学者确诊趋向于有明显临床卒中表现者,而建议将无明显临床表现但组织病理检查证实垂体腺瘤有出血或梗死者归类于寂静型或亚临床型,该类型在

收稿日期: 2013-04-04; 修改日期: 2013-09-04

作者简介: 俞海 ( 1986- ) ,男,浙江大学医学院附属第一医院神经外科在读硕士研究生,主要从事颅内肿瘤相关基础研究。

通讯作者: 詹仁雅 ( 1960- ) ,男,博士生导师,主任医师,浙江大学医学院附属第一医院神经外科主任。