

年龄和性别因素对缺血性脑卒中的影响研究进展

王雷,熊晓星 综述 简志宏 审校

武汉大学人民医院神经外科,湖北省武汉市 430060

摘要:缺血性脑卒中患者中年龄和性别因素对缺血性脑卒中的预后有着深远影响。衰老加重缺血性脑卒中患者的预后。缺血性卒中患者在幼年及大于30岁人群中男性占多数。脑卒中事件中“雄性易患”现象可能与卵巢激素的保护作用有关。性别和与之有关的性激素对脑卒中的预后具有重要影响。我们将讨论缺血性脑卒中的年龄和性别差异,为临床制定更有效的诊断方法和治疗措施提供帮助。

关键词:缺血性脑卒中;年龄;性别;性激素;炎症反应;预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.025

脑卒中是致死和致残率较高的疾病,其中缺血性脑卒中大约占85%^[1],临床上缺血性脑卒中主要发生在老龄人群中。随着年龄增长,脑卒中的风险增加^[2]。老年人神经元对兴奋性毒性损伤反应减弱,例如辛伐他汀是治疗血脂异常的降脂药,有助于恢复成年小鼠的记忆,但对老年阿尔兹海默病小鼠模型却无效^[3]。

性别也是缺血性脑卒中的流行病学特征之一,在新生儿中,男性脑卒中发生率高且预后不良;而老年人中,女性脑卒中发病率更高,且预后差,死亡率高^[4]。因此,在缺血性脑卒中研究中应将年龄、性别作为重要影响因素考虑。

1 年龄与缺血性脑卒中预后的关系

年龄是脑血管意外最重要的独立危险因素。老年患者比年轻患者死亡率和残疾率要高,且治疗效果欠佳。老年患者的高死亡率可能是由于高龄以及同时患有其他疾病,如动脉梗阻、感染和多器官功能衰竭等。对不同年龄的临床研究显示老年患者更易发生感染性并发症,如肺炎和尿路感染^[5]。有研究^[6]显示年龄与认知功能下降相关,随年龄增长,缺血性卒中患者认知功能呈下降趋势。

磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase, pAMPK)是一种进化中保留下来的对细胞内AMP/ATP比率敏感的能量感应分子^[7],老化的大脑对脑卒中的反应不太灵敏,可能与大脑中pAMPK水平高有

关。研究^[8]显示与年轻小鼠相比,老年C57BL/6小鼠(15~16月龄)脑卒中后大脑中Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(Na-K-Cl cotransporter, NKCC)表达减少,提示卒中后NKCC的表达和水肿的形成与年龄有关。Arumugam等^[9]研究显示相比于幼年及中年小鼠,老年小鼠缺血性脑卒中后皮质和纹状体中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)浓度更低。Papa-Wagner等^[10]对3月龄和20月龄的Sprague-Dawley大鼠进行了研究,结果显示老年组出现更严重的神经功能障碍,功能恢复情况也更差。以上结果都显示衰老加重缺血性脑卒中患者的预后,然而其具体的机制仍需更深入的研究。

2 性别和激素与缺血性脑卒中的关系

2.1 缺血性脑卒中患者的性别差异

临床数据表明,不同年龄脑卒中患者的发生及预后存在性别差异。多项研究发现幼年缺血性卒中患者中男性占多数^[4,11]。Lenicek等^[12]报告短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)中动脉性缺血患儿中,男孩占63.8%,女孩占36.2%。这种“男性缺血敏感”现象在缺血性卒中的亚型或其它病因学分型中都存在,在排除创伤性因素造成的脑缺血后,男性发病率甚至更高^[4]。这种在幼年时期缺血性卒中的男性高发病率从新生儿期持续至青春期,然后转变为女性高发病率直到30岁,这种

基金项目:国家自然科学基金(81571147)

收稿日期:2016-09-20;修回日期:2016-12-02

作者简介:王雷(1985-),男,主治医师,医学博士,主要从事颅内肿瘤、高血压脑出血方向研究。

通信作者:简志宏(1970-),男,副主任医师,医学博士,主要从事脑肿瘤及脑血管病研究。

现象与口服避孕药的广泛使用、偏头痛的频率、生育活动相关联^[13]。30 岁过后,男性的发病率再次超过女性^[14]。以上临床现象已在实验研究中重现,Mayoral 等^[15]研究显示产后 3 ~ 11 d 的雄小鼠在实验性诱导缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)后脑容量的损失比同龄雌小鼠更多。在诱导 7 日龄大鼠缺血缺氧性脑病模型时,低体温可保护雌鼠免于组织学上的损害和感觉运动功能的缺损,而雄鼠保护效果差^[16]。

女性随着年龄增长,缺血性脑卒中发生率增高且超过男性,这与血循环中雌二醇(E2)和孕酮水平降低有关。尽管男性在整个生命过程中脑卒中发病率更高,但同龄老年女性脑卒中发病情况更严重,恢复更差,躯体运动感觉功能障碍的持续时间也更长^[17]。周官恩等^[18]的研究表明脑卒中患者的预后存在明显的性别差异,男性组预后不良率为 25.36%,而女性组预后不良率为 35.22%,差异显著。根据“全国健康和营养调查(NHANES)”显示 2005 年~2006 年,35 ~ 64 岁女性既往卒中发生率是男性的 3 倍^[19]。这种差异背后的确切原因难以解释,然而肥胖、激素和炎症环境在中年女性中扮演重要角色^[19]。研究显示雌鼠诱导脑缺血后梗死灶比同龄雄鼠更大,这与女性体内炎症反应更活跃有关^[20]。

2.2 雌激素、雄激素与缺血性脑卒中

2.2.1 雌激素与缺血性脑卒中

临床上女性比同龄男性脑卒中发生概率低^[21],且研究显示年轻的成年雌性动物相对于雄性不易发生卒中,这种“雄性易患”现象可能与卵巢激素的保护作用有关^[22]。研究发现卒中后,年幼雄性动物的梗死面积比雌性动物更大,在对卵巢切除的雌性动物及雄性动物使用相同生理浓度的 E2 后发现,梗死面积减小,即使在卒中发生后给予 E2 也是同样结果^[23]。李洁茹等^[24]研究发现对于老年缺血性脑卒中患者,雌激素水平越高,患者预后越好。此结果表明雌激素对于脑卒中患者有保护作用。

雌激素在缺血性卒中时的保护作用通过多种信号通路调节,包括由雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)介导的基因效应引起转录增加,以及由第二信使级联快速激活执行的非基因效应^[22],一些雌激素受体如 ER α 、ER β 和 ERx,在介导这些效应时扮演重要角色。雌二醇(E2)在缺血大脑中调节一系列基因的表达,包括影响细胞死亡

与存活平衡的基因,如 Bcl-2 家族和半胱氨酸蛋白酶^[25]。E2 还是一种血管扩张因子,能增加大脑血流量,改善血循环。由 ER α 介导激活的酪氨酸激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 Akt/蛋白激酶 B 信号通路引导非基因效应,使内皮细胞一氧化氮合酶活性增高^[22]。

2.2.2 雄激素与缺血性脑卒中

男性被认为是缺血性脑卒中的危险因素,在成年动物中,阉割可显著降低缺血性脑损伤,补充睾酮或其非芳香化代谢物双氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)后梗死灶面积则扩大。但在氧化应激、 β -淀粉样蛋白毒性、血清剥夺的体外研究中发现睾酮有保护作用^[26]。临床研究表明高睾酮水平增加了儿童血栓栓塞事件的风险^[27]。低浓度的睾酮可导致老年男性缺血性脑卒中事件发生率增高、预后变差^[28]。

2.2.3 老年群体中的激素替代治疗

研究显示衰老不仅影响大脑对缺血性损伤的反应,也改变雌激素对缺血大脑的神经保护作用^[20]。在一项实验中将卵巢切除的年轻小鼠分为两组,第一组于卵巢切除后立即给予雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT),另一组则于卵巢切除 10 周后给予 ERT,结果仅第一组在诱导脑卒中后梗死灶变小^[29]。有研究^[20]模拟 ERT 目标临床群体,实验对象为老年雌鼠(17 月龄,小鼠性腺自然退化后),在 17 个月时启用 ERT 的小鼠在 3 个月后诱导脑卒中时缺血性损伤有所改善,但在 20 个月时(缺血发生 2 周前)启用 ERT 的小鼠并没有受到其保护,反而加剧了组织损伤和炎症反应。该研究提示 E2 治疗的时间效应可能由缺血后不同的炎症反应介导。有研究显示持续高水平的 ER β 可能是 ERT 在绝经相当一段时期后效果下降的分子基础^[30],但仍有待于在进一步研究证实。

3 年龄、性别和激素对缺血性脑卒中后炎症反应的影响

3.1 年龄、性别对缺血性脑卒中后炎症反应的影响

炎症在缺血性损伤的病理生理过程中扮演重要角色,脑缺血作为强力的刺激,导致血管扩张,通透性增高及白细胞浸润,这个过程由炎性细胞粘附分子及细胞因子调控。缺血后的炎症反应随年龄、性别呈现出不同特点,也受激素水平调控。有研究显示缺血诱导的炎症反应在老化的大脑中缺乏抵抗力,可能与随年龄增长发生的免疫衰退有

关^[31]。在老年患者缺血后的脑组织中,促炎症因子(TNF和IL-1 β)的应答明显减弱,趋化因子(MIP-1 α 和MCP-1)水平降低,IL-6的表达水平随年龄增长明显减低^[32]。老年女性的炎症反应比年轻女性更强,有报道^[33]显示从中年女性星形胶质细胞得到的条件培养液诱导外周血单核细胞和神经祖细胞更多的迁移,表达更高水平的趋化因子巨噬细胞炎症蛋白1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1),然而在男性中未发现年龄相关的星形胶质细胞功能的损害。老年女性免疫应答的增强同样见于其他器官或系统,老年雌鼠(18~20月龄)肺组织炎症反应比年轻雌鼠更强烈,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)暴露的情况下老年雌鼠中性粒细胞浸润比年轻雌鼠高6倍,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)高3倍^[34]。

性别对许多炎症通路有明显影响,如由NF- κ B介导的促炎症信号通路,NF- κ B是调控多种炎性分子表达的转录因子,这些炎性分子有IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、MAPK-1等,均在缺血性损伤后激活。2日龄雌大鼠前腹侧室旁核(anteroventral periventricular nucleus, AVPV)有高水平NF- κ B,而雄性新生小鼠的NF- κ B信号传递被抑制,构成AVPV性别差异这一新模型的基础^[35]。接受90 min大脑中动脉闭塞处理的老年雌鼠(20月龄)相较于同龄雄鼠表达更高水平的NF- κ B,且由NF- κ B调控的血清炎性标志物也相应地升高^[36]。值得注意的是,老年女性中NF- κ B信号传导活跃度随脑卒中损伤的加剧而上调,提示NF- κ B是影响缺血性损伤性别差异的一种关键蛋白。

3.2 激素对缺血性脑卒中后炎症反应的影响

研究表明在大脑中雌激素有抗炎作用^[37]。在年轻动物中观测到的E2对脑血管的保护和抗炎作用,而在老年动物中该作用减小^[38]。对于大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型小鼠,如果在卵巢切除10周后给予ERT,则ERT会抑制血浆IL-6、TNF- α 、GM-CSF、IL-4、及IL-5的水平^[29]。关于孕酮与睾酮对炎症反应的影响文献报道较少,有研究报道不论是孕酮还是睾酮,在年轻小鼠腹腔内注射LPS后,会加强脑血管炎症反应,这与17 β -E2的作用相反^[38]。不过,另一项研究指出睾酮在健康老年男性和绝经后女性可能通过减少巨噬细胞TNF- α 表达来发挥抗炎作用^[39]。孕酮与睾酮的作用很可能也会因年龄、性

别和应用时间点而有变化。

总之,整个生命过程中有多种因素影响缺血性卒中的病理生理变化,年龄、性别和激素是调节对缺血性卒中反应的三种独立的因素。在实验及临床研究中应综合考虑年龄、性别和激素对缺血性卒中病理生理过程及预后的影响,全面管理这些因素对避免大多数卒中的发生,控制已患病者的病情,降低卒中的发病率、致残率和病死率有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Kumar A, Kumar P, Kathuria P, et al. Genetics of ischemic stroke: An Indian scenario. *Neurol India*, 2016, 64(1): 29-37.
- [2] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [3] Tong XK, Lecrux C, Rosa-Neto P, et al. Age-dependent rescue by simvastatin of Alzheimer's disease cerebrovascular and memory deficits. *J Neurosci*, 2012, 32(14): 4705-4715.
- [4] Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, et al. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke*, 2009, 40(1): 52-57.
- [5] Fromm A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, et al. Comparison between Ischemic Stroke Patients < 50 Years and \geq 50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Res Treat*, 2011, 2011: 183256.
- [6] 姚春娟. 年龄与急性缺血性脑卒中患者认知功能、抑郁的相关性. *山东医药*, 2016, 56(27): 52-54.
- [7] Li J, McCullough LD. Effects of AMP-activated protein kinase in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(3): 480-492.
- [8] Liu F, Akella P, Benashski SE, et al. Expression of Na-K-Cl cotransporter and edema formation are age dependent after ischemic stroke. *Exp Neurol*, 2010, 224(2): 356-361.
- [9] Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, et al. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 41-52.
- [10] Popa-Wagner A, Badan I, Walker L, et al. Accelerated infarct development, cytogenesis and apoptosis following transient cerebral ischemia in aged rats. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(3): 277-293.

- [11] 丁瑛雪,邹丽萍. 儿童缺血性脑卒中的高危因素及诊断进展. 临床儿科杂志, 2012, 30 (11): 1084-1087.
- [12] Lenicek Krleza J, Duranovic V, Lujic L, et al. The burden of paediatric stroke and cerebrovascular disorders in Croatia. *Int J Stroke*, 2009, 4 (5): 390-394.
- [13] Spengos K, Vemmos KN. Female predominance at very young ages and other similarities between Finnish and Greek young ischemic stroke patients. *Stroke*, 2009, 40 (7): e491; author reply e492.
- [14] Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*, 2009, 40 (4): 1195-1203.
- [15] Mayoral SR, Omar G, Penn AA. Sex differences in a hypoxia model of preterm brain damage. *Pediatr Res*, 2009, 66 (3): 248-253.
- [16] Burns JC, Chavez-Valdez R, Hossain MS, et al. Hypoxia-ischemia and therapeutic hypothermia in the neonatal mouse brain - a longitudinal study. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0118889.
- [17] Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*, 2009, 40 (4): 1082-1090.
- [18] 周官恩,安中平,王景华,等. 缺血性脑卒中分型、危险因素和预后的性别差异研究. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31 (7): 625-627.
- [19] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Persistent sex disparity in midlife stroke prevalence in the United States. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31 (4): 322-328.
- [20] Liu F, Benashski SE, Xu Y, et al. Effects of chronic and acute oestrogen replacement therapy in aged animals after experimental stroke. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24 (2): 319-330.
- [21] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 125 (1): 188-197.
- [22] McCullough LD, Hurn PD. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14 (5): 228-235.
- [23] Liu M, Dziennis S, Hurn PD, et al. Mechanisms of gender-linked ischemic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*, 2009, 27 (3): 163-179.
- [24] 李洁茹,白斌,曹娟,等. 老年急性缺血性脑卒中患者下丘脑腺垂体激素水平与预后相关性分析. 山西医药杂志, 2014, 43 (14): 1611-1614.
- [25] Rau SW, Dubal DB, Böttner M, et al. Estradiol attenuates programmed cell death after stroke-like injury. *J Neurosci*, 2003, 23 (36): 11420-11426.
- [26] Pike CJ. Testosterone attenuates beta-amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons. *Brain Res*, 2001, 919 (1): 160-165.
- [27] Normann S, de Veber G, Fobker M, et al. Role of endogenous testosterone concentration in pediatric stroke. *Ann Neurol*, 2009, 66 (6): 754-758.
- [28] Jia H, Sullivan CT, McCoy SC1, et al. Review of health risks of low testosterone and testosterone administration. *World J Clin Cases*, 2015, 3 (4): 338-344.
- [29] Suzuki S, Brown CM, Dela Cruz CD, et al. Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and antiinflammatory actions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (14): 6013-6018.
- [30] Wang JM, Hou X, Adeosun S, et al. A dominant negative ER β splice variant determines the effectiveness of early or late estrogen therapy after ovariectomy in rats. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e33493.
- [31] Panda A, Arjona A, Sapey E, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol*, 2009, 30 (7): 325-333.
- [32] Sieber MW, Claus RA, Witte OW, et al. Attenuated inflammatory response in aged mice brains following stroke. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e26288.
- [33] Lewis DK, Thomas KT, Selvamani A, et al. Age-related severity of focal ischemia in female rats is associated with impaired astrocyte function. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 (6): 1123. e1-e16.
- [34] Gomez CR, Hirano S, Cutro BT, et al. Advanced age exacerbates the pulmonary inflammatory response after lipopolysaccharide exposure. *Crit Care Med*, 2007, 35 (1): 246-251.
- [35] Krishnan S, Intlekofer KA, Aggison LK, et al. Central role of TRAF-interacting protein in a new model of brain sexual differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (39): 16692-16697.
- [36] Liu F, Yuan R, Benashski SE, et al. Changes in experimental stroke outcome across the life span. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29 (4): 792-802.
- [37] Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 615917.
- [38] Sunday L, Osuna C, Krause DN, et al. Age alters cerebrovascular inflammation and effects of estrogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292 (5): H2333-H2340.
- [39] Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol*, 2010, 206 (2): 217-224.