

雌激素或雌激素样物质对心血管系统的影响及其作用途径与机制

臧金凤 赵丕文 陈 梦 武虹波 赵 笛 牛建昭

(北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 更年期女性因体内雌激素水平降低致雌激素效应减弱, 使更年期心血管疾病发病率增高。作为 1 种重要的固醇类激素, 雌激素的作用靶点分布广泛, 生物学效应复杂多样, 能参与机体多个器官系统功能的调节; 但雌激素或雌激素样物质均是通过经典的雌激素受体(ER) α 和 ER β 或 G 蛋白偶联的雌激素受体(GPER)等介导的基因或非基因传导通路发挥生物学效应的。雌激素对心血管系统经受体介导的作用途径及其机制的研究对女性更年期心血管疾病的临床治疗具有重要指导意义。本文将就雌激素或雌激素样物质影响心血管系统的作用途径与机制进行综述。

关键词 雌激素; 雌激素受体; G 蛋白偶联雌激素受体; 心血管疾病; 雌激素替代治疗

Effects of Estrogen and Estrogenic Compounds on Cardiovascular System and its Pathway and Mechanism

Zang Jinfeng, Zhao Piwen, Chen Meng, Wu Hongbo, Zhao Di, Niu Jianzhao

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract The increasing incidence of female menopausal cardiovascular disease is closely related to the decline of the levels and hypofunction of estrogen. As an important steroid hormone, estrogen has widely distributed targets and complex biological effects. It enrolls in the regulation of the functions of multiple organs and systems. Estrogen or estrogenic compounds exert their biological effects through the non-genomic and genomic pathways via the typical estrogen receptor (ER) α and ER β or G protein coupled estrogen receptor (GPER). The research of estrogen on cardiovascular system via ER pathway and its mechanisms will present as an important reference for the clinical treatment of female menopausal cardiovascular disease. This paper will discuss mainly on the role and its mechanisms of estrogen or estrogenic compounds on cardiovascular system.

Key Words Estrogen; Estrogen receptor; G protein coupled estrogen receptor; Cardiovascular disease; Estrogen replacement therapy

中图分类号: R256.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.052

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)是危害人类健康的重要疾病。流行病学统计结果显示, 心血管系统疾病的发生率、病死率均存在显著的性别差异^[1]。女性绝经前心血管疾病发病率比同龄男性低, 但卵巢切除后或绝经后心血管疾病发病率随之升高; 70 岁以后, 随着体内雌激素含量减少以及效应下降, 女性 CVD 发病率也将超过同年龄男性发病率水平。进一步研究表明雌激素及其相关信号传导通路在心血管疾病的发生中具有重要作用。阎秀静等通过分析 258 例围绝经期患者的临床资料对其心血管疾病发生情况进行了研究: 选取无心血管疾病的患者为对照组, 以合并心血管疾病患者为观察组, 测定并比较 2 组患者的血清雌二醇(Estrodial, E2)水平; 结果发现: 观察组中 50 例伴有心血管疾病的

的患者和对照组患者年龄差异无统计学意义, 而血清 E2 含量较对照组患者显著降低。说明心血管疾病的发生与雌激素水平下降直接相关^[2]。因此近年来在卵巢切除术后和绝经后妇女的治疗中, 雌激素替代疗法(Estrogen Replacement Therapy, ERT)得到大规模应用。但 2004 年, 美国 WHI(Women's Health Initiative, WHI)组织发现, 雌激素替代疗法也存在很多不良反应, 它不仅可诱发早期心血管事件增加, 还可导致其他心血管相关危险事件如深静脉血栓等的发病率升高^[3]。此外, 另有研究进一步表明, 复合雌激素替代疗法比单一使用雌激素治疗更能增加心血管事件的风险^[4]。这表明激素替代疗法(Hormone Replacement Therapy, HRT)对心血管系统的治疗作用仍存在不确定性^[5]。女性雌激素水平下降导致心

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81273887); 高等学校创新引智计划(编号: B07007); 北京中医药大学自主科研课题(编号: JYBZZ-JS014)

作者简介: 臧金凤(1988. 11—), 女, 北京中医药大学硕士研究生, 研究方向: 植物雌激素的作用机制, E-mail: zj085011034@sina.com

通信作者: 赵丕文(1967. 10—), 女, 博士, 教授, 研究方向: 妇科常用中药的作用机制, E-mail: pwzhao@263.net

血管疾病发病率升高虽与脂代谢水平、血压调节、氧化状态、炎性环境等多个方面均有关,但雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)是雌激素发挥心血管系统调控功能、影响心血管系统疾病发生过程中的核心靶点和途径,以下就雌激素和雌激素样成分通过雌激素受体发挥心血管系统调节功能及其作用途径与机制进行综述。

1 雌激素及雌激素受体概述

雌激素是女性体内非常关键的调节激素,在人体分布广泛,可调控女性的生殖系统、神经系统、心血管系统、骨骼系统,在乳腺癌、卵巢癌、骨质疏松、绝经后妇女综合征等多种疾病的发生发展和转归中起着重要作用^[6-7];雌激素发挥作用离不开其在靶细胞上的关键作用靶点——雌激素受体。

人类雌激素受体属于配体依赖型转录因子,是类固醇家族的成员。ER具有 α 和 β_2 种经典亚型:Elwood Jenson在1958年发现了ER α , Green等于1986年在子宫内克隆成功。Mosselman等在1996年首次分离出cDNA克隆的第二类雌激素受体ER β ^[8-9]。ER α 和ER β 由不同基因编码,其基因分别位于6号和14号染色体上,分子量分别是66 kDa和40 kDa,主要位于细胞核内。ER结构主要分为五个部分:DNA结合区、配体结合区(Ligand Binding Domain, LBD)、铰链区、转录激活区AF-1(位于氨基末端)和AF-2区(位于羧基末端),各区都有特定的功能,其中配体结合区是配体与受体识别、结合继而引发效应的关键区域。具体而言,雌激素和ER结合后,复合物构象发生变化,使Hsp90蛋白解离,发生受体二聚化,进一步结合雌激素应答元件(Estrogen Response Elements, EREs)序列,调节靶基因的表达,从而介导雌激素发挥效应。目前,HRT是以全部ERs为靶点的,而ER亚型的实际组织分布以及各亚型的生理学功能是具有特异性的;所以如果能够应用ER亚型特异性协同或拮抗剂进行干预,则HRT的针对性将会更强并取得更好的疗效^[10]。

2 雌激素作用方式

雌激素经典的作用方式又称为“基因组效应”机制,即雌激素进入胞核与核ER结合形成二聚体,雌激素-受体复合物进而与雌激素应答元件EREs结合并进一步调节特定基因的表达以及相应蛋白质的合成,并引发一系列级联反应事件。一般来说,“基因组效应”需要数小时才能形成,所以起作用比较缓慢。体内还同时存在着“非基因组效应”,它不依赖于基因的表达调控机制。其作用方式为雌激素与细

胞膜上雌激素受体结合并激活相应的信号传输通路,引起相关应答反应,以此发挥雌激素作用。配体经过此途径发挥作用一般只需数秒至几分钟时间,相对比较迅速^[11]。该效应主要依靠一种近年来发现的膜雌激素受体——G蛋白偶联雌激素受体(G Protein-coupled Estrogen Receptor, GPER),它是雌激素非基因通路信号转导过程的重要介导因子,雌激素样物质与GPER结合后,细胞内的PI3K、ERK、钙离子和cAMP等第2信号系统被激活,并间接调节相关基因的转录活性,诱导某些细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK)的活化,在细胞中发挥多种类型生物学效应。目前,雌激素可以经过膜受体发挥功能^[12]这一机制的发现引起了人们极大的关注。

3 雌激素对心血管系统的作用靶点与途径

3.1 对血管组织的舒张作用及调节血压 研究表明,患有高血压、高血脂、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的患者,其血管壁内可表现出NO储备和NO基础量减少^[13]。维持血管壁NO产生和氧自由基(Reactive Oxygen Species, ROS)消除之间的平衡对血管紧张性的生理调节十分重要,ROS产生的增加会降低NO的生物利用度或生理作用,导致血管内皮功能的紊乱,而增加NO的生物活性能改善氧化应激对血管内皮功能的影响^[14-15]。雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,它通过激活血管内皮一氧化氮合酶,促进内皮细胞释放NO并提高其生物利用度,从而使内皮血管舒张^[16]。雌激素受体经过蛋白翻译修饰后,转移到内皮细胞的血浆面,加快NO合酶的形成,使NO的释放增加。NO不但具有抗白细胞黏附、抗血栓、抗平滑肌细胞增生等生理作用,更具有维持血管内皮细胞健康的功能。雌二醇能促进机体产生环氧合酶-2,使具有抗血小板凝集作用和血管扩张作用的前列环素(PGI₂)的合成和分泌增加。雌二醇还能通过减少NADPH表达,使过氧化物和过亚硝酸盐的产生降低,从而起到保护血管壁的作用。另有研究发现:雌激素还可以通过降低心房利钠多肽(ANP)、血管紧张素II(Ang II)调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统发挥稳定血压的作用^[17]。雌激素不仅可以使月经周期发生改变,还可以升高血浆中NO水平使血管舒张。总之,雌激素凭借这种舒张血管的作用,对超过生理范围的血压可进行一定程度的调节。

3.2 影响心血管系统相关代谢途径

3.2.1 改变血浆脂蛋白浓度 Emre等^[18]利用3年

的时间对患者进行观察发现,雷洛昔芬可升高血浆中 1 型纤溶酶原激活物抑制剂活性,增加高密度脂蛋白(HLD)含量,显著降低纤维蛋白原和脂蛋白 a 的含量。雷洛昔芬通过上述作用减少体内脂质堆积,从而使阻止或延缓动脉斑块的进程。雌激素调节血浆脂蛋白的浓度主要是通过降低低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白水平、氧化 LDL 及升高 HLD 实现的。虽然有研究显示,ERs 表达的上调同时可使 LDL 受体表达量增加;但另一方面雌激素又可使 HLD 分解降低,这使雌激素保持 HDL 高水平的作用在其发挥调节血浆脂蛋白浓度效应中仍占主要地位。因此,雌激素可通过影响脂肪代谢,使胆固醇与磷脂的比例降低,减少胆固醇在动脉管壁的堆积,从而实现降低冠状动脉粥样硬化的危险因素,增强其保护因素,防止冠状动脉粥样硬化发生发展的效应^[19]。

3.2.2 干预糖代谢与调节胰岛素分泌研究发现,雌激素能增强胰岛素的敏感性,改善糖、脂代谢紊乱,缓解胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR),防止 IR 综合征的发生^[20]。Korljan 等人发现在围绝经早期,低剂量 HRT 可以改善糖、脂代谢紊乱,降低心血管事件的风险^[21]。一项分析报道提出 HRT 不但可以使中心性肥胖、胰岛素抵抗、新发糖尿病的风险降低,还可以降低糖尿病妇女的空腹血糖和 HOMA 指数。此外,HRT 还具有降低动脉平均血压、下调内皮细胞选择素和纤维蛋白原水平的作用。有研究指出脂联素和瘦素等脂肪因子水平的下降与肥胖、II 型糖尿病和冠心病的发生也密切相关。切除卵巢的小鼠较正常对照组小鼠体重明显增加,但切除卵巢并加用了大剂量雌二醇的小鼠体重与正常对照组相当,深入研究发现其原因主要是加用适量雌激素可升高去势小鼠体内瘦素和脂联素水平,从而影响了脂肪的代谢所致^[15]。

3.3 影响氧化与抗氧化作用 氧化应激(Oxidative Stress, OS)是指机体在遭受有害刺激时,体内 ROS 和活性氮自由基(Reactive Nitrogen Species, RNS)产生过多,打破了氧化系统和抗氧化系统的平衡状态^[22-23]。OS 被普遍认为是许多疾病的一个重要病理生理机制,研究发现雌激素或植物雌激素也具有抗氧化应激的效应。例如:植物雌激素黄豆苷元、染料木黄酮、白藜芦醇可升高 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(GGCS)的表达水平,使谷胱甘肽在血管平滑肌细胞中的表达增加。谷胱甘肽具有抗氧化作用,可降低由糖基化终产物引起的 DNA 氧化损伤^[24]。Diez

等^[25]在对离体的大鼠心脏再灌注心律失常模型中发现选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬(Tamoxifen, TAM)不仅能抑制心肌再灌注心率失常,还能提高心肌细胞的总抗氧化能力,抵抗氧化应激,从而减少心血管疾病的发生。

3.4 影响各种离子通道 Johnson 等^[26]用雌激素受体基因敲除小鼠进行实验,发现 ER 可调控心肌细胞膜 L-型钙离子通道的电流,当 ER 减少或缺失时,心室肌细胞 L-型钙离子通道电流将增加,从而延长动作电位持续时间,导致心肌细胞异常兴奋,引起心率失常,严重者甚至会发生猝死。以上结果显示 ER 可以保护心肌细胞慢钙分布及心电稳定;而雌激素引起冠状动脉舒张是通过开放钙激活型钾通道实现的^[27]。另有研究显示,羟基红花黄色素 A(HSYA)可通过内皮-NO-cGMP 途径和 β -肾上腺素受体-cAMP 途径以及阻断血管平滑肌上的电压依赖性钙通道来舒张冠脉血管^[28]。雌激素可抑制平滑肌细胞内 L-型钙通道电流^[29],通过干扰 PI3K/AKT 信号转导刺激一氧化氮合酶(nNOS),产生 NO^[30],从而刺激冠状动脉平滑肌细胞中的钙激活型钾通道、电压激活型钾通道^[31-32]。此外,在生理状态下低浓度雌激素和孕激素能维持脑血管平滑肌细胞 Mg²⁺浓度,对血管起保护作用;而高浓度雌激素和孕激素则可使镁离子浓度降低,此作用可能与经期前偏头痛及中风的危险性相关^[33]。

3.5 雌激素对心血管系统的其他作用

3.5.1 调节血液中的凝血与纤溶因子 吕宝经等选取正常绝经 1 年以上的 62 例因胸痛收住院且未经雌激素替代治疗的妇女,通过测定空腹血中雌激素、凝血及纤溶系统指标得出绝经后女性冠心病患者较非冠心病患者血中雌二醇水平降低,凝血功能亢进及纤溶功能低下的结论^[34]。血中纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)水平是冠心病的有效预测指标, FIB 及纤溶酶原抑制物(Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1)具有促进凝血的作用,但绝经后由于体内雌激素水平的降低将造成 FIB 和 PAI-1 水平升高。性激素补充疗法能使血清 PAI-1 抗体含量降低,使组织型纤溶酶原激活物活性增强^[35]。叶元华等研究显示,绝经后妇女,在给予性激素补充治疗后,体内的 FIB 水平会不断降低。雌激素可通过以上作用维持纤溶因子和凝血因子二者间的动态平衡,调节血液黏度,从而降低心血管疾病发生率^[36]。雌激素还可通过促进 Fas 配体表达,抑制血管壁炎症反应^[37]和血小板衍生生长因子生成,减少血管平

滑肌细胞增殖,以此减慢冠状动脉粥样硬化的进程。

3.5.2 调节循环系统中的多种生长因子 张廷星等通过动物实验得到雌二醇可抑制血管紧张素Ⅱ1型受体表达及降低血管紧张素Ⅱ水平的结论,并提出雌二醇对心血管系统作用可能是通过降低血管紧张素Ⅱ及其1型受体表达而实现的观点^[38]。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK)信号通路是一条关键的调节细胞增生和凋亡的相关信号转导通路^[39]。研究发现胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factor, IGF)和肿瘤生长因子(Tumor Growth Factor, TGF) α 可通过MAPK途径活化ER。另外,某些细胞中的表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)与表皮生长因子受体(EGFR)结合后,通过MAPK通路也可使ER磷酸化,从而使ER在没有雌激素的情况下也可被激活^[40]。1994年Tsai等人发现雌激素可通过降低血液中的高半胱氨酸含量,对心血管系统起到一定的保护作用^[41]。近年洪涛等选取45例平均年龄(58.06 ± 5.28)岁的绝经后女性冠心病患者,每日口服混合雌激素,6周后检测服药前后空腹静脉血查血浆同型半胱氨酸、氧化型低密度脂蛋白、17 β -雌二醇浓度及血脂水的高低;结果显示口服小剂量混合雌激素可降低冠心病患者的血浆同型半胱氨酸浓度、改善血脂代谢状况、抑制低密度脂蛋白的氧化修饰^[42]。Owen等发现雌激素是通过激动肝低密度脂蛋白(LDL)受体,降低低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平^[43]起到心血管保护作用的。另有研究也发现,雌激素具有抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的内皮细胞凋亡的作用,可使细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1和E-选择蛋白等细胞因子水平降低,从而对心血管系统起到保护作用^[44]。

3.5.3 影响内皮细胞的增殖与迁移 雌激素可通过与膜雌激素受体结合,影响细胞外信号调节激酶(ERK1/2)通路,上调cyclinD1表达,促进内皮细胞增殖;同时抑制降解途径和激活PI3K/ERK1/2途径,促进微囊蛋白的表达和内皮祖细胞的增殖,修补受损的内皮细胞^[45]。雌激素还可通过磷酸化膜蛋白moesin,改变内皮细胞肌动蛋白构象,促进伪足和突起形成,加速血管内皮细胞迁移。

4 中药及其所含植物雌激素在心血管疾病中的应用

中药历史悠久,中药及其活性成分在心血管病治疗领域有着长期和广泛的应用。目前,在临床上治疗心血管疾病的中药主要包括葛根、黄芩等清热

类,黄芪、补骨脂等益气类,淫羊藿、菟丝子等补阳类药及丹参、川芎等活血化瘀类等。研究发现,这些中药均含有分子结构和雌激素相似的化合物,主要包括异黄酮类、香豆素类、二苯乙烯类等3类化合物^[46]。大量实验证明^[47-49],大豆苷元、 α -玉米赤霉醇、白藜芦醇、金雀异黄酮等可通过雌激素受体途径调节胆固醇的代谢,减少血浆中脂质对血管的作用,从而发挥心血管保护效应。另有研究也发现,淫羊藿、鹿茸醇提取物可防治去势大鼠和糖尿病小鼠发生高血脂现象^[50-51]。白立炜等^[52]发现杜仲叶醇提物也可使去卵巢大鼠血清雌二醇含量升高。陆晓和等^[53]报道异黄酮能够通过作用于雌激素受体,提高动脉的反应性及柔顺性,使血管内皮细胞一氧化氮合成酶的合成增加,调节NO的释放,从而使冠脉的舒张功能得到改善。葛根异黄酮可使雌性去卵巢大鼠血中胆固醇水平降低,改善血脂代谢^[54]。葛根异黄酮与雌激素替代疗法联合应用,可进一步增加雌二醇含量,降低血浆内皮素含量,升高NO水平,从而调节脂质代谢,有效治疗中老年妇女的高血压动脉粥样硬化^[55]。

5 小结与展望

目前,随着我们对于雌激素在心血管系统中的效应及其机制认识的不断深入,发现雌激素可通过经典核ER亚型和膜GPER等受体途径介导的基因和非基因信号调节通路、靶向心血管系统发挥保护作用,而其最终效应与个体自身受体的特异性分布也是密切相关的。由于雌激素的确切作用机制较为复杂,且存在ER基因的多态性及相关变异,造成在心血管系统不同生理或病理状态下,雌激素发挥作用的分子途径与机制仍未完全明确。因此,对雌激素在心血管系统中作用原理的持续、深入研究对指导临床心血管系统疾病的治疗将具有重要意义,同时也将为应用于心血管系统疾病治疗的中药药物研发提供重要理论和实验依据。

参考文献

- [1] Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(3): 550-557.
- [2] 阎秀静, 王希涛, 窦建胜, 等. 雌激素水平与围绝经期妇女心血管疾病相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(34): 6733-6736.
- [3] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(14): 1701-1712.
- [4] Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a

- meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(16): 2031-2041.
- [5] 高原, 惠宁. 雌激素对女性心血管系统保护作用的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(1): 90-92.
- [6] 杨华, 武成斌, 屈秋民. 雌激素与阿尔茨海默病[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(1): 148-150.
- [7] 薛国勇, 谭远宏, 潘文玲. 绝经后妇女雌激素水平与腹主动脉粥样硬化的关系[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(24): 3288-3289.
- [8] 白晓霞, 王文栋. 雌激素受体 α 、 β 亚型的研究现状[J]. *国外医学 (妇产科学分册)*, 2002, 29(5): 261-264.
- [9] 张桂香, 赵学东, 孙春荣. 雌激素受体亚型的研究现状[J]. *国外医学 (妇产科学分册)*, 2002, 29(6): 352-355.
- [10] Widder J, Pelzer T, von PC, et al. Improvement of endothelial dysfunction by selective estrogen receptor- α stimulation in ovariectomized SHR[J]. *Hypertension*, 2003, 42(5): 991-996.
- [11] 王虹, 樊官伟, 王少峡, 等. 雌激素受体介导的快速信号通路的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2008, 8(3): 555-557, 554.
- [12] Cheng SB, Graeber CT, Quinn JA, et al. Retrograde transport of the transmembrane estrogen receptor, G-protein-coupled-receptor-30 (GPR30/GPER) from the plasma membrane towards the nucleus[J]. *Steroids*, 2011, 76(9): 892-896.
- [13] 李鹏, 冯毅. 一氧化氮在心血管疾病中的作用[J]. *医学综述*, 2010, 16(1): 31-33.
- [14] 赵艳霞. 内皮型一氧化氮合酶脱耦联在心血管疾病中的致病作用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(4): 315-318.
- [15] Joshi A, Woodman OL. Increased nitric oxide activity compensates for increased oxidative stress to maintain endothelial function in rat aorta in early type 1 diabetes[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2012, 385(11): 1083-1094.
- [16] Pérez-López FR, Chedraui P, Gilbert JJ, et al. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions; facing the post-Women's Health Initiative era[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(4): 1171-1186.
- [17] 谢梅青, 刘颖. 心血管疾病与激素补充疗法[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2012, 4(5): 21-25.
- [18] Emre A, Sahin S, Erzic C, et al. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins, endothelial function and myocardial perfusion in postmenopausal women with estrogen receptor- α IVS1-397 C/C genotype and established coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2006, 106(1): 44-50.
- [19] 李燕. 雌激素受体与其介导的心血管系统的保护作用研究新进展[J]. *公共卫生与预防医学*, 2011, 22(4): 64-68.
- [20] 李广红, 刘丽, 刘媛媛. 绝经后女性 2 型糖尿病患者雌激素水平与胰岛素抵抗、血脂、血压的关系[J]. *医学综述*, 2010, 16(21): 3315-3317.
- [21] Korljan B, Bagatin J, Kokić, et al. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women[J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(1): 162-163.
- [22] 朱美英, 韩丽娜. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关高血压和氧化应激[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(7): 751-753.
- [23] 陈婧, 胡蕴, 毛晓明. 氧化应激在 Graves 病中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(6): 659-664.
- [24] Mizutani K, Ikeda K, Nishikata T, et al. Phytoestrogens attenuate oxidative DNA damage in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(12): 1833-1840.
- [25] Diez ER, Prado NJ, Carrión AM, et al. Electrophysiological effects of tamoxifen: mechanism of protection against reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(2): 184-191.
- [26] Johnson BD, Zheng W, Korach KS, et al. Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice[J]. *J Gen Physiol*, 1997, 110(2): 135-140.
- [27] 崔丽娟, 牛龙刚, 刘宇, 等. 17β -雌二醇对离体大鼠冠状动脉张力的影响及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(1): 1-4.
- [28] 李琳, 张冬慧, 徐培涵, 等. 羟基红花黄色素 A 对猪冠状动脉环的舒张作用及机制[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6): 22-25.
- [29] Nakajima T, Kitazawa T, Hamada E, et al. 17β -Estradiol inhibits the voltage-dependent L-type Ca^{2+} currents in aortic smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 294(2-3): 625-635.
- [30] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. Atransmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling[J]. *Science*, 2005, 307(5715): 1625-1630.
- [31] Han G, Ma H, Chintala R, et al. Nongenomic, endothelium-independent effects of estrogen on human coronary smooth muscle are mediated by type I (neuronal) NOS and PI3-kinase-Akt signaling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H314-321.
- [32] Yu X, Ma H, Barman SA, et al. Activation of G protein-coupled estrogen receptor induces endothelium-independent relaxation of coronary artery smooth muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(5): E882-888.
- [33] Li W, Zheng T, Altura BM, et al. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells; possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 54(1): 83-89.
- [34] 吕宝经, 郭晋村, 陆尚彪, 等. 绝经后妇女冠心病患者雌激素、凝血及纤溶系统的变化[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(1): 33-35.
- [35] 徐国萍, 张秀梅. 性激素治疗与血栓形成[J]. *河北医药*, 2007, 29(11): 1247-1249.
- [36] 叶元华, 高萍, 郭新华. 激素替代治疗对绝经后妇女凝血功能的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(5): 285.
- [37] Amant C, Holm P, Xu SSH, et al. Estrogen receptor-mediated, nitric oxide-dependent modulation of the immunologic barrier function of the endothelium; regulation of fas ligand expression by estradiol[J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2576-2581.
- [38] 张廷星, 吴可贵, 王华军, 等. 雌二醇对大鼠血管紧张素 II 及其 I 型受体表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(2): 109-113.
- [39] 万芳, 钟刚, 何福仙, 等. ERK/MAPK 信号通路激活与乳腺癌细胞浸润性生长的关系[J]. *医学研究生学报*, 2004, 17(6): 490-492.
- [40] Osborne CK, Schiff R. Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Breast*, 2003, 12(6): 362-367.
- [41] Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(14): 6369-6373.

- [42] 洪涛, 高伟, 霍勇, 等. 小剂量混合雌激素对冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国医刊, 2002, 37(4): 24-26.
- [43] Owen AJ, Roach PD, Abbey M. Regulation of low-density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model[J]. Ann Nutr Metab, 2004, 48(4): 269-275.
- [44] Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R, et al. Effects of 17beta-estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression[J]. J Clin Invest, 1996, 98(1): 36-42.
- [45] 王庭槐. 雌激素抑制血管损伤反应的细胞内信号转导机制[A]. 湖南省生理科学会. 中南地区第八届生理学学术大会论文摘要汇编[C]. 湖南省生理科学会, 2012: 3.
- [46] 蒋凤荣, 蒋日磊, 朱晓佳, 等. 雌激素样中药对心血管作用机制的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(1): 98-100.
- [47] Lichtenstein AH, Jalbert SM, Adlercreutz H, et al. Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(11): 1852-1858.
- [48] Dai S, Duan J, Lu Y, et al. Phytoestrogen alpha-zearalanol inhibits atherogenesis and improves lipid profile in ovariectomized cholesterol-fed rabbits[J]. Endocrine, 2004, 25(2): 121-129.
- [49] Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, et al. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(12): 2241-2246.
- [50] 罗丽娜. 游泳加中药淫羊藿综合疗法对去势大鼠血脂的影响[J]. 吉林体育学院学报, 2008, 24(4): 98-99.
- [51] 刘瑜, 王振宇, 周丽萍. 鹿茸提取物对糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J]. 食品科技, 2010, 4(35): 218-221.
- [52] 白立炜, 翁孝刚, 索新华, 等. 杜仲叶醇提物预防去势大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中国民康医学: 上半月, 2008, 20(15): 1715-1717.
- [53] 陆晓和, 金念祖. 异黄酮对女性健康作用的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(1): 47-50.
- [54] 郑高利, 张信岳, 郑经纬, 等. 葛根异黄酮降低雌性去势大鼠血胆固醇水平[J]. 中药材, 2002, 25(4): 273-275.
- [55] 董德武, 李丽颖, 魏宝霞. 葛根素与雌激素替代疗法对老年高血压动脉粥样硬化患者血管内皮功能影响[J]. 中医药学报, 2002, 30(1): 42-43.

(2015-07-19 收稿 责任编辑: 王明)

“国风养心杯”有奖征文通知

为了更好的交流养心氏片临床使用经验, 为临床医生提供一个交流学术平台, 《世界中医药》编辑委员会与上海医药集团青岛国风药业股份有限公司决定自2016年5月1日起, 共同举办“国风养心杯”有奖征文活动, 征文具体要求如下:

征文内容: 1. 养心氏片临床疗效观察:

例如: 养心氏片在改善稳定性冠心病及 PCI 术后心功能不全体征及症状, 心律失常、糖尿病等相关并发症, 围绝经期综合症, 躯体症状障碍等临床疗效观察。

2. 同类产品对比应用的研究总结。

征文要求: 1. 论文具有创新性和科学性, 论点鲜明、论证充分、逻辑严谨、结果真实可靠, 5000 字以内为宜, 未公开发表及未在全国性会议上交流过。

2. 论文请按“题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词(以上中英文), 正文、参考文献”的顺序排列。如多名作者, 请在姓名右上角标明第一作者、第二作者及第三作者的数字序号, 每篇论文作者一般不超过 5 人。

3. 论文摘要为 300~400 字, 包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容。

4. 论文后可附参考文献, 书写格式如:

①(书) 作者姓名、书名、出版社名、出版年月、

页码;

②(期刊) 作者姓名、文章名、期刊名、年份、卷(期)、页码。

5. 论文标题下请注明作者姓名、职称、工作单位、联系方式、邮箱及邮编。参选者请保留底稿。

稿件评审: 本次活动的所有征文均由《世界中医药》杂志编辑部组织专家进行审阅并评选出优秀论文, 获奖者均可获得一定的奖励。获奖文章将在 2016-2017 年《世界中医药》杂志正式发表, 刊发前将专函通知获奖论文的第一作者, 如有其他发表需求请电函。上海医药集团青岛国风药业股份有限公司将保留上述活动的解释权利, 并拥有对来稿的处理权和各种媒体的使用权。

投稿方式: 所有论文请以 Microsoft Word 电子文件形式, 发至 growfulmkt@163.com, 并注明“养心氏片有奖征文”字样; 或致电: 0532-86058972, 18660222858, 联系人: 刘先生。

截至时间: 2016 年 12 月 31 日(以电子邮箱收到日期为准); 所有征文恕不退稿, 请自留底稿。

凡参加本项活动的第一作者均可获得上海医药集团青岛国风药业股份有限公司赠送的精美纪念品。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动!