

从血管内皮功能探讨雌激素与血瘀关联性的研究

甘卫冬 睦承志*

厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361003

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0711-04

摘要: 血瘀与骨质疏松关系密切。血瘀证病理变化的现代物质基础研究是当今研究的一个热点。研究表明血管内皮相关因子与血瘀的形成关系密切, 雌激素通过促进 NO、PGI₂ 等血管舒张活性因子的表达, 抑制 ET、Ang II、TXA₂ 等血管收缩因子表达而对血瘀证病理变化有一定影响。雌激素可能通过改善血瘀而影响骨质疏松的发生。

关键词: 骨质疏松; 雌激素; 血瘀; 血管内皮功能

Research of the correlation between estrogen and blood stasis from the vascular endothelial function

GAN Weidong, SUI Chengzhi

The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: SUI Chengzhi, Email: suichengzhi@tom.com

Abstract: Blood stasis is closely related to osteoporosis. The modern material and basic research of the pathological changes of blood stasis syndrome is a hot topic today. Studies have shown that the formation of blood stasis is closely related to the vascular endothelial-associated factors. Estrogen can affect the pathological changes of blood stasis syndrome by promoting the expression of vasodilation activity factors such as NO and PGI₂, and inhibiting the expression of vascular contraction factors such as ET, Ang II, and TXA₂. Estrogen may affected the occurrence of osteoporosis by improving blood stasis.

Key words: Osteoporosis; Estrogen; Blood stasis; Vascular endothelial function

血瘀是骨质疏松的重要发病机制。血瘀是指瘀血阻滞、脉络不通。现代研究认为血瘀证病理改变基础与血管内皮细胞损伤密切相关, 血管内皮细胞不仅是血液与血管平滑肌的屏障, 而且具有很强的分泌血管活性物质能力, 它能合成多种血管活性因子, 对血管的舒缩功能与血液流动学有着不可替代的调控作用, 对维持正常血液循环有重要生理意义^[1]。雌激素可通过调节血管内皮细胞分泌的血管舒张活性因子包括内皮依赖性舒张因子一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)、超极化因子(EDHF)等和血管收缩因子如内皮素(ET)、血管紧张素 II(Ang II)和超氧阴离子等这两类活性物质的生成和释放, 从而影响血管内皮功能。因此, 推断雌激素可通过影响血管内皮功能而与血瘀的病理变化有一定的关联性, 这可能是雌激素水平影响骨质疏松的一条

通路。

1 雌激素调节舒血管因子

1.1 促进 NO 表达而改善血瘀

血管内皮细胞的功能是调节血管平滑肌张力, NO 是一种在内皮细胞和血管平滑肌细胞内由 L-精氨酸通过被激活的一氧化氮合成酶(NOS)转化而来的血管内皮舒张因子。NO 又称内皮源性舒张因子, 通过激活可溶性鸟苷酸环化酶, 提高细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)水平, 导致血管平滑肌松弛、外周阻力下降和血管扩张, 是内皮素的生理拮抗剂^[2]。有研究显示, 及时补充足量的 NO 能明显改善血管内皮功能, 阻止炎症细胞分泌炎症因子和抑制凝血机制的激活从而防止血栓的形成^[3], 改善局部微循环。血管内皮功能出现障碍的特征表现为由内皮细胞分泌的 NO 含量降低及其所介导的内皮依赖性血管舒张功能受损^[4-5]。因此, NO 的含量及其生物活性的变化可以反映血管内皮功能的状态, NO 水平

与血管内皮功能密切相关。

雌激素能够促进 NO 的有效表达已经相继得到了验证。已有研究证实,雌激素可以通过诱导 NOS 的表达,从而提高 NO 水平,调节血管舒缩功能,发挥心血管保护作用^[6];雌激素对血管的保护作用与组织中 NO 的水平关系密切,其通过膜雌激素受体促进血管内皮细胞增殖及 eNOSmRNA 表达,从而提高 NO 含量,加速受损血管内皮再生;王霞等^[7]研究含植物雌激素中药对脑梗塞大鼠血清中内皮素-1 及 NO 含量的影响,发现含植物性雌激素中药能明显提高 NO 的表达,有效对抗并减轻脑组织缺血性损伤。研究表明,NO 表达水平上升能明显改善冠心病心绞痛血瘀证^[8];苏健等^[9]通过研究月经病寒凝血瘀证与 ET、NO 的关系及加減温经汤对其影响,发现 NO 显著增高能使血管扩张、血小板分布正常、局部血液高凝状态得以改善,血行加快而缓解组织缺血缺氧,改善血瘀状态。因此,雌激素可能是通过促使 NO 表达上调而改善局部微循环血瘀状态。

1.2 雌激素促进 PGI₂ 表达而改善血瘀

PGI₂ 主要在血管内皮细胞生成,是内皮细胞中花生四烯酸的代谢产物。当剪切力或某些化学刺激作用于血管内皮细胞膜时,可使花生四烯酸在环氧合酶的作用下氧化,生成不稳定的前列腺素 PGG₂ 和 PGH₂, PGG₂ 和 PGH₂ 在血管内皮细胞、平滑肌细胞微粒体内的前列环素合酶的作用下生成 PGI₂^[10]。PGI₂ 有强烈的舒张血管、抗血栓形成和抑制血小板聚集的作用,PGI₂ 释放增加,可抑制血栓形成。

有研究显示,雌激素可以促进血管内皮细胞 PGI₂ 的合成,恢复血管舒缩功能的平衡,从而抑制血小板的聚集,减少血栓形成,并可使内皮素保持在较低的水平^[11]。雌激素提高血浆 PGI₂ 的表达水平与其改善血管内皮功能有关,雌激素与血管内皮上的相应受体结合后,促进 PGI₂ 的合成和释放。区文超等^[12]研究雌激素替代治疗对绝经后妇女冠心病患者血浆前列环素和血栓素水平的影响,发现雌激素治疗组血浆 PGI₂ 水平显著升高($P < 0.01$),说明雌激素替代治疗能促进 PGI₂ 的合成与释放,从而改善局部微循环。已有研究证实,血瘀证中 PGI₂ 表达降低使得血管收缩功能失常,血管过度收缩,血小板凝集,血栓形成^[13]。张君利等^[14]研究发现,PGI₂ 表达量上调能通过改变血小板的花生四烯酸代谢途径,抑制血小板聚集,从而达到抗血栓作用,改善局部血瘀状态。由此可知,雌激素能通过 PGI₂ 通路而对血瘀证起到保护作用。

2 雌激素调节缩血管因子

2.1 抑制 ET 表达而改善血瘀

内皮细胞通过合成和释放多种生物活性物质维持血管舒张和收缩功能平衡,血管内皮功能障碍主要是血管内皮依赖性舒张失衡,而 ET 是重要的血管收缩因子。ET 是由血管内皮细胞分泌的含 21 个氨基酸残基的血管活性多肽,其 C 端为色氨酸残基,N、C 两端之间含有两个二硫键桥。ET 是内皮细胞产生的主要缩血管物质,是目前已知的最强收缩血管因子,生理状态下的血浆 ET 含量较低,在体内降解缓慢,这样有利于维持血管的紧张性。Ozdemir 等^[15]研究发现,阻断内皮素受体可以降低心肌缺血再灌注损伤,推测其机理是通过抑制血管收缩和改善抗氧化状态失衡而阻断心肌亚细胞水平的缺血性损伤。

史樱等^[16]研究绝经妇女血清雌激素与内皮素关系,发现绝经妇女雌激素与内皮素水平呈负相关,育龄妇女组雌激素水平较高,内皮素水平较低,绝经期妇女促卵泡生成素水平高,雌激素水平较低,内皮素水平明显高于正常月经期组,认为绝经期妇女合理的、个体化的雌激素替代治疗方案,可以降低血内皮素的水平,从而防止心血管疾病的发生;研究表明,女性老年高血压动脉硬化患者 ET 含量明显升高,雌激素替代疗法能使 ET 含量下降,一定程度上阻止动脉粥样硬化发生发展,减轻老年高血压动脉硬化患者血管内皮损伤^[17]。王瑱等^[18]通过研究温阳活血方对阳虚血瘀型急性冠脉综合征患者内皮素的影响,发现治疗组服药 1 个疗程后 ET 水平降低($P < 0.05$),症状改善,认为降低 ET 水平,可以达到治疗血瘀型急性冠脉综合征的目的;李鑫辉等^[19]研究发现,通过降低组织中 ET 的含量,能够改变血液流变学状态,调节血管内皮功能,对血瘀证心肌缺血再灌注损伤起到保护作用。鉴于此,雌激素能够通过影响血管内皮 ET 的表达水平而改善血瘀证的局部微循环。

2.2 抑制 Ang II 表达而改善血瘀

Ang II 在体内是由血管紧张素原在肾素作用下生成 Ang I,再在血管紧张素转化酶(ACE)作用下生成的,是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的主要活性肽。它在很短的时间内即可使血管收缩,具有强大的缩血管效应。

曹源等^[20]探讨雌激素对去卵巢大鼠血清血管紧张素转化酶含量及血管内皮的影响,发现雌激素

通过降低血管紧张素转化酶的表达,进一步抑制 Ang II 的有效表达而改善血管内皮的功能。段学忠等^[21]研究益脉降压流浸膏对老年气虚血瘀证型 II 期原发性高血压患者血管活性物质的影响,证实治疗后治疗组患者血浆 ADM、内皮素、Ang II 水平显著低于治疗前 ($P < 0.01$),说明老年气虚血瘀证型 II 期原发性高血压患者存在 Ang II 水平增高,益脉降压流浸膏具有良好的降低 Ang II 作用,可知下调 Ang II 水平能够改变局部血瘀情况。通过下调 Ang II 在血管内皮的表达可能是雌激素改善组织血瘀状态的另一条有效通路。

2.3 抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 表达而改善血瘀

TXA₂ 是体内调节血小板功能的主要因子之一,由前列环素转化而成,是近年来发现的生理活性较强的血管活性因子,其主要生理作用是促使血小板聚集和强烈收缩血管,是调节血管张力的重要生物活性因子,与多种疾病的发生和发展密切相关。TXA₂ 是调控血管紧张度、血小板功能的重要因子,其有效表达上升可导致血小板粘附、聚集和破坏,微血管痉挛,微血栓形成,血小板减少,组织灌流不良。TXA₂ 增加可使血管收缩,尤其可使微血管明显收缩,毛细血管前括约肌和微动脉发生痉挛性收缩,引发微循环障碍^[22]。TXA₂ 较为不稳定,常通过其代谢产物 TXB₂ 来推测其浓度。

研究表明,雌激素能有效降低 TXA₂ 的表达水平从而抑制血管的收缩,对局部微循环障碍起到保护作用^[23];蒋卫红等^[24]探讨雌激素对老年高血压妇女心血管保护作用的可能机制,发现雌激素干预后能使 TXB₂ 明显降低,与对照组相比差异有统计学意义,说明雌激素对老年高血压妇女的保护作用可能是通过降低 TXB₂ 水平来改善纤溶活性、血小板活化状态而具有心血管保护作用。王瑛等^[25]通过观察温阳活血方对阳虚血瘀型急性冠状动脉综合征患者 TXB₂ 水平的影响,发现治疗组治疗后 TXB₂ 明显降低,推测可能是通过下调 TXB₂ 的有效表达而对血瘀证起保护作用;陈昌等^[26]研究御风胶囊对老年血瘀大鼠血小板聚集功能及血浆中 TXB₂ 含量的影响,表明老年血瘀大鼠的血浆中 TXB₂ 显著增多,而用药组 TXB₂ 显著下降,具有统计学意义,认为其机制是下调 TXB₂ 含量来控制血小板聚集和血管收缩,防止血栓形成。可以认为,这是雌激素改善血瘀的另一条有效通路。

3 问题与展望

综上所述,雌激素通过对血瘀病理学基础的

影响而对骨质疏松起到重要的调控作用。目前关于雌激素对血瘀证的直接作用机制研究较少,主要集中在通过血管内皮功能研究雌激素影响血瘀证的病理学基础,并取得了可喜的成绩,但其具体作用通路、途径、方式及靶点等机制尚不明确。今后如何借助现代科技手段,进一步探明雌激素对血瘀病理学基础的影响而干预骨质疏松进程,将是研究的焦点。

【参考文献】

- [1] Yao MY, Wang SX. The progress of stasis syndrome objectively detecting indicators. Information of Traditional Chinese Medicine, 2002, 19 (1): 8-10.
- [2] Schulz R, Rassaf T, Massion PB, et al. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis [J]. Pharmacology Therapeutics, 2005, 108 (3): 225-256.
- [3] Rossoni G, Manfredi B, de Gennaro colonna V, et al. Nitric oxide and prostacyclin pathways: an integrated mechanism that limits myocardial infarction progression in anaesthetized rats [J]. Pharmacological Research, 2006, 53 (4): 359-366.
- [4] Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, et al. Mutation of the Circadian Clock Gene Per2 Alters Vascular Endothelial Function [J]. Circulation, 2007, 115: 2188-2195.
- [5] Vercauteren M, Remy E, Devaux C, et al. Improvement of Peripheral Endothelial Dysfunction by Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitors in Heart Failure [J]. Circulation, 2006, 114: 2498-2507.
- [6] Bilsel AS, Moini H, Tetik E, et al. 17 β -Estradiol modulates endothelin-1 expression and release in human endothelial cells [J]. Cardiovascular Res, 2000, 46 (3): 579-584.
- [7] Wang X, Han SF, Tian YL, et al. The affect of Phytoestrogen-containing medicine to ET-1 and NO of cerebral infarction serum. MATERIA MEDICA, 2008, 19 (4): 933-934.
- [8] Peng W, Liu HX, Wang ZY, et al. The study of Xinnaoshutong capsule treat blood stasis syndrome of angina and its impact on the level of ET, NO. Chinese Journal of Integrative Medicine of The World, 2009, 4 (4): 263-265.
- [9] Su J, Du HL. The relationship of blood stasis Hanning syndrome of Menopathy and ET, NO, and the impaction of addition and subtraction of the warm soup. Chinese Traditional Patent Medicine, 2007, 29 (11): 1571-1574.
- [10] Vane J, Corin RE. Prostacyclin; a vascular mediator [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003, 26 (6): 571-578.
- [11] Anwar I, Rendell M, Gottsater A, et al. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Effects on intraplatelet cyclic guanosine monophosphate, plasma endothelin-1 and neopterin [J]. J Intern Med, 2000, 247: 463-470.

致谢:本指南借鉴英国骨质疏松学会 2013 年版《维生素 D 与骨骼健康:病人管理实用指南》,并得到了在中国大陆应用许可。

【 参 考 文 献 】

- [1] Francis R, Aspray T, Fraser W, et al. <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>. Published 2013.
 - [2] Institute of Medicine. 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
 - [3] Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*, 2012, 196(11): 686-687.
 - [4] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96(7): 1911-1930.
 - [5] Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182(12): E610-E618.
 - [6] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, 2010, 21(7): 1151-1154.
 - [7] National Osteoporosis Foundation. (2014) NOF's Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis (2013). Washington, DC. 2014.
 - [8] National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Published 2011.
 - [9] Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1): 6-18.
 - [10] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 (Chinese DRIs) 速查手册. 北京: 科学出版社. 2014.
- Nutrition Society of China. The manual on reference intake of nutrients in dietary for Chinese people (Chinese DRIs). Beijing: Science Press. 2014.
- (收稿日期: 2014-05-07)
-
- (上接第 713 页)
- [12] Qu WC, Huang XC, Zhu QP, et al. The affect of estrogen replacement therapy for postmenopausal women with coronary heart disease in patients in plasma prostacyclin and thromboxane levels. *Magazine of China Modern Medicine*, 2000, 10(12): 53-54.
 - [13] Su J, Du Hui-lan. The clinical studies of the relationship between blood stasis Hanning syndrome of Menopathy and TXA₂/prostacyclin. *Chinese Journal of Basic Medicine in TCM*, 2008, 14(3): 214-215.
 - [14] Zhang JL, Jia C, Yuan B, et al. The preliminary of the effect and mechanism of Thirty-seven compound nanoparticles inhibit thrombosis. *Magazine of Chinese Drug Research*, 2010, 16(2): 81-83.
 - [15] Ozdemir R, Parlakpınar H, Polat A, et al. Selective endothelin A (ET_A) receptor antagonist (BQ-123) reduces both myocardial infarct size and oxidant injury [J]. *Toxicology*, 2006, 219: 142-149.
 - [16] Shi Y, Ruan XY. Investigate of the relationship between estrogen and endothelin in Perimenopausal women. *Maternal and Child Health Care of China*, 2005, 20(4): 497-498.
 - [17] Li LY, Dong DW, Wang PY. The effect of estrogen replacement therapy in plasma endothelin and calcitonin gene-related peptide content of elderly hypertensive arteriosclerosis. *Medical Informatics*, 2002, 15(6): 392-393.
 - [18] Wang Z, Yan QZ. The effect of the endothelin of Wenyanghuoxue Fang to the yang virtual blood stasis acute coronary syndrome. *Hebei Traditional Chinese Medicine*, 2011, 33(7): 994-995.
 - [19] Li XH, Huang ZD, Yu R, et al. The effect of the hemorrhology and endothelin of The Yiqihuoxue in stasis syndrome of myocardial ischemia-reperfusion injury in the rabbit. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2010, 19(2): 269-271.
 - [20] Cao Y, Wu YQ, Li YG. The effect of estrogen on ovariectomized rat serum angiotensin-converting enzyme and vascular endothelial. *Journal of Shantou University Medical College*, 2005, 18(3): 132-134.
 - [21] Duan XZ, Sun XQ, Cai XJ, et al. The effect of Yimai buck fluidextract in plasma adrenomedullin, endothelin, and vascular tension of elderly patients with essential hypertension. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004, 8(30): 6808-6810.
 - [22] Lv ZP, Liu CC. Alteration of the thromboxane A₂, prostacyclin and hepatic microcirculation and the effect of Xiaoyaosan in stagnation of liver rats. *J Chin Microcirc*, 2000, 4(3): 160-161.
 - [23] Gao H, Xi S, Xu L. The effect of raloxifene and conjugated estrogen on vasomotor function in ovariectomized rats. *Journal of Reproductive Medicine*, 2012, 21(1): 47-50.
 - [24] Jiang WH, Yang K, Wang JG, et al. The effect of the Nylestriol on fibrinolytic activity, platelet activation of elderly hypertensive women. *Journal of China Modern Medicine*, 2002, 12(16): 74-76.
 - [25] Wang Z, Yan QZ. The effect of Wenyanghuoxue Fang on thromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin of the yang virtual blood stasis of acute coronary syndrome. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2010, 19(8): 1275.
 - [26] Chen C, Zhao Y, Gong LT. The effect of Yufeng Capsule on platelet aggregation and plasma thromboxane B₂, 6-keto prostaglandin F_{1α} content of elderly blood stasis rat. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004, 8(19): 3844-3845.
- (收稿日期: 2013-08-12, 修回日期: 2013-11-11)

从血管内皮功能探讨雌激素与血瘀关联性的研究

作者: [甘卫冬](#), [眭承志](#), [GAN Weidong](#), [SUI Chengzhi](#)
作者单位: [厦门大学附属第一医院, 福建厦门, 361003](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406028.aspx