

- angle spinning 1H NMR spectroscopy [J]. *Anal Chem* 2005, 77(17):5570-5578.
- [13] Cox IJ, Sharif A, Cobbold JF, et al. Current and future applications of in vitro magnetic resonance spectroscopy in hepatobiliary disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(30):4773-4783.
- [14] Fiehn O. Metabolomics: the link between genotypes and phenotypes [J]. *Plant Mol Biol*, 2002, 48(1):155-171.
- [15] Li ZF, Wang J, Huang C, et al. Gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry-based metabonomics of hepatocarcinoma in rats with lung metastasis: elucidation of the metabolic characteristics of hepatocarcinoma at formation and metastasis [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2010, 24(18):2765-2775.
- [16] Zhang Q, Wang G, Du Y, et al. GC/MS analysis of the rat urine for metabonomic research [J]. *J Chromatography B*, 2007, 854(1-2):20-25.
- [17] Chen J, Wang W, Lv S, et al. Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 650(1):3-9.
- [18] Soga T, Sugimoto M, Honma M, et al. Serum metabolomics reveals  $\gamma$ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4):896-905.
- [19] Chen T, Xie G, Wang X, et al. Serum and urine metabolite profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(7):1-13.
- [20] Masson P, Alves AC, Ebbels TM, et al. Optimization and evaluation of metabolite extraction protocols for untargeted metabolic profiling of liver samples by UPLC-MS [J]. *Anal Chem*, 2010, 82(18):7779-7786.
- [21] 阿基业. 代谢组学数据处理方法-主成分分析法 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(5):481-489.
- [22] Wu H, Xue R, Dong L, et al. Metabolomic profiling of human urine in hepatocellular carcinoma patients using gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 648(1):98-104.
- [23] Zhang L, Jia X, Peng X, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry metabonomic platform in human plasma of liver failure caused by hepatitis B virus [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(10):688-698.
- [24] Yin P, Wan D, Zhao C, et al. Mol biosyst. a metabonomic study of hepatitis B-induced liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma by using RP-LC and HILIC coupled with mass spectrometry [J]. *Mol Biosyst*, 2009, 5(8):868-876.
- [25] Xue R, Dong L, Wu H, et al. Gas chromatography/mass spectrometry screening of serum metabolomic biomarkers in hepatitis B virus infected cirrhosis patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(3):305-310.
- [26] Jiménez B, Montoliu C, MacIntyre DA, et al. Serum metabolic signature of minimal hepatic encephalopathy by (1)H-nuclear magnetic resonance [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(10):5180-5187.
- [27] Gao H, Lu Q, Liu X, et al. Application of 1H NMR-based metabonomics in the study of metabolic profiling of human hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(4):782-785.
- [28] 朱超, 梁琼麟, 王义明, 等. 代谢组学的整合化发展及其新进展 [J]. *分析化学*, 2010, 38(7):1060-1068.

(收稿日期:2011-11-15 修回日期:2012-02-16)

· 综 述 ·

## 烟雾病的直接血管重建术治疗进展

曹 芳 综述, 孙晓川 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

**关键词:** 烟雾病; 直接血管重建术; 颞浅动脉-大脑中动脉吻合术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.23.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)23-2426-04

烟雾病(moyamoya disease, MMD)又称脑底异常血管网症,以颈内动脉及其大分支末端进行性狭窄甚至闭塞为特征的脑血管疾病。目前, MMD的病因尚不清楚, 诊断金标准是脑血管造影, 没有药物能逆转或稳定 MMD的病变进程, 及时、恰当的手术干预是主要的治疗方式<sup>[1]</sup>。手术治疗的血管造影标准包括: (1)颈内动脉颅内段狭窄或闭塞; (2)动脉造影时, 在狭窄或闭塞的动脉周围看见异常血管网; (3)双侧病变<sup>[1]</sup>。对于无症状, 脑血管造影也不严重但当 SPECT 等检查发现脑血流动力学改变时也可作为手术治疗另一条标准<sup>[2-3]</sup>。手术的目的是增加脑皮质缺血区的血流, 阻止后期缺血性脑损害。应用最多的供血动脉是颈外动脉系统。由于缺少前瞻性随机对照临床研究, 目前没有一种手术成为治疗 MMD 的标准。手术方式

分为直接、间接和联合血管重建术。本文就直接血管重建术的治疗进展作一综述。

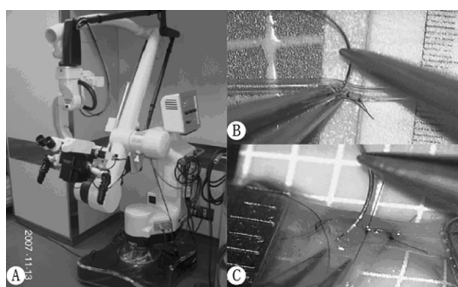
### 1 直接血管重建术的局限性

直接血管重建术包括颞浅动脉-大脑中动脉(STA-MCA)吻合术、颞浅动脉-大脑前动脉(STA-ACA)吻合术、颞浅动脉-大脑后动脉(STA-PCA)吻合术和枕动脉-大脑中动脉(OA-MCA)吻合术等。直接血管重建术能立即改变脑缺血区血供及脑血流动力学, 脑缺血症状得到很快改善<sup>[4-5]</sup>。但直接血管重建术也不完全安全, 术后脑血流量的立即增高及脑血流动力学的改变, 17.0%~27.5%的患者可出现短暂的神经功能障碍<sup>[6-7]</sup>。术后可能形成新的动脉瘤, 甚至导致动脉瘤破裂出血<sup>[8]</sup>, 还可能加快颈内动脉狭窄的进程<sup>[9]</sup>。直接血管重建术也

有缺陷:(1)儿童患者的 STA 和 MCA 管径很小,吻合难度大,对较小的血管行吻合术时形成血栓的风险较高;(2)术中临时阻断 MCA 使术后脑卒中的风险增高;(3)除非 MCA 近端相对完好,否则吻合术后能否为病侧大脑提供有临床意义的血流尚存疑问<sup>[1]</sup>;(4)单独行 STA-MCA 吻合术并不改善 ACA 和 PCA 的血供<sup>[10]</sup>,甚至可能会致使 PCA 狭窄,而 PCA 的狭窄可能是术后复发脑缺血症状的一个重要因素<sup>[11]</sup>。另外,当患儿合并多种疾病时行直接血管重建术可能比间接血管吻合术更危险<sup>[12]</sup>。但直接血管重建术仍是最基础的手术方式。近年来一些新的器材及术中辅助技术的应用使吻合的血管更小、更安全,推动了直接血管重建术的发展。

## 2 新器材

**2.1 Mitaka MM50 外科显微镜**(Mitaka MM50 surgical microscope) Yasargil 于 1967 年首次在放大 25 倍时成功行 STA-MCA 吻合术,目前 STA-MCA 吻合术通常在放大 10~16 倍时吻合 1.0~2.0 mm 的血管,常吻合的血管为 M4 段,2/3 的 M4 段管径  $\geq 1.5$  mm,90%  $\geq 1.0$  mm,但仍有约 10%  $\leq 1.0$  mm,对于儿童 MMD 患者吻合管径 0.5 mm 的血管是很有必要的。Matsumura 等<sup>[13]</sup>介绍了一种高分辨率的体视显微镜——Mitaka MM50 外科显微镜(图 1A),在物距 200 mm 时放大 50.3 倍,在 250 mm 时放大 40.3 倍,该显微镜有两套光学系统,一套标准的变焦系统,一套新的双目显像管可变放大倍数高倍显像系统,最高分辨率达到 7~8  $\mu$ m,非常适合用于 STA-MCA 吻合术,特别适用于吻合较小的血管。经在体外吻合直径 0.3 mm 管壁 0.05 mm 的硅管练习后(图 1B),Matsumura 等<sup>[13]</sup>对 6 例患者(包括 1 例 MMD 患者及 5 例动脉粥样硬化患者)在该显微镜下行 STA-MCA 吻合术,吻合动脉平均直径为 0.7~1.5 mm,术后无 1 例出现并发症。



A: Mitaka MM50 外科显微镜整体观;B: 在放大 50 倍时用 12-0 的尼龙缝线及 50  $\mu$ m 细针吻合管径 0.3 mm 管壁 0.05 mm 的硅管。标尺每 1 格为 0.1 mm,最大分辨距离为 7~8  $\mu$ m;C: 在物距 250 mm 放大 40 倍时用 11-0 的尼龙线及 80  $\mu$ m 细针吻合 0.7~1.5 mm 血管。标尺每 1 格为 1 mm。

图 1 Mitaka MM50 外科显微镜

## 2.2 Kopitnik 动静脉畸形微型夹(Kopitnik AVM microclips)

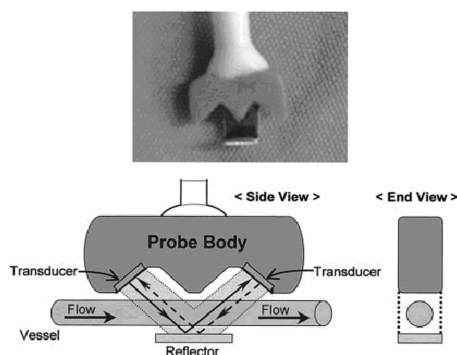
目前,行颅内-颅外血管吻合术时常用的是 Yasargil 临时血管夹,其断流力(closing force)为 70~90 g,当断流力超过 120 g 时就会对血管造成直接损伤。随着新材料的应用及显微镜放大倍数的提高,可吻合的血管更小、更脆弱,故需要更精细的血管夹。Joo 等<sup>[14]</sup>报道了一种新的临时血管夹——Kopitnik 动静脉畸形微型夹,和 Yasargil 临时血管夹相比,具有质量轻、体积小、叶片型号多等优点,其头部更小能为术者提供很好的视野,看清病变及血管状态,叶片内侧用了特殊的金字塔设计,其较小的断流力(50~70 g)能避免夹闭时对血管的直接损伤,尤其适合用于临时阻断较小的血管(封 2 图 2)。Joo 等<sup>[14]</sup>在

对 15 例(其中包括 4 例 MMD 患者)患者行 STA-MCA 吻合术中应用 Kopitnik 血管夹,术后随访 6 个月,无 1 例发生脑缺血症状。但是 Kopitnik 血管夹仍有缺陷:(1)当叶片张角过大或反复使用几次后,断流力会突然减小,故不能重复应用;(2)价格昂贵;(3)因其断流力小,故不能用于血液流速较高时。

## 3 术中辅助技术

随着吻合的血管越来越小,术中监测吻合血管是否通畅就显得非常重要,并且术中血流动力学的监测有助于预防术后过度灌注发生的可能性,指导术后处理。以下 3 种技术可在手术中监测吻合血管是否通畅及脑血流动力学的改变。

**3.1 术中超声(intraoperative ultrasound)** 血管吻合术中监测吻合口是否通畅最简单的方法就是超声检查,术中超声检查具有无创、快速、连续,能够监测局部血流动力学等优点。但超声仅局限于一点,且由于测量的复杂性及测量值受到较多参数的影响(如血管壁直径与厚度、血管壁和探头接触、接受超声波的角度),临床应用无准确标准,尤其是血管较小时,超声的应用更受到限制<sup>[15]</sup>。由于探针设计的缺陷,渡越时间流量计(transit time flowmeter)曾只能用于心血管及颈动脉手术,D'Almeida 等<sup>[16]</sup>对渡越时间超声流量探针(transit-time ultrasound flow probes)进行改进使渡越时间技术可用于监测 1~2 mm 的小血管,故可用于探测儿童 MMD 患者的 STA 等小血管<sup>[17]</sup>(图 3)。在一项分析多种血流动力学因素的临床实验中, Lee 等<sup>[18]</sup>在对 292 例 MMD 患者行 496 例次血管吻合术中应用血管周围超声流量探针(perivascular ultrasonic flow-probe)测量血管管径和血流速度,发现 STA-MCA 吻合术后,吻合点的血流速度( $22.2 \pm 0.8$  mL/min)较吻合前( $4.4 \pm 0.26$  mL/min)增高了 5 倍,儿童的 MCA 血流速度( $16.2 \pm 1.3$  mL/min)和成人( $23.9 \pm 1.0$  mL/min)相比明显偏低( $P < 0.0001$ )。增高的局部脑血流速度和临床症状的改善相关,术后永久并发症较低(小于 5%)。术后过高的血流速度和术后卒中( $31.2 \pm 6.8$  mL/min;  $P = 0.045$ )、出血( $32.1 \pm 10.2$  mL/min;  $P = 0.045$ )、短暂性神经功能缺失( $28.6 \pm 5.6$  mL/min;  $P = 0.047$ )相关。通过对术中血流数据的收集,有助于更好地了解 MMD 的血流动力学病理生理以及 STA-MCA 吻合术对脑血流动力学的影响<sup>[18]</sup>。



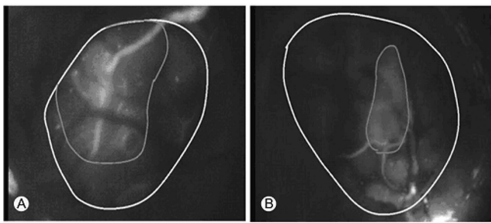
每个传感器(transducer)交替发出超声平面波。超声波穿过血流经反射镜到达另一传感器,由于超声波通过逆流血流的时间长于顺流血流,故传送-接收周期和血流成一定的比例关系。

图 3 渡越时间超声流量探针探头照片及其作用机制

## 3.2 吲哚氰绿血管造影术(indocyanine green angiography, ICGA)

吲哚氰绿受到近红外光照射时会发出近红外荧光,结合显微镜影像技术,ICGA 已成为一种可以在血管吻合术中应用的造影方法,在中国主要应用于眼科、肝脏血管造影检查。

ICGA 拥有很高的空间分辨率,可判断直径小于 0.5 mm 的血管开放情况,术中能很清楚地观测吻合口有无狭窄或梗阻,吻合口远端血管是否通畅,并且可以对吻合口的血流进行定量分析,且术中可重复应用<sup>[19]</sup>,ICGA 还可获得术中动态图像<sup>[20]</sup>。ICGA 的不足在于轴线走行的血管而不能被显影,棉条、血块、脑组织都可能遮挡血管从而影响观察,ICG 的副作用发生率约为 4.8%,明显受医生操作的影响,包括恶心(2.9%)、呕吐(1.2%)、面色潮红/瘙痒/寻麻疹(0.5%)等。Awano 等<sup>[19,21]</sup>应用 ICGA 对比研究了 STA-MCA 吻合术对 MMD 患者和非 MMD 患者脑皮质供血差异,术中 MMD 患者和非 MMD 患者 ICGA 都能清楚地显示皮质动脉、静脉及毛细血管,且发现当 ICG 的荧光强度达到最大时,MMD 患者(20.7±6.6 cm<sup>2</sup>)STA 对皮质的供血区域明显大于非 MMD 患者(8.4±9.1 cm<sup>2</sup>;P<0.05),可能系 MMD 患者脑血流灌注压较非 MMD 患者低(图 4),该发现表明 MMD 患者 STA 与 MCA 间的压力梯度较大,术后更易发生过度灌注。



A:MMD 患者;B:非 MMD 患者。

图 4 术中 ICGA 示 STA-MCA 吻合术脑皮质供血图像

### 3.3 术中动脉热成像(intraoperative thermal artery imaging)

热红外成像是一种测量人体器官表面温度的技术。随着科技的进步,术中动脉热成像成为现实,术中动脉热成像是唯一一种在血管吻合术中能同时对器官表面血管进行形态学及功能学评估的技术,和上述血流监测方法相比,其监测血流不用接触血管,不用注入造影剂,并且可以获得静态图像及实时动态图像,该技术通过借助 IRIS 红外成像系统实现。Nakagawa 等<sup>[19]</sup>首先于术中应用第 IV 代 IRIS 红外成像系统在狗身上成功吻合了 0.5 mm 的血管。而后应用第 V 代 IRIS 红外成像系统对 5 例 MMD 患者 7 侧大脑半球行 STA-MCA 吻合术,吻合的受血血管直径 0.7~0.8 mm(平均 0.75 mm),所有病例均能清楚地显示吻合血管通畅,且能监测脑局部血流动力学及脑表现温度分布的变化(封 2 图 5)。术中多普勒超声及术后用 MRA 亦证实所有吻合血管完全通畅。

## 4 预 后

目前,没有临床报道单独行直接血管重建术后的长期预后<sup>[12,22]</sup>,但对于术后急性期快速增多的脑血流会对慢性缺血脑组织的产生怎样的影响,Fujimura 等<sup>[23]</sup>做过一顶相关临床研究,作者对 8 例患者(17 侧大脑半球)行 STA-MCA 吻合术,术后 1 d 及 7 d 行 SPECT 检查,并平均随访了 24.9 个月,结果示 14 侧半球(82.4%)TIAs 消失,3 侧半球(17.6%)TIAs 减少,没有患者出现急性脑梗死,1 例患者出现亚急性假性皮质坏死,但长期随访并未影响其神经功能状态。1 例患者因为过度灌注出现短暂面瘫,但几天后好转。随访期间没有发现任何永久性神经功能损害。故作者认为 STA-MCA 吻合术是一种安全有效的治疗方法,术后应常规监测脑血流以避免脑缺血及过度灌注。

由于病例组常常受到检验功效不足、选择偏倚及遗传差异的影响,并且因患者疾病严重程度不同、临床表现不同及治疗

时机不同,因此没有学者应用标准的评估方法进行预后评估或进行长期随访<sup>[12]</sup>。有学者指出,术后神经心理测验对于准确的预后评估是非常必要的<sup>[24]</sup>,且手术时的神经功能状态较手术时的年龄更有助于预后的评估<sup>[25]</sup>。直接血管重建术联合/不联合间接血管重建术已发展成为治疗 MMD 的标准术式。随着科技的进步,将有更多辅助技术的应用不断推动血管吻合术的发展。

## 参考文献:

- [1] Smith JL. Understanding and treating moyamoya disease in children[J]. Neurosurg Focus,2009,26(4):1-11.
- [2] Kim SK,Cho BK,Phi JH,et al. Pediatric moyamoya disease:An analysis of 410 consecutive cases[J]. Ann Neurol,2010,68:92-101.
- [3] Kawai K,Kuroda S,Kawabori M,et al. Revascularization surgery for asymptomatic adult moyamoya disease presenting silent disease progression:report of two cases[J]. No Shinkei Geka,2010,38:825-830.
- [4] Mesiwala AH,Svirni G,Fatemi N,et al. Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US[J]. Neurosurg Focus,2008,24:1-5.
- [5] Hayashi T,Shirane R,Fujimura M,et al. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion[J]. J Neurosurg Pediatr, 2010,6:73-81.
- [6] Fujimura M,Mugikura S,Kaneta T,et al. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease[J]. Surg Neurol,2009,71(4): 442-447.
- [7] Kim JE,Oh CW,Kwon OK,et al. Transient hyperperfusion after superficial temporal artery/middle cerebral artery bypass surgery as a possible cause of postoperative transient neurological deterioration[J]. Cerebrovasc Dis, 2008,25(6):580-586.
- [8] Eom KS,Kim DW,Kang SD. Intracerebral hemorrhage caused by rupture of a giant aneurysm complicating superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for moyamoya disease[J]. Acta Neurochir(Wien),2010,152 (6):1069-1073.
- [9] Houkin,K,Nakayama,N,Kuroda,S.,et al. How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography[J]. Childs Nerv Syst,2004,20(10):734-741.
- [10] Ibrahim DM,Tamargo RJ,Ahn ES. Moyamoya disease in children[J]. Childs Nerv Syst,2010,26(10):1297-1308.
- [11] Tamogami R,Oi S,Nonaka Y,et al. Clinical prognosis and therapeutic aspects in management of pediatric moyamoya disease[J]. Nippon Rinsho,2010,68(1):45-52.
- [12] Starke RM,Komotar RJ,Connolly ES. Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults:direct versus indirect bypass[J]. Neurosurg Focus,2009,26(4):1-4.
- [13] Matsumura N,Shibata T,Umemura K,et al. Extracranial-

- intracranial bypass surgery at high magnification using a new high-resolution operating microscope; technical note [J]. *Surg Neurol*, 2009, 72(6): 690-694.
- [14] Joo SP, Kim TS, Seo BR, et al. The clinical utility of the Kopitnik arteriovenous malformation microclip during STA-MCA bypass surgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(3): 547-551.
- [15] Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, et al. Intraoperative infrared brain surface blood flow monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with childhood moyamoya disease [J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(11): 1299-1305.
- [16] D'Almeida MS, Gaudin C, Lebrec D. Validation of 1- and 2-mm transit-time ultrasound flow probes on mesenteric artery and aorta of rats [J]. *Am J Physiol*, 1995, 268(3 Pt 2): H1368-1372.
- [17] Nakayama N, Kuroda S, Houkin K, et al. Intraoperative measurement of arterial blood flow using a transit time flowmeter; monitoring of hemodynamic changes during cerebrovascular surgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, 143(1): 17-24.
- [18] Lee M, Guzman R, Bell-Stephens T, et al. Intraoperative blood flow analysis of direct revascularization procedures in patients with moyamoya disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(1): 262-274.
- [19] Awano T, Sakatani K, Yokose N, et al. Intraoperative EC-IC bypass blood flow assessment with indocyanine green angiography in moyamoya and non-moyamoya ischemic stroke [J]. *World Neurosurg*, 2010, 73(6): 668-674.
- [20] Dashti R, Laakso A, Niemela M, et al. Microscope integrated indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 109: 247-250.
- [21] Awano T, Sakatani K, Yokose N, et al. EC-IC bypass function in Moyamoya disease and non-Moyamoya ischemic stroke evaluated by intraoperative indocyanine green fluorescence angiography [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 662: 519-524.
- [22] Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, et al. Moyamoya disease in pediatric patients; outcomes of neurosurgical interventions [J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 24: 1-9.
- [23] Fujimura M, Kaneta T, Tominaga T, et al. Efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis with routine postoperative cerebral blood flow measurement during the acute stage in childhood moyamoya disease [J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(7): 827-832.
- [24] Karczmark P, Zeifert PD, Tan S, et al. Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults [J]. *Neurosurgery*, 2008, 62(5): 1048-1051.
- [25] Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(12): 1226-1237.

(收稿日期: 2011-11-21 修回日期: 2012-02-16)

· 综 述 ·

## G 蛋白偶联的雌激素受体在心血管系统中的研究进展

罗 鹏<sup>1</sup>, 邢方凯<sup>1</sup>综述, 李 力<sup>2△</sup>审校

(1. 第三军医大学学员旅 13 队, 重庆 400038; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

**关键词:** 雌激素; G 蛋白偶联的雌激素受体; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.23.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)23-2429-04

雌激素作为一种重要的脂溶性类固醇激素, 调节着机体各个系统的生理功能。其中在心血管方面, 雌激素参与了高血压、动脉粥样硬化、心肌肥厚以及心肌缺血/再灌注损伤等病变的发生、发展<sup>[1]</sup>。早期观点认为雌激素通过经典核受体介导的基因转录表达在心血管系统中发挥作用。但近年来一种新型雌激素受体, 即 G 蛋白偶联的雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER), 被发现广泛表达于心血管系统, 并且能与雌激素特异性结合, 激活信号转导中的第二信使, 从而发挥重要的调节作用<sup>[2]</sup>。本文就 GPER 及其在心血管系统中的研究进展作一综述。

### 1 雌激素概述

雌激素是一种含 18 个碳的甾体类物质, 在人体内主要有雌二醇 (E2)、雌三醇 (E3) 和雌酮 (E0), 其中 E2 的活性最强。雌激素受体主要有两类: 一是经典雌激素核受体 (nuclear estrogen receptor, nER), 包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ; 二是雌激素膜性受体

(membranous estrogen receptor, mER), 包括 GPER、经典核受体的膜性成分、G $\alpha$ q-ER 和 ER-X。

除了少部分由肾上腺皮质和睾丸产生外, 大部分雌激素由卵巢和胎盘产生。因此女性在进入绝经期后, 伴随着卵巢功能的衰退, 会出现因雌激素缺乏而导致的全身多系统不适甚至疾病。为了改善绝经后女性的生活质量, 雌激素替代疗法 (estrogen replacement therapy, ERT) 应运而生。然而, 目前对于 ERT 在心血管疾病的临床应用仍然存在争议<sup>[3]</sup>, 虽然大多数基础研究和临床试验都证实了 ERT 对心血管系统具有保护作用, 但是仍有部分临床试验表明 ERT 可能会增加绝经后女性的中风、深静脉血栓等并发症的风险<sup>[4]</sup>。造成这些争议的具体原因尚不明确, 可能与雌激素及其受体在机体的作用机制还不完全清楚有关, 也可能与不同临床样本的个体差异性 (如年龄、绝经年龄、高血脂及胰岛素抵抗等) 和遗传易感性有关, 不同的雌激素剂型、剂量、摄入途径及持续给药时间等也会影响最终