



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.005

• 论著 •

绝经后女性 2 型糖尿病患者雌激素水平与周围神经病变的相关性研究

倪文煜 李晨曦 陈楚晖 陈炜 毕艳 王维敏

[摘要] **目的** 探讨绝经后女性 2 型糖尿病(T2DM)患者雌激素水平与糖尿病周围神经病变的相关性。**方法** 收集我科收治的绝经后女性 T2DM 患者 330 例,根据是否合并远端对称性多发性神经病变(DSPN)将其分为 DSPN(+)组 106 例和 DSPN(-)组 224 例。收集并比较两组患者的年龄、T2DM 病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹及餐后 2 h 血糖、胰岛素、C 肽和糖尿病微血管并发症等临床资料及雌二醇(E₂)水平。再根据患者 E₂ 水平三分位数将其分为 T1 组(E₂ ≤ 36.7 pmol/L)、T2 组(36.7 pmol/L < E₂ < 104 pmol/L)和 T3 组(E₂ ≥ 104 pmol/L),探究 E₂ 水平与 DSPN 发生的关系。采用 logistic 回归分析对患者 DSPN 发生的相关影响因素进行分析。**结果** 与 DSPN(-)组比较, DSPN(+)组患者 T2DM 病程、HbA1c、空腹和餐后 2 h 血糖及糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病发生率明显升高,餐后 2 h 胰岛素、餐后 2 h C 肽及 E₂ 水平明显降低($P < 0.05$)。T1、T2、T3 组分别有 43%、28%、24% 的患者发生 DSPN,3 组间比较差异有统计学意义($P = 0.003$)。Logistic 回归分析结果显示,低水平 E₂ 是 DSPN 发生的危险因素($OR = 0.399, 95\% CI 0.166 \sim 0.957, P = 0.039$)。**结论** 绝经后女性 T2DM 患者 E₂ 水平与 DSPN 存在相关性,低水平 E₂ 是 DSPN 发生的独立危险因素。

[关键词] 糖尿病远端对称性多神经病变; 雌二醇; 2 型糖尿病; 绝经后女性

Relationship between the level of estrogen and diabetic peripheral neuropathy in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus Ni Wenyu, Li Chenxi, Chen Chuhui, Chen Wei, Bi Yan, Wang Weimin. Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008 China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between the level of estrogen and diabetic peripheral neuropathy in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 330 postmenopausal female patients with T2DM admitted to our department were recruited. According to the merger of distal symmetrical polyneuropathy (DSPN), the patients were divided into DSPN group (106 cases) and non-DSPN group (224 cases). The clinical data including age, course of T2DM, glycated hemoglobin (HbA1c), fasting and 2 h postprandial glucose, insulin and C-peptide, microvascular complications of diabetes and estradiol (E₂) were collected and compared. The individuals were divided into three groups (T1 group: E₂ ≤ 36.7 pmol/L, T2 group: 36.7 pmol/L < E₂ < 104 pmol/L, T3 group: E₂ ≥ 104 pmol/L) based on the tertiles of E₂ concentrations to analyze the prevalence of DSPN. The association between E₂ and DSPN was analysed by using logistic regression. **Results** Duration of T2DM, HbA1c, fasting and 2 h postprandial serum glucose, the prevalence of diabetic retinopathy and nephropathy were significantly higher in the DSPN group than those in the non-DSPN group, while 2 h postprandial insulin, 2 h postprandial C-peptide and E₂ concentration were significantly lower in the DSPN group than those in the non-DSPN group ($P < 0.05$). DSPN occurred in 43%, 28% and 24% of patients in the T1, T2, and T3 groups, and the difference among the three groups was statistically significant ($P = 0.003$). Logistic regression analysis results showed that low level of E₂ was a risk factor influencing the prevalence of DSPN ($OR = 0.399, 95\% CI 0.166 \sim 0.957, P = 0.039$). **Conclusion** There is a correlation between E₂ level and DSPN in postmenopausal women with T2DM. Low level E₂ is an independent risk factor for DSPN.

[Key words] Distal symmetrical polyneuropathy; Estradiol; Type 2 diabetes mellitus; Postmenopausal women

基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会十三五科教强卫工程项目(ZDRC A2016062、ZDXKB2016012)

作者单位:210008 江苏南京,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科

通讯作者:王维敏, E-mail: wwmlyg@189.cn

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,其发病率为 10%~96%,最常见类型是远端对称性多发性神经病变(DSPN),患者存在双侧肢体疼痛、麻木、感觉异常等,严重影响生活质量^[1]。DPN 的发病机制复杂,可能的机制包括高血糖作用下神经细胞发生炎症反应、DNA 损伤、内质网应激、线粒体功能障碍、细胞损伤等^[2-3]。雌激素是一类甾体烷多氢菲,主要由卵巢的卵泡细胞等分泌,雌二醇(E₂)是天然雌激素中活性最高的一类。有研究显示,中枢神经系统中 E₂ 可通过多条途径促进抗炎抗氧化,减少细胞凋亡,发挥神经保护作用^[4],但探究 E₂ 与 DSPN 发展关系的相关研究较少。本研究通过比较合并与不合并 DSPN 的绝经后女性 2 型糖尿病(T2DM)患者的 E₂ 水平,探讨其与 DPN 的相关性。

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2018 年 12 月于我科住院的绝经后女性 T2DM 患者 330 例,年龄 53~83 岁;以停经≥12 个月作为绝经的诊断标准,绝经时间 2~31 年。所有患者均符合 1999 年 WHO 关于糖尿病的诊断标准。根据是否合并 DSPN 将患者分为 DSPN(-)组 224 例与 DSPN(+)组 106 例,DSPN 诊断参照 2017 年中国 2 型糖尿病防治指南 DSPN 诊断标准,即有 DSPN 的临床症状或体征,同时存在神经传导功能异常,并排除其他病因引起的神经病变。排除标准:(1)1 型糖尿病、特殊类型糖尿病;(2)合并糖尿病急性并发症,如糖尿病酮症或酮症酸中毒、糖尿病高渗状态;(3)有性激素、糖皮质激素、调脂药物等影响性激素代谢药物使用史;(4)合并性腺、肾上腺功能异常;(5)严重肝、肾功能不全[ALT 和(或)AST≥正常值上限的 3 倍、肾小球滤过率≤60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹];(6)恶性肿瘤;(7)存在非糖尿病引起的神经病变,如甲状腺疾病、慢性炎症性脱髓鞘病变、维生素 B₁₂ 缺乏症、感染性疾病等。本研究通过我院伦理委员会批准。

2. 方法

(1)一般资料收集及实验室检查:回顾性收集患者的一般资料,包括年龄、病程、绝经时间、身高、体重、腰臀比、血压、糖尿病家族史、高血压病和冠心病病史、是否合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变,计算 BMI。收集患者的实验室检查结果,包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹及餐后 2 h 血糖、胰岛素和 C 肽、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 E₂ 水平。

(2)糖尿病微血管并发症检查:糖尿病肾病诊断符合 2017 年中国 2 型糖尿病防治指南诊断标准;糖尿

病视网膜病变的诊断标准符合 2002 国际临床糖尿病视网膜病变分级标准。DSPN 症状包括远端对称性麻木、疼痛、针刺感等不适;体征包括踝反射、振动觉、压力觉、针刺痛觉、温度觉 5 项;神经电生理检查由专科医生经规范培训后操作,采用日产 NIHON KOHDEN 肌电图仪,检测上、下肢运动与感觉神经,左右对称进行。运动神经检测包括正中神经、尺神经、腓总神经及胫神经,通过刺激神经干远近两点,分析动作电位波幅、潜伏时,计算神经传导速度,判断运动神经传导功能;感觉神经检测包括正中神经、尺神经、腓肠神经,通过刺激一端感觉神经,另一端记录形成的感觉动作电位,分析潜伏时、波幅,计算神经传导速度,判断感觉神经传导功能。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 分析。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。E₂ 水平与 DSPN 的相关性分析采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DSPN(-)组和 DSPN(+)组患者临床资料比较:两组患者年龄和绝经时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。与 DSPN(-)组相比,DSPN(+)组患者的 T2DM 病程、HbA_{1c}、空腹和餐后 2 h 血糖、糖尿病视网膜病变及糖尿病肾病发生率均明显升高,餐后 2 h 胰岛素、餐后 2 h C 肽及 E₂ 水平明显降低($P < 0.05$)。两组患者 BMI、TC、TG 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. DSPN(-)组和 DSPN(+)组患者神经传导速度比较:DSPN(+)组患者上、下肢运动神经传导速度(MCV)和感觉神经传导速度(SCV)均明显低于 DSPN(-)组($P < 0.001$)。见表 2。

3. 不同水平 E₂ 与 DSPN 发生的关系:根据患者的 E₂ 水平三分位数对其进行分组,其中低分位组(T1 组, E₂ ≤ 36.7 pmol/L)113 例,49 例患者发生 DSPN,占 43%;中分位组(T2 组, 36.7 pmol/L < E₂ < 104.0 pmol/L)108 例,30 例患者发生 DSPN,占 28%;高分位组(T3 组, E₂ ≥ 104.0 pmol/L)109 例,27 例患者发生 DSPN,占 24%,DSPN 发生率随 E₂ 升高而降低,3 组间比较差异有统计学意义($P = 0.003$),且两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4. T1、T2、T3 组患者临床资料及神经传导速度比

表 1 DSPN(-)组和 DSPN(+)组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	绝经时间 (年)	T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	腰臀比	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	冠心病病史 [例,(%)]
DSPN(-)组	224	65.3 ± 6.4	14.4 ± 6.6	11.7 ± 7.6	24.9 ± 4.1	88.2 ± 10.8	0.9 ± 0.1	136.2 ± 17.4	76.4 ± 10.6	27(12.0)
DSPN(+)组	106	66.8 ± 7.2	15.8 ± 7.0	14.0 ± 8.0	24.2 ± 3.1	88.7 ± 9.7	0.9 ± 0.1	133.5 ± 21.7	74.9 ± 18.4	11(10.4)
P 值		0.056	0.082	0.036	0.238	0.819	0.344	0.477	0.568	1.000
组别	例数	高血压病 病史 [例,(%)]	糖尿病 家族史 [例,(%)]	HbA1c (%)	空腹血糖 (mmol/L)	餐 2 h 血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 [mIU/L, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	餐后 2 h 胰岛素 [mIU/L, M(P ₂₅ ,P ₇₅))]	空腹 C 肽 [pmol/L, M(25%,75%)]	
DSPN(-)组	224	90(40.1)	49(21.9)	8.0 ± 2.2	7.6 ± 2.4	14.0 ± 4.5	9(5,13)	28(18,56)	610(423,821)	
DSPN(+)组	106	47(44.3)	33(31.1)	9.1 ± 2.7	9.0 ± 3.9	15.9 ± 5.1	6(4,11)	16(9,35)	512(382,768)	
P 值		0.794	0.064	<0.001	0.003	0.002	0.143	0.005	0.238	
组别	例数	餐后 2 h C 肽 [pmol/L, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	TG [mmol/L, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	TC (mmol/L)	HDL-C [mmol/L, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	LDL-C (mmol/L)	糖尿病 视网膜病变 [例,(%)]	糖尿病 肾病 [例,(%)]	E ₂ (pmol/L)	
DSPN(-)组	224	1 666(916,2 776)	1.3(0.9,1.8)	4.3 ± 1.1	1.1(1.0,1.4)	2.5 ± 0.9	30(13.4)	14(6.3)	89.4 ± 40.9	
DSPN(+)组	106	1 108(654,1 566)	1.4(1.0,1.7)	4.3 ± 0.9	1.1(1.0,1.3)	2.5 ± 0.9	33(31.1)	21(19.8)	73.1 ± 39.6	
P 值		0.001	0.981	0.631	0.960	0.960	0.001	0.002	0.002	

表 2 DSPN(-)组和 DSPN(+)组患者神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCV(m/s)				SCV(m/s)		
		正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经	正中神经	尺神经	腓肠神经
DSPN(-)组	224	55.5 ± 3.7	58.7 ± 4.4	45.4 ± 5.0	44.0 ± 3.7	48.9 ± 5.7	55.5 ± 3.1	48.1 ± 3.3
DSPN(+)组	106	50.1 ± 4.5	54.9 ± 4.2	41.1 ± 4.5	39.9 ± 4.2	41.0 ± 8.6	52.3 ± 3.9	44.9 ± 4.5
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 T1、T2、T3 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	绝经时间 (年)	T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素[mIU/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
T1 组	113	65.4 ± 6.6	14.5 ± 6.5	13.6 ± 7.9	24.2 ± 4.7	8.0 ± 2.8	7.8 ± 3.0	14.1 ± 5.2	7(4,12)
T2 组	108	65.3 ± 6.5	14.6 ± 6.6	11.1 ± 6.8	24.3 ± 3.2	8.6 ± 2.2	8.2 ± 2.8	14.9 ± 4.9	7(5,12)
T3 组	109	64.5 ± 6.8	13.4 ± 6.7	12.6 ± 8.8	25.2 ± 3.5	8.4 ± 2.4	8.2 ± 2.5	15.0 ± 4.4	9(4,13)
<i>P</i> 值		0.595	0.362	0.189	0.281	0.241	0.515	0.478	0.768

组别	例数	餐后 2 h 胰岛素 [mIU/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	空腹 C 肽 [pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	餐后 2 h C 肽 [pmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	TG [mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	TC (mmol/L)	HDL-C [mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	LDL-C (mmol/L)
T1 组	113	21(9,56)	575(420,753)	1 506(738,2 212)	1.3(0.9,1.7)	4.2 ± 1.1	1.1(1.0,1.4)	2.4 ± 1.0
T2 组	108	27(13,53)	591(418,808)	1 546(742,2 633)	1.3(0.9,1.8)	4.5 ± 1.0	1.1(0.9,1.3)	2.7 ± 0.8
T3 组	109	27(16,54)	625(416,821)	1 393(875,2 299)	1.4(1.0,1.8)	4.3 ± 1.2	1.2(1.0,1.3)	2.5 ± 1.0
<i>P</i> 值		0.490	0.990	0.953	0.865	0.204	0.885	0.194

表 4 T1、T2、T3 组患者神经传导速度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MCV(m/s)				SCV(m/s)		
	正中神经	尺神经	腓总神经	胫神经	正中神经	尺神经	腓肠神经
T1 组	53.7 ± 5.0	57.4 ± 4.8	43.9 ± 4.3	42.7 ± 4.3	44.7 ± 9.6	54.6 ± 3.7	46.8 ± 4.2
T2 组	54.1 ± 4.5	57.8 ± 4.6	44.5 ± 4.4	43.3 ± 4.0	46.7 ± 5.8 ^a	54.1 ± 3.7	48.1 ± 3.3 ^a
T3 组	53.3 ± 4.6	57.1 ± 4.8	43.8 ± 6.8	42.3 ± 4.8	47.6 ± 6.9	54.9 ± 3.5	48.2 ± 4.1 ^b
P 值	0.499	0.659	0.584	0.350	0.031	0.271	0.003

注:与 T1 组比较,^a $P < 0.05$;与 T2 组比较,^b $P < 0.05$

较;3 组患者的临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。正中神经与腓肠神经 SCV 随 E₂ 水平升高而升高 ($P < 0.05$),见表 4。

5. DSPN 影响因素的二元 logistic 回归分析:校正年龄、绝经时间、T2DM 病程、HbA1c、空腹血糖、TG、TC 及合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等影响因素后

分析结果显示,与 T1 组比较,T3 组发生 DSPN 的 OR 值为 0.399(95% CI 0.166 ~ 0.957, $P = 0.039$),提示低水平 E₂ 是 DSPN 的独立危险因素。见表 5。

讨 论

一项关于 DSPN 的 Meta 分析结果显示,DSPN 的

表 5 DSPN 影响因素的二元 logistic 回归分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
模型 1	T1 组	1	-
	T2 组	0.516	0.282 ~ 0.944
	T3 组	0.481	0.264 ~ 0.876
模型 2	T1 组	1	-
	T2 组	0.283	0.115 ~ 0.699
	T3 组	0.399	0.172 ~ 0.923
模型 3	T1 组	1	-
	T2 组	0.318	0.124 ~ 0.820
	T3 组	0.399	0.166 ~ 0.957

注:模型 1:校正年龄、绝经时间;模型 2:校正年龄、绝经时间、T2DM 病程、HbA1c、空腹血糖、TG、TC;模型 3:校正年龄、绝经时间、T2DM 病程、HbA1c、空腹血糖、TG、TC 及合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变

独立危险因素包括年龄、糖尿病病程、HbA1c、空腹血糖及合并糖尿病视网膜病变等^[5]。本研究中 DSPN 组患者较非 DSPN 组患者年龄更大、病程更长、HbA1c、空腹血糖水平及微血管并发症发生率更高,与既往研究结果一致,提示长期高血糖状态、糖尿病微血管并发症为 DSPN 的重要危险因素。

雌激素主要由卵巢的卵泡细胞等分泌,人体雌激素有 3 种类型,17-β 雌二醇(17-βE₂)、雌酮(Estrone)和代谢产物雌三醇(Estriol),生物效能最强的是 17-βE₂^[6]。近年来多项研究发现雌激素具有神经保护作用。在中枢神经系统疾病如阿尔兹海默病、帕金森病中,雌激素通过抑制活性氧(ROS)的生成,维持神经细胞内 ROS 处于较低水平,避免神经细胞受损^[7]。Zhao 等^[8]发现 E₂作用于缺血缺氧的海马神经元模型,可增加细胞存活率。在周围神经方面,Sekiguchi 等^[9]发现 E₂可以通过降低髓因子相互作用蛋白(HIP)的表达促进已受损神经的修复;将 E₂与神经干细胞共同作用于受损的外周神经,可促进神经干细胞向内皮细胞分化,改善受损神经的功能。但目前关于 E₂在 DPN 中作用的临床与基础研究并不完善。本研究通过临床样本分析初步发现,绝经后女性 T2DM 合并 DSPN 患者 E₂水平下降,且低水平 E₂是发生 DSPN 的危险因素。

雌激素神经保护作用的机制尚不明确,目前认为可通过受体与非受体多种途径作用:(1)雌激素通过与受体结合,调节神经突触,抑制细胞凋亡^[10]。雌激素受体(ER)分为膜受体与核受体,核受体有 ERα 和 ERβ 两种亚型,两者表达水平存在差异^[11]。Meltser 等^[12]发现 ERα 和 ERβ 缺陷的听觉损伤模型小鼠脑源性神经营养因子(BDNF)表达下降;ERα 基因敲除小鼠模型中 BDNF 表达明显降低^[13],均提示雌激素通过受体介导调控 BDNF 表达发挥神经保护作用。Yune 等^[14]发现在大鼠脊髓损伤模型中,雌激素与 ER 结合后通过上调 Bcl-2

表达发挥保护神经的作用。(2)E₂由于自身结构具有抗氧化应激作用,可通过改善线粒体功能发挥神经保护作用。Jia 等^[15]在卵巢去势小鼠模型研究中发现,雌激素替代治疗能抑制 ROS 生成,从而促进线粒体内呼吸作用,改善神经细胞功能并减少凋亡。因此,我们推测 E₂水平下降可导致周围神经功能障碍,以雌激素保护神经相关分子通路作为 DSPN 的切入点,可为进一步探索 DSPN 的发生及治疗提供新的靶点。

综上所述,绝经后女性 T2DM 合并 DSPN 患者较非 DSPN 患者 E₂水平明显降低,低水平 E₂是绝经后女性 T2DM 患者发生 DSPN 的独立危险因素。因此,评估 E₂水平有助于预测 DSPN 的发生发展,且可将 E₂作为潜在分子,进一步探索 DSPN 的治疗靶点。但本研究为横断面研究,缺乏跟踪随访,尚不能明确 T2DM 合并 DSPN 患者和 E₂水平之间的因果关系。今后仍需进一步扩大样本量,并可将糖尿病类型、降糖治疗方案、性别等分组后展开研究。

参 考 文 献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[2] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care,2017,40(1):136-154.

[3] 张秋兰,樊艳婷,李琳,等. 促甲状腺激素水平与 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性[J]. 中国医药,2018,13(11):1686-1690.

[4] Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, et al. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury[J]. Curr Neuroparmacol,2016,14(6):641-653.

[5] Liu X, Xu Y, An M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis[J]. PLoS One,2019,14(2):e0212574.

[6] Engler-Chiurazzi EB, Singh M, Simpkins JW. Reprint of: From the 90s to now: A brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection[J]. Brain Res,2016,1645:79-82.

[7] Numakawa T, Matsumoto T, Numakawa Y, et al. Protective Action of Neurotrophic Factors and Estrogen against Oxidative Stress-Mediated Neurodegeneration[J]. J Toxicol,2011,2011:405194.

[8] Zhao TZ, Shi F, Hu J, et al. Gper1 Mediates Estrogen-Induced Neuroprotection against Oxygen-Glucose Deprivation in the Primary Hippocampal Neurons[J]. Neuroscience,2016,328:117-126.

[9] Sekiguchi H, Li M, Jujo K, et al. Estradiol promotes neural stem cell differentiation into endothelial lineage and angiogenesis in injured peripheral nerve[J]. Angiogenesis,2013,16(1):45-58.

[10] Chakrabarti M, Haque A, Banik NL, et al. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Brain Res Bull,2014,109:22-31.

[11] Sareddy GR, Zhang Q, Wang R, et al. Proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein 1 mediates estrogen rapid signaling and neuroprotection in the brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(48):E6673-E6682.

[12] Meltser I, Tahera Y, Simpson E, et al. Estrogen receptor beta protects against acoustic trauma in mice[J]. J Clin Invest,2008,118(4):1563-1570.

[13] Kupperts E, Krust A, Chambon P, et al. Functional alterations of the nigrostriatal dopamine system in estrogen receptor-alpha knockout (ERKO) mice[J]. Psychoneuroendocrinology,2008,33(6):832-838.

[14] Yune TY, Park HG, Lee JY, et al. Estrogen-Induced Bcl-2 Expression after Spinal Cord Injury Is Mediated through Phosphoinositide-3-Kinase/Akt-Dependent CREB Activation[J]. J Neurotrauma,2008,25(9):1121-1131.

[15] Jia G, Arora AR, Sowers JR. Estrogen and Mitochondria Function in Cardiorenal Metabolic Syndrome[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2014,127:229-249.