

性激素对慢性肾脏病女性患者的影响^{*}周 圆, 洪 琪 综述, 王 琛[△] 审校

上海中医药大学附属曙光医院肾病科, 上海 200021

关键词: 性激素; 慢性肾脏病; 女性

中图分类号: R977.1+2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)13-1972-04

慢性肾脏病(CKD)是继心脑血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤之后又一严重危害人类健康的疾病。近年来,CKD患病率逐年上升,全球一般人群患病率已高达14.3%^[1],发病率也呈现不断上升之势。

CKD患者中女性的发病率高于男性(美国2011—2012年CKD发病率:女性为7.8%、男性为5.9%;中国上海浦东2008—2013年CKD发病率:女性为14.69%、男性为6.77%)^[2-3],但终末期肾脏病(ESRD)的患者中男性高于女性,存在明显的性别差异。与女性相比,男性患者从CKD进展到ESRD的速度更快,死亡风险更大^[4]。上述这些现象提示,性激素在CKD的发生和发展中起重要作用。本文就CKD女性患者性激素紊乱的现状及其对CKD进程的影响做一简要概述。

1 CKD对女性性激素的影响

1.1 女性生理状态下的性激素水平 在正常生理状态下,促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲刺激垂体前叶在月经周期的卵泡期释放卵泡刺激素(FSH),FSH诱导卵泡的生成导致雌激素水平逐渐升高。在月经周期的中期,促黄体生成素(LH)达到峰值诱导排卵,其中卵母细胞释放到输卵管中,卵泡膜细胞及颗粒细胞生成黄体。在黄体期,黄体分泌孕酮和雌激素,抑制LH和FSH的释放。如果没有怀孕,黄体退化,孕酮和雌激素水平下降。催乳素(PRL)是一种由垂体前叶分泌的性激素,主要负责乳房和乳汁的发育,同时在哺乳期抑制排卵。

1.2 CKD女性的性激素水平 肾脏在女性性激素的调节中扮演着重要的角色。在CKD的病程中,肾脏可通过影响下丘脑-垂体-性腺轴来调节女性性激素。肾损伤的程度与下丘脑-垂体-卵巢轴的破坏程度有一定的相关性。既往临床研究大部分是针对ESRD期女性,随着CKD的进展,下丘脑的GnRH脉冲式释放消失,导致LH和FSH分泌受损^[5],这二者的失调导致雌激素分泌高峰的消失。下丘脑的GnRH脉

冲式释放失调的原因虽然尚不清楚,但与CKD女性因肾脏清除率下降、多巴胺对PRL抑制作用敏感性下降等导致的PRL水平升高密切相关^[6],高水平PRL是抑制下丘脑GnRH分泌的原因之一。促性腺激素及卵巢激素分泌缺乏周期性,可导致雌激素水平持续平稳,最终导致无排卵。这些都是导致CKD女性月经紊乱、闭经、生殖功能下降的原因。但有研究显示,CKD患者的卵巢储备并未明显减少^[7],因此部分透析患者可恢复月经、排卵和生育能力。此外,CKD女性的FSH和LH水平可能处于正常或升高状态^[8],但与健康女性月经中期的LH峰值相比水平更低,可能是由于相对低水平的雌激素反馈作用所致。

SYZDŁOWSKA等^[7]对CKD 3~4期年龄在23~45岁的女性进行研究发现,CKD患者的雌二醇(E2)均值高于健康女性,且CKD病程超过10年的患者E2水平明显高于10年以内病程的患者,但E2水平没有刺激排卵的高峰。因此,下丘脑GnRH和垂体促性腺激素分泌失调是CKD女性性激素紊乱、月经失调甚至闭经的主要原因。

1.3 CKD女性的生育现状 CKD女性的生殖能力和月经情况与健康女性相比,都有不同程度的减退。CKD 3~5期的女性患者中,64%~75%的育龄期女性会出现月经减少、甚至闭经或只有不规则的无排卵月经^[9],平均绝经年龄较健康女性提前5年。虽然CKD对下丘脑-垂体-卵巢轴的影响被认为是可逆的,但透析女性患者中仍有23.1%存在闭经^[10],一般受孕概率小、生育率明显下降。即使妊娠,妊娠期间的高凝状态、免疫活动都有可能使肾功能不全恶化,还可能导致不良妊娠结局,不良妊娠结局的风险,包括先兆子痫、早产、胎儿宫内发育受限,甚至是新生儿死亡,都随着肾功能的减弱而增加。CKD患者妊娠期出现先兆子痫的风险是健康女性的10倍,早产婴儿的风险高出6倍^[11]。此外,CKD患者无论男女都存在性欲减退、性交能力减弱等情况^[12]。生活质量低下与性

* 基金项目:上海市卫生健康委员会青年基金项目(20184Y0028)。

△ 通信作者, E-mail: chenwang42@163.com。

本文引用格式: 周圆, 洪琪, 王琛. 性激素对慢性肾脏病女性患者的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1972-1975.

激素紊乱也有关联。

2 性激素对 CKD 的影响

虽然女性 CKD 发病率高于男性,但一项包含 200 万例参与者的荟萃分析结果显示,女性肾脏替代治疗(RRT)的发生率和患病率低于男性^[13]。由此推测可能是绝经前女性的雌激素发挥保护肾脏作用,也可能是低睾酮水平对肾脏的损伤比男性更轻所致。以往的大多数研究都集中在雌激素、睾酮与 CKD 的关系上,近年来,LH、FSH、PRL 与 CKD 的相关性也逐渐被发现^[14-34]。这些研究都说明,肾脏是 CKD 患者性激素的关键调节器,性激素的紊乱反过来也会影响 CKD 的进展。

2.1 雌激素对肾脏的影响 雌激素是一种具有广泛生物活性的类固醇激素,主要以 E2、雌酮(E1)、雌三醇(E3)等形式存在,其中 E2 的生物活性最强,也是育龄女性最主要的雌激素。绝经前女性的 E2 95%是由卵泡分泌,进入血液形成循环雌激素,在靶器官如子宫、肾、心脏、骨等发挥作用。E2 在循环中有 15%转化为 E1,循环中的雌激素约 2%呈游离状态,约 60%与清蛋白结合,约 40%与性激素结合球蛋白结合。

雌激素一直以来被认为是性腺功能评估的指标,但雌激素除了对生殖系统起作用外,还参与了雌激素受体(ER)分布组织器官中的各种生理和病理活动。雌激素受体主要有 ER β 和 ER α ,ER β 主要分布于肾脏、脑、结肠等,ER α 主要分布在肝脏,而心血管系统、骨骼等组织中 ER α 和 ER β 都有分布。雌激素通过分布在各脏器的 ER 介导细胞核内基因表达,发挥经典途径的核效应,也通过 MAPK、mTOR、EPK 等多条通路发挥快速但短暂的核外启动途径^[14]。

多种肾损伤的动物模型中都发现雌激素可延缓肾脏中细胞凋亡和纤维化过程的进展,这与 E2 能产生内皮一氧化氮合酶(eNOS)、改善组织缺血再灌注损伤、调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、抗炎、抗氧化等多种延缓肾纤维化的机制有关。

2.1.1 雌激素与肾脏组织细胞 E2 具有保护肾小球足细胞、系膜细胞的作用。ER α 和 ER β 在肾脏系膜细胞中有表达,E2 可以正向调节 ER 亚型的表达,维持系膜细胞对雌激素的反应性。CATANUTO 等^[15]通过对糖尿病 db/db 小鼠的研究发现,E2 通过 ER 依赖方式阻止肌动蛋白重塑和凋亡来保护糖尿病足细胞损伤,并进一步通过足细胞特异性 ER α 基因敲除小鼠研究,揭示 E2 对糖尿病足细胞的保护作用可能是通过诱导足细胞中 ER β 表达的增加、改变 ER 亚型比例来实现。任玮等^[16]通过 E2 刺激小鼠肾足细胞系 MPC5 的研究发现,E2 可通过结合 ER α 或者 ER β 抑制肾足细胞酪氨酸磷酸酯酶(PTPR)O 表达,介导 JAK/STAT 信号通路失活,促进肾小球足细胞

增殖。

E2 还是保护内皮功能和血管平滑肌的重要因素,E2 给药可增加血管舒张反应^[17]。另外,PEI 等^[18]发现,E2 可以通过恢复受损血管的凝血能力和止血作用,抑制尿毒症毒素引起的炎症并减轻尿毒症毒素相关的出血和血栓形成,从而保护肾脏血管内皮功能。

2.1.2 雌激素与氧化应激 E2 具有减轻肾组织氧化应激反应的作用。NISHI 等^[19]使用选择性 ER 调节剂雷洛昔芬处理去卵巢的免疫复合物型肾小球肾炎(ICGN)小鼠模型后发现,刺激 ER α 可以增加脂肪酸 β 氧化酶的表达而减弱蛋白尿诱导的炎症小体激活,减少线粒体氧化应激,具有保护肾小管的作用。OZDEMI 等^[20]切除肾血管性高血压(RVH)SD 大鼠的卵巢,予以 ER α 或 ER β 激动剂后,发现两种受体激动剂均能增加细胞抗氧化作用,且 ER β 还具有能够保护血流受阻肾脏的功能。在甲氨蝶呤(MTX)诱导的肾损伤中,用 E2、G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)激动剂 G-1 共孵育处理可使 MTX 诱导的上皮细胞细胞中超氧化物歧化酶(SOD)活性明显增加、丙二醛(MDA)水平降低。说明 ER 激动剂对 MTX 诱导的肾脏上皮细胞有抗氧化的保护作用^[21]。崔银芳等^[22]发现,将血管平滑肌细胞与 E2 及 GPER 激动剂 G-1 共孵育,具有抑制 H₂O₂ 下调 GPER mRNA 和蛋白表达的作用,证明雌激素依赖 GPER 发挥抗血管平滑肌细胞氧化应激性衰老效应。

2.1.3 雌激素与 RAS RAS 由 ACE-Ang II-AT1R、ACE2-Ang(1~7)-MasR 两条关键轴相互制约维持内环境稳态,雌激素是参与调节 RAS 经典与非经典途径的重要影响因素。有研究证明,在经典 RAS 中,雌激素可明显上调 AT2R 在大鼠、小鼠肾脏中的表达,下调 AT1R/AT2R,抑制醛固酮及肾素表达,发挥雌激素的保护作用^[23]。在非经典 RAS 中,实验证实雌激素能逆转 ACE2 活性,减轻肾小球硬化。LEE 等^[24]通过两肾一夹(2K1C)肾血管性高血压大鼠模型研究 E2 与 RAS 表达的关系,发现雌性大鼠肾小管间质炎症程度较轻,肾髓质组织中 ACE 表达抑制,而 ACE2、MasR、Ang1~7 表达增强,推测雌激素对肾小管非经典 RAS 表达增强起调节作用。

2.1.4 雌激素与缺血再灌注 E2 具有改善肾脏组织灌注的作用。SINGH 等^[25]通过动物试验研究发现,雌激素通过参与肾脏过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR) γ 的作用能改善大鼠的缺血再灌注损伤,保护肾脏。吴志明等^[26]认为,雌激素相关受体(ERR) γ 主要在肾小管表达,肾脏组织缺血或炎症损伤时 ERR γ 将会明显减少。常越辰等^[27]发现,GPER 可以调控 PI3K-AKT-eNOS 通路,增加血清 NO 水平,减少肾叶间动脉的收缩,降低肾脏缺血再灌注损伤。在

缺血再灌注损伤模型中, E2 能通过 α -ER-PaPES 通路迅速地刺激 eNOS 产生活性^[28], 实现改善组织灌注的作用。

2.2 睾酮对肾脏的影响 虽然研究发现睾酮与 CKD 女性的肾功能没有直接关联^[29], 但研究证实低血清睾酮水平与胰岛素抵抗、代谢综合征、动脉粥样硬化和高死亡风险之间存在一定的关联。SHIRAKI 等^[30]观察了 115 例绝经后透析女患者, 与 32 例无 CKD 病史的绝经后女性对比后发现, 接受透析的绝经后女性睾酮水平更低, 其中低于睾酮检测下限的部分观察对象, 其动脉硬化相关指标(颈动脉内膜中层厚度和踝血管指数)均高于睾酮水平高于检测下限的患者。推测绝经后女性血液透析患者血清睾酮水平异常降低, 并与动脉粥样硬化有关。

2.3 黄体生成素对肾脏的影响 LH 是一种重要的促性腺激素, 也是促血管生成激素, 有助于调节生殖器官中生理性血管内皮生长因子(VEGF)的表达。在肾脏的皮质和髓质中均存在 LH 受体。VEGF 有助于调节肾脏的血管生成和血管通透性, 并参与纤维化因子的调节。MUTHUSAMY 等^[31]证明了在牛和猪肾脏中, LH 和 VEGF 之间存在明显的线性关系, 推测 LH 可能有助于调节生殖器官中 VEGF 的表达。

2.4 促卵泡生成素对肾脏的影响 ZHANG 等^[32]在肾小管上皮细胞检测到功能性卵泡刺激素受体。在绝经后女性标本检测中发现, 高循环 FSH 水平促进了肾小管间质纤维化的表型, 其特征是 24 h 尿蛋白/肌酐比值、血清肌酐、血清尿素氮和细胞外基质沉积增加。在 HK-2 细胞体外培养中发现, FSH 增加了促纤维化介质(IV 型胶原、纤维连接蛋白和 PAI-1)的转录和蛋白表达, 可能是通过 akt/gsk-3 β / β -catenin 途径发挥促肾小管间质纤维化的作用。FSH 还激活巨噬细胞极化并募集巨噬细胞以加重肾损伤。

2.5 泌乳素对肾脏的影响 在 CKD 患者中, 由于泌乳素的生成量增加和清除率降低, 功能性高泌乳素血症成为 CKD 常见的继发疾病。在非透析期的 CKD 患者中高泌乳素血症发病率为 20%~30%, 而在透析患者可高达 80%^[33]。SERRET-MONTAYA 等^[34]对 CKD 4~5 期的青少年做了为期一年的随访, 发现 CKD 青少年的月经失调与高泌乳素血症密切相关。

此外, 高泌乳素水平会降低 NO 的生物利用度和 eNOS 的活性, 增加氧自由基产生, 对 CKD 患者血管内皮功能、心血管事件风险和病死率都有直接影响。一项队列研究评估了 457 例非透析 CKD 患者和 173 例血液透析患者的内皮功能、动脉硬化和泌乳素水平, 结果显示, 在非透析 CKD 患者中, 观察到 PRL 每升高 10 ng/mL, 其心血管事件的风险增加 27%, 并且与动脉硬化有关; 在进行血液透析的患者中, PRL 每

升高 10 ng/mL, 心血管和全因病死率分别增加 12% 和 15%^[35]。

3 小结

CKD 的发生和发展存在性别差异。CKD 是多基因参与、多表型的复杂疾病, 单靶点的药物治疗难以得到理想效果, 目前缺乏有效抗肾纤维化的生物、化学药物。虽然性激素及其受体通过肾素血管紧张素醛固酮系统、氧化应激、炎症等多种病理生理途径在肾损伤过程中发挥一定的作用, 但性激素与 CKD 相互作用的机制和途径仍未被全面、系统地研究透彻, CKD 女性的激素水平紊乱不仅仅有加速 CKD 进展的潜在风险, 更有脂代谢、骨代谢异常和心血管事件发生率升高等风险。考虑到治疗获益与不良反应的利弊权衡, 临床上鲜见有给予外源性激素干预治疗 CKD 女性激素水平紊乱的研究。中医药在防治肾间质纤维化、调节性激素方面都具有一定的疗效和应用前景, 笔者希望在进一步深入探索性激素与女性 CKD 相互作用的研究中, 发掘多靶点治疗的药物和方法, 在调节 CKD 患者激素水平、改善生活质量的同时, 对慢性肾脏病的防治也有重要意义。

参考文献

- [1] ENE-IORDACHE B, PERICO N, BIKBOV B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study[J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(5): 307-319.
- [2] MURPHY D, MCCULLOCH C E, LIN F, et al. Centers for disease control and prevention chronic kidney disease surveillance team: trends in prevalence of chronic kidney disease in the united states[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165: 473-481.
- [3] 刘晓琳, 阮晓楠, 周先锋, 等. 上海市浦东新区慢性肾病发病及其危险因素的流行病学研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2017, 18(10): 747-752.
- [4] RICARDO A C, YANG W, SHA D, et al. Sex-related disparities in CKD progression[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(3): 137-146.
- [5] AHMED S B, VITEK W S, HOLLEY J L. Fertility, contraception, and novel reproductive technologies in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2017, 37(4): 327-336.
- [6] WILES K S, NELSON-PIERCY C, BRAMHAM K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 165-184.
- [7] SZYDŁOWSKA I, MARCINIAK A, BRODOWSKA A, et al. Assessment of ovarian reserve as an indicator of fertility and health consequences in patients with chronic kidney disease stages 3-4[J]. *Gynecol. Endocrinol*, 2018, 34(14): 944-948.
- [8] PALMER B F, CLEGG D J. Gonadal dysfunction in chro-

- nic kidney disease. [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(5):117-130.
- [9] LIN C T, LIU X N, XU H L, et al. Menstrual disturbances in premenopausal women with end-stage renal disease: a cross-sectional study[J]. Med Princ Pract, 2016, 25(4):260-265.
- [10] CHAKHTOURA Z, MEUNIER M, CABY J, et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 187(17):1-5.
- [11] ZHANG J J, MA X X, HAO L, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(11):1964-1978.
- [12] ESEN B, KAHVECIOGLU S, ATAY A, et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage[J]. Ren Fail, 2015, 37(2):262-267.
- [13] NITSCH D, GRAMS M, SANG Y, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a Meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346(20):324-333.
- [14] ANDREA L, CHRISTINE M, CUNNINGHAM S M, et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy[J]. Biol Sex Differ, 2017, 8(33):1186-1198.
- [15] CATANUTO P, XIA X, PEREIRA S S, et al. Estrogen receptor subtype ratio change protects against podocyte damage[J]. Curr Trends Endocrinol, 2017, 9(5):19-29.
- [16] 任玮, 王湘, 包瑛. 雌激素抑制受体型酪氨酸磷酸酯酶 O 促进小鼠肾足细胞增殖[J]. 分子影像学杂志, 2018, 41(4):520-524.
- [17] USSELMAN C W, STACHENFELD N S, BENDER J R. The molecular actions of estrogen in the regulation of vascular health[J]. Exp Physiol, 2016, 101(3):356-361.
- [18] PEI J, HAKALOVA M, DEN R H, et al. Cardiorenal disease connection during post-menopause: the protective role of estrogen in uremic toxins induced microvascular dysfunction[J]. Int J Cardiol, 2017, 238(11):22-30.
- [19] NISHI Y, SATOH M, NAGASU H, et al. Selective estrogen receptor modulation attenuates proteinuria-induced renal tubular damage by modulating mitochondrial oxidative status[J]. Kidney Int, 2013, 83(14):662-673.
- [20] OZDEMI R, KOLGAZI M, USTUNOVA S, et al. Estrogen receptor agonists alleviate cardiac and renal oxidative injury in rats with renovascular hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(6):500-509.
- [21] KURT A H, BOZKUS F, UREMIS N U, et al. The protective role of G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER-1) on methotrexate-induced nephrotoxicity in human renal epithelium cells[J]. Ren Fail, 2016, 38(1):686-692.
- [22] 崔银芳, 程蓓. G 蛋白偶联雌激素受体介导 17 β -雌二醇抗血管平滑肌细胞氧化应激性衰老[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(1):18-22.
- [23] 刘丹, 艾再提·克日木, 郭利娅·伊明. 性别及雌激素水平对肾血管性高血压大鼠血管组织 ACE1-Ang II-ATR 轴的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6):124-128.
- [24] LEE S H, LEE Y H, JUNG S W, et al. Sex-related differences in the intratubular renin-angiotensin system in two-kidney, one-clip hypertensive rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(12):670-682.
- [25] SINGH A P, SINGH N, SINGH BEDI P M. Estrogen attenuates renal IRI through PPAR- γ agonism in rats[J]. J Surg Res, 2016, 203(2):324-330.
- [26] 吴志明, 杨芹, 李志勇, 等. 雌激素相关受体 γ 和 ATP 依赖性 K⁺ 通道 Kcnj1 在肾脏缺血及再灌注损伤中的作用[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(38):3017-3021.
- [27] 常越辰, 韩子伟. G 蛋白偶联雌激素受体通过改善肾叶间动脉舒缩活动减轻肾脏缺血再灌注损伤[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11):838-844.
- [28] MADAK E, KIMS H, GONG P, et al. Design of pathway preferential estrogens that provide beneficial metabolic and vascular effects without stimulating reproductive tissues[J]. Sci Signal, 2016, 9(429):53-59.
- [29] ZHAO J V, SCHOOLING C M. The role of testosterone in chronic kidney disease and kidney function in men and women: a bi-directional Mendelian randomization study in the UK Biobank[J]. BMC Med, 2020, 18(7):122-130.
- [30] SHIRAKI N, NAKASHIMA A, DOI S, et al. Low serum testosterone is associated with atherosclerosis in postmenopausal women undergoing hemodialysis[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2):499-506.
- [31] MUTHUSAMY A, ARIVALAGAN A, MOVSAS T Z. Demonstrating a linear relationship between vascular endothelial growth factor and luteinizing hormone in kidney cortex extracts[J]. J Visual Exper, 2020, 15(155):e60785.
- [32] ZHANG K, KUANG L, XIA F, et al. Follicle-stimulating hormone promotes renal tubulointerstitial fibrosis in aging women via the AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. Aging Cell, 2019, 18(5):e12997.
- [33] CAPOZZI A, SCAMBIA G, PONTECORVI A, et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(11):506-510.
- [34] SERRET-MONTAYA J, ZURITA-CRUZ J N, MIGUEL A V, et al. Hyperprolactinemia as a prognostic factor for menstrual disorders in female adolescents with advanced chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4):1041-1049.
- [35] FRIEDRICH J J, KYRIAZIS J, SONMEZ A, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(2):207-215.