

# 女性颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血与雌激素缺乏关系研究进展

田风选

**【摘要】** 蛛网膜下腔出血病死率和病残率较高,女性尤其是绝经后女性颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血的发病率明显高于男性,与雌激素缺乏有关。雌激素替代疗法可降低其发病风险。

**【关键词】** 颅内动脉瘤; 蛛网膜下腔出血; 雌激素类; 女性; 综述

## Advances in the relationship between female intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage and estrogen deficiency

TIAN Feng-xuan

Department of Neurosurgery, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, Qinghai, China

(Email: tfx20070905@163.com)

**【Abstract】** The mortality and morbidity rate of subarachnoid hemorrhage is quite high. The incidence of intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage in women, especially in postmenopausal women, is significantly higher than that in men, which is related to estrogen deficiency. Estrogen replacement therapy can reduce the risk of developing it.

**【Key words】** Intracranial aneurysm; Subarachnoid hemorrhage; Estrogens; Femininity; Review

**Conflicts of interest:** none declared

蛛网膜下腔出血(SAH)约占全部脑血管病的5%<sup>[1]</sup>,绝大多数是由颅内动脉瘤破裂所致,10%~12%的患者就诊前即死亡,45%~50%的患者发病30天内死于并发症<sup>[2]</sup>,生存者大多遗留不同程度的神经功能缺损和认知功能障碍。为了降低蛛网膜下腔出血病死率和病残率,长期以来临床研究一直致力于预防和治疗脑出血并发症,遗憾的是未能获得有效的临床治疗方法,也未能使患者预后得到改善<sup>[1]</sup>。因此有学者开始关注蛛网膜下腔出血的危险因素,如吸烟、饮酒、高血压或家族性疾病等,以期从源头预防疾病的发生。由于激素分泌存在性别差异,故吸烟、过量饮酒、高血压和家族性疾病等因素对男性和女性患者的影响有所不同<sup>[3]</sup>。针对男性和女性患者的危险因素筛查显示,女性蛛网膜下腔出血发病率高于男性,但这种差异主要见于50岁以上人群<sup>[4]</sup>;与此同时,颅内动脉瘤发病率同样是女性

高于男性,亦是50岁以上人群更为显著<sup>[5]</sup>。有研究显示,吸烟、过量饮酒和高血压是蛛网膜下腔出血最主要的、也是可预防的危险因素<sup>[3]</sup>,且在男性患者中更为常见<sup>[6-7]</sup>,但是这些因素并不能解释发病率的性别差异。虽然,大量临床研究针对复方口服避孕药(COCs,即含雌激素和孕激素的避孕药)或激素替代疗法(HRT)探讨激素、生殖和月经等危险因素,以及月经初潮、月经周期、更年期、妊娠次数、母乳喂养等女性特有生理因素对女性蛛网膜下腔出血的影响,但所获结果不尽一致<sup>[8-17]</sup>。根据上述背景资料,笔者拟对近年关于女性颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血与雌激素缺乏之间关系的研究现状进行概述,旨在阐明绝经期女性颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血高发病率与雌激素缺乏之间的关系。

### 一、雌激素与女性蛛网膜下腔出血

与年龄相匹配的绝经后女性相比,育龄期女性尤其是无吸烟、无高血压病史的女性,发生蛛网膜下腔出血的风险明显降低( $OR = 0.240$ , 95% CI:  $0.090 \sim 0.680$ )<sup>[18]</sup>。针对日本女性的一项研究显示,初潮年龄较早和无生育史与首次发生颅内动脉瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.006

作者单位:810007 西宁,青海省人民医院神经外科,

Email:tfx20070905@163.com

性蛛网膜下腔出血的风险增加有关( $OR = 3.240$ ,  $95\% CI: 1.250 \sim 4.030$ ), 而同时存在这两项危险因素的女性罹患颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血的风险更高<sup>[16]</sup>, 该项研究的结论是: 性别特异性激素可能在颅内动脉瘤形成和破裂的发病机制中发挥重要作用。女性绝经年龄一般为 50~59 岁, 此后体内雌激素水平显著下降, 导致绝经后骨质和皮肤胶原蛋白流失, 而血流动力学改变与血管壁进行性胶原蛋白流失可能即是大脑中动脉(MCA)近端动脉瘤形成的原因, 可发生于各种结缔组织疾病<sup>[19-21]</sup>。一项基于人群的病例对照临床研究显示, 女性性激素水平变化与蛛网膜下腔出血有关, 而导致雌激素相对缺乏的因素包括更年期和围绝经期, 这些因素与蛛网膜下腔出血风险增加呈正相关( $r = 0.800$ )<sup>[22]</sup>; 相反, 激素替代疗法与蛛网膜下腔出血风险降低有关( $OR = 0.470$ ,  $95\% CI: 0.260 \sim 0.860$ )<sup>[18]</sup>。由于雌激素缺乏不能完全解释女性蛛网膜下腔出血发病率高于男性的现象, 目前认为女性雌激素水平的变化可能较正常参考值更为重要, 例如, 月经周期中女性雌激素水平的变化较为显著, 而雌激素相对缺乏通常发生于围绝经期<sup>[18]</sup>, 这种周期性雌激素水平变化可能是促进颅内动脉瘤形成的原因<sup>[23]</sup>。男性蛛网膜下腔出血风险较小, 可能与其不似女性一样经历剧烈的雌激素戒断有关。

未破裂颅内动脉瘤尤以颈内动脉(ICA)最为常见<sup>[24-26]</sup>, 对日本成人无症状性未破裂颅内动脉瘤患者的资料分析发现, 男性与女性颅内动脉瘤的发生部位存在统计学差异( $P < 0.001$ ), 女性好发于颈内动脉, 而男性则以大脑前动脉(ACA)和大脑中动脉动脉瘤常见<sup>[24]</sup>; 而且女性破裂动脉瘤发生于颈内动脉的概率亦高于男性<sup>[27-30]</sup>。鉴于上述研究结果, 有学者认为由于大脑前动脉和大脑中动脉动脉瘤在男性患者中更为常见, 血流动力学异常可能参与男性颅内动脉瘤的形成; 而雌激素水平的变化则是通过调节血管壁胶原蛋白表达, 在女性颅内动脉瘤的形成中发挥主要作用<sup>[29]</sup>。

有研究显示, 女性接触外源性雌激素类药物可能与颅内动脉瘤发生率较低有关<sup>[31]</sup>。月经周期特别是围绝经期雌激素和(或)内源性雌激素水平生理性下降, 不仅在颅内动脉瘤形成过程中发挥重要作用, 或许还可作为潜在的治疗靶点, 诸如巴多昔芬即可通过减轻血管炎症反应和下调雌激素受体表达而预防动脉瘤形成或防止其破裂<sup>[29]</sup>。

## 二、雌激素与女性颅内动脉瘤

动脉瘤系血管异常扩张所致, 主要以两种形式存在, 即囊状和梭形, 以囊状颅内动脉瘤多见, 系自颅内大动脉分支区域开始的薄壁球状扩张; 梭形动脉瘤具有不同病因, 如动脉粥样硬化、血管壁解剖学结构异常等, 且分为不同实体<sup>[32-33]</sup>。囊状颅内动脉瘤易并发蛛网膜下腔出血, 梭形动脉瘤则以缺血性卒中或占位效应为主<sup>[34]</sup>。以囊状动脉瘤为例, 血管介质即平滑肌细胞和胶原纤维缺失是其形成的初始原因。颅内动脉瘤为血管外膜发育所形成, 由一层胶原纤维组成, 是动脉瘤壁上唯一的承重成分, 胶原纤维的产生和降解取决于动脉瘤壁的伸展, 此为动脉瘤破裂的主要原因<sup>[35]</sup>。血流动力学改变对颅内动脉瘤的破裂有重要影响, 包括剪切应力、动态血压和静态血压, 其中, 剪切应力在动脉分叉部的顶点较高, 可以解释颅内动脉瘤为何常见于动脉分叉部的原因<sup>[36]</sup>。动物实验业已证实, 颅内动脉瘤的形成与以下 3 项因素密切相关, 即 Willis 环血流动力学应激性、高血压和血管脆性, 而雌激素水平降低可使 Willis 环血流动力学应激性增强、血压升高和血管脆性增加<sup>[37]</sup>。雌激素水平升高可以降低血清脂质水平<sup>[38-39]</sup>、降低动脉粥样硬化风险, 进而降低颅内动脉瘤形成风险; 此外, 小剂量雌激素治疗与血压降低有关, 激素替代疗法的作用机制即是如此<sup>[9]</sup>。绝经后血管壁进行性胶原蛋白流失可使颈内动脉血管壁结缔组织发生降解<sup>[40]</sup>, 而激素替代疗法可促进绝经后女性颈内动脉中膜和外膜增厚, 故对颅内动脉瘤的产生和破裂具有一定保护作用<sup>[41]</sup>。

颅内动脉瘤壁的厚度对动脉瘤壁完整性, 以及动脉瘤生长和破裂至关重要, 且难以记录和测量。通过显微镜观察未破裂颅内动脉瘤壁厚度可以发现, 与男性相比, 女性颅内动脉瘤穹顶有较高比例的超薄半透明组织( $P = 0.038$ ), 提示易破裂<sup>[42]</sup>。雌激素替代疗法通过调节血管壁胶原蛋白水平、增加动脉瘤壁厚度, 而保护动脉瘤壁的完整性, 由此可见雌激素为颅内动脉瘤形成与发展的病因学机制。

## 三、颅内动脉和颅内动脉瘤中的雌激素信号

内源性天然雌激素包括雌酮( $E_1$ )、雌二醇( $E_2$ )和雌三醇( $E_3$ ), 其中雌二醇是女性循环雌激素的主要形式, 后者主要来源于育龄期女性的卵巢<sup>[43]</sup>。女性体内雌二醇水平受月经周期、绝经状态、种族和基因多态性等因素的影响<sup>[44]</sup>, 随着年龄的增长, 体内雌二醇水平可能影响脉管系统, 而雌激素受体由

*ER-α*和*ER-β*基因编码,属于核受体超家族成员,可作为激活配体的转录因子产生基因组效应。雌激素受体- $\alpha$ 和 $\beta$ 主要表达于血管内皮细胞和平滑肌细胞<sup>[45-46]</sup>,其表达变化不仅与性别和年龄相关<sup>[47]</sup>,而且受体内雌激素水平的调节,因此激素替代治疗的靶器官(如子宫、阴道黏膜或脉管系统)和持续时间均可影响雌激素受体- $\alpha$ 和 $\beta$ 的表达<sup>[48]</sup>。G蛋白偶联雌激素受体(GPER)是一种新发现的七螺旋跨膜G蛋白偶联受体(GPCR),其结构与雌激素受体- $\alpha$ 或 $\beta$ 完全不同,该受体与女性体内的雌二醇呈高亲和力结合,然后通过细胞内信号转导通路即刻产生快速生物学效应,即非基因组效应<sup>[49]</sup>,G蛋白偶联雌激素受体广泛分布于脑组织和脉管系统<sup>[48]</sup>,其功能尚待进一步研究<sup>[40]</sup>。颅内动脉瘤和颅内动脉内皮细胞和平滑肌细胞主要表达雌激素受体- $\beta$ <sup>[50-51]</sup>,动物实验证实,雌激素具有预防卵巢切除小鼠颅内动脉瘤生长和破裂的作用,当雌激素与其受体结合形成二聚体后,受体核信号区识别雌激素相关基因(EREs)、DNA结合区与EREs结合而激活一氧化氮合酶Ⅲ(NOSⅢ)基因表达,使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性或表达水平增加;同时对eNOS进行磷酸化、脂肪酰化等蛋白修饰,促进一氧化氮生成,从而发挥稳定颅内动脉瘤或预防其形成的作用。

四、激素替代疗法在女性未破裂颅内动脉瘤预防与治疗中的应用前景

目前,对于未破裂颅内动脉瘤的医疗管理尚无有效措施,主要包括戒烟、控制血压、放射学监测,以及神经外科或血管内治疗,而且至今仍未研发出能够降低颅内动脉瘤生长或破裂风险的有效药物。因此,了解颅内动脉瘤的病因并建立统一监测标准至关重要,将有助于神经外科医师预测动脉瘤破裂风险,制定具有针对性的治疗方案。对于未破裂颅内动脉瘤患者特别是绝经后女性,计划开展基于病因学的治疗。

如前所述,颅内动脉瘤形成和发展的病理学、病因学和靶器官存在明显的性别差异,易受年龄影响。基于上述差异,特定的药物治疗可以改善结果,并可预期研发定制药物。新一代的激素替代疗法可能在预防颅内动脉瘤形成和破裂方面有效,但是对绝经后女性的综合影响尚难以判断,有待进一步研究。传统激素替代疗法中的替代品为高选择性雌激素受体- $\beta$ 激动剂和(或)植物雌激素,合理的给药途径、剂量、时间、模拟月经周期或定期给药均

可提高疗效,达到预防绝经后女性颅内动脉瘤生长或破裂之目的。性别仍是目前颅内动脉瘤和蛛网膜下腔出血的重要原因,需进一步研究,了解雌激素与颅内动脉瘤和(或)蛛网膜下腔出血病理生理学之间的关系,对女性健康具有重大影响。

综上所述,绝经后女性雌激素缺乏参与颅内动脉瘤的发生与发展,以及蛛网膜下腔出血的病理生理学机制,对于未破裂颅内动脉瘤患者特别是绝经后女性,针对病因学治疗似乎是一种合理的起点,并且应在未来予以开发。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10:44-58.
- [2] Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction[J]. Stroke, 2009, 40:S86-87.
- [3] Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst MF, Algra A, Rinkel GJ. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage[J]. Neurology, 2012, 79:1230-1236.
- [4] Huang ZQ, Zhou XW, Hou ZL, Huang SQ, Meng ZH, Wang XL, Yu H, Wang QL, Li PA, Wen ZB. Risk factors analysis of mirror aneurysms: a multicenter retrospective study based on clinical and demographic profile of patients[J]. Eur J Radiol, 2017, 96:80-84.
- [5] Wang XY, He J, Zhang L, Li Y, Zhao L, Liu H, Yang L, Zeng XJ, Yang J, Peng GM, Ahuja A, Yang ZH. A higher aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence in women prior to menopause: a retrospective analysis of 4, 895 cases from right hospitals in China[J]. Quant Imaging Med Surg, 2016, 6:151-156.
- [6] Nicholson P, O'Hare A, Power S, Looby S, Javadpour M, Thornton J, Brennan P. Decreasing incidence of subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11:320-322.
- [7] Dasenbrock HH, Rudy RF, Rosalind Lai PM, Smith TR, Frerichs KU, Gormley WB, Aziz-Sultan MA, Du R. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis[J]. J Neurosurg, 2018, 129:446-457.
- [8] Barrow JW, Turan N, Wangmo P, Roy AK, Pradilla G. The role of inflammation and potential use of sex steroids in intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neurol Int, 2018, 9:150.
- [9] Desai M, Wali AR, Birk HS, Santiago-Dieppa DR, Khalessi AA. Role of pregnancy and female sex steroids on aneurysm formation, growth, and rupture: a systematic review of the literature[J]. Neurosurg Focus, 2019, 47:E8.
- [10] Løkkegaard M, Nielsen LH, Keiding N. Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies: a national cohort study[J]. Stroke, 2017, 48:2266-2269.
- [11] Xu Z, Yue Y, Bai J, Shen C, Yang J, Huang X, Zhao Y, Li Y. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of observational studies [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297:1181-1191.
- [12] Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease

- [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335:453-461.
- [13] Lindekleiv H, Sandvei MS, Njolstad I, Løchen ML, Romundstad PR, Vatten L, Ingebrigtsen T, Vik A, Mathiesen EB. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study[J]. *Neurology*, 2011, 76:637-643.
- [14] Müller TB, Vik A, Romundstad PR, Sandvei MS. Risk factors for unruptured intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage in a prospective population-based study[J]. *Stroke*, 2019.[Epub ahead of print]
- [15] Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case - crossover study and standardized incidence ratio estimation[J]. *Stroke*, 2009, 40:1148-1151.
- [16] Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, Ohno Y. Menstrual and reproductive factors for subarachnoid hemorrhage risk in women: a case-control study in Nagoya, Japan[J]. *Stroke*, 2001, 32:2841-2844.
- [17] Jung SY, Bae HJ, Park BJ, Yoon BW; Acute Brain Bleeding Analysis Study Group. Parity and risk of hemorrhagic strokes [J]. *Neurology*, 2010, 74:1424-1429.
- [18] Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: a population-based case-control study[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121:168-173.
- [19] Nabaweesi - Batuka J, Kitunguu PK, Kiboi JG. Pattern of cerebral aneurysms in a Kenyan population as seen at an urban hospital[J]. *World Neurosurg*, 2016, 87:255-265.
- [20] Brincat M, Moniz CF, Studd JW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women[J]. *British Med J*, 1983, 287:1337-1338.
- [21] Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrel PM. Skin changes in menopause[J]. *Maturitas*, 1989, 11:295-304.
- [22] Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162:502-514.
- [23] Horiuchi T, Tanaka Y, Hongo K. Sex - related differences in patients treated surgically for aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurol Med Chir*, 2006, 46:328-332.
- [24] Harada K, Fukuyama K, Shirouzu T, Ichinose M, Fujimura H, Kakumoto K, Yamana Y. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms in healthy asymptomatic Japanese adults: differences in gender and age[J]. *Acta Neurochir*, 2013, 155:2037-2043.
- [25] Igase K, Matsubara I, Igase M, Miyazaki H, Sadamoto K. Initial experience in evaluating the prevalence of unruptured intracranial aneurysms detected on 3 - tesla MRI [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33:348-353.
- [26] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:626-636.
- [27] Aarhus M, Helland CA, Wester K. Differences in anatomical distribution, gender, and sidedness between ruptured and unruptured intracranial aneurysms in a defined patient population[J]. *Acta Neurochir*, 2009, 151:1569-1574.
- [28] Inagawa T. Site of ruptured intracranial saccular aneurysms in patients in Izumo City, Japan[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30:72-84.
- [29] Maekawa H, Tada Y, Yagi K, Miyamoto T, Kitazato KT, Korai M, Satomi J, Hashimoto T, Nagahiro S. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14:197.
- [30] Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:1821-1828.
- [31] Chen M, Ouyang B, Goldstein - Smith L, Feldman L. Oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with cerebral aneurysms[J]. *J NeuroIntervent Surg*, 2011, 3:163-166.
- [32] Mizutani T, Miki Y, Kojima H, Suzuki H. Proposed classification of nonatherosclerotic cerebral fusiform and dissecting aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45:253-260.
- [33] Sacho RH, Saliou G, Kostynsky A, Menezes R, Tymianski M, Krings T, Radovanovic I, Terbrugge K, Rinkel GJ, Willinsky R. Natural history and outcome after treatment of unruptured intradural fusiform aneurysms[J]. *Stroke*, 2014, 45:3251-3256.
- [34] Serrone JC, Gozal YM, Grossman AW, Andaluz N, Abruzzo T, Zuccarello M, Ringer A. Vertebrobasilar fusiform aneurysms [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2014, 25:471-484.
- [35] Eriksson T, Kroon M, Holzapfel GA. Influence of medial collagen organization and axial in situ stretch on saccular cerebral aneurysm growth[J]. *J Biomech Eng*, 2009:ID101010.
- [36] Koseki H, Miyata H, Shimo S, Ohno N, Mifune K, Shimano K, Yamamoto K, Nozaki K, Kasuya H, Narumiya S, Aoki T. Two diverse hemodynamic forces, a mechanical stretch and a high wall shear, determine intracranial aneurysm formation[J]. *Trans Stroke Res*, 2019.[Epub ahead of print]
- [37] Tutino VM, Mandelbaum M, Takahashi A, Pope LC, Siddiqui A, Kolega J, Meng H. Hypertension and estrogen deficiency augment aneurysmal remodeling in the rabbit circle of Willis in response to carotid ligation[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298:1903-1910.
- [38] Zhang Y, Chen RM, Lin XQ, Yuan X, Yang XH. The correlation between serum adipokines levels and metabolic indicators in girls with Turner syndrome [J]. *Cytokine*, 2019, 113:139-143.
- [39] Bobjer J, Katrinaki M, Dermitzaki E, Margioris AN, Giwercman A, Tsatsanis C. Serum chemerin levels are negatively associated with male fertility and reproductive hormones[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33:2168-2174.
- [40] Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues [J]. *Gynecolog Endocrinol*, 2012, 28:273-277.
- [41] Turan N, Heider RA, Zaharieva D, Ahmad FU, Barrow DL, Pradilla G. Sex differences in the formation of intracranial aneurysms and incidence and outcome of subarachnoid hemorrhage: review of experimental and human studies [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7:12-19.
- [42] Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions [J]. *J NeuroIntervent Surg*, 2013, 5:201-206.
- [43] Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86:1627-1642.
- [44] Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:340-352.
- [45] Stirone C, Duckles SP, Krause DN. Multiple forms of estrogen receptor- $\alpha$  in cerebral blood vessels: regulation by estrogen[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284:E184-192.
- [46] Kim KH, Bender JR. Membrane-initiated actions of estrogen on the endothelium[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 308:3-8.
- [47] Kalesnykas G, Roschier U, Puoliväli J, Wang J, Miettinen R.

- The effect of aging on the subcellular distribution of estrogen receptor-alpha in the cholinergic neurons of transgenic and wild-type mice[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21:1437-1442.
- [48] Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications [J]. Pharmacol Rev, 2008, 60:210-241.
- [49] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling[J]. Science, 2005, 307:1625-1630.
- [50] Tada Y, Makino H, Furukawa H, Shimada K, Wada K, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kung DK, Hasan DM, Kitazato KT, Nagahiro S, Lawton MT, Hashimoto T. Roles of estrogen in the formation of intracranial aneurysms in ovariectomized female mice[J]. Neurosurgery, 2014, 75:690-695.
- [51] Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Shikata F, Pena Silva RA, Kitazato KT, Hasan DM, Kanematsu Y, Nagahiro S, Hashimoto T. Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice [J]. Hypertension, 2014, 63:1339-1344.

(收稿日期:2019-09-06)

· 读者·作者·编者·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 $P$ 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 $t$ 值、 $P$ 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm $\times$ 6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于投稿的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿要求具有科学性、先进性、实用性,资料可靠、数据准确、论点明确、层次清楚,文字简练,书写工整、规范,必要时应做统计学处理。

1. 本刊为具有创新性的科研成果或重要论文开辟“快速通道”。作者如果希望论文进入“快速通道”,请附关于创新性的书面说明,并提供省级及以上图书馆或医学信息所等单位出具的“查新报告”或有关证据。经审核同意后一般在收到稿件4个月内予以发表。

2. 本刊仅接受网络投稿,请登录官方网站www.xdjb.org在线注册并投稿。来稿须经作者单位审核,需邮寄单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。需提供作者的通讯地址、联系电话及Email等联系方式备用。对不予采用的稿件一般不寄回,但原始照片一律退还作者。特殊文种、需排斜体、上下角标等应予以注明。