

孕酮对颅脑创伤后的脑保护作用

杨树源

【关键词】 孕酮； 颅脑损伤； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.06.019

在过去 30 年中,一直未开发出一项能够改善颅脑创伤预后的理想药物及治疗方法。一项在全球 40 多个国家开展的糖皮质激素治疗颅脑创伤试验(CRASH)共纳入 10 000 余例颅脑创伤患者,观察糖皮质激素治疗对预后的影响,其结果证实糖皮质激素治疗后患者病死率显著升高^[1]。另一项由美国国立卫生研究院(NIH)基金支持的亚低温治疗重型颅脑创伤临床试验显示,亚低温对 45 岁以上患者无益^[2]。因此,寻找治疗颅脑创伤的新型药物或治疗方法成为当务之急。动物及临床研究业已证实,孕酮具有减轻颅脑创伤后脑水肿、减少神经元死亡和改进神经功能之功效^[3-22],本文将对孕酮在颅脑创伤后脑保护作用的相关文献综述如下。

一、孕酮的脑保护作用

孕酮即黄体酮(progesterone),除了对生殖系统和内分泌系统的影响外,还具有中枢性神经激素的功能。孕酮及其受体在脑组织中广泛存在,在胎儿发育过程中直接影响神经元的分化;至成年期,孕酮可通过调节基因转录、神经元间受体等作用而调节神经元的多种功能,其代谢产物别孕烯酮可与不同的受体结合,例如: γ -氨基丁酸(GABA)受体或 25-Dx 受体等。动物实验发现,不同性别的动物对创伤的反应有所不同,在创伤严重程度相同的情况下,雌性动物应激反应更轻、恢复更迅速,推测可能与其体内的激素水平有关^[3-5];进一步的研究结果显示,血清孕酮水平较高的动物创伤应激反应轻^[4,6]。Roof 等^[5]采用自由落体方法分别导致雄性、发情期雌性(高雌激素水平和低孕酮水平)和假孕雌性(高孕酮水平和低雌激素水平)大鼠额叶皮质挫裂伤,伤后 24 h 检测大鼠脑组织含水量,结果表明,雌性大鼠脑组织含水量明显少于雄性大鼠,而假孕大鼠伤后几乎不发生脑水肿。在另一项观察孕酮治疗成年颅脑创伤大鼠疗效的实验中,伤后 6、24 和 48 h 接受孕酮(4 mg/kg)皮下注射治疗的大鼠(无论雄性还是雌性)其脑组织含水量均显著低于对照组^[6]。一般认为,大鼠于伤后 2 h 即可发生脑水肿且在 24 h 达峰值水平,至伤后第 7 天降低;于伤后 2、6、24 及 48 h 予以孕酮(4 mg/kg)治疗并观察大鼠脑组织含水量变化,可以发现,以伤后 2 h 接

受孕酮治疗的大鼠脑水肿改善效果最佳,伤后 24 h 治疗仍然有效^[3,5,6]。以上动物实验结果充分证实,孕酮具有减轻颅脑创伤后脑水肿的功效,血清孕酮水平愈高,伤后脑水肿程度愈轻。但这并不意味着孕酮剂量愈大疗效愈好,当孕酮剂量达到 32 mg/kg 时即不产生疗效,而 4~16 mg/kg 的低剂量则有效^[7]。大剂量孕酮停药后可导致患者发生停孕酮后综合征(PWS),产生血管舒缩功能障碍、抑郁或焦虑等症状,故提倡小剂量用药并逐步减量或停药^[3]。目前,已从多项动物实验中获知,孕酮尚可改善颅脑创伤动物的神经功能^[3,6-8]。Roof 等^[5,6]对雄性双侧大脑皮质挫裂伤大鼠孕酮治疗前后神经功能变化进行观察,发现伤后不同时间(1、6、24、48、72、96 和 120 h)接受孕酮(4 mg/kg)治疗的大鼠, Morris 水迷宫测验其行为、记忆及空间辨别能力均显著优于同期接受不含孕酮溶剂治疗的大鼠。孕酮(4 mg/kg)连续治疗 3 d 即可改善脑水肿程度,治疗 5 d 病理损伤范围缩小,相应伴运动和感觉功能、空间和学习能力恢复^[7,8]。

目前,已报道两项有关孕酮临床应用的 II 期临床试验结果。在 Wright 等^[7]的临床试验中,纳入 100 例伤后 11 h 的成年颅脑创伤患者, Glasgow 昏迷量表(GCS)评分 4~12 分,孕酮治疗组患者于伤后连续接受 3 d 孕酮治疗, 12 h 为 1 个周期共治疗 6 个周期;第 1 周期、第 1 小时的剂量为 0.71 mg/kg 静脉注射,随后以 0.50 mg/(kg·h)持续治疗 11 h,其他 5 个周期仍以 0.50 mg/(kg·h)的速度各治疗 12 h,观察终点事件为治疗后 30 d 病死率。其结果显示,孕酮治疗组病死率为 13%,对照组 30.40%;重型患者病死率分别为 13.20% 和 40%;中型患者为 16.70% 和 14.30%。不良反应比较,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),仅 1 例注射部位发生静脉炎;治疗前 3 d 孕酮治疗组患者颅内压稳定,对照组呈升高趋势。其结论:孕酮呈脂溶性,可快速通过血-脑屏障在体内达到平衡,用于治疗颅脑创伤安全、有效。该项试验的局限性为单中心,样本量较小。另一项临床对照试验为 Xiao 等^[8]进行的试验,其纳入标准为年龄 18~65 岁;受伤时间 < 8 h;入组时 GCS 评分 ≤ 8 分。共 159 例患者符合纳入标准,随机分为:孕酮治疗组共 82 例,接受孕酮 1 mg/kg 肌肉注射, 1 次/12 h,连续治疗 5 d;对照组, 77 例,不予孕酮治疗,其他治疗方法两组相同。治疗 3 个月时进行终点事件评价,孕酮治疗组患者

Glasgow 预后分级(GOS)良好和中残者为 47%, 对照组 31% ($P = 0.034$), 死亡、植物状态生存和重残者分别为 53% 和 70% ($P = 0.022$); 治疗 6 个月时, 孕酮治疗组良好和中残者为 58%, 对照组 42% ($P = 0.048$), 死亡、植物状态生存和重残者则为 41% 和 57% ($P = 0.048$)。进一步分析显示: 女性患者治疗 6 个月时良好和中残者, 孕酮治疗组 66%, 对照组 35% ($P = 0.035$); GCS 评分 6~8 分患者良好和中残者, 孕酮治疗组 43%, 对照组 28% ($P = 0.044$), 但 GCS 评分 3~5 分患者中差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月时, 改良功能独立性量表(mFIM), 孕酮治疗组 (8.02 ± 1.33) 分, 对照组 (7.35 ± 1.89) 分 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月时, 则分别为 (9.87 ± 1.17) 和 (8.95 ± 1.05) 分 ($P < 0.01$)。其结论: 孕酮治疗组患者在治疗 30 d 时病死率显著低于对照组 (13.00% 对 30.40%), 随访 3 和 6 个月时, 孕酮治疗组患者神经功能改善程度显著优于对照组 (8.02 分对 7.35 分, 9.87 分对 8.95 分)。治疗过程中无一例发生药物相关不良反应。

孕酮除了对颅脑创伤患者具有脑保护作用外, 还对脑卒中、脊髓和周围神经损伤、糖尿病性神经病及脱髓鞘疾病等有效, 业已被大量基础与临床研究所证实^[3, 8-17]。

二、孕酮的脑保护机制

1. 减轻脑水肿 颅脑创伤、脑卒中、中枢神经系统肿瘤引起的脑水肿与病死率和病死率相关。创伤后的炎症反应损害脑组织, 导致脑水肿和神经元死亡, 与此同时, 血-脑屏障破坏引起的血管源性脑水肿使大量液体进入细胞间质致颅内压升高, 进一步损伤神经元; 进展至 II 期即细胞毒性脑水肿期时, 液体进入神经元内使细胞破裂, 释放毒性物质进入脑实质, 神经元则发生继发性死亡。而孕酮能够显著减轻创伤后的血管源性和细胞毒性脑水肿程度^[3, 5, 8, 18, 19]。据 Wright 等^[7]报告, 创伤后血清孕酮水平与脑水肿程度呈负相关。但是, 目前对孕酮改善脑水肿的药理学机制尚不十分清楚, 推测可能与脑渗透压调节或水通道蛋白有关^[19]。

2. 抑制脂质过氧化反应和清除氧自由基 大剂量孕酮可减少氧自由基对细胞膜的破坏、抑制脂质过氧化反应, 且呈现剂量依赖关系, 同时增加线粒体中谷胱甘肽水平(强氧自由基清除剂), 从而保护线粒体功能并抑制因创伤造成的镁超氧化物歧化酶(MgSOD)表达水平的降低。动物实验业已证实, 在经体外培养的巨噬细胞培养液中加入孕酮可以减少超氧、氢及亚硝酸等代谢物质产生的过氧化物, 起到清除氧自由基、减少细胞膜磷脂过氧化反应的作用^[3, 8, 17, 19]。由于, 孕酮为脂溶性神经激素, 插入膜磷脂的不饱和脂肪酸中可以保护细胞膜氢键免受氧自由基的攻击, 减少神经元继发性损伤; 同时降低创伤后大鼠海马 CA1 和 CA3 区神经元死亡率^[3]。在临床上, 接受低温治疗的颅脑创伤患者辅助应用孕酮可以降低脑脊液中脂质过氧化物标志物异前列腺素 $F_2\alpha$ ($F_2\alpha$ -isoprostane) 的表达水平, 其在男性患者脑脊液中的表达水平是女性的 2 倍, 特别是在伤后第 1 天, 若在低温治疗的同时辅助孕酮治疗则可显著减轻氧自由基引起的各种不良

反应。

3. 抑制神经系统炎性因子 (1) 细胞因子(cytokine): 创伤后细胞因子的释放可激活炎症反应过程, 产生明显的炎症反应。研究显示, 创伤后, 损伤灶周围即可见胶质细胞增生, 巨噬细胞和中性粒细胞浸润, 血-脑屏障破坏, 通过黏附因子激活释放细胞介质和化学物质, 从而诱发和加重血管源性和细胞毒性脑水肿, 而孕酮可抑制细胞因子引起的炎症反应过程^[3, 18-21, 23]。①抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和一氧化氮合酶(NOS)mRNA 表达, 减少巨噬细胞的渗出和 IL-1 等炎症因子的释放, 抑制炎症介质之间的相互作用, 减轻血-脑屏障损伤、脑水肿程度以及继发性脑损伤。②核因子- κ B(NF- κ B)亚单位在肿瘤坏死因子- α 的作用下, 通过核因子- κ B 信号转导通路进行炎症反应的传递, 而孕酮则可抑制核因子- κ B 的表达及肿瘤坏死因子- α 的产生, 达到减轻创伤后炎症反应的目的。③通过诱导脑源性神经营养因子(BDNF)的表达, 抑制炎症因子产生及神经元凋亡。④具有酶活性的球蛋白 C3 补体是参与炎症级联反应的主要成分, 孕酮可干扰 C3 转化酶的活性, 抑制补体 C3 的形成并加速其衰变, 从而抑制创伤后炎症反应。(2) 炎症免疫细胞激活: 降低细胞因子表达水平、抑制免疫细胞活性, 孕酮治疗能够使补体因子、巨噬细胞介导因子、CD24 和 F3 等生成减少, 降低神经元对创伤引起的应激反应, 减少继发性损伤。

4. 对细胞凋亡和 DNA 修复的影响 孕酮可以减少创伤后的神经元凋亡。颅脑创伤后, 给予孕酮治疗可在抑制核因子- κ B 表达的同时抑制细胞凋亡的发生, 因为它可降低核因子- κ B 及其在靶基因的表达。一些能够启动细胞凋亡程序的酶类, 以及 Caspase-3、Box 和 AKT 蛋白在创伤后被激活, 孕酮可以降低这些物质的表达, 并上调抗凋亡蛋白的表达如 Bcl-2, 阻止细胞色素 C 激活 Caspase-3^[3, 24]。创伤后, 抗凋亡蛋白细胞外信号调节激酶(ERK)表达水平降低, 孕酮可使细胞外信号调节激酶表达水平上调^[3, 20]。于液压伤后 1 h 予大鼠孕酮治疗可显著促进抗凋亡 bcl-2 基因和蛋白的表达, 抑制 box 基因和蛋白质表达, 促进细胞外信号调节激酶表达水平以减轻继发性脑损伤^[15-17]。

5. γ -氨基丁酸 为中枢神经系统抑制性神经递质。孕酮可促进 γ -氨基丁酸的释放, 并降低因谷氨酸或其他兴奋性神经递质等的兴奋毒性对神经元的损伤^[3, 19]。

6. 髓鞘修复作用 孕酮具有增加中枢和周围神经系统髓鞘磷脂合成代谢的作用。神经元损伤后髓鞘减少导致髓鞘缺失, 孕酮可使其再生, 从而修复受损伤的髓鞘^[3, 9, 19, 23]; 与此同时, 刺激脑源性神经营养因子等神经生长因子的合成。脊髓损伤后, 脑脊液中的脑源性神经营养因子水平约下降 50%, 经孕酮连续治疗 3 d 即可使脑源性神经营养因子水平提高 3 倍, 改善继发性脊髓运动神经元变性^[3, 10, 19]。据相关文献报道, 孕酮对慢性脱髓鞘性疾病亦有益, 诸如多发性硬化^[3]; 而且还可使少突胶质细胞髓鞘生成, 减少运动神经元变性等^[3, 19]。

7. 孕酮和醋酸甲羟孕酮 孕酮和人工合成的孕酮,例如醋酸甲羟孕酮(安宫黄体酮,MPA)对创伤后的脑保护作用有所不同:(1)安宫黄体酮具有减轻脑水肿的作用,但对患者行为等功能的恢复无效。(2)孕酮可促进 Bcl-2 表达和神经保护作用,而安宫黄体酮则能够阻断 Bcl-2 的表达。(3)孕酮能够阻止因谷氨酸过高导致的钙离子内流,而安宫黄体酮无此作用,但后者可口服,目前仍在临床上应用。

颅脑创伤是一复杂的病理生理学过程,例如创伤可使细胞内谷氨酸水平升高、细胞内钙离子超载、氧自由基生成增加、炎性反应增强,以及细胞凋亡与修复、基因及蛋白质表达改变等。以往的药物治疗仅针对创伤后的单一病理因素,因此不能获得良好的治疗功效。颅脑创伤理想的脑保护药物应该具备:阻止创伤后不同阶段的病理改变,保护神经元功能和促进 DNA 修复。大量研究表明,孕酮是可以从多方面实现脑保护作用并具有应用前景的药物:(1)从不同病理学机制阻断创伤引起的继发性脑损害。(2)有较宽的治疗时间窗,伤后 24 h 内应用单一剂量的孕酮即可减轻脑水肿。(3)进入机体后能够迅速通过血-脑屏障,给药 1 h 后即可达到血浆平衡浓度。(4)临床试验已经证实其安全有效,如与维生素 D 联合应用可提高疗效^[22]。美国食品与药品管理局(FDA)已经批准自 2010 年 1 月开始进行孕酮治疗颅脑创伤的 III 期临床试验,美国共计 17 所神经外科中心参加,预计纳入 1000 例患者^[8,25]。另一项由美国 BHR 公司组织的孕酮治疗颅脑创伤的 III 期临床试验也已启动(www.synapse-trial.com),预计在全球 100~120 所医疗中心进行,共纳入 1200 例颅脑创伤患者,期待这些大样本多中心临床对照试验在不久的将来能对孕酮治疗颅脑创伤的疗效及安全性作出科学评价。

参 考 文 献

- [1] Edward P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*, 2005, 365:1957-1959.
- [2] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*, 2001, 344:556-563.
- [3] Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev*, 2008, 57:386-397.
- [4] Attella MJ, Nattinville A, Stein DG, et al. Hormone state effects recovery from frontal cortex lesions in adult female rats. *Behav Neurol Biol*, 1987, 48:352-367.
- [5] Roof RL, Duvdevani R, Stein DG, et al. Gender influences outcome of brain injury: progesterone plays a protective role. *Brain Res*, 1993, 607(1/2):333-336.
- [6] Roof RL, Duvdevani R, Heyburn JW, et al. Progesterone rapidly decreases brain edema: treatment delayed up to 24 hours is still effective. *Exp Neurol*, 1996, 138:246-251.
- [7] Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*, 2007, 49:391-402.
- [8] Xiao G, Wei J, Yan W, et al. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 2008, 12:R61.
- [9] Fee DB, Swartz KR, Joy KM, et al. Effects of progesterone on experimental spinal cord injury. *Brian Res*, 2007, 1137:146-152.
- [10] Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience*, 2007, 114:1293-1304.
- [11] Morali C, Letechipi á-Vallejo G, López-Loeza E, et al. Post-ischemic administration of progesterone in rats exerts neuroprotective effects on the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2005, 382:286-290.
- [12] O'Connor CA, Cernak I, Vink R. Both estrogen and progesterone attenuate edema formation following diffuse traumatic brain injury in rats. *Brain Res*, 2005, 1062(1/2):171-174.
- [13] O'Connor CA, Cernak I, Johnson F, et al. Effects of progesterone on neurologic and morphologic outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol*, 2007, 205:145-153.
- [14] Liu L, Wang L, Zhao L, et al. Progesterone increases rat neural progenitor cell cycle gene expression and proliferation via extracellularly regulated kinase and progesterone receptor membrane components 1 and 2. *Endocrinology*, 2009, 150:3186-3196.
- [15] Cutler SM, Cekic M, Miller DM, et al. Progesterone improves acute recovery after traumatic brain injury in the aged rat. *J Neurotrauma*, 2007, 24:1475-1486.
- [16] De Nicoli AF, Labombarda F, Deniselle MC, et al. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30:173-187.
- [17] Stein DG, Wright DW, Kellermann AL. Does progesterone have neuroprotective properties? *Ann Emerg Med*, 2008, 51:164-172.
- [18] Gibson CL, Gray LJ, Bath PM, et al. Progesterone for the treatment of experimental brain injury: a systematic review. *Brain*, 2008, 131(Pt 2):318-328.
- [19] Soltani Z, Khaksari M, Shahrokhi N, et al. Effect of combined administration of estrogen and progesterone on brain edema and neurological outcome after traumatic brain injury in female rats. *IJEM*, 2009, 10:629-638.
- [20] Shahrokhi N, Khaksari M, Soltani Z, et al. Effect of sex steroid hormones on brain edema, intracranial pressure, and neurologic outcomes after traumatic brain injury. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88:414-421.
- [21] Qu C, Mahmood A, Ning R, et al. The treatment of traumatic brain injury with velcade. *J Neurotrauma*, 2010, 27:1625-1634.
- [22] Stein DG, Sayeed I. Is progesterone worth consideration as a treatment for brain injury? *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194:20-22.
- [23] Margulies S, Hicks R, the Combination Therapies for Traumatic Brain Injury Workshop Leaders. Combination therapies for traumatic brain injury: prospective considerations. *J Neurotrauma*, 2009, 26:925-939.
- [24] Cekic M, Stein DG. Progesterone treatment for brain injury: an update. *Future Neurology*, 2010, 5:37-46.
- [25] Vandromme M, Melton M, Kerby JD. Progesterone in traumatic brain injury: time to move on to phase III trials. *Crit Care*, 2008, 12:153.

(收稿日期:2010-10-25)