



巴金森病的藥物治療

雌激素



Estrogen 雌激素

最近幾年來有不少研究報告提出雌激素對巴金森病有助益，有的地區還把雌激素當作治療巴金森病的藥物之一。為了讓讀友有進一步的瞭解，我們將雌激素在腦內的作用作一介紹。

雌激素，顧名思義，它操控著女性的生理狀態。它不僅調節女性的生殖作用，同時也在情緒、記憶、和思考等功能上扮演著重要的角色。最近，研究人員還注意到它會影響類似阿茲海默病和巴金森病等腦部疾病。它在腦部的作用可以歸納如下：

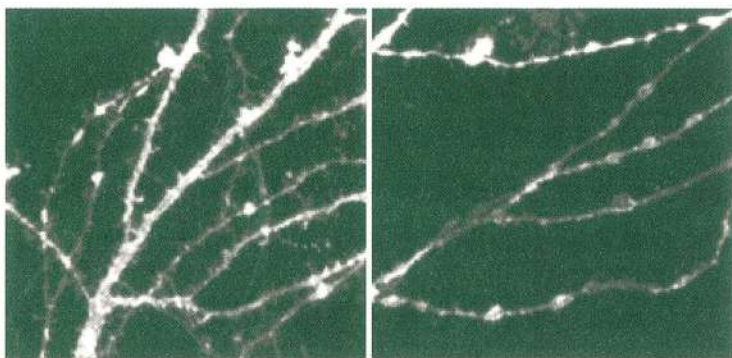


巴金森病的藥物治療

雌激素

雌激素對腦細胞的影響

雌激素經由它對腦神經細胞內雌激素受容體的作用而直接影響到腦部的功能。雌激素進入雌激素受容體會引發特有的生物化學和生物學上的反應；它還影響到沒有受容體的神經細胞。雌激素具有保護神經細胞和提供神經細胞營養的功能。它可以保護神經細胞對抗氧化壓力、因血流中斷或缺乏葡萄糖而產生的傷害，以及阿茲海默病因為澱粉樣蛋白而造成的傷害。雌激素還能夠刺激神經營養因子的產生，進而促進神經元的成長和活力，修復受損的神經元，以及增加神經元樹突的分佈。在腦細胞之間的突觸地方，雌激素



左圖顯示注射雌激素到老鼠掌管記憶的腦細胞中，樹突的數目會增加兩倍。



巴金森病的藥物治療

雌激素

會增加像多巴胺、血清素和正腎上腺素等化學神經傳導體的濃度和作用，它還會增加這些傳導體的受容體數目。

雌激素影響血液流入腦內

雌激素不僅直接影響到腦部，它還經由調節血液的流動而間接地影響到腦部。腦部不像其他的器官可以利用貯存的能源或其他的代謝管道，它只能依賴血液來輸送葡萄糖。雌激素附著於血管內壁之感受器，刺激化學傳訊體氧化氮的分泌，擴張血管而增加血液的流動。最近有些實驗顯示女性在更年期後，流經頸動脈和腦動脈的血流明顯地逐漸降低。而補充雌激素能夠減少動脈內血液循環的阻力，保護血管不受自由基和發炎細胞的破壞，以及防止血栓形成而阻礙血液流入腦部。曾經有實驗利用磁核共振顯像(MRI)來記錄120位因缺血性腦部傷害的女性在十年之間的損害狀況，發現有補充雌激素的女性受損的範圍較小。

更年期前後的女性有85%經歷過潮紅的症狀。在更年期開始之前幾年，女性卵巢的功能逐漸降低，一直持續到更年期後降至最低點。潮紅是突然感覺到上



巴金森病的藥物治療

雌激素

身燥熱，隨後全身冒汗，而後又感覺寒冷。我們對此狀況雖然瞭解不多，但原因應是來自腦部，最可能的是因為腦內控制溫度的部位缺乏雌激素所致。潮紅反映出的問題可能不僅僅只是缺乏雌激素，它還可能因為腦部血流降低而導致其他神經方面的問題。例如，卵巢已經切除的女性，其潮紅的發生和記憶力失衡有直接的關係。而健康的女性在停經後，潮紅時也會降低大腦的血液流量。在腦內，血液流量變化最大的地方是在掌管記憶的海馬體。補充雌激素能夠恢復大腦內正常的血液流量。由於這結果，生殖學家推測潮紅可能顯示出腦血管受阻或收縮，這將使腦內神經細胞退化或老化。他們還認為經常性的血管收縮會導致大腦局部性缺血以及自由基的生成。這種損害將造成類似冠狀動脈受到阻塞的後果，使健康的神經細胞數目減少，尤其是在海馬區，產生腦部無法抵禦的像老化或阿茲海默病的神經退化現象。

雌激素與認知能力

即使是健康的老年女性，腦部的體積會因為雌激素在更年期後的降低而逐漸萎縮，這種現象在負責記憶和思考的腦內海馬和頂葉部位特別明顯。男人的荷



巴金森病的藥物治療

雌激素

爾蒙可能退化較慢，類似的腦部萎縮要晚大約十年，到六十歲才會發生。事實上，因為睪丸素酮能夠轉化成雌激素，六十歲以上男人的雌二酮(estradiol，雌激素的一種)較同齡的女人大約多三倍。由於這些腦內的變化，更年期的女性常會有心智能力和記憶力降低的問題。然而，對雌激素和認知能力關係的研究結果並不一致。這些結果的分析只有薄弱的證據顯示補充雌激素可能增加認知能力和防止失智症。然而，也有研究結果表示雌激素和認知能力，尤其是語言記憶方面有明顯的關係。在一項包括 727 位更年期後女性的實驗，持續補充雌激素的女性在語言記憶力和推理測驗的分數明顯地較高。而認知能力的喪失也和缺乏雌激素有關。例如，骨質密度低(顯示雌激素數量低)的女性，失智的比率亦較高。

雌激素與腦部訊息的處理

減少雌激素對腦部的另一影響是降低腦部處理訊息的速度。由於姿勢的平衡與訊號的接收和動作的反應有關，因此更年期後的女性跌倒的機會比男性多三倍。骨質疏鬆症的女性骨折的原因不僅是因為骨頭密度低，也與姿態的平衡有關。補充雌激素能夠增加腦



巴金森病的藥物治療

雌激素

部處理訊息的速度和姿勢的平衡。有一研究顯示更年期後的女性補充雌激素能夠降低百分之六十跌倒的機率。另一實驗指出更年期後的女性在補充雌激素後，姿態平衡的狀態類似更年期前的女性，而未補充雌激素的女性則姿態平衡明顯地惡化。

雌激素與情緒

一般說來，更年期的女性並不比其他時期的女性更容易有憂鬱的現象。但是有些在分娩後或更年期前曾經有過憂鬱現象，或是因為手術而使荷爾蒙突然改變，或是更年期過長的女性，憂鬱的可能性就會增加。不過，將近 80% 的更年期女性，除了潮紅、盜汗、失眠等不適外，也曾有輕微的憂鬱經驗。這些症狀發生的原因是由於腦內控制情緒的地方有許多雌激素受容器，而雌激素直接影響到神經傳導體的濃度。神經傳導體血清素在腦內神經突觸的地方影響情緒的調節。更年期前的女性，雌二酮和血液中的血清素成正比。換句話說，高量的雌激素代表高量的血清素。研究人員還證實更年期後的女性血清素會降低，但是補充雌激素可將血清素提高至更年期前的數量。雌激素還影響到其他神經傳導體和神經調變器。它能夠抑制活化



巴金森病的藥物治療

雌激素

正腎上腺素的酵素，而產生類似許多抗憂鬱藥物的刺激性效果。它還類似 MAO 抑制劑，降低 MAO 酵素的活動性，在腦內產生較多的鄰苯二酚氨和血清素。雌激素還會增加下視丘生產的腦內瑪啡。在臨床實驗，利用藥物去降低雌激素的女性比較容易有憂鬱的症狀。在另一項試驗，卵巢切除或更年期補充雌激素的女性生活情緒較佳而且較為愉快。

雌激素與阿茲海默病

隨著人類壽命的增加，失智症變成一個嚴重的社會和經濟問題。而影響到記憶、思考和行為能力的阿茲海默病患者就佔了失智症人口的三分之二。阿茲海默病患者中女性約為男性的二到三倍，這不僅僅是因為女性平均壽命較長就能夠解釋的。阿茲海默病患者的認知能力受損似乎和異常的蛋白質累積在腦內有關。阿茲海默病患者的特徵是腦內有一種異常而有神經毒性的乙型澱粉樣蛋白之累積，這可能是腦血管受傷後嚴重發炎的原因或結果。這項理論可由消炎藥可以防護阿茲海默病來支持。

雌激素對阿茲海默病的影響有下面幾種方式：因為阿茲海默病和發炎有關，有消炎功能的雌激素之減



巴金森病的藥物治療

雌激素

少可能促成阿茲海默病的生成。而在停經期後增加雌激素的數量會增加腦內的血流量及其神經保護及神經營養效果，使腦部較能抵禦病變的侵襲。此外，雌激素能夠加強顯現阿朴脂蛋白 E (apolipoprotein E) 的基因而減少有毒的乙型澱粉樣蛋白之形成和堆積。許多病因學研究都認為補充雌激素可能防止或延緩阿茲海默病的發生。也有實驗指出神經細胞在雌激素突然降低後較容易受到傷害。然而，關於雌激素和阿茲海默病的關係之研究在目前還只是初期，補充雌激素能夠防止或延緩阿茲海默病的結果也不是那麼一致，有的實驗並不能證實這種關係。

雌激素與巴金森病

最近有研究發現雌激素能夠增加左多巴的作用，還可能防止或延緩巴金森病的發生。動物實驗顯示雌激素會增加多巴胺的神經傳導性，增加多巴胺受容體 D₁ 和 D₂ 的數目，並能保護生產多巴胺的神經細胞，減少多巴胺在神經突觸的耗損，並增加多巴胺的功能。曾有實驗將猴子的卵巢切除，在無法產生雌激素的狀況下，多巴胺跟著減少。這結果可以解釋男性因為雌激素較少而比更年期前的女性容易患巴金森病；



巴金森病的藥物治療

雌激素

更年期後的女性因為雌激素急劇地減少，反而比男性更容易患巴金森病。

在臨床上，雌激素似乎能夠延緩女性巴金森病的發生與減低症狀的嚴重性。補充雌激素可以改進女性巴金森病患者的認知能力，尤其是記憶方面的功能，並且降低患失智症的機率。雌激素還會增加左多巴的功效，減少 COMT 酵素分解左多巴的作用，提高多巴胺的數量。香港大學的研究也指出補充雌激素能改進更年期後女性巴金森病患者的運動波動與障礙。雖然研究雌激素對巴金森病的作用還在初期階段，但是以上的結果令人鼓舞，我們需要進一步的實驗以證實這些結果。

結論

總而言之，許多研究結果顯示出雌激素是使腦部作用順利的關鍵。雌激素能夠提高大腦的血液流量，具有消炎的特性，增加神經突觸的活動量，並且具有神經保護和神經營養的功能。雌激素還明顯地影響情緒和認知能力，女性在更年期後雌激素降低將會造成情緒和認知能力的問題，而補充雌激素可能會降低發生阿茲海默病的機率和減輕巴金森病的症狀。這些結



巴金森病的藥物治療

雌激素

果如能證實，將對女性及其家庭以及整個社會造成巨大的影響。

然而，今年七月美國醫學會報導一項由美國國家衛生院主導，進行了五年的補充女性荷爾蒙的實驗，因為受驗者增加了患乳癌、心臟病和中風的機率而突然中止。這實驗的初步結果發現，補充高劑量的雌激素/黃體激素混合劑(Prempro)五年後，會增加乳癌的機率 26%，心臟病的機率 29%和中風的機率 41%，當然它也能降低大腸直腸癌的機率 37%，子宮癌的機率 17%和骨質疏鬆症的機率 34%。對於這報導，美國也有許多研究機構指出，這項實驗只是指出了長期補充高劑量的雌激素/黃體激素混合劑五年的結果。而所謂乳癌的機率增加 26%，事實上只是一萬人多了八個病例。至於短期地補充低劑量的雌激素/黃體激素混合劑或是只補充雌激素的結果，尚待進一步的實驗觀察和證實。由於補充雌激素仍是目前治療更年期婦女潮紅、夜汗和失眠最有效的方法，除非使用者本身或其家族已有心臟病或乳癌的好發性，對於剛進入更年期而受困於潮紅的婦女，短期的補充雌激素仍是具有其有效性。因此，是否補充荷爾蒙，患者必須衡量自身的情況與需要，與醫師仔細考量才能決定。 P



巴金森病的藥物治療

雌激素

參考文獻：

1. "The Role of Estrogen in Brain Function", Parkinson's Disease Update, Issue #125, 2001
2. "Is there any benefit from Estrogen therapy in Parkinson's disease", Parkinson's Disease Update, Issue #103, 1999
3. Tsang, K., et al., "Estrogen improves motor disability in Parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuation", Neurology, 2000; 54: 2292-2298
4. Leranth, C., et al., "Estrogen and Parkinson disease", Neuroscience, Dec. 2000
5. Daniel Q. Haney, "When Do Hormones Make Sense for Menopause Women?", AP News, Third Age Health, July 15, 2002
6. 林天送,「癌、心臟病、腦中風,荷爾蒙療法大恐慌」,中國時報,2002/7/17
7. Ceci Connolly, "Doctors working to clear the fog, Hormone study turns seniors' world upside down", Washington Post, July 28, 2002
8. Kathrynne Holden, "Hormone Replacement Therapy for Women with Parkinson's Disease – Yes or No", National Parkinson Foundation, August, 2002

