

更年期女性
及時接受激素治療
降低阿茲海默症風險

以雌激素療法 保護神經

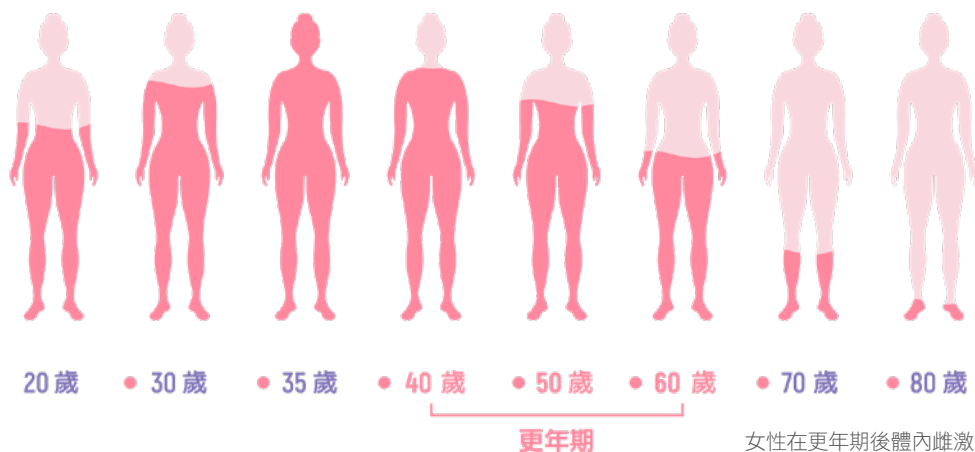
編譯／編輯小組

女性罹患阿茲海默症的比例明顯高於男性，究其原因竟肇因於更年期後雌激素下降。不少研究顯示雌激素療法可降低女性罹患此病的風險；而早期令人擔心的雌激素副作用也被新的研究排除了。

阿茲海默症是人們並不陌生的神經退化性疾病，但除了年齡和遺傳因素外，性別竟也是罹患阿茲海默症的風險因素之一。研究指出，每 3 名阿茲海默症患者中就有 2 名是女性。雖然年齡是阿茲海默症的主要危險因素，而女性往往比男性壽命更長，但這並不能完全解釋男女罹病比例的差異。

女性易患阿茲海默症的原因

為何女性比男性更容易罹患阿茲海默症？醫界認為，可能與女性更年期後體內雌性激素下降有關。雖然男性和女性都會產生雌激素，但雌激素是女性主要的性激素，因此女性通常含有比男性更多的雌激素。但是，當女性更年期開始後，身體便會停止製造雌激素。



另一方面，男性一生中不斷產生辜固酮；而辜固酮會在腦細胞中轉化為雌二醇*。這意味著更年期後的女性其大腦中的雌激素含量反而會低於同年齡的男性。

而研究人員推斷，雌激素可能具有保護大腦免於發生阿茲海默症的效果，所以女性在更年期後體內雌激素含量降低，因而更容易罹患阿茲海默症。據此推論，停經後接受雌激素治療，也許可降低女性失智的風險。

雌激素與大腦的關聯性

研究發現，更年期初期（停經後第一年）大腦記憶力退化的情形最為嚴重，在語言學習、言語記憶與細微運動能力上的表現明顯下降。由於大腦中負責掌管記憶與認知能力的海馬迴（hippocampus）與前額葉皮質（prefrontal cortex）都會受到雌激素的影響，因此進入更年期後雌激素開始減少，記憶管理也會受到影響。

雌激素會以幾種不同的方式影響大腦，因而與阿茲海默症有關。在一項以大鼠進行的研究中發現，雌激素有助於增加海馬迴的神經連結數量。¹ 此外，雌激素也會影響血清素、乙醯膽鹼和多巴胺等化學物質向大腦發送信號的方式。某些阿茲海默的症狀與乙醯膽鹼信號系統的問題有關，而雌激素含量下降會促使乙醯膽鹼信號系統發生問題。²

曾有多篇觀察性研究證實，雌激素補充療法（hormone replacement therapy, HRT）可使女性罹患阿茲海默症的風險降低 29%-44%。^{3,4,5,6} 最近的一項研究報告指出，長期接受 HRT 可降低阿茲海默症的風險並延遲其發病；此外，接受 HRT 超過 1 年可讓罹患風險每年降低 5%。⁷

雌激素如何保護大腦

根據過去的實驗與研究，阿茲海默症患者的大腦中可發現 β -類澱粉蛋白

* 雌激素包含雌酮、雌二醇等女性荷爾蒙，但其中以雌二醇為最重要的雌激素。



過去女性擔心HRT治療有致癌風險，但最新的研究提出不同觀點。

(β -amyloid) 沉積所產生的大腦澱粉斑塊 (plaques)，以及由病變澱蛋白 (tau) 產生的神經元纖維纏結 (neurofibrillary tangles)，這些現象被認為是記憶和認知障礙的成因。

研究發現， β -類澱粉蛋白會增加腦部的自由基，導致腦細胞受損或死亡；而雌激素能讓身體產生更多的抗氧化劑，減少細胞產生自由基，進而阻止 β -類澱粉蛋白造成的腦部損傷。雌激素有助於將阿茲海默症前驅蛋白 (APP) 分解為可溶性肽，進而減少神經元 β -類澱粉蛋白的生成。這解釋了為什麼女性更年期後雌激素含量下降會提高罹患阿茲海默症的風險。

由威爾康奈爾醫學 (Weill Cornell Medicine) 研究人員與亞利桑那大學合作的一項新研究指出，更年期給予雌激素避孕藥或激素治療，有助於減少大腦萎縮。該研究針對 99 名 40 至 58 歲的女性進行分析，結果發現，使用更年期激素治療和雌激素避孕藥者，大腦區域中的灰質體積較大。雖然該研究僅為觀察性

研究而非臨床試驗，但結果仍證明雌激素對女性的大腦的確有保護作用。⁸

激素療法的爭議

2002 年由美國婦女健康倡議 (WHI) 所公布的臨床試驗報告，讓許多女性對 HRT 望之卻步。這篇研究指出，併用雌激素和黃體酮的激素療法，會提高心臟疾病、中風、血栓、失智和乳癌的風險。⁹

但是，一篇發表於 2017 年的研究報告翻轉了上述結果。¹⁰ 研究人員針對這些參與 2002 年研究的受試者，經過十幾年的追蹤後發現，服用雌激素者，其所有原因引起的死亡率為 27.1%，而未服用雌激素者的全因性死亡率為 27.6%。再細分比較：因心臟病引起的死亡率，服用雌激素者為 8.9%，未服用者為 9.0%；癌因性死亡率，服用雌激素者為 8.2%，未服用者為 8.0%。無論全因性或個別原因死亡率，是否服用雌激素，均無明顯差異。

根據這篇研究更新的結果，雌激素的激素替代療法 HRT 更可降低全因死亡率及乳腺癌和阿茲海默症的死亡率。

使用激素療法的關鍵時機

一篇發表於 2013 年的研究整理，統整了三項以激素療法預防阿茲海默症的觀察性研究發現，激素療法的時間和使用的激素類型很關鍵。

在其中一篇研究中發現，停經五年內使用激素療法，可使阿茲海默症的風險減少 30%；而早期開始使用激素療法且持續超過

十年的女性，其阿茲海默症的風險減少了37%。相對的，停經超過五年後才開始激素療法，則幾乎沒有保護效果。更值得注意的是，在晚年才開始服用雌激素和孕激素組合的女性，其罹患阿茲海默症的風險，則反而增加了將近兩倍。

這項統整研究得到的結論是：激素療法的益處只限於早期治療，晚期治療不但沒效果，還可能有害。而單獨使用雌性激素治療，比雌性激素加上黃體酮的治療更能有效降低阿茲海默症的風險。¹¹

結論與展望

從這些研究得知，女性的雌激素透過不同機制保護著大腦；更年期後的女性因為雌激素分泌不足，且無法像男性那樣由睪固酮轉化補充，因此罹患阿茲海默症的女性多於男性。停經後的女性採用雌激素補充療法，確實可有效降低罹患阿茲海默症的風險。更好的消息是，以往認為雌激素療法可能提高某些疾病的發生率，也被更新的研究翻轉了。

但本刊也不建議停經後的女性人人都持續地接受雌激素療法，因為時間因素非常關鍵：停經後五年內開始補充雌激素才有效果；若到了晚年才使用，則反而會提高風險。

而最近更有研究發現，雌激素的某些亞型可能比其他亞型更具神經保護作用。¹²因此，研究人員期望未來能研發出不同的雌激素，找出具神經保護特性，但不會帶來副作用的雌激素，以嘉惠更年期女性。

| 參考文獻 |

1. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci.* 1990;10(4):1286–91.
2. Compton J, van Amelsvoort T, Murphy D. HRT and its effect on normal ageing of the brain and dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 647–653.
3. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998;279(9):688–95.
4. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience.* 2000;101(3):485–512.
5. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2001;285(11):1489–99.
6. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288(7):872–81.
7. Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. Effects of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer' disease. *Lancet* 1996; 348: 429– 432.
8. Schelbaum E, Loughlin L, Jett S, et al. Association of Reproductive History With Brain MRI Biomarkers of Dementia Risk in Midlife. *Neurology* 2021;97(23):e2328–e2339.
9. Zandi PP, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *The Journal of the American Medical Association.* 2002;288:2123–2129.
10. Manson JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *J Am Med Assoc* 2017; 318(10): 927-938.
11. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology.* 2012;79(18):1846–52.
12. Luine V. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985; 89: 484– 490.