

# 月经周期中激素变化对神经系统疾病影响的研究进展

程玉莹<sup>1</sup>, 赵育周<sup>1</sup>, 杨丹丹<sup>1</sup>, 赵含之<sup>1</sup>, 刘梦<sup>1</sup>, 邸伟<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月16日; 录用日期: 2022年11月11日; 发布日期: 2022年11月18日

## 摘要

月经是女性进入青春期后, 子宫内膜受卵巢激素的影响, 出现周期性子宫出血, 月经的周期性变化被称为月经周期。月经周期中激素水平波动对神经系统的疾病发生或进展有一定影响, 其中包括偏头痛/癫痫/多发性硬化症/帕金森综合征等神经系统疾病。有研究已经确定了月经周期中激素变化与神经系统疾病发生与发展的一些机制, 目前在中枢神经系统疾病中也发现了月经周期中激素异常与该疾病的发生及发展是相关的, 本文拟就月经周期中激素变化对中枢神经系统疾病影响的相关进展进行综述。

## 关键词

月经周期, 雌激素, 孕激素, 神经系统疾病

# Research Advances in Effects of Hormonal Changes during the Menstrual Cycle on Neurological Diseases

Yuying Cheng<sup>1</sup>, Yuzhou Zhao<sup>1</sup>, Dandan Yang<sup>1</sup>, Hanzhi Zhao<sup>1</sup>, Meng Liu<sup>1</sup>, Wei Di<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

After the female enters puberty, the endometrium is affected by ovarian hormones, and there is

\*通讯作者。

文章引用: 程玉莹, 赵育周, 杨丹丹, 赵含之, 刘梦, 邸伟. 月经周期中激素变化对神经系统疾病影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10312-10317. DOI: [10.12677/acm.2022.12111487](https://doi.org/10.12677/acm.2022.12111487)

periodic uterine bleeding, called menstruation, and the periodic change of menstruation is called the menstrual cycle. Fluctuations in hormone levels during the menstrual cycle affect the development or progression of neurological disorders, including migraine/epilepsy/multiple sclerosis/Parkinson's syndrome. Studies have identified some of the mechanisms by which hormonal changes during the menstrual cycle are linked to the development and progression of neurological diseases. Hormonal abnormalities in the menstrual cycle have also been found to be associated with the occurrence and development of central nervous system diseases. This study aims to review the recent advances in the effects of hormonal changes during menstrual cycle on central nervous system diseases.

## Keywords

Menstrual Cycle, Estrogen, Progesterone, Nervous System Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 月经周期激素变化的生理机制

月经周期是发生在月经初潮(第一次月经周期和出血)和绝经(月经周期永久停止)之间的一个重要的生物学过程,其特征是内源性性激素(即雌激素和孕激素)有显著的周期性变化。月经周期的变化一个复杂的过程,主要是由下丘脑、垂体和卵巢参与调节。下丘脑通过分泌促性腺激素释放激素(Gonadotrophin-releasing hormone, GnRH)从而调节垂体促性腺激素(Gonadotropins)的分泌来进一步调控卵巢功能,同时卵巢分泌的性激素对下丘脑—垂体又起到副反馈调节。下丘脑、垂体、卵巢构成一个完整、协调的神经内分泌系统,并且三者之间相互影响与调节[1]。在卵泡期发育早期,下丘脑在一定水平雌激素负反馈机制的调节下,抑制其GnRH的释放,使垂体对GnRH反应性降低,从而抑制垂体促性腺激素分泌[2]。在卵泡发育晚期,卵泡进一步发育成熟,雌激素分泌到达阈值( $\geq 200$  pg/ml)时,并且维持雌激素阈值48小时以上,在雌激黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)的负反馈作用下,刺激hormone, LH)分泌达到高峰。当处在黄体期时,雌激素和孕激素在协同作用下对下丘脑起负反馈调节。在排卵前,雌激素在促性腺激素的正反馈调节中,低水平的孕激素起着增强其正反馈调节作用。在黄体期,高水平的孕激素可抑制其促性腺激素分泌的负反馈[3]。月经由两种卵巢激素控制,雌激素可在不同水平上影响不同类型的组织,从而参与多种生物功能,研究证明主要是雌激素水平波动影响了神经系统的疾病发生或进展。孕激素也可作用于许多组织,但其影响对神经系统疾病有限,目前研究较少[4]。

## 2. 月经周期激素水平变化在神经系统疾病中的研究

研究发现,月经周期激素水平的变化与一些神经系统疾病的发生和进展有一定相关性,其中包括月经性偏头痛、月经性癫痫、多发性硬化症、帕金森综合(Parkinson's disease, PD)等神经系统疾病[5] [6]。

### 2.1. 月经性偏头痛

偏头痛是常见的神经生物学头痛疾病,其特征是反复出现的头痛,尤其多发于女性,女性占有所有偏头痛患者的75% [7]。此外,女性偏头痛发作比男性偏头痛发作更频繁、更严重、持续时间更长、更难治疗。与男性相比,女性的头痛通常是单侧的、剧烈的、搏动的,并且常伴有恶心、畏光和声音恐惧症,

这些衰弱性发作一般持续 4~72 小时,对生活质量、家庭、工作等产生严重负面影响。在全球疾病负担研究中,偏头痛被列为全世界育龄(15~49 岁)妇女残疾的主要原因[8]。尽管偏头痛在女性中发病率很高,但这种疾病的性别差异机制还没有得到充分研究。目前有研究证明这种性别差异可能是由于卵巢类固醇激素水平在女性月经周期期间的波动造成的[9] [10]。无先兆性偏头痛是偏头痛中最普遍的类型,占 70%~80%的偏头痛患者。它被定义为致残性发作性头痛,并伴有对光敏感,恶心和/或呕吐,持续约 72 小时;月经相关性无先兆偏头痛(menstrual-related migraine without aura, MRM)是与女性月经周期相关的一种特殊类型偏头痛,MRM 在女性偏头痛患者中占 42%~61%。与非月经期无先兆偏头痛(non-menstrual migraine without aura, NMM)比较,月经相关性偏头痛在月经期间发作时间更长,易复发、对急性治疗反应差且有更高的致残率等特点,并且 MRM 在难治性偏头痛中比例最高[11]。

激素变化是常见的偏头痛诱因之一。雌激素退出假说是长期以来提出的月经期偏头痛机制之一[12] [13]。有证据表明,许多女性患者的偏头痛症状及发作频率在怀孕期间有所改善,这是一个雌激素水平上升并稳定的时期,随后在产后早期,当雌激素水平下降时,头痛复发[14]。同时服用复方口服避孕药的妇女在服药间歇期偏头痛的发作频率更高[15]。在这些情况下,女性性激素的波动在生命和卵巢周期,似乎发挥了关键作用。特别是黄体晚期及卵泡早期的雌激素水平下降可能是偏头痛的主要诱因,这与研究中观察到的结果一致。更加值得关注的是,孕酮似乎对偏头痛有保护作用,这被高孕酮水平下偏头痛发作频率较低所证实[16]。

雌激素水平下降与头痛之间的联系可能由以下几种机制介导。雌激素受体位于大脑中与调控疼痛有关的许多区域,如丘脑、导水管周围灰质、杏仁核和三叉血管系统[17]。雌激素与雌激素受体结合,调节神经元兴奋性,并与脑血管内皮相互作用。目前已经发现的雌激素和神经递质之间存在联系,包括 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素、多巴胺和内啡肽。雌激素和外周血中的 5-HT 水平呈正相关,在雌激素水平升高时,外周血的 5-HT 水平也进一步升高,并使 5-HT 类神经元对 5-HT 的敏感性增加,同时 5-HT 收缩大血管,扩张小动脉及毛细血管[18]。除 5-HT 外,雌激素通过影响多巴胺(dopamine, DA)合成酶而促进多巴胺的合成和释放,同时抑制 DA 重摄取,增加突触后膜 DA 的利用率[19]。雌激素还通过以复杂的方式调节外周和中枢系统中降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)引起神经源性血管舒张及痛觉传递。雌激素还可通过进一步提高疼痛阈值从而影响痛觉传导通路导致偏头痛发作。同时,雌激素通过直接或间接影响前列腺素(Prostaglandin, PG)的分泌,引起血管的收缩或舒张,进一步导致偏头痛。在月经期末,中枢神经系统和子宫内膜中的前列腺素水平是原来的三倍。在月经期偏头痛(PMM)发作时,血浆和唾液中前列腺素 E2 浓度均升高[20]。

目前,偏头痛的治疗包括非特异性治疗(非甾体抗炎药及其复合制剂、止吐剂等),及特异性药物治疗主要为麦角胺类、曲坦类及降钙素基因相关肽受体拮抗剂。预防性治疗包括  $\beta$  阻滞剂,抗癫痫药物(托吡酯,卡马西米),钙通道阻滞剂(维拉帕米),三环类抗抑郁药等[21] [22]。对于月经性偏头痛除了以上常规治疗外还可对于需要避孕或其他原因需要使用雌激素类药物的女性,进行以雌激素为基础的预防性治疗[23]。目前激素治疗是月经期偏头痛的研究热点,口服避孕药通过维持雌激素的水平从而降低偏头痛发作频率时研究的一大热点,但由于长期服用激素会导致女性内分泌失调,增加中风的风险等不良反应,目前激素疗法仍存在争议[24]。

## 2.2. 月经期癫痫

月经期癫痫是指在月经周期中,癫痫的发作频率增加和/或程度恶化,多发生在月经期前后[25]。Herzog 等人将月经期癫痫分为 3 类:围月经期型(C1),排卵期型(C2),黄体功能不足型(C3)。围月经期型(C1)是最常见的类型,通常指在月经期前后 3~5 天内症状加重的癫痫。排卵期型(C2)是指发生于排卵期

前后 2~3 天。黄体功能不足型(C3)多发生于月经周期的后半期[26]。

研究证明月经期癫痫多与月经周期中性激素分泌变化有关[27]。雌激素可通过增加神经元兴奋性发挥促癫痫的作用,而孕酮通过增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体介导的抑制作用发挥抗惊厥作用。较高的孕激素与雌激素的比例会降低癫痫发作的频率。在无排卵周期中,黄体期孕酮水平较低,导致癫痫发作频率增加。相反,在排卵周期的黄体期一般不会发生癫痫,因为孕激素水平稳定在较高水平。雌激素通过表达和激活谷氨酸受体增强神经兴奋,通过抑制 GABA 释放减少神经抑制[28]。在动物模型中,注射雌激素会增加癫痫发作的易感性,并且在女性癫痫患者中,较高水平的雌激素与癫痫发作的发生呈正相关[29]。然而,雌激素对中枢神经系统的作用是不同的,低剂量可能具有神经保护作用[30]。癫痫发作的女性也更有可能出现月经异常,如多囊卵巢综合征,并更容易提前绝经。月经紊乱可能是由于癫痫本身的直接影响,以及抗癫痫药物的接触,特别是丙戊酸。

国外已有临床研究表明孕激素治疗可以降低月经期癫痫患者发作频率。目前,甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、天然孕酮已用于治疗月经期癫痫,但可能会出现抑郁、乳腺增生、体重增加、阴道出血等不良反应。其他雌孕激素制剂如曲瑞普林等,对部分癫痫患者有效,但激素制剂的副作用明显,有待进一步研究[31]。

### 2.3. 月经周期激素与多发性硬化症相关性

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病,在育龄妇女中最常见[32]。与女性相比,男性往往在更大的年龄被诊断为多发性硬化症。遗传、环境、免疫和激素环境导致了多发性硬化症的性别差异。患有多发性硬化症的妇女在月经期前临床症状可能会恶化。病情恶化在复发-缓解多发性硬化(RRMS)的女性患者中报道最多。在一项关于认知和身体表现的研究中,患有多发性硬化症的女性在经前期的认知功能比排卵期更差;此外,与健康对照组相比,MS 患者的一般状况更差,经前期恶化更严重[33]。卵巢激素的免疫调节和神经调节作用也有助于解释女性多发性硬化症的病理生理学。研究证明在怀孕期间,处于高水平的雌激素和孕激素的免疫调节状态,患有多发性硬化症的妇女不太容易恶化,加重风险增加一般发生在产后[34]。在月经周期中卵巢激素的波动是如何导致经前期症状恶化的尚未完全解释清楚。然而,长期使用雌激素的副作用仍然令人担忧。与癫痫一样,患有多发性硬化症的女性也更有可能是月经不调,这可能是由于疾病和药物作用。研究表明,在 MS 发病后,月经不规律的发生率显著增加。与健康对照组相比,她们更容易出现围经期症状[35]。选择性雌激素受体调节剂(SERMs)是未来解决 MS 和绝经期症状的一种潜在疗法[36]。

### 2.4. 月经周期激素与帕金森综合征相关性

帕金森病是一种影响黑纹状体多巴胺传递的神经退行性疾病,导致运动症状(运动迟缓、僵硬、震颤、体位不稳)、非运动症状(认知、精神、自主)和全身症状。虽然帕金森病在经期妇女中不常见,但在系列病例中报道了帕金森病症状可在围经期加重[37]。雌激素在多个水平上影响多巴胺能通路,包括基底神经节的合成、释放、再摄取和多巴胺受体表达。帕金森患者症状周期性恶化可能是由于雌激素对黑质纹状体多巴胺能通路的影响。绝经期帕金森病雌激素替代疗法(ERT)研究是一项针对绝经后妇女的 ERT 的小型随机对照试验,发现给予雌激素治疗组与对照组相比,通过帕金森病评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)评估,雌激素干预后症状有显著改善[38]。此外,根据最近的一项荟萃分析表明,绝经期 ERT 可能会降低发生 PD 的风险,但这一点仍存在争议[39]。帕金森病一般治疗包括药物治疗、手术治疗、肉毒素治疗及运动疗法和心理干预等,目前研究表明雌激素波动与女性帕金森疾病存在一定相关性,激素疗法对绝经前和绝经后妇女 PD 的预防和治疗还不完善,还需要进一步了解相关机制并为帕

金森女性患者研发激素疗法[40]。

### 3. 总结

月经周期中激素变化与神经系统疾病存在一定相关性，但目前激素治疗的可靠性还未可知，接下来的研究应继续发现月经周期激素波动影响神经系统疾病的途径，更好地了解月经周期中激素变化与这些神经系统疾病相关的机制可能有助于开发新的治疗策略和/或辅助治疗，例如，新的 CGRP 抑制剂是治疗月经期偏头痛的一个很有前途的选择，激素疗法应该选择性地作用于雌激素和孕激素靶点，以最大限度地提高潜在效益，并最小化激素副作用，从而有助于改善患者的症状及预后。

### 参考文献

- [1] Messinis, I.E., Messini, C.I. and Dafopoulos, K. (2014) Novel Aspects of the Endocrinology of the Menstrual Cycle. *Reproductive BioMedicine Online*, **28**, 714-722. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.003>
- [2] Limonta, P., Marelli, M.M., Moretti, R., Marzagalli, M., Fontana, F. and Maggi, R. (2018) GnRH in the Human Female Reproductive Axis. *Vitamins and Hormones*, **107**, 27-66. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.003>
- [3] Abo, S., Smith, D., Stadt, M. and Layton, A. (2022) Modelling Female Physiology from Head to Toe: Impact of Sex Hormones, Menstrual Cycle, and Pregnancy. *Journal of Theoretical Biology*, **540**, Article ID: 111074. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2022.111074>
- [4] Bernal, A. and Paolieri, D. (2022) The Influence of Estradiol and Progesterone on Neurocognition during Three Phases of the Menstrual Cycle: Modulating Factors. *Behavioural Brain Research*, **417**, Article ID: 113593. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113593>
- [5] Spierings, E.L. and Padamsee, A. (2015) Menstrual-Cycle and Menstruation Disorders in Episodic vs Chronic Migraine: An Exploratory Study. *Pain Medicine*, **16**, 1426-1432. <https://doi.org/10.1111/pme.12788>
- [6] Moscol, G., Espino, P.H., Mayor, L.C. and Burneo, J.G. (2022) Epilepsy with Catamenial Pattern. *Revue Neurologique*, **74**, 303-311.
- [7] Buse, D.C., Loder, E.W., Gorman, J.A., Stewart, W.F., Reed, M.L., Fanning, K.M., Serrano, D. and Lipton, R.B. (2013) Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*, **53**, 1278-1299. <https://doi.org/10.1111/head.12150>
- [8] Ahmad, S.R. and Rosendale, N. (2022) Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, **26**, 505-516. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01052-8>
- [9] 唐钰莎, 陈蕾, 何时旭, 宋婷婷. 基于 fMRI 探究月经周期与无先兆偏头痛相关性[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(4): 54-58.
- [10] Allais, G., Chiarle, G., Sinigaglia, S., Airola, G., Schiapparelli, P. and Benedetto, C. (2020) Gender-Related Differences in Migraine. *Neurological Sciences*, **41**, 429-436. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8>
- [11] Maasumi, K., Tepper, S.J. and Kriegler, J.S. (2017) Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*, **57**, 194-208. <https://doi.org/10.1111/head.12978>
- [12] Nappi, R.E., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E., De Icco, R. and Tassorelli, C. (2022) Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*, **11**, Article No. 1355. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
- [13] 赖小燕, 胡幼平, 艾虹静, 王卓慧, 张琪, 吴双, 兰蕾. 雌激素对偏头痛的影响及机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(11): 851-853.
- [14] Petrovski, B., Vetvik, K.G., Lundqvist, C. and Eberhard-Gran, M. (2018) Characteristics of Menstrual versus Non-Menstrual Migraine during Pregnancy: A Longitudinal Population-Based Study. *The Journal of Headache and Pain*, **19**, 27-33. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0853-3>
- [15] Calhoun, A. (2012) Combined Hormonal Contraceptives: Is It Time to Reassess Their Role in Migraine? *Headache*, **52**, 648-660. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02051.x>
- [16] Warhurst, S., Rofe, C.J., Brew, B.J., Bateson, D., McGeechan, K., Merki-Feld, G.S., Garrick, R. and Tomlinson, S.E. (2018) Effectiveness of the Progestin-Only Pill for Migraine Treatment in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cephalalgia*, **38**, 754-764. <https://doi.org/10.1177/0333102417710636>
- [17] Amandusson, Å. and Blomqvist, A. (2013) Estrogenic Influences in Pain Processing. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **34**, 329-349. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.06.001>

- [18] Gu, P., Chen, C., Wu, Q., Dong, C., Wang, T., Wan, Q. and Dong, X. (2021) The Effect and Safety of 5-HT<sub>1F</sub> Receptor Agonist Lasmiditan on Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6663591. <https://doi.org/10.1155/2021/6663591>
- [19] Charbit, A.R., Akerman, S. and Goadsby, P.J. (2010) Dopamine: What's New in Migraine? *Current Opinion in Neurology*, **23**, 275-281. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283378d5c>
- [20] de Vries, T., Villalón, C.M. and Maassen Van Den Brink, A. (2020) Pharmacological Treatment of Migraine: CGRP and 5-HT beyond the Triptans. *Pharmacology & Therapeutics*, **211**, Article ID: 107528. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
- [21] Peters, G.L. (2019) Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *The American Journal of Managed Care*, **25**, S23-S34.
- [22] Ha, H. and Gonzalez, A. (2019) Migraine Headache Prophylaxis. *American Family Physician*, **99**, 17-24.
- [23] Burch, R. (2020) Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine during Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache*, **60**, 200-216. <https://doi.org/10.1111/head.13665>
- [24] Johansson, T., Fowler, P., Ek, W.E., Skalkidou, A., Karlsson, T. and Johansson, Å. (2022) Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke*, **53**, 3107-3115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038659>
- [25] 吴海燕. 月经相关性癫痫的发病机制及治疗研究进展[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2018, 27(6): 373-377.
- [26] 王湘庆. 女性癫(痫)临床研究进展解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(5): 310-314.
- [27] Bosak, M., Slowik, A. and Turaj, W. (2018) Menstrual Disorders and Their Determinants among Women with Epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 2657-2664. <https://doi.org/10.2147/NDT.S179438>
- [28] Taubøll, E., Isojärvi, J.I.T. and Herzog, A.G. (2021) The Interactions between Reproductive Hormones and Epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*, **182**, 155-174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00011-3>
- [29] Joshi, S., Sun, H., Rajasekaran, K., Williamson, J., Perez-Reyes, E. and Kapur, J. (2018) A Novel Therapeutic Approach for Treatment of Catamenial Epilepsy. *Neurobiology of Disease*, **111**, 127-137. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.12.009>
- [30] Simpkins, J.W., Singh, M., Brock, C. and Etgen, A.M. (2012) Neuroprotection and Estrogen Receptors. *Neuroendocrinology*, **96**, 119-130. <https://doi.org/10.1159/000338409>
- [31] Maguire, M.J. and Nevitt, S.J. (2021) Treatments for Seizures in Catamenial (Menstrual-Related) Epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, Cd013225. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013225.pub3>
- [32] Oh, J., Vidal-Jordana, A. and Montalban, X. (2018) Multiple Sclerosis: Clinical Aspects. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 752-759. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
- [33] Mirmosayyeb, O., Badihian, S., Manouchehri, N., Basiri, A.K., Barzegar, M., Esmaeil, N., Fayyazi, E. and Shaygannejad, V. (2018) The Interplay of Multiple Sclerosis and Menstrual Cycle: Which One Affects the Other One? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **21**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.020>
- [34] Pozzilli, C. and Pugliatti, M. (2015) An Overview of Pregnancy-Related Issues in Patients with Multiple Sclerosis. *European Journal of Neurology*, **22**, 34-39. <https://doi.org/10.1111/ene.12797>
- [35] Nabavi, S.M., Koupai, S.A., Nejati, M.R., Garshasbi, E. and Jalali, M.R. (2010) Menstrual Irregularities and Related Plasma Hormone Levels in Multiple Sclerosis Patients Treated with Beta Interferone. *Acta Medica Iranica*, **48**, 36-41.
- [36] Veenman, L. (2020) Raloxifene as Treatment for Various Types of Brain Injuries and Neurodegenerative Diseases: A Good Start. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7586. <https://doi.org/10.3390/ijms21207586>
- [37] Cerri, S., Mus, L. and Blandini, F. (2019) Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, 501-515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- [38] Lee, Y.H., Cha, J., Chung, S.J., Yoo, H.S., Sohn, Y.H., Ye, B.S. and Lee, P.H. (2019) Beneficial Effect of Estrogen on Nigrostriatal Dopaminergic Neurons in Drug-Naïve Postmenopausal Parkinson's Disease. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10531. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47026-6>
- [39] Song, Y.J., Li, S.R., Li, X.W., Chen, X., Wei, Z.X., Liu, Q.S. and Cheng, Y. (2020) The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article No. 157. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00157>
- [40] Bourque, M., Morissette, M. and Di Paolo, T. (2019) Repurposing Sex Steroids and Related Drugs as Potential Treatment for Parkinson's Disease. *Neuropharmacology*, **147**, 37-54. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.04.005>