

雌激素对绝经期女性非酒精性脂肪肝病影响的研究进展

王海强 李冰琪 周千瑶 王思颖 冯晓玲



〔作者简介〕 王海强,主任医师,硕士生导师,目前担任黑龙江中医药大学附属第一医院消化二科暨感染性疾病科主任,黑龙江省首批青年名中医,全国第五批优秀中医临床人才,第六批全国名老中医学术经验继承人,国家中医药管理局脾胃病重点专科学术继承人,国家中医药管理局龙江医派工作室传承人,兼任世界中医药学会联合会消化病专业委员会副秘书长,黑龙江省中医药学会肝胆病分会副会长,黑龙江省中西医结合学会疫病分会副会长,中华中医药学会脾胃病分会、肝胆病分会委员。师承于国内著名中医专家谢晶日教授,能够灵活运用肝脾理论、以调代补等学术思想,擅于运用中医及中西医结合方法治疗各种消化系统疾病。

摘要 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性代谢性疾病,其发病机制研究取得了很大进展,然而在 NAFLD 发病中的性别差异未引起足够重视。流行病学研究表明,绝经前女性患 NAFLD 风险低于男性,而绝经期女性高于男性。绝经期女性因卵巢功能衰退,雌激素分泌不足,容易发生肝脏特异性胰岛素抵抗、脂质蓄积、氧化应激、炎症反应和肝纤维化等,促使肝脏脂肪细胞变性、损伤与凋亡。本文阐述了雌激素对绝经期女性的影响以及雌激素治疗 NAFLD 的作用机制,旨在为绝经期女性预防 NAFLD 乃至其他代谢相关性疾病予以指导和借鉴。

关键词 非酒精性脂肪肝病 雌激素 绝经期 作用机制

中图分类号 R575 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.001

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指肝脏脂质蓄积过多所致肝细胞变性的代谢相关性肝病(排除酒精和其他损伤肝脏因素),其病理过程进展包括单纯肝脂肪变性、炎症和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化,最后可能进展为肝癌^[1]。NAFLD 发病机制多因胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱导致脂肪酸(fatty acid, FA)蓄积,诱发氧化应激、脂毒性、炎症反应等病理改变,加重肝细胞变性和损伤。雌激素是脂质代谢、炎症反应和血管稳态的重要调节因子,绝经期女性因卵巢功能不足,血清中雌激素水平降低和循环雄激素水平升高,促使体内脂质代谢发生紊乱,改变血液中的脂质水平,例如脂蛋白、载脂蛋白、低密

度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和甘油三酯(triglyceride, TG),进而导致代谢综合征,例如 NAFLD^[2]。因此补充雌激素是绝经期女性防治 NAFLD 的关键。

一、女性体内的雌激素

雌激素的生物活性形式是 17β -雌二醇(17β -estradiol, 17β -E₂, 以下简称 E₂),主要在卵巢中产生,在血浆中与性激素结合球蛋白结合并运输到靶组织中发挥作用。雌激素不仅是女性发育和生殖所必需的主要性激素,在调节体重、能量消耗和保持代谢稳态等方面也起着关键作用。女性体内雌激素的水平是动态变化的,在女性生育期,总雌激素的平均水平为 100~250pg/ml,女性进入绝经期后,卵巢中卵泡发育停止,雌激素下降至 10pg/ml^[3]。雌激素可以增加臀部和股骨皮下区域的外周脂肪储存,绝经期女性体内雌激素水平降低后会扰乱脂质正常代谢,改变体脂分布,增加女性腹型肥胖的风险,所以维持雌激素水平稳定是减少绝经期女性易患 NAFLD 等代谢相

基金项目:国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目{国中医药人教函[2022]1号};黑龙江中医药大学“优秀青年骨干教师计划”项目(15041190018);黑龙江省中医药科研基金资助项目(ZHY2023-125)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院消化二科(王海强),妇科(冯晓玲);150006 哈尔滨,黑龙江中医药大学(李冰琪、周千瑶、王思颖)

通信作者:冯晓玲,电子邮箱:doctorfxl@163.com

关性疾病的关键方法之一。

二、雌激素及其受体在肝脏中的传导

雌激素在肝脏中主要通过雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 和雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 与雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE) 结合来调节脂质代谢和葡萄糖稳态^[4]。E₂ 与 ER 受体结合诱导 ER 的同源或异二聚化后易位到细胞核与 ERE 结合以调节靶基因的转录。研究表明,当 ERE 依赖性信号缺失时会降低敲除 ERE 雌性小鼠的胰岛素敏感度,使其葡萄糖稳态受损,并增加肝脂质变性的风险^[5]。ER α 可以与其他转录因子结合到基因组位置进行传导。小异源二聚体伴侣受体 (small heterodimer partner, SHP) 是调节肝脂代谢和减轻肝脏炎症的重要转录因子,被敲除肝脏 ER α 的小鼠通过改变 SHP 转录相关机制促使肝脂肪变性^[6]。E₂ 还可以与质膜上的受体结合来改变细胞信号转导,例如 G 蛋白偶联的雌激素受体 (G protein coupled estrogen receptor, GPER)。研究发现,E₂ 可以调控 GPER 以激动非基因组雌激素信号通路,包括蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI₃K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) ERK 通路来调节脂质代谢^[7]。总之,在肝脏中雌激素信号可以通过 ERE、ER α 、ER β 和 GPER 受体调节脂质和葡萄糖代谢。

三、绝经期女性代谢特征

绝经期女性易患 NAFLD 的最重要危险因素是甘油三酯,主要危险因素是高血糖和高血压^[8]。研究发现,绝经期女性雌激素缺乏,肝细胞 ER α 表达降低,造成脂质合成、分解过程中的关键酶和基因表达发生变化,引起血清中总胆固醇、TG、LDL 水平增加, HDL 水平下降,而且这种脂质谱的变化主要发生在末次月经前后的 2 年内^[9]。Bermingham 等^[10] 对于绝经期女性血糖水平变化情况进行研究,对绝经期女性进行口服葡萄糖耐量试验和血糖变异性参数计算,发现绝经期女性的平均每日葡萄糖浓度和血糖变异性高于绝经前女性,使用雌激素替代治疗后上述诸症减轻,总胆固醇、LDL 和餐后 TG 浓度均降低。此外,有研究显示,舒张压是 NAFLD 发病的一个强有力的预测因子。绝经前女性的血压与同龄男性血压相比较低,但是绝经期女性血压呈上升趋势。有研究发现,在绝经前女性中,高雌激素水平会通过 ER 钝化醛固

酮的合成,以维持正常的血压,而绝经期女性因雌激素分泌不足可能会导致血压升高^[11]。

四、绝经期女性肝脏结构变化

绝经期女性的肝脏预期形态变化可能由于衰老过程而发生,包括肝血流量和体积减少以及再生能力的变化。肝脏的其他结构变化与绝经期的脂质代谢改变有关,单纯脂肪变性是良性的,这是因为甘油三酯在血液中积聚,使肝脏代谢途径发生改变,也导致氧化反应的激活,在线粒体和过氧化物酶体水平上产生活性氧,进而刺激肝细胞产生炎症。如果肝脏炎症不能及时控制,就会进一步促进肝脂肪变性。脂肪变性主要是细胞中存在一些脂滴,脂滴表现为大小不等的近圆形空泡,这些结构变化可能影响到与内皮细胞和肝细胞的凋亡,进而发展为 NASH。随着病情发展,假小叶之间的间质会有纤维组织增生,并进一步发展肝硬化甚至肝细胞癌。

五、雌激素治疗 NAFLD 的机制

现有研究提出 NAFLD 的病理进展暂时遵循“三次打击”过程^[12]。“第一次打击”是指肝脏特异性胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱导致过量 FA 在肝细胞中蓄积,超过肝脏处置能力而发生的单纯脂肪变性。“第二次打击”是指在外界环境应激和体内代谢应激物诱导下,促氧化物与抗氧化物平衡失调产生氧化应激,促进肝细胞损伤和凋亡。“第三次打击”是指在“前两次打击”基础上,促炎途径激活,持续存在的肝脏炎症诱发肝细胞外基质增生,加速 NAFLD 发展为 NASH、脂肪性肝纤维化甚至肝硬化^[13]。雌激素通过抑制“三次打击”过程治疗 NAFLD 的作用机制如下。

1. 胰岛素抵抗:胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指肝脏对胰岛素敏感度降低,糖代谢降低,脂肪生成增多引起脂质过度蓄积。IR 促进外周脂肪降解,肝脏摄取大量 FA,使线粒体氧化超载,又加重 FA 蓄积,被称作 NAFLD 的“第一次打击”。

胰岛素可以通过 PI₃K /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 途径发挥生物学效应。Toda 等用 E₂ 治疗缺乏芳香酶基因 (aromatase knockout, ARKO) 的雄性小鼠和单纯 ARKO 小鼠比较,胰岛素在 ARKO 小鼠中效果较差且信号转导效率较低^[14]。蛋白激酶 B 的蛋白底物 160kDa (Akt substrate 160kDa, AS160) 可以调节葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的易位和葡萄糖的摄取与利用。研究发现,E₂ 可以通过激活 Akt/AS160 途径提高胰岛素敏感度^[15]。又

头盒转录因子 O1 (fork head box transcription factor O1, FOXO1) 可以直接结合启动子区域的胰岛素反应元件来激活 6-磷酸葡萄糖酶 (glucose-6-phosphatase, G6PC) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 的转录, 促进糖异生途径。在用 E_2 治疗的 OVX 女性和 FOXO1 敲除小鼠中, 发现 E_2 可以通过 PI_3K/Akt 途径间接抑制 FOXO1 及其靶标 G6PC 表达进而降低血糖^[16]。这些数据表明, 因 E_2 缺乏导致的 IR 可能是绝经期女性 NAFLD 进展的关键因素。

2. 脂质代谢紊乱: 肝细胞脂肪变性特征是过量 FA 在肝细胞中堆积, FA 供应过量或处置受损时, 可能作为产生脂毒性的底物, 引起氧化应激和肝细胞损伤。因此改善脂质代谢紊乱即减少循环 FA 摄取、肝脏脂肪生成、提高 FA 氧化速率, 可以有效抑制脂肪变性。

研究人员关于雌激素缺乏对肝脏脂质代谢的影响在动物及临床实验中进行了大量研究。有研究发现, 卵巢切除术 (ovariectomy, OVX) 诱导大鼠腹膜后白色脂肪组织的中甘油单酯、甘油二酯和胆固醇酯脂肪酸谱发生显著变化, 补充雌激素后可以恢复部分脂肪酸谱的组成比例^[17]。在喂食高脂高果糖饮食的 OVX 雌性啮齿动物中, 雌激素联合运动可以上调过氧化物酶增殖物受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 和腺苷酸激活蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 活性, 增加 β 氧化和乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化失活, 抑制 FA 合成, 降低血清 TG、LDL 水平和增加 HDL/CH 比值, 改善循环脂质分布^[18]。所以雌激素缺乏会下调 FA 氧化或上调脂质合成等基因的表达, 这是绝经期或者卵巢切除术后女性易患 NAFLD 的原因之一。

3. 氧化应激: 外界环境应激物例如高脂饮食, 代谢应激物例如肝细胞异常脂质堆积, 肝脏炎症和线粒体功能障碍等因素可能会诱导肝脏出现氧化应激。氧化应激可以启动凋亡程序, 引起细胞损伤和凋亡, 间接促进 NAFLD 进展, 被称作“第二次打击”^[19]。线粒体应激实质是线粒体功能障碍, 引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 释放, 反过来增加 FA 超载到线粒体中, 使线粒体膜电位耗散, 又增加 ROS 的释放, 加重氧化应激^[20]。

PPAR γ 是一类由配体激活的核转录因子, PPAR γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator- 1α , PGC- 1α) 是雌激素

依赖性抗氧化反应所必需的。PGC- 1α 以配体依赖和协同方式共激活 ER α , 增加 ROS 基因的表达。当 E_2 缺乏时会降低肝脏中 PGC- 1α 水平, 增加炎症和纤维化标志物水平, 降低抗氧化酶基因表达^[21]。过氧化物还原蛋白 3 (peroxiredoxin 3, PRX3) 有抗氧化的活性作用, 补充 E_2 的小鼠白色脂肪细胞中 PRX3 和硫氧还蛋白 3 上调, 能够减轻氧化应激带来的损伤^[22]。有研究用植物雌激素和 E_2 处理 NAFLD 人肝癌细胞模型, 发现二者均可激活 AMPK、PPAR γ 、GPER 信号转导途径, 减轻下游 ER 应激、炎性反应, 减少循环 FA 摄取以及保护线粒体膜电位, 保护肝细胞^[23]。

雌激素通过促进线粒体的生物合成, 提高线粒体的呼吸功能, 减轻氧化应激发挥保肝作用。ER α 的丢失伴随着参与线粒体生物合成例如 PPAR γ 辅激活因子、核因子 E2 相关因子 1 以及转录例如线粒体 RNA 聚合酶关键基因的表达减少, 会使线粒体增殖和脂肪酸 β 氧化途径受阻^[24]。此外, ER α 可以直接控制线粒体 DNA 复制以及裂变融合介导的线粒体重塑和周转^[25]。研究发现 E_2 恢复了用棕榈酸酯处理小鼠的过氧化氢酶水平, 增加线粒体抗氧化酶保护活性, 同时, E_2 还改善了胰岛素抵抗^[26]。所以雌激素可以减轻氧化应激, 考虑将植物雌激素作为绝经期女性 NAFLD 治疗的药物, 以替代因缺乏雌激素引起的氧化应激级联反应。

4. 肝脏炎症: 炎性反应是 NAFLD 发病机制中“第三次打击”的关键, 炎性反应是许多信号通路的下游, 脂质过度堆积、氧化应激、线粒体功能障碍等可以促进炎性细胞因子包括白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的产生和释放, 启动炎性反应的级联激活, 促进肝脏脂肪细胞变性和坏死。

雌激素可以通过下调促炎性细胞因子来抑制炎症。Sucedaram 等^[27]研究发现, 高脂肪饮食 (high-fat diet, HFD) 喂养的 OVX 大鼠与单纯 HFD 喂养大鼠的肝脏比较, OVX 大鼠肝细胞脂肪变性 (微泡和大泡) 更广泛, IL-6、TNF- α 、MCP-1 的水平更高。另外一项研究中用 E_2 治疗 HFD 喂养的小鼠显示出白色脂肪组织炎症显著降低, 表现在血浆和脂肪组织 TNF- α 和 IL-6 浓度的降低^[28]。对 HFD 喂养的 4

个月和 19 ~ 21 个月两组小鼠给予 4 周 E_2 治疗,发现 E_2 降低幼老小鼠 $TNF - \alpha$ 的增长幅度,升高 IL - 10 的水平以抑制单核 - 吞噬细胞释放炎性介质^[29]。所以雌激素可以通过抑制肝脏脂肪细胞中促炎性细胞因子释放减轻炎性反应,起到保护肝组织的作用。

5. 肝脏纤维化:肝纤维化是包括 NASH 在内的慢性肝病的常见病理特征。肝星形细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 是肝脏纤维化基质的主要生产者,前“两次打击”即肝脏脂肪蓄积过多,脂肪细胞变性,刺激产生氧化应激,激活炎症通路,促进 HSC 增殖、转型并分泌细胞外基质,最终导致肝纤维化。因此,促进 HSC 凋亡可以阻断肝纤维化发展的进程。

临床研究表明,绝经期雌激素缺乏会增加女性 NAFLD/NASH 患者肝纤维化的风险和严重程度^[30]。Ohashi 等研究发现,用 HFD 喂食 12 周的 OVX 雌性小鼠肝脏中胶原纤维积累显著,而喂食相同饮食的假手术雌性小鼠几乎没有发生肝纤维化,这表明 E_2 的缺失可能加重 HFD 喂养小鼠的肝脏纤维化^[31]。此外有研究对 OVX 肝硬化小鼠给予 $ER\alpha$ 激动剂,结果显示,小鼠肝脏纤维化评分和 HSC 细胞水平均降低。因此推测 E_2 可以通过抑制 HSC 的活化和增殖发挥纤维抑制作用^[32]。此外, E_2 可以抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 表达,使雄性小鼠肝脏中转化生长因子 $\beta 1$ 和赖氨酰氧化酶样蛋白 2 含量下降,降低胶原蛋白合成速率,增加胶原蛋白降解速率,从而减轻肝纤维化的程度^[33]。因此雌激素缺乏会促进肝细胞损伤和肝纤维化,所以补充雌激素对于降低绝经期女性 NAFLD 以及肝纤维化发病风险是很有必要的。

6. 其他:除了上述机制之外,雌激素也可以通过影响肠道菌群、调节免疫等减轻肝脏脂肪细胞变性与损伤。

NAFLD 的严重程度与肠道生态失调和肠道微生物群代谢功能的转变有关。Limin 等^[34] 研究发现,OVX 小鼠肠道中抗菌肽、 β - 防御素和肠上皮紧密连接蛋白的表达减少,即 E_2 缺乏会引起肠道微生物群及其代谢物短链脂肪酸的变化。雌激素是免疫调节类固醇,可以调节促炎和抗炎性细胞因子的水平。研究发现, E_2 可以降低肝脏中 2 型先天淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cell, ILC2) 与白细胞共同抗原 (cluster of differentiation 45, CD45) 以及 3 型先天淋巴细胞 (ILC3) 与 CD45 的比率,抗肝细胞凋亡的 M2 巨噬细胞数量也下降^[35]。

六、展 望

雌激素缺失及绝经期的亚临床代谢紊乱如轻度血脂异常、糖尿病前期、高血压等可能是绝经期女性 NAFLD 风险增加的原因。一方面当女性进入绝经期,雌激素缺乏引起脂肪重新分布,内脏脂肪增加,肝脏脂肪过度分解使游离 FA 水平升高,致胰岛素抵抗;另一方面因雌激素缺失后与 β 氧化相关的基因下调,过量 FA 不能通过 β 氧化正确用作能量来源,致使脂肪蓄积和肝脂肪细胞变性。

本文通过对雌激素缺乏动物模型或者绝经期女性体内肝脏脂质代谢紊乱的临床研究进行归纳总结,发现雌激素可以通过减轻“三次打击”方面防治 NAFLD,包括减轻肝脏胰岛素抵抗、抑制氧化应激、减少促炎性细胞因子产生等途径改善肝脏脂质代谢紊乱和肝细胞损伤,因此补充雌激素治疗可能成为有效防治绝经期女性 NAFLD 的有效方法。此外,在今后的治疗中我们应该认识到 NAFLD 诊断中潜在的性别偏见,提高对绝经期女性 NAFLD 监测,对绝经期女性肝脏脂质代谢紊乱进行及时预防和干涉,包括采取适当补充植物雌激素、提倡健康饮食和体育活动等方法,从而降低女性绝经后患 NAFLD 的风险。

参考文献

- 1 Pouwels S, Sakran N, Graham Y, *et al.* Non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63
- 2 Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(6): 595 - 603
- 3 Ko SH, Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women [J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4556
- 4 Mahboobifard F, Pourgholami MH, Jorjani M, *et al.* Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113808
- 5 Roepke TA, Yasrebi A, Villalobos A, *et al.* The loss of ERE - dependent ERalpha signaling potentiates the effects of maternal high - fat diet on energy homeostasis in female offspring fed an obesogenic diet [J]. J Dev Orig Health Dis, 2020, 11(3): 285 - 296
- 6 Noh JR, Kim YH, Kim DK, *et al.* Small heterodimer partner deficiency increases inflammatory liver injury through C - X - C motif chemokine ligand 2 - Driven neutrophil recruitment in mice[J]. Toxicol Sci, 2018, 163(1): 254 - 264
- 7 Sharma G, Prossnitz ER. Targeting the G protein - coupled estrogen receptor (GPER) in obesity and diabetes[J]. Endocr Metab Sci, 2021, 2: 100080
- 8 Setroame AM, Kormla AP, Abaka - Yawson A, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease among pre-

- menopausal and postmenopausal women in ho municipality; a cross – sectional study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 2168381
- 9 徐乐, 邹世恩. 雌激素对胆固醇代谢影响的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(5): 394 – 396, 400
- 10 Bermingham KM, Linenberg I, Hall WL, *et al.* Menopause is associated with postprandial metabolism, metabolic health and lifestyle; the ZOE PREDICT study[J]. eBioMedicine, 2022, 85: 104303
- 11 Rossi GP, Caroccia B, Seccia TM. Role of estrogen receptors in modulating aldosterone biosynthesis and blood pressure [J]. Steroids, 2019, 152: 108486
- 12 Pierantonelli I, Svegliati – Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease; basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH[J]. Transplantation, 2019, 103(1): e1 – e13
- 13 刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(19): 1171 – 1178
- 14 Toda K, Toda A, Ono M, *et al.* Lack of 17beta – estradiol reduces sensitivity to insulin in the liver and muscle of male mice[J]. Helvion, 2018, 4(9): e772
- 15 Yokota – Nakagi N, Omoto S, Tazumi S, *et al.* Estradiol replacement improves high – fat diet – induced insulin resistance in ovariectomized rats[J]. Physiol Rep, 2022, 10(5): e15193
- 16 Yan H, Yang W, Zhou F, *et al.* Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor foxo1 [J]. Diabetes, 2019, 68(2): 291 – 304
- 17 Boldarine VT, Joyce E, Pedroso AP, *et al.* Oestrogen replacement fails to fully revert ovariectomy – induced changes in adipose tissue monoglycerides, diglycerides and cholesteryl esters of rats fed a lard – enriched diet[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3841
- 18 Buniam J, Chukijrungrat N, Khamphaya T, *et al.* Estrogen and voluntary exercise attenuate cardiometabolic syndrome and hepatic steatosis in ovariectomized rats fed a high – fat high – fructose diet[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(5): E908 – E921
- 19 Xu H, Tian Y, Tang D, 等. 内质网应激/微小 RNA – 26a 负反馈调控回路调控非酒精性脂肪性肝病发生发展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1647
- 20 Xu J, Shen J, Yuan R, *et al.* Mitochondrial targeting therapeutics: promising role of natural products in non – alcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 796207
- 21 Besse – Patin A, Leveille M, Oropeza D, *et al.* Estrogen signals through peroxisome proliferator – activated receptor – gamma coactivator 1alpha to reduce oxidative damage associated with diet – induced fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(1): 243 – 256
- 22 Bauza – Thorbrugge M, MGB, Sbert – Roig M, *et al.* Antioxidant peroxiredoxin 3 expression is regulated by 17beta – estradiol in rat white adipose tissue[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 172: 9 – 19
- 23 Farruggio S, Cocomazzi G, Marotta P, *et al.* Genistein and 17beta – estradiol protect hepatocytes from fatty degeneration by mechanisms involving mitochondria, inflammasome and kinases activation[J]. Cell Physiol Biochem, 2020, 54(3): 401 – 416
- 24 Zhou Z, Moore TM, Drew BG, *et al.* Estrogen receptor alpha controls metabolism in white and brown adipocytes by regulating Polg1 and mitochondrial remodeling [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(555): eaax8096
- 25 Zhou Z, Ribas V, Rajbhandari P, *et al.* Estrogen receptor alpha protects pancreatic beta – cells from apoptosis by preserving mitochondrial function and suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2018, 293(13): 4735 – 4751
- 26 Galmes – Pascual BM, Martinez – Cignoni MR, Moran – Costoya A, *et al.* 17beta – estradiol ameliorates lipotoxicity – induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 150: 148 – 160
- 27 Sucedaram Y, Johns EJ, Husain R, *et al.* Exposure to high – fat style diet induced renal and liver structural changes, lipid accumulation and inflammation in intact and ovariectomized female rats[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 689 – 710
- 28 Camporez JP, Lyu K, Goldberg EL, *et al.* Anti – inflammatory effects of oestrogen mediate the sexual dimorphic response to lipid – induced insulin resistance[J]. J Physiol, 2019, 597(15): 3885 – 3903
- 29 Farhadi Z, Khaksari M, Azizian H, *et al.* Aging is associated with loss of beneficial effects of estrogen on leptin responsiveness in mice fed high fat diet; role of estrogen receptor alpha and cytokines[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 186: 111198
- 30 吴宗妍, 徐优文, 张立梅. NAFLD 女性患者肝纤维化与绝经时间和雌激素缺乏时间的相关性分析[J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1182 – 1184
- 31 Ohashi T, Kato M, Yamasaki A, *et al.* Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 118: 190 – 197
- 32 Zhang B, Zhang CG, Ji LH, *et al.* Estrogen receptor beta selective agonist ameliorates liver cirrhosis in rats by inhibiting the activation and proliferation of hepatic stellate cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(3): 747 – 755
- 33 Ali MS, Sathaseelan R, Mann SN, *et al.* 17alpha – estradiol, a lifespan – extending compound, attenuates liver fibrosis by modulating collagen turnover rates in male mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 324(2): E120 – E134
- 34 Liu L, Fu Q, Li T, *et al.* Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e262855
- 35 Okamura T, Hamaguchi M, Bamba R, *et al.* Immune modulating effects of additional supplementation of estradiol combined with testosterone in murine testosterone – deficient NAFLD model[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 318(6): G989 – G999

(收稿日期: 2023 – 06 – 07)

(修回日期: 2023 – 10 – 04)