·生命科学与新药探索·

糖尿病状态下雌激素水平紊乱及其与糖尿病并发症发生发展关系研究进展

徐跃，姚文慧，董洁炎，丁选胜 *

（中国药科大学基础医学与临床药学学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 糖尿病发展过程中往往伴随各种并发症，且呈现出一定的性别差异。多项研究表明，糖尿病状态下女性体内雌激素水平紊乱与糖尿病并发症密切相关。雌激素可通过抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等多种药理作用对糖尿病并发症的发生发展产生调节作用。综述女性体内雌激素水平紊乱在糖尿病并发症发生发展中的作用研究进展，以期为临床性激素替代治疗及相关研究提供参考。

[关键词] 糖尿病；糖尿病并发症；雌激素

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0438-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250034

Research Progress of Estrogen Level Disorder in Diabetes and Its Relationship with Diabetic Complications

XU Yue, YAO Wenhui, DONG Jieyan, DING Xuansheng

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] The development of diabetes often involves various complications, which exhibit certain gender differences. Many studies indicate that in women with diabetes, the disorder of estrogen level is closely associated with diabetic complications. Estrogens can regulate the occurrence and development of diseases through anti-inflammation, anti-apoptosis and anti-oxidative stress. This article reviews the research progress on the role of estrogen level disorders in women in the occurrence and development of diabetic complications, with the aim of providing some reference for clinical sex hormone replacement therapy and related research.

[Key words] diabetes mellitus; diabetic complication; estrogen

糖尿病是由于胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗或两者兼有而引起的慢性疾病，临床症状主要为血糖升高、食欲增加、烦渴、多尿和体重减轻等。糖尿病早期发病时不易察觉，患者常因控制不当或治疗不及时而使机体器官组织的负荷及损伤日益加重，最终诱发视网膜病变、肾病和冠心病等糖尿病并发症[1-2]。据世界卫生组织数据统计显示，截至2022年全球约有5.37亿成年人患有糖尿病，预计到2045年全球成人糖尿病患者将增至7.83亿。其中，每年约有370万糖尿病患者因病死亡，而糖尿病并发症则是造成患者死亡的主要诱因[3]。目前，临床常用的药物主要为双胍类、磺脲类、糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、二肽基肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、胰岛素和胰高糖素样肽-1受体激动剂等，上述药物可较好控制患者血糖，提高患者生活质量，但尚未能防止其并发症的发生[4]。因此，寻找并开发防治糖尿病并发症的药物具有重要临床意义。近年来，多项研究发现，糖尿病并发症中存在性别差异，但差异形成的原因尚无定论[5-8]。本文围绕糖尿病女性患者体内雌激素水平紊乱与糖尿病并发症进展的关系进行综述，为揭示糖尿病状态下雌激素水平紊乱与其并发症发生发展的可能机制及药物开发提供参考（见图1）。

接受日期：2024-08-17

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 81873131）

* 通信作者：丁选胜，教授，博士生导师

研究方向：糖尿病并发症发病机制与创新药物研究

E-mail：xsding2013@163.com

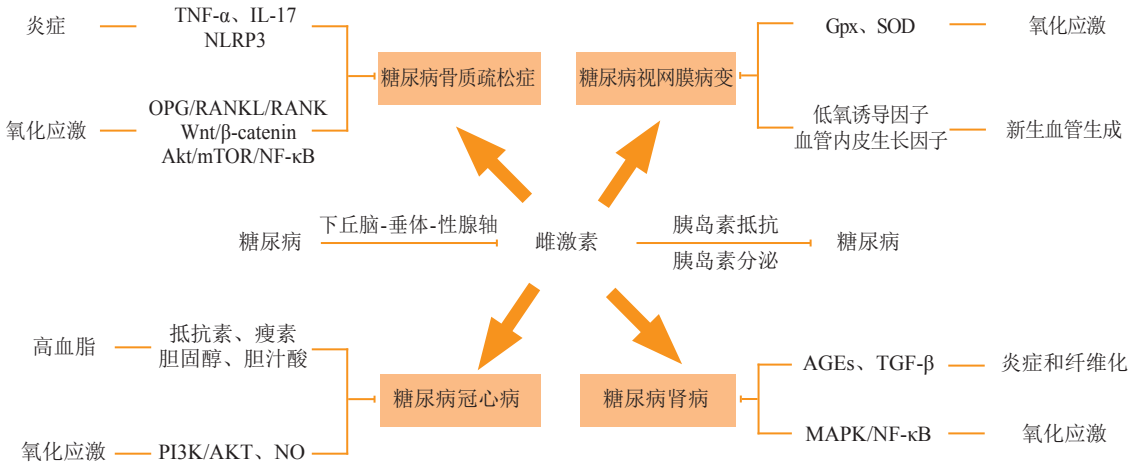
1 糖尿病与雌激素

1.1 糖尿病状态下雌激素紊乱及其相关机制

1.1.1 糖尿病诱导雌激素水平紊乱 研究表明，糖尿病可诱导机体性激素水平紊乱，且具有一定的性别差异。毛达勇等[9]对糖尿病患者和正常人群血浆中睾酮、孕酮、雌二醇、促卵泡生成激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、促黄体生成素（luteinising hormone，LH）等激素含量检测发现，男性患者血清睾酮水平降低，雌激素水平升高，而女性患者血清睾酮水平异常升高，雌二醇显著降低，提示糖尿病与性激素水平紊乱具有相关性。

女性在青春期前、围绝经期的机体雌激素水平呈动态变化，绝经期时卵巢不再是雌激素合成的主

要场所[10]。绝经后，卵巢合成雌激素功能的丧失使机体雌激素水平降低，但外周合成的微量雌激素仍能保证正常生理活动，此时，外周合成的雌激素则成为维持女性体内雌激素稳态的主要来源。研究显示，糖尿病女性血清雌二醇水平低于围绝经期非糖尿病患者，且老年糖尿病女性患者血清雌二醇水平较健康对照组也明显降低，表明糖尿病可能是导致雌激素水平紊乱的主要因素[11-12]。



TNF-α：肿瘤坏死因子 α；IL-17：白细胞介素 17；NLRP3：NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；Gpx：谷胱甘肽过氧化物酶；SOD：超氧化物歧化酶；OPG：骨保护蛋白；RANK：核因子 κB 受体活化因子；RANKL：RANK 配体；Wnt：Wnt 信号蛋白；β-catenin：β-连环蛋白；Akt：蛋白激酶 B；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；NF-κB：核因子 κB；AGEs：晚期糖基化终产物；TGF-β：转化生长因子-β；PI3K：磷脂酰肌醇-3-激酶；NO：一氧化氮；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶

图 1 雌激素与糖尿病及其并发症发生发展的关系

Figure 1 Relationship between estrogen and the occurrence and development of diabetes and its complications

1.1.2 糖尿病影响性腺轴导致雌激素紊乱 下丘脑-垂体-性腺轴是调控性激素合成的主要路径。下丘脑释放的促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）与垂体促性腺激素分泌细胞上相应的受体结合，激活并促进下游 FSH 和 LH 的合成和分泌[13]。卵巢作为女性雌激素合成分泌的主要场所，其功能的正常主要是维持机体性激素稳态的关键。在女性体内，垂体释放的 LH 与卵泡膜细胞上受体结合促进雄激素的合成释放，而 FSH 则主要作用于卵巢颗粒细胞，调控雄激素向雌激素转化的过程。研究雌激素合成的相关机制发现，糖尿病状态下女性体内雌激素水平紊乱可能是下丘脑-垂体-性腺轴的异常所导致。

1.1.2.1 调节因子

瘦素、胰岛素和脂联素等调节介质参与调节下丘脑释放 GnRH 的多个过程，而在糖尿病状态下，上述调节因子的失衡可能是造成女性体内雌激素水平降低的重要因素。

瘦素是由一种脂肪细胞合成分泌的脂肪因子，可抑制刺鼠基因相关蛋白（agouti-related protein，AgRP）激活，保护神经元中 kisspeptins 活性，促进 GnRH 的释放，调节机体性激素合成[14]。研究表明，糖尿病肥胖患者会发生瘦素抵抗现象，血清瘦素水平升高可抑制下丘脑-垂体-性腺轴的作用[15]。此外，下丘脑瘦素抵抗也可间接导致下丘脑 kisspeptin 的表达降低，减少下丘脑 GnRH 和 LH 的分泌[16]。研究还表明，瘦素可与卵巢瘦素受体直接结合，参与调节类固醇生成、卵泡生成和排卵等过程[17]。由此可见，糖尿病状态下瘦素水平的变化与雌激素水平紊乱有关。

胰岛素由胰腺 β 细胞分泌，可通过激活细胞内蛋白酪氨酸激酶促进胰岛素受体的磷酸化和激活，激活磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylin-ositol-3-kinase，PI3K）信号通路，使 GnRH、LH 和 FSH 的分泌增多，并促进性激素合成释放。胰岛素还可调节垂体中的 GnRH 受体，并增加 LH 分泌。此外，胰岛素可直接作用于卵巢颗粒细胞和膜细胞，促进 FSH 和 LH 调控的类固醇生成[18]。因此，糖尿病状态下雌激素水平紊乱可能与机体胰岛素水平的降低有关。

脂联素由白色脂肪组织分泌，具有调节下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的作用，其可作用于下丘脑 kisspeptin 神经元促使 GnRH 分泌，促进垂体 FSH 分泌，抑制 LH 分泌，也可直接调节卵巢中卵泡成熟、黄体形成、发情周期和性类固醇的产生 [19-20]。

神经肽 Y 是具有双重作用的调节因子，疾病状态下其可抑制下丘脑-垂体-性腺轴的作用 [21]。研究发现，糖尿病患者血清脂联素、生长素释放肽水平降低，而神经肽 Y 水平升高 [22]。综上可知，糖尿病状态下雌激素紊乱与脂联素、生长素释放肽及神经肽 Y 的水平变化有关。

1.1.2.2 性腺

卵巢颗粒细胞为激素合成分泌的主要场所，糖尿病状态下卵巢颗粒细胞功能紊乱亦是导致激素水平异常的重要原因。研究显示，糖尿病会诱导卵巢出现卵泡丢失、排卵异常、颗粒细胞减少等病理性改变，并导致雌激素合成与分泌减少 [23-24]。高糖可诱导卵巢颗粒细胞凋亡，并下调雌激素合成相关蛋白的基因表达来抑制雌激素合成 [25]。此外，研究发现，高糖也可诱导卵巢颗粒细胞氧化应激，上调核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）的表达，下调核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、超氧化物歧化酶 1（superoxide dismutase 1，SOD1）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，Gpx）等抗氧化蛋白的表达，可显著降低雌激素水平 [26]。

1.2 雌激素调节糖代谢对糖尿病发生的影响及其相关机制

雌激素是调节人体生理活动的重要激素，可促进雌性个体第二性征发育、性腺发育成熟及调节机体多种组织器官的生理活动。研究表明，雌激素具有预防及治疗糖尿病的作用，机体雌激素水平的异常改变会诱导糖尿病的发生 [27-34]。

1.2.1 胰岛素抵抗

2 型糖尿病是一种因脂肪、骨骼肌和肝脏等组织出现胰岛素抵抗而导致机体高血糖的代谢性疾病，该疾病的进展致使胰岛素分泌受损，导致疾病进一步恶化。目前，胰岛素抵抗的发生主要与遗传、生活方式及环境等因素有关，其中高糖高脂饮食及肥胖是其发生的重要危险因素。临床研究表明，与绝经前女性相比，绝经后女性中更易出现血压升高、血脂异常及糖耐量受损等症状，而雌激素替代疗法可有效降低上述代谢紊乱所诱发疾病的发生风险 [35]。提示，雌激素可能通过减少机体肥胖的发生来改善胰岛素抵抗。研究表明，接受卵巢切除术（ovariectomy，OVX）的雌性小鼠脂肪细胞中具有调节脂肪合成作用的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferators-activated receptors-γ，PPAR-γ）和 CCAAT 增强子结合蛋白（CCAAT-enhancer binding protein，C/EBP）上调，而雌激素补充治疗可抑制该小鼠脂肪细胞中 PPAR-γ 和 C/EBP 的表达，从而抑制脂肪的合成 [27]。此外，研究还表明卵巢的切除可抑制模型大鼠内脏脂肪组织中脂肪酸代谢和脂肪酰辅酶 A 的合成，导致糖酵解异常和脂肪堆积，从而诱发胰岛素抵抗 [28]。另有研究表明，雌激素可与肝细胞上的雌激素受体结合，促进成纤维细胞生长因子 21 的表达，并增加机体能量的消耗和减少脂肪堆积 [29]。由此可见，雌激素可通过调节女性机体糖脂合成与代谢，缓解机体胰岛素抵抗的发生，进而保护各组织器官。

1.2.2 胰岛素分泌

1 型糖尿病和 2 型糖尿病的共同特征为胰岛素分泌不足。胰岛素的合成及分泌由胰岛 β 细胞完成，当胰岛 β 细胞功能发生障碍或异常凋亡时就会造成胰岛素分泌的相对不足。研究发现，雌激素在恢复胰岛 β 细胞功能和抑制细胞异常凋亡中具有一定调节作用。Sachs 等 [30] 通过构建胰高血糖素样肽-1 和雌激素的偶联物，并将其选择性递送至胰岛 β 细胞，发现该偶联物可通过调控内质网应激和氧化磷酸化途径中相关蛋白的表达来促进胰岛素合成，从而改善胰岛 β 细胞功能障碍，缓解糖尿病的进展。另有研究显示，雌激素与 G 蛋白偶联雌激素受体（G protein coupled estrogen receptor，GPER）结合后，可作用于丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/ 转录激活子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）或蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）信号通路影响线粒体自噬，改善胰岛素抵抗，并增加胰岛 β 细胞对葡萄糖的摄取，促进胰岛素分泌 [31-32]。同时，雌激素可通过调节蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）通路影响胰岛素分泌 [33]。此外，雌激素还可通过下调转录因子 p53 和 Bcl-2 关联 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）的表达，减少高糖诱导的胰岛 β 细胞凋亡 [34]。综上，雌激素可通过改善内质网应激、氧化应激、自噬或凋亡以提高胰岛 β 细胞活性并促进胰岛素的分泌。

糖尿病是诱导其并发症发生的主要危险因素，而雌激素具有调控血糖及改善胰腺功能的作用，在降低糖尿病发生风险的同时，可能缓解了各类糖尿病并发症的发生发展。据此可知，雌激素水平稳态是维持机体健康的重要因素，而糖尿病诱导雌激素水平的降低也与糖尿病进展及糖尿病并发症的发生发展相关。

2 雌激素与糖尿病并发症关系

2.1 雌激素与糖尿病视网膜病变

2.1.1 糖尿病状态下雌激素水平降低促进糖尿病视网膜病变发生发展 糖尿病视网膜病变是糖尿病常见并发症之一，是目前导致成人失明的主要原因。视网膜神经血管单元由神经细胞、胶质细胞、Müller 细胞及血管细胞紧密连接组成，是保证血-视网膜屏障完整性及维持视网膜正常功能的重要单位。糖尿病患者中出现以内皮细胞与周细胞功能障碍、血管新生异常为特征的视网膜微血管病变和以神经元凋亡与反应性胶质化为特征的神经退行性病变，是糖尿病视网膜病变的主要表现[36]。糖尿病诱导的代谢异常、氧化应激及炎症反应是视网膜病变的主要病理机制。

研究表明，糖尿病男性患者较女性更易出现视网膜病变，疾病发展较女性也更快、更严重，这表明在糖尿病视网膜病变中可能存在与性别相关的保护机制[5]。研究发现，45 周岁以上的糖尿病女性患者较此年龄段前的女性患者群体更易出现视网膜病变，提示雌激素异常可能与糖尿病视网膜病变发生有关[37]。相关的基础动物实验结果也支持这一观点，使用雌激素治疗的糖尿病小鼠的视网膜病变发病率明显低于未给药组[38]。同时，雌激素替代治疗在青光眼、白内障、黄斑变性和糖尿病视网膜病变等疾病中的相关研究证明，雌激素具有视网膜保护作用[39-40]。以上研究提示，雌激素具有视网膜保护作用，在糖尿病状态下雌激素紊乱可能促进糖尿病视网膜病变发生发展。

2.1.2 雌激素对糖尿病视网膜病变的保护作用机制 血糖异常升高、眼部组织出现氧化应激及血管增生是糖尿病视网膜病变发生发展的重要诱因，雌激素可通过降低血糖、抑制氧化应激和血管新生发挥对血-视网膜屏障的保护作用。

2.1.2.1 血糖

研究表明，高血糖可激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3（cysteinyl aspartate specific proteinase-3，caspase-3），促进视网膜内皮细胞和周细胞凋亡，破坏视网膜组织血管间的紧密连接，增加血管通透性，导致血管渗漏增加，并诱导视网膜病理性血管形成，促使视网膜病变发生[41]。因此，控制血糖可延缓糖尿病视网膜病变的发生发展。雌激素可通过促使疾病状态下错误折叠的胰岛素降解来抑制胰岛 β 细胞凋亡，促进胰岛素释放，恢复 β 细胞功能进而降低血糖水平[42]。然而，雌激素降低会促使机体发生胰岛素抵抗，使血糖升高难以控制，这可能与雌激素增强胰岛素信号转导及糖代谢关键酶的活性，上调葡萄糖转运体的表达，从而增强胰岛素的敏感性等机制有关[43]。因此，雌激素可能通过调节糖尿病患者血糖水平发挥对糖尿病视网膜病变的保护作用。

2.1.2.2 氧化应激

氧化应激可破坏视网膜血管内皮细胞之间的紧密连接，诱导周细胞丢失及凋亡，使血 - 视网膜屏障的通透性增加，促进糖尿病视网膜病变的发生。雌激素在视网膜中具有抗氧化应激的作用。研究表明，雌激素可通过抑制活性氧（reactive oxygen species，ROS）自由基产生，抑制凋亡相关因子表达，进而减少细胞凋亡，保护视网膜细胞免受氧化应激损伤[44]。雌激素补充治疗可减少氧化应激状态下视网膜神经元凋亡，缓解视网膜病变损伤，这可能与雌激素抑制病理状态下视网膜神经元细胞中凋亡和自噬相关蛋白的表达有关[45]。雌激素还可通过作用于血管壁，增加过氧化氢酶、谷胱甘肽等物质合成释放，增强机体对过氧化物的清除能力，保护机体免受伤害[46]。研究发现，雌激素可减少糖尿病大鼠视网膜细胞的脱氧核糖核酸（deoxyribo nucleic acid，DNA）氧化损伤，进而保护视网膜组织免受氧化损伤[47]。此外，临床研究发现，糖尿病视网膜病变患者视网膜中血管紧张素 Ⅱ、血管紧张素转化酶、血管内皮生长因子及低氧诱导因子-1 等血管细胞因子出现异常变化，雌激素可促进血管合成并释放一氧化氮（nitrogen monoxide，NO），拮抗血管紧张素 Ⅱ，扩张血管，缓解氧化应激[48]。因此，雌激素对氧化应激的抑制作用可能是糖尿病状态下防治糖尿病视网膜病变的重要机制。

2.1.2.3 新生血管形成

糖尿病诱导视网膜新生血管形成及纤维化，导致新生血管易出血，破坏玻璃体完整性，形成机化条索，引发牵拉性视网膜脱落，致使视力受损。雌激素可通过抑制低氧诱导因子活性，减少血管内皮细胞生长因子的表达，还可促进色素上皮细胞衍生因子的表达，二者共同调控血管生成，抑制血管内皮细胞增生，减少新生血管的形成[49]。

雌激素对于视网膜的直接或间接的保护作用展现了雌激素在糖尿病视网膜病变防治中的潜力，但由于雌激素在临床应用的局限性，其用于糖尿病视网膜病变的临床治疗仍需进行深入研究。

2.2 雌激素与糖尿病肾病

2.2.1 糖尿病状态下雌激素水平降低促进糖尿病肾病发生发展 糖尿病肾病是糖尿病最为常见的并发症，近 40% 的糖尿病患者会发展为糖尿病肾病。糖脂代谢紊乱、肾血流动力学变化、氧化应激和炎症等相

关机制是诱导糖尿病肾病的重要因素，临床表现为蛋白尿、肾小球肥大、肾小球滤过降低、肾纤维化和肾功能受损[50]。糖尿病肾病在糖尿病患者中的高发病率及严重的机体损伤使之成为慢性肾脏疾病的首要病因，威胁人类生命健康。目前，临床主要通过药物降低血糖、控制血压和修复糖尿病状态下肾脏细胞损伤及功能缺失对糖尿病肾病进行防治。然而，因疾病发展的不可逆性，糖尿病肾病患者常因诊治不及时导致疾病恶化，临床治疗手段的局限使患者的治疗需求无法得到满足。

女性在肾脏疾病的发病率和疾病进展上表现出相对的性别保护作用。与女性相比，男性糖尿病患者更易出现糖尿病肾病，且男性糖尿病肾病患者的肾脏损伤程度更严重。研究表明，美国糖尿病患者中男性合并终末期肾病的发病率比女性高 24%，与英国、德国等国家糖尿病肾病患者的性别差异变化趋势一致[6-7]。近年来研究发现，性别对糖尿病肾病发生及进展的影响可能与雌激素对疾病的正向调节作用有关。与非糖尿病女性相比，糖尿病女性患者雌激素水平降低，并伴随肌酐清除率降低，尿白蛋白排泄增加和肾脏肾小管纤维化，肾脏并发症的发生风险增加。伴随着年龄的增长，正常女性从生育期至绝经后期机体会出现雌激素水平逐渐下降，绝经后期糖尿病女性患者出现比同年龄段男性更高的糖尿病肾病患病率及更为迅速的疾病进展[51]。Lewis 等[52]研究发现，绝经后糖尿病女性较其他糖尿病女性的肾功能下降更显著，这可能与绝经后女性雌激素水平下降有关。临床研究发现，雌激素具有肾脏保护作用，雌二醇和去甲孕酮的口服联合治疗可改善绝经后糖尿病女性的肾小球滤过率和蛋白尿水平[53]。相关动物实验研究结果同样表明，在糖尿病雌性动物模型中，卵巢切除会促进糖尿病肾病发生发展，而雌激素替代疗法可缓解糖尿病肾病的症状，显著改善白蛋白尿，显著抑制肾脏系膜扩张和纤连蛋白积累[54]。可见，雌激素对糖尿病女性具有肾脏保护功能，糖尿病状态下雌激素紊乱可能是糖尿病肾病发生的重要诱因。

2.2.2 雌激素对糖尿病肾病的保护作用机制　高糖诱导的氧化应激、炎症和纤维化等是糖尿病状态下诱发糖尿病肾病发生的相关机制，雌激素除了通过抑制机体血糖升高发挥对肾脏的保护作用外，雌激素还可通过调节肾脏细胞中氧化应激、纤维化等相关通路发挥对肾脏的保护作用。

2.2.2.1 氧化应激

在糖尿病状态下，还原型辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶的激活导致 ROS 过量产生，致使组织氧化应激的发生，线粒体出现氧化损伤。研究发现，雌激素可抑制超氧阴离子的产生，减少肾脏氧化应激，从而减少肾损伤。雌二醇对 OVX 糖尿病大鼠的抗氧化防御系统和组织脂质过氧化具有积极作用，其可能是通过增强对肾脏的抗氧化活性，从而预防糖尿病肾病的发生[55-56]。染料木黄酮作为类雌激素物质，可通过抑制 MAPK/NF-κB 通路改善糖尿病肾病大鼠肾脏的氧化应激状态，保护足细胞的完整性，提示雌激素可能对肾脏氧化还原稳态具有维持作用[57]。因此，雌激素可能通过抑制氧化应激改善糖尿病肾病。

2.2.2.2 炎症和纤维化

糖尿病可促进晚期糖基化终产物（advanced glycation end products，AGEs）产生，AGEs 与受体结合后可增加 NF-κB、白细胞介素 17（interleukin-17，IL-17）、IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎细胞因子及 I/IV 型胶原和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等促纤维化分子的分泌，促进肾小管巨噬细胞募集，导致肾脏浸润，并加剧肾小管纤维化[58]。雌激素在糖尿病女性患者中发挥肾脏保护作用，雌激素可减少与糖尿病肾小球硬化、肾小管纤维化相关的蛋白和细胞外基质蛋白的表达。研究表明，在糖尿病雌性大鼠中，雌激素主要通过下调促纤维化信号分子和上调抗纤维化信号分子来调节 TGF-β 的活性，并通过阻止 TGF-β 诱导的蛋白激酶 2（casein kinase 2，CK2）激活来逆转 TGF-β 刺激的 IV 型胶原蛋白基因转录，抑制系膜细胞中 I/IV 型胶原蛋白的合成，并促进细胞外基质的降解，缓解肾小管纤维化[7]。除了对肾脏细胞 TGF-β 的直接调控作用，雌激素可通过抑制巨噬细胞浸润间接调节肾脏中 TGF-β 的产生，保护肾脏免受损伤[59]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统可增加 TGF-β 的产生，雌激素也可通过降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性，参与 TGF-β 水平的调节[60]。综上，雌激素可能通过抑制炎症因子表达来缓解纤维化的发生发展，进而保护肾脏。

糖尿病状态下，雌激素水平降低促进糖尿病肾病的发生发展。基于雌激素的肾脏保护作用，未来雌激素替代疗法可能是糖尿病肾病防治的有效措施，雌激素及其相关因子有望成为糖尿病肾病的治疗靶标。

2.3 雌激素与糖尿病冠心病

2.3.1 糖尿病状态下雌激素水平降低促进糖尿病冠心病的发生发展　糖尿病冠心病是指在糖尿病的糖脂代谢紊乱基础上发生的冠状动脉粥样硬化性心脏病，

临床表现可从无症状至严重心律不齐、急性心肌梗死、心衰甚至猝死等，是糖尿病并发症中较为典型的心脏大血管病变疾病，该疾病发展迅速，致残致死率高。糖尿病是冠心病发生的危险因素，糖尿病患者冠心病的发病率是非糖尿病患者的 2～4 倍。在非糖尿病人群中，男性发生冠心病的风险是绝经前女性的 3～5 倍，女性发病时间较男性更迟且疾病发展更为缓慢。然而在糖尿病患者中，当女性的性别保护作用消失时，女性发病率高于男性，女性绝经后发病率较绝经前升高且死亡率也相应升高，其原因可能与绝经后雌激素对心血管的保护作用消失有关[8]。同时，大量研究显示，雌激素在冠心病中具有保护作用[61]。结合糖尿病状态下女性患者会出现雌激素水平降低的现象，推测糖尿病状态下雌激素水平降低促进糖尿病冠心病的发生发展。

2.3.2 雌激素对糖尿病冠心病的保护作用机制 糖尿病冠心病的出现与机体血脂代谢紊乱和氧化应激过度激活密切相关，而雌激素对脂质代谢和氧化应激相关机制的调控可能在糖尿病冠心病中发挥减缓疾病进展的重要作用。

2.3.2.1 血脂

血脂异常是诱导冠状动脉粥样硬化的主要因素，可加速糖尿病冠心病的发生发展。糖尿病状态下极易出现脂质代谢紊乱，造成血管内皮细胞损伤和血管功能受损，最终改变血管结构并诱发血管堵塞，导致糖尿病冠心病的发生。研究发现，雌激素可通过体内抵抗素、瘦素、TNF-α 等因子参与脂肪代谢，加快极低密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白的降解速度，缩短低密度脂蛋白在血浆内的停留时间，促进脂肪快速代谢形成乳糜微粒而被机体清除。此外，雌激素还可促使胆固醇向胆汁酸转化，加快血中胆固醇清除，降低血浆总胆固醇水平[62-63]。选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬等与雌激素在降低糖尿病动物血脂和缓解动脉粥样硬化中具有一定作用，提示雌激素对糖尿病冠心病具有一定的调控作用[64-65]。因此，雌激素对血脂的调节作用可能是糖尿病中防治合并冠心病的机制之一。

2.3.2.2 氧化应激

雌激素可通过 PI3K/Akt 通路激活内皮一氧化氮合酶，促进 NO 合成，舒张血管，缓解血管缺血。雌激素水平降低会导致 NO 生成减少、氧化应激增加和促炎细胞因子增多，致使内皮功能受损[66]。研究表明，雌激素可通过调节内皮衍生的超极化因子的合成和释放来促进绝经后女性心外膜冠状动脉与冠状微血管动脉的血管舒张，缓解氧化应激损伤[67]。此外，雌激素还可减少血管僵化和扩张血管，降低血管舒缩张力和血管阻力，保护血管系统免受损伤[68]。因此，雌激素可能通过抑制氧化应激缓解糖尿病冠心病的发生发展。

雌激素与糖尿病冠心病的相关研究较少，因此雌激素如何在糖尿病冠心病中发挥保护作用有待进一步探究。

2.4 雌激素影响糖尿病骨质疏松症的发生及其相关机制

2.4.1 糖尿病状态下雌激素水平降低促进糖尿病骨质疏松症发生发展 糖尿病骨质疏松症主要表现为骨丢失和成骨破坏，其可导致患者骨折、劳动自理能力丧失甚至死亡，严重威胁人类的生命健康安全。目前，临床主要通过双磷酸盐类、地诺单抗、选择性雌激素受体调节剂等抗骨质疏松药物与降糖药物合用来治疗糖尿病骨质疏松症[69]。临床研究发现，在糖尿病绝经后女性患者中，合并骨质疏松症的女性血清雌激素水平显著降低，雌激素水平降低可促进 TNF-α 等细胞因子的表达，进而抑制骨细胞增殖并促进骨细胞凋亡，导致骨质疏松症的发生风险增加[70-71]。雷洛昔芬治疗可有效改善糖尿病患者的骨质量，提示雌激素可能对糖尿病骨质疏松症的发展具有调节作用[72]。雌激素是骨代谢过程中的重要调节因子。根据骨质疏松症治疗相关指南，雌二醇片、雌二醇地屈孕酮片、替勃龙等是绝经后女性骨质疏松证治疗的重要药物[73]。研究表明，绝经后女性的骨质疏松症患病率较绝经前女性高，而雌激素替代疗法可缓解雌激素的相对缺乏并降低骨质疏松症发生的风险[74-75]。可见，糖尿病诱导的雌激素缺乏可能是糖尿病骨质疏松症发生发展的重要因素，纠正雌激素紊乱可能成为该疾病防治的有效方式。

2.4.2 雌激素对糖尿病骨质疏松症的保护作用机制 骨代谢失衡是促进糖尿病骨质疏松症发生发展的重要因素，雌激素可通过抑制氧化应激和调节炎症反应发挥对机体骨代谢平衡的调节作用，进而减少骨损伤，缓解糖尿病骨质疏松症进展。

2.4.2.1 氧化应激

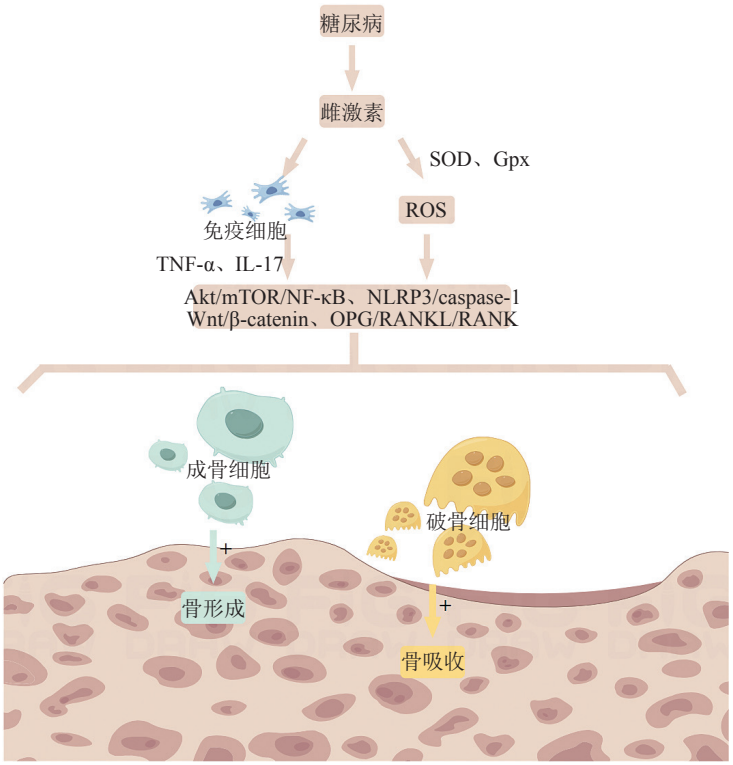
成骨细胞和破骨细胞之间的功能平衡维持骨吸收和骨形成的稳态，而糖尿病患者血清内 ROS 水平升高可破坏骨代谢平衡，从而诱导糖尿病骨质疏松症的发生[76]。在骨吸收方面，氧化应激可通过激活 MAPK 和 NF-κB 促进核因子 κB 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）与 RANK 配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）的结合，进而诱导破骨细胞生成，增强骨吸收；在骨形成方面，氧化应激可通过下调 Wnt/β- 连环蛋白（β-catenin）信号、激活叉头框蛋白 O（forkhead box protein O，FOXO）/PPAR-γ 或 Akt/

mTOR/NF-κB 信号通路，抑制成骨细胞生成并促进成骨细胞凋亡，造成骨形成功能明显缺失[77]。作为抗氧化激素，雌激素可促进 SOD 和 Gpx 表达，减少机体 ROS 积累并恢复氧化还原平衡。因此，雌激素可能通过抗氧化作用以发挥骨保护作用，降低糖尿病骨质疏松症的发生风险。研究表明，雌激素可增大骨保护蛋白（osteoprotegerin，OPG）/RANKL 的比例并激活 Wnt/β-catenin 信号传导，促进骨形成并抑制骨吸收，以上调控作用也一定程度上缓解了氧化应激导致的骨损伤[78]。因此，雌激素除通过调节胰岛素释放缓解机体高糖状态以减缓糖尿病骨质疏松症的进展，其对氧化应激的直接或间接作用可能也是防治糖尿病并发症的重要机制。

2.4.2.2 炎症

炎症相关因子对骨质疏松症的发生发展具有重要影响，雌激素降低可上调促炎因子的表达，进而诱导骨质疏松症的发生[79]。因此，糖尿病诱导的雌激素紊乱也可能通过调节炎症反应来促进糖尿病骨质疏松症的发生发展。研究发现，绝经后女性血清雌激素水平下降可增大辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞的比例并促进 IL-17 的分泌，抑制 Wnt 信号通路并上调 RNAKL 的表达，最终导致骨质疏松症的发生[80-81]。雌激素的缺失还可促进 TNF-α 产生，进而激活成骨细胞中的 NF-κB 和 MAPK，上调 RANKL 并下调 OPG 的表达[82]。此外，雌激素缺乏还可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）/ 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1（cysteinyl aspartate specific proteinase-1，caspase-1）信号通路，诱导成骨细胞死亡和破骨细胞分化[83-84]。

雌激素对骨质疏松的治疗作用明确，糖尿病状态下雌激素紊乱可诱导骨质疏松症的发生发展（见图 2），因此其在防治糖尿病骨质疏松症中具有一定应用前景。目前，雌激素或雷洛昔芬等雌激素相关的药物治疗糖尿病骨质疏松症的临床研究多集中于绝经后女性，但因其促进卒中、增加患癌风险等不良反应而较少被使用，后续可对雌激素或相关药物进行深入的研究开发[73]。



TNF-α：肿瘤坏死因子 α；IL-17：白细胞介素 17；NLRP3：NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3；Gpx：谷胱甘肽过氧化物酶；SOD：超氧化物歧化酶；OPG：骨保护蛋白；RANK：核因子 κB 受体活化因子；RANKL：RANK 配体；Wnt：Wnt 信号蛋白；β-catenin：β-连环蛋白；Akt：蛋白激酶 B；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；NF-κB：核因子 κB

图 2 糖尿病状态下雌激素紊乱诱导糖尿病骨质疏松症发生发展的相关机制

Figure 2 Mechanisms of estrogen disorder under diabetes inducing the occurrence and development of diabetic osteoporosis

2.5 其他并发症

糖尿病状态下雌激素紊乱促进糖尿病视网膜病变及糖尿病肾病等并发症的发生发展，但部分糖尿病并发症是否具有性别差异性尚无相关研究报道，

仅有少数关于雌激素调节糖尿病脑病或糖尿病足的研究报道。研究发现，糖尿病大鼠海马体中表现出细胞异常增殖，经雌激素给药后症状逆转，细胞增殖减少。雌激素可能通过其神经保护作用逆转糖尿病状态下的脑损伤，进而改善糖尿病脑病[85]。临床研究显示，雌激素水平还与糖尿病足严重程度呈正相关，调节雌激素水平可能成为糖尿病足预防及治疗的途径[86]。后续可对上述糖尿病并发症与雌激素之间的关系进行深入探究。

3 结语与展望

糖尿病并发症作为不可逆性疾病，其临床防治方法往往仅局限于症状的缓解，对于糖尿病并发症的发生发展未能进行有效的控制[87]。雌激素作为调节机体生理活动的重要调节因子，在平衡机体稳态中发挥重要作用。综上所述，雌激素紊乱作为糖尿病并发症的重要诱因，雌激素水平稳态恢复对于糖尿病并发症的发生发展具有一定的调节作用。探究糖尿病状态下雌激素紊乱的具体机制具有一定的临床意义，针对雌激素紊乱的糖尿病患者进行雌激素及其相关因子的治疗可能成为未来防治糖尿病并发症的研究方向之一。其他糖尿病并发症如糖尿病周围神经病变、糖尿病皮肤病变等，雌激素是否可发挥关键调节作用尚需进行更加深入的研究。

[参考文献]

[1] Spezani R, Reis-Barbosa P H, Mandarim-de-Lacerda C A. Update on the transdifferentiation of pancreatic cells into functional beta cells for treating diabetes[J]. *Life Sci*, 2024, 346: 122645.

[2] Zhao L, Hu H, Zhang L, *et al*. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *MedComm*, 2024, 5(4): e516.

[3] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al*. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

[4] Wexler D J, de Boer I H, Ghosh A, *et al*. Comparative effects of glucose-lowering medications on kidney outcomes in type 2 diabetes: the GRADE randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(7): 705–714.

[5] Ozawa G Y, Bearse M A Jr, Adams A J. Male-female differences in diabetic retinopathy?[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(2): 234–246.

[6] Maric C. Sex, diabetes and the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(4): F680–F688.

[7] Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(5): 390–395.

[8] Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus[J]. *Clin Sci* (*Lond*), 2017, 131(9): 833–846.

[9] 毛达勇, 吕军, 郭毅飞. 2 型糖尿病及其慢性并发症患者性激素水平的变化与意义 [J]. 郧阳医学院学报, 2009, 28(3): 247–249.

[10] Carter A E, Merriam S. Menopause[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(2): 199–212.

[11] 李晓, 徐群, 洪赛赛. 围绝经期 2 型糖尿病患者雌激素水平及其对心血管疾病发病的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(19): 3646–3649.

[12] 郝佳佳, 丘惠嫦, 周沛萱. 老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平与颈动脉硬化的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(22): 5442–5443.

[13] Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, *et al*. Hypothalamo-pituitary axis and puberty[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 520: 111094.

[14] Chen X, Xiao Z, Cai Y, *et al*. Hypothalamic mechanisms of obesity-associated disturbance of hypothalamic-pituitary-ovarian axis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(3): 206–217.

[15] Liu W, Zhou X, Li Y, *et al*. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a population-based study[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2020, 99(6): e19052.

[16] Balasubramanian P, Jagannathan L, Mahaley R E, *et al*. High fat diet affects reproductive functions in female diet-induced obese and dietary resistant rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(5): 748–755.

[17] Elias C F. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(1): 9–15.

[18] Creţu D, Cernea S, Onea C R, *et al*. Reproductive health in women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hormones* (*Athens*), 2020, 19(3): 291–300.

[19] Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, *et al*. Mechanisms of adiponectin action in fertility: an overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1526.

[20] Grandhaye J, Hmadeh S, Plotton I, *et al*. The adiponectin agonist, AdipoRon, inhibits steroidogenesis and cell proliferation in human luteinized granulosa cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 520: 111080.

[21] Saedi S, Khoradmehr A, Mohammad Reza J S, *et al*. The role of neuropeptides and neurotransmitters on kisspeptin/kiss1r-signaling in female reproduction[J]. *J Chem Neuroanat*, 2018, 92: 71–82.

[22] Katsiki N, Mikhailidis D P, Gotzamani-Psarrakou A, *et al*. Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(4): 401–420.

[23] Mehrabianfar P, Dehghani F, Karbalaei N, *et al*. The effects of metformin on stereological and ultrastructural features of the ovary in streptozotocin-induced diabetes adult rats: an experimental study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(8): 651–666.

[24] Wu Y, Li Y, Liao X, *et al*. Diabetes induces abnormal ovarian function via triggering apoptosis of granulosa cells and suppressing ovarian angiogenesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10): 1297–1308.

[25] Samie K A, Tabandeh M R, Afrough M. Betaine ameliorates impaired steroidogenesis and apoptosis in mice granulosa cells induced by high glucose concentration[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2020, 66(6): 400–409.

[26] Abnosi M H, Tabandeh M R, Mosavi-Aroo F. Betaine ameliorates high glucose-induced oxidative stress in granulosa cells[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2023, 35(6): 395–405.

[27] Stubbins R E, Holcomb V B, Hong J, *et al*. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance[J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(7): 861–870.

[28] Boldarine V T, Pedroso A P, Brandão-Teles C, *et al*. Ovariectomy modifies lipid metabolism of retroperitoneal white fat in rats: a proteomic approach[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(2): E427–E437.

[29] Allard C, Bonnet F, Xu B, *et al*. Activation of hepatic estrogen receptor-α increases energy expenditure by stimulating the production of fibroblast growth factor 21 in female mice[J]. *Mol Metab*, 2019, 22: 62–70.

[30] Sachs S, Bastidas-Ponce A, Tritschler S, *et al*. Targeted pharmacological therapy restores β-cell function for diabetes remission[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 192–209.

[31] 白博文 . 雌激素通过 GPER-p38MAPK/STAT3 信号通路影响线粒体自噬调节胰岛 β 细胞功能的分子机制研究 [D]. 沈阳 : 中国医科大学, 2021.

[32] 李思怡 . 雌激素通过 GPER/PKA 信号途径调节 Min6 细胞线粒体自噬的分子机制研究 [D]. 沈阳 : 中国医科大学, 2020.

[33] 边澈 . 17β- 雌二醇通过 GPER/Akt/mTOR 信号途径调节胰岛 β 细胞的葡萄糖代谢及胰岛素分泌 [D]. 沈阳 : 中国医科大学, 2020.

[34] Kooptiwut S, Kaewin S, Semprasert N, *et al*. Estradiol prevents high glucose-induced β-cell apoptosis by decreased BTG2 expression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12256.

[35] Christakis M K, Hasan H, De Souza L R, *et al*. The effect of menopause on metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging[J]. *Menopause*, 2020, 27(9): 999–1009.

[36] Yang Z, Tan T E, Shao Y, *et al*. Classification of diabetic retinopathy: past, present and future[J]. *Front Endocrinol* (*Lausanne*), 2022, 13: 1079217.

[37] 王芳 . 健康体检 45 岁以上糖尿病患者糖尿病视网膜病变的相关调查 [D]. 太原 : 山西医科大学, 2012.

[38] Fredrick T, Kaur P, Murhekar M V, *et al*. Diabetic retinopathy and its risk factors in patients with type 2 diabetes attending rural primary healthcare facilities in Tamil Nadu[J]. *Natl Med J India*, 2016, 29(1): 9–13.

[39] Youngblood H, Schoenlein P V, Pasquale L R, *et al*. Estrogen dysregulation, intraocular pressure, and glaucoma risk[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 237: 109725.

[40] Nuzzi R, Caselgrandi P. Sex hormones and their effects on ocular disorders and pathophysiology: current aspects and our experience[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3269.

[41] Adamiec-Mroczek J, Zając-Pytrus H, Misiuk-Hojło M. Caspase-dependent apoptosis of retinal ganglion cells during the development of diabetic retinopathy[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(3): 531–535.

[42] Xu B, Allard C, Alvarez-Mercado A I, *et al*. Estrogens promote misfolded proinsulin degradation to protect insulin production and delay diabetes[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(1): 181–196.

[43] De Paoli M, Zakharia A, Werstuck G H. The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(9): 1490–1498.

[44] Giddabasappa A, Bauler M, Yepuru M, *et al*. 17-β estradiol protects ARPE-19 cells from oxidative stress through estrogen receptor-β[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10): 5278–5287.

[45] Li R, Wang Y, Chen P, *et al*. G-protein-coupled estrogen receptor protects retinal ganglion cells via inhibiting endoplasmic reticulum stress under hyperoxia[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3780–3788.

[46] Hermoso D A M, Shimada L B C, Gilglioni E H, *et al*. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency[J]. *Life Sci*, 2016, 157: 178–186.

[47] Yamashita H, Sugihara K, Yamada C, *et al*. Effect of estrogen on

electroretinographic responses in streptozotocin-induced diabetic female rats[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(5): 591–597.

[48] Heravi A S, Michos E D, Zhao D, *et al*. Oxidative stress and menopausal status: the coronary artery risk development in young adults cohort study[J]. *J Womens Health* (*Larchmt*), 2022, 31(7): 1057–1065.

[49] 向小红 , 吕红彬 . 雌激素与糖尿病性视网膜病变的研究进展 [J]. 眼科新进展 , 2017, 37(5): 496–500.

[50] Su J, Peng J, Wang L, *et al*. Identification of endoplasmic reticulum stress-related biomarkers of diabetes nephropathy based on bioinformatics and machine learning[J]. *Front Endocrinol* (*Lausanne*), 2023, 14: 1206154.

[51] Mankhey R W, Bhatti F, Maric C. 17β-Estradiol replacement improves renal function and pathology associated with diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(2): F399–F405.

[52] Lewis E J, Hunsicker L G, Rodby R A, *et al*. A clinical trial in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1): S191–S194.

[53] Giandalia A, Giuffrida A E, Gembillo G, *et al*. Gender differences in diabetic kidney disease: focus on hormonal, genetic and clinical factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5808.

[54] Chin M, Isono M, Isshiki K, *et al*. Estrogen and raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, ameliorate renal damage in db/db mice[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(6): 1629–1636.

[55] Ronis M J, Blackburn M L, Shankar K, *et al*. Estradiol and NADPH oxidase crosstalk regulates responses to high fat feeding in female mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(10): 834–845.

[56] Ulas M, Cay M. 17β-Estradiol and vitamin E modulates oxidative stress-induced kidney toxicity in diabetic ovariectomized rat[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 144(1/2/3): 821–831.

[57] Li Y, Ou S, Liu Q, *et al*. Genistein improves mitochondrial function and inflammatory in rats with diabetic nephropathy via inhibiting MAPK/NF-κB pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(6): e370601.

[58] Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy[J]. *Front Endocrinol* (*Lausanne*), 2022, 13: 816400.

[59] Xie L, Cheng Y, Du W, *et al*. Activation of GPER1 in macrophages ameliorates UUO-induced renal fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 818.

[60] Rajabi S, Saberi S, Najafipour H, *et al*. Interaction of estradiol and renin-angiotensin system with microRNAs-21 and-29 in renal fibrosis: focus on TGF-β/smad signaling pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 137.

[61] Nudy M, Buerger J, Dreibelbis S, *et al*. Menopausal hormone therapy and coronary heart disease: the roller-coaster history[J]. *Climacteric*, 2024, 27(1): 81–88.

[62] Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, *et al*. Estrogen deficiency worsens steatohepatitis in mice fed high-fat and high-cholesterol diet[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(6): G1031–G1043.

[63] Zheng R, Du X, Lei Y. Correlations between endometriosis, lipid profile, and estrogen levels[J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2023, 102(29): e34348.

[64] Ebrahimi M N, Khaksari M, Sepehri G, *et al*. The effects of alone and combination tamoxifen, raloxifene and estrogen on lipid profile and atherogenic index of ovariectomized type 2 diabetic rats[J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118573.

[65] Shi H, Santos H O, de Souza I G O, *et al*. The effect of raloxifene treatment on lipid profile in elderly individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(9): 297–317.

[66] Thomas W, Harvey B J. Estrogen-induced signalling and the renal contribution to salt and water homeostasis[J]. *Steroids*, 2023, 199: 109299.

[67] Tunc E, Eve A A, Madak-Erdogan Z. Coronary microvascular dysfunction and estrogen receptor signaling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(3): 228–238.

[68] Lazaro C M, Victorio J A, Davel A P, *et al*. CETP expression ameliorates endothelial function in female mice through estrogen receptor-α and endothelial nitric oxide synthase pathway[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 325(3): H592–H600.

[69] Sheu A, Greenfield J R, White C P, *et al*. Assessment and treatment of osteoporosis and fractures in type 2 diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(5): 333–344.

[70] 赵晓宇 , 庞士龙 , 徐嵩 , 等 . 雌激素缺乏女性糖尿病患者肿瘤坏死因子-α 的表达水平及对骨质疏松的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(15): 2869–2872.

[71] 刘珍 , 郑海兰 , 江斓 , 等 . 血清性激素及甲状腺激素水平与绝经期女性 2 型糖尿病患者骨密度、骨质疏松或骨量减少的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(3): 277–281.

[72] Mori H, Okada Y, Kishikawa H, *et al*. Effects of raloxifene on lipid and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(1): 89–95.

[73] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会 , 章振林 . 原发性骨质

疏松症诊疗指南（2022）[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671–1691.

[74] Yang F, Xu Q. Correlation of serum estradiol with bone mineral density and bone metabolism in patients of postmenopausal type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(7): 442–449.

[75] Ackerman K E, Singhal V, Slattery M, *et al*. Effects of estrogen replacement on bone geometry and microarchitecture in adolescent and young adult oligoamenorrheic athletes: a randomized trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2): 248–260.

[76] Zhang C, Li H, Li J, *et al*. Oxidative stress: a common pathological state in a high-risk population for osteoporosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114834.

[77] Iantomasi T, Romagnoli C, Palmini G, *et al*. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3772.

[78] Liedert A, Nemitz C, Haffner-Luntzer M, *et al*. Effects of estrogen receptor and Wnt signaling activation on mechanically induced bone formation in a mouse model of postmenopausal bone loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8301.

[79] Fang H, Zhang H, Wang Z, *et al*. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(1): e23016.

[80] Bhadricha H, Patel V, Singh A K, *et al*. Increased frequency of Th17 cells and IL-17 levels are associated with low bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16155.

[81] Peng R, Dong Y, Zheng M, *et al*. IL-17 promotes osteoclast-induced bone loss by regulating glutamine-dependent energy metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 111.

[82] Wang Z, Wu J, Li L, *et al*. Eicosapentaenoic acid supplementation modulates the osteoblast/osteoclast balance in inflammatory environments and protects against estrogen deficiency-induced bone loss in mice[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(9): 1715–1727.

[83] Qiao S, Zhang X, Chen Z, *et al*. Alloferon-1 ameliorates estrogen deficiency-induced osteoporosis through dampening the NLRP3/caspase-1/IL-1β/IL-18 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110954.

[84] Tao H, Li W, Zhang W, *et al*. Urolithin A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by, suppresses inflammation and downstream NF-κB activated pyroptosis pathways[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105967.

[85] Wu C Y, Lin Y H, Hsieh H H, *et al*. The effect of estrogen therapy on cerebral metabolism in diabetic female rats[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 4769–4776.

[86] 何泱 . 性激素在糖尿病足患者的变化及其与预后的关系 [D]. 上海 : 上海交通大学, 2015.

[87] 杨宁 , 王艺晨 , 丁选胜 . 基于 Wnt/β-catenin 信号通路干预糖尿病足创面愈合的中药研究进展 [J]. 药学进展, 2024, 48(2): 143–150.



[专家介绍] 丁选胜：医学博士，中国药科大学基础医学与临床药学学院教授，博士生导师。教育部高等学校药学类专业教学指导委员会临床药学专业教学指导分委员会委员、中国抗癌协会诊疗一体化专业委员会副主任委员。主要研究方向：1）糖尿病并发症发病机制与创新药物研究；2）肿瘤耐药机制与临床策略研究。主持国家自然科学基金面上项目 3 项、国家高技术研究发展计划（863 计划）重点项目 1 项、“十三五”重大新药创制科技重大专项 1 项、企业合作项目 60 余项；主编并出版专著 9 部，发表学术论文 250 余篇（SCI 收录 80 余篇）。