

## 综述

## 女性绝经与非酒精性脂肪性肝病的关系及相关治疗的研究进展

刘薇薇, 王 龙

上海交通大学医学院附属第六人民医院消化内科, 上海 200233

**[摘要]** 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是慢性非传染性疾病, 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 在肝脏的表现。绝经是女性因卵巢功能衰退所呈现的生理现象, 表现为下丘脑-垂体功能退化。临床和流行病学研究表明, NAFLD 的发病趋势具有两性差异, 且与血糖、血脂、血尿酸等代谢参数有关。女性绝经前 NAFLD 发病率低于男性, 而绝经后 NAFLD 的发病率逐渐升高至与男性相当, 其机制可能主要与女性绝经后体内性激素的变化 (以雌激素的下降为主) 有关。性激素的变化, 如雌激素和性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 水平降低而雄激素水平相对升高, 会增加腹型肥胖、血脂代谢异常及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等异常指标的发生率, 使绝经成为女性 NAFLD 的重要的独立危险因素; 而雄激素受体拮抗剂、雌激素及植物雌激素等可通过多种途径改善肝脏脂肪变性及 IR, 减轻 NAFLD 的严重程度, 延缓肝纤维化进展, 对绝经女性 NAFLD 有一定治疗意义, 但也具有部分局限性。该文就近年来女性绝经与 NAFLD 相关关系的研究进展予以综述, 为绝经女性 NAFLD 的预防和治疗提供思路 and 参考。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病; 绝经; 胰岛素抵抗; 代谢综合征; 植物雌激素

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.01.017 **[中图分类号]** R575.5 **[文献标志码]** A

## Research progress in the correlation and treatment of menopause and non-alcoholic fatty liver disease in women

LIU Weiwei, WANG Long

Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic non-communicable disease. It is a metabolic syndrome (MS) in the liver. Menopause is a physiological phenomenon of women due to the decline of ovarian function, which is characterized by the deterioration of hypothalamic-pituitary function. Clinical and epidemiological studies have shown that the incidence trend of NAFLD has gender differences and is related to metabolic parameters such as glucose, lipids, and blood uric acid. The incidence of NAFLD in premenopausal women is lower than that in males, while the incidence of NAFLD in postmenopausal women gradually increases to the same as that in males. The mechanism may be mainly related to the changes of sex hormones in postmenopausal women (mainly the decrease of estrogen). The changes of sex hormones such as the decreased levels of estrogen and sex hormone binding globulin (SHBG) and the relatively increased level of androgen can increase the incidence of MS components such as abdominal obesity, abnormal blood lipid metabolism and insulin resistance (IR), making menopause an important independent risk factor for NAFLD in women. Estrogen, androgen receptor antagonists and phytoestrogens can improve hepatic steatosis and IR through many ways, reduce the severity of NAFLD and delay its progression to liver fibrosis, which have certain therapeutic significance for postmenopausal women with NAFLD, but also have some limitations. This paper reviews the research progress in the relationship between menopause and NAFLD in recent years, so as to provide ideas and reference for the prevention and treatment of NAFLD in postmenopausal women.

**[Key words]** nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); menopause; insulin resistance (IR); metabolic syndrome (MS); phytoestrogen

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是慢性非传染性疾病, 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 在肝脏的表现。从“二次打击”假设延伸出的“多重打击”学说<sup>[1]</sup>是目

**[基金项目]** 上海交通大学医学院附属第六人民医院院级科学研究基金 (X-院内-2258)。

**[作者简介]** 刘薇薇 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: liuweimei95@qq.com。

**[通信作者]** 王 龙, 电子信箱: dragonking1870@126.com。

**[Funding Information]** Scientific Foundation of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (X-hospital-2258).

**[Corresponding Author]** WANG Long, E-mail: dragonking1870@126.com.

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20221216.1559.004.html> (2022-12-19 17:30:56)。



前较具参考意义的NAFLD发病机制。初次打击即各种不同病因通过胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 影响游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 代谢途径引起肝内脂肪聚集。第二次打击是肝内脂肪聚集后引起的氧化应激以及脂质过氧化引起的肝脏炎症反应和纤维化。多重打击涉及胰岛素受体、脂毒性、炎症反应、相关介质及因子和基因遗传等多种因素的相互作用。

绝经是女性因卵巢功能衰退所呈现的生理现象, 表现为下丘脑-垂体功能退化, 以性激素水平变化为特征, 即雌激素和性激素结合球蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 水平降低而雄激素水平相对升高。除年龄、饮食及生活习惯等因素外, 性激素水平的变化与围绝经期和绝经后的IR增加、血脂及其他代谢组分异常密切相关。

目前许多流行病学研究显示, 绝经是女性NAFLD的危险因素; 多项研究也探讨了绝经和NAFLD的相关性。现就这一问题予以综述。

## 1 绝经女性NAFLD的流行病学现状

女性NAFLD发病率在全球范围内呈上升趋势。流行病学调查显示女性绝经后NAFLD的发病率和死亡率都显著高于绝经前, 且与男性患者相似, 女性患者绝经持续时间与肝纤维化程度呈正相关。WANG等<sup>[2]</sup>的研究结果显示, 我国武汉地区60岁以下女性NAFLD的发病率普遍低于男性, 而60岁以上女性由于血糖、血脂、血尿酸等各种代谢参数的变化NAFLD发病率与男性相似。2018年美国对弗雷明翰心脏病研究参与者进行的流行病学调查也验证了上述结果: 绝经前女性脂肪肝的发病率较低 (9%), 绝经后女性和男性脂肪肝的发病率相似 (绝经后女性19%, 男性22%)<sup>[3]</sup>。ARSHAD等<sup>[4]</sup>的研究不仅提出绝经后女性NAFLD患病率要高于女性整体NAFLD的患病率, 还分析了NAFLD的死亡率数据, 发现与2007年相比, 2014年美国NAFLD患者的年龄标化死亡率增加了15%, 其中女性死亡率的增长更为显著 (女性为2.99%, 男性为1.16%), 且女性NAFLD患者死于肝硬化的人数比男性多5%。

KLAIR等<sup>[5]</sup>为评估绝经后NAFLD患者的绝经年龄、绝经时间与肝纤维化程度的关系, 对488例绝经后女性的数据进行分析后指出: 女性NAFLD患者绝经年龄越早 (<40岁)、雌激素缺乏持续时间越长,

肝纤维化程度越重。然而韩国一项研究<sup>[6]</sup>表明, 绝经年龄早晚与NAFLD发病及严重程度无明显相关性。因此绝经年龄过早是否会加重NAFLD患者的肝纤维化仍存在争议。

## 2 绝经增加MS的风险

绝经是MS的独立危险因素, 相关研究<sup>[7]</sup>表明女性绝经后MS发病率是绝经前的2.46倍。女性绝经前后MS疾病相关的各代谢组分对照显示, 绝经后MS组体质量指数 (body mass index, BMI)、三酰甘油、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 高于绝经前MS组<sup>[8]</sup>。此外, 绝经影响女性骨代谢。绝经后雌激素缺乏导致的氧化应激增加是老年女性骨质疏松的危险因素。有研究<sup>[9]</sup>报道了去卵巢雌性大鼠骨钙素、碱性磷酸酶以及I型胶原羧基末端肽水平升高是因为其肝脏组织和红细胞中抗氧化酶活性显著降低, 使得氧化应激增加, 导致骨丢失、骨转换增加。维生素D缺乏所致的肠道钙磷吸收障碍和骨钙沉积减少也是骨代谢异常因素之一。雌激素通过降低维生素D代谢酶CYP24A1 (cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1) 的表达减少维生素D的失活, 从而增强维生素D的功能, 促进其积累, 并可增加维生素D受体的表达<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>发现维生素D缺乏患者的血清葡萄糖浓度、总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油、糖基化血红蛋白和BMI升高。绝经后女性血尿酸水平随着脱氢表雄酮、总睾酮和黄体生成素的增加而显著升高<sup>[12]</sup>。高尿酸血症患者的血尿酸水平与内脏脂肪含量呈正相关, 血尿酸水平升高可引起炎症反应和糖脂代谢紊乱, 在MS的形成中起重要作用。肥胖可通过增加尿酸合成并抑制其排泄而引起高尿酸血症, 而尿酸升高又可通过促进果糖转化为脂肪加速内脏脂肪积累, 在促进肥胖发展的同时导致氧化应激诱发脂肪细胞产生炎症<sup>[13]</sup>。过量脂肪组织在腹部蓄积与IR关系密切, 随之而来的微血管损伤可引起血管壁炎症和高血压。

MS的肝脏表现即NAFLD, 两者的共同发病机制是IR。此外, 绝经后女性体内各代谢组分的变化如低密度脂蛋白、三酰甘油、空腹胰岛素、血尿酸升高, 维生素D、高密度脂蛋白水平降低均与

NAFLD的发病密切相关,这些变化为绝经女性NAFLD高危人群的筛查提供了方向。

### 3 绝经增加IR

IR是NAFLD发病机制的中心环节<sup>[14]</sup>,IR使得机体无法利用葡萄糖作为能量来源导致代偿性高胰岛素血症,从而只能利用脂肪作为能量来源,通过增加脂肪分解、向肝脏输送FFA和肝脏脂肪氧化作用产生氧化应激<sup>[15-16]</sup>。雌激素有利于维持胰岛素敏感性而过量雄激素则增强IR<sup>[8]</sup>。女性绝经后雌激素水平下降而雄激素水平相对升高,IR较绝经前明显增加。有研究<sup>[17]</sup>表明绝经后的2型糖尿病患者接受雌激素替代治疗后,高雄激素血症减少,葡萄糖稳态改善。DE MUTSERT等<sup>[18]</sup>在荷兰的一项肥胖症流行病学研究中,对2 253例参与者(53%为女性)进行了空腹和餐后葡萄糖以及胰岛素浓度检测,并使用磁共振成像评估了腹部脂肪堆积情况;研究表明在相同BMI条件下,男性以内脏脂肪分布为主,女性以皮下脂肪(臀部和腿部)分布为主,而绝经或卵巢切除后的女性体内脂肪重新分布,皮下脂肪减少而内脏脂肪增加,肥胖症的发生率和IR的风险增加。

## 4 绝经后性激素水平变化与NAFLD的关系

### 4.1 雄激素

女性常见的一些病理情况[如多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)]、肥胖和内分泌疾病(如库欣病),都与高水平的雄激素有关<sup>[19]</sup>。绝经女性卵巢功能衰退,雌激素分泌减少,负反馈效应使得下丘脑和垂体功能增强并作用于肾上腺及卵巢,导致雄激素分泌相对过多。研究证实,雄激素水平的改变影响人类和啮齿动物的脂肪代谢。用雄激素治疗雌性啮齿动物的实验<sup>[20]</sup>表明,过量的雄激素抑制肝脏脂肪代谢并增加肝脏脂肪变性,类似于在PCOS患者中观察到的现象。高雄激素血症在女性体内对糖脂代谢的可能作用机制如下:①雄激素可抑制肝脏对胰岛素的降解,还可以使肌肉等外周组织对葡萄糖的利用率下降,产生IR,继而造成糖、脂肪代谢紊乱<sup>[21]</sup>。②雄激素增强脂肪组织中腺苷酸环化酶的活性,促进脂肪动员,增加FFA转化,使血浆

FFA浓度升高<sup>[22]</sup>。③过量雄激素损害胰岛β细胞的功能,刺激胰岛β细胞过度释放胰岛素,同时损害腹壁脂肪细胞的储脂能力,导致腹部脂肪细胞肥大和脂毒性损伤,从而诱发IR,并可加重NAFLD。

有部分研究对雄激素损害肝脏脂肪代谢这一结论存在相反观点。DELLA等<sup>[23]</sup>的研究表明,在男性体内雄激素信号可抑制参与脂质从头合成及脂质储存基因[如固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein-1c, *SREBP-1c*)、乙酰辅酶A羧化酶A(acetyl-CoA carboxylase α, *ACACA*)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptor γ, *PPARγ*)]的表达,并上调PPARα信号促进脂肪酸氧化,从而调节肝脏的脂质代谢。另有研究<sup>[24]</sup>指出,雄性去势啮齿动物肝脏葡萄糖生成增加和骨骼肌葡萄糖摄取减少,分别导致了肝脏和肝外的IR,使得肝脏脂肪变性,而注射睾酮后可逆转上述情况。

以上数据表明男性腹型肥胖指标和IR与其雄激素水平呈负相关;而在雄激素过量的女性中,较高的雄激素水平反而增加了腹部或内脏脂肪堆积及IR的风险。这可能与雄激素对糖脂代谢表现出性别特异性有关,即在男性体内有利于糖脂代谢,而在女性体内抑制糖脂代谢,使得雄激素相对升高的绝经女性更易患NAFLD。

### 4.2 SHBG

SHBG是由肝脏和睾丸合成的具有转运性激素和调节雄激素合成功能的载体,含量受雌激素调控,是检测雌激素合成的指标<sup>[25]</sup>。雄激素和雌激素可与SHBG特异性结合,也可保持游离态与相应受体结合发挥生物活性。SHBG与雄激素的结合力较雌激素高<sup>[25]</sup>,可达雌激素的5倍,且2种激素的代谢可互相影响。当SHBG水平发生变化,体内雌、雄激素水平也发生相应改变:如SHBG生成减少时,因亲和力的差异,循环中具有生物活性的游离雄激素较游离雌激素增加更为显著,导致高雄激素血症,产生IR。SOWERS等<sup>[26]</sup>对3 200例绝经女性的研究也证实了SHBG水平与IR程度呈负相关。除此之外,YAMAZAKI等<sup>[27]</sup>研究发现,SHBG能显著抑制脂肪积累并减少巨噬细胞和脂肪细胞的炎症损伤,这也阐释了SHBG降低NAFLD风险的可能的分子机制。



### 4.3 雌激素

雌激素有利于维持胰岛素敏感性,对肝脏起保护作用。去卵巢动物模型研究<sup>[28]</sup>显示,雌激素缺乏与脂肪肝、脂肪肝易感性增高存在因果关系。具体可能机制如下。

**4.3.1 抑制内脏脂肪蓄积** 雌激素与雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)结合后发挥作用。在肝脏中,ERR的2种主要亚型ERR $\alpha$ 、ERR $\beta$ 分别在肝细胞和活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中表达。ERR $\alpha$ 是极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)合成和分泌的不可或缺的调节因子<sup>[29]</sup>,VLDL可将肝内合成的三酰甘油运输到肝外组织。脂肪形成需要CCAAT/增强子结合蛋白 $\alpha$ (CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ )、PPAR $\gamma$ 和adipsin等转录因子的调控。有研究<sup>[30]</sup>认为,ERR $\alpha$ 可能在抑制关键成脂基因PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 和补体因子D(complement factor D, CFD)等转录的表观遗传机制中发挥重要作用;当雌激素缺乏时,肝细胞ERR $\alpha$ 表达降低,可促进成脂基因表达或抑制脂肪氧化代谢相关基因的表达,打破脂质代谢的平衡,造成肝组织中脂质沉积过度。此外,李凤娟等<sup>[31]</sup>通过建立油酸诱导肝细胞脂肪变性模型发现,雌激素可能通过抑制脂滴包被蛋白perilipin2 (PLIN2)来减少肝细胞内脂质沉积。雌激素影响绝经女性体内的脂肪分布<sup>[32]</sup>。雌激素通过下调白色脂肪中PPAR $\gamma$ 2基因的表达,减少内脏脂肪含量,增强胰岛素的敏感性。先前动物实验<sup>[33]</sup>也证明卵巢摘除术后大鼠腹部的脂肪含量明显上升。而使用外源性的17 $\beta$ -雌二醇能改善腹部脂肪的异常蓄积,改善IR<sup>[34]</sup>。因此,雌激素缺乏使绝经女性体内脂肪重新分布,以内脏脂肪分布为主,造成过多的肝内脂质沉积,增加了绝经女性中心性肥胖及IR的发生率,是绝经女性成为NAFLD高危人群的原因之一。

**4.3.2 抗肝脏氧化性损伤** NAFLD的特点是线粒体脂肪酸氧化效率低,氧化损伤增加。研究<sup>[35]</sup>发现雌激素可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化活性,清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),或诱导产生抗氧化的酶减少ROS的生成来抑制激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和核转录因子(nuclear

factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)活化,并诱导BCL-2表达,以此减少肝细胞的氧化应激、炎症损伤和细胞死亡。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1(peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1, PGC-1)作为线粒体功能的主要调节剂可增强线粒体脂肪酸氧化功能。而雌激素信号与PGC-1具有协同作用。一项研究<sup>[36]</sup>表明,PGC-1在雌性小鼠的肝脏中表达更高,且雌激素缺乏可导致肝脏中PGC-1 $\alpha$ 表达降低引起氧化损伤,结合高糖高脂饮食,会加速单纯脂肪变性向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)转变。雌激素可对抗肝脏的氧化性损伤,在一定程度上阻止了NASH的发生,可能是绝经女性较男性普遍更快发展为NAFLD的原因。

**4.3.3 延缓肝纤维化** 肝纤维化的关键是HSC的活化增殖<sup>[37]</sup>。活化的HSC转化为肌成纤维样细胞,表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA),分泌I型、III型和IV型胶原。胶原、糖蛋白和蛋白多糖等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝细胞基底膜或内膜下过度沉积形成肝纤维化。雌激素可抑制HSC的活化和增殖。雌激素缺乏使 $\alpha$ -SMA表达显著增加,导致过多的胶原沉积,促进肝纤维化的进展。CORTES等<sup>[38]</sup>通过评估肌球蛋白收缩力得出结论:他莫昔芬(雌激素受体竞争性拮抗剂)通过G蛋白偶联雌激素受体(G protein coupled estrogen receptor, GPER)使得HSC失活。LEE等<sup>[39]</sup>的动物实验表明,雌激素缺乏会加重大鼠受硫代乙酰胺诱导的肝脏氧化损伤,提示雌激素缺乏可能加重绝经期女性肝纤维化的严重程度。此前日本学者SHIMIZU等<sup>[40]</sup>的体外研究也证实了雌激素通过HSC发挥抗纤维化作用,并指出雌激素抑制肝纤维化存在剂量依赖性,停止给予雌激素后,HSC又开始增殖。以上表明雌激素可降低NAFLD进展为肝纤维化的风险,减轻NAFLD的严重程度。

## 5 绝经女性NAFLD的激素治疗

### 5.1 绝经激素治疗

绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)是一种激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)。由于雌激素对肝脏的保护作用,理论上MHT可降低绝经女性NAFLD的发病风险,并

延缓病情进展,改善肝纤维化。研究<sup>[28]</sup>发现,接受MHT≥6个月的绝经后NAFLD患者腰围,谷氨酰转肽酶、铁蛋白和IR水平显著低于未接受MHT的患者。雌激素治疗不仅能降低血浆转氨酶水平,减少脂肪变性,而且能降低肝脏三酰甘油和二酰甘油的含量,并改善胰岛素对葡萄糖代谢的作用,甚至逆转绝经后女性因雌激素缺乏导致的脂肪酸形成增加<sup>[30]</sup>。然而,部分研究<sup>[41]</sup>也指出,MHT可能增加脑卒中、胆囊疾病、乳腺癌和子宫内膜癌的风险以及静脉血栓形成风险,且对于MHT是否增加冠心病、认知功能下降和阿尔茨海默病的风险仍存在分歧。因此,权衡MHT的利与弊,进一步筛选适用MHT的NAFLD患者仍需大量的临床研究支持。

## 5.2 雄激素受体拮抗剂

有研究<sup>[42]</sup>指出,螺内酯作为睾酮受体的竞争性抑制剂,在治疗高雄激素血症方面显示出良好的安全性和耐受性;并且与单独使用维生素E相比,螺内酯联合维生素E在改善肝脏脂肪变性、IR和肝纤维化方面效果更加显著。此外,螺内酯对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)盐皮质激素受体的拮抗作用对NAFLD合并心血管疾病、肝硬化腹水的患者均有显著疗效,对绝经后NAFLD患者有潜在应用前景。但是否推荐绝经期女性以预防和治疗NAFLD为目的应用雄激素受体拮抗剂目前缺乏大样本的前瞻性研究,还需要进一步探索。

## 5.3 植物雌激素

分子结构和生物活性与哺乳动物雌激素相似的植物雌激素不仅可以替代雌激素的作用,还能减少雌激素的不良反应。异黄酮是迄今为止研究最多的植物雌激素。研究<sup>[43]</sup>指出,大豆异黄酮可能可以减少脂肪生成基因的表达,降低脂质浓度并调节胰岛素信号转导,通过改变脂肪细胞代谢间接控制肥胖和脂肪细胞因子,从而延缓NAFLD的进展。染料木黄酮(genistein)作为大豆异黄酮中的一种主要活性因子在IR大鼠模型中已被证明可改善肝功能并减轻NAFLD的严重程度<sup>[44]</sup>。此外,研究<sup>[45]</sup>指出树豆酮酸A(cajanolic acid A)可能通过调节肝脏脂肪生成及代谢、改善线粒体功能,治疗小鼠去卵巢后引起的体质量增加、内脏及皮下脂肪蓄积、肝脂肪变性、肝

功能障碍和血脂异常等问题。另有多项研究<sup>[46-47]</sup>表明,植物雌激素柴胡皂苷d(saikosaponin d, SSd)显著抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理诱导的HSC-T6细胞增殖,通过增强GPER1的表达来抑制HSC的自噬(自噬可促进HSC活化),从而减少肝纤维化;其还可通过调节ERRβ/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3[nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein (NOD)-like receptor protein 3, NLRP3]炎症小体途径预防肝纤维化,延缓既有NAFLD的发病进程,抑制NAFLD患者进一步肝纤维化。但植物雌激素种类繁多,其活性成分和作用机制有待进一步探索,且该类激素缺乏长期安全性的研究数据,是否可用于绝经女性NAFLD的治疗尚存争议。

# 6 结论与展望

绝经女性相较于男性和绝经前的女性,由于雌激素减少、雄激素相对增多及SHBG减少等内源性激素的变化,导致IR发生率增加,也更容易罹患血脂异常、腹型肥胖等相关代谢性紊乱,在肝脏表现为NAFLD。绝经后女性NAFLD发病率升高,病情进展加重,故围绝经期及绝经女性可作为NAFLD的高危人群进行研究观察,且已有代谢组分变化的绝经女性可作为重点高危人群定期随访,早期干预。雌激素改善脂肪代谢和分布、抗肝脏氧化性损伤及延缓肝纤维化的作用,可能是生殖年龄女性罹患MS和NAFLD的主要保护机制。但对于绝经后NAFLD患者是否采用HRT应权衡利弊。虽然部分研究肯定了雄激素受体拮抗剂及植物雌激素对NAFLD的治疗效果,但其有效性及安全性仍需大样本研究证实。如能解决目前MHT、螺内酯(雄激素受体拮抗剂)及植物雌激素在预防绝经后NAFLD、延缓病情进展中所存在的不足,可能为早期预防及更有针对性地治疗绝经女性NAFLD提供全新的思路。

### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

### 作者贡献/Authors' Contributions

刘薇薇提出文章撰写思路、搜集文献并完成写作,王龙负责文章内容设计和修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

LIU Weiwei proposed the idea of drafting the article, collected the

literature and completed the writing. WANG Long was in charge of the content design and revision of the article. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-05-29  
• Accepted: 2022-09-28  
• Published online: 2022-12-19

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [2] WANG Z L, XU M, HU Z G, et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(9): 1015-1021.
- [3] LONG M T, PEDLEY A, MASSARO J M, et al. A simple clinical model predicts incident hepatic steatosis in a community-based cohort: the Framingham Heart Study[J]. *Liver Int*, 2018, 38(8): 1495-1503.
- [4] ARSHAD T, GOLABI P, PAIK J, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 3(1): 74-83.
- [5] KLAIR J S, YANG J D, ABDELMALEK M F, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 85-91.
- [6] PARK S H, PARK Y E, LEE J, et al. Lack of association between early menopause and non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2020, 23(2): 173-177.
- [7] JABALLAH A, SOLTANI I, BAHIA W, et al. The relationship between menopause and metabolic syndrome: experimental and bioinformatics analysis[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(6): 1558-1581.
- [8] MUMUSOGLU S, YILDIZ B O. Metabolic syndrome during menopause[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(6): 595-603.
- [9] CHUNG S I, RYU S N, KANG M Y. Changes in bone metabolism and antioxidant defense systems in menopause-induced rats fed bran extract from dark purple rice (*Oryza sativa* L. Cv. Superjami)[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2926.
- [10] DUPUIS M L, PAGANO M T, PIERDOMINICI M, et al. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference?[J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1): 12.
- [11] MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, COSTELA-RUIZ V J, GARCÍA-RECIO E, et al. Role of vitamin D in the metabolic syndrome[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 830.
- [12] WAN H, ZHANG K, WANG Y Y, et al. The associations between gonadal hormones and serum uric acid levels in men and postmenopausal women with diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 55.
- [13] WANG X H, JIANG W R, ZHANG M Y, et al. The visceral fat area to leg muscle mass ratio is significantly associated with the risk of hyperuricemia among women: a cross-sectional study[J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1): 17.
- [14] 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.  
LIU Q, NIU C Y. From "two hit theory" to "multiple hit theory": implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2019, 27(19): 1171-1178.
- [15] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- [16] VENETSANAKI V, POLYZOS S A. Menopause and non-alcoholic fatty liver disease: a review focusing on therapeutic perspectives[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(6): 546-555.
- [17] WHITCROFT S, HERRIOT A. Insulin resistance and management of the menopause: a clinical hypothesis in practice[J]. *Menopause Int*, 2011, 17(1): 24-28.
- [18] DE MUTSERT R, GAST K, WIDYA R, et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(1): 54-63.
- [19] ZENG X, XIE Y J, LIU Y T, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 214-221.
- [20] SEIDU T, MCWHORTER P, MYER J, et al. DHT causes liver steatosis via transcriptional regulation of SCAP in normal weight female mice[J]. *J Endocrinol*, 2021, 250(2): 49-65.
- [21] WANG J, WU D C, GUO H, et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance: the chief culprit of polycystic ovary syndrome[J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116940.
- [22] KUR P, KOLASA-WOŁOSIUK A, MISIAKIEWICZ-HAS K, et al. Sex hormone-dependent physiology and diseases of liver[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(8): 2620.
- [23] DELLA T S. Beyond the x factor: relevance of sex hormones in NAFLD pathophysiology[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2502.
- [24] XIA F Z, XU X, ZHAI H L, et al. Castration-induced testosterone deficiency increases fasting glucose associated with hepatic and extra-hepatic insulin resistance in adult male rats[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11: 106.
- [25] QU X Q, DONNELLY R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8191.
- [26] SOWERS M, DERBY C, JANNAUSCH M L, et al. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10): 4904-4910.
- [27] YAMAZAKI H, KUSHIYAMA A, SAKODA H, et al. Protective effect of sex hormone-binding globulin against metabolic syndrome: *in vitro* evidence showing anti-inflammatory and lipolytic effects on adipocytes and macrophages[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3062319.
- [28] DISTEFANO J K. NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(10): bqaa134.
- [29] YANG M, LIU Q L, HUANG T L, et al. Dysfunction of estrogen-related receptor  $\alpha$ -dependent hepatic VLDL secretion contributes to sex disparity in NAFLD/NASH development[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10874-10891.
- [30] BITIRIM C V, OZER Z B, AKCALI K C. Estrogen receptor  $\alpha$  regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Peer J*, 2021, 9: e12071.
- [31] 李凤娟, 魏苏宁, 王绿娅, 等. 雌激素抑制脂滴包被蛋白 perilipin 2 减少肝细胞脂质沉积[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(7): 687-691.  
LI F J, WEI S N, WANG L Y, et al. Estrogen reduces lipid deposition in liver cells by inhibiting perilipin 2[J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2018, 37(7): 687-691.
- [32] TRAMUNT B, SMATI S, GRANDGEORGE N, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(3): 453-461.





- [33] IWASA T, MATSUZAKI T, MAYILA Y, et al. Oxytocin treatment reduced food intake and body fat and ameliorated obesity in ovariectomized female rats[J]. *Neuropeptides*, 2019, 75: 49-57.
- [34] MA H, SPRECHER H W, KOLATTUKUDY P E. Estrogen-induced production of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand in a PPAR $\gamma$ -expressing tissue[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(46): 30131-30138.
- [35] NIRANJAN M K, KOIRI R K, SRIVASTAVA R. Expression of estrogen receptor  $\alpha$  in response to stress and estrogen antagonist tamoxifen in the shell gland of *Gallus gallus domesticus*: involvement of anti-oxidant system and estrogen[J]. *Stress*, 2021, 24(3): 261-272.
- [36] BESSE-PATIN A, LÉVEILLÉ M, OROPEZA D, et al. Estrogen signals through peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  to reduce oxidative damage associated with diet-induced fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 243-256.
- [37] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.
- [38] CORTES E, LACHOWSKI D, RICE A, et al. Tamoxifen mechanically deactivates hepatic stellate cells via the G protein-coupled estrogen receptor[J]. *Oncogene*, 2019, 38(16): 2910-2922.
- [39] LEE Y H, SON J Y, KIM K S, et al. Estrogen deficiency potentiates thioacetamide-induced hepatic fibrosis in sprague-dawley rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3709.
- [40] SHIMIZU I, MIZOBUCHI Y, YASUDA M, et al. Inhibitory effect of oestradiol on activation of rat hepatic stellate cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Gut*, 1999, 44(1): 127-136.
- [41] LOBO R A. Hormone-replacement therapy: current thinking[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 220-231.
- [42] PAPAETHYMIU A, DOULBERIS M, KARAFYLLIDOU K, et al. Effect of spironolactone on pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2021. DOI: 10.23736/S2724-6507.21.03564-8.
- [43] LI H, JIA E N, HONG Y, et al. Phytoestrogens and NAFLD: possible mechanisms of action[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(7): 578-583.
- [44] ZAMANI-GARMSIRI F, HASHEMNIA S M R, SHABANI M, et al. Combination of metformin and genistein alleviates non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108505.
- [45] LUO Z H, LIU Z W, MAO Y, et al. Cajanolactone A, a stilbenoid from *Cajanus cajan*, prevents ovariectomy-induced obesity and liver steatosis in mice fed a regular diet[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153290.
- [46] CHEN Y R, QUE R Y, ZHANG N, et al. Saikosaponin-d alleviates hepatic fibrosis through regulating GPER1/autophagy signaling[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(12): 7853-7863.
- [47] LIN L B, ZHOU M G, QUE R Y, et al. Saikosaponin-d protects against liver fibrosis by regulating the estrogen receptor- $\beta$ /NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 666-674.

[本文编辑] 包 玲

## 学术快讯

### 上海交通大学基础医学院钟清、王伟卫等报道新型快速识别 肿瘤边界的喷洒型造影剂

2022年12月23日,上海交通大学基础医学院钟清、王伟卫课题组,联合上海交通大学医学院附属第九人民医院徐斌、陈其课题组,以及上海交通大学医学院附属瑞金医院陈露课题组,在*Life Medicine*发表了题为A Novel Spraying Nanoprobe for Renal Cell Carcinoma in Humans的文章。文章报道了一种简单、高效且设计优良的肿瘤组织成像方法,只需将合成的纳米颗粒水溶液直接喷涂到肿瘤组织的表面,即可实现术中实时肿瘤成像。该成像方法快速、高效,外科医师在发现切缘阳性后可以马上采取补救措施,有效缩短手术时间,改善患者预后,降低肿瘤复发率,具有重要的临床转化意义。