

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.041

雌激素与葡萄糖能量代谢研究进展 *

秦春霞^{1,2,3} 李虹^{1,2,3} 张帅^{1,2,3} 张海静^{1,2,3} 张文生^{1,2,3,Δ}

(1 中药资源保护与利用北京市重点实验室 北京师范大学地理科学学部 北京 100875; 2 天然药物教育部工程研究中心 北京师范大学地理科学学部 北京 100875; 3 三七资源保护与利用技术国家地方联合工程研究中心 云南 昆明 650000)

摘要: 雌激素是类固醇激素,有雌素酮、17 β -雌二醇、雌三醇 3 种形式,通过不同形式的雌激素受体发挥功能。雌激素影响细胞葡萄糖能量代谢,包括葡萄糖转运、糖酵解过程、三羧酸循环和氧化磷酸化作用,同时对葡萄糖能量代谢过程中副产物如甲基乙二醛、活性氧等的产生也具有重要影响。在阿尔茨海默病和肿瘤中都存在葡萄糖能量代谢异常的现象。本文针对阿尔茨海默病和肿瘤就雌激素对葡萄糖能量代谢的调节作用进行综述,以期在预防及治疗相关疾病及开发新药过程中提供新思路。

关键词: 雌激素;葡萄糖能量代谢;阿尔茨海默症;甲基乙二醛;活性氧

中图分类号: Q579.13; R749.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)17-3388-04

Research Advancement of Estrogen and Energy Metabolism of Glucose*

QIN Chun-xia^{1,2,3}, LI Hong^{1,2,3}, ZHANG Shuai^{1,2,3}, ZHANG Hai-jing^{1,2,3}, ZHANG Wen-sheng^{1,2,3,Δ}

(1 Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Protection and Utilization, Faculty of Geographical Science, Beijing Normal University, Beijing, 100875, China; 2 Engineering Research Center of Natural Medicine, Ministry of Education, Faculty of Geographical Science, Beijing Normal University, Beijing, 100875, China; 3 National and Local United Engineering Research Center for Panax Notoginseng Resources Protection and Utilization Technology, Kunming, Yunnan, 650000, China)

ABSTRACT: Estrogen is a steroid hormone, including estrone, 17 β -estradiol, estriol, through different forms of estrogen receptors to function. Estrogen affects cell energy metabolism of glucose, including glucose transporter, glycolysis, tricarboxylic acid cycling and oxidative phosphorylation, as well as the by-products such as methylglyoxal, reactive oxygen species in the process of energy metabolism. Abnormal energy metabolism of glucose both exists commonly in Alzheimer's Disease and tumors. This article reviews the regulatory role of estrogen on glucose in energy metabolism in Alzheimer's Disease and tumors, and offers new ideas for prevention and treatment of related diseases and development of new drugs.

Key words: Estrogen; Energy metabolism of glucose; Alzheimer's Disease; Methylglyoxal; Reactive oxygen species

Chinese Library Classification(CLC): Q579.13; R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3388-04

前言

雌激素是一种类固醇激素,对糖代谢过程具有重要的调节作用,涉及葡萄糖转运、糖酵解过程、和氧化磷酸化作用。此外,对葡萄糖代谢过程中间产物甲基乙二醛(Methylglyoxal, MG)和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生和清除具有调节作用。在 AD 和肿瘤中都存在糖代谢异常的情况,AD 患者脑部葡萄糖整体利用率下降,肿瘤细胞糖酵解过程异常活跃。近年来发现雌激素具有神经保护作用,其具体机制并不清楚。雌激素处理肿瘤细胞能促进乳腺癌细胞恶性增殖的具体机制也尚未查清。本研究针对雌激素对葡萄糖能量代谢的调节机制进行综述,以期可以针对性地开发神经保护作用的药物有效预防 AD 发生、干扰肿瘤细胞糖酵解过程、促进 MG 积累或诱发肿瘤细胞凋亡。

1 雌激素及其受体

雌激素是一种类固醇激素,由芳香化酶催化雄激素转化而来,主要由卵巢分泌进入血液循环系统^[1]。女性体内的雌激素形式有雌素酮(Estrone, E1)、17 β -雌二醇(Estradiol, E2)、雌三醇(Estriol, E3)3 种,其中 E2 是女性生育年龄阶段主要的雌激素,也是最有力的一种雌激素。卵巢分泌雌激素通过血液循环作用于绝大部分器官系统,包括脑、乳腺、膀胱、皮肤、骨骼以及心血管系统、免疫系统、生殖系统等^[2]。

雌激素主要通过与雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)结合发挥对机体的调节作用。常见的雌激素受体有:雌激素受体 α (Estrogen Receptor α , ER α)、雌激素受体 β (Estrogen Receptor β , ER β)和 G 蛋白偶联雌激素受体。不同的雌激素受体介导不同的功能。雌激素存在的情况下,ER α 和 ER β 主要通过雌激素

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771152);中央高校基本科研业务费专项资金项目(2015KJCA05);北京市共建项目(2017-01)

作者简介:秦春霞(1990-),硕士研究生,研究方向:神经退行性疾病分子机制及神经药理研究,

电话:(010)62200669, E-mail:1754373798@qq.com

Δ 通讯作者:张文生(1966-),博士,教授,研究方向:神经退行性疾病分子机制及神经药理研究,

电话:(010)62200669, E-mail:zws@bnu.edu.cn

(收稿日期:2017-12-30 接受日期:2018-01-24)

受体应答元件(Estrogen Receptor Response Element, ERE)依赖的基因组模式和非 ERE 依赖的基因组模式调节靶基因转录:a. E2 与 ER 结合,ER 构像发生变化暴露 DNA 结合域,ER 以二聚体形式结合到靶基因启动子区域的 ERE 上,招募辅因子调控靶基因转录 b.一些靶基因启动子区域不含 ERE,但含有激活蛋白 1(Activator Protein, AP1)、刺激蛋白 1(Stimulator Protein, SP1)、核因子- κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)等蛋白结合位点,ER 与结合位点相互作用,间接调节靶基因转录;无雌激素的情况下,生长因子类,像表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factor, IGF)和肿瘤转化生长因子 α (Tumor Transforming Growth Factor- α , TGF- α),可通过诱导丝裂原活化蛋白激酶级联反应使 ER 活化^[3]。G 蛋白偶联雌激素受体(G-protein-coupled Estrogen Receptor, GPER)是跨膜蛋白,E2 可以直接或间接刺激 GPER,激活细胞内信号级联放大反应,通过信号转导通路如 MAPK/ERK、PI3K/AKT、cAMP/PKA、JNK 等,激活 cyclinD1、c-myc 和 c-fos 等基因转录,导致雌激素受体信号通路失调,促进细胞有丝分裂或抑制细胞凋亡^[4]。

雌激素相关受体(Estrogen-related Receptors, ERRs)是一类孤儿核受体,主要有 ERR α 、ERR β 和 ERR γ ^[5]。ERRs 能直接与编码糖酵解酶基因的启动子区域结合,促进糖酵解酶的表达^[6]。

2 雌激素与葡萄糖能量代谢

葡萄糖产生 ATP 的过程包括:① 无氧氧化,即 1 分子葡萄糖在己糖激酶、果糖磷酸激酶、丙酮酸激酶等 10 种酶的催化作用下经底物水平磷酸化生成 2 分子丙酮酸并释放 2 分子 ATP;② 有氧氧化,葡萄糖经过糖酵解途径转变成丙酮酸,丙酮酸在丙酮酸脱氢酶复合体(Pyruvate Dehydrogenase Complex, PDC)的作用下转变成乙酰-CoA 进入三羧酸循环,经过氧化磷酸化作用,生成水并释放出 32 分子 ATP。雌激素对能量代谢的调控涉及多方面,包括葡萄糖转运、糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化等过程。

2.1 雌激素调节葡萄糖转运

葡萄糖必须借助细胞膜上特定的葡萄糖转运体(Glucose Transporter, GLUT)进入细胞。常见转运体有 GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4 种。GLUT1 序列保守,分布于大部分器官和组织中,为细胞提供基本的葡萄糖供应;GLUT2 主要分布在小肠、肝细胞、胰岛 β -细胞、肾脏中,负责上皮细胞基膜侧的葡萄糖转运;GLUT3 在脑中含量丰富,表达于神经元细胞膜上,亲和性最高,负责脑组织间液与脑实质细胞间的葡萄糖转运;GLUT4 广泛分布在骨骼肌、脂肪细胞和心脏上,葡萄糖的转运过程中受胰岛素调节,在整个机体的葡萄糖利用中非常重要^[7]。有研究证明雌激素促进雌性大鼠来源的肺转移组织中 GLUT1 的表达,调节老年雌性大鼠脑部 GLUT3 和 GLUT4 的表达水平^[8,9];摘除大鼠卵巢 GLUTs 的表达显著降低,包括 GLUT1、GLUT3、GLUT4,在啮齿类动物和非人灵长类动物中,外源补充雌激素能阻止摘除卵巢引起的 GLUTs 表达减少^[10]。此外,雌激素对胰岛素敏感 GLUTs 的调节需要 E2/ER 和胰岛素/胰岛素受体两个系统相互协调,IGF-1R 和 ER α 结合形成大分子复合物,激活下游 PI3K 信号通路,导致 AKT 活化并磷酸化,磷酸

化的 AKT 使 GLUT4 选择性集中在一处,促进葡萄糖高效转运。能量代谢障碍是 AD 患者脑部的重要特点之一,研究发现 AD 患者脑部的海马、杏仁核、扣带回后部等区域葡萄糖摄入水平降低,代谢关键传感器 AMPK 和 AKT 功能异常是引起能量代谢异常的重要原因^[11]。推测雌激素可能是通过活化雌激素受体,激活下游信号通路,提高葡萄糖转运体转运葡萄糖的效率而发挥神经保护作用。

2.2 雌激素调节糖酵解

同样,雌激素可通过促进糖酵解关键酶的表达实现对糖酵解的调节。如肿瘤细胞中糖酵解过程显著增强,为其恶性增殖提供物质和能量。雌激素处理 MCF-7 细胞后,ER 结合到 6-磷酸果糖-2-激酶(6-Phosphofructo-2-Kinase, PFKFB3)的启动子区域,促进 PFKFB3 mRNA、蛋白表达,其产物果糖-2,6-二磷酸在细胞中的浓度也随之增加,siRNA 干扰或抑制 PFKFB3 表达后,E2 介导的葡萄糖摄入增加、果糖-2,6-二磷酸浓度增加、糖酵解增强的现象随之减弱^[12]。低氧是肿瘤微环境的重要特点,低氧诱导因子-1(Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1)是低氧环境下能量代谢重编程的重要调节者,ERRs 是 HIF 调节低氧应答的辅因子。在 ERRs 的 DNA 结合域有低氧应答元件(Hypoxia Responsive Element, HRE),含氧量正常时,HIF-1 被脯氨酰羟化酶降解,一旦氧含量降低,HIF-1 α 则进入细胞核启动从氧化磷酸化向糖酵解转换的基因表达程序^[13],直接结合并激活编码葡萄糖转运体及几乎糖酵解每一个基因的转录,激活糖酵解醛缩酶、乳酸脱氢酶 A、磷酸甘油酸激酶、丙酮酸激酶 M 等相关的基因的表达^[14]。HIF-1 上调丙酮酸脱氢酶激酶 1(Pyruvate Dehydrogenase Kinase, PDK1)的表达,使丙酮酸脱氢酶(Pyruvate Dehydrogenase, PDH)磷酸化失去活性,进而减少丙酮酸进入三羧酸循环,促进糖酵解过程。但是利用整体蛋白质组学在衰老细胞中发现了与肿瘤细胞相反的现象:小鼠脑部糖酵解水平随年龄增长逐渐下降,丙酮酸脱氢酶 PDH 表达上升,丙酮酸脱氢酶激酶 K1(Pyruvate Dehydrogenase 1, PDK1)表达减少,促进丙酮酸进转变成乙酰-CoA 进入线粒体,乳酸水平逐渐降低^[15]。提高糖酵解过程中乳酸水平对小鼠的记忆功能是有益的^[16],提示可利用雌激素调节糖酵解过程提高乳酸产生来改善小鼠认知功能。

2.3 雌激素调节线粒体氧化磷酸化

线粒体是生产 ATP 的“工厂”,参与三羧酸循环和氧化磷酸化作用的各种酶分布其中。雌激素参与的信号通路大都集中在线粒体中。蛋白质组学分析 E2 调节雌性大鼠脑部线粒体中丙酮酸脱氢酶、顺乌头酸酶和 ATP 合酶的表达和活性^[17]。丙酮酸脱氢酶是连接糖酵解和三羧酸循环的关键酶,E2 促进丙酮酸脱氢酶亚基的表达催化丙酮酸生成乙酰-CoA 进入三羧酸循环,促进氧化代谢过程。研究发现 E2 促进 NADH-Q 还原酶亚基 8 的表达^[18],同时也促进细胞色素氧化酶的表达和活性^[19],此外,还促进 ATP 合酶 F1 单元 α 和 β 亚基的表达^[17]。E2 对不同细胞中线粒体最大呼吸率也有调节作用,保护电子传递链免受抑制作用。E2 处理斯普拉-道来氏雌性胎鼠的原代海马神经元细胞和神经胶质细胞 24 小时后,神经胶质细胞基础耗氧率(Oxygen Consumption Rate, OCR)和线粒体最大呼吸作用被提高^[20]。雌激素在线粒体中通过 mER α 和 mER β 活化 MAPK 和

NF- κ B 信号通路促进 SOD2 和 GPX1 基因的表达,减少 ROS 的产生,保护线粒体呼吸链蛋白免受氧化应激损伤^[21]。此外,特定的雌激素受体调节器控制线粒体 Ca^{2+} 流出,调节线粒体呼吸链酶的磷酸化作用和呼吸功能。

3 雌激素与葡萄糖代谢副产物

MG 和 ROS 是葡萄糖能量代谢过程产生的副产物。MG 是一种高反应性羰基化合物,与氨基酸残基、核酸、磷脂等发生加糖反应对细胞功能造成损伤。细胞中存在 MG 的天然清除系统--乙二醛酶系,雌激素促进该酶系关键酶 GLO I 的表达,有利于 MG 的清除。ROS 是线粒体氧化磷酸化作用的副产物,ROS 过剩时会引起氧化应激,造成线粒体功能障碍。雌激素促进抗氧化酶基因的表达,保护神经元免受氧化应激损伤。

3.1 甲基乙二醛

MG 是一种高反应性羰基化合物,分子量为 72Da^[22]。MG 是糖酵解过程中的副产物,主要来源于中间产物 3-磷酸-甘油醛和磷酸二羟丙酮^[23]。MG 能与蛋白质氨基酸残基、核酸、磷脂发生糖基化反应形成晚期糖基化终末产物(Advanced Glycosylation End Products, AGEs),对基因组和蛋白质组的功能完整性造成严重的内源性损伤,诱发细胞凋亡或抑制细胞的增殖和生长^[24]。先前研究发现,MG 可与 A β 发生糖基化作用生成 AGEs,诱导 tau 蛋白磷酸化,并通过细胞表面受体 RAGE 介导 GSK-3 β 活化造成突触损伤和记忆下降,抑制 MG 的糖基化作用能有效改善转基因 AD 小鼠的认知功能障碍^[25]。乙二醛酶系是 MG 的天然清除系统,乙二醛酶 I (Glyoxalase I, GLO I) 是该系统中的关键酶^[26]。GLO I 的表达水平随年龄的增长上升,55 岁以后逐渐下降,对 MG 的清除功能降低,导致 MG 在细胞内积累生成 AGEs^[26]。转录组学、蛋白质组学和免疫组织化学已经证明肿瘤细胞中 GLO I 的表达上调且活性增强,糖酵解是肿瘤细胞能量的主要来源,糖酵解活跃其副产物 MG 产生增多,GLO I 表达上调清除 MG,为肿瘤细胞恶性增殖提供有利条件。雌激素处理 MCF-7 细胞,GLO I 基因表达和活性都被上调^[27]。提示可通过抑制 GLO I 表达,使 MG 在肿瘤细胞内积累,抑制肿瘤细胞的迁移、增殖,达到治疗肿瘤的目的;相反,对于衰老而言,上调 GLO I 的表达水平,降低 AGEs 的产生,降低了 MG 的神经毒性,发挥雌激素对衰老和 AD 的神经保护作用。

3.2 活性氧

超氧阴离子自由基是线粒体氧化磷酸化作用的副产物,可被转变成活性氧,包括过氧化氢和羟自由基^[28,29]。当活性氧产生过剩时,就会诱导氧化应激,损伤 DNA 和蛋白质,引起脂质过氧化反应,破坏线粒体结构^[30]。活性氧诱导的线粒体损伤导致电子传递链电子泄露,进一步促进超氧阴离子自由基形成^[31]。电子传递链上 NADH-Q 还原酶和细胞色素还原酶与超氧阴离子自由基的产生密切相关,细胞色素氧化酶分泌不足时,NADH-Q 还原酶和细胞色素还原酶如不能做出相应下调就会导致超氧阴离子自由基泄露增多^[32]。ROS 产生过多时,线粒体中能量代谢网络中的多种组分就会遭受氧化应激损伤。AD 动物模型中发现自由基产生和氧化应激损伤在 AD 病理出现之前。AD 病人脑部氧化应激增强促进 A β 的产生,A β 通过线粒

体蛋白 ABAD 直接作用于线粒体,促进细胞色素氧化酶活性和氧化应激产生,这种恶性循环将进一步导致 A β 积累和线粒体功能障碍。流行病学研究显示,三分之二的 AD 患者是女性^[33]。先前研究证实,转基因 AD 小鼠模型雌性小鼠 A β 沉积比雄性小鼠更显著;用阿那曲唑抑制芳香化酶的表达和活性也会促进转基因 AD 雌性小鼠海马 A β 积累;切除转基因 AD 小鼠卵巢能显著促进 A β 积累并对小鼠的认知功能产生负面影响,外源补充雌激素可以阻止上述情况的发生^[34]。在此基础上提出,女性绝经后,卵巢功能衰退体内循环雌激素水平降低可能是 AD 发生的一个风险因素^[35]。雌激素能直接激活 AD 小鼠抗氧化防御系统,清除自由基,减少 A β 积累,发挥神经保护作用^[36]。早期雌激素就作为体外抗氧化剂,在体内的抗氧化作用不同于化学抗氧化剂,而是通过上调抗氧化基因和抗氧化酶的表达来完成的^[37]。在 Mn-超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的启动子区域包含 NF- κ B 结合基序,雌激素与膜雌激素受体相互作用,活化 MAPK 激酶和 NF- κ B,上调抗氧化基因的表达^[37],包括过氧化物还原酶 5、谷氧还蛋白和 Mn-超氧化物歧化酶,减少自由基的产生,保护电子传递链,降低线粒体 DNA 氧化损伤^[38,39]。

4 总结与展望

雌激素作为葡萄糖能量代谢系统的调节者,直接或间接影响相关蛋白的表达,促进葡萄糖转运、糖酵解和氧化磷酸化作用。还可以降低中间产物 MG 的积累和 ROS 的产生,防止晚期糖基化终末产物和氧化应激对神经元造成的损伤,发挥神经保护作用。能量代谢减退是 AD 病人脑部的重要特征,但其病理机制复杂,仍需要进一步的研究,在研究清楚的基础上可以通过食补的方式补充雌激素,改善脑部能量代谢障碍,预防 AD 的发生。对于肿瘤可以开发 GLO I 抑制剂,促进 MG 在肿瘤细胞中的积累,诱导细胞凋亡。总之,雌激素对葡萄糖能量代谢系统有重要的调节作用,影响着疾病的发生和发展,明确其中的调节机制,将有利于我们有效地预防和治疗相关疾病。

参考文献(References)

- [1] 王俊玲,黄思敏,梁启瑶,等.雌激素的来源及其在骨代谢中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(06):729-732
Wang Jun-ling, Huang Si-ming, Liang Qi-yao, et al. The source of estrogen and its effect on bone metabolism [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(06): 729-732
- [2] Rettberg J R, Yao J, Brinton R D. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body[J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(1): 8-30
- [3] 谭小宁,周知,谢小雷,等.雌激素受体信号通路在乳腺癌发生和治疗中的作用[J].生命科学,2011,23(10):969-974
Tan Xiao-ning, Zhou Zhi, Xie Xiao-lei et al. The role of estrogen receptor signaling pathways in the breast cancer [J]. Life science, 2011, 23(10): 969-974
- [4] 赵晨晖,余腾骅,涂刚.雌激素受体 GPER 在乳腺癌中的研究现状[J].肿瘤防治研究,2015,42(12):1248-1252
Zhao Chen-hui, Yu Teng-hua, Tu Gang. Research Status of Estrogen Receptor GPER in Breast Cancer [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2015, (12): 1248-1252

- [5] Deblois G, Giguere V. Oestrogen-related receptors in breast cancer: control of cellular metabolism and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 27-36
- [6] Cai Q, Lin T, Kamarajugadda S, et al. Regulation of glycolysis and the Warburg effect by estrogen-related receptors [J]. *Oncogene*, 2012, 32(16): 2079-2086
- [7] 江诚,谢俊,陈海峰.葡萄糖转运蛋白的转运机制研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2015, 34(7): 1372-1377
Jiang Cheng, Xie Jun, Chen Hai-feng. The Mechanism of Conformation Transformation of Glucose Transporter 1 [J]. *Genomics and Applied Biology*, 2015,34(7): 1372-1377
- [8] Hart C D, Flozak A S, Simmons R A. Modulation of glucose transport in fetal rat lung: a sexual dimorphism [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998, 19(1): 63-70
- [9] Alonso A, Moreno M, Ordonez P, et al. Chronic estradiol treatment improves brain homeostasis during aging in female rats [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1): 57-72
- [10] Imbert-Fernandez Y, Clem B F, O'Neal J, et al. Estradiol Stimulates Glucose Metabolism via 6-Phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(13): 9440-9448
- [11] 沈丽霞,张丹参.雌激素调节能量代谢的神经元保护作用[J]. *神经药理学报*, 2012, 2(1): 28-33
Shen Li-xia, Zhang Dan-shen. The Neuroprotective Effect of Estrogen is Associated with Regulation Energy Metabolism [J]. *Acta Neuroparmacologica*, 2012, 2(1): 28-33
- [12] Imbert-Fernandez Y, Clem B F, O'Neal J, et al. Estradiol stimulates glucose metabolism via 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3)[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13): 9440-9448
- [13] Prigione A, Rohwer N, Hoffmann S, et al. HIF1 α modulates cell fate reprogramming through early glycolytic shift and upregulation of PDK1-3 and PKM2[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 364-376
- [14] He G, Jiang Y, Zhang B, et al. The effect of HIF-1 α on glucose metabolism, growth and apoptosis of pancreatic cancerous cells [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2014, 23(1): 174-180
- [15] Li M, Durbin K R, Sweet S M M, et al. Oncogene-induced cellular senescence elicits an anti-Warburg effect [J]. *PROTEOMICS*, 2013, 13(17): 2585-2596
- [16] Harris R A, Tindale L, Lone A, et al. Aerobic Glycolysis in the Frontal Cortex Correlates with Memory Performance in Wild-Type Mice But Not the APP/PS1 Mouse Model of Cerebral Amyloidosis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(6): 1871-1878
- [17] Nilsen J, Irwin R W, Gallaher T K, et al. Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(51): 14069-14077
- [18] Irwin R W, Yao J, To J, et al. Selective oestrogen receptor modulators differentially potentiate brain mitochondrial function [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(1): 236-248
- [19] Yao J, Irwin R, Chen S, et al. Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial beta-amyloid [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1507-1521
- [20] Yao J, Brinton R D. Estrogen regulation of mitochondrial bioenergetics: implications for prevention of Alzheimer's disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2012, 64: 327-371
- [21] Vina J, Borras C, Gambini J, et al. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(12): 2541-2545
- [22] Thornalley P J. The glyoxalase system in health and disease [J]. *Mol Aspects Med*, 1993, 14(4): 287-371
- [23] 王蕾,朱迪娜,吕翠,等.甲基乙二醛与相关疾病的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(4): 456-459
Wang Lei, Zhu Di-na, Lv Cui, et al. Research advancement of methylglyoxal in related diseases [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2014, 30(4): 456-459
- [24] Bellahcène A, Nokin M, Castronovo V, et al. Methylglyoxal-derived stress: An emerging biological factor involved in the onset and progression of cancer[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2017
- [25] 王蕾,杜仕静,朱迪娜,等.甲基乙二醛在阿尔茨海默病中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 51(35): 6994-6996
Wang Lei, Du Shi-jing, Zhu Di-na, et al. The Role of Methylglyoxal in Alzheimer's Disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 51(35): 6994-6996
- [26] 闫世军,李智,张文生.乙二醛酶 I 的结构、功能及其与阿尔采末病的关系[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(11): 1404-1408
Yan Shi-jun, Li Zhi, Zhang Wen-sheng. Glyoxalase I - structure, function and role in Alzheimer's disease[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2009, 25(11): 1404-1408
- [27] Rulli A, Antognelli C, Prezzi E, et al. A possible regulatory role of 17 β -estradiol and tamoxifen on glyoxalase I and glyoxalase II genes expression in MCF7 and BT20 human breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2006, 96(2): 187-196
- [28] Jezek P, Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(12): 2478-2503
- [29] Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(12): 639-645
- [30] Harper M E, Bevilacqua L, Hagopian K, et al. Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling [J]. *Acta Physiol Scand*, 2004, 182(4): 321-331
- [31] Wallace D C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine[J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 359-407
- [32] Atamna H, Frey W N. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and energy deficiency in Alzheimer's disease [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(5): 297-310
- [33] Mielke M M, Vemuri P, Rocca W A. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 37-48
- [34] Grimm A, Mensah-Nyagan A G, Eckert A. Alzheimer, mitochondria and gender [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, 67: 89-101
- [35] Pike C J. Sex and the development of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1-2): 671-680
- [36] 杨涛,姜妙娜,贾玉红.雌激素在阿尔茨海默病中的神经保护作用[J]. *大连医科大学学报*, 2012, 34(3): 308-310
Yang Tao, Jiang Miao-na, Jia Yu-hong. Neuroprotective effects of estrogen in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Dalian Medical University*, 2012, 34(3): 308-310