

G 蛋白偶联雌激素受体与代谢综合征的相关性研究

Correlation of G protein – coupled estrogen receptor and the metabolic syndrome

马玉婷¹, 文晟昱¹, 申竹芳^{1,2},
刘率男^{1,2}, 李彩娜^{1,2}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050; 2. 中国医学科学院 糖尿病研究中心, 北京 100050)

MA Yu – ting¹, WEN Sheng – yu¹,
SHEN Zhu – fang^{1,2},
LIU Shuai – nan^{1,2}, LI Cai – na^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Diabetes Research Center of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474136, 83474243); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程基金资助项目 (2021 – I2M – 1 – 026)

作者简介: 马玉婷 (2001 –), 女, 硕士研究生, 主要从事糖脂代谢紊乱发生机制及相关治疗药物方面的研究

通信作者: 李彩娜, 副研究员, 硕士生导师
Tel: (010) 63165194
E – mail: leecaina@imm. ac. cn

摘要: G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 在多种组织和细胞中均有表达, 主要分布于细胞内膜 (内质网和高尔基体), 也可定位于细胞核。研究表明, GPER 信号通路参与调节代谢综合征 (MS) 的发生发展, GPER 表达缺失明显诱导小鼠出现肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压等 MS 特征, 而 GPER 激动药则可改善糖脂代谢。本文对 GPER 与 MS 各特征的相关性进行综述, 以期为基于 GPER 研发抗 MS 药物提供研究思路。

关键词: 代谢综合征; 雌激素; G 蛋白偶联雌激素受体

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 11. 025

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 11 – 1641 – 05

Abstract: G protein – coupled estrogen receptor (GPER) is expressed in a variety of tissues and cells, mainly in the inner cell membrane (endoplasmic reticulum and Golgi apparatus), and also localized in the nucleus. Studies have shown that the GPER signaling pathway is involved in regulating the development of metabolic syndrome (MS), and the lack of GPER expression significantly induces MS features such as obesity, disorders of glucose – lipid metabolism, and hypertension in mice, whereas GPER agonists can improve glucose – lipid metabolism. In this paper, the correlation between GPER and various features of MS is reviewed, with the aim to providing research ideas for the development of anti – MS drugs based on GPER.

Key words: metabolic syndrome; estrogen; G protein – coupled estrogen receptor

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以肥胖、血脂紊乱、葡萄糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)/2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、血压升高等为主要特征的一组代谢紊乱症候群。虽然 MS 的病因复杂, 但性别差异性明确。与生育女性相比, 成年男性代谢异常患病率较高, 且女性绝经后的 MS 患病率显著升高, 提示雌激素及其信号通路在 MS 发病中具有重要作用。G 蛋白偶联雌激素受体 (G protein – coupled estrogen receptor, GPER) 是一种膜雌激素受体 (membrane estrogen receptor, mER), 其介导的雌激素效应与代谢综合征, 如肥胖、糖脂代谢紊乱和高血压等的发生发展密切相关。本文就 GPER 与 MS 的关系进行总结, 旨在为开发抗 MS 的新药提供研究思路。

1 GPER 的发现

20 世纪 70 年代末, PIETRAS 等^[1]发现 17 β – 雌二醇

(17β -estradiol, E2)可快速刺激去卵巢大鼠子宫内膜产生环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)并引起钙通量改变,表明子宫内膜细胞的细胞膜可能具有雌激素结合位点,首次报道了雌激素的快速非基因组效应。1997年, CARMECI等^[2]用差异cDNA文库筛选技术在人乳腺癌细胞中首次发现了一个名为G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)的基因,该基因只在雌激素受体阳性细胞中表达,与G蛋白偶联受体显著同源。2000年, FILARDO等^[3]研究发现, GPR30过表达可促进肝素结合表皮生长因子(heparin binding epidermal growth factor like growth factor, HB-EGF)的释放,从而反式激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, Erk-1/2),这一作用激活了雌激素的快速非基因组效应,提示GPR30可能介导雌激素的作用。

为明确GPR30在雌激素发挥生理药理功能中的作用, REVANKAR等^[4]在猴肾成纤维细胞中表达了GPR30与绿色荧光蛋白的融合蛋白,发现GPR30定位于内质网并能特异性地结合雌激素和荧光雌激素衍生物,引起细胞内钙动员和细胞核内磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)的合成。随后, BOLOGA等^[5]综合用虚拟和生物分子筛选技术发现了第1个GPR30特异性激动药G-1,为进一步研究GPR30在雌激素发挥生理学功能中的作用提供了工具。由于越来越多的证据表明雌激素能够特异性结合GPR30并激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)相关的细胞内信号级联反应,国际基础和临床药理学联盟于2008年将GPR30重新命名为G蛋白偶联雌激素受体,简称GPER^[6]。

2 GPER信号通路

GPCR超家族是最大的一类质膜受体, GPER因具有GPCR的结构和功能特征,成为GPCR超家族的一员,同样具有7个跨膜的 α 螺旋,并通过与异源三聚体G蛋白偶联,调节下游信号通路。当GPER与雌激素或其他配体结合后,偶联的G蛋白被激活并解离为G α 亚基和G $\beta\gamma$ 二聚体,进而激活多种效应因子,包括腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)、Src家族蛋白激酶(Src-family kinases, SFKs)和鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)等^[7],从而介导多种生物学效应。

一方面, AC被激活后可促进cAMP产生,激活

cAMP依赖的蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),从而使转录因子cAMP反应元件结合蛋白发生磷酸化^[6]。另一方面, Src被激活后可活化Src家族相关酪氨酸激酶基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),进而切割HB-EGF产生自由的HB-EGF并反式激活EGFR。再者, SphK被激活后可产生鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-Phosphate, S1P),从而介导EGFR的反式激活^[7]。EGFR被激活后可活化下游信号通路,包括激活磷脂酰肌醇3-激酶/丝/苏氨酸激酶/西罗莫司靶蛋白(phos-phoinositide 3-kinase/serine/threonine-protein kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)轴、启动丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联放大反应以及活化磷脂酶C(phospholipase C, PLC)。

3 GPER与肥胖

肥胖是代谢综合征的主要危险因素,常伴随高血糖、高血压和胆固醇水平异常。调查研究表明,与绝经前女性相比,绝经后女性发生肥胖的概率增加,而与生育女性相比,成年男性发生肥胖的概率更大,表明雌激素信号通路与肥胖密切相关^[8]。

许多研究表明GPER介导的雌激素信号与体质量调节密切相关。2009年HAAS等^[9]用cre/loxP系统构建了GPER基因敲除小鼠,发现雄性和雌性GPER缺陷小鼠的体质量与腹部脂肪均增加,首次报道了内源性GPER在调节体质量、控制肥胖方面的作用。随后SHARMA等^[10]研究发现, GPER缺失(GPER knock out, GPER KO)雄性小鼠的皮下脂肪、肾周和附睾脂肪明显增加,进一步提示GPER表达缺失具有促肥胖作用。为进一步探究激活GPER是否可以缓解雌激素缺失小鼠的肥胖和代谢障碍,该研究构建了小鼠双侧卵巢切除(ovariectomize, OVX)模型,发现与野生型(wide type, WT)小鼠相比, OVX组小鼠的体质量增加了18%[WT组为(29.2 ± 0.8)g, OVX组为(34.5 ± 2.8)g],而GPER选择性激动药G-1治疗2周后OVX小鼠体质量明显降低[OVX组为(35.1 ± 0.7)g, G-1+OVX组为(32.9 ± 0.6)g],能量消耗增加;治疗4周后OVX组小鼠体质量降至与WT组相似[WT组为(30.4 ± 0.7)g, G-1+OVX组为(31.8 ± 0.7)g],提示GPER激活可改善雌激素缺乏引起的肥胖^[10]。这些研究表明激活GPER可能是一种抑制体质量增加和脂肪沉积的新策略。

关于GPER调节体质量的机制, DAVIS等^[11]研究表明,雄性和雌性GPER KO小鼠棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)中的脂质积累明显多于

WT 小鼠,且雄性 GPER KO 小鼠 BAT 中产热相关基因解偶联蛋白-1(uncoupling protein 1,Ucp1)和 β -3 肾上腺能受体(β -3 adrenergic receptor, β -3ar)显著降低(均 $P < 0.05$)。SHARMA 等^[10]研究表明,GPER 选择性激动药 G-1 明显上调 OVX 小鼠 BAT 中产热基因 Ucp1 和线粒体基因,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1,ppargc1)核呼吸因子1(nuclear respiratory factor1,nrf1)等的表达水平(均 $P < 0.05$),而且激活 GPER 可明显增加 OVX 小鼠 BAT 中交感神经支配标志物酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,Th)表达水平($P < 0.01$)。以上研究表明 GPER 调节体质量的作用可能通过涉及中枢神经系统的机制来调节 BAT 产热。

4 GPER 与 T2DM

T2DM 是指由于遗传和(或)环境因素引起胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗,导致血糖水平升高的一种慢性代谢性疾病。GPER 介导的快速非基因组雌激素信号涉及糖代谢的诸多方面,激活 GPER 可能是一种防治 T2DM 的新策略。

在调节胰岛素分泌方面,MÅRTENSSON 等^[12]研究表明,GPER 全身敲除明显损害 OVX 雌性小鼠的葡萄糖耐量,并抑制雌二醇刺激的血清胰岛素分泌、显著增加胰腺总胰岛素含量(增加 50%, $P < 0.001$)。BIAN 等^[13]研究表明,外源性 E2 通过 Akt/mTOR 途径上调 SD 大鼠胰岛组织的 GPER,以增加胰岛 β 细胞中的 GLUT2 蛋白含量和胰岛素分泌。KUMAR 等^[14]研究表明,雌二醇或 G-1 可剂量依赖性地增加女性供体胰岛中 cAMP 的生成,且 cAMP/PKA 和 PLC/IP3 信号通路同样参与 GPER 调节胰岛素分泌的作用。因此,GPER 激动药可能是一种潜在的胰岛素促分泌剂。

在保护胰岛 β 细胞功能和存活方面,LIU 等^[15]用小鼠和人类原代胰岛及 Min6 细胞系,结合药物处理和基因敲除等方法,发现 GPER 可独立于核雌激素受体 ER α 和 ER β 发挥保护胰岛 β 细胞的作用,确认其为保护 β 细胞功能的潜在靶点。此外,KOOPITWUT 等^[16]研究表明,雌激素($1 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)可明显抑制高糖($40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)诱导的大鼠胰岛素瘤细胞 INS-1 凋亡,而 GPER 拮抗药 G15 则可削弱雌激素对 INS-1 细胞存活的保护作用;白博文^[17]研究表明,GPER 拮抗药 G15($15 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)显著降低 INS-1 细胞的葡萄糖摄取和胰岛素分泌能力,且该作用与调节 GPER-p38MAPK/STAT3 信号通路

影响线粒体自噬密切相关,进一步表明激活 GPER 可能是一种保护胰岛 β 细胞功能和存活的重要策略。

在改善胰岛素敏感性方面,GPER 异常表达或功能障碍可能导致血液及外周组织胰岛素敏感性降低,进而加重代谢紊乱。AZIZIAN 等^[18]对 Wistar 大鼠进行卵巢切除手术后,用高脂饮食喂养并注射链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)以诱导 T2DM,分别用 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ E2 和 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ G15 给药 4 周后发现 E2 给药可显著改善 Wistar 大鼠空腹血糖、降低 HOMA-IR 指数,而 GPER 拮抗药 G15 则可抑制雌激素的有益作用[空腹血糖:OVX + DMSO 组(670 ± 19) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,OVX + E2 组(497 ± 21) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,OVX + E2 + G15 组(595 ± 29) $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$;HOMA-IR 指数:OVX + DMSO 组(23.1 ± 1.1)分,OVX + E2 组(17.4 ± 0.9)分,OVX + E2 + G15 组(22 ± 1.5)分]。然而,LI 等^[19]分析包含健康个体与糖尿病患者的数据集 GSE15653,发现 GPER 在 T2DM 患者中表达上调,KEGG 通路富集分析和蛋白互作 PPI 网络显示相关信号通路涉及肝胰岛素抵抗。在人肝细胞 HepG2 和 L02 中通过棕榈酸诱导胰岛素抵抗,进一步验证了 GPER 表达上调^[19]。YUASA 等^[20]研究表明,在妊娠期 GPER 可通过上调钙蛋白酶 2 介导高雌激素水平,进而诱导血浆胰岛素受体裂解为可溶性胰岛素受体,导致胰岛素敏感性降低。这些研究表明激活 GPER 参与调节外周组织的胰岛素敏感性,但具体作用仍待深入研究。

5 GPER 与脂代谢

脂代谢是指生物体中脂质,如胆固醇(cholesterol,CHO)、三酰甘油(triglyceride,TG)等的合成、分解、运输和储存等一系列生物化学过程。脂代谢异常是心血管疾病、糖尿病、脂肪肝等一系列疾病的主要危险因素。研究表明雌激素信号通路在脂代谢调节中具有重要作用^[21]。

研究显示,GPER 在小鼠脂肪组织中主要表达于脂肪细胞,而非间质血管,提示 GPER 与脂肪细胞生理功能密切相关^[22]。ZHU 等^[23]在 3T3-L1 前脂肪细胞和成熟脂肪细胞中均检测到 GPER mRNA 和蛋白表达,且 GPER 激动药 G-1 明显促进 3T3-L1 细胞中 p44/42 MAPK 发生磷酸化,并激活细胞周期调节因子 CDK4、CDK6 和 cyclin,显著减少成熟脂肪细胞中脂滴数量,提示激活 GPER 可通过抑制细胞周期停滞和干扰细胞有丝分裂促进脂肪细胞中 TG 代谢。MEYER 等^[24]研究发现,GPER 表达缺失明显增加动

脉粥样硬化模型小鼠血浆总胆固醇(total cholesterol, TC) [GPER^{-/-}组为(132 ± 16) mg · dL⁻¹, WT组为(71 ± 7) mg · dL⁻¹, $P < 0.05$] 和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平 [GPER^{-/-}组为(42 ± 6) mg · dL⁻¹, WT组为(24 ± 2) mg · dL⁻¹, $P < 0.05$]。FU等^[25]研究发现,GPER激活可上调HepG2细胞中LDL受体表达,同时降低前蛋白转化酶枯草溶菌素9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)表达,表明激活GPER还参与调节胆固醇代谢。PHAM等^[26]研究发现,葛根素可通过激活GPER介导的钙和SIRT1信号通路缓解肝脂肪变性。

有研究提示激活GPER也可能引起胆固醇代谢异常和肝脂肪变性。双酚A(bisphenol A, BPA)是一种环境雌激素,可通过下调C57 BL/6小鼠肝固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2)的DNA甲基化水平来诱导肝胆固醇合成和脂肪变性^[27]。HE等^[28]研究表明,BPA给药可显著升高海兰鸡(hyline chickens)肝中GPER基因和蛋白及脂肪酸合成与吸收相关基因的表达,增加其肝中TG、TC和LDL-C的含量(均 $P < 0.05$),且GPER抑制药G15可缓解鸡胚肝LMH细胞中BPA诱导的脂质积累和铁死亡。因此,GPER调节脂质代谢的作用具有复杂性,仍待深入研究。

6 GPER与高血压

雌激素是心血管功能的重要调节因子。人类GPER基因位于染色体7p22,这一位点与动脉高血压的发生和调节密切相关^[29]。一项临床遗传学研究发现,GPER单核苷酸多态性rs11544331可导致GPER基因第16位氨基酸由脯氨酸(proline, Pro)突变为亮氨酸(leucine, Leu),产生GPER功能低下的突变体,而携带该等位基因的女性发生高血压的风险明显升高^[6]。因此,GPER在雌激素调节血压过程中具有重要作用。

关于GPER调节血压的机制,HAAS等^[9]发现,静脉输注GPER选择性激活药G-1可阻断血管收缩药诱导的细胞内钙浓度升高和血管张力变化,从而显著降低SD大鼠血压[剂量分别为0.04、0.41、4.12和20.60 μg · kg⁻¹,血压剂量依赖性分别下降(2.6 ± 2)%、(10 ± 1)%、(13 ± 1)%和(13.5 ± 2.2)%,均 $P < 0.05$],但在GPER基因敲除小鼠中血管收缩剂诱导的血管收缩效应未见缓解。mRen2. Lewis大鼠是1种具有高血压和心脏重塑特征的模型动物。LINDSEY等^[30]用去卵巢的mRen2. Lewis大鼠模型模

拟雌激素缺乏状态,发现去卵巢可增强血管紧张素Ⅱ诱导的血管收缩效应,引起血压显著升高[OVX组为(183 ± 7) mmHg, WT组为(148 ± 5) mmHg, $P < 0.05$],而G-1处理可显著降低血管紧张素Ⅱ的血管收缩效应[OVX + G-1组下降为(142 ± 10) mmHg, $P < 0.001$];同时激活GPER还可通过活化AC增加平滑肌cAMP生成,舒张15周龄Lewis雌性大鼠的肠系膜动脉血管,降低血压。此外,OGOLA等^[31]发现,激活GPER可通过cAMP信号通路抑制还原型辅酶Ⅱ氧化酶4依赖的氧化应激,从而抑制血管紧张素Ⅱ诱导的高血压。以上研究表明,GPER调节血压的作用主要在于舒张血管。

7 讨论

代谢综合征作为一种非传染性疾病,已经成为人类健康的主要杀手之一,其发生发展可使糖尿病、脑卒中、心血管疾病、慢性肾疾病的发病率增加。

GPER作为一种与G蛋白偶联的膜雌激素受体,可通过多条信号通路传递非基因组的快速信号,发挥抑制体质量增加和脂肪积累、促进胰岛素分泌和保护胰岛β细胞存活、改善脂质代谢及调控血压水平等作用,从而缓解代谢综合征的各种症状。然而,因MS发病机制和GPER信号通路的复杂性,GPER与MS的关系仍待进一步阐明。

参考文献:

- [1] PIETRAS R J, SZEGO C M. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells [J]. *Nature*, 1977, 265(5589): 69—72.
- [2] CARMECI C, THOMPSON D A, RING H Z, et al. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer [J]. *Genomics*, 1997, 45(3): 607—617.
- [3] FILARDO E J, QUINN J A, BLAND K I, et al. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(10): 1649—1660.
- [4] REVANKAR C M, CIMINO D F, SKLAR L A, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling [J]. *Science*, 2005, 307(5715): 1625—1630.
- [5] BOLOGA C G, REVANKAR C M, YOUNG S M, et al. Virtual and biomolecular screening converge on a selective agonist for GPR30 [J]. *Nat Chem Biol*, 2006, 2(4): 207—212.
- [6] PROSSNITZ E R, BARTON M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: An update [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(7): 407—424.
- [7] QIU Y A, XIONG J P, YU T H. Role of G protein-coupled estrogen receptor in digestive system carcinomas: A minireview [J/OL]. *Onco*

- Targets Ther*, 2021, 14: e2611—e2622. 2021 - 04 - 14 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888991/>.
- [8] KURYŁOWICZ A. Estrogens in adipose tissue physiology and obesity - related dysfunction [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (3) : 690.
- [9] HAAS E, BHATTACHARYA I, BRAILOIU E, *et al.* Regulatory role of G protein - coupled estrogen receptor for vascular function and obesity [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (3) : 288—291.
- [10] SHARMA G, HU C L, STAQUICINI D I, *et al.* Preclinical efficacy of the GPER - selective agonist G - 1 in mouse models of obesity and diabetes [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12 (528) : eaau5956. 2020 - 02 - 29 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996464/>.
- [11] DAVIS K E, CARSTENS E J, IRANI B G, *et al.* Sexually dimorphic role of G protein - coupled estrogen receptor (GPER) in modulating energy homeostasis [J]. *Horm Behav*, 2014, 66 (1) : 196—207.
- [12] MÄRTENSSON U E, SALEHI S A, WINDAHL S, *et al.* Deletion of the G protein - coupled receptor 30 impairs glucose tolerance, reduces bone growth, increases blood pressure, and eliminates estradiol - stimulated insulin release in female mice [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (2) : 687—698.
- [13] BIAN C, BAI B W, GAO Q, *et al.* 17 β - Estradiol regulates glucose metabolism and insulin secretion in rat islet β cells through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 pathway [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: e531. 2019 - 08 - 06 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447779/>.
- [14] KUMAR R, BALHUIZEN A, AMISTEN S, *et al.* Insulinotropic and antidiabetic effects of 17 β - estradiol and the GPR30 agonist G - 1 on human pancreatic islets [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (7) : 2568—2579.
- [15] LIU S H, MAY C L, WONG W P S, *et al.* Importance of extranuclear estrogen receptor - alpha and membrane G protein - coupled estrogen receptor in pancreatic islet survival [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (10) : 2292—2302.
- [16] KOOPITIWUT S, MAHAWONG P, HANCHANG W, *et al.* Estrogen reduces endoplasmic reticulum stress to protect against glucotoxicity induced - pancreatic beta - cell death [J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 139: e25—e32. 2014 - 01 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120916/>.
- [17] 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]. 辽宁沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [18] AZIZIAN H, KHAKSARI M, KARAM G A, *et al.* Cardioprotective and anti - inflammatory effects of G - protein coupled receptor 30 (GPR30) on postmenopausal type 2 diabetic rats [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: e153—e164. 2018 - 12 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218860/>.
- [19] LI L, PAN Z F, YANG X. Key genes and co - expression network analysis in the livers of type 2 diabetes patients [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (4) : 951—962.
- [20] YUASA T, TAKATA Y, AKI N, *et al.* Insulin receptor cleavage induced by estrogen impairs insulin signaling [J/OL]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9 (2) : e002467. 2021 - 12 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969688/>.
- [21] MITTENDORFER B, PATTERSON B W, KLEIN S. Effect of sex and obesity on basal VLDL - triacylglycerol kinetics [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77 (3) : 573—579.
- [22] SHARMA G, MAUVAIS - JARVIS F, PROSSNITZ E R. Roles of G protein - coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation [J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176: e31—e37. 2018 - 02 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223150/>.
- [23] ZHU P, YUEN J M L, SHAM K W Y, *et al.* GPER mediates the inhibitory actions of estrogen on adipogenesis in 3T3 - L1 cells through perturbation of mitotic clonal expansion [J/OL]. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 193: e19—e26. 2013 - 11 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871778/>.
- [24] MEYER M R, FREDETTE N C, HOWARD T A, *et al.* G protein - coupled estrogen receptor protects from atherosclerosis [J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: e7564. 2014 - 12 - 23 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25532911/>.
- [25] FU W, GAO X P, ZHANG S, *et al.* 17 β - estradiol inhibits PCSK9 - mediated LDLR degradation through GPER/PLC activation in HepG2 cells [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10: e930. 2020 - 01 - 30 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082252/>.
- [26] PHAM T H, LEE G H, JIN S W, *et al.* Puerarin attenuates hepatic steatosis via G - protein - coupled estrogen receptor - mediated calcium and SIRT1 signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2022, 36 (9) : 3601—3618.
- [27] LI Q R, ZHANG H M, ZOU J, *et al.* Bisphenol A exposure induces cholesterol synthesis and hepatic steatosis in C57BL/6 mice by down - regulating the DNA methylation levels of SREBP - 2 [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 133: e110786. 2019 - 11 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470036/>.
- [28] HE W Q, GAO Z S, LIU S H, *et al.* G protein - coupled estrogen receptor activation by bisphenol - A disrupts lipid metabolism and induces ferroptosis in the liver [J/OL]. *Environ Pollut*, 2023, 334: e122211. 2023 - 10 - 01 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37454720/>.
- [29] LI X H, KUANG W L, QIU Z H, *et al.* G protein - coupled estrogen receptor: A promising therapeutic target for aldosterone - induced hypertension [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: e1226458. 2023 - 08 - 17 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37664844/>.
- [30] LINDSEY S H, COHEN J A, BROSNIHAN K B, *et al.* Chronic treatment with the G protein - coupled receptor 30 agonist G - 1 decreases blood pressure in ovariectomized mRen2. Lewis rats [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (8) : 3753—3758.
- [31] OGOLA B O, ZIMMERMAN M A, SURE V N, *et al.* Gprotein - coupled estrogen receptor protects from angiotensin II - induced increases in pulse pressure and oxidative stress [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 586. 2019 - 08 - 27 [2024 - 11 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507536/>.