内分泌调控与代谢疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003879

线粒体在代谢性疾病性别差异中的机制研究

周象宁，于静静，高 聆
（内分泌糖脂代谢与脑老化教育部重点实验室/山东第一医科大学附属省立医院内分泌代谢病科，济南 250021）

【摘 要】线粒体作为能量代谢和信号转导的双重枢纽，通过调控细胞内三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成、代谢信号传递及组织间通讯网络维持机体代谢稳态，其功能紊乱是诱发代谢性疾病的重要危险因素之一。尽管已有研究揭示线粒体功能障碍与代谢性疾病的关联，但其具体作用机制仍有待阐明，尤其线粒体功能性别差异的机制尚未完全阐明。当前，神经退行性疾病、心血管疾病及糖代谢异常等代谢相关疾病的全球发病率持续攀升，且呈现明显的性别差异性特征。性激素通过调控线粒体氧化磷酸化效率、钙信号稳态及抗氧化应激能力，建立了两性间线粒体功能差异的分子基础。这种线粒体活性与功能的性别特异性分化，可能构成代谢性疾病性别差异的重要生物学基础。本文系统综述了线粒体生物学功能与代谢性疾病的病理关联，着重解析性激素-线粒体互作网络在代谢性疾病性别差异中的调控机制，为发展性别特异性防治策略提供理论依据。

【关键词】线粒体；雌激素；神经退行性疾病；心血管疾病；糖代谢异常疾病；性别差异
【中图分类号】R329.2 【文献标志码】A

Mechanism of mitochondria in gender differences of metabolic diseases

Zhou Xiangning, *Yu Jingjing*, *Gao Ling*
(*Key Laboratory of Endocrine Glucose & Lipids Metabolism and Brain Aging*, *Ministry of Education*; *Department of Endocrinology*, *Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University*)

【**Abstract**】As a dual hub of energy metabolism and signal transduction, mitochondria maintain metabolic homeostasis of the body by regulating intracellular ATP production, metabolic signal transduction, and inter-tissue communication network, and mitochondrial dysfunction is one of the important risk factors for metabolic diseases. Although previous studies have revealed the relationship between mitochondrial dysfunction and metabolic diseases, the specific mechanism of action remains unclear, especially the mechanism of gender differences in mitochondrial function. At present, the global incidence rates of metabolism-related diseases, such as neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, and abnormal glucose metabolism, continue to rise and show significant gender differences. Sex hormones establish the molecular basis for gender differences in mitochondrial function by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation efficiency, calcium signaling homeostasis, and antioxidant stress capacity. Such gender differences of mitochondrial activity and function may constitute an important biological basis for gender differences in metabolic diseases. This article systematically reviews the biological functions of mitochondria and their pathological associations with metabolic diseases, focusing on the regulatory mechanism of sex hormone-mitochondrial interaction network in gender differences in metabolic diseases, in order to provide a theoretical basis for developing gender-specific prevention and treatment strategies.

【**Key words**】mitochondria; estrogen; neurodegenerative diseases; cardiovascular diseases; abnormal glucose metabolism diseases; gender differences

线粒体起源于真核祖细胞吞噬的α变形杆菌[1]。线粒体由2个独立且功能不同的外膜和内膜组成，两者之间通过膜间隙（intermembrane space）实现物理分隔。内膜下方是线粒体基质，其中包含16.6 kb环状基因，即线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA），可独立于宿主基因组进行复制。该基因组编码氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）所需的13种蛋白质、12S和16S核糖体RNA以及22种转运RNA。不同类型细胞代谢需求各异，在线粒体数量、功能、形

作者介绍：周象宁，Email：zxn20220803@163.com，
研究方向：线粒体基因表达的基础研究。
通信作者：高 聆，Email：linggao@sdu.edu.cn。
基金项目：国家重点研发计划资助项目（编号：2021YFA0805100）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250606.1014.004
（2025-06-09）

态和蛋白质组成上存在差别，进而影响各组织细胞的OXPHOS能力。

线粒体是真核生物氧化代谢和氧化磷酸化的主要场所。其通过生成三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）为细胞生命活动供能，被称为“细胞动力室”。在ATP产生过程中，电子从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）传递给氧，伴随活性氧（reactive oxygen species，ROS）的释放。在生理条件下，ROS在调节细胞周期、信号转导、氧化还原稳态等过程中发挥重要作用。然而，高水平的ROS会导致氧化损伤，甚至引发细胞死亡。除了产生能量，线粒体还储存钙离子（calcium ion，Ca^{2+}），用于细胞信号传导。Ca^{2+}能够通过电压依赖性阴离子通道穿过线粒体外膜，并通过线粒体内膜上的Ca^{2+}单向转运体进入线粒体。线粒体Ca^{2+}可激活OXPHOS的关键酶，增强ATP合成；然而，Ca^{2+}超载可促进线粒体通透性过渡孔（permeability transition pore，PTP）的开放，从而诱导细胞死亡。总之，线粒体在供应能量、产生ROS、维持Ca^{2+}稳态等方面发挥重要作用[2]。代谢性疾病的发病率在过去十年中不断增加，现已成为全球性的公共健康问题。这些疾病的发生发展与高代谢器官（如大脑、心脏和胰腺）的功能异常密切相关，其中线粒体功能障碍是关键病理机制。线粒体功能障碍是许多代谢性疾病的重要危险因素之一，如神经退行性疾病、心血管疾病等。

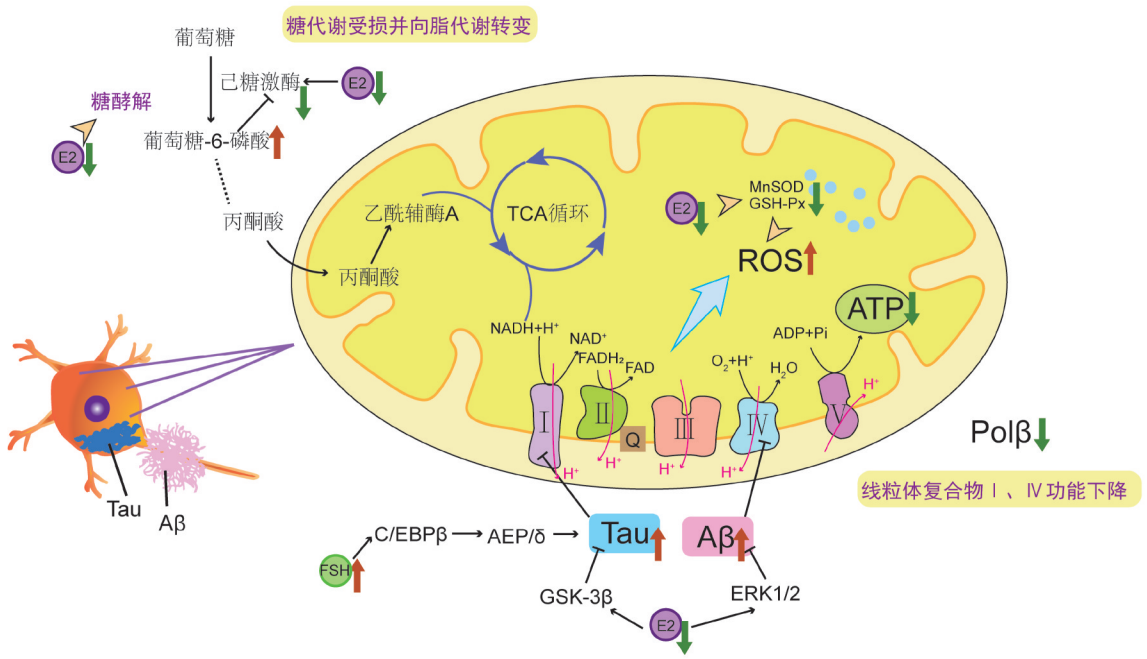
尽管线粒体功能在代谢性疾病中的作用已被广泛研究，但其性别特异性调控机制仍待深入探讨。研究发现，这些代谢性疾病的患病率存在明显的性别差异。性激素是代谢性疾病性别差异的重要调节因子，通过其受体影响线粒体的活性和功能，从而调控代谢性疾病的性别差异[3]。越来越多的证据表明，性别差异会影响代谢性疾病的病理生理过程、发病风险及治疗效果。了解代谢性疾病中的性别差异有助于开发针对不同性别的预防和治疗策略，从而对人群健康产生积极影响。接下来，本文将简要阐述神经退行性疾病、心血管疾病以及糖代谢异常疾病中性别差异相关的线粒体调节机制。

1 神经退行性疾病

神经退行性疾病是1组与年龄有关的异质性疾病，其特征是中枢或周围神经系统中的神经元进行性变性或死亡。随着人口老龄化，这些疾病的发病率正在增加。阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）是一种常见且难以治愈的神经退行性疾病，也是痴呆症最常见的原因。AD的特征包括β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）组成的斑块沉积[4]，过度磷酸化的微管相关蛋白Tau（microtubule-associated protein tau，Tau）为核心的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangle，NFT），以及海马体中的胶质增生。其主要表现为认知功能减退和非认知性神经症状。研究表明，AD的发病率存在明显的性别差异[5]，女性患者占总病例数的近70%，尤其在绝经后，女性的发病率较高，且病理进展速度是男性的2~3倍。

神经元具有高代谢率且能量存储能力较低，线粒体作为细胞能量合成和调节氧化还原反应的场所，对于大脑的能量供给尤为重要。线粒体功能紊乱在AD的发生发展中具有重要作用。在AD典型神经病理特征出现之前，大脑线粒体已经出现氧化应激增加和Ca^{2+}稳态受损[6]。在氧化应激过程中，线粒体结构受损可导致功能障碍，进而加剧氧化应激，形成恶性循环。这一过程伴随β-分泌酶或γ-分泌酶的激活和α-分泌酶的抑制，促进Aβ沉积，并推动神经退化及神经退行性疾病的发生。随着年龄增长，大脑氧化应激水平不断升高，进一步加重这一过程。这表明代谢损伤早于AD病理学的典型特征出现，且线粒体功能障碍在AD发病早期已发挥主要作用。在Tau蛋白过度磷酸化和Aβ存在的情况下，线粒体复合物Ⅰ（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶）和复合物Ⅳ（细胞色素c氧化酶）的活性降低，ATP合成减少，过度产生自由基和ROS，并触发线粒体依赖性及非线粒体依赖性的细胞凋亡通路[7-8]。因此，线粒体功能障碍在AD发生发展过程中起着重要作用。然而，在AD中性别相关的病理机制尚未完全阐明，有待深入探索。据报道，线粒体复合物Ⅰ或复合物Ⅳ可能是主要的线粒体功能障碍部位。

体内激素水平的变化是解释AD发病机制中的性别差异的重要学说之一（图1）。研究证实，雌激素在AD动物模型中具有神经保护和抗氧化应激作用[9]。雌激素能够调节大脑中的葡萄糖运输、有氧糖酵解和线粒体功能。其中，雌激素对抗氧化酶的表达调控具有重要意义，如通过激活细胞内雌激素受体（estrogen receptor，ER）信号通路，明显上调锰超氧化物歧化酶（manganese superoxide dismutase，MnSOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）的基因表达和蛋白活性，增强神经细胞清除自由基的能力[10]。同时，降低过氧化氢释放量，防止过氧化氢和花生四烯酸引起的DNA损伤[11]。另外，雌激素可以直接调控AD特征病理变化的进展。雌激素通过激活细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）1/2信号传导来促进α-分泌酶途径，进而促进非淀粉样蛋白生成并降低Aβ的水平[12]。同时，诱导糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）的磷酸化，使其失活，从而减少Tau蛋白的磷酸化水平[13]。此外，雄激素在大脑中也存在神经保护作用。成年雄性小鼠进行性腺切除术后出现Aβ积累增加和认知功能受损[14]。围绝经期女性雌激素水平急剧下降，保护作用减弱，同时还会伴有促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）水平的升高，FSH通过直接作用于海马和皮质神经元，加速Aβ和Tau的沉积，并损害患AD小鼠的认知能力[10]。此外，FSH和载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）可通过特异性激活CCAAT/增强子结合蛋白β（CCAAT/enhancer-bing proteinβ，C/EBPβ）与δ-分泌酶的级联信号通路，导致淀粉样前体蛋白的激活和Tau蛋白的分解，从而促进Aβ和中性粒细胞胞外诱捕网的形成，最终导致AD发生[15]。因此，体内激素水平的变化在AD发病率的性别差异中起着至关重要的作用。



注：绝经后女性雌激素水平下降和葡萄糖-6-磷酸积累均抑制己糖激酶活性，导致糖代谢受损，使代谢模式由糖代谢转向脂代谢。此外，雌激素下降削弱了抗氧化防御能力，并抑制线粒体生物发生，进而引发大脑神经退化。当Polβ缺陷时，女性线粒体复合物Ⅰ受损。雌激素骤降削弱了神经保护作用，间接导致Aβ和Tau蛋白水平升高，而绝经后FSH水平的升高进一步加速了Aβ和Tau的沉积，加重了认知功能损害。随着AD的发展，Aβ和Tau的积累进一步引发线粒体功能紊乱

图1　雌激素介导的线粒体调节与绝经后女性易患AD的机制

研究发现，绝经期雌激素水平的下降与大脑生物能量代谢效率下降相一致，并伴随大脑代谢的重塑[10]。据报道，雌激素的减少会导致己糖激酶的活性受损[16]。同时，在AD患者的大脑中观察到的葡萄糖-6-磷酸的积累，通过负反馈机制抑制己糖激酶活性损害糖酵解[17]。此外，AD患者的大脑存在葡萄糖摄取减少、胰岛素抵抗的现象，这些变化共同导致葡萄糖代谢能力减退[18]。由于葡萄糖代谢受损和脂肪酸代谢相关基因的上调，神经细胞代谢由葡萄糖代谢向脂代谢转变。这种代谢转变是一种对细胞和生物体生存至关重要的代偿性适应。在代谢转变过程中，线粒体机制和代谢反应同样存在性别差异。Viña J和Lloret A[19]发现，与雄性相比，年轻雌性大鼠的线粒体在应对Aβ毒性时表现出更强的耐受性，表现为ROS生成减少，释放的促凋亡信号较少。然而，这些优势在老年雌性大鼠的线粒体中均消失了。据报道，AD患者的大脑皮层中DNA聚合酶β（DNA Polymerase beta，Polβ）表达水平降低，该酶在大脑线粒体DNA的修复过程中发挥作用[20]。研究表明，与野生型小鼠相比，Polβ缺陷的AD雄性小鼠中，脑皮质突触线粒体复合物Ⅰ功能几乎没有变化，但线粒体复合物Ⅳ功能增强；而在Polβ缺陷的雌性AD小鼠中，脑皮质突触线粒体复合物Ⅰ功能降低，导致线粒体呼吸障碍[6]。这种线粒体功能障碍可能与女性AD发病率升高有关[21]。此外，研究发现，雌性小鼠皮层中线粒体生物发生的主要调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α（peroxisome proliferator activated receptorγcoactivator-1α，PGC-1α）和凋亡蛋白表达明显升高[6]。PGC-1α是1种转录共激活因子，可以通过调控参与电子传递链和凋亡相关基因的表达来维持线粒体稳态，已被证明随着疾病的进展而下降[22]。

2　心血管疾病

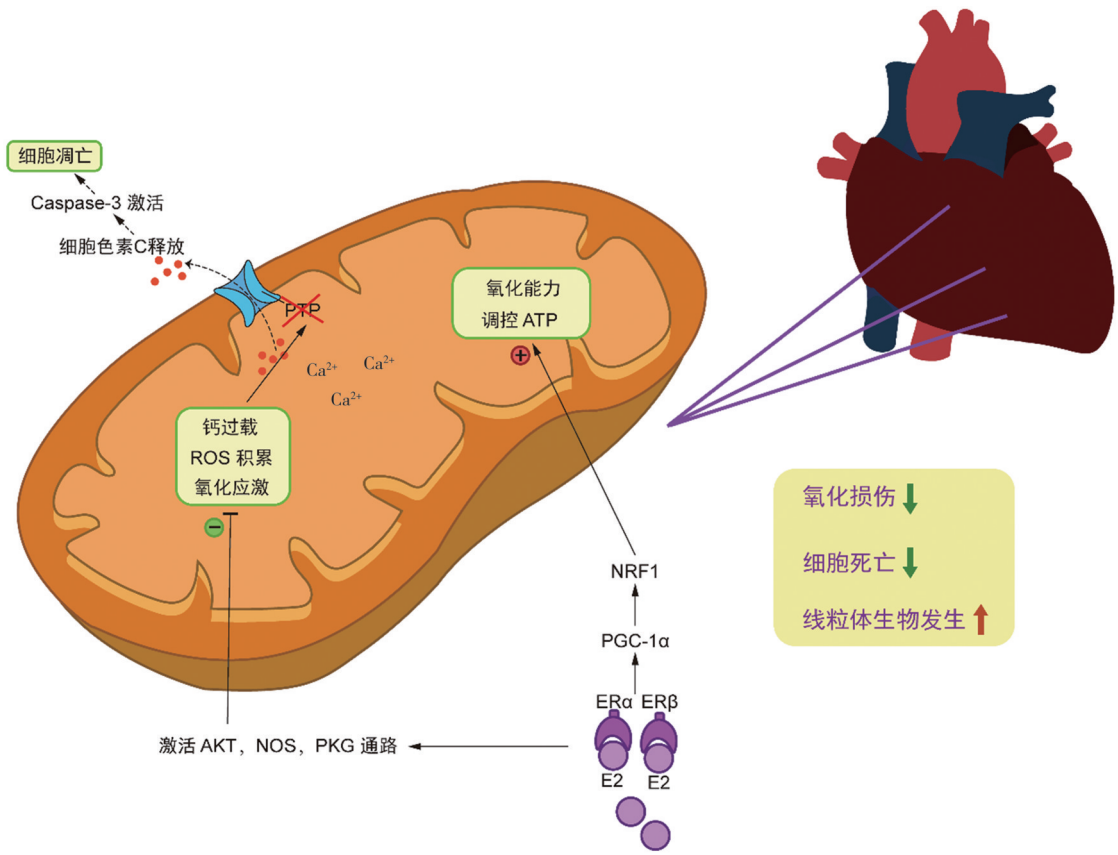
心血管疾病是全球主要的死亡原因，在世界范围内构成重大威胁。其中，超过一半的心血管死亡由急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）引起，AMI也是导致全球慢性心力衰竭的主要原因之一。在AMI的情况下，早期和成功的血运重建可以尽可能保留心脏正常的收缩功能，减少梗死面积并改善预后。然而，再灌注可能会加重和加速心肌损伤，这种现象称为心肌缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）。随着年龄的增长，心血管疾病的发病率逐年增加，并呈现性别差异[23]。绝经前女性缺血性心脏病的风险较低，且发病时间较晚。绝经后的女性心血管疾病的发病率和死亡率均超过同龄男性。

线粒体对心脏功能至关重要。线粒体通过供应ATP，为心脏节律性的收缩和舒张提供主要的能量来源。线粒体还通过缓冲和调节细胞内的Ca^{2+}浓度，防止Ca^{2+}超载，避免心肌细胞损伤。心脏线粒体Ca^{2+}超载是心脏IRI的重要危险因素。在高钙环境下，心脏线粒体会发生明显肿胀，进而对心脏功能产生损害[24]。PTP是1种位于线粒体内外膜之间的非选择性高导电性通道。正常情况下，PTP通常处于关闭状态。在缺血期间，PTP由于较低的pH而保持关闭，但在再灌

注的前几分钟，随着pH正常化、ROS积累和细胞内Ca^{2+}升高而开放。PTP的通道打开，会引起随基质肿胀、外膜破裂、还原型辅酶Ⅰ和细胞色素C（cytochrome-c，Cyt c）的释放，从而诱导心肌细胞死亡[25]。因此，线粒体功能障碍，特别是线粒体PTP开放，在决定心肌IRI损害程度方面起着重要作用。

雌激素是导致心脏线粒体氧化能力性别差异的关键因素（图2）。Lagranha CJ等[26]观察到，女性的心脏保护与线粒体蛋白的改变有关。从雌性大鼠心脏中分离的线粒体酶具有特定的磷酸化修饰，这些酶参与了ROS生成和氧化代谢的调节。因此，雌激素具有减少线粒体ROS生成和对抗氧化损伤的保护作用。研究表明，雌性大鼠心肌细胞的线粒体效率和分化程度较高，产生较少的ROS，进而导致心肌表现出较低的氧化损伤[27]。卵巢切除可导致雌性大鼠心肌细胞线粒体ROS生成增加，由此引发的心肌氧化损伤可以通过雌激素替代治疗得到改善[28]。此外，健康年轻女性具有较强的线粒体OXPHOS能力，其氧化应激相关生物标志物水平低于同龄男性[29]。核呼吸因子-1（nuclear respiratory factor 1，NRF1）是调节线粒体呼吸链复合物转录的关键因子，能够促进线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）的转录。雌激素通过激活ER直接上调NRF1的表达，这有助于提高线粒体OXPHOS能力和调控ATP的产生[30]。雌激素还可以通过PGC-1α间接调控NRF1的转录[31]。在心肌细胞中，雌激素通过上调PGC-1α调控ATP合成、底物氧化以及磷酸盐转移[32]。雌激素缺乏时PGC-1α下调，导致线粒体损伤和心脏向心性重塑，进而诱发绝经期女性心血管疾病的发生[33]。

雌激素介导的心脏线粒体Ca^{2+}稳态是心血管疾病性别差异的重要因素（图2）。研究发现，雌性大鼠的心脏线粒体通过减少Ca^{2+}的摄取，降低细胞内Ca^{2+}的积累，以更好地应对高钙环境[34]。研究指出，女性心脏线粒体Ca^{2+}含量较低，心肌细胞在病理条件下损伤程度较轻[35]。此外，女性心脏线粒体内Ca^{2+}摄取的浓度阈值和持续承受Ca^{2+}负荷的时间均高于男性，这表明女性心脏线粒体不易出现Ca^{2+}输入/输出过载。即使在高钙环境下，女性心脏线粒体对肿胀的程度和速率均表现出更强的耐受性，表明其在心肌缺血缺氧条件下可能具有一定的保护机制。雌激素通过激活蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）、一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）和蛋白激酶G（protein kinase G，PKG）信号级联反应，减少心肌缺血诱导的线粒体通透性转变、Cyt c释放以及细胞凋亡[36]。因此，心脏线粒体Ca^{2+}稳态的性别差异可能解释女性心脏对缺血耐受性较强的机制。



注：雌激素通过激活其受体上调NRF1的表达，从而提高线粒体的氧化能力并调控ATP的产生。此外，雌激素通过激活AKT、NOS和PKG信号通路，降低线粒体Ca^{2+}超载、ROS积累及氧化应激，从而减少PTP的开放、Cyt c的释放及随后的细胞凋亡。最终，这些途径有助于减少心肌细胞的氧化损伤和死亡，并促进线粒体的生物合成

图2　雌激素对心肌细胞线粒体功能的保护作用机制

3　糖代谢异常疾病

糖代谢异常疾病，主要包括糖尿病和糖尿病前期。糖尿病前期定义为空腹血糖受损（impaired fasting glucose，IFG）和糖耐量受损（impaired glucose tolerance，IGT）。糖尿病前期是血糖水平高于正常，但尚未达到糖尿病诊断标准的阶段。在这个时期进行干预，能够有效预防或延缓糖尿病的发生。糖尿病一旦确诊，治疗相对复杂，且通常伴随一些不可逆转的病理改变。而聚焦糖尿病前期，可以通过生活方式干预、定期监测血糖等措施，最大程度降低糖尿病的发病风险。现有数据显示，男性糖尿病的发病率相较女性较高[37]。口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）结果显示男女在葡萄糖代谢反应上存在明显差异，女性空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）较低，OGTT 后 2 h 血糖较高[38]。事实上，在糖代谢异常的个体中，男性 IFG 的发生率较高，而女性的 IGT 相对更常见[39]。

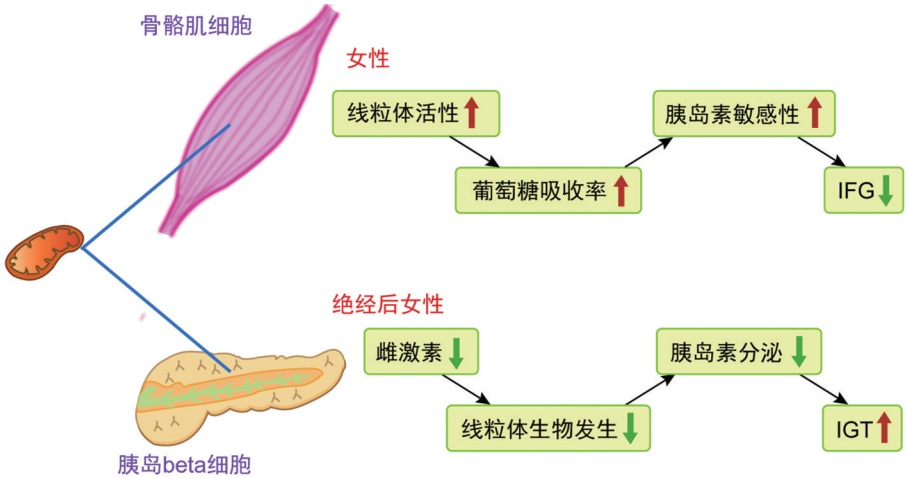
胰岛细胞是高代谢的细胞，依赖线粒体来提供正常运作所需的能量。胰岛 β 细胞线粒体在葡萄糖刺激下的胰岛素分泌（glucose-stimulated insulin secretion，GSIS）中起着核心作用。线粒体功能中任何可能改变 ATP 产生的成分，都可能明显影响 GSIS 的能力。线粒体 ROS 的产生增加可能是糖尿病病理机制中的关键环节。高血糖期间，过量的线粒体 ROS 可能导致 β 细胞功能障碍，进而导致 β 细胞分泌胰岛素减少[40]。因此，线粒体 ROS 的产生和氧化损伤是胰岛素抵抗和糖尿病的主要原因。

骨骼肌线粒体的特征可能部分解释 IFG 的性别差异（图 3）。Gómez Pérez Y 等[41]发现大鼠骨骼肌线粒体在功能上存在性别差异，雌性线粒体比雄性线粒体功能更强。相比男性，女性骨骼肌的耐力较强。除了 1 型肌纤维比例较高的原因，女性骨骼肌耐力与线粒体因素高度相关[42]。女性骨骼肌线粒体的含量较高，mtDNA 和蛋白含量较为丰富，具有较强活性[43-44]。此外，女性骨骼肌线粒体与生物发生相关的转录因子较多，这使得女性比男性更易适应代谢能量状况的改变[44]。骨骼肌细胞对葡萄糖的吸收占全身葡萄糖吸收的 85%，近来研究发现，女性骨骼肌细胞对葡萄糖的吸收率比男性高约 50%，且具有更强的糖处理能力[45]。这意味着女性胰岛素敏感性更高，解释了女性 IFG 发生率较低的原因。

IGT 存在性别差异，其机制可能与雌激素诱导的线粒体生物发生和功能有关（图 3）。雌激素不仅通过其受体调节胰岛素敏感性，还可影响胰腺 β 细胞内线粒体的代谢通路[46]。作为 1 种线粒体转录因子，TFAM 通过调控 mtDNA 编码的线粒体蛋白表达影响胰岛素分泌[47]。年轻雌性大鼠的 TFAM 的表达高于雄性，导致 mtDNA 含量增加，从而促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素[47]。更年期女性的雌激素水平骤然下降，干扰了线粒体的 OXPHOS 过程，面对营养刺激时，胰岛素分泌不足，进而诱发 IGT。此外，研究发现更年期妇女的雌激素替代治疗会降低空腹血糖，但同时损害葡萄糖耐量[48]。因此，绝经后及年龄较大的女性患 IGT 的风险增加，可能与上述线粒体调节机制有关。

4　结　语

线粒体作为人体细胞中的核心细胞器，在代谢性疾病的发生发展中至关重要。线粒体具有明显的性别特异性，学界已达成共识。性激素可以调节 ATP 的产生、线粒体生物发生、Ca^{2+}浓度和 ROS 生成，进而影响代谢性疾病的性别差异。本文主要回顾了神经退行性疾病、心血管疾病以及糖代谢异常疾病中性别差异的线粒体调节机制。在神经退行性疾病中，线粒体氧化应激的恶性循环导致大脑神经退化。绝经后



注：女性骨骼肌线粒体活性较强，可能有助于提高葡萄糖摄取和胰岛素敏感性，从而降低 IFG 的风险。绝经后雌激素水平下降，可抑制胰岛 β 细胞线粒体生物发生，导致胰岛素分泌功能下降，从而增加 IGT 发生的风险

图 3　雌激素-线粒体轴在 IFG 与 IGT 发生机制中的差异性作用

女性雌激素水平骤降，导致神经保护能力下降；同时，FSH升高也损害了认知能力。在心血管疾病中，心脏线粒体Ca^{2+}超载和PTP开放是心血管疾病的重要危险因素。雌激素通过上调NRF1的表达和PGC-1α的活性，导致氧化防御能力增加和ROS产生减少。雌激素还通过增强女性心脏线粒体对高钙环境的抵抗力，从而减少PTP的开放。这些变化在一定程度上解释女性患心血管疾病的风险较低的原因。在糖代谢异常疾病中，线粒体ROS的产生和氧化损伤可能是糖尿病发生的主要原因。由于女性骨骼肌线粒体活性较强，细胞对葡萄糖的吸收率和胰岛素敏感性较高，女性IFG发生率较低。绝经后女性雌激素水平下降、胰岛素敏感性减弱以及胰腺线粒体的生物发生下降，这些因素共同导致IGT的风险增加。这些疾病的性别差异与性激素诱导的线粒体功能密切相关。未来的研究可以聚焦于不同ER亚型对多种线粒体功能的影响差异。通过进一步探讨ER对线粒体的影响机制，可以获得更多靶向治疗的见解。此外，性激素被认为是代谢性疾病的潜在治疗方法。尽管许多研究者已分析了性激素的保护作用，但尚未开发出成功的治疗方法。进一步探索性激素对代谢性疾病的潜在生物标志物作用，将有助于早期诊断，并推动治疗方法和治疗靶点的开发，以防止疾病进展。因此，研究代谢性疾病中的线粒体性别差异有助于理解代谢性疾病的复杂病理生理学。同时，这对于促进基于性别的代谢性疾病相关治疗途径的发展至关重要。

参 考 文 献

[1] Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity[J]. Nature, 2010, 467(7318): 929-934.

[2] Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(4): C817-C833.

[3] Tian X, Lou S, Shi R. From mitochondria to sarcopenia: role of 17β-estradiol and testosterone[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1156583.

[4] Schmitt K, Grimm A, Kazmierczak A, et al. Insights into mitochondrial dysfunction: aging, amyloid-β, and tau-a deleterious trio[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(12): 1456-1466.

[5] Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 37-48.

[6] Demarest TG, Varma VR, Estrada D, et al. Biological sex and DNA repair deficiency drive Alzheimer's disease *via* systemic metabolic remodeling and brain mitochondrial dysfunction[J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(1): 25-47.

[7] Monteiro-Cardoso VF, Oliveira MM, Melo T, et al. Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(4): 1375-1392.

[8] Kish SJ, Bergeron C, Rajput A, et al. Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 1992, 59(2): 776-779.

[9] Viña J, Lloret A, Vallés SL, et al. Mitochondrial oxidant signalling in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2007, 11(2): 175-181.

[10] Xiong J, Kang SS, Wang Z, et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease[J]. Nature, 2022, 603(7901): 470-476.

[11] Moor AN, Gottipati S, Mallet RT, et al. A putative mitochondrial mechanism for antioxidative cytoprotection by 17beta-estradiol[J]. Exp Eye Res, 2004, 78(5): 933-944.

[12] Manthey D, Heck S, Engert S, et al. Estrogen induces a rapid secretion of amyloid beta precursor protein *via* the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Eur J Biochem, 2001, 268(15): 4285-4291.

[13] Goodenough S, Schleusner D, Pietrzik C, et al. Glycogen synthase kinase 3beta links neuroprotection by 17beta-estradiol to key Alzheimer processes[J]. Neuroscience, 2005, 132(3): 581-589.

[14] Rosario ER, Carroll JC, Oddo S, et al. Androgens regulate the development of neuropathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2006, 26(51): 13384-13389.

[15] Xiong J, Kang SS, Wang M, et al. FSH and ApoE4 contribute to Alzheimer's disease-like pathogenesis *via* C/EBPβ/δ-secretase in female mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6577.

[16] Ding F, Yao J, Rettberg JR, et al. Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer's mouse brain: implication for bioenergetic intervention [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79977.

[17] Liu XF, Kim CS, Kurbanov FT, et al. Dual mechanisms for glucose 6-phosphate inhibition of human brain hexokinase[J]. J Biol Chem, 1999, 274(44): 31155-31159.

[18] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study[J]. Neurology, 2010, 75(9): 764-770.

[19] Viña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(Suppl 2): S527-S533.

[20] Weissman L, Jo DG, Sørensen MM, et al. Defective DNA base excision repair in brain from individuals with Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(16): 5545-5555.

[21] Hua X, Hibar DP, Lee S, et al. Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with *n*=1 368 MRI scans[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(8): 1463-1480.

[22] Qin W, Haroutunian V, Katsel P, et al. PGC-1alpha expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia[J]. Arch Neurol, 2009, 66(3): 352-361.

[23] Vona R, Ascione B, Malorni W, et al. Mitochondria and sex-specific cardiac function[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1065: 241-256.

[24] Halestrap AP. A pore way to die: the role of mitochondria in re-

perfusion injury and cardioprotection[J]. Biochem Soc Trans, 2010, 38(4): 841-860.

[25] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die[J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34(pt 2): 232-237.

[26] Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, et al. Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females[J]. Circ Res, 2010, 106(11): 1681-1691.

[27] Colom B, Oliver J, Roca P, et al. Caloric restriction and gender modulate cardiac muscle mitochondrial H_2O_2 production and oxidative damage[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(3): 456-465.

[28] Pavón N, Martínez-Abundis E, Hernández L, et al. Sexual hormones: Effects on cardiac and mitochondrial activity after ischemia-reperfusion in adult rats. Gender difference[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 132(1/2): 135-146.

[29] Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(3): 438-442.

[30] Chen JQ, Cammarata PR, Baines CP, et al. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(10): 1540-1570.

[31] Khalifa AR, Abdel-Rahman EA, Mahmoud AM, et al. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain[J]. Physiol Rep, 2017, 5(6): e13125.

[32] Lynch S, Boyett JE, Smith MR, et al. Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 610516.

[33] Sun LY, Wang N, Ban T, et al. MicroRNA-23a mediates mitochondrial compromise in estrogen deficiency-induced concentric remodeling *via* targeting PGC-1α[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 75: 1-11.

[34] Arieli Y, Gursahani H, Eaton MM, et al. Gender modulation of Ca^{2+} uptake in cardiac mitochondria[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(2): 507-513.

[35] Wang L, Cherednichenko G, Hernandez L, et al. Preconditioning limits mitochondrial Ca^{2+} during ischemia in rat hearts: role of K(ATP) channels[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280(5): H2321-H2328.

[36] Morkuniene R, Arandarcikaite O, Ivanoviene L, et al. Estradiol-induced protection against ischemia-induced heart mitochondrial damage and caspase activation is mediated by protein kinase G[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1797(6/7): 1012-1017.

[37] Blohmé G, Nyström L, Arnqvist HJ, et al. Male predominance of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in young adults: results from a 5-year prospective nationwide study of the 15-34-year age group in Sweden[J]. Diabetologia, 1992, 35(1): 56-62.

[38] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention[J]. Diabet Med, 2002, 19(9): 708-723.

[39] Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012[J]. JAMA, 2015, 314(10): 1021-1029.

[40] Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 300(1): 216-222.

[41] Gómez Pérez Y, Capllonch-Amer G, Gianotti M, et al. Long-term high-fat-diet feeding induces skeletal muscle mitochondrial biogenesis in rats in a sex-dependent and muscle-type specific manner[J]. Nutr Metab (Lond), 2012, 9: 15.

[42] Callahan DM, Bedrin NG, Subramanian M, et al. Age-related structural alterations in human skeletal muscle fibers and mitochondria are sex specific: relationship to single-fiber function[J]. J Appl Physiol (1985), 2014, 116(12): 1582-1592.

[43] Fernández-Vizarra E, Enríquez JA, Pérez-Martos A, et al. Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis[J]. Mitochondrion, 2011, 11(1): 207-213.

[44] Colom B, Alcolea MP, Valle A, et al. Skeletal muscle of female rats exhibit higher mitochondrial mass and oxidative-phosphorylative capacities compared to males[J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 19(1): 205-212.

[45] Nuutila P, Knuuti MJ, Mäki M, et al. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography[J]. Diabetes, 1995, 44(1): 31-36.

[46] Lei Z, JunHui L, PeiFeng L. Candidate genes mediated by estrogen-related receptor γ in pancreatic β cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(10): e22390.

[47] Montoya J, Perez-Martos A, Garstka HL, et al. Regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial transcription factor A[J]. Mol Cell Biochem, 1997, 174(1/2): 227-230.

[48] Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications[J]. Endocr Rev, 2017, 38(3): 173-188.

（收稿：2025-01-16；修回：2025-03-18；录用：2025-04-20）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

周象宁，于静静，高　聆. 线粒体在代谢性疾病性别差异中的机制研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1480-1486.