

杜宜楠, 赵泓淙, 严传婷, 等. 雌激素对消化道功能活动调节研究进展[J]. 江苏农业学报, 2019, 35( 6 ): 1501-1505.  
doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2019.06.032

## 雌激素对消化道功能活动调节研究进展

杜宜楠<sup>1</sup>, 赵泓淙<sup>2</sup>, 严传婷<sup>1</sup>, 范卡敏<sup>1</sup>

(1. 陕西师范大学现代教学技术教育部重点实验室, 陕西 西安 710062; 2. 西北农林科技大学动物医学院, 陕西 杨凌 712100)

**摘要:** 雌激素是一类主要由卵巢和睾丸产生并分泌的性类固醇激素, 参与消化道很多功能活动的调节过程。雌激素的特异性受体 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  和 GPER 广泛分布在消化道的不同分段中, 并且分布特点不同, 因此执行的生理功能不同。雌激素对消化道运动功能呈浓度依赖性的双相性调节, 对消化道分泌功能的调节主要体现在维持盐酸-碳酸氢盐的分泌平衡, 表明雌激素可以维持消化道功能活动的稳定, 这将为消化道相关疾病的预防和治疗提供理论依据。

**关键词:** 雌激素; 雌激素受体; 消化道; 运动功能; 分泌功能

**中图分类号:** R333 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2019)06-1501-05

## Research progress of the regulation of estrogen on the digestive functional activity

DU Yi-nan<sup>1</sup>, ZHAO Hong-cong<sup>2</sup>, YAN Chuan-ting<sup>1</sup>, FAN Ka-min<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Modern Teaching Technology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China; 2. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

**Abstract:** Estrogen is one of the sex steroid hormone produced and secreted mainly by ovaries and testes, which participates in the regulation of many digestive functions. The specific estrogen receptors ER $\alpha$ , ER $\beta$  and GPER are all widely distributed in different segments of the digestive tract and present their own characteristics of distribution, thus performing different physiological functions. Estrogen showed concentration dependent diphasic regulation model in the regulation of digestive motility and took part in the regulation of digestive secretion by maintaining the secretion balance between hydrochloric acid and bicarbonate. The above results indicated that estrogen could maintain stability on the functional activity of digestive tract. This will provide a theoretical reference for the prevention and treatment of related digestive tract diseases.

**Key words:** estrogen; estrogen receptor; digestive tract; motor function; secretion function

雌激素是一类主要由雌性个体卵巢和雄性个体睾丸产生并分泌的甾体类激素, 除了参与生殖生理过程外, 对消化、呼吸、心血管等非生殖系统的功能活动也具有调节作用<sup>[1-3]</sup>。男性与女性的消化道活动会因生殖激素, 尤其是雌激素水平的差异而不同, 动物试验及药理学研究结果也证实雌激素可以对胃

肠道的生理功能产生十分广泛的影响<sup>[1-3]</sup>。本文对雌激素在消化道功能活动中的调节作用进行综述, 以期阐明雌激素在消化系统中的调节作用及其机制提供一定的理论依据, 并为临床诊疗以及雌激素类药物的开发和使用提供新的思路。

### 1 雌激素受体在消化道内的表达与分布

雌激素的生理学功能主要是通过与特异性雌激素受体(ER)结合而实现的, 雌激素对消化系统的大部分调节作用均由 ER 介导。目前, 研究较为清楚

收稿日期: 2019-03-27

作者简介: 杜宜楠(1993-), 男, 山西晋中人, 博士研究生, 主要从事生理学相关工作。(E-mail) 1985402828@qq.com

通讯作者: 范卡敏, (E-mail) 654556203@qq.com

的 ER 包括 2 类,第一类为核作用受体,包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  2 种亚型,主要在靶基因转录过程的控制上产生调节作用;第二类为膜作用受体,即 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER),主要通过激活不同的信号通路以实现细胞活动短时间内的调节。不同类别 ER 在消化道内的表达和分布不同,通过激活各自的作用元件从而产生不同的生物学效应<sup>[4]</sup>。

### 1.1 ER $\alpha$ 和 ER $\beta$ 的表达与分布

ER $\alpha$  和 ER $\beta$  是发现最早的 2 类 ER,在化学结构上具有一定的相似性,均包含氨基末端结构域、羧基末端结构域和 DNA 结合域这 3 个功能区。雌激素与这 2 类 ER 结合后主要通过基因组效应产生调节作用,即雌激素识别 ER $\alpha$  或 ER $\beta$  的配体结合位点并与之结合,引发受体的变构效应,形成配体-受体复合物,并二聚化成为二聚体,二聚体进入细胞核,在核仁内识别特异的靶基因启动子序列,启动该基因的转录过程,产生相应的调节蛋白质以发挥生物学效应<sup>[5]</sup>。ER $\alpha$  和 ER $\beta$  在消化道各个分段均有表达,并且这 2 种受体在不同分段的分布情况都具有各自的特点。有学者运用免疫组织化学和原位杂交方法对雌性大鼠胃组织的 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  进行了定位,发现这 2 类受体均主要表达于胃底腺区的壁细胞、上皮细胞以及周边肠神经元的胞体中,而在幽门腺区仅发现有 ER $\beta$  的阳性上皮细胞,推测雌激素可能通过上述受体直接或间接(经过肠神经系统)参与胃酸分泌的调节<sup>[6]</sup>。在胃癌患者的胃组织标本中,ER $\alpha$  在癌组织中的表达量显著高于癌旁组织,并且体外细胞培养试验结果也证实了高表达的 ER $\alpha$  可显著抑制癌细胞内  $\beta$ -连环蛋白的表达,从而使细胞分裂增殖速度减慢,表明 ER $\alpha$  在一定程度上对胃癌组织内的癌细胞生长和转移具有抑制作用<sup>[7]</sup>。在小肠中,ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的阳性表达产物均主要分布在肠绒毛上皮细胞及腺上皮细胞<sup>[8]</sup>。Choi-jookhuu 等<sup>[9]</sup> 运用免疫组织化学、PT-PCR 及 Western-Blot 等技术证实随着小鼠年龄的增长,ER $\beta$  的主要表达区域会由肠隐窝上皮细胞转向绒毛上皮细胞。赵慧英等<sup>[10]</sup> 给予雌性 Wister 大鼠不同程度的营养应激,然后检测 ER $\alpha$  表达的变化情况,观察到低营养组大鼠的 ER $\alpha$  在小肠各段的固有层及黏膜下层表达量都显著下降,而高营养组大鼠的 ER $\alpha$  在上述区域的表达量则显著升高,在营养恢复正常后上述过程均恢复正常。Tang 等<sup>[11]</sup> 用对硝基苯酚

处理小鼠,观察到十二指肠绒毛上皮及腺上皮细胞的 ER $\alpha$  表达量均极显著下降,十二指肠的组织结构也遭到破坏。上述研究结果说明,ER $\alpha$  和 ER $\beta$  在小肠中的表达及分布会因为年龄、营养、外界环境刺激物的影响而发生变化,相应的生理功能也会发生改变。而在大肠中,ER $\alpha$  和 ER $\beta$  均主要定位在大肠固有层的黏膜上皮细胞,并且以 ER $\beta$  为主,在大肠的免疫防御性反应中发挥十分重要的作用<sup>[12]</sup>。总之,消化道不同分段中 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的分布及表达情况各有不同,因此在生理功能的执行上产生了差异。

### 1.2 GPER 的表达和分布

GPER 在早期被称为 G 蛋白偶联受体 30 (GPR30),具有同其他 G 蛋白偶联受体相同的 7 次跨膜疏水蛋白区域。不同于核作用受体,GPER 在识别并结合雌激素后是通过激活 G 蛋白将信号传递给下游信号分子,启动信号通路,从而发挥快速调节作用。GPER 在激活 G 蛋白后,一方面可以活化酪氨酸激酶和金属蛋白酶,促进肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)释放,并反式激活表皮生长因子受体(EGFR),从而激活 MAPK/ERK 信号通路或增加转录激活因子 STAT3 的表达,以调节细胞增殖或调整  $Ca^{2+}$  水平;另一方面可以激活腺苷酸环化酶(AC)产生第二信使 cAMP,从而启动 PKA 信号通路,参与细胞功能活动的调节<sup>[13]</sup>。Qin 等<sup>[14]</sup> 通过免疫荧光技术和 RT-PCR 技术在女性结肠黏膜固有层的肥大细胞上观察到 GPER,并且在肠易激综合征(IBS)患者的结肠黏膜中,其表达量会显著升高。Jacenik 等<sup>[15]</sup> 进一步证实 IBS 患者体内 GPER 的高表达会促使细胞因子 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  的表达升高,表明 GPER 可能介导了雌激素在结肠黏膜中的免疫反应。此外,Zielinska 等<sup>[16]</sup> 通过免疫组织化学技术证实 GPER 在雌性小鼠的回肠和结肠黏膜中均有表达,并且运用 GPER 的特异性受体激动剂 G-1 处理小鼠结肠后,其平滑肌收缩力以及内脏痛反射活动均被显著抑制,说明 GPER 也参与了消化道动力及内脏痛传递的调节过程。

## 2 雌激素对消化道运动功能的调节作用

雌激素水平在雌性个体生长发育的不同时期呈周期性变化,其消化道动力也呈周期性改变。临床资料及流行病学调查结果表明,在雌激素水平发生

显著变化的不同生理期,女性均会出现胃肠动力紊乱的现象,然而比较有趣的是,在女性月经期及怀孕期,其雌激素水平较高,胃肠道会发生腹胀、便秘等动力障碍<sup>[17]</sup>,当女性进入更年期,雌激素水平显著下降时,也会出现便秘、腹胀等问题<sup>[18]</sup>。雌激素对消化道运动功能的调节采用的可能是一种双相性模式,其机制比较复杂。Wu 等<sup>[19]</sup>采用 17- $\beta$ -雌二醇对卵巢摘除的雌性大鼠进行处理,其胃肠转运效率随 17- $\beta$ -雌二醇浓度的增强而显著降低。Hogan 等<sup>[20]</sup>对人类结肠平滑肌进行 17- $\beta$ -雌二醇处理,也观察到结肠平滑肌收缩力被显著抑制,并且这一作用是通过雌激素介导的 GPER 快速非基因组作用完成的。Feng 等<sup>[21]</sup>则证实雌激素和催产素联合作用于结肠平滑肌后,其运动能力随用药浓度的增加而增强。田野等<sup>[22]</sup>对离体雌性家兔的小肠各段滴加雌二醇进行处理,观察到家兔十二指肠和空肠的收缩力显著上升,而王新均等<sup>[23]</sup>、Pines 等<sup>[24]</sup>用相对高浓度的雌激素分别处理小鼠的十二指肠和回肠平滑肌时,则发现平滑肌的肌张力均随雌二醇浓度的增加而被显著抑制。刘红霞等<sup>[25]</sup>用雌激素处理束缚-应激小鼠后,发现由应激引发的结肠收缩力增强作用被逆转,而雌激素和孕激素联合作用后应激引发的结肠收缩力增强作用却被放大。杜宜楠等<sup>[26]</sup>以去卵巢雌性家兔为研究对象,观察不同剂量雌二醇对其十二指肠肌电活动的影响,发现随着雌二醇剂量的升高,十二指肠肌电活动指数呈现出明显的先升高后降低的双相性变化趋势。此外,通过构建数学模型并对数据进行分析后发现十二指肠本身具有一定的肌电活动基础,雌二醇是在此基础之上在一定范围内发挥调节作用的。上述研究结果表明,雌激素对消化道运动功能的调节采用的是一种浓度依赖性的双相性调节模式,并且存在与其他消化道运动调节作用相交互的复杂机制,而对于这种机制的解读,仍需进一步研究和探索。

### 3 雌激素对消化道分泌功能的调节作用

消化道的分泌活动是机体进行化学性消化的生理基础,其功能的正常运行对食物的吸收、机体内离子及渗透压平衡的维持均具有十分重要的作用。在这一过程中,盐酸和碳酸氢盐的分泌平衡是消化道分泌活动正常进行的关键。机体盐酸的分泌主要来

自于胃底腺壁细胞,其主要作用是使蛋白质变性并激活胃蛋白酶,参与蛋白质的初步分解,而机体的碳酸氢盐主要由胃腺的颈黏液细胞以及十二指肠黏膜上皮细胞分泌,它可以与黏液构成黏液-碳酸氢盐屏障,是阻止胃酸和胃蛋白酶对消化道黏膜侵袭最为主要的方式之一。在正常的生理情况下,二者的分泌量保持动态平衡,盐酸并不会侵入到消化道黏膜,但在细菌感染、病毒感染或其他诱病因子的作用下,这种平衡被打破,盐酸便可以突破消化道的黏液-碳酸氢盐屏障,进而侵袭绒毛上皮细胞,造成消化道结构的破坏,引起胃和十二指肠消化性炎症甚至溃疡的发生。流行病学研究结果显示,女性消化性胃溃疡及十二指肠溃疡的发病率远远低于男性,而且在怀孕期间溃疡的发病率更低,但进入绝经期后又升高,说明雌激素可能参与了对胃肠道盐酸及碳酸氢盐分泌平衡的调节过程<sup>[27]</sup>。

#### 3.1 盐酸

早在 1972 年,Omole 等<sup>[28]</sup>就发现雌性大鼠血清内雌二醇水平的周期性改变会影响胃酸的分泌,推测雌激素对胃底腺壁细胞盐酸的分泌具有一定调节作用。Wang 等<sup>[29]</sup>在雌性大鼠卵巢摘除 14 d 后,观察到盐酸分泌量显著增加,以 1 d 10  $\mu\text{g}$  17- $\beta$ -雌二醇的剂量对卵巢摘除鼠进行治疗可完全逆转卵巢摘除造成的影响,从而证实雌激素对胃酸的分泌有抑制作用。Girma 等<sup>[30]</sup>以离体的小鼠胃底腺壁细胞作为研究对象,发现由组胺诱导的壁细胞盐酸分泌的增强作用均会在 17- $\beta$ -雌二醇加入后降低约 20%。El-tablawy 等<sup>[31]</sup>采用雌激素、ER $\alpha$  特异性受体激动剂 PPT 以及 ER $\beta$  特异性受体激动剂 DPN 对卵巢摘除雌性小鼠进行处理,发现由卡巴胆碱介导的促盐酸分泌活动均被显著抑制,并且消化性溃疡的发病率也显著降低。结合雌激素核作用受体 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  均主要在胃底腺壁细胞上表达的形态学证据,可知雌激素对盐液分泌的抑制作用是直接通过对胃部腺体细胞分泌活动进行调控而实现的,并且这种抑制作用不受其他神经和内分泌对胃液分泌活动调控的干扰,因而对消化性溃疡的发生和发展具有最直接且有效的防护作用。

#### 3.2 碳酸氢盐

Aguwa<sup>[32]</sup>对十二指肠消化性溃疡雌性大鼠模型进行观察,发现雌激素可显著缓和十二指肠消化性溃疡导致的大鼠消化道黏膜损伤,推测在这一过程

中雌激素可能通过诱导碳酸氢盐分泌进而抵抗溃疡。Smith等<sup>[33]</sup>对不同性别小鼠十二指肠黏膜进行雌二醇处理,发现十二指肠中碳酸氢盐的分泌显著增强,并且雌性的增强效应要远大于雄性。Yang等<sup>[34]</sup>用雌二醇、PPT和DPN同时处理雌性和雄性小鼠十二指肠黏膜,碳酸氢盐分泌量均显著增加。这些研究结果使得雌激素通过其受体促进十二指肠黏膜上皮细胞碳酸氢盐分泌的结论从生理学上得到了证实。前列腺素 $E_2$ ( $PGE_2$ )是一种广泛分布于消化道,对十二指肠黏膜上皮细胞分泌碳酸氢盐具有促进作用的调节因子<sup>[35]</sup>,而Tuo等<sup>[36]</sup>用17- $\beta$ -雌二醇预处理雌性小鼠十二指肠黏膜后,发现由 $PGE_2$ 诱发的碳酸氢盐分泌作用较未经雌二醇预处理的小鼠显著增强。Tuo等<sup>[37]</sup>在后续研究中还发现,使用ER $\alpha$ 拮抗剂ICI182780及PI3K信号通路抑制剂渥曼青霉素和LY294002均可阻断 $PGE_2$ 诱发的促碳酸氢盐分泌作用,由此推测雌激素增强 $PGE_2$ 的促碳酸氢盐分泌作用是通过ER $\alpha$ 引发cAMP介导的快速PI3K细胞信号通路实现的。这些研究结果从分子水平给出了这一作用发生的一个可能机制。此外,Jin等<sup>[38]</sup>发现内源性雌二醇可以上调十二指肠黏膜囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)的表达,增强氯离子——碳酸氢盐转运体SLC26A6的转运能力,促进碳酸氢盐的分泌,表明雌激素促进消化道碳酸氢盐分泌的作用机制还可能有多条相互关联的途径。

总之,雌激素对消化道分泌功能的调节作用主要在于维持消化道内盐酸和碳酸氢盐的分泌平衡,通过抑制胃酸分泌并增强黏膜-碳酸氢盐的屏障作用,对消化道pH和渗透压的稳定以及正常消化活动的进行起到重要的维持作用。

雌激素作为一类最具代表性的性类固醇激素,关于其调节机体生理活动作用的研究已经由经典的生殖系统延伸到了消化、呼吸、心血管乃至神经等多个非生殖器官及系统。越来越多的临床及生物学研究结果证实,雌激素对消化道的功能活动具有重要调节作用。雌激素对消化道运动功能的调节表现为浓度依赖性的双向性调节,而对分泌功能的调节主要表现为维持盐酸-碳酸氢盐分泌的平衡,因而总体呈现出维持消化道功能活动稳定的作用。总之,以IBS、消化性炎症和消化性溃疡为代表的消化道功能紊乱病症已严重威胁健康,而雌激素对消化道的调

节特性使其正好可以应用到相关疾病的诊治中。未来有关雌激素对消化道功能活动的调节会得到更深层次的研究和解读,从而使得雌激素作为一种更为安全、健康的新型药物应用到消化系统疾病的预防和治疗中。

## 参考文献:

- [1] DWORATZEK E, MAHMOODZADEH S. Targeted basic research to highlight the role of estrogen and estrogen receptors in the cardiovascular system [J]. *Pharmacological Research*, 2017, 119: 27-35.
- [2] BARAKAT R, OAKLEY O, KIM H, et al. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function [J]. *BMB Reports*, 2016, 49 (9): 488-496.
- [3] NIE X, XIE R, TUO B. Effects of estrogen on the gastrointestinal tract [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2018, 63 (3): 583-596.
- [4] EYSTER KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1366: 1-10.
- [5] PATERNI I, GRANCHI C, KATZENELLENBOGEN J A, et al. Estrogen receptors alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ): subtype-selective ligands and clinical potential [J]. *Steroids*, 2014, 90: 13-29.
- [6] CAMPBELL-THOMPSON M, REYHER K K, WILKINSON L B. Immunolocalization of estrogen receptor alpha and beta in gastric epithelium and enteric neurons [J]. *Journal of Endocrinology*, 2001, 171 (1): 65-73.
- [7] RAHMAN M S U, CAO J. Estrogen receptors in gastric cancer: advances and perspectives [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22 (8): 2475-2482.
- [8] TUO B, WEN G, WEI J, et al. Estrogen regulation of duodenal bicarbonate secretion and sex-specific protection of human duodenum [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (3): 854-863.
- [9] CHOIJOOKHUU N, HINO S, OO P S, et al. Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor  $\beta$  in mouse duodenal epithelium [J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2015, 39 (4): 499-507.
- [10] 赵慧英, 徐立, 蒋振兴, 等. 不同营养状态大鼠胃和小肠ER $\alpha$ 的表达 [J]. *中国兽医杂志*, 2011, 47 (11): 17-20.
- [11] TANG J, SONG M, WATANABE G, et al. Effects of 4-nitrophenol on expression of the ER- $\alpha$  and AhR signaling pathway-associated genes in the small intestine of rats [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 216: 27-37.
- [12] CAMPBELL-THOMPSON M, LYNCH I J, BHARDWAJ B. Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ER $\beta$  isoforms in colon cancer [J]. *Cancer Research*, 2001, 61 (2): 632-640.
- [13] BARTON M, FILARDO E J, LOLAIT S J, et al. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: historical and personal perspectives [J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 176: 4-15.

- [14] QIN B, DONG L, GUO X, et al. Expression of G protein-coupled estrogen receptor in irritable bowel syndrome and its clinical significance[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 7(5): 2238.
- [15] JACENIK D, CYGANKIEWICZ A I, FICHNA J, et al. Estrogen signaling deregulation related with local immune response modulation in irritable bowel syndrome[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2018, 471: 89-96.
- [16] ZIELINSKA M, FICHNA J, BASHASHATI M, et al. G protein-coupled estrogen receptor and estrogen receptor ligands regulate colonic motility and visceral pain[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2017, 29(7): e13025.
- [17] WHITEHEAD W E, CHESKIN L J, HELLER B R, et al. Evidence for exacerbation of irritable bowel syndrome during menses[J]. Gastroenterology, 1990, 98(6): 1485-1489.
- [18] OLIVEIRA S C M D, PINTONETO A M, CONDE D M, et al. Constipation in postmenopausal women[J]. Revista Da Associação Médica Brasileira, 2005, 51(6): 334-341.
- [19] WU C L, HUNG C R, CHANG F Y, et al. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastrointestinal motility by estradiol in ovariectomized rats[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(10): 1133-1139.
- [20] HOGAN A M, KENNELLY R, COLLINS D, et al. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism[J]. British Journal of Surgery, 2009, 96(7): 817-822.
- [21] FENG M, QIN J, WANG C, et al. Estradiol upregulates the expression of oxytocin receptor in colon in rats[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2009, 296(5): E1059-E1066.
- [22] 田野, 常宇, 刘媛媛, 等. 促性腺激素/类固醇激素对家兔小肠平滑肌功能的影响[J]. 宁夏大学学报(自然科学版), 2015, 36(1): 61-65.
- [23] 王新均, 熊顺华, 朱克刚, 等. 雌二醇对家兔离体小肠平滑肌收缩活动的影响[J]. 邵阳医学院学报, 2006, 25(1): 19-21.
- [24] PINES A, ECKSTEIN N, DOTAN I, et al. Effect of estradiol on rat ileum[J]. General Pharmacology, 1998, 31(5): 735-736.
- [25] 刘红霞, 潘虹, 施真, 等. 雌孕激素通过调节一氧化氮影响束缚应激小鼠结肠动力[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(5): 854-857.
- [26] 杜宜楠, 郭雅茹, 赵建帅, 等. 雌二醇对雌性家兔十二指肠肌电活动的作用研究[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(10): 2268-2275.
- [27] REDCHITS I V, PETROV E E. The age-related characteristics of the clinical picture of duodenal ulcer in women[J]. Lik Sprava, 1995(5/6): 149-152.
- [28] OMOLE A A. Estrous cycle and gastric acid secretion in the rat[J]. Journal of Applied Physiology, 1972, 33(6): 825-826.
- [29] WANG Z, WU R. Effect of estrogen or progestogen injection on serum gastrin levels and gastric acid secretion of ovariectomized rats[J]. Sheng Li Xue Bao, 1987, 39(3): 269-274.
- [30] GIRMA K, JANCZEWSKA I, ROMELL B, et al. Twenty-four-hour basal and repetitive pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in normal and sham-operated rats and in rats after gonadectomy or treatment with estradiol or testosterone[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1997, 32(7): 669-675.
- [31] EL-TABLAWEY N, OMRAN M, KHOWAILED A, et al. Effect of estrogen on basal, charbacol stimulated acid secretion and indomethacin induced ulcer in female albino rats[J]. The Medical Journal of Cairo University, 2012, 80(1): 533-544.
- [32] AGUWA C N. Effects of exogenous administration of female sex hormones on gastric secretion and ulcer formation in the rat[J]. European Journal of Pharmacology, 1984, 104(1/2): 79-84.
- [33] SMITH A, CONTRERAS C, KO K H, et al. Gender-specific protection of estrogen against gastric acid-induced duodenal injury: stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion[J]. Endocrinology, 2008, 149(9): 4554-4566.
- [34] YANG X, GUO Y, HE J, et al. Estrogen and estrogen receptors in the modulation of gastrointestinal epithelial secretion[J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97683-97692.
- [35] CRYER B. Mucosal defense and repair: role of prostaglandins in the stomach and duodenum[J]. Gastroenterology Clinics, 2001, 30(4): 877-894.
- [36] TUO B, WEN G, WANG X, et al. Estrogen potentiates prostaglandin E<sub>2</sub>-stimulated duodenal mucosal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion in mice[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2012, 303: E111-E121.
- [37] TUO B, WEN G, SONG P, et al. Genistein stimulates duodenal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion through PI3K pathway in mice[J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 651: 159-167.
- [38] JIN H, WEN G, DENG S, et al. Oestrogen upregulates the expression levels and functional activities of duodenal mucosal CFTR and SLC26A6[J]. Experimental Physiology, 2016, 101(11): 1371-1382.

(责任编辑:王妮)