

雌激素对慢性肾脏病发生发展影响

赵欣蕾, 杨敏*, 徐毓轩

昆明医科大学第二附属医院肾脏内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月28日

摘要

慢性肾脏病(CKD)已成为全球范围内的重大公共卫生问题, 其流行病学存在已知的性别差异, 研究表明肾脏疾病中的性别二态性与雌激素的作用密切相关, 但目前潜在的作用机制尚不明确。本文主要对雌激素对肾脏保护作用的可能机制进行阐述, 为临床延缓CKD进展提供新的理论基础, 从而在未来提供新的治疗靶点。

关键词

雌激素, 慢性肾脏病, 作用机制

The Effects of Estrogen on the Occurrence and Development of Chronic Kidney Disease

Xinlei Zhao, Min Yang*, Yuke Xu

Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 28, 2026

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) has become a major public health problem worldwide, with known epidemiological and outcome differences between the sexes. It has been shown that sex dimorphism in kidney disease is closely related to the action of estrogen, but the underlying mechanisms are still unclear. This paper mainly expounds on the possible mechanisms of estrogen on renal protection, in order to provide a new theoretical basis for the clinical delay of CKD progression, thereby providing new treatment targets in the future.

*通讯作者。

Keywords

Estrogen, Chronic Kidney Disease, Mechanism of Action

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率在全球范围内不断增加, 目前已成为全球第七大死亡风险因素[1]。研究表明, 慢性肾脏疾病进展存在性别差异, 男性患者较女性患者更易发展到终末期肾病, 男性是 CKD 进展的已知危险因素。绝经后或卵巢切除的女性中 CKD 发病率的增加支持了女性性激素的保护作用[2]。

雌激素的主要形式包括雌二醇(E2)、雌酮(E1)和雌三醇(E3), 其中雌二醇是最具生理活性的形式。雌激素通过其受体调节多种细胞代谢过程。目前已知的雌激素受体主要有雌激素受体 α (ER α)、雌激素受体 β (ER β)和膜受体 G 蛋白偶联的雌激素受体(GPER)。在本文将重点介绍雌激素及其受体对 CKD 患者发生发展的作用机制。

2. 雌激素对 CKD 患者保护作用

2.1. 雌激素可减缓肾脏纤维化

研究表明, 雌激素受体 β (Er β)在近端肾小管上皮细胞中有结构性表达, 在肾纤维化的调节中起重要作用。去除 ER β 基因可显著加速小鼠的肾纤维化, 而 ER β 的激活则可显著减轻小鼠的肾纤维化。其作用机制为 ER β 作为一种核受体, 可以与 Smad3 蛋白发生物理相互作用, 抑制 Smad3 与其下游基因启动子区域 Smad3 结合元件的结合, 导致促纤维化基因转录下调。因此, ER β 可能是治疗肾纤维化的一个新的治疗靶点, 其特异性抗原可能对慢性肾脏病患者的肾纤维化有治疗潜力[3]。

2.2. 雌激素对线粒体以及抗氧化作用

雌激素通过其受体 ER- α 和 ER- β 直接影响线粒体的代谢活性。雌激素促进线粒体呼吸链复合体的组装和活性, 从而提高细胞的能量生产能力[4]。例如, 17 β -雌二醇可以通过调节线粒体膜电位和减少体内活性氧自由基(ROS)的产生来促进线粒体内三磷酸腺苷的合成, 保护细胞免受氧化应激的影响[5]。这些机制表明, 雌激素不仅对生理状态下的线粒体功能至关重要, 而且在慢性肾脏病等病理状态下也可能发挥保护作用。雌激素还被证明具有抗炎和抗氧化的特性, 这有助于减少肾脏的炎症和组织损伤[6]。在慢性肾脏病中, 炎症和氧化应激在肾脏损害的进展中起着重要作用, 雌激素可以预防或减缓这一过程[7]。

2.3. 雌激素对肾脏祖细胞的调控

研究发现, 从青春期开始, 雌激素信号促进雌性小鼠肾脏祖细胞自我更新并分化为足细胞, 增强肾小球滤过能力并降低损伤敏感性, 从而保护肾脏功能。妊娠期这一过程加速, 促进肾脏适应额外负荷。而在无法响应雌激素信号的 PER α KO 小鼠中, 肾脏祖细胞的增殖和迁移能力大大减弱, 会导致子痫前期、胎儿生长受限及母体高血压和 CKD 风险增加, 其子代肾单位减少, 早发高血压并更易患肾病, 提示肾脏祖细胞与雌激素在妊娠适应中的关键作用[8]。

2.4. 雌激素对铁死亡的抑制作用

铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化驱动力的细胞死亡形式，即细胞膜上的脂质(尤其是醚脂)被自由基氧化，形成脂质过氧基自由基，链式扩散的自由基导致细胞膜破裂，最终引发细胞死亡[9]。与传统的细胞凋亡(apoptosis)或坏死(necrosis)不同，铁死亡高度依赖铁离子和氧化应激，常发生在缺血再灌注等损伤条件下。研究发现，在肾损伤模型中使用铁死亡抑制剂，如 ferrostatin-1 (Fer-1)进行实验，证实了铁死亡是主要细胞死亡方式，而不是细胞凋亡或坏死。研究结果显示虽然 Fer-1 能显著减轻雄性肾小管的损伤，但未发现对雌性肾小管有益，这表明雌性细胞已有与生俱来的抗铁死亡机制，而雌激素是该机制的关键。一方面，雌激素直接起到了捕获自由基的抗氧化剂的作用，从而终止铁死亡的传播。体外和体内实验证实，补充活性雌激素能显著保护人类男性肾小管和小鼠免受缺血再灌注损伤。另一方面，通过转录因子雌激素受体 α (ER α ，由基因 ESR1 编码)发挥的雌激素信号传导的基因组作用，成为了抗铁死亡保护的第二个支柱。实验表明，与正常表达 ESR1 的雌性小鼠和肾小管相比，ESR1 基因缺失的雌性小鼠和分离的肾小管对铁死亡的易感性更高，雌激素积聚减少，促进铁死亡的酶如烷基甘油磷酸合成酶(AGPS)和脂肪酰辅酶 A 还原酶 1 (FAR1)的表达增加[10]-[12]。综上，雌激素通过减少非基因组和基因组作用介导的铁死亡来保护肾脏功能。

2.5. 雌激素可调控肾血流以及细胞外液体容量

雌激素可以在中枢、心血管和交感神经系统水平以及直接在肾单位水平上通过增加肾小球滤过率、血管扩张和增强肾脏对盐和水的重吸收来保护细胞外液的容量，同时防止高血压[13] [14]。雌激素受体可通过交感神经驱动肾小球入球小动脉引起血管扩张间接刺激 GFR。同时雌激素可通过促进血管内皮细胞产生和释放一氧化氮、缓激肽和前列腺素等血管扩张剂，以及通过抑制血管收缩因子如内皮素(ET-1)和血管紧张素 II (AngII)的产生，以达到肾脏血流的血管扩张作用来保护肾脏[15]。雌激素还通过调节肾单位的电解质和水的重吸收和分泌，使细胞外液容量动态平衡在狭窄的范围内，以保护血压和全身液体平衡，从而应对诸如脱水、出血、怀孕和饮食摄入量低或等应激因素。此外，雌激素可增加集合管中水通道蛋白的表达和水的渗透性，促进水的重吸收和增加尿液浓度。而雌激素受体(ER)可激活近端肾小管和远端肾单位节段，调节细胞外液和血压。女性的雌激素保护作用在包括急性肾损伤(AKI)、慢性肾脏疾病(CKD)、终末期肾病(ESKD)、糖尿病肾病(DKD)和多囊肾病(PKD)在内的多种肾脏疾病的绝经前是明显的[16]。其分子机制涉及雌激素激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)以抑制血管收缩和炎症，同时激活上皮钠通道(ENaC)和水通道蛋白 2 (AQP2) [17]，以保护细胞外液容量。雌激素还对受肾脏疾病影响的其他器官的共病具有保护作用，例如肾源性高血压导致心血管疾病、糖尿病、脱水和出血时的细胞外液丢失以及钙代谢失衡(如骨质疏松症) [18] [19]。

2.6. 雌激素的抗炎作用

雌激素主要通过基因组途径发挥其抗炎作用，通过与靶细胞中的 ER (ER α 和 ER β)结合影响基因转录，导致抗炎蛋白的产生和促炎基因的抑制。雌激素也参与非基因组作用，通过 MAPK 和 PI3K/Akt 通路的快速激活信号[20]抑制关键的炎症介质和促进抗炎的细胞生存机制，进一步促进炎症反应的调节。雌激素还可以直接影响各种免疫细胞(包括巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞[21])，通过抑制免疫细胞的激活并减少炎症介质的产生[22]。

2.7. 雌激素和肠道微生物生态与 CKD 关系

越来越多的证据强调了肠道微生物区系在慢性肾脏病的发生和发展中的关键作用[23]-[25]。与健康

人相比,CKD患者粪便微生物区系中可培养的厌氧菌显著减少,需氧细菌增加,这表明微生物失调可导致CKD的发病[26]。来自多中心人类队列的元基因组分析显示,肠道微生物区系-性激素轴存在显著的性别二型性[27]。临床证据表明,与雄激素相关的微生物模块多为如不动杆菌、瘤胃球菌和巨型单胞菌。而乳杆菌和丁基单胞菌与循环雌激素水平密切相关[28][29]。在健康女性中,肠道微生物组成在生殖阶段经历动态变化。相比之下,绝经后女性的微生物区系逐渐与男性相似,这表明雌激素波动在维持微生物动态平衡方面发挥了关键作用。主要机制是雌激素通过ER- β 调节肠道微生物区系,从而降低宿主-微生物区系相互作用的复杂性。ER- β 的激活抑制了促炎细胞因子的产生,促进了粘蛋白的分泌,创造了一个不利于变形杆菌等病原菌繁殖的肠道环境。相反,ER- β 缺乏或抑制有利于促炎微生物表型,其特征是有益共生菌水平降低(如拟杆菌和乳杆菌),从而导致生态失调[30]。在ER- β 缺陷的小鼠中,结肠上皮紧密连接的破坏增加了肠道通透性,促进了微生物易位,并引发了局部炎症。这些变化重塑了肠道环境,间接影响了微生物的定植和代谢,最终促进了生态失调。此外,雌激素及其代谢物可直接或间接影响微生物区系组成。例如,雌激素使类杆菌属、普氏杆菌属和丁立克单胞菌等属直接或间接刺激短链脂肪酸的产生,通过多种信号通路抑制炎症细胞因子的表达和释放,从而发挥强大的抗炎作用。因此,女性的肠道微生物区系表现出更强的抗炎和肾脏保护特性[31]。综上所述,CKD患者的肠道微生物区系-性激素轴在维持肠道内环境平衡和调节特定性别的生理反应方面起着关键作用。

3. 雌激素对CKD患者潜在风险

研究表明,口服固醇类避孕药和结合雌激素会显著增加患胆结石的风险[32]。同时,雌激素似乎会加重某些肺部疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺病、和囊性纤维化[33]。而补充雌激素治疗,虽然在CKD中具有潜在的保护作用(如淫羊藿苷作为GPER激动剂,可减轻炎症和氧化应激反应,延缓肾纤维化进展[34]),但可能会导致副作用(例如增加静脉血栓栓塞症(VTE)、乳腺癌和心血管风险[35])的发生。同时传统雌激素治疗策略(如绝经后激素替代疗法)在改善更年期症状及预防骨质疏松等方面具有明确临床价值,但其在慢性肾脏疾病中的效应呈现复杂矛盾性,如雌激素在糖尿病肾病、IgA肾病等原因所致慢性肾脏病中表现出肾脏保护作用,但却可能会加速狼疮性肾炎的进展[16]。现有研究也存在一些不足:如动物实验尚未能完全模拟雌激素在人体的动力学和代谢途径;目前临床试验样本较小,缺少长期队列研究,具体治疗效果也尚未有统一结论。雌激素在人体中的作用涉及的复杂信号网络以及全身各系统,未来的研究应需建立更符合人类表观遗传学和激素波动情况的动物模型,开发有针对性的给药策略,以最大限度地保护肾脏,同时最大限度地减少系统不良反应。

4. 未来与展望

基于以上机制,在CKD的进程中,雌激素水平的变化会显著影响CKD进程和预后。因此,深入理解雌激素与CKD的关系,有助于为疾病的诊断和治疗提供新的思路 and 方向。但不可否认的是,使用雌激素治疗的主要问题包括心血管疾病、癌症风险、出血并发症和给药途径的选择,但围绕激素替代疗法的争议并不反映一个二元的科学结论,而是由于人群的异质性、给药时机和给药途径的差异、有限的后续行动以及不同的结果衡量标准等引起的。在未来的临床治疗中,激素疗法应遵循证据、患者偏好和个体风险阈值之间的谨慎平衡,并辅之以个性化的治疗方案和长期监测。未来可结合对雌激素及其受体的利用,开发出如靶向肾脏祖细胞、靶向ER- β 、ER- α 等疗法,用于保护高危孕妇的肾脏、延缓肾纤维化、治疗某些类型的慢性肾脏病。

基金项目

昆明医科大学2025年硕士研究生教育创新基金(2025S091)。

参考文献

- [1] Francis, A., Harhay, M.N., Ong, A.C.M., Tummalapalli, S.L., Ortiz, A., Fogo, A.B., *et al.* (2024) Chronic Kidney Disease and the Global Public Health Agenda: An International Consensus. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 473-485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
- [2] Li, L., Ju, H., Jin, H., Chen, H., Sun, M. and Zhou, Z. (2022) Low Testosterone Level and Risk of Adverse Clinical Events among Male Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 3630429. <https://doi.org/10.1155/2022/3630429>
- [3] Cao, R., Su, W., Sheng, J., Guo, Y., Su, J., Zhang, C., *et al.* (2023) Estrogen Receptor B Attenuates Renal Fibrosis by Suppressing the Transcriptional Activity of SMAD3. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article ID: 166755. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166755>
- [4] Huang, X., Pan, C., Yin, F., Peng, J. and Yang, L. (2025) The Role of Estrogen in Mitochondrial Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **45**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1007/s10571-025-01592-8>
- [5] Klinge, C.M. (2020) Estrogenic Control of Mitochondrial Function. *Redox Biology*, **31**, Article ID: 101435. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101435>
- [6] Nishi, Y., Satoh, M., Nagasu, H., Kadoya, H., Ihoriya, C., Kidokoro, K., *et al.* (2013) Selective Estrogen Receptor Modulation Attenuates Proteinuria-Induced Renal Tubular Damage by Modulating Mitochondrial Oxidative Status. *Kidney International*, **83**, 662-673. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.475>
- [7] Gungor, O., Ulu, S., Hasbal, N.B., Anker, S.D. and Kalantar-Zadeh, K. (2021) Effects of Hormonal Changes on Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Where Are We Now and What Can We Do? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **12**, 1380-1392. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12839>
- [8] Conte, C., Angelotti, M.L., Mazzinghi, B., Melica, M.E., Antonelli, G., Carangelo, G., *et al.* (2025) Estrogen-Regulated Renal Progenitors Determine Pregnancy Adaptation and Preeclampsia. *Science*, **389**, 1016-1023. <https://doi.org/10.1126/science.adp4629>
- [9] Li, S., Han, Q., Liu, C., Wang, Y., Liu, F., Pan, S., *et al.* (2024) Role of Ferroptosis in Chronic Kidney Disease. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01422-8>
- [10] Vanden Berghe, T. (2025) Oestrogen Defends against Kidney Damage Caused by Iron-Dependent Cell Death. *Nature*, **645**, 862-864. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-02422-z>
- [11] Jin, R., Dai, Y., Wang, Z., Hu, Q., Zhang, C., Gao, H., *et al.* (2024) Unraveling Ferroptosis: A New Frontier in Combating Renal Fibrosis and CKD Progression. *Biology*, **14**, Article 12. <https://doi.org/10.3390/biology14010012>
- [12] Wang, F., Huang, X., Wang, S., Wu, D., Zhang, M. and Wei, W. (2024) The Main Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Role in Chronic Kidney Disease. *Cellular Signalling*, **121**, Article ID: 111256. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111256>
- [13] Wen, Y., Qi, H., Mariager, C.Ø., Nielsen, P.M., Bertelsen, L.B., Stødkilde-Jørgensen, H., *et al.* (2020) Sex Differences in Kidney Function and Metabolism Assessed Using Hyperpolarized [1-13c]Pyruvate Interleaved Spectroscopy and Nonspecific Imaging. *Tomography*, **6**, 5-13. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2020.00022>
- [14] Drury, E.R., Wu, J., Gigliotti, J.C. and Le, T.H. (2024) Sex Differences in Blood Pressure Regulation and Hypertension: Renal, Hemodynamic, and Hormonal Mechanisms. *Physiological Reviews*, **104**, 199-251. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2022>
- [15] Arnal, J., Fontaine, C., Billon-Galés, A., Favre, J., Laurell, H., Lenfant, F., *et al.* (2010) Estrogen Receptors and Endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 1506-1512. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.109.191221>
- [16] Ma, H., Chen, S. and Du, Y. (2021) Estrogen and Estrogen Receptors in Kidney Diseases. *Renal Failure*, **43**, 619-642. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.1901739>
- [17] Tingskov, S.J., Mutsaers, H.A.M. and Nørregaard, R. (2019) Estrogen Regulates Aquaporin-2 Expression in the Kidney. *Vitamins and Hormones*, **112**, 243-264. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.08.016>
- [18] Farahmand, M., Ramezani Tehrani, F., Khalili, D., Cheraghi, L. and Azizi, F. (2021) Endogenous Estrogen Exposure and Chronic Kidney Disease: A 15-Year Prospective Cohort Study. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00817-3>
- [19] Xiang, D., Liu, Y., Zhou, S., Zhou, E. and Wang, Y. (2021) Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 5523516. <https://doi.org/10.1155/2021/5523516>
- [20] Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G. and Pakdel, F. (2023) A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>

- [21] Harding, A.T. and Heaton, N.S. (2022) The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers*, **14**, Article 909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
- [22] Dama, A., Baggio, C., Boscaro, C., Albiero, M. and Cignarella, A. (2021) Estrogen Receptor Functions and Pathways at the Vascular Immune Interface. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4254. <https://doi.org/10.3390/ijms22084254>
- [23] Rysz, J., Franczyk, B., Ławiński, J., Olszewski, R., Ciałkowska-Rysz, A. and Gluba-Brzózka, A. (2021) The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins*, **13**, Article 252. <https://doi.org/10.3390/toxins13040252>
- [24] Yang, T., Richards, E.M., Pepine, C.J. and Raizada, M.K. (2018) The Gut Microbiota and the Brain-Gut-Kidney Axis in Hypertension and Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 442-456. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0018-2>
- [25] Nayak, S.P.R.R., Das, A., Choi, K.C., Arasu, M.V., Raja Namasivayam, S.K., Guru, A., *et al.* (2025) Molecular Insights into the Impact of Environmental Pollution on Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids (SCFA) Mediated Metabolic Dysregulation. *Medicine in Microecology*, **25**, Article ID: 100133. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2025.100133>
- [26] Calcaterra, V., Rossi, V., Massini, G., Regalbuto, C., Hruby, C., Panelli, S., *et al.* (2022) Precocious Puberty and Microbiota: The Role of the Sex Hormone-Gut Microbiome Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1000919. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000919>
- [27] Yuan, J., Sun, Z., Sun, R., Wang, J., Wu, C., Liu, B., *et al.* (2025) A Spatiotemporal Atlas of the Gut Microbiota in Macaca Mulatta Brevicauda: Implications for Health and Environment. *Biology*, **14**, Article 980. <https://doi.org/10.3390/biology14080980>
- [28] Yuan, X., Chen, R., Zhang, Y., Lin, X. and Yang, X. (2020) Gut Microbiota: Effect of Pubertal Status. *BMC Microbiology*, **20**, Article No. 334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>
- [29] Shin, J., Park, Y., Sim, M., Kim, S., Joung, H. and Shin, D. (2019) Serum Level of Sex Steroid Hormone Is Associated with Diversity and Profiles of Human Gut Microbiome. *Research in Microbiology*, **170**, 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.03.003>
- [30] Menon, R., Watson, S.E., Thomas, L.N., Allred, C.D., Dabney, A., Azcarate-Peril, M.A., *et al.* (2013) Diet Complexity and Estrogen Receptor B Status Affect the Composition of the Murine Intestinal Microbiota. *Applied and Environmental Microbiology*, **79**, 5763-5773. <https://doi.org/10.1128/aem.01182-13>
- [31] Ariyani, W., Miyazaki, W., Amano, I., Hanamura, K., Shirao, T. and Koibuchi, N. (2020) Soy Isoflavones Accelerate Glial Cell Migration via GPER-Mediated Signal Transduction Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 554941. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.554941>
- [32] 李文娟, 曲庆文, 刘春薇, 等. 雌激素受体敲除模型在疾病中的应用及其发展前景[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(12): 1807-1816.
- [33] Harvey, B.J. and McElvaney, N.G. (2024) Sex Differences in Airway Disease: Estrogen and Airway Surface Liquid Dynamics. *Biology of Sex Differences*, **15**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z>
- [34] Zhao, Y., Yang, W., Zhang, X., Lv, C. and Lu, J. (2023) Icariin, the Main Prenylflavonoid of Epimedium Folium, Ameliorated Chronic Kidney Disease by Modulating Energy Metabolism via AMPK Activation. *Journal of Ethnopharmacology*, **312**, Article ID: 116543. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116543>
- [35] Morris, G. and Talaulikar, V. (2022) Hormone Replacement Therapy in Women with History of Thrombosis or a Thrombophilia. *Post Reproductive Health*, **29**, 33-41. <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>