

DOI: 10.13376/j.cbls/2015181

文章编号: 1004-0374(2015)10-1299-07

## ER- $\alpha$ 36在妇科肿瘤中介导非基因组效应研究进展

刘 君, 胥志祥, 马晓冬, 黄 斌\*, 潘学军

(昆明理工大学环境科学与工程学院, 昆明 650500)

**摘 要:** 雌激素参与调节女性多种生殖或非生殖组织的正常生长、分化和运行。外源雌激素 (xenoestrogen, XEs) 的介入干扰机体内正常的生理平衡, 并在具有雌激素依赖性细胞中通过雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 介导基因组和非基因组途径发挥雌激素效应。然而, 膜雌激素受体, 特别是 ER- $\alpha$ 36 介导 XEs 产生的非基因组途径因其低剂量、低亲和力、非线性、快速信号转导、整合等效应而备受关注。在 XEs 的刺激下, ER- $\alpha$ 36 可通过非基因组途径激活 cAMP、PKC、Ca<sup>2+</sup>、MAPK/ERK、PI3K/Akt 等下游通路诱导产生雌激素效应。研究 ER- $\alpha$ 36 和肿瘤细胞的相关性对肿瘤的发生和治疗具有重要意义。重点介绍 ER- $\alpha$ 36 在子宫内膜癌、乳腺癌和卵巢癌等妇科肿瘤中介导非基因组产生的雌激素效应及其在疾病治疗过程中产生的影响, 以期为妇科肿瘤预防和治疗提供一定的理论指导。

**关键词:** 外源雌激素; 非基因组途径; ER- $\alpha$ 36; 妇科肿瘤

**中图分类号:** R711 **文献标志码:** A

## Research of ER- $\alpha$ 36-mediated non-genomic effects in gynecological oncology

LIU Jun, XU Zhi-Xiang, MA Xiao-Dong, HUANG Bin\*, PAN Xue-Jun

(Faculty of Environmental Science and Engineering,

Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** Estrogens can participate in regulating normal growth, differentiation and function of female reproductive or non-reproductive tissue. The intervention of xenoestrogens (XEs) interferes with the physiological balance of the organism, and induces estrogen receptors (ERs)-mediated genomic effect and non-genomic effect, resulting in estrogenic effects. However, membrane ERs, especially estrogen receptor alpha 36 (ER- $\alpha$ 36), have been getting increased attention as it can mediate XEs producing non-genomic effect because of its low-dose, low-affinity, nonlinear, fast signal transduction, and integrated effects. ER- $\alpha$ 36 could activate lots of downstream pathways under the stimulation of XEs through non-genomic pathways such as cAMP, PKC, Ca<sup>2+</sup>, MAPK/ERK and PI3K/Akt, and then produce estrogenic effects. The relationship between cancerous cells and ER- $\alpha$ 36 is a significant consideration during the progression and treatment of gynecological oncology. On one hand, in this review, we introduce the estrogenic effects through non-genomic pathways mediated by ER- $\alpha$ 36 in typical gynecological oncology such as endometrial cancer, breast cancer and ovarian cancer; on the other hand, we analyze its different influences during disease treatment which would provide a theoretical guide for the gynecological oncology treatment.

**Key words:** xenoestrogens; non-genomic pathways; ER- $\alpha$ 36; gynecological oncology

环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 是环境中天然存在或人为排放的有机化合

物, 其通过模拟人或动物体内的生理、生化作用干扰内分泌系统<sup>[1]</sup>。许多 EDCs 均表现出雌激素活性,

收稿日期: 2015-05-19; 修回日期: 2015-07-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(21267012, 21567014); 云南省应用基础研究计划项目(2013FA011)

\*通信作者: E-mail: huangbin@kmust.edu.cn; Tel: 0871-65920510

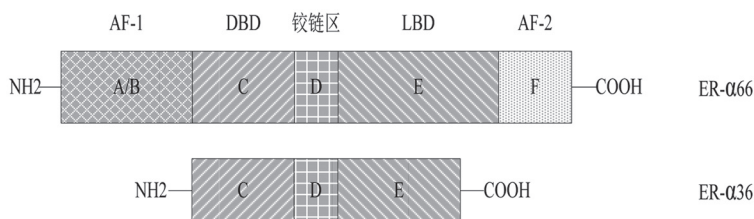
称之为仿雌激素, 即 XEs。XEs 通过结合 ER $\alpha$  来干扰控制体内雌激素依赖性平衡, 诱导细胞增殖和凋亡, 因此成为评估 ER $\alpha$  功能和潜在机制最好的工具之一<sup>[2-3]</sup>。尽管 XEs 的化学结构和天然雌激素不尽相同且在环境中浓度较低, 但其也能通过各种途径产生雌激素效应<sup>[4-5]</sup>。一直以来, 毒理学家认为高浓度 XEs 才可产生毒性效应, 而相关研究则表明低浓度 XEs 单一或联合暴露可诱导显著的雌激素效应<sup>[6-7]</sup>。低剂量 XEs 即可改变机体的生物学功能及形态学特征, 故在研究 XEs 的雌激素效应时, 只使用适中或高剂量 XEs 暴露试验来预测其安全风险是不恰当<sup>[8]</sup>。

XEs 通过受体介导基因组和非基因组途径来调节细胞的增殖、分化、转移和凋亡。基因组途径即 XEs 刺激细胞, 与核雌激素受体 (nuclear estrogen receptors, nERs) 结合并发生二聚化, 再与核内的雌激素响应元件 (estrogen response element, ERE) 形成复合物并激活靶基因的转录<sup>[9]</sup>。然而, XEs 除与 nERs (包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ) 结合外, 也能结合膜雌激素受体 (membrane estrogen receptors, mERs) 快速起始膜雌激素信号并产生雌激素效应, 称之为非基因组途径<sup>[10-11]</sup>。其中, ER- $\alpha$ 36 是 mERs 的重要组成成员。与基因组途径相比, 非基因组途径反应快速, 对基因表达不敏感, 且倾向在具有 mERs 显著表达的细胞中发生<sup>[12]</sup>。ER- $\alpha$ 36 既能介导基因组途径, 也能介导非基因组雌激素信号通路并刺激细胞生长, 因此常用于雌激素依赖性癌症的诊断和治疗的生物标记物<sup>[13]</sup>。因此, 研究 ER- $\alpha$ 36 的非基因组途径产生的雌激素效应机理将有助于探索新的癌症治疗靶点和治疗手段, 并为其获得较好的预后效果提供指导。本文将介绍 ER- $\alpha$ 36 和其介导的非基因组信号转导通路, 以及 ER- $\alpha$ 36 在各妇科肿瘤中介导产生的非基因组效应, 以期对妇科肿瘤治疗提供理论指导。

## 1 ER- $\alpha$ 36 和非基因组信号转导通路

Wang 等<sup>[13]</sup>首次发现并克隆了一种新型的 ER 亚型: ER- $\alpha$ 36。与传统的 ER- $\alpha$ 66 相比, ER- $\alpha$ 36 缺少转录活性区域 AF-1 (ligand-dependent activation function-1) 和 AF-2, 但仍保留了 DNA 结合域和部分二聚化及配体结合域 (ligand binding domain, LBD) (图 1)。ER- $\alpha$ 36 主要存在细胞膜和细胞质中, 在介导非基因组雌激素信号途径的同时, 还能抑制核 ER- $\alpha$ 66 介导的基因组雌激素信号通路。ER- $\alpha$ 36 的表达异常与子宫内膜癌<sup>[14]</sup>、乳腺癌<sup>[15]</sup>等妇科肿瘤的临床表型及内分泌治疗响应均相关。肿瘤细胞中 ER- $\alpha$ 36 在 XEs 的刺激下可通过非基因组途径快速激活下游信号通路并产生雌激素效应, 主要包括腺苷酸环化酶途径 (cyclic adenosine mono-phosphate, cAMP)<sup>[16]</sup>、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)<sup>[17]</sup>、钙离子通路 (Ca<sup>2+</sup>)<sup>[18]</sup>、丝裂原激活蛋白酶途径 / 细胞外调节蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase/extracellular-signal regulated kinase, MAPK/ERK)<sup>[17]</sup>、磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路 (Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)<sup>[19]</sup> 等。

其中, MAPK 是细胞中关键的信号转导蛋白, 由 ERK、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、P38 组成。MAPK 通过介导细胞因子、神经递质、激素和各种应激刺激而参与细胞的增殖、分化和凋亡, 在细胞的应激反应过程中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。ERK 与细胞的生长和增殖密切相关。MAPK/ERK 信号转导途径为三级酶促级联反应, ERK 依次通过三种激酶 Raf、MEK、ERK 而被激活<sup>[21]</sup>。而当 XEs 刺激细胞时, 在 ER- $\alpha$ 36 的介导下激活下游的 MAPK 信号通路。Ras/MAPK 信号通路在胚胎的发育, 细胞的分化、增殖、死亡等生物学过程中具有重要的调节作用, 通过活化转录因子、蛋白激酶而引发多种生物学效应<sup>[22]</sup>。PI3K 家族由 3 类异构体组成, 其最



ER- $\alpha$ 66 功能区的构成: N 末端(A/B区即 AF-1 区)、DNA 结合区(C区)、铰链区(D区)、配体结合域(E区)、C 末端配体结合域(F区即 AF-2 区)。ER $\alpha$ 36 缺乏转录活性域(AF-1 和 AF-2), 保留了 DNA 结合区域和部分二聚化及配体结合区域。

图1 ER- $\alpha$ 66 和 ER- $\alpha$ 36 的生物结构

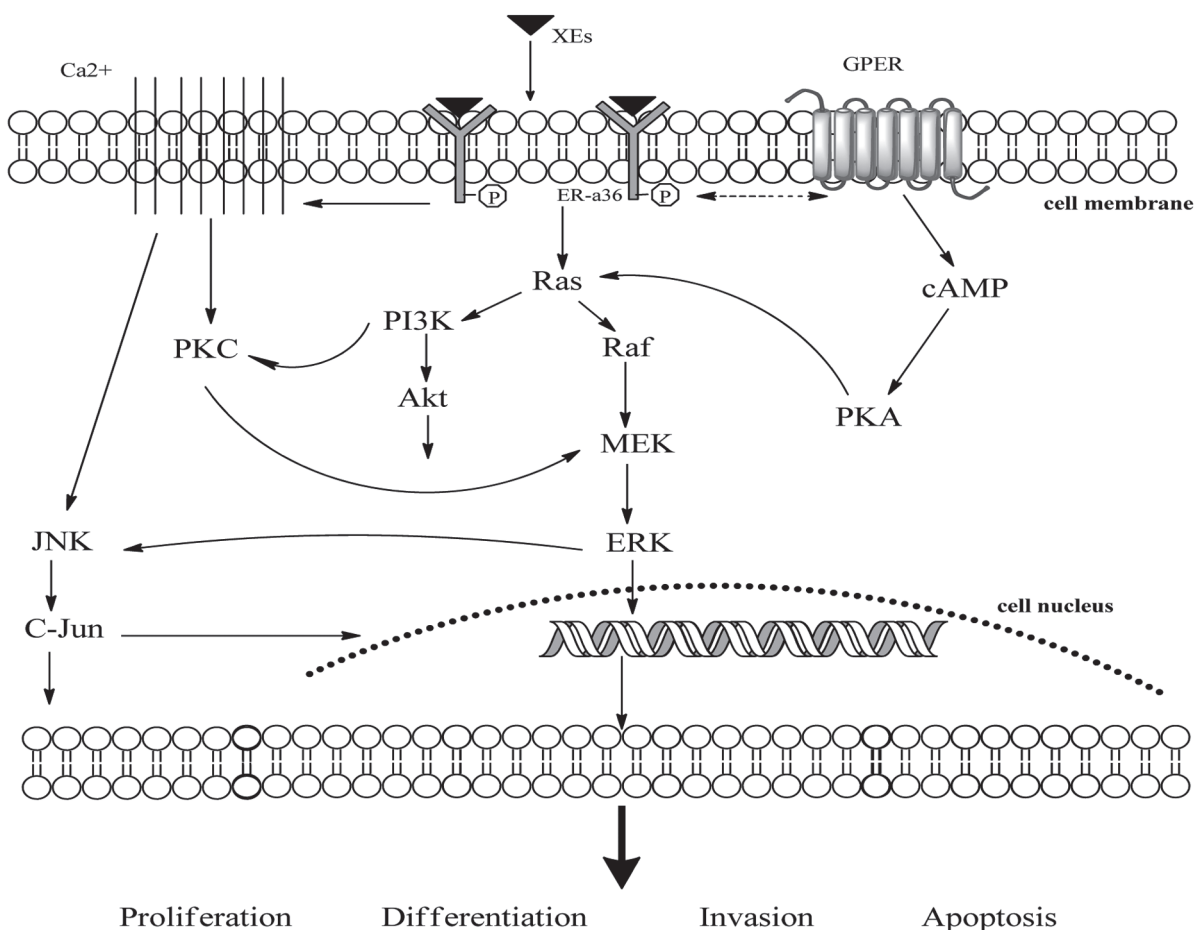
重要的下游分子是丝/苏氨酸激酶,它是逆转录病毒 Akt8 的癌基因产物,故又称 Akt 或 PKB。PI3K/Akt 通路广泛存在于细胞中,不仅参与细胞的增殖并能抵抗细胞的凋亡,同时与多种细胞因子转导通路相关 (MAPK 通路、级联反应等),在肿瘤发生和生长过程中起重要作用<sup>[23]</sup>。PKC 一方面磷酸化原癌基因产物,启动 MAPK 途径,通过 MAPK 系统调节细胞核反应<sup>[24]</sup>;另一方面还磷酸化其他转录因子,调节细胞增殖,因此在肿瘤的发生、发展和转移过程中起着重要作用。 $Ca^{2+}$  和 cAMP 广泛存在于细胞体内,作为第二信使参与细胞的生命活动和功能调节。其中, $Ca^{2+}$  构成雌激素膜启动的类固醇信号传送,而 cAMP 则充当细胞内传递激素和递质的中介因子并可激活受体蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)<sup>[25]</sup>,从而调节细胞反应而发挥生物学作用。

在 XEs 的刺激下,ER- $\alpha$ 36 激活下游快速信号通路并产生非基因组效应,从而导致肿瘤细胞增殖

或凋亡。如在乳腺癌和子宫内膜癌中,ER- $\alpha$ 36 通过激活 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 介导雌激素起始膜效应来刺激细胞生长<sup>[26-27]</sup>,也能介导抗雌激素药物诱导 MAPK/ERK 信号活力<sup>[28]</sup>。ER- $\alpha$ 36 依赖性的 PI3K/Akt 信号通路可被小窝蛋白 -1 (caveolin-1) 激活,从而促进乳腺癌的发生<sup>[29]</sup>;PI3K/Akt 也能通过 ER $\alpha$  和 G-protein-coupled estrogen receptor (GPER) 耦合介导调节  $Ca^{2+}$  产生非基因组效应<sup>[18]</sup>。Renoir 等<sup>[30]</sup> 研究发现,XEs 与乳腺癌 ER- $\alpha$ 36 结合后,通过调节 cAMP/PKA 等信号转导通路抑制细胞凋亡或促进细胞增殖。因此,ER- $\alpha$ 36 在雌激素依赖性肿瘤的产生发展以及治疗过程中起着关键作用 (图 2),展开 ER- $\alpha$ 36 介导的 XEs 非基因组效应研究具有重要意义。

## 2 ER- $\alpha$ 36在各妇科疾病中介导非基因组效应

XEs 刺激作用下,ER- $\alpha$ 36 可介导非基因组途



非基因组途径中,膜ER,尤其是ER- $\alpha$ 36能诱导不同的信号通路。ER- $\alpha$ 36、GPER介导非基因组信号,如MAPK/ERK、PI3K/Akt等与细胞响应有关。

图2 ER- $\alpha$ 36介导XEs诱导的非基因组效应

径诱导细胞增殖、分化、侵入甚至凋亡,从而促进癌症的发生发展。然而,不同 XEs 由于化学结构、受体特征、效应通路不同而产生不同的非基因组效应,即使对于同种 XEs,当其作用于不同细胞时,也会产生截然不同的雌激素效应(表 1)。表 1 显示,不同 XEs 暴露下,ER- $\alpha$ 36 可通过作用于各信号通路调节细胞的增殖/凋亡,从而影响妇科肿瘤的发生和发展。

### 2.1 子宫内膜癌

子宫内膜癌属于妇女盆腔恶性肿瘤,其临床治愈率改善不明显,主要表现为晚期和复发性患者的中位生存时间仍小于 1 年<sup>[33]</sup>。XEs 的刺激可通过激活子宫内膜癌细胞中的非基因组通路促进肿瘤细胞的增殖<sup>[27-28]</sup>。而 ER- $\alpha$ 36 能介导 XEs 激活 PI3K/Akt 信号通路,通过“非转录效应”促进癌细胞生长<sup>[34]</sup>。XEs 也能在 ER- $\alpha$ 36 的参与下激活 PKC $\delta$  通路,再通过 PKC $\delta$  激活 MAPK/ERK 信号通路,并在 PKC $\delta$ /ERK 作用下诱导 Cyclin-D1 的表达,从而降低子宫内膜癌细胞的入侵能力<sup>[31]</sup>。Cyclin-D1 在卵巢异位子宫内膜中的表达与对照组子宫内膜相比明显增高<sup>[35]</sup>,且 Cyclin-D1 的阳性表达随内异症临床期的增高而增加,提示 Cyclin-D1 的过表达可能与内异症的发生及病情进展密切相关。故 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 通路的激活与子宫内膜癌的发展有关<sup>[36]</sup>。为进一步研究子宫内膜癌的发生和发展机制, Lin 等<sup>[27-28]</sup>通过实验证明在子宫内膜癌 Hec1A 细胞系中,通过睾酮、雌激素和抗雌激素药他莫西芬(TAM)的刺激作用,ER- $\alpha$ 36 介导起始膜 MAPK/ERK 和

PI3K/Akt 通路产生 TAM 耐药性,并在睾酮局部转化为雌激素过程中产生相应的雌激素效应。同时,子宫内膜癌细胞中的芳香化酶比正常的子宫内膜细胞要多<sup>[37]</sup>。在子宫内膜癌组织中,ER- $\alpha$ 36 的表达明显低于非典型的子宫内膜癌组织<sup>[14]</sup>。因此,ER- $\alpha$ 36 是诊断和治疗子宫内膜癌的重要生物标记物。

### 2.2 乳腺癌

据 2014 年美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)对全球癌症统计学数据报告,乳腺癌是第二大引起妇女死亡的癌症,尽管在过去的几年里,乳腺癌的发生率和死亡率已经逐渐下降,但是乳腺癌仍然关乎妇女的健康<sup>[38]</sup>。乳腺癌患者分为 ER 阳性患者和 ER 阴性患者,其中大约 70% 的乳腺癌患者表现为 ER 阳性,相比于阳性患者,ER 阴性肿瘤的无病间隔时间以及患者的总生存期较短<sup>[39]</sup>。Lee 等<sup>[40]</sup>研究表明,ER- $\alpha$ 36 主要在缺少 ER- $\alpha$ 66 表达的阴性乳腺癌细胞中表达,ER- $\alpha$ 36 的不同表达方式间接表明 ER 亚型在阳性和阴性乳腺癌细胞中的调节作用是不同的。ER- $\alpha$ 36 能在阴性乳腺癌细胞中介导促有丝分裂雌激素信号通路,并在雌激素刺激下诱导细胞增殖<sup>[41]</sup>。Tsai 等<sup>[42]</sup>研究表明,在阴性乳腺癌细胞中雌激素能诱导 PI3K/AKT 磷酸化,并表现出一定的剂量依赖性。同时,促有丝分裂雌激素信号表现出非单调的双向剂量效应关系,且这种双向的雌激素信号与 ER- $\alpha$ 36 的调节有关<sup>[43]</sup>。例如,在低浓度 XEs 作用下,ER- $\alpha$ 36 能诱导 MAPK/ERK 磷酸化并通过 Src/EGFR/STAT5 通路诱导 Cyclin D1 启动子的活力,而在高浓度下则无影响<sup>[43]</sup>。因此,

表1 癌细胞中典型XEs的非基因组效应

XEs	细胞类型	作用受体	非基因组效应	参考文献
雌二醇(17 $\beta$ -estradiol, E2)、 它莫西芬(tamoxifen, TAM)	子宫内膜癌Hec1A	ER- $\alpha$ 36	①ER- $\alpha$ 36促进了TAM的雌激素活力; ②E2、TAM均诱导MAPK/ERK、PI3K/Akt的激活。	[28]
	阳性乳腺癌MCF-7	ER- $\alpha$ 36	①E2诱导ERK1/2磷酸化, TAM阻止了这种效应; ②转染ER- $\alpha$ 36的细胞中, E2、TAM均诱导了ER- $\alpha$ 36介导Ras/MEK/ERK路径。	[31]
雌二醇、4-羟基它莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen, 4-OHT)	阴性乳腺癌细胞 MDA-MD-231、 MDA-MD-436、 SK-BR-3	ER- $\alpha$ 36	①低剂量作用下诱导MAPK/ERK的激活、Src-Y416和EGFR Y845的磷酸化并导致细胞增殖; ②高剂量作用下则不能发生相应的雌激素响应从而导致细胞凋亡。	[15]
氟维司群 (fulvestrant, ICI182, 780)	阴性乳腺癌细胞 MDA-MD-231、 MDA-MD-436、 SK-BR-3	ER- $\alpha$ 36	①低剂量作用下激活Src、Cyclin D1启动子, 诱导MAPK/ERK磷酸化并导致细胞增殖; ②高剂量作用下Src/EGFR/STAT5信号通路抑制细胞生长并导致细胞凋亡。	[15]
雌二醇、孕酮 (progesterone, P4)	卵巢癌细胞	-	①低剂量作用下均对细胞的增殖没有影响; ②高剂量作用下均抑制细胞的增殖。	[32]

在 TAM 出现以前, 医学领域频繁采用高剂量的雌激素治疗晚期乳腺癌虽然具有较好的治疗效果, 但仍存在一定的风险。在 TAM 和 ICI180, 780 的刺激作用下, ER- $\alpha$ 36 也能介导其产生双向的抗雌激素效应和诱导 Cyclin D1 的表达<sup>[15]</sup>, 即在低浓度下能诱导 MAPK/ERK 的活性, 而在高浓度下则通过 Src/EGFR/STAT5 信号通路抑制了细胞增殖。因此, 抗雌激素药物在低浓度下(纳摩尔级以下)能刺激细胞增殖, 而在高浓度(纳摩尔级范围内及以上)则抑制细胞生长<sup>[44]</sup>。在某些阴性乳腺癌细胞中, 人类表皮因子受体 2 (HER2) 和 ER- $\alpha$ 36 相互调节, 即 HER2 信号能激活 ER- $\alpha$ 36 启动子而 ER- $\alpha$ 36 激活 HER2 转录<sup>[45]</sup>, 表明表皮因子受体 (EGFR) 在 ER- $\alpha$ 36 介导非基因组途径中具有重要作用。

临床报道, 大约有 40% 的阳性乳腺癌患者有 ER- $\alpha$ 36 表达, 相对于只表达 ER- $\alpha$ 66 的阳性肿瘤患者来说, TAM 对其治疗效果明显较差<sup>[46]</sup>。因此, 获得性 TAM 耐药性限制了雌激素依赖性乳腺癌患者的疗效, 推测可能与 ER- $\alpha$ 36 的过表达有关。同时, ER- $\alpha$ 36 过表达的 MCF-7 细胞可通过核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径提高基质金属蛋白酶 (MMP) 的转录和表达, 从而表现出更强的侵袭转移能力, 因此, ER- $\alpha$ 36 是阳性乳腺癌细胞向高恶性程度分化的分子标志<sup>[47]</sup>。为了深入研究获得性 TAM 耐药性产生机理, Li 等<sup>[48]</sup>发现 ER- $\alpha$ 36 的过表达能降低细胞对 TAM 的敏感度, 这主要是因为 ER- $\alpha$ 36 的表达可上调 EGFR 而下调 ER- $\alpha$ 66 的表达, 并且 ERK1/2 的磷酸化与 ER- $\alpha$ 66 的下调有关<sup>[49]</sup>。研究也表明, PKC $\alpha$  对于乳腺癌的抗雌激素耐药性起重要的作用, PKC $\alpha$  和 ER- $\alpha$ 66 的表达呈负相关<sup>[50]</sup>。ER- $\alpha$ 36 介导抗雌激素药物激活 PKC $\alpha$ , 而 PKC $\alpha$  的激活又可诱导 ERK2 通路<sup>[51]</sup>, 从而促进细胞的增殖和入侵。EGFR 或 HER-2 的过表达也与 TAM 的耐药性有关<sup>[52]</sup>。因此, ER- $\alpha$ 36 及其介导的下游通路是乳腺癌治疗的有效靶点。

### 2.3 卵巢癌

卵巢是性激素的产生器官, 又是性激素作用的靶器官, 卵巢癌的死亡率在所有妇科癌症中最高, 而且其复发率高达 60%~70%<sup>[53]</sup>。上皮性卵巢癌是卵巢癌中最常见类型, 其死亡率是其他所有妇科肿瘤之和<sup>[54]</sup>。由于卵巢深居于盆腔内, 早期无明显症状, 致使在早期很难被诊断和控制, 从而丧失了最佳治疗时期, 患者就诊时多为晚期<sup>[53]</sup>, 从而降低了治愈率。有研究表明促性腺激素, 尤其是促卵泡激

素 (FSH) 可促进上皮性卵巢癌细胞和正常的卵巢组织生长<sup>[55-56]</sup>。促性腺激素可激活 MAPK 信号通路并上调 EGFR 表达, 进一步表明促性腺激素能通过 PI3K、PKA 和 PKC $\alpha$  通路增强卵巢癌细胞的入侵能力<sup>[57-58]</sup>。卵巢癌细胞中的促性腺激素需经过特定的促性腺激素受体激活相应的通路, 从而产生雌激素效应。因此, XEs 的刺激可激活卵巢癌细胞中各种通路, 且这些通路与 ER 息息相关, 因而不能排除 ER $\alpha$  介导雌激素对卵巢癌细胞产生雌激素效应。然而, 正常卵巢组织中主要表达 ER $\beta$ , 许多卵巢癌细胞中 ER $\alpha$  表达升高, ER $\beta$  的表达降低, 即 ER $\alpha$ /ER $\beta$  比值上调<sup>[59]</sup>。ER 可能在卵巢癌发生发展中起重要的作用, 特别是 ER- $\alpha$ 36 在正常的仓鼠卵巢细胞膜上表达, 尽管 ER- $\alpha$ 36 在上皮性卵巢癌发生发展中的机制尚不明确, 但 ER- $\alpha$ 36 与非基因组效应 (MAPK、PI3K、PKC $\alpha$  等) 相关, 且与 ER $\alpha$  呈现负相关关系, 而与 EGFR 呈现正相关关系。因此, 为了提高卵巢癌的预前和预后效果, 进一步分析 ER- $\alpha$ 36 与雌激素效应的联系, 研究 ER- $\alpha$ 36 与卵巢癌的发生、发展相关性具有重要意义。

### 3 结论及展望

XEs 是一大类可以产生类似雌激素效应的外源荷尔蒙, 包括药物雌激素、植物雌激素及环境雌激素。ER- $\alpha$ 36 能介导不同的 XEs 产生不同的, 甚至相反的雌激素效应, 同种 XEs 作用于不同的靶组织也会产生不同的效应。ER- $\alpha$ 36 介导非基因组效应具有低剂量、非线性和快速信号转导特性, 因此, 研究 ER- $\alpha$ 36 介导产生的低剂量、非线性效应是人体健康及生态环境风险评估领域的重点和热点问题, 故进一步开展 ER- $\alpha$ 36 的介导机制具有重要意义。ER- $\alpha$ 36 不仅是妇科疾病诊断、预测和治疗的生物标记物, 也是很多其他恶性肿瘤的治疗靶点, 如肝癌、胃癌、结肠癌等。在不同的癌细胞中, XEs 的介入结合 ER- $\alpha$ 36 介导其产生雌激素效应, 从而调节细胞的增殖、分化、转移、入侵和凋亡。

尽管 ER- $\alpha$ 36 的发现至今只有 10 年的研究历史, 而相关重要研究却在不断发展和深入, 其研究前景仍然令研究者在各自己的研究领域充满期待。然而, ER- $\alpha$ 36 在不同组织与细胞中和相关 ER 和信号通路的相关关系研究还没有广泛开展起来。因此, 深入研究 ER- $\alpha$ 36 的生物学作用机制, 探究 ER- $\alpha$ 36 和相关受体之间的相互作用, 从而为各种肿瘤治疗提供新的思路和临床手段。

## [参 考 文 献]

- [1] Trasande L, Zoeller RT, Hass U, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1245-55
- [2] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009, 30(4): 293-342
- [3] Ortiz-Zarragoitia M, Cajaraville MP. Effects of selected xenoestrogens on liver peroxisomes, vitellogenin levels and spermatogenic cell proliferation in male zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2005, 141(2): 133-44
- [4] Zoeller RT, Brown T, Doan L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012, 153(9): 4097-110
- [5] Alyea RA, Watson CS. Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17 $\beta$ -estradiol. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(5): 778-83
- [6] Lopez-Espinosa MJ, Silva E, Granada A, et al. Assessment of the total effective xenoestrogen burden in extracts of human placentas. *Biomarkers*, 2009, 14(5): 271-7
- [7] 房彦军, 高先军, 饶凯峰, 等. 典型内分泌干扰物的雌激素效应测定. *中国人民解放军预防医学杂志*, 2010, 28(2): 113-5
- [8] Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, et al. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(8): 994
- [9] McKenna NJ, O'Malley BW. Nuclear receptors, coregulators, ligands, and selective receptor modulators. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 949(1): 3-5
- [10] Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$ : impact on human health. *Mol Aspects Med*, 2006, 27(4): 299-402
- [11] Kelly MJ, Levin ER. Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12(4): 152-6.
- [12] 佟敬山. ER- $\alpha$ 36在子宫内膜癌中的功能及Icaritin诱导的细胞凋亡的研究[D]. 吉林大学, 2011
- [13] Wang Z, Zhang X, Shen P, et al. Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor- $\alpha$ 36, a novel variant of human estrogen receptor- $\alpha$ 66. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1023-7
- [14] Gu Y, Chen T, López E, et al. The therapeutic target of estrogen receptor- $\alpha$ 36 in estrogen-dependent tumors. *Transl Med*, 2014, 12(1): 16
- [15] Zhang X, Ding L, Kang L, et al. Estrogen receptor- $\alpha$  36 mediates mitogenic antiestrogen signaling in ER-negative breast cancer cells. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30174
- [16] Kang L, Wang L, Wang ZY. Opposite regulation of estrogen receptor- $\alpha$  and its variant ER- $\alpha$ 36 by the Wilms' tumor suppressor WT1. *Oncol Lett*, 2011, 2(2): 337-41
- [17] Zhang X, Deng H, Wang ZY. Estrogen activation of the mitogen-activated protein kinase is mediated by ER- $\alpha$ 36 in ER-positive breast cancer cells. *J Steroids Biochem*, 2014, 143: 434-43
- [18] 王珺, 段华. 雌激素的非基因组效应对细胞内钙离子调节的研究进展. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(9): 715-7
- [19] Yu L, Ke W, Wang Y, et al. Predictive and prognostic value of ER- $\alpha$ 36 expression in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Steroids*, 2014, 84: 11-6
- [20] Li FX, Huang LZ, Dong C, et al. Down-regulation of aquaporin3 expression by lipopolysaccharide via p38/c-Jun N-terminal kinase signalling pathway in HT-29 human colon epithelial cells. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(15): 4547-54
- [21] Hayes TK, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of RAS mutant cancers. *Ras Superfamily Small G Proteins: Biology and Mechanisms 1*: Springer; 2014, 135-56
- [22] 王正艳, 王成国. PI3K、PKC、MAPK信号转导途径及其在支气管哮喘中的作用. *郟阳医学院学报*, 2008, 27(2): 189-92
- [23] Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*, 2004, 9(6): 667-76
- [24] 贾光宏, 马业新.  $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线照射抑制平滑肌细胞增殖的MAPK及PKC途径. *中华放射医学与防护杂志*, 2002, 22(1): 25-6
- [25] 王麟, 魏敏杰, 金万宝.  $\alpha$ -雌激素受体介导的膜信号转导通路. *生命的化学*, 2007, 26(6): 526-9
- [26] Wang Z, Zhang X, Shen P, et al. A variant of estrogen receptor- $\alpha$ , hER- $\alpha$ 36: transduction of estrogen-and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(24): 9063-8
- [27] Lin SL, Yan LY, Liang XW, et al. A novel variant of ER- $\alpha$ , ER- $\alpha$ 36 mediates testosterone-stimulated ERK and Akt activation in endometrial cancer Hec1A cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 102-9
- [28] Lin SL, Yan LY, Zhang XT, et al. ER- $\alpha$ 36, a variant of ER- $\alpha$ , promotes tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9013
- [29] Sloan EK, Stanley KL, Anderson RL. Caveolin-1 inhibits breast cancer growth and metastasis. *Oncogene*, 2004, 23(47): 7893-7
- [30] Renoir JM. Estradiol receptors in breast cancer cells: associated co-factors as targets for new therapeutic approaches. *Steroids*, 2012, 77(12): 1249-61
- [31] Tong JS, Zhang QH, Wang ZB, et al. ER- $\alpha$ 36, a novel variant of ER- $\alpha$ , mediates estrogen-stimulated proliferation of endometrial carcinoma cells via the PKC $\delta$ /ERK pathway. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15408
- [32] Xie Y, Yang Y, Tang C, et al. Estrogen combined with progesterone decreases cell proliferation and inhibits the expression of Bcl-2 via microRNA *let-7a* and miR-34b in ovarian cancer cells. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(10): 898-905
- [33] Oehler MK, Fung A, Jobling TW. Advances in the treatment of endometrial cancer. *J Br Menopause Soc*,

- 2005, 11(1): 18-22
- [34] 郭瑞霞, 魏丽惠, 王建六, 等. 17 $\beta$ -雌二醇对子宫内膜癌细胞磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号传导通路的激活作用. 中华妇产科杂志, 2005, 39(7): 469-73
- [35] 柯小宁, 康山, 李琰, 等. 细胞周期蛋白 D1与蛋白质 p16在异位子宫内膜中的表达及其临床意义. 中华妇产科杂志, 2005, 40(4): 278-9
- [36] Osipo C, Meeke K, Liu H, et al. Trastuzumab therapy for tamoxifen-stimulated endometrial cancer. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8504-13
- [37] Bulun SE, Simpson ER. Aromatase expression in women's cancers. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 630: 112-32
- [38] The American Cancer Society. What are the key statistics about breast cancer? <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>. 2014
- [39] Zhang J, Li G, Li Z, et al. Estrogen-independent effects of ER- $\alpha$ 36 in ER-negative breast cancer. *Steroids*, 2012, 77(6): 666-73
- [40] Lee LM, Cao J, Deng H, et al. ER- $\alpha$ 36, a novel variant of ER- $\alpha$ , is expressed in ER-positive and-negative human breast carcinomas. *Anticancer Res*, 2008, 28(1B): 479-83
- [41] Zhang X, Kang L, Ding L, et al. A positive feedback loop of ER- $\alpha$ 36/EGFR promotes malignant growth of ER-negative breast cancer cells. *Oncogene*, 2010, 30(7): 770-80
- [42] Tsai EM, Wang SC, Lee JN, et al. Akt activation by estrogen in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Cancer research*, 2001, 61(23): 8390-2
- [43] Zhang XT, Ding L, Kang LG, et al. Involvement of ER- $\alpha$ 36, Src, EGFR and STAT5 in the biphasic estrogen signaling of ER-negative breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 2057-65
- [44] Zhang X, Jun M, Zhao Y, et al. A switch role of Src in the biphasic EGF signaling of ER-negative breast cancer cells. *PLoS One*, 2012, 7(8): e61613
- [45] Kang L, Guo Y, Zhang X, et al. A positive cross-regulation of HER2 and ER- $\alpha$ 36 controls ALDH1 positive breast cancer cells. *J Steroid Biochem*, 2011, 127(3-5): 262-8
- [46] Shi L, Dong B, Li Z, et al. Expression of ER- $\alpha$ 36, a novel variant of estrogen receptor  $\alpha$ , and resistance to tamoxifen treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3423-9
- [47] 刘旺根. 雌激素受体- $\alpha$ 36过表达对人乳腺癌细胞 MCF-7 生物学行为的影响[D]. 郑州大学, 2012
- [48] Li G, Zhang J, Jin K, et al. Estrogen receptor- $\alpha$ 36 is involved in development of acquired tamoxifen resistance via regulating the growth status switch in breast cancer cells. *Mol Oncol*, 2013, 7(3): 611-24
- [49] Stossi F, Madak-Erdoğan Z, Katzenellenbogen BS. Macrophage-elicited loss of estrogen receptor- $\alpha$  in breast cancer cells via involvement of MAPK and c-Jun at the ESR1 genomic locus. *Oncogene*, 2012, 31(14): 1825-34
- [50] Fournier DB, Chisamore M, Lurain JR, et al. Protein kinase C  $\alpha$  expression is inversely related to ER status in endometrial carcinoma: possible role in AP-1-mediated proliferation of ER-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2001, 81(3): 366-72
- [51] Li Z, Wang N, Fang J, et al. Role of PKC-ERK signaling in tamoxifen-induced apoptosis and tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1879-86
- [52] Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer*, 2004, 96(12): 926-35
- [53] 崔欢, 张菊新. 腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 729-30
- [54] 刘梦娜, 谢静燕, 赵树立. 雌激素受体在卵巢癌研究中的进展. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(2): 215-8
- [55] Cho KR. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(11): 1775-81
- [56] Ji Q, Liu PI, Chen PK, et al. Follicle stimulating hormone-induced growth promotion and gene expression profiles on ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer*, 2004, 112(5): 803-14
- [57] Choi KC, Kang SK, Tai CJ, et al. Follicle-stimulating hormone activates mitogen-activated protein kinase in preneoplastic and neoplastic ovarian surface epithelial cells. *J Clin Endocr Metab*, 2002, 87(5): 2245-53
- [58] Choi JH, Choi KC, Auersperg N, et al. Gonadotropins activate proteolysis and increase invasion through protein kinase A and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in human epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3912-20
- [59] Lindgren PR, Cajander S, Bäckström T, et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 221(1): 97-104