

雌激素在妇科疾病中的作用

袁文芳¹, 张艳琼^{1,2}(三峡大学医学院器官纤维化与药物靶向治疗研究所¹, 生物病原与免疫学系²,
湖北 宜昌 443002)

摘要:雌激素是主要的性激素之一,主要作用于女性生殖系统,在女性青春期、妊娠期及绝经期都具有重要的作用。动态监测孕妇妊娠期雌激素水平可用于评价卵巢和胎盘的功能、预测胎儿宫内状况和早孕期妊娠结局等,为临床妇产科干预提供可靠的依据。乳腺癌是一种常见的恶性肿瘤,雌激素可促进乳腺癌细胞的增殖和转移,在乳腺癌发生发展过程中具有重要的作用。目前,对于绝经前激素依赖性乳腺癌主要采用雌激素替代疗法,以雌激素受体为治疗指标。此外,在妇产科领域,雌激素制剂还可以用于治疗低雌激素性功能失调性子宫出血、老年性阴道炎和绝经综合征等。本文就雌二醇、雌三醇、雌四醇概述及雌激素与乳腺癌的关系作一综述,以期临床治疗提供参考。

关键词:雌激素;乳腺癌;阴道炎

中图分类号:R711

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.015

文章编号:1006-1959(2021)10-0054-05

The Role of Estrogen in Obstetrics and Gynecology

YUAN Wen-fang¹, ZHANG Yan-qiong^{1,2}(Institute of Organ Fibrosis and Drug Targeted Therapy¹, Department of Biological Pathogens and Immunology²,
School of Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China)

Abstract: Estrogen is one of the main sex hormones. It mainly acts on the female reproductive system and plays an important role in female adolescence, pregnancy and menopause. Dynamic monitoring of estrogen levels in pregnant women during pregnancy can be used to evaluate the function of ovaries and placenta, predict fetal intrauterine conditions and pregnancy outcomes during early pregnancy, etc., and provide reliable basis for clinical obstetrics and gynecology interventions. Breast cancer is a common female malignant tumor. Estrogen can promote the proliferation and metastasis of breast cancer cells, and plays an important role in the occurrence and development of breast cancer. At present, estrogen replacement therapy is mainly used for premenopausal hormone-dependent breast cancer, with estrogen receptor as the treatment index. In addition, in the field of obstetrics and gynecology, estrogen preparations can also be used to treat low-estrogen dysfunctional uterine bleeding, senile vaginitis and menopausal syndrome. This article reviews the overview of estradiol, estrone, estrone and the relationship between estrogen and breast cancer, in order to provide references for clinical treatment.

Key words: Estrogen; Breast cancer; Vaginitis

雌激素(estrogen)按其化学结构属于脂溶性类固醇激素,游离的雌激素通过被动扩散或主动转运进入到靶细胞内,与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合后发挥其生物学效应。天然雌激素主要包括雌酮(estrone, E₁)、雌二醇(estradiol, E₂)、雌三醇(estriol, E₃)和雌四醇(estetrol, E₄)^[1,2]。在体内, E₂和E₁可以自由转换, E₂的生物活性最强, E₃是E₂和E₁的代谢产物,非孕期E₃主要由肝脏产生,妊娠期E₃主要由胎盘产生, E₄主要在妊娠期由胎儿肝脏产生,一般仅能在女性孕期才能被检测到。雌激素主要作用于外阴、阴道、子宫、输卵管和卵巢等女性生殖系统,在女性青春期、妊娠期及绝经期都发挥着重要的作用。此外,雌激素在女性乳房正常发育和乳腺癌的发生、发展、治疗中也皆具有重要的作用^[3,4]。近年来,雌激素制剂在妇产科领域被广泛应用,可用于激素避孕和治疗雌激素低下或缺乏的相关疾病,

如低雌激素性功能失调性子宫出血和老年性阴道炎等^[5,6]。充分了解雌激素在妇产科领域的研究进展将有利于雌激素在临床的应用及相关的雌激素药物制剂的研发和应用。因此,本文就雌二醇、雌三醇、雌四醇概述及雌激素与乳腺癌的关系作一综述,以期临床治疗提供参考。

1 雌二醇

雌二醇是人体主要的雌激素,孕前和妊娠早期主要由卵巢黄体生成,妊娠10周后主要由胎盘生成,随着孕龄的增加雌二醇水平不断升高^[7]。血清雌二醇可加强输卵管平滑肌的节律性收缩,有利于受精,促进受精卵经输卵管运行至子宫腔。早期先兆流产常发生在妊娠12周前,有研究表明^[8],若妊娠早期孕妇血清中雌二醇水平较低且增长缓慢常预示流产发生。早期先兆流产患者血清雌二醇水平 ≥ 991 pg/ml时,预示良好妊娠结局^[9,10]。因此,动态监测血清中的雌二醇可预测早期先兆流产,判断妊娠结局和保胎效果。

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种在妊娠期相对常见的可能威胁到母婴生命的疾病。目前,除终止妊娠外,尚无有效的治疗子痫前期的方法。大量研究表明^[11,12],母胎界面免疫失衡在子痫前期的发生发展过程发挥着重要作用。间充质干细胞(mesenchymal

基金项目:肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学)开放基金项目(编号:2019KZL05)

作者简介:袁文芳(1990.5-),女,河南新蔡县人,硕士,主要从事肝纤维化分子靶向治疗的研究

通讯作者:张艳琼(1975.12-),女,湖北当阳人,硕士,副教授,主要从事肝纤维化分子靶向治疗的研究

stem cells, MSCs)增殖能力强大,具有低免疫原性、免疫抑制能力和多向分化潜能。有研究表明^[13],间充质干细胞可以用于治疗子痫前期,其可改善子痫前期的症状和妊娠结局。miRNA(microRNA)是一段短的、单链、非编码RNA,通过与靶mRNA的3'非编码区(3'-UTR)结合诱导其降解或抑制其翻译,从而调控靶基因的表达^[14]。有研究表明^[15],母血中胎盘来源的miRNA可以作为一种检测与妊娠有关疾病的新的标志。重度子痫前期患者胎盘组织中miR-16表达升高,miR-16可通过靶向调控与细胞周期相关的cyclin雌酮和血管生成相关的血管内皮生长因子-A抑制重度子痫前期间充质干细胞的增殖^[16,17]。雌二醇是生物活性最强的雌激素,有研究表明^[18],雌二醇可通过抑制miR-16的表达促进间充质干细胞生长。而同正常孕妇相比,中度和重度子痫前期患者雌二醇含量显著降低^[19];在妊娠早期,雌二醇水平显著低下的孕妇较容易发展为子痫前期^[20],补充雌二醇可改善子痫前期症状^[21]。因此,推测雌二醇水平低下或缺乏可能是子痫前期的病因之一。此外,有研究表明^[22],子痫前期孕妇血清中雌二醇含量的降低水平与疾病的严重程度呈正相关。因此,监测子痫前期孕妇血清中雌二醇含量的变化将可能有助于指导子痫前期患者适时终止妊娠。

2 雌三醇

妊娠期雌三醇主要由胎盘产生,是一种与胎儿代谢相关的雌激素。雌三醇经母体肠肝循环被肠道细菌分解为游离雌三醇(FE_3),仅游离雌三醇进入母体血循环^[23]。有研究表明^[24],正常孕妇血清中的雌三醇在妊娠25周时开始升高,且伴随着孕龄的增加,胎儿-胎盘的功能随之增强,合成的雌三醇也不断增加。雌三醇是妊娠期产生的主要雌激素,不断增加的游离雌三醇可降低子宫平滑肌兴奋阈,促进分娩发动。胎儿胎盘严重受损时,血清雌三醇含量下降^[25]。妊娠期母体血清中游离雌三醇的测定可作为了解胎盘功能和预测胎儿健康状况的一项重要指标^[26]。

妊娠期高血压是一种严重威胁母婴健康的妊娠期高危并发症。有研究表明^[27],同正常孕妇相比,妊娠高血压综合征患者胎盘功能不良,血清游离雌三醇含量下降,且不再随着孕龄的增加而升高。此外,妊娠期血清游离雌三醇水平低下容易并发妊娠高血压综合征。血清雌三醇直接影响胎儿的生长发育,其含量降低将导致胎儿发育障碍。有研究指出^[28],同正常孕妇相比,胎儿宫内发育迟缓孕妇的雌三醇合成量减少,血清雌三醇连续检测曲线较为平坦。近年来剖宫产率逐渐增高,有研究表明胎儿宫内窘迫是其主要原因。为了避免不必要的剖宫产,正确诊断胎儿宫内窘迫具有重要意义。有研究表明^[29],血清

雌三醇持续低水平或骤降到50%以下时,可诊断胎儿宫内窘迫。21号染色体在减数分裂后期未分离所致的先天疾病称为唐氏综合征,由于唐氏综合征目前尚无有效的预防和治疗的方法,因此产前筛查极其重要。通过监测孕中期孕妇血清中甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位和游离雌三醇,结合孕妇个人信息,计算怀有染色体异常胎儿的风险,其可用于产前筛查唐氏综合征。有研究表明^[30,31],唐氏综合征患者血清游离雌三醇含量比正常孕妇低,提示孕中期孕妇血清中游离雌三醇检测是产前筛查唐氏综合征的一项有效措施。

早产是指孕妇妊娠已满28周但未满37周时分娩,不足月分娩出的新生儿称为早产儿。近年来早产发生率持续上升,75%以上的围产儿死亡与早产有关^[32]。由于早产儿各器官发育不成熟,存活下来的早产儿约1/4会伴发各种疾病,导致残疾儿增加^[33]。目前,对于早产尚无特别的治疗方法,考虑到母婴安全,探索一种高效、微创、稳定的方法预测早产,进而采取有效的措施预防早产的发生是很有必要的。血清中雌三醇含量的监测有助于了解胎盘的功能和胎儿宫内状况,为临床妇产科干预提供可靠依据,降低围生儿死亡率。但由于该测定需要频繁抽血,给孕妇带来较多的疼痛,也增加了医护人员的工作量,其在产前监护方面的应用受到了较大限制。有研究表明^[34,35],唾液中游离雌三醇来源于血清游离雌三醇,可以直接反映血清游离雌三醇的水平。唾液中游离雌三醇的测定是一项新的、简单、方便和无创的产前监护措施,动态监测唾液中游离雌三醇的含量可为早产及分娩时间的预测提供可靠的依据。朱云花等^[36]将300例胎盘功能检查的孕晚期孕妇根据胎儿宫内状况分为孕妇疑有胎儿宫内缺氧(A组)、孕妇胎儿宫内情况无异常(B组)、孕妇明确存在胎儿窘迫(C组),结果显示C组 FE_3 水平明显高于A组和B组,因此检测妊娠中晚期孕妇游离雌三醇,若其含量提前显著升高,常提示胎盘功能不良,预示早产,此时应严密监护,采取积极有效的治疗措施,预防早产的发生。

3 雌四醇和雌酮

雌四醇仅能由胎儿肝脏产生,被称为胎儿的独特甾体化合物,在妊娠第9周时可经尿液检测出,且其含量随着孕龄的增加而增加^[37]。雌四醇对子宫血管有扩张作用^[38]。有研究表明^[39,40],妊娠期雌四醇水平可用于评价胎儿宫内发育情况,若在妊娠期并发糖尿病、死胎或母儿血型不合,雌四醇可在24h内下降至检测不到;在妊娠期雌四醇水平过低可导致胎儿畸形。有研究表明^[41],雌四醇可有效抑制排卵,其制剂有望成为口服避孕药。Holinka CF等^[42]研究

表明,雌四醇对妇女绝经后潮热有预防作用。绝经后妇女卵巢衰老,体内雌激素水平明显下降,以雌酮为主^[43]。雌酮代谢物具有基因毒性,其可与细胞DNA结合,引起DNA损伤,导致DNA分子中发生碱基丢失而致基因突变,进而诱发癌症^[44]。而间隙连接细胞间通讯可参与调控细胞的增殖、分化和凋亡,其功能被抑制或缺陷是癌症发生的重要机制之一^[45]。唐雪莲等^[46]研究表明,雌酮对子宫内膜细胞间隙连接细胞间通讯的功能有抑制作用,提示雌酮与绝经后妇女子宫内膜癌的发生发展有密切的关系。

4 雌激素与乳腺癌的关系

乳腺癌是一种危害妇女健康的全身性的恶性疾病,可分为激素依赖性和激素非依赖性乳腺癌。正常情况下,雌激素可促进乳腺生长发育。病理状态下,有研究表明^[47],雌激素可促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭,其在乳腺癌的发生发展过程中具有重要的作用。骨形成蛋白(BMP)属于转化生长因子 β (TGF β)超家族,主要是通过Smad通路来诱导细胞应答。王景等^[48]研究表明,在乳腺癌细胞系中,雌激素能激活BMP-Smad1通路,上调Smad1表达,促进乳腺癌细胞增殖和迁移;在Smad1敲除的乳腺癌细胞中,雌激素对乳腺癌细胞的增殖和迁移作用减弱,提示BMP-Smad1通路可能在雌激素促进乳腺癌发生发展过程中起调节作用。乳腺癌远处转移是导致乳腺癌患者最终死亡的主要原因。Ye Y等^[49]研究表明,雌二醇可诱导细胞上皮-间质转化,促进乳腺癌细胞的增殖和迁移。钙激活中性蛋白酶(calcium-activated neutral protease,CANP)是一种钙离子依赖性胞内半胱氨酸蛋白酶,有研究表明^[50],在MAPK介导下CANP2可调节细胞迁移及黏附。此外,雌二醇可通过CANP-周期蛋白E/FAK通路,促进乳腺癌细胞的增殖和迁移^[51]。有研究表明^[52],抑制CANP的表达可促进乳腺癌细胞凋亡。纤连蛋白是细胞外基质的主要成分,其表达上调可促进多种癌细胞增殖和迁移^[53,54]。有研究表明,在ER阳性或阴性乳腺癌细胞中,纤连蛋白表达下调可抑制雌二醇诱导的细胞迁移效应^[55]。

ER α 和ER β 是位于细胞核的雌激素核受体,与配体结合后可调控下游靶基因的表达。有研究表明^[56],ER α 可促进乳腺癌细胞增殖,但抑制乳腺癌转移。大多数乳腺癌患者ER α 阳性,ER α 是目前乳腺癌内分泌治疗中抗癌药物作用的主要靶标^[57]。此外,乳腺癌患者ER α 阳性提示乳腺癌具有激素反应性,可采用抗雌激素药物治疗。他莫昔芬是治疗绝经前激素依赖型乳腺癌的抗雌激素药物中应用最成功的,其通过与雌激素竞争性结合ER α ,阻断了雌二醇的作用,进而抑制乳腺癌细胞增殖^[58]。GPER是一

种新型的雌激素受体,有研究表明^[59],他莫昔芬和雌二醇与GPER结合后促进乳腺癌的发生发展,GPER拮抗剂可以抑制ER α 阳性乳腺癌细胞的增殖,这为他莫昔芬耐药的乳腺癌患者提供了新的治疗靶标。在ER阳性乳腺癌中,miRNA与ER、雌二醇有着密切的关系,不同miRNA在ER阳性乳腺癌各阶段出现不同的改变和具有不同的作用。有研究表明^[60],同健康人相比,ER阳性乳腺癌患者miR-425、miR-18a、miR-15a、miR-107表达增加;而miR-365、miR-133a、miR-143、miR-139-5p、miR-145表达减少。在ER阳性乳腺癌细胞中,雌二醇能使miR-26a和miR-26b的表达减少^[61]。miR-18a、miR-18b、miR-193b、miR-206和miR-302c可直接与ER的3'-UTR结合,进而降低ER蛋白的表达^[62]。miR-342-3p与ER表达呈正相关^[63]。在对他莫昔芬耐药的MCF-7细胞中miRNA-342表达下降,miRNA-342高表达能促进乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性^[64]。此外,有研究表明^[65],miR-34b过表达可抑制ER阳性乳腺癌的生长,提示检测体液中的miRNA,其含量变化可帮助了解ER阳性乳腺癌病情的变化。

5 总结

雌激素除作用与女性生殖系统外,还可作用于皮肤及其附属物、骨骼、心血管系统、中枢神经系统和肝脏等女性非生殖系统,维持体内雌激素水平的动态平衡,有利于女性生殖健康及全身健康。女性妊娠期雌激素水平会发生各种变化,动态监测妊娠期各雌激素水平有利于及早发现各种疾病,进而采取临床干预,降低围生儿死亡率。但单一的检测某个指标可能会导致误诊和漏诊,降低准确率,应进行多指标联合检测。目前,主要应用激素替代疗法治疗激素依赖性乳腺癌,通过测定肿瘤组织中雌激素受体和孕激素受体的表达来预测内分泌治疗的疗效。ER α 作为乳腺癌内分泌治疗的一个重要指标,可促进乳腺癌细胞增殖,与乳腺癌的发生发展密切相关,但ER α 与乳腺癌发生之间的分子机制尚不清楚,需要进一步研究探究。此外,miRNA与ER关系密切,参与调节ER的表达,miRNA的表达对判定是否采用内分泌治疗,内分泌治疗中应选何种药物及其治疗效果有重要的参考价值。针对乳腺癌的分子靶向治疗,寻找新的治疗靶点是目前的研究热点。

参考文献:

- [1]Caiazza F,Ryan EJ,Doherty G,et al.Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis [J].Front Oncol, 2015(5):19-28.
- [2]Caiazza F,Ryan EJ,Doherty G,et al.Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis [J].Front Oncol, 2015(5):19.

- [3]胡春梅.人表皮生长因子受体-2和Ki-67及雌孕激素受体在男性乳腺癌中的表达及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016(12):1213-1214.
- [4]李颖.雌激素对乳腺癌CD147表达的调节及在乳腺正常发育和乳腺癌进展转移中的意义[D].第四军医大学,2012.
- [5]赖俊清.雌激素或避孕药治疗青春期功能性子宫出血的效果观察[J].实用妇科内分泌杂志,2017,4(15):40-41.
- [6]张智虹,王星.雌激素局部与全身序贯应用治疗老年性阴道炎的临床观察[J].中国临床医生杂志,2020,48(2):216-220.
- [7]Zhang Y,Yan W,Ge PF,et al.Study on prevention effect of Zishen Yutai pill combined with progesterone for threatened abortion in rats[J].Asian Pac J Trop Med,2016,9(6):577-581.
- [8]聂磊.探讨孕早期血清雌二醇、孕酮及人绒毛促性腺激素水平预测在先兆流产诊断中的应用价值[J].中国妇幼保健,2017,32(1):110-112.
- [9]张雪华.血清雌二醇水平对早期先兆流产预后的预测价值[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):198-200.
- [10]温燕逊,刘桂英.小剂量戊酸雌二醇联合坤泰胶囊治疗围绝经期综合征30例临床观察[J].北方药学,2015,12(6):102-104.
- [11]Laresgoiti-Servitje E,Gómez-López N,Olsen DM.An immunological insight into the origins of pre-eclampsia[J].Hum Reprod Update,2010,16(5):510-524.
- [12]Hsu P,Nanan RK.Innate and adaptive immune interactions at the fetal-maternal interface in healthy human pregnancy and pre-eclampsia[J].Front Immunol,2014(5):125.
- [13]Hong L,Krishnamachari Y,Seabold D,et al.Intracellular release of 17- β estradiol from cationic polyamidoamine dendrimer surface-modified poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles improves osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells[J].Tissue Eng Part C Methods,2011,17(3):319-325.
- [14]Beyer C,Zampetaki A,Lin NY,et al.Signature of circulating microRNAs in osteoarthritis[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2015,74(3):e18.
- [15]Chim SS,Shing TK,Hung EC,et al.Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma[J].Clin Chem,2008,54(3):482-490.
- [16]Wang Y,Fan H,Zhao G,et al.miR-16 inhibits the proliferation and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells in severe pre-eclampsia[J].FEBS J,2012,279(24):4510-4524.
- [17]Xu P,Zhao Y,Liu M,et al.Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy[J].Hypertension,2014,63(6):1276-1284.
- [18]张颖,赵光锋,李洁.雌二醇通过ER α 抑制miR-16表达并促进蜕膜间充质干细胞生长[J].中国病理生理杂志,2017,33(12):2227-2232.
- [19]叶蔚,王明蕊,范可心,等.雌、孕激素和血管内皮生长因子在子痫前期胎盘中的表达[J].生殖医学杂志,2015,24(11):938-941.
- [20]Babic GM,Markovic SD,Varjadic M,et al.Estradiol decreases blood pressure in association with redox regulation in preeclampsia[J].Clin Exp Hypertens,2018,40(3):281-286.
- [21]Chen YC,Lai YJ,Su YT,et al.Higher gestational weight gain and lower serum estradiol levels are associated with increased risk of preeclampsia after in vitro fertilization[J].Pregnancy Hypertens,2020(22):126-131.
- [22]黄丽琼,郑波,张元珍,等.2-甲氧雌二醇在早发型子痫前期患者中的表达及临床意义[J].陕西医学杂志,2019,48(2):208-212.
- [23]陈霏,王碧.血清游离雌三醇和脂联素水平与妊娠糖尿病孕晚期发生胎儿窘迫的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):101-104.
- [24]徐东魁,禹晓冰,高芳.血清肿瘤坏死因子- α 和游离雌三醇水平在妊娠高血压患者中的表达及临床意义[J].解放军医药杂志,2019,31(9):69-72.
- [25]张焕改,郭玮,谷惠芳,等.孕母妊娠高血压对新生儿多系统的影响[J].临床儿科杂志,2014,32(11):1042-1047.
- [26]顾秀兰.雌三醇及胎盘催乳素检测对胎儿生长受限的意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(8):1060-1061.
- [27]于彩霞,王会芳,胡哲英.探讨血清雌三醇和人胎盘催乳素水平与高危妊娠的关系[J].解放军医学院学报,2014,35(2):150-152.
- [28]卢帅军,厉倩,朱长玲,等.妊娠母体血清hPL、Ue3水平与子痫前期的关系[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1574-1575.
- [29]武丽红,张斌斌,黄玲聪.PAPP-A、Netrin-1、PP13及雌三醇水平对胎儿生长受限的预测价值[J].中国微生态学杂志,2018,30(4):99-101.
- [30]付久园,肖艳平,王红杰,等.唐氏综合征产前血清标记物筛查的探讨[J].河北医学,2017,23(12):2010-2013.
- [31]张丽霞,罗雅丽,余文友.孕中期血清绒毛膜促性腺激素甲胎蛋白及游离雌三醇水平联合检测筛查唐氏综合征的效果观察[J].实用医技杂志,2020,27(1):55-57.
- [32]洪秀,盛晓园.早产发生率及高危因素及对围产结局的影响[J].中国医院统计,2019,26(3):218-221.
- [33]Vohr B.Long-term outcomes of moderately preterm,late preterm,and early term infants[J].Clin Perinatol,2013(40):739-751.
- [34]曾筱安,李九凤,邓国宝,等.测定孕妇唾液中游离雌三醇含量预测早产的发生[J].中国优生与遗传杂志,2010(2):69-70.
- [35]Nunthapiwat S,Sekararith R,Wanapirak C,et al.Second Trimester Serum Biomarker Screen for Fetal Aneuploidies as a Predictor of Preterm Delivery: A Population-Based Study[J].Gynecol Obstet Invest,2019,84(4):326-333.
- [36]朱云花,刘胜兰,夏元旦.血清游离雌三醇测定用于判断胎儿宫内状况的临床研究[J].浙江创伤外科,2019,24(3):505-506.
- [37]Apter D,Zimmerman Y,Beekman L,et al.Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control[J].Eur J Contracept Reprod Health Care,2017,22(4):260-267.
- [38]Valera MC,Noirit-Esclassan E,Dupuis M,et al.Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse

- models of arterial and venous thrombosis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018(477):132–139.
- [39] 黎杨坚, 李燕姬, 伦妙容. 妊娠期血清雌激素和孕激素水平的变化及其与胎儿宫内发育情况的关系 [J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(5):564–565.
- [40] Palazzo C, Laloy J, Delvigne AS, et al. Development of injectable liposomes and drug-in-cyclodextrin-in-liposome formulations encapsulating estetrol to prevent cerebral ischemia of premature babies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019(127):52–59.
- [41] Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety [J]. *Menopause*, 2020, 27(8):848–857.
- [42] Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model [J]. *Climacteric*, 2008, 11(Suppl 1):15–21.
- [43] 苏婷, 宋殿荣, 郭洁, 等. 不同绝经时期妇女雌激素受体亚型在阴道组织中的表达 [J]. *天津中医药*, 2019(6):595–598.
- [44] Fernandez SV, Russo IH, Russo J. Estradiol and its metabolites 4-hydroxyestradiol and 2-hydroxyestradiol induce mutations in human breast epithelial cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8):1862–1868.
- [45] Totland MZ, Rasmussen NL, Knudsen LM, et al. Regulation of gap junction intercellular communication by connexin ubiquitination: physiological and pathophysiological implications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(4):573–591.
- [46] 唐雪莲, 谢梅青, 赵晓苗, 等. 雌二醇及雌酮对子宫内皮细胞 GJIC 及连接蛋白的影响 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2013, 34(3):345–350.
- [47] Leone S, Busonero C, Acconcia F. A high throughput method to study the physiology of E2:ER α signaling in breast cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 37(9):1125–1327.
- [48] 王景, 张鹤达, 李建, 等. Smad1 参与调节雌激素在乳腺癌细胞中的促增殖作用 [J]. *中国临床医学*, 2016, 23(2):144–148.
- [49] Ye Y, Xiao Y, Wang W, et al. ER α signaling through slug regulates E-cadherin and EMT [J]. *Oncogene*, 2010, 29(10):1451–1462.
- [50] Bugide S, David D, Nair A, et al. Hematopoietic PBX-interacting protein (HPIP) is over expressed in breast infiltrative ductal carcinoma and regulates cell adhesion and migration through modulation of focal adhesion dynamics [J]. *Oncogene*, 2015, 34(35):4601–4612.
- [51] 武春兰, 李阳, 刘晓红, 等. 雌二醇通过钙离子/钙激活中性蛋白酶通路诱导乳腺癌细胞迁移及 FAK 蛋白剪切 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(9):1041–1045.
- [52] Tajbakhsh A, Pasdar A, Rezaee M, et al. The current status and perspectives regarding the clinical implication of intracellular calcium in breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8):5623–5641.
- [53] Yousif NG. Fibronectin promotes migration and invasion of ovarian cancer cells through up-regulation of FAK-PI3K/Akt pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(1):85–91.
- [54] 龚琳, 郑莹, 刘珊玲, 等. 纤维连接蛋白在卵巢癌多细胞团簇中的作用和顺铂对团簇的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(12):930–934.
- [55] 余庆龙, 张莹, 王宏健, 等. 17 β -雌二醇对乳腺癌细胞迁移的影响及 CANP-FN 通路的介导作用 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(10):1371–1376.
- [56] Gao Y, Wang Z, Hao Q, et al. Loss of ER α induces amoeboid-like migration of breast cancer cells by downregulating vinculin [J]. *Nat Commun*, 2017(8):14483.
- [57] Larionov AA, Miller WR. Challenges in defining predictive markers for response to endocrine therapy in breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2009, 5(9):1415–1428.
- [58] Shaguftha, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2018(143):515–531.
- [59] Yu T, Liu M, Luo H, et al. GPER mediates enhanced cell viability and motility via non-genomic signaling induced by 17 β -estradiol in triple-negative breast cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014(143):392–403.
- [60] Kodahl AR, Lyng MB, Binder H, et al. Novel circulating microRNA signature as a potential non-invasive multi-marker test in ER-positive early-stage breast cancer: a case control study [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(5):874–883.
- [61] Tan S, Ding K, Li R, et al. Identification of miR-26 as a key mediator of estrogen stimulated cell proliferation by targeting CHD1, GREB1 and KPNA2 [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2):R40.
- [62] 曾超. 浸润性乳腺癌中 14-3-3 σ 蛋白的表达与 ER, PR 的相关性研究 [J]. *中国医药导报*, 2015(12):90–93.
- [63] Romero-Cordoba SL, Rodriguez-Cuevas S, Bautista-Pina V, et al. Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12252.
- [64] Cittelly DM, Das PM, Spoelstra NS, et al. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors [J]. *Mol Cancer*, 2010(9):317.
- [65] Lee YM, Lee JY, Ho CC, et al. miRNA-34b as a tumor suppressor in estrogen-dependent growth of breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R116.

收稿日期:2020-10-21;修回日期:2020-11-20

编辑/杜帆