

## 综 述

## 雌激素受体的生物学功能及其在骨骼肌发育和前列腺癌中作用的研究进展

黄明清, 翁雨亭综述, 方克伟审校

**【摘要】** 雌激素受体(ER)是核受体家族中重要的一员,在多种组织中广泛表达,包括肌肉、乳腺、前列腺等。ER 主要包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ,当雌激素与 ER 结合后,通过形成同源或异源二聚体进入细胞核中促进多种转录因子的激活,从而调节复杂、动态的基因网络。ER 在调节细胞的增殖、凋亡和自噬等过程中发挥重要作用,且与多种疾病的发生与发展密切相关,因此,近年来逐渐成为研究的热点。文章就 ER 的结构、生物学功能及其在骨骼肌发育和前列腺癌中的作用进行综述。

**【关键词】** 雌激素受体;雌激素;骨骼肌;前列腺癌

**【中图分类号】** R737 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)02-0172-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.013

## Advances in the study of the biological function of estrogen receptor and its role in skeletal muscle development and prostate cancer

HUANG Ming-qing, WENG Yu-ting reviewing, FANG Ke-wei checking

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

**【Abstract】** Estrogen receptor is an important member of the nuclear receptor family and is widely expressed in various tissues, including muscle, breast, prostate, etc. Estrogen receptors mainly include ER $\alpha$  and ER $\beta$ . When estrogen binds to estrogen receptors, they enter the nucleus by forming homodimers or heterodimers to promote the activation of a variety of transcription factors, thereby regulating complex and dynamic gene networks. Estrogen receptor plays an important role in the regulation of cell proliferation, apoptosis and autophagy, and is closely related to the occurrence and development of a variety of diseases. Therefore, it has gradually become a research hotspot in recent years. This paper reviews the structure, biological function and role of estrogen receptor in skeletal muscle development and prostate cancer.

**【Key words】** estrogen receptor; estrogen; skeletal muscle; prostate cancer

## 0 引 言

雌激素是一种重要的性激素,雌激素受体(estrogen receptor, ER)广泛分布在各种组织中,因此具有广泛而重要的作用。其不仅能促进女性生殖器官的发育,并在对调节内分泌系统、代谢、骨骼肌的发育等过程中发挥重要的作用。雌激素的作用在很大程度上是通过核激素受体 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的活性介导的,以细胞、组织和时间特异性的方式调节

复杂、动态的基因网络,从而参与多种生理、病理过程。研究发现,雌激素通过 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  在骨骼肌的质量和再生中发挥着重要作用,雌激素的缺乏可导致肌肉质量下降<sup>[1-3]</sup>。同时,ER $\alpha$ 、ER $\beta$  也介导前列腺癌的发生与发展<sup>[4-6]</sup>。因此,研究 ER 在骨骼肌和前列腺癌中的具体调控作用可更好地了解疾病的发病机制,并为治疗提供新的靶点。本文就 ER 的结构、生物学功能及其在骨骼肌发育、前列腺癌中的作用作一综述。

## 1 ER 的结构及生物学功能

**1.1 ER 的结构和分布** ER 主要包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ , ER $\alpha$  基因位于人类第 6 号染色体上,编码 595 个氨基酸,而 ER $\beta$  位于人类第 14 号染色体上,编码

基金项目:国家自然科学基金(81860127);昆明医科大学研究生创新基金(2020S179)

作者单位:650101 昆明,昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(黄明清、翁雨亭、方克伟)

通信作者:方克伟, E-mail: 2482099228@qq.com

530 个氨基酸<sup>[7]</sup>。两者结构相似,主要由 A/B、C、D、E/F 四个具有不同功能的结构域组成。A/B 区具有一个非配体依赖的转录激活区(AF-1),AF-1 不依赖雌激素的激活,参与调节雌激素与受体的结合。C 区为 DNA 结合域,主要与特异 DNA 的结合,从而达到转录靶基因的目的。D 区为铰链区,带有核定位信息。E/F 区称为配体结合域,主要与配体特异性结合发挥转录因子的作用<sup>[8]</sup>。其中 ER $\alpha$  主要在性器官中表达(前列腺除外),如乳腺、子宫、卵巢等<sup>[9]</sup>,ER $\beta$  主要存在于骨骼、前列腺组织等<sup>[10]</sup>。

**1.2 ER 的生物学功能** ER 按细胞中的位置分为两大类:一是经典的核受体,包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ,其主要位于细胞核内通过调节特异性靶基因的转录而发挥“基因型”调节效应;二是膜性受体,包括经典核受体的膜性成分以及属于 G 蛋白偶联受体家族的 GPER-1、Gaq-ER 和 ER-X,通过第二信使系统发挥间接的转录调控功能,介导快速的非基因型效应。

ER 的生物学功能主要有以下几点:①调控细胞增殖。细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent protein kinase, CDK)与周期蛋白具有协同作用,CDK 在细胞周期的特定时间被激活,通过磷酸化相应底物,驱使细胞完成细胞周期。研究发现,GPER-1 通过 cAMP/PKA/p-CREB 途径和上调细胞周期蛋白 D1/CDK6 及细胞周期蛋白 E1/CDK2 复合物,调节骨髓间充质干细胞的增殖<sup>[11]</sup>。同时,ER 可通过调节子宫内腺癌细胞中的 G1/S 特异性周期蛋白 D1 和 p21(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的表达来促进或抑制细胞增殖<sup>[12]</sup>。②调控细胞凋亡。众多研究表明 ER $\beta$  可通过调节凋亡相关分子,如 Bax、caspase-3 和 PARP 等的表达和调控 NF- $\kappa$ B/bcl-2 凋亡途径来调控细胞凋亡。首先,ER 能促进细胞凋亡,研究发现,木犀草素可通过 H3K4 单甲基化和抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路对三苯氧胺耐药的 ER 阳性乳腺癌细胞具有诱导凋亡的作用<sup>[13]</sup>;另外,ER 也可抑制细胞凋亡,Liao 等<sup>[14]</sup>实验证明,线粒体雌激素受体 ER $\beta$ (mtER $\beta$ )可通过诱导 Mn-超氧化物歧化酶(ROS 清除酶)和抗凋亡蛋白的表达而抑制氧化损伤诱导的细胞凋亡。BNIP3 是 Bcl-2 蛋白家族中的一种促凋亡蛋白,可诱导细胞自噬和凋亡。在心脏缺氧损伤的研究中发现,ER $\alpha$  与 BNIP3 结合,导致功能性 BNIP3 的水平降低,同时,ER $\alpha$  通过与 SP-1 或 NF $\kappa$ B 位点结合而减弱 BNIP3 启动子的活性,从而抑制细胞凋亡和自噬<sup>[15]</sup>。③调控细胞自噬。自噬是保持细胞内环境稳态的重要机制,

在调节疾病的进展中有重要的作用。越来越多的研究表明,ER $\beta$  可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路和 AMPK 通路的激活,调节自噬相关标志物(如 LC3-I、p62 等)的表达,从而调控细胞自噬。首先,ER 能抑制细胞自噬,Wang 等<sup>[16]</sup>的实验证明,促生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)可通过调节 GPER 和 IGF-1R/PI3K-Akt-mTOR 途径,从而抑制多巴胺能神经元细胞的自噬;同时,ER 也可促进细胞自噬,Yang 等<sup>[17]</sup>结果表明,ER $\beta$  通过下调 P62 的表达和抑制 mTOR 活化,从而诱导骨肉瘤细胞自噬。CLDN6 是一种紧密连接蛋白,在乳腺癌中起着抑癌基因的作用,且 CLDN6 可正向调节自噬相关基因 Beclin1 的表达,从而参与调节自噬。研究证明,ER $\beta$  对乳腺癌细胞迁移和侵袭的抑制作用是由 CLDN6 介导的 Beclin1 依赖性自噬级联反应<sup>[18]</sup>。

## 2 ER 在骨骼肌发育和前列腺癌中的作用

**2.1 ER 在骨骼肌发育中的作用** 骨骼肌的发育离不开肌卫星细胞的增殖、分化过程<sup>[19]</sup>,肌卫星细胞一般处于静止状态,受到刺激后激活,激活后的肌卫星细胞可进行对称分裂和非对称分裂产生子卫星细胞和参与肌生成的子细胞,用于维持卫星细胞池的稳定和损伤的修复<sup>[20]</sup>。ER 与骨骼肌发育密切相关,其结构或功能的异常会影响肌肉的再生和质量,最终导致肌营养不良、肌肉萎缩等疾病。骨骼肌中存在三种 ER:ER $\alpha$ 、ER $\beta$  和 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein conjugates estrogen receptor, GPER)<sup>[21]</sup>。在肌肉组织中 ER $\alpha$  主要参与肌细胞线粒体完整性、脂质代谢和再生等过程。研究发现,雌二醇可通过 ER $\alpha$  介导的途径调节卫星细胞中肌球蛋白重链的表达,同时刺激肌卫星细胞增殖<sup>[22]</sup>。ER $\beta$  则主要介导成肌细胞的分化。泛素特异性蛋白酶 19(USP19)是肌肉萎缩过程中负性调节肌肉质量的关键因素。研究表明,雌二醇通过 ER $\alpha$  增加了 USP19 的表达,从而降低了比目鱼肌质量,而大豆苷元(一种异黄酮)可抑制雌二醇诱导 ER $\alpha$  募集并促进 ER $\beta$  募集到 USP19 的功能性半雌激素反应元件上,从而下调 USP19 的表达,增加了肌肉的质量<sup>[23]</sup>。同时,在面肩胛肱肌营养不良症的研究中雌激素通过介导 ER $\beta$  拮抗双同源盒 4 的活性来促进成肌细胞分化<sup>[24]</sup>。在 Pellegrini 等<sup>[25]</sup>的研究中,黄烷酮柚皮素(Nar)通过 ER $\beta$  途径激活 P38/MAPK 的磷酸化,降低骨骼肌细胞中活性氧的形成,从而减少细胞的氧化损伤和促进骨骼肌的分化。

雌二醇(E2)除可与 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  结合介导基因组效应外,还能与 GPER-1 结合介导对细胞功能的非基因组效应参与肌肉的发育。研究表明,抑制 GPER-1 会降低 E2 对蛋白合成速率的作用,从而影响肌细胞的再生<sup>[26, 27]</sup>。以上的研究说明,ER $\alpha$ 、ER $\beta$  分别主要通过介导肌卫星细胞的增殖和分化,从而在骨骼肌的发育中发挥重要作用。

**2.2 ER 在前列腺癌中的作用** 晚期前列腺癌可分为激素敏感型前列腺癌及雄激素剥夺治疗后的去势抵抗型前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。前列腺癌的发生发展与雄激素和雌激素密切相关<sup>[28]</sup>。目前对前列腺癌的研究大多集中在雄激素及其受体上,而忽略了 ER 的作用。前列腺组织中主要存在 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  两种 ER。其中 ER $\alpha$  主要存在前列腺间质组织中,而 ER $\beta$  含量最丰富,主要在前列腺上皮的分泌腔和基底部表达<sup>[29]</sup>。目前的研究更多支持 ER $\alpha$  对前列腺癌的发展起到促进作用,其与癌组织的增殖、肿瘤不良分期、去势抵抗及不良预后相关。研究发现,ER $\alpha$  的上调可促进前列腺癌致癌转录因子 ERG 的表达,且 ER $\alpha$ -ERG 共表达的增加也与患者的 Gleason 评分和转移密切相关<sup>[30]</sup>。在 CRPC 组织中芳香化酶的表达显著升高,且芳香化酶可催化雄烯二酮转为雌二醇。研究发现,芳香化酶抑制剂来曲唑可减轻 CRPC 癌细胞移植小鼠中肿瘤的转移<sup>[31]</sup>。在探讨芳香化酶的作用机制时发现,芳香化酶诱导的内源性雌激素促进 ER $\alpha$  与基质金属蛋白酶 12 (matrix metalloproteinase 12, MMP12) 启动子上的雌激素反应元件结合,增强了 MMP12 的表达,从而参与 CRPC 进展和肿瘤转移。也有研究表明,ER $\alpha$  对癌细胞的侵袭有抑制作用。癌蛋白 NMyC 对多种类型的癌症均具有致癌作用,并且可引起前列腺癌的去势抵抗,而 PPAR $\gamma$  共激活因子 1  $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) 是一种前列腺癌抑制因子,可控制合成代谢和分解代谢之间的平衡。研究发现,PGC1 $\alpha$  和雌激素相关受体 1 $\alpha$  (ERR $\alpha$ ) 形成的转录复合物可与癌蛋白 MYC 的启动子结合,抑制 MYC 的表达水平和活性从而抑制前列腺癌细胞的侵袭性<sup>[32]</sup>。相反,ER $\beta$  对癌组织具有抗增殖作用,因此多被认为对前列腺癌的发生具有保护作用。在正常生理条件下和恶性肿瘤中前列腺都受雄激素及其受体的调控。研究发现,ER $\beta$  的激活可抑制 ER $\alpha$  并诱导前列腺癌细胞不依赖于雄激素的凋亡<sup>[29, 33]</sup>。同时,ER $\beta$  与雄激素受体之间存在功能串扰,ER $\beta$  激活后,AR 的转录物、蛋白质

水平和转录活性均被下调,从而降低前列腺癌的发生<sup>[34]</sup>。然而,Lai 等<sup>[35]</sup>的研究发现 ER $\beta$  在前列腺癌的骨和淋巴结转移中的表达升高,提示 ER $\beta$  与晚期前列腺癌的发生存在因果关系。综上可知,ER $\alpha$ 、ER $\beta$  均参与前列腺肿瘤的发生发展,在不同类型和不同阶段的前列腺癌中作用不同。

### 3 结语与展望

总之,ER 在细胞的增殖、凋亡、自噬等过程中具有重要的调控作用。在骨骼肌发育过程中 ER $\alpha$  主要介导肌卫星细胞的增殖,而 ER $\beta$  主要介导肌卫星细胞的分化;在前列腺癌的发生与发展中,ER $\alpha$  多被认为对前列腺癌的发展起促进作用,与癌组织的增殖、肿瘤不良分期、去势抵抗及不良预后相关,而 ER $\beta$  多被认为对前列腺癌的发生具有保护作用,对癌组织具有抗增殖作用。由此可见,ER 与肌肉的发育及前列腺癌的发生发展密切相关。通过对 ER 的研究可为部分肌肉性疾病及前列腺癌的治疗提供新的思路。目前,关于 ER 的研究大多集中在 ER $\alpha$ 、ER $\beta$  上,而忽略了 G 蛋白偶联受体家族的作用。因此,在今后的研究中可关注 G 蛋白偶联受体家族介导的非基因型效应在疾病中的调控作用,从而找到新的治疗思路。

### 【参考文献】

- [1] Seko D, Fujita R, Kitajima Y, *et al.* Estrogen Receptor  $\alpha$  Controls Muscle Growth and Regeneration in Young Female Mice[J]. *Stem Cell Reports*, 2020, 15(3): 577-586.
- [2] Hagberg JM, Coyle EF, Baldwin KM, *et al.* The Impact of Skeletal Muscle ER $\alpha$  on Mitochondrial Function and Metabolic Health[J]. *J Appl Physiol*, 2019, 127(2): 277-305.
- [3] Collins BC, Mader TL, Cabelka CA, *et al.* Deletion of estrogen receptor  $\alpha$  in skeletal muscle results in impaired contractility in female mice[J]. *J Appl Physiol*, 2018, 124(4): 980-992.
- [4] Huang H, Li J, Shen J, *et al.* Increased ABCG4 Expression Induced by ERR $\alpha$  Leads to Docetaxel Resistance via Efflux of Docetaxel in Prostate Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1474.
- [5] Jiang Z, Zhang Y, Chen X, *et al.* microRNA-1271 impedes the development of prostate cancer by downregulating PES1 and up-regulating ER $\alpha$ [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 209.
- [6] Nanni S, Bacci L, Aiello A, *et al.* Signaling through estrogen receptors modulates long non-coding RNAs in prostate cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 511: 110864.
- [7] Taylor SE, Martin-Hirsch PL, Martin FL. Oestrogen receptor splice variants in the pathogenesis of disease[J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(2): 133-148.
- [8] He S, Nelson ER. 27-Hydroxycholesterol, an endogenous selective



- estrogen receptor modulator[J]. *Maturitas*, 2017, 104: 29-35.
- [9] Nouri Emanzadeh F, Word B, Cotton E, *et al.* Modulation of Estrogen  $\text{\AA}$  and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (7): 3669-3683.
- [10] Qu LG, Warden H, Davis ID, *et al.* Effects of estrogen receptor signaling on prostate cancer carcinogenesis [J]. *Transl Res*, 2020, 222: 56-66.
- [11] Chuang SC, Chen CH, Chou YS, *et al.* G Protein-Coupled Estrogen Receptor Mediates Cell Proliferation through the cAMP/PKA/CREB Pathway in Murine Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6490.
- [12] Hu G, Zhang J, Zhou X, *et al.* Roles of estrogen receptor  $\text{\AA}$  and  $\text{\AA}$  in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(10): 153149.
- [13] Wu HT, Liu YE, Hsu KW, *et al.* MLL3 Induced by Luteolin Causes Apoptosis in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells through H3K4 Monomethylation and Suppression of the PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(5): 1221-1241.
- [14] Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, *et al.* Mitochondrial translocation of estrogen receptor  $\text{\AA}$  affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 359-373.
- [15] Yao Y, Chang X, Wang D, *et al.* Roles of ERK1/2 and PI3K/AKT signaling pathways in mitochondria-mediated apoptosis in testes of hypothyroid rats[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2018, 7(6): 1214-1224.
- [16] Wang XW, Yuan LJ, Yang Y, *et al.* IGF-1 inhibits MPTP/MPP<sup>+</sup>-induced autophagy on dopaminergic neurons through the IGF-1R/PI3K-Akt-mTOR pathway and GPER[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(4): E734-E743.
- [17] Yang Z, Yu W, Liu B, *et al.* Estrogen receptor  $\text{\AA}$  induces autophagy of osteosarcoma through the mTOR signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 50.
- [18] Song P, Li Y, Dong Y, *et al.* Estrogen receptor  $\text{\AA}$  inhibits breast cancer cells migration and invasion through CLDN6-mediated autophagy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 354.
- [19] Shi Y, Mao X, Cai M, *et al.* miR-194-5p negatively regulates the proliferation and differentiation of rabbit skeletal muscle satellite cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 425-433.
- [20] Insinga A, Cicalese A, Faretta M, *et al.* DNA damage in stem cells activates p21, inhibits p53, and induces symmetric self-renewing divisions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(10): 3931-3936.
- [21] Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 191: 105375.
- [22] Collins BC, Arpke RW, Larson AA, *et al.* Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(2): 368-381. e366.
- [23] Ogawa M, Kitano T, Kawata N, *et al.* Daidzein down-regulates ubiquitin-specific protease 19 expression through estrogen receptor  $\text{\AA}$  and increases skeletal muscle mass in young female mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 49: 63-70.
- [24] Teveroni E, Pellegrino M, Sacconi S, *et al.* Estrogens enhance myoblast differentiation in facioscapulohumeral muscular dystrophy by antagonizing DUX4 activity [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1531-1545.
- [25] Pellegrini M, Bulzomi P, Galluzzo P, *et al.* Naringenin modulates skeletal muscle differentiation via estrogen receptor  $\text{\AA}$  and  $\text{\AA}$  signal pathway regulation [J]. *Genes Nutr*, 2014, 9(5): 425.
- [26] Wang H, Sun X, Lin MS, *et al.* G protein-coupled estrogen receptor (GPER) deficiency induces cardiac remodeling through oxidative stress[J]. *Transl Res*, 2018, 199: 39-51.
- [27] Kamanga-Sollo E, Thornton KJ, White ME, *et al.* Role of G protein-coupled estrogen receptor-1 in estradiol 17 $\text{\AA}$ -induced alterations in protein synthesis and protein degradation rates in fused bovine satellite cell cultures [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2017, 58: 90-96.
- [28] 高杰, 丁留成, 卫中庆. 脂质代谢在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2021, 23(2): 169-174.
- [29] Chaurasiya S, Widmann S, Botero C, *et al.* Estrogen receptor  $\text{\AA}$  exerts tumor suppressive effects in prostate cancer through repression of androgen receptor activity [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0226057.
- [30] Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression[J]. *Prostate*, 2018, 78(1): 2-10.
- [31] Liang Z, Cao J, Tian L, *et al.* Aromatase-induced endogenous estrogen promotes tumour metastasis through estrogen receptor- $\text{\AA}$ /matrix metalloproteinase 12 axis activation in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 467: 72-84.
- [32] Valcarcel-Jimenez L, Macchia A, Crosas-Molist E, *et al.* PGC1 $\text{\AA}$  Suppresses Prostate Cancer Cell Invasion through ERR $\text{\AA}$  Transcriptional Control[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(24): 6153-6165.
- [33] Lombardi APG, Vicente CM, Porto CS. Estrogen Receptors Promote Migration, Invasion and Colony Formation of the Androgen-Independent Prostate Cancer Cells PC-3 Through  $\text{\AA}$ -Catenin Pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 184.
- [34] Miao L, Yun X, Tao R, *et al.* Bakuchiol exhibits anti-metastasis activity through NF- $\text{\kappa}$ B cross-talk signaling with AR and ER $\text{\AA}$  in androgen-independent prostate cancer cells PC-3 [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1): 1-8.
- [35] Lai JS, Brown LG, True LD, *et al.* Metastases of prostate cancer express estrogen receptor-beta [J]. *Urology*, 2004, 64(4): 814-820.

(收稿日期:2021-03-17; 修回日期:2021-04-25)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)