

雌激素受体在前列腺癌的研究进展

苏港林^{1,3}, 胡坤^{2,3}, 肖俊文³, 孙浩³, 刘宇辰^{3*}



1. 汕头大学医学院临床医学系 (广东汕头 515041)
2. 安徽医科大学深圳市第二人民医院临床医学院泌尿外科 (广东深圳 518000)
3. 深圳大学第一附属医院·深圳市第二人民医院医学合成生物学临床应用关键技术国家地方联合工程实验室 (广东深圳 518000)

【摘要】前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤，是男性第二常见的癌症死亡原因。雌激素受体是类固醇激素受体超家族成员。雌激素在前列腺中的作用是由雌激素受体1和雌激素受体2介导的。越来越多的证据表明雌激素受体与前列腺癌的发生、发展、预后等明显相关，且在去势抵抗性前列腺癌的进展中起到重要作用。本文将介绍雌激素受体结构功能，总结其在前列腺癌的研究进展，浅析雌激素受体在前列腺癌发展中的潜在分子机制及其临床应用，为治疗前列腺癌提供新的思路。

【关键词】前列腺癌；雌激素受体；癌基因

Research progress of estrogen receptor on prostate cancer

Gang-Lin SU^{1,2}, Kun HU^{2,3}, Jun-Wen XIAO³, Yu-Chen LIU^{3*}

1. Department of Clinical Medicine, Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

2. Urology Department, Shenzhen Second People's Hospital, Clinical Medicine College of Anhui Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

3. State and Local Government Joint Engineering Laboratory of Synthetic Biology Medicine and Clinical Application of Key Technologies, Shenzhen Second Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

*Corresponding author: Yu-Chen LIU, E-mail: liuyuchenmdcg@163.com

【Abstract】 Prostate cancer is the most common malignant tumor and the second most common cause of cancer death in men. Estrogen receptors (ERs) are member of steroid hormone receptor superfamily. The role of estrogen in prostate is mainly mediated by estrogen receptor 1 (ER α) and estrogen receptor 2 (ER β). More and more evidences suggest that estrogen receptors play an important role in the occurrence, development and prognosis of prostate cancer, and the progression of castrated resistant prostate cancer (CRPC). This article will introduce the structure and function of estrogen receptors, summarize relevant research progress in prostate cancer, analyze potential molecular mechanism and clinical application of ERs in the development of prostate cancer, and provide a new view for the treatment of prostate cancer.

【Keywords】 Prostate cancer; Estrogen receptor; Oncogene

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.12

基金项目：国家自然科学基金面上项目 (81773257)

* 通信作者：刘宇辰，博士，副研究员，硕士研究生导师，E-mail: liuyuchenmdcg@163.com

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤，是男性第二常见的癌症死亡原因^[1]。2015年全世界就有365 000多例患者死于前列腺癌^[2]。在过去几十年随着生活方式的变化和人口老龄化，中国前列腺癌的发病率一直在稳步上升。据中国国家癌症登记中心2005年度癌症报告，前列腺癌的发病率为7.10/10万，居第九位^[3]。年龄是前列腺癌的主要危险因素，研究表明，随着年龄增长，血睾酮下降，但雌性激素水平保持不变，导致雌激素与雄激素的比值增加。因此，雌激素被认为是良性前列腺增生（Benign prostatic hyperplasia, BPH）和前列腺癌的主要致病因素之一^[4-5]。Ricke WA等用高水平睾酮和雌二醇联合应用于小鼠可诱发前列腺癌的发生^[6]。这表明，与雄激素一起，雌激素在前列腺癌中起着至关重要的作用。雌激素在前列腺中的作用是由雌激素受体1（ER α ）和雌激素受体2（ER β ）介导的。越来越多的证据表明雌激素受体在前列腺癌的进展中起到重要作用^[7-8]。本文将对雌激素受体在前列腺癌中的研究进展进行综述。

1 雌激素受体

1.1 雌激素受体简介

雌激素的细胞效应是由ER α 和ER β 两种雌激素受体介导的^[9]。第一个雌激素受体（ER α ）于1985年从mcf-7人乳腺癌细胞系中克隆出来，第二个雌激素受体（ER β ）于1996年在大鼠前列腺中被发现^[11]。ER α 主要在性器官中表达，即乳腺，子宫，卵巢，睾丸和附睾，但也在其他器官中表达，例如肝脏，肾脏，肾上腺，垂体腺和下丘脑。除了前列腺外，ER β 并不主要在性器官中表达；它主要存在于皮肤，骨骼，脑，肺，膀胱，血管，淋巴细胞和脂肪组织中^[11]。ER α 基因位于人类第6号染色体的6q25.1区，由595个氨基酸残基组成，分子重量大约66 kDa。ER β 基因位于人类第14号染色体的14q22~24区，由530个氨基酸残基组成^[12]。它们具有相同的通用结构，包含N-末端结构域，DNA结合结构域，铰链区，配体结

合结构域和C-末端F区。调节ER转录活性的两个激活功能结构域分别位于N-末端结构域和配体结合结构域内。在DNA结合结构域和配体结合结构域，ER α 和ER β 具有高度序列同源性^[13]。表明ER β 可以结合与ER α 相同的靶基因，但可能具有不同的特异性配体^[11]。

1.2 雌激素受体的信号传导途径

雌激素结合并激活两种雌激素受体（ER α 和ER β ），并通过介导基因组和非基因组事件的复杂信号通路发挥作用。根据转录调控途径的不同，可将雌激素介导的信号转导分为2种：①经典的基因组途径：雌激素受体与雌激素结合后，会发生构象改变聚集成二聚体，结合靶基因调节区的雌激素效应元件（Estrogen response element, ERE），募集辅助因子改变染色质结构，形成转录起始复合物而启动基因转录和翻译。ERs的N-末端DNA结合区可结合相应DNA序列引起基因表达的激活或抑制。在细胞中雌激素与ERs结合后，起到促进细胞有丝分裂、分化等作用^[13]。②非经典途径：雌激素受体通过与转录因子Fos/Jun相互作用，从而形成转录因子活化蛋白-1（Activator protein-1, AP-1），或者结合特异蛋白1（Specific protein 1, SP-1）等增强子间接调节基因转录。然而，该通道的机制尚未清楚^[14]。

2 雌激素受体和前列腺癌

2.1 雌激素受体在前列腺的分布

雌激素受体是前列腺发育的重要受体之一。ER α 存在于间质中，在导管分支时出现在导管上皮细胞中；ER β 是最丰富的ER亚型，大量表达于良性前列腺上皮的分泌腔和基底部，以及浸润的免疫细胞和基质中^[15]。

2.2 雌激素受体和前列腺癌的分期、分级

ER α 与肿瘤不良分期分级、去势抵抗及不良预后相关。研究表明前列腺癌细胞中ER α 的表达与高Gleason评分和患者生存不良密切相关^[13-14]。YANG GS等通过对正常前列腺组织、增生组织和肿瘤组织的研

究比较显示, ER α 在肿瘤组织中过表达。而 ER β 在肿瘤组织中的表达明显低于正常组织和增生组织 ($P<0.01$), 提示前列腺癌的严重病理特征与 ER β 表达降低有关。Spearman 分析显示 ER β 表达与肿瘤分期、分级呈负相关 (分别为 0.67、0.43, 均 $P<0.05$), ER α 与肿瘤分期、分级呈正相关 (分别为 0.51、0.57, 均 $P<0.01$)。分析还显示激素难治性前列腺癌与激素依赖性前列腺癌相比, ER β 表达降低 ($P<0.01$), ER α 表达增加^[16]。在接受前列腺根治切除术的 100 例前列腺癌 (PT3N0M0) 患者中, Georgios Megas 等结合免疫组化的研究结果显示, ER α 在局部进展期前列腺癌中的表达缺失与根治性前列腺切除术患者预后良好有关。此项研究表明 ER α 的表达与分期或恶性程度之间存在显著的正相关关系^[17]。

目前 ER β 的表达与前列腺肿瘤分期、分级的关系缺乏统一意见。大多数研究支持以下结论: ER β 在良性上皮细胞中高表达, 在肿瘤发展过程中表达下降, 与 Gleason 分级增加呈负相关。Mojgan Asgari 等采用免疫组织化学方法检测石蜡包埋的 52 个前列腺穿刺活检组织 ER β 的表达, 以确定其在 Gleason 分级系统中不同级别肿瘤中的表达率。发现 ER β 在所有的中低级别肿瘤中都有表达, 在高级别肿瘤中表达率为 83%, 但 17% 的高级别肿瘤为阴性 ($P=0.019$)。ER β 在高级别肿瘤中的表达率明显低于低级别肿瘤^[18]。Lisa G. Horvath 等使用鸡多克隆抗体 ER β 503 IgY3 研究了 ER β 在正常前列腺、增生性前列腺和前列腺癌中的表达模式。在他们的研究中, 所有正常前列腺组织在上皮和基质细胞中均有较强的 ER β 核染色。而在前列腺增生组织 ER β 阳性病例下降到 24.2% (38/157), 在前列腺肿瘤组织中下降到 11.3% (18/159)。他们的结论是, ER β 在正常人前列腺中高表达, 在前列腺增生和浸润性癌中的表达逐渐减少^[19]。Fixemer T 等在免疫组织化学中使用不同的单克隆抗体, 报告 Gleason 分级为 IV 级的癌组织中 ER β 的表达高于 III 级和 V 级癌, 提示 ER β 蛋白表达在肿瘤进展过程中下降, 但与原发性 Gleason 分级无相关性^[20]。

然而, ER β 也被认为是促癌基因。尤其是在去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的背景下, 它被认为是雄激素受体 (Androgen receptor, AR) 依赖基因转录的驱动者^[21], 在前列腺肿瘤细胞进展为 CRPC 的过程中起着潜在的作用。也有报道称, ER β 在骨和淋巴结转移中的表达较高。而 ER β 高表达与不良的临床预后相关^[21]。

2.3 雌激素受体在前列腺癌中的功能

到目前为止, 人们普遍认为 ER α 是前列腺癌的致癌基因, ER β 在前列腺癌中起着主要的保护作用。然而, 雌激素受体在前列腺癌的作用仍然存在争议。

2.3.1 雌激素受体 α 与前列腺癌

ER α 与肿瘤不良分期分级, 去势抵抗及不良预后相关。多数研究认为 ER α 在前列腺癌的发展中起到促进作用。ER α 在癌细胞增殖和存活中的作用已在乳腺和卵巢、子宫、宫颈等其他女性组织中得到广泛的研究。这些研究表明, 激动剂结合 ER α 调控含有雌激素反应元件的下游基因的表达。在质膜处, ER α 与 C-Src 的调节亚单位 p85 α 相互作用, 通过有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 途径介导信号转导^[22-23], 从而驱动前列腺肿瘤细胞生长、增殖和存活。

早期研究表明上皮 ER α 在前列腺癌中的表达增加, 而间质 ER α 的表达不增加^[24]。在前列腺癌小鼠模型中, ER α 基因敲除^[6]和 ER α 激动剂^[25]治疗均显示激活的 ER α 可产生高级别的前列腺上皮内瘤变 (Prostate intraepithelial neoplasia, PIN), 提示 ER α 可能在前列腺癌的进展中起重要作用。此外, 亦有研究表明 ER α 在 CRPC 的进展中起到重要作用。目前的前列腺癌治疗方法中, 雄激素剥夺疗法 (Androgen deprivation therapy, ADT) 是前列腺癌全身治疗中最重要的治疗手段。前列腺癌最初对雄激素剥夺疗法有很好的反应, 但大多数肿瘤逐渐从雄激素敏感进展为去势抵抗性前列腺癌。它的预后很差, 也没有有效的治疗方法^[26]。ER α 在前列腺癌上皮中表达上调, ER α 调控基因的差异表达和增殖基因 (Ki-67) 相关^[27]。

去势后的前列腺癌细胞仍可存活,可能与ER α 表达的上调有关。Greg L. Shaw等观察到去势后ER α 的表达快速上调,黄体生成素释放激素(Luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)类似物长时间去势后ER α mRNA表达增加已被观察到。ER α 表达上调可能是某些恶性前列腺上皮细胞在去势后增殖的内在机制^[28]。Sweta Mishrad等发现雌激素治疗后前列腺癌细胞E-钙粘蛋白表达下降,snail蛋白和波形蛋白表达增加。ER α 在PacMetUT 1中的敲除使雌激素的这些作用消失,提示雌激素诱导上皮间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)由ER α 介导的^[29]。为了进一步研究ER α 与前列腺癌骨转移的关系,在雄性裸鼠对照组和ER α 基因敲除组注射前列腺癌细胞系PacMetUT 1细胞,对胫骨切片的显微CT分析表明,ER α 被敲除时,PacMetUT 1细胞的骨形成明显减少,提示ER α 在体内的表达对成骨细胞瘤的形成是必不可少的。ER α 抑制剂ICI 182,780对小鼠的全身治疗也明显减少了胫骨内注射成骨细胞肿瘤的形成^[29]。Itsuhiro Takizawa等的研究中,小鼠的前列腺癌模型反应了ER α 在侵袭性前列腺癌的上皮细胞中表达,与正常前列腺组织相比有升高,表明在人高级别前列腺癌中ER α 表达增加,具有统计学意义^[23]。抑癌基因PTEN的丢失与前列腺癌进展到侵袭期有关^[30]。在促进前列腺癌的发生和发展中,PTEN的丢失与致癌基因MYC的过度表达以及MAPK信号通路的持续激活起协同作用^[31-32]。进一步的研究发现,在PTEN缺乏的前列腺癌模型中,在细胞增殖明显增强的肿瘤区域ER α 的表达明显增加。ER α 可以调控MAPK信号通路上游的MYC表达,ER α 对MAPK信号通路的持续刺激是前列腺癌细胞增殖的一种潜在机制^[23]。基因表达系列分析(Serial analysis of gene expression, SAGE)文库的大规模生物信息学分析已经确定核富集的转录物1(Nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT 1)是某些类型癌症与正常组织之间差异调节的长非编码RNAs(Long non-coding RNAs, lncRNAs)之一。NEAT 1通过改变靶基因启动子的表

观基因来调节前列腺癌基因的表达,从而促进转录^[33]。Dimple Chakravarty等研究发现了ER α -NEAT1轴,阐明了在雄激素消融治疗期间,前列腺癌细胞可能通过ER α 调控lncRNA NEAT1信号途径来促进肿瘤生长^[34]。

然而,ER α 在前列腺中促肿瘤作用并不是确切的。比如Celhay等人比较了55例前列腺癌患者在雄激素剥夺治疗前和复发后ER α 的表达^[35]。他们发现在肿瘤样品中,肿瘤低增殖和ER α 表达相关,ER α 在前列腺癌中的表达与低度恶性肿瘤相关^[36]。Daniels等报道,与良性前列腺组织相比,癌相关基质细胞中ER α 阳性率降低^[37]。某些研究表明前列腺癌细胞中ER α 的表达与高Gleason评分和患者生存不良密切相关^[17, 24],某些研究反映大多数人前列腺癌细胞系低表达或几乎没有表达ER α ^[38-39]。Itsuhiro Takizawa等的研究推测是因为用于研究的前列腺肿瘤Gleason评分范围存在差异,低级别和高级别前列腺肿瘤样本代表性不足,导致免疫组化研究报告人前列腺癌细胞中ER α 的不同水平^[23]。

2.3.2 雌激素受体 β 与前列腺癌

ER α 和ER β 两种ER亚型在前列腺癌发生过程中有不同的表达模式,在其表达和功能上有不同的研究结果。由于ER α 在正常的大鼠或人前列腺上皮中不表达^[40],在发现ER β 之前,人们普遍认为雌激素/抗雌激素对正常前列腺上皮的作用是间接的。随着ER β 的发现,以及人们对ER β 在前列腺分布的了解的加深,研究提示可能是ER β 介导雌激素/抗雌激素作用。在大多数上皮细胞中,ER β 是主要的亚型,在前列腺的某些间质细胞中也是如此。在许多肿瘤中ER β 被认为是抑癌因素,包括前列腺癌^[39, 41]。

ER β 基因敲除小鼠的研究表明,ER β 可以抑制增生和防止啮齿动物前列腺增生^[42]。Lau等研究发现在同时表达ER α 和ER β 的前列腺癌细胞系PC-3细胞中,雌激素和雌激素拮抗剂是有效的抑制因子。相比之下,在只表达ER β 的前列腺癌细胞系DU145细

胞中, 雌激素拮抗剂是生长抑制剂。ER β 反义寡核苷酸与 DU145 细胞共处理可逆转 ICI 182 780(雌激素拮抗剂) 诱导的抗增殖作用。在雌激素拮抗剂介导的抑制肿瘤生长作用中, ER β 起到重要作用^[43]。另外, 通过 WesternBlot 和免疫荧光分析发现 ER β 选择性激动剂 DPN 降低了 N- 钙粘素的表达。而高剂量 ER β 选择性拮抗剂 PHTPP 阻断 DPN 诱导 N- 钙粘素表达下调的作用^[44]。ER β 促进低氧诱导因子 (Hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α) 的降解, HIF-1 α 的降解可抑制血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 信号, VEGF-A 信号与肿瘤细胞凋亡和运动密切相关^[45-46]。但 ER β 促进 HIF-1 α 降解的机制尚不清楚, 相关研究认为这与 ER β 促进脯氨酰羟化酶 2 (prolyl hydroxylase domain-2, PHD 2) 蛋白表达有关, PHD 2 促进 HIF-1 α 的降解, 从而维持细胞分化状态 (图 1)^[47]。综上, ER β 信号的激活可能抑制肿瘤细胞的去分化, 降低其运动能力并诱导其凋亡。

然而, Leav 等的研究发现 ER β 在前列腺癌细胞骨和淋巴结转移中的重新表达, 提示 ER β 与晚期前列腺癌的发生有因果关系^[48]。Zellweger 等的一项研究表明, 与 BPH 患者的组织相比, 前列腺癌中的 ER β

水平受到抑制, 但是较高的 ER β 水平对应着激素敏感性前列腺癌 (Hormone-naïve prostate cancer, HNPC) 中较低的存活率。这与公认的“ER β 在前列腺癌中起保护作用”学说相矛盾。在 HNPC 和 CRPC 中, ER β 表达水平与丝氨酸 210 (S 21) 上磷酸化的雄激素受体 (AR) 有关。pAR (S 210), 类似于 ER β 水平, 与 HNPC 的较低存活率相关, 而在 CRPC 中则不然。Zellweger 等的研究显示肿瘤的发展和进展最初是由 ER β 控制的, 可能是由 pAR(S 210) 刺激的, 但进展到 CRPC 时, 这种效应消失, AR 基因扩增, 推测这可能是对体内雄激素水平较低的反应^[49]。

2.3.3 雌激素受体与前列腺癌患者的治疗

鉴于雄激素在前列腺癌发生发展中的广泛作用, 雄激素剥夺疗法 (ADT) 是治疗转移性前列腺癌的主要手段。然而, 大多数患者最终会发展为雄激素非依赖性前列腺癌, 这突出了对替代治疗策略的迫切需要。事实上, 雌激素最初被用作前列腺癌最早的治疗方式之一; 然而, 它们的使用会增加心血管毒性和其他副作用, 如乳腺肿大和乳房压痛; 因此, 当 LHRH 激动剂被发现降低睾酮水平时, 口服雌激素治疗前列腺癌这种治疗方法被取代^[50]。

研究表明, 在实验和临床条件下, 雌激素拮抗剂抑制前列腺癌的发生和发展。其中一些雌激素拮抗剂正在进行临床试验, 以研究其治疗前列腺癌的效果^[51]。托瑞米芬能显著降低转基因腺癌小鼠前列腺模型中前列腺癌的发生率, 也显著降低高级别前列腺上皮内瘤 (High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN) 患者的前列腺癌发生率^[52]。雷洛昔芬在 CRPC 中显示出一定的抑瘤作用^[53]。一项 II 期临床试验表明, 托瑞米芬能显著改善骨转移性前列腺癌的生化复发^[54]。某项 III 期临床试验显示, 托雷米芬显著降低接受雄激素剥夺治疗前列腺癌患者椎体骨折的发生率, 并且显著改善骨密度和血脂水平。因此, 研究雌激素信号在前列腺癌发生发展中的作用以及机理, 为治疗晚期前列腺癌提供了一种新的治疗途径^[55]。

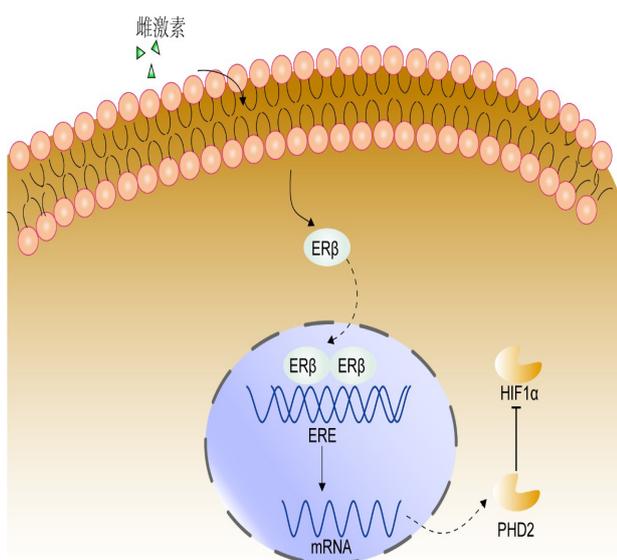


图1 ER β 促进低氧诱导因子 (HIF-1 α) 的降解
Figure 1. Estrogen receptor β (ER β) promotes the degradation of hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α)

3 结语

总体上, 研究认为 ER α 是前列腺癌的致癌基因, ER β 在前列腺癌中起着保护作用。虽然目前关于雌激素受体在前列腺癌的表达及作用存在争议, 但是越来越多的证据反映了雌激素受体在前列腺癌发生和进展中的作用具有重要的研究和临床应用价值。通过对雌激素受体的表达调控以及作用机制的研究, 研究者有可能进一步阐明 CRPC 发生的机理, 为治疗前列腺癌提供新的思路及方法。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- 2 Sun L, Zhou H, Liu H, et al. GAS2–Calpain2 axis contributes to the growth of leukemic cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47(10): 795–804. DOI: 10.1093/abbs/gmv080.
- 3 Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. The updated incidences and mortalities of major cancers in China, 2011[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(11): 502–507. DOI: 10.1186/s40880-015-0042-6.
- 4 Suzuki K, Inaba S, Takeuchi H, et al. Endocrine environment of benign prostatic hyperplasia—relationships of sex steroid hormone levels with age and the size of the prostate[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1992, 83(5): 664–671. DOI: 10.5980/jpnjuro1989.83.664.
- 5 Gupta L, Thakur H, Sobti RC, et al. Role of genetic polymorphism of estrogen receptor–alpha gene and risk of prostate cancer in north Indian population[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 335(1–2): 255–261. DOI: 10.1007/s11010-009-0275-2.
- 6 Rieke WA, Mcpherson SJ, Bianco JJ, et al. Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling[J]. *FASEB J*, 2008, 22(5): 1512–1520. DOI: 10.1096/fj.07-9526com.
- 7 Risbridger GP, Ellem SJ, Mcpherson SJ. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling[J]. *J Mol Endocrinol*, 2007, 39(3): 183–188. DOI: 10.1677/JME-07-0053.
- 8 Lau KM, To KF. Importance of Estrogenic Signaling and Its Mediated Receptors in Prostate Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1434. DOI: 10.3390/ijms17091434.
- 9 Spencer–Segal JL, Tsuda MC, Mattei L, et al. Estradiol acts via estrogen receptors alpha and beta on pathways important for synaptic plasticity in the mouse hippocampal formation[J]. *Neuroscience*, 2012, 202: 131–146. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.035.
- 10 Lindberg MK, Weihua Z, Andersson N, et al. Estrogen receptor specificity for the effects of estrogen in ovariectomized mice[J]. *J Endocrinol*, 2002, 174(2): 167–178. DOI: 10.1677/joe.0.1740167.
- 11 Kuiper GG, Enmark E, Pelto–Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(12): 5925–2930. DOI: 10.1073/pnas.93.12.5925.
- 12 Taylor SE, Martin–Hirsch PL, Martin FL. Oestrogen receptor splice variants in the pathogenesis of disease[J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(2): 133–148. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.06.017.
- 13 He S, Nelson ER. 27–Hydroxycholesterol, an endogenous selective estrogen receptor modulator[J]. *Maturitas*, 2017, 104: 29–35. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.07.014.
- 14 Zhao C, Gao H, Liu Y, et al. Genome–wide mapping of estrogen receptor–beta–binding regions reveals extensive cross–talk with transcription factor activator protein–1[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 5174–5183. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4407.
- 15 Tao X, Xu L, Yin L, et al. Dioscin induces prostate cancer cell apoptosis through activation of estrogen receptor–beta[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2989. DOI: 10.1038/cddis.2017.391.
- 16 Yang GS, Wang Y, Wang P, et al. Expression of oestrogen receptor–alpha and oestrogen receptor–beta in prostate cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(18): 1611–1615.
- 17 Megas G, Chrisofos M, Anastasiou I, et al. Estrogen receptor (alpha and beta) but not androgen receptor expression is correlated with recurrence, progression and survival in post prostatectomy T3N0M0 locally advanced prostate cancer in an urban Greek population[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(1): 98–105. DOI: 10.4103/1008-682X.136445.
- 18 Asgari M, Morakabati A. Estrogen receptor beta expression in prostate adenocarcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2011, 6: 61. DOI: 10.1186/1746-1596-6-61.
- 19 Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al. Frequent loss of estrogen receptor–beta expression in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(14): 5331–5335.
- 20 Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Differential expression of the estrogen receptor beta (ERbeta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma[J]. *Prostate*, 2003, 54(2): 79–87. DOI: 10.1002/pros.10171.
- 21 Zhu X, Leav I, Leung YK, et al. Dynamic regulation of estrogen receptor–beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(6): 2003–2012. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63760-1.

- 22 Pandini G, Genua M, Frasca F, et al. 17beta-estradiol up-regulates the insulin-like growth factor receptor through a nongenotropic pathway in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8932-8941. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4814.
- 23 Takizawa I, Lawrence M G, Balanathan P, et al. Estrogen receptor alpha drives proliferation in PTEN-deficient prostate carcinoma by stimulating survival signaling, MYC expression and altering glucose sensitivity[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 604-616. DOI: 10.18632/oncotarget.2820.
- 24 Royuela M, De Miguel MP, Bethencourt FR, et al. Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate[J]. *J Endocrinol*, 2001, 168(3): 447-454. DOI: 10.1677/joe.0.1680447.
- 25 Attia DM, Ederveen AG. Opposing roles of ER α and ER β in the genesis and progression of adenocarcinoma in the rat ventral prostate[J]. *Prostate*, 2012, 72(9): 1013-1022. DOI: 10.1002/pros.21507.
- 26 Parray A, Siddique H R, Nanda S, et al. Castration-resistant prostate cancer: potential targets and therapies[J]. *Biologics*, 2012, 6: 267-276. DOI: 10.2147/BTT.S23954.
- 27 Lehmusvaara S, Erkkila T, Urbanucci A, et al. Chemical castration and anti-androgens induce differential gene expression in prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2012, 227(3): 336-345. DOI: 10.1002/path.4027.
- 28 Rajan P, Sudbery IM, Villasevil ME, et al. Next-generation sequencing of advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(1): 32-39. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.011.
- 29 Mishra S, Tai Q, Gu X, et al. Estrogen and estrogen receptor alpha promotes malignancy and osteoblastic tumorigenesis in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44388-44402. DOI: 10.18632/oncotarget.6317.
- 30 Shtivelman E, Beer TM, Evans CP. Molecular pathways and targets in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7217-7259. DOI: 10.18632/oncotarget.2406.
- 31 Kim J, Roh M, Doubinskaia I, et al. A mouse model of heterogeneous, c-MYC-initiated prostate cancer with loss of Pten and p53[J]. *Oncogene*, 2012, 31(3): 322-332. DOI: 10.1038/nc.2011.236.
- 32 Wang J, Kobayashi T, Floc'h N, et al. B-Raf activation cooperates with PTEN loss to drive c-Myc expression in advanced prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(18): 4765-4776. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0820.
- 33 Setlur SR, Mertz KD, Hoshida Y, et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(11): 815-825. DOI: 10.1093/jnci/djn150.
- 34 Chakravarty D, Shoner A, Nair SS, et al. The oestrogen receptor alpha-regulated lncRNA NEAT1 is a critical modulator of prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5383. DOI: 10.1038/ncomms6383.
- 35 Celhay O, Yacoub M, Irani J, et al. Expression of estrogen related proteins in hormone refractory prostate cancer: association with tumor progression[J]. *J Urol*, 2010, 184(5): 2172-2178. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.089.
- 36 Fromont G, Yacoub M, Valeri A, et al. Differential expression of genes related to androgen and estrogen metabolism in hereditary versus sporadic prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(6): 1505-1509. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2778.
- 37 Daniels G, Gellert L L, Melamed J, et al. Decreased expression of stromal estrogen receptor alpha and beta in prostate cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(2): 140-146.
- 38 Linja MJ, Savinainen KJ, Tammela TL, et al. Expression of ERalpha and ERbeta in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2003, 55(3): 180-186. DOI: 10.1002/pros.10242.
- 39 Sasaki M, Tanaka Y, Perincheri G, et al. Methylation and inactivation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(5): 384-390. DOI: 10.1093/jnci/94.5.384.
- 40 BONKHOFF H, FIXEMER T, HUNSICKER I, et al. Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions [J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(2): 641-7. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65160-7.
- 41 HETZL A C, MONTICO F, LORENCINI R M, et al. Fibroblast growth factor, estrogen, and prolactin receptor features in different grades of prostatic adenocarcinoma in elderly men [J]. *Microsc Res Tech*, 2013, 76(3): 321-30. DOI: 10.1002/jemt.22170.
- 42 Krege JH, Hodgin JB, Couse JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15677-15682. DOI: 10.1073/pnas.95.26.15677.
- 43 Lau KM, Laspina M, Long J, et al. Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(12): 3175-3182.
- 44 Silva RS, Lombardi APG, De Souza DS, et al. Activation of estrogen receptor beta (ERbeta) regulates the expression of N-cadherin, E-cadherin and beta-catenin in androgen-independent prostate cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96: 40-50. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.01.008.
- 45 Mak P, Leav I, Pursell B, et al. ERbeta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1alpha and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(4): 319-332. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.02.030.
- 46 Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell[J].

- Nat Rev Cancer, 2013, 13(12): 871–882. DOI: 10.1038/nrc3627.
- 47 Mak P, Chang C, Pursell B, et al. Estrogen receptor beta sustains epithelial differentiation by regulating prolyl hydroxylase 2 transcription[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(12): 4708–4713. DOI: 10.1073/pnas.1221654110.
- 48 Leav I, Lau KM, Adams JY, et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma[J]. Am J Pathol, 2001, 159(1): 79–92. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)61676-8.
- 49 Zellweger T, Sturm S, Rey S, et al. Estrogen receptor beta expression and androgen receptor phosphorylation correlate with a poor clinical outcome in hormone-naive prostate cancer and are elevated in castration-resistant disease [J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(3): 403–413. DOI: 10.1530/ERC-12-0402.
- 50 Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer[J]. Clin Prostate Cancer, 2002, 1(2): 81–89. DOI: 10.3816/cgc.2002.n.009.
- 51 Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice[J]. New Engl J Med, 2003, 348(7): 618–629. DOI: 10.1056/NEJMra022219.
- 52 Raghov S, Hooshdaran MZ, Katiyar S, et al. Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model[J]. Cancer Res, 2002, 62(5): 1370–1376.
- 53 Shazer RL, Jain A, Galkin AV, et al. Raloxifene, an oestrogen-receptor-beta-targeted therapy, inhibits androgen-independent prostate cancer growth: results from preclinical studies and a pilot phase II clinical trial[J]. BJU Int, 2006, 97(4): 691–697. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.05974.x.
- 54 Fujimura T, Takahashi S, Kume H, et al. Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 836. DOI: 10.1186/s12885-015-1871-z.
- 55 Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. J Urol, 2013, 189(1 Suppl): S45–50. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.016.

收稿日期: 2020年5月6日 修回日期: 2020年7月23日

本文编辑: 桂裕亮 杨智华