

· 综述 ·

两种雌激素受体亚型在雌性生殖系统中的不同调控作用

解佰纯¹ 杨增明^{1,2}

(1. 东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨, 150030)

(2. 厦门大学生命科学学院, 厦门, 361005)

【摘要】 雌激素主要通过雌激素受体 α 和雌激素受体 β 在哺乳动物雌性生殖过程中起重要作用。这2种雌激素受体序列不同,在作用方面彼此拮抗。它们对于胚胎着床、蜕膜化和卵泡发育至关重要。这2种受体敲除的小鼠有不同程度的卵巢功能缺陷。雌激素受体与子宫内膜异位症、子宫内膜癌和卵巢癌等妇科疾病的发生也密切相关。

关键词: 雌激素受体; 子宫; 卵巢; 生殖

中图分类号: Q492

文献标识码: A

文章编号: 0253-357X(2009)05-0309-05

雌激素主要在卵巢中合成,通过雌激素受体(ER)在生殖系统、中枢神经系统、骨骼和心血管系统中起着重要的作用。自从1986年克隆出ER以来,人们一直认为只有一种ER。然而,1996年Kuiper等从大鼠卵巢和前列腺cDNA文库中成功地克隆出了一种新的ER,命名为雌激素受体 β (ER β),于是经典ER被更名为ER α 。本文就2种ER在雌性生殖系统中的作用进行阐述。

1 ER结构及2种ER的差异

1.1 2种ER的蛋白结构及区别

在结构上,ER α 和ER β 是位于不同染色体上的2个基因的表达产物,但是两者的蛋白都由8个外显子编码。以人为例,ER α 基因位于染色体6q5.1上,由140 kb以上的碱基对组成,ER α 蛋白含595个氨基酸,Mr=64 000。ER β 基因位于染色体14q22-24,由约40 kb组成,ER β 蛋白由530个氨基酸组成,

Mr=59 200。尽管2种ER的蛋白全长不同,但是两者都有转录激活功能区(AF_s),分别是N端的非配体依赖功能区(AF-1)和C端的配体依赖功能区(AF-2)。2种ER均由A、B、C、D、E和F共6个不同的功能区组成,其中A/B区为转录激活区,E区为配体结合区,C区为DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD),含2个锌指结构,能与雌激素反应。2种ER的DBD是高度同源的(96%),这使得它们可以与同样的雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)结合并有相似的基因调控模式。而且,它们的三级结构也很相似,因此大多数配基与2种受体的结合能力是相近的。D区位于C区和E区之间,称为铰链区。

1.2 2种ER在信号通路中的作用

ER调节基因有2种途径。一是经典途径,通过DNA结合区与ERE结合完成。经典途径中,2种ER的结构中都有2个激活区,一个是N端AF-1,另一个是C端AF-2。它们与p160、CBP/p300、TRAP/DRIP等多种辅助激活蛋白一起组成ER复合物^[1],导致激素效应元件中的DNA下调因子转录成mRNA,并最终翻译成蛋白,从而引起细胞功能的改变。根

通讯作者: 杨增明; Tel/Fax: +86-592-2186823;

E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

据细胞和启动子的组成, 这些辅助激活因子若只与 AF-1 结合, 结果是局部激活或者 ER α 并无活性。而全部激活一般要求辅助激活因子同时与 AF-1 和 AF-2 结合。与 ER α 不同, ER β 虽表现出很弱的 AF-1 活性, 却保持了 AF-2 的全部活性。

另一种是非经典途径, 即不通过 ERE 而是通过与其他的转录因子之间的相互作用来完成一系列的信号通路, 这些因子有激活蛋白-1 (AP-1)、核因子- κ B (NF- κ B) 及刺激蛋白-1 (Sp1)、酪氨酸激酶 Src 等。虽然对于该途径的具体作用方式还存在争议, 但在人的基因中, 三分之一是由 ER 调节的, 它们并不都有 ERE。Glidewell 认为^[2]: 非 ERE 依赖性 ER α 信号通路参与雌激素的负反馈调节, 而 ERE 依赖性的 ER α 信号通路则对雌激素的正反馈调节十分重要。ER 的非经典途径与 AP-1 蛋白、小窝蛋白、受体乙酰化和磷酸化都可能具有十分密切的关系^[3,4]。

与 ER α 相比, ER β 较晚被观察到, 但是在信号通路中有其独特功能。ER α 对于诱导 cyclin D1 基因的转录起重要作用。雌激素通过与 ER α 结合来激活 cyclin D1 的表达, 而 ER β 则完全阻止这一表达模式。以前的研究证明^[5]: E-钙黏素的表达是 ER α 依赖性的, 以后找到的 ER β 对于 E-钙黏素的表达也起调节作用, 说明 2 种 ER 都参与调节 E-钙黏素的表达。

ER β 的表达导致 c-fos mRNA 水平显著降低, 并且改变了 c-Fos 对 pS、孕酮受体 (PR) 和 c-Fos 启动子的募集作用。虽然 ER β 并未改变 c-Jun 的表达水平, 但是却改变了其募集模式。在具有雌激素反应性的启动子区, c-Fos 和 c-Jun 在 TRE 位点募集模式的改变表明, ER β 可能优先拮抗由 ER α 调节的非经典 AP-1 介导通路^[6]。泛素蛋白酶通路对于终止 ER β 介导的转录起重要作用。ER β 的降解是雌激素依赖性的, 其降解由自身的 2 个区调节。N 端的 1 个 37 个氨基酸区对于募集泛素蛋白很重要, 而 C 端的 F 区保护非配体结合的 ER β 以防止其发生蛋白水解^[7]。

2 ER 在子宫中的表达与功能

2.1 ER 在胚胎着床中的作用

通过基因敲除显示: ER α 敲除小鼠 (α ERKO) 是高度不育的, 而 ER β 敲除小鼠 (β ERKO) 虽然能生育, 但是幼仔个体数目少且体型也较小。 α ERKO 小鼠的子宫发育不正常, 子宫形态细小且重量仅为正常的一半, 子宫基质组织结构松散且发育不良, 上皮和

腺上皮细胞表面看似正常, 但是形态呈立方体状而不是正常的高柱状。进一步观察表明: ER α 敲除小鼠的子宫中虽然具有所有类型的细胞, 但是与野生型小鼠相比, 其子宫腺体数量减少, 这说明子宫腺体的发生和发育需要 ER α 。而 ER β 敲除的小鼠子宫对于雌激素反应性过强, 导致子宫腔增大、子宫腺体增多、子宫分泌物的容量和蛋白含量都增加。这可能是缺失 ER β 后 ER α 的代偿作用所致。Levin 认为无论有无雌激素的存在, ER β 敲除小鼠在卵巢切除后其子宫上皮中会有更多的细胞处于细胞分裂的 S 期, 认为 ER β 敲除小鼠的子宫对于雌激素的超反应性部分是因为表皮生长因子 (EGF) 系统的失调造成的^[8]。

非经典的 ER α 通路对于子宫上皮的增殖具有促进作用。通过比较选择性的 ERE 结合能力缺失鼠、ER α 敲除鼠和野生型小鼠子宫对于雌激素的反应情况显示, 非经典的 ER α 信号通路对于子宫腔上皮增殖恢复的调节举足轻重, 但对于子宫水肿和充血却缺乏明显作用。这说明 ER α 的非经典信号通路对于子宫对雌激素的反应性有重要的生理学作用^[9], 这可能与活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell 3, NFAT3) 相关联。早期认为: NFAT3 可以调节 ER 的转录活性, 进而来调节包括血管生成、免疫反应、脂肪细胞分化等诸多与生殖有关的生理功能。新近研究显示: ER 可以抑制 NFAT3 的转录活性, 并且 ER 的磷酸化位点的不同也使得这种抑制的效果不同^[10]。这一结果提示: NFAT3 和 ER 间有反馈抑制调节关系。在人分泌中期的子宫内膜中, ER α 表达减少之时期正值子宫内膜特异分泌物减少之际, 说明 ER α 对分泌中期发生的胚胎着床十分重要。

在小鼠等实验动物中, 虽然并未观察到 ER β 对于胚胎着床有明显作用, 但是 ER β 对猪早期胚胎的发育起着重要的作用。Kowalski 等认为^[11]: ER β 在猪胚胎着床前的表达呈动态性, ER β mRNA 在猪球型胚胎中的表达很低, 但是随着胚胎发育到管状胚胎期时表达量开始逐渐升高, 最后在妊娠 12 d 胚胎发育成丝状胚胎的时候达到最高, 直至妊娠 14 d 时表达开始明显降低。在人的子宫中自然杀伤细胞表达 ER β , 而该细胞对胚胎滋养层细胞的侵入过程至关重要^[12]。对牛体内的研究表明^[13]: ER β 在胎盘绒毛叶也有广泛的表达, 这说明 ER β 在滋养层巨细胞分化和胎盘血管发生中起作用。

2.2 ER在蜕膜化中的作用

小鼠蜕膜化过程中, ER β 的表达水平即使能检测到也是非常低的。但是Tan等的研究使我们考虑是否这个受体亚型转导雌激素信号到孕酮反应基因, 在ER β 基因缺陷的小鼠体内, 蜕膜化后的子宫基质中PR上调, 此时蜕膜受孕酮反应性调控并发生形态上的改变。ER α 敲除的小鼠其蜕膜化过程是正常的, 说明ER α 对于此过程的作用可能不是很重要。在培养的大鼠蜕膜细胞中也观察到雌激素对于ER α mRNA表达没有作用, 但对于ER β 的表达呈剂量依赖性。注射雌激素后, 未成熟的野生型小鼠的子宫上皮中PR表达减少, 但是在ER β 敲除小鼠中PR表达同样也减少。这表明ER α 诱导PR的表达, 而ER β 则抑制上皮中PR的表达。对于成年小鼠来说, ER β 在雌激素诱导的子宫腺上皮细胞PR表达下降的过程中并不是必需的。在ER α 敲除小鼠的基质中, 雌激素诱导PR的表达, 这说明ER β 对于基质细胞的PR表达具有诱导作用。Vallejo等进一步提出^[14]: ER β 在与PR相互作用下, 通过Akt这一非基因信号通路诱导子宫内膜基质细胞的增殖。

在大鼠蜕膜细胞中, 雌激素通过ER β 引起PR mRNA的大量表达。蜕膜化细胞中的ER β 可以转导雌激素强烈地抑制IL-6和gp130的生理功能。雌激素的效应是阻止蜕膜化发生和阻止IL-6的活性, 因IL-6有害于胚胎的正常发育。Deb等研究显示^[15]: ER β 通过诱导PR而提高子宫对于孕酮作用的敏感性, 这对于蜕膜化的起始和维持都十分重要。大鼠妊娠第7~15天, 子宫中表达ER β mRNA, 这一时间和蜕膜化建立的时间相吻合, 此时妊娠大鼠的子宫内膜细胞开始发生蜕膜化。在猕猴的子宫中, 曾观察到2种ER在子宫肌层、蜕膜、羊膜中表达^[16]。在短尾猴的子宫中, ER β 在子宫内膜中的表达要高于肌层, 在腺上皮中的表达高于基质细胞^[17]。而对人的研究显示^[18]: 子宫内膜的腺体、间质和血管都有ER β 的表达, 特别在螺旋小动脉周围的基质细胞发生蜕膜化时, ER β 表达增加, 表明其对蜕膜化过程有重要作用。

3 ER在卵巢中的表达与功能

3.1 ER在卵巢发育中的作用

ER α 敲除的小鼠中, 在性成熟前体内未发育成

熟的卵泡正常, 但是双受体敲除的小鼠($\alpha\beta$ ERKO)则其卵泡中仅有有限的几层颗粒细胞。ER α 敲除小鼠从新生小鼠到性成熟前的小鼠卵巢与野生型小鼠没有明显不同, 但是这种小鼠在性成熟后却停止排卵, 卵泡变大出血成为囊状, 使整个卵巢如同成串的葡萄状, 但其卵泡能发育到三期卵泡或者腔前卵泡, 说明ER α 不影响原始卵泡的富集及其初始期的生长。超排处理后, ER α 敲除小鼠产生大量的排卵前卵泡, 但是这些卵泡都不能正常发生排卵。而同样处理的ER β 敲除小鼠, 则有大约半数不能形成排卵前卵泡, 说明ER β 对于颗粒细胞增殖有调节作用, 而ER α 对于间质细胞的发育则是必要的。

大鼠胚胎发育到第15天时就可见到卵巢, 但是卵泡的发育直到出生后第3天才开始。在大鼠胚胎时期, 2种ER都相当多地在卵巢中表达, 说明其对卵巢发育有作用。卵泡发育的起始伴随着血液中雌激素水平的升高。幼鼠出生第1周时, ER β mRNA在颗粒细胞中的增加是和卵泡发育的起始相伴随的; 特别是在出生后第8天和第12天, ER β mRNA表达显著增加, 说明ER β 与卵泡的分化和功能有关。对仓鼠的研究显示: 在卵巢形态发生过程中, ER β 和 α mRNA及其蛋白表达方式的不同对于卵巢中体细胞的分化有直接影响, 如ER α 转录的细胞主要分化为间质细胞, 而表达ER β 的细胞则主要分化为颗粒细胞^[19]。

3.2 ER在卵巢中的调节与功能

ER β 是小鼠卵巢中主要的ER类型, 定位于成熟卵泡的颗粒细胞中。将来自2种ER敲除小鼠的卵泡分别在体外培养时, 观察到ER β 对于卵泡颗粒细胞的分化和功能是必不可少的^[20]。ER β 缺失小鼠卵巢中的黄体数目减少, 提示局部的卵泡发育受阻; 同时完全成熟的卵泡数量也减少。超排实验时, ER β 缺失小鼠的排卵数少于正常野生型小鼠超排卵数的1/5, 而通过研究ER α 基因敲除小鼠, 观察到ER α 对颗粒细胞的作用很小。ER β 对于调节雌激素在颗粒细胞分化的作用至关重要, 没有ER β 的存在, 排卵前卵泡缺失了必要的细胞组织结构和酶活性。上述结果表明: 经过hCG处理后, 这些ER敲除鼠对于卵巢激素的反应性减弱了。这些卵巢产生大量的孕酮, 这或许是何野生型小鼠的卵巢表达高水平的ER β 和低水平的ER α 的原因。虽然催乳素(PRL)和孕酮都可以上调ER β 的表达, 但是对于受体 α 的作

用却不同。

从腔前卵泡到排卵前卵泡,均可检测到颗粒细胞的细胞核中大量表达ER β 蛋白。而在卵泡的不同生长期,ER α 也相应地定位在细胞核或细胞质中。随着卵泡的生长,这一受体逐渐转移到颗粒细胞的细胞核中表达,在卵丘中表现最为明显。当培养过程中加入微量的生长因子,可延迟这种变化,这说明ER α 的亚细胞定位与卵泡细胞核发育过程相关^[21]。而向培养的小鼠颗粒细胞中加入激活素(activin)后,2种ER的mRNA和蛋白质表达水平都有增高,说明激活素对于卵巢中ER表达的维持十分重要^[22]。对人的卵巢研究显示:从原始卵泡到成熟卵泡的颗粒细胞中都表达ER β 蛋白,然而猕猴除卵巢颗粒细胞外,原始卵泡的细胞核中也表达ER β mRNA,但是却表达ER α mRNA^[23]。

3.3 ER β 基因敲除小鼠的卵巢功能缺陷及其原因

ER β 基因敲除小鼠很少妊娠,即使妊娠,每次也仅有1~2只幼仔出生;检测妊娠子宫经常仅见一侧的子宫角出现着床,其中还常见已死亡的或者被吸收的胚胎。ER β 敲除小鼠的卵巢虽然与正常卵巢的形态一样,但是有效排卵数减少,黄体数目十分少。用外源的促性腺激素处理未成熟的ER β 敲除小鼠,可以诱发排卵,然而与野生型小鼠相比,收集到的卵母细胞数量明显减少,这说明ER β 在卵巢中的作用并不是不可缺少的,可能只是起促进排卵的作用^[24]。

为了研究ER β 基因敲除小鼠排卵过程中发生的问题,Couse等曾研究了ER β 基因敲除小鼠排卵前卵泡周围的颗粒细胞,观察到其由FSH诱导的细胞分化的反应性降低了^[25]。由于ER β 基因敲除小鼠的卵巢不能对排卵前出现的促性腺激素峰作出完全的反应性,因此导致了一系列的问题:卵泡破裂率减少、前列腺素合酶与PR的诱导作用减弱、芳香化酶活性和血液中雌激素水平紊乱,以及卵丘-卵母细胞复合物不能完全膨大。然而ER α 对颗粒细胞的作用很小,表明ER β 对于调节雌激素对颗粒细胞分化的作用至关重要。没有ER β 的存在,排卵前卵泡缺失了必要的组织结构和酶活性。而Inzunza等的研究认为^[26]:ER β 基因敲除小鼠之所以不孕,是因为膜细胞层和颗粒细胞层之间的联系中断了,卵泡的血液供应不足导致卵泡不能发育成熟。

4 ER与女性生殖系统疾病的关系

子宫内膜异位症(EMs)是一种与雌激素相关的

常见妇科疾病,经常发生于生育期的年轻妇女中。与正常组织相比,EMs病变组织中的ER α 和ER β mRNA表达水平比值由15.5降至5.2。由于ER β 具有抗子宫增殖作用,被用于控制EMs^[27]。Xue等观察到^[28]:原位子宫内膜和异位子宫内膜的基质细胞中ER启动子的CpG岛甲基化程度及其mRNA水平呈负相关。当然,并不排除甲基化因素外的其它因子调节EMs患者基质细胞中ER β 的表达,例如,ER启动子上有多种转录因子结合位点和顺式调节元件。

在子宫内膜癌细胞中,雌激素依赖其受体通过非转录途径激活PI3K/Akt信号通路。Zhang等观察到^[29]:子宫内膜癌细胞中的ER α 激活了MAPK信号通路。目前研究显示绝经期妇女的子宫内膜中端粒酶几乎没有表达,但是在患有子宫内膜癌的绝经期妇女中端粒酶活性再次出现。Boggess等认为^[30]:ER调节的端粒酶活性在子宫内膜癌的形成过程中十分重要。

在卵巢癌细胞中,也观察到雌激素通过ER作用于hTERT的5'端的EREs,而激活端粒酶活性^[31]。已知有逆转录酶活性的催化蛋白hTERT,被认为是端粒酶行使功能的最重要部分。患有卵巢癌的患者其卵巢中ER β 低水平表达,同时ER α 通过调节Snail和Slug而下调E-钙黏素的表达,进而促进了卵巢癌细胞的转移^[32]。

总之,ER作为一种重要的雌激素作用调控物质,在雌性生殖过程中起关键作用。对于ER的功能调控及其调控机制的进一步研究将对治疗和预防人类生殖系统相关疾病具有重要意义。

参考文献:

- [1] Jin VX, Sun H, Pohar TT, *et al.* ERTargetDB: an integral information resource of transcription regulation of estrogen receptor target genes. *J Mol Endocrinol*, 2005, **35**(2): 225-30.
- [2] Glidewell-Kenney C, Hurley LA, Pfaff L, *et al.* Nonclassical estrogen receptor alpha signaling mediates negative feedback in the female mouse reproductive axis. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, **104**(19):8 173-7.
- [3] Park JH, Lee MY, Han HJ. A potential role for caveolin-1 in estradiol-17 β induced proliferation of mouse embryonic stem cells: Involvement of Src, PI3K/Akt, and MAPKs pathways. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, **41**(3):659-65.
- [4] Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics*, 2006, **7**(8):497-508.

- [5] Wada-Hiraike O, Hiraike H, Okinaga H, *et al.* Role of estrogen receptor beta in uterine stroma and epithelium: Insights from estrogen receptor beta-/- mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**(48):18 350-5.
- [6] Matthews J, Wihlén B, Tujague M, *et al.* Estrogen receptor (ER) β modulates ER α -mediated transcriptional activation by altering the recruitment of c-Fos and c-Jun to estrogen-responsive promoters. *Mol Endocrinol*, 2006, **20**(3):534-43.
- [7] Tateishi Y, Sonoo R, Sekiya Y, *et al.* Turning off estrogen receptor beta-mediated transcription requires estrogen-dependent receptor proteolysis. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(21):7 966-76.
- [8] Levin ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor. *Mol Endocrinol*, 2003, **17**(3):309-17.
- [9] O'rien JE, Peterson TJ, Tong MH, *et al.* Estrogen-induced proliferation of uterine epithelial cells is independent of estrogen receptor alpha binding to classical estrogen response elements. *J Biol Chem*, 2006, **281**(36):26 683-92.
- [10] Qin X, Wang XH, Yang ZH, *et al.* Repression of NFAT3 transcriptional activity by estrogen receptors. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(17):2 752-62.
- [11] Kowalski AA, Graddy LG, Vale-Cruz DS, *et al.* Molecular cloning of porcine estrogen receptor-beta complementary DNAs and developmental expression in periimplantation embryos. *Biol Reprod*, 2002, **66**(3):760-9.
- [12] Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A, *et al.* Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**(1):440-9.
- [13] Schuler G, Teichmann U, Taubert A, *et al.* Estrogen receptor beta (ERbeta) is expressed differently from ERalpha in bovine placentomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, **113**(2):107-14.
- [14] Vallejo G, Ballaré C, Baraffao JL, *et al.* Progestin activation of nongenomic pathways via cross talk of progesterone receptor with estrogen receptor beta induces proliferation of endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol*, 2005, **19**(12): 3 023-37.
- [15] Minorics R, Ducza E, Márki A, *et al.* Investigation of estrogen receptor alpha and beta mRNA expression in the pregnant rat uterus. *Mol Reprod Dev*, 2004, **68**(4):463-8.
- [16] Wu WX, Ma XH, Smith GC, *et al.* Differential distribution of ERalpha and ERbeta mRNA in intrauterine tissues of the pregnant rhesus monkey. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, **278**(1):C190-8.
- [17] Pelletier G, Luu-The V, Charbionneau A, *et al.* Cellular localization of estrogen receptor β messenger ribonucleic acid in cynologus monkey reproductive organs. *Biol Reprod*, 1999, **61**(5):1 249-55.
- [18] Lecce G, Meduri G, Ancelin M, *et al.* Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**(3):1 379-86.
- [19] Yang P, Wang J, Shen Y, *et al.* Developmental expression of estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta in the hamster ovary: regulation by follicle-stimulating hormone. *Endocrinology*, 2004, **145**(12):5 757-66.
- [20] Emmen JM, Couse JF, Elmore SA, *et al.* *In vitro* growth and ovulation of follicles from ovaries of estrogen receptor (ER) {alpha} and ER{beta} null mice indicate a role for ER{beta} in follicular maturation. *Endocrinology*, 2005, **146**(6):2 817-26.
- [21] Lenie S, Smitz J. Estrogen receptor subtypes localization shifts in cultured mouse ovarian follicles. *Histochem Cell Biol*, 2008, **129**(6):827-40.
- [22] Kipp JL, Kilen SM, Woodruff TK, *et al.* Activin regulates estrogen receptor gene expression in the mouse ovary. *J Biol Chem*, 2007, **282**(50):36 755-65.
- [23] Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**(12): 4 835-40.
- [24] Couse JF, Korach KS. Contrasting Phenotypes in Reproductive Tissues of Female Estrogen Receptor Null Mice. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, **948**(1):1-8.
- [25] Couse JF, Yates MM, Deroo BJ, *et al.* Estrogen receptor-beta is critical to granulosa cell differentiation and the ovulatory response to gonadotropins. *Endocrinology*, 2005, **146**(8):3 247-62.
- [26] Inzunza J, Morani A, Cheng G, *et al.* Ovarian wedge resection restores fertility in estrogen receptor beta knockout (ERbeta-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(2):600-5.
- [27] Beliard A, Noel A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril*, 2004, **82**(1): 80-5.
- [28] Xue Q, Lin Z, Cheng YH, *et al.* Promoter methylation regulates estrogen receptor β in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod*, 2007, **77**(4): 681-7.
- [29] Zhang Y, Liao Q, Chen C, *et al.* Function of estrogen receptor isoforms alpha and beta in endometrial carcinoma cells. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, **16**(4):1 656-60.
- [30] Boggess JF, Zhou C, Bae-Jump VL, *et al.* Estrogen-receptor-dependent regulation of telomerase activity in human endometrial cancer cell lines. *Gynecol Oncol*, 2006, **103**(2):417-24.
- [31] Kimura A, Ohmichi M, Kawagoe J, *et al.* Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines. *Oncogene*, 2004, **23**(26):4 505-15.
- [32] Park SH, Cheung LW, Wong AS, *et al.* Estrogen regulates Snail and Slug in the downregulation of E-cadherin and induces metastatic potential of ovarian cancer cells through estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol*, 2008, **22**(9): 2 085-98.

(2008年10月17日 收稿)