

综述

雌激素受体 α 甲基化与肾系相关疾病陈保江¹, 胡存静², 栾仲秋^{2*}(¹黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学第一附属医院, 哈尔滨 150040)

摘要: 雌激素作为一种重要的生理激素, 与许多疾病的发生发展有关。近年来研究发现, 雌激素通过雌激素受体对肾脏有调节作用。雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)在体内肾脏相关区域有多处分布, 而雌激素受体甲基化异常会影响雌激素对肾脏的调节作用, 导致骨质疏松、糖尿病肾病等多种肾脏相关疾病的发生。本文总结了ER α 的生理结构和甲基化进程以及对部分肾脏疾病的研究进展, 希望通过阐明ER α 甲基化对肾脏疾病的调节作用, 发现不同肾脏疾病的交叉通路蛋白之间的相互影响机制, 为临床治疗提供进一步的理论支持。

关键词: 雌激素受体 α ; 甲基化; 骨质疏松; 系统性红斑狼疮

Relationship between estrogen receptor ER α on methylation and renal related diseasesCHEN Baojiang¹, HU Cunjing², LUAN Zhongqiu^{2*}(¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; ²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: As an important physiological hormone, estrogen is related to the occurrence and development of many diseases. In recent years, studies have found that estrogen can regulate the kidney through estrogen receptor. Estrogen receptor α distributed in multiple areas related to the kidneys in the body, and the abnormal methylation of estrogen receptor will affect the regulation of estrogen on the kidney, leading to osteoporosis, diabetes nephropathy and other kidney related diseases. This paper summarizes ER α the physiological structure, methylation process, and research progress on some kidney diseases, in order to elucidate ER α the regulatory effect of methylation on renal diseases and the discovery of the interaction mechanism between cross pathway proteins of different kidney diseases, provide further theoretical support for clinical treatment.

Key Words: estrogen receptor α ; methylation; osteoporosis; systemic lupus erythematosus

雌激素作为一种重要的类固醇化合物, 在机体生理病理过程中均发挥着重要的调节作用, 雌激素主要通过雌激素受体(estrogen receptors, ERs)来调节肾脏的生物学功能。随着对雌激素受体ER α 研

究的深入, 表观遗传学与ER α 甲基化在肾脏相关疾病领域的研究成果令人瞩目。ER α 甲基化在肾系疾病的基因调控方面展现出不一样的生理特性, 并且这种生理性沉默并未改变基因的脱氧核糖核酸

收稿日期: 2023-03-25

基金项目: 黑龙江省中医药管理局项目(ZHY18-001); 黑龙江省自然科学基金项目(H201465); 黑龙江省第一批省级中医临床优秀人才研修项目; 黑龙江中医药大学医院管理研究项目(YG18005); 黑龙江中医药大学教育教学研究项目(XJJY2018007)

第一作者: E-mail: chenbaojiang1025@163.com

*通信作者: E-mail: alia77@163.com

(deoxyribo nucleic acid, DNA)序列,这也意味着其具备稳定的遗传性特征。近年来虽然对ER α 的研究细分了许多方向,但ER α 甲基化却知之甚少,本文通过对ER α 的结构、分布、信号传导通路以及甲基化过程中对肾系相关疾病的发病机制进行总结和阐述。

1 雌激素与ER α

1.1 雌激素及其受体

雌激素属于类固醇激素,由卵巢和胎盘以及睾丸分泌产生,可以促进机体发育成熟。一般可分为雌酮、雌二醇(estradiol, E2)、雌三醇、雌四醇,这其中最重要的就是E2。ER可分为两大类:一种是核受体,包括ER α 和ER β ,它们位于细胞核内,介导雌激素的基因型效应;另一种是膜性受体,包括G蛋白耦联受体家族的GPR30、ER-X和Gaq-ER以及经典核受体的膜性成分,介导快速的非基因型效应,通过细胞内第二信使系统发挥间接的转录调控功能。

1.2 ER α 结构及其分布

1.2.1 基本结构

Elwood Jensen在1958年证明了ER的存在,20年后,人类的ER α 在乳腺癌细胞中克隆产生。ER α 由595个氨基酸(amino acid, AA)构成,相对分子质量为67 000,其编码基因定位于6号染色体长臂6q25.1区,由8个外显子和7个内含子组成,包含A、B、C、D、E、F、J几个区域。A/B端为NH₂-末端结构域(n-terminal domain, NTD),包含参与靶基因转录激活的配体非依赖性激活功能区-1(activation function-1, AF-1)结构域,该功能区不依赖于雌激素的激活;C端为DNA结合结构域(DNA-binding domain, DBD)^[1],通过一个双锌指结构,介导ER与标识EREs的靶基因中的DNA序列的特异性结合。D结构域是连接C和E结构域的铰链区域,作用是和DNA结合,F-端为COOH末端配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD),包含有另外一个配体依赖性转录激活功能区-2(activation function-2, AF-2)。AF-2遇到不同的雌激素会呈现出不同的构象差异,正是这些微小的构象差异允许了亚型选择性配体的发展,并决定转录靶基因所需要结合的辅助激活因子和辅助抑制因子。

有研究利用现代技术ER-miRNA的交替剪接,识别了3种ER α 亚型:(1)ER $\alpha\Delta 3$,缺乏外显子3,编码部分缺少DBD,可以竞争性抑制ER α 功能^[2];(2)ER $\alpha 36$,缺乏两个转录激活域(AF-1和AF-2),但保留了DNA结合结构域以及部分二聚化和配体结合结构域^[3],它具有独特的27个氨基酸结构域,主要定位在质膜和细胞质中,并介导膜启动的“非基因组”信号通路;(3)ER $\alpha 46$,缺乏N末端173氨基酸,并没有AF-1的功能^[4],因为ER $\alpha 46$ 由一类新的ER α miRNA转录本编码,该转录本缺乏ER α 基因的第一个编码外显子。但AF-2以及DNA和配体结合活性不会因该区域的缺失而消除,从而潜在地允许ER $\alpha 46$ 在某些细胞中以启动子特异性方式充当配体诱导的转录因子^[5]。

1.2.2 分布

ER α 在体内有多处分布,在这里对其常见的分布部位和高低表达区域进行归纳总结,见表1^[6-10]。

1.3 信号传导通路

有2种不同但相互关联的ER α 依赖机制,分为“基因组”和“非基因组”。尽管有这些传统的分类,但最近的研究已经暗示了基因转录中的一些“非基因组”途径。除了基因组或非基因组之外,ER依赖性途径还可以在细胞核或质膜中启动,与ER依赖性通路不同,雌激素不是与雌激素受体结合,而是通过调节酶活性,或与某些细胞中的非性-类固醇-激素-核受体相互作用来启动ER α 非依赖性信号通路^[11]。这些调节机制中可以在细胞或组织特异性的雌激素活性背景下被观察到。

2 ER α 甲基化

表观遗传学是指在不改变DNA序列的前提下,改变个体遗传表现的一种机制,近年来受到学者的广泛研究。大体上可分为3类:DNA修饰、组蛋白修饰(甲基化、磷酸化、乙酰化、泛素化等)、miRNA的调控,其中DNA甲基化与ER α 密切相关。

ER甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的催化下,甲基从S-腺苷酸甲硫氨酸(S-adenosine methionine, SAM)转移到胞嘧啶残基5-碳原子上,从而在基因启动子和外显子处的胞嘧啶(C)-磷酸(P)-鸟嘌呤(CpG岛)中形

表1 ER α 的分布及表达

表达量	结构	大小	骨组织	生殖系统	免疫系统	其他
	NTD DBD LBD	595 AA、 67 kDa	骨髓(胚胎祖细胞、造血祖细胞、成骨细胞、破骨细胞、巨噬细胞)、骨骼(小梁骨和皮质骨)、骨骼肌(白色/棕色脂肪组织)	卵巢(卵母细胞鞘细胞、基质细胞)、子宫(子宫内膜基质细胞、管腔和腺上皮、基质和子宫肌层细胞)、乳腺(上皮细胞、乳腺导管和小叶)、肾脏(菌毛细胞、睾丸、附睾、肾上腺、膀胱、前列腺)	CD4T/CD8T细胞、NK细胞、浆细胞、B细胞、淋巴结、甲状腺、树突状细胞	呼吸系统(基底肌和平滑肌细胞)、心血管系统(肺动脉平滑肌细胞和血管平滑肌细胞)、消化系统(食道、脾脏、胰腺、肝脏)
高			骨骼肌、皮质骨	肾脏、卵巢	B细胞	肠和心脏
低			—	子宫内膜	CD4T/CD8T细胞	肝、肺、胰腺

成5-甲基胞嘧啶。人类基因组中有100~1 000 bp的未甲基化的CpG岛存在，它们与60%的人类基因组编码基因相关^[12]。ER α 富含多个启动子区域，所以当基因的启动子区域或转录结合位点CpG岛发生甲基化时，它会抑制转录活性，从而调控基因的不同表达。同时因为ER本身不与任何DNMTs结合，所以ER α 会招募一些作用蛋白和相关转录因子形成一个小范围的复合物，通过甲基化结合蛋白(methylCpG-binding domain, MBD)招募与组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)活性相关的核心加压复合物^[13]，最后与DNA甲基转移酶复合物(DNMT1、DNMT3L)结合，使得CpG岛发生甲基化改变。

3 ER α 甲基化与肾系相关疾病的作用机制

随着肾功能的逐渐衰退，机体会出现骨质疏松(osteoporosis, OP)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)、免疫球蛋白A肾病(IgA nephropathy, IgAN)等多种临床肾病并发症，而雌激素通过ER对肾脏损伤有特殊的调节作用。鉴于表观遗传学中DNA甲基化在相关疾病治疗中的独特优势，ER α 甲基化逐渐成为研究的方向之一。ER α 甲基化随着年龄增长会存在不同状态的表达，并且可与其他蛋白因子之间发生相互作用，从而对相关肾脏疾病产生诸多影响，具体影响机制见图1。

在免疫球蛋白A肾病中，ER α 充当枢纽蛋白，影响系膜细胞(mesangial cells, MCs)增殖。在骨质疏松中，ER α 影响破骨细胞、成骨细胞以及同型半胱氨酸代谢，减少骨密度和硬化蛋白分泌。在糖

尿病肾病中，ER α 抑制Nrf2表达、诱发线粒体功能障碍、破坏足细胞骨架；系统性红斑狼疮中，ER α 干扰炎症反应和miRNA转录、调节CD4⁺ T细胞表达、刺激肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IFN- γ 的炎症损伤作用。

3.1 骨质疏松

OP是CKD患者骨代谢紊乱常见的并发症之一，是导致CKD患者脆性骨折最主要的骨代谢性疾病，提高了患者的致残率和病死率。成人OP可能是由于雌激素减少，同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢加快，骨密度(bone mineral density, BMD)改变等因素有关。ER在雌激素介导下对于Wnt/ β -catenin、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine activated protein kinase, AMPK)等多个成骨分化信号通路和蛋白都具有调节作用。低甲基化状态下ER α 可以调节Wnt/ β -catenin信号通路活性，参与活性氧清除，防止骨量丢失^[14]；并且ER α 在AMPK基因PRKAA2的启动区域有结合位点，激活后可以抑制活化的AMPK，从而有效抑制破骨细胞(osteoclast, OC)的分化，促进骨形成，减少OP的发生。Hcy是OP患者骨折的独立危险因素，通过增加OC活性、降低成骨细胞(osteoblast, OB)活性和直接作用于骨基质等途径参与骨代谢。Lyu等^[15]研究发现，Hcy促进了ER α 启动子区域甲基化程度升高，降低了ER α 的miRNA转录，抑制OB的增殖和分化，这可能是导致绝经后骨质疏松症发病的重要机制。BMD是诊断OP的金标准，为了探究ER α 启动子甲基化水平与BMD及OP的关系，牛亚丹^[16]通过对外周血ESR1基因启动子甲基化水平和骨转化学物进行测定，发现ESR1基因A启动子甲基化与

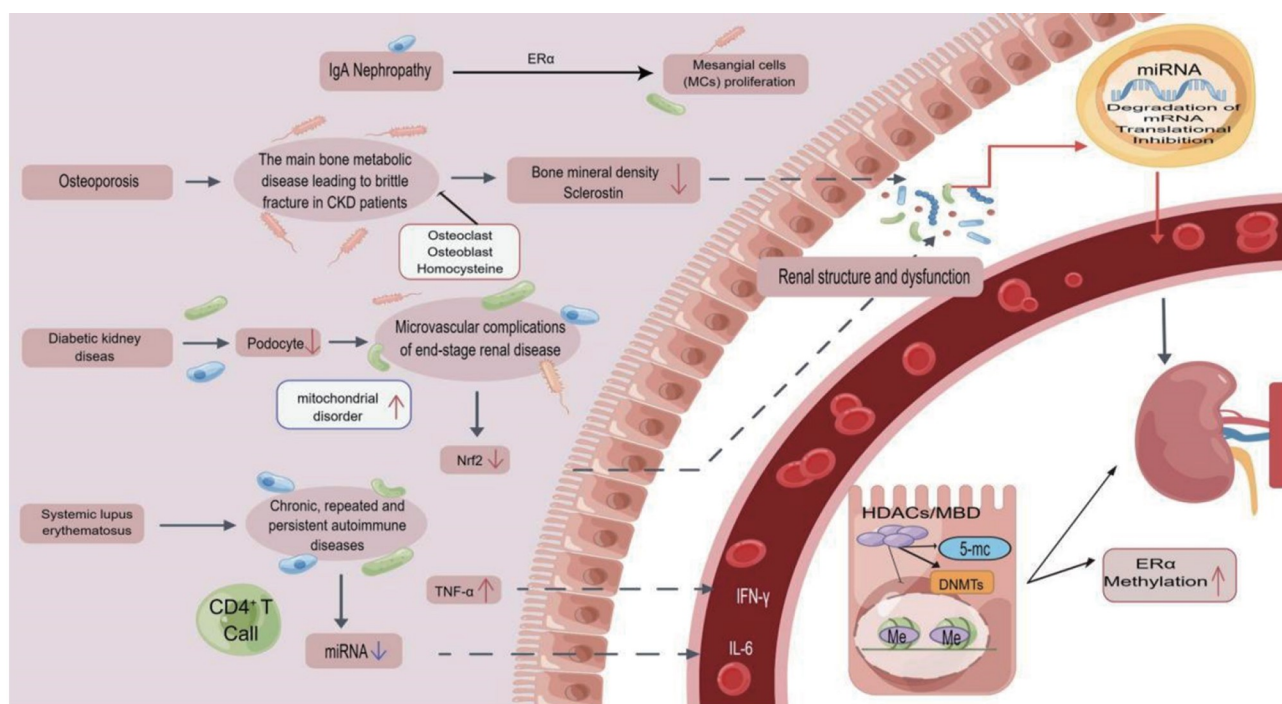


图1 ERα甲基化与肾系相关疾病

BMD密切相关，在骨代谢调节和OP的发展过程中具有重要作用，这表明监测外周血ESR1 A-CpG可能有助于预测OP的严重程度。成骨细胞中ERα基因远端启动子F区由于负责基因的转录近来也颇受关注，Wu等^[17]发现，染料料黄铜可以诱导ERα基因表达和刺激成骨细胞矿化，可引起碱性磷酸酶活性时间依赖性增加，当ERα表达降低时，细胞甲基化程度变高，抑制了基因的转录表达，使得成骨细胞的碱性磷酸酶活性也随之降低，诱发OP的发生。

硬化蛋白(sclerostin, SOST)是一种主要由骨组织中骨细胞分泌的糖蛋白，是骨形成的重要调节因子，骨质疏松症患者的血清和骨SOST表达降低，自身甲基化率较高，但潜在机制尚不清楚。ERα作为激活SOST表达的候选转录因子^[18]，较高的甲基化状态下减少了与SOST的启动子结合，反式激活SOST甲基化功能表达，从而影响相关骨细胞的增殖和凋亡。甲基供体(叶酸、维生素等)与骨骼发育改变呈独立相关，甲基供体缺乏症(methyl donor deficiency, MDD)被证明会削弱过氧化物酶体增殖物激活的受体-γ共激活剂-1α(peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α,

PGC1α)的活性，从而降低骨矿物质密度，减少胫骨长度，损害生长板成熟。Feigerlova等^[19]研究发现，ERα与PGC1α在股骨近端骨干中表达降低有关，添加维生素D治疗效果较差，但添加S-腺苷蛋氨酸可以挽救，S-腺苷甲硫氨酸可以恢复ERα与PGC1α的低甲基化表达，修复维生素D的骨骼发育途径。

3.2 系统性红斑狼疮

SLE是一种好发于育龄期妇女自身免疫介导的慢性、反复迁延性的免疫性疾病，以产生多种自身抗体、沉积免疫复合物为主要特征，随着疾病的进展可导致多脏器、多系统病变。炎症反应、CD4⁺ T细胞表达、miRNA转录异常等是导致SLE发病的主要原因，ERα可通过其自身甲基化位点调控，来改变基因对SLE的表达。有研究发现，狼疮患者中ERα基因和蛋白质的表达明显高于健康对照组^[20]，可能由于ERα降低自身甲基化程度，调节部分钙/钙调神经磷酸酶表达，从而阻断SLE内部T细胞受体诱导的活化T细胞核因子的核转位。但在类风湿关节炎的SLE中，ERα的增强表达似乎与位于-232和+81碱基对之间的近端启动子区域内的DNA去甲基化有关。CD4⁺ T细胞通过提供共刺激

信号和细胞因子来调节免疫反应, 是SLE自身抗体反应的关键驱动因子, 过往对DNMT1研究发现其在CD4⁺ T细胞甲基化过程中作用极其重要^[21], 但ER α 的甲基化具体作用机制尚未可知。Wu等^[22]研究发现, 在女性SLE的CD4⁺ T细胞中, ER α 下调了DNMT1和DNMT4对细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达, 维持了CD4⁺ T细胞的整体DNA低甲基化状态。

炎症细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素等, 是一组多肽类细胞调节物质的总称。SLE患者TNF- α 、IL-6水平明显增高, 并与狼疮活动呈正相关。总糖苷(total glucosides of paeony, TGP)作为一种治疗免疫系统疾病的生物活性化合物, 具体分子作用机制尚不清楚, 目前研究来看, TGP治疗增加了狼疮小鼠ER α 中DNMT的表达, 下调ER α 启动子甲基化水平, 从而显著降低了ER α 在SLE中的促炎表达, 减少了SLE小鼠肾损伤, 抑制了血清中IFN- γ 、IL-6和IL-12等细胞因子毒害作用^[23]。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导物(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)属肿瘤坏死因子超家族成员, 因其与TNF- α 相关并具有较弱的诱导凋亡能力而得名。在慢性肾衰下游机制中通过调节细胞因子(如IL-6、IL-10和单核细胞化学引诱蛋白-1)水平, 增强炎症反应, 诱导SLE肾损伤。Xue等^[24]利用E2处理狼疮性肾炎(lupus nephritish, LN)细胞研究发现, LN中TWEAK miRNA表达的上调, E2起重要作用, 最有可能通过ER α 依赖性途径, 导致肾脏损害, 这也为LN中ER α -TWEAK信号通路的机制提供了新的见解。人类内源性逆转录病毒(human endogenous retroviruses, HERVs)是外源性逆转录病毒入侵的后代, 作为HERV-E家族的一员, HERV-E clone 4-1的miRNA在SLE中通常呈现高表达状态。Wang等^[25]通过对SLE患者CD4⁺ T细胞中HERV-E clone 4-1研究发现, 雌激素可通过上调ER α 促进HERV-E clone 4-1转录, 促进HERV-E clone 4-1 miRNA的过表达, 释放相关炎症因子, 从而介导了SLE疾病的发病机制, 同时其参与的信号通路也可能是SLE的潜在治疗靶点。

3.3 糖尿病肾病

DKD作为一种终末期肾病微小血管并发症, 其特征是系膜扩张和足细胞丢失。DKD因其高发病率和死亡率对个体和社会造成严重后果, 目前来看, 动物研究支持雌激素对糖尿病肾病有调节作用。研究发现, 部分药物可以增强ER α 低甲基化表达, 有利于促进NF-E2相关因子2(nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及血红素加氧酶-1的蛋白表达^[26], 从而对糖尿病肾病起到治疗作用。肾小球内皮线粒体功能障碍是DKD易感性的基本特征, 血糖增高可导致线粒体超氧化物产生, 破坏线粒体DNA, 诱发足细胞凋亡。ER α 应激与线粒体功能障碍有关, 并可能导致细胞凋亡率增加, Wang等^[27]利用激动剂INT-767诱导ER α 的活性增加, 导致线粒体核转录因子1的表达增加, 并且阻止了游离烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的增加, 预防线粒体功能障碍。E2和雷洛昔芬均可改善卵巢切除糖尿病肾病小鼠的白蛋白尿和系膜扩张, 可能通过增强ER α /ER β 表达, 来抑制转化生长因子 β 1诱导的纤连蛋白转录和激活蛋白-1的活性^[28]。肾小球硬化症(glomerulosclerosis, GS)是由细胞外基质在肾小球系膜及基底膜内过度聚集而致成, E2可以有效预防糖尿病GS的发展, 部分是通过维持细胞骨架的稳定和ER亚型比例的变化来实现。Paola Catanuto等^[29]发现, 通过调整ER α 和ER β 表达比的变化, 可以抑制热休克蛋白25的表达, 增加 β 1-整合素表达, 有利于维持足细胞骨架结构。同时, ER α 表达的降低, 也降低了胰岛素样生长因子1受体和细胞外信号调节激酶的表达, 增加了基质金属蛋白酶活性。

3.4 免疫球蛋白A肾病

IgAN为全球最常见的肾小球肾炎, ER α 基因的多态性可能与IgAN的发病机制息息相关。在调节IgAN中MCs增殖的几种途径中, ER α 充当枢纽蛋白, 从而影响部分蛋白和转录因子的调控作用。研究证明, IgAN肾组织中肾小球ER α 的表达随着疾病严重程度的增加而降低^[30]。这意味着ER α 甲基化状态改变对于IgAN疾病的预后有着十分重要的作用, 需要进一步的研究来阐明ER α 在IgAN发病机制中的作用。但在慢性肾小球疾病中, ER α 的过表达似乎与前文数据截然不同, 嘌呤霉素氨基核

苷(purinomycin aminonucleoside, PAN)是一种肾毒性药物,可诱发肾小球损伤。Gong等^[31]通过siRNA方法沉默ER α 发现,PAN引起的细胞凋亡和炎症反应减弱,ER α 在MCs中的过表达会显著触发MCs凋亡,这表明低甲基化ER α 表达可能对PAN诱导的MCs凋亡和炎症反应有不利影响。

4 雌激素治疗药物及相关作用机制

鉴于雌激素受体甲基化对于部分肾系疾病具有特殊的调节作用,本文总结了部分临床上常用的雌激素治疗药物对于OP、DKD以及SLE的作用机制(表2)。

5 总结

简而言之,大多数实验研究都支持雌激素可能通过ER影响肾系疾病的发展,然而关于ER α 甲基化在多种肾系疾病的病理生理进展中的作用,仍然存在许多争议和问题。局限于一种疾病实体ER α 的功能作用不能轻易在另一种疾病实体中复制,因此应单独分析。特别是在一些自身免疫性肾脏疾病中,尽管调节ER α 甲基化在几个实验模型中具有肾保护作用,但要将其应用于临床试验还有很长的路要走。并且ER α 甲基化是一种动态平衡发展的过程,随着年龄的增长甲基化程度也发生不同程度的改变,而这种甲基化的改变还可以被逆

表2 治疗药物的作用机制

疾病名称	治疗药物	动物或细胞模型	生物学作用机制	参考文献
骨质疏松	雷洛昔芬	大鼠卵巢摘除构建骨质疏松模型	直接作用于软骨下骨和直接/间接作用于关节软骨、滑膜、肌肉及其他关节组织,从关节整体上维持关节健康,发挥对关节组织的保护作用	[32]
		SPF级SD大鼠建立骨质疏松性颌骨骨折模型	调节骨保护蛋白/核因子 κ B的受体活化因子配体/核因子- κ B的受体活化因子系统,促进骨质疏松大鼠的骨折愈合	[33]
		6月龄40只SD大鼠骨质疏松造模	骨小梁增粗,胶原纤维增加,蛋白多糖活性降低,形成完整成骨细胞区,改善骨质代谢,显著加强骨生物力学功能	[34]
		骨关节炎患者软骨细胞进行细胞培养	增加了II型胶原蛋白和聚集蛋白多糖,降低了I型胶原蛋白基因表达	[35]
	淫羊藿苷	新生SD大鼠获取原代成骨细胞培养	通过非核效应促进成骨细胞增殖、分化,与MAPK、蛋白质泛素化、雷帕霉素靶蛋白、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B等信号通路相关	[36]
	人参皂苷Rh1	MC3T3-E1细胞增殖和分化模型构建	人参皂苷Rh1可以与成骨细胞中的ER β 靶向结合,从而上调细胞内ER β 的转录和表达水平,促进成骨细胞的增殖和分化	[37]
糖尿病肾病	人参总皂苷	建立大鼠老年性骨质疏松模型	能上调碱性磷酸酶、BMP以及Smad同源蛋白1三者的表达,通过BMP/Smad同源蛋白信号1通路发挥调节骨代谢的作用	[38]
	芒柄花素	体内糖尿病小鼠模型加体外细胞实验	上调肾组织中去乙酰化酶1蛋白表达,激活Nrf2/抗氧化反应信号通路来抑制高血糖诱导的超氧化物过量产生的激活,降低了糖尿病肾病小鼠的氧化应激,防止肾纤维化	[39]
		灌胃糖尿病小鼠,进行血清和肾脏分析	抑制Smad同源蛋白3和miRNA表达,降低了氧化应激,对DKD小鼠起到抗纤维化的作用	[40]
	雌二醇	链脲佐菌素腹腔注射诱导建立糖尿病动物模型(1型糖尿病)	抑制转换生长因子 β 1、诱生型一氧化氮活酶表达,上调血管紧张素II 2型受体以及内皮型一氧化氮活酶的表达。抑制MCs增生,减少细胞外基质的增生沉积,保护肾脏	[41]
	异黄酮	糖尿病雌性大鼠卵巢切除术模型	抑制肾损伤,降低血糖,可能是通过刺激PPAR γ 过表达保护糖尿病卵巢切除大鼠的肾组织	[42]
	染料木黄酮	SD大鼠建立糖尿病肾病模型	通过抑制MAPK/核因子- κ B通路,缓解糖尿病肾病,改善线粒体功能和抗炎作用	[43]
系统性红斑狼疮	雌二酮	狼疮CD7 ⁺ 记忆T细胞模型构建	抑制Let17f miRNA表达和增加IL-23受体表达,增加Th23细胞中的IL-17A产生	[44]
		SLE模型鼠脾脏树突状细胞培养	调控脾脏树突状细胞的ER,参与SLE发病	[45]
		SLE合并妊娠患者的B淋巴细胞培养	下调SLE合并妊娠患者B淋巴细胞中CD72、CD32b和白细胞相关免疫球蛋白样受体的表达	[46]

转, 即去甲基化, 这也引发了新的去甲基转移酶领域的研究。靶向ER α 及其影响的相关信号通路, 因其存在着诸多混合条件限制, 难以完全分析解决相关肾脏疾病的影响因素, 还需进一步实验和研究。

参考文献

- [1] Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem*, 2021, 65 (6): 867-875
- [2] Cheung KT. Expression of ER α , its ER $\alpha\Delta 3$ splice variant and γ -SYNUCLEIN in ovarian cancer: a pilot study. *Br J Med Med Res*, 2011, 1(4): 430-444
- [3] Thiebaut C, Konan HP, Guerquin MJ, et al. The role of ER $\alpha 36$ in development and tumor malignancy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4116
- [4] Fontaine C, Buscato M, Vinel A, et al. The tissue-specific effects of different 17 β -estradiol doses reveal the key sensitizing role of AF1 domain in ER α activity. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 505: 110741
- [5] Cunningham MA, Richard ML, Wirth JR, et al. Novel mechanism for estrogen receptor alpha modulation of murine lupus. *J Autoimm*, 2019, 97: 59-69
- [6] Hwang WJ, Lee TY, Kim NS, et al. The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 373
- [7] Hwang WJ, Cho KIK, Kwak YB, et al. Intact thalamic microstructure in asymptomatic relatives of schizophrenia patients with high genetic loading. *Schizophrenia Res*, 2021, 230: 111-113
- [8] Eyster KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. *Methods Mol Biol*, 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-3127-9_1
- [9] Millas I, Duarte Barros M. Estrogen receptors and their roles in the immune and respiratory systems. *Anat Rec*, 2021, 304(6): 1185-1193
- [10] Goto T, Miyamoto H. The role of estrogen receptors in urothelial cancer. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 643870
- [11] Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, et al. Estrogen receptor signaling in the immune system. *Endocrine Rev*, 2023, 44(1): 117-141
- [12] Law PP, Holland ML. DNA methylation at the crossroads of gene and environment interactions. *Essays Biochem*, 2019, 63(6): 717-726
- [13] Ye Y, Xiao Y, Wang W, et al. ER α suppresses slug expression directly by transcriptional repression. *Biochem J*, 2008, 416(2): 179-187
- [14] 陈庆真. 补肾中药调控ER α -AMPK-Wnt/ β -catenin信号通路促进成骨细胞增殖、分化的研究[D]. 广东: 广州中医药大学, 2020
- [15] Lv H, Ma X, Che T, et al. Methylation of the promoter A of estrogen receptor alpha gene in hBMSC and osteoblasts and its correlation with homocysteine. *Mol Cell Biochem*, 2011, 355(1-2): 35-45
- [16] 牛亚丹. ESR1基因甲基化与绝经后女性骨密度的相关性研究[D]. 宁波: 宁波大学, 2020: 37-15
- [17] Wu GJ, Chen JT, Cherng YG, et al. Genistein improves bone healing via triggering estrogen receptor alpha-mediated expressions of osteogenesis-associated genes and consequent maturation of osteoblasts. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(39): 10639-10650
- [18] Shan Y, Wang L, Li G, et al. Methylation of bone *SOST* impairs SP7, RUNX2, and ER α transactivation in patients with postmenopausal osteoporosis. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 369-374
- [19] Feigerlova E, Demarquet L, Melhem H, et al. Methyl donor deficiency impairs bone development via peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α -dependent vitamin D receptor pathway. *FASEB J*, 2016, 30 (10): 3598-3612
- [20] Lennard RM, Wirth JR, Khatiwada A, et al. Conditional knockout of oestrogen receptor alpha in CD11c⁺ cells impacts female survival and inflammatory cytokine profile in murine lupus. *Immunology*, 2022, 167(3): 354-367
- [21] Bai L, Hao X, Keith J, et al. DNA methylation in regulatory T cell differentiation and function: challenges and opportunities. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1282
- [22] Wu Z, Sun Y, Mei X, et al. 17 β -oestradiol enhances global DNA hypomethylation in CD4-positive T cells from female patients with lupus, through overexpression of oestrogen receptor- α -mediated downregulation of DNMT1. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(4): 525-532
- [23] Li M, Jiang A. DNA methylation was involved in total glucosides of paeony regulating ER α for the treatment of female systemic lupus erythematosus mice. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(2): 187-192
- [24] Xue L, Liu Z, Hu J, et al. Estrogen-induced expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis through ER α accelerates the progression of lupus nephritis. *Rheumatology*, 2016, 55(10): 1880-1888
- [25] Wang X, Zhao C, Zhang C, et al. Increased HERV-E clone 4-1 expression contributes to DNA hypomethylation and IL-17 release from CD4⁺ T cells via miR-302d/MBD2 in systemic lupus erythematosus. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 94
- [26] Zhang B, Zhang XL, Zhang CY, et al. Effect of guanxin danshen formulation on diabetic kidney disease in db/db mice through regulation of Nrf2 pathway. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45(11): 2595-2600

- [27] Wang XX, Wang D, Luo Y, et al. FXR/TGR5 dual agonist prevents progression of nephropathy in diabetes and obesity. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 118-137
- [28] Ma HY, Chen S, Du Y. Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases. *Renal Fail*, 2021, 43(1): 619-642
- [29] Catanuto P, Xia X, Pereira SS, et al. Estrogen receptor subtype ratio change protects against podocyte damage. *Curr Trends Endocrinol*, 2017, 9: 19-29
- [30] Yu W, Zhao B, Zhong H, et al. Estrogen receptor alpha expression in renal tissue and its relationship with prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(9): 2319-2325
- [31] Gong W, Song J, Chen X, et al. Estrogen-related receptor- α mediates puromycin aminonucleoside-induced mesangial cell apoptosis and inflammatory injury. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 2019, 316(5): F906-F913
- [32] 肖亚平. 雷洛昔芬对大鼠骨质疏松相关关节退变的作用研究[D]. 河北: 华北理工大学, 2017: 67-72
- [33] 李剑平, 刘培, 高学舫, 等. 雷洛昔芬对骨质疏松性颌骨骨折大鼠骨折愈合及OPG/RANKL/RANK系统的影响. *中国口腔颌面外科杂志*, 2021, 19(3): 213-216
- [34] 王丽随, 范哲华, 陈海英. 雷洛昔芬联合仙灵骨葆对骨质疏松骨微结构和生物力学性能的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(11): 1429-1432
- [35] Hamdi T, Gouisssem I. Potential effect of Enterolactone and raloxifene in reversing osteoarthritis markers in cultured human articular chondrocytes. *Arp Rheumatol*, 2022, 1(1): 30-41
- [36] 梅杰, 何强, 孙欣, 等. 淫羊藿苷促进成骨细胞增殖分化的非核效应信号通路. *中国组织工程研究*, 2023, 27(20): 3129-3135
- [37] 毛天娇. 人参皂苷Rh1靶向调控ER- β 促进骨形成的机制研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2021
- [38] 俞之胤, 李晓华, 隋欣, 等. 人参总皂苷防治原发性骨质疏松. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5288-5290
- [39] Zhuang K, Jiang X, Liu R, et al. Formononetin activates the Nrf2/ARE signaling pathway via sirt1 to improve diabetic renal fibrosis. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 616378
- [40] Lv J, Zhuang K, Jiang X, et al. Renoprotective effect of formononetin by suppressing smad3 expression in Db/Db mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3313-3324
- [41] 李里. 17- β 雌二醇对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2008: 37-42
- [42] Ferraz CA, Da SR, SF De, et al. Isoflavone protects the renal tissue of diabetic ovariectomized rats via PPAR γ . *Nutrients*, 2022, 14(13): 2567
- [43] Li Y, Ou S, Liu Q, et al. Genistein improves mitochondrial function and inflammatory in rats with diabetic nephropathy via inhibiting MAPK/NF- κ B pathway. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(6): e370601
- [44] Fuseini H, Cephys JY, Wu P, et al. ER α signaling increased IL-17A production in Th17 cells by upregulating IL-23R expression, mitochondrial respiration, and proliferation. *Front Immunol*, 2019, 10: 2740
- [45] 姜波, 杨希, 孙凌云, 等. 雌二醇对N3B/wF1狼疮鼠脾脏树突状细胞雌激素受体表达的影响. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(11): 4854-4857
- [46] 方揆, 徐英英, 陈细玲. 雌二醇下调系统性红斑狼疮合并妊娠患者B淋巴细胞表面部分抑制性受体的水平. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(11): 1541-1543