

雌激素通过雌激素受体 α 加重大鼠炎症性肠病

李文欣[△], 江倩[△], 马蓓^{*}

第二军医大学基础医学部实验教学中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨雌激素影响大鼠炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的具体机制。**方法** 通过 30%的 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)乙醇溶液诱导建立大鼠 IBD 模型,通过测定体质量、疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、结直肠长度、髓过氧化物酶(MPO)浓度、H-E 染色指标,以确定 IBD 建模成功。致炎后的 IBD 鼠,分别应用生理盐水(500 μ L)、雌激素(1 mg/kg, 溶于 500 μ L 生理盐水)、雌激素受体 α (ER α)特异性激动剂 PPT (3 mg/kg, 溶于 500 μ L 生理盐水)、雌激素(1 mg/kg,溶于 500 μ L 生理盐水)+ER α 特异性拮抗剂 MPP (1 mg/kg, 溶于 500 μ L 生理盐水)作处理,观察大鼠炎症变化。**结果** TNBS 诱导大鼠 IBD 模型成功建立,大鼠体质量降低、DAI 评分增大、MPO 值增加、肠道炎症明显。与生理盐水处理组比较,用雌激素或 PPT 处理后加重了 IBD 大鼠炎症;雌激素干预后 IBD 大鼠体质量降低、DAI 评分增大、结直肠长度缩短、肠道炎症加重;PPT 干预后 IBD 大鼠体质量降低、DAI 评分增大、结直肠长度缩短、肠道炎症加重。而 MPP 逆转了雌激素的促炎效应;与单独注射雌激素组比较,MPP 干预后大鼠体质量增加、DAI 评分降低、结直肠长度增加。**结论** 雌激素促进 TNBS 诱导的 IBD 的发生发展,并且这种作用可能是通过 ER α 来完成的。

[关键词] 雌激素类;炎症肠疾病;雌激素受体 α ;促炎效应
[中图分类号] R 574 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)04-0418-06

Estrogen aggravates inflammatory bowel disease in rats through estrogen receptor alpha

LI Wen-xin[△], JIANG Qian[△], MA Bei^{*}

Experiment Teaching Center, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the specific mechanism by which estrogen affects the inflammatory bowel disease (IBD) in rats. **Methods** The model of IBD in rats was established with 30% of 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) ethanol solution through the rectocolon. The body weight, disease activity index (DAI) score, colorectal length, myeloperoxidase (MPO) concentration, and H-E staining were used to verify the successful IBD model. The IBD rats were separately treated with saline(500 μ L), estrogen(1 mg/kg, in 500 μ L normal saline), and PPT, a specific agonist of estrogen receptor alpha (ER α ; 3 mg/kg, in 500 μ L normal saline), or estrogen(1 mg/kg, in 500 μ L normal saline) + ER α specific antagonist MPP(3 mg/kg, in 500 μ L normal saline). And the inflammation status was observed. **Results** The model of IBD in rats was successfully induced by TNBS. Compared with the normal saline group, rats in TNBS group had significantly reduced body weight and increased DAI scores, with MPO value increased and with notable inflammatory response of the rectocolon. Compared with normal saline group, estrogen or PPT significantly aggravated the inflammation response. Estrogen treatment significantly reduced the body weight of IBD rats, increased DAI scores, and aggravated the inflammatory response, with the colorectal length reduced; PPT reduced the colorectal length. MPP treatment reversed the effect of estrogen. Compared with the estrogen group, MPP + estrogen treatment significantly increased the body weight and reduced the DAI scores, with colorectal length increased. **Conclusion** Estrogen can promote the development and progression of TNBS-induced IBD, which might be mediated through ER α .

[Key words] estrogens; inflammatory bowel diseases; estrogen receptor α ; pro-inflammatory effect
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(4): 418-423]

[收稿日期] 2015-11-16 **[接受日期]** 2016-01-27
[基金项目] 国家自然科学基金(31471103). Supported by National Natural Science Foundation of China (31471103).
[作者简介] 李文欣,硕士生. E-mail: 995226387@qq.com; 江倩,硕士,助教. 现工作于第二军医大学心理与精神卫生学系. E-mail: jq880117@126.com
[△]共同第一作者(Co-first authors).
^{*}通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81870979, E-mail: mmbb98@sohu.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症,具有慢性迁延、难以治愈以及终生复发的倾向等特点,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)是其主要疾病类型。其病因和发病机制十分复杂,可能是由多种因素相互作用所致,包括环境、遗传、感染和免疫等。患者主要表现为反复发作的腹泻、腹痛、体质量下降以及血便等,但是临床上还没有彻底的根治策略。

临床以及基础研究证实雌激素具有调节多种炎症性疾病的能力,比如自发性高血压、骨性关节炎、牙周炎、慢性非细菌性前列腺炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等,雌激素水平改变时,炎症的发生、发展都会受到影响^[1-4]。近年研究发现,IBD的发病率和患病的严重程度存在着明显的性别差异,女性比男性更容易患有此病^[5-6],这种差异提示雌激素可能与IBD有关。生物体内雌激素水平改变,如怀孕、口服避孕药、绝经后都会引起IBD的变化^[5],进一步提示雌激素在IBD发生和发展过程中发挥重要的调节作用。

雌激素作为一种类固醇激素,参与生物体内多种生理功能与病理过程的调控。临床现象表明机体雌激素的水平可以影响炎症,雌激素水平增高会加重炎症^[6-8],也有研究表明雌激素对于炎症起到一定的保护作用^[5,9],其机制还不明了。雌激素与膜受体GPR30结合后发挥快速效应,雌激素与雌激素受体(ER) α 或ER β 结合,通过激素反应元件(ERE)启动转录和翻译过程,产生广泛的生物学效应^[10-12]。ER α 在女性生殖系统中高表达^[13],结直肠中也有ER α 表达^[14-15],同时许多研究也证实ER α 与炎症的关系非常密切^[16-17]。

本实验通过建立大鼠IBD模型,观察分别应用雌激素和ER α 特异性激动剂PPT、雌激素+ER α 特异性拮抗剂MPP之后IBD大鼠炎症改变情况,探讨雌激素是通过何种途径影响IBD。

1 材料和方法

1.1 实验动物及试剂 成年雌性 Sprague-Dawley

大鼠,体质量160~200 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,动物许可证号:SCXK(沪)2013-0016,所有动物均可以自由饮食和饮水。在IBD模型建立成功后,大鼠随机分为生理盐水组和致炎组;在研究雌激素对IBD鼠的调节作用中,大鼠随机分为致炎对照组和雌激素处理组;在研究PPT对IBD鼠的调节作用中,大鼠随机分为致炎对照组和PPT处理组。在研究MPP对雌激素处理的IBD鼠调节作用中,大鼠随机分为雌激素处理组和雌激素+MPP组。2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)和雌激素购自Sigma公司,PPT和MPP购自Tocris公司。

1.2 动物模型的建立 实验性结直肠炎利用30%的TNBS乙醇溶液(40 mg/kg)灌肠进行诱导,在灌肠之前大鼠禁食24 h。将直径为6-Fr的塑料软管连接到1 mL的注射器,经肛门置入大鼠结直肠内,至软管前端距离肛门8 cm处缓慢注入TNBS乙醇溶液,轻轻取出塑料软管后保持大鼠不低于60°角静置30 s。在TNBS灌肠之后每天记录不同组大鼠体质量及疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分,连续4 d后将大鼠处死,取结直肠组织进行H-E染色。

1.3 炎症指标测定 检测记录大鼠体质量、粪便性状、有无便血,取大鼠结肠进行H-E染色,确定结肠炎造模是否成功。TNBS致炎后大鼠体质量下降,DAI评分升高,结直肠长度变短,H-E染色可见明显炎性细胞浸润,结直肠髓过氧化物酶(MPO)浓度降低,即为结肠炎模型成功。DAI评分计分标准:体质量无减轻,粪便呈正常粒状,无便血,均计0分;体质量下降 $\leq 5\%$ 计1分;体质量下降 $> 5\%$ 且 $\leq 10\%$,粪便松软(轻微粘连),粪便带血,均计2分;体质量下降 $> 10\%$ 且 $\leq 20\%$ 计3分;体质量下降 $> 20\%$,稀便(水样便),便血,均计4分。DAI评分为体质量变化、粪便性状以及有无便血情况3个参数评分的总和。

1.4 给药方法 在注射TNBS乙醇溶液或生理盐水后的第4天,也即是结直肠炎症发展的顶峰时,分别给予不同组大鼠皮下注射生理盐水(500 μ L),雌激素(1 mg/kg,溶于500 μ L生理盐水)、PPT(3 mg/kg,溶于500 μ L生理盐水),雌激素(1 mg/kg,溶于500 μ L生理盐水)+MPP(1 mg/kg,溶于

500 μ L 生理盐水),继而观察不同组大鼠体质量及 DAI 评分的变化。

1.5 H-E 染色 连续给药 4 d 后将大鼠处死,取距肛门 4 cm 结直肠至回盲部结直肠,进行大体形态观察,比较大体炎症损伤改变。在生理盐水中清洗干净后分别置于 4% 的多聚甲醛溶液中固定 48 h,然后放入 30% 的蔗糖溶液中进行脱水,直至沉入溶液底部。进行冰冻切片前取出,用 1 $\times$ PBS 进行简单清洗,然后包埋于组织冰冻介质(OCT 包埋胶,Amresco 公司,美国)中。在冰冻切片机(Leica CM-1900)中切成厚度为 10 μ m 的组织薄片,贴于预先涂有多聚赖氨酸的载玻片上,37 $^{\circ}$ C 烤 2 h 后备用。用 H-E 染色试剂对组织切片进行染色。所有冰冻切片均在奥林巴斯 BH-2 型光学显微镜(GMI 公司,美国)下进行观察,并用 Motic Images 2000 软件进行拍照,观察比较各组结直肠组织病理学变化。

1.6 MPO 检测 以每克组织在 37 $^{\circ}$ C 的反应体系中分解 1 μ mol 的 H_2O_2 计为 1 个酶活力单位,计算组织中 MPO 的含量。距肛门 4 cm 处取结直肠组织 1 cm,液氮中速冻,置于一 80 $^{\circ}$ C 保存,在 1 周内检测 MPO 活性。在 48 孔板中每孔加入 100 μ L 标准品 MPO 或待测样品(结直肠组织匀浆液),充分混匀后置 37 $^{\circ}$ C 孵育 40 min。洗涤液充分洗涤,每孔加蒸馏水和第一抗体生物素标记的抗大鼠 MPO 抗体各 50 μ L(空白除外),充分混匀后置 37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min。洗涤液充分洗涤,每孔加 100 μ L 辣根过氧化物酶(HRP)标记的链霉亲和素后置 37 $^{\circ}$ C 孵育 10 min。洗涤,每孔加 100 μ L 底物(TMB)后置 37 $^{\circ}$ C 暗处反应 15 min,然后每孔加入 100 μ L 终止液硫酸混匀,用酶标仪测定 450 nm 处光密度(D)值。所有 D 值减去空白值后再行计算。以标准品 1 000、500、250、125、62.5、31.2、15.6、0 pg/mL 为横坐标,D 值为纵坐标,画出标准曲线。根据样品 D 值计算出 MPO 值。

1.7 统计学处理 实验数据分析使用 SPSS 13.0 软件,作图采用 Origin 7。所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组大鼠体质量以及 DAI 评分的比较采用双因素多水平重复测量方差分析,两组大鼠结直肠长度以及两组大鼠 MPO 值的比较采用单因素方差分析,组内两两比较用方差分析后的 Student-Newman-Keuls 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 TNBS 灌肠致大鼠 IBD 模型成功建立 结果显示,与生理盐水对照组相比,致炎组大鼠体质量降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$,图 1A);DAI 评分升高($P<0.01$,图 1B);结直肠长度缩短($P<0.05$,图 1C、1D);H-E 染色显示致炎组大鼠的结直肠则肠壁结构严重损伤,内膜充血水肿明显,甚至缺损,固有层炎性细胞浸润明显,而生理盐水对照组大鼠的结直肠完好无损,肠壁结构清晰,层次分明,无充血水肿,仅有少量炎性细胞浸润(图 1E);致炎组 MPO 值增加($P<0.05$,图 1F)。以上结果说明 TNBS 灌肠致大鼠 IBD 模型成功建立。

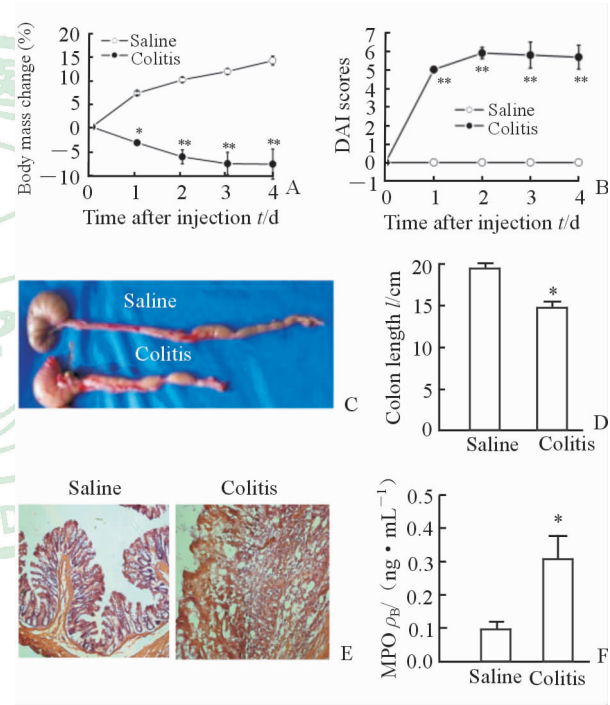


图 1 TNBS 诱导大鼠 IBD 模型成功建立

Fig 1 Rat IBD model induced by intracolonic administration of TNBS

TNBS: 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid; IBD: Inflammatory bowel disease; DAI: Disease activity index; MPO: Myeloperoxidase. Changes in body mass (A) and DAI scores (B) of rats 4 d after application of TNBS or saline though rectocolon ($n=6$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs saline group). Changes in colon length (C,D) and H-E staining (E) of rats 4 d after application of TNBS or saline though rectocolon (colitis group, $n=9$; saline group, $n=10$. $\bar{x}\pm s$. * $P<0.05$ vs saline group. Original magnification: $\times 10$). Changes in the concentration of MPO (F) in rectocolon 4 d after application of TNBS or saline through rectocolon ($n=5$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$ vs saline group)

2.2 雌激素干预后加重大鼠 IBD 的症状 结果显示,与致炎对照组相比,雌激素干预组大鼠的体质量降低($P<0.05$,图 2A),而 DAI 评分增高($P<0.05$,图 2B),结直肠长度缩短($P<0.01$,图 2C、2D)。注射生理盐水的结肠炎大鼠肠壁结构紊乱,内膜充血水肿,固有层大量炎性细胞浸润,炎症反应明显;在雌激素干预后,大鼠肠道的上述症状更为严重(图 2E)。结果提示,雌激素可以加重 IBD 的临床症状。

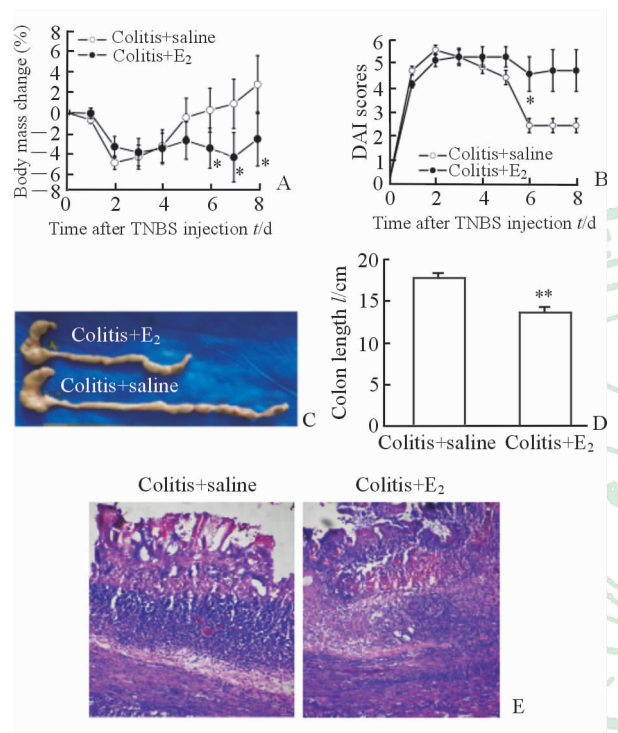


图 2 雌激素干预后 IBD 大鼠症状的改变

Fig 2 Changes in general status of IBD rats after application of estrogen

TNBS: 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid; IBD: Inflammatory bowel disease; DAI: Disease activity index; E₂: Estradiol. Changes in body mass (A), DAI scores (B) and H-E staining (E) of rats after 4-day subcutaneous application of saline or estrogen on the fourth day after TNBS or saline administration ($n=7$, $\bar{x}\pm s$; $*P<0.05$ vs colitis+saline group. Original magnification: $\times 10$). Changes in colon length (C, D) of rats 4 d after application of saline or estrogen on the fourth day after TNBS or saline administration ($n=8$, $\bar{x}\pm s$; $**P<0.01$ vs colitis+saline group)

2.3 ER α 激活加重大鼠 IBD 的症状 结果显示,与致炎对照组相比,从第 6 天开始 PPT 干预组大鼠的体质量降低有统计学意义($P<0.05$,图 3A),而从第 5 天开始 DAI 评分增高有统计

学意义($P<0.05$,图 3B),结直肠长度则缩短($P<0.05$,图 3C、3D)。注射生理盐水的结肠炎大鼠肠壁结构紊乱,内膜充血水肿,固有层大量炎性细胞浸润,炎症反应明显;在 PPT 干预后大鼠肠道染色的上述症状更为严重(图 3E)。结果提示,ER α 受体激活加重 IBD 的临床症状。

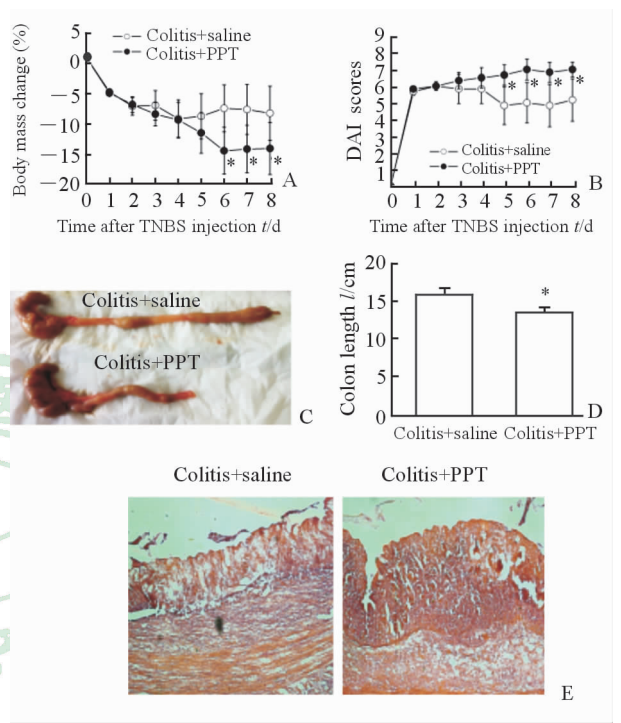


图 3 ER α 激活后 IBD 大鼠症状的改变

Fig 3 Changes in general status of IBD rats after ER α activation

PPT: 4, 4', 4''-(4-propyl-[1H]-pyrazole-1, 3, 5-triyl) trisphenol; TNBS: 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid; ER α : Estrogen receptor alpha; IBD: Inflammatory bowel disease; DAI: Disease activity index. Changes in body mass (A), DAI scores (B), colon length (C, D) and H-E staining (E) of rats after 4-day subcutaneous application of saline or PPT on the fourth day after TNBS or saline administration. $n=6$, $\bar{x}\pm s$; $*P<0.05$ vs colitis+saline group. Original magnification: $\times 10$

2.4 拮抗 ER α 逆转雌激素对 IBD 的促炎效应 结果显示,与单独注射雌激素组相比,从第 6 天开始雌激素+MPP 组大鼠体质量增加有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$,图 4A),而从第 6 天开始 DAI 评分降低有统计学意义($P<0.01$,图 4B),结直肠长度则显著变长($P<0.01$,图 4C、4D)。结果提示拮抗 ER α 可以逆转雌激素对 IBD 的促炎效应。

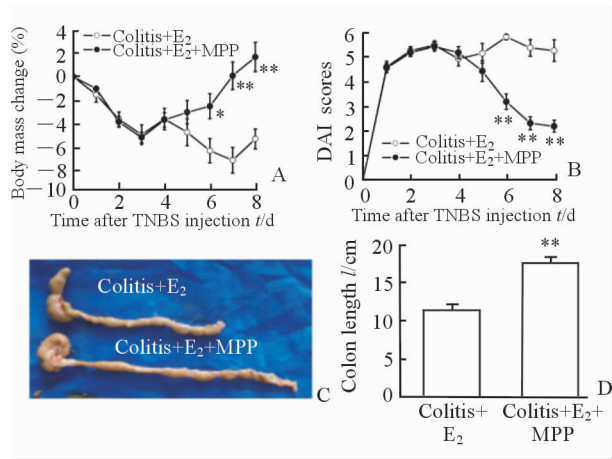


图 4 雌激素和 MPP 干预后 IBD 大鼠症状的改变

Fig 4 Changes in general status of IBD rats after application of estrogen and MPP

E₂: Estradiol; MPP: 1, 3-Bis (4-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-[4-(2-piperidinylethoxy) phenol]-1H-pyrazole dihydrochloride; TNBS: 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid; IBD: Inflammatory bowel disease; DAI: Disease activity index. Changes in body mass (A), DAI scores (B), and colon length (C, D) of rats after 4-day subcutaneous application of estrogen or estrogen + MPP on the fourth day after TNBS administration. $n = 8$, $\bar{x} \pm s$; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs colitis + E₂ group

3 讨论

我们通过 TNBS 诱导实验性结直肠炎(即 IBD 模型),以动物体重、DAI 评分以及 MPO 含量等为检测指标,验证了模型建立成功。结果发现,IBD 诱导后,雌激素(17 β -雌二醇)连续给予 4 d,可加重 IBD 大鼠肠道炎症反应。雌激素干预组大鼠的体重降低,而 DAI 评分增高,结直肠长度变短。注射生理盐水的结肠炎大鼠肠壁结构紊乱,内膜充血水肿,固有层大量炎性细胞浸润,炎症反应明显;在雌激素干预后,大鼠肠道上述症状更加严重。以上结果提示,雌激素可以加重 IBD 的临床症状。

ER α 激活后可以模拟雌激素的大部分作用,如促进乳腺和子宫发育,稳定血管舒缩以及治疗骨质疏松等^[3-4]。Cook 等^[5]研究发现,ER α 敲除组小鼠 IBD 的发病率减少,疾病严重程度也降低。选择性激动肠道炎症小鼠 ER α ,并没有改善小鼠的肠道炎症。研究表明,不论健康人群还是 IBD 患者,女性 ER α 基因的增强子水平平均高于男性^[2],这些差异可能即是雌激素不同作用效果的内在机制。我们通过采用 ER α 特异激动剂替代雌激素,在灌注 TNBS 乙

醇溶液诱导结直肠炎第 4 天的大鼠中分别皮下注射生理盐水或 PPT,观察不同组大鼠体质量及 DAI 评分的变化。结果显示,与致炎对照组相比,PPT 干预组大鼠的体质量降低,DAI 评分显著增高,结直肠长度显著变短,肠壁结构严重受损,内膜充血水肿,固有层炎性细胞浸润症状更明显。因此,以上结果提示,ER α 激活可以显著加重 IBD 的临床症状,与雌激素的效果一致。

为了进一步验证雌激素对 IBD 的促炎效应是通过 ER α 来完成的,我们通过给予 ER α 特异性拮抗剂 MPP,观察雌激素的效应是否受到拮抗。相关研究目前在国内外也尚未见报道。本研究结果显示,给予皮下注射 ER α 特异性拮抗剂 MPP 连续 4 d 后,雌激素 + MPP 大鼠体质量增加,DAI 评分降低,结直肠长度变长,给予 MPP 可明显缓解雌激素引起的 IBD 鼠肠道的严重炎症。结果提示,抑制 ER α 可以逆转雌激素对 IBD 的促炎效应,雌激素对 TNBS 诱导 IBD 鼠的促炎效应可能是通过 ER α 来完成的。当然,由于雌激素受体存在类似的核受体 ER α 以及膜受体 GPR30 等,雌激素对于 IBD 发生、发展进行调节的具体机制还需要进一步研究。

综上所述,本实验结果表明,雌激素可以加重 IBD 大鼠的症状,且其作用机制可能是雌激素通过作用于 ER α 促进大鼠 IBD 的发生发展。因而,对于 ER α 的干预可以成为将来 IBD 临床治疗的可选手段之一。

[参考文献]

[1] Dong G, You M, Fan H, Ji J, Ding L, Li P, et al. 17 β -estradiol contributes to the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in blood by promoting TNF- α secretion [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2015, 47: 620-629.

[2] Dubeau M F, Iacucci M, Beck P L, Moran G W, Kaplan G G, Ghosh S, et al. Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19: 445-456.

[3] Khalili H, Higuchi L M, Ananthakrishnan A N, Manson J E, Feskanich D, Richter J M, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2012, 143: 1199-1206.

- [4] Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson E W, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30: 449-457.
- [5] Cook L C, Hillhouse A E, Myles M H, Lubahn D B, Bryda E C, Davis J W, et al. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a *Helicobacter hepaticus* model[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e94209.
- [6] Bábicková J, Tóthová L', Lengyelová E, Bartoňová A, Hodosy J, Gardlík R, et al. Sex differences in experimentally induced colitis in mice: a role for estrogens[J]. *Inflammation*, 2015, 38: 1996-2006.
- [7] Xu X C, Chen H, Zhang X, Zhai Z J, Liu X Q, Zheng X Y, et al. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis, *Mol Med Rep*[J]. 2015, 12: 3494-3502.
- [8] Shen C, Chen Z, Mahmoodurrahman M, Chen X. Single nucleotide polymorphisms of ER β and coronary atherosclerotic disease in Chinese Han women[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 2044-2050.
- [9] Kane S V, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1193-1196.
- [10] Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 4258-4265.
- [11] Bodo C, Rissman E F. New roles for estrogen receptor β in behavior and neuroendocrinology [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27: 217-232.
- [12] Levin E R. Plasma membrane estrogen receptors[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20: 477-482.
- [13] Yaghmaie F, Saeed O, Garan S A, Freitag W, Timiras P S, Sternberg H. Caloric restriction reduces cell loss and maintains estrogen receptor- α immunoreactivity in the pre-optic hypothalamus of female B6D2F1 mice [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, 26: 197-203.
- [14] Hasson R M, Briggs A, Carothers A M, Davids J S, Wang J, Javid S H, et al. Estrogen receptor α or β loss in the colon of Min/+ mice promotes crypt expansion and impairs TGF β and HNF3 β signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35: 96-102.
- [15] 李 勇. 结直肠癌的雌激素受体亚型 α 、 β 的表达及受体拮抗剂抑制作用实验研究[D]. 广州: 中山大学, 2006.
- [16] Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson J. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29: 557-568.
- [17] Gómez López M, Domínguez López A, Abarca Rojano E, Rojas Hernández S, Martínez Godínez Mde L, Miliar García A, et al. 17 β -Estradiol transcriptionally modulates Nlrp1 and Nlrp3 inflammasomes in gonadectomized rats with inflammation [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37: 343-350.

[本文编辑] 尹 茶