

ESR1 基因多态性与新疆胆石症相关性研究

玛依拉·卡米力江 赛甫丁·艾比布拉 阿丽叶古丽·艾皮热 克力木·阿不都热依木

摘要 **目的** 探讨雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 基因 rs35396879 多态性位点基因型与新疆维吾尔族、汉族胆石症之间的关系。**方法** 采用病例-对照研究方法, 收集胆石症患者维吾尔族 87 例、汉族 54 例; 正常对照组维吾尔族 56 例, 汉族 45 例, 检测及比较其一般临床特征指标。同时采集外周静脉血, 提取基因组 DNA, 运用 Sequenom MassARRAY 单核苷酸多态性 (SNP) 基因型分析技术定量检测 ESR1 基因 rs35396879 位点基因分型, 分析基因型分布在维吾尔族、汉族胆石症组和健康对照组间的差异。**结果** 维吾尔族胆石症组低密度脂蛋白 LDL 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 性别分布在汉族胆石症组和对照组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 汉族人群胆石症组总胆固醇 TC 显著高于对照组 ($P < 0.05$); ESR1 基因 rs35396879 位点在维吾尔族胆石症患者中的基因型和等位基因分布频率与维吾尔族对照组和汉族胆石症组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。而汉族胆石症患者与汉族对照组、维吾尔族对照组和汉族对照组之间差异无统计学意义。**结论** 维吾尔族和汉族胆石症患者之间 ESR1 的 rs35396879 位点基因型和等位基因频率分布有差异, 这可能是两个民族具有不同胆结石临床表型的潜在分子机制。

关键词 胆石症 ESR1 基因多态性 rs35396879

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.017

Association of ESR1 Gene Polymorphisms with Gallstone in Xinjiang. Mayila Kamilijiang, Saifuding Aibibula, Aliyeguli Aipire, et al. People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract **Objective** To analyze the association of ESR1 gene polymorphism at rs35396879 with gallstone disease of Han and Uyghur in Xinjiang. **Methods** A case-control study was conducted in 87 Uyghur and 54 Han gallstone patients (operated in our hospital) as well as 56 Uyghur and 45 Han healthy controls. Venous peripheral blood was collected for genomic DNA extraction. Sequenom MassARRAY SNP genotyping platform was applied to quantitatively determine the genotype of ESR1 polymorphism at rs35396879, and genotype and allele frequency were calculated and compared among the gallstone groups and healthy groups of Uyghur and Han patients. **Results** In Uyghur population, LDL level was significantly higher in gallstones disease group than in control group. In Han population, the significant difference was found in gender distribution between gallstone and control groups, and TC level was significantly higher in gallstones disease group than in control group. Genotype and allele frequencies of rs35396879 in Uyghur gallstone group was significantly different with Uyghur control group and Han gallstone group ($P < 0.05$), but there were no significant difference between Han gallstone group with Han control group, and Uyghur control group with Han control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The genotype and allele frequencies of ESR1 rs35396879 were different between Han and Uyghur population, which may be the potential molecular mechanism that determines the different clinical phenotypes of gallstone in these two populations.

Key words Gallstone; ESR1; Gene polymorphism; rs35396879

胆囊结石病 (简称胆石症) 是一种常见的临床疾病, 其发生率具有地域和种族差异。根据最新研究报道, 在中国, 胆结石的发生率为 8% ~ 10%, 接近西方国家水平^[1,2]。胆石症发病机制复杂, 与年龄、性别、怀孕、体重指数 (BMI)、饮酒、饮食习惯和代谢疾病等多种因素相关^[3-6]。除此之外, 胆石症还受遗传因素影响。

一些胆固醇结石动物模型研究表明, 雌激素会促进肝脏的胆汁胆固醇分泌, 而这会导致胆汁胆固醇的饱和从而促进胆囊结石的形成^[7]。雌激素受体 (estrogen receptor, ESR) 是受体超家族的一员, 是一种配体依赖性的转录因子。研究发现, 雌激素对机体的作用主要通过雌激素受体 (ESR) 的结合实现。雌激素受体分为两大类, 即经典的雌激素受体 ER α 、ER β 以及膜雌激素受体以 GPER 为代表。其中, 人类雌激素受体 ER α 、ER β 分别由雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 基因和雌激素受体 2 (estrogen receptor 1, ESR2) 基因编码^[8]。相关研究显示, ESR 在诸

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院内科研项目 (20140305)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院

通讯作者: 克力木·阿不都热依木, 教授, 主任医师, 博士生导师,

电子信箱: klm6075@163.com

多肿瘤组织和细胞株中均有表达,如生殖系统肿瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、消化道肿瘤、泌尿系统肿瘤等^[9,10]。纪明章等对胆囊癌、单纯性胆囊炎伴胆石症、胆固醇沉着症、胆囊息肉组织采用免疫组化法进行了ESR的检测,结果显示胆囊癌、胆囊炎伴胆石症患者的ESR的表达明显高于胆囊其他疾病者,提出雌激素通过诱导该受体ESR表达增加了形成胆囊结石并进一步发展为胆囊癌的易感性^[11]。

目前,ESR1基因多态性与胆石症的关联研究,国内尚未见相关研究报道。ESR1定位于6号染色体长臂,基因全长412 kb,包括10个外显子和9个内含子。故本研究中笔者选取位于ESR1基因端第8个内含子的rs35396879位点,在维吾尔族和汉族胆石症患者中检测其基因型,比较两个民族的基因型和等位基因频率,揭示该位点多态性与新疆地区胆石症发病特点之间的关联性,以及其是否存在民族差异性。

资料与方法

1. 一般资料:连续收集2013年3~10月期间在新疆维吾尔自治区人民医院住院的胆石症患者,入选141例,其中维吾尔族87例,平均年龄 50.98 ± 11.19 岁,汉族54例,患者平均年龄 53.62 ± 12.23 岁。正常对照组为同期在笔者医院体检的健康维吾尔族志愿者56例,平均年龄 47.77 ± 13.12 岁,汉族志愿者45例,平均年龄 55.86 ± 12.76 岁。所有入选对象均为在新疆维吾尔自治区本地生活超过20年的维吾尔族及汉族个体,进行人口学资料、体检资料及血液标本的采集,主要项目包括人口学资料(年龄、性别、BMI)和一般情况、个人史及家族史、既往史、服药史等,详见表2。

2. 主要试剂与仪器:琼脂糖(上海生工,AB0013-250g), Marker DL2000(日本TaKaRa公司,3427A), $6 \times$ Loading buffer(日本TaKaRa公司,9156),基因组提取试剂盒(北京天根生化科技公司,DP319-02)。凝胶成像系统(美国Biorad公司, Gel Doc XR),水平电泳仪及电源(北京六一仪器厂, DYCP-31DN及DYY-6C型),台式高速冷冻离心机(日本产, KUBOTA 3300),核酸蛋白定量仪(北京凯奥公司, K5500)。

3. 方法:(1)血液样本采集:血液标本的采集按照严格的要求,胆石症患者及正常体检志愿者空腹12h以上,为了提取DNA和检测血液生化指标,采血时分别用EDTA抗凝真空采血管和普通生化采血管,采集外周静脉血各5ml,抗凝血冻存于 -80°C 保存,

待提取DNA备用。非抗凝血用于生化检测。(2)血液生化指标的检测:所有生化指标由新疆维吾尔自治区人民医院医学检验中心统一测定,其中甘油三酯的测定采用甘油磷酸氧化酶法,胆固醇测定采用氧化酶法,高密度脂蛋白测定采用清除法,低密度脂蛋白测定采用选择性溶解法。(3)基因组DNA提取:采用基因组提取试剂盒。(4)基因型检测:采用美国Sequenom公司的MassARRAY Assay Design软件进行引物设计,多重PCR技术对所选位点的基因序列进行扩增。将PCR反应板置于PCR仪上,启动PCR反应,将扩增产物保存在 -20°C 备用。将上述扩增产物中加入虾碱性磷酸酶(SAP)纯化并加入双脱氧核苷三磷酸(ddNTP),通过单碱基延伸引物序列实现位点的扩增,操作步骤按Sequenom公司操作指南(表1)。延伸完毕后,产物通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱基因分型技术进行基因型分析。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,采用Hardy-Weinberg遗传平衡定律判读样本群体代表性,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,计数资料以相对数表示,多组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 PCR引物及单碱基延伸引物序列

位点	rs35396879 位点(5'→3')
正向引物	ACGTTGGATGAGCAGCCTTAAGGATGATAG
反向引物	ACGTTGGATGTGGCTGATGAACGGATACTC
单碱基延伸引物	TGTATGGGTATTACTTATTACTATTT

结 果

1. 一般资料分析:研究对象的一般特征见表2。维吾尔族、汉族胆石症组和健康对照组在年龄、收缩压、舒张压、BMI、甘油三酯、高密度脂蛋白之间均无显著性差($P > 0.05$)。维吾尔族胆石症组低密度脂蛋白LDL高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),而LDL在汉族胆石症组和对对照组间未见差异。性别分布在汉族胆石症组和对对照组之间有显著差异($P < 0.05$),而在维吾尔族胆石症组和对对照组之间比较都没有明显差异,且汉族胆石症组总胆固醇TC明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. ESR1 rs35396879位点基因型分布与胆石症的关系:经Hardy-Weinberg遗传平衡检验发现,ESR1基因的rs35396879位点基因观察值和期望值相吻合,见表3、表4。健康对照组 P 均 > 0.05 ,表明研究对象的选择无遗传学偏差,该群体是遗传平衡群体,具有一定的可靠性及代表性。

表 2 研究对象的一般特征 ($\bar{x} \pm s$)

组别		胆石症组	对照组	χ^2/t	P
n		87	56		
维吾尔族	性别(男性/女性)	29/58	25/31	1.854	>0.05
	年龄(岁)	50.98 ± 11.19	47.77 ± 13.12	1.555	>0.05
	收缩压(mmHg ^Δ)	122.18 ± 14.74	120.15 ± 17.19	0.745	>0.05
	舒张压(mmHg)	78.94 ± 9.38	76.69 ± 10.67	1.313	>0.05
	BMI(kg/m ²)	25.87 ± 5.36	25.71 ± 5.63	0.165	>0.05
	TC(mmol/L)	4.107 ± 1.16	4.177 ± 1.09	0.342	>0.05
	TG(mmol/L)	1.642 ± 0.89	1.900 ± 1.52	0.347	>0.05
	LDL(mmol/L)	2.661 ± 0.66	2.418 ± 0.59	2.141	<0.05
	HDL(mmol/L)	1.376 ± 0.37	1.281 ± 0.94	0.816	>0.05
n		54	45		
汉族	性别(男性/女性)	16/38	24/21	5.727	<0.05
	年龄(岁)	53.62 ± 12.23	55.86 ± 12.76	0.874	>0.05
	收缩压(mmHg)	121.45 ± 16.05	119.12 ± 15.20	0.720	>0.05
	舒张压(mmHg)	77.10 ± 8.48	77.93 ± 15.64	0.327	>0.05
	BMI(kg/m ²)	23.77 ± 4.80	25.00 ± 6.40	1.047	>0.05
	TC(mmol/L)	4.383 ± 1.06	3.724 ± 1.51	2.415	<0.05
	TG(mmol/L)	1.914 ± 1.32	1.545 ± 0.91	1.512	>0.05
	LDL(mmol/L)	2.204 ± 0.82	2.270 ± 0.83	0.374	>0.05
	HDL(mmol/L)	1.298 ± 0.35	1.394 ± 0.40	1.204	>0.05

^Δ1mmHg = 0.133kPa

表 3 汉族 ESR1 基因 rs35396879 位点分布频率
Hardy – Weinberg 平衡检验

组别		基因型			P
		A ⁺ A ⁺	A ⁺ A ⁻	A ⁻ A ⁻	
汉族胆石症组 ($n = 53$)	实际	4	24	25	0.588
	理论	4.8	22.34	25.83	
汉族对照组 ($n = 45$)	实际	5	21	19	0.823
	理论	5.33	19.33	20.32	

表 4 维吾尔族 ESR1 基因 rs35396879 位点分布频率
Hardy – Weinberg 平衡检验

组别		基因型			P
		A ⁺ A ⁺	A ⁺ A ⁻	A ⁻ A ⁻	
维吾尔族胆石症组 ($n = 87$)	实际	3	19	65	0.294
	理论	1.80	21.41	63.79	
维吾尔族对照组 ($n = 56$)	实际	4	22	30	0.99
	理论	4.01	21.96	30.02	

ESR1 基因 rs35396879 位点基因型分布与胆石症的单变量分析:在本研究中,汉族人群中,胆结石组 A⁺A⁺、A⁺A⁻、A⁻A⁻ 3 种基因型分别为 4 例(7.5%)、24 例(45.3%)和 25 例(47.2%)。对照组分别为 5 例(11.1%)、21 例子(46.7%)和 19 例(42.2%),胆结石组与对照组间 3 种基因型分布频率差异无统计学意义($P = 0.787$),胆结石组和对照

组少见等位基因 A 频率分别为 0.302 和 0.344,少见等位基因分布频率在汉族胆石症患者和对照组间无差异($P > 0.05$),说明 ESR1 基因 rs35396879 位点的多态性可能与汉族族胆结石不相关。而在维吾尔族人群中,胆结石组 A⁺A⁺、A⁺A⁻、A⁻A⁻ 3 种基因型分别为 3 例(3.4%)、19 例(21.8%)和 65 例(74.7%)。对照组分别为 4 例(7.1%)、22 例(39.3%)和 30 例(53.6%),胆结石组与对照组间 3 种基因型分布频率差异有统计学意义($P = 0.019$),说明 ESR1 基因 rs35396879 位点的多态性可能与维吾尔族胆结石相关。结石组和对照组少见等位基因 A 频率分别为 0.143、0.268,A 等位基因在维吾尔族对照组的分布频率明显高于胆结石组($P < 0.05$,表 5)。胆石症组中,维吾尔族、汉族不同民族的基因频率和等位基因分布频率差异有统计学意义($P < 0.05$),而健康对照组中,维吾尔族、汉族不同民族的基因频率和等位基因分布频率均未见明显差异($P > 0.05$,表 6)。

讨 论

根据化学成分分类,胆结石可以分为胆固醇性胆结石、胆色素性胆结石和混合性胆结石^[12]。庄建华等^[13]对新疆维吾尔族和汉族的胆结石类型进行研究,发现维吾尔族、汉族胆结石类型存在差异:维吾尔

表 5 汉族、维吾尔族 ESR1 基因 rs35396879 位点基因型和等位基因在胆结石组 and 对照组中的分布

组别	基因型[n(%)]			P	MAF	P
	A ⁺ A ⁺	A ⁺ A ⁻	A ⁻ A ⁻			
汉族胆石症组	4(0.075)	24(0.453)	25(0.472)	0.787	0.302	0.525
汉族对照组	5(0.111)	21(0.467)	19(0.422)		0.344	
维吾尔族胆石症组	3(0.034)	19(0.210)	65(0.747)	0.000	0.143	0.013
维吾尔族对照组	4(0.071)	22(0.393)	30(0.536)		0.268	

表 6 ESR1 基因 rs35396879 位点基因型和等位基因在汉族和维吾尔族中的分布

组别	基因型[n(%)]			P	MAF	P
	A ⁺ A ⁺	A ⁺ A ⁻	A ⁻ A ⁻			
汉族对照组	5(0.111)	21(0.467)	19(0.422)	0.491	0.344	0.239
维吾尔族对照组	4(0.071)	22(0.393)	30(0.536)		0.268	
汉族胆石症组	4(0.075)	24(0.453)	25(0.472)	0.000	0.302	0.000
维吾尔族胆石症组	3(0.034)	19(0.210)	65(0.747)		0.143	

族胆结石以单纯胆结石多见,且以胆固醇型结石为主,而汉族主要为肝总管结石,主要成分为胆色素结石。胆结石的病因尚未完全明确,流行病学调查研究表明:胆结石的病因包括不可控风险因素如性别、年龄、种族/家族等和可控风险因素如代谢综合征、肥胖、高卡路里摄入等^[14]。陈敏^[15]通过对乌鲁木齐市维吾尔族和汉族人群进行胆结石患病现状调查,分析了维吾尔族及汉族患病的相关风险因素,胆石症组血脂异常的比例明显高于正常对照组,汉族患者的总胆固醇水平高于维吾尔族胆结石患者,维吾尔族胆结石患者相较于汉族患者,LDL 较高。在本研究中,维吾尔族、汉族两民族的胆石症患者临床指标特征也有所差异,具体为维吾尔族胆石症组低密度脂蛋白 LDL 高于对照组,且差异有统计学意($P < 0.05$),汉族胆石症组总胆固醇 TC 明显高于对照组,其差异有统计学意义($P < 0.05$),除此之外,性别分布在汉族胆石症组和对照组之间差异亦有统计学意义($P < 0.05$),而在维吾尔族胆石症组和对照组之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示胆石症在维吾尔族和汉族中可能有不同的致病因素和临床表型,这表明遗传背景对胆石症的的发病特点和机制有关键的影响作用。

雌激素是人类及其他高等动物体内最重要的激素之一,具有广泛的生理功能^[16,17]。雌激素受体是属于甾体激素受体(steroid hormone receptor, SHR)大家族的一种核受体,包括 ER α 、ER β 两种亚型,可介导雌激素实现其功能^[8,18]。目前对雌激素受体 α (ESR1)基因研究主要涉及其与肿瘤发生机制及其在体内的表达调控、作用机制等较多,其与胆石症的关系研究甚少^[19-29]。大量人体及动物学研究表明雌激

素会诱导肝脏分泌胆固醇,从而促进胆囊中胆固醇的饱和,增加患胆固醇性胆结石的风险。在动物实验中对小鼠注射高剂量的 17 β - estradiol 时发现,ESR1 基因对胆固醇性胆结石的形成起着重要作用^[10]。继而可推测,新疆维吾尔自治区作为胆结石高发区,维吾尔族和汉族胆石症患者中 ESR1 可能与胆结石形成密切相关,而 ESR1 基因多态性有可能是病理状态下患者体内胆固醇分泌异常的关键因素,且维吾尔族和汉族胆石症患者不同的临床特征可能是 ESR1 基因多态性的遗传机制的表征性结果。

本研究结果表明,ESR1 基因 rs35396879 位点基因型在维吾尔族、汉族两个民族胆石症的分布频率确实有所差异,在维吾尔族中,胆石症组的基因型和等位基因分布频率均与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在汉族中未发现此差异,胆石症组中,维吾尔族、汉族不同民族的基因频率和等位基因分布频率具差异有统计学意义($P < 0.05$),而健康对照组中,维吾尔族、汉族不同民族的基因频率和等位基因分布频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在维吾尔族胆石症患者中 A⁻ A⁻ 基因型频率为 74.7%,等位基因 A⁻ 的频率为 85.7%,均显著高于维吾尔族对照组和汉族胆石症组。在先前国内外报道中 ESR1 基因多态性对胆结石形成的影响研究报道甚少,但有研究报道表明 ESR1 基因多个位点的多态性会造成人体脂代谢的紊乱。Klos 等发现在 ESR1 rs1801132 位点与载脂蛋白 A - I,载脂蛋白 A - II,和 HDL - C 具有相关性。Gancarz 等发现在心肌梗死患者中 ESR1 的 - 351A/G 多态性位点 GG 基因型与低总胆固醇,低 LDL 和低 HDL 水平显著

相关。

综上所述,结合本研究结果,ESR1rs35396879 位点 A 碱基的缺失可能会造成 ESR1 受体表达或者功能发生变化,进而对雌激素调节肝脏脂代谢造成紊乱,促进胆结石的形成。这很有可能是维吾尔族群体胆石症发生率高,并且患者中具有 LDL 过高、与汉族患者不同的临床特征的潜在分子机制。既往的流行病学调查均显示新疆维吾尔族胆结石的发生率高于汉族^[13],因此,针对 ESR1 基因多态性的相关研究,可能从遗传因素,揭示维吾尔族揭示高发的原因。

参考文献

- 1 Li Q, Ge X, Xu X, *et al.* Comparison of the gene expression profiles between gallstones and gallbladder polyps[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):8016 – 8023
- 2 Zeng Q, He Y, Qiang D C *et al.* Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(12):1459 – 1460
- 3 Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, *et al.* Metabolic syndrome and gallstone disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(31):4215 – 4220
- 4 Tsai CH, Wu JS, Chang YF, *et al.* The number of metabolic abnormalities associated with the risk of gallstones in a non – diabetic population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):1 – 6
- 5 He XD, Wu Q, Liu W, *et al.* Association of metabolic syndromes and risk factors with ampullary tumors development: a case – control study in China. [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28):9541 – 9548
- 6 SS Kim, JG Lee, DW Kim *et al.* Insulin Resistance as a Risk Factor for Gallbladder Stone Formation in Korean Postmenopausal Women [J]. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(3):285 – 293
- 7 Fan Y, Wu S, Yin Z, *et al.* Cellular and molecular mechanism study of declined intestinal transit function in the cholesterolgallstone formation process of the guinea pig[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5):1518 – 1522
- 8 Forootan SS, Butler JM, Gardener D, *et al.* Transcriptome sequencing of human breast cancer reveals aberrant intronic transcription in amplicons and dysregulation of alternative splicing with major therapeutic implications[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1):130 – 144
- 9 Fedotcheva TA, Shirokih KE, Matyushin AI, *et al.* Cytoprotective effects of phytoestrogen genistein against cancer cells[J]. *Biofizika*. 2015, 60(6):1151 – 6
- 10 Mekky RY, Hamdi N, El – Akel W, *et al.* Estrogen – related MxA transcriptional variation in hepatitis C virus – infected patients [J]. *Transl Res*, 2012, 159(3):190 – 196
- 11 Bodmer M, Breuchli YB, Krahenbuhl S, *et al.* Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy [J]. *JAMA*, 2009, 302(18):2001 – 2007
- 12 Wang Y, Yu X, Zhao QZ, *et al.* Thyroid dysfunction, either hyper or

hypothyroidism, promotes gallstone formation by different mechanisms [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016 17(7):515 – 525

- 13 庄建华,地里木拉提,周贵明等. 新疆维吾尔族聚居区居民胆结石 872 例临床分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2006, 18(1):47 – 48
- 14 Stinto LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer [J]. *Gut Liver*, 2012, 6(2):c172 – c187
- 15 陈敏. 维吾尔族和汉族胆结石相关风险因素及 ApoE、ApoB 基因多态性的研究[D]. 新疆:新疆医科大学, 2014
- 16 梁鸿寅, 王喆, 甘立霞. 雌激素对胰岛细胞的作用及其机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2008, 5(6):535 – 538
- 17 张德勇, 刘慧, 胡壮丽, 等. 雌激素对豚鼠心室细胞的非基因组效应研究[J]. *医学分子生物学杂志*, 2004, 1(3):152 – 157
- 18 Song L, Shen W, Zhang H, *et al.* Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(3):201 – 208
- 19 李丹丹, 张喜平, 刘坚. 内源性雌激素水平和女性绝经后发生乳腺癌的关系[J]. *医学前言*, 2012, 41(3):14 – 17
- 20 丁炜东, 曹丽萍, 曹哲明, 等. 黄嘌呤受体 α 基因的克隆、抗体制备及初步分析[J]. *华中农业大学学报*, 2014, 33(4):99 – 105
- 21 黄卉, 徐增禄, 黄秉仁. 雌激素受体作用的分子机制及靶向治疗研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(3):182 – 185
- 22 马新喆, 吕洋, 王海洋. 雌激素及其受体与高血压相关性疾病的研究进展[J]. *神经药理学学报*, 2013, 3(3):34 – 38
- 23 刘倩, 杨阳, 于世宾. 雌激素、低氧及其交互作用在新血管生成中的作用研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(11):4 – 15
- 24 韩笑, 季达峰, 张耀富. 雌激素对大鼠红核神经元保护作用的体视学定量[J]. *解剖学报*, 2013, 44(4):463 – 467
- 25 Niu AQ, Xie LJ, Wang H, *et al.* Prediction of selective estrogen receptor beta agonist using open data and machine learning approach [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 18(10):2323 – 2331
- 26 Song L, Shen W, Zhang H, *et al.* Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(3):201 – 208
- 27 Dhamad AE, Zhou Z, Zhou J, *et al.* Systematic proteomic identification of the heat shock proteins (Hsp) that interact with estrogen receptor alpha (ER α) and biochemical characterization of the ER α – Hsp70 interaction[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):1 – 19
- 28 Grimm M, Biegner T, Teriete P, *et al.* Estrogen and Progesterone hormone receptor expression in oral cavity cancer [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, 12(3):281 – 292
- 29 Hohmann N, Xia N, Steinkamp – Fenske K, *et al.* Estrogen receptor signaling and the PI3K/Akt pathway are involved in betulinic acid – induced eNOS activation[J]. *Molecules*, 2016, 21(8):1 – 13
- 31 刘江伟, 吕复君, 吕辉琴, 等. 新疆地区维吾尔族、汉族和哈萨克族三个民族胆囊结石的流行病学分析[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(21):9542 – 9547

(收稿日期:2016 – 07 – 26)

(修回日期:2016 – 09 – 23)