

·基础医学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2023.07.0175

雌激素在疾病性别差异中的作用及机制研究进展

曲俊星¹, 李培志², 孙志恒^{3*}

(1. 新乡医学院 健康中原研究院, 中国河南 新乡 453003; 2. 新乡市第一人民医院 新乡医学院附属人民医院, 中国河南 新乡 453000; 3. 河南师范大学 生命科学学院, 中国河南 新乡 453007)

摘要: 男女性别在染色体组成、人体结构、代谢过程及激素种类和水平等方面存在诸多差异, 这些差异使得不同性别对疾病表现出不同的生理反应并产生截然不同的病理结果。作为卵巢分泌的最重要的雌激素, 雌二醇不仅参与调控第二性征的维持, 近年来越来越多的研究证实, 雌二醇在各种疾病的性别差异中发挥重要作用。本文系统论述了雌二醇及其受体的作用机制以及雌二醇对免疫性疾病和训练免疫的影响, 也综述了雌二醇在肿瘤等其他重要疾病中的最新研究成果。对雌二醇的研究一方面可以帮助人们更好地理解免疫性疾病的性别差异成因, 另一方面可为疾病预防及治疗提供新的思路和靶点, 这对深入了解人体病理生理过程和提高疾病临床治疗效果都有着十分重要的指导意义。

关键词: 性别差异; 雌二醇(E₂); 免疫; 疾病

中图分类号: Q45, Q571, R363

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2024)03-0189-09

Research Progress of Estrogen in Regulating Gender Differences in Disease

QU Junxing¹, LI Peizhi², SUN Zhiheng^{3*}

(1. Institutes of Health Central Plains, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan, China; 2. Xinxiang First People's Hospital, the Affiliated People's Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan, China; 3. College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, Henan, China)

Abstract: There are many differences between men and women in terms of chromosome composition, body structure, metabolic processes, and hormone types and levels, which make different genders show different physiological responses to diseases and produce very distinct pathological outcomes. More and more studies have confirmed that estradiol, the most important estrogen secreted by the ovary, not only participates in the maintenance of secondary sexual characteristics, but also plays an important role in the gender differences of various diseases. This article systematically discussed the mechanism of estradiol and its receptors as well as the effects of estradiol on immune diseases and trained immunity, and also reviewed the latest research progress of estradiol in other important diseases such as tumors. The study of estradiol can help us better understand the causes of gender differences in immune diseases, and provide new ideas and targets for disease prevention and treatment. It is also of great significance for in-depth understanding of human pathophysiology and improvement of clinical disease treatment.

Key words: gender difference; estradiol (E₂); immunity; disease

(Life Science Research, 2024, 28(3): 189-197)

疾病的发生发展与个体的基因组成、生理状况、免疫状态、所处环境及性别差异密切相关。性

别差异主要表现在染色体、性器官和性激素等方面, 其中, 雌激素水平的差异是重要的性别差异

收稿日期: 2023-07-11; 修回日期: 2023-12-12; 网络首发日期: 2024-06-12

基金项目: 2022 年国家自然科学基金青年科学基金项目(32200714); 2022 年河南师范大学科研启动项目(20220099); 2022 年新乡医学院科研启动项目(505501); 2024 年河南省自然科学基金项目(242300421535)

作者简介: 曲俊星(1994—), 女, 山东邹平人, 博士, 副教授, 主要从事固有免疫和肿瘤免疫相关研究, E-mail: qujx@xxmu.edu.cn; * 通信作者: 孙志恒(1993—), 男, 河南新乡人, 博士, 副教授, 主要从事固有免疫与疾病关系的相关研究, E-mail: sunzhiheng@htu.edu.cn。

之一。雌激素不仅是一种维持第二性征的性激素,这种类固醇激素还参与调控女性甚至男性健康的几乎各个方面,其介导的信号通路可调节卵泡生长、排卵、骨骼生长、脂质和葡萄糖稳态等广泛的生命过程。由 *CYP19* 基因编码的芳香化酶负责将雄激素转化为雌激素,芳香化酶功能失调将导致老年痴呆、精神分裂症、乳腺癌、胃癌等多种疾病,这些疾病均伴随免疫系统的显著变化。这提示,研究雌激素在疾病中的作用对了解人类自身免疫系统和寻求疾病诊疗的新方法都有着十分重要的指导意义。

1 疾病的性别差异及成因

1.1 染色体差异

女性普遍比男性具有更佳的健康状况和更长的寿命,特别在对抗感染时,具有更好的抵抗力和预后^[1]。除了妇科疾病是女性特有疾病外,男性和女性在很多疾病中的得病率、严重程度及预后都有着十分显著的差异。性别差异作为流行病学中的重要调控因素,严重影响感染性疾病的感染率和严重程度^[2]。人和小鼠细菌感染模型中的性二态性已被明确报道,但这其中的具体作用机制还有待进一步的探讨和研究^[3]。总的来说,男性比女性更容易被多种细菌(致病菌)感染。男女个体间感染性疾病的发生发展及其引起的不同病理结果与基因型、生理过程及行为学密切相关^[4]。在染色体层面,一方面,X染色体上本身就包含许多与免疫反应相关的蛋白质编码基因,这些蛋白质包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 7 和 8、细胞因子受体、炎症相关的转录因子以及参与激活 T、B 细胞的一系列蛋白质等;另一方面,在女性胚胎发育的过程中,两条 X 染色体会随机处于未激活状态,但处于未激活状态 X 染色体上的基因并非完全沉默,而是会有一部分处于活化状态,这就给女性提供了相较于男性的免疫优势,这种免疫优势来自更强的、更受控制的固有免疫及获得性免疫反应^[5]。除此之外,细胞 X 染色体嵌合现象是女性所特有的,与只有一条 X 染色体的男性相比,女性则在抵抗感染性疾病的过程中具有更大的优势^[6]。在单个细胞层面,女性从亲本各遗传获得一条 X 染色体,而男性只从母本获得一条 X 染色体。而且,女性虽然具有两条 X 染色体,但是每个细胞只随机表达其中的一条,另一条则处于非激活状态且这种状态在每个特定细胞中保持一生^[7]。

更有报道指出,存在于女性 X 染色体上的嵌合表达现象,可以使女性体内具有同时表达父本/母本基因的两群细胞,从而获得比男性更加丰富和广泛的免疫相关基因表达的可能性,进而使得女性较之男性可以更好地抵抗感染^[8]。

1.2 雌激素差异

1.2.1 雌激素在疾病性别差异中的调控作用

除染色体层面的差异外,男性、女性在激素种类和水平上也存在很大差别,其中,雌激素被报道可参与调控男性、女性多种病理和生理过程,在疾病性别差异中发挥重要作用^[9-28](表 1)。一般来说,17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E₂)这种内源性雌激素的水平失调会导致绝经前后的妇女出现不同的健康问题。内源性雌激素的主要活动是由核雌激素受体(estrogen receptor, ER) ER α 和 ER β 介导执行的(后文将具体论述)。

雌激素可通过调控不同生理活动参与疾病进展。研究报道,雌激素可通过 G 蛋白偶联的 ER 阻碍气流通过肺部,导致气道过度敏感,从而引发哮喘;幼年支气管哮喘患者是男性多于女性,成年患者为女性多于男性^[9]。也有研究称,雌激素可通过 ER β 调节胃肠蠕动、胃酸分泌和贲门括约肌张力^[10];激活肝脏中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α) 蛋白,从而抑制肝脏中极低密度脂蛋白的形成和分泌^[11];促进尿酸排泄^[12],上述功能失调会引起肠胃病、高脂肪饮食导致的肝病及痛风,诸如此类均是男性易患疾病。除此之外,感染性疾病的发病率一般也为男性高于女性,比如:慢性肉芽肿病的男性发病率是女性的 4 倍^[20],虽然流行性感冒^[13]、脓毒症^[18]、2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)^[19]等被报道男女感染率没有差别,但男性的疾病严重性及死亡率显著高于女性。研究表明,雌激素也可通过诱导海马神经元的结构和功能变化使男性比女性更易患癫痫^[21]。《柳叶刀》的相关成果通过对 27 个国家和地区近 20 万人长达 10 年的随访,系统分析了心肌梗死和脑卒中等心血管疾病在危险因素、发病率和死亡率等方面的性别差异,发现女性心血管疾病发病率为每年 4.1 次/1 000 人,男性为 6.4 次/1 000 人,女性发病风险比男性低 25%,且女性全因死亡风险比男性低 38%,同时,女性心血管疾病复发的风险也比男性低 27%^[29]。与上述疾病相反,有研究指出,

表 1 疾病的性别差异汇总
Table 1 Summary of gender differences in disease prevalence

Disease	Main gender of the disease	Role of estrogen
Bronchial asthma	More males than females in early childhood, more females than males in adulthood	Blocks airflow through the lungs, causing airway hypersensitivity and triggering asthma ^[9]
Gastroenterology	Male	Modulates gastrointestinal motility, gastric acid secretion, and cardiac sphincter tension ^[10]
Liver disease due to high-fat diet	Male	Inhibits very low-density lipoprotein formation and secretion in the liver ^[11]
Gout	Male	Facilitates uric acid excretion ^[12]
Influenza	Male	Maintains immunity ^[13]
Pulmonary emphysema	Female	Alveolar formation and alveolar surface area maintenance ^[14]
Obesity-related hypertension	Female	Maintains normal physiological cycle and cardiovascular and cerebral vessels ^[15]
Type I diabetes and associated renal failure	Female	Reduces glucose tolerance ^[16]
Pneumonia	Male	Regulates ACE2 to protect lung tissue ^[17]
Sepsis	Male	Promotes inflammatory response ^[18]
COVID-19	Male	As above ^[19]
Chronic granuloma	Male	As above ^[20]
Bacterial infection	Male	As above ^[20]
Epilepsy	Male	Induces structural and functional changes in hippocampal neurons ^[21]
Gallstone	Female	Weakens gallbladder contraction ^[22]
Heart attack	Male	Cardiovascular protection ^[23]
Stroke	Male	As above ^[24]
Anorexia nervosa	Female	Reduces anxiety symptoms ^[25]
Systemic lupus erythematosus	Female	Promotes MDSCs proliferation ^[26]
Experimental autoimmune encephalomyelitis	Male	Promotes Tregs proliferation ^[27]
Breast cancer	Female	Promotes cancer growth and metastasis ^[28]

雌激素可通过影响肺泡形成和肺泡表面积的维持^[14]、生理周期和心脑血管功能^[15]及降低机体葡萄糖耐受度^[16], 导致肺气肿、肥胖及其引起的高血压、鲍曼不动杆菌引起的肺炎、I 型糖尿病及其伴随的肾衰竭等, 这些疾病通常表现为女性易患。此外, 女性患神经性厌食症的概率也高于男性^[25], 而且有报道指出, 雌激素可通过减弱胆囊的收缩能力使得胆石症女性患者数为男性的两倍^[22]。

1.2.2 雌激素与乳腺癌

许多疾病在绝经前女性中的低流行归功于 E₂ 这种体内最主要且作用最强的雌激素^[30]。当 E₂ 产生不规律或其介导的信号通路不正常时, 机体就会产生许多病症, 如癌症、心血管疾病、骨质疏松症、神经退行性疾病、代谢异常(例如肥胖症和糖尿病)及相关免疫疾病等^[28], 其中以乳腺癌最具代表性。越来越多的研究表明, 内源性的雌激素在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用。作为乳腺癌的重要类别之一, 表达 ER 的乳腺癌与雌激素水平密切相关, 其发生发展及转移都是雌激素依赖性的, 病理科医生在对乳腺癌患者进行病理组

织活检时, 一般会采用免疫组织化学染色和荧光原位杂交等方法检测癌细胞表面 ER 的表达, 这主要是由于部分乳腺癌患者癌细胞表达的 ER 可与体内的雌激素结合, 促进癌症生长和转移, 采用 ER 拮抗剂如他莫昔芬、芳香化酶抑制剂等药物可明显抑制癌细胞生长^[31]。大约有 2/3 的乳腺癌是 ER 阳性的, 会对 E₂ 产生响应, 剩余的 ER 阴性的乳腺癌则对激素疗法不敏感, 除此之外, E₂ 可以调控乳腺腺管上皮细胞的增殖和发育, 并调控乳管周围间质细胞的增殖, 其代谢产物 16 α -羟雌激素可直接损伤 DNA^[28]。E₂ 及其代谢产物在女性绝经前后对乳腺癌的影响一度因激素种类过多而没有被明确证实。2014 年, 美国的乳腺癌患者高达 232 670 例, 其中死亡 40 000 例, 区别于其他癌症, 乳腺癌并非在人们近 60 岁时开始增加, 而是在 30 多岁时便开始增加, 这可能与女性卵巢分泌的激素水平在该年龄阶段发生改变有关^[32]。虽然没有明确的证据证明 E₂ 及其代谢物水平可作为乳腺癌的判断指标, 但女性绝经后 E₂ 水平的急剧变化与乳腺癌的发生密切相关^[33]。

2 雌二醇信号通路

在过去的 20 年里, 雌激素在中枢和外周水平上保持平衡的重要性已成为显而易见的事实。雌激素缺乏(如更年期或卵巢切除术导致的雌激素缺乏)与肥胖和代谢紊乱有关, 而雌激素疗法可以解决或逆转这些问题。E₂ 是体内的主要雌激素, 是一种类固醇性激素, 在女性生殖器官以及第二性征发育过程中都起着十分重要的生理作用^[34], 除此之外, 其在神经、免疫、骨骼、血管、肌肉以及内分泌系统的发育中也具有十分重要的作用^[34]。有趣的是, E₂ 在男性生殖系统的发育以及正常功能的维持中也发挥着重要作用^[35], 且这些作用绝大部分都是通过激活 ER 实现的。

Elwood Jensen 于 1958 年首次描述了 ER, 开辟了激素作用的新领域, ER 是人类发现的第一个核受体, Elwood Jensen 也因此被誉为“核受体之父”^[36]。人类基因组编码的核受体家族至少包含 48 个成员, 其中包括多种类固醇受体、甲状腺受体和维甲酸受体等, 几乎影响着人类生命活动的方方面面^[37]。如前文所述, 内源性雌激素的活动主要是由 ER α 和 ER β 介导执行的, 其具体结构如图 1 所示。

正常情况下, ER 与热休克蛋白(heat shock protein, HSP)或类似伴侣蛋白结合形成复合体, 在细胞中不发挥生物学功能^[38]; 雌激素扩散进入目标细胞后会与其受体相互作用, 解离受体与伴侣蛋白, 同时使得受体二聚化并磷酸化, 形成雌激素-受体复合体^[37]; 雌激素-受体复合体转移进入细胞核并结合目标基因的特定激素响应序列(estrogen response element, ERE; 5'-AGGTCA_{nnn}TGACCT-3'), 募集转录共激活因子, 致使染色质重构, 同时激活基本的转录机制, 并通过结合 RNA 聚合酶 II 启动基因的表达^[35](图 2)。

E₂ 对免疫细胞的作用即是通过 ER 以上述方式实现的。ER 主要分布在巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)及淋巴细胞, E₂ 通过激活其在细胞质中的经典受体 ER α 和 ER β 发挥对各种基因的表达调节功能^[39-40]。ER α 和 ER β 在淋巴细胞中可利用剪切状态形成同源或者异源二聚体^[41], 进而介导 E₂ 作用下的慢性细胞核反应, 该过程是通过 ER 调控目的基因的转录实现的^[42]。此外, 有研究报道, 除了 ER 介导的慢性应答, E₂ 还存在非基因性的快速应答, 但介导这种快速应答的膜结合的 mER (membrane-associated receptor)的作用机制还有待进一步阐明^[43-45]。

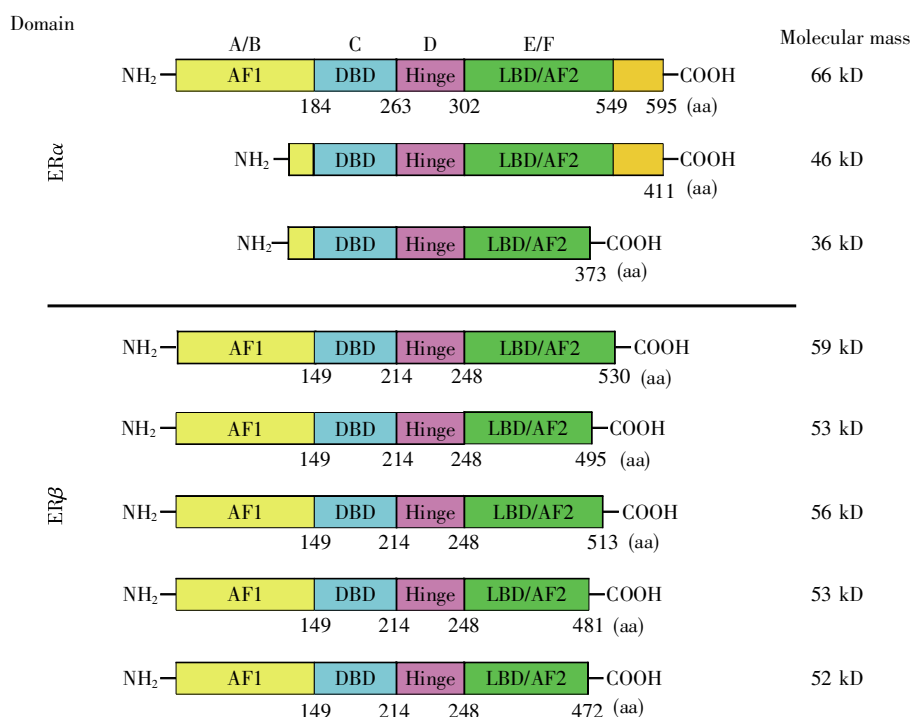


图 1 主要雌激素受体结构

AF1: 转录激活结构域 1; DBD: DNA 结合结构域; LBD: 配体结合结构域。

Fig.1 Structures of major estrogen receptors

AF1: Activation function 1; DBD: DNA binding domain; LBD: Ligation binding domain.

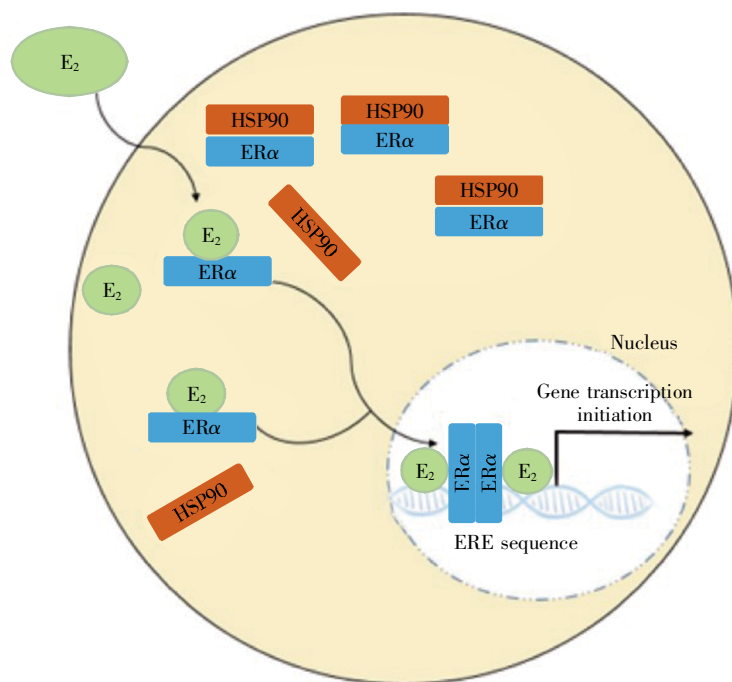


图2 雌激素通过雌激素受体激活基因转录的机制

Fig.2 Mechanism of estrogen activating gene transcription via estrogen receptors

目前,研究表明,至少存在7种形式的ER,包括存在于细胞质中或者膜连接形式的ER α 、ER β 和G蛋白偶联雌激素受体30(G protein-coupled estrogen receptor 30, GPR30)以及膜相关的mER^[46]。有趣的是,一些体外实验数据证明,E₂本身即可引起淋巴细胞中快速的信号变化,如Ca²⁺信号、细胞外信号调控的蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)及蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的磷酸化或核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活,这说明E₂对获得性免疫反应有直接作用^[47]。

3 雌二醇与免疫细胞

疾病发生与免疫系统状态有着密不可分的关系。除了促进性器官成熟和维持第二性征外,雌激素还可通过调节免疫细胞的活性和功能参与感染过程。女性对细菌感染及其并发症的抵抗可能来源于E₂诱导的促炎作用,该生物学过程可能由E₂特异性的受体及其下游信号通路所介导^[48];与此同时,女性会比男性经历更强烈的细胞和体液免疫反应,使得女性可对特定的感染具有更好的抵抗能力,但相反这也使得女性可能罹患更多的自身免疫性疾病^[49-50]。在感染性疾病中,雌激素对免疫系统的调控主要通过调节NF- κ B转录因子的活性来实现^[51]。在脓毒症早期感染中,区别于孕酮

(另一种重要雌激素)的免疫抑制作用(特别是在妊娠期),E₂发挥着促炎作用^[52],因此,一些研究表明,在对抗感染的过程中,雌性一般可激活Th2型免疫反应,产生高水平的白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5和IL-10,而雄性则主要激活Th1型免疫反应,表达高水平的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-2、IL-6和IL-8^[53],但不幸的是,随之出现的细胞因子风暴会在脓毒症感染末期对病人不利。除此之外,女性比男性具有更高的免疫球蛋白表达量,当面对脓毒症感染时,女性的免疫球蛋白尤其是IgM的表达有更显著地上调^[54]。类似地,针对临床上绝经或手术摘除卵巢女性的研究证实,雌激素对雌性抵抗脓毒症及细菌感染具有显著的促进作用;同时,该临床研究发现,上述两种病人面对脓毒症感染均表现出B细胞活性的降低、抑炎性细胞因子如IL-4和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)表达的下调,以及NK细胞促炎性因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达的上调,由此决定了此类患者更差的抵抗力和预后,但若采取激素替代治疗,其对脓毒症及细菌感染的抵抗力会得到明显恢复^[55]。相关的动物实验结果也表明,对卵巢切除小鼠重新给予E₂刺激,其抗原特异性的IgG以及IgM反应可由缺失状态重新恢复到正常水平^[56]。

在其他疾病中,作为最重要的雌激素,E₂在

循环系统中的真实浓度对其调控多种免疫细胞的功能具有十分重要的影响。在体内激素水平快速变化的环境中, E_2 及其受体可通过共同作用产生动态网络调控 T、B 淋巴细胞, 使其发挥正常功能^[57]。研究表明, E_2 对骨髓中 B 细胞及胸腺中 $CD4^+CD8^+$ 双阳性 T 细胞的发育都具有重要作用^[58-60], 而且, E_2 可调控淋巴细胞中细胞因子及其受体的表达^[61]。雌激素也可通过 $ER\alpha$ 信号转导动员髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 并增强其抑制功能, 从而促进雌激素不敏感型肿瘤的发展, 而且这与雌激素对肿瘤的直接作用无关^[62]。作为一种具有显著男女差异的自身免疫病, 系统性红斑狼疮患者的男女比例约为 1:9^[63]。本实验室之前的研究发现, 在系统性红斑狼疮小鼠脾脏中, G-MDSC 和 M-MDSC 都是显著增加的^[26]。MDSC 是自身免疫病中的重要调节细胞, 探究 E_2 对 MDSC 的作用十分重要, 但目前只有一篇文章表明 E_2 可在体内促进 MDSC 增殖并上调 $TNF-\alpha$ 的表达^[64]。另外, 有研究证明, E_2 可通过肿瘤坏死因子转化酶 ADAM17 促进应激蛋白 MICA/B 的分泌, 从而使肺癌细胞逃避 T 细胞受体 NKG2D 介导的免疫监视^[65]。近些年来, 雌激素在多发硬化中的作用也被越来越多地关注^[66]。研究发现, 在小鼠多发硬化实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中, 敲除 GPR30 受体会干扰 E_2 对其发挥保护作用, 若用 GPR30 的激动剂 G-1 处理小鼠则可通过增加 $CD4^+Foxp3^+$ 的免疫抑制型 T 细胞减轻 EAE 症状, 这一过程也伴随着程序性细胞凋亡的上调以及巨噬细胞炎性因子分泌的抑制^[27], 以上研究表明 E_2 可通过 GPR30 受体抵抗多发硬化。

总的来说, E_2 对固有免疫和获得性免疫系统都具有十分重要的调节作用, 可从免疫细胞分化发育、细胞因子表达和抗体产生等多个维度参与疾病中的免疫细胞调控, 深刻影响疾病的发生、发展以及预后。剖析和理解雌激素尤其是 E_2 参与疾病调控的具体分子机制, 对于临床治疗中改善机体免疫炎症反应、缓解自身免疫病症状等都具有十分重要的借鉴意义。除此之外, 开发 E_2 信号通路相关蛋白质的激动剂、抑制剂或与 E_2 分子结构相近的药物也可能为雌激素疗法开辟新的方向, 并为感染性疾病、自身免疫病及癌症患者的治疗带来新的途径和希望, 这些都有待科研人员更加深入的挖掘和研究。

4 雌二醇与训练免疫

2011 年发现的训练免疫无疑为机体对抗多种来源的感染提供了新的思路。为了在病原体持续暴露的环境中生存下去, 生物体有着强大且有效的防御系统——免疫系统, 免疫系统又分为固有免疫和获得性免疫两大类。固有免疫被认为是固有免疫细胞通过模式识别受体识别并吞噬病原体, 或将病原体的肽段提呈给获得性免疫细胞进而启动获得性免疫的过程。既往研究一直认为, 固有免疫细胞产生的免疫应答大多停留在非特异性阶段, 每次产生的免疫应答模式均一致且缺乏免疫记忆能力, 但越来越多的研究表明, 固有免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞和 NK 细胞可对之前接触过的病原体产生一定的“记忆”能力, 即当它们被一种刺激活化后, 会在之后再经相同或不同的物质刺激时产生更快、更强烈的免疫反应, 这种现象被命名为“训练免疫”^[67]。研究表明, 除了体外的微生物配体可以诱导机体产生训练免疫外, 内源性分子, 如高浓度的氧化性低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)、葡萄糖和尿酸等, 均可通过重塑固有免疫细胞的代谢方式及表观遗传修饰诱导训练免疫的产生^[68-70]。此外, 训练免疫现象不仅可以发生在固有免疫细胞中, 也可在上皮细胞、成纤维细胞或基质细胞中产生^[71-72]。在功能上, 训练免疫既可影响妊娠、血管生成及胎盘形成等多种生理过程^[73], 也可通过改变造血祖细胞的代谢过程, 促进造血祖细胞的增殖及骨髓生成, 从而促进利于机体健康的系统性炎症反应及化疗过程^[74]。研究指出, 训练免疫为疫苗的异质性作用提供了一种可能的解释, 疫苗不仅可为机体提供抵御特异性病原体的能力, 还可帮助机体抵抗其他感染并减少综合死亡率^[75-76], 例如: 卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine, BCG vaccine)作为一种抵抗结核杆菌的疫苗, 可引起单核细胞的训练免疫。目前, 关于雌激素影响训练免疫的研究仍很少。相关研究成果表明, 作为重要的性激素, 虽然 E_2 和双氢睾酮单独刺激单核细胞可以抑制其产生炎性细胞因子, 但是两者不影响 BCG 疫苗在单核细胞中产生的训练免疫现象^[77]。我们的体内外实验则证实, E_2 可在脓毒症模型中促进 β -葡聚糖诱导的巨噬细胞训练免疫效果, 并使小鼠更好地抵抗早期脓毒症^[78](图 3)。

5 雌激素疗法的局限性与挑战

目前,以雌激素为代表的激素疗法在多种疾病的治疗方案中都有涉及,除了在治疗和预防女性由于绝经产生的疾病中发挥作用外,雌激素还可用于治疗 and 预防如骨质疏松相关的骨折^[79]和心血管疾病^[80],同时 E_2 也可积极提高人体认知功能、增强记忆力^[81]等。现阶段对于 E_2 疗法的应用,有些是经验性的,其中的具体分子机制还有待进一步的研究和阐明。另外,现有的用于预防或治疗女性绝经后易患疾病的雌激素替代疗法虽然具有上述的诸多益处,但仍存在很大的局限性,需要继续优化和改进,例如:临床上常通过口服马尿雌酮进行女性激素替代治疗,但马尿雌酮口服经肝脏代谢后会产生大于 E_2 强度 5 倍的物质,它们会对机体产生较大的刺激和伤害,而且,一味地补充 E_2 往往忽略了 E_2 与其他激素水平如黄体酮等在体内的平衡,若忽略 E_2 与甲状腺激素和肾上腺素之间的平衡,那么雌激素替代疗法是不科学的。因此,在对更年期女性进行 E_2 替代疗法时,应注意以下几点:1) 尽量使用与 E_2 结构式一致的分子,保证安全性;2) 尽量将口服激素药物改为经皮肤吸收为主的雌激素类软膏,这样无需经过消化系统的代谢,不会破坏药物结构,也可减少副作用;3) 要注意不同种类激素水平的平衡,不能单纯地补充一种激素;4) 要大力发展个性化疗法,

使每个患者获得更科学的疗法及更好的疗效。目前已有研究证实,除了天然内源性雌激素外,双酚 A、染料木黄酮等几种人造和植物来源的分子也具有雌激素活性^[20],这些具有类似结构和活性的分子可能产生相似或者更好的治疗效果,这无疑为 E_2 替代疗法的应用拓展和新药研发提供了更多的可能与更好的思路。

6 总结与展望

众所周知,男女性别差异是一个十分复杂且深刻的课题,涉及到生物学的方方面面。目前,我国医疗改革的一大趋势即是发展精准医疗和个性化诊疗方式,提倡诊疗方案因人而异,这不仅会显著改善治疗效果,也将大大减少医疗成本,理解男女性别差异便是精准医疗重要的基础研究内容。本文仅以人体内最主要且作用最强的雌激素—— E_2 水平的差异作为切入,简要综述了相关信号通路及其影响疾病发生发展的作用与机制,对其他雌激素的研究尚缺乏完善的总结,希望抛砖引玉,帮助广大科研工作者在理解性别差异的基础上,进一步理解不同疾病的发生发展过程。

许多疾病表现出的男女性别差异为我们理解发病机理和探索治疗手段提供了十分重要的研究背景,这其中,除了染色体差异外,男女体内 E_2 水平的巨大差异已被诸多研究证明是疾病性别差异的重要原因之一,阐明 E_2 在机体正常及疾病

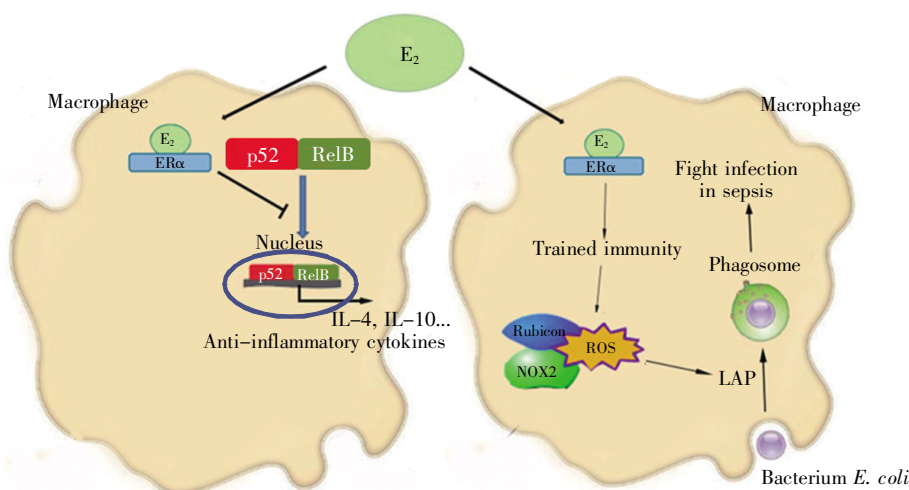


图3 训练免疫中雌二醇通过结合雌激素受体抑制巨噬细胞抑炎性细胞因子的分泌并促进其对微生物的吞噬能力
Rubicon: RUN 结构域与 Beclin1 相互作用蛋白; NOX2: NADPH 氧化酶 2; ROS: 活性氧; LAP: LC3 相关吞噬作用。

Fig.3 Estradiol inhibits macrophage anti-inflammatory cytokine secretion and promotes phagocytosis of microorganisms through estrogen receptors in trained immunity

Rubicon: RUN domain and Beclin1 interacting protein; NOX2: NADPH oxidase 2; ROS: Reactive oxygen species; LAP: LC3-associated phagocytosis.

状态下的不同作用方式和具体分子机制对理解并改善 E₂ 在疾病治疗过程中的作用有十分重要的指导意义。生命的答案大部分都来自于生命进程的本身, 只有更好地阐明 E₂ 对疾病进程的影响及其具体的分子机制, 并按照其作用机制研发与其结构相似且效果更好的分子药物, 才能更好地预防和治疗具有性别差异成因的疾病, 同时为目前临床上盛行的激素疗法提供进一步的重要参考。

参考文献 (References):

- [1] VÁZQUEZ-MARTÍNEZ E R, GARCÍA-GÓMEZ E, CAMACHO-ARROYO I, *et al.* Sexual dimorphism in bacterial infections[J]. *Biology of Sex Differences*, 2018, 9(1): 27.
- [2] RHEE C, DANTES R, EPSTEIN L, *et al.* Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1241–1249.
- [3] MILETTE S, HASHIMOTO M, PERRINO S, *et al.* Sexual dimorphism and the role of estrogen in the immune microenvironment of liver metastases[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 5745.
- [4] SAS L, LARDON F, VERMEULEN P B, *et al.* The interaction between ER and NF- κ B in resistance to endocrine therapy[J]. *Breast Cancer Research*, 2012, 14(4): 212.
- [5] YAN Y, WANG X M, CHAPUT D, *et al.* X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women[J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3913–3930.e19.
- [6] ARNOLD A P. X chromosome agents of sexual differentiation[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022, 18(9): 574–583.
- [7] MIQUEL C H, FAZ-LOPEZ B, GUÉRY J C. Influence of X chromosome in sex-biased autoimmune diseases[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2023, 137: 102992.
- [8] KEUR N, RICAÑO-PONCE I, KUMAR V, *et al.* A systematic review of analytical methods used in genetic association analysis of the X-chromosome[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(5): bbac287.
- [9] CHOWDHURY N U, GUNTUR V P, NEWCOMB D C, *et al.* Sex and gender in asthma[J]. *European Respiratory Review*, 2021, 30(162): 210067.
- [10] XU L Q, HUANG G, CONG Y Z, *et al.* Sex-related differences in inflammatory bowel diseases: the potential role of sex hormones[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2022, 28(11): 1766–1775.
- [11] LEE C B, KIM J, HAN J, *et al.* Formyl peptide receptor 2 determines sex-specific differences in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 578.
- [12] ZHANG Y, CHEN C, HUANG L F, *et al.* Associations among multimorbid conditions in hospitalized middle-aged and older adults in China: statistical analysis of medical records[J]. *JMIR Public Health and Surveillance*, 2022, 8(11): e38182.
- [13] GIURGEA L T, CERVANTES-MEDINA A, WALTERS K A, *et al.* Sex differences in influenza: the challenge study experience[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022, 225(4): 715–722.
- [14] BHATT S P, BODDULURI S, NAKHMANI A, *et al.* Sex differences in airways at chest CT: results from the COPDGene cohort[J]. *Radiology*, 2022, 305(3): 699–708.
- [15] GERDTS E, SUDANO I, BROUWERS S, *et al.* Sex differences in arterial hypertension[J]. *European Heart Journal*, 2022, 43(46): 4777–4788.
- [16] ROGERS M A M, WEI M Y, KIM C, *et al.* Sex differences in autoimmune multimorbidity in type 1 diabetes mellitus and the risk of cardiovascular and renal disease: a longitudinal study in the United States, 2001–2017[J]. *Journal of Women's Health*, 2020, 29(4): 511–519.
- [17] LALLAI V, MANCA L, FOWLER C D. E-cigarette vape and lung ACE2 expression: implications for coronavirus vulnerability[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2021, 86: 103656.
- [18] THOMPSON K J, FINFER S R, WOODWARD M, *et al.* Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: a prospective cohort study[J]. *The Journal of Infection*, 2022, 84(6): 770–776.
- [19] PASCHOU S A, PSALTOPOULOU T, HALVATSIOTIS P, *et al.* Gender differences in COVID-19[J]. *Maturitas*, 2022, 161: 72–73.
- [20] ROOS D. Chronic granulomatous disease[J]. *British Medical Bulletin*, 2016, 118(1): 50–63.
- [21] ALQADI K, ALGHAMDI O, BABTAIN F, *et al.* Effects of fasting during Ramadan on seizure control and quality of life in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107440.
- [22] WANG H H, DE BARI O, ARNATT C K, *et al.* Activation of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 enhances cholesterol cholelithogenesis in female mice[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2077–2089.
- [23] AL SUWAIDI J, BENER A, HAJAR H A, *et al.* Does hospitalization for congestive heart failure occur more frequently in Ramadan: a population-based study (1991–2001)[J]. *International Journal of Cardiology*, 2004, 96(2): 217–221.
- [24] APPELROS P, ÅSBERG S. Sex differences in stroke[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2020, 175: 299–312.
- [25] BOTHE T, WALKER J, KRÖGER C. Gender-related differences in health-care and economic costs for eating disorders: a comparative cost-development analysis for anorexia and bulimia nervosa based on anonymized claims data[J]. *The International Journal of Eating Disorders*, 2022, 55(1): 61–75.
- [26] JI J J, XU J J, ZHAO S L, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosus by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs[J]. *Clinical Science*, 2016, 130(16): 1453–1467.
- [27] WANG C H, DEGHANI B, LI Y X, *et al.* Membrane estrogen receptor regulates experimental autoimmune encephalomyelitis through up-regulation of programmed death 1[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 182(5): 3294–3303.
- [28] CHEN P, LI B, OU-YANG L. Role of estrogen receptors in health and disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 839005.
- [29] WALLI-ATTAEI M, JOSEPH P, ROSENGREN A, *et al.* Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 97–109.
- [30] PROSSNITZ E R, BARTON M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7(12): 715–726.
- [31] NOLAN E, LINDEMAN G J, VISVADER J E. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1708–1728.
- [32] SIEGEL R, DESANTIS C, JEMAL A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2014, 64(2): 104–117.
- [33] SAMAVAT H, KURZER M S. Estrogen metabolism and breast cancer[J]. *Cancer Letters*, 2015, 356(2 Pt A): 231–243.
- [34] MAHBOOBIFARD F, POURGHOLAMI M H, JORJANI M, *et al.* Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156: 113808.

- [35] HAMILTON K J, HEWITT S C, ARAO Y, *et al.* Estrogen hormone biology[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2017, 125: 109–146.
- [36] O'MALLEY B W, KHAN S, Elwood V, Jensen (1920–2012): father of the nuclear receptors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2013, 110(10): 3707–3708.
- [37] DHAMAD A E, ZHOU Z Q, ZHOU J H, *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): e0160312.
- [38] DAGO D N, SCAFOGLIO C, RINALDI A, *et al.* Estrogen receptor beta impacts hormone-induced alternative mRNA splicing in breast cancer cells[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(1): 367.
- [39] ZHAO C Y, DAHLMAN-WRIGHT K, GUSTAFSSON J Å. Estrogen signaling via estrogen receptor β [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(51): 39575–39579.
- [40] BARROS R P A, GUSTAFSSON J Å. Estrogen receptors and the metabolic network[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(3): 289–299.
- [41] KLINGE C M. Estrogenic control of mitochondrial function[J]. *Redox Biology*, 2020, 31: 101435.
- [42] KARAMANOU K, FRANCHI M, VYNIOS D, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition and invadopodia markers in breast cancer: lumican a key regulator[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 62: 125–133.
- [43] MAUVAIS-JARVIS F, LANGE C A, LEVIN E R. Membrane-initiated estrogen, androgen, and progesterone receptor signaling in health and disease[J]. *Endocrine Reviews*, 2022, 43(4): 720–742.
- [44] GONZÁLEZ-MORA A M, GARCIA-LOPEZ P. Estrogen receptors as molecular targets of endocrine therapy for glioblastoma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(22): 12404.
- [45] COOKE P S, WALKER W H. Nonclassical androgen and estrogen signaling is essential for normal spermatogenesis[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2022, 121: 71–81.
- [46] ARTERBURN J B, PROSSNITZ E R. G protein-coupled estrogen receptor GPER: molecular pharmacology and therapeutic applications[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 63: 295–320.
- [47] MOULTON V R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2279.
- [48] YEHYA N, WONG H R. Adaptation of a biomarker-based sepsis mortality risk stratification tool for pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(1): e9–e16.
- [49] CHAKRABORTY B, BYEMERWA J, KREBS T, *et al.* Estrogen receptor signaling in the immune system[J]. *Endocrine Reviews*, 2023, 44(1): 117–141.
- [50] DODD K C, MENON M. Sex bias in lymphocytes: implications for autoimmune diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 945762.
- [51] ZHANG Z L, QIN P, DENG Y L, *et al.* The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15: 206.
- [52] KLEIN P W, EASTERBROOK J D, LALIME E N, *et al.* Estrogen and progesterone affect responses to malaria infection in female C57BL/6 mice[J]. *Gender Medicine*, 2008, 5(4): 423–433.
- [53] ZHOU F, YU T, DU R H, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054–1062.
- [54] MOLEDINA D G. Penkid: a novel biomarker of reduced GFR in sepsis[J]. *Kidney International Reports*, 2018, 4(1): 17–19.
- [55] LÚTHJE P, BRAUNER H, RAMOS N L, *et al.* Estrogen supports urothelial defense mechanisms[J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(190): 190ra80.
- [56] JIWRAJKA N, ANGUERA M C. The X in sex-biased immunity and autoimmune rheumatic disease[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2022, 219(6): e20211487.
- [57] SCHNEIDER A E, KÁRPÁTI E, SCHUSZTER K, *et al.* A dynamic network of estrogen receptors in murine lymphocytes: fine-tuning the immune response[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2014, 96(5): 857–872.
- [58] IGARASHI H, KOURO T, YOKOTA T, *et al.* Age and stage dependency of estrogen receptor expression by lymphocyte precursors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2001, 98(26): 15131–15136.
- [59] ERLANDSSON M C, OHLSSON C, GUSTAFSSON J A, *et al.* Role of oestrogen receptors alpha and beta in immune organ development and in oestrogen-mediated effects on thymus[J]. *Immunology*, 2001, 103(1): 17–25.
- [60] STAPLES J E, GASIEWICZ T A, FIORE N C, *et al.* Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations[J]. *Journal of Immunology*, 1999, 163(8): 4168–4174.
- [61] LANG T J. Estrogen as an immunomodulator[J]. *Clinical Immunology*, 2004, 113(3): 224–230.
- [62] REN J, HOU Y Y, WANG T T. Roles of estrogens on myeloid-derived suppressor cells in cancer and autoimmune diseases[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, 15(7): 724–726.
- [63] KIM J W, KIM H A, SUH C H, *et al.* Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 906475.
- [64] DONG G J, YOU M, FAN H Y, *et al.* 17 β -Estradiol contributes to the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in blood by promoting TNF- α secretion[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2015, 47(8): 620–629.
- [65] REN J, NIE Y Z, LÜ M M, *et al.* Estrogen upregulates MICA/B expression in human non-small cell lung cancer through the regulation of ADAM17[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2015, 12(6): 768–776.
- [66] NIINO M, HIROTANI M, FUKAZAWA T, *et al.* Estrogens as potential therapeutic agents in multiple sclerosis[J]. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(2): 87–94.
- [67] YAO Y S, JEYANATHAN M, HADDADI S, *et al.* Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity[J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1634–1650.e17.
- [68] CHRIST A, GÜNTHER P, LAUTERBACH M A R, *et al.* Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming[J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 162–175.e14.
- [69] BOUTENS L, HOOIVELD G J, DHINGRA S, *et al.* Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 942–953.
- [70] CRIŞAN T O, CLEOPHAS M C P, NOVAKOVIC B, *et al.* Uric acid priming in human monocytes is driven by the AKT-PRAS40 autophagy pathway[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2017, 114(21): 5485–5490.
- [71] NAIK S, LARSEN S B, GOMEZ N C, *et al.* Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage[J]. *Nature*, 2017, 550(7677): 475–480.
- [72] HAMADA A, TORRE C, DRANCOURT M, *et al.* Trained immunity carried by non-immune cells[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 3225.

伤的一种有前景的策略,可以进一步探究。

参考文献(References):

- [1] 邓银芝, 倪利华, 周中银, 等. 肝脏缺血再灌注损伤的机制及防治策略的研究进展[J]. 微循环学杂志(DENG Yinzi, NI Lihua, ZHOU Zhongyin, *et al.* Research progress on the mechanism and prevention strategies of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Microcirculation), 2023, 33(2): 109–115.
- [2] CHIN E N, SULPIZIO A, LAIRSON L L. Targeting STING to promote antitumor immunity[J]. Trends in Cell Biology, 2023, 33(3): 189–203.
- [3] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2023, 24(4): 255–272.
- [4] JIAO J Z, JIANG Y Y, QIAN Y H, *et al.* Expression of STING is increased in monocyte-derived macrophages and contributes to liver inflammation in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. The American Journal of Pathology, 2022, 192(12): 1745–1762.
- [5] SHI C X, JIN J, WANG X Q, *et al.* Sevoflurane attenuates brain damage through inhibiting autophagy and apoptosis in cerebral ischemia reperfusion rats[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 21(1): 123–130.
- [6] SUZUKI S, TOLEDO-PEREYRA L H, RODRIGUEZ F J, *et al.* Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine[J]. Transplantation, 1993, 55(6): 1265–1272.
- [7] HE B H, YANG F, NING Y X, *et al.* Sevoflurane alleviates hepatic ischaemia/reperfusion injury by up-regulating miR-96 and down-regulating FOXO4[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(13): 5899–5911.
- [8] LI J, LI R J, LV G Y, *et al.* The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2015, 19(11): 2036–2047.
- [9] 欧毅, 刘刚. 肝脏缺血再灌注损伤与氧化应激及炎症反应的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报(OU Yi, LIU Gang. Research progress on relation between liver ischemia-reperfusion injury and oxidative stress and inflammatory reaction[J]. Journal of Qiqihar Medical University), 2023, 44(12): 1161–1165.
- [10] VAN GOLEN R F, REINIERS M J, OLTROF P B, *et al.* Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 28(3): 394–400.
- [11] CHANG R M, LI Y, YANG X X, *et al.* Protective role of deoxychizandrin and schisantherin A against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61590.
- [12] LI Q, ZHANG W, CHENG N, *et al.* Pectolinarigenin ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury via attenuating oxidative stress and inflammatory response in Nrf2 and PPARα dependent manners[J]. Phytomedicine, 2023, 113: 154726.
- [13] SCHMITT B, VICENZI M, GARREL C, *et al.* Effects of *N*-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: a comparative crossover study[J]. Redox Biology, 2015, 6: 198–205.
- [14] BENOIT L, DIEU A, FOGUENNE M, *et al.* Experimental and clinical aspects of sevoflurane preconditioning and postconditioning to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury: a scoping review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2340.
- [15] CHEN R X, JIANG W J, LIU S C, *et al.* Apolipoprotein A-1 protected hepatic ischaemia-reperfusion injury through suppressing macrophage pyroptosis via TLR4-NF-κB pathway[J]. Liver International, 2023, 43(1): 234–248.
- [16] CHEN K, CAGLIANI J, AZIZ M, *et al.* Extracellular CIRP activates STING to exacerbate hemorrhagic shock[J]. JCI Insight, 2021, 6(14): e143715.
- [17] ZHANG X F, WU J, LIU Q J, *et al.* mtDNA-STING pathway promotes necroptosis-dependent enterocyte injury in intestinal ischemia reperfusion[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(12): 1050.
- [18] ZHANG H, ZENG L, XIE M, *et al.* TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(4): 556–570.e6.
- [19] YU Y S, LIU Y, AN W S, *et al.* STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(2): 546–555.
- [20] WANG X X, RAO H Y, ZHAO J M, *et al.* STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Laboratory Investigation, 2020, 100(4): 542–552.
- [21] WANG Y, VIOLLET B, TERKELTAUB R, *et al.* AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(1): 286–294.
- [73] GAMLIEL M, GOLDMAN-WOHL D, ISAACSON B, *et al.* Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies[J]. Immunity, 2018, 48(5): 951–962.e5.
- [74] MITROULIS I, RUPPOVA K, WANG B M, *et al.* Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 147–161.e12.
- [75] ARTS R J W, MOORLAG S J C F M, NOVAKOVIC B, *et al.* BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity[J]. Cell Host & Microbe, 2018, 23(1): 89–100.e5.
- [76] WALK J, DE BREE L C J, GRAUMANS W, *et al.* Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination[J]. Nature Communications, 2019, 10: 874.
- [77] DE BREE L C J, JANSSEN R, AABY P, *et al.* The impact of sex hormones on BCG-induced trained immunity[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2018, 104(3): 573–578.
- [78] SUN Z H, QU J X, XIA X Y, *et al.* 17β-Estradiol promotes LC3B-associated phagocytosis in trained immunity of female mice against sepsis[J]. International Journal of Biological Sciences, 2021, 17(2): 460–474.
- [79] LEVIN V A, JIANG X, KAGAN R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era[J]. Osteoporosis International, 2018, 29(5): 1049–1055.
- [80] MUECK A O. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone[J]. Climacteric, 2012, 15(Suppl. 1): 11–17.
- [81] LUINE V N. Estradiol and cognitive function: past, present and future[J]. Hormones and Behavior, 2014, 66(4): 602–618.

(上接第 197 页)