

综述

雌激素及其受体影响胆固醇结石形成的研究进展

庄 谦, 董志霞, 宛新建

上海交通大学附属第六人民医院消化内镜中心, 上海 200233

[摘要] 胆固醇结石是消化系统常见病、多发病。胆汁中胆固醇过饱和及胆囊收缩功能障碍是胆固醇结石形成的重要病理生理机制。雌激素及其受体可通过调节胆固醇和胆汁酸代谢及胆囊收缩功能等机制影响胆固醇结石的形成。经典核受体(如雌激素受体 α 、雌激素受体 β)以及新型膜受体(如G蛋白偶联受体30)在胆固醇结石形成中均发挥重要作用。针对雌激素受体设计合成选择性拮抗剂可能是潜在的胆固醇结石防治策略。该文主要对近年来雌激素及其受体影响胆固醇结石形成的研究进展进行综述。

[关键词] 胆固醇结石; 雌激素; 雌激素受体; 胆固醇; 胆汁酸

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.020 **[中图分类号]** R575.6⁺2 **[文献标志码]** A

Research progress of effect of estrogen and its receptors on cholesterol gallstone disease

ZHUANG Qian, DONG Zhi-xia, WAN Xin-jian

Digestive Endoscopic Center, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Gallstone disease is a common disorder of the digestive system. Cholesterol supersaturation in bile and gallbladder contraction dysfunction are important pathophysiological mechanisms of cholesterol gallstone formation. Estrogen and its receptors can affect cholesterol gallstone formation through regulating cholesterol and bile acid metabolism and gallbladder contraction. Classical nuclear receptors such as estrogen receptor α and estrogen receptor β , as well as novel membrane receptors such as G protein-coupled receptor 30, play an important role in cholesterol gallstone formation. The design and synthesis of selective antagonists targeting estrogen receptors may be a potential strategy for the prevention and treatment of cholesterol gallstone disease. In this paper, the research progress of effect of estrogen and its receptors on cholesterol gallstone disease in recent years is reviewed.

[Key words] cholesterol gallstone disease; estrogen; estrogen receptor (ER); cholesterol; bile acid

胆囊结石是常见的消化系统疾病,在西方国家患病率高达10%~20%^[1]。国内报道胆囊结石患病率为2.3%~6.5%,但随着我国人民群众生活水平提高,饮食结构西方化,胆囊结石的患病率呈上升趋势^[2]。根据所含胆固醇比例的不同,胆囊结石通常可分为胆固醇型、胆色素型以及混合型3种,其中以胆固醇结石最为常见,占比超过70%^[2]。既往多项研究^[2-6]显示,女性的胆囊结石患病率显著高于男性。长期口服避孕药可以增加女性的胆囊结石发生风险^[7-8]。此外,绝经后的女性以及患有前列腺癌的男性,在行雌激素治疗后,胆囊结石患病风险增加^[9]。这些现象均提示雌激素可能在胆囊结石的发病中扮演重要角色。本文就雌激素及其受体在胆囊胆固醇结石形成中的作用的研究进展进行回顾与展望。

1 雌激素及其受体概述

雌激素是女性重要的性激素之一,具有广泛而重要的生理功能。除了促进女性生殖器官发育和维持第二性征之外,雌激素还对心血管^[10-11]、肝脏^[12]、胰腺^[13-14]、骨^[15]、脑^[16]以及免疫系统^[17]等均具有重要的调节作用。雌激素受体主要分为2大类:①经典的核受体,包括雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)和ER β ^[18]。②新型膜受体,主要包括G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)等^[19]。

2 胆囊胆固醇结石发病机制概述

胆汁的成分以水为主,其他主要包括胆盐、胆固醇、

[基金项目] 上海市科技创新行动计划(19411951500)。

[作者简介] 庄 谦(1992—),男,博士生;电子信箱:mdzhuangqian@163.com。

[通信作者] 宛新建,电子信箱:slwanxinjian2020@126.com。

[Funding Information] Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (19411951500)。

[Corresponding Author] WAN Xin-jian, E-mail: slwanxinjian2020@126.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210918.1710.016.html> (2021/9/22 17:15:17)

磷脂、胆红素等。胆汁中胆固醇过饱和是胆固醇结石形成的必要条件^[20-21]。多种因素所致胆汁中胆固醇含量增加、胆汁酸盐和磷脂含量下降等均可导致胆固醇过饱和。胆固醇过饱和可致胆固醇结晶析出,胆固醇结晶在胆汁内促成核物质(如黏蛋白等)作用下不断聚集增大,最终形成胆固醇结石^[22]。胆囊收缩功能异常导致胆囊排空障碍也是胆固醇结石形成的危险因素^[22]。其余危险因素包括遗传因素、胆囊炎症、肠蠕动缓慢、小肠内胆固醇吸收增加以及肠道微生态改变等^[22]。同时,胆固醇结石还与胰岛素抵抗、肥胖、代谢综合征和2型糖尿病的发病机制存在相关性^[23]。

3 雌激素及其受体影响胆固醇结石形成

3.1 雌激素

肝脏胆固醇过分泌是胆汁胆固醇过饱和的重要原因^[22],而雌激素可诱导肝脏胆固醇的合成与分泌^[24]。Wang等^[25]研究发现,外源补充雌激素的抗成石AKR/J小鼠,经12周致石饮食喂养后,肝脏胆固醇分泌增加,胆固醇结石形成率显著升高,而雌激素受体拮抗剂可以阻断雌激素的促成石作用。尼曼匹克C1样蛋白1(Niemann Pick C1 like 1, NPC1L1)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G超家族成员5(ATP binding cassette sub-family G member 5, ABCG5)、ABCG8均是参与小肠胆固醇转运摄取的重要蛋白^[26]。有研究^[27]发现雌激素可以促进小肠对胆固醇的吸收,从而促进胆固醇结石形成,分子层面上可能与通过ER α 上调小肠中NPC1L1、ABCG5和ABCG8的表达有关。依折麦布(ezetimibe)是一种选择性的NPC1L1抑制剂,可以抑制小肠对胆固醇的吸收^[26]。de Bari等^[28]发现在小鼠中依折麦布可显著降低雌激素诱导的胆固醇结石发生率,为高雌激素暴露水平患者提供了潜在的胆固醇结石预防策略。

3.2 ER α 与ER β

Wang等^[25]进一步研究发现,ER α 选择性激动剂丙基吡唑增加了肝脏的胆固醇分泌,导致胆汁胆固醇过饱和与结石形成,而ER β 选择性激动剂二芳基丙腈无此作用。这提示ER α 在雌激素诱导的胆固醇胆结石中起关键作用。胆固醇调节元件结合蛋白2(sterol-regulatory element binding protein 2, SREBP2)是位于内质网的细胞内胆固醇敏感器,负责调控细胞内的胆固醇代谢^[29]。研究^[30]发现,雌激素通过激活ER α ,继而上调SREBP2,影响了正常的胆固醇负反馈调节,导致肝脏内胆固醇过度合成,最终增加了胆汁胆固醇的分泌并增强了胆汁的

成石性。另一项研究^[31]也发现,雌二醇处理并喂食致石饮食8周的卵巢切除小鼠中,胆囊胆固醇结石的患病率为100%,而敲除ER α 后结石发生率下降至30%。ER α 的缺失可减少雌性小鼠肝脏胆固醇分泌,使胆汁中胆固醇去饱和,并能够改善胆囊收缩功能,最终抑制了雌激素诱导的胆固醇结石形成^[31]。

3.3 GPR30

GPR30是一种新型雌激素膜受体,它的发现使得雌激素促成石机制变得更加复杂。de Bari等^[32]在对GPR30^{-/-}和ER α ^{-/-}小鼠的研究中发现,雌激素诱导形成了2种截然不同的胆固醇结晶;该研究结果认为GPR30与ER α 可产生协同的促成石作用,从而增强雌激素诱导的胆固醇结石形成。Bologa等^[33]曾报道过一种高亲和力、高度选择性的GPR30激动剂(GPR30-specific compound 1, G-1)。研究^[34]显示,在抗成石的AKR/J雌性小鼠中,通过卵巢切除消除内源性雌激素影响后,连续8周肌肉注射G-1可显著增加致石饮食小鼠的成石率;而敲除GPR30后,G-1的促成石作用则消失。有趣的是,敲除ER α 并不影响G-1的促成石作用^[34]。这些现象提示,激活GPR30可产生独立于ER α 的额外促成石作用,该研究为雌激素诱导的胆固醇结石提供了新的防治靶标。进一步研究^[34]发现,激活GPR30可显著下调肝脏中胆汁酸合成限速酶胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1),使胆汁中胆盐含量降低而胆固醇含量增加,导致胆汁内胆固醇过饱和。同时,激活GPR30还会损害胆囊收缩功能,影响胆囊排空,进一步增加雌性小鼠胆固醇结石敏感性^[34]。但是GPR30激活后通过何种机制下调CYP7A1和损害胆囊收缩功能有待进一步研究。

由此可见,设计合成GPR30特异性拮抗剂可能是胆固醇结石防治的有效策略之一。DeLeon等^[35]采用基于GPR30的计算模型设计合成了一系列新型GPR30选择性拮抗剂,通过筛选发现其中一种化合物CIMBA[2-cyclohexyl-4-isopropyl-N-(4-methoxybenzyl) aniline]对GPR30具有优异而高度选择性的拮抗作用。动物实验也表明,该化合物能够以剂量依赖方式抑制雌激素诱导的胆固醇结石形成^[35],这有望为高危女性患者的胆固醇结石防治提供新策略。

4 小结与展望

综上所述,雌激素作为一种重要的性激素,拥有广

泛的生物学功能。雌激素及其受体可通过调节机体胆固醇和胆汁酸代谢、影响胆囊收缩功能等机制参与胆固醇结石的发生过程。针对ER α 和GPR30设计合成选择性的高亲和力的拮抗剂,有望成为胆固醇结石防治

的新策略。同时,随着研究的不断深入,可发现更多新型雌激素受体,探讨其在胆固醇结石发生过程中的作用和机制,有望为胆囊胆固醇结石的防治提供更多潜在的靶标。

参·考·文·献

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 146-181.
- [2] 中华消化杂志编辑委员会,中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018年)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(2): 73-79.
- [3] Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A prediction rule for risk stratification of incidentally discovered gallstones: results from a large cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 156-167. e1.
- [4] Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for gallstone formation: a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(10): 1239-1248.
- [5] 王启晗, 张中文, 吴健, 等. 上海地区胆囊结石病的流行病学调查[J]. *外科理论与实践*, 2018, 23(3): 252-257.
- [6] 朱颖, 吴治宇, 马向明, 等. 开滦集团职工胆囊结石临床流行病学调查[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(10): 1621-1624.
- [7] Wang HH, Portincasa P, Liu M, et al. An update on the lithogenic mechanisms of cholecystokinin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for *Lith13*[J]. *Genes*, 2020, 11(12): 1438.
- [8] Sieron D, Czerny B, Sieron-Stoltny K, et al. The effect of chronic estrogen application on bile and gallstone composition in women with cholelithiasis[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(1): 19-27.
- [9] Simonsen MH, Erichsen R, Frøsløv T, et al. Postmenopausal estrogen therapy and risk of gallstone disease: a population-based case-control study[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(12): 1189-1197.
- [10] Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2011, 109(6): 687-696.
- [11] Lagranha CJ, Silva TLA, Silva SCA, et al. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 190-198.
- [12] Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 227-256.
- [13] Handgraaf S, Philippe J. The role of sexual hormones on the enteroinsular axis[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1152-1162.
- [14] Mauvais-Jarvis F, Le May C, Tiano JP, et al. The role of estrogens in pancreatic islet physiopathology[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 385-399.
- [15] Farman HH, Gustafsson KL, Henning P, et al. Membrane estrogen receptor α is essential for estrogen signaling in the male skeleton[J]. *J Endocrinol*, 2018, 239(3): 303-312.
- [16] Morselli E, Santos RDS, Gao S, et al. Impact of estrogens and estrogen receptor- α in brain lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(1): E7-E14.
- [17] Jacenik D, Cygankiewicz AI, Fichna J, et al. Estrogen signaling deregulation related with local immune response modulation in irritable bowel syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 471: 89-96.
- [18] Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 664-675.
- [19] Barton M, Filardo EJ, Lolait SJ, et al. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: historical and personal perspectives[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176: 4-15.
- [20] Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(7): e12935.
- [21] 蒋兆彦, 胡海, 韩天权, 等. 胆固醇的肠肝循环: 肝脏和小肠在胆石形成中的作用[J]. *外科理论与实践*, 2017, 22(3): 191-194.
- [22] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2): 71-80.
- [23] Cortés VA, Barrera F, Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity[J]. *Obes Rev*, 2020, 21(4): e12983.
- [24] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16024.
- [25] Wang HH, Afdhal NH, Wang DQH. Estrogen receptor α , but not β , plays a major role in 17 β -estradiol-induced murine cholesterol gallstones[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(1): 239-249.
- [26] Saha P, Shumate JL, Caldwell JG, et al. Inter-domain dynamics drive cholesterol transport by NPC1 and NPC1L1 proteins[J]. *Elife*, 2020, 9: e57089.
- [27] Duan LP, Wang HH, Ohashi A, et al. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2): G269-G276.
- [28] de Bari O, Wang HH, Portincasa P, et al. Ezetimibe prevents the formation of oestrogen-induced cholesterol gallstones in mice[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(12): 1159-1168.
- [29] Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730.
- [30] Wang HH, Afdhal NH, Wang DQH. Overexpression of estrogen receptor α increases hepatic cholesterol synthesis, leading to biliary hypersecretion in mice[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(4): 778-786.
- [31] de Bari O, Wang HH, Portincasa P, et al. The deletion of the estrogen receptor α gene reduces susceptibility to estrogen-induced cholesterol cholelithiasis in female mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(10 Pt A): 2161-2169.
- [32] de Bari O, Wang TY, Liu M, et al. Estrogen induces two distinct cholesterol crystallization pathways by activating ER α and GPR30 in female mice[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(9): 1691-1700.
- [33] Bologna CG, Revankar CM, Young SM, et al. Virtual and biomolecular screening converge on a selective agonist for GPR30[J]. *Nat Chem Biol*, 2006, 2(4): 207-212.
- [34] Wang HH, de Bari O, Arnatt CK, et al. Activation of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 enhances cholesterol cholelithogenesis in female mice[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2077-2089.
- [35] DeLeon C, Wang HH, Gunn J, et al. A novel GPER antagonist protects against the formation of estrogen-induced cholesterol gallstones in female mice[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(5): 767-777.

[收稿日期] 2020-08-28

[本文编辑] 崔黎明

