

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002233

IL-6 和雌激素两信号通路相互作用的研究进展

白玉泉, 申武林, 赵金平, 唐和孝

(武汉大学中南医院胸心血管外科, 武汉 430071)

【摘要】白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)信号通路与雌激素信号通路两者之间存在相互作用,更重要的是 2 条信号通路的相互作用对疾病的发生发展具有深广的意义。研究表明,雌激素受体能通过调节 IL-6/STAT3 通路的表达,来影响乳腺癌等多种疾病的发展及严重程度;另一方面,雌激素受体与 IL-6 基因的位点突变与多种疾病密切相关。IL-6 通路和雌激素通路之间的相互作用在疾病治疗中具有重要意义,综合两条信号通路设计治疗方案为单信号通路治疗耐药、激素治疗相关副作用大的患者带来新希望,具有重要的临床应用价值。本文对 IL-6 和雌激素两通路相互作用在多种疾病中的影响作一综述,以期对疾病的治疗提供新思路。

【关键词】白细胞介素-6;雌激素;信号通路;基因多态性

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-23

Research advances in the interaction between the interleukin-6 and estrogen signaling pathways

Bai Yuquan, Shen Wulin, Zhao Jinping, Tang Hexiao

(Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University)

【Abstract】There is an interaction between the interleukin-6(IL-6) and estrogen signaling pathways, and more importantly, the interaction between these two signaling pathways plays an important role in the development and progression of related diseases. Studies have shown that estrogen receptor can affect the development and severity of many diseases including breast cancer by regulating the expression of the IL-6/STAT3 pathway; on the other hand, mutations of the estrogen and IL-6 genes are closely associated with various diseases. The interaction between the IL-6 and estrogen signaling pathways is of great significance in disease treatment, and treatment regimens based on these two signaling pathways bring hope to patients who have resistance to single-signal pathway therapy and hormone-related side effects and has a significant clinical value. This article reviews the influence of the interaction between the IL-6 and estrogen pathways on a variety of diseases, in order to provide new ideas for the treatment of diseases.

【Key words】interleukin-6; estrogen; signaling pathways; gene polymorphism

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种 23~30 kD 的多效细胞因子,可由各种细胞产生,包括免疫细胞、成纤维细胞和某些肿瘤细胞等^[1],在炎症反应和肿瘤形成的过程中起着重要的作用^[2]。当 IL-6 与 IL-6 受体(interleukin 6 receptor, IL-6R)结合时,IL-6/IL-6R 就会募集糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130),形成由 2 个 IL-6、2 个 IL-6R 和 2 个 gp130 亚基组成的六聚体,活化转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)启动 IL-6/STAT3 信号通路。此通路活化后,不仅对维持细胞的正常生理功能有重要的意

义,而且对多种疾病的发生发展也有重要的调控作用^[3-4]。

17 β -雌二醇(estrogen, E2)是活性最强的一种雌激素,它的生物学作用是通过 2 种雌激素受体(estrogen receptor, ER) ER α 和 ER β 来实现^[5]。ER α 和 ER β 有不同的基因编码,但其 DNA 结合域基本相同,包括 2 个锌指结构,一个与受体二聚体化有关,另一个与雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)识别有关^[6]。ER 能够直接活化靶基因转录,引起下游相关基因的激活或失活^[7],其介导的模式包括经典 ERE 模式、非配体依赖的基因组模式和非 ERE 依赖的基因组模式。当 E2 与 ER 结合后可以调节细胞核中的基因转录,进而发挥其生物学作用。

近年来,已有大量研究证明 IL-6 与 E2 两通路之间存在相互作用,研究两通路的相互作用为优化传统治疗方式和开拓新的治疗靶点提供了新思路。在 ER α 阳性乳腺癌中,IL-6

作者介绍:白玉泉, Email: 18700495354@163.com,

研究方向:肺癌肿瘤免疫研究。

通信作者:赵金平, Email: ZhaoJPthx@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190701.1539.004.html>

(2019-07-01)

能通过激活 IL-6 通路关键信号分子 STAT3 的表达加速 E2 的合成,进而促进 ER α 阳性乳腺癌患者肿瘤细胞的生长和远处转移。另一方面,E2 能够通过结合 ER 阻断 IL-6/STAT3 通路发挥作用或通过抑制某些重要细胞(如成骨细胞、小神经胶质细胞)合成 IL-6,从而减慢如多发性骨髓瘤、子宫内膜癌、帕金森病等多种疾病的发生发展和严重程度。尽管两通路相互作用位点及作用机制在多种疾病仍存在争议,但深入探讨两者之间的相互作用关系,将有可能为疾病治疗提供更多新的思路。

1 IL-6 和 E2 两通路在多种疾病中的相互作用

1.1 IL-6 与 E2(ER α)两通路相互促进乳腺癌的进展

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,占我国恶性肿瘤的 7%~10%^[8]。在乳腺癌的肿瘤组织及其周围正常组织中,IL-6 与 IL-6R 结合激活 IL-6/STAT3 信号通路,进而通过 STAT3 在细胞核中与相应靶基因发挥作用,增强芳香酶、类固醇硫酸酯酶和 17 β -羟基类固醇脱氢酶的活化,进而促进 E2 的表达^[9]。这表明 IL-6 通路的激活可调节 E2 合成和芳香酶活性,通过调节芳香酶的活性来影响 E2 的合成水平。通过对雌激素受体 α 阳性(ER α +)和雌激素受体 α 阴性(ER α -)乳腺癌患者血清 IL-6 水平进行测定,发现 ER α +乳腺癌患者血清 IL-6 水平较 ER α -乳腺癌患者血清 IL-6 水平高^[10-11]。研究发现,ER α +乳腺癌患者血清中的 IL-6 主要是通过肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的旁分泌产生^[12]。在 ER α +乳腺癌患者中,IL-6 通路通过磷酸化信号转导分子酪氨酸 705 (tyrosine 705, Tyr 705)和 STAT3 促进 ER α +乳腺癌细胞的生长和转移,加快肿瘤上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[13]。可见,IL-6 通路能够促进 ER α +乳腺癌细胞的致癌性转化、生长和远处转移,且在 ER α +乳腺癌患者的血清中 IL-6 水平明显增高,不难看出 IL-6 通路与 ER α 之间存在协同促进作用。因此,IL-6 水平越高,越能加快 ER α +乳腺癌患者肿瘤细胞的生长、远处转移和 EMT,最终导致患者生存期的显著缩短。

1.2 IL-6 与 E2(ER α)两通路相互抑制多发性骨髓瘤的进展

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种 B 细胞克隆性恶性肿瘤,占有血液系统肿瘤的 10%。大多数 MM 患者的骨髓瘤细胞和人 MM 细胞系均表达 ER^[14-15]。研究表明,在 IL-6 依赖的人 MM 细胞系中,ER 的主要表达类型是 ER α 而不是 ER β ,表明 ER α 可能参与调节 IL-6 依赖的人 MM 肿瘤细胞的增殖生长^[15-16]。E2 通过与 ER α 结合能够有效阻断人 MM 肿瘤细胞中 IL-6 通路介导的细胞增殖作用^[17]。ER α 通路能够通过诱导激活 STAT3 活化蛋白抑制剂(protein inhibitor of activated STAT3, PIAS3)阻断 STAT3 的生成,进而阻断 IL-6/STAT3 信号通路的传导,最终抑制(B 淋巴细胞瘤, Bcl-xL)的表达并诱导细胞凋亡^[18]。这表明 ER α 能够通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路抑制 MM 肿瘤细胞增殖,加速细胞凋亡。因此,我们猜想雌激素和选择性雌激素受体调节剂能够通过激活 ER α 进而激活 PIAS3,最终达到阻断 IL-6/STAT3 信号通路,抑制人 MM 肿瘤细胞增殖生长,使其细胞周期停滞于 G1

期并加速细胞凋亡的作用。

1.3 IL-6 与 E2(ER α)两通路相互作用在子宫内膜癌的研究进展

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,仅次于宫颈癌。有研究报道^[19-20],在子宫内膜癌肿瘤细胞中,去除具有完整 TATA 盒结合蛋白相关因子(TATA-box binding protein associated factor, TAF)1 和 TAF-2 功能的 ER α DNA 结合域,能够完全去除 ER α 对 IL-6 的阻遏功能。因此,可以看出,E2 只有和拥有完整 DNA 结合域的 ER α 结合,才能抑制 IL-6 基因启动子区域的活化,进而达到抑制子宫内膜癌肿瘤细胞恶性增殖和促进肿瘤细胞凋亡的作用。

近年来研究发现^[21-22],IL-6 和 E2 两通路对子宫内膜癌的影响中还存在正反馈环。由初始雌激素触发,通过 ER α 和 NF- κ B 途径刺激 IL-6 产生,然后通过旁分泌机制,IL-6 在基质细胞中诱导芳香酶表达,进而刺激再产生雌激素。由此产生的高水平雌激素作用于子宫内膜癌上皮细胞,使得在没有触发事件的情况下也能完成正反馈环并促进癌症进展。这些发现提示肿瘤微环境在调节原位雌激素合成中具有重要作用,并将 IL-6 鉴定为子宫内膜癌的潜在治疗靶点。由此可见,目前对于 ER 和 IL-6 两通路对子宫内膜癌的影响上没有明确的定论。因此,对于 ER α DNA 结合域,IL-6 启动子区域和两通路正反馈环的深入挖掘,发现潜在的治疗靶点和新的治疗方式显得尤为重要。

1.4 IL-6 与 E2(ER α)两通路相互作用在骨质疏松症的研究进展

骨质疏松症(osteoporosis, OS)是一种全身性骨病,峰值骨量和骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)是决定骨质的重要指标。IL-6 可由成骨细胞产生,是决定峰值骨量的重要因素之一,在骨的代谢调节中起重要作用。有研究报道,在 E2 缺乏的小鼠中,IL-6 能够通过促进破骨细胞的生成,增加骨量丢失,促进骨重塑^[23],对 OS 的发生有重要作用。在分子水平,E2 能够抑制成骨细胞生成 IL-6^[24],并且在 E2 缺陷的细胞系中,E2 能够通过与 ER 结合抑制 IL-6 的产生^[25]。可见,在 OS 的发生发展中 IL-6 与 E2 之间存在相互抑制,即 E2 与 ER 结合抑制成骨细胞产生 IL-6,进而减少破骨细胞的生成和骨量丢失,对于 OS 的发生发展有深远影响。因此我们猜测,对于 OS 患者可以通过激素替代治疗来抑制 IL-6 促进成骨细胞分化凋亡和破骨细胞增殖生长的作用,进而改善峰值骨量,达到治疗 OS 的效果。

研究表明,决定骨质的另一重要指标 BMD 是由多种遗传因素和环境因素共同作用的综合结果^[26],遗传作用对 BMD 的影响占 50%~90%,其中基因多态性对 OS 的发病起重要作用。与其他基因型组合类型或单个基因型相比,CC(IL-6-634C/G)×pp(ER α PvuII)的基因型组合类型具有更大的 BMD 和峰值骨量^[27-28]。因此,两者基因多态性的有效组合能够最大化提高 BMD 和峰值骨量。可见,目前对于 IL-6 与 ER 的相互作用对 OS 发生发展的影响还存在较大分歧,还需要从基因多态性和分子机制方面更加深入的去研究和探讨。

1.5 IL-6 与 E2(ER β)两通路相互作用在帕金森病的研究进展

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系

统变性疾病。研究表明,在 PD 患者脑组织中,小神经胶质细胞主要参与合成 IL-6^[29],其引起的炎症反应与 PD 的发生发展有显著关系^[30];E2 能够通过抑制小神经胶质细胞和细胞因子(如 IL-6 和 IL-10)的生成来影响 PD 的发生发展^[31]。可见,E2 发挥其神经保护作用很可能是通过与大量表达 ER 的神经细胞结合,进而抑制 IL-6 在 PD 患者脑组织中的合成,进而减少相关炎症反应因子如免疫球蛋白、急性反应期蛋白和细胞因子的生成,从而达到减缓病情进展和降低严重程度的效果,即 IL-6 与 E2 通路之间存在明显的相互抑制作用。因此在考虑如何治疗 PD 时,可以尝试联合激素治疗和抗 IL-6 治疗,既能发挥神经保护作用又能减少炎症反应的发生。

另外,PD 的病因是未知的,广泛认同的观点认为遗传多态性是 PD 发病的重要原因^[32]。据报道^[33],与单独分析 GG 基因型对 PD 发病年龄的影响相比,对 IL6 G-174C 和 ERβG-1730A 两种高风险基因型 GG/GG 组合分析显示,GG/GG 基因型组合与 PD 的发病风险($P=0.001$)强烈相关,特别是与年龄 ≤ 50 岁人群的 PD 发病有关($P=0.000$)^[34]。由此可推断,IL-6 与 ERβ 基因之间存在明显相互促进作用,共同对 PD 的发病产生影响,也就是说 2 种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)基因型组合的发病风险明显高于各 GG 基因型的发病风险。因此,对 IL-6 与 ERβSNP 交互作用的深入研究,对于从基因学层面入手找到治疗 PD 的方法,尤其是对于发病年龄较小的患者尤为重要。

1.6 IL-6 与 E2 两通路相互作用在其他疾病的研究进展

除了上面介绍的以外,在其他疾病中 IL-6 通路和 E2 通路也密切相关。一些研究表明,ER 能够通过激活类固醇信号通路,减少 NF-κB 的活化从而降低 IL-6 的分泌与表达,这对减少 IL-6 在 ARPE-19 细胞中引起的炎症反应有重要的作用^[35-36]。在 ARPE-19 细胞中,E2 和一种新型 SERM(二苯基萘烯,diphenylnaphthyl alkene, HM-D)通过与 ERα 结合能够显著降低由于脂多糖引起的 IL-6 的过度表达,从而显著降低 IL-6 在 ARPE-19 细胞中引起的炎症反应^[37]。另有证据表明 E2 能够通过结合 ERα 降低 IL-6 的表达,进而抑制肝癌的转移^[38]。在 E2 及其受体 ERα 作用下,多条信号传导通路参与 IL-6 的表达,促进卵巢癌进一步的发生发展^[39]。可见,在 ARPE-19 引起的炎症反应和肝癌转移中,IL-6 和 E2 两通路之间存在相互抑制作用;而在卵巢癌的发生发展中,IL-6 和 E2 两通路之间存在相互促进作用。这进一步表明,在不同疾病中,IL-6 和 E2 两通路之间相互抑制和相互促进作用具有明显区别。

2 总结与展望

综上所述,IL-6 与 E2 两通路的相互作用与乳腺癌、多发性骨髓瘤、子宫内膜癌、骨质疏松症和帕金森病的发生发展均存在不同程度的相关性。IL-6 主要通过激活 JAK/STAT3 信号通路发挥其在 ERα+乳腺癌细胞促进肿瘤细胞生长和转移的作用(相互促进)。激活的 ERα 通过诱导 PIAS3 阻断 STAT3 的生成,从而抑制 IL-6 的生成,达到诱导人 MM 肿瘤细胞凋亡和细胞周期停滞在 G1 期的作用(相互抑制)。雌激

素通过抑制 NF-IL6 和 NF-κB 基因,来调节子宫内膜癌患者肿瘤细胞中 IL-6 的表达水平,从而发挥抑制子宫内膜癌肿瘤细胞恶性增殖的作用(相互抑制)。E2 与 ER 结合抑制成骨细胞产生 IL-6,进而减少破骨细胞的生成和骨量丢失,进而影响 OS 的发生发展(相互抑制);IL-6 -634C/G 和 ERα PvuII 的基因多态性与 OS 的发病和 BMD 的大小均有显著关系(相互促进)。E2 通过抑制小神经胶质细胞产生 IL-6,减少 IL-6 在 PD 患者中引起的炎症反应(相互抑制);IL-6 G-174C 和 ERβ G-1730A 的 GG 纯合子基因型均会导致 PD 在普通人群中的发病风险增加,并且在年龄 ≤ 50 岁的人群中更为明显(相互促进)。

结合目前研究现状,本研究发现 IL-6 与 E2(ERα 或 ERβ)信号通路的相互作用在多种疾病的发生发展中起着重要的作用。E2 与相应 ER 结合,能够通过激活或阻断 IL-6 信号通路或抑制某些重要细胞合成 IL-6,进而影响 IL-6 在多种疾病中所引起的生物学效应。另外,IL-6 与 ER(ERα 或 ERβ)基因多态性之间的相互作用对多种疾病的发展及严重程度也有着重要的影响。因此深入探讨 IL-6 和 E2 信号通路的相互作用及其分子机制对疾病发展及严重程度的影响,有助于加深我们对疾病发生机制的理解,拓宽疾病靶向治疗的方向。

参 考 文 献

- [1] Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [2] Shao S, Li Z, Gao W, et al. ADAM-12 as a diagnostic marker for the proliferation, migration and invasion in patients with small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85936.
- [3] Wang WS, Yu SL, Yang XS, et al. Expression and significance of twist and E-cadherin in ovarian cancer tissues[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2): 669-672.
- [4] 唐 甜, 安东建, 曹建国. 癌症中 IL-6 信号通路研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(9): 1470-1472.
- [5] 谈寅飞, 王雁玲. 雌激素受体信号通路新进展[J]. *细胞生物学杂志*, 2004, 26(2): 119-24.
- [6] 谭小宁, 周 知, 谢小雷, 等. 雌激素受体信号通路在乳腺癌发生和治疗中的作用[J]. *生命科学*, 2011, 23(10): 969-974.
- [7] Huang J, Li X, Yi P, et al. Targeting estrogen responsive elements (EREs): design of potent transactivators for ERE-containing genes[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004, 218(1-2): 65-78.
- [8] Guo F, Kuo YF, Berenson AB. Breast cancer incidence by stage before and after change in screening guidelines[J]. *American Journal of Preventive Medicine*, 2019, 56(1): 100-108.
- [9] Sansone P, Storci G, Tavolari S, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(12): 3988-4002.
- [10] Salgado R, Junius S, Benoy I, et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2003, 103(5): 642-646.

- [11] Tawara K, Scott H, Emathinger J, et al. Co-expression of VEGF and IL-6 family cytokines is associated with decreased survival in HER2 negative breast cancer patients; subtype-specific il-6 family cytokine-mediated VEGF secretion[J]. *Translational Oncology*, 2018, 12(2): 245-255.
- [12] Morrow RJ, Etemadi N, Yeo B, et al. Challenging a misnomer? The role of inflammatory pathways in inflammatory breast cancer[J]. *Mediators of Inflammation*, 2017, 2017: 4754827.
- [13] Nacht M, Ferguson AT, Zhang W, et al. Combining serial analysis of gene expression and array technologies to identify genes differentially expressed in breast cancer[J]. *Cancer Research*, 1999, 59(21): 5464-5470.
- [14] Otsuki T, Yamada O, Kurebayashi J, et al. Estrogen receptors in human myeloma cells [J]. *Cancer Research*, 2000, 60(5): 1434-1441.
- [15] Wang X, Yan Z, Fulciniti M, et al. Transcription factor-pathway coexpression analysis reveals cooperation between SP1 and ESR1 on dysregulating cell cycle arrest in non-hyperdiploid multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 894-903.
- [16] Treon SP, Teoh G, Urashima M, et al. Anti-estrogens induce apoptosis of multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 1998, 92(5): 1749-1757.
- [17] Rodel B, Tavassoli K, Karsunky H, et al. The zinc finger protein Gfi-1 can enhance STAT3 signaling by interacting with the STAT3 inhibitor PIAS3[J]. *The EMBO Journal*, 2000, 19(21): 5845-5855.
- [18] Wang LH, Yang XY, Mihalic K, et al. Activation of estrogen receptor blocks interleukin-6-inducible cell growth of human multiple myeloma involving molecular cross-talk between estrogen receptor and STAT3 mediated by co-regulator PIAS3[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(34): 31839-31844.
- [19] Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(17): 12940-12946.
- [20] Ray P, Ghosh SK, Zhang DH, et al. Repression of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol; inhibition of the DNA-binding activity of the transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B by the estrogen receptor[J]. *FEBS letters*, 1997, 409(1): 79-85.
- [21] Che Q, Liu BY, Liao Y, et al. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 beta-estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment[J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 135(2): 282-294.
- [22] He YY, Cai B, Yang YX, et al. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Cancer Science*, 2009, 100(6): 1051-1061.
- [23] Masiukiewicz US, Mitnick M, Grey AB, et al. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced interleukin-6 production in vivo and in vitro[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(7): 2526-2531.
- [24] Rickard DJ, Monroe DG, Ruesink TJ, et al. Phytoestrogen genistein acts as an estrogen agonist on human osteoblastic cells through estrogen receptors alpha and beta[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2003, 89(3): 633-646.
- [25] Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen-receptor is mediated by Nf-kappa-B and C/Ebp-beta[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, 15(9): 4971-4979.
- [26] Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis; the 2002 update[J]. *Journal of Endocrinology*, 2003, 177(2): 147-196.
- [27] Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, et al. Association between a functional interleukin-6 gene polymorphism and peak bone mineral density and postmenopausal bone loss in women; the OFELY study[J]. *Bone*, 2002, 31(1): 43-50.
- [28] Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, et al. Early postmenopausal bone loss is associated with PvuII estrogen receptor gene polymorphism in Finnish women; effect of hormone replacement therapy[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15(2): 315-321.
- [29] Vegeto E, Bonincontri C, Pollio G, et al. Estrogen prevents the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglia[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(6): 1809-1818.
- [30] Czlonkowska A, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowski A, et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease—a potential role for microglia and nitric oxide[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(8): RA165-177.
- [31] Barreto G, Veiga S, Azcoitia I, et al. Testosterone decreases reactive astroglia and reactive microglia after brain injury in male rats; role of its metabolites, oestradiol and dihydrotestosterone[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(10): 3039-3046.
- [32] Mizuta I, Nishimura M, Mizuta E, et al. Relation between the high production related allele of the interferon-gamma (IFN-gamma) gene and age at onset of idiopathic Parkinson's disease in Japan[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71(6): 818-819.
- [33] Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins; an etiologic study[J]. *JAMA*, 1999, 281(4): 341-346.
- [34] Hakansson A, Westberg L, Nilsson S, et al. Interaction of polymorphisms in the genes encoding interleukin-6 and estrogen receptor beta on the susceptibility to Parkinson's disease[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 133B(1): 88-92.
- [35] Paimela T, Ryhanen T, Mannermaa E, et al. The effect of 17beta-estradiol on IL-6 secretion and NF-kappaB DNA-binding activity in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Immunology Letters*, 2007, 110(2): 139-144.
- [36] Maran A, Zhang M, Kennedy AM, et al. ER-independent actions of estrogen and estrogen metabolites in bone cells[J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2003, 3(4): 367-369.
- [37] Paimela T, Hyttinen JM, Viiri J, et al. Influence of selective estrogen receptor modulators on interleukin-6 expression in human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19)[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 640(1-3): 219-225.
- [38] Wang YC, Xu GL, Jia WD, et al. Estrogen suppresses metastasis in rat hepatocellular carcinoma through decreasing interleukin-6 and hepatocyte growth factor expression[J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 143-149.
- [39] Wang Y, Qu Y, Zhang XL, et al. Autocrine production of interleukin-6 confers ovarian cancer cells resistance to tamoxifen via ER isoforms and SRC-1[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, 382(2): 791-803.

(责任编辑:张辉洁)