

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.028>

## 雌激素相关受体 $\alpha$ 在肿瘤中的研究进展

李萍<sup>1</sup>, 袁建辉<sup>1,2</sup>, 吴雯<sup>1</sup> 综述 谢妮<sup>1,3</sup> 审校

(1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 深圳市南山区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518054;  
3. 深圳市第二人民医院生物样本库, 广东 深圳 518035)

**[摘要]** 孤儿核受体雌激素相关受体 $\alpha$ (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ )是核受体超家族(nuclear receptor superfamily, NRs)中无需和配体结合便可发挥其生物学功能的特殊类型。早期对ERR $\alpha$ 的研究主要侧重于其参与和影响雌激素信号转导途径, 以及其对机体正常能量代谢的调控研究。近年来, 研究发现ERR $\alpha$ 能在肿瘤发生和发展进程中调控肿瘤细胞的代谢重编程来满足其能量需求。ERR $\alpha$ 在肿瘤领域受到广泛的关注还表现在其用于靶向治疗的成药潜力, 以及对肿瘤患者不良预后的评估作用等方面。

**[关键词]** 孤儿核受体; 雌激素相关受体 $\alpha$ ; 肿瘤; 治疗; 预后

## Research progress of estrogen-related receptor $\alpha$ in cancer

LI Ping<sup>1</sup>, YUAN Jianhui<sup>1,2</sup>, WU Wen<sup>1</sup>, XIE Ni<sup>1,3</sup>

(1. University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Shenzhen Nanshan District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen Guangdong 518054; 3. BioBank, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen Guangdong 518035, China)

**Abstract** Orphan nuclear receptor ERR $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ ) is a special type of the nuclear receptor superfamily that can exert the biological function without binding to the ligand. Early studies on ERR $\alpha$  are aimed at its effects on estrogen signaling pathways and regulation of normal energy metabolism in vivo. In recent years, ERR $\alpha$  is found to regulate the metabolic reprogramming of tumor cells in the process of tumorigenesis and development to meet its energy requirements. The orphan nuclear receptor ERR $\alpha$  has received extensive attention in the field of tumors. Numerous studies have shown that ERR $\alpha$  is closely related to the occurrence and development in many cancers, and its druggable potential in targeted therapy and evaluation of poor prognosis are also shown in cancer patients.

**Keywords** orphan nuclear receptor; estrogen-related receptor alpha; cancer; therapy; prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-08

通信作者 (Corresponding author): 谢妮, Email: xn100@szu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 广东省自然科学基金 (2017A030313668); 深圳市科技创新委员会项目 (JCYJ20160328161613864, JSGG20170414104216477)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong (2017A030313668) and Project of Shenzhen Science and Technology Innovation Committee (JCYJ20160328161613864, JSGG20170414104216477), China.

核受体超家族(nuclear receptor superfamily, NRs)是机体内功能广泛的转录因子家族, 其中大多数可以响应特定配体直接与基因组DNA结合, 并且在与共激活因子或共抑制因子的作用下, 控制靶基因的表达, 从而调控机体的生长分化、新陈代谢及内环境的稳态。孤儿核受体属于NRs中一类没有配体或尚未发现配体的独特成员。雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)是一类在无配体结合的情况下即可产生生物学功能的孤儿核受体。早期对ERR的研究<sup>[1-2]</sup>主要侧重于发现其生物学作用, 包括2个方面: 一是ERR参与雌激素信号转导途径, 二是其作为机体正常生理状态下能量代谢的主要调节因子的相关作用。近年来研究<sup>[3]</sup>发现: 雌激素相关受体 $\alpha$ (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ )能影响肿瘤细胞的代谢重编程来满足肿瘤发生、发展进程中的能量需求, 使得孤儿核受体ERR $\alpha$ 在肿瘤领域受到广泛的关注。

## 1 ERR $\alpha$ 概述

ERR根据其结构分为核受体NR3B亚群, 由3个密切相关的亚型ERR $\alpha$ (NR3B1), ERR $\beta$ (NR3B2)和ERR $\gamma$ (NR3B3)组成, 每个成员有3个不同的基因编码。其中ERR $\alpha$ 由Giguère等<sup>[4]</sup>于1988年应用ER $\alpha$ 的DNA结合域(DNA binding domain, DBD)的cDNA为探针首次筛得。ERR $\alpha$ 的编码基因全长约20 kb, 位于人11号染色体长臂1区3带。作为NRs的成员, ERR $\alpha$ 与NR具备相同的结构, 包括保守度较低的N端结构域(N-terminal domain, NTD), 含有2个锌指结构的DBD, 以及羧基末端含有1个保守的激活功能结构域-2(activation, AF2)的配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD)。如此的结构特征为ERR $\alpha$ 参与转录后共价修饰、结合辅因子发生功能性相互作用来调节转录活性起到良好的结构基础。且ERR $\alpha$ 在蛋白质结构上与ER具有高度同源性。ERR $\alpha$ 在人体的许多组织中表达。在肾上腺、肠道、骨髓、脑、子宫内膜、食管、脂肪、胆囊、心、肾、肝、肺、淋巴结、胰腺、脾、甲状腺和膀胱均有表达。其中, ERR $\alpha$ 在子宫内膜、肝、肺、胰腺等组织中表达较低, 而在肠道、心、肾、棕色脂肪组织和骨骼肌等需要高能量供给的组织中表达较高<sup>[5]</sup>。ERR $\alpha$ 的广泛表达和差异表达意味着ERR $\alpha$ 的生物学作用广泛, 参与机体内各种生理过程以及病理过程的调控。

## 2 ERR $\alpha$ 在机体中的生物学作用

### 2.1 ERR $\alpha$ 参与影响雌激素信号转导途径

ERR $\alpha$ 早期研究主要集中在对雌激素信号通路的影响作用, 主要源于ERR $\alpha$ 与ER $\alpha$ 在结构上的同源性。ERR $\alpha$ 和ER $\alpha$ 均能结合雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)来发挥其生物学功能, 其中ER $\alpha$ 以二聚体形式与ERE结合, 而ERR $\alpha$ 可分别以二聚体形式和单体的形式与ERE结合<sup>[6]</sup>。ERR $\alpha$ 还能调控包括乳铁蛋白、骨桥蛋白等在内的雌激素诱导基因的表达。此外, ERR $\alpha$ 被证明通过芳香酶的转录调节参与雌激素生物合成<sup>[7]</sup>, 进一步将ERR $\alpha$ 与ER $\alpha$ , 以及雌激素功能联系起来。

### 2.2 ERR $\alpha$ 调节机体生理状态下的能量代谢

ERR $\alpha$ 在机体正常生理状态下发挥能量代谢的主要调节因子作用也日渐明确。ERR $\alpha$ 参与机体内糖代谢、脂代谢及线粒体能量代谢等过程, 能精准调控某些特殊基因来调节机体的能量代谢。ERR $\alpha$ 主要通过调控糖异生代谢途径, 以及三羧酸循环中丙酮酸盐的进入来调控糖代谢过程。ERR $\alpha$ 能通过激活ACADM基因启动子, 从而调节线粒体脂肪酸 $\beta$ -氧化通路的关键步骤参与脂代谢过程。ERR $\alpha$ 可与过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1(PGC-1) $\alpha$ 和 $\beta$ 作用, 在线粒体氧化代谢过程中, 以及维持糖代谢、脂代谢和能量的稳态中起重要作用<sup>[8-10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明: ERR $\alpha$ 需要调控产生响应各种组织中的生理和病理性应激所需的能量, 但对于基础细胞能量需求不是必需的。ChIP技术的发展, 描绘出了ERR的转录网络, 揭示了在全基因组水平上ERR靶基因的潜在代谢功能。ERR占据编码超过700个线粒体蛋白的基因的启动子区域, 此外, ERR $\alpha$ 与编码几乎所有参与糖酵解途径、丙酮酸代谢和TCA循环的酶的基因结合<sup>[12-13]</sup>。ERR $\alpha$ 被认为是机体的代谢主调节因子的同时, 也有越来越多研究者<sup>[14]</sup>认识到ERR $\alpha$ 改变细胞生物能量代谢在维持肿瘤发生发展进程中可能起重要作用。

## 3 ERR $\alpha$ 异常表达与肿瘤的研究现状

近年来, ERR $\alpha$ 已成为肿瘤领域的研究热点。ERR $\alpha$ 已被证明在众多癌症类型中存在RNA或蛋白质水平上的表达, 并且ERR $\alpha$ 在各种肿瘤的发生发展、预后及治疗中承担重要的作用。

### 3.1 ERR $\alpha$ 异常表达与肿瘤发生发展

ERR $\alpha$ 参与肿瘤发生过程,被认为是各种癌症中的潜在生物标志物<sup>[15]</sup>。与正常组织相比,ERR $\alpha$ 在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、结直肠癌、肾上腺皮质瘤、胶质细胞瘤和肺癌患者的肿瘤样品中的表达升高<sup>[12,16-21]</sup>。与正常细胞相比,ERR $\alpha$ 在人皮肤鳞癌细胞、子宫内膜癌细胞、嗜铬细胞瘤细胞中的表达也会升高<sup>[22-24]</sup>。高表达的ERR $\alpha$ 不仅具备成为肿瘤诊断标志物的潜力,还与肿瘤的发展进程相关。Lu等<sup>[25]</sup>研究发现:ERR $\alpha$ 在乳腺癌中以增强子的方式作用于S1位点,使得雌激素的合成明显增加,而雌激素的异常升高也是一种十分重要的肿瘤形成因素。Chang等<sup>[26]</sup>研究发现:在乳腺癌中,人表皮生长因子2(HER2)/胰岛素样生长因子1(IGF-1R)信号通路激活,癌基因c-Myc上调PGC-1 $\beta$ 引起ERR $\alpha$ 表达增加从而促进癌细胞增殖。Cai等<sup>[27]</sup>发现:ERR $\alpha$ 激活乳腺癌中糖酵解酶的基因启动子,通过满足分裂细胞的能量需求来维持有氧糖酵解并促进癌细胞的增殖,提示ERR $\alpha$ 在不涉及雌激素信号通路的情况下也能促进乳腺癌细胞的增殖。在Deblois等<sup>[28]</sup>研究中,ERR $\alpha$ 诱导的代谢重编程被证明可以促进拉帕替尼耐药癌细胞的存活。此外,Chen等<sup>[29]</sup>在脑转移的小鼠肿瘤模型中观察到ERR $\alpha$  mRNA水平显著增加。ERR $\alpha$ 不仅在乳腺癌中参与其增殖、耐药和转移过程,Huang等<sup>[23]</sup>发现ERR $\alpha$ 还能通过上调TGFB1触发子宫内膜癌细胞的迁移和侵袭。Jia等<sup>[24]</sup>也发现双酚S(BPS)可以促进ERR $\alpha$ 与纤维连接蛋白FN1启动子之间的结合,引起嗜铬细胞瘤PC12细胞中FN1的表达,从而促进PC12细胞的生长,同时BPS可影响PC12细胞中ERR $\alpha$ 在mRNA水平和蛋白水平的表达,而ERR $\alpha$ 可调控miR-10b的表达,从而抑制KLF4的表达,KLF4可以抑制癌细胞的迁移和侵袭,ERR $\alpha$ 因此促进PC12细胞的迁移和侵袭的过程。姜山等<sup>[30]</sup>研究表明ERR $\alpha$ 在骨肉瘤临床组织中高表达,同时发现在构建的阿霉素耐药骨肉瘤U2OS细胞株中表达增加,且过表达ERR $\alpha$ 的U2OS细胞株对阿霉素的耐药性显著提升,提示ERR $\alpha$ 可能在骨肉瘤细胞耐阿霉素过程中发挥重要作用。唐成和等<sup>[31]</sup>发现:ERR $\alpha$ 在胃腺癌SGC-7901细胞中低表达,但在胃腺癌高侵袭转移OCUM-2MD3细胞系中高表达,提示ERR $\alpha$ 与胃腺癌的转移能力具有一定的相关性。Zhang等<sup>[21]</sup>研究表明ERR $\alpha$ 可通过白介素-6触发人非小细胞肺癌细胞的增殖和迁移。众多研究均已明确ERR $\alpha$ 的表达上调

在各种癌症类型中是调控癌症发生发展的重要因子。本课题组前期研究结果也表明ERR $\alpha$ 在肺腺癌中高表达,并且能促进肺腺癌细胞株的增殖、迁移、侵袭和影响细胞周期来参与肺腺癌的发生发展进程(数据待发表)。而Hong等<sup>[32]</sup>研究报道ERR $\alpha$ 的缺失也会引起炎症和代谢紊乱从而导致肝癌的发生。因此,ERR $\alpha$ 的异常表达对机体均会产生巨大影响,ERR $\alpha$ 逐渐被认为是一个潜在的诊断生物标志物和治疗靶标。

### 3.2 ERR $\alpha$ 靶向治疗肿瘤的研究现状

ERR $\alpha$ 与多种肿瘤的发生和发展过程密切相关,而在肿瘤治疗时,如果伴随使用ERR $\alpha$ 的激动剂或者拮抗剂类的药物则会相应引起ERR $\alpha$ 的表达变化,进而影响肿瘤治疗效果。随着研究的深入,针对ERR $\alpha$ 这一治疗靶标,利用ERR $\alpha$ 的激动剂或者拮抗剂对相关肿瘤的使用有望成为肿瘤治疗的有效方法。Li等<sup>[33]</sup>研究发现:ERR $\alpha$ 的激动剂雌二醇、ERR $\alpha$ 的拮抗剂ICI 182,780和选择性ER调节剂他莫昔芬在乳腺癌SKBR3细胞中能增加ERR $\alpha$ 的转录活性并上调其蛋白表达水平,从而调控ERR $\alpha$ 下游靶基因的表达,促进癌细胞的增殖。Luo等<sup>[34]</sup>研究发现:山奈酚(kaempferol)能明显抑制卵巢癌细胞系中ERR $\alpha$ 的表达,使VEGF蛋白的表达和血管的生成过程也相应受到阻滞,最终达到抗卵巢癌作用,且这种药物的细胞毒性也很小。叶丽香等<sup>[35]</sup>研究发现:XCT790作为ERR $\alpha$ 的特异性拮抗剂能在肝癌H22荷瘤小鼠体内发挥抗肿瘤作用。Luo等<sup>[36]</sup>发现黑色素瘤依赖于转录共激活因子PGC1 $\alpha$ 来调控其线粒体能量代谢维持供能。然而,抗性PGC1 $\alpha$ 非依赖性肿瘤细胞的选择性生长变得具有增强的转移表型。通过蛋白质组学分析发现,孤儿核受体ERR $\alpha$ 支持PGC1 $\alpha$ 对线粒体能量代谢的调控,同时不影响黑色素瘤转移的PGC1 $\alpha$ 依赖性成分,提示在PGC-1 $\alpha$ 表达上调的黑色素瘤中ERR $\alpha$ 是一个可操作性的治疗靶点。Ning等<sup>[37]</sup>研究发现:一种新型化合物lingh2-10作为ERR $\alpha$ 的选择性反向激动剂,能够在体内和体外抑制三阴性乳腺癌的生长。Sun等<sup>[38]</sup>研究表明:利用XCT790和siRNA能有效抑制ERR $\alpha$ 的表达,对ER(+)或ER(-)的EC细胞均能抑制其增殖,同时促进其凋亡的发生,由此提出对子宫内膜癌靶向ERR $\alpha$ 的新内分泌治疗策略。但ERR $\alpha$ 为治疗靶点的靶向治疗仍未取得较大进展,ERR $\alpha$ 在各类肿瘤类型中作为治疗靶点的研究仍在不断深入。

### 3.3 ERR $\alpha$ 与肿瘤预后

ERR $\alpha$ 对肿瘤预后的评估作用也在许多肿瘤研究中得以发现。在雌激素依赖性肿瘤中。Suzuki等<sup>[39]</sup>发现ERR $\alpha$ 与临床乳腺癌的复发率上升具有显著相关性。在高敏等<sup>[40]</sup>的研究中, 子宫内膜癌中ER阳性是患者预后良好的标志, 而ERR $\alpha$ 则是患者预后不良的指标。有研究<sup>[41-42]</sup>表明: ERR $\alpha$ 是一个卵巢癌和宫颈癌预后评估的预后不良因子。而Fujimura等<sup>[43]</sup>也通过单因素和多因素分析发现: ERR $\alpha$ 是前列腺癌的预后因子, 随着ERR $\alpha$ 的表达增加, 前列腺癌患者存活率显著降低, 但这是否可能与ERR $\alpha$ 的抗雄激素作用有关仍需进一步考证。在非雌激素依赖性肿瘤中, Liang等<sup>[44]</sup>利用免疫组织化学方法在143例结肠癌临床组织中检测了ERR $\alpha$ 的表达水平, 结合临床资料分析发现: ERR $\alpha$ 高表达的结直肠癌患者复发的风险更大, ERR $\alpha$ 高表达与其预后不良显著相关, 提示ERR $\alpha$ 在结直肠癌中是一个潜在的预后因子。Hamidian等<sup>[45]</sup>也发现: ERR $\alpha$ 调节神经母细胞瘤中缺氧诱导因子HIF-2 $\alpha$ 的转录, 敲低ERR $\alpha$ 后会导致HIF-2 $\alpha$ 的表达降低; 同时在88例神经母细胞瘤肿瘤组织中检测了ERR $\alpha$ 的表达, 发现ERR $\alpha$ 的表达与患者总生存时间以及无进展生存时间均相关, 提示ERR $\alpha$ 高表达与神经母细胞瘤患者的预后不良相关。本组前期研究结果也表明ERR $\alpha$ 与肺腺癌患者的预后不良显著相关(数据待发表), ERR $\alpha$ 目前已被公认为是一个肿瘤预后不良因子。

## 4 结语

肿瘤细胞比正常细胞需要更多的能量来进行生长, 因此在代谢方面表现出剧烈的变化, 但代谢重编程的重要性近来才得以被重视, 并正式明确为癌症的标志。癌细胞的代谢改变用于支持肿瘤进展的各种方面, 包括快速生长、增殖、应对环境压力、迁移、转移和耐药性等。这些代谢适应包括有氧糖酵解和氧化磷酸化、谷氨酰胺摄取和谷氨酰胺酶升高、脂肪酸氧化和脂质生物合成水平的改变, 以及通过戊糖磷酸途径的通量增加<sup>[46]</sup>。ERR $\alpha$ 通过对其靶基因的转录调节, 几乎与所有这些过程的正常功能有关<sup>[13]</sup>。目前已有不少研究证明ERR $\alpha$ 在肿瘤的发生发展中扮演重要角色, 并且利用XCT790, siRNA等方法使得ERR $\alpha$ 可以成为一个制药的靶点。此外, 其预后评估作用也可以加以利用。而目前对于ERR $\alpha$ 的研究仍不够深入, 且在其他非激素依赖性肿瘤中的研究仍较少, 以

ERR $\alpha$ 为靶向的治疗药物的开发及研究也亟待开展。如要区分正常细胞及其正常代谢, 靶向肿瘤细胞及其异常代谢调控, 仍需针对各类相关肿瘤的异质性对ERR $\alpha$ 开展更深入的分子机制研究, 才能更精准地为临床肿瘤治疗提供实验基础和理论依据。

## 参考文献

- Giguère V. To ERR in the estrogen pathway[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(5): 220-225.
- Giguère V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(6): 677-696.
- Tam IS, Giguère V. There and back again: the journey of the estrogen-related receptors in the cancer realm[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 157: 13-19.
- Giguère V, Yang N, Segui P, et al. Identification of a new class of steroid hormone receptors[J]. *Nature*, 1988, 331(6151): 91-94.
- Tremblay AM, Giguère V. The NR3B subgroup: an ovERRview[J]. *Nucl Recept Signal*, 2007, 5: e009.
- Johnston SD, Liu X, Zuo F, et al. Estrogen-related receptor alpha 1 functionally binds as a monomer to extended half-site sequences including ones contained within estrogen-response elements[J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(3): 342-352.
- Yang C, Zhou D, Chen S. Modulation of aromatase expression in the breast tissue by ERR alpha-1 orphan receptor[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(24): 5695-5700.
- Sladek R, Bader JA, Giguère V. The orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha is a transcriptional regulator of the human medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase gene[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(9): 5400-5409.
- Vega RB, Kelly DP. A role for estrogen-related receptor alpha in the control of mitochondrial fatty acid beta-oxidation during brown adipocyte differentiation[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(50): 31693-31699.
- Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6): 361-370.
- Huss JM, Imahashi K, Dufour CR, et al. The nuclear receptor ERRalpha is required for the bioenergetic and functional adaptation to cardiac pressure overload[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1): 25-37.
- Deblois G, Giguère V. Oestrogen-related receptors in breast cancer: control of cellular metabolism and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 27-36.
- Eichner LJ, Giguère V. Estrogen related receptors (ERRs): a new dawn in transcriptional control of mitochondrial gene networks[J].

- Mitochondrion, 2011, 11(4): 544-552.
14. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(1): 11-20.
  15. Ranhotra HS. The estrogen-related receptors in metabolism and cancer: newer insights[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(2): 95-100.
  16. Senga S, Kawaguchi K, Kobayashi N, et al. A novel fatty acid-binding protein 5-estrogen-related receptor alpha signaling pathway promotes cell growth and energy metabolism in prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(60): 31753-31770.
  17. Ding S, Tang Z, Jiang Y, et al. IL-8 is involved in estrogen-related receptor alpha-regulated proliferation and migration of colorectal cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12): 3438-3446.
  18. Liu G, Sun P, Dong B, et al. Key regulator of cellular metabolism, estrogen-related receptor alpha, a new therapeutic target in endocrine-related gynecological tumor[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6887-6895.
  19. Felizola SJ, Nakamura Y, Hui XG, et al. Estrogen-related receptor alpha in normal adrenal cortex and adrenocortical tumors: involvement in development and oncogenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 365(2): 207-211.
  20. Zhang L, Zhu Y, Cheng H, et al. The increased expression of estrogen-related receptor alpha correlates with wnt5a and poor prognosis in patients with glioma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1): 173-184.
  21. Zhang J, Guan X, Liang N, et al. Estrogen-related receptor alpha triggers the proliferation and migration of human non-small cell lung cancer via interleukin-6[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(5): 255-262.
  22. Chen H, Pan J, Zhang L, et al. Downregulation of estrogen-related receptor alpha inhibits human cutaneous squamous cell carcinoma cell proliferation and migration by regulating EMT via fibronectin and STAT3 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 825: 133-142.
  23. Huang X, Wang X, Shang J, et al. Estrogen related receptor alpha triggers the migration and invasion of endometrial cancer cells via up regulation of TGFB1[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(6): 538-547.
  24. Jia Y, Sun R, Ding X, et al. Bisphenol S triggers the migration and invasion of pheochromocytoma PC12 Cells via estrogen-related receptor alpha[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(2): 188-196.
  25. Lu D, Kiriya Y, Lee KY, et al. Transcriptional regulation of the estrogen-inducible pS2 breast cancer marker gene by the ERR family of orphan nuclear receptors[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6755-6761.
  26. Chang CY, Kazmin D, Jasper JS, et al. The metabolic regulator ERRalpha, a downstream target of HER2/IGF-1R, as a therapeutic target in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4): 500-510.
  27. Cai Q, Lin T, Kamarajugadda S, et al. Regulation of glycolysis and the Warburg effect by estrogen-related receptors[J]. *Oncogene*, 2013, 32(16): 2079-2086.
  28. Deblois G, Smith HW, Tam IS, et al. ERRalpha mediates metabolic adaptations driving lapatinib resistance in breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12156.
  29. Chen EI, Hewel J, Krueger JS, et al. Adaptation of energy metabolism in breast cancer brain metastases[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1472-1486.
  30. 姜山, 陈德龙, 邓章荣, 等. 雌激素相关受体 $\alpha$ 在骨肉瘤阿霉素耐药中的表达及功能[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019, 48(1): 58-62.  
JIANG Shan, CHEN Delong, DENG Zhangrong, et al. Expression and function of estrogen-related receptor alpha in adriamycin-resistant osteosarcoma[J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2019, 48(1): 58-62.
  31. 唐成和, 杨留才, 钱靖宇. 胃腺癌细胞株和高转移株中雌激素受体相关受体的表达[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2009, 29(6): 1069-1071.  
TANG Chenghe, YANG Liucui, QIAN Jingyu. Expressions of estrogen related receptors in gastric adenocarcinoma cell lines and hypoinvasion cell lines[J]. *Suzhou University Journal of Medical Science*, 2009, 29(6): 1069-1071.
  32. Hong EJ, Levasseur MP, Dufour CR, et al. Loss of estrogen-related receptor alpha promotes hepatocarcinogenesis development via metabolic and inflammatory disturbances[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(44): 17975-17980.
  33. Li Y, Birnbaumer L, Teng CT. Regulation of ERRalpha gene expression by estrogen receptor agonists and antagonists in SKBR3 breast cancer cells: differential molecular mechanisms mediated by g protein-coupled receptor GPR30/GPER-1[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(5): 969-980.
  34. Luo H, Rankin GO, Liu L, et al. Kaempferol inhibits angiogenesis and VEGF expression through both HIF dependent and independent pathways in human ovarian cancer cells[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(4): 554-563.
  35. 叶丽香, 阮冠宇, 董滨华. 雌激素相关受体 $\alpha$ 特异性拮抗剂 XCT790对H22荷瘤小鼠的体内抗肿瘤作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(19): 2317-2319.  
YE Lixiang, RUAN Guanyu, DONG Binhua. Antitumor effect of estrogen-related receptor alpha specific antagonist XCT790 on H22 tumor-bearing mice in vivo[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 34(19): 2317-2319.
  36. Luo C, Balsa E, Thomas A, et al. ERRalpha maintains mitochondrial oxidative metabolism and constitutes an actionable target in pgc1alpha-elevated melanomas[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(10): 1366-1375.
  37. Ning Y, Chen H, Du Y, et al. A novel compound LingH2-10 inhibits the growth of triple negative breast cancer cells in vitro and in vivo as a selective inverse agonist of estrogen-related receptor alpha[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 913-922.
  38. Sun P, Mao X, Gao M, et al. Novel endocrine therapeutic strategy in endometrial carcinoma targeting estrogen-related receptor alpha by

- XCT790 and siRNA[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2521-2535.
39. Suzuki T, Miki Y, Moriya T, et al. Estrogen-related receptor alpha in human breast carcinoma as a potent prognostic factor[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(13): 4670-4676.
40. 高敏, 魏丽惠, 孙蓬明, 等. 雌激素受体相关受体 $\alpha$ 和雌激素受体 $\alpha$ 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2006, 38(5): 463-465.
- GAO Min, WEI Lihui, SUN Pengming, et al. Expression and clinical significance of estrogen receptor-related receptor alpha and estrogen receptor alpha in endometrial carcinoma[J]. *Journal of Peking University. Health Sciences*, 2006, 38(5): 463-465.
41. Fujimoto J, Alam SM, Jahan I, et al. Clinical implication of estrogen-related receptor (ERR) expression in ovarian cancers[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 104(3-5): 301-304.
42. Mori T, Sawada M, Kuroboshi H, et al. Estrogen-related receptor alpha expression and function are associated with vascular endothelial growth factor in human cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 609-615.
43. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, et al. Increased expression of estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(11): 2325-2330.
44. Liang R, Lin Y, Yuan CL, et al. High expression of estrogen-related receptor  $\alpha$  is significantly associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(4): 5933-5939.
45. Hamidian A, von Stedingk K, Munksgaard Thoren M, et al. Differential regulation of HIF-1alpha and HIF-2alpha in neuroblastoma: estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) regulates HIF2A transcription and correlates to poor outcome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(3): 560-567.
46. Galluzzi L, Kepp O, Vander Heiden MG, et al. Metabolic targets for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(11): 829-846.

**本文引用:** 李萍, 袁建辉, 吴雯, 谢妮. 雌激素相关受体 $\alpha$ 在肿瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1799-1804. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.028

**Cite this article as:** LI Ping, YUAN Jianhui, WU Wen, XIE Ni. Research progress of estrogen-related receptor  $\alpha$  in cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1799-1804. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.028