

· 综 述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.024

2-甲氧基雌二醇的抗肿瘤作用研究

陈华万¹综述,张健伟²,芦斌³,吴顺龙^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016; 2. 陆军军医大学第一附属医院肿瘤科, 重庆 400038;
3. 重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

[摘要] 2-甲氧基雌二醇(2-ME)在基础和临床中的研究越来越多,其抗肿瘤作用的功能和机制越来越明确,本文对 2-ME 的生物合成及特点、抗癌功能与机制、药物开发和利用进行综述,以期为该药物的进一步研究提供理论依据。

[关键词] 2-甲氧基雌二醇;微管紊乱;凋亡;细胞周期阻滞

[中图分类号] R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)25-3336-05

2-ME 是雌二醇(17 β -estradiol, E2)在体内的生理代谢产物。原始的观点认为 E2 代谢物是不具有活性的。然而最近研究发现 2-ME 是 E2 代谢物中唯一具有抗肿瘤效应的代谢物,其具有抑制肿瘤细胞增殖、细胞周期阻滞、促凋亡与自噬、抑制血管形成等抗肿瘤效应,因而得到了国内外学者的广泛关注。2-ME 正作为一种很有前景的抗肿瘤药物进行临床评估中。

1 2-ME 的生物合成及药理学特点

雌激素是由胆固醇经一系列的生化反应形成,然而其直接前体是雄激素,如睾酮。雌激素表达于靶器官(乳腺、子宫、卵巢、胎盘等)中,在这些靶器官中 E2 代谢失活或者产生重要的生化功能。E2 由雄烯二酮和睾酮经 17 β 胆固醇脱氢酶合成。然后, E2 经细胞色素 P450 羟基化, E 环的 2、4、16 位羟基化能分别形成 2-hydroxyestradiol (2-OHE2)、4-hydroxyestradiol (4-OHE2) 和 16-hydroxyestradiol (16-OHE2)。随后,新合成的邻苯二酚雌激素被邻苯二酚氧甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)甲基化,分别形成 2, 4, 16 甲氧基雌二醇。因细胞色素 P450 及 COMT 广泛存在于人体内各器官中,如肝、肾等,所以诸多组织中均可合成 2-ME,但其在不同组织中具体浓度尚不清楚^[1]。

在正常的生理条件下, 2-ME 在血浆中的浓度为 10~37 pg/mL。男性、女性及孕妇血浆中 2-ME 的生理浓度分别为 10~35、18~138、216~10 690 pg/mL。大量基础和临床的研究都表明 2-ME 的浓度需要达到微摩尔水平才能产生抗肿瘤效应,怀孕期间 2-ME 能达到血液循环浓度的最高水平(2~10 ng/mL)。因此 2-ME 的生理浓度远低于它的效应水平^[1]。

2-ME 存在于血液中,半衰期较短(1~2 d)。人体内的 2-ME 最终随着尿液排出到体外。体内 2-ME

的肝脏清除率高达 712 mL/min,约为人体肝脏血流量的一半,所以首过代谢作用在 2-ME 的体内分布中起着重要作用。在肿瘤治疗过程中,为达到良好的治疗效果,患者常需大剂量服用 2-ME^[2]。

2-ME 与雌激素受体 α 、 β 的亲合力分别是 E2 的 1/500 和 1/3 200,且雌激素受体激动剂和拮抗剂对其作用无影响,表明 2-ME 并非通过影响雌激素受体通路起作用,所以 2-ME 临床治疗并不会引起雌激素依赖型疾病,如乳腺癌等^[3]。

2 2-ME 的抗癌功能与机制

2.1 抗增殖与微管紊乱、细胞周期阻滞、促进增殖抑制因子的合成 2-ME 在多种肿瘤细胞株的体外实验中表现出显著的细胞毒性:乳腺癌(MCF-7、MDAMB-231、MDAMB435、ZR-75、T-47D),肺癌(A549、H460、HOP64),卵巢癌(OVCAR-3),前列腺癌(LNCaP、DU-145),胰腺癌(PaTu8902、PaTu8988s、PaTu8988t),胃癌(SC-MI、NUGC-3),宫颈癌(HeLa、HeLaS3)等^[4]。研究表明其抗增殖效应的机制主要与微管紊乱、细胞周期阻滞和促进增殖抑制因子的合成等相关。

2-ME 抗增殖的特点与它对微管蛋白聚合的影响相关。微管系统对细胞的增殖举足轻重,是目前很好的抗癌药的生物靶点,如紫杉醇、长春花碱和秋水仙碱^[4]。最近的结构活性分析表明,抑制微管聚合是 2-ME 抗增殖的主要分子机制。有研究表明 2-ME 在试管内高浓度时可抑制微管聚合而抑制肿瘤生长,通过结合微管蛋白的秋水仙碱结合位点从而导致细胞周期阻滞。2-ME 是秋水仙碱的一种竞争性抑制剂,其 KI 值为 22M^[5]。

2-ME 的抗增殖活性还与细胞周期阻滞密切相关。2-ME 在高分化的食管癌细胞株 EC9706 中具有

抗癌效应,发生 G₂/M 期阻滞,增加细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1)和原癌基因 c-Myc 蛋白水平。在多种雄激素依赖 LNCaP 和非依赖 DU-145 和 PC-3 的前列腺癌细胞中 2-ME 能增强 S 期和 G₂/M 期细胞的累积^[4]。

此外,还有研究表明 2-ME 可以通过抑制如一氧化氮(NO)、环磷酸腺苷(cAMP)、环前列腺素等促进增殖因子的合成,或降低如内皮素-1、儿茶酚胺等合成进而抑制肿瘤细胞增殖。

2-ME 的抗肿瘤增殖效应不依赖于雌激素受体途径。2-ME 对 ER 阴性或阳性乳腺癌细胞均具有浓度依赖的抗增殖效应,包括 ER 阴性细胞 MDA-MB-231 和 MDA-MB-435, ER 阳性细胞 MCF-7 和 T-47D 等^[6]。另一方面,2-ME 在 ER 阳性细胞株中的效应与浓度有关,低浓度时促细胞增殖,高浓度时抑制细胞生长。在一个致癌物诱导的乳腺癌模型中,2-ME 低剂量(1 mg/kg)时有肿瘤刺激效应,高剂量(5 mg/kg) 时具有抑制肿瘤效应^[7]。所以 2-ME 的抗肿瘤增殖效应与雌激素受体途径无直接相关。

2.2 促凋亡与自噬 2-ME 可通过不同的途径诱导肿瘤细胞发生凋亡,而对正常的上皮细胞、静止期的内皮细胞无作用。在不同细胞中,2-ME 诱导细胞凋亡的机制不同。在多数肿瘤细胞中,主要是通过细胞外源性途径和内源性途径介导。(1)外源性途径:2-ME 可诱导细胞膜表面死亡受体 DR5 及 Fas 表达增加,激活细胞内的凋亡蛋白酶 caspase,引发级联反应^[8]。(2)内源性途径:2-ME 可通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)信号转导通路,引起细胞色素 C 的释放,并与凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)、caspase-9 前体、ATP/dATP 等形成凋亡复合物,从而激活 caspase,同时上调 Fas 及 Bcl-2 的表达^[9]。(3)上调 P53 的表达:P53 是一种常见的抑癌基因,在调节细胞凋亡、细胞周期和 DNA 损伤修复中均发挥重要作用。在染色体 DNA 轻微损伤时,P53 可通过阻滞细胞周期进程、诱导表达 DNA 修复酶对损伤的 DNA 进行修复,以减少突变累计。当损伤严重不能修复时,P53 将启动凋亡相关基因的表达,诱导凋亡。研究表明,2-ME 可以上调 P53 的表达,通过独立及依赖途径促进肿瘤细胞凋亡,如 2-ME 通过 P53 独立途径诱导凋亡,然而在非小细胞肺癌中却是通过 P53 依赖途径^[10]。(4)活性氧(reactive oxygen species,ROS)和活性氮(reactive nitrogen species,RNS):ROS 和 RNS 是引起蛋白质氧化损伤的重要因素,可以通过多种代谢途径产生,具有较高的反应活性,由 ROS 引起的蛋白质氧化性损伤与衰老、肿

瘤等的密切发生相关。2-ME 产生 ROS 和 RNS 导致硝基氧化应激进而减少线粒体膜电位,介导线粒体膜损伤及细胞色素 C 释放,从而诱导肿瘤细胞凋亡,但对正常细胞无毒性作用^[11]。(5)抑制端粒酶活性:端粒酶与细胞的永生和癌症有密切关系。2-ME 能通过抑制端粒酶的活性,破坏其稳定性,使肿瘤细胞逐渐凋亡^[12]。(6)其他:2-ME 诱导细胞凋亡还可通过调节第五死亡感受器,增强 STAT1 蛋白的表达,激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶来实现^[13]。

2-ME 除了引起细胞凋亡,还能激发细胞自噬。自噬是一种进化保守的代谢途径,使真核细胞能够降解并回收细胞组分进行再利用,自噬过度则导致细胞死亡,即自噬性细胞死亡。

用 2-ME 衍生物——2-甲氧基雌二醇双氨基磺酸处理乳腺癌细胞 MCF-7 后,发现溶酶体染色增强,表明自噬增加,然而在非肿瘤细胞株 MCF-12A 中却不会发生^[14]。2-ME 可诱导人骨肉瘤细胞微管相关蛋白 LC3-1 转换为 LC3-2 从而诱导自噬,而该现象在健康人非肿瘤细胞(如成骨细胞)中却未被观察到^[15]。

2-ME 的促凋亡活性对增殖活跃的细胞具有特异性,特别是肿瘤细胞和内皮细胞,2-ME 不会诱导正常的乳腺上皮细胞和静止的内皮细胞凋亡。2-ME 诱导凋亡的机制很多还不清楚,但正由于众多相反的或潜在的更多机制使得 2-ME 作为一种抗癌药物产生肿瘤耐药性的风险性较低。

2.3 血管形成抑制 研究表明,2-ME 可有效抑制多种肿瘤的血管生成。血管生成的步骤主要包括血管基底膜和细胞外基质降解,产生基底膜缝隙为内皮细胞向肿瘤细胞迁移做好准备;血管内皮细胞黏附、迁移、增殖,以出芽的方式形成新的毛细血管,最后血管周围基质重新包绕血管,新的管腔结构形成。肿瘤血管生成主要与几个促血管生成因子密切相关,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGE)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等。在直径大于 1 mm 的肿瘤中血管生成是肿瘤增殖环节至关重要的一步。2-ME 可通过多种途径抑制多种肿瘤的血管生成,主要机制有:(1)直接抑制内皮细胞增殖、诱导内皮细胞的凋亡;(2)抑制内皮细胞的迁移,有研究表明,2-ME 呈剂量依赖性抑制肺动脉内皮的迁移^[16];(3)抑制细胞外基质降解,2-ME 可作用于神经细胞瘤细胞使基质金属蛋白酶组织抑制因子增加,阻断细胞外基质降解^[17];(4)下调最重要的促血管生成因子 VEGF 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)^[11];(5)下调乏氧

诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1),它是一种在乏氧环境中高表达的转录因子,激活后转移进入核内,参与将近 40 种下游靶基因的表达,包括糖酵解酶、促红细胞生成素、VEGF/FGF 等基因。2-ME 促进 HIF-1 蛋白降解并抑制 HIF-1 核积累导致微管紊乱,其作用类似于紫杉醇^[18]。HIF-1 下调后除了导致微管紊乱,还能抑制 VEGF 及 VEGFR2 的活性,有研究证实在常氧和乏氧环境中 2-ME 以剂量依赖的方式抑制 VEGF 的分泌,以 HIF-1 独立或依赖的途径抑制 VEGFR-2 的表达^[19]。

值得注意的是,2-ME 的抗血管生成活性并不依赖于对内皮细胞的直接效应,有研究表明 2-ME 作用于乳腺癌细胞 48 h 后产生的培养基也能抑制毛细血管结构的形成,这表明 2-ME 能促进乳腺癌细胞产生细胞因子抑制内皮细胞重建^[20]。

3 药物开发及利用

2-ME 对内皮细胞和肿瘤细胞表现出较强的活性,临床前研究得出其具有抗肿瘤增殖、促肿瘤细胞凋亡、抗血管生成等活性使得 2-ME 成为潜在的抗癌药物,进而进入临床研究。

研究 2-ME 抗癌效应的第一个临床试验的药物商品名是 PanzemTM,由美国 EntreMed 制药公司生产。几个实验聚焦于测试 PanzemTM 的药代动力学和细胞毒性特点。临床试验显示 2-ME 具有很好的耐受性,较少的不良反应,如胃肠反应和疲劳等。在一项 I 期临床试验中,20 个实体瘤的病人,给予剂量 3 000 mg 每日 2 次仍然没有达到最大耐受剂量(the maximum tolerated dose, MTD)。治疗对微血管密度和细胞增殖没有影响,最后实验由于较低的血浆浓度而终止^[21]。另一项 I 期实验研究 2-ME 对乳腺癌和前列腺癌的治疗效应,口服 2-ME 日剂量达到 1.2 g,虽然此时前列腺肿瘤生物标记物 PAS 降低,仍然没有产生毒性和抗癌效应^[22]。多个研究都证实即使是给予高剂量药物时 2-ME 的血浆浓度仍很低,其原因很可能是较低的水溶性和快速的首过消除效应导致了其较低的口服生物利用度。这可能是抗肿瘤作用弱的原因。

针对 2-ME 较低口服生物利用度的特点,多种致力于提高其生物利用度的 2-ME 新型剂型及衍生物进入人们的视野,主要有纳米晶体分散系(NanoCrystal dispersion, NCD)、ENMD-0998、STX140 等。NCD 是 1 种增加水溶性的新型药物投递方法,临床前研究显示 2-ME-NCD 使 2-ME 的口服生物利用度得到很好改善。而且该药物每天多次服用比一次服用具有更高的抗癌效应。多次服用产生一个稳定的血

浆浓度,而稳定的血浆浓度正是产生抗癌效应所需要的。研究显示 2-ME-NCD 对顺铂耐药的晚期卵巢癌和原发性腹膜癌有良好的耐受性,仅有很少的不良反应。虽然 NCD 使得 2-ME 拥有更好的生物利用度,合理的稳定的血浆浓度水平,可预测的 2-ME 的治疗浓度窗,但是其整体抗癌活性仍然较低^[5]。一项 II 期研究紫杉醇抵抗的转移性前列腺癌患者,报道了 2-ME-NCD 具有很好的耐受性和一定的生物活性,但没有出现临床期望的显著抗癌疗效。该研究计划招募 50 例受试者而仅仅试验了 21 例就提前结束,因为预测分析 6 个月的无进展生存期无法达到^[23]。总体上这些试验均显示了 2-ME 具有良好的耐受性,但由于其效能的问题,使得无法评估长期不良反应。ENMD-1198 是 2-ME 的一种衍生物,也被称为 C24-883,由 CASI Pharmaceuticals Inc. (Rockville, MD, USA) 生产,一项 I 期实验研究显示常见的不良反应为 2 级疲劳(55%),恶心、呕吐(37%),便秘(34%),同时观察到有 2 例患者发生 4 级中性粒细胞减少。ENMD-1198 可以阻止微管聚合,降低 HIF-1 表达导致肿瘤细胞凋亡,而且生物利用度比 2-ME 有明显的增加^[21],所以 ENMD-1198 是 1 种很有前途的 2-ME 衍生物,可以延长多种肿瘤的无进展生存期,前景可观,值得进一步研究。此外,研究得较多的 2-ME 衍生物是 STX140 (2-Methoxyestradiol-3, 17-O, O-bis-sulphamate),该化合物包含 1 个 2-ME 分子和 C3 和 C17 位上的氨基磺酸基。STX140 的需要剂量明显低于 2-ME,较低剂量时便能抑制乳腺癌细胞的生长。同时发现 STX140 对非肿瘤性的乳腺细胞活力无影响,表明它是一种较好的人乳腺癌治疗的潜在药物。

虽然 2-ME 作为一种单一药物用于肿瘤治疗效果欠佳,但作为辅助用药表现出更广阔的前景。(1)联合化疗:乳腺癌细胞株中,2-ME 联合抗雌激素他莫昔芬取得良好的效果。研究表明 2-ME 和他莫昔芬均能作为芳香化酶抑制剂^[24]。另一项体外实验中,将子宫内膜和卵巢癌细胞用 2-ME 预处理,可见其对凋亡因子-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)更加敏感,标准的化疗药物通常对正常细胞和肿瘤细胞均有损伤作用,因此通过 2-ME-TRAIL 联合尝试增加癌症细胞的凋亡同时降低正常组织的损害取得了一定效果^[25]。此外,2-ME 联合表阿霉素、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、环磷酰胺、卡铂、硼替佐米等可明显抑制乳腺癌、多发性骨髓瘤、尿路上皮癌、结肠转移癌等细胞增殖^[5]。(2)联合放疗:课题组也研究了 2-ME 对鼻咽癌干细胞增殖、迁移及放疗抵抗

性的影响并初步探讨其机制,结果证实 2-ME 可以降低鼻咽癌干细胞的干性、上皮间质转化、鼻咽癌干细胞对放疗的抵抗作用,有望作为放疗增敏药或者联合抗肿瘤药物应用于临床^[26]。(3)联合靶向治疗:为了提高 2-ME 生物利用度及其临床效应,PanzemTM与多靶点络氨酸激酶抑制剂舒尼替尼联合治疗转移性肾癌^[27],与血管生成抑制剂贝伐单抗联合治疗晚期类癌^[28],均表现出较好的疗效。

4 展 望

2-ME 是一种雌激素在体内的生理代谢产物,对多种肿瘤均具有抗癌活性,其抗癌作用的完整机制仍有待深入探索。在临床前及临床试验中均表明其具有很好的耐受性和较低的毒副作用,但由于其低生物利用度限制了其效应。几种提高生物利用度的剂型和衍生物正处于临床研究中。值得关注的是,2-ME 作为联合化疗或放疗或靶向治疗的辅助用药,均表现出极大的潜力。倡导肿瘤精确治疗的今天,2-ME 功能与机制被不断深入探索,其抗癌效应将得到最大的发挥。

参考文献

[1] PÉREZ-SEPÚLVEDA A, TORRES M J, VALENZUELA F J, et al. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of pre-eclampsia[J]. *Prenatal diagnosis*, 2012, 32(11):1053-1058.

[2] REN J, CHEN G G, LIU Y, et al. Cytochrome P450 1A2 Metabolizes 17 β -Estradiol to Suppress Hepatocellular Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153863.

[3] SCHAUFELBERGER S A, ROSSELLI M, BARCHIESI F, et al. 2-Methoxyestradiol, an endogenous 17 β -estradiol metabolite, inhibits microglial proliferation and activation via an estrogen receptor-independent mechanism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(5):E313-322.

[4] LEE J S, AHN C, KANG H Y, et al. Effect of 2-methoxyestradiol on SK-LMS-1 uterine leiomyosarcoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):103-110.

[5] JOHANSSON SOLUM E, WAKSELSEN O, VIK A, et al. Synthesis and pharmacological effects of the anti-cancer agent 2-methoxyestradiol[J]. *Curr Pharmaceutical Design*, 2015, 21(38):5453-5466.

[6] LEE S T, LEE J Y, HAN C R, et al. Dependency of 2-methoxyestradiol-induced mitochondrial apoptosis on mitotic spindle network impairment and prometaphase arrest in human Jurkat T cells[J]. *Bioc pharmacol*, 2015, 94(4):257-269.

[7] YANG F, SONG L, WANG H, et al. Quercetin in prostate cancer: Chemotherapeutic and chemopreventive

effects, mechanisms and clinical application potential[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2659-2668.

- [8] YU G J, CHOI I W, KIM G Y, et al. Induction of reactive oxygen species-mediated apoptosis by purified Schisandra semen essential oil in human leukemia U937 cells through activation of the caspase cascades and nuclear re-location of mitochondrial apoptogenic factors[J]. *Nutr Res*, 2015, 35(10):910-920.
- [9] SUI X, KONG N, YE L, et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2):174-179.
- [10] LEE J Y, JEE S B, PARK W Y, et al. Tumor suppressor protein p53 promotes 2-methoxyestradiol-induced activation of Bak and Bax, leading to mitochondria-dependent apoptosis in human colon cancer HCT116 cells[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2014, 24(12):1654-1663.
- [11] GORSKA M, KUBAN-JANKOWSKA A, ZMIJEWSKI M, et al. DNA strand breaks induced by nuclear hijacking of neuronal NOS as an anti-cancer effect of 2-methoxyestradiol[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17):15449.
- [12] LEE D K, NEVO O. 2-Methoxyestradiol regulates VEGFR-2 and sFlt-1 expression in human placenta[J]. *Placenta*, 2015, 36(2):125-130.
- [13] XU L, YANG T, SU S, et al. 2-Methoxyestradiol alleviates experimental autoimmune uveitis by inhibiting lymphocytes proliferation and T cell differentiation[J]. *Bio Med Res Int*, 2016, 2016:7948345.
- [14] VISAGIE M H, BIRKHOULTZ L M, JOUBERT A M. A 2-methoxyestradiol bis-sulphamoylated derivative induces apoptosis in breast cell lines[J]. *Cell Bioscience*, 2015, 5(1):19.
- [15] BRAVO D, SHOGREN K L, ZUO D, et al. 2-Methoxyestradiol-mediated induction of frzb contributes to cell death and autophagy in MG63 osteosarcoma cells[J]. *J Cell Bioc*, 2017, 118(6):1497-1504.
- [16] GARCÍA-PONCE A, CITALÁN-MADRID A F, VELÁZQUEZ-AVILA M, et al. The role of actin-binding proteins in the control of endothelial barrier integrity[J]. *Thrombosis Haemostasis*, 2015, 113(1):20-36.
- [17] TANG H, LEUNG L, SATURNO G, et al. Lysyl oxidase regulates EGFR signalling through the extracellular matrix[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61:S57.
- [18] ZHE N, CHEN S, ZHOU Z, et al. HIF-1 α inhibition by 2-methoxyestradiol induces cell death via activation of the mitochondrial apoptotic pathway in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(6):625-634.
- [19] LIN H, JIANG X, ZHU H, et al. 2ME2 inhibits the activated hypoxia-inducible pathways by cabozantinib and enhances its efficacy against medullary thyroid carcinoma

- [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(1):381.
- [20] WANG L, WANG Y, DU H, et al. Impact of ER520, a candidate of selective estrogen receptor modulators, on in vitro cell growth, migration, invasion, angiogenesis and in vivo tumor xenograft of human breast cancer cells[J]. *Cancer Chem Pharmacol*, 2015, 76(6):1247.
- [21] PARADA-BUSTAMANTE A, VALENCIA C, REUQUÉN P, et al. Role of 2-methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite, in health and disease[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(5):427-438.
- [22] AQUINO-GÁLVEZ A, GONZÁLEZ-ÁVILA G, DELGADO-TELLO J, et al. Effects of 2-methoxyestradiol on apoptosis and HIF-1 α and HIF-2 α expression in lung cancer cells under normoxia and hypoxia[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):577-583.
- [23] MCKAY R R, ZURITA A J, WERNER L, et al. A randomized phase II trial of short-course androgen deprivation therapy with or without bevacizumab for patients with recurrent prostate cancer after definitive local therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1913-1920.
- [24] PATHAK V, AHMAD I, KAHLON A K, et al. Syntheses of 2-methoxyestradiol and eugenol template based diarylpropenes as non-steroidal anticancer agents [J]. *Rsc Advances*, 2014, 4(66):35171-35185.
- [25] NESHAT M S, HUERTAYEPEZ S, SAKAI T, et al. Mechanism of sensitization of PC3 cells to TRAIL-mediated apoptosis by 2-methoxyestradiol (2ME2); Regulation of DR5 expression by the transcription repressor Yin Yang 1 (YY1) [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(3):698-705.
- [26] WU S L, LI Y J, LIAO K, et al. 2-Methoxyestradiol inhibits the proliferation and migration and reduces the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma CNE-2 stem cells via NF- κ B/HIF-1 signaling pathway inactivation and EMT reversal[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2):793-802.
- [27] PASQUIER E, KAVALLARIS M, ANDRE N. Metronomic chemotherapy regimens using microtubule-targeting agents[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(8):1113-1129.
- [28] SAMARTZIS E P, IMESCH P, TWIEHAUS A, et al. The estrogen metabolites 2-methoxyestradiol and 2-hydroxyestradiol inhibit endometriotic cell proliferation in estrogen-receptor-independent manner[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(7):529-533.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-05-16)

(上接第 3335 页)

(2):141-152.

- [15] HU Z Y, KANT R, ANAND M, et al. Kcne2 deletion creates a multisystem syndrome predisposing to sudden cardiac death[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(1):33-42.
- [16] SABATER-LLEAL M, MÅLARSTIG A, FOLKERSEN L, et al. Common genetic determinants of lung function, subclinical atherosclerosis and risk of coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104082.
- [17] HOU J L, KANG Y J. Regression of pathological cardiac hypertrophy: signaling pathways and therapeutic targets [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(3):337-354.
- [18] IRIE T, SIPS P Y, KAI S, et al. S-Nitrosylation of calcium-handling proteins in cardiac adrenergic signaling and hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2015, 117(9):793-803.
- [19] YAMAGUCHI N, CHAKRABORTY A, HUANG T Q, et al. Cardiac hypertrophy associated with impaired regulation of cardiac ryanodine receptor by calmodulin and S100A1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(1):H86-94.
- [20] WU J, SHIMIZU W, DING W G, et al. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(2):199-205.
- [21] 邓建新. 正常与疾病心脏兴奋-收缩偶联调节机制的研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2013.
- [22] LIU W J, DENG J X, WANG G, et al. KCNE2 modulates cardiac L-type Ca(2+) Channel[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72(2):208-218.
- [23] LIU W J, DENG J X, DING W W, et al. Decreased KCNE2 expression participates in the development of cardiac hypertrophy by regulation of calcineurin-NFAT (nuclear factor of activated T cells) and mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(6):e003960.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-05-21)