

选择性雌激素受体调节剂组织选择性作用研究进展

宋东伟, 徐 斌, 王玉妹, 兰华英

天津生物工程职业技术学院, 天津 300462

摘要: 选择性雌激素受体调节剂 (SERMs) 是作用在雌激素受体上, 在不同的靶组织细胞中起激动剂或拮抗剂调节作用的药物。SERMs 本身结构特异性及其与不同靶组织中的受体形成复合体的差异决定了其在各类组织选择性的不同。综述了目前临床常见 SERMs 的结构类型及其在乳腺、骨、心血管、子宫、肝脏、神经等组织选择性作用的研究进展; 并且跟踪报道了治疗绝经期综合症及预防绝经后骨质疏松症的一个新方式即由 SERMs 与雌激素形成的组织选择性雌激素复合物的应用状况。

关键词: 选择性雌激素受体调节剂; 拉索昔芬; 巴多昔芬; 组织选择性; 组织选择性雌激素复合物

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)02 - 0206 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.024

Research progress on tissue selectivity of selective estrogen receptor modulators

SONG Dong-wei, XU Bin, WANG Yu-shu, LAN Hua-ying

Tianjin Vocational College of Bioengineering, Tianjin 300462, China

Abstract: Selective estrogen receptor modulators (SERMs) can exhibit estrogen receptors (ERs) agonist or antagonist activity depending on the cell target tissue. The selective differences of SERMs are determined by the structure specificity of SERMs and diversity of the receptor-ligand complex in various target tissue. The structures of usual clinic SERMs and the SERMs' tissue selectivity effects in mammary gland, bone, cardiovascular, endometrial, liver and nervus tissue are reviewed in this paper, what's more, a newer promising approach to menopausal therapy and prevention of postmenopausal osteoporosis, the tissue selective estrogen complex (TSEC), pairing a SERM with one or more estrogens with the goal of maintaining the benefits of estrogens without the stimulatory effects on the breast and uterus is reported currently in this paper.

Key words: selective estrogen receptor modulators; lasofoxifene; bazedoxifene; tissue selectivity; tissue selective estrogen complex

选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) 是只对某一种雌激素受体 (ER) 亚型 ER α 或 ER β 有激动作用而对另一亚型无作用或有拮抗作用的药物。其“选择性”是指 SERMs 在某些组织如骨、肝、心血管系统 ER β 集中区中表现为激动剂, 而在另外一些组织如乳腺中表现为拮抗剂。其在子宫 (ER α 较显著区) 中可以是激动剂, 也可以是拮抗剂^[1-2]。本文综述了 SERMs 的结构类型和组织选择性作用的研究进展, 跟踪报道了治疗绝经期综合症及预防骨质疏松症的一个新方式即组织选择性雌激素复合物 (tissue selective estrogen complex, TSEC) 的应用状况, 以期该类药物的应

用和开发研究有所帮助。

1 SERMs 的结构和作用机制

1.1 SERMs 的结构

大部分 SERMs 是非甾体分子, 按结构类型分为三苯乙烯类如氯米芬、托瑞米芬和第一代代表药物他莫昔芬、苯并噻吩类如第二代代表药物雷洛昔芬和第三代代表药物阿佐昔芬、黄酮类如依普黄酮、萘类如第三代代表药物拉索昔芬、吡啶类如哌喷昔芬和第三代代表药物巴多昔芬、苯并吡喃类、咪唑类、吡啶类等。而氟维司群 (fulvestrant) 为甾体分子, 属于雌二醇带较长支链的衍生物临床。常见药物结构见图 1。

收稿日期: 2013-10-09

作者简介: 宋东伟 (1979—), 男, 辽宁葫芦岛人, 硕士, 讲师, 从事药物化学教学和研究工作。

Tel: (022)66339015 E-mail: songdongwei2006@126.com

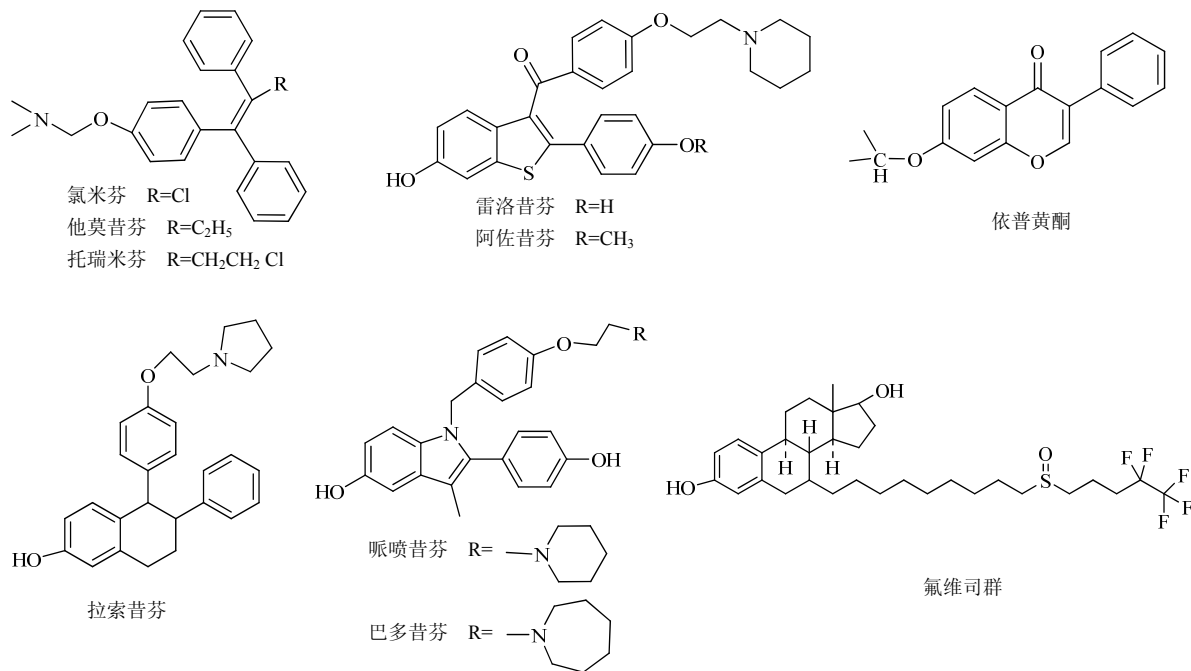


图 1 临床常见选择性雌激素受体调节剂的结构
 Fig. 1 Structures of usual clinic SERMs

SERMs 药物结构各异,但其结构中一般均有一个由三四个环(其中至少一个是苯环)稠合或共轭方式连接部分刚性的惰性母核结构;母核的另一端或两端所带的支链一般含有能够与受体形成氢键的羟基、羰基、氨基等基团。母核在与受体结合的过程中起着稳定性的主要作用;而母核上较长的柔性支链是决定 SERMs 特异性的主要部位。

1.2 SERMs 的作用机制

SERMs 选择性的关键可以认为 SERMs 与 ERs 形成复合体与蛋白联合调解因子相互作用,进而影响受体配体复合物转录的活性^[3]。SERMs 拮抗雌激素作用是通过其与 ERs 竞争性结合,阻止或抑制基因转录的辅调节蛋白因子与 AF-2(受雌激素约束的基因激活与应答功能区)表面的结合而实现。SERMs 的激动作用可通过 AF-1 路径激活基因转录分子机制来实现。SERMs 本身的特异性、不同组织细胞中的 ER 亚型(ER α 或 ER β)的表达情况、共调解因子差异、基因启动子的结构、细胞内信号通路等因素决定了各个 SERMs 选择性作用的差异。

2 SERMs 对各类组织选择性作用

2.1 对乳腺的作用

SERMs 作为治疗乳腺癌的药物,在乳腺组织中是雌激素受体的拮抗剂,可抑制乳腺组织内的雌激素活性,阻断雌激素诱导肿瘤细胞的生长。大量的

临床试验表明,三苯乙烯类的他莫昔芬能有效地治疗 ER 阳性的乳腺癌,而且还可作为乳腺癌化学预防药物。但作为第一代 SERMs,他莫昔芬和托瑞米芬等有引起子宫内膜癌、息肉、子宫内膜增厚以及出现血栓事件等可能性风险缺陷,人们找到了更好的第二代 SERM 雷洛昔芬。雷洛昔芬作为降低扩散性乳腺癌风险药物疗效是显著的,与他莫昔芬相比能降低 50%~70%有低风险和高风险绝经后妇女患乳腺癌的风险,二者在化学预防乳腺癌显现类似的临床效果。但由于雷洛昔芬没有他莫昔芬增加患子宫内膜癌风险的副作用,而被评价为比他莫昔芬更好的治疗和预防乳腺癌的 SERM^[4]。

已通过一批临床案例评价的第三代 SERM 阿佐昔芬经过 4 年治疗后降低扩散性乳腺癌风险达到 56%^[5];拉索昔芬对应每天给药剂量为 0.5 mg,对妇女雌激素受体阳性乳腺癌风险降低的绝对几率是每一千人年次 1.4 例,而相对几率是 85%^[6]。巴多昔芬还没有对乳腺的不利作用,表现为乳腺拮抗剂。哌喷昔芬可以有效地抑制雌激素与 ER 的结合,用于治疗他莫昔芬耐受的转移性乳腺癌。

具有完全阻断(拮抗)ER 作用的氟维司群对一些抗他莫昔芬的疾病有效,美国 FDA 已经批准其用于雌激素受体阳性转移性乳腺癌的治疗。作为治疗乳腺癌的 SERMs 在乳腺组织中应是良好的雌

激素受体拮抗剂才能发挥好的疗效。

2.2 对骨的作用

妇女绝经后雌激素水平下降和年龄增加所致的老化是骨质疏松进而导致骨折的重要原因。骨细胞上的 ER 调节骨代谢,且 ER 数量和功能下降与骨质疏松症密切相关^[7]。SERMs 作为治疗骨质疏松症的药物应该在骨组织中是 ER 的激动剂。

雷洛昔芬对骨组织器官有较高的选择性而对子宫和乳腺的负面影响甚小,目前应用较广泛。研究表明^[8]雷洛昔芬通过激活成骨细胞的转化生长因子 TGF- β 3 增强子表现为雌激素激动而保护骨组织作用。Swan 等^[9]较详细评价了雷洛昔芬、阿佐昔芬、巴多昔芬、拉索昔芬等不同药物在降低椎体骨折、非椎体骨折、骨逆转标志物骨钙蛋白和 I 型胶原 C 端肽 (CTX-I) 以及增加腰椎和股骨骨矿物质密度等方面的作用比例。拉索昔芬与雷洛昔芬相比,拉索昔芬更能有效的降低骨逆转标志物骨钙蛋白和 CTX-I、增加腰椎和股骨骨矿物质密度。对于降低非椎体骨折的风险几率巴多昔芬、拉索昔芬比雷洛昔芬显著^[5-6],这一点在男性骨质疏松症的治疗上也得到了同样的效果^[10]。

黄酮类 SERM 依普黄酮已在意大利、比利时、匈牙利、韩国、日本和中国等国家的临床上用于治疗绝经后骨质疏松症。

2.3 对心血管系统的作用

SERMs 是 ER 激动剂,对心血管有保护作用。他莫昔芬与雷洛昔芬都可降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白的浓度。基于对脂类和炎症标记物的降低,他莫昔芬为降低冠心病负担提供了很大的希望。经他莫昔芬治疗后心肌梗死和局部心肌缺血性心脏病死亡率都呈下降趋势。在小范围绝经期心血管高危险的妇女组中,雷洛昔芬可降低心血管的发生率。但大范围的治疗中并不能降低冠心病的发生率,并且成倍显著的增加了静脉血栓以及严重中风危险性^[5]。在初期的实验中,巴多昔芬也增加了静脉血栓的风险^[11]。拉索昔芬能降低心脏病和中风风险性,但对深部静脉血栓风险性与其他 SERMs 相似,主要是增大股静脉血栓、肺栓塞及视网膜静脉血栓疾病的发生风险性,但相对发生率很低^[6]。

2.4 对子宫的作用

他莫昔芬和托瑞米芬在子宫中起到雌激素样激动作用,会引起子宫内膜增生、息肉、子宫内膜癌等病变。雷洛昔芬在子宫组织中表现雌激素的为拮

抗剂,长期应用后未发现其对子宫的刺激作用。在子宫的作用机制目前尚不清楚,可能与药物和 ERs 结合后所募集的两类不同的辅调节蛋白有关。

Cummings 等^[6]在研究第三代 SERM 拉索昔芬时以每天剂量 0.5 mg 对绝经期骨质疏松症妇女 5 年的实验治疗中未发现增加子宫内膜癌风险;但 Pinkerton 等^[12]认为拉索昔芬降低骨折和乳腺癌风险性的同时也增加了阴道出血、子宫内膜增厚、息肉发生率。从整体上判断在其子宫中属于拮抗作用较大。巴多昔芬对子宫内膜还没有不利的影响,其在子宫中起到雌激素拮抗剂作用。

2.5 对肝脏的作用

在肝脏中 SERMs 主要对 ER α 起激动作用。利用 SERMs 这种激动作用,可以保护由于药物及化学物质导致的肝脏损伤。Yoshikawa 等^[13]用经过他莫昔芬、雷洛昔芬预处理的雌鼠做肝脏毒性实验发现它们对肝脏有保护作用。DNA 微序列分析表明经过他莫昔芬、雷洛昔芬预处理的雌鼠的一种功能未知的单核细胞与巨噬细胞区别联合 2 蛋白 (Mmd2) 出现增加状况,但经雌激素拮抗剂预处理的雌鼠未发现这一现象。SERMs 在肝脏与 ER α 激动作用导致 Mmd2 增量调节,阐明了他莫昔芬、雷洛昔芬保护肝脏作用的机制。

2.6 对神经系统的作用

SERMs 由于没有对女性乳腺、子宫组织的威胁以及对男性不产生女性化特征的表现,使得 SERMs 辅助治疗男女神经系统疾病治疗的可能性大大增加。在大脑各区域与记忆有关的脑区如大脑皮层、海马和基底前脑等部位以 ER β 为主, SERMs 作为脑中 ER 激动剂辅助治疗精神分裂症、帕金森症等都有报道。Velazquez-Zamora 等^[14]对去除卵巢的小鼠使用他莫昔芬、雷洛昔芬治疗后发现小鼠与前额皮质功能相关的认知记忆能力及调节能力都有提高。Bourque 等^[15]在利用雌激素治疗帕金森病过程中,发现 SERMs 主要通过刺激雌激素膜性受体 GPER 实现了了对神经元的保护作用。由于雌激素扩大疗法能提高精神分裂症患者的管理能力, Kulkarni 等^[16]希望通过进一步的临床试验能更好的展现 SERMs 在精神分裂症方面的疗效。

3 SERMs 的发展进化

治疗绝经期综合症的一个新方式 TSECs 是一个 SERM 配合一个或多个雌激素形成的复合体,可以看作 SERMs 的发展和进化^[17],其保持了雌激素

的有益作用而不产生子宫和乳腺的刺激副作用，提高了机体耐受性。在子宫和乳腺组织中起到雌激素拮抗剂的作用，而在骨和中枢神经系统表现为积极有效的雌激素受体激动作用。目前已经进入 III 期临床阶段的 TSEC 是巴多昔芬与共轭雌激素(CE)^[18-25]。在大范围随机性双剂量临床试验中，巴多昔芬 20 mg 与 CE 0.45、0.625 mg 能够显著降低绝经期妇女的绝经综合症（如潮红等）和防止骨质流失，并且在乳腺、子宫内膜、卵巢、心血管和静脉血栓等有良好的安全性，睡眠质量、与健康有关的生活质量、治疗满意度都有所提高。与传统的含孕激素的激素治疗方法相比，巴多昔芬/CE 有更高的停经率和降低了乳腺疼痛，并且乳腺密度从基线开始的变化与用安慰剂相似。巴多昔芬对于 CE 引起的子宫和乳腺的刺激作用展现出抑制作用。目前辉瑞商品名为 Aprela（巴多昔芬/CE）的药物正在接受美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）上市许可申请的审查。巴多昔芬/CE 是一种潜在的新药，用于妇女绝经后子宫完整的女性雌激素缺乏症及具骨折风险的女性骨质疏松症的治疗。2013 年 10 月 FDA 正式批准首个组织选择性雌激素复合物 Duavee（巴多昔芬/雌激素复合制剂）用于治疗中至重度更年期相关潮热（血管舒缩症状）及预防绝经后骨质疏松。Duavee 中的雌激素成分刺激可能造成子宫内膜增生和乳腺癌的风险，而巴多昔芬对子宫和乳腺的拮抗作用可降低这一风险，该药具有光明的应用前景。

4 结语

随着对 SERMs 在乳腺、骨、子宫、肝脏、心血管、神经等组织选择性作用机制的深入研究，相信 SERMs 在治疗绝经综合症及预防骨质疏松症、辅助改善脑和神经功能保护肝脏和心血管系统等方面起到积极的激动作用；同时对乳腺、子宫等起拮抗作用的理想 SERMs 可能实现。由 SERMs 与雌激素复合制剂形成的 TSECs 的出现和上市应用，将为 SERMs 更好的发展和应用开辟新的天地。

参考文献

[1] Katzenellenbogen B S, Katzenellenbogen J A. Defining the "S" in SERMs [J]. *Science*, 2002, 295(5564): 2380-2381.
 [2] Pennisi E. Differing roles for estrogen's two receptors [J]. *Science*, 1997, 277(5331): 1439.
 [3] Schaudig D K, Schwenkhagen A. Selektive oestrogenrezepto-

rmodulatoren (SERMs) [J]. *Gynakologische Endokrinologie*, 2008, 6(4): 205-212.
 [4] Ariazi E A, Ariazi J L, Cordera F, et al. Estrogen receptors as therapeutic targets in breast cancer [J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, 6(3): 181-202.
 [5] Silverman S L. New selective estrogen receptor modulators (SERMs) in development [J]. *Cur Osteoporos Rep*, 2010, 8(3): 151-153.
 [6] Cummings S R, Ensrud K, Delmas P D, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 686-696.
 [7] Lanyon L, Armstrong V, Ong D, et al. Is estrogen receptor a key to controlling bones' resistance to fracture? [J]. *J Endocrinol*, 2004, 182(2): 183-191.
 [8] Yang N N, Bryant H U, Hardikar S, et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene-mediated bone maintenance [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(5): 2075-2084.
 [9] Swan V J, Hamilton C J, Jamal S A. Lasofoxifene in osteoporosis and its place in therapy [J]. *Adv Ther*, 2010, 27(12): 917-932.
 [10] Borjesson A E, Farman H H, Engdahl C, et al. The role of activation functions 1 and 2 of estrogen receptor- α for the effects of estradiol and selective estrogen receptor modulators in male mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(5): 1117-1126.
 [11] Silverman S L, Christiansen C, Genant H K, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(12): 1923-1934.
 [12] Pinkerton J V, Goldstein S R. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development [J]. *Menopause*, 2010, 17(3): 642-653.
 [13] Yoshikawa Y, Miyashita T, Higuchi S, et al. Mechanisms of the hepatoprotective effects of tamoxifen against drug-induced and chemical-induced acute liver injuries [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264 (1): 42-50.
 [14] Velazquez-Zamora D A, Garcia-Segura L M, Gonzalez-Burgos I. Effects of selective estrogen receptor modulators on allocentric working memory performance and on dendritic spines in medial prefrontal cortex pyramid neurons of ovariectomized rats [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(4): 512-517.
 [15] Bourque M, Dluzen D E, Di Paolo T. Signaling pathways mediating the neuroprotective effects of sex steroids and

- SERMs in Parkinson's disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33(2): 169-178.
- [16] Kulkarni J, Gavrilidis E, Worsley R, *et al.* Role of estrogen treatment in the management of schizophrenia [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(7): 549-557.
- [17] Komm B S, Mirkin S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC) [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7): 1423-1427.
- [18] Pinkerton J V, Komm B S, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model [J]. *Climacteric*, 2013, 16(6): 618-628.
- [19] Komm B S, Mirkin S. Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy [J]. *Int J Womens Health*, 2012(4): 129-140.
- [20] Archer D F. Tissue-selective estrogen complexes: a promising option for the comprehensive management of menopausal symptoms [J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(7): 533-544.
- [21] Pinkerton J V, Pickar J H, Racketa J, *et al.* Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention [J]. *Climacteric*, 2012, 15(5): 411-418.
- [22] Kulak J Jr, Ferriani R A, Komm B S, *et al.* Tissue selective estrogen complexes (TSECs) differentially modulate markers of proliferation and differentiation in endometrial cells [J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(2): 129-137.
- [23] Mirkin S, Komm B S. Tissue-selective estrogen complexes for postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2013, 76(3): 213-220.
- [24] Calaf Alsina J, Coronado Martín P J. Third generation selective estrogen receptor modulators: benefits beyond bone. II, endometrial action [J]. *Med Clin (Barc)*, 2013, 140(6): 266-271.
- [25] Santena R J, Song Y, Yue W, *et al.* Effects of menopausal hormonal therapy on occult breast tumors [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137: 150-156.