

雌激素及其信号通路与甲状腺乳头状癌关系的研究进展

张亦涵 徐浣白

上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌代谢科, 上海 200080

通信作者: 徐浣白, Email: huanbaixu@126.com

【摘要】 甲状腺乳头状癌(PTC)在女性中有较高的发病率,且女性 PTC 发病率受年龄等因素影响,这提示雌激素/雌激素受体(ERs)在 PTC 中发挥独特作用,多数研究证明 ER α 表达与 PTC 成正相关性,而 ER β 与 PTC 发生呈负相关。且在 PTC 进程中雌激素可对 ERs 表达及肿瘤微环境造成影响。调控雌激素/ERs 在 PTC 中的表达已经成为雌激素相关肿瘤治疗中重要的一部分。分析 PTC 女性发病的特点,探索不同 ERs 在甲状腺肿瘤中的作用,可为治疗疾病提供新的思路。

【关键词】 女性;甲状腺乳头状癌;雌激素;雌激素受体

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220501-05001

Clinical features and role of estrogen/estrogen receptor in papillary thyroid carcinoma in women

Zhang Yihan, Xu Huanbai. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xu Huanbai, Email: huanbaixu@126.com

【Abstract】 Papillary thyroid carcinoma (PTC) has a high incidence rate in women, and is affected by age, menopause and other factors. Estrogen receptors (ERs) play a unique role in PTC. In this paper, ERs is discussed more specifically. Most studies have demonstrated a positive correlation between ER α expression with PTC. Most studies have shown that ER β is negatively correlated with PTC. Estrogen can affect ERs expression and tumor microenvironment during PTC process. Regulation of estrogen/ERs expression in PTC has become an important part in the treatment of estrogen-associated tumors. To analyze the characteristics of female incidence in PTC and explore the role of different ERs in thyroid tumors may provide new ideas for the treatment of the disease.

【Keywords】 Woman; Papillary thyroid carcinoma; Estrogen; Estrogen receptor

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220501-05001

甲状腺癌近年来在全球范围内的发病率持续上升,虽然在过去的 5 年里,甲状腺癌的死亡率变化很小,但在女性肿瘤发生中排名仍居第 6 位,77% 甲状腺癌患者为女性^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是甲状腺癌中最常见的亚型,占 90% 以上,起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid cancer, PTC)和滤泡型甲状腺癌,少数为 Hurthle 细胞或嗜酸性细胞肿瘤^[1]。

美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版/TNM 分化型甲状腺癌分类系统将分为 T0, T1a, T1b, T2, T3, T4a, T4b, N0, N1a, N1b, M0, M1; 当 TNM-8 应用时, I、II、III 和 IV 期的 10 年疾病特异性生存率分别为 99.6%、95.4%、72.3% 和 48.6%^[2]。2022 年世界卫生组织(WHO)甲状腺肿瘤分类提出 PTC

分为 8 个亚型:浸润性滤泡型、高细胞型、柱状细胞型、鞋钉型、实体型、弥漫性硬化型、Warthin 样型、嗜酸瘤细胞型^[3]。现有的研究认为 PTC 的侵袭性变异包括鞋钉状、高细胞、柱状和实性,某些变异的 PTC 可能表现比典型的 PTC 更具侵略性。其中 PTC 的高细胞变异是 PTC 最常见的侵袭性变异,高细胞变异的 PTC 比典型的 PTC 表现出更高的复发率和更低的疾病特异性生存期^[4]。

PTC 在 DTC 中最常见,而 PTC 在女性中有较高的发病率,提示 PTC 可能受性激素尤其是雌激素的调节,而雌激素受年龄、绝经等因素影响,推测雌激素可能为 PTC 的危险因素。虽然 PTC 死亡率低,但疾病复发率高,在某些亚组患者中高达 20%~30%,因此急需对 PTC 靶向、精准、个体化治疗方案进行探究,对个体进行精准评估有助于平衡治疗本身带

来的益处与危害。越来越多的研究表明抗雌激素治疗已经成为雌激素相关肿瘤治疗中重要的一部分。近年,在某些传统上被认为非激素靶器官的一些实体肿瘤组织中,包括甲状腺癌、胃癌、结肠癌、胆囊癌的肿瘤也屡有检出雌激素受体(estrogen receptors, ERs)。但目前内分泌治疗还未应用于 PTC,因此对雌激素/ERs 在 PTC 中发挥的作用及机制进行深入探讨,有利于指导内分泌治疗在 PTC 中的应用,以挖掘 PTC 的新型治疗策略。本文就女性 PTC 临床特征以及 ERs 在 PTC 中的作用展开更具体的讨论。

1 女性 PTC 临床特征

1.1 女性 PTC 发病率 甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其中 77% 为女性,且其中大约 90% 的甲状腺癌是 DTC, DTC 中 90% 为 PTC。1990—2019 年,我国甲状腺癌发病率从 10 030 例上升到 39 080 例,预计到 2039 年将上升到 3.37/10 万人年^[5]。

1.2 女性 PTC 发病与年龄 多数文献显示女性 PTC 的发病率通常在 40~59 岁左右达到高峰,一项美国 SEER 临床研究对 2000—2016 年于 20~49 岁($n=61\ 552$)被诊断为 PTC 的女性进行研究,表明 45~59 岁年龄段女性更易患 PTC^[6]。但现有研究表明女性绝经后 PTC 发病率下降,但绝经妇女若患 PTC,则其更具侵袭性,预后更差^[7]。因此推测女性 PTC 发病与雌激素存在关联。

1.3 女性 PTC 的危险因素 女性易患甲状腺癌的危险因素目前仍未有明确推断,在多变量分析中,女性易发生 PTC 的独立危险因素包括患有糖尿病、高血压、高槟榔摄入和食用红肉,而体重过轻似乎是有保护作用的。在女性中,较高的体重、身高、体重指数、腰围和腰臀比与 PTC 风险显著增加相关。然而,在男性中,同样的人体测量变量并不影响 PTC 的风险^[8]。

2 雌激素/ERs 在 PTC 中的作用及机制

ERs 是一种蛋白质分子,可与激素发生特异性结合而形成激素-受体复合物,使激素发挥其生物学效应。而 ERs 是雌激素作用的靶位点,在相关信号通路中起主要作用,参与调节和维持生命体的基本活动,经典的核受体包括 ER α 和 ER β ^[9],它们位于细胞核内,介导雌激素的基因型效应——通过调节特异性靶基因的转录而发挥“基因型”调节效应。一项实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 ER mRNA 表达水平与 PTC 临床病理特征的关系的实验表示:ER α 66、ER α 36、ER β 和 G 蛋白偶联雌激素受体 1(GPER1)在 PTC 中表达低于邻近正常甲状腺组织,且与甲状腺外延伸有关^[10]。

在细胞膜上,ER α 和 ER β 可以与支架蛋白相互作用,如小穴蛋白-1 和 MNAR/PELP-1(ERs 非基因组活性调节剂)。ER α 和 ER β 也与 G 蛋白、各种膜受体(如酪氨酸激酶、胰岛素生长因子 1 和表皮生长因子受体)和信号分子相互作用,包括位于膜上或膜附近的 *ras*、非受体酪氨酸激酶(*Src*)和 PI3 激酶、酪氨酸激酶受体 2(*ErbB2* 或 *HER-2/neu*)和衔接蛋白(*Shc*)。与这些分子的相互作用促进细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 B(Akt)信号通路的激活,从而影响转录调节^[9]。

2.1 雌激素/ERs 信号与 PTC

2.1.1 PTC 中雌激素/ER α 信号通路作用机制

多数研究证明 ER α 表达与 PTC 成正相关性,ER α 促进 PTC 进程的机制研究较多,有不同的推测: IQGAP1 作为信号整合因子,介导 ER α 转录活性从而促进细胞增殖和细胞侵袭。现有文章证明了在 PTC 细胞中过表达微小 RNA-1280(miR-1280)可能通过抑制 ER α 促进细胞增殖和侵袭,也可能是 miR-1280 水平通过抑制 ER α ,从而促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[11]。一项研究发现 ER α 调控的以 *LAMP2A* 表达为标志的分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)促进 PTC 肿瘤进展,通过靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)-基质细胞衍生因子-1/趋化因子受体 4(SDF-1/CXCR4)信号通路增强肿瘤细胞的增殖和迁移,为治疗 PTC 提供了可能的靶点^[12]。此外,一项研究证实 PTC 组织中组蛋白甲基化酶 2(*EZH2*)的表达率高于正常甲状腺组织,并与淋巴结转移及复发有关。ER α 介导 PTC 细胞中 *EZH2* 表达水平上调,从而促进 PTC 细胞的增殖与转移^[13];同时高表达的 ER α 36、GPER1 和人表皮生长因子受体-2(*HER-2*)与侵袭性行为[包括甲状腺外扩张(ETE)、淋巴结转移(LNM)和高 TNM 分期]密切相关^[9]。另有研究表明 ER α 受到雌激素刺激后迅速激活细胞周期进展和抵抗凋亡相关的多个信号转导通路细胞外调节蛋白激酶(ERK)/MAPK 和磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)/Akt。雌激素也可通过 ER α /特异性蛋白 1(SP1)介导的热休克蛋白 27(Hsp27)上调促进 PTC 细胞增殖。ER α /SP1 通过与半胱天冬酶-3 酶原(procaspase-3)相互作用上调 Hsp27,促进细胞增殖和抵抗凋亡^[14]。此外,ER α 还可以与其他转录调节剂相互作用,如激活转录因子(ATF)-2、氨基末端激酶(c-jun)、ATF-1/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)和核转录因子-Y(NF-Y)^[9]。笔者推测通过抗激素治疗、芳香酶抑制剂等抑制雌激素生成,从而影响 PPAR γ -SDF1/CXCR4、ERK/MAPK、

PI3K/AKT 等信号通路来抑制 ER α 上调,可能抑制 PTC 肿瘤细胞的增殖与转移,但其仍需进一步临床实验来验证。

2.1.2 PTC 中雌激素/ER β 信号通路作用机制

目前 ER β 影响 PTC 的机制研究尚未明确定论,ER β 亚型可分为 ER β 1 和 C 端截尾剪接异体 ER β 2,对于 ER β ,多数研究表明 PTC 的发生与 ER β 的低表达有相关性^[9]。一项关于 ER β 亚型与 PTC 关系的研究表明:与结节性甲状腺肿组织相比,PTC 病变中细胞核内和胞浆核内 ER β 1 的表达均显著低于结节性甲状腺肿组织,而 ER β 2 在 PTC 中的表达则显著高于结节性甲状腺肿组织^[15]。另一项研究证明一种包含乳腺癌 1 号基因 (BRCA1) C 末端结构域 (BRCT) 的蛋白核糖体生物发生因子 1 (PES1),能通过提高 ER α 蛋白水平和降低 ER β 蛋白水平,而上调 ER α /ER β 蛋白比值,促进 PTC 的发生发展^[16]。ER β 则诱导 p38/MAPK 的快速和持续的磷酸化,参与 caspase-3 的激活和 poly (adp-核糖) 聚合酶的裂解,驱动细胞进入凋亡周期^[17]。ER β 影响 PTC 的机制有研究推测可能是雌激素通过 ER β 显著促进长链非编码 RNA-H19 (lncRNA-H19) 的转录。即 ER β -H19 正反馈环在维持甲状腺癌乳头状干细胞方面发挥着重要作用^[18]。ERs 表达与育龄女性 PTC 患者 Ki-67、突变型 P53、血管内皮生长因子 (VEGF) 表达及 ETE 的相关性提示雌激素激活 ER β 1 对 PTC 具有一定的抑制作用^[9]。总而言之,PTC 的发生与 ER β 的低表达有相关性,提高 ER β 的表达水平,促进 p38/MAPK、lncRNA-H19 等表达,或可预防 PTC 的发生。如何提高 ER β 的研究仍有待进一步的研究与挖掘。

2.2 PTC 进程中雌激素对 ERs 表达及肿瘤微环境的影响

2.2.1 雌激素调控 ERs 的表达

Manole 等^[19]证实了雌激素对 PTC 细胞有直接刺激生长作用,他们发现雌激素增强了甲状腺细胞中 ER α , ER β 和 cyclin D1 蛋白的表达,导致 PTC 增殖率的增加,并可被雌激素受体拮抗剂所拮抗。而另有研究表明雌激素可能影响人类甲状腺的发育、生理和病理,而这些作用通过 ER α 在肿瘤中更为明显,但雌激素对 PTC 细胞生长的影响取决于 ER α 和 ER β 之间的平衡^[20]。虽然在女性 PTC 高发年龄为青中年,但绝经妇女若患 PTC,则其预后更差,推测这可能是绝经后雌激素下降,但甲状腺组织中代偿性 ER α 增加所致。雌激素影响 ERs 的表达目前有多种推测:在一项模拟 PTC 类器官模型的研究中,PTC 类器官的药物敏感性分析显示雌激素能通过 ER α 促进 PTC

类器官细胞增殖,而与 ER β 和 *GPER1* 的表达无关^[21]。另一项研究发现维生素 D 类似物可以影响 ERs 的表达,尤其是 ER β ,而 ERs 的表达反过来又参与雌激素诱导的细胞生长,因而抑制 PTC 的生长^[22]。因此笔者推测服用维生素 D 类似物等可促进 ERs 的表达,尤其是 ER β ,可用于 PTC 的辅助治疗。

2.2.2 雌激素对 PTC 肿瘤微环境的影响

近几年对雌激素与 PTC 肿瘤微环境的关系研究较少,早期研究证明雌激素主要通过通过对肿瘤细胞的直接基因组和非基因组效应影响肿瘤微环境,同时也可以通过免疫抑制和其他机制,如血管生成、缺氧和炎症等促进恶性肿瘤的进展。现有的一项研究表明抗雌激素治疗可能会减少表达 ER α 的滤泡树突状细胞的数量,从而通过影响肿瘤的微环境,作用与 PTC 的进程^[20]。另有研究表明在雌激素通过 β -黏附连接蛋白 67 (β -catenin 67) 和基质金属蛋白酶 (MMP)-9 影响 TC 的增殖、黏附、侵袭和迁移。同样,E-钙黏蛋白下调和 β -catenin 易位可维持 TC 细胞的转移活性^[23]。而另有些报道称雌激素可通过 VEGF 信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路改变肿瘤微环境,从而影响肿瘤的发生^[24]。雌激素对 PTC 肿瘤微环境的影响及其作用机制仍有待进一步挖掘。

3 外源性激素与 PTC

几项大型研究研究了激素替代疗法与 PTC 风险之间的关系,但目前仍存在一定争议。一项研究结果暗示了氯米酚 (外源性雌激素) 的使用和甲状腺癌之间的潜在联系。氯米酚暴露的妇女发生 PTC 风险增加的可能机制尚不清楚,但推测可能与卵巢刺激引起的雌激素过多有关^[25]。然而另外有一些研究认为,在绝经后妇女中使用雌激素不会改变癌症风险,且绝经后妇女在避孕药和替代疗法中使用低剂量雌激素并不会增加甲状腺癌的风险^[26]。另外,目前抗雌激素治疗在 PTC 中的应用仍未有过多的研究,有待进一步的探索与研究。

4 总结与展望

综上所述,众多研究表明雌激素参与了女性 PTC 的进程,不同的 ERs 对 PTC 的发生发挥不同的作用,多数研究表明 ER α 表达与 PTC 正相关性,而 ER β 与 PTC 发生呈负相关,且在 PTC 进程中雌激素可对 ERs 表达及肿瘤微环境造成影响,调控雌激素/ERs 的表达可影响 PTC 的进展。多数研究认为雌激素与 PTC 的发生有潜在联系,然而抗雌激素治疗在 PTC 中的应用仍有待进一步研究,因此继续探索雌激素/ERs 在 PTC 中的作用,可为治疗疾病提

供新的思路,同时可为个体化差异治疗提供理论和实验依据。

因此,抗雌激素治疗未来可能成为治疗 PTC 的有效途径。同样芳香化酶抑制剂阻断雌激素在周围组织和肿瘤内的生成,也可能用于治疗 PTC。另外,从雌激素/ERs 作用的分子机制和进展可以得到治疗 PTC 的另一种策略为选择性靶向 ERs,即抑制 ER α 或促进 ER β 从而抑制 PTC 肿瘤细胞的增殖与转移。这包括与 ERs 密切相关激活剂或抑制剂的使用,或利用去甲基化制剂、小干扰 RNA 等方法对 ERs 及其共激活子和共抑制子的进行转录表达、修饰和降解等。未来对雌激素/ERs 转录激活作用的分子机制更深入的研究有助于发掘 PTC 更有效、系统的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10061) : 2783-2795. DOI: 10. 1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [2] Lamartina L, Grani G, Arvat E, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer; what to expect (ITCO#2) [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(3) : L7-L11. DOI: 10. 1530/ERC-17-0453.
- [3] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1) : 27-63. DOI: 10. 1007/s12022-022-09707-3.
- [4] Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid [J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(3) : 172-179. DOI: 10. 1097/PAP. 000000000000184.
- [5] Cheng F, Xiao J, Shao C, et al. Burden of thyroid cancer from 1990 to 2019 and projections of incidence and mortality until 2039 in China; findings from global burden of disease study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 738213. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 738213.
- [6] Douglas EH, Rhoads A, Thomas A, et al. Incidence and survival in reproductive-aged women with differentiated thyroid cancer: United States SEER 18 2000-2016 [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (12) : 1781-1791. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0152.
- [7] Ganly I, Ibrahimspasic T, Rivera M, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features [J]. *Thyroid*, 2014, 24(4) : 662-670. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0503.
- [8] Kwon H, Chang Y, Cho A, et al. Metabolic obesity phenotypes and thyroid cancer risk: a cohort study [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (3) : 349-358. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0327.
- [9] Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116: 135-170. DOI: 10. 1016/bs. apcsb. 2019. 01. 001.
- [10] Chou CK, Chi SY, Hung YY, et al. Decreased expression of estrogen receptors is associated with tumorigenesis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3) : 1015. DOI: 10. 3390/ijms23031015.
- [11] Meng D, Li Z, Ma X, et al. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor α [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(3) : 1-6.
- [12] Zhou H, Xie X, Chen Y, et al. Chaperone-mediated autophagy governs progression of papillary thyroid carcinoma via PPAR γ -SDF1/CXCR4 signaling [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10) : dgaa366. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa366.
- [13] Xue L, Yan H, Chen Y, et al. EZH2 upregulation by ER α induces proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1) : 1094. DOI: 10. 1186/s12885-019-6306-9.
- [14] Mo XM, Li L, Zhu P, et al. Up-regulation of Hsp27 by ER α /Sp1 facilitates proliferation and confers resistance to apoptosis in human papillary thyroid cancer cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 431: 71-87. DOI: 10. 1016/j. mce. 2016. 05. 010.
- [15] Dong WW, Li J, Li J, et al. Reduced expression of oestrogen receptor- β is associated with tumour invasion and metastasis in oestrogen receptor- α -negative human papillary thyroid carcinoma [J]. *Int J Exp Pathol*, 2018, 99 (1) : 15-21. DOI: 10. 1111/iepp. 12266.
- [16] Qiu YB, Liao LY, Jiang R, et al. PEST1 promotes the occurrence and development of papillary thyroid cancer by upregulating the ER α /ER β protein ratio [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 1032. DOI: 10. 1038/s41598-018-37648-7.
- [17] Liu C, Wu HT, Zhu N, et al. Steroid receptor RNA activator: biologic function and role in disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459: 137-146. DOI: 10. 1016/j. cca. 2016. 06. 004.
- [18] Li M, Chai HF, Peng F, et al. Estrogen receptor β upregulated by lncRNA-H19 to promote cancer stem-like properties in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (11) : 1120. DOI: 10. 1038/s41419-018-1077-9.
- [19] Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (3) : 1072-1077. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 3. 7283.
- [20] Faria CC, Peixoto MS, Carvalho DP, et al. The emerging role of estrogens in thyroid redox homeostasis and carcinogenesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2514312. DOI: 10. 1155/2019/2514312.
- [21] Chen D, Tan Y, Li Z, et al. Organoid cultures derived from patients with papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5) : 1410-1426. DOI: 10. 1210/clinem/dgab020.
- [22] Somjen D, Grafi-Cohen M, Posner GH, et al. Vitamin D less-calcemic analog modulates the expression of estrogen receptors, vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase 25-hydroxy vitamin D in human thyroid cancer cell lines [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 80-82. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2012. 09. 015.
- [23] Yao R, Chiu CG, Strugnell SS, et al. Gender differences in thyroid cancer: a critical review [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2011. 6(2) : 215-243. DOI: 10. 1586/ee. 11. 9.
- [24] Liu J, Xu T, Ma L, et al. Signal pathway of estrogen and estrogen receptor in the development of thyroid cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 593479. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 593479.
- [25] Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23 (2) : 451-456. DOI: 10. 1093/humrep/dem381.
- [26] Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, et al. Female reproductive factors and differentiated thyroid cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 111. DOI: 10. 3389/fendo. 2017. 00111.

(收稿日期:2022-05-01)