

雌激素与胃癌关系的研究进展

马晓娟^{1,2}, 王兆一², 刘丽江², 曾思恩^{*1}

(1. 桂林医学院附属医院病理科, 广西 桂林 541001; 2. 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室, 湖北 武汉 430056)

摘要: 雌激素主要由卵巢分泌, 并通过与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合, 调控一系列下游基因表达, 在多种肿瘤形成过程中发挥重大作用。在乳腺癌、卵巢癌、肺癌、结肠癌和前列腺癌等多种肿瘤中均能检测到雌激素受体的表达, 表明雌激素信号与多种肿瘤的发生相关。多项流行病学研究显示男性胃癌患者约是女性患者的两倍, 且此差异在女性绝经后消失, 从而提示雌激素信号参与胃癌的发生和发展。对这种现象的机制研究不仅能更进一步阐明雌激素信号在胃癌中的作用机制, 也可为胃癌的治疗策略提供新的理论依据。重点阐述了目前雌激素与胃癌关系的研究进展。

关键词: 雌激素; 雌激素受体; 胃癌

中图分类号: R735.202

文献标志码: A

文章编号: 1673-0143(2018)03-0265-07

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2018.03.011

Research Progress of Relationship of Estrogen and Gastric Cancer

MA Xiaojuan^{1,2}, WANG Zhaoyi², LIU Lijiang², ZENG Si'en^{*1}

(1. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, China; 2. Department of Pathology and Pathophysiology, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei, China)

Abstract: Estrogen is mainly secreted by the ovary and regulates a series of downstream gene expressions by binding to the estrogen receptor (ER), and plays an important role in various tumor formations. The expression of estrogen receptors is detectable in a variety of tumors, such as breast, ovary, lung, colon and prostate cancers; this suggests that the estrogen-signaling pathway is involved in the occurrence of a variety of tumors. A number of epidemiological studies have indicated that man with gastric cancer are about twice as many as women, and this difference disappears after menopause, indicating that estrogen-signaling is involved in the development and progression of gastric cancer. The study of this phenomenon will not only further elucidate the mechanism of estrogen action in gastric cancer, but also provide a novel theoretical basis for the treatment of gastric cancer. This paper reviewed the research progress of relationship of estrogen and gastric cancer.

Key words: estrogen; estrogen receptor; gastric cancer

胃癌为全球恶性肿瘤发病率第五位, 死亡率第三位的常见肿瘤。据已公布的数据, 2012年在全球范围内有 723 100 例胃癌死亡病例和 51 600 例新增胃癌病例^[1]。我国是胃癌的高发国家之一, 也是全球胃癌患者人数最多的国家。因早期发现率低, 大部分胃癌患者发现时多为进展期, 并且常伴有区域淋巴结的转移或远处的转移。近年来, 胃癌的发生率虽然逐年下降, 但仍维持在较高的水平, 并且五

收稿日期: 2018-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272754; 30870981; 81402315; 81470110; 81000884)

作者简介: 马晓娟(1992—), 女, 硕士生, 研究方向: 肿瘤转移与侵袭机制研究。

*通讯作者: 曾思恩(1963—), 男, 教授, 硕士, 研究方向: 肿瘤转移与侵袭机制研究。E-mail: 13607738882@163.com

年生存率没有得到明显的改善。

长期以来,胃癌被认为与乳腺癌等不同是非雌激素依赖的肿瘤。但男性胃癌发病率明显高于女性(2~3:1)^[2],且在女性绝经期后这种差别消失等一系列临床证据,提示体内雌激素的水平在胃癌的发生发展中可能发挥着重要作用;相对高水平雌激素对胃癌的发生可能有一定的保护作用^[3]。过去的数十年中,随着对肿瘤干细胞的研究不断深入,肿瘤是一种干细胞病变的观点被越来越多的学者所接受^[4-5]。雌激素和胃癌、雌激素和胃癌干细胞等的相互关系也逐渐进入研究者的视野。本文将重点阐述目前雌激素与胃癌关系的研究进展。

1 雌激素及雌激素受体

1.1 雌激素

雌激素是一类固醇类的性激素,主要有三种类型:雌酮(E_1)、雌二醇(E_2)、雌三醇(E_3),其中 E_2 的生物活性最强^[6]。最为经典的雌激素信号途径,是雌激素与细胞内的雌激素受体相结合,调节一系列下游基因的表达,从而发挥多种生物学效应。

1.2 雌激素受体

目前已知的雌激素受体(estrogen receptor, ER)包括ER- α 和ER- β 。ER- α 和ER- β 蛋白具有类似的结构^[7],两者都由三个独立但又相互作用的功能域组成:N末端A/B区,具有非配体依赖转录激活区(AF-1);C区为DNA结合域,参与受体二聚化;C末端D/E/F区是配体结合域,含有一个配体依赖的转录激活区(AF-2)^[8-9]。目前研究证明ER- α 有三个主要亚型,即经典的ER- α 66、ER- α 46和ER- α 36^[10-13]。

ER- α 66是最早发现并被大家所熟知的ER- α 亚型,主要表达于细胞核,通过调节靶基因的表达来行使生物学功能,这个过程一般需要几小时至几天的时间来完成。因此,通常称之为基因组途径(genomic pathway)、经典途径以及核途径^[14]。

ER- α 46最初是在人乳腺癌样本中发现,是一个分子量为46 ku的蛋白质,可以被ER- α 单克隆抗体E476识别^[15]。研究证实,这种蛋白质与ER- α 66相比缺少了开始的173个氨基酸(A/B区),从而缺失AF-1转录激活结构域。ER- α 46可形成同型二聚体并与基因启动区的雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)结合。ER- α 46也可与ER- α 66一起形成异源二聚体,ER- α 46/66异源二聚体可优先于ER- α 66同源二聚体的形成,并且ER- α 46可竞争性地抑制由ER- α 66的AF-1域介导基因活化,但不影响AF-2的作用^[16]。因此,ER- α 46是调节由ER- α 66的AF-1结构域介导的基因组雌激素信号的传导。有研究表明,ER- α 46在雌激素依赖的器官组织中转录水平高于非雌激素依赖的器官组织^[16]。

ER- α 36是ER- α 的一个新亚型,目前已被鉴定并成功克隆。ER- α 36由310个氨基酸组成,分子量为35.7 ku。已证实ER- α 36的基因编码序列位于人类染色体6q 24.2-25.3,ER- α 36蛋白主要定位于细胞膜和细胞质^[10]。ER- α 36的转录是从ER- α 36基因的第二个内含子中以前未被发现的启动子开始的。ER- α 36部分剩余的cDNA序列是从位于ER- α 36基因下游的一个大小为4 374 bp的外显子转录的,因此这个外显子被命名为外显子9,以区别它与之前报道的8个外显子。ER- α 36具有自身独特的27个氨基酸所组成的结构域,以取代由ER- α 36基因的外显子7和8编码的最后138个氨基酸^[17]。与ER- α 66的结构相比,ER- α 36缺乏AF-1和AF-2两个转录激活结构域,但保留了DNA结合结构域及配体结合域。ER- α 36主要介导细胞膜上引发的快速雌激素信号通路,可以激活MAPK/ERK和PI3K/AKT等信号通路^[11]。因此,称之为非基因组途径(nongenomic pathway)、非经典途径及膜途径。

2 雌激素与胃癌

来自大样本的流行病学证据显示,无论是在高发病率还是低发病率地区,胃癌的发生往往存在性别的差异,男性约是女性的两倍^[18-19]。这些性别差异不能通过社会人口特征、环境因素或幽门螺杆菌感染得以解释^[20]。近年,初步公布的雌激素暴露因素(如初潮年龄、绝经年龄、首次妊娠年龄、口服避孕药、雌激素替代治疗和他莫昔芬治疗等)与胃癌风险的关联性Meta分析结果,再次提示雌激素替代

疗法可降低胃癌的发病风险,而他莫昔芬的使用增加了胃癌发生的几率,且胃癌的发生与月经周期、生殖因素和口服避孕药的使用无明显关联性。然而,来自不同地区的多个研究发现,月经和生殖因素与胃癌风险存在一定相关性,初潮年龄早(年龄 <12 岁)^[21]、绝经期晚^[22]、首胎生育年龄大^[23-24]的女性患胃癌风险较低。绝经前的女性比正常绝经后的女性患胃癌的风险低^[19-21]。绝经年龄小于46岁的女性患胃癌的风险显著增加,且胃癌发病率在绝经后逐年上升^[3]。使用雌激素替代疗法^[24]和口服避孕药均能降低胃癌风险^[25-26]。切除卵巢与未切除卵巢的女性相比,胃癌的患病风险增加近两倍,卵巢切除术后和不使用激素替代疗法的女性胃癌发病率明显高于保留卵巢且曾使用过激素替代疗法的女性^[27]。上述结果提示,低水平雌激素可能利于胃癌发生。

研究发现,雌激素以双相调控的方式影响胃癌细胞的生长,即低浓度雌激素促进胃癌细胞的生长。反之,高浓度雌激素则延缓及抑制胃癌细胞生长^[28]。① 体外细胞学实验证明低浓度雌激素可通过调节内质网应激,升高GSK-3 β 的Ser9位点磷酸化,抑制GSK-3 β 活性,从而明显增强胃癌细胞的侵袭力^[29]。低浓度雌激素也可通过Akt信号通路减缓内质网应激所诱导的胃癌细胞凋亡^[30]。在胃癌细胞中,低浓度雌激素下调E-cadherin,上调MMP2及MMP9表达,表现出比高浓度雌激素更强的促胃癌细胞侵袭能力^[31]。以上结果均提示高浓度雌激素对胃癌的发生具有一定保护作用,与临床上男性胃癌患者明显多于女性的特点相符。② 动物实验中雌激素与胃癌发生相关性研究也表明,用致癌物诱导大鼠胃癌模型时,发现细胞增殖标志物在胃癌中的表达和胃癌的发生率在雌性大鼠中明显低于雄性大鼠^[32]。③ 植物雌激素实验证实植物雌激素也可参与胃癌发生发展的调控,它与内源性雌激素一样具有双相调控能力,表现出拟雌激素活性和抗雌激素活性^[33]。低浓度($1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-8}$ mol/L)的植物雌激素能通过ER竞争性结合,表现出雌激素的作用;而相对高浓度的植物雌激素($1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L)则具有抗雌激素效应^[34]。有研究发现,高浓度的血浆异黄酮(植物雌激素)与胃癌的低风险相关^[35],这种对胃癌细胞的抑制效应,在体外实验的研究中也得到了证实^[36-37]。上述证据均提示,以前我们很可能缺乏对雌激素与胃癌关系的重视。而长期暴露于较高浓度的雌激素下可能会降低胃癌发生的风险,高浓度雌激素对胃癌的发生具有保护作用的理论是有实验基础的。

3 雌激素、雌激素受体与胃癌

3.1 ER- α 66 与胃癌

有报道指出,在人体胃癌组织中,Borrmann分型IV型(弥漫浸润型癌)的ER- α 66阳性率明显高于其他组织学类型,ER- α 66在低分化腺癌和印戒细胞癌中表达较高,ER- α 66的表达与区域淋巴结转移和胃癌生长有关^[38]。ER- α 66阳性的胃癌患者多为弥漫型胃癌,并且无病生存期较短^[39]。也有研究结果发现,ER- α 66过表达后,细胞的生长增殖和侵袭转移能力受到显著抑制,阻断细胞进入G1/G0期,通过降低 β -catenin的表达诱导细胞凋亡^[40]。然而另外一些研究则发现,雌激素受体ER- α 66在胃癌中的表达比较低,并且结果具有很大不一致性,ER- α 66在人体胃癌组织中的核表达率为0%~51%^[41-42]。有报道称,ER- α 66的表达在胃癌组织和正常组织之间无明显差异,与肿瘤的分期也无明确相关性^[43]。ER- α 66在人体胃癌组织中的表达量目前仍存在巨大争议,因此,核雌激素信号是否在胃癌发生中发挥重要作用还不确定。

3.2 ER- α 36 与胃癌

越来越多的研究证明雌激素的信号传导不仅仅有经典途径(核途径),还有非经典途径(膜途径或快速途径)。雌激素的信号可能主要是通过ER- α 36介导非经典快速信号通路在胃癌中发挥作用。研究发现ER- α 36在胃癌细胞株AGS、BGC-823、MKN-45、SGC-7901中均有表达,而其表达量也明显高于ER- α 66,人体胃癌组织中也呈相同现象^[44]。低浓度17 β -雌二醇促进胃癌细胞的生长、上调ER- α 36的表达,而他莫昔芬的作用结果则相反^[45]。雌激素通过ER- α 36途径可对胃癌细胞增殖双相调控,即低浓度雌激素可上调胃癌细胞中ER- α 36的表达,促进胃癌细胞的生长,而相对高浓度的雌激素,则下调ER- α 36的表达,抑制胃癌细胞的生长^[28]。高表达ER- α 36的胃癌细胞(SGC7901-High36)对雌激素的作用更为敏感,雌激素可在p mol/L~f mol/L的浓度范围内促进胃癌细胞生长,并且上调Cyclin D1的

表达,然而雌激素在 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围则可抑制胃癌细胞的生长;下调ER- α 36表达的胃癌细胞(SGC7901-Low36),雌激素是在 nmol/L 的浓度范围降低Cyclin D1表达及细胞生长,并无雌激素刺激作用^[28,46]。高浓度他莫昔芬也可下调ER- α 36的表达,诱导胃癌细胞的凋亡^[47]。将SGC7901-Low36细胞移植至裸鼠皮下时,形成的移植瘤的体积、质量、肿瘤细胞核分裂数、Ki67阳性细胞计数、有丝分裂率及ER- α 36和Cyclin D1的表达明显低于SGC7901-High36细胞,且SGC7901-High36细胞中E-cadherin蛋白的表达明显低于SGC7901-Low36细胞^[48-50],提示ER- α 36可能参与上皮向间质细胞转化。

多条信号通路参与胃癌的发生发展,而ER- α 36介导的快速雌激素信号通路在胃癌的发生发展中发挥重要作用。王绪明等^[31]发现雌激素可通过ER- α 36及Src信号通路刺激胃癌细胞的生长,在胃癌组织中ER- α 36及Src均表达,且肠型胃癌比弥漫型胃癌ER- α 36及Src的表达高;在胃癌细胞实验中,低浓度雌激素上调ER- α 36表达并可升高Tyr416-Src的磷酸化水平,而降低Tyr527-Src的磷酸化水平。此外,在SGC7901-High36细胞中Tyr416-Src的磷酸化可以导致Cyclin D1的表达增加,促进细胞的增殖,而PP2(Src蛋白激酶抑制剂)可抑制雌激素诱导的胃癌细胞的增殖。研究还发现在SGC7901-High36、SGC7901-Low36及SGC7901-Control三株重组胃癌细胞中,PP2抑制低浓度雌激素刺激的胃癌细胞的侵袭能力。SGC7901-High36细胞中Src表达最高,而SGC7901-Low36细胞中表达最低,提示ER- α 36和Src的表达存在一定正相关性,且低浓度雌激素诱导ER- α 36及Src蛋白之间的相互结合^[31-50]。在胃癌细胞中,低浓度雌激素可以上调ER- α 36、GRP94和GRP78的表达,及增加Ser473-AKT的磷酸化水平,促进胃癌细胞生长,而敲低ER- α 36表达后Ser473-AKT的磷酸化水平降低^[48-51]。AKT在细胞存活和凋亡中发挥重要作用,激活AKT可导致细胞存活,而抑制其活性则可促进细胞凋亡^[52]。

进一步的临床病理研究发现,ER- α 36在人胃腺癌组织中高表达,ER- α 36的表达与胃癌的浸润深度、有无淋巴结转移、组织学分型以及TNM分期等呈密切正相关^[28-53]。SGC7901-High36细胞的侵袭能力明显高于SGC7901-Low36细胞,同时发现microRNA也参与ER- α 36介导的胃癌发生和侵袭^[54-55]。综上所述,雌激素通过ER- α 36介导的快速膜信号通路,刺激胃癌细胞的增殖与侵袭,从而在胃癌的发生发展中发挥重要作用。

4 雌激素与胃癌干细胞

自发现人胃癌细胞中存在具有干细胞特性的肿瘤细胞后^[56],越来越多的研究证明,胃癌干细胞具有与其他肿瘤干细胞(CSCs)类似的生物学特性,主要表现为自我更新、多向分化、高致瘤性和多重耐药的潜能。研究表明,在人胃癌细胞系中存在CD44阳性的细胞亚群,并可在体外无血清培养基中形成细胞球体集落^[57]。同时,胃癌细胞培养成的球中肿瘤干细胞标志物CD44、CD24、ALDH1以及Snail、Vimentin(间叶细胞标志物)的表达增加,CK18(上皮细胞标志物)表达降低,提示胃癌细胞球中富含具有干细胞标志物的细胞^[58-59]。将胃癌细胞球在基质胶中培养,观察到管状腺样结构的出现^[60]。上述结果提示胃癌细胞球中,富含具有干细胞标志的并具有多向分化特征的亚群细胞,这是存在胃癌干细胞的证据之一。将CD44/CD24阳性细胞亚群注射入免疫缺陷小鼠的皮下或胃中,发现其具有较强的致瘤能力,而低表达CD44的胃癌细胞成瘤体积则较小^[57]。另一个实验中进一步证实这一结果,将相同数量的CD44阳性细胞和CD44阴性细胞植入裸鼠皮下,发现CD44阳性细胞较CD44阴性细胞能更快地形成肿瘤。从裸鼠移植瘤中分离出的CD44阳性和CD44阴性细胞进行连续移植实验,发现CD44阳性的肿瘤细胞能够在原发性、继发性和第三次移植中产生肿瘤。而CD44阴性肿瘤的细胞在连续移植实验中则丧失致瘤能力^[61]。此外,CD44阳性的胃癌细胞还表现出对化疗和放疗的抵抗,这也提示胃癌干细胞可能是肿瘤复发和耐药性的重要原因^[57]。

有报道指出高浓度17 β -雌二醇通过抑制人胃癌细胞中IL8-Src信号的活化来阻止人间充质干细胞(HBMMSCs)的细胞运动^[62]。此外,一种新型染料木黄酮(DFOG),也能抑制胃癌细胞来源的胃癌干细胞样细胞发生上皮间质转化,同时还能抑制胃癌干细胞的自我更新,细胞迁移和细胞侵袭^[63]。木黄酮可抑制胃癌干细胞样特征,如自我更新能力、耐药性和致瘤能力,这可能是与它能降低干性基因的表达及致瘤性耐药基因ABCG2的表达有关^[64]。上述研究结果提示,雌激素尤其是低浓度雌

激素可能在促进胃癌干细胞的自我更新、耐药和致瘤能力等方面发挥重要作用。

5 结语

越来越多的临床和实验室证据表明,雌激素及雌激素受体不仅发挥调控机体生长和发育的正常生理功能,还可能在胃癌的生长增殖、侵袭和转移等方面发挥着重要作用。进一步的研究也证实了雌激素快速信号通路影响胃癌干细胞的自我更新和生长分化,这最终将会影响胃癌的治疗和预后。胃癌对雌激素的作用产生双相应答反应,提示高浓度雌激素治疗可能是胃癌治疗的一种有效策略。目前对于将胃癌干细胞作为靶点用于治疗胃癌有待进一步研究。期望在未来的临床治疗中,能更有效地鉴定并标记胃癌干细胞,并将其作为治疗靶点,这也将为临床精准治疗胃癌提供一个重要手段。

参考文献(References)

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CREW K D, NEUGUT A I. Epidemiology of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(3): 354-62.
- [3] FREEDMAN N D, CHOW W H, GAO Y T, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women[J]. *Gut*, 2007, 56(12): 1671-1677.
- [4] SHI M T. Cancer: a "stem-cell" disease?[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 13(1): 1-4.
- [5] FAGOONEE S, LI H, ZHANG H, et al. Gastric cancer as a stem-cell disease: data and hypotheses [J]. *Panminerva Med*, 2014, 56(4): 289-300.
- [6] BIRKHÄUSER M. Treatment of pain in estrogen deficiency[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 1996, 259 (Suppl 1): S74-S79.
- [7] WARNER M, SAJI S, GUSTAFSSON J A. The normal and malignant mammary gland: a fresh look with ER beta onboard [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2000, 5(3): 289-294.
- [8] GRESCHIK H, FLAIG R, RENAUD J P, et al. Structural basis for the deactivation of the estrogen-related receptor gamma by diethylstilbestrol or 4-hydroxytamoxifen and determinants of selectivity [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32): 33639-33646.
- [9] WANG Z Y, YIN L. Estrogen receptor alpha-36 (ER-alpha36): a new player in human breast cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418(3): 193-206.
- [10] WANG Z, ZHANG X, SHEN P, et al. Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor-alpha36, a novel variant of human estrogen receptor-alpha66 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1023-1027.
- [11] WANG Z, ZHANG X, SHEN P, et al. A variant of estrogen receptor-{alpha}, hER-{alpha}36: transduction of estrogen- and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(24): 9063-9068.
- [12] VRANIC S, GATALICA Z, DENG H, et al. ER-alpha36, a novel isoform of ER-alpha66, is commonly over-expressed in apocrine and adenoid cystic carcinomas of the breast [J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(1): 54-57.
- [13] ZOU Y, DING L, COLEMAN M, et al. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) suppresses expression of its variant ER-alpha 36 [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(8): 1368-1374.
- [14] BJORNSTROM L, SJOBERG M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(4): 833-842.
- [15] DÍAZ-CHICO B N, OGASAWARA Y, CHAMNESS G C, et al. A 46-kDa antigen associated with estrogen receptor in human breast cancer [J]. *J Steroid Biochem*, 1988, 30(1/2/3/4/5/6): 315-320.
- [16] FLOURIOT G, BRAND H, DINGER S, et al. Identification of a new isoform of the human estrogen receptor-alpha (hER-alpha) that is encoded by distinct transcripts and that is able to repress hER-alpha activation function 1 [J]. *EMBO J*, 2000, 19(17): 4688-4700.
- [17] WANG Z Y, LI Y, KUN M. ER-a36, a novel therapeutic target for triple-negative breast cancer [J]. *Intern Med Rev*, 2017, 3(3): 1-12.
- [18] SIPPONEN P, CORREA P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis [J]. *Gastric Cancer*, 2002, 5(4): 213-219.
- [19] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [20] CHANDANOS E, LAGERGREN J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(16): 2397-2403.

- [21] PERSSON C, INOUE M, SASAZUKI S, et al. Female reproductive factors and the risk of gastric cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study)[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2008, 17(4): 345-353.
- [22] PALLI D, CIPRIANI F, DECARLI A, et al. Reproductive history and gastric cancer among post-menopausal women[J]. *Int J Cancer*, 1994, 56(6): 812-815.
- [23] INOUE M, ITO L S, TAJIMA K, et al. Height, weight, menstrual and reproductive factors and risk of gastric cancer among Japanese postmenopausal women: analysis by subsite and histologic subtype[J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(6): 833-838.
- [24] FREEDMAN N D, LACEY J V, HOLLENBECK A R, et al. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort[J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1572-1581.
- [25] FRISE S, KREIGER N, GALLINGER S, et al. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system[J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(12): 908-916.
- [26] LINDBLAD M, GARCÍA R L A, CHANDANOS E, et al. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 136-141.
- [27] DUELL E J, TRAVIER N, LUJAN-BARROSO L, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the european prospective investigation into cancer and nutrition[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(12): 1384-1393.
- [28] WANG X M, HUANG X, FU Z, et al. Biphasic ER- α 36-mediated estrogen signaling regulates growth of gastric cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(6): 2325-2330.
- [29] 付政祺, 邹丰, 李艳, 等. 雌激素在衣霉素诱导的内质网应激调控胃癌细胞侵袭力中的作用及机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(11): 1537-1541.
- [30] FU Z, ZOU F, DENG H, et al. Estrogen protects SGC7901 cells from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by the Akt pathway[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(2): 560-564.
- [31] 王绪明. ER- α 36介导的雌激素信号在胃癌SGC7901细胞增殖与侵袭中的机制[D]. 武汉: 武汉大学, 2013.
- [32] MOTOHASHI M, WAKUI S, MUTO T, et al. Cyclin D1/cdk4, estrogen receptors alpha and beta, in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat gastric carcinogenesis: immunohistochemical study[J]. *J Toxicol Sci*, 2011, 36(3): 373-378.
- [33] ANDERSON J J, ANTHONY M, MESSINA M, et al. Effects of phyto-oestrogens on tissues[J]. *Nutr Res Rev*, 1999, 12(1): 75-116.
- [34] 王大伟, 牛建昭, 王继峰, 等. 中药植物雌激素受体调节剂筛选研究中的问题与对策[J]. *中草药*, 2009, 40(5): 825-827.
- [35] KO K P, PARK S K, PARK B, et al. Isoflavones from phytoestrogens and gastric cancer risk: a nested case-control study within the Korean Multicenter Cancer Cohort[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(5): 1292-1300.
- [36] LIU Y L, ZHANG G Q, YANG Y, et al. Genistein induces G2/M arrest in gastric cancer cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression[J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(7): 1034-1041.
- [37] YAN G R, ZOU F Y, DANG B L, et al. Genistein-induced mitotic arrest of gastric cancer cells by downregulating KIF20A, a proteomics study[J]. *Proteomics*, 2012, 12(14): 2391-2399.
- [38] ZHAO X H, GU S Z, LIU S X, et al. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(4): 665-669.
- [39] YI J H, DO I G, JANG J, et al. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7592.
- [40] ZHOU J, TENG R, XU C, et al. Overexpression of ER α inhibits proliferation and invasion of MKN28 gastric cancer cells by suppressing β -catenin[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(4): 1622-1630.
- [41] TOKUNAGA A, NISHI K, MATSUKURA N, et al. Estrogen and progesterone receptors in gastric cancer[J]. *Cancer*, 1986, 57(7): 1376-1379.
- [42] TAKANO N, IIZUKA N, HAZAMA S, et al. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta mRNAs in human gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2002, 176(2): 129-135.
- [43] CUI G, YUAN A, QVIGSTAD G, et al. Estrogen receptors are not expressed in esophagogastric carcinomas that come from a high incidence area of China[J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2001, 48(39): 594-595.
- [44] 王陆佰, 邓昊, 黄萱, 等. 胃癌中雌激素受体- α 36与 α 66 mRNA的表达及其临床病理意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2010, 31(1): 38-42.
- [45] 周迪炜, 范军, 刘丽江. 17 β -雌二醇和他莫西芬对人胃癌细胞株BGC-823活力及ER- α 36蛋白表达的影响[J]. 广

- 东医学, 2015, 36(13): 2001-2004.
- [46] 王绪明, 黄莹, 付政祺, 等. 靶向ER- α 36的vshRNA真核表达慢病毒载体的构建、鉴定及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(12): 2113-2119.
- [47] WANG X M, CHEN Q, HUANG X, et al. Effects of 17 β -estradiol and tamoxifen on gastric cancer cell proliferation and apoptosis and ER- α 36 expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 57-62.
- [48] FU Z, DENG H, WANG X M, et al. Involvement of ER- α 36 in the malignant growth of gastric carcinoma cells is associated with GRP94 overexpression[J]. *Histopathology*, 2013, 63(3): 325-333.
- [49] 王绪明, 邓昊, 刘丽江. ER- α 36对胃癌SGC7901细胞在裸鼠体内生长的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(28): 2919-2924.
- [50] WANG X M, DENG H, ZOU F, et al. ER- α 36-mediated gastric cancer cell proliferation via the c-Src pathway[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 329-335.
- [51] FU Z, ZHEN H, ZOU F, et al. Involvement of the Akt signaling pathway in ER- α 36/GRP94-mediated signaling in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5): 2077-2080.
- [52] GARCIA G E, NICOLE A, BHASKARAN S, et al. Akt- and CREB-mediated prostate cancer cell proliferation inhibition by nextrutine, a phellodendron amurense extract[J]. *Neoplasia*, 2006, 8(6): 523-533.
- [53] DENG H, HUANG X, FAN J, et al. A variant of estrogen receptor- α , ER- α 36 is expressed in human gastric cancer and is highly correlated with lymph node metastasis[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(1): 171-176.
- [54] 邹丰, 王绪明, 刘丽江. ER- α 36和miR-143介导胃癌细胞的侵袭[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(12): 2167-2171.
- [55] 邹丰, 王绪明, 刘丽江. ER- α 36介导的胃癌中miRNA表达的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(24): 2373-2377.
- [56] TAKAISHI S, OKUMURA T, WANG T C. Gastric cancer stem cells[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(17): 2876-2882.
- [57] TAKAISHI S, OKUMURA T, TU S, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(5): 1006-1020.
- [58] WANG X M, ZOU F, DENG H, et al. Characterization of sphereforming cells with stemlike properties from the gastric cancer cell lines MKN45 and SGC7901[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 2937-2941.
- [59] 吴丽霞, 王绪明, 张尚昆, 等. 胃癌细胞的无血清悬浮培养与初步鉴定[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(11): 1531-1536.
- [60] XUE Z, YAN H, LI J, et al. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(1): 302-312.
- [61] ZHANG L, GUO X, ZHANG L, et al. SLC34A2 regulates miR-25-Gsk3 β signaling pathway to affect tumor progression in gastric cancer stem cell-like cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 57(3): 440-450.
- [62] LIU C J, KUO F C, WANG C L, et al. Suppression of IL-8-Src signalling axis by 17 β -estradiol inhibits human mesenchymal stem cells-mediated gastric cancer invasion[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(5): 962-972.
- [63] CAO X, REN K, SONG Z, et al. 7-Difluoromethoxyl-5, 4'-di-n-octyl genistein inhibits the stem-like characteristics of gastric cancer stem-like cells and reverses the phenotype of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 1157-1165.
- [64] HUANG W, WAN C, LUO Q, et al. Genistein-inhibited cancer stem cell-like properties and reduced chemoresistance of gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3432-3443.

(责任编辑: 范建凤)