

ERβ 基因表达及多态性与胃癌发生发展的相关性研究

钱春野¹, 杨留才^{1*}, 周娟¹, 宋署²

(¹盐城卫生职业技术学院生理学系, 江苏 盐城 224006; ²盐城市第一人民医院病理科, 江苏 盐城 224006)

[摘要] 目的: 研究 ERβ 基因表达及多态性与胃癌发生发展的相关性。方法: 以 100 例原发性胃癌为实验组, 90 例胃溃疡为对照组, 免疫组织化学 SP 法检测 ERβ 蛋白, 限制性酶切法检测 ERβ 基因 CA 重复序列多态性和 G1082A 多态性。结果: ERβ 实验组和对照组阳性率分别为 68.0% 和 23.3%, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 并且分化程度低、浸润深、有淋巴结转移和 5 年死亡者的 ERβ 阳性率分别高于分化程度高、浸润浅、无淋巴结转移和 5 年生存者, 且 I、II 期低于 III 期($P < 0.01$, $P < 0.05$), 而与初复发、年龄、肿瘤大小和组织学类型无关 ($P > 0.05$)。ERβ 基因 CA 重复序列对照组和实验组基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$), 两组基因型 SS、SL、LL 分布和等位基因 S、L 频率的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。ERβ G1082A 多态性中, *Rsa* I 和 *Alu* I 酶切分析: 实验组和对照组均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$)。两组基因型 rr、Rr、RR 分布和等位基因 r、R 和 a、A 频率的比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 而实验组 aa 基因型频率与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且该基因型与肿瘤的临床分期、分化程度、浸润深度、转移情况、5 年生存情况密切相关($P < 0.05$), 与肿瘤初复发、患者年龄、肿瘤大小、组织学类型无关($P > 0.05$), 而等位基因频率中仅 a/A 与肿瘤的分化程度、浸润深度密切相关($P < 0.01$)。结论: ERβ 与胃癌的发生、分化程度、浸润深度、转移及 5 年存活率密切相关, 并且 ERβ 的 aa 基因型和等位基因 a/A 与胃癌的关系极大。

[关键词] 胃癌; 临床特征; ERβ 基因; 多态性

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)07-1004-06

Correlation between ERβ gene polymorphisms and the risk of gastric cancer

QIAN Chun-ye¹, YANG Liu-cai^{1*}, ZHOU Juan¹, SONG Shu²

(¹Department of Physiology, Yancheng Health Vocational and Technical College, Yancheng 224006; ²Department of Pathology, Yancheng NO.1 People's Hospital, Yancheng 224006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether ERβ gene expression and polymorphisms can modify the risk of gastric cancer. **Methods:** Total 100 cases of primary gastric cancer were enrolled as the test group, and 90 cases of gastric ulcer as the control group. Immunohistochemical SP method was used to detect ERβ protein, RT-PCR method to detect the polymorphisms of CA repeat sequence and G1082A in ERβ gene. **Results:** Positive expression rates of ERβ were 68.0% and 23.3% respectively in the test group and the control group, which had significant differences between two groups ($P < 0.01$). The positive ERβ expression rates of the subjects with low differentiation degree, high invasion depth, lymph node metastasis and five years death were higher than those with high differentiation degree, shallow invasion depth, without lymph node metastasis and five years survival. And the positive expression rate of ERβ in clinical stages of I and II were significantly lower than that in stage III ($P < 0.01$, $P < 0.05$ respectively). ERβ expression had nothing to do with onset recurrence, age, tumor size, and histological types ($P > 0.05$). Genotype distribution accords with the Hardy-Weinberg(H-W) genetic balance in CA repeat sequence of ERβ of gastric cancer group and control group($P > 0.05$); There was no significant difference in comparative genotype distribution of SS, SL, LL and allele frequency of S and L ($P > 0.05$). In G1082A polymorphism of ERβ, analysis result of *Rsa* I and *Alu* I digestion showed that two groups were accord with the H-W genetic balance($P > 0.05$); There was no significant difference in comparative genotype of rr, Rr, RR and genotype frequency of r, R/a, A($P > 0.05$); but genotype frequency of aa in the test group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Genotype in G1082A polymorphism of ERβ was closely related to clinical stages, differentiation degree, infiltration depth, metastases situation and the five-year survival condition ($P < 0.05$), and it wasn't related to onset recurrence, age, tumor size and histological types ($P > 0.05$). Only

[基金项目] 盐城市医学科技发展计划项目(2008121)

*通讯作者, E-mail: jsyc.ylc@163.com

frequency of a/A was closely related to differentiation degree and infiltration depth of gastric cancer ($P < 0.01$). **Conclusion:** ER β polymorphism has close correlation with clinical stages, differentiation degree, infiltration depth, metastases situation and the five-year survival condition in gastric cancer, and genotypes of aa, alleles of a/A in ER β are critical factors in gastric cancer.

[**Key words**] gastric cancer; clinical features; ER β gene; polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 1004-1009]

胃癌是长江中下游地区高发的消化道肿瘤,前期研究认为雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α 和 ER β 比值的改变在胃腺癌发生和转移过程中起一定作用^[1-3], ER β 基因多态性 RR 基因型与青年胃腺癌的发生发展及转归密切相关^[1]。但 ER β 基因在各种胃癌组织中的表达情况未见报道。为了探讨 ER β 基因在胃癌发生、发展过程中表达及相关性,本文以胃溃疡为对照组,运用免疫组织化学 SP 法检测 ER β 蛋白,限制性酶切法检测 ER β 基因多态性,以期对胃癌的早期诊断、早期治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象

2004 年 1 月~2011 年 2 月,100 例原发性胃癌患者为实验组,来自盐城市第一、二、三人民医院和扬州大学附属医院,年龄 32~74 岁,中位年龄 56 岁,男 64 例,女 36 例。患者术前未接受任何放疗或化疗。胃溃疡切除者 90 例为对照组,中位年龄 55 岁。两组均征得患者同意,所有受试者均签署知情同意书。

新鲜组织离体后取部分组织迅速置于-70℃冰箱内保存,同时部分组织经固定、石蜡包埋、切片作组织病理学研究。

1.1.2 试剂和仪器

即用型 SP 免疫组化试剂盒由天津博科生物技术有限公司提供,PCR 主要试剂由北京百泰克生物技术有限公司提供,DNA 片段长度标准(PCR Markers)、Alu I 和 Rsa I 限制性内切酶均为大连宝生物工程有限公司产品;琼脂糖(美国 Promega 公司)。DYY-8C 型电泳仪(北京六一仪器厂),紫外线电泳图像分析仪(L3270255 型,美国 UVP 公司),RT-PCR 仪(stepone 型,美国 ABI 公司)。

1.2 方法

1.2.1 ER β 免疫组化检测

①方法:采用 Anna 法^[2];②ER β 结果判定:阳性染色定位于细胞核,呈现棕黄色。在 400 倍光镜下观察,并选取 10 个背景清晰的高倍视野,根据阳

性细胞所占视野中所有肿瘤细胞的百分比计算 ER β 表达率。根据其表达率及染色强度将染色结果分为阳性表达:切片内阳性细胞 $\geq 10\%$;阴性表达:切片内阳性细胞 $< 10\%$ 或无阳性细胞。

1.2.2 限制性酶切法检测

用 TRIzol 一步法提取组织总 RNA,-70℃备用,按 DNA 抽提方法提取基因组 DNA,所有 DNA 和 RNA 样本的 $D(260 \text{ nm})/D(280 \text{ nm})$ 在 1.69~2.01 之间,均值为 1.82 ± 0.15 ,说明样本纯度符合要求。ER β CA 重复序列和 G1082A 多态性的检测采用本课题组先前建立的方法^[1](为了提高对实验的准确度,G1082A 多态性使用 Rsa I 和 Alu I 两种酶切),完成后,取 8 μl PCR 扩增产物,20 g/L 琼脂糖凝胶电泳(溴化乙锭染色)观察扩增情况,若出现 312 bp 清晰条带,则进行 Mbo I 内切酶酶切分析。酶切反应体系 10 μl ,取 8 μl PCR 扩增产物、10 \times Buffer 1.0 μl 、BSA 0.1 μl 、限制性内切酶 Mbo I 1.0 μl (10 单位),于 37℃温浴 3 h,30 g/L 琼脂糖凝胶电泳分析酶切产物。由大连宝生物公司经双脱氧链终止法测序。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件处理。实验组和对照组 ER β 蛋白及基因型分布和等位基因频率采用 χ^2 检验,而临床分期和分化程度采用秩和检验进行分析;用 Hardy-Weinberg 平衡检验两位点基因型和等位基因频率分布是否具有群体代表性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况分析

实验组 100 例原发性胃癌患者的基本情况如表 1 所示。实验组和对照组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性,且实验组与对照组之间均无血缘关系。

2.2 免疫组化结果

阳性染色定位于细胞核,呈现棕黄色(图 1)。100 例胃癌中,ER β 阳性表达为 68 例(68.0%,68/100);而胃溃疡患者中,阳性表达率为 23.3%(21/90),差异具有统计学意义($\chi^2 = 37.95, P = 0.000$)。ER β 表达

表1 100例原发性胃癌患者基本情况

Table 1 The base clinic characteristics in 100 cases with gastric cancer

基本情况	分组	例数
临床分期	I期	32
	II期	56
	III~IV期	12
初复发	初发	56
	复发	44
分化程度	高分化	41
	中分化	33
	低分化	26
转移情况	无转移	42
	转移	58
年龄(岁)	≤60	61
	>60	39
肿瘤直径(cm)	≤2	41
	>2	59
组织学类型	腺癌	68
	印戒细胞癌	20
	其它	12
5年生存情况	生存	36
	死亡	64

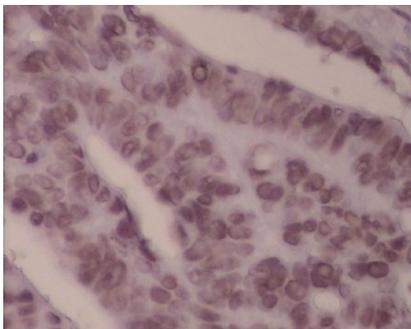


图1 胃癌组织中ERβ的阳性表达(免疫组化,×400)

Figure 1 The positive expression of ERβ in gastric cancer tissue(IHC,×400)

与胃癌临床特征的关系见表2所示,分化程度低、浸润深、有淋巴结转移和5年内死亡者阳性率分别高于分化程度高、浸润浅、无淋巴结转移和5年生存者,且临床分期处于I、II期者ERβ阳性率显著低于III期者($P < 0.01$, $P < 0.05$)。而ERβ阳性表达与初复发、年龄、肿瘤大小和组织学类型无关($P > 0.05$)。 χ^2 检验显示,随着基因表达阳性率增加,患者发生远处转移危险度增加($P < 0.001$),患者5年存活率下降($P < 0.05$)。

2.3 实验组和对照组中ERβ基因mRNA的表达

2.3.1 CA重复序列多态性

通过ERβ基因CA重复序列测序,检测到170、172、174、178、180、182、184及186共8种(CA)_n等位基因,以重复序列次数来表示则分别为16、17、18、19、20、21、22、23、24次重复的9个等位基因(图2)。以CA重复序列平均数22次为界,将重复序列基因分为短基因(< 22)和长基因(≥ 22),分别以S和L表示。对照组和实验组基因型分布均符合Hardy-Weinberg(H-W)平衡($P > 0.05$),两组基因型SS、SL、LL分布的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组等位基因S、L频率的比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$),提示ERβ基因的CA重复序列多态性表达与胃癌发病无关联(表3)。

2.3.2 ERβ基因G1082A多态性

使用Rsa I酶切可区分出3种基因型:rr型(156 bp 1条条带)、RR型(125、31 bp 2条条带)、Rr型(156、125、31 bp 3条条带),见图3A。两组ERβ Rsa I多态性分析:实验组和对照组均符合H-W遗传平衡定律($P > 0.05$),具有群体代表性。两组基因型rr、Rr、RR分布的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组等位基因r、R频率的比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$),见表4,提示ERβ基因的Rsa I多态性表达与胃癌发病无关联。

使用Alu I酶切亦可区分出3种基因型:aa型(379 bp 1条条带)、AA型(289、90 bp 2条条带)、Aa型(379、289、90 bp 3条条带),见图3B。两组ERβ Alu I酶切多态性分析:实验组和对照组均符合H-W遗传平衡定律($P > 0.05$),具有群体代表性。实验组aa基因型频率与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),而AA及Aa基因型和两组等位基因a、A频率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。说明胃癌的发生与ERβ基因中的aa基因型密切相关,而与Aa、AA基因型及各种等位基因频率无关(表5)。

3 讨论

胃癌是长江中下游地区发生率最高的消化道肿瘤,其病死率居所有恶性肿瘤的第3位,近年来,发病率逐步增加,严重危害人们的健康,其与性激素的关系在前期研究中已有报道^[1,3]。雌激素是重要的性激素之一,雌激素与其受体ER结合而起作用,ER是一种特定的糖蛋白,有2个亚型:α和β。人ERβ基因位于14号染色体。其基因多态性与激素依赖性疾病的关系逐渐被关注,其中微卫星(microsatellite, MS)或短串联重复序列(short tandem re-

表 2 试验组 ERβ 基因表达、基因型、等位基因与临床特征的关系

Table 2 The relationship of clinic characteristics of gastric cancer with the expression, genotype, allele gene of ERβ [n(%)]

项目	数量(n)	ERβ 免疫组化表达		ERβ 基因 mRNA 的表达																	
		阴性	阳性	CA 重复序列多态性						G1082A 多态性											
				基因型			等位基因			Rsa I				Alu I							
		SS	SL	RR	r	R	rr	Rr	RR	r	A	aa	Aa	AA	a	A					
临床分期																					
I	32	20	12	26	30	8	82	46	24	32	8	80	48	56	8	0	120	8			
II	56	11	45	46	54	12	146	78	42	58	12	142	82	98	14	0	210	14			
III	12	1(8.3)	11(91.7)	10	10	4	30	18	8	10	6	26	22	20	2	2	42	6			
T 值		20.70		0.79			0.14			3.62				1.45				15.01		2.53	
P 值		0.000 0		0.940 0			0.932 6			0.459 2				0.484 8				0.004 7		0.281 6	
初复发																					
初发	56	17	39	14	144	80	98	14	18	136	70	172	276	98	14	0	210	14			
复发	44	15	29	10	114	62	76	10	12	110	54	134	218	76	10	2	162	14			
χ ² 值		0.16		0.07			0.01			0.26				0.01				2.61		0.44	
P 值		0.691 1		0.965 1			0.919 5			0.879 8				0.925 3				0.271 7		0.507 2	
分化程度																					
高	41	22	19	10	106	58	78	4	14	112	38	140	188	78	4	0	160	4			
中	33	7	26	10	82	50	60	6	12	90	30	114	150	60	6	0	126	6			
低	26	3	23	4	70	34	36	14	8	74	22	90	118	36	14	2	86	18			
T 值		15.61		7.39			0.69			0.35				0.02				21.90		23.44	
P 值		0.000 4		0.116 9			0.709 8			0.986 5				0.988 5				0.000 2		0.000 0	
年龄(岁)																					
≤60	61	21	40	14	158	86	106	14	16	162	66	194	294	106	14	2	226	18			
>60	39	11	28	10	100	56	68	10	12	112	32	136	176	68	10	0	146	10			
χ ² 值		0.42		0.09			0.02			2.24				1.16				1.35		0.14	
P 值		0.515 4		0.955 4			0.894 3			0.326 3				0.282 4				0.508 9		0.711 6	
肿瘤直径(cm)																					
≤2	41	15	26	10	106	58	70	10	14	104	46	132	196	70	10	2	150	14			
>2	59	17	42	14	152	84	104	14	12	146	78	170	302	104	14	0	222	14			
χ ² 值		0.67		0.02			0.00			2.59				1.47				2.93		1.01	
P 值		0.412 5		0.987 8			0.962 7			0.273 6				0.225 1				0.231 6		0.315 3	
浸润深度																					
黏膜下层	41	19	22	12	102	62	78	4	16	112	36	144	184	78	4	0	160	4			
纤维膜	59	13	46	12	156	80	96	20	16	158	62	190	282	76	20	2	212	24			
χ ² 值		6.57		0.95			0.64			1.83				1.06				8.32		8.88	
P 值		0.010 3		0.622 2			0.421 9			0.399 6				0.303 4				0.015 6		0.002 9	
转移																					
有	42	21	21	10	104	60	68	16	12	112	44	136	200	68	16	0	152	16			
无	58	11	47	14	150	82	106	8	16	142	74	174	290	106	8	2	220	12			
χ ² 值		10.78		0.02			0.06			1.54				0.73				8.05		2.83	
P 值		0.001 0		0.988 8			0.799 8			0.462 7				0.393 8				0.017 8		0.092 3	
死亡																					
无	64	25	39	8	94	50	66	4	12	162	82	186	326	108	20	0	236	20			
有	36	7	29	16	164	92	108	20	10	102	32	122	168	66	4	2	136	8			
χ ² 值		4.08		0.09			0.06			4.76				2.58				7.73		0.72	
P 值		0.043 5		0.957 2			0.807 4			0.092 5				0.108 3				0.020 9		0.395 8	
组织学类型																					
腺癌	68	22	46	18	174	98	118	18	20	168	84	208	336	118	18	0	254	18			
印戒细胞癌	20	7	13	6	50	30	34	4	8	44	28	60	100	34	4	2	72	8			
其它	12	3	9	0	34	14	22	2	4	32	12	40	56	22	2	0	46	2			
χ ² 值		0.36		4.11			1.01			2.27				1.76				8.65		1.76	
P 值		0.836 6		0.390 8			0.602 3			0.686 0				0.415 0				0.070 3		0.415 0	

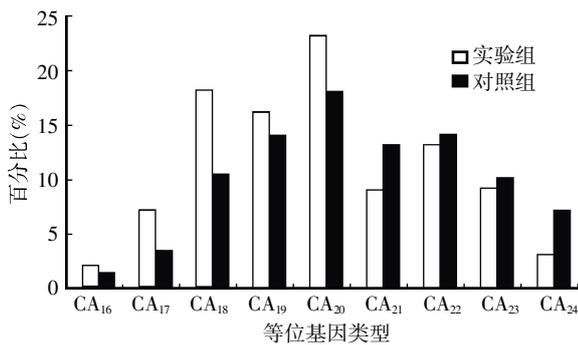


图 2 ERβ 基因 CA 重复序列等位基因分布

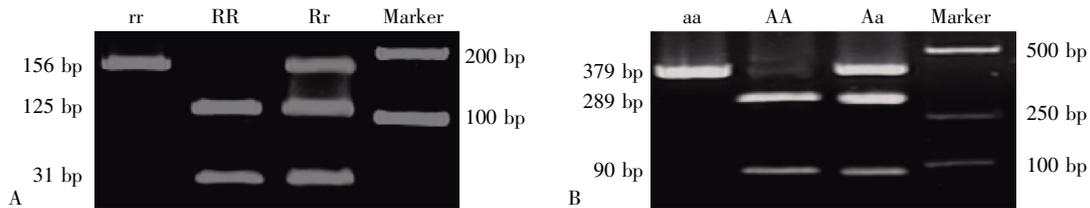
Figure 2 The allele distribution of CA repeat sequence in ERβ

表 3 2 组中 CA 重复序列多态性的基因型和等位基因频率的比较

Table 3 The comparison of genotype and allele frequency of CA repeat sequence polymorphisms in ERβ gene between two groups (n)

n	等位基因	观察组基因型			期望基因型			χ ² 值*	P 值*	等位基因频率		
		SS	SL	LL	SS	SL	LL			S	L	
实验组	100	200	42	112	46	42.11	110.53	47.37	0.07	0.968	196	204
对照组	90	180	38	98	44	37.89	99.47	42.63	0.02	0.992	174	186
χ ² 值			0.00	0.09	0.11	-	-	-	-	-	0.03	
P 值			0.979	0.761	0.741	-	-	-	-	-	0.854	

*: 观察值与期望值的比较。



A: ERβ 使用 Rsa I 酶切结果; B: ERβ 使用 Alu I 酶切结果。

图 3 ERβ 使用 Rsa I 和 Alu I 酶切结果

Figure 3 The digestion result of ERβ by Rsa I and Alu I

表 4 2 组中 Rsa I 酶切 ERβ 基因多态性的基因型和等位基因频率的比较

Table 4 The comparison of the genotype and allele frequency of ERβ polymorphisms by Rsa I digestion between two groups (n)

n	等位基因	观察组基因型			期望基因型			χ ² 值*	P 值*	等位基因频率		
		rr	Rr	RR	rr	Rr	RR			r	R	
实验组	100	200	82	94	24	77.90	96.84	25.26	0.36	0.834	258	142
对照组	90	180	66	90	24	70.11	87.16	22.73	0.40	0.817	222	138
χ ² 值			0.75	0.34	0.15	-	-	-	-	-	0.65	
P 值			0.387	0.559	0.696	-	-	-	-	-	0.419	

*: 观察值与期望值的比较。

表 5 2 组中 Alu I 酶切 ERβ 基因多态性的基因型和等位基因频率的比较

Table 5 The comparison of the genotype and allele frequency of ERβ polymorphisms by Alu I digestion between two groups (n)

n	等位基因	观察组基因型			期望基因型			χ ² 值*	P 值*	等位基因频率		
		aa	Aa	AA	aa	Aa	AA			a	A	
实验组	100	200	174	24	2	180.00	17.89	2.11	2.29	0.318	372	28
对照组	90	180	168	10	2	162.00	16.10	1.89	2.54	0.281	346	14
χ ² 值			4.22	4.83	0.01	-	-	-	-	-	3.51	
P 值			0.040	0.903	0.916	-	-	-	-	-	0.061	

*: 观察值与期望值的比较。

peat,STR)多态性(此处表现为 CA 重复序列)作为第二代遗传标记,也引起许多学者兴趣。Slattery 等^[4]研究证明 ERβ 基因长 CA 重复序列患者得结肠癌风险更高,并且认为在结直肠癌病因中 ERβ 比 ERα 的作用更重要。Beleza-Meireles 等^[5]通过对 60 个男孩尿道下裂患者研究发现,ER2 基因长 CA 重复序列更易患尿道下裂。Anghel 等^[6]认为雄激素基因长 CAG、ERα 基因短 TA、ERβ 基因短 CA 重复序列与乳腺癌有关。Takeo 等^[7]认为 ERβ 基因 CA 重复次数与绝经和绝经后症状有关。而 G1082A 多态性是

位于ER β 基因第5外显子配体结合区的一个沉默突变,不能导致氨基酸的变换。

本研究中,ER β 实验组和对照组阳性率分别为68.0%和23.3%,差异明显,而与其他研究小组所测得的ER β 阳性率有所差异^[8-10],可能为检测方法不同,致测得的结果有差异。

而在胃癌中,分化程度低、浸润深、有淋巴结转移和5年中死亡者ER β 阳性率分别高于分化程度高、浸润浅、无淋巴结转移和5年生存者,且临床分期处于I、II期者ER β 阳性率显著低于III期者,说明随着ER β 基因表达阳性率增加,患者发生远处转移危险度增加,患者5年存活率下降。

ER β 基因CA重复序列对照组和实验组基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡,两组基因型SS、SL、LL分布和等位基因S、L频率的比较差异无统计学意义,提示ER β 基因的CA重复序列多态性表达与胃癌发病无关联。

ER β G1082A多态性中,Rsa I和Alu I多态性分析:两组均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,两组基因型rr、Rr、RR分布、AA及Aa基因型和两组等位基因a、A频率和等位基因r、R频率的比较差异无统计学意义,而实验组aa基因型频率与对照组相比,差异有统计学意义。说明ER β 中G1082A多态性基因型与肿瘤的临床分期、分化程度、浸润深度、转移情况、5年生存情况密切相关,与初复发肿瘤、患者年龄、肿瘤大小、组织学类型和ER β 的CA重复多态性无关;而等位基因频率中仅a/A与肿瘤的分化程度、浸润深度密切相关($P < 0.01$)。分析认为:胃癌组织中ER的存在反映肿瘤组织对雌激素有应答反应,因为ER是相应的雌激素发挥生物效应的特异结合蛋白,具有生物活性。雌激素与ER结合形成复合物,产生对染色质的亲合性,进入细胞核内,在一定位点上与染色质结合,有选择地激活特定的基因,诱导特定的mRNA转录,介导某些直接、间接机制加强致癌因素,即雌激素有促进胃肿瘤细胞增殖的作用,从而参与胃癌的发生、发展^[9]。由于雌激素对胃肿瘤细胞的增殖作用,胃癌有可能是雌激素依赖性肿瘤^[11]。目前对胃癌组织中ER的表达机制尚不明确,推测可能是由于肿瘤细胞在癌变过程中启动了ER蛋白的合成基因,使其出现阳性表达。雌激素通过ER可造成致癌因素加强,对肿瘤生长及控制进程可能发挥一定作用,测

定癌组织中的ER对胃癌诊断及配合内分泌方面的治疗有一定的意义^[12-13]。

[参考文献]

- [1] 杨留才,李玉华,李仕红,等. 性激素浓度、雌激素受体及其 β 基因多态性与青年人胃腺癌发生发展的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(3):399-404
- [2] Anna B, Kyzasl PA, Goussia A, et al. Estrogen receptor beta(ER β) protein expression correlates with BAG-1 and prognosis in brain glial tumours[J]. J Neurooncol, 2006, 77(1):17-23
- [3] 杨留才,索艳君. 雌激素受体在胃腺癌细胞株和胃癌高侵袭转移细胞系中的表达[J]. 山东医药,2008,48(45):16-19
- [4] Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M, et al. Associations between ER α , ER β , and AR genotypes and colon and rectal cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(12):2936-2942
- [5] Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum I, et al. Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(1):5-10
- [6] Anghel A, Raica M, Marian C, et al. Combined profile of the tandem repeats CAG, TA and CA of the estrogen and estrogen receptor genes in breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132(11):727-733
- [7] Takeo C, Negishi E, Nakajima A, et al. Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with menopausal symptoms [J]. Gend Med, 2005, 2(2):96-105
- [8] 杨蕾,秦占芬,蒋湘宁,等. 雌激素致乳腺癌机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2006,33(11):840-842
- [9] Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production[J]. Science, 2007, 317(5834):121-124
- [10] 李金龙,杨苏敏,李青. 胃癌中ER、PR表达及其与癌转移的研究[J]. 长治医学院学报,2003,17(2):88-90
- [11] Nozoe T, Oyama T, Takenoyama M, et al. Significance of immunohistochemical expression of estrogen receptors alpha and beta in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(14):4046-4050
- [12] Mantovani A. Cancer: an infernal triangle [J]. Nature, 2007, 448(7153):547-548, 621
- [13] Matsui M, Kojima O, Uehara Y, et al. Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer [J]. Cancer, 1991, 68(2):305-308

[收稿日期] 2012-03-02