

雌激素受体在消化系肿瘤中的研究进展

连娇燕, 虞必光, 文国容, 金海, 梁涛

连娇燕, 虞必光, 文国容, 金海, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003
梁涛, 遵义医学院附属医院神经内科 贵州省遵义市 563003
连娇燕, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤方面的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360311, 81460112
作者贡献分布: 连娇燕完成论文写作, 文国容、金海及梁涛共同参与文献检索及资料整理, 虞必光修改审阅。
通讯作者: 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所, tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205
收稿日期: 2015-05-26 修回日期: 2015-08-19
接受日期: 2015-08-28 在线出版日期: 2015-09-18

Role of estrogen receptors in digestive system tumors

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Guo-Rong Wen, Hai Jin, Tao Liang

Jiao-Yan Lian, Bi-Guang Tuo, Guo-Rong Wen, Hai Jin, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Tao Liang, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360311 and 81460112

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com
Received: 2015-05-26 Revised: 2015-08-19
Accepted: 2015-08-28 Published online: 2015-09-18

Abstract

Estrogen receptors are steroid hormone receptors that modulate the expression of target genes when bound to ligand. Humans have two ligand-activated transcription

factors that bind to estrogen, encoded by separate genes, estrogen receptor α (ER α) and estrogen receptor β (ER β). In addition, the membrane localized G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) can be activated by estradiol and mediate non-genomic signaling. Many studies have described the role of estrogen receptors in human cancers. Digestive system tumors account for a large proportion of all the tumors, and the mortality is very high in many digestive system tumors, such as esophageal cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. This review summarizes the role of estrogen receptors in digestive system tumors, aiming at finding new routes for the rational design of targeted anticancer therapies for digestive system tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Estrogen receptor; Esophageal cancer; Gastric cancer; Hepatocellular carcinoma; Colorectal cancer; Cholangiocarcinoma; Pancreatic carcinoma

Lian JY, Tuo BG, Wen GR, Jin H, Liang T. Role of estrogen receptors in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(26): 4227-4235 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4227.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i26.4227>

摘要

消化系肿瘤, 如食管癌、胃癌、肝癌、结肠癌、胆管癌以及胰腺癌等占恶性肿瘤的一大部分, 其发病率和死亡率均很高, 有趣的是, 这些恶性肿瘤的发病率存在性别差异,

背景资料

消化系肿瘤发病率高, 预后差, 但这些肿瘤的发病率存在性别差异, 并且女性的发病率普遍较低。近年来, 越来越多的研究开始关注雌激素及其受体 (estrogen receptor, ER) 在消化系肿瘤中的作用, 这些理论研究为消化系肿瘤的临床诊疗提供了新的策略。

同行评议者

郑丽端, 副教授, 副主任医师, 华中科技大学同济医学附属协和医院; 张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

■ 研究前沿

ER在胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌中主要发挥保护作用,在胆管癌中发挥促癌作用,在食管癌中的作用目前还有争议,并且ER信号通路参与调控这些恶性肿瘤的具体形式及途径仍未完全清楚,靶向该信号通路的相关配体和/或受体是否具有抗肝癌作用仍有待进一步研究。

并且女性的发病率普遍低于男性,这就提示雌激素及其受体可能参与调控消化系统肿瘤的发生发展。经典的雌激素受体(estrogen receptor, ER)包括ER α 和ER β 。另外,新发现的位于细胞膜的G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1)也可以被雌二醇激活执行非基因组功能。目前已经有很多研究证实ER在人类肿瘤中发挥功能,而其在消化系统肿瘤中究竟是发挥保护作用还是促癌作用一直都备受争议,本文就ER与消化系统肿瘤的关系作一综述,旨在探索更多关于消化系统恶性肿瘤的合理诊疗策略。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 雌激素受体; 食管癌; 胃癌; 肝癌; 结肠癌; 胆管癌; 胰腺癌

核心提示: 雌激素受体(estrogen receptor, ER)作为甾体类固醇激素类受体家族,参与调控食管癌、胃癌、肝癌、结肠癌、胆管癌、胰腺癌,本文就ER在这些消化系统肿瘤中的作用及相关机制作一综述,为消化系统肿瘤的临床靶向治疗提供新的策略。

连娇燕, 虞必光, 文国容, 金海, 梁涛. 雌激素受体在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(26): 4227-4235
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4227.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4227>

0 引言

早前就已有学者证实,某些肿瘤的发病风险以及预后与性别相关,而消化系大部分肿瘤就属于这类肿瘤,部分患者经激素替代疗法治疗后预后得到了一定的改善。近年来,已有研究报道^[1-4]证实食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌以及结肠癌等均存在性别差异,具有激素依赖性,雌激素对他们具有保护作用,并且这几类恶性肿瘤中雌激素受体(estrogen receptor, ER)均有表达。另外,胆管癌作为消化系恶性肿瘤之一也有ER的表达,只是雌激素通过ER在促进胆管癌细胞的恶性化^[5]。我们都知道,雌激素属于甾体类固醇激素,在所有脊椎动物均有合成,他容易透过细胞膜进入细胞并通过ER在细胞内发挥相应的作用,而ER发挥作用是通过与特异性的配体结合后启动ER信号通路进而调控靶基因的转录,这就可

能为肿瘤的诊疗策略提供了更多的研究方向。消化系恶性肿瘤发病率高,预后差,致死能力强,但是这些肿瘤的有效诊疗方法仍是世界性的难题,为了进一步改善消化系统肿瘤的诊疗和预后,并为临床靶向治疗提供更多的策略,本文就ER与消化系统肿瘤的关系从以下几个方面作一综述。

1 ER

1.1 经典ER 人类和哺乳动物均有由配体依赖性转录因子编码的两种独立的ER,即ER α 和ER β 。ER由配体依赖的转录激活区1(activation function domain 1, AF-1)、DNA结合域(DNA-binding domain, DBD)、铰链区(hinge region)、激素结合区(hormone-binding domain, HBD)、非配体依赖的转录激活区2(activation function domain 2, AF-2)等重要结构域构成^[6]。在ER的结构中,DBD结构具有高度保守性,因此不同物种的两种ER异构体可以通过相似的方式与染色体区域的顺式调控元件结合,而AF-1结构缺乏保守性,故而不同ER的下游信号分子和靶基因均存在差异^[7]。ER的功能或表达模式与受体的亚型以及细胞或组织的特异性相关,两种受体均可以形成同源二聚体或者异源二聚体,尽管ER α 和ER β 的DBD结构只有56%的相似性,可雌激素却以相似的方式同时激活这两种受体,只是人体内源性17 β -雌二醇却可以优先激活ER β ^[8]。另外,Levin等^[9]认为ERs的翻译后修饰也可以激活ER并发挥传递非基因组信号的功能。

1.2 G蛋白偶联雌激素受体1 G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1)以前也称G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30),是一种7次跨膜的G蛋白偶联受体,属于膜性ER,执行ER的非基因组功能,1997年,Carmeci等^[10]首次从ER阳性的乳腺癌细胞MCF-7中分离出了GPER1基因,该基因位于7号染色体上并且与乳腺癌细胞的生长和增殖相关,另外他们还发现GPER1不仅在MCF-7中有表达,还存在于心、脑、肾、肝、肺、胰、骨骼肌以及胎盘等组织中,而在胎盘组织中表达最高,GPER1可以被雌二醇激活,但是对孕酮、皮质醇等不敏感。Liu等^[11]发现雌二醇通过激活GPER1促进黄体素的生成,而这个过程是通过丝裂原活化

蛋白激酶38(mitogen-activated protein kinase38, MAPK38)通路介导的. 最近, Méndez-Luna等^[12]报道除了雌二醇外, G蛋白1、他莫昔芬、氟维司群都可以激活GPER1, 他们发现不同的配体与GPER1结合后可以导致各种构象改变, 并且由于GPER1的构象不同, 相同的配体甚至以不同的方式与其结合.

2 ER信号通路

雌激素透过细胞膜进入胞浆与ER结合形成配体-受体复合物导致ER构象改变而活化, ERs激活后通过三个方向发挥功能^[13,14]. (1)进入细胞核与靶基因染色质中的雌激素应答元件(estrogen response element, ERE)区域结合启动基因转录. 在这个过程中, ERE区域的基因序列有三种结构, 第1种为完全的ERE基因序列, 可以结合有活性的ER二聚体而反式激活或抑制靶mRNA的转录; 第2种为转录因子API基因序列, 可以通过反式调节蛋白API与无活性的ER结合; 第3种情况是有一半为ERE基因序列, 一半为转录因子SPI基因序列, 可以结合转录因子SP1蛋白和无活性的ER, 后面两种情况只是起到一定的修饰调控作用, 并不直接参与目的基因的活化; (2)进入线粒体, 与线粒体DNA中的ERE序列mtERE结合而反式激活或抑制线粒体中相关基因的转录; (3)与细胞膜上的G蛋白偶联激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路, 这些通路通过调控AP-1进而调控相关靶基因.

3 ER与消化系统肿瘤

3.1 ER与食管癌 食管癌作为全球常见的恶性肿瘤之一, 其男女发病率比例高达3-4:1, 已有很多学者对这一现象进行了研究, 但是结论目前尚存在争议. 之前, Nozoe等^[15]利用免疫组织化学的方法检测73例外科手术切除的食管癌组织, 他们发现64.4%的肿瘤组织细胞质内表达ER α , 而28.8%的肿瘤组织细胞核内表达ER β , 通过统计学分析提示ER α (+)并且ER β (-)是独立的不利预后因子, 这就提示ER β 可能是食管癌的保护性因子. 相应的, Wang等^[16]通过构建大鼠食管癌模型发现雌激素可以抑制食管癌细胞的生长与进展, 他们还发现, 与食管癌

低发区的正常者相比, 食管癌高发区的未患病者血清雌二醇水平明显降低, 而高发区食管癌患者的血清雌二醇水平更是低于正常者, 而且他们认为雌激素通过ER在食管癌中发挥保护性作用, 并且主要是通过ER β 起作用. 同样的, 他们后期的研究报道^[17]称血清雌二醇水平低提示食管癌更易恶变, 并且食管癌患者细胞核内表达ER β 则其预后较好. 以上这些研究均认为雌激素通过ER β 在食管癌中发挥保护性作用, 并且细胞核内表达ER β 的食管癌患者预后较好. 然而有趣的是, 最近Zuguchi等^[18]以90例食管癌患者组织样本为研究对象, 他们发现细胞核内ER β 的状态与食管癌预后不良相关, 用ER β 转染食管癌细胞株可以促进细胞的增殖, 这就说明ER β 在食管癌中发挥促癌作用. 同样的, Dong等^[19]发现在食管癌患者的组织样本中, ER α 和ER β 的表达呈负相关, 并且低表达ER α 或者高表达ER β 提示预后不良, 这就提示在食管癌中ER α 发挥保护性作用, 而ER β 反而发挥促癌作用. 也就是说, ER α 和ER β 到底是危险因素还是保护性因素目前仍存在争议, 相信随着实验方法和科学技术的进一步完善, 其具体机制必将得到阐释.

3.2 ER与胃癌 胃癌也是全球常见的恶性肿瘤之一, 在欠发达地区其发病率较高, 且男女发病比例为1.5-2.5:1, Lindblad等^[20]的研究发现经雌激素治疗的前列腺癌患者后期合并胃癌的风险明显低于未经雌激素治疗的患者, 这就提示雌激素可能是胃癌的保护性因素. 同样, Qin等^[21]用雌二醇干预胃癌细胞SGC7901、BGC823, 他们发现雌二醇通过诱导胃癌细胞凋亡而降低胃癌细胞的存活率, 另外, 他们检索GEO datasets生物信息学数据库发现正常的胃黏膜组织中ER α 和ER β 的表达明显高于胃癌组织, 也就是说雌二醇可能通过ER α 和ER β 在胃癌中发挥抗癌作用. Takano等^[22]选择了6种胃癌细胞株、41例胃癌患者肿瘤组织及邻近的正常胃黏膜组织检测ER α 和ER β 的mRNA的表达情况, 他们发现有两种细胞株表达ER α mRNA和ER β mRNA, 在胃癌组织中, ER α mRNA的表达高于正常组织, ER β mRNA的表达却是相反的, 这就说明ER β mRNA可能对胃癌具有保护性作用. Xu等^[23]利用RT-PCR方法检测了35例胃癌患者肿瘤组织和邻近正常组织的ER α 和ER β mRNA的表达, 用免疫组织化学的方法

■ 相关报道

ER在胃癌中主要是发挥保护性作用, 但是ER的变体ER α -36、ER β -5等的表达反而是上调的, 属于胃癌的危险因子, 与胃癌的预后不良相关.

■ 创新盘点

本文较为全面的从ER、ER信号通路、ER与消化系统肿瘤3个方面综述了ER在消化系统肿瘤中的相关研究结果,着重探讨了ER在食管癌、胃癌、肝癌、结肠癌、胆管癌以及胰腺癌中的作用。

检测了211例胃癌患者肿瘤组织和邻近正常组织的ER α 和ER β 蛋白的表达,他们发现胃癌组织和正常组织的ER α mRNA表达无明显差异,而胃癌组织的ER β mRNA低于正常组织,但是ER α 和ER β mRNA与临床病理特征无明显相关性,但是在检测ER α 和ER β 蛋白时他们发现ER α 蛋白(+)并且ER β 蛋白(-)是预测整体生存率的独立因子,与预后不良相关,这就进一步支持了ER β 是胃癌的保护性因素这一理论。Ryn等^[24]报道胃癌组织高表达ER β 与胃癌的低分期、肠型胃癌、无周围浸润以及术后无复发相关,他们通过生存分析发现ER β 阳性的胃癌患者整体无病生存期比ER β 阴性的患者多了3年,也就是说ER β 在侵袭性胃癌中起保护性作用。

绝大多数的观点认为经典的ER在胃癌中发挥保护性作用,但由于ER的拮抗剂氟维司群可在胃癌中发挥抗癌作用,就有学者对这一理论提出了质疑。Yi等^[25]在研究胃癌患者肿瘤组织中ER的表达情况与预后中的关系时发现ER的表达与进展期的弥散性胃癌以及无病生存率低相关,他们认为ER属于胃癌的危险因子。随着对立观点的出现,部分学者认为ER可以促进胃癌的进展是由于ER变异体的存在。Deng等^[26]报道在部分胃癌细胞株以及胃癌组织中表达ER α 的变异体ER α -36,他们认为ER α -36可作为淋巴结转移的预测因子。同样,Wang等^[27]发现ER α -36的表达水平与性别(男女比率为2.88:1)及浆膜层浸润称正相关,而胃癌细胞SGC7901高表达ER α -36,对雌激素敏感并且生长快,但是敲除SGC7901细胞的ER α -36基因后对雌激素的敏感性降低,生长缓慢,这就说明ER α -36与胃癌预后不良相关。Guo等^[28]在检测胃癌组织中ER β 的变异体ER β -1、ER β -2、ER β -5的表达情况时发现,大部分肿瘤组织中均有这3种变异体的表达,并且ER β -5的表达明显高于ER β -1和ER β -2,而肿瘤组织高表达ER β -5与肿瘤高分期及淋巴结转移相关,提示预后不良。

3.3 ER与肝癌 流行病学数据表明男性肝癌的发病率是女性的4-8倍,这就提示肝癌的发病可能和性激素相关,而许多在体和离体实验均证实肝癌发生的性别差异与雌激素有关。过去的几十年,雌激素在肝癌中发挥怎样的作用是存在争议的,甚至是对立的^[14]。幸运的是,

最近的研究进展已经阐明了一些雌激素在肝癌中发挥作用的机制,尽管许多问题仍不清楚,但是雌激素抑制肝癌的发展这一理论被普遍接受。Wang等^[29]报道雌激素通过抑制肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白介素6(interleukin-6, IL-6)可以抑制大鼠肝癌肺转移,Shi等^[30]报道雌激素通过发挥抗炎效应而在肝癌中发挥抑癌作用,同样的,雌激素可以通过ER β 抑制肿瘤相关巨噬细胞进而抑制肝癌细胞的增殖^[31]。而Hou等^[32]认为ER α 可以上调蛋白酪氨酸磷酸酶受体O(protein tyrosine phosphates receptor type O, PTPRO)的表达,而PTPRO在肝癌中发挥抑癌作用。Freise等^[33]报道钙离子依赖性钾通道抑制剂1-(2-氯苯基-二苯甲基)-1H-吡唑[1-(2-chlorophenyl)diphenylmethyl-1H-pyrazole, TRAM-34]可以通过抑制ER α 的表达进而抑制肝癌细胞的凋亡。这些理论就进一步支持了雌激素在肝癌中发挥保护性作用这一观点,并且有可能是通过ER发挥作用。Hishida等^[34]报道ER α 基因的表达在肝癌中是下调的,并且他的下调与肝损伤的严重程度、门静脉转移、肿瘤体积以及乙型肝炎病毒感染相关,他们认为ER α 基因在肝癌中发挥抑癌基因的作用。同样的,Dai等^[35]报道ER α 基因作为肝癌的抑癌基因之一,他的甲基化与无微血管浸润、低组织学分级相关,他们认为ER α 基因在肝癌中发挥保护性作用与其甲基化相关。另外,Liu等^[36]以雌二醇干预肝癌细胞株Hep3B,他们发现雌二醇可以下调癌基因c-myc和细胞周期蛋白cyclinD1并上调肿瘤蛋白p27,同时,ER β 基因也是上调的,他们认为雌二醇通过上调ER β 基因的表达而阻滞细胞周期G₁期的进展。此外,microRNA作为一种表观调控因子也参与了肝癌中的ER信号通路。Chen等^[37]报道在肝癌组织和肝癌细胞中ER α 的表达是下调的,mir-221可以通过抑制ER α 的表达而促进肝癌细胞的增殖。Li等^[38]报道在女性乙型肝炎病毒相关的肝癌中ER α 的表达也是下调的,而增加mir-18的表达可以抑制ER α 的翻译,他们还发现上调p53基因的表达或是p53基因发生突变均可以通过调控mir-18而抑制ER α ,从而削弱ER α 通路的抗癌作用。Han等^[39]报道肝癌患者肿瘤组织中ER α 的表达与IL-6相关,而且与ER α 阴性的肝癌患者相比,ER α 阳性的肝癌患者大多数瘤体<5 cm,血清

甲胎蛋白<400 $\mu\text{g/L}$, 无微血管浸润, 并且ER α 阳性的肝癌患者整体生存率和无病生存率更高. Sheng等^[40]报道当肝癌出现门静脉癌栓时, ER α 以及磷酸化的ER α 表达都是下调的, 这就说明ER α 通路与肝癌的门静脉转移和浸润相关, 并且属于保护性作用. Lin等^[41]以肝癌细胞株Hep3B为研究对象, 他们发现ER α 和ER β 通过配体依赖性方式抑制过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)基因的转录和翻译, 而PPAR γ 可以促进肝癌细胞的增殖, 因此ER α 和ER β 通过抑制PPAR γ 的表达而抑制肝癌细胞的增殖发挥保护性作用.

3.4 ER与结肠癌 大量的流行病学数据表明结肠癌的发生存在性别差异, 并有研究认为雌激素替代疗法在结肠癌的进展中发挥保护性作用. Wilkins等^[42]以结肠癌细胞株Colo-205为研究对象, 他们发现雌二醇可以诱导其凋亡, 并下调癌基因*c-myc*的表达, 也就是说雌激素可能通过靶向*c-myc*而在结肠癌中发挥抑制作用. Tu等^[43]认为ER β 是结肠黏膜中的主要ER, 与正常黏膜相比, 结肠癌黏膜中ER β 的表达是明显下调的, 他们将ER β 通过腺病毒载体转染入结肠癌细胞株HCT-116之后发现, 过表达ER β 可以抑制肿瘤细胞的生长. Zhai等^[44]报道上调人类结肠癌细胞Caco2中ER β 基因的表达可以激活雌激素通路下游的相关靶基因, 并且与一定程度的脱甲基化相关. Edvardsson等^[45]认为过表达ER β 可以抑制异种移植瘤体的生长, 还可以参与大肠癌细胞的凋亡、分化以及细胞周期的调控, 也可以下调IL-6的表达, 这就提示ER β 可能通过抗炎效应而在结肠癌中发挥抗癌作用. 他们之后又报道ER β 可以改变结肠癌患者的microRNA表达谱的改变, 尤其是下调充当癌基因的mir-17-92家族以及mir-200a/b, 这就提示microRNA可能通过这一机制在结肠癌中发挥抑癌基因的作用^[46]. Principi等^[47]报道炎症性肠病的主要致死原因之一就是并发结肠癌, 但女性并发结肠癌的风险明显低于男性, 这可能与激素水平相关. 他们检测了溃疡性结肠炎从不典型增生到癌变的过程中ER β 的表达, 发现与普通的溃疡性结肠炎以及伴有低级别增生的溃疡性结肠炎相比, 伴有高级别增生以及癌变的溃疡性结肠炎患者的ER β 的表达是下调的, 这就提示在溃疡性结肠炎的发展过

程中, ER β 表达量的下调可以促进炎症性病变的黏膜向不典型增生以及癌症的方向发展, 即促进溃疡性结肠炎的恶性化. Taggarshe等^[48]的研究发现在结肠癌组织中ER α 表达并不明显, 却明显表达ER β , 并且与正常肠黏膜相比ER β 的表达是下调的, 他们认为ER β 在结肠癌尤其是女性结肠癌中发挥保护性作用. Elbanna等^[49]报道, 在他们研究的组织样本中有65%的结肠癌肿瘤组织表达ER β , 但只有7%的结肠癌组织表达ER α , 并且ER β 在低级别的结肠癌中表达更高, 与肿瘤组织ER β (-)的结肠癌患者相比, ER β (+)的患者预后更好, 这就提示ER在结肠癌中发挥保护性作用, 并且ER β 比ER α 更重要. 然而有趣的是, Rath-Wolfson等^[50]报道在正常结肠黏膜结肠癌组织的细胞核和胞浆中都有ER α 的表达, 他们认为ER α 的阳性率与结肠癌的预后、性别以及迁移性相关, 并且ER α 的表达量在晚期结肠癌患者的肿瘤组织中表达更高. López-Calderero等^[51]报道在结肠癌组织中ER α /ER β 的比值是明显升高的, 主要是由于ER β 的下调引起的, 但是他们也发现在II-III期的结肠癌组织中磷酸化的ER α 表达量是明显升高的, 这就说明ER α 通路也参与了中晚期结肠癌发展.

另外, Press等^[52]报道ER β 基因3'非编码区与转录活性相关的基因多态性可能与结肠癌的转移相关, 他们选择了318例转移性结肠癌患者的组织样本进行分析ER β 基因3'非编码区的CA重复序列的多态性发现, 如果是女性, CA重复序列<22的整体生存率低于CA重复序列 ≥ 22 的结肠癌患者, 但男性结肠癌患者的结果是相反的, 这就提示ER β 基因3'非编码区CA重复序列多态性可作为结肠癌迁移性的预测因子, 并且与性别相关. Honma等^[53]认为ER β 基因3'非编码区CA重复序列还与年龄和体内的激素水平相关. Wu等^[54]报道内源性的雌二醇水平以及ER β 的基因突变与男性的结肠癌发病风险相关.

3.5 ER与胆管癌 胆管癌是起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 依据发病部位分为肝内胆管癌和肝外胆管癌. Fan等^[55]利用免疫组织化学的方法检测了42例肝门部胆管癌肿瘤组织中ER的表达, 他们发现ER的阳性率达66.7%, 这就提示ER可能是胆管癌恶性化进展和预后不良的生物标志分子. Mancino等^[56]为了

应用要点

本文较全面综述ER在消化系统肿瘤中的研究, 为未来靶向ER信号通路治疗消化系统肿瘤提供一定的思路.

■名词解释

G 蛋白 偶联 雌激素受体 1(GPER1): 以前也称G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30), 是一种七次跨膜的G蛋白偶联受体, 属于膜性ER, 执行ER的非基因组功能。

研究血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体VEGF-R在雌激素诱导的胆管癌细胞增殖过程中的作用, 他们以胆管癌细胞huh-28为研究对象, 发现雌二醇通过ER促进细胞增殖的同时可以上调VEGF-A、VEGF-C、VEGF-R1、VEGF-R2以及VEGF-R3的表达, 而ER拮抗剂或者胰岛素样生长因子1受体拮抗剂均可以阻遏这一过程。Hunsawong等^[57]以胆管癌细胞株KKU-100、KKU-M213为研究对象, 他们发现雌二醇可以促进胆管癌细胞的增殖和侵袭, 并呈现剂量依赖性, 而ER α 是胆管癌细胞中主要的ER, 属于胆管癌的危险因子, 并且三叶草家族因子1可能是雌激素通过ER α 促进胆管癌细胞侵袭能力的效应因子。

3.6 ER与胰腺癌 胰腺癌是胰外分泌腺的恶性肿瘤, 雌激素在胰腺癌中的研究一直备受争议, 前期Lewis等^[58]发现他莫昔芬这一雌激素拮抗剂可以治疗胰腺癌, 而Konduri等^[59]发现胰腺癌组织ER β 的表达高于ER α , 并且他们认为选择性的ER β 抑制剂可能成为胰腺癌靶向治疗的新策略, 这些理论提示我们雌激素及其受体可能在胰腺癌中发挥促癌作用。但是近年来随着胰腺癌发病率的明显上升, 男女之比上升至1.58:1, 而男性以及绝经后女性属于胰腺癌的高危因素。Velciov等^[60]的研究报道称腹膜后纤维化的患者予他莫昔芬干预抑制ER表达后反而发展为胰腺癌, 这一发现支持雌激素的保护性作用, 但是具体机制需要继续探索。

4 结论

ER在大部分消化系肿瘤中有表达, 并且发挥了一定的作用。在食管癌中, ER α 和ER β 均有表达, 只是ER在食管癌中的作用目前仍存在争议。在胃癌中, ER β 的表达是下调的, 属于胃癌的保护性因素, 但是ER的变异体ER α -36、ER β -5等的表达反而是上调的, 属于胃癌的危险因子; 在关于肝癌的研究中, 目前普遍认为ER α 和ER β 均发挥一定的保护性作用, 并且ER α 还和预后相关; 在结肠癌表达的ER中, ER β 是下调的, 发挥抑制性作用, 而ER α 也参与中晚期结肠癌的调控, 发挥促癌作用。另外有趣的是, 雌激素在胆管癌中发挥促癌作用, 并且ER α 也属于胆管癌的危险因子, 而雌激素及其受体在胰腺癌中的保护性作用也普遍被接

受, 相信随着对ER与消化系肿瘤关系的进一步探索, 我们不难预见ER及其通路可能为临床靶向治疗消化系肿瘤提供更多的线索。

5 参考文献

- 1 Al-Marhoon MS, Nunn S, Soames RW. Colonization of cagA-positive *Helicobacter pylori* is significantly greater in infected human males than females. A possible factor in distal gastric cancer gender difference. *Saudi Med J* 2006; 27: 898-900 [PMID: 16758062]
- 2 Chen CJ, Sung WW, Lin YM, Chen MK, Lee CH, Lee H, Yeh KT, Ko JL. Gender difference in the prognostic role of interleukin 6 in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e50104 [PMID: 23185547 DOI: 10.1371/journal.pone.0050104]
- 3 Hefaidh R, Ennaifer R, Romdhane H, Ben Nejma H, Arfa N, Belhadj N, Gharbi L, Khalfallah T. Gender difference in patients with hepatocellular carcinoma. *Tunis Med* 2013; 91: 505-508 [PMID: 24227507]
- 4 Laghi L, Bianchi P, Malesci A. Gender difference for promoter methylation pattern of hMLH1 and p16 in sporadic MSI colorectal cancer. *Gastroenterology* 2003; 124: 1165-1166 [PMID: 12671921]
- 5 Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, Onori P, Glaser SS, Alpini G, Francis H, Marucci L, Sterpetti P, Ginanni-Corradini S, Onetti Muda A, Dostal DE, De Santis A, Attali AF, Benedetti A, Gaudio E. Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 2006; 169: 877-888 [PMID: 16936263 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050464]
- 6 Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, Chambon P. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986; 320: 134-139 [PMID: 3754034 DOI: 10.1038/320134a0]
- 7 Grober OM, Mutarelli M, Giurato G, Ravo M, Cicatiello L, De Filippo MR, Ferraro L, Nassa G, Papa MF, Paris O, Tarallo R, Luo S, Schroth GP, Benes V, Weisz A. Global analysis of estrogen receptor beta binding to breast cancer cell genome reveals an extensive interplay with estrogen receptor alpha for target gene regulation. *BMC Genomics* 2011; 12: 36 [PMID: 21235772 DOI: 10.1186/1471-2164-12-36]
- 8 Papoutsis Z, Zhao C, Putnik M, Gustafsson JA, Dahlman-Wright K. Binding of estrogen receptor alpha/beta heterodimers to chromatin in MCF-7 cells. *J Mol Endocrinol* 2009; 43: 65-72 [PMID: 19376833 DOI: 10.1677/JME-08-0177]
- 9 Levin ER, Pietras RJ. Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 351-361 [PMID: 17592774 DOI: 10.1007/s10549-007-9618-4]
- 10 Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, Francke U, Weigel RJ. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics* 1997; 45: 607-617 [PMID: 9367686 DOI: 10.1006/geno.1997.497]
- 11 Liu Y, Li Y, Zhang D, Liu J, Gou K, Cui S. Mitogen-

- Activated Protein Kinase 8 (MAP3K8) Mediates the Signaling Pathway of Estradiol Stimulating Progesterone Production Through G Protein-Coupled Receptor 30 (GPR30) in Mouse Corpus Luteum. *Mol Endocrinol* 2015; 29: 703-715 [PMID: 25763610 DOI: 10.1210/me.2015-1009]
- 12 Méndez-Luna D, Martínez-Archundia M, Maroun RC, Ceballos-Reyes G, Fragoso-Vázquez MJ, González-Juárez DE, Correa-Basurto J. Deciphering the GPER/GPR30-agonist and antagonists interactions using molecular modeling studies, molecular dynamics, and docking simulations. *J Biomol Struct Dyn* 2015; 33: 2161-2172 [PMID: 25587872 DOI: 10.1080/07391102.2014.994102]
 - 13 Chen JQ, Yager JD, Russo J. Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological/pathophysiological implications. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1746: 1-17 [PMID: 16169101 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2005.08.0]
 - 14 Kalra M, Mayes J, Assefa S, Kaul AK, Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5945-5961 [PMID: 18932272]
 - 15 Nozoe T, Oyama T, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, Yasumoto K. Significance of immunohistochemical expression of estrogen receptors alpha and beta in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4046-4050 [PMID: 17634528 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-0449]
 - 16 Wang QM, Yuan L, Qi YJ, Ma ZY, Wang LD. Estrogen analogues: promising target for prevention and treatment of esophageal squamous cell carcinoma in high risk areas. *Med Sci Monit* 2010; 16: HY19-HY22 [PMID: 20581783]
 - 17 Wang QM, Qi YJ, Jiang Q, Ma YF, Wang LD. Relevance of serum estradiol and estrogen receptor beta expression from a high-incidence area for esophageal squamous cell carcinoma in China. *Med Oncol* 2011; 28: 188-193 [PMID: 20195802 DOI: 10.1007/s12032-010-9457-8]
 - 18 Zuguchi M, Miki Y, Onodera Y, Fujishima F, Takeyama D, Okamoto H, Miyata G, Sato A, Satomi S, Sasano H. Estrogen receptor α and β in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 1348-1355 [PMID: 22463081 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02288.x]
 - 19 Dong J, Jiang SW, Niu Y, Chen L, Liu S, Ma T, Chen X, Xu L, Su Z, Chen H. Expression of estrogen receptor α and β in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 30: 2771-2776 [PMID: 24101172 DOI: 10.3892/or.2013.2770]
 - 20 Lindblad M, Ye W, Rubio C, Lagergren J. Estrogen and risk of gastric cancer: a protective effect in a nationwide cohort study of patients with prostate cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2203-2207 [PMID: 15598781]
 - 21 Qin J, Liu M, Ding Q, Ji X, Hao Y, Wu X, Xiong J. The direct effect of estrogen on cell viability and apoptosis in human gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 99-107 [PMID: 24934239 DOI: 10.1007/s11010-014-2115-2]
 - 22 Takano N, Iizuka N, Hazama S, Yoshino S, Tangoku A, Oka M. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta mRNAs in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2002; 176: 129-135 [PMID: 11804739]
 - 23 Xu CY, Guo JL, Jiang ZN, Xie SD, Shen JG, Shen JY, Wang LB. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2503-2509 [PMID: 20339947 DOI: 10.1245/s10434-010-1031-2]
 - 24 Ryu WS, Kim JH, Jang YJ, Park SS, Um JW, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Expression of estrogen receptors in gastric cancer and their clinical significance. *J Surg Oncol* 2012; 106: 456-461 [PMID: 22422271 DOI: 10.1002/jso.23097]
 - 25 Yi JH, Do IG, Jang J, Kim ST, Kim KM, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Lee J. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 7592 [PMID: 25534230 DOI: 10.1038/srep07592]
 - 26 Deng H, Huang X, Fan J, Wang L, Xia Q, Yang X, Wang Z, Liu L. A variant of estrogen receptor-alpha, ER-alpha36 is expressed in human gastric cancer and is highly correlated with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 171-176 [PMID: 20514458]
 - 27 Wang X, Huang X, Fu Z, Zou F, Li Y, Wang Z, Liu L. Biphasic ER- α 36-mediated estrogen signaling regulates growth of gastric cancer cells. *Int J Oncol* 2014; 45: 2325-2330 [PMID: 25231129 DOI: 10.3892/ijo.2014.2660]
 - 28 Guo JL, Xu CY, Jiang ZN, Dong MJ, Xie SD, Shen JG, Cao J, Wang LB. Estrogen receptor beta variants mRNA expressions in gastric cancer tissues and association with clinicopathologic parameters. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1584-1588 [PMID: 21443125]
 - 29 Wang YC, Xu GL, Jia WD, Han SJ, Ren WH, Wang W, Liu WB, Zhang CH, Chen H. Estrogen suppresses metastasis in rat hepatocellular carcinoma through decreasing interleukin-6 and hepatocyte growth factor expression. *Inflammation* 2012; 35: 143-149 [PMID: 21302136 DOI: 10.1007/s10753-011-9299-3]
 - 30 Shi L, Feng Y, Lin H, Ma R, Cai X. Role of estrogen in hepatocellular carcinoma: is inflammation the key? *J Transl Med* 2014; 12: 93 [PMID: 24708807 DOI: 10.1186/1479-5876-12-93]
 - 31 Yang W, Lu Y, Xu Y, Xu L, Zheng W, Wu Y, Li L, Shen P. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs). *J Biol Chem* 2012; 287: 40140-40149 [PMID: 22908233 DOI: 10.1074/jbc.M112.348763]
 - 32 Hou J, Xu J, Jiang R, Wang Y, Chen C, Deng L, Huang X, Wang X, Sun B. Estrogen-sensitive PTIPRO expression represses hepatocellular carcinoma progression by control of STAT3. *Hepatology* 2013; 57: 678-688 [PMID: 22821478 DOI: 10.1002/hep.25980]
 - 33 Freise C, Ruehl M, Seehofer D, Hoyer J, Somasundaram R. The inhibitor of Ca(2+)-dependent K⁺ channels TRAM-34 blocks growth of hepatocellular carcinoma cells via downregulation of estrogen receptor alpha mRNA and nuclear factor-kappaB. *Invest New Drugs* 2013; 31: 452-457 [PMID: 23054207 DOI: 10.1007/s10637-012-9879-6]
 - 34 Hishida M, Nomoto S, Inokawa Y, Hayashi M, Kanda M, Okamura Y, Nishikawa Y, Tanaka C, Kobayashi D, Yamada S, Nakayama G, Fujii T,

同行评价

本综述引用比较多的近期文献, 具有较好的新颖性, 内容比较全面, 基本上比较全面阐述了其作用及机制, 并对其在肿瘤的发生发展的预期有所阐述。

- Sugimoto H, Koike M, Fujiwara M, Takeda S, Kodera Y. Estrogen receptor 1 gene as a tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma detected by triple-combination array analysis. *Int J Oncol* 2013; 43: 88-94 [PMID: 23695389 DOI: 10.3892/ijo.2013.1951]
- 35 Dai B, Geng L, Yu Y, Sui C, Xie F, Shen W, Zheng T, Yang J. Methylation patterns of estrogen receptor α promoter correlate with estrogen receptor α expression and clinicopathological factors in hepatocellular carcinoma. *Exp Biol Med* (Maywood) 2014; 239: 883-890 [PMID: 24939822 DOI: 10.1177/1535370214536651]
- 36 Liu YS, Tsai YL, Yeh YL, Chung LC, Wen SY, Kuo CH, Lin YM, Padma VV, Kumar VB, Huang CY. Cell Cycle Regulation in the Estrogen Receptor Beta (ESR2)-Overexpressing Hep3B Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Chin J Physiol* 2015; 58: 134-140 [PMID: 25858474 DOI: 10.4077/cjp.2015.bac239]
- 37 Chen JJ, Tang YS, Huang SF, Ai JG, Wang HX, Zhang LP. HBx protein-induced upregulation of microRNA-221 promotes aberrant proliferation in HBV-related hepatocellular carcinoma by targeting estrogen receptor- α . *Oncol Rep* 2015; 33: 792-798 [PMID: 25483016 DOI: 10.3892/or.2014.3647]
- 38 Li CL, Yeh KH, Liu WH, Chen CL, Chen DS, Chen PJ, Yeh SH. Elevated p53 promotes the processing of miR-18a to decrease estrogen receptor- α in female hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 136: 761-770 [PMID: 24975878 DOI: 10.1002/ijc.29052]
- 39 Han SJ, Xu GL, Jia WD, Wang YC, Li JS, Ma JL, Ren WH, Ge YS, Liu WB, Zhang CH, Wang W. [Expression of estrogen receptor α in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and its clinical significance]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2010; 48: 1875-1880 [PMID: 21211272]
- 40 Sheng ML, Xu GL, Zhang CH, Jia WD, Ren WH, Liu WB, Zhou T, Wang YC, Lu ZL, Liu WF, Dong XZ, Wang XJ, Lv Y. Aberrant estrogen receptor alpha expression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis and its mechanisms. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 146-150 [PMID: 24895811]
- 41 Lin YM, Velmurugan BK, Yeh YL, Tu CC, Ho TJ, Lai TY, Tsai CH, Tsai FJ, Tsai CH, Huang CY. Activation of estrogen receptors with E2 downregulates peroxisome proliferator-activated receptor γ in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 30: 3027-3031 [PMID: 24126791 DOI: 10.3892/or.2013.2793]
- 42 Wilkins HR, Doucet K, Duke V, Morra A, Johnson N. Estrogen prevents sustained COLO-205 human colon cancer cell growth by inducing apoptosis, decreasing c-myc protein, and decreasing transcription of the anti-apoptotic protein bcl-2. *Tumour Biol* 2010; 31: 16-22 [PMID: 20237898 DOI: 10.1007/s13277-009-0003-2]
- 43 Tu Z, Ma Y, Tian J, Li H, Akers W, Achilefu S, Gu Y. Estrogen receptor β potentiates the antiproliferative effect of raloxifene and affects the cell migration and invasion in HCT-116 colon cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1091-1103 [PMID: 22398780 DOI: 10.1007/s00432-011-1145-3]
- 44 Zhai R, Wang G, Cai K, Tao K, Xu F, Zhang W, Wang Z. Epigenetic regulation of the ERbeta gene on the estrogen signal transfection pathway in colon cancer cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010; 30: 69-74 [PMID: 20155458 DOI: 10.1007/s11596-010-0112-6]
- 45 Edvardsson K, Ström A, Jonsson P, Gustafsson JÅ, Williams C. Estrogen receptor β induces antiinflammatory and antitumorigenic networks in colon cancer cells. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 969-979 [PMID: 21493669 DOI: 10.1210/me.2010-0452]
- 46 Edvardsson K, Nguyen-Vu T, Kalasekar SM, Pontén F, Gustafsson JÅ, Williams C. Estrogen receptor β expression induces changes in the microRNA pool in human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1431-1441 [PMID: 23436804 DOI: 10.1093/carcin/bgt067]
- 47 Principi M, Scavo MP, Piscitelli D, Villanacci V, Lovero R, Losurdo G, Girardi B, Ierardi E, Di Leo A. The sharp decline of beta estrogen receptors expression in long-lasting ulcerative-associated carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1002-1010 [PMID: 25862314 DOI: 10.3109/00365521.2014.978817]
- 48 Taggarshe D, Loboeki C, Silberberg B, McKendrick A, Mittal VK. Clinicopathological significance of the expression of estrogen receptor-beta and vascular endothelial growth factor-A in colorectal cancer. *Am Surg* 2012; 78: 1376-1382 [PMID: 23265127]
- 49 Elbanna HG, Ebrahim MA, Abbas AM, Zalata K, Hashim MA. Potential value of estrogen receptor beta expression in colorectal carcinoma: interaction with apoptotic index. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 56-62 [PMID: 20872292 DOI: 10.1007/s12029-010-9214-4]
- 50 Rath-Wolfson L, Purim O, Ram E, Morgenstern S, Koren R, Brenner B. Expression of estrogen receptor β 1 in colorectal cancer: correlation with clinicopathological variables. *Oncol Rep* 2012; 27: 2017-2022 [PMID: 22407332 DOI: 10.3892/or.2012.1712]
- 51 López-Calderero I, Carnero A, Astudillo A, Palacios J, Chaves M, Benavent M, Limón ML, Garcia-Carbonero R. Prognostic relevance of estrogen receptor- α Ser167 phosphorylation in stage II-III colon cancer patients. *Hum Pathol* 2014; 45: 2437-2446 [PMID: 25283475 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.08.008]
- 52 Press OA, Zhang W, Gordon MA, Yang D, Haiman CA, Azuma M, Iqbal S, Lenz HJ. Gender-related survival differences associated with polymorphic variants of estrogen receptor- β (ER β) in patients with metastatic colon cancer. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 375-382 [PMID: 20548329 DOI: 10.1038/tj.2010.45]
- 53 Honma N, Yamamoto K, Ohnaka K, Morita M, Toyomura K, Kono S, Muramatsu M, Arai T, Ueki T, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H, Terasaka R. Estrogen receptor- β gene polymorphism and colorectal cancer risk: effect modified by body mass index and isoflavone intake. *Int J Cancer* 2013; 132: 951-958 [PMID: 22729816 DOI: 10.1002/ijc.27688]
- 54 Wu H, Xu L, Chen J, Hu J, Yu S, Hu G, Huang L, Chen X, Yuan X, Li G. Association of estrogen receptor beta variants and serum levels of estradiol with risk of colorectal cancer: a case control study. *BMC Cancer* 2012; 12: 276 [PMID: 22759347 DOI: 10.1186/1471-2288-12-276]

- 10.1186/1471-2407-12-276]
- 55 Fan ZJ, Wu Y, Wang ZJ. [Expression of estrogen receptor and progesterone receptor in hilar cholangiocarcinoma and their clinical significances]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 2651-2653 [PMID: 16321329]
 - 56 Mancino A, Mancino MG, Glaser SS, Alpini G, Bolognese A, Izzo L, Francis H, Onori P, Franchitto A, Ginanni-Corradini S, Gaudio E, Alvaro D. Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 156-163 [PMID: 18395502 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.015]
 - 57 Hunsawong T, Singsuksawat E, In-chon N, Chawengrattanachot W, Thuwajit C, Sripa B, Paupairoj A, Chau-in S, Thuwajit P. Estrogen is increased in male cholangiocarcinoma patients' serum and stimulates invasion in cholangiocarcinoma cell lines in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1311-1320 [PMID: 22476540 DOI: 10.1007/s00432-012-1207-1]
 - 58 Lewis JS, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutat Res* 2005; 591: 247-263 [PMID: 16083919 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.02.028]
 - 59 Konduri S, Schwarz RE. Estrogen receptor beta/alpha ratio predicts response of pancreatic cancer cells to estrogens and phytoestrogens. *J Surg Res* 2007; 140: 55-66 [PMID: 17275032 DOI: 10.1016/j.jss.2006.10.015]
 - 60 Velciov S, Gluhovschi C, Petrica L, Gluhovschi A. A patient with retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen who develops pancreatic carcinoma: remarks regarding the presence of estrogen receptors--a relationship between fibrosis and neoplastic processes? *Pancreas* 2013; 42: 174-175 [PMID: 23254914 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318255adec]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

