

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.023

ER α 和 ER β 在非小细胞肺癌中作用的研究进展

邵东晖^{1,2}综述;王秀问¹审阅(1. 山东大学齐鲁医院肿瘤中心,山东济南250012;2. 济南医院内科,山东济南250012)

[摘要] 雌激素受体(estrogen receptor, ER)包括雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)和雌激素受体 β (estrogen receptor beta, ER β),为类固醇激素核受体家族配体依赖性反式转录调节蛋白,包括N末端区、DNA结合区和C末端区3个主要功能域。ER在人类非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织、正常肺组织中均有表达,其表达与肺癌组织学类型相关。ER α 与ER β 主要通过雌激素信号途径调节转录,通过生长因子受体途径和类固醇信号途径调节其在肿瘤细胞核的活性,进而影响肿瘤细胞的生长、分裂和代谢等生物学行为。ER高甲基化可能与肺肿瘤的发生有关,吸烟与肺癌的相关性在女性更明显,并非ER α 影响烟草的致癌代谢。ER α 或ER β 的表达是否为肺癌的有效预测因子需进一步确证。总之,ER α 和ER β 与NSCLC的发生、发展和预后密切相关,基于ER α 和ER β 的生物治疗也可能成为今后肺癌治疗的重要策略。

[关键词] 癌,非小细胞肺;雌激素受体 α ;雌激素受体 β

[文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)02-0237-05

Roles of estrogen receptor-alpha and -beta in non-small cell lung cancer

SHAO Dong-hui^{1,2}, WANG Xiu-wen¹ (1. Tumor Research Center of Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China; 2. Department of Internal medicine, Ji'nan Hospital, Jinan 250012, Shandong, China)

[Abstract] Estrogen receptors (ER), including estrogen receptor alpha (ER α) and estrogen receptor beta (ER β), are ligand-dependent trans-acting transcription factors of steroid hormone nuclear receptor family. They have three major functional domains: the N-terminal region, DNA-binding domain and the C-terminal region. ER α and ER β are expressed in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and normal lung tissues, and their expressions are correlated with histological types of lung cancer. ER regulates transcription through the estrogen signaling pathway, and regulates its active form in the nuclei of tumor cells through the growth factor receptor pathway and steroid signaling pathway, thereby affecting the biological behaviors of cells such as growth, division, and metabolism. The hypermethylation of ER is related to the occurrence of lung tumors. ER α does not affect the metabolism of tobacco carcinogens though the correlation of smoking, and lung cancer is more evident in women. Whether the expression of ER α or ER β is a valid predictor of lung cancer needs to be studied further. In conclusion, ER α and ER β are closely correlated with the development, progression, and prognosis of NSCLC. Hormonal therapy based on ER α and ER β may become an important strategy for the treatment of lung cancer.

[Key words] carcinoma, non-small cell lung; estrogen receptor alpha; estrogen receptor beta

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 237-241]

肺癌目前在恶性肿瘤相关死亡原因中占第一位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的80%。大量流行病学研究发现,NSCLC的发病有明显的性别差异^[1],尤其是腺癌;非吸烟女性较非吸烟男性危险性高2.5倍,女性肺癌在流行病学、影像学、临床表现及病理特性等方面显示出特异性^[2]。由此推测,肺癌的发生可能与性激素及其受体的作用有一定的关系,进而提出是否能够通过对雌激素受体的分子靶向治疗来使肺癌患者得到进一步治疗的设想。本文就有关雌激

素受体与非小细胞肺癌的关系作一综述。

[基金项目] 山东省科学技术发展计划项目资助(No. 2009GG20002044)。Project supported by the Scientific and Technological Development Program of Shandong Province (No. 2009GG20002044)

[作者简介] 邵东晖(1970-),女,山东省济南市人,硕士研究生,副主任医师,主要从事肺癌分子靶向治疗方面的研究。E-mail: caohx@163.com

[通信作者] 王秀问(WANG Xiu-wen, corresponding author), E-mail: wangxw12@yahoo.com

1 雌激素受体的结构和功能

雌激素受体(estrogen receptor, ER)不仅存在于乳腺、子宫等雌激素靶组织,在肺癌等多种非雌激素靶器官组织中也广泛存在^[3]。ER有两种亚型,即雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)和雌激素受体 β (estrogen receptor beta, ER β)。ER α 基因位于染色体6q24区段,ER β 基因位于染色体14q22-24区段。两受体均为类固醇激素核受体家族配体依赖性反式转录调节蛋白,依据氨基酸序列可将其划分为6个区(A-F),包括3个主要功能域:即N末端区、DNA结合区和C末端区。N末端区为不依赖配体的转录调节功能域;C末端区为配体结合域,依赖配体的转录调节功能域也位于C末端区内;两者之间是DNA结合区。ER α 与ER β 在DNA结合区的同源性高达95%,在配体结合域的同源性为56%,在氨基末端差异显著,但它们具有相似的受体结合活性和相同的激素应答元件。免疫组化结果显示,肺癌及正常肺组织细胞中ER α 主要定位于细胞质,ER β 主要定位于细胞核^[4]。在肺癌中雌激素促进肿瘤细胞的增殖主要是由ER β 介导的^[5]。ER β 通过基因和非基因两种途径对雌激素作出应答,促进NSCLC细胞的增殖^[6]。

2 雌激素受体与NSCLC的发生、发展

NSCLC的发病及病理特点有明显的性别差异。研究显示^[1]不论吸或不吸烟,女性均以腺癌为主,占85%左右;同为吸烟者,女性较男性更容易发展为肺腺癌;同样均为不吸烟者腺癌为多,其中女性发病率为男性的2.5倍,提示雌激素及其受体在女性NSCLC中可能起致病作用。17- β -雌二醇(17- β -estradiol, E2)在体内外作为促细胞分裂剂^[7],调节NSCLC细胞的基因表达,促进肺腺癌的生长。Mollerup等^[8]发现,三苯氧胺明显抑制肺癌细胞系BEAS-2B和DB354的增殖,而E2促进其增殖,显示ER在NSCLC发病中可能有重要作用。Stabile等^[9]报告,E2促进体内外正常肺成纤维细胞和培养NSCLC细胞的增殖反应,刺激严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠NSCLC肿瘤细胞H23移植物的生长,抗雌激素药可阻断这一反应。应用E2治疗肺纤维化能成倍增加肝细胞生长因子的分泌,诱导上皮细胞生长,肺成纤维细胞的增殖可导致气道增厚和肺阻塞,其中吸烟者更易发展为肺癌。雌激素信号途径在肺的上皮及间叶细胞中通过直接作用于瘤前细胞或瘤细胞,或间接作用于肺成纤维细胞促进

NSCLC的发生。

3 雌激素受体在NSCLC的表达

ER α 和ER β 在NSCLC组织、正常肺组织均有表达,但NSCLC中ER阳性表达率差别较大。Radzikowska等^[10]认为,不同样本和实验室中ER的表达结果差异较大,可能是操作技术和克隆抗体的差异造成的。ER α 在肺癌组织免疫组化的表达率为0%~73%^[11-13]。ER α 的核表达与无吸烟史、女性、腺癌相关($P=0.0048$),多因素分析发现,ER α 在细胞质的表达与无复发生存相关($P=0.015$),并且与EGFR突变相关($P=0.0029$)^[14]。ER β 表达率为45.8%~69.0%^[11-13]。目前普遍认为ER的表达与肺癌组织学类型相关,NSCLC中的表达明显高于小细胞肺癌,腺癌明显高于鳞癌,这也是女性腺癌发病率高于男性的原因之一。Fasco等^[15]报道认为,ER α 更常表达于女性肺组织中,ER β 在两性肺组织中的表达相似,女性肺肿瘤组织中ER α 和ER β 较正常肺组织中高表达。ER类型在肿瘤组织或非肿瘤组织中与年龄、吸烟史、血浆尼古丁、雌激素浓度或病理组织类型不相关。

ER β 在腺癌的表达高于鳞癌,且在肺腺癌有独特的表达方式。Ali等^[16]在112例肺腺癌中检测到ER β 在75.0%的腺癌中高表达,在76.5%的非黏液性支气管肺泡癌、69.4%的腺泡癌和61.2%的乳头状癌中高表达。ER β 的表达与肿瘤组织分级强相关:ER β 在高度和中度分化的肿瘤较在低分化肿瘤显著高表达($P=0.0014$)。ER表达与年龄、性别、肺癌临床分期、肿块直径、淋巴结转移无关。目前对肺癌组织中ER的阳性表达机制尚不明确,推测可能是由于肿瘤细胞在癌变过程中启动了雌激素受体蛋白的合成基因,使其阳性表达。

Dougherty等^[17]在肺腺癌细胞和正常肺成纤维细胞都检测到ER α 和ER β 的表达,ER β 的表达高于ER α ;E2仅刺激女性肺腺癌细胞的增殖,不刺激男性肺腺癌细胞的增殖;在女性中ER拮抗剂4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen, 4-OHT)和ICI 182,780抑制上述反应,阻断肿瘤细胞的增殖,但在男性中却没有发现这一抑制作用;E2仅在女性肺腺癌中刺激源于雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)的转录,没有发现E2在男性肺腺癌中有同样作用。肺腺癌细胞中ER α 和ER β 的表达与ER和配体结合后调节的细胞活性可能没有关系^[17-18]。

4 雌激素受体的作用机制

ER 广泛存在于肺肿瘤及正常肺组织中,这些受体蛋白作为配体依赖转录因子调节基因的表达,涉及细胞周期调控、信号转导和细胞生存^[19]。从 E2 暴露到依赖 ER 的转录反应有多个步骤^[20],包括与配体结合导致配体构象改变,从复合抑制剂释放热休克蛋白(heat shock protein 90, HSP90),随后 ER 二聚体在 E2 作用下结合 ERE。当与激动剂如 E2 结合时,ER 激活 p160 协同激活因子蛋白,如类固醇受体辅助活化因子-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)、谷氨酸受体相互作用蛋白 1(glutamate receptor interacting protein1, GRIP1)/转录中间因子 2(transcriptional intermediary factor 2, TIF2)和核受体共激活因子(amplified in breast cancer 1, AIB1),也激活 p300 和环腺苷酸反应元件联结蛋白结合蛋白(cAMP response element binding protein-binding protein, CBP),最后形成一个综合体调节基因表达。ER 除了通过 ERE 调节转录,也通过特异性转录因子 1(transcription specificity factor, SP1)和活化蛋白质 1(activator protein-1, AP-1)从而替代 DNA 位点调节转录。

在乳腺癌细胞中,ER α 与质膜相连,质膜中 ER 可以通过下游表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)途径来传达信号^[21]。在 NSCLC 细胞中也发现 EGFR 途径和 ER 途径互相串扰的证据^[21]。

ER 在肿瘤细胞核的活性形式以 ER 丝氨酸 118 和 167 位的磷酸化来决定^[22],通过生长因子受体途径和类固醇信号途径调节。应用小干扰 RNA(siRNA)在体外抑制 ER α 或 ER β 的表达能引起 NSCLC 细胞增殖明显下降。NSCLC 细胞的雌激素信号途径包括类固醇受体辅助活化因子,如 SRC-3 和 ER 非基因活性调节因子/脯氨酸、谷氨酸、亮氨酸丰富的蛋白-1(modulator of nongenomic activity estrogen receptor/proline-glutamic acid-leucine-rich protein-1, MNAR/PELP1)都在肺癌的细胞系表达,在体外表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和雌激素都引起 SRC-3 的丝氨酸磷酸化。在 NSCLC 细胞中 EGFR 和 ER 共同促进 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)的早期激活。已发现,序贯或联合应用 ER 拮抗剂氟维司群(fulvestrant)与 EGFR 抑制剂埃罗替尼(erlotinib),阻断 NSCLC 肿瘤移植生长的作用进一步加强,抗癌活性超过了任一单独给药方式。联合应用多靶点

生长因子受体抑制剂凡德他尼(vandetanib)和 faslo-dex(fulvestrant, 氟维司群),也较单独应用任一种能更有效地抑制 NSCLC 的生长^[23]。

仅在肺肿瘤组织中检测到 ER 高甲基化,邻近正常肺组织中则未检测到,这显示 ER 高甲基化可能与肺肿瘤的发生有关。Lai^[24]检测 123 例肺肿瘤和邻近正常肺组织发现,男性患者 ER 高甲基化频率为 58%,女性患者为 34%,男性较女性 ER 高甲基化频率高($P = 0.01$)。应用 E2 处理 ER 高甲基化的肺癌 A549 细胞,能明显增加染色质组蛋白 3 和组蛋白 4 的乙酰基化,消除 ER 高甲基化,使 ER mRNA 恢复表达,故 ER 高甲基化中的性别差异可能是由 E2 所导致。

流行病学调查与生物化学研究显示,吸烟和女性肺癌的相关性大于男性,即同样吸烟水平下女性患肺癌的危险性高。烟草中多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)是主要的致癌因子,致癌代谢过程 I 期酶和 II 期酶(解毒酶)起重要作用, I 期酶即细胞色素 P450 1A1(cytochrome P450 1A1, CYP 1A1), II 期解毒酶最常见的为甘氨酸转换酶(Gly-converting enzyme, GSTM1)。Berge 等^[25]将女性吸烟者和男性吸烟者作比较,正常肺组织中 PAH 相关 DNA 加合物和 CYP 1A1 基因女性表达水平更高,而且 II 期解毒酶 GSTM1 的基因缺失率较高,并未发现雌激素或 ER α 影响 PAH 的致癌代谢。

Majidi 等^[26]发现, E2 促进肺腺癌小气道上皮细胞的增殖,对源于尼古丁的 4-(N-甲基-N-亚硝胺)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮[4-(methyl-nitro-samino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNK]做出反应。反式蛋白微阵列技术结合 Western blotting 揭示 NNK 诱导 ER β 的磷酸化,同时刺激肾上腺素能受体 $\beta 1$ (beta1-adrenergic receptor, $\beta 1AR$), $\beta 1AR$ 与 ER β 信号途径共同激活 NNK 介导的细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2)。ER β 激活 NNK 介导的环磷酸腺苷(cyclic AMP)以及 G 蛋白(galphai proteins)介导的 MAPK/ERK 1/2,并刺激血清反应元件(serum response element, SRE)的转录对 NNK 做出反应,但对 ERE 的活性影响很小。

Niikawa 等^[27]检测 59 例 NSCLC 患者,发现 43 例(73%)瘤内 E2 浓度高于邻近的正常肺组织 2.2 倍($P = 0.0002$),瘤内 E2 浓度与芳香化酶表达、肿瘤体积、ER α 或 ER β 阳性时 Ki-67 的状况有关;瘤内 E2 主要由局部组织中睾酮在芳香化酶作用下转变产生, E2 明显增加肺腺癌 A549 细胞系中 ER α 阳

性或 ER β 阳性细胞的增殖。

5 雌激素受体与 NSCLC 患者的预后

Skov 等^[11]检测 104 例 NSCLC 患者,发现 ER α 与生存没有相关性,ER β 阳性率为 69%;女性患者中 ER β 阳性与 ER β 阴性的病死率无显著性差异 ($P=0.26$),而男性患者中 ER β 阳性的病死率显著下降 ($P=0.035$),故男性中 ER β 的阳性表达可能是一个积极的预测因子。Schwartz 等^[28]检测 278 例肺肿瘤患者,没有一例 ER α 阳性表达,ER β 阳性率 61.0%,女性肿瘤组织较男性肿瘤组织 ER β 阳性率低 46%(比值比为 0.54;95% 置信区间为 0.27 ~ 1.08),在腺癌中更明显,并有明显的统计学意义(比值比为 0.40;95% 置信区间为 0.18 ~ 0.89)。女性肺肿瘤 ER β 阳性者较 ER β 阴性者病死率无显著性差异 ($P=0.1$),而男性 ER β 阳性者较 ER β 阴性者病死率明显降低 55% ($P=0.04$)。Kawai 等^[12]检测 132 例 NSCLC 患者,发现 ER α 阳性表达率为 73%,ER β 阳性表达率为 51%;ER α 阳性表达者预后较差 ($P < 0.001$),ER β 阴性者预后较差 ($P = 0.048$),ER $\alpha(+)$ ER $\beta(-)$ 较 ER $\alpha(-)$ ER $\beta(+)$ 的 NSCLC 患者预后差 ($P=0.00007$),ER β 的不表达是预后较差的独立预测因子(风险比为 1.9;95% 置信区间为 1.1 ~ 3.4; $P=0.0264$),可作为一个标记识别早期高危患者。

Wu 等^[13]采用免疫组化方法研究 301 例 I ~ III 期 NSCLC 患者手术切除的肿瘤组织切片,没有检测到 ER α 的表达,发现 ER β 的过表达率为 45.8% (138/301);女性中 ER β 的过表达率为 54.3% (69/127),高于男性的 39.7% (69/174),且差异显著 ($P=0.012$);还发现 ER β 的表达与患者的生存明显相关,是明显有益的预测因素。以上结果首次显示 ER β 可作为手术切除后 II 和 III 期 NSCLC 患者的预测指标。

肺癌细胞胞质的 ER α 是缺乏部分氨基端的变异^[29],且这种变异表达有助于肿瘤的侵袭性,这一点与乳腺癌不同,乳腺癌中 ER α 的表达通常是较好的预测因子。由于 ER α 阳性率变化范围较大,影响了其参考意义,故 ER α 不能作为肺癌总生存的独立预测因子。Nose 等^[30]发现,ER β 高表达与 EGFR 突变有关,这是肺腺癌有利的预测因子,以上几篇文献的结论较一致,即 ER β 的表达有益预后,但因所观察的患者数量仍有限,没有以人群为基础的病例研究,其预测价值有待进一步确证。

ER α 或 ER β 的表达是否是肺癌的预测因子,两

个受体的相互关系是否影响预后,迄今为止没有较大规模人群为基础的病例研究。现有的关于 ER 表达的文献报告,结果并不完全一致,甚至互相矛盾,故其预测价值仍不明确^[12]。NSCLC 中 ER α 和 ER β 表达的变异较大,对其功能的研究较缺乏,提示需要进一步大样本的研究,通过 ER α 和 ER β 不同的表达、两个受体的生物学特性及相互关系揭示其在肺癌的发生、发展、预后中的意义和作用^[15]。

肺癌尤其是女性及非吸烟者发病率日益升高,有独特病理特征和生物学行为的细支气管肺泡亚型腺癌,也多见于女性,尤以吸烟者,占到肺癌总发病率的 2.6% ~ 4.3%^[31],女性比男性发病率高 2 ~ 4 倍。目前尚缺乏支气管肺泡癌与 ER 关系的报告,有待人们进一步研究。

总之,雌激素受体同 NSCLC 密切相关,研究 ER 的表达可以更深入地揭示雌激素信号途径在肺癌发生发展中的意义和作用。

[参考文献]

- [1] De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(1): 21-26.
- [2] Mazières J, Rouquette I, Bouchet L. Lung cancer in women and pregnancy: towards a hormonal origin [J]? *Rev Mal Respir*, 2007, 24(8): 983-997.
- [3] Sica G, Wagner PL, Altorki N, Port J, Lee PC, Vazquez MF, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(12): 1889-1895.
- [4] Ivanova MM, Mazhawidza W, Dougherty SM, Minna JD, Klinge CM. Activity and intracellular location of estrogen receptors alpha and beta in human bronchial epithelial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 305(1-2): 12-21.
- [5] Zhang G, Liu X, Farkas AM, Parwani AV, Lathrop KL, Lenzner D, et al. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(2): 146-156.
- [6] Hershberger PA, Stabile LP, Kanterewicz B, Rothstein ME, Gubish CT, Land S, et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) subtype-specific ligands increase transcription, p44/p42 mitogen activated protein kinase (MAPK) activation and growth in human non-small cell lung cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 116(1-2): 102-109.
- [7] Hammoud Z, Tan B, Badve S, Bigsby RM. Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 475-483.

- [8] Mollerup S, Jørgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines [J]. *Lung Cancer*, 2002, 37(2): 153-159.
- [9] Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, *et al.* Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(7): 2141-2150.
- [10] Radzikowska E, Langfort R, Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer patients [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8(2): 69-73.
- [11] Skov BG, Fischer BM, Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 88-94.
- [12] Kawai H, Ishii A, Washiya K, Konno T, Kon H, Yamaya C, *et al.* Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5084-5089.
- [13] Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(4): 979-986.
- [14] Raso MG, Behrens C, Herynk MH, Liu S, Prudkin L, Ozburn NC, *et al.* Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLCs and correlates with EGFR mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17): 5359-5368.
- [15] Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 188(1-2): 125-140.
- [16] Ali G, Donati V, Loggini B, Servadio A, Dell'Omodarme M, Prati MC, *et al.* Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1465-1473.
- [17] Dougherty SM, Mazhawidza W, Bohn AR, Robinson KA, Mattingly KA, Blankenship KA, *et al.* Gender difference in the activity but not expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(1): 113-134.
- [18] Ivanova MM, Mazhawidza W, Dougherty SM, Minna JD, Klinge CM. Activity and intracellular location of estrogen receptors alpha and beta in human bronchial epithelial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 305(1-2): 12-21.
- [19] Frasar J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up and down regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(10): 4562-4574.
- [20] Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1598-1605.
- [21] Levin ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(3): 309-317.
- [22] Marquez-Garban DC, Chen HW, Fishbein MC, Goodglick L, Pietras RJ. Estrogen receptor signaling pathways in human non-small cell lung cancer [J]. *Steroids*, 2007, 72(2): 135-143.
- [23] Márquez-Garbán DC, Chen HW, Goodglick L, Fishbein MC, Pietras RJ. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155(1): 194-205.
- [24] Lai JC, Cheng YW, Chiou HL, Wu MF, Chen CY, Lee H. Gender difference in estrogen receptor alpha promoter hypermethylation and its prognostic value in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(6): 974-980.
- [25] Berge G, Mollerup S, Ovrebø S, Høwer A, Phillips DH, Eilertsen E, *et al.* Role of estrogen receptor in regulation of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolic activation in lung [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(3): 289-297.
- [26] Majidi M, Al-Wadei HA, Takahashi T, Schuller HM. Nongenomic beta estrogen receptors enhance beta1 adrenergic signaling induced by the nicotine-derived carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in human small airway epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6863-6871.
- [27] Niikawa H, Suzuki T, Miki Y, Suzuki S, Nagasaki S, Akahira J, *et al.* Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4417-4426.
- [28] Schwartz AG, Prysak GM, Murphy V, Lonardo F, Pass H, Schwartz J, *et al.* Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 119(20): 7280-7287.
- [29] Murphy LC, Cherlet T, Lewis A, Banu Y, Watson P. New insights into estrogen receptor function in human breast cancer [J]. *Ann Med*, 2003, 35(8): 614-631.
- [30] Nose N, Sugio K, Oyama T, Nozoe T, Uramoto H, Iwata T, *et al.* Association between estrogen receptor-beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 411-417.
- [31] Dumont P, Gasser B, Rougé C, Massard G, Wihlm JM. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients [J]. *Chest*, 1998, 113(2): 391-395.

[收稿日期] 2009 - 11 - 15

[修回日期] 2010 - 01 - 20

[本文编辑] 韩 丹