

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.012

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.012

NR5A2 基因多态性与女性胃癌患者临床病理特征及预后的关系

张珣磊¹, 宋丽¹, 陈锦飞², 汤翠菊², 李剑英¹, 龚伟达³, 谭永飞³, 杨磊¹

(1. 南通市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 南通 226300; 2. 南京医科大学附属南京医院肿瘤内科, 南京 210006;
3. 宜兴市肿瘤医院普外科, 江苏 宜兴 214200)

[摘要] 目的: 探讨NR5A2 rs3790843基因多态性与女性胃癌患者临床病理特征及预后的关系。方法: 检测211例女性胃癌患者石蜡组织DNA上rs3790843基因多态性。采用Kaplan-Meier法、Log-rank检验及Cox回归分析NR5A2 rs3790843基因多态性对女性胃癌患者临床病理特征及预后的影响。结果: 非贲门癌组较贲门癌组能显著降低死亡风险, 而有淋巴转移、远处转移、TNM分期较晚的患者, 其死亡风险明显提高。在共显性模型中(TT vs TC vs CC), 携带TC基因型的患者相较于携带TT基因型的患者, 死亡风险明显降低(HR=0.616, 95% CI 0.409~0.928), 在显性基因模型中(TT vs TC/CC), 携带TC/CC基因型的胃癌患者死亡风险相较于携带TT基因型者, 死亡风险明显降低(HR=0.619, 95% CI 0.417~0.916, P=0.015)。而在隐性模型中(TT/TC vs CC), 携带TT/TC基因型的患者与携带CC基因型的患者的生存无显著差异。分层分析发现: 在年龄≤60岁、非贲门癌、肿瘤>5 cm、有淋巴结转移、无远处转移、弥漫性胃癌、分化程度差、无术后辅助化疗、T4组、临床分期III期的分组中, rs3790843基因多态性能显著降低死亡风险。多因素Cox回归分析结果表明: 有无淋巴结转移、肿瘤部位、rs3790843(TT vs TC/CC)均可作为影响女性胃癌患者的独立预后因子。结论: NR5A2 rs3790843 基因的T>C的突变能显著降低女性胃癌患者的死亡风险, 是一个女性胃癌预后的保护性因素, 可作为女性胃癌患者预后的独立预测指标。

[关键词] NR5A2 rs3790843; 基因多态性; 胃癌; 女性

Association of NR5A2 gene polymorphisms with the clinicopathological characteristics and survival of female patients with gastric cancer

ZHANG Xunlei¹, SONG Li¹, CHEN Jinfei², TANG Cuiju², LI Jianying¹, GONG Weida³, TAN Yongfei³, YANG Lei¹

(1. Department of Oncology, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226300; 2. Department of Oncology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006; 3. Department of General Surgery, Yixing Tumor Hospital, Yixing Jiangsu 214200, China)

Abstract Objective: To study the relationship between the genetic polymorphism of NR5A2 rs3790843 and survival

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-10

通信作者 (Corresponding author): 杨磊, Email: leiyang.53@163.com

基金项目 (Foundation item): 南通市卫生局青年科研基金 (WQ2015052); 南通市青年医学重点人才项目 (青年 005)。This work was supported by Youth Research Fund Project of the Health and Family Planning Commission of Nantong (WQ2015052), and the Project for Medical Key Youth Talent of Nantong (Youth 005), China.

of female patients with gastric cancer. **Methods:** SNaPshot technology was performed in detecting the polymorphisms of rs3790843 from the genomic DNA of tumor specimens of the patients. NR5A2 rs3790843 was genotyped in 211 female gastric patients with surgical resection. The association between genotype and survival outcomes was performed by the Kaplan-Meier method, Cox regression analysis models and the log-rank test. **Results:** Patients in cardia cancer group had significantly higher risk of death compared with the non-cardia cancer group, and the patients with lymph node metastasis or distant metastasis or latter TNM stage had significantly higher risk of death than the others. In the codominant model and dominant model, patients with the TC or CC genotype had a significantly lower risk of death than that of patients with the TT genotype. No significant associations were observed in the recessive model. In the stratified analysis, rs3790843 polymorphism was associated with significantly lower risk of death in the groups of patients with younger than 60 years old, non-cardia cancer, tumor size >5 cm, lymph node metastasis, no distant metastasis, poorly differentiation, diffuse type, latter TNM stage, and no chemotherapy history. Cox stepwise regression analysis showed that lymph node metastasis, tumor location and rs3790843 SNP were independent prognostic factors for female GC. **Conclusion:** As a protective factor, NR5A2 rs3790843 variant C allele contributes to a better prognosis of female gastric cancer, which could be a potential prognostic and therapeutic marker.

Keywords NR5A2 rs3790843; single nucleotide polymorphism; gastric cancer; female

胃癌为全球范围内第4大常见肿瘤, 分别位于男女性肿瘤相关死因的第3位及第5位^[1]。目前胃癌的预后仍不佳, 5年生存率在30%左右^[2]。胃癌在年轻患者中, 男女发病率相等, 女性胃癌以妊娠和生育后多见; 男性胃癌的组织学类型主要为高、中分化型腺癌, 而年轻女性多为未分化型、低分化型或印戒细胞型; 年轻女性胃癌以高度恶性的Borrmann IV型多见^[3]。这种性别差异引起人们的关注。遗传因素在胃癌发生发展中起重要作用, 决定了个体对胃癌的易感性^[4]。近年来, 越来越多的研究致力于发现与胃癌的发生、进展及预后相关基因的遗传变异^[5]。

核受体(nuclear receptors, NRs)是转录因子家族中最大的成员, 多以配体依赖的方式特异性调节其靶基因的表达, 参与机体代谢、发育和生殖功能的调控, 许多激素、胆固醇及其他脂类代谢产物都可作为NR的配体, 而配体仍未知的NR统称孤儿核受体(orphan nuclear receptor)^[6]。NR5A2(又称LRH-1)就是一种重要的孤儿核受体, 编码基因定位于1号染色体q32.11, 包含8个外显子, 长度 ≥ 150 kb^[7]。NR5A2在哺乳动物雌性生殖、卵泡发育和类固醇激素生成等方面发挥关键作用^[8-9]。近年来发现NR5A2在调控增殖中发挥作用, 且在乳腺癌、胰腺癌、胃癌等组织中高表达^[10-12]。本课题组前期回顾性研究^[13]发现NR5A2基因上的位点rs3790843(T>C)的多态性与胃癌患者发生淋巴结转移和远处转移的风险有

关, 与总体预后无相关性。考虑到胃癌的性别差异, 本研究拟单独探讨NR5A2(rs3790843)与女性胃癌患者的临床病理及预后的关系, 为寻找胃癌的易感性及临床预后的生物标志物提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集从1999年2月至2006年10月期间在江苏省宜兴市人民医院接受胃大部切除或者胃全切手术的女性胃癌患者。对上述观察对象进行随访, 采用电话联系的方式, 直接联系患者本人或家属。随访时间为手术开始时至随访截止、患者失访或死亡的时间。生存期是从手术开始至胃癌相关性死亡或者末次随访时间。TNM分期系统是参照美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版标准划分。所有研究对象签署知情同意书, 完成流行病学调查。本研究得到南京医科大学医学伦理委员会批准。

1.2 基因分型

从患者的石蜡包埋组织通过蛋白酶K分解, 异丙醇提取和乙醇沉淀分离出DNA基因片段。采用SNaPshot方法对分离的DNA进行基因分型。最终, 211例女性胃癌患者被纳入研究, 基因分型中DNA质量存在问题的被排除。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行分析。rs3790843基因多态性对胃癌患者生存影响的比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。卡方检验用于评价基因型与临床病理的关系。单变量和多变量Cox回归分析被用于估计死亡风险比(hazard ratio, HR)及其95% CI估计基因多态与胃癌发病风险间的关系。3种基因模型(共显性模型、显性模型、隐性模型)用于评估rs3790843与女性胃癌患者生存之间的关系。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 总体情况

本组资料随访0~118个月,中位生存时间为

67个月,年龄(62 ± 11.2)岁。女性患者总数211人,其中TT基因型93人,TC基因型102人,CC基因型16人; ≥ 60 岁者112人, < 60 岁者99人;贲门癌患者54人,非贲门癌患者157人。其他临床病理特征总结如表1。

2.2 女性胃癌患者生存期与临床病理特征的关系

非贲门癌组较贲门癌组能显著降低死亡风险(HR=0.624, 95% CI 0.382~0.919, $P=0.045$)。而在有淋巴转移(HR=1.990, 95% CI 1.271~3.115, $P=0.002$)、远处转移(HR=1.807, 95% CI 1.063~3.390, $P=0.049$)、TNM分期较晚(HR=2.080, 95% CI 1.240~3.489, $P=0.024$)组中,死亡风险明显提高。在年龄、肿瘤大小、组织学分型、分化程度、浸润深度、是否术后辅助化疗组中均未观察到显著差异(表1)。

表1 女性胃癌患者临床病理表型与预后的关系

Table 1 Associations between clinicopathological variables and overall survival of female gastric cancer

临床病理参数	n	中位生存时间/月	Log-rank P	HR (95% CI)
年龄/岁				
≤60	112	74	0.875	1.000
>60	99	63		1.032 (0.697~1.528)
肿瘤最大径/cm				
≤5	124	67	0.746	1.000
>5	87	63		1.067 (0.717~1.588)
部位				
非贲门	157	62	0.045	1.000
贲门	54	94		0.624 (0.382~0.919)
组织分型				
肠型	69	80	0.891	1.000
弥漫型	121	63		0.942 (0.608~1.459)
分化程度				
高-中分化	57	80	0.872	1.000
低分化	114	63		0.972 (0.610~1.549)
其他	19	88		0.751 (0.339~1.664)
浸润深度				
T1	53	84	0.126	1.000
T2	22	80		1.329 (0.608~2.904)
T3	2	10		1.528 (0.203~11.527)
T4	132	50		1.846 (1.085~3.140)

续表1

临床病理参数	<i>n</i>	中位生存时间/月	Log-rank <i>P</i>	HR (95% CI)
淋巴转移				
N0	80	37	0.002	1.000
N1/N2/N3	131	67		1.990 (1.271~3.115)
远处转移				
M0	193	74	0.049	1.000
M1	18	25		1.807 (1.063~3.390)
TNM分期				
I	60	82	0.024	1.000
II	38	67		1.318 (0.677~2.563)
III	105	37		2.080 (1.240~3.489)
IV	8	27		2.086 (0.707~6.154)
术后化疗				
否	152	74	0.322	1.000
是	59	50		1.245 (0.803~1.929)

2.3 rs3790843 基因多态性与女性胃癌患者临床病理特征的关系

是否行术后化疗与rs3790843的基因型有相关性($P=0.030$), 其他临床病理特征均与rs3790843的基因多态性无显著相关(表2)。

2.4 rs3790843 基因多态性对女性胃癌患者预后的影响

用单变量Cox回归分析在3种不同基因模型中的rs3790843基因型与女性胃癌生存的关系。结果显示: 在共显性模型中(TT vs TC vs CC), 携带TC基因型的患者相较于携带TT基因的患者, 死亡风险明显降低($HR=0.616$, 95% CI 0.409~0.928), 而携带CC基因型的患者, 因人数较少, 未显示出阳性结果。在显性基因模型中(TT vs TC/CC), 携带TC/CC基因型的胃癌患者病死率与携带TT基因型者相比, 死亡风险明显降低, 差异有统计学意义($HR=0.619$, 95% CI 0.417~0.916, $P=0.015$; 图1)。而在隐性模型中(TT/TC vs CC), 携带TT/TC基因型的患者与携带CC基因型的患者的生存

无显著差异($HR=0.812$, 95% CI 0.376~1.751, $P=0.591$)。以上结果显示: NR5A2 rs3790843基因的T→C的突变能显著降低女性胃癌患者的死亡风险, 是一个女性胃癌预后的保护性因素(表3)。

2.5 显性模型中 rs3790843 基因多态性对女性胃癌患者预后影响的分层分析

在显性模型中通过对各临床病理特征进行分层分析发现: 在年龄 ≤ 60 岁、非贲门癌、肿瘤 > 5 cm、有淋巴结转移、无远处转移、弥漫性胃癌、分化程度差、无术后辅助化疗、T4组、临床分期III期的分组中, rs3790843基因多态性能显著降低死亡风险, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

2.6 女性胃癌患者的生存进行多因素 Cox 回归分析

以各临床病理参数及rs3790843显性模型为自变量, 以生存期为因变量作多因素Cox回归分析。结果表明: 有无淋巴结转移、肿瘤部位、rs3790843(TT vs TC/CC)均可作为女性胃癌患者预后的独立预测指标(表5)。

表2 NR5A2基因的rs3790843(T>C)的基因分型结果与女性胃癌临床病理表型的关系

Table 2 Association of NR5A2 rs3790843 genotypes with clinicopathological features of female gastric cancer

临床病理参数	TT	TC/CC	P
年龄/岁			0.860
≤60	50	62	
>60	43	56	
部位			0.127
非贲门	74	83	
贲门	19	35	
肿瘤最大径/cm			0.641
≤5	53	71	
>5	40	47	
淋巴转移			0.619
N0	37	43	
N1/N2/N3	56	75	
远转移处			0.974
M0	85	108	
M1	8	10	
组织学分型			0.588
肠型	28	41	
弥漫型	54	67	
分化程度			0.803
高-中分化	25	32	
低分化	50	64	
其他	7	12	
术后化疗			0.030
否	74	78	
是	19	40	
浸润深度			0.915
T1	24	29	
T2	11	11	
T3	1	1	
T4	56	76	
TNM分期			0.823
I	29	31	
II	15	23	
III	46	59	
IV	3	5	

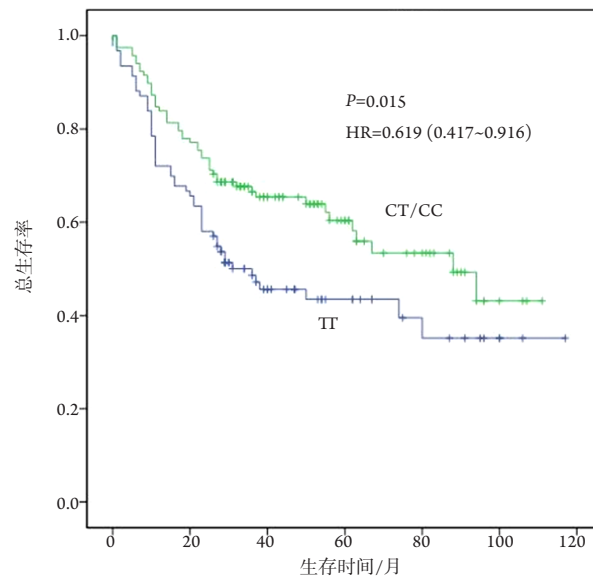


图1 显性模型中rs3790843(T>C)的基因型与胃癌患者预后的生存曲线

Figure 1 Overall survival curve in relation to NR5A2 rs3790843 polymorphism in female patients with gastric cancer in dominant model

表3 NR5A2基因的rs3790843(T>C)的基因分型结果与女性胃癌患者预后的关系

Table 3 Associations of NR5A2 rs3790843 genotypes with overall survival of female gastric cancer

基因模型	基因型	总人数	死亡数	中位生存时间/月	Log-rank P	HR (95% CI)
共显性模型	TT	93	52	36	0.051	1.000
	CT	102	41	94		0.616 (0.409~0.928)
	CC	16	7	88		0.635 (0.288~1.400)
显性模型	TT	93	52	36	0.015	1.000
	CT或CC	118	48	88		0.619 (0.417~0.916)
隐性模型	TT或CT	195	93	67	0.591	1.000
	CC	16	7	88		0.812 (0.376~1.751)

表4 rs3790843(T>C)的基因分型与胃癌预后的分层分析

Table 4 Stratified analysis of rs3790843 polymorphism among female GC patients

临床病理参数	基因型(死亡/总人数)		HR (95% CI)	P
	TT	TC/CC		
年龄/岁				
≤60	29/50	23/62	0.546 (0.315~0.944)	0.030
>60	23/43	25/56	0.714 (0.404~1.262)	0.246
部位				
非贲门	44/74	36/83	0.595 (0.383~0.926)	0.021
贲门	8/19	12/35	0.801 (0.327~1.964)	0.628

续表4

临床病理参数	基因型(死亡/总人数)		HR (95% CI)	P
	TT	TC/CC		
≤5	28/53	30/71	0.784 (0.469~1.314)	0.356
>5	24/40	18/47	0.418 (0.224~0.781)	0.006
淋巴转移				
N0	12/37	14/43	1.001 (0.462~2.165)	0.999
N1/N2/N3	40/56	34/75	0.432 (0.270~0.689)	<0.001
远处转移				
M0	48/85	41/108	0.564 (0.372~0.857)	0.007
M1	4/8	7/10	1.424 (0.416~4.875)	0.573
组织分型				
肠型	13/28	18/41	1.070 (0.515~2.222)	0.856
弥漫型	32/54	28/67	0.527 (0.316~0.878)	0.014
分化程度				
高-中分化	12/25	14/32	1.058 (0.480~2.331)	0.888
低分化	29/50	28/64	0.594 (0.352~1.002)	0.051
其他	11/18	6/22	0.199 (0.400~0.989)	0.048
术后化疗				
否	42/74	29/78	0.548 (0.341~0.881)	0.013
是	10/19	19/40	0.735 (0.338~1.597)	0.436
浸润深度				
T1	9/24	8/29	0.670 (0.258~1.737)	0.41
T2	7/11	3/11	0.472 (0.121~1.839)	0.279
T3	1/1	0/1	0.015 (0.000~1.4 × 10 ⁵)	0.610
T4	35/56	36/76	0.545 (0.339~0.877)	0.012
TNM分期				
I	11/29	8/31	0.672 (0.270~1.672)	0.393
II	8/15	8/23	0.497 (0.185~1.335)	0.166
III	32/46	29/59	0.495 (0.296~0.826)	0.007
IV	1/3	3/5	1.877 (0.194~18.132)	0.586

表5 胃癌患者预后因素的逐步Cox回归

Table 5 Stepwise Cox regression analysis on the survival of female gastric cancer

临床病理参数	B	SE	HR	95%CI	P
年龄	0.151	0.211	1.163	0.769~1.757	0.475
淋巴转移	0.680	0.331	1.975	1.033~3.776	0.040
肿瘤部位	-0.577	0.258	0.562	0.338~0.932	0.025
rs3790843(TT vs CT/CC)	-0.584	0.209	0.557	0.370~0.839	0.005

3 讨论

NR5A2是NR超家族的重要一员,主要参与胆汁酸和胆固醇的调节,表达于一些内胚层器官,如肝、胰腺、肠及卵巢,尤其在卵巢高表达^[10]。研究^[11,14]表明:NR5A2参与肠黏膜细胞的更新,同时在胃上皮中也有表达。Wang等^[15]研究发现:NR5A2基因的过表达能促进胃腺癌细胞的增殖,导致肿瘤的发生。最近的基因关联研究^[16]发现NR5A2的基因多态性与胰腺导管癌的发生发展有关。此外, NR5A2在乳腺癌中亦为高表达,可通过促进局部雌激素合成来促进绝经期女性的乳腺癌进展^[17]。目前研究NR5A2调节细胞增殖的可能机制如下:一方面, NR5A2可以直接激活细胞周期蛋白(Cyclin) E1的启动子;另一方面,可以联合 β -catenin,诱导Cyclin D1和c-Myc基因的转录。Cyclin E1, Cyclin D1和c-Myc与周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)形成Cyclin-CDK复合物,通过磷酸化pRb蛋白来释放转录因子E2F,从而使细胞从G₁期进入S期^[16,18-19]。

本课题组前期研究^[13]发现:NR5A2基因rs3790843(T>C)位点的多态性仅与胃癌患者发生淋巴结转移和远处转移的风险有关,与总人群及男性患者的预后无明显相关性。但考虑到男性与女性的胃癌发生率及生物学行为的差异,本研究筛选出女性胃癌患者与NR5A2(rs3790843)基因进行关联性研究,发现在显性模型中,携带TC/CC基因型的女性胃癌患者病死率与携带TT基因型者相比,死亡风险明显降低,与前期研究中总人群与男性人群有显著不同。分层分析发现:在年龄 \leq 60岁、非贲门癌、肿瘤 $>$ 5 cm、有淋巴结转移、无远处转移、弥漫性胃癌、分化程度差、无术后辅助化疗、T4组、临床分期III期的分组中,rs3790843基因多态性能显著降低死亡风险,说明NR5A2 rs3790843基因的T \rightarrow C的突变能显著降低女性胃癌患者的死亡风险,是一个女性胃癌预后的保护性因素,可作为女性胃癌患者预后的独立预测指标。

本研究显示:NR5A2基因rs3790843位点的突变能显著降低女性胃癌患者的死亡风险,在一些预后不良的危险因素(肿瘤 $>$ 5 cm,有淋巴结转移,弥漫型,分化差,分期晚)分组中尤为明显,而在男性患者中未观察到。由此推测,雌激素水平的高低影响NR5A2突变胃癌的生物学行为。既往研究^[20-21]表明雌激素在胃癌生长转移中具有一定作用,雌激素作为保护因子,可减少胃腺癌的发生,可加速肿瘤细胞凋亡,抑制细胞生长,

而抗雌激素药物三苯氧胺对胃腺癌则具有促进作用,又可增加化疗敏感性,具体机制仍不明。有证据^[22]表明:NR5A2发挥作用与雌激素信号通路是密不可分的。NR5A2启动子序列含有一段雌激素反应元件回文序列,雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)与之结合后激活启动子的活性,从而调节ER α 的表达^[22-23]。反过来,二者互为共调节因子, NR5A2的表达也受ER α 的调控,两者形成的反馈环路在肿瘤的形成过程中发挥重要作用^[6,22]。NR5A2的靶基因之一CYP19A1,作为雌激素生物合成的限速酶,在激素依赖性乳腺癌中过表达,从而促进乳腺癌的发生发展^[24]。NR5A2可能通过激活CYP19A1,调控雌激素介导的有丝分裂过程,从而促进肿瘤的增殖^[25]。

国内外已有较多从细胞实验、动物实验和临床实验等胃癌雌激素受体阻断治疗的研究,证实胃癌的雌激素受体阻断治疗有效,可抑制雌激素刺激的体外培养胃癌细胞的增殖、减少胃癌移植体在小鼠体内的体积增长、联合化疗可提高患者的生存率^[22-23,26]。本研究显示:高雌激素水平的女性胃癌患者中, NR5A2的基因突变可以明显降低死亡风险,为胃癌患者的靶向治疗及内分泌治疗提供了新的思路。以上研究表明:NR5A2与雌激素可作为共调节因子,共同激活下游通路,参与胃癌的调控。在雌激素及其阻断剂治疗的胃癌中,是否需根据NR5A2的基因检测结果进行人群的选择,以达到最佳疗效,还需进一步探讨。在胃癌中, NR5A2的作用机制及雌激素与NR5A2的相互作用仍不是很清楚,下一步研究需探讨雌激素与NR5A2在胃癌中的相互调控机制,为胃癌的个体化治疗(尤其是内分泌治疗)提供理论依据。

综上所述,本研究首次通过大样本回顾性分析,表明在女性胃癌患者中, NR5A2 rs3790843基因的T \rightarrow C的突变能显著降低女性胃癌患者的死亡风险,是一个女性胃癌预后的保护性因素。NR5A2可作为与胃癌预后相关的潜在生物标志物及个体化治疗的人群筛选基因,也有希望成为胃癌靶向治疗及内分泌治疗的新靶点。

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
2. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults[J]. Br J Surg,

- 2007, 94(6): 737-742.
3. Zhao XH, Gu SZ, Liu SX, et al. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(4): 665-669.
 4. Resende C, Ristimaki A, Machado JC. Genetic and epigenetic alteration in gastric carcinogenesis[J]. *Helicobacter*, 2010, 15(Suppl 1): 34-39.
 5. Panani AD. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications[J]. *Cancer Lett*, 2008, 266(2): 99-115.
 6. Thiruchelvam PT, Lai CF, Hua H, et al. The liver receptor homolog-1 regulates estrogen receptor expression in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(2): 385-396.
 7. Venteclef N, Jakobsson T, Ehrlund A, et al. GPS2-dependent corepressor/SUMO pathways govern anti-inflammatory actions of LRH-1 and LXRbeta in the hepatic acute phase response[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(4): 381-395.
 8. Li YX, Zhang J, Qian Y, et al. Molecular characterization, expression, polymorphism of NR5A2 and its relationship with litter size in Hu sheep[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 12765-12775.
 9. Zhao Y, Liu W, Hua M, et al. Relationship between CATSPERB, NR5A2 gene polymorphisms and Peak Bone Mineral Density in College Students in China[J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(8): 1060-1069.
 10. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J, Schoonjans K. Emerging actions of the nuclear receptor LRH-1 in the gut[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(8): 947-955.
 11. Schoonjans K, Dubuquoy L, Mebis J, et al. Liver receptor homolog 1 contributes to intestinal tumor formation through effects on cell cycle and inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(6): 2058-2062.
 12. Rausa FM, Galarneau L, Belanger L, et al. The nuclear receptor fetoprotein transcription factor is coexpressed with its target gene HNF-3beta in the developing murine liver, intestine and pancreas[J]. *Mech Dev*, 1999, 89(1/2): 185-188.
 13. Zhang X, Gu D, Du M, et al. Associations of NR5A2 gene polymorphisms with the clinicopathological characteristics and survival of gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22902-22917.
 14. Huang SC, Lee CT, Chung BC. Tumor necrosis factor suppresses NR5A2 activity and intestinal glucocorticoid synthesis to sustain chronic colitis[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(314): ra20.
 15. Wang SL, Zheng DZ, Lan FH, et al. Increased expression of hLRH-1 in human gastric cancer and its implication in tumorigenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 308(1/2): 93-100.
 16. Li D, Duell EJ, Yu K, et al. Pathway analysis of genome-wide association study data highlights pancreatic development genes as susceptibility factors for pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(7): 1384-1390.
 17. Chang LY, Liu LY, Roth DA, et al. The major prognostic features of nuclear receptor NR5A2 in infiltrating ductal breast carcinomas[J]. *Int J Genomics*, 2015, 2015: 403576.
 18. Al-Ejeh F, Kumar R, Wiegman A, et al. Harnessing the complexity of DNA-damage response pathways to improve cancer treatment outcomes[J]. *Oncogene*, 2010, 29(46): 6085-6098.
 19. Benod C, Vinogradova MV, Jouravel N, et al. Nuclear receptor liver receptor homologue 1 (LRH-1) regulates pancreatic cancer cell growth and proliferation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(41): 16927-16931.
 20. Chandanos E, Lindblad M, Rubio CA, et al. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7): 1007-1014.
 21. Nylander-Koski O, Kiviluoto T, Puolakkainen P, et al. The effect of nitric oxide, growth factors, and estrogen on gastric cell migration[J]. *J Surg Res*, 2007, 143(2): 230-237.
 22. Annicotte JS, Chavey C, Servant N, et al. The nuclear receptor liver receptor homolog-1 is an estrogen receptor target gene[J]. *Oncogene*, 2005, 24(55): 8167-8175.
 23. Chand A L, Wijayakumara DD, Knower KC, et al. The orphan nuclear receptor LRH-1 and ERalpha activate GREB1 expression to induce breast cancer cell proliferation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31593.
 24. Zhou J, Suzuki T, Kovacic A, et al. Interactions between prostaglandin E(2), liver receptor homologue-1, and aromatase in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 657-663.
 25. Clyne CD, Kovacic A, Speed CJ, et al. Regulation of aromatase expression by the nuclear receptor LRH-1 in adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 215(1/2): 39-44.
 26. Harrison JD, Morris DL, Ellis IO, et al. The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1989, 64(5): 1007-1010.

本文引用: 张珣磊, 宋丽, 陈锦飞, 汤翠菊, 李剑英, 龚伟达, 谭永飞, 杨磊. NR5A2基因多态性与女性胃癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1208-1216. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.012

Cite this article as: ZHANG Xunlei, SONG Li, CHEN Jinfei, TANG Cuiju, LI Jianying, GONG Weida, TAN Yongfei, YANG Lei. Association of NR5A2 gene polymorphisms with the clinicopathological characteristics and survival of female patients with gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1208-1216. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.012