

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.009

· 基础研究 ·

雌激素受体 β 在乳腺癌他莫昔芬内分泌治疗耐药中的作用

魏丽¹, 段红洁^{1,Δ}, 牛秀琰^{1,2}, 刘文星¹, 邓为民¹(1. 天津医科大学基础医学院免疫学教研室, 天津 300070; 2. 武警后勤学院附属医院感染科, 天津 300162)

[摘要] **目的:** 探讨雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 的表达与乳腺癌他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 内分泌治疗耐药的相关性及其机制。**方法:** 以前期构建的 ER α /ER β 不同表达的人乳腺癌 MCF-7 细胞株 [M/HK (阴性对照)、M/si α (ER α ^{low}/ER β ^{high})、M/si β (ER α ^{high}/ER β ^{low}) 细胞] 为研究对象, MTT 法评估乳腺癌细胞对 TAM 的耐药性; 用半定量 RT-PCR 法检测细胞中耐药相关基因 *MDR1*、*TOPO II*、*LRP* 和 *GST- π* 的 mRNA 表达水平, 用 Western blotting 法检测细胞中耐药相关信号通路 MAPK、PI3K/Akt 的 p-ERK、p-Akt 蛋白表达水平。**结果:** 与对照组 MCF-7 细胞相比, MCF-7 细胞中的 ER β 高表达可促进高浓度 TAM (1、5、10 μ mol/L) 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用 [(45.788 \pm 1.641)% vs (24.288 \pm 1.170)% , (57.899 \pm 1.583)% vs (31.499 \pm 1.978)% , (59.853 \pm 1.648)% vs (38.039 \pm 1.482)% ; 均 $P < 0.05$], 该抑制作用与 TAM 浓度呈剂量依赖性。ER β 高表达可显著抑制 MCF-7 细胞耐药基因 *MDR1*、*TOPO II*、*LRP* 的 mRNA 表达水平 (0.431 \pm 0.032 vs 0.932 \pm 0.083, 0.234 \pm 0.008 vs 0.391 \pm 0.002, 0.47 \pm 0.028 vs 0.586 \pm 0.036; 均 $P < 0.05$); 可显著下调 Akt 和 ERK 蛋白的磷酸化水平 (0.224 \pm 0.006 vs 0.437 \pm 0.007, 0.367 \pm 0.015 vs 0.756 \pm 0.039; 均 $P < 0.05$)。**结论:** ER β 表达水平可影响乳腺癌细胞 MCF-7 对 TAM 的耐药性, 该作用机制可能与耐药基因的表达及 PI3K/AKT、MAPK 信号通路激活有关。

[关键词] 乳腺癌; MCF-7 细胞; ER α /ER β ; 他莫昔芬; 耐药基因; Akt; ERK

[中图分类号] R737.9; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)01-0052-05

Effects of estrogen receptor β on resistance to tamoxifen-based endocrine therapy of human breast cancer

Wei Li¹, Duan Hongjie^{1,Δ}, Niu Xiulong^{1,2}, Liu Wenxing¹, Deng Weimin¹(1. Department of Immunology, Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between the expression of estrogen receptor β and endocrine resistance to tamoxifen (TAM) in breast cancer. **Methods:** Human breast cancer MCF-7 cells transfected with ER α or ER β constructs, M/HK (negative control), M/si α (ER α ^{high}/ER β ^{low}), and M/si β (ER α ^{high}/ER β ^{low}), respectively, were used. The resistance of these transfected cells to TAM was assessed by MTT assay, mRNA levels of the major drug-resistance related genes (*MDR1*, *TOPO II*, *LRP*, and *GST- π*) by RT-PCR, and levels of p-Akt, p-ERK and PI3K/Akt (major components of the signaling pathways involved in drug-resistance) by Western blotting. **Results:** Compared with MCF-7 expressing M/HK, cells expressing ER β showed enhanced proliferation inhibition mediated by TAM in a dose-dependent manner ($P < 0.05$): (45.788 \pm 1.641)% vs (24.288 \pm 1.170)% at 1 μ mol/L, (57.899 \pm 1.583)% vs (31.499 \pm 1.978)% at 5 μ mol/L, and (59.853 \pm 1.648)% vs (38.039 \pm 1.482)% at 10 μ mol/L, had significantly lower ($P < 0.05$) mRNA levels of *MDR1* (0.431 \pm 0.032 vs 0.932 \pm 0.083), *TOPO II* (0.234 \pm 0.008 vs 0.391 \pm 0.002), and *LRP* (0.47 \pm 0.028 vs 0.586 \pm 0.036), and had significantly decreased ($P < 0.05$) levels of p-Akt (0.224 \pm 0.006) vs (0.437 \pm 0.007) and p-ERK (0.367 \pm 0.015 vs 0.756 \pm 0.039). **Conclusion:** ER β may alter the resistance of human

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81273552, No. 30901985)。Projects supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81273552, No. 30901985)

[作者简介] 魏丽 (1987 -), 女, 河南省洛阳市人, 硕士生, 主要从事乳腺癌内分泌耐药机制方面的研究, E-mail: 904761350@qq.com; 段红洁 (1988 -), 女, 河北省石家庄市人, 硕士生, 主要从事肿瘤微环境和免疫调节机制的研究, E-mail: duanhongjieaa@163.com。Δ共同第一作者

[通信作者] 邓为民 (Deng Weimin, corresponding author), E-mail: dengweimin@tjmu.edu.cn

breast cancer cells to TAM, possibly through down-regulating the expression of drug-resistance genes and activating PI3K/AKT and ERK signal pathways.

[**Key words**] breast cancer; MCF-7 cell; ER α or ER β ; tamoxifen (TAM); drug-resistance gene; Akt; ERK

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(1): 52-56]

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,为激素依赖性肿瘤,因此内分泌疗法在乳腺癌治疗中举足轻重。雌激素受体调节剂他莫昔芬(tamoxifen, TAM)是乳腺癌内分泌治疗中的常用药物之一,可与雌激素竞争结合雌激素受体(estrogen receptor, ER),发挥拮抗雌激素的作用,进而抑制肿瘤细胞的增殖。近年来研究^[1-3]发现,乳腺癌内分泌治疗耐药与 ER 亚型 β 的表达密切相关,但 ER β 在内分泌治疗耐药中的作用仍没有统一定论。因此,本研究利用前期构建的 ER α /ER β 不同表达的人乳腺癌细胞株 MCF-7^[4,5],探讨 ER 亚型对细胞 TAM 敏感性的作用,进一步探讨 ER 亚型对相关耐药基因和信号通路 MAPK、PI3K/Akt 的影响,为以 ER β 为靶点进行乳腺癌内分泌治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株与主要试剂

人乳腺癌细胞株 MCF-7 为本室保存,ER α /ER β 不同表达的人乳腺癌细胞株 M/HK(阴性对照)、M/si α (ER α 基因沉默细胞株,ER α^{low} /ER β^{high})、M/si β (ER β 基因沉默细胞株,ER α^{high} /ER β^{low})为本研究小组前期构建^[4]。RPMI 1640 培养基、胎牛血清(FBS)、活性碳处理的 FBS(sFBS)均购自美国 Gibco 公司,BCA 蛋白定量试剂盒、化学发光底物检测试剂盒均购自美国 Pierce 公司,Akt、磷酸化 Akt(p-Akt)抗体和 ERK、磷酸化 ERK(p-ERK)抗体均购自美国 Cell Signaling 公司,抗 β -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司,HRP 标记的羊抗兔二抗、羊抗小鼠二抗(1:1000 稀释)均购自美国 KPL 公司,他莫昔芬(TAM)、噻唑蓝(MTT)均购自美国 Sigma 公司。

1.2 MTT 法检测各乳腺癌细胞株对 TAM 的敏感性

取对数生长期 MCF-7、M/HK、M/si α 、M/si β 细胞接种于 96 孔板,每孔接种细胞为 4×10^3 个,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h,吸弃培养基,置换 1% FBS 的培基继续培养 24 h 以达到细胞同步化。然后加入不同终浓度的 TAM(0.1、0.5、1.5、10 $\mu\text{mol/L}$)作用 24 h,对照组加入药物稀释液,各个浓度设 5 个复孔。离心弃上清后,每孔加入 100 μl MTT(终浓度为 0.5 mg/ml, PBS 配制),继续孵育 4 h,离心弃上清,每孔加入 100 μl DMSO,振荡混匀,

酶标仪测定波长为 570 nm 的光密度(D)值。计算细胞增殖抑制率(%) = $(1 - D_{\text{实验组}}/D_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 。

1.3 半定量 RT-PCR 检测各乳腺癌细胞株耐药相关基因的表达水平

按 TRIzol 试剂的说明书提取 RNA,并按照 M-MLV 逆转录酶说明书进行逆转录。所测目的基因 MDR1、TOPO II、LRP、GST- π 和 β -actin 的相关 PCR 引物序列见表 1。PCR 反应体系: cDNA 1.0 μl , 2xPre mix Taq 1.0 μl , 上、下游引物各 10 pmol, 加双蒸水至总体积 20 μl 。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$, 5 min 预变性; 94 $^{\circ}\text{C}$, 30 s 变性; 59 $^{\circ}\text{C}$, 45 s 退火; 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min 延伸, 34 个循环; 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。反应结束后,取 PCR 反应液 5 μl 于 12 g/L 琼脂糖凝胶电泳。结果应用 Bio-Rad 公司的 Quantity One 软件进行分析,以 β -actin 作为内参照,以靶基因/ β -actin 光密度的比值作为 mRNA 的相对表达丰度进行检测。

表 1 目的基因的引物序列

Tab. 1 Sequences of primers of target genes

Genes	Primers for RT-PCR (5'-3')	Product size (bp)
MDR1	F: TCATTTGCTCCTGACTATGCCA	133
	R: ATGTGACATTTCCCTCCAATGTG	
GST- π	F: GAGGTGCTGACCGTGGAGA	162
	R: CTGCTGGTCTTCCCATAGAG	
Topo II	F: ATTCAGAGGGGATATGATTCCGG	180
	R: GGTAAATACCAAAGGGGCATA	
LRP	F: GTCTTCGGCCTGAGCTGGTGTCCG	240
	R: CTTGGCCGTCTCTTGGGGTCTCTT	
β -actin	F: CACCTTCTACAATGAGCTCGGTGTG	158
	R: ATAGCACAGCCTGGATAGCAACGTAC	

1.4 Western Blotting 检测各乳腺癌细胞株 p-Akt、p-ERK 的蛋白表达水平

取对数生长期 MCF-7、M/HK、M/si α 、M/si β 细胞 1×10^6 个,经 RIPA 细胞裂解液作用后,离心收集上清,应用 BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度。取

40 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 转至 PVDF 滤膜上; 5% 的脱脂牛奶室温封闭 1 h 后, 加入相应一抗, 4℃ 孵育过夜, TBST 漂洗 5 次, 每次 5 min, 然后加入相应的辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1 000), 37℃ 摇床温育 1 h, TBST 漂洗后, 应用化学发光底物检测试剂盒进行检测。图片结果应用 Quantity One(Bio - Rad 公司) 软件进行分析, 以 β-actin 为内参照, 以靶蛋白/β-actin 灰度的比值作为蛋白的相对表达丰度, 进行半定量检测。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ER 亚型对 MCF-7 细胞 TAM 耐药性的影响

MTT 法检测结果(图 1)显示, 与阴性对照组相比, 不同 TAM 浓度(0.1、0.5、1、5、10 μmol/L)对所构建的四株细胞均有抑制作用, 但抑制程度不同。与对照组 MCF-7 相比, M/HK 组无显著差别(均 $P > 0.05$); M/siα 组(ERβ 高表达)可显著增加 TAM 对 MCF-7 细胞的抑制率[(45.788 ± 1.641)% vs (24.288 ± 1.170)%, (57.899 ± 1.583)% vs (31.499 ± 1.978)%, (59.853 ± 1.648)% vs (38.039 ± 1.482)%; 均 $P < 0.05$], 说明 ERβ 相对高表达可促进 TAM 对细胞的增殖抑制作用, 即增加细胞对 TAM 的敏感性; M/siβ(ERα 高表达)在 TAM 10 μmol/L 作用时, 细胞抑制率显著降低[(22.818 ± 1.256)% vs (38.058 ± 1.485)%, $P > 0.05$], 说明 ERα 相对高表达可降低 TAM 对细胞的增殖抑制作用, 即增加细胞对 TAM 的耐药性。

2.2 ER 亚型对乳腺癌 MCF-7 细胞耐药相关基因 mRNA 表达水平的影响

ERα/ERβ 表达可影响细胞中耐药相关基因 *MDR1*、*LRP*、*Topo II* 的基因转录水平。半定量 RT-PCR 检测结果(图 2)显示, 与对照组 MCF-7 相比, M/HK 的四种耐药相关基因的 mRNA 表达水平无显著差别; M/siα(ERβ 相对高表达)的 *MDR1*、*TOPO II*、*LRP* mRNA 的表达水平显著降低(0.431 ± 0.032 vs 0.932 ± 0.083, 0.234 ± 0.008 vs 0.391 ± 0.002, 0.470 ± 0.028 vs 0.586 ± 0.036; 均 $P < 0.05$); M/siβ(ERα 相对高表达)中耐药基因 mRNA 表达显著增高(0.851 ± 0.069 vs 0.586 ± 0.036, 1.028 ± 0.087 vs 0.932 ± 0.083, 0.462 ± 0.008 vs

0.391 ± 0.002, 均 $P < 0.05$)。结果表明, ERα 的表达水平与耐药相关基因 mRNA 表达呈正相关, 而 ERβ 则与之呈负相关。

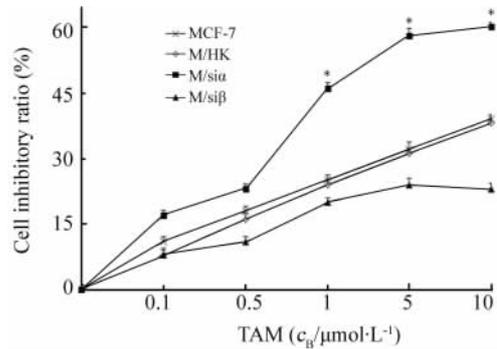


图 1 不同 ER 亚型对乳腺癌细胞 MCF-7 TAM 耐药的影响
Fig. 1 Effects of different ER subunits on TAM resistance in human breast cancer cell line MCF-7

* $P < 0.05$ vs MCF-7 cells

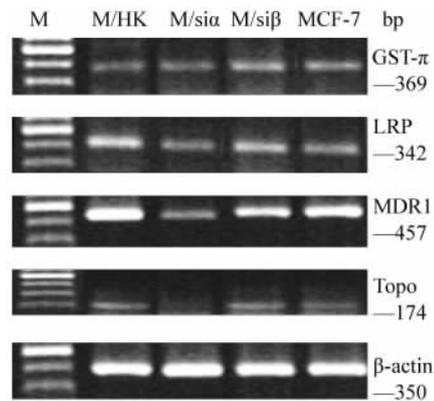


图 2 RT-PCR 法检测耐药相关基因(*GST-π*, *LRP*, *MDR1*, *Topo II*)的 mRNA 水平

Fig. 2 mRNA levels of drug resistance genes(*GST-π*, *LRP*, *MDR1*, *Topo II*) by RT-PCR

2.3 ER 亚型对乳腺癌 MCF-7 细胞 p-Akt、p-ERK 蛋白表达水平的影响

Western blotting 检测结果(图 3)显示, 与对照组 MCF-7 相比, M/HK 的 Akt、p-Akt 和 ERK、p-ERK 的蛋白表达水平无差异。M/siα(ERβ 相对高表达)可分别抑制 Akt 和 ERK 的磷酸化水平(p-Akt: 0.224 ± 0.006 vs 0.437 ± 0.007; p-ERK: 0.367 ± 0.015 vs 0.756 ± 0.039; 均 $P < 0.05$)。M/siβ(ERα 相对高表达)可促进 Akt 的磷酸化水平(0.870 ± 0.014 vs 0.437 ± 0.007, $P < 0.05$)。结果表明, ERα 与 ERβ 可分别促进和抑制信号通路 PI3K/Akt 和 MAPK, 与细胞对 TAM 的耐药性有关。

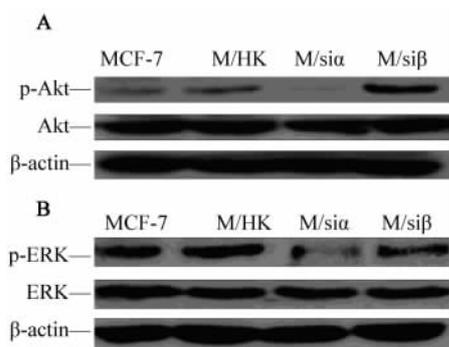


图3 Western blotting 检测 p-Akt、p-ERK 蛋白的表达

Fig. 3 Levels of p-Akt and p-ERK proteins by Western blotting assay

A: Protein level of p-Akt; B: Protein level of p-ERK

3 讨论

在乳腺癌的临床治疗中,拮抗 ER 的内分泌疗法一直被广泛应用,其中雌激素类似物 TAM 是代表性药物之一。临床调查^[6]显示,乳腺癌患者服用 TAM 后,ER α 阳性乳腺癌患者治疗效果较 ER α 阴性乳腺癌病人明显,预后较好;体外试验^[7]表明,TAM 可明显抑制 ER α 高表达的乳腺癌细胞增殖。

前期实验^[5,8]发现 MCF-7 细胞同时表达 ER α 、ER β 蛋白,但是其中以 ER α 蛋白的表达为主;M/HK 细胞为阴性对照质粒构建的细胞株,其 ER α 、ER β 的蛋白表达水平与 MCF-7 相似。本实验以前期构建的 ER α /ER β 不同表达的 4 株人乳腺癌 MCF-7 细胞 [M/HK(阴性对照)、M/si α (ER α ^{low}/ER β ^{high})、M/si β (ER α ^{high}/ER β ^{low})]为研究对象,检测了不同 ER 亚型表达水平对他莫昔芬耐药性、乳腺癌耐药基因的表达及 PI3K/AKT、MAPK 信号通路的影响。

乳腺癌患者行内分泌治疗过程中出现的耐药问题是影响其临床疗效的一大难题,内分泌治疗耐药与 ER β 密切相关,但 ER β 在其中的作用至今无统一论。有研究^[9-10]发现,ER α 阴性的乳腺癌患者中部分表达 ER β ,且 ER β 表达程度与临床预后呈负相关;检测 TAM 耐药乳腺癌患者的临床标本和 TAM 耐药细胞株,发现两者 ER β 水平明显升高,ER β 可增加肿瘤细胞对 TAM 的耐药性^[11]。相反,亦有研究^[2-3]表明,部分 ER β 阳性的乳腺癌患者经过内分泌治疗后,与 ER β 阴性患者相比,其肿瘤复发率明显下降,这一临床现象与本实验结果相符^[11-12]。本研究发现,TAM 对 ER β 相对高表达的

乳腺癌细胞的增殖抑制效果最明显,而 ER α 相对高表达可降低 TAM 对细胞的增殖抑制作用,即增加细胞对 TAM 的耐药性,表明 ER β 在乳腺癌内分泌治疗中可发挥积极作用。有研究^[13]报道,ER β 可上调活性氧(ROS)的表达并促进肿瘤细胞的凋亡,从而逆转对 TAM 耐药,从细胞凋亡机制方面解释了 TAM 对 ER β 高表达的细胞增殖抑制作用。

众所周知,乳腺癌细胞主要通过活化 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路实现增殖和分化。目前研究发现,乳腺癌细胞的耐药和转移与磷脂酰肌醇-3-激酶丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase serine-threonine kinase, PI3K/AKT)信号转导通路密切相关,其中关键激酶 Akt 的活性与细胞周期依赖激酶 2 复合物的形成密切相关,它们之间的相互作用可调控细胞的生长周期^[14]。细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)是有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族中的一个亚族,受多种乳腺癌细胞转化生长因子调控,控制细胞的增殖^[15]。本研究采用 Western blotting 法来检测这两个信号通路中 p-Akt 和 p-ERK 的蛋白表达水平,结果显示,与 MCF-7 细胞相比,ER β 相对高表达可分别抑制 Akt 和 ERK 的磷酸化水平,ER α 相对高表达可促进 Akt 的磷酸化水平。表明 ER β 对 TAM 敏感性的促进作用,与抑制信号通路 PI3K/Akt 和 MAPK 活化有关^[16-17]。

肿瘤耐药机制的产生主要与多种耐药基因 1(multidrug resistance, MDR1)和 MDR 基因产物谷胱甘肽转移酶 π (GST- π)、肺耐药相关蛋白(LRP)和 DNA 拓扑异构酶 II(Topto II)表达有关。其中 MDR1 基因及其产物 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)作为能量依赖性“药泵”,将胞内药物逆浓度泵至细胞外,使药物达不到有效作用浓度而产生耐药。肺耐药相关蛋白(lungresistance-related protein, LRP)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S transferase, GST)协助 P-gp 将药物排除胞外^[18-22]。本实验结果显示,与 MCF-7 细胞相比,M/si α (ER β 相对高表达)MDR1、Topto II 的 mRNA 表达显著降低;M/si β (ER α 相对高表达)的 LRP、MDR1 的 mRNA 表达显著增高,表明 ER α 的表达水平与耐药相关基因的 mRNA 表达呈正相关,ER β 则与之呈负相关。

总之,本研究结果表明,ER β 高表达的乳腺癌细胞对 TAM 的敏感性增强,该活性可能与抑制乳腺癌细胞中耐药相关基因表达、抑制 MAPK 与 PI3K/Akt 信号通路活化有关,本研究结果为以 ER β 为靶点的乳腺癌内分泌治疗提供了实验依据。

[参 考 文 献]

[1] Novelli F, Milella M, Melucci E, et al. A divergent role for estrogen receptor-beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: An observational prospective study [J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(5): 74-85.

[2] Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (22): 3727-3734.

[3] Murphy LC, Watson PH. Is oestrogen receptor-β a predictor of endocrine therapy responsiveness in human breast cancer? [J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13: 327-334.

[4] 牛秀珑, 王越, 徐瑞成. 哇巴因抑制乳腺癌细胞增殖与雌激素受体亚型介导的信号通路有关 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(12): 1694-1698.

[5] 牛秀珑, 王奕飞, 王越. 雌激素受体亚型对人乳腺癌细胞株 MCF-7 生物学特性的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(7): 711-716.

[6] Jordan VC. A century of deciphering the control mechanisms of sex steroid action in breast and prostate cancer: The origins of targeted therapy and chemoprevention [J]. Cancer Res, 2009, 69(4): 1243-1254.

[7] Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the toyal marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(4): 283-290.

[8] Neve RM, Chin K, Fridlyand J, et al. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes [J]. Cancer Cell, 2006, 10(6): 515-527.

[9] Goto N, Hiyoshi H, Ito I, et al. Identification of a novel compound that suppresses breast cancer Invasiveness by Inhibiting transforming growth factor-signaling via estrogen receptor α [J]. J Cancer, 2014, 5(5): 336-343.

[10] Li W, Jia M, Qin X, et al. Harmful effect of ERβ on BCRP-mediated drug resistance and cell proliferation in ERα/PR-negative breast cancer [J]. FEBS J, 2013, 280(23): 6128-6140.

[11] Grober OM, Mutarelli M, Giurato G, et al. Global analysis of estrogen receptor beta binding to breast cancer cell genome reveals an extensive interplay with estrogen receptor alpha for target gene regulation [J]. BMC Genomics, 2011, 12: 36.

[12] Chen L, Qiu J, Yang C, et al. Identification of a novel estrogen receptor beta binding partner, inhibitor of differentiation-1, and role of ERbeta1 in human breast cancer cells [J]. Cancer Lett, 2009, 278(2): 210-219.

[13] Razandi M, Pedram A, Jordan VC, et al. Tamoxifen regulates cell fate through mitochondrial estrogen receptor beta in breast cancer [J]. Oncogene, 2013, 32(27): 3274-3285.

[14] 李小芳, 姜汉国. PI3K/AKT 信号转导通路在乳腺癌转移和耐药中的研究 [J]. 医学综述, 2008, 14(3): 355-356.

[15] 王仲照, 王杉, 朱凤雪, 等. 乳腺癌中 ERK 表达及其与临床病理特征的相关性研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(4): 360-362.

[16] Wang C, Xu CX, Bu Y, et al. Beta-naphthoflavone (DB06732) mediates estrogen receptor-positive breast cancer cell cycle arrest through AhR-dependent regulation of PI3K/AKT and MAPK/ERK signaling [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(3): 703-713.

[17] Yan SC, Liu YP, Zhang LY, et al. Ubiquitin ligase c-Cbl is involved in tamoxifen-induced apoptosis of MCF-7 cells by down regulating the survival signals [J]. Acta Oncol, 2011, 50(5): 693-699.

[18] Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, et al. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells [J]. Cancer Sci, 2006, 97 (11): 1198-1204.

[19] Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance [J]. Oncogene, 2003, 22(47): 7369-7375.

[20] Wang J, Zhang J, Zhang L, et al. Expression of P-gp, MRP, LRP, GST-π and Topo II α and intrinsic resistance in human lung cancer cell lines [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1081-1089.

[21] Li WJ, Zhong SL, Wu YJ, et al. Systematic expression analysis of genes related to multidrug-resistance in isogenic docetaxel-and adriamycin-resistant breast cancer cell lines [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(11): 6143-6150.

[22] Sun Z, Zhao Z, Li G, et al. Relevance of two genes in the multidrug resistance of hepatocellular carcinoma: In vivo and clinical studies [J]. Tumori, 2010, 96(1): 90-96.

[收稿日期] 2014 - 10 - 16 [修回日期] 2014 - 12 - 24
 [本文编辑] 阮芳铭

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 德国美天旆生物技术有限公司 封三
 碧迪医疗器械有限公司 封四
 上海细胞治疗工程技术研究中心有限公司 插页