

• 临床研究 •

乳腺癌组织中 ER β 及其异构体 ER β 1、ER β cx 的表达及其临床意义

王佳妮 刘仁斌 Mohamed Abdalwali • Thabit 梁惠珍 吴壮宏 张文辉

【摘要】 目的 探讨雌激素受体 β (ER β)及其异构体(ER β 1、ER β cx)在人类表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性与阴性乳腺癌组织中的表达差异,分析其与雌激素受体 α (ER α)、孕激素受体(PR)表达及临床分期和腋窝淋巴结状况的关系。方法 采用简单随机抽样的方法选择中山大学附属第一医院 2004 年 12 月至 2007 年 12 月收治的 HER-2 高表达(++)51 例与无表达(-)53 例乳腺浸润性导管癌病例,分别检测乳腺癌组织的 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx 及 PR 表达水平,分析其相互关系及与肿瘤临床分期、腋窝淋巴结转移等临床指标的相关性。采用 χ^2 检验对 HER-2(++)组与(-)组淋巴结表达情况进行对比分析,采用 wilcoxon 秩和检验对 HER-2(++)组与(-)组的临床分期及 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx、PR 表达进行对比分析,对 HER-2(++)及 HER-2(-)组内各指标采用 Spearman 相关性分析。结果 在 HER-2(++)与(-)两组中临床分期及淋巴结转移率差异均无统计学意义($P>0.050$);HER-2(++)组 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx、PR 的阳性表达率均低于 HER-2(-)组,差异均有统计学意义($P<0.050$)。HER-2(++)组中,ER β 1 与 ER α 的表达、ER β cx 与 PR 的表达均呈正相关($P<0.050$),但 ER β 、ER β 1 及 ER β cx 均未显示与淋巴结转移状况及临床分期相关($P>0.050$)。HER-2(-)组中,ER β 1 及 ER β cx 的表达均与 ER α 、ER β 、PR 呈正相关($P<0.050$),但 ER α 、PR、ER β 、ER β 1 及 ER β cx 均与淋巴结转移情况及临床分期无显著相关性($P>0.050$)。结论 ER β 1 和 ER β cx 可能作为乳腺癌预后良好的指标,有必要进一步研究其与乳腺癌治疗后的生存关系。

【关键词】 乳腺肿瘤;雌激素受体 α ;雌激素受体 β ;雌激素受体 β 1;雌激素受体 β cx

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Expressions of ER β and its variants ER β 1 and ER β cx in breast cancer and their clinical significance WANG Jia-ni, LIU Ren-bin, Mohamed Abdalwali • Thabit, LIANG Hui-zhen, WU Zhuang-hong, ZHANG Wen-hui. Breast Disease Center, Third Affiliated Hospital of SunYat-Sen University, Guangzhou 510630, China

【Abstract】 Objective To investigate the difference in the expressions of estrogen receptor β (ER β), and its variants ER β 1 and ER β cx in human epithelial growth factor receptor 2 (HER-2) positive and negative breast cancer, and analyze the expressions of estrogen receptor α (ER α) and progesterone receptor (PR), and their association with clinical stage and axillary lymph node status. **Methods** Group

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30672410);广州市科技局国际合作项目(2007Z3-I0021)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院乳腺疾病诊治中心(王佳妮、刘仁斌、Mohamed Abdalwali • Thabit);

510080 广州,中山大学附属第一医院病理科(梁惠珍、张文辉),乳腺外科(吴壮宏)

通信作者:刘仁斌, E-mail: liur@vip.163.com

sequential design and simple random sampling were used for the study. From Dec 2004 to Dec 2007, 51 cases of HER-2 (++) and 53 cases of HER-2 (-) breast invasive ductal carcinoma were randomly selected from the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University to separately detect the expressions of ER α , ER β , ER β 1 and ER β cx and PR in breast cancer, and analyze their relationships with TNM stage and axillary lymph node metastases, and then analyze the lymph node status of the HER-2 (++) group and the HER-2 (-) group using Chi-square test, analyze the TNM stage and the expressions of ER α , PR, ER β , ER β 1 and ER β cx of HER-2 (++) and HER-2 (-) groups using Wilcoxon rank sum test. The relationship of these index in the two groups were analyzed by Spearman rank correlation respectively. **Results** The positive rate of lymph node metastases in both the HER-2 (++) and HER-2 (-) patients had no significant difference. In both the HER-2 (++) and HER-2 (-) groups there were no statistical differences in clinical stage and axillary lymph node metastasis ($P > 0.050$). In the HER-2 (++) group the positive expression rates of ER α , ER β , ER β 1, ER β cx and PR were lower than in the HER-2 (-) group, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.050$). In the HER-2 (++) group, the expression of ER β 1 was positively correlated with ER α , and ER β cx expression was positively correlated with PR ($P < 0.050$), but ER β , ER β 1 and ER β cx were found irrelevant with TNM stages and axillary lymph node metastasis ($P > 0.050$). In the HER-2 (-) group, the expressions of ER β 1 and ER β cx were both positively correlated with ER β , ER α and PR ($P < 0.050$). ER α , PR, ER β , ER β 1 and ER β cx were all irrelevant with TNM stages and axillary lymph node metastasis ($P > 0.050$). **Conclusion** ER β 1 and ER β cx could be considered as favorable prognostic markers of breast cancer. Further study is needed to explore their correlation with survival of breast cancer patients after treatment.

【Key words】 Breast neoplasms; Estrogen Receptor α ; Estrogen Receptor β ; Estrogen Receptor β 1; Estrogen Receptor β cx

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一。雌激素受体阳性乳腺癌可通过雌激素受体调节剂如他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)等进行内分泌治疗,但临床研究显示,即使雌激素受体阴性仍可能有 10% 的患者对内分泌治疗有效。这提示除了传统的雌激素受体之外一定存在其他与雌激素结合而发挥生物学效应的受体。长期以来,学者们认为只有单一雌激素受体(现称为 ER α)在靶组织和雌激素之间起调节作用。1996 年,瑞典学者 Kuiper 等^[1]发现鼠前列腺和卵巢中存在一种新型雌激素受体亚型 ER β 。ER β 及其异构体在雌激素信号转导和雌激素依赖性组织肿瘤的发病机制方面也起着重要作用。在乳腺癌组织中 ER β 及其异构体表达和作用日益受到重视。但目前对它们在乳腺癌中的表达及与其他预后指标关系的研究结果和观点仍不一致。

大量研究表明,HER-2 的表达是乳腺癌预后不良的重要指标。本研究采用简单随机抽样方法抽取 HER-2 高表达(++)及无表达(-)乳腺浸润性导管癌患者共 104 例,用免疫组织化学法检测癌组织中 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx、PR、HER-2 蛋白的表达情况,结合腋窝淋巴结转移状况及临床分期进行综合分析,以进一步认识它们之间的相关性及其临床意义。

1 资料和方法

1.1 标本来源

采用简单随机抽样的方法选择中山大学附属第一医院 2004 年 12 月至 2007 年 12 月收治的 HER-2 高表达(++)及无表达(-)乳腺浸润性导管癌患者共 104 例,其中 HER-2 过表达(++)者 51 例,无表达(-)者 53 例,两组患者的年龄、临床分期及淋巴结转移状况无差别。采用免疫组织化学方法分别检测其癌组织细胞 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx、PR 及 HER-2 蛋白的表达情况。

1.2 试剂

一抗系统为小鼠抗人 ER α 抗体、小鼠抗人 PR 抗体及小鼠抗人 HER-2 单克隆抗体(ZM-0104, ZM-0215 及 AB-13391),均购自丹麦 DAKO 公司。小鼠抗人 ER β 单克隆抗体(14C8),购自美国 Abcam 公司。小鼠抗人 ER β 1 单克隆抗体(PPG5/10)、小鼠抗人 ER β cx 单克隆抗体(57/3)购自英国 Serotec 公司。二抗系统为 EnVisionTM (K5007)加强型试剂盒,购自美国 Santa Cruz 公司。

1.3 检测方法

取经福尔马林液固定、石蜡包埋的存档蜡块,行 5 μ m 连续切片,于 70 $^{\circ}$ C 烤片 2 h 后经二甲苯连续脱蜡 3 次,10 min/次,用 100%、85%、75%乙醇水化各 10 min,置入乙二胺四乙酸(EDTA)抗原修复液中行微波修复,磷酸盐缓冲液(PBS)浸浴 5 min (2 次)后滴加 3%过氧化氢孵育 20 min,阻断内源性过氧化物酶。PBS 漂洗 5 min/次(共 3 次),滴加一抗,置 4 $^{\circ}$ C 湿盒中孵育过夜,经 3 次漂洗后加二抗工作液 50 μ l,孵育 45 min, PBS 漂洗 5 min/次(共 3 次),用二氨基联苯胺(DAB)于室温下显色,镜下监测显色过程,适时终止反应,苏木精复染后流水冲洗 15 min 终止反应。经无水乙醇处理后,用二甲苯透明,中性树胶封片。用 PBS 代替一抗作为阴性对照,用已知阳性切片作为阳性对照。

1.4 结果判断

ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx 和 PR 阳性染色定位于细胞核(ER β 、ER β 1、ER β cx 偶见于细胞质),以胞核中出现棕黄色颗粒为阳性表达。阅片者在不了解患者临床资料的情况下进行阅片。随机计数 5 个高倍视野,计算每视野中阳性细胞所占比例,阳性率=(阳性细胞数/癌细胞总数) \times 100%。其平均值为该张切片的表达水平。阳性细胞在 10%以上的 ER α 或 PR 计为阳性^[2](图 1,3), \leq 10%计为阴性(图 2,4)。ER β 、ER β 1、ER β cx 阳性细胞百分数大于 20%者记为阳性^[3](图 5,7,9), \leq 20%计为阴性(图 6,8,10)。对 HER-2 染色则根据细胞膜的染色状况, \leq 10%的细胞膜上不连续的细小点状虚线染色或不染色为(-)即为不表达(图 11),10%以上的细胞膜上不连续的细小点状虚线染色为(+),不连续较粗大的虚线状染色为(++),如为连续成明显线状染色则评为(+++)即过表达^[4](图 12)。为明确 HER-2 的过表达与无表达对比情况,本研究病例不包括(+)及(+++)。

1.5 统计方法

本组资料结果以百分数表示为定量资料。采用 SPSS13.0 统计软件的 χ^2 检验对 HER-2(+++)组与(-)组淋巴结表达情况进行对比分析,采用 wilcoxon 秩和检验对 HER-2(+++)组与(-)组临床分期及 ER α 、ER β 、ER β 1、ER β cx、PR 表达进行对比分析,对 HER-2(+++)及 HER-2(-)组内各指标采用 Spearman 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.050$ 。

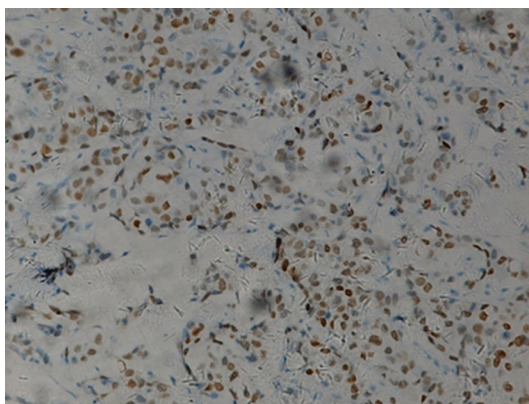


图 1 乳腺癌 ER α 阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

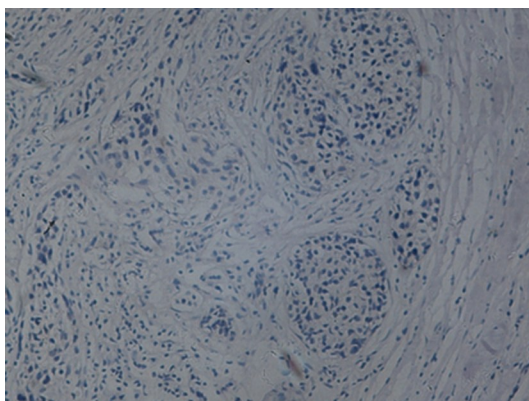


图 2 乳腺癌 ER α 阴性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

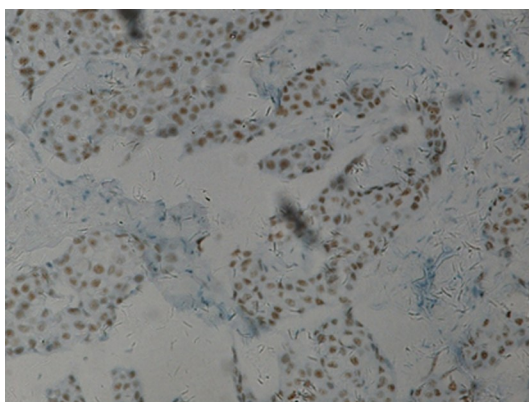


图 3 乳腺癌 PR 阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

2 结果

2.1 HER-2(++)组及 HER-2(-)组与临床病理学指标的关系

HER-2(++)组的淋巴结转移率为 41.18%，HER-2(-)组的淋巴结转移率为 52.83%，两者差异无统计学意义($P > 0.050$, 表 1)。HER-2(++)组患者 ER α 、ER β 、ER $\beta 1$ 、ER βcx 、PR 的阳性表达率分别为 33.33%、45.10%、47.06%、78.43%、64.71%，在 HER-2(-)组 ER α 、ER β 、ER $\beta 1$ 、ER βcx 、PR 的阳性表达率分别为 71.70%、81.13%、88.68%、88.68%、

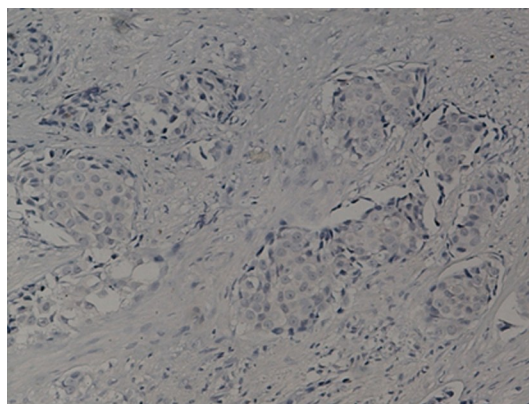


图 4 乳腺癌 PR 阴性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

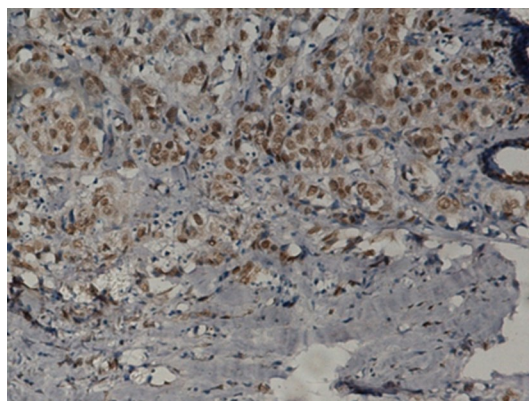


图 5 乳腺癌 ER β 阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

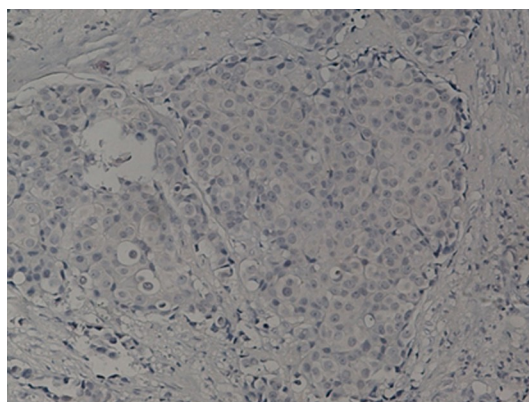


图 6 乳腺癌 ER β 阴性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

81.13%, 两组之间各指标的表达差异均有统计学意义($P < 0.050$, 表 1), HER-2(—)组的表达普遍高于 HER-2(++)组。但两组的临床分期及淋巴结转移状况的差异无统计学意义($P > 0.050$, 表 1)。

2.2 HER-2(++)与 HER-2(—)组内各指标的相关性比较

在 HER-2(++)组中, ER β 分别与 ER β 1、ER β cx 表达呈正相关($r = 0.278$ $P = 0.048$, $r = 0.426$ $P = 0.002$), ER β 1 与 ER α 表达呈正相关($r = 0.307$, $P = 0.028$), ER β cx 与 PR 的表达呈正相关($r = 0.283$, $P = 0.045$), 三者均未显示与淋巴结转移情况及临床分期相关

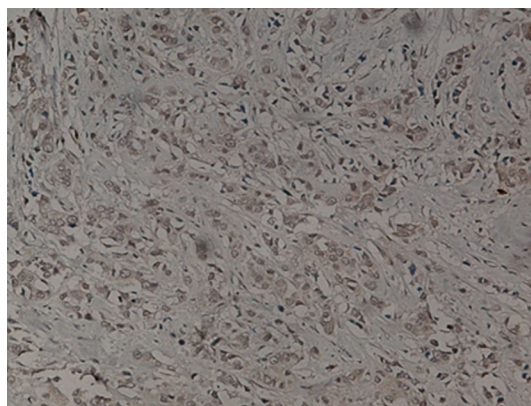


图 7 乳腺癌 ERβ1 阳性表达(免疫组织化学染色 ×200)

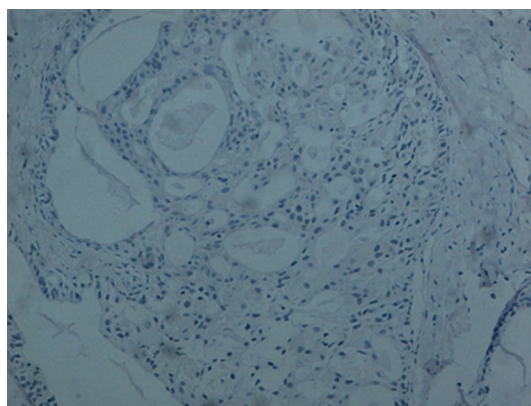


图 8 乳腺癌 ERβ1 阴性表达(免疫组织化学染色 ×200)

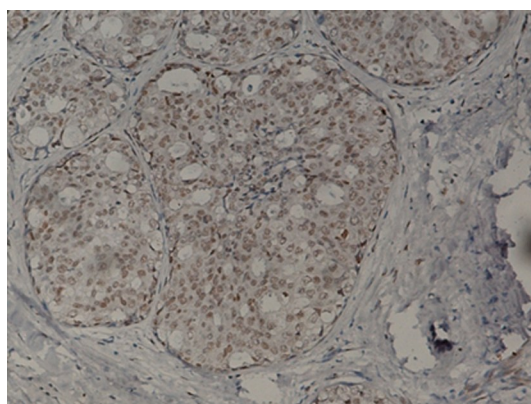


图 9 乳腺癌 ERβcx 阳性表达(免疫组织化学染色 ×200)

($P > 0.050$), $ER\alpha$ 与 PR 的表达呈正相关($r = 0.472, P = 0.000$)。

在 HER-2(-) 组中, $ER\beta$ 分别与 $ER\beta1$ 、 $ER\beta_{cx}$ 的表达呈正相关($r = 0.437, P = 0.001$, $r = 0.319, P = 0.020$), $ER\beta1$ 的表达与 $ER\alpha$ 、PR 呈正相关($r = 0.479, P = 0.000$, $r = 0.501, P = 0.000$), $ER\beta_{cx}$ 的表达与 $ER\alpha$ 、PR 也呈正相关($r = 0.439, P = 0.001$, $r = 0.373, P = 0.006$), $ER\beta1$ 与 $ER\beta_{cx}$ 的表达呈正相关($r = 0.617, P = 0.000$), $ER\beta$ 与 $ER\alpha$ 、PR 无显著相关性($r = -0.136, P = 0.331$, $r = 0.148, P = 0.290$), $ER\alpha$ 与 PR 呈正相关($r = 0.512, P = 0.000$), 但 $ER\alpha$ 、PR、 $ER\beta$ 、 $ER\beta1$ 及 $ER\beta_{cx}$ 均与淋巴结转移情况及临床分期无显著相关性($P > 0.050$)。

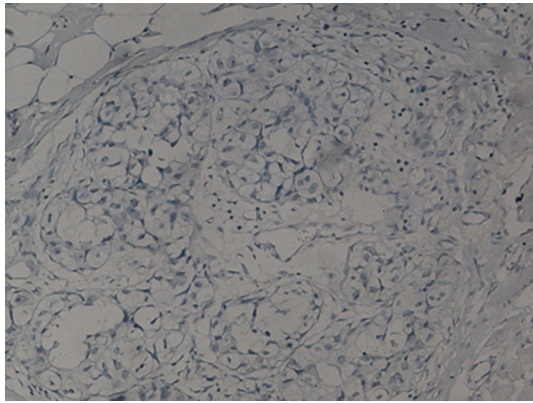


图 10 乳腺癌 ERβcx 阴性表达(免疫组织化学染色 ×200)

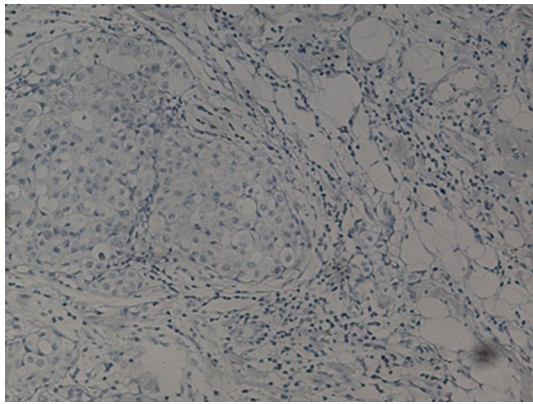


图 11 乳腺癌 HER-2 无表达(一)(免疫组织化学染色 ×200)

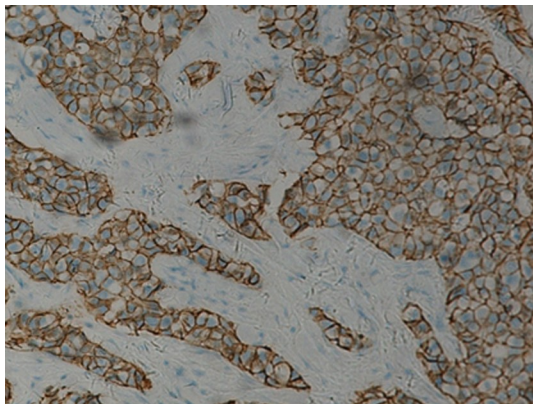


图 12 乳腺癌 HER-2 高表达(卅)(免疫组织化学染色 ×200)

表 1 HER-2 表达与临床病理学指标的关系

HER-2 例数	临床分期(例)					淋巴结转移			ERα(%)	PR(%)	ERβ(%)	ERβ1(%)	ERβcx(%)
	I 期	II 期	III 期	IV 期	阳性数	阴性数	阳性率						
(卅)	51	6	32	11	2	21	30	41.18%	0.00(40.00)	50.00(80.00)	15.00(70.00)	0.00(50.00)	35.00(35.00)
(一)	53	9	33	9	2	28	25	52.83%	80.00(84.98)	60.00(70.00)	50.00(67.50)	75.00(32.50)	75.00(47.50)
统计量	-0.806 ^a					1.417 ^b			-4.825 ^a	-2.171 ^a	-2.137 ^a	-5.509 ^a	-3.663 ^a
P 值	0.420					0.234			0.000	0.030	0.033	0.000	0.000

a: Z 值; b: χ^2 值; HER-2(++)组与 HER-2(-)组的 ERα、PR、ERβ、ERβ1 及 ERβcx 表达均用中位数(四分位数间距)表示。

2.3 ER β 及 ER β 1、ER β cx 在胞质内的表达

本研究发现,104 例乳腺癌标本中 20 例胞质内表达 ER β (图 13),17 例胞质内表达 ER β 1(图 14),18 例胞质内表达 ER β cx(图 15)。

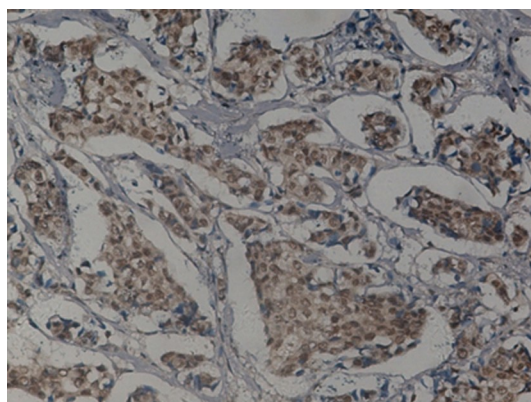


图 13 乳腺癌 ER β 在胞质内阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

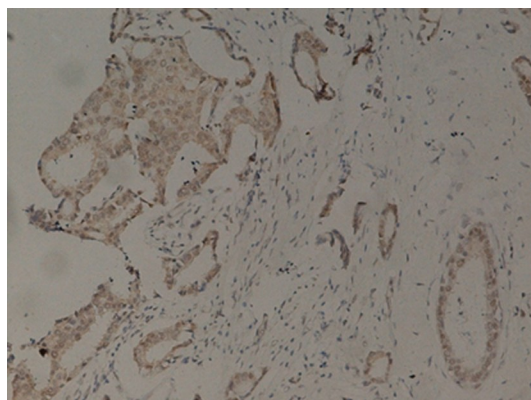


图 14 乳腺癌 ER β 1 在胞质内阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

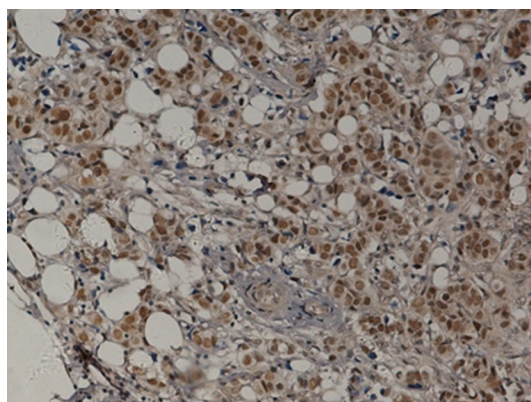


图 15 乳腺癌 ER β cx 在胞质内阳性表达(免疫组织化学染色 $\times 200$)

3 讨论

大量研究表明,HER-2、ER 和 PR 是评估乳腺癌治疗及预后的重要指标。HER-2 定位于染色体 17q21,编码相对分子质量为 185 000 的跨膜蛋白,属于人表皮生长因子

(EGF)受体家族成员,在人类组织的上皮细胞中有广泛表达,参与对细胞生长、繁殖、分裂的调控及控制肿瘤生长作用。若肿瘤组织 HER-2 过表达,则提示该肿瘤分化较为幼稚,增殖侵袭能力较强。HER-2 作为判断乳腺癌预后的一个独立指标已被大多数学者接受。

ER 与 PR 均属于核受体超家族中的甾体激素受体。从 20 世纪 60 年代发现 ER、PR 以来,长期实践证明 ER、PR 是乳腺癌内分泌治疗的决定性指标,同时也是影响乳腺癌预后的重要因子。ER、PR 阴性表达的患者对内分泌治疗效果不佳。一般认为 ER 和 PR 均阳性的乳腺癌患者,在肿瘤缓解率、肿瘤复发率、存活时间等方面均较阴性者好^[5],但不少研究发现部分 ER 和 PR 阴性的乳腺癌患者对内分泌治疗有效,从而认为可能存在 ER 的其他亚型。

1996 年,研究发现了另一种与 ER 结构相似的雌激素受体,即 ER β ,因此将传统的 ER 称之为 ER α 。ER β 基因定位于 14q22~24,也属于甾体激素受体,为配体依赖的转录调节蛋白,由 530 个氨基酸构成。ER β 与 ER α 在 DNA 和配体结合区高度同源,而 A/B 区、铰链区(D 区)和 F 区同源性较差^[6]。ER β 与 ER α 分子结构的相同点决定了它们生物学功能的相似性,但由于两者在某些区域的差别,它们的作用方式和生物学效应又有所不同。

近来,越来越多的研究表明 ER β 可能作为乳腺癌的预后指标,但它与乳腺癌的发展及预后关系,各家报道并不一致。Park 等^[7]用原位杂交技术检测 ER β 在乳腺癌中的表达并揭示其与组织学分级负相关,其过度表达可能与乳腺癌的不良预后有关。而一些研究发现,ER β 表达与肿瘤体积小、组织分化好^[8]、无病生存期长相关^[9]。这些差异可能与 ER β 的异构体及其在胞质内的表达有关。La Zennec 等^[10]认为,ER β 是乳腺癌细胞增殖和侵袭的重要调节剂,并提示 ER β 失表达将导致乳腺癌的发生。而 HER-2 的过表达一般预示肿瘤恶性程度高、复发率高、生存期短,可推断出 ER β 与 HER-2 表达有一定关联。本研究发现 ER β 蛋白在 HER-2(++)组中的阳性率明显低于 HER-2(-)组(wilcoxon 秩和检验, $P < 0.050$),提示 ER β 可能与 HER-2 相反而作为乳腺癌预后良好的指标。

ER β 有 5 个末位外显子选择性剪接构成的异构体,即 ER β 1~ER β 5^[11-12]。ER β 1 是唯一保留全部功能的异构体^[13]。研究发现 ER β 1 过表达具有抗细胞增殖及促进凋亡的作用^[14-15]。ER β 2 即 ER β cx,编码序列与 ER β cDNA 相同,羧基末端 61 位氨基酸被一段独立的 26 氨基酸序列代替,导致其只有 495 个氨基酸。ER β 3 仅在睾丸中发现^[11],乳腺组织中尚未发现 ER β 4^[12]。ER β cx 和 ER β 5 不能结合配体,但它们可以通过与 ER α 形成无活性的异二聚体而对雌激素依赖性信号转导产生负向调节^[13,16]。乳腺癌组织中 ER β cx 的表达可以调节癌细胞对雌激素的反应,并影响抗激素治疗的临床疗效,因此认为 ER β cx 在肿瘤的发生、发展过程中是一个保护性因子,并且是乳腺癌患者预后良好的指标。

Vesna 等^[17]发现,在肿瘤体积大于 20 mm 的病例中,ER β 1 和 ER β 5 的表达显著降低,表明在肿瘤发展过程中 ER β 的转录下调。这一发现与 ER β 为抑癌基因的假说吻合。在侵袭性乳腺癌中,ER β 1 和 ER β 5 mRNA 的表达与肿瘤低侵袭性相关,表明了它们的预测价值与预后价值。并且作者发现 ER β 1 和 ER β 5 mRNA 的表达与其他临床病理指标(年龄、月经状况、淋巴结转移)无相关。本研究结果表明:HER-2(++)组中 ER β 1 的阳性率低于 HER-2(-)组($P < 0.010$),且 ER β 1 与 ER α 、ER β 的表达呈正相关($P < 0.050$),但均未显示与淋巴结转移情况及临床分期相关;HER-2(-)组中,ER β 1 的表达与预后良好的指标 ER α 、PR 呈正相关($P < 0.010$);ER β 1 与 ER β cx 的表达正相关($P < 0.010$),与淋巴结转

移情况及临床分期无显著相关性($P > 0.050$),与文献[5]的研究结果一致,提示 ER β 1 可作为乳腺癌预后良好的指标。

Ahr 等^[18-19]的研究表明 ER β cx 表达降低的病例淋巴结阳性率及肿瘤转移率均较高。Saji 等^[20]发现脉管浸润与 ER β cx 阴性表型相关,研究结果还显示 ER β cx 缺失的乳腺癌具有以下特征:(1)更具侵袭性;(2)更易浸润脉管系统;(3)淋巴结转移率高;(4)远处转移率高;(5)患肿瘤转移性疾病风险高。这些研究结果均表明 ER β cx 高表达与良好的预后相关。Shaaban 等^[21]指出 ER β cx 及 ER β 5 与总生存率(OS)正相关,并且 ER β cx 与无瘤生存率(DFS)正相关,而 ER β 1 与 OS 无相关。本研究结果表明,HER-2(++)组中 ER β cx 的阳性率低于 HER-2(-)组($P < 0.010$),且与 ER β 及 PR 的表达呈正相关($P < 0.050$),但未显示与 ER α 、淋巴结转移情况及临床分期的相关性。HER-2(-)组中,ER β cx 的表达与 ER α 、ER β 、ER β 1、PR 均呈正相关($P < 0.050$),与淋巴结转移情况及临床分期无显著相关性。这预示 ER β cx 可作为乳腺癌预后良好的指标,将 ER β 、ER β 1、ER β cx 与 ER α 及 PR 联合检测对指导乳腺癌的内分泌治疗及判断患者预后有较重要的意义。

大量研究报道了乳腺癌组织中 ER β 可在胞质内表达,与正常乳腺组织或良性增生病变相比,乳腺原位癌或浸润性癌组织中胞质内 ER β 的表达与肿瘤进展高度相关^[22]。Shaaban^[21]等指出:胞质 ER β cx 表达及胞质、胞核共表达 ER β cx,预示 OS 急剧下降,仅胞质表达 ER β cx 的病例预后更差。近期一项 283 例浸润性乳腺癌的研究表明肿瘤分期较高的病例中胞质 ER β 水平较高^[23]。本实验亦检测到 ER β 、ER β 1、ER β cx 在胞质内的表达,但例数较少,未能进一步分析其临床病理意义。

本研究结果还显示,ER β 及其异构体 ER β 1 和 ER β cx 在 HER-2(++)组与(-)组中的表达差异均有统计学意义,且两组的 ER β 1 和 ER β cx 分别与 ER α 及 PR 呈正相关关系,预示其可作为乳腺癌预后良好的指标,但发现其与临床分期及腋窝淋巴结转移状态未显示明显相关性(可能与样本例数较少有关)。本课题组正在对 ER β 及其异构体与乳腺癌患者无瘤生存和总生存的关系进行深入地研究。

参考文献

- [1] Kuiper G G, Enmark E, Peltouhikko M, *et al.* Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 5925-5930.
- [2] 梁燕. 淋巴结阳性乳腺癌的亚型及其对多西紫杉醇的反应:BCIRG001 试验中免疫组化分类法的应用. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2009, 3: 239-241.
- [3] Shaaban A M, O'Neill P A, Davies M P, *et al.* Declining estrogen receptor - beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27:1502-1512.
- [4] Ellis I O, Dowsett M, Bartlett J, *et al.* Recommendations for HER-2 testing in the UK. *Clin Pathol*, 2000, 53: 890-892.
- [5] 纪小龙,施作霖. 诊断免疫组织化学. 北京:军事医学科学出版社,1997: 62.
- [6] Mosselman S, Ploman J, Djikema R. ER β : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*, 1996, 392: 49-53.
- [7] Park B W, Kim K S, Heo M K, *et al.* Expression of estrogen receptor-beta in normal mammary and tumor tissues: is it protective in breast carcinogenesis? *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 80: 79-85.

- [8] Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, *et al.* Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Letters*, 2001, 163: 207—212.
- [9] Poola I, Clarke R, Witty R, *et al.* Functionally active estrogen receptor isoform profiles in the breast tumors of African American women are different from the profiles in breast tumors of Caucasian women. *Cancer*, 2002, 94: 615—623.
- [10] La Zennec G, Bresson D, Lucas A, *et al.* ER beta inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology*, 2001, 142: 4120—4130.
- [11] Moore J T, McKee D D, SlentzKesler K, *et al.* Cloning and characterization of human estrogen receptor β isoforms. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 247: 75—78.
- [12] Poola I, Abraham J, Baldwin K, *et al.* Estrogen receptors $\beta 4$ and $\beta 5$ are full-length functionally distinct ER β isoforms: cloning from human ovary and functional characterization. *Endocrine*, 2005, 27: 227—238.
- [13] Leung Y K, Mak P, Hassan S, *et al.* Estrogen receptor (ER)- β isoforms: a key to understanding ER- β signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 13 162—13 167.
- [14] Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V, *et al.* Estrogen receptor β inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res*, 2004, 64: 423—428.
- [15] Lazennec G, Bresson D, Lucas A, *et al.* ER β inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology*, 2001, 142: 4120—4130.
- [16] Pettersson K, Delaunay F, Gustafsson J A. Estrogen receptor β acts as a dominant regulator of estrogen signaling. *Oncogene*, 2000, 19: 4970—4978.
- [17] Vesna M, Dragica N V, Nikola T, *et al.* Expression of estrogen receptor β isoform (ER $\beta 1$) and ER $\beta 5$ splice variant mRNAs in sporadic breast cancer. *Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133: 571—579.
- [18] Ahr A, Karn T, Solbach C, *et al.* Identification of high risk breast cancer patients by gene expression profiling. *Lancet*, 2002, 359: 131—132.
- [19] Ahr A, Holtrich U, Solbach C, *et al.* Molecular classification of breast cancer patients by gene expression profiling. *J Pathol*, 2001, 195: 312—320.
- [20] Saji S, Omoto Y, Shimizu C, *et al.* Expression of estrogen receptor(ER) (β)cx protein in ER (α)-positive breast cancer: specific correlation with progesterone receptor. *Cancer Res*, 2002, 62: 4849—4853.
- [21] Shaaban A M, Green A R, Suchita K, *et al.* Nuclear and cytoplasmic expression of ER $\beta 1$, ER $\beta 2$, and ER $\beta 5$ identifies distinct prognostic outcome for breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5228—5235.
- [22] Shaaban A M, Jarvis C, Moore F, *et al.* Prognostic significance of estrogen receptor β in epithelial hyperplasia of usual type with known outcome. *AmJ Surg Pathol*, 2005, 29: 1593—1599.
- [23] Bates G J, Fox S B, Han C, *et al.* Expression of the forkhead transcription factor FOX P1 is associated with that of estrogen receptor β in primary invasive breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111: 453—459.

(收稿日期: 2008-09-26)

(本文编辑: 陈莉)

王佳妮, 刘仁斌, Mohamed Abdalwali • Thabit, 等. 乳腺癌组织中 ER β 及其异构体 ER $\beta 1$ 、ER βcx 的表达及其临床意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(4): 387—397.