

· 综述 ·

类固醇受体辅助活化因子-1 与乳腺癌的研究进展

陶臻 张光伟 张吉强

乳腺癌的发生、病程和转移等均受到类固醇激素及其受体的调节,其中主要是受雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的调节^[1]。研究表明乳腺癌患者癌细胞 ER、PR 的表达水平与乳腺癌的发生、治疗及预后都有极为重要的关系,但是类固醇受体在乳腺癌中的作用机制尚不清楚。类固醇受体辅助活化因子-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)是各种类固醇及其核受体调节靶基因转录所需的辅助活化因子,目前有关 SRC-1 的研究多关注其在神经系统中所起的作用^[2-4]。最新研究表明 SRC-1 对乳腺癌的转移可能有非常重要的意义,本文就这一方面作一综述。

1 SRC-1 的分子结构

1995 年, SRC-1 由美国 Baylor 医学院的 O'Malley 教授的课题组首先克隆出来,成为第一个被克隆的核受体辅助活化因子,随后的实验证明 SRC-1 与类固醇受体在激素依赖的途径中相互作用并显著提高了类固醇受体的转录活性^[5]。SRC-1 的基因定位于人染色体 2p23 和小鼠染色体 12A2-3^[6]。据报道, SRC-1 具有 5 种同源异构体: SRC1a、SRC1b、SRC1c、SRC1d、SRC1e。其中 SRC1b 与 SRC1a 相比,缺乏 N 末端的区域;而 SRC1c、SRC1d、SRC1e 与 SRC1a 相比也在 C 末端有所不同, SRC1c、SRC1d、SRC1e 三者之间也有差异。在培养细胞中, SRC1b 与 SRC1a 在提高 ER- α 活性方面有所差异^[7]。

SRCs 相对分子量为 160 000,与后来被克隆出来的 SRC-2 和 SRC-3 一起被称为 p160 家族,其结构包含 3 个保守区:(1) N 末端的碱性螺旋-环-螺旋/PAS 蛋白(basic helix-loop-helix-Per/ARNT/Sim, bHLH-PAS)结构域,能与各种转录因子结合以增强靶基因转录;(2)中间区是与核受体相互作用的区域;(3)C 末端包含两个活化结构域(activation domains, AD),即 AD1 和 AD2。其中 AD1 与 cAMP 效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CBP/p300)和 CBP 相关因子(p300/CBP associated factor, p/CAF)结合,这些蛋白质具有组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)活性,参与

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.01.011

基金项目:国家自然科学基金(81171035)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学学员旅 8 队(陶臻、张光伟),神经生物学教研室(张吉强)

通信作者:张吉强, E-mail: zhangjqtmmu@yahoo.com

染色质重塑,有利于转录,对于 SRCs 介导的转录激活来说是必要的;AD2 与辅助活化物相关精氨酸甲基转移酶 1 (coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)和精氨酸甲基转移酶 1 (arginine methyltransferases 1, RMT1)作用,后两者都是组蛋白甲基转移酶,可以影响染色质结构变化及调节转录。SRC-1 和 SRC-3 的 C 末端含 HAT 活性区,但是它们的 HAT 活性远比 CBP/p300 和 p/CAF 要弱,而且 SRC-1 的 HAT 失活并不影响转录,故 SRCs 主要是募集 CBP/p300 或 p/CAF 并利用其 HAT 活性^[6]。上述结构特征为 SRCs 提供了可能的结构基础去捕获额外的辅调节因子,引起染色质重塑,并募集 RNA 聚合酶 II 和基础转录因子在启动子区聚集从而开始基因转录^[8-9]。

由于细胞内 SRCs 的浓度有限,改变 SRC 的水平和活性或许可以有效调节靶基因的表达。由外界刺激如激素、生长因子、细胞因子激活的信号通路,可导致蛋白出现多种翻译后修饰,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化及小泛素相关修饰化 (small ubiquitin-related modifier, SUMO),这些翻译后修饰对于决定蛋白质的稳定性、转录因子相互作用的特异性及 SRCs 的转录活性来说都是至关重要的。SRCs 的磷酸化可以改变它们对特异性核受体的亲和力,从而调节核受体依赖的基因转录,研究发现 SRCs 分子的翻译后修饰失控对人类疾病如肿瘤具有重要影响^[10]。对 SRC-1 来说,其磷酸化位点和 SUMO 位点都已经相当清楚。在子宫内膜癌细胞中, SRC-1 磷酸化可显著增强雌激素受体抑制剂他莫西芬的激动剂活性,提示 SRC-1 在他莫西芬诱导的子宫内膜增殖中起作用,并可增加使用他莫西芬罹患子宫内膜癌的风险^[10]。

2 SRC-1 在乳腺组织中的表达与功能

在正常的人类乳腺组织中, SRC-1 蛋白在上皮细胞中的表达水平非常有限,用常规免疫组织化学方法甚至无法检出^[11-16],然而在乳腺癌细胞中 SRC-1 蛋白的含量提高了 19%~29%^[11-13],而且过表达的 SRC-1 与 HER-2 的阳性率相关,也与 HER-2 阳性的乳腺癌的复发和对内分泌治疗的抵抗性相关。SRC-1 的表达与雌激素受体 β (ER- β , 一种乳腺癌良好预后的标志物) 的表达呈负相关。因此,上述发现表明:同那些 HER-2 阳性但 SRC-1 阴性的患者相比, HER-2 和 SRC-1 都高表达的患者复发的可能性更大^[17]。

2.1 SRC-1 与乳腺癌肿瘤形成的关系

有研究报道 SRC-1 表达与乳腺癌的结节阳性率相关^[11]。SRC-1 的过表达可以增强雌激素介导的基因表达,并通过抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡从而促进细胞的存活。应用人乳腺癌细胞 MCF-7 的研究发现,显性缺失 (dominant negative) 诱导 SRC-1 的表达可抑制克隆原细胞的生存和雌激素激活的集落形成^[18]。另外有实验检测了 SRC-1 的减少对于小鼠乳腺肿瘤病毒 (mouse

mammary tumor virus, MMTV) 介导的乳腺肿瘤发生的影响,发现在肿瘤潜伏期有乳腺肿瘤倾向的小鼠中 SRC-1 的无效突变有所增加,减少了肿瘤增殖的指数和肿瘤转移,抵制了对于过氧化物酶体增殖子活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 和视黄醇类 X 受体(retinoid X receptor, RXR) 配体的应答,诱导了乳腺分化基因;SRC-1 过表达增加了对 PPAR 和 RXR 配体有抵抗的细胞增殖,并使邻近的表皮生长因子受体启动子的染色质变构^[19]。细胞表面相关粘蛋白 1 (mucin 1, MUC1) 是一种在乳腺癌中有过表达的 ER- α 活性蛋白,它可以通过加强 SRC-1 募集到雌激素反应启动子上来刺激 ER- α 介导的转录,表明 SRC-1 在 MUC1 刺激的细胞生长中也起作用^[20]。

有趣的是,在另一项研究中,敲除 SRC-2、SRC-3 而保留 SRC-1 可以抑制 MCF-7 细胞生长,表现为 SRC-2 或 SRC-3 缺失的细胞中细胞周期进程减慢、细胞凋亡增加和 ER- α 转录活动减少(由合成受体基因检测)^[21]。这可能是由于 SRC 家族的三个成员在乳腺肿瘤的生长过程中都有其特殊的作用,因此各种 SRC 在乳腺癌的发生与转移中的不同作用及其相互影响值得深入研究。

2.2 SRC-1 对乳腺癌转移的影响及其机制

多项实验表明 SRC-1 对于乳腺癌肿瘤转移具有促进作用,其可能的分子生物学途径如下。

2.2.1 PEA3 介导的 Twist 表达途径:关于 SRC-1 与乳腺癌转移的研究目前主要来自 Baylor 医学院分子生物学系徐建明教授的研究小组的系列研究^[8-9,16-17,22-23],他们发现 SRC-1 的表达可能与乳腺癌转移正相关。已知多瘤病毒中间移植抗原(polyomavirus middle T antigen, PyMT) 诱导的乳腺癌所表达的生物标记物与人乳腺癌相同,如 ER- α 、PR 和 integrin- β 1 表达缺失以及持续表达 HER-2 和 cyclin D1,而表达 MMTV-PyMT 基因的小鼠能迅速发生乳腺癌,其病程与人乳腺癌类似,另外,所有 MMTV-PyMT 小鼠都具有广泛的肺转移。

在这项研究中,首先将 SRC-1 基因敲除小鼠与 PyMT 乳腺癌小鼠杂交,然后从正常表达 SRC-1 的野生型小鼠(WT/PyMT) 和 SRC-1 基因敲除小鼠(KO/PyMT) 的乳腺癌组织中分离培养 SRC-1 野生型(wild-type, WT) 和敲除型(knockout, KO) 细胞,WT 细胞显示出高转移和浸润性,可降低上皮细胞钙粘蛋白和 beta 连环蛋白上皮标记、增加 N-钙粘蛋白(其可促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭,并参与乳腺癌的转移^[24]) 和波形蛋白表达,并在三维培养基中形成未分化的侵入结构。相反,KO 细胞显示出低转移和浸润性,可以固定上皮细胞钙粘蛋白,减少 N-钙粘蛋白波形蛋白的表达。值得注意的是,WT 细胞的 Twist 表达(一种主要的转移灶的调节分子),与 KO 细胞相比有明显较高的水平。对 WT 细胞,敲除 SRC-1 可以诱导 Twist 的表达,而恢复 SRC-1 的表达也可以恢复 Twist 的表达水平。另外,SRC-1 可以通过与邻近的 Twist 启动子的

转录因子 PEA3 的共同作用激活 Twist 的转录。相应地,WT 细胞的 Twist 敲除可以提高 E-钙粘蛋白表达并降低细胞的侵袭和转移性。Twist 在 KO 细胞中的表达则降低 E-钙粘蛋白并提高细胞的侵袭性。在人类乳腺癌细胞中敲除 SRC-1 同样可以降低 Twist、细胞转移和侵袭。因此,SRC-1 可以通过与苯乙胺 3 (phenethylamine 3, PEA3)介导的 Twist 表达的共同作用促进乳腺癌的浸润和转移^[23]。以上结果表明:PyMT 诱导的乳腺癌发生不需要 SRC-1 的参与,SRC-1 基因敲除能显著抑制癌细胞进入血管并转移到肺,SRC-1 促进肿瘤细胞转移是肿瘤细胞的内在能力,可能是通过促进癌细胞入血所致,SRC-1 可能通过调节 Ets-2 介导的 HER-2 表达并活化 CSF-1 表达以捕获巨噬细胞进而促进转移。

2.2.2 SRC-1 介导 HER-2 和 CSF-1 表达途径:另一项研究表明,在 KO/PyMT 小鼠和 WT/PyMT 小鼠中,SRC-1 基因缺陷还可与 PyMT 介导的乳腺导管的分化和延长作用相拮抗,KO/PyMT 的乳腺癌与 WT/PyMT 相比分化也更多。与 WT/PyMT 相比,KO/PyMT 肿瘤细胞的侵袭性和肺转移出现的频率和范围也显著降低。对 WT/PyMT 和 KO/PyMT 小鼠的肿瘤转移进行分析显示 SRC-1 在肿瘤转移中起重要作用。乳腺癌的发展伴随 SRC-1 表达水平的上调,抑制 SRC-1 可以抑制乳腺癌细胞 Ets-2 介导的 HER-2 的表达以及 PyMT 激活的 Akt 活化,还可以抑制集落刺激因子 1(clone-stimulating factor-1, CSF-1)的表达并降低巨噬细胞在肿瘤处的聚集。这些结果都提示 SRC-1 对原发性肿瘤的发生并无影响,但对其转移有促进作用。SRC-1 可能通过介导 Ets-2 诱导的 HER-2 的表达和激活募集巨噬细胞所需要的 CSF-1 的表达中起到促进转移的作用^[17]。

2.2.3 SRC-1 增强 ITGA5 表达的途径:最近研究发现,小鼠和人类乳腺癌细胞中 SRC-1 的不足大大降低了细胞和纤维结合蛋白的移行性,并明显延长了黏着斑分解和重新组装的时间。在雌激素受体阴性的乳腺癌中,SRC-1 的表达与整合素 $\alpha 5$ (integrin $\alpha 5$, ITGA5)的表达呈正相关,SRC-1 表达缺陷降低了 ITGA5 的表达。在 SRC-1 缺乏的乳腺癌细胞中 ITGA5 表达降低,而在表达 SRC-1 的乳腺癌细胞中敲除 ITGA5 与被扰乱的整合素介导的细胞途径相关。关键的下流区的改变包括黏着斑激酶、桩蛋白(paxillin,一种表达于黏着斑的蛋白)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac 1)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2)等磷酸化的降低。在乳腺癌细胞中,SRC-1 和 c-jun 被募集到转录起始位点附近的 AP-1(活化蛋白)结合位点,SRC-1 通过与其作用增强了 ITGA5 启动子的活性。这些结果提示 SRC-1 可以通过直接增强 ITGA5 的表达来促进乳腺癌的转移,并提高了 ITGA5 介导的细胞粘附和移行^[23]。因此,抑制乳

腺癌细胞中 ITGA5 的表达或可抑制 SRC-1 介导的乳腺癌细胞转移。

2.2.4 SRC-1 控制 SDF-1 α 表达的途径

关于乳腺癌细胞 MCF-5 的研究结果表明雌激素可诱导基质细胞衍生因子 α (stromal cell-derived factor α , SDF-1 α) 和 c-Myc、pS2 以及组织蛋白酶 D (cathepsin D) 等的表达。Kishimoto 等^[25]用不同 SRC-1 表达水平的 MCF-7 细胞进行了有关研究,结果发现缺乏 SRC-1 表达可显著降低 SDF-1 α 和 c-Myc 的基础水平,但是 cathepsin D 的表达不受 SRC-1 调节。在不表达 SRC-1 的细胞中,雌激素几乎不能诱导 SDF-1 α 的表达。缺乏 SRC-1 的表达对雌激素诱导的 c-Myc 和 cathepsin D 表达基本上无影响,表明 SRC-1 的表达水平仅与某些雌激素调节基因有关。另外,在不表达 SRC-1 的细胞中,雌激素不能诱导细胞增生,诱导 SRC-1 的表达会伴随有 SDF-1 α 表达的增加,表明 SRC-1 (通过 SDF-1 α) 介导了雌激素对乳腺细胞增生的诱导^[25]。研究还发现表达 SRC-1 基因的条件培养基可诱导浸润的癌细胞表达转移相关基因以及 SDF-1 α 受体 CXCR4 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 的表达。以上研究表明 SRC-1 控制着 SDF-1 α 的表达,而后者通过自分泌和旁分泌介导了雌激素诱导的肿瘤浸润和增生;上述结果解释了为什么高表达 SRC-1 和 HER-2/Neu 的乳腺癌预后很差,因为 SRC-1 能促进 SDF-1 α 表达而 HER-2/Neu 使 CXCR4 蛋白保持稳定^[25]。

3 SRC-1 与乳腺癌患者预后及内分泌治疗的耐药性

在乳腺癌中, SRC-1 的表达阳性与 HER-2 的表达和较差的预后相关^[20,23]。与对内分泌治疗敏感的 MCF-7 细胞相比,对内分泌治疗抵抗的 LY2 细胞系中, SRC-1 与 ER- α 的相互作用增强。在接受他莫西芬治疗和没有治疗的患者中,组织芯片的免疫组织化学染色显示 SRC-1 为一种功能强大的、使无瘤生存率 (disease-free survival, DFS) 降低的提示因子,在 Cox 比例危险率模型中 SRC-1 的危害比为 2.12^[26]。Myers 等的研究也发现 SRC-1 与 DFS 呈负相关并与 HER-2 呈正相关^[13]。

SRC-1 也可与 Hox-C11 同源盒蛋白 (homeobox protein Hox-C11, HOXC11) 相互作用,调节有抵抗性的乳腺癌细胞中钙结合蛋白 S100- β 的表达。而核 HOXC11 和 S100- β 与不良预后均有非常密切的关系^[27]。

另有研究发现,在 ER 阳性细胞中, ERBB2 过表达会产生他莫西芬耐药,而他莫西芬耐药的乳腺癌患者常伴有 SRC-1 水平的升高。SRC-1 被认为可以促进肿瘤的发生,是 ERBB2 驱动乳腺癌变的基础^[28]。在对他莫西芬耐药的细胞系中,他莫西芬可以通过诱导 ER 和 SRC-1 对 17- β 雌激素刺激的雌激素反应基因 pS2 (17 beta-estradiol-stimulating estrogen-responsive gene) 启动子的

占据来抑制 pS2 基因的表达^[29]。在应用芳香化酶抑制剂进行治疗后, SRC-1 表达亦呈上升趋势^[30]。

4 结语

作为类固醇激素重要的辅助活化因子, SRC-1 可能在不同的细胞过程中(如肿瘤发生)起着关键性的作用。SRC-1 可以通过多种不同的途径影响乳腺肿瘤的发生、发展、浸润、转移、复发以及内分泌治疗后的耐药性的获得。尽管这些途径的具体分子机制还不清楚,也无法确定 SRC-1 是否还通过其它途径发挥作用,但目前研究显示 SRC-1 在乳腺癌的转移过程中可能发挥了关键作用。研究 SRC-1 在乳腺癌的发生发展中的作用及其机制将对新药物的研发具有非常重要的意义,也可为临床治疗中抑制乳腺癌的转移提供新思路。

【关键词】 乳腺肿瘤;类固醇激素;类固醇受体;SRC-1;内分泌治疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Ku TK, Crowe DL. Coactivator-mediated estrogen response in human squamous cell carcinoma lines [J]. J Endocrinol, 2007, 193(1):147-155.
- [2] Charlier TD, Cornil CA, Ball GF, et al. Diversity of mechanisms involved in aromatase regulation and estrogen action in the brain [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(10):1094-105.
- [3] Budefeld T, Tobet SA, Majdic G. Steroidogenic factor 1 and the central nervous system [J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(1):225-235.
- [4] Zhang D, Guo Q, Bian C, et al. Alterations of steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) immunoreactivities in specific brain regions of young and middle-aged female Sprague-Dawley rats [J]. Brain Res, 2011, 1382: 88-97.
- [5] Onate SA, Tsai SY, Tsai MJ, et al. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily [J]. Science, 1995, 270(5240):1354-1357.
- [6] Anzick SL, Kononen J, Walker RL, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer [J]. Science, 1997, 277(5328): 965-968.
- [7] Kalkhoven E, Valentine JE, Heery DM, et al. Isoforms of steroid receptor co-activator 1 differ in their ability to potentiate transcription by the oestrogen receptor [J]. EMBO J, 1998, 17:232-243.
- [8] Xu J, Li Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family [J]. Mol Endocrinol, 2003, 17(9):1681-1692.
- [9] Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(9):615-630.
- [10] Li S, Shang Y. Regulation of SRC family coactivators by post-translational modifications [J]. Cell Signal, 2007, 19(6): 1101-1012.
- [11] Fleming FJ, Hill AD, McDermott EW, et al. Differential recruitment of coregulator proteins steroid receptor coactivator-1 and silencing mediator for retinoid and thyroid receptors to the estrogen receptor-estrogen response element by beta-estradiol and 4-hydroxytamoxifen in human breast cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1):375-383.
- [12] Fleming FJ, Myers E, Kelly G, et al. Expression of SRC-1, AIB1, and PEA3 in HER-2 mediated endocrine resistant breast cancer; a predictive role for SRC-1 [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(10):1069-1074.
- [13] Myers E, Fleming FJ, Crotty TB, et al. Inverse relationship between ER-beta and SRC-1 predicts outcome in endocrine-resistant breast cancer [J]. Br J Cancer, 2004, 91(9):1687-1693.
- [14] Hudelist G, Czerwenka K, Kubista E, et al. Expression of sex steroid receptors and their co-factors in normal and

- malignant breast tissue; AIB1 is a carcinoma-specific co-activator [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 78(2):193-204.
- [15] List HJ, Reiter R, Singh B, et al. Expression of the nuclear coactivator AIB1 in normal and malignant breast tissue [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 68(1):21-28.
- [16] Qin L, Liao L, Redmond A, et al. The AIB1 oncogene promotes breast cancer metastasis by activation of PEA3-mediated matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 expression [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(19):5937-5950.
- [17] Wang S, Yuan Y, Liao L, et al. Disruption of the SRC-1 gene in mice suppresses breast cancer metastasis without affecting primary tumor formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(1):151-156.
- [18] Weldon CB, Elliott S, Zhu Y, et al. Regulation of estrogen-mediated cell survival and proliferation by p160 coactivators [J]. *Surgery*, 2004, 136(2):346-354.
- [19] Han JS, Crowe DL. Steroid receptor coactivator 1 deficiency increases MMTV-neu mediated tumor latency and differentiation specific gene expression, decreases metastasis, and inhibits response to PPAR ligands [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:629-643.
- [20] Wei X, Xu H, Kufe D. MUC1 oncoprotein stabilizes and activates estrogen receptor α [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(2):295-305.
- [21] Karmakar S, Foster EA, Smith CL. Unique roles of p160 coactivators for regulation of breast cancer cell proliferation and estrogen receptor- α transcriptional activity [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4):1588-1596.
- [22] Qin L, Liu ZL, Chen HW, et al. The steroid receptor coactivator-1 regulates twist expression and promotes breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9):3819-3827.
- [23] Qin L, Chen X, Wu YL, et al. Steroid receptor coactivator-1 upregulates integrin $\alpha 5$ expression to promote breast cancer cell adhesion and migration [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5):1742-1751.
- [24] 李东梅,冯玉梅. 黏附分子介导的信号转导与乳腺癌转移[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2009, 3(5):549-558.
- [25] Kishimoto H, Wang Z, Bhat-Nakshatri P, et al. The p160 family coactivators regulate breast cancer cell proliferation and invasion through autocrine/paracrine activity of SDF-1 α /CXCL12 [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(10):1706-1715.
- [26] Redmond AM, Bane FT, Stafford AT, et al. Coassociation of estrogen receptor and p160 proteins predicts resistance to endocrine treatment; SRC-1 is an independent predictor of breast cancer recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6):2098-2106.
- [27] McIlroy M, McCartan D, Early S, et al. Interaction of developmental transcription factor HOXC11 with steroid receptor coactivator SRC-1 mediates resistance to endocrine therapy in breast cancer corrected [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4):1585-1594.
- [28] Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, et al. Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. [J]. *Nature*, 2008, 456(7222):663-666.
- [29] Chen B, Wang Y, Kane SE, et al. Improvement of sensitivity to tamoxifen in estrogen receptor-positive and Herceptin-resistant breast cancer cells [J]. *J Mol Endocrinol*, 2008, 41(5):67-77.
- [30] Flågåeng MH, Moi LL, Dixon JM, et al. Nuclear receptor co-activators and HER-2/neu are upregulated in breast cancer patients during neo-adjuvant treatment with aromatase inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(8):1253-1260.

(收稿日期:2011-04-11)

(本文编辑:刘军兰)

陶臻,张光伟,张吉强. 类固醇受体辅助活化因子-1 与乳腺癌的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2012, 6(1):73-79.