

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.23.002

放射性碘化氟维司群对激素依赖性人乳腺癌治疗作用研究*

印国兵¹,曾 斌^{2△},刘 瑛²,孙 璐²
(1.重庆医科大学附属第二医院乳甲胰外科 400010;2.重庆医科大学研究生院 400010)

[摘要] 目的 探明碘化氟维司群对人乳腺癌细胞的生长抑制作用及对裸鼠重要脏器的影响。方法 明确碘化氟维司群对 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞杀伤作用的不同;建立 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤模型,采用不同方式给药,观察肿瘤、肝肾等重要脏器的情况。结果 MTT 实验表明碘化氟维司群对 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞具有相似的细胞毒作用,但前者稍强于后者,一过性接触实验表明碘化氟维司群能够与 MCF-7 细胞结合继续发挥肿瘤抑制效应,而在 MDA-MB-231 细胞则不然($P<0.05$);经尾静脉注射碘化氟维司群后,肿瘤部位有放射性浓聚,占到注射总量的 $(4.33\pm0.28)\%$,瘤体先缩小后增大,血液中的放射性占到注射总量的 $(20.76\pm2.54)\%$,肝肾等脏器也有放射性分布,其分布符合雌激素受体分布状况;瘤体局部注射显示强大的肿瘤杀伤作用,放射性分布基本局限于瘤体区域。结论 碘化氟维司群对乳腺癌 MCF-7 细胞有良好的抑制作用,是放疗和内分泌治疗作用的叠加,且对裸鼠的一般状况及重要脏器的影响是可控的。

[关键词] 碘化氟维司群;乳腺肿瘤;MCF-7;MDA-MB-23;肿瘤移植;生长抑制

[中图法分类号] R73.33,R73.36 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)23-3173-04

The growth inhibition effect of ¹³¹I-fulvestrant on the human breast cancer cells*

Yin Guobing¹,Zeng Bin^{2△},Liu Ying²,Sun Lu²

(1. Department of Breast, Thyroid Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Graduate School of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Objective To elucidate the inhibitory effect of ¹³¹I-fulvestrant on the growth of human breast cancer cells and the effect on the important organs. Methods MTT assay was used to clarify the difference in killing effects of the ¹³¹I-fulvestrant on MCF-7 cells and MDA-MB-231 cells. Breast cancer MCF-7 cell xenografts in nude mice was established, and two different administration methods of the ¹³¹I-fulvestrant in the MCF-7 cell to nude mice were given respectively. Organs and tumours of nude mice were observed. Results MTT assay demonstrated that ¹³¹I-fulvestrant had similar cytotoxicity against MCF-7 cells and MDA-MB-231 cells, and the former was slightly stronger. Transient contact experiments showed that ¹³¹I-fulvestrant could play a tumor suppressor effect on MCF-7 cells continually, but MDA-MB-231 cells wasn't. After the injection of ¹³¹I-fulvestrant via caudal vein, the radioactivity concentration on tumor site accounted for $(4.33\pm0.28)\%$ of the total injection, and the volume of the tumor reduced before gradually increasing again. Radioactivity in the blood accounted for $(20.76\pm2.54)\%$ of the total injection. Organs like liver and kidney also showed radioaction distribution. Its distribution was accorded with the distribution of estrogen receptor. Local injection of ¹³¹I-fulvestrant got powerful killing effect on the tumor, and the distribution of the radioaction was mainly confined within the tumor. Conclusion ¹³¹I-fulvestrant has a good inhibitory effect on MCF-7 breast cancer cells, which is a superposition of radiotherapy and endocrine therapy, and it is controllable on the general condition and important organs of nude mice.

[Key words] ¹³¹I-fulvestrant; breast neoplasms; MCF-7; MDA-MB-23; neoplasm transplantation; growth inhibition

乳腺癌大部分属于激素依赖性肿瘤,体内雌激素可特异性地与雌激素受体(estrogen receptors, ER)结合,通过受体后效应对肿瘤细胞起抑制作用,具有高度的特异性。氟维司群是一种类固醇抗雌激素药物,临床上作为一类 ER 拮抗剂广泛用于乳腺癌的治疗,能较大程度地延缓肿瘤的生长,对于 ER 阳性晚期乳腺癌患者具有良好疗效。¹³¹I 主要依靠 β 射线发挥放射治疗作用,射程以毫米计,对周围组织的损伤小,若将具有放疗作用的 ¹³¹I 标记到氟维司群分子上,其将与乳腺癌细胞 ER 结合,就可能实现 ¹³¹I 对乳腺癌的靶向治疗,而且是内分泌治疗和放射治疗的结合,极有可能产生协同效应,从而为乳腺癌治疗提供新的方向。

1 材料与方法

1.1 细胞株、裸鼠和主要试剂及其配制 MCF-7 细胞和

MDA-MB-231 细胞(中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库);21 d 龄雌性 BALB/C 裸鼠(重庆医科大学实验动物中心);碘化氟维司群^[1](¹³¹I-fulvestrant)采用改良氯胺 T 法于室温、pH 值 7.5、反应时间为 5 min 的条件下合成,于反应体系中加入 4 ℃ 冰双蒸水促其析出为乳浊液,20 000 r/min 4 ℃ 低温离心获取沉淀,50 ℃ 烘干后精密称质量,以 96% 无水乙醇加 4% 二甲基亚砜(DMSO)溶解,放射比活度不低于 10 μCi/μL;RMPI-1640 培养液、无血清培养液(Hyclon 公司)。

1.2 主要仪器设备 台式离心机(KA-1000/TGL-16G,国产);恒温烤箱(MIR160,日本);真空干燥器(CHRIST/ALPHA1-2,德国);微型旋涡混和器(VXH-3,上海);放射性活度探测器(RM905a,北京);紫外分光光度计(UV-265 型,日本)。

1.3 四甲基偶氮唑蓝(MTT)检测碘化氟维司群对 MCF-7 细

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(cstc2012jjA10042);重庆市卫生局科研基金资助项目(2011-2-175)。 作者简介:印国兵(1974—),副主任医师,博士,主要从事乳腺甲状腺肿瘤治疗研究。 △ 通信作者,E-mail:719501555@qq.com。

表 1 不同剂量碘化氟维司群对 A、C 组 MCF-7 细胞在不同时间点的抑制作用($\bar{x}\pm s$,A 值, $n=3$)

时间	A 组				C 组			
	10 μCi	20 μCi	40 μCi	80 μCi	10 μCi	20 μCi	40 μCi	80 μCi
24 h	0.945 \pm 0.062	0.813 \pm 0.045	0.696 \pm 0.056	0.509 \pm 0.046	0.954 \pm 0.021	0.908 \pm 0.025	0.832 \pm 0.031	0.795 \pm 0.025
48 h	0.826 \pm 0.048	0.586 \pm 0.037	0.473 \pm 0.034	0.396 \pm 0.019	0.882 \pm 0.032	0.833 \pm 0.019	0.667 \pm 0.014	0.626 \pm 0.017
72 h	0.763 \pm 0.033	0.437 \pm 0.026	0.297 \pm 0.042	0.197 \pm 0.025	0.816 \pm 0.043	0.676 \pm 0.017	0.553 \pm 0.018	0.525 \pm 0.024
96 h	0.612 \pm 0.042	0.288 \pm 0.017	0.169 \pm 0.009	0.033 \pm 0.002	0.723 \pm 0.018	0.512 \pm 0.026	0.418 \pm 0.022	0.391 \pm 0.019

表 2 不同剂量碘化氟维司群对 B、D 组 MDA-MB-231 细胞在不同时间点的抑制作用($\bar{x}\pm s$,A 值, $n=3$)

时间	B 组				D 组			
	10 μCi	20 μCi	40 μCi	80 μCi	10 μCi	20 μCi	40 μCi	80 μCi
24 h	0.965 \pm 0.012	0.828 \pm 0.017	0.736 \pm 0.062	0.582 \pm 0.035	0.972 \pm 0.022	0.965 \pm 0.015	0.943 \pm 0.011	0.835 \pm 0.023
48 h	0.876 \pm 0.023	0.643 \pm 0.025	0.547 \pm 0.057	0.369 \pm 0.028	0.956 \pm 0.019	0.934 \pm 0.017	0.876 \pm 0.024	0.768 \pm 0.022
72 h	0.812 \pm 0.048	0.512 \pm 0.067	0.435 \pm 0.074	0.235 \pm 0.032	0.923 \pm 0.056	0.907 \pm 0.025	0.828 \pm 0.016	0.742 \pm 0.016
96 h	0.824 \pm 0.032	0.303 \pm 0.054	0.281 \pm 0.046	0.068 \pm 0.017	0.908 \pm 0.025	0.862 \pm 0.029	0.811 \pm 0.025	0.715 \pm 0.031

胞及 MDA-MB-231 细胞的生长抑制作用 A 组:MCF-7 细胞,每孔 1 000 个细胞接种到 4 块 96 孔板,设 3 个复孔;按 10、20、40、80 μCi 放射强度剂量分别向培养孔内添加碘化氟维司群,设空白对照和阴性对照,每 24 小时取出一块 96 孔板进行后续操作;B 组:MDA-MB-231 细胞,其余处理同 A 组;C 组:MCF-7 细胞,总体积 4 mL,细胞总数约 5×10^5 个,均分于 4 支无菌离心管中,分别加无血清培养液 0、1、3、7 mL 后依次加入 10、20、40、80 μCi 的碘化氟维司群混匀,1 h 后 1 000 r/min 离心,弃上清液,PBS 液轻柔洗涤后更换普通培养液重配为单个细胞悬液,每管总体积均为 2.4 mL,其余处理同 A 组;D 组:MDA-MB-231 细胞,其余处理方法与 C 组完全相同。呈色:上一步骤取出的 96 孔板,每孔加 MTT 溶液(5 mg/mL)20 μL ,继续孵育 4 h,终止培养,轻柔吸出孔内培养液,按 150 μL /孔加 DMSO,振荡 10 min,使甲臞结晶物完全溶解;比色:选择 490 nm 波长,在酶联免疫检测仪上测定各孔吸光度(A)值。

1.4 人乳腺癌 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤的建立^[2-3] MCF-7 细胞制成 2×10^6 个/mL 单细胞悬液,于 21 d 龄 BALB/C 雌性裸鼠右肩皮下注射 0.5 mL,饲养于清洁级屏障系统内设的独立通气笼具。

1.5 尾静脉注射碘化氟维司群后核素在体内分布及对移植瘤、各脏器的影响。

1.5.1 荷瘤裸鼠全身发射型计算机断层(ECT)显像及各主要脏器离体检查放射性活度 经尾静脉注射碘化氟维司群 200 μCi (0.1 mL),1 h 后全身麻醉后行 ECT 扫描,检测时间为 300 s。2 h 后先摘除眼球取血 1 mL,然后处死裸鼠,即刻取出重要脏器称质量,上机检测血液及各脏器放射强度。

1.5.2 尾静脉注射碘化氟维司群后移植瘤的变化及各脏器的影响 9 只荷瘤裸鼠分为 3 组,经体表测量皮下移植瘤体积(长 \times 宽 \times 高)后,A、B、C 3 组分别经尾静脉注射溶于含 67%乙醇的碘化氟维司群 200 μCi (约 50 μL)、400 μCi (约 100 μL)、100 μL 67%乙醇,每周测量肿瘤体积 1 次,并每天观察裸鼠一般状况,4 周后处死,取重要脏器行苏木素-伊红(HE)染色,光

镜下观察。

1.6 瘤体注射碘化氟维司群后移植瘤的变化 3 只荷瘤裸鼠,经瘤体内及瘤体基底部多点注射碘化氟维司群 200 μCi ,24 h 麻醉后行 ECT 扫描,1 周后观察肿瘤变化。

1.7 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表述,计量资料进行 t 检验或方差分析,计数资料行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTT 法检测不同浓度碘化氟维司群对人腺癌细胞的抑制作用 A 组中各两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$),抑制作用明显,见表 1;B 组中各两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2;B 组与 A 组同等条件下的值相比,差异无统计学意义($P>0.05$);C 组抑制作用弱于碘化氟维司群持续存在的 A 组;D 组作用 1 h 后碘化氟维司群与 MDA-MB-231 细胞脱离接触,中断放射性损伤,各组生长抑制作用变得微弱,与 B 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 动物模型的建立 15 只需建立移植瘤模型的裸鼠,14 只在接种后 4~6 周成功长出移植瘤,一次成功率为 93.33%,1 只未长出,复种 2×10^6 个/mL MCF-7 细胞后 4 周亦成功长出移植瘤。直径 1 cm 左右时即可用于实验。

2.3 经尾静脉注射碘化氟维司群后核素在体内的分布状况 碘化氟维司群注射入裸鼠体内后 2 h,核素在血液中的量最大,达到总放射剂量的(20.76 \pm 2.54)%,其余脏器占比均较低,见表 3。

2.4 荷瘤裸鼠全身 ECT 显像 可见肿瘤核素显像,但胸腹部脏器显像亦明显,甲状腺显像不明显,见图 1。

2.5 经尾静脉注射碘化氟维司群后移植瘤的变化及其对各脏器的影响 A 组肿瘤体积在两周内逐步缩小,但第 3 周开始恢复增大趋势;B 组前 3 周均逐步缩小,第 4 周恢复增大;C 组则维持持续增大的趋势,两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.6 一般状况及主要脏器光镜下的形态学变化 各组裸鼠均能耐受尾静脉注射干预因子的作用,未出现死亡;A、B组给药次日开始有食欲缺乏、少动表现,持续约3 d后恢复正常;C组无明显异常表现。给药4周通过对移植瘤和脏器 HE 染色的观察显示,肝、肺、肾、甲状腺、心、小肠等组织均未出现明显损伤,而肿瘤组织则表现出细胞坏死。

2.7 瘤体注射碘化氟维司群后移植瘤的变化和核素显像结果

2.7.1 移植瘤的变化 瘤体局部注射碘化氟维司群后,3 只裸鼠一般状况无明显改变,显示良好的耐受性,MCF-7 细胞移植瘤均出现大面积坏死,显示碘化氟维司群对裸鼠移植瘤的强大杀伤作用。给药后 72 h 处死裸鼠,取肿瘤组织行 HE 染色观察,可见大面积肿瘤细胞核消失,并失去细胞形态,成为无定形的均匀红染组织,但在邻近正常组织处尚可可见少数残存的 MCF-7 细胞。

表 3 各主要组织器官放射性活度(离体) 测量值($\bar{x}\pm s,n=3$)				
脏器	器官重量 (g)	放射性浓度 ($\mu\text{Ci/g}$)	总放射性活度 (μCi)	总放射性活度 占比(%)
肿瘤	1.15 \pm 0.16	5.79 \pm 0.31	6.67 \pm 0.42	4.33 \pm 0.28
肝脏	2.80 \pm 0.22	4.74 \pm 0.52	13.28 \pm 1.15	8.62 \pm 0.47
血液	1.20 \pm 0.04	26.64 \pm 2.88	31.97 \pm 3.11	20.76 \pm 2.54
肾脏	0.61 \pm 0.04	3.48 \pm 0.22	2.13 \pm 0.16	1.38 \pm 0.12
心脏	0.42 \pm 0.03	4.54 \pm 0.43	1.91 \pm 0.25	1.64 \pm 0.16
肺	1.26 \pm 0.02	3.08 \pm 0.27	3.88 \pm 0.28	2.52 \pm 0.21
小肠	1.68 \pm 0.12	5.16 \pm 0.52	8.67 \pm 0.65	3.63 \pm 0.43
甲状腺	0.18 \pm 0.01	4.02 \pm 0.33	0.72 \pm 0.08	1.47 \pm 0.16

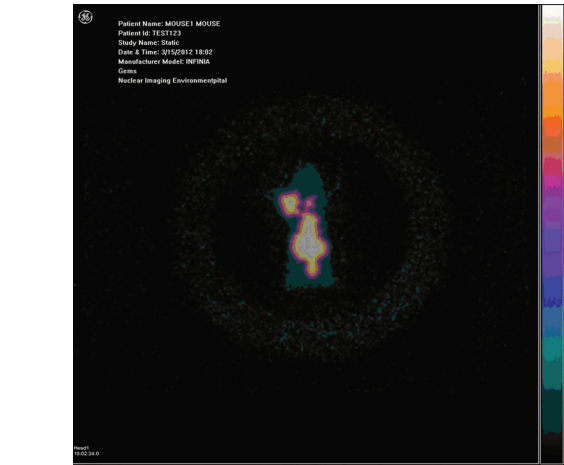


图 1 荷瘤裸鼠全身 ECT 显像

表 4 各组干预后肿瘤体积随时间(周) 变化($\bar{x}\pm s,\text{cm}^3,n=3$)					
组别	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
A 组	1.24 \pm 0.21	1.04 \pm 0.15 ^a	0.85 \pm 0.13 ^a	0.92 \pm 0.14 ^a	1.06 \pm 0.12 ^a
B 组	1.35 \pm 0.25	0.67 \pm 0.18 ^a	0.52 \pm 0.09 ^a	0.48 \pm 0.06 ^a	0.69 \pm 0.08 ^a
C 组	1.22 \pm 0.19	1.34 \pm 0.26 ^a	1.49 \pm 0.31 ^a	1.62 \pm 0.35 ^a	1.85 \pm 0.38 ^a

^a: $P<0.05$,两两比较

2.7.2 瘤体局部注射后 ECT 全身扫描结果 可见核素基本局限在肿瘤部位,未向全身其他部位扩散,见图 2。

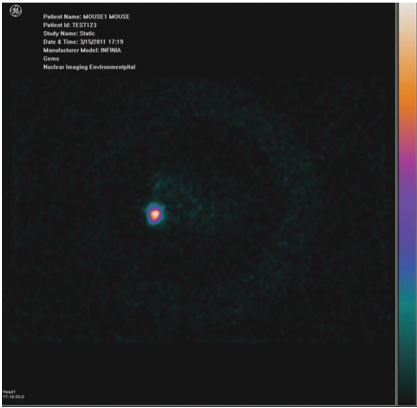


图 2 瘤体局部注射碘华氟维司群的 ECT 全身扫描结果

3 讨 论

ER 是预测乳腺癌内分泌治疗反应和判断乳癌预后一个重要标志,阳性者内分泌治疗反应和预后均好于阴性者^[4]。多项研究表明,MCF-7 细胞 ER- α 呈现过度表达或可诱导过度表达^[5-8]。

钠碘同向转运体(NIS)利用细胞跨膜钠离子浓度梯度作为驱动力将碘转运至细胞内^[9-11],而乳腺癌细胞能表达 NIS^[12],因此为碘放射治疗乳腺癌提供新的可能。

MTT 实验结果发现在碘化氟维司群作用下,两种乳癌细胞均受到生长抑制,一过性接触实验表明两种乳腺癌细胞生长抑制作用均减弱,MCF-7 细胞的生长抑制仍然明显强于 MDA-MB-231 细胞,推测为不论 ER- α 表达的情况如何,只要培养环境中存在一定剂量的放射性,则 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞均会受到放射损伤,表现生长抑制,当去除了培养液中的放射性物质后,MDA-MB-231 细胞因无摄取碘化氟维司群的能力而完全脱离放射环境,但 MCF-7 细胞以其 ER 与碘化氟维司群的特异结合,从而继续承受放射损伤,其对肿瘤细胞的杀伤作用是放射治疗与内分泌治疗的叠加效应。

MCF-7 细胞 ER- α 呈现过表达^[5-8],同时,ER- α 呈现全身广泛分布的特点^[13-15]。氟维司群不良反应少,因而被视为乳腺癌内分泌治疗的“纯拮抗剂”,甚至有报道称其能下调 ER 的表达,潜在机制尚不清楚^[16-18]。

静脉注射碘化氟维司群后,裸鼠移植瘤的生长表现先抑制后恢复增长的趋势,推测抑制作用是由于碘化氟维司群的放疗和内分泌治疗双重作用的结果;后期的恢复增长与药物在体内的浓度下降有关,包括放射性碘的衰变和氟维司群的生物代谢两方面。荷瘤裸鼠早期表现纳差、少动,肿瘤有生长抑制表现且镜下可观察到肿瘤组织坏死,但对各脏器的形态学检查未发现明显脏器损伤。推测原因在于肿瘤细胞和正常细胞对射线的敏感程度不同,肿瘤细胞更易遭受放射损伤,且损伤修复能力不如正常组织细胞。

瘤体局部注射碘化氟维司群后肿瘤大面积坏死,仅临近正常组织处可可见少许残留瘤灶,ECT 扫描显示核素集中于肿瘤部位,未向全身扩散。推测由于碘化氟维司群维持了氟维司群水溶性差的特性,局部注射后,碘化氟维司群在局部析出成为结晶,造成局部高放射剂量的环境,可充分发挥其放射性杀灭肿瘤细胞的作用;另外,结晶体虽然不能进入血液循环,但其在组织间隙发生物理位置变迁仍有可能,因而能够在更大的局部范围内发挥抗癌作用。

综上,碘化氟维司群对雌激素依赖性人乳腺癌细胞具有良好的生长抑制作用,其作用机制包括:(1)碘化氟维司群携带的¹³¹I对MCF-7细胞的放射性损伤;(2)碘化氟维司群与ER结合,阻断雌激素对MCF-7细胞的支持作用;(3)碘化氟维司群下调ER的表达。因而,笔者认为放射性碘化氟维司群可能成为临床治疗雌激素依赖性乳腺癌的一个新药,是放射治疗与内分泌治疗的协同治疗手段。

参考文献

- [1] 印国兵,刘长安.以氟维司群为载体的放射性碘对激素依赖性乳腺癌治疗作用研究[D].重庆:重庆医科大学,2012.
- [2] Wang L, Mi C, Wang W. Establishment of lymph node metastasis of MDA-MB-231 breast cancer model in nude mice. [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2015, 95(23): 1862-1865.
- [3] Nofiele JT, Cheng HL. Establishment of a Lung metastatic breast tumor xenograft model in nude rats[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97950-97950.
- [4] Giacinti L, Giacinti C, Gabellini C, et al. Scriptaid effects on breast cancer cell lines[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(10): 3426-3433.
- [5] Liu L, Ma H, Tang Y, et al. Discovery of estrogen receptor α modulators from natural compounds in Si-Wu-Tang series decoctions using estrogen-responsive MCF-7 breast cancer cells[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(1): 154-163.
- [6] Ko YM, Wu TY, Wu YC, et al. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor- α -related pathways in MCF-7 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1283-1290.
- [7] Mendoza RA, Enriquez MI, Mejia SM, et al. Interactions between IGF-I, estrogen receptor- α (ER α), and ER β in regulating growth/apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells[J]. J Endocrinol, 2011, 208(1): 1-9.
- [8] Hong W, Chen L, Li J, et al. Inhibition of MAP kinase promotes the recruitment of corepressor SMRT by tamoxifen-bound estrogen receptor alpha and potentiates tamoxifen action in MCF-7 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(2): 299-303.
- [9] Renier C, Do J, Reynaneya A, et al. Regression of experimental NIS-expressing breast cancer brain metastases in response to radioiodide/gemcitabine dual therapy[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54811-54824.
- [10] Chatterjee S, Thaker N, De A. Combined 2-deoxy glucose and metformin improves therapeutic efficacy of sodium-iodide symporter-mediated targeted radioiodine therapy in breast cancer cells[J]. Breast Cancer, 2015, 7: 251-265.
- [11] Poole VL, McCabe CJ. Iodide transport and breast cancer [J]. J Endocrinol, 2015, 227(1): R1-12.
- [12] Kelkar MG, Senthilkumar K, Jadhav S, et al. Enhancement of human Sodium iodide symporter gene therapy for breast cancer by HDAC inhibitor mediated transcriptional modulation[J]. Sci Rep, 2016, 6(18): 19341.
- [13] Jan KC, Ku KL, Chu YH, et al. Tissue distribution and elimination of estrogenic and anti-inflammatory catechol metabolites from sesaminol triglucoside in rats[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(13): 7693-7700.
- [14] Younes M, Honma N. Estrogen receptor β [J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(1): 63-66.
- [15] Ur Rahman MS, Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8): 2475-2482.
- [16] James R, Thriveni K, Krishnamoorthy L, et al. Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to Her-2/neu status in breast cancer [J]. Indian J Med Res, 2011, 133(1): 70-75.
- [17] Mishra AK, Abrahamsson A, Dabrosin C. Fulvestrant inhibits growth of triple negative breast cancer and synergizes with tamoxifen in ER α positive breast cancer by up-regulation of ER β [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56876-56888.
- [18] Fernandes SA, Gomes GR, Siu ER, et al. The anti-oestrogen fulvestrant (ICI 182,780) reduces the androgen receptor expression, ERK1/2 phosphorylation and cell proliferation in the rat ventral prostate[J]. Int J Androl, 2011, 34(5 Pt 1): 486-500.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-04-26)

(上接第 3172 页)

- [14] McNab FW, Ewbank J, Howes A, et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages[J]. J Immunol, 2014, 193(7): 3600-3612.
- [15] Sun J, Dodd H, Moser EK, et al. CD4⁺ T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs[J]. Nat Immunol, 2011, 12(4): 327-334.
- [16] Zhang Z, Zhou B, Wu Y, et al. Prognostic value of IL-27 polymorphisms and the susceptibility to epithelial ovarian cancer in a Chinese population[J]. Immunogenetics, 2014, 66(2): 85-92.
- [17] Nematollahi Z, Hadinedoushan H, Aflatoonian A, et al. The association between single nucleotide polymorphism in interleukin-27 gene and recurrent pregnancy loss in Iranian women[J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(4): 209-214.
- [18] Lu L, Xie KG, Wei GJ, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-12 gene in Zhuang populations in Guangxi [J]. Tianjin Med, 2015, 43(8): 848-892.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-04-15)