

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.004

❖ 基础研究 ❖

基于公共数据库分析雄激素受体与 MLPH 在乳腺癌组织中的表达及其相关性

李金穗¹, 徐明飞², 李静佳¹, 刘家友², 荣欣欣², 邓世山², 侯令密¹, 蒲卢兰²

(1. 川北医学院附属医院甲状腺乳腺外科·乳腺癌生物靶向研究室·院士(专家)工作站; 2. 川北医学院基础医学与法医学院, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨雄激素受体(AR)和黑素亲和素(MLPH)在乳腺癌中的表达情况,并分析其相关性。**方法:** 通过公共数据库中 AR 与 MLPH 的基因表达情况,分析其相关性及预后。免疫组织化学法检测 62 例非特殊浸润性乳腺癌患者癌组织和癌旁组织中 AR 和 MLPH 的蛋白表达,分析 AR、MLPH 表达与临床病理参数的关系。免疫组织荧光法检测 AR 与 MLPH 在乳腺癌组织中的表达定位情况。**结果:** 数据库显示,AR 和 MLPH 均在乳腺癌中高表达,表达呈正相关($r=0.73, P<0.05$)。AR 和 MLPH 高表达患者的生存期(OS)、无复发生存期(RFS)和无远处转移生存期(DMFS)均优于低表达患者($P<0.05$)。免疫组化结果提示,AR 表达水平与组织学分级、ER、PR、HER-2、Ki-67 和远处转移有关($P<0.05$),与年龄、TNM 分期、肿瘤大小和绝经状态无关($P>0.05$);MLPH 表达水平与组织学分级、ER、PR、HER-2、Ki-67 和远处转移有关($P<0.05$);与年龄、TNM 分期、肿瘤大小和绝经状态无关($P>0.05$)。Spearman 相关性分析显示,AR 与 MLPH 的表达在乳腺癌中呈正相关($r=0.471, P<0.001$)。进一步比较 AR 和 MLPH 共表达与组织学分级、ER、PR、Ki-67 及远处转移的关系,阳性组与 ER、PR 和 HER-2 呈正相关($P<0.05$),与组织学分级、Ki-67 及远处转移呈负相关($P<0.05$)。免疫荧光结果表明,AR 除在细胞核上高表达,还与 MLPH 共表达于细胞质中,两者的表达存在共定位。**结论:** 乳腺癌中 AR 和 MLPH 高表达,二者呈正相关,可能协同作用于乳腺癌的发生发展,为临床预后相关的潜在生物靶标。

【关键词】 乳腺癌;雄激素受体;MLPH;相关性

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Analysis of the expression and correlation between androgen receptor and MLPH in breast cancer based on public database

LI Jin-sui¹, XU Ming-fei², LI Jing-jia¹, LIU Jia-you², RONG Xin-xin², DENG Shi-shan², HOU Ling-mi¹, PU Lu-lan²

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Biological Targeting Laboratory of Breast Cancer, Academician (expert) Workstation, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Department of College of Basic Medicine and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of androgen receptor (AR) and melanophilin (MLPH) in breast cancer and analyze their correlation. **Methods:** The gene expression of AR and MLPH was detected in public database, and to analyze the correlation and prognosis. Immunohistochemical method was used to detect the expression of AR and MLPH protein in cancer tissues and adjacent tissues of 62 patients of non-special invasive breast cancer. The relationship between AR and MLPH expression and clinicopathological parameters was analyzed. Immunohistofluorescence was used to detect the expression and localization of AR and MLPH in breast cancer tissues. **Results:** The database showed that AR and MLPH were highly expressed in breast cancer, and the expressions were positively correlated ($r=0.73, P<0.05$). The overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) of patients with high AR and MLPH expression were better than those with low expression ($P<0.05$). Immunohistochemical results showed that the expression level of AR was related to histological grade, ER, PR, HER-2, Ki-67 and distant metastasis ($P<0.05$), there was not related to age, TNM stage, tumor size and menopausal status ($P>0.05$). The expression level of MLPH was related to histological grade, ER, PR, HER-2, Ki-67 and distant metastasis ($P<0.05$), there was not related to age, TNM stage, tumor size

基金项目: 四川省科技厅自然科学基金面上项目(2022NSFC0775);南充市市校科技战略合作项目(20SXQT0020);南充市社会科学研究“十四五”规划项目(NC22B301);川北医学院附属医院科研发展计划项目(2022JC004);川北医学院校级科研发展计划项目(CBY22-QNA01)
作者简介: 李金穗(1983-),女,硕士,主治医师。E-mail:ljs777777@163.com
通讯作者: 蒲卢兰。E-mail:pululan418@163.com

and menopausal status ($P > 0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was a positively correlation between AR and MLPH expression ($R_s = 0.471, P < 0.001$). The relationship between AR and MLPH co-expression and histological grade, ER, PR, Ki-67 and distant metastasis was further compared. The positive group was positively correlated with ER, PR and HER-2 ($P < 0.05$), and negatively correlated with histological grade, Ki-67 and distant metastasis ($P < 0.05$). Immunofluorescence results showed that AR was highly expressed in the nucleus and co-expressed with MLPH in the cytoplasm, and there was colocalization between the two expressions. **Conclusion:** The high expression of AR and MLPH is positively correlated with the two in breast cancer. It may play a synergistic role in the occurrence and development of breast cancer, and is a potential biological target for clinical prognosis.

【Key words】 Breast cancer; Androgen receptor; MLPH; Relevance

乳腺癌是危害女性身心健康最常见的恶性肿瘤,近年来发病率呈上升趋势^[1]。乳腺癌的发病与激素环境密切相关,雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER-2)等激素受体在乳腺癌中广泛表达,参与乳腺癌的诊断与治疗^[2]。雄激素受体(androgen receptor, AR)是比 ER 和 PR 表达更广泛的激素受体,可作为乳腺癌潜在的治疗靶点,与疾病的形成和进展密切相关^[3-4]。目前,AR 抑制剂在乳腺癌中的靶向治疗已初见成效,但相关的作用机制尚不明确。黑素亲和素(melanophilin, MLPH)是一种黑色素受体蛋白,与细胞运动和蛋白质转运相关^[5]。MLPH 表达是前列腺癌的危险因素^[6],也是直肠癌、乳腺癌的潜在靶标^[7-8]。研究^[9]发现,MLPH 与乳腺癌的激素表达相关,并与 AR 存在一定的联系,但具体关系尚不清楚。因此,本研究通过分析 AR 与 MLPH 在乳腺癌组织与癌旁组织中的差异表达,进一步探讨两者在临床病理特征的关系及相关性。

1 资料与方法

1.1 公共数据库

Oncomine (http://www.oncomine.org) 是一个大型肿瘤基因芯片数据库,可用于挖掘癌症基因信息,分析差异基因表达; Breast Cancer Gene-Expression-Miner v4.7 数据库 (http://bcgenex.centregauducheau.fr) 是一个在线挖掘乳腺基因表达分析的工具,可进行表达量、预后、相关性分析等; Kaplan-Meier Plotter 数据库 (https://kmpplot.com) 是一个在线生存分析工具,快速评估基因对生存及预后的影响。

1.2 一般资料

病理组织切片取自 2016 年 5 月至 2018 年 5 月治疗并经病理确诊的 62 例非特殊浸润性乳腺癌患者,以上入组患者术前均未经放化疗处理。乳腺癌分子分型和激素表达由病理科专家根据 2010 年由美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会发表的免疫组化检测指南进行判读^[10]。所有患者均为女性,患者年龄 27 ~ 72 岁,中位年龄 47 岁。其中三阴性乳腺癌 16 例 (25.81%), 非三阴性性乳腺癌 46 例

(74.19%), ER 阳性表达 36 例 (58.06%), PR 阳性表达 46 例 (74.19%), HER-2 阳性表达 42 例 (67.74%)。本研究符合我国医学伦理的相关规定,符合 2013 年版赫尔辛基宣言,纳入样本均获得患者或家属同意。

1.3 主要试剂和方法

1.3.1 主要试剂 免疫组化试剂盒:博士德,中国;鼠抗人 MLPH 抗体:Invitrogen,美国;兔抗人 AR 抗体,CST,美国;羊抗兔/鼠 IgG 二抗:中衫金桥,中国;DAB 显色试剂盒:中衫金桥,中国;羊抗鼠 IgG (H + L) Alexa Fluor 555:Invitrogen,美国;羊抗兔 IgG (H + L) Alexa Fluor 647:Invitrogen,美国;山羊血清:博士德,中国。

1.3.2 免疫组化染色 根据免疫组化步骤操作:烤片,脱蜡水化,柠檬酸钠高压修复,阻断内源性过氧化物酶;10% 山羊血清封闭抗原后,分别加入 AR (1:200) 和 MLPH (1:100) 抗体 4 °C 孵育过夜;二抗 37 °C 孵育 20 min,经 DAB 显色,苏木素复染,再脱水透明、封片,最后观察结果。AR 主要表达于核或(和)胞质,MLPH 主要表达于胞浆或(和)胞膜,以表达部位出现黄色、棕黄色或颗粒为阳性。免疫组化结果经半定量法进行判读,根据着色程度和阳性细胞率判断组织阳性等级:阴性(-),弱阳性(+),阳性(++),强阳性(+++)。

1.3.3 免疫组织荧光染色 根据免疫组织荧光染色操作步骤:65 °C 烤片 2 h,二甲苯梯度酒精脱蜡水化,抗原修复,滴加 3% H₂O₂ 覆盖切片,抗原封闭 1 h,在切片上滴加不同种属的 AR (1:100) 和 MLPH (1:100) 抗体混合液,4 °C 过夜,PBS 洗 3 次,加入羊抗鼠 IgG (H + L) Alexa Fluor 555 (2 μL/mL) 和羊抗兔 IgG (H + L) Alexa Fluor 647 (1 μL/mL) 二抗混合液,避光室温孵育 1 h,DAPI 核染 5 min,PBS 洗 3 次后置激光共聚焦显微镜下观察。红光发射波长为 555 nm,蓝光的发射波长为 647 nm,分辨率为 72 像素/英寸,观察 AR 与 MLPH 的定位与表达。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 24.0 统计软件对研究中的实验数据进行分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用

独立样本 *t* 检验;计数资料 [$n(\%)$]表示,组间比较采用成组 χ^2 检验;等级资料行秩和检验;相关性分析采用 Spearman 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 公共数据库分析

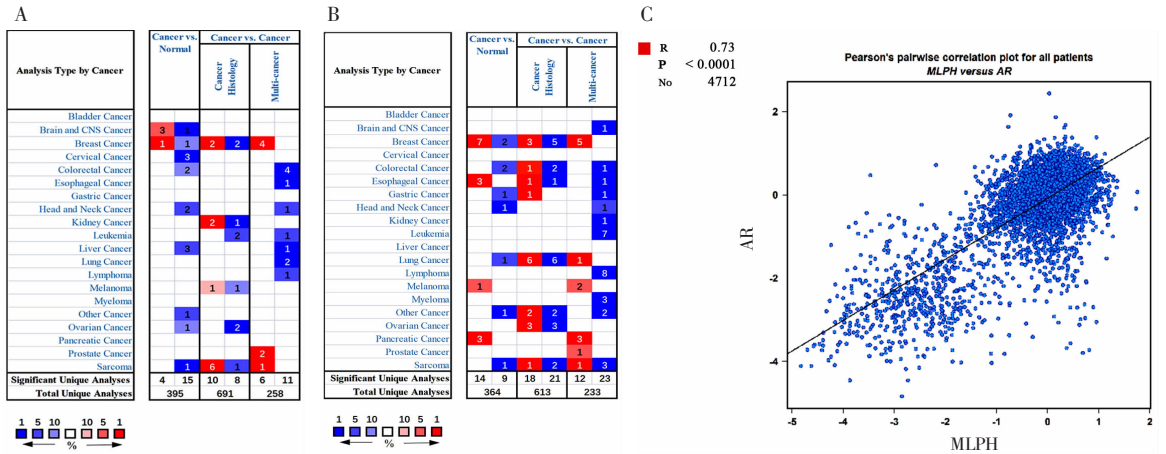


图1 乳腺癌中 AR 与 MLPH 的表达

A. AR 在各种瘤中的表达;B. MLPH 在各种瘤中的表达;C. AR 与 MLPH 在乳腺癌中的表达相关性。

2.1.2 AR、MLPH 表达与乳腺癌预后的关系 在 Kaplan-Meier Plotter 数据库中获取与 AR 和 MLPH 基因有关的预后信息,AR 和 MLPH 高表达水平的

2.1.1 AR、MLPH 基因在乳腺癌组织中的表达 Oncomine 数据库表明,与正常癌旁组织相比,AR 和 MLPH 均在乳腺癌组织中高表达。利用在线数据库 BC-genesminer v 4.7 进一步验证 AR 与 MLPH 在乳腺癌中的表达相关性,结果表明 AR 的表达与 MLPH 呈正相关($r=0.73, P < 0.05$)。见图 1。

患者的生存期(OS)、无复发生存期(RFS)和无远处转移生存期(DMFS)均明显高于低表达患者($P < 0.05$)。见图 2。

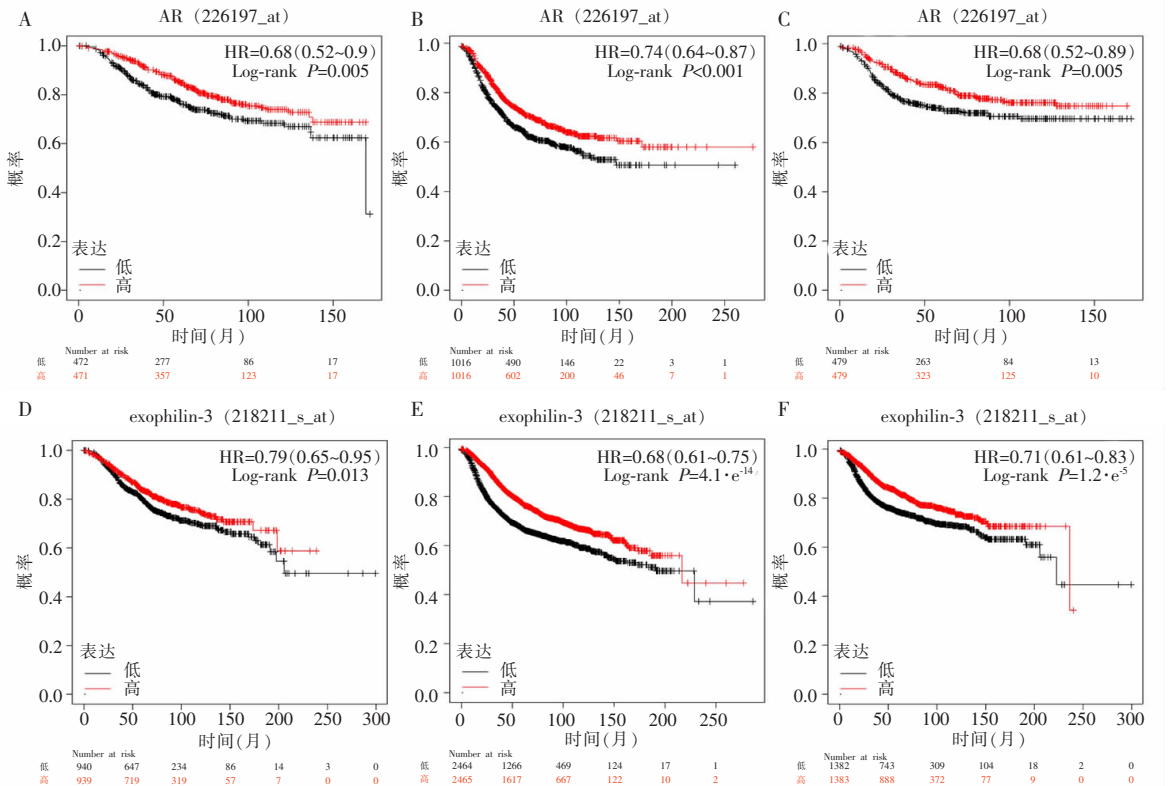


图2 AR 和 MLPH 基因的表达水平与乳腺癌患者预后的关系

A. AR 与 OS 的关系;B. AR 与 RFS 的关系;C. AR 与 DMFS 的关系;D. MLPH 与 OS 的关系;E. MLPH 与 RFS 的关系;F. MLPH 与 DMFS 的关系。

2.2 免疫组化及免疫荧光结果分析

2.2.1 AR、MLPH 在乳腺癌组织中定位与表达

在 62 例非特殊浸润性乳腺癌组织中,与癌旁组织相比,AR 与 MLPH 在癌组织中高表达,AR 的阳性表达率为 67.74% (42/62),主要表达在细胞核上;ML-

PH 蛋白的阳性表达率为 70.97% (44/62),主要表达在胞质和(或)胞膜上。免疫荧光结果可知,在同一癌组织中,AR 和 MLPH 中均高表达且存在共定位。见图 3。

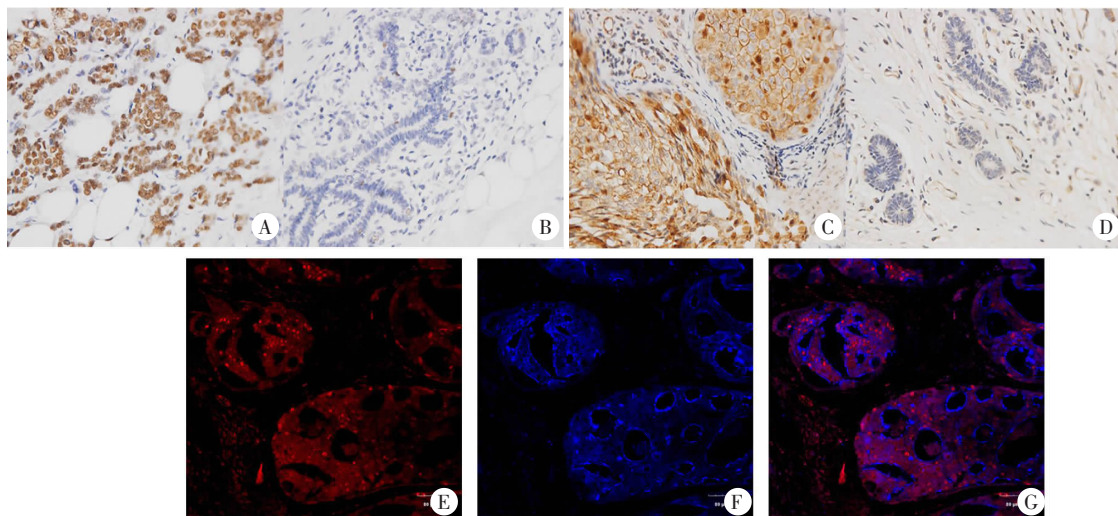


图 3 AR 和 MLPH 在乳腺癌组织中的定位及表达

A. AR 在乳腺癌组织中的表达(400×);B. AR 在乳腺癌旁组织中的表达(400×);C. MLPH 在乳腺癌组织中的表达(400×);
D. MLPH 在乳腺癌旁组织中的表达(400×);E. 红色荧光为 AR;F. 蓝色荧光为 MLPH;G. 红色荧光与蓝色荧光合并。

2.2.2 AR、MLPH 表达与乳腺癌临床病理参数的关系 免疫组化结果提示,AR 表达与组织学分级、ER、PR、HER-2、Ki67 和远处转移有关 ($P < 0.05$);与年龄、TNM 分期、肿瘤大小和绝经状态无关 ($P > 0.05$);同时,MLPH 表达与组织学分级、ER、PR、HER-2 和远处转移有关 ($P < 0.05$);与年龄、TNM 分期、肿瘤大小和绝经状态无关 ($P > 0.05$)。见表 1。根据 Spearman 相关性分析,AR 与 MLPH 的表达

在乳腺癌中具有相关性,呈正相关 ($r = 0.471, P < 0.05$)。见表 2。62 例乳腺癌患者中,AR⁺/MLPH⁺ 表达阳性的有 36 例,AR⁻/MLPH⁻ 表达阴性的有 12 例(其中三阴性乳腺癌有 8 例,占 66.7%)。进一步比较 AR⁺/MLPH⁺ 组和 AR⁻/MLPH⁻ 组与组织学分级、ER、PR、Ki-67 和远处转移的关系,发现 AR⁺/MLPH⁺ 组与 ER、PR 和 HER-2 呈正相关,与组织学分级、Ki-67 和远处转移呈负相关。见表 3。

表 1 AR 和 MLPH 蛋白表达乳腺癌临床病理特征的关系 [n(%)]

特征	MLPH		χ^2 值	P 值	AR		χ^2 值	P 值
	阳性(n=44)	阴性(n=18)			阳性(n=42)	阴性(n=20)		
年龄(年)			0.847	0.358			0.443	0.506
≥ 45 (n=43)	29(65.91)	14(77.78)			28(66.67)	15(75.00)		
< 45 (n=19)	15(34.09)	4(22.22)			14(33.33)	5(25.00)		
肿瘤大小(cm)			4.894	0.087			2.148	0.342
T1(n=20)	16(36.36)	4(22.22)			15(35.72)	5(25.00)		
T2(n=38)	27(61.36)	11(61.11)			25(59.52)	13(65.00)		
T3(n=4)	1(2.27)	3(16.67)			2(4.76)	2(10.00)		
组织学分级			13.424	0.001			6.234	0.044
I(n=8)	5(11.36)	3(16.67)			5(11.91)	3(15.00)		
II(n=45)	37(84.09)	8(44.44)			34(80.95)	11(55.00)		
III(n=9)	2(4.55)	7(38.89)			3(7.14)	6(30.00)		
TNM 分期			0.764	0.682			0.536	0.765
I(n=16)	11(25.00)	5(27.78)			12(28.57)	4(20.00)		
II(n=35)	24(54.55)	11(61.11)			23(54.76)	12(60.00)		
III(n=11)	9(20.45)	2(11.11)			7(16.67)	4(20.00)		

续表 1

特征	MLPH		χ^2 值	P 值	AR		χ^2 值	P 值
	阳性 (n = 44)	阴性 (n = 18)			阳性 (n = 42)	阴性 (n = 20)		
ER			9.555	0.002			13.256	<0.001
阳性 (n = 36)	31 (70.45)	5 (27.78)			31 (73.81)	5 (25.00)		
阴性 (n = 26)	13 (29.55)	13 (72.22)			11 (26.19)	15 (75.00)		
PR			8.315	0.004			19.228	<0.001
阳性 (n = 28)	25 (56.82)	3 (16.67)			27 (64.29)	1 (5.00)		
阴性 (n = 34)	19 (43.18)	15 (83.33)			15 (35.71)	19 (95.00)		
HER-2			18.538	<0.001			6.988	0.008
阳性 (n = 42)	37 (84.09)	5 (27.78)			33 (78.57)	9 (45.00)		
阴性 (n = 20)	7 (15.91)	13 (72.22)			9 (21.43)	11 (55.00)		
Ki-67			8.773	0.003			5.522	0.019
阳性 (n = 30)	16 (36.36)	14 (77.78)			16 (38.10)	14 (70.00)		
阴性 (n = 32)	28 (63.64)	4 (22.22)			26 (61.90)	6 (30.00)		
远处转移			4.736	0.030			7.355	0.007
是 (n = 28)	16 (36.36)	12 (66.67)			14 (33.33)	14 (70.00)		
否 (n = 34)	28 (63.64)	6 (33.33)			28 (66.67)	6 (30.00)		
绝经状态			0.158	0.691			1.594	0.207
是 (n = 30)	22 (50.00)	8 (44.44)			18 (42.86)	12 (60.00)		
否 (n = 32)	22 (50.00)	10 (55.56)			24 (57.14)	8 (40.00)		

表 2 AR 和 MLPH 表达的相关性 (例)

	AR		r 值	P 值
	阳性	阴性		
MLPH 阳性	36	8	0.471	<0.001
MLPH 阴性	6	12		

表 3 AR 和 MLPH 与组织学分级、ER、PR、Ki-67 及远处转移的相关性 (例)

参数	AR ⁺ /MLPH ⁺ 组 (n=36)	AR ⁻ /MLPH ⁻ 组 (n=12)	r 值	P 值
组织学分级			-0.322	0.026
I (n=6)	4	2		
II (n=34)	30	4		
III (n=8)	2	6		
ER			0.547	<0.001
阳性 (n=30)	28	2		
阴性 (n=18)	8	10		
PR			0.531	<0.001
阳性 (n=26)	25	1		
阴性 (n=22)	11	11		
HER-2			0.556	<0.001
阳性 (n=36)	32	4		
阴性 (n=12)	4	8		
Ki-67			-0.435	0.002
阳性 (n=22)	12	10		
阴性 (n=26)	24	2		
远处转移			-0.435	0.002
是 (n=22)	12	10		
否 (n=26)	24	2		

3 讨论

随着基因治疗和生物信息学的发展,针对不同乳腺癌分子分型的靶向治疗取得一定的进展。三阴性乳腺癌患者因缺乏有效的特异性治疗手段,仍具有高复发、高死亡率的风险^[11]。对此,寻找新的乳

腺癌发生发展的分子靶点,对提高乳腺癌的防治水平有着极大的意义。

AR 是类固醇激素受体的家族成员之一,含 4 个独特的结构功能域,可与其他转录因子相互作用调控激素的生物学效应^[12],参与前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等多种激素相关癌症的疾病进展^[13]。研究^[3]显示,超过 70% 的乳腺癌患者中存在 AR 的表达,其异常表达可影响乳腺癌的增殖、侵袭转移机制。近年来,雄激素受体拮抗剂作为治疗乳腺癌的药物靶点,正广泛用于临床治疗,并取得不错的疗效。有研究^[14]表明,当等位基因 T-G 发生互变时,AR 的激活活性和信号传导可受 MLPH 的影响,MLPH 和 AR 的表达呈正相关。作为调节黑色素的必要成分,MLPH 还可参与细胞内蛋白转运,在细胞运动和致癌过程中发挥重要作用^[5]。但 MLPH 与 AR 是否在乳腺癌中存在相似的表达关系还需要继续进一步的实验论证。

本研究从基因和蛋白层面探讨 AR 与 MLPH 的表达关系。通过数据库和免疫组化结果分析可知,AR 和 MLPH 在乳腺癌中高表达,且存在相关性,这一结果与 Fu 等^[9]研究结果具有相似性。AR 可与雌激素的反应元件结合,阻断参与病理功能的靶基因转录,从而抑制 ER α 信号通路的促癌作用^[15]。在 HER-2 阳性的乳腺癌细胞中,AR 过表达会抑制 HER-2 产生的生长促进作用,影响患者预后^[16]。在乳腺癌中,AR 表达阳性患者的预后效果更好^[17],AR 低表达会增加患者远处转移风险^[18]。同样,相关研究^[19]显示,MLPH 高表达的乳腺癌患者拥有更长的无复发生存期,在新辅助化疗和预后方面可能

发挥特定功能,可作为乳腺癌预后的潜在生物标志物^[20]。研究通过公共数据库分析 AR 和 MLPH 在乳腺癌中预后时,也呈现出同样的规律,AR 和 MLPH 高表达患者的生存预后更佳。

除了预后上的相似性,免疫组化也呈现相同的结果。免疫组化结果表明 AR 和 MLPH 的表达具有相关性,与组织学分级、ER、PR、HER-2 和 Ki-67 相关,而与年龄、TNM 分期、肿瘤大小和绝经状态无关。其中,组织学分级是判断肿瘤恶性程度的一个重要指标,分级越高,分化越差,恶性程度越高;ER、PR 作为激素受体蛋白,同样也是判断乳腺癌患者预后的重要指标;Ki-67 作为细胞核内分裂增殖相关蛋白,常作为肿瘤细胞增殖活性的指标。进一步分析相关临床病理参数与 AR 和 MLPH 的关系,发现两者的表达与 ER、PR 和 HER-2 呈正相关,与恶性指标 Ki-67 和组织学分级呈负相关,表明 AR 和 MLPH 表达阳性的患者可能拥有更好的预后指标。除了临床病理特征和表达的相关性,AR 和 MLPH 可能存在相似的结构功能。免疫荧光实验针对同一乳腺癌组织病理切片进行荧光共染,发现 AR 在细胞核中高表达,还与 MLPH 共同表达于细胞质中。

结合本研究及文献报道推测 MLPH 可能与 AR 一样具有相似的功能结构,在促进乳腺癌发展并对乳腺癌患者的预后有一定影响。AR 是雄激素信号通路中的重要调节因子,目前雄激素信号通路在乳腺癌中的作用机制复杂尚不明确。基于 MLPH 的深入研究有望在协同 AR 作用于乳腺癌发生发展提供新的思路,并开拓乳腺癌诊断和预后的潜在生物靶标。因此,我们期待进一步探究 MLPH 在乳腺癌中的作用机制以及与 AR 的相互作用,为寻找乳腺癌的治疗靶标提供新方向。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer Journal For Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.

[2] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment a review [J]. The Journal of the American Medical Association, 2019, 321(3): 288-300.

[3] Kono M, Fujii T, Lim B, et al. Androgen receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: A review [J]. Jama Oncology, 2017, 3(9): 1266-1273.

[4] Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, et al. Androgen receptor in breast cancer-clinical and preclinical research insights [J]. Molecules, 2020, 25(2): 358.

[5] Hume AN, Ushakov DS, Tarafder AK, et al. Rab27a and MyoVa are the primary Mlph interactors regulating melanosome transport in melanocytes [J]. Journal of Cell Science, 2007, 120(17): 3111-3122.

[6] Ermini L, Francis JC, Rosa GS, et al. Evolutionary selection of alleles in the melanophilin gene that impacts on prostate organ func-

tion and cancer risk [J]. Evolution, Medicine, and Public Health, 2021, 9(1): 311-321.

[7] Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(8): 1160-1167.

[8] Li WS, Chen CI, Chen HP, et al. Overexpression of MLPH in rectal cancer patients correlates with a poorer response to preoperative chemoradiotherapy and reduced patient survival [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(11): 2132.

[9] Fu W, Li J, Kang S, et al. The expression, clinicopathologic characteristics, and prognostic value of androgen receptor in breast cancer: A bioinformatics analysis using public databases [J]. DNA and Cell Biology, 2020, 39(5): 864-874.

[10] Hammond MEH. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(16): 2784-2795.

[11] Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes [J]. Cancer, 2017, 123(10): 1721-1730.

[12] 刘娟, 郑唯强. 乳腺癌中雄激素受体的作用及其研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12): 1352-1355.

[13] Li D, Zhou WF, Pang JP, et al. A magic drug target: Androgen receptor [J]. Medicinal Research Reviews, 2019, 39(5): 1485-1514.

[14] Zhang TB, Sun YY, Zheng T, et al. MLPH accelerates the epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer [J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13: 701-708.

[15] Diep CH, Ahrendt H, Lange CA. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes [J]. Steroids, 2016, 114: 48-58.

[16] Qi JP, Yang YL, Zhu H, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 chinese breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2012, 6: 1-8.

[17] Vera-Badillo F, Templeton AJ, Gouveia PEP, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2013, 106(1): t319.

[18] Venema CM, Bense RD, Steenbruggen TG, et al. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor [J]. Pharmacology and Therapeutics, 2019, 200: 135-147.

[19] Thakkar A, Raj H, Ravishankar, et al. High expression of three-gene signature improves prediction of relapse-free survival in estrogen receptor-positive and node-positive breast tumors [J]. Biomarker Insights, 2015, 10(10): 103-112.

[20] Giuliano MM, Schettini FM, Rognoni CP, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. The Lancet Oncology, 2019, 20(10): 1360-1369.

(收稿日期: 2022-08-19)

修回日期: 2022-12-17)