

雌激素受体亚型ER- α 36与乳腺癌关系的研究进展

李广亮¹, 滕理送²

Progress of Relationship Between Estrogen Receptor (ER)- α 36 and Breast Cancer

LI Guangliang¹, TENG Lisong²

1. Department of Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Department of Surgical Oncology, The First Affiliated Hospital of Medical School, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding Author: TENG Lisong, E-mail: lsteng@zju.edu.cn



Abstract: Estrogen receptor (ER) are a class of ligand-activated nuclear transcription factor, mediating most of the estrogen signals and play an important role in physiological function in vivo. There are two ER subtypes: ER- α and ER- β . ER- α is mainly expressed in breast and uterine tissues, which has an important role in the development and progression of breast cancer. ER- α 36 is a new variant of ER- α , with a molecular weight of 36 kD. It lacks both transactivation domains (activation function 1 and activation function 2) of the classical ER- α . It is predominantly located on the plasma membrane and in the cytoplasm, and modulates non-genomic estrogen signaling. Recent studies found that the dysregulation of ER- α 36 is closely associated with carcinogenesis, aggressiveness and therapeutic response of breast cancer, suggesting that ER- α 36 may be a novel biomarker of great value for the diagnosis, prognosis, and treatment of breast cancer. In this review, we will overview and update the biological nature and function of ER- α 36, and the potential mechanism by which ER- α 36 may play an important role in the development of breast cancer resistance to endocrine therapies.

Key words: Breast cancer; Estrogen receptor(ER); ER- α 36; ER- α

摘 要: 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 是一类有配体激活的核转录因子, 介导大部分的雌激素反应, 在体内具有重要的生理功能效应。ER主要分为ER- α 和ER- β 两个亚型, 其中ER- α 主要表达于乳腺和子宫组织内, 在乳腺癌发生发展过程中发挥重要调控作用。ER- α 36是ER- α 的一个分子量大小为36kD的新亚型, 缺少ER- α 的转录活化结构域AF-1及AF-2。ER- α 36主要表达于乳腺癌细胞的细胞膜与胞质中, 介导非核途径的雌激素信号转导。目前的研究认为ER- α 36的调节异常与乳腺癌的发生、发展及治疗疗效密切相关, 其有可能成为一个新的乳腺癌诊断、治疗及预后的标志物。在此, 本文将对ER- α 36的生物特性与功能、及其在乳腺癌内分泌耐药中的作用机制作一综述, 评价其潜在的临床应用价值。

关键词: 乳腺癌; 雌激素受体; 雌激素受体- α 36; 雌激素受体- α

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

0 引言

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 属核受体超家族, 为配体依赖的反式作用因子, 介导大部分的雌激素信号转导, 在体内具有重要的生理功能效应。目前的研究发现ER主要分为ER- α 和ER- β 两个亚型^[1-2]。ER- α 是一个由595个氨基酸组成、分子量

大小为66 kD的蛋白, 主要表达于乳腺和子宫组织内, 介导着雌激素信号通路的转导, 其表达水平是预测乳腺癌患者对内分泌治疗反应性和预后的关键指标。由于ER- α 基因编码的mRNA存在不同位点的剪切与拼接, ER- α 还具有两个亚型: ER- α 46 (分子量46 kD) 和ER- α 36 (分子量36 kD)^[3]。目前对于ER- α 46和ER- α 36的研究仍然处在初始阶段, ER- α 36是由美籍华人王兆一等于2005年发现的一个最新的ER- α 剪切体^[4]。近年来的研究发现ER- α 36的生物学功能与ER- α 截然不同, 且在乳腺癌的发生发展、侵袭转移、化疗及内分泌治疗耐药的过程中均发挥着重要的调控作用, 并有可能

收稿日期: 2015-07-21; 修回日期: 2015-12-21

作者单位: 1. 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院肿瘤内科;

2. 310003 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤外科

通信作者: 滕理送, E-mail: lsteng@zju.edu.cn

作者简介: 李广亮 (1988-), 男, 博士, 医师, 主要从事乳腺癌的研究

成为一个新的乳腺癌诊断、治疗及预后的分子标志物。本文将对近年来ER- α 36在乳腺癌诊断与治疗中作用的研究进展进行综述, 希望为今后的研究提供理论帮助。

1 ER- α 36的结构

ER- α 36的转录从位于ER- α 基因的第1个内含子内的启动子开始, 其第1个外显子与ER- α 基因的第1个外显子不同, 并不编码。ER- α 36基因的第2~6个外显子与ER- α 基因完全相同, 且没有ER- α 的第7、8外显子。因此, 与ER- α 相比, ER- α 36缺少转录活化结构域AF-1及AF-2, 但仍保留着DNA结合域及部分二聚体形成域和配体结合域^[4]。此外, ER- α 36的C端是一个由27个氨基酸所组成的新型结构域, 取代了由ER- α 第7、8外显子所编码的138个氨基酸组成的结构域, 具有更宽的配体结合谱^[4]。Wang等^[5]已经发现ER- α 36可以同E2- α 、E2- β 、E3、E4以及三苯氧胺结合并介导其生物学效应。ER- α 36的N末端具有3个潜在的豆蔻酰化位点而不是ER- α 的核定位信号序列, 使其在翻译后被棕榈酰化而定位于细胞膜上和细胞质中^[5]。因此, ER- α 36主要表达于细胞膜上与细胞质中^[5-9]。

2 ER- α 36的生物学功能

2.1 ER- α 36介导非核途径的雌激素信号转导

作为经典的雌激素受体, ER- α 主要表达于细胞核内, 介导了雌激素核内途径的信号转导, 进而调控下游基因的表达^[1]。同核途径相比, 非核途径的雌激素信号转导更加快速, 在乳腺癌的发生及进展中起到了重要的作用^[10]。作为主要表达于细胞膜与细胞质中的雌激素受体, ER- α 36是非核途径雌激素信号转导的重要受体和中继站^[4]。Wang等发现ER- α 36能够介导雌激素引发的MAPK/ERK信号通路的快速激活^[5]。Kang等则发现乳腺癌细胞中雌激素引发的ERK1/2磷酸化水平与ER- α 36表达水平呈正相关^[11]。Lin等的研究也发现雌激素能够通过ER- α 36激活PI3K/Akt通路, 并由此调控细胞的生物学行为^[7]。除了乳腺癌, Tong等还发现ER- α 36在子宫内膜癌细胞中也介导了膜途径的雌激素信号转导: 雌激素可以通过ER- α 36激活PKC δ 信号通路并引发ERK1/2的磷酸化^[12]。

2.2 ER- α 36与ER- α

作为ER- α 的一个亚型, ER- α 36缺少ER- α 的转录活化结构域AF-1及AF-2, 并不具备ER- α 的内在转录活性。不仅如此, ER- α 36能够抑制由ER- α 转

录活化结构域AF-1及AF-2介导的转录活化功能, 并可以与ER- α 竞争性的结合雌激素应答基因的DNA反应元件, 从而抑制ER- α 的功能^[5]。另一方面, ER- α 对ER- α 36也具有调控作用。Zou等研究发现ER- α 能够抑制ER- α 36基因的启动子活性, 从而抑制其表达^[13]。ER- α 36与ER- α 之间的负性调控关系, 可能在乳腺癌的发生发展中起到了重要的作用。目前研究表明ER- α 36在ER- α 阳性及阴性的乳腺癌组织中均有表达, 但在ER- α 阴性的乳腺癌组织中表达水平更高^[6]。不仅如此, 研究者们还发现过表达ER- α 阳性乳腺癌中ER- α 36会降低ER- α 的表达水平^[14]。这些现象的发生均可能是由ER- α 36与ER- α 之间的负性调控关系引起的。

2.3 ER- α 36与表皮生长因子受体信号通路

正如上文中提到的, ER- α 36具有比ER- α 更宽的配体结合谱, 能够同E2- α 、E2- β 、E3、E4甚至三苯氧胺等结合并介导它们的生物学效应^[5]。近来, Tu等的研究发现ER- α 36还能与表皮生长因子(EGF)结合, 并引发下游ERK1/2的磷酸化^[15]。不仅如此, 他们还发现在乳腺癌及子宫内膜癌中, ER- α 36与EGFR均表达于细胞膜与细胞质中, 且ER- α 36的表达水平同EGFR的表达水平正相关^[15]。这一研究提示ER- α 36与生长因子受体之间可能存在一定的联系。在此基础上, Zhang等发现在ER- α 阴性的乳腺癌细胞MDA-MB-231中, ER- α 36的表达对于保持EGFR蛋白的稳定至关重要, 而EGFR信号通路则可以通过ER- α 36基因启动子区域的激活蛋白-1(Ap-1)结合位点激活ER- α 36的转录^[16]。不仅如此, 他们还发现MDA-MB-231细胞中的EGFR/Src/Shc复合体参与了ER- α 36介导的非核途径的雌激素信号转导^[16]。我们前期的研究也发现过表达ER- α 阳性的乳腺癌细胞MCF-7中的ER- α 36可以上调乳腺癌细胞中EGFR的表达水平, 并下调ER- α 的表达水平, 从而引发三苯氧胺耐药的产生^[14]。HER2, 表皮生长因子受体超家族的另一个重要成员, 与ER- α 36之间也存在着类似EGFR的联系。Kang等的研究发现在ER- α 阴性的乳腺癌细胞SK-BR-3中, ER- α 36与HER2在同一个蛋白复合体中。HER2信号通路可以通过(Ap-1)结合位点激活ER- α 36基因的启动子活性, ER- α 36也能够激活HER2的转录, 他们之间同样存在一个正调控循环^[17]。ER- α 36同表皮生长因子受体家族之间的这种相互作用关系可能在过表达ER- α 36的乳腺癌的发生发展过程中扮演着重要的角色。

3 ER- α 36与乳腺癌关系的研究进展

3.1 ER- α 36在乳腺癌中的表达情况

Wang等和Zhao等研究了ER- α 36在一些常见的乳腺癌细胞系中的表达情况。他们发现ER- α 36主要表达于乳腺癌细胞的细胞膜与胞质中,在ER- α 阳性及阴性的乳腺癌细胞中均有所表达,但并不表达于正常的乳腺上皮细胞中^[5,18]。Lee等采用了免疫组织化学法检测了乳腺癌患者肿瘤组织中ER- α 36的表达情况,他们发现ER- α 36在ER- α 阳性和阴性的乳腺癌组织中均有表达^[6]。进一步的研究还发现乳腺癌细胞中ER- α 36的表达水平同ER- α 的表达水平呈负相关,即ER- α 阴性的乳腺癌细胞中ER- α 36的表达水平相对ER- α 阳性的乳腺癌细胞中高^[16,19-20]。Shi等发现40%的ER- α 阳性乳腺癌患者肿瘤组织中ER- α 36表达阳性^[21]。Vranic等发现在一些特殊类型的乳腺癌比如乳腺腺样囊性癌和顶浆分泌样腺癌(均为ER- α 阴性)中,ER- α 36均有很高的阳性率(18/19乳腺腺样囊性癌、8/11顶浆分泌样腺癌),且主要表达于胞膜与胞质中^[22]。

3.2 ER- α 36在乳腺癌中的作用通路及机制

目前的研究发现ER- α 36在乳腺癌的发生发展过程中具有重要的作用。多项研究表明ER- α 36介导了雌激素对乳腺癌细胞中MAPK/ERK信号通路的激活,有利于乳腺癌细胞的增殖和转移^[5,11]。ER- α 36能够通过Src/EGFR/STAT5复合体激活MARK/ERK信号通路进而调控下游基因的表达^[23-24]。在此基础上,Zhang等的研究发现雌激素可以通过ER- α 36促进MDA-MB-231和MDA-MB-436细胞的增殖,而下调ER- α 36的表达可以明显减弱这种促进作用^[16]。此外,Chaudhri等的研究还发现ER- α 36介导了雌激素对PKC δ 信号通路的激活,并由此促进了乳腺癌细胞的增殖、转移能力^[25]。JNKs是MAPK家族的另一个重要成员,调控着细胞的增殖、分化和迁移能力。我们前期的研究发现ER- α 36能够通过激活JNKs信号通路引发乳腺癌MDA-MB-231细胞对紫杉醇的耐药性^[19]。

作为雌激素受体拮抗剂,三苯氧胺能够阻断ER- α 介导的基因组途径信号通路的转导。尽管如此,三苯氧胺同时具有类似雌激素的激动功能,能够激活一些激酶级联反应。研究发现三苯氧胺能够激活MAPK/ERK信号通路而促进细胞的增殖,还可以激活p38/MAPK和SAPK/JNK信号通路来促进细胞的凋亡^[26]。近年来的研究发现,ER- α 36可能是三苯氧胺发挥激动剂功能的重要介质。2006年,首先发现ER- α 36的Wang等就发现三

苯氧胺及其代谢物非但不能抑制ER- α 36介导的信号通路,反而通过ER- α 36激活了MAPK/ERK信号通路^[5]。Lin等也发现三苯氧胺可以通过ER- α 36激活MAPK/ERK和PI3K/Akt信号通路,进而促进子宫内膜癌细胞Hec1的增殖^[7]。Zhang等研究也发现一定浓度的三苯氧胺可以通过ER- α 36激活ER- α 阴性乳腺癌细胞中的Src/EGFR/STAT5及MARK/ERK信号通路,进而调控细胞周期蛋白Cyclin D1的表达,促进细胞的增殖^[23]。

3.3 ER- α 36的临床意义

复发和转移是癌症的重要特征,也是影响乳腺癌患者预后的重要不利因素。目前的研究认为,乳腺癌干/祖细胞在乳腺癌的发生、复发转移及治疗耐药中发挥着重要的作用,对其的研究已经成为近年来一个热点。最近有研究表明ER- α 36表达水平的变化可能跟乳腺癌干/祖细胞生物学行为的改变相关^[17]。ER- α 36介导的雌激素信号快速转导对于调节和保持ER- α 阳性的乳腺癌干/祖细胞的特性有重要作用,过表达ER- α 36能够促进乳腺癌干/祖细胞的自我更新和瘤体形成能力^[27]。除此之外,ER- α 36还被认为直接同乳腺癌的侵袭转移能力相关,刘旺根等发现过表达ER- α 36能够促进乳腺癌细胞MCF-7的侵袭转移能力^[28]。我们前期的研究则发现下调MDA-MB-231细胞中ER- α 36的表达可以抑制其体外迁移、侵袭的能力^[19]。

化疗耐药是制约乳腺癌治疗效果的重要因素,对于其中机制的研究具有重要的意义。近来的研究发现ER- α 36可能与乳腺癌的化疗耐药相关。我们前期的研究发现高表达ER- α 36的MDA-MB-231细胞对紫杉醇的敏感度较低,而下调ER- α 36的表达水平则可以增加其对紫杉醇的化疗敏感度,提示高表达的ER- α 36可能同乳腺癌对紫杉醇的耐药相关^[19]。而Yu等最近的研究也表明:相较ER- α 36阳性的乳腺癌,ER- α 36表达阴性的乳腺癌从新辅助化疗中获益更多,预后也更好^[29]。

除了化疗,以阻断ER- α 介导的雌激素信号通路为目的的内分泌治疗是ER- α 阳性乳腺癌患者的重要治疗方式。三苯氧胺则是目前最常用的内分泌治疗药物,它在临床的应用显著降低了ER- α 阳性乳腺癌患者术后的复发风险与死亡风险,极大地改善了该部分患者的预后^[30-31]。然而,同化疗一样,耐药的产生也是制约三苯氧胺治疗效果的重要因素^[32]。目前的研究认为ER- α 阳性乳腺癌患者肿瘤组织中ER- α 36表达水平的异常与三苯氧胺耐药的产生密切相关。Shi等实施的一项大样本

的临床研究表明: 约40% ER- α 阳性乳腺癌患者同时表达ER- α 36; 在接受三苯氧胺治疗的ER- α 阳性乳腺癌患者中, 同时表达ER- α 36的患者与不表达ER- α 36的患者相比, 其无病生存期(DFS)及疾病特异性生存期(DSS)均明显缩短^[21]。Lin等发现过表达ER- α 36会使MCF-7细胞对三苯氧胺产生耐药性^[7]。Zhao等建立了一株继发性三苯氧胺耐药的细胞株MCF-7/TAM, 并发现MCF-7/TAM细胞中ER- α 36的表达水平明显升高, 而下调ER- α 36的表达则会恢复其对三苯氧胺的敏感度^[18]。我们也同样建立了一株继发性三苯氧胺耐药的细胞株MCF-7/TAM, 并发现MCF-7/TAM细胞中ER- α 36的表达水平明显升高^[14]。在获得三苯氧胺耐药性的同时, 我们还发现MCF-7/TAM细胞还获得了比MCF-7细胞更强的体外增殖及迁移、侵袭能力, 下调ER- α 36的表达可以抑制其体外增殖及迁移、侵袭能力^[14]。与此同时, Zhang等的研究同样认为ER- α 36表达水平的升高是ER- α 阳性的乳腺癌产生三苯氧胺耐药的重要因素^[33]。Yin等最近发现ER- α 36同EGFR/Her2之间存在一个正调控循环, ER- α 36、EGFR/Her2表达水平的升高以及它们之间的正调控循环的增强是ER- α 阳性的乳腺癌产生三苯氧胺耐药的重要原因^[34]。这些研究均肯定了ER- α 36与乳腺癌三苯氧胺耐药的关系, 其中具体的分子机制仍有待进一步研究。

4 结论与展望

作为雌激素受体家族中的新亚型, ER- α 36的结构、生物学功能以及在乳腺癌中的表达和作用均与ER- α 有所不同。目前的研究表明: ER- α 36主要介导膜途径的雌激素信号转导, 并与传统的ER- α 以及生长因子受体家族之间存在相互作用, 还与乳腺癌内分泌治疗耐药的产生具有密切的关系。不仅如此, ER- α 36表达水平的下调可增强乳腺癌的化疗敏感度, 且ER- α 36表达低的乳腺癌患者更容易从新辅助化疗中获益。更重要的是, 下调三阴性乳腺癌及继发性三苯氧胺耐药细胞株中ER- α 36的表达水平可以抑制其增殖及转移能力。这些都使得ER- α 36有成为乳腺癌治疗新靶点的可能。将ER- α 36作为乳腺癌治疗新靶点的研究具有重要意义, 但具体的分子生物学机制仍需要进一步的探究。

参考文献:

[1] Heldring N, Pike A, Andersson S, *et al.* Estrogen receptors: how

do they signal and what are their targets[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 905-31.

[2] Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements[J]. *Nucleic Acids Res* 2001, 29(14): 2905-19.

[3] Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8): 597-608.

[4] Wang Z, Zhang X, Shen P, *et al.* Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor- α 36, a novel variant of human estrogen receptor- α 66[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1023-7.

[5] Wang Z, Zhang X, Shen P, *et al.* A variant of estrogen receptor- α , hER- α 36: transduction of estrogen-and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2006, 103(24): 9063-8.

[6] Lee LM, Cao J, Deng H, *et al.* ER-alpha36, a novel variant of ER-alpha, is expressed in ER-positive and -negative human breast carcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1B): 479-83.

[7] Lin SL, Yan LY, Zhang XT, *et al.* ER-alpha36, a variant of ER-alpha, promotes tamoxifen agonist action in endometrial cancer cells via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9013.

[8] Wang J, Li J, Fang R, *et al.* Expression of ERalpha36 in gastric cancer samples and their matched normal tissues[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(1): 172-5.

[9] Miceli V, Cocciadiferro L, Fregapane M, *et al.* Expression of wild-type and variant estrogen receptor alpha in liver carcinogenesis and tumor progression[J]. *Omics*, 2011, 15(5): 313-7.

[10] Marquez DC, Pietras RJ. Membrane-associated binding sites for estrogen contribute to growth regulation of human breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2001, 20(39): 5420-30.

[11] Kang L, Zhang X, Xie Y, *et al.* Involvement of estrogen receptor variant ER-alpha36, not GPR30, in nongenomic estrogen signaling[J]. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md)*, 2010, 24(4): 709-21.

[12] Tong JS, Zhang QH, Wang ZB, *et al.* ER-alpha36, a novel variant of ER-alpha, mediates estrogen-stimulated proliferation of endometrial carcinoma cells via the PKCdelta/ERK pathway[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15408.

[13] Zou Y, Ding L, Coleman M, *et al.* Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) suppresses expression of its variant ER-alpha 36[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(8): 1368-74.

[14] Li G, Zhang J, Jin K, *et al.* Estrogen receptor-alpha36 is involved in development of acquired tamoxifen resistance via regulating the growth status switch in breast cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(3): 611-24.

[15] Tu BB, Lin SL, Yan LY, *et al.* ER-alpha36, a novel variant of estrogen receptor alpha, is involved in EGFR-related carcinogenesis in endometrial cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3): 227. e1-6.

[16] Zhang XT, Kang LG, Ding L, *et al.* A positive feedback loop of

- ER-alpha36/EGFR promotes malignant growth of ER-negative breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2011, 30(7): 770-80.
- [17] Kang L, Guo Y, Zhang X, *et al.* A positive cross-regulation of HER2 and ER-alpha36 controls ALDH1 positive breast cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 127(3-5): 262-8.
- [18] Zhao Y, Deng C, Lu W, *et al.* let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor alpha signaling in breast cancer[J]. *Mol Med*, 2011, 17(11-12): 1233-41.
- [19] Zhang J, Li G, Li Z, *et al.* Estrogen-independent effects of ER-alpha36 in ER-negative breast cancer[J]. *Steroids*, 2012, 77(6): 666-73.
- [20] Pelekanou V, Notas G, Kampa M, *et al.* ERalpha36, a new variant of the ERalpha is expressed in triple negative breast carcinomas and has a specific transcriptomic signature in breast cancer cell lines[J]. *Steroids*, 2012, 77(10): 928-34.
- [21] Shi L, Dong B, Li Z, *et al.* Expression of ER- $\{\alpha\}$ 36, a novel variant of estrogen receptor $\{\alpha\}$, and resistance to tamoxifen treatment in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3423-9.
- [22] Vranic S, Gatalica Z, Deng H, *et al.* ER-alpha36, a novel isoform of ER-alpha66, is commonly over-expressed in apocrine and adenoid cystic carcinomas of the breast[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(1): 54-7.
- [23] Zhang X, Ding L, Kang L, *et al.* Estrogen receptor-alpha 36 mediates mitogenic antiestrogen signaling in ER-negative breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30174.
- [24] Zhang X T, Ding L, Kang LG, *et al.* Involvement of ER-alpha36, Src, EGFR and STAT5 in the biphasic estrogen signaling of ER-negative breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 2057-65.
- [25] Chaudhri RA, Olivares-Navarrete R, Cuenca N, *et al.* Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor-alpha36 (ERalpha36)[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7169-81.
- [26] Zhang CC, Shapiro DJ. Activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by estrogen or by 4-hydroxytamoxifen is coupled to estrogen receptor-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(1): 479-86.
- [27] Deng H, Zhang X T, Wang M L, *et al.* ER-alpha36-mediated rapid estrogen signaling positively regulates ER-positive breast cancer stem/progenitor cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88034.
- [28] Liu WG, Zhang QX, Wang YL, *et al.* Over-expression of estrogen receptor-alpha 36 promotes the invasion and metastasis ability of human breast cancer cell MCF-7[J]. *Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2013, 33(6): 713-7. [刘旺根, 张钦宪, 王云龙, 等. ER- α 36过表达促进人乳腺癌MCF-7细胞侵袭转移能力[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(6): 713-7.]
- [29] Yu L, Ke W, Wang Y, *et al.* Predictive and prognostic value of ER-alpha36 expression in breast cancer patients treated with chemotherapy[J]. *Steroids*, 2014, 84:11-6.
- [30] Davies C, Pan H, Godwin J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9869): 805-16.
- [31] Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): R235-46.
- [32] Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(2): 101-12.
- [33] Zhang X, Wang ZY. Estrogen receptor-alpha variant, ER-alpha36, is involved in tamoxifen resistance and estrogen hypersensitivity[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(6): 1990-8.
- [34] Yin L, Zhang XT, Bian X W, *et al.* Disruption of the ER-alpha36-EGFR/HER2 positive regulatory loops restores tamoxifen sensitivity in tamoxifen resistance breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107369.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]