

网络出版时间: 2020-9-4 11:39 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200903.1448.020.html>

G3BP1 与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性研究

董翔¹, 李晶晶¹, 高聪¹, 王小磊¹, 任鹏飞¹, 王弦², 李烦繁¹

摘要 目的 探讨 G3BP1 与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性。方法 全面检索高通量基因表达数据库(GEO), 分析 G3BP1 mRNA 在乳腺癌内分泌治疗耐药细胞株中的表达水平。收集 Luminal 型患者乳腺肿瘤蜡块标本 41 例, 分为原发耐药组、继发耐药组、敏感组 3 组并进行免疫组化染色, 分析 G3BP1 蛋白在各组肿瘤标本中的表达情况。结果 GEO 数据库结果显示, 与内分泌治疗敏感株比较, 耐药株中的 G3BP1 mRNA 表达水平升高 ($P < 0.05$)。G3BP1 蛋白在原发耐药组中的高表达率高于继发耐药组 (84.62% vs 30.00%, $P < 0.01$) 和敏感组 (84.62% vs 28.60%, $P < 0.01$)。结论 G3BP1 与乳腺癌内分泌治疗耐药密切相关, G3BP1 高表达容易引起原发内分泌耐药。

关键词 乳腺癌; 内分泌治疗耐药; G3BP1

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1579-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.020

2018 年全球癌症统计报告(GLOBOCAN)显示, 乳腺癌是女性最为常见的恶性肿瘤, 发病率(46.3%)与死亡率(13.0%)均高居首位^[1]。2013 年的 St Gallen 共识将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 扩增型和三阴型等 4 种分子亚型^[2]。Luminal 型(Luminal A 型和 Luminal B 型)为乳腺癌最常见的分子亚型, 占总发病率的 60%~70%^[3]。内分泌治疗是该型乳腺癌患者的重要治疗手段, 药物选择包括雌激素受体调节剂他莫昔芬和芳香化酶抑制剂阿那曲唑、来曲唑等。但并不是所有的患者都能从中获益, 有 20%~40% 的乳腺癌患者在一线治疗中即产生耐药^[4]。因此克服乳腺癌内分泌治疗耐药是提高目前临床治疗效果的关键。现有研究^[5]显示, 多种关系到细胞生长增殖的信号通路激活与内分泌耐药有关, 且与雌激素受体

(estrogen receptor, ER) 通路间存在串扰现象, 包括表皮生长因子受体(EGFR, HER-2)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)以及下游的 MAPKs、PI3K/Akt/mTOR 等。

G3BP1 是首个发现的 RasGAP SH3 结构域特异性结合蛋白, 由人类 5 号染色体上的 g3bp1 基因编码^[6], 参与肿瘤细胞的生长、增殖和凋亡等多个环节, 在多种肿瘤细胞中过表达^[7]。近年来不断发现 G3BP1 与肿瘤细胞耐药的相关性, 先是有文献^[8]报道在乳腺癌细胞中, G3BP1 高表达可引起阿霉素的化疗耐药。另有研究^[9-10]表明, G3BP1 在其他肿瘤细胞中涉及乳腺癌内分泌耐药通路。因此该研究通过基因数据库分析和临床病理标本检测初步探讨 G3BP1 在乳腺癌内分泌耐药中的作用, 旨在探索与耐药相关的分子机制及标志物, 为延缓甚至逆转内分泌治疗耐药提供可能的理论依据。

1 材料与方法

1.1 基因芯片数据提取 高通量基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)隶属美国国立卫生研究院的 NCBI, 于 2000 年创建, 收录了各国研究机构提交的基因表达数据, 是现今最大、最全面的公共基因表达数据资源。以“G3BP1 and breast and endocrine therapy”在 GEO 数据库中(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/profiles>)进行检索, 纳入 G3BP1 mRNA 在内分泌治疗药物中的表达数据。

1.2 临床资料 收集 2012 年 10 月~2018 年 10 月安徽医科大学第二附属医院肿瘤科收治的、经病理证实的 Luminal 型乳腺癌手术蜡块标本。根据以下要求入组: 年龄 > 18 岁; 女性; 原发单侧乳腺癌; 病理确诊为浸润性导管癌; 非 IV 期患者; 激素受体阳性[ER 和(或)PR 阳性, ER 和 PR 阳性定义为免疫组化染色阳性细胞在 10% 以上者]; HER-2 阴性[HER-2(-) 或(1+) 者判定为阴性, (3+) 者判定为阳性, (2+) 者原位荧光杂交法(FISH)再次检测]; 术后系统治疗后辅助内分泌治疗(他莫昔芬或芳香化酶抑制剂)。Ki-67 ≥ 14% 定义为高表达, < 14% 定义为低表达。

2020-05-02 接收

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2019A0258)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院¹ 肿瘤科、² 病理科, 合肥 230601

作者简介: 董翔, 男, 硕士研究生;

李烦繁, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: flahykdx@163.com

1.3 分子分型 根据 2013 年 St Gallen 共识,将本研究中的 Luminal 乳腺癌患者进一步分为 3 种分子亚型: Luminal A 型: ER(+) 和(或) PR(+), HER-2(-) 且低表达 Ki-67; Luminal B, HER-2 阴型: ER(+) 和(或) PR(+), HER-2(-) 且高表达 Ki-67; Luminal B, HER-2 阳型: ER(+) 和(或) PR(+) 且 HER-2(+). 由于既往研究证实 HER-2 可能与 ER 通路之间存在串扰机制,影响内分泌治疗耐药^[6],因此在病例收集中排除 Luminal B, HER-2 阳性的乳腺癌患者。

1.4 治疗情况 所有患者均接受规范化的局部(手术或放疗)及系统治疗(辅助化疗和辅助内分泌治疗)。手术方式为乳腺癌改良根治术;辅助放疗指征为原发肿瘤 > 5 cm、腋窝淋巴结阳性数 > 4 个或腋窝淋巴结清扫数 < 10 个,但腋窝淋巴结阳性数 > 20%、胸肌筋膜受侵及手术切口阳性;辅助化疗方案采用蒽环类药物为基础的化疗,或紫杉类为基础的化疗,或蒽环类联合紫杉类为基础的化疗;辅助内分泌治疗用药为他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。

1.5 分组情况 第 4 版晚期乳腺癌国际指南共识将内分泌治疗耐药细分为原发性耐药和继发性耐药。辅助内分泌治疗 2 年内或晚期一线内分泌治疗不超过半年即出现肿瘤复发进展的视为原发性耐药;辅助内分泌治疗超过 2 年或治疗结束后 1 年内出现复发转移,或者晚期一线内分泌治疗超过半年出现肿瘤进展的视为继发性耐药^[11]。因此将所有患者分为原发耐药组、继发耐药组、敏感组 3 组。原发耐药组定义为辅助内分泌治疗时间 < 2 年复发(局部复发或转移);继发耐药组定义为辅助内分泌治疗时间 > 2 年,未滿 5 年或 5 年疗程结束后 12 个月内复发(内分泌治疗标准疗程为 5 年);非上述情况者定义为敏感组。

1.6 随访 随访时间以手术时间为起始时间,2019 年 4 月 1 日为截止时间。所有患者采取住院或门诊病历随访,部分患者通过电话随访。随访内容包括服药情况、初次复发时间及复发部位。

1.7 主要试剂 鼠抗人 G3BP1 单克隆抗体(sc-81940)购自美国 Santa Cruz 生物技术有限公司;两步法免疫组化检测试剂盒(PV-6000)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.8 免疫组化染色 肿瘤蜡块标本均经 100 ml/L 中性甲醛固定,常规石蜡包埋后做 4 μ m 切片。制备好的切片于二甲苯溶剂中脱蜡并逐级梯度乙醇水化,30 ml/L 双氧水孵 20 min 以阻断内源性过氧化

物酶,柠檬酸缓冲液中微波修复抗原,5% 牛血清白蛋白封闭 10 min 后滴加 G3BP1 抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜,二抗孵育 30 min 后 DAB 显色,苏木精复染,蓝化,梯度乙醇脱水,二甲苯 2 min 后中性树胶封片。

1.9 结果判断 染色结果判定采用 Sinicrope 改良法^[12]。在低倍镜($\times 100$ 倍)下选取染色定位准确、染色密度强的部位,在高倍镜下($\times 400$ 倍)随机选取 5 个视野,每个视野数计数肿瘤细胞 100 个并计算染色细胞数,分 5 级 0 分:染色细胞 < 5%;1 分:染色细胞 5% ~ 25%;2 分:染色细胞 25% ~ 50%;3 分:染色细胞 50% ~ 75%;4 分:染色细胞 > 75%。染色强度分 4 级 0 分:无色;1 分:胞核或胞质内均匀分布浅黄色颗粒;2 分:深棕黄色;3 分:棕黑色,胞浆内呈粗大颗粒或块状棕褐色。将染色细胞计数分数 \times 染色强度分数,所得分数 < 1 分为(-),2 ~ 3 分为(+),4 ~ 6 分为(++), ≥ 7 分为(+++),(-)和(+)判为低表达,(++),(+++判为高表达。所有免疫组织化学切片由 2 名病理医师分别阅片,结果一致者为最后判定。

1.10 统计学处理 选择 SPSS 22.0 软件进行分析,两组间比较采用 *t* 检验;数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,G3BP1 蛋白表达与耐药分组关系比较采用卡方检验或 Fisher's 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GEO 数据库提取结果 GSE67916 是在 GEO 数据库下载的经 4-羟基三苯氧胺(4-hydroxytamoxifen 4-OHT)处理的乳腺癌 MCF-7 细胞数据集,包含 10 例他莫昔芬耐药细胞株和 8 例他莫昔芬敏感细胞株,分析平台为 GPL570,G3BP1 mRNA 在平台中对应的探针号为 201514_s_at、244396_at 和 242422_at;GSE10911 是经阿那曲唑处理的 MCF-7 细胞数据集,包含 3 例阿那曲唑耐药细胞株和 3 例阿那曲唑敏感细胞株,分析平台为 GPL571,G3BP1 mRNA 在平台中对应的探针号为 201503_at 和 201514_s_at。分析结果显示:耐药细胞株中的 G3BP1 mRNA 表达水平高于敏感细胞株($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 病例收集 由于内分泌治疗患者绝大多数手术时间距今较长,蜡块收集难度大,最终仅收集原发肿瘤蜡块标本 41 例。其中接受他莫昔芬治疗的 32 例(78.0%),来曲唑治疗的 9 例(22.0%)。17 例在辅助内分泌治疗 2 年内出现复发转移(41.5%),提示为原发性耐药;10 例在内分泌治疗 2 年后,未滿 5

表1 基于 GEO 数据库分析他莫昔芬耐药细胞株的 G3BP1 mRNA 水平 ($\bar{x} \pm s$)

GEO 数据集 名称	药物	G3BP1 mRNA	样本(例)		相对表达量($\bar{x} \pm s$)		P
			耐药细胞株	敏感细胞株	耐药细胞株	敏感细胞株	
GSE67916	他莫昔芬	201514_s_at	10	8	10.27 ± 0.26	9.12 ± 0.96	0.003
GSE67916	他莫昔芬	244396_at	10	8	6.43 ± 0.44	5.77 ± 0.39	0.004
GSE67916	他莫昔芬	242422_at	10	8	6.62 ± 0.66	5.31 ± 0.79	0.002
GSE10911	阿那曲唑	201503_at	3	3	9.82 ± 0.20	9.20 ± 0.30	0.041
GSE10911	阿那曲唑	201514_s_at	3	3	9.73 ± 0.10	9.33 ± 0.10	0.008

年出现复发转移(24.4%) ,提示为继发性耐药; 14例在完成5年内分泌治疗后12个月内未出现复发转移(34.1%) 提示为内分泌治疗敏感。所有患者的临床病理资料见表2。

2.3 G3BP1 蛋白表达与内分泌治疗耐药的关系

G3BP1 蛋白染色主要位于癌细胞的细胞质内(图1)。在内分泌治疗原发耐药组中 G3BP1 高表达率为84.26%(图1A) ,继发性耐药组中为30.00%(图1B) ,敏感组中为28.60%(图1C) ,3组间 G3BP1 蛋白的高表达率差异有统计学意义($P < 0.01$) ,见表3。原发耐药组中 G3BP1 蛋白的高表达率高于继发性耐药组(84.62% vs 30.00% , $P < 0.05$) 和敏感组(84.62% vs 28.60% , $P < 0.05$) ,但继发性耐药组的 G3BP1 表达情况与敏感组差异无统计学意义(30.00% vs 28.60% , $P > 0.05$) 。

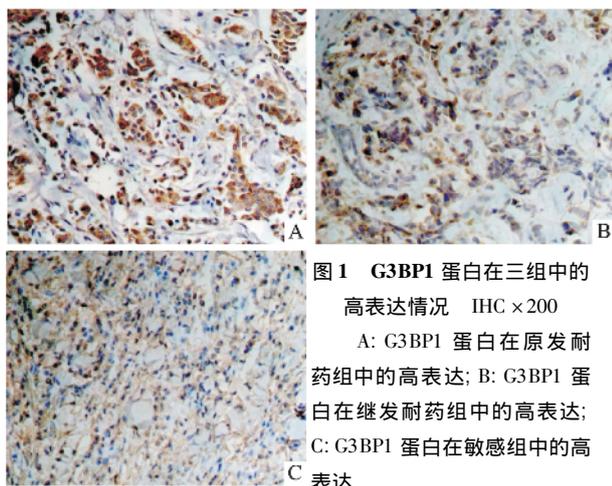


图1 G3BP1 蛋白在三组中的高表达情况 IHC × 200
A: G3BP1 蛋白在原发耐药组中的高表达; B: G3BP1 蛋白在继发性耐药组中的高表达; C: G3BP1 蛋白在敏感组中的高表达

3 讨论

内分泌治疗是 Luminal 型乳腺癌最有效的治疗方式,然而耐药问题无法避免。即使雌、孕激素受体均为阳性,最终也仅有70%左右的患者初始治疗有效,30%的患者存在内分泌治疗原发性耐药,初治有效的患者在药物维持一段时间后也相继出现继发性耐药。内分泌治疗耐药已成为临床上亟待解决的重

表2 乳腺癌患者的临床病理资料 [n(%)]

临床病理特点	病例数
年龄(岁)	
≤50	28(68.3)
>50	13(31.7)
发病时月经状态	
未绝经	32(78.0)
已绝经	9(22.0)
内分泌治疗药物	
他莫昔芬	32(78.0)
来曲唑	9(22.0)
TNM 分期	
I	1(2.4)
II	17(41.5)
III	23(56.1)
IV	0(0.0)
ER 状态	
阳性	41(100.0)
阴性	0(0.0)
PR 状态	
阳性	40(97.5)
阴性	1(2.5)
HER-2 状态	
阳性	0(0.0)
阴性	41(100.0)
Ki-67 状态	
高表达(≥14%)	29(70.7)
低表达(<14%)	12(29.3)
分子分型	
Luminal A	12(29.3)
Luminal B,HER-2 阴	29(70.7)
Luminal B,HER-2 阳	0(0.0)

表3 乳腺癌组织中 G3BP1 蛋白表达与内分泌治疗耐药

内分泌治疗	例数	G3BP1 蛋白		G3BP1 高表达率(%)	χ^2 值	P 值
		低表达	高表达			
原发性耐药	17	2	15	84.62	13.968	0.001
继发性耐药	10	7	3	30.00		
敏感	14	10	4	28.60		

要问题。

本研究通过基因数据库分析得出乳腺癌内分泌治疗耐药细胞株中的 G3BP1 mRNA 表达水平高于敏感细胞株。PI3K/Akt/mTOR 通路被证实是乳腺癌内分泌治疗耐药的重要通路^[13] ,活化的 PI3K/

AKT及下游信号分子将 ER α 的 Ser104、Ser106、Ser118 和 Ser167 等氨基酸残基磷酸化,引起 ER α 非激素依赖性激活,促使肿瘤细胞失去对内分泌治疗的敏感性而产生耐药。有研究^[10]显示,下调 G3BP1 表达水平可以降低 PI3K/AKT 信号通路活性从而抑制食管癌细胞增殖,因此我们猜测 G3BP1 是否可能通过 PI3K/Akt/mTOR 通路参与乳腺癌内分泌治疗耐药,这将有待于本课题组的进一步研究证实。

本研究通过免疫组化染色结果显示原发耐药组中 G3BP1 蛋白的高表达率明显高于继发耐药组和敏感组,提示 G3BP1 高表达容易引起原发内分泌耐药。目前 ER 表达缺失被认为是原发性耐药的主要机制,造成 ER 表达缺失的原因包括: Ras/Raf/MAPK 通路过度活化; ER 启动子 CpG 岛异常甲基化、组蛋白去乙酰化; 缺氧等^[14]。RasGAP 是 Ras 蛋白的主要负性调节子,而 G3BP1 能与 RasGAP SH3 结构域特异性结合调节 RasGAP 的活性进而调控 Ras 信号通路^[6]。猜测 G3BP1 可能通过调控 Ras 信号通路活性参与乳腺癌原发耐药,这也将作为本课题组的下一步研究重点。继发耐药组与敏感组的 G3BP1 表达水平差异无统计学意义,可能与样本量收集较少有关,但从高表达率上仍可看出递减趋势。继发性耐药的精确生物学机制尚不清楚,考虑其基于某个特异性基因调控改变的可能性较小,而是多种机制共同作用的结果^[14]。

综上所述, G3BP1 与乳腺癌内分泌治疗耐药密切相关, G3BP1 有可能成为预测乳腺癌内分泌耐药和治疗过程中的新靶点。本研究的不足之处在于收集的样本数较少,需进一步扩大样本量来验证假设; G3BP1 与乳腺癌耐药信号通路间的具体联系尚不清楚,有待于进一步的实验与研究。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68

(6): 394–424.

- [2] Goldhirsch A, Winer E P, Coates A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206–23.
- [3] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 561–9.
- [4] Johnston S R. Enhancing endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer: cotargeting signaling pathways[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(10): djv212.
- [5] De Marchi T, Foekens J A, Umar A, et al. Endocrine therapy resistance in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(7): 1181–8.
- [6] Parker F, Maurier F, Delumeau I, et al. A Ras-GTPase-activating protein SH3-domain-binding protein[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(6): 2561–9.
- [7] Min L, Ruan Y, Shen Z, et al. Overexpression of Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1 correlates with poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *Histopathology*, 2015, 67(5): 677–88.
- [8] 马艳. G3BP1 介导乳腺癌上皮-间质转化及其作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [9] Shim J H, Su Z Y, Chae J I, et al. Epigallocatechin gallate suppresses lung cancer cell growth through Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1[J]. *Cancer Prev Res*, 2010, 3(5): 670–9.
- [10] Zhang L N, Zhao L, Yan X L, et al. Loss of G3BP1 suppresses proliferation, migration, and invasion of esophageal cancer cells via Wnt/ β -catenin and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20469–84.
- [11] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO – ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634–57.
- [12] Saegusa M, Okayasu I. Changes in expression of estrogen receptors α and β in relation to progesterone receptor and pS2 status in normal and malignant endometrium[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91(5): 510–8.
- [13] Gil E M C. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(7): 862–71.
- [14] 贾岩, 佟仲生. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(4): 204–7.

The correlation between G3BP1 and endocrine therapy resistance in breast cancer

Dong Xiang, Li Jingjing, Gao Cong, et al

(Dept of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the correlation between G3BP1 and endocrine therapy resistance. **Methods**

寻常型银屑病表皮细胞中 Sp1 的表达及临床意义

钟 维^{1,2}, 王冬梅², 刘家蕊², 朱 磊^{1,2}, 黄钰淇², 徐文聪^{1,2}, 陈永锋¹

摘要 目的 在银屑病和正常对照者的皮肤组织、表皮角质形成细胞(KC)中比较转录因子特殊蛋白(Sp1)的差异化表达,验证其与银屑病的相关性并初步探讨其临床意义。方法

采用免疫组化染色法、实时荧光定量 PCR 技术、Western blot 检测寻常型银屑病组与对照组皮肤组织中 Sp1 在 mRNA 水平及蛋白水平的表达差异及分布情况;采用基因敲降技术对 Hacat 细胞中的 Sp1 基因处理后,检测细胞的增殖功能。结果 免疫组化染色显示 Sp1 在银屑病组较对照组表达高,银屑病组广泛表达于表皮各层细胞核,以棘层和基底层为主。分子研究显示银屑病组 Sp1 在 mRNA 水平及蛋白水平表达量高于对照组($P < 0.05$)。对处理后 Hacat 细胞行绝对细胞计数法和 CCK-8 计数法,敲低组细胞生长缓慢,细胞数量减少,提示 Sp1 可促进角质形成细胞增殖。结论 Sp1 与寻常型银屑病的发病可能存在相关性,寻常型银屑病患者皮损中 Sp1 表达水平的增高可能通过促进角质形成细胞增殖作用参与银屑病的发病过程,同时 Sp1 的表达情况可为评价银屑病生物学行为和治疗有效性提供一定参考价值。

关键词 寻常型银屑病; Sp1; 角质形成细胞; 皮组织; 增殖
中图分类号 R 758.63

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1583-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.021

2020-06-16 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81804111); 广东省自然科学基金(编号: 2019A1515011202)

作者单位: ¹ 安徽医科大学广东皮肤病临床学院皮肤科, 合肥 230032

² 广东省皮肤病医院皮肤科, 广州 510091

作者简介: 钟 维, 女, 硕士研究生;

陈永锋, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: gdcyf@163.com

银屑病是一种具有遗传倾向的炎症性增殖性皮肤病,以表皮角质形成细胞过度增殖为特征,其发病机制尚未完全阐明。角质形成细胞(keratinocytes, KC)不仅作为局部免疫反应的终末靶细胞^[1],也是抗原递呈细胞,主动参与皮损中 T 细胞的再活化,目前认为与银屑病发病密切相关^[2]。转录因子特殊蛋白 1(transcription factors specificity protein 1, Sp1)可特异性识别并结合 DNA 中富含 GC 序列^[3],其在人体皮肤、子宫等组织内呈结构性表达,许多管家基因及组织特异性基因的启动子区域因富含 GC 序列而受 Sp1 调控^[4],从而参与细胞生长和凋亡、细胞周期发展等生理过程^[5]。Sp1 对 KC 细胞功能的影响及其如何参与银屑病发病的过程,目前国内文献未见报道。该研究通过验证 Sp1 在银屑病表皮中的表达,初步探讨 Sp1 如何调节 KC 细胞导致银屑病的发病机制。

1 材料与方法

1.1 标本来源 51 例寻常型银屑病患者均为 2018 年 8 月~2019 年 5 月广东省皮肤病医院皮肤科门诊患者,其中男 41 例,女 10 例,年龄 12~67(47.25 ± 16.6)岁。临床皮损和病理诊断均符合《中国临床皮肤病学》第二版^[6]寻常型银屑病诊断标准。收集患者一般资料,评估皮损面积和严重程度指数,即 PASI 评分。排除标准:①患有皮炎、类风湿性关节炎、硬皮病等自身免疫系统障碍的患者;②其他对取材具有迷惑性的慢性皮肤病(如过敏性皮炎表

Gene Expression Omnibus (GEO) database was retrieved to analyze the expression of G3BP1 mRNA in breast cancer resistant cell lines. 41 specimens of Luminal-like breast tumor were collected and divided into three groups: primary endocrine resistance group, secondary endocrine resistance group and sensitive group. The expression of G3BP1 protein in each group was analyzed by immunohistochemical staining. **Results** GEO database showed the expression of G3BP1 mRNA in endocrine therapy resistant cell lines was higher than that in sensitive cell lines ($P < 0.05$). The expression of G3BP1 protein in primary endocrine resistance group was higher than that in secondary endocrine resistance group (84.62% vs 30.00%, $P < 0.01$) and sensitive group (84.62% vs 28.60%, $P < 0.01$). **Conclusion** G3BP1 is closely related to endocrine therapy resistance in breast cancer. The high expression of G3BP1 may lead to primary endocrine resistance.

Key words breast cancer; endocrine therapy resistance; G3BP1