

乳腺癌内分泌治疗耐药的影响因素探讨

武月升 宋 彬

摘要 目的 探讨乳腺癌内分泌治疗发生耐药的危险因素,并进一步探讨影响不同耐药类型的指标。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日~2016 年 5 月 31 日就诊于山西医科大学第一医院和山西白求恩医院经辅助内分泌治疗和转移一线内分泌治疗的乳腺癌患者共 164 例。根据两种治疗方式中患者是否发生耐药分为耐药组和非耐药组,通过 Logistic 回归分析,探讨影响耐药的危险因素。进一步将发生耐药的患者共 64 例,根据耐药发生时间分为原发耐药组与继发耐药组,非配对资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,探讨影响耐药类型的指标。**结果** 单因素分析显示,在两种内分泌治疗方式中均表明肿瘤直径、淋巴结分级、体重指数(body mass index, BMI)、雌激素受体(estrogen receptor receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达水平是影响乳腺癌内分泌治疗发生耐药的相关因素($P < 0.05$)。多因素分析显示,肿瘤直径、淋巴结分级、ER 及 PR 表达水平是影响耐药的独立危险因素(P 均 < 0.05)。并且在两种治疗方式中,相较于继发耐药者,发生原发耐药者的肿瘤较大(P 均 < 0.05)。**结论** 肿瘤直径、淋巴结分级、ER、PR 表达水平是影响内分泌治疗发生耐药的危险因素,并且肿瘤直径在乳腺癌内分泌治疗中对提示发生耐药的类型有重要意义。

关键词 乳腺癌 内分泌治疗 耐药

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.016

Study on Influencing Factors of Drug Resistance in Endocrine Therapy of Breast Cancer. WU Yueheng, SONG Bin. First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract Objective To explore the risk factors of drug resistance in endocrine therapy of breast cancer, and further explore the indicators that influence different types of drug resistance. **Methods** A total of 164 breast cancer patients who received adjuvant endocrine therapy and first-line metastatic endocrine therapy in the First Hospital of Shanxi Medical University or the Shanxi Bethune Hospital from January 1, 2015 to May 31, 2016 were collected. patients were divided into drug resistance group and non-resistance group, Logistic regression analysis was conducted to explore the risk factors affecting drug resistance. Furthermore, There were 64 drug resistance patients were divided into the primary resistance group and the secondary resistance group. Exploring indicators affecting the type of drug resistance using tests or Fisher's exact probability method. **Results** Univariate analysis showed that tumor size, lymph node grade, BMI, ER and PR expression levels were all related factors influencing the development of drug resistance to endocrine therapy of breast cancer regardless of treatment mode (all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that, Among the two different treatment modalities, tumor size, lymph node grade, ER and PR expression level were independent risk factors affecting drug resistance (all $P < 0.05$). And the tumor size grade of patients with primary drug resistance was higher than that of patients with secondary drug resistance during the two treatments (all $P < 0.05$). **Conclusion** Tumor size, lymph node grade, ER and PR expression level are the risk factors for drug resistance in endocrine therapy, and tumor size have important significance in indicating the type of drug resistance in endocrine therapy of breast cancer.

Key words Breast cancer; Endocrine therapy; Drug resistance

乳腺癌是女性发生率位居第 1 位的恶性肿瘤,具有高度异质性,其中激素受体(hormone receptor, HR)阳性是最常见的分子亚型,约占所有分子分型的 70%^[1,2]。内分泌治疗是这类分子亚型患者的主要治疗方式之一,但研究显示,约 30% 的患者在内分泌

治疗期间会发生耐药现象,这是导致 HR 阳性患者疾病出现复发转移,生存期缩短的主要原因之一^[2,3]。本研究收集 164 例经内分泌治疗的乳腺癌患者临床资料,初步探讨临床病理相关指标与乳腺癌患者发生耐药之间的关系,以期临床工作中早期发现耐药提供指导。

对象与方法

1. 一般资料:采用回顾性病例分析方法,收集 2015 年 1 月 1 日~2016 年 5 月 31 日就诊于山西医

基金项目:山西省应用基础研究项目(201601D021170)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院肿瘤科

通信作者:宋彬,电子信箱:songbintara@163.com

科大学第一医院及山西白求恩医院经内分泌治疗的164例乳腺癌患者临床资料。纳入标准:①女性患者;②组织病理学诊断为ER和(或)PR阳性,人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性或阳性的患者^[4];③接受规范的手术治疗;④按美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌管理指南接受规范内分泌治疗;⑤病例各项随访资料完整。排除标准:①合并有其他部位恶性肿瘤者;②伴有心脏、肺、脑血管疾病、凝血功能障碍等多种内科疾病。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:SBQKL-2022-010),所有患者均签署知情同意书。

2. 相关定义:原发耐药:术后辅助内分泌治疗2年内复发或在转移性乳腺癌一线内分泌治疗6个月内进展;继发耐药:术后辅助内分泌治疗2年后复发,或在完成辅助内分泌治疗12个月内复发,或转移性一线内分泌治疗 ≥ 6 个月出现进展。乳腺癌TNM分期:根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)进行肿瘤(tumor, T)、淋巴结(node, N)、转移(metastasis, M)的评估。 T_1 :肿瘤直径 ≤ 2 cm; T_2 :肿瘤直径 > 2 cm且 ≤ 5 cm; T_3 :肿瘤直径 > 5 cm; T_4 :肿瘤侵犯胸壁或皮肤。N根据病理学分级, pN_0 :未见淋巴结转移; pN_1 :1~3个淋巴结转移; pN_2 :4~9个淋巴结转移; pN_3 : ≥ 10 个淋巴结转移。 M_0 :无远处转移; M_1 :有远处转移。HER-2表达情况:①阴性:免疫组化示HER-2无扩增;②阳性:免疫组化示HER-2(+++)或HER-2(++),但FISH检测显示扩增。ER表达情况:①阳性:ER $> 1\%$;②阳性低表达:ER为1%~10%。

3. 随访:以开始接受内分泌治疗时间为起始时间,随访至患者发生复发或转移,截至2021年6月1日,通过住院病例、电话对患者进行随访。通过临床、病理、影像学检查等方式评估肿瘤发生转移情况,并记录疾病转移或进展的时间。

4. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析,非正太分布的定量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,定性资料以例数(百分比)[n(%)]表示,非配对资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,配对资料组间比较采用McNemar检验。耐药影响因素研究采用Logistic回归进行分析,用逐步回归法建立模型,纳入标准为0.05,排除标准为0.10,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:共收集164例乳腺癌患者,均为女性,中位发病年龄为49.0(41.0, 57.0)岁。这些患者中发生耐药者占39%(64/164),在辅助内分泌治疗中,发生原发耐药者占47.2%(17/36),继发耐药者占52.8%(19/36)。在转移一线内分泌治疗中,发生原发耐药者占46.4%(13/28),继发耐药者占53.6%(15/28)。

2. 耐药的影响因素:按治疗方式的不同分别进行分析,结果两种治疗方式单因素 χ^2 检验均显示,肿瘤直径、淋巴结分级、BMI、ER、PR表达水平是影响乳腺癌内分泌治疗发生耐药的相关因素(P 均 < 0.05),发病年龄、HER-2、ki-67与耐药无关,详见表1。将上述有统计学意义的因素纳入Logistic回归分析,结果显示,在两种治疗方式中,肿瘤直径、淋巴结分级、ER及PR表达水平是影响乳腺癌辅助内分泌治疗发生耐药的独立危险因素(P 均 < 0.05),详见表2、表3。

3. 不同耐药类型临床病理指标的比较:按照耐药发生的时间,分为原发耐药与继发耐药组,比较两组的临床病理特征。结果显示辅助内分泌治疗与转移一线内分泌治疗中,与继发耐药者比较,发生原发耐药者的患者肿瘤直径较大(P 均 < 0.05)。PR、HER-2、ki-67、淋巴结分级、BMI、发病年龄比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表4。

4. 原发病灶与转移病灶的病理指标比较:发生耐药的患者中,有19例对转移病灶进行了穿刺活检,收集转移病灶的ER、PR、HER-2、ki-67表达情况,与原发病灶的表达情况进行比较,结果显示转移病灶的PR表达情况较原发病灶发生变化,差异有统计学意义($P = 0.021$),ER、HER-2、ki-67的变化比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。详见表5、表6。

讨 论

HR阳性乳腺癌的主要治疗方法是内分泌治疗,而内分泌耐药是其治疗难点之一,耐药患者肿瘤发生复发或转移,导致无病生存期(disease-free survival, DFS)缩短,预后变差,内分泌治疗耐药与患者预后密切相关。ER阳性乳腺癌患者在长期随访期间有较高的复发率^[5]。本研究发现,在两种治疗方式中,肿瘤直径、淋巴结分级、ER及PR表达水平是影响耐药的独立危险因素(P 均 < 0.05),与既往研究结果一致^[6-9]。ER阴性或低表达、PR阴性、肿瘤直径越大、淋巴结转移数越多者,更易发生内分泌治疗耐药,预后较差。

表 1 乳腺癌内分泌治疗发生耐药的单因素分析 [n(%)]

项目	辅助内分泌				转移一线			
	未耐药 (n = 50)	耐药 (n = 36)	χ^2	P	未耐药 (n = 50)	耐药 (n = 28)	χ^2	P
发病年龄 (岁)			0.705	0.401			0.891	0.345
<50	26(52.0)	22(61.1)			23(46.0)	16(57.1)		
≥50	24(48.0)	14(38.9)			27(54.0)	12(42.9)		
肿瘤直径			10.118	0.006			6.987	0.030
T ₁	32(64.0)	11(30.6)			38(76.0)	13(46.4)		
T ₂	15(30.0)	18(50.0)			10(20.0)	12(42.9)		
T ₃	3(6.0)	7(19.4)			2(4.0)	3(10.7)		
淋巴结转移			7.996	0.046			14.735	0.002
N ₀	20(40.0)	10(27.8)			40(80.0)	11(39.3)		
N ₁	22(44.0)	11(30.6)			5(10.0)	5(17.9)		
N ₂	6(12.0)	8(22.2)			3(6.0)	5(17.9)		
N ₃	2(4.0)	7(19.4)			2(4.0)	7(25.0)		
BMI(kg/m ²)			5.664	0.017			4.568	0.033
<24	35(70.0)	16(44.4)			37(74.0)	14(50.0)		
≥24	15(30.0)	20(55.6)			13(26.0)	14(50.0)		
ER			9.292	0.010			8.934	0.011
+	13(26.0)	21(58.3)			11(22.0)	11(39.3)		
++	15(30.0)	7(19.4)			15(30.0)	13(46.1)		
+++	22(44.0)	8(22.2)			24(48.0)	4(14.3)		
PR			4.545	0.033			5.282	0.022
阴性	7(14.0)	12(33.3)			8(16.0)	11(39.3)		
阳性	43(86.0)	24(66.7)			42(84.0)	17(60.7)		
HER-2			2.421	0.120			0.359	0.549
阴性	36(72.0)	31(86.1)			42(84.0)	22(78.6)		
阳性	14(28.0)	5(13.9)			8(16.0)	6(21.4)		
ki-67(%)			0.398	0.528			0.359	0.549
<20	20(40.0)	12(33.3)			42(84.0)	22(78.6)		
≥20	30(60.0)	24(66.7)			8(16.0)	6(21.4)		

表 2 辅助内分泌治疗耐药患者的 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
肿瘤直径						
T ₁	-	-	-	-	1.000	-
T ₂	1.383	0.609	5.157	0.023	3.988	1.209 ~ 13.161
T ₃	0.705	1.029	0.470	0.493	2.024	0.269 ~ 15.214
淋巴结转移						
N ₀	-	-	-	-	1.000	-
N ₁	0.033	0.666	0.002	0.961	1.033	0.280 ~ 3.810
N ₂	1.902	0.975	3.803	0.051	6.698	0.990 ~ 45.306
N ₃	3.071	1.164	6.963	0.008	21.554	2.203 ~ 210.887
ER						
+	-	-	-	-	1.000	-
++	-0.932	0.733	1.615	0.204	0.394	0.094 ~ 1.657
+++	-2.428	0.816	8.850	0.003	0.088	0.018 ~ 0.437
PR						
阴性	-	-	-	-	1.000	-
阳性	-2.536	0.894	8.040	0.005	0.079	0.014 ~ 0.457

表 3 转移一线内分泌治疗耐药患者的 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
肿瘤直径						
T ₁	-	-	-	-	1.000	-
T ₂	1.965	0.860	5.217	0.022	7.132	1.322 ~ 38.492
T ₃	0.873	1.580	0.305	0.581	2.393	0.108 ~ 52.912
淋巴结转移						
N ₀	-	-	-	-	1.000	-
N ₁	1.606	1.038	2.396	0.122	4.984	0.652 ~ 38.102
N ₂	1.930	1.068	3.264	0.071	6.887	0.849 ~ 55.867
N ₃	3.362	1.363	6.082	0.014	28.837	1.994 ~ 417.107
ER						
+	-	-	-	-	1.000	-
++	-0.566	0.778	0.530	0.467	0.568	0.124 ~ 2.607
+++	-4.572	1.335	11.727	0.001	0.010	0.001 ~ 0.142
PR						
阴性	-	-	-	-	1.000	-
阳性	-2.323	1.038	5.004	0.025	0.098	0.013 ~ 0.750

表 4 内分泌治疗不同耐药类型的临床病理特征 [*n*(%)]

项目	辅助内分泌			转移一线		
	原发耐药 (<i>n</i> = 17)	继发耐药 (<i>n</i> = 19)	<i>P</i>	原发耐药 (<i>n</i> = 13)	继发耐药 (<i>n</i> = 15)	<i>P</i>
发病年龄 (岁)			1.000			0.276
< 50	10 (58.8)	12 (63.2)		9 (69.2)	7 (46.7)	
≥ 50	7 (41.2)	7 (36.8)		4 (30.8)	8 (53.3)	
肿瘤直径						
T ₁	0 (0)	11 (57.9)	< 0.001	3 (23.1)	10 (66.7)	0.029
T ₂	11 (64.7)	7 (36.8)		7 (53.8)	5 (33.3)	
T ₃	6 (35.3)	1 (5.3)		3 (23.1)	0 (0)	
淋巴结转移						
N ₀	5 (29.4)	5 (26.3)	0.270	6 (46.2)	5 (33.3)	1.000
N ₁	3 (17.6)	8 (42.1)		2 (15.4)	3 (20.0)	
N ₂	6 (35.3)	2 (10.5)		2 (15.4)	3 (20.0)	
N ₃	3 (17.6)	4 (21.1)		3 (23.1)	4 (26.7)	
BMI (kg/m ²)						
< 24	8 (47.1)	8 (42.1)	1.000	6 (46.2)	8 (53.3)	1.000
≥ 24	9 (52.9)	11 (57.9)		7 (53.8)	7 (46.7)	
ER						
+	14 (82.4)	7 (47.4)	0.004	6 (46.2)	5 (33.3)	0.873
++	3 (17.6)	4 (21.1)		5 (38.4)	8 (53.4)	
+++	0 (0)	8 (31.6)		2 (15.4)	2 (13.3)	
PR						
阴性	8 (47.1)	4 (21.1)	0.158	5 (38.5)	6 (40.0)	1.000
阳性	9 (52.9)	15 (78.9)		8 (61.5)	9 (60.0)	
HER-2						
阴性	14 (82.4)	17 (89.5)	0.650	11 (84.6)	11 (73.3)	0.655
阳性	3 (17.6)	2 (10.5)		2 (15.4)	4 (26.7)	
ki-67 (%)						
< 20	7 (41.2)	5 (26.3)	0.483	2 (15.4)	5 (33.3)	0.396
≥ 20	10 (58.8)	14 (73.7)		11 (84.6)	10 (66.7)	

表 5 原发病灶与转移病灶之间的 ER 对比

ER 表达情况	转移病灶			
	-	+	++	+++
原发病灶 -	1	0	0	0
原发病灶 +	2	3	1	1
原发病灶 ++	1	1	2	1
原发病灶 +++	0	1	2	3

McNemar 检验 $P = 0.649$

表 6 原发病灶与转移病灶之间的病理学指标比较

原发病灶	转移病灶	
PR	阴性	阳性
阴性	5	1
阳性	9	4
McNemar 检验 $P = 0.021$		
HER-2	阴性	阳性
阴性	15	0
阳性	0	4
McNemar 检验 $P = 1.000$		
ki-67 (%)	<20	≥20
<20	4	2
≥20	0	13
McNemar 检验 $P = 0.500$		

ER 表达状态是内分泌治疗的最佳预后生物学标志物,在激素受体阳性的乳腺癌患者中,ER 阳性患者较 ER 阴性患者预后更佳^[6,10]。并且研究显示,ER 的表达水平可对疗效进行预测,ER 阳性高表达组总体生存率、无病生存率和无复发生存率显著高于 ER 阳性低表达组($P < 0.001$),预后更佳^[11]。本研究发现,ER 表达水平是影响内分泌耐药的独立危险因素,结果不尽相同。PR 是乳腺癌有价值的预后生物学标志物,PR 低表达和阴性表达更具侵袭性,导致预后较差,也是内分泌治疗产生耐药性的主要原因之一^[6]。Dauphine 等^[12]和 Yao 等^[13]研究发现,ER 阳性乳腺癌患者,如果是 PR 低表达或阴性的肿瘤,其预后要比 PR 高表达的患者差。本研究同样发现 PR 的表达状态是影响耐药的独立危险因素,是导致内分泌治疗 DFS 缩短的因素之一。

HER-2/EGFR 之间可以形成同源或异源二聚体,引起下游信号通路,如 Ras-Raf-Mek-MAPK 和 PI₃K/Akt 的激活,使乳腺癌细胞对雌激素的敏感度增加,或下调 ER α 的表达和功能,使乳腺癌细胞对内分泌治疗耐药^[14]。Chen 等^[15]研究发现,在芳香化酶抑制剂耐药的乳腺癌细胞中存在 HER-2 信号通路上调,HER-2 阳性表达通常被认为是内分泌抵抗的标志。本研究未发现 HER-2 是影响耐药的危险因素,可能因 HER-2 阳性患者在临床中均给予靶

向治疗改善预后,从而对耐药及发生时间产生影响。本研究中 HER-2 阳性者仅有 33 例,结果具有局限性,有待于开展大样本量、多中心临床研究予以证实。

肿瘤直径、淋巴结转移数目是指导临床分期的依据,肿瘤越大、淋巴结转移数越多,则分期越晚,肿瘤恶性程度较高,更易发生复发转移,导致较差的预后。陈慧等^[16]研究发现,肿瘤直径、淋巴结情况是辅助内分泌治疗发生耐药的危险因素。宋方彬等^[17]研究表明,超过 3 个淋巴结转移($P < 0.05$)是乳腺癌内分泌耐药的独立危险因素。本研究显示,肿瘤直径、淋巴结转移情况是影响内分泌治疗耐药的独立危险因素,与上述研究结果一致,且发生原发耐药者的 T 分期高于继发耐药者(P 分别为 < 0.001 、 0.029)^[16,17]。T 分期较高可能更易发生原发耐药,临床中可据此制定复查时间,及时掌握疾病的动态变化,以期早期发现疾病复发情况。

进一步探讨不同耐药类型的影响因素时,在转移一线治疗组中未发现 ER、PR、HER-2 对耐药类型的影响,可能原因:(1)如前所述,这些指标是影响耐药发生的独立危险因素,笔者认为它们对原发耐药与继发耐药均有影响,不倾向与某种耐药类型。(2)转移一线内分泌治疗发生耐药时,肿瘤发生转移,转移病灶与原发病灶的 ER、PR、HER-2 表达情况可能发生改变,Walter 等^[18]对 541 例乳腺癌患者原发肿瘤和转移病灶的受体状态进行分析,结果 ER、PR、HER-2 状态分别有 14%、32%、15% 发生变化。Kao 等^[19]的研究亦得出相同结论。本研究对转移病灶与原发病灶的病理指标进行分析,发现转移病灶的 ER 表达情况发生变化,如表 5 所示,可能因病例数较少,差异无统计学意义($P = 0.649$)。转移病灶的 PR 表达状态较原发病灶发生改变,差异有统计学意义($P = 0.021$),与既往研究结果类似^[18,19]。临床中对于肿瘤的复发转移,大部分是通过实验室、影像学检查发现,并未对所有转移病灶进行取检行病理学诊断,本研究中对转移病灶进行取检者较少,数据有限,应用原发病灶的 ER 情况进行分析,可能对结果造成影响。

综上所述,肿瘤直径、淋巴结转移情况、ER、PR 表达水平是影响内分泌治疗发生耐药的独立危险因素,并且肿瘤直径对内分泌治疗时不同耐药类型的发生有提示作用。本研究探讨临床病理指标与内分泌耐药的相关性,对预防内分泌治疗耐药的产生、提高患者对内分泌治疗的获益率有一定意义。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- 2 Bai JW, Wei M, Li JW, *et al.* Notch signaling pathway and endocrine resistance in breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 924
- 3 Szostakowska M, Trębińska-Stryjewska A, Grzybowska EA, *et al.* Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(3): 489-497
- 4 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040
- 5 Colleonì M, Sun Z, Price KN, *et al.* Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(9): 927-935
- 6 Freeland A, Brown LJ, Parker A, *et al.* Molecular biomarkers for contemporary therapies in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(2): 285
- 7 Chen QX, Zhang YX, Li K, *et al.* Characteristics and prognosis of female breast cancer in Guangzhou, 2008-2017 [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 41(11): 1831-1835
- 8 Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(4): 347-354
- 9 Oudanoh T, Nabi H, Ennouf-Idrissi K, *et al.* Progesterone receptor status modifies the association between body mass index and prognosis in women diagnosed with estrogen receptor positive breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(10): 2736-2745
- 10 Wu N, Fu F, Chen L, *et al.* Single hormone receptor-positive breast cancer patients experienced poor survival outcomes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(4): 474-485
- 11 Zhong Y, Ding B, Qian L, *et al.* Hormone receptor expression on endocrine therapy in patients with breast cancer: a Meta-analysis [J]. *Am Surg*, 2022, 88(1): 48-57
- 12 Dauphine C, Moazza A, Neal JC, *et al.* Single hormone receptor-positive breast cancers have distinct characteristics and survival [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(12): 4687-4694
- 13 Yao N, Song Z, Wang X, *et al.* Prognostic impact of progesterone receptor status in chinese estrogen receptor positive invasive breast cancer patients [J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(2): 160-169
- 14 Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(4): 347-354
- 15 Chen Z, Wang Y, Warden C, *et al.* Cross-talk between ER and HER2 regulates c-MYC-mediated glutamine metabolism in aromatase inhibitor resistant breast cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 149: 118-127
- 16 陈慧, 莫淋, 徐晓帆, 等. 雌激素受体阳性乳腺癌预后的相关因素分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(4): 333-337
- 17 宋方彬, 张建兵, 李善宝, 等. 乳腺癌术后内分泌治疗5年复发危险因素分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(4): 305-308
- 18 Walter V, Fischer C, Deutsch TM, *et al.* Estrogen, progesterone, and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary and metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(1): 137-144
- 19 Kao JY, Tsai JH, Wu TY, *et al.* Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(1): 192-198

(收稿日期: 2021-10-18)

(修回日期: 2021-11-05)

(接第106页)

- 10 韦迪娜, 韩圣娜. 高血压左心室肥厚与肥厚型心肌患者体表心电图表现及鉴别分析 [J]. *安徽医学*, 2018, 39(10): 1222-1225
- 11 韩萌, 刁玲, 陈李娟. 老年人原发性高血压左心室肥厚致病机制的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(18): 3127-3132
- 12 束长城, 魏万林. 高血压左心室肥厚的形成机制研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(6): 760-762
- 13 袁慧萍. 缬沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平对原发性高血压合并左心室肥厚治疗效果及不良反应发生率对比评价 [J]. *中西医结合心血管病杂志: 电子版*, 2017, 5(35): 53-54
- 14 沈正, 刘兴德, 陈云, 等. 培哌普利联合氨氯地平对老年高血压患者相关血清生化指标水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(23): 5641-5644
- 15 陈奕权, 王峰垚, 陈泽勉, 等. 培哌普利联合氨氯地平与缬沙坦联合氨氯地平治疗高血压的疗效及安全性 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(3): 309-313
- 16 龙国霖, 郭琼, 刘关键, 等. 左旋氨氯地平与其他降压药治疗原发

性高血压有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(9): 1050-1057

- 17 谈红, 王雪, 李晓燕, 等. 培哌普利对冠心病患者循环内皮祖细胞及血管内皮功能的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(1): 22-25
- 18 Yang P, Dong XH, Dai QY, *et al.* The correlation between plasmic brain natriuretic peptide and essential hypertension (EH) target-organ damage [J]. *J Kunming Med Univ Kunming Yike Daxue Xuebao*, 2015, 36(5): 118-122
- 19 郝俊义, 张同强. 氨氯地平联合培哌普利治疗冠心病合并高血压的临床治疗效果 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(45): 130-131
- 20 刘爱兰. 培哌普利和左旋氨氯地平治疗原发性高血压合并左室肥厚的疗效对比 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(5): 623-625

(收稿日期: 2021-11-06)

(修回日期: 2021-11-12)