唾液酸 Tn 抗原与半乳糖凝集素 -3 在膀胱癌 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路中的研究进展

张　涛　柯昌兴

摘　要　膀胱癌为泌尿系统最常见的肿瘤之一，其发生率呈现上升趋势。研究证实唾液酸 Tn(sialyl Tn, sTn)抗原与半乳糖凝集素 -3(Galectin -3)在膀胱癌中高表达，且与不良预后相关，sTn 抗原与 Galectin -3 可通过磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphoinositide 3 - kinase, PI_3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)，通常也被称为 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在膀胱癌的发生、发展中发挥作用。本文就 sTn 抗原与 Galectin -3 在膀胱癌 PI_3K/Akt/mTOR 通路中的进展进行综述。

关键词　膀胱肿瘤　sTn 抗原　Galectin -3　PI_3K/Akt/mTOR 信号通路

中图分类号　R737.14　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.005

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，近年来其发生率呈上升趋势，其中男性的发生率和病死率较女性高，且多见于老年男性。淋巴结转移是其最常见的转移途径，且最常转移至盆腔淋巴结，当合并淋巴结转移时，患者 5 年生存率可明显降低，故了解其发生、发展机制十分重要。研究表明，唾液酸 Tn(sialyl Tn，sTn)抗原与半乳糖凝集素 -3(Galectin -3)在膀胱癌中高表达，且与不良预后等相关，sTn 抗原与 Galectin -3 可通过 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路在膀胱癌的发生、发展中发挥作用。本文就 sTn 抗原与 Galectin -3 在膀胱癌 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路中的进展做一综述。

一、sTn 抗原与膀胱癌

翻译后修饰是调节细胞蛋白质组的重要机制，对于广泛的生物学功能至关重要[1]。糖基化是蛋白质翻译后修饰的方式之一，根据氨基酸链接情况，可分为 N - 糖基化和 O - 糖基化，其中 O - 糖基化为丝氨酸/苏氨酸链接。目前认为异常糖基化在肿瘤发生、发展中起着重要作用，尤以 O - 糖基化最常见。正常细胞发展为成熟的 O - 聚糖，其第一步为形成 Tn 抗原，而 sTn 抗原由 Tn 抗原过早发生 2,6 唾液酸化形成，是不完全糖基化过程的产物[2~5]。

使用单克隆抗体对 sTn 抗原进行研究，发现 sTn 抗原虽可见于正常人体组织及消化道炎症部位，但仍较常见于肿瘤组织中，sTn 抗原可在多种上皮类型肿瘤中呈现过表达，而在相应的正常组织中则呈低表达或无表达[2~4]。既往研究指出，sTn 抗原在膀胱癌中呈现阳性表达，且主要是在肿瘤侵袭区，也可见于临近侵袭区的癌旁组织中，与未发生转移的肿瘤比较，sTn 抗原过表达在伴有淋巴结转移的原发肿瘤患者中更常见[6]。

表达 sTn 抗原的细胞对细胞外基质成分黏附性降低，并表现出较高的迁移率，从而促进转移[7]。sTn 抗原还可通过免疫系统影响细胞识别、细胞周期、凋亡及肌动蛋白细胞骨架动力学等过程，从而减少细胞聚集并增加细胞外迁移、侵袭和转移等[8]。sTn 抗原同时还与耐药及免疫逃逸相关，此外体外研究表明，sTn 抗原会增加细胞的侵袭性[9]。研究发现，通过小干扰 RNA(small interference RNA，siRNA)干扰肿瘤细胞，sTn 抗原表达下调，转染后的肿瘤细胞生长、迁移及侵袭受到明显抑制，且动物实验研究表明肿瘤 sTn 抗原的表达有效下调后，小鼠的存活时间明显延长[10]。相关研究指出，sTn 抗原在膀胱癌细胞中增强了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[2]。sTn 抗原主要与高级别病变和生存率降低有关，而与疾病的分级和分期无关[6]。另有研究指出，sTn 抗原与膀胱癌的分期、分级相关[8]。考虑可能与检测的标本不同而导致研究结果存在一定的差异。sTn 抗原在膀胱癌和癌前病变中高度表达且可在尿液或血清中检测，在今

基金项目：云南省科技厅科技计划项目[2018FE001(-048)]

作者单位：650101　昆明医科大学第二附属医院泌尿外科、云南省泌尿外科研究所

通信作者：柯昌兴，主任医师，硕士生导师，电子信箱：kenne126@126.com

后临床工作中,sTn 抗原有望作为广大膀胱癌患者非侵入性检查的一种选择,在膀胱癌患者的诊疗及预后发挥重要作用[8]。

二、Galectin-3 在膀胱癌中的作用

Galectin-3 是一种相对分子质量为(29~35)kDa 的 β-半乳糖苷结合蛋白,由人类 14 号染色体上的 LGALS3 基因编码[11,12]。Galectin-3 是唯一具有 3 个结构域的嵌合体半乳糖凝集素,结构域由以下结构构成:①12 个氨基酸构成的短 N 末端独特区域,含有一个丝氨酸磷酸化位点;②包含脯氨酸、甘氨酸和酪氨酸串联重复序列的胶原蛋白样序列,是基质金属蛋白酶的作用位点;③一个球形 C 端碳水化合物结构域[11]。Galectin-3 存在于细胞质和细胞核中,也可被分泌到细胞外,胞外 Galectin-3 介导细胞黏附和细胞信号转导[1,13]。

研究表明,Galectin-3 在肿瘤进展及细胞生长、侵袭和转移中起着重要作用,其过表达与肿瘤细胞的增殖、侵袭和恶性程度等密切相关[14]。Galectin-3 可调节肿瘤微环境中的免疫细胞(如使 T 淋巴细胞凋亡和干扰 NK 细胞的功能),帮助肿瘤细胞适应代谢应激,从而促进肿瘤进展[11,14];通过细胞与细胞或细胞与基质的黏附过程来防止细胞凋亡,也可影响 DNA 损伤修复反应而使肿瘤进展及阻止细胞凋亡[15]。Galectin-3 可通过血管内皮生长因子 C 诱导肿瘤细胞侵袭,还可与细胞外基质蛋白相互作用而触发转移[16,17]。Galectin-3 在多种肿瘤中过表达,如甲状腺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌等[14,17~19]。Galectin-3 过表达可能促进肿瘤细胞代谢从氧化磷酸化向糖酵解转化,从而帮助肿瘤细胞适应代谢应激;也可通过促进血管生成而增强肿瘤对缺氧微环境的适应,进一步增加缺氧和营养缺乏组织微环境的稳态[11]。

Song 等[19]研究指出,Galectin-3 参与了肝癌细胞转移的多种相关过程,如血管生成和上皮间质转化,Galectin-3 过表达可促进肝癌细胞上皮间质转化,抑制肝癌细胞黏附,使癌细胞丧失细胞间的相互作用,从而使癌细胞的运动性、侵袭性及细胞外基质降解能力增加,进一步促进癌细胞发生转移。Galectin-3 在肿瘤分期、淋巴结转移状态及分化程度差异均有统计学意义,且分期、淋巴结转移状态差异有统计学意义[17]。而与肿瘤分级无关,这些结果的差异可能与肿瘤类型及使用的技术等相关[16]。

多项研究表明,Galectin-3 可作为肿瘤的预后指标,用于评估患者预后[14]。在多种肿瘤的体内外实验中已证实,通过抑制 Galectin-3 的表达,可抑制肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞凋亡,减少细胞黏附,增加放化疗敏感度[12]。罗乐等[18]研究膀胱癌组织显示,Galectin-3 在膀胱癌组织中表达明显高于癌旁组织,且与组织学分级、浸润程度及淋巴结是否转移等相关,通过转染 siRNA 干扰膀胱癌 T24 细胞 Galectin-3 的表达,显示转染后膀胱癌细胞的增殖、侵袭能力降低,细胞凋亡增加;同样,Fang 等[14]通过转染 siRNA 干扰膀胱癌 T24 细胞,也发现膀胱癌细胞活力降低,且使细胞周期阻滞和凋亡,将不同浓度的修饰柑橘果胶(Galectin-3 抑制剂)处理注射有膀胱肿瘤细胞的裸鼠,发现对肿瘤细胞的生长有抑制作用,移植瘤的体积缩小、重量减轻。因此 Galectin-3 可能成为膀胱癌潜在的治疗靶点,在今后的膀胱癌靶向治疗中具有重要意义。

三、PI_3K/Akt/mTOR 信号通路在膀胱癌中的作用

PI_3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,同时具有磷脂酰肌醇激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶双重活性,能磷酸化 3′-OH 的肌醇磷脂中的肌醇环,是生长因子受体酪氨酸激酶下游的主要信号转导成分,此外,激素、细胞因子和细胞外信号也可激活此通路[20]。根据序列同源性和脂质底物偏好的差异,可将其分为 3 类 PI_3K(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型)[21]。目前研究最多的为Ⅰ型 PI_3K,Ⅰ型均具有 P110 催化亚基,而催化亚基具有多种亚型,如 P110α、P110β、P110γ 和 P110δ[22]。Ⅰ型又分为ⅠA 和ⅠB,ⅠA 类 PI_3Ks 具有一个 P85 调节亚基(相对分子质量为 85kDa)和一个 P110 催化亚基(相对分子质量为 110kDa),ⅠA 类 PI_3Ks 的 P110 催化亚基有 α、β、γ 和 δ 4 种亚型,分别由 PIK_3CA、PIK_3CB、PIK_3CG 和 PIK_3CD 基因编码[23]。ⅠB类 PI_3Ks 催化亚基为 P110δ,但不能与 P85 调节亚基结合。血小板衍生生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子等多种配体与受体酪氨酸激酶结合而使 PI_3K 激活[23],此外,Ras 与 P110 催化亚基识别并结合也可使 PI_3K 激活。激活的 PI_3K 参与了多种细胞过程,如增殖、生长、代谢、转运及免疫等。异常的 PI_3K 信号通路通过异常调节细胞凋亡、增殖、生长、代谢及细胞骨架重排等多种细胞过程,在驱动肿瘤的发生和发展中发挥了关键作用[20]。在肌层浸润性或转移性膀胱癌中,研究发现 PI_3K 信号通路频繁过度激活[22]。

Akt 根据其丝氨酸/苏氨酸残基不同可分为 3 种

亚型,包括 Akt1、Akt2 和 Akt3[23]。Akt1 广泛存在于组织中,参与细胞生长和存活;Akt2 主要存在于肌肉和脂肪细胞中,有助于葡萄糖稳态,而 Akt3 则存在于大脑和睾丸中[21]。三磷酸磷脂酰肌醇充当第二信使,募集诸如 Akt 和 3 - 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 之类的分子,导致其易位至细胞膜并随后激活[22]。Akt 激活由两个磷酸化过程组成,第 1 个磷酸化过程为 3 - 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 磷酸化 Akt1 苏氨酸 308 位点,而第 2 个磷酸化发生在丝氨酸 473 位点,随后 Akt 被激活,激活的 Akt 转移至细胞膜或细胞质中,继续进行调控下游信号分子[21]。该通路在多种细胞过程中参与并发挥重要作用,包括增殖、凋亡、代谢、迁移、侵袭和分化上皮间质转化等,该通路激活可增强细胞的转移能力、促进血管生成及引起治疗抵抗[24]。

mTOR 是一种相对分子质量为 289kDa 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于 PI_3K 激酶家族,参与调控蛋白质合成、细胞生长、代谢、增殖及分化等多种细胞过程[21,24]。mTOR 由 mTOR 复合物 1 和 mTOR 复合物 2 构成,是细胞代谢和生长的主要调节因子,在许多病理过程中被激活,如胰岛素抵抗、血管生成及肿瘤形成等[21]。mTOR 信号通路调控异常可为肿瘤细胞的生长提供能量[24]。

PI_3K/Akt/mTOR 通路是目前研究最多的肿瘤靶向治疗的信号通路之一,该通路参与细胞衰老、血管生成、能量代谢、葡萄糖代谢等复杂调控,且与多种信号通路密切相关[25]。PIK3CA 基因突变或扩增常发生在如胃癌、胰腺癌、肝癌、肺癌、妇科肿瘤、头颈部癌症、多形性胶质母细胞瘤及血液系统肿瘤等多种实体肿瘤中[20]。21% ~25% 的肌层浸润性转移性膀胱癌中存在 PIK3CA 基因突变,PIK3CA 基因突变最终会导致 mTOR 信号增强及膀胱癌细胞对凋亡的抵抗[24,25]。PI_3K/Akt 信号通路调节下游信号传导和蛋白质合成,当被上游信号激活时,PI_3K 会激活 Akt 和 PDK1,随后引起 mTOR 磷酸化,信号级联开始于细胞膜上的 PI_3K 激活,然后是丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 细胞膜移位和激活。此外,抑癌基因 PTEN 功能的丧失同样导致膀胱肿瘤中 mTOR 通路激活[24,25]。

四、sTn 抗原与 Galectin - 3 在膀胱癌 PI_3K/Akt/mTOR 通路中的相关性

PI_3K/Akt/mTOR 通路对膀胱癌细胞生长和存活至关重要,膀胱癌的转移、血管生成及治疗耐药性等均被认为与细胞内 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路的激活有关[24,25]。李德江等[26]在研究甲状腺癌时发现 Galectin - 3 通过 PI_3K/Akt 通路发生作用。吴雪艳等[27]研究肝癌细胞时,通过转入 Galectin - 3 的 siRNA,显示 Galectin - 3 低表达抑制了肿瘤细胞的增殖,且抑制磷酸化 Akt 和磷酸化 mTOR 的表达,提示 Galectin - 3 通过 PI_3K/Akt/mTOR 发挥作用。根据以上研究猜测该通路在膀胱癌的发生、发展中仍然发挥着重要作用,该通路发生改变时会导致膀胱癌细胞对细胞凋亡产生抵抗。Oka 等[28]在膀胱癌细胞研究时,通过转入含有 Galectin - 3 cDNA 的载体,使其表达升高,升高的 Galectin - 3 进一步增强了 PI_3K/Akt 活性,提示 Galectin - 3 通过该通路发挥作用,这些结果均表明,Galectin - 3 与 PI_3K/Akt 信号通路具有相关性。此外,sTn 抗原与 PI_3K/Akt/mTOR 通路也存在一定联系,且相关研究进一步指出在膀胱癌中 Galectin - 3 可协同 sTn 抗原在 PI_3K/Akt 通路中发挥作用[24,28,29]。

五、展 望

sTn 抗原与 Galectin - 3 广泛分布于人体组织中,在免疫、炎症和纤维化中发挥着重要作用,另有研究指出当其失活时,可提高肿瘤对化疗的敏感度,但目前对于 sTn 抗原与 Galectin - 3 协同作用于 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路在膀胱癌中的研究仍不清楚,需要更多的研究加以证实[30]。随着研究的进一步深入,sTn 抗原与 Galectin - 3 可通过 PI_3K/Akt/mTOR 信号通路成为治疗膀胱癌的新靶点。

参考文献

1 Aimjongjun S, Reamtong O, Janvilisri T. Lectin affinity chromatography and quantitative proteomic analysis reveal that galectin - 3 is associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16462

2 Fujita R, Hamano H, Kameda Y, *et al*. Breast cancer cells expressing cancer - associated sialyl - Tn antigen have less capacity to develop osteolytic lesions in a mouse model of skeletal colonization[J]. Clinical & Experimental Metastasis, 2019, 36(6): 539 - 549

3 Tran ENH, Day CJ, Mccartney E, *et al*. Shigella flexneri targets human colonic goblet cells by O antigen binding to sialyl - Tn and Tn antigens via glycan - glycan interactions[J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(10): 2604 - 2615

4 Munkley J. The role of sialyl - Tn in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 275

5 Xu F, Wang D, Cui J, *et al*. Demethylation of the cosmc promoter alleviates the progression of breast cancer through downregulation of the Tn and sialyl - Tn antigens[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1017 - 1027

6 Lima L, Neves M, Oliveira MI, *et al*. Sialyl - Tn identifies muscle - invasive bladder cancer basal and luminal subtypes facing decreased survival, being expressed by circulating tumor cells and metastases[J]. Urol Oncol, 2017, 35(12): 675, e1 - e675, e8

7 Amon R, Grant OC, Leviatan BAS, *et al*. A combined computation-

al – experimental approach to define the structural origin of antibody recognition of sialyl – Tn, a tumor – associated carbohydrate antigen [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10786
8 Carvalho S, Abreu CM, Ferreira D, *et al*. Phenotypic analysis of urothelial exfoliated cells in bladder cancer via microfluidic immunoassays: sialyl – Tn as a novel biomarker in liquid biopsies[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1774
9 Cotton S, Ferreira D, Soares J, *et al*. Target score – a proteomics data selection tool applied to esophageal cancer identifies GLUT1 – sialyl Tn glycoforms as biomarkers of cancer aggressiveness[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1664
10 Tamura F, Sato Y, Hirakawa M, *et al*. RNAi – mediated gene silencing of ST6GalNAc I suppresses the metastatic potential in gastric cancer cells[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1): 85 – 97
11 Li YS, Li XT, Yu LG, *et al*. Roles of galectin – 3 in metabolic disorders and tumor cell metabolism[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 142: 463 – 473
12 Li J, Vasilyeva E, Wiseman SM. Beyond immunohistochemistry and immunocytochemistry: a current perspective on galectin – 3 and thyroid cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(12): 1017 – 1027
13 Wang L, Li YS, Yu LG, *et al*. Galectin – 3 expression and secretion by tumor – associated macrophages in hypoxia promotes breast cancer progression[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 178: 114113
14 Fang T, Liu DD, Ning HM, *et al*. Modified citrus pectin inhibited bladder tumor growth through downregulation of galectin – 3[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(12): 1885 – 1893
15 Boutas I, Potiris A, Makrakis E, *et al*. The expression of Galectin – 3 in breast cancer and its association with metastatic disease: a systematic review of the literature[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(1): 807 – 815
16 Zeinali M, Adelinik A, Papian S, *et al*. Role of galectin – 3 in the pathogenesis of bladder transitional cell carcinoma[J]. Hum Immunol, 2015, 76(10): 770 – 774
17 Cymbaluk – Ploska A, Gargulińska P, Kwiatkowski S, *et al*. Could galectin 3 be a good prognostic factor in endometrial cancer? [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(9): 635
18 罗乐, 李秋江, 龙兴霞, 等. 半乳糖凝集素 3 在膀胱癌组织中表达和临床意义及其对 T24 细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(5): 503 – 508
19 Song MJ, Pan QZ, Yang JY, *et al*. Galectin – 3 favours tumour metastasis via the activation of β – catenin signalling in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2020, 123(10): 1521 – 1534
20 Leiphrakpam PD, Chowdhury S, Wang J, *et al*. The role and therapeutic implications of PI_3K signaling pathway in cancer[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(1): 39 – 41
21 Miricescu D, Balan DG, Tulin A, *et al*. PI_3K/AKT/mTOR signalling pathway involvement in renal cell carcinoma pathogenesis (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 540
22 Sathe A, Nawroth R. Targeting the PI_3K/AKT/mTOR Pathway in Bladder Cancer[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1655: 335 – 350
23 Fattahi S, Amjadi – moheb F, Tabaripour R, *et al*. PI_3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond[J]. Life Sci, 2020, 262: 118513
24 Costa C, Pereira S, Lima L, *et al*. Abnormal protein glycosylation and activated PI_3K/Akt/mTOR pathway: role in bladder cancer prognosis and targeted therapeutics[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141253
25 Ma YY, Yang XR, Han HW, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of anilide (dicarboxylic acid) shikonin esters as antitumor agents through targeting PI_3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Bioorg Chem, 2021, 111: 104872
26 李德江, 王兵, 马立人. 沉默 Galectin – 3 基因对甲状腺癌细胞生长的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(4): 488 – 492
27 吴雪艳, 赵依纳, 王小杰, 等. 半乳糖凝集素 3 低表达对肝癌细胞增殖的影响及作用机制[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(10): 911 – 914, 920
28 Oka N, Nakahara S, Takenaka Y, *et al*. Galectin – 3 inhibits tumor necrosis factor – related apoptosis – inducing ligand – induced apoptosis by activating Akt in human bladder carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(17): 7546 – 7553
29 Ogawa T, Hirohashi Y, Murai A, *et al*. ST6GALNAC1 plays important roles in enhancing cancer stem phenotypes of colorectal cancer via the Akt pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(68): 112550 – 112564
30 Tokmak S, Arık D, Pınarbaşlı Ö, *et al*. Evaluation and prognostic significance of galectin – 3 expression in oral squamous cell carcinoma [J]. Ear Nose Throat J, 2019, doi: 10. 1177/0145561319893861

(收稿日期: 2022 – 04 – 04)
(修回日期: 2022 – 04 – 09)

(上接第 12 页)

20 张世苹, 张旭. Wnt 信号通路在肿瘤调控方面的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 14 – 17, 8
21 Assidi M, Buhmeida A, Al – Zahrani MH, *et al*. The prognostic value of the developmental gene FZD6 in young saudi breast cancer patients: a biomarkers discovery and cancer inducers oncoscreen approach [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 783735
22 FU Y, WANG Z, LUO C, *et al*. Down regulation of CXXC finger protein 4 leads to a tamoxifen – resistant phenotype in breast cancer cells through activation of the Wnt/beta – catenin pathway [J]. Transl Oncol, 2020, 13(2): 423 – 440
23 Leung EY, Askarian – Amiri ME, Sarkar D, *et al*. Endocrine therapy of estrogen receptor – positive breast cancer cells: early differential effects on stem cell markers [J]. Front Oncol, 2017, 7: 184
24 Frost ER, Taylor G, Baker MA, *et al*. Establishing and maintaining fertility: the importance of cell cycle arrest [J]. Genes Dev, 2021, 35(9 – 10): 619 – 634
25 Shah AN, Cristofanilli M. The Growing Role of CDK4/6 inhibitors in treating hormone receptor – positive advanced breast cancer [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(1): 6
26 Liu SS, Li Y, Zhang H, *et al*. The ERalpha – miR – 575 – p27 feedback loop regulates tamoxifen sensitivity in ER – positive Breast Cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10729 – 10742
27 Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, *et al*. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor – positive, human epidermal growth factor receptor 2 – negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial [J]. Breast Cancer Res, 2021, 23(1): 87
28 Alves CL, Ehmsen S, Terp MG, *et al*. Co – targeting CDK4/6 and AKT with endocrine therapy prevents progression in CDK4/6 inhibitor and endocrine therapy – resistant breast cancer [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5112

(收稿日期:2022 – 03 – 24)
(修回日期:2022 – 04 – 04)