

## 乳腺癌促性腺激素释放激素受体(GnRH-R)的表达及临床意义

陈宏亮<sup>1</sup>▲ 程倩<sup>2</sup>▲ 孙艺华<sup>3</sup> 王超<sup>3</sup> 柏方<sup>1</sup> 张鹏<sup>1</sup> 张明迪<sup>1</sup> 林清<sup>2</sup> 吴克瑾<sup>1</sup>△

(<sup>1</sup>复旦大学附属妇产科医院乳腺外科, <sup>2</sup>病理科 上海 200011; <sup>3</sup>同济大学附属第十人民医院放疗科 上海 200072)

**【摘要】 目的** 探讨促性腺激素释放激素受体(gonadotropin releasing hormone receptor, GnRH-R)在乳腺癌组织中的表达以及与临床病理特征、预后的相关性。**方法** 收集2013年至2018年间诊断的早期浸润性乳腺癌组织656例以及癌旁组织131例,制成组织芯片。应用免疫组化方法检测乳腺癌组织中GnRH-R表达的情况,通过Logistic回归分析GnRH-R高表达相关的临床病理因素,通过Kaplan-Meier法以及Log-Rank检验比较GnRH-R高表达与低表达患者的无病生存期(disease free survival, DFS)。**结果** 乳腺癌组织中GnRH-R高表达率显著高于癌旁组织(54.0% vs. 28.2%,  $P < 0.001$ );在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性乳腺癌中,GnRH-R高表达率显著高于ER阳性乳腺癌(65.3% vs. 48.0%,  $P < 0.001$ )。多因素分析显示,较低的N分期、肺泡淋巴管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)阴性以及高Ki-67是GnRH-R高表达的独立相关因素。尽管在整体样本中,GnRH-R高表达与低表达患者的DFS无显著性差异(Log Rank  $P = 0.132$ ),但是在ER阴性乳腺癌中,GnRH-R高表达的患者较低表达的患者DFS显著改善(Log Rank  $P = 0.023$ )。**结论** GnRH-R可能是乳腺癌潜在的治疗靶点,尤其是激素受体阴性的乳腺癌。

**【关键词】** 促性腺激素释放激素受体(GnRH-R); 乳腺癌; 组织芯片; 预后

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.03.010

## The expression of gonadotropin releasing hormone receptor (GnRH-R) in breast cancer and the analysis of its clinical significance

CHEN Hong-liang<sup>1</sup>▲, CHENG Qian<sup>2</sup>▲, SUN Yi-hua, WANG Chao, BAI Fang<sup>1</sup>, ZHANG Peng<sup>1</sup>,  
ZHANG Ming-di<sup>1</sup>, LIN Qing<sup>2</sup>, WU Ke-jin<sup>1</sup>△

(<sup>1</sup>Department of Breast Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China; <sup>3</sup>Department of Radiotherapy, the Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the expression of gonadotropin releasing hormone receptor (GnRH-R) in breast cancer and to analyze its significance with clinical-pathological characteristics and survival outcomes. **Methods** Tissue microarrays were comprised of 656 cases of early invasive breast cancer tissue diagnosed between 2013 and 2018 together with 131 cases of paracancerous tissue. The expression of GnRH-R was evaluated by immunohistochemistry. The independent related factor with high expression of GnRH-R was evaluated by multiple Logistic regressions. The disease-free survival (DFS) outcomes between patients with high or low expression of GnRH-R were compared by means of Kaplan-Meier methods and Log-Rank test. **Results** The high expression rate of GnRH-R was significantly

上海市科委西医引导项目(17411961100);上海市卫健委卫生行业临床研究专项(201940391)

▲CHEN Hong-liang and CHENG Qian contributed equally to this work

△Corresponding author E-mail: kejinwu1128@163.com

网络首发时间:2020-05-28 20:35:28 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200528.1340.004.html

higher in tumor tissue than in paracancerous tissue (54.0% vs. 28.2%,  $P < 0.001$ ), and was also significantly higher in estrogen receptor (ER) negative breast cancer than in ER positive breast cancer (65.3% vs. 48.0%,  $P < 0.001$ ). According to multiple Logistic regressions, lower N stage, negative lymphovascular invasion (LVI) and higher Ki-67 level were independent related factors with high expression of GnRH-R. Although there was no significant difference in DFS between patients with high and low expression of GnRH-R (Log Rank  $P = 0.132$ ) as a whole, cases with high expression of GnRH-R had significantly improved DFS compared with those with low expression of GnRH-R (Log Rank  $P = 0.023$ ) among ER negative patients. **Conclusion** GnRH-R might be a potential treating target for breast cancer, especially for hormone receptor negative breast cancer.

**【Key words】** gonadotropin releasing hormone receptor (GnRH-R); breast cancer; tissue microarray; prognosis

\* This work was supported by the Western Medicine Guidance Project of Science and Technology Commission Shanghai Municipality (17411961100) and the Clinical Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (201940391).

促性腺激素释放激素受体(gonadotropin releasing hormone receptor, GnRH-R)最初被发现分布于腺垂体。GnRH类似物(GnRH analogs, GnRHa)通过与垂体的GnRH-R结合,从而抑制垂体促性腺激素的生成,使得卵巢性腺激素水平处于绝经后的状态,发挥药物去势的作用。基于这一作用机制,GnRHa已被广泛应用于辅助生育技术、治疗青春性早熟、性激素依赖性疾,如子宫内膜异位症等。在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌中,GnRHa通过药物去势作用加强了内分泌治疗。随着SOFT、TEXT、ASTRA等大型Ⅲ期随机对照临床试验结果的陆续公布,明确了在口服内分泌药物的基础上加上GnRHa卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)能够显著提高绝经前中高危患者的生存率<sup>[1-3]</sup>。而GnRHa在激素受体阴性乳腺癌中的应用主要是在化疗中抑制卵巢功能从而降低化疗致卵巢早衰的风险<sup>[4]</sup>。这两种应用都是基于GnRHa对于下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的抑制作用。

近年来发现在腺垂体以外的组织中亦有GnRH-R的表达<sup>[5]</sup>。研究发现,在许多生殖系统肿瘤中,如子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌等,存在GnRH-R的充分表达<sup>[6-10]</sup>;而在其他一些非生殖系统肿瘤中,如黑色素瘤、胰腺癌、结肠癌等,也存在GnRH-R的表达<sup>[11-14]</sup>。肿瘤细胞表达的GnRH-R与分布于垂体的GnRH-R在构象与信号传导通路方面都存在着显著的差异<sup>[15-16]</sup>。许多肿瘤细胞株的体外实验中发现,GnRHa通过与肿瘤细胞表达的GnRH-R相互作用,发挥着抑制肿瘤细胞增殖、转

移、新生血管生成等作用<sup>[17-18]</sup>。

关于乳腺癌组织中GnRH-R的表达状况以及临床意义,目前文献报道较少。本文旨在分析乳腺癌GnRH-R表达状况及其与临床病理因素的相关性,并进一步探讨不同亚型乳腺癌中GnRH-R的表达与生存预后的相关性。

## 资 料 和 方 法

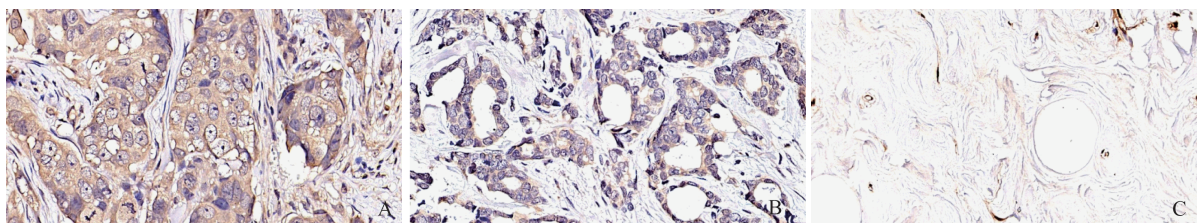
**组织标本** 收集2013年至2018年在复旦大学附属妇产科医院以及同济大学附属第十人民医院行手术的787例早期乳腺癌病理组织标本,包括656例浸润性导管癌组织以及131例癌旁组织的石蜡组织块。所有乳腺癌组织对应的病例要求临床病理资料以及随访数据完整。所有患者均签署留取组织标本的知情同意书,术前均未接受放化疗或内分泌治疗。定义ER、PR $\geq 10\%$ 阳性为ER、PR阳性表达。

**免疫组化染色及分析** 所有组织样本经10%甲醛溶液固定、常规石蜡包埋、4  $\mu\text{m}$ 切片,制成组织芯片。经脱蜡,柠檬酸缓冲液(pH 6.0)修复,3%过氧化氢甲醇溶液去内源性过氧化物酶,10%正常兔血清封闭。一抗采用抗GnRH-R抗体(英国Abcam公司, ab183079),二抗采用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体(武汉塞维尔生物科技有限公司, GB23303)。DAB显色液显色,苏木精染液复染细胞核。苏木精染细胞核为蓝色,DAB显出的阳性表达为棕黄色。GnRH-R表达于细胞膜和细胞质。扫

描组织芯片,图片扫描完成后使用 Quant center 分析软件自动识别计算组织切片上所有点的 H-score 评分(阳性的细胞数量及其染色强度转化为相应的数值)。所有点的免疫组化 H-score 评分由低至高排序,前 50% 的定义为 GnRH-R 低表达,后 50% 的定义为高表达。

**随访** 采用门诊就诊或电话随访。随访时间为手术诊断乳腺癌之日起至末次随访时间或肿瘤复发或死亡。随访截止日期为 2018 年 12 月 31 日。无病生存期(disease free survival,DFS)指从手术诊断乳腺癌之日起至第一次发现肿瘤复发或任何原因的死亡。

**统计学方法** 运用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。组间构成比的比较采用  $\chi^2$  检验,通过单因素分析筛选出 GnRH-R 高表达的相关因素。采用 Logistic 回归多因素分析筛选 GnRH-R 高表达的独立相关因子。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,采用 Log-Rank 检验比较两组间无病生存率。采用双侧检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。



A: GnRH-R high expression in tumor tissue; B: GnRH-R low expression in tumor tissue; C: GnRH-R low expression in paracancerous tissue.

图1 GnRH-R在乳腺癌及癌旁组织中的表达( $\times 40$ )

Fig 1 The expression of GnRH-R in breast cancer and paracancerous tissue ( $\times 40$ )

**GnRH-R 表达率的相关因素分析** 根据单因素  $\chi^2$  检验, GnRH-R 高表达的患者中, N0 期的比例较高, ER、PR、LVI 阴性的比例较高、Ki-67 高表达的比例亦较高。此外, 多灶性病变的比例呈相对较低的趋势。将单因素分析中  $P < 0.2$  的因子纳入多因素 Logistic 回归分析中, 可以得出, 较低的 N 分期、LVI 阴性以及高 Ki-67 是 GnRH-R 高表达的独立相关因素(表 1, Hosmer-Lemeshow  $P = 0.024$ )。

**GnRH-R 与乳腺癌生存预后分析** 为了确保足够的随访时间, 我们将 2018 年前诊断的 537 例乳腺癌样本纳入生存分析。中位随访时间为 32 个月(1~70 个月)。其中, 63 例患者发生疾病的复发或转移。在整体样本中, GnRH-R 高表达与低表达患者的 DFS 差异无统计学意义(Log Rank  $P = 0.132$ ) (图 2)。但是在 ER 阴性的患者, GnRH-R 高表达

## 结 果

**临床病理资料与 GnRH-R 的表达状况** 本研究共纳入 2013 年至 2018 年间诊断的乳腺癌病理组织样本 656 例以及癌旁组织 131 例。所有病例诊断时均无远处转移, 接受全乳切除术或保乳手术, 平均年龄 57 岁(23~89 岁)。52.3% 的病例肿块最大径  $\leq 2$  cm, 53.4% 的病例腋窝淋巴结阴性, 50.3% 的病例组织学分级 III 级, 17.5% 的病例伴脉管淋巴管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)阳性, 3.2% 为多灶性病灶。65.5% 的病例 ER 阳性, 49.7% 的病例 PR 阳性, 23.3% 的病例 HER2 过表达、56.7% HER2 阴性, 另 20.0% 的病例 HER2 状态不明。免疫组化检测表明, 癌组织中 GnRH-R 的高表达率显著高于癌旁组织(54.0% vs. 28.2%,  $P < 0.001$ ); 而在 ER 阴性的病例中, GnRH-R 高表达率显著高于 ER 阳性的病例(65.3% vs. 48.0%,  $P < 0.001$ ) (图 1)。

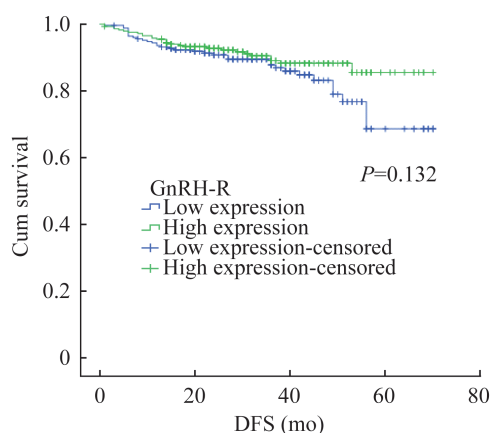


图2 GnRH-R高表达与低表达乳腺癌患者的无病生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier curves of DFS between breast cancer patients with GnRH-R high expression and low expression

表1 乳腺癌患者 GnRH-R 表达相关的临床病理特征以及多因素 Logistic 相关性分析

Tab 1 Clinical-pathological characteristics related with expression of GnRH-R in patients with breast cancer

Characteristics	GnRH-R low expression	GnRH-R high expression	P	Multiple logistic regression		
				OR	95% CI	P
Age(y)			0.182			
<60	167 (55.3)	214 (60.5)		1.117	0.805-1.550	0.508
≥60	135 (44.7)	140 (39.5)		1		
Tumor size( cm )			0.442			
≤2	153 (50.7)	190 (53.7)				
>2	149 (49.3)	164 (46.3)				
N Stage			<0.001			0.024
N0	136 (45.0)	214 (60.5)		1		
N1	80 (26.5)	82 (23.2)		0.697	0.472-1.030	0.070
N2	49 (16.2)	35 (9.9)		0.565	0.335-0.950	0.031
N3	37 (12.3)	23 (6.5)		0.462	0.250-0.856	0.014
Grade			0.321			
I	4 (1.3)	6 (1.7)				
II	155 (51.3)	161 (45.5)				
III	143 (47.4)	187 (52.8)				
Multi-foci			0.054			
Yes	14 (4.6)	7 (2.0)		1		
No	288 (95.4)	347 (98.0)		2.157	0.826-5.635	0.117
LVI			<0.001			
Positive	70 (23.2)	45 (12.7)		1		
Negative	232 (76.8)	309 (87.3)		1.710	1.072-2.728	0.024
ER			<0.001			
Positive	223 (73.8)	207 (58.5)		1		
Negative	79 (26.2)	147 (41.5)		1.275	0.808-2.013	0.297
PR			<0.001			
Positive	178 (58.9)	148 (41.8)		1		
Negative	124 (41.1)	206 (58.2)		1.490	0.972-2.282	0.067
Ki-67			<0.001			
≤20	114 (37.7)	87 (24.6)		1		
>20	188 (62.3)	267 (75.4)		1.684	1.167-2.432	0.005

的患者较低表达的患者 DFS 显著改善(Log Rank  $P=0.023$ ),而在 ER 阳性的患者中,两者的 DFS 差异无统计学意义(Log Rank  $P=0.676$ ,图 3)。

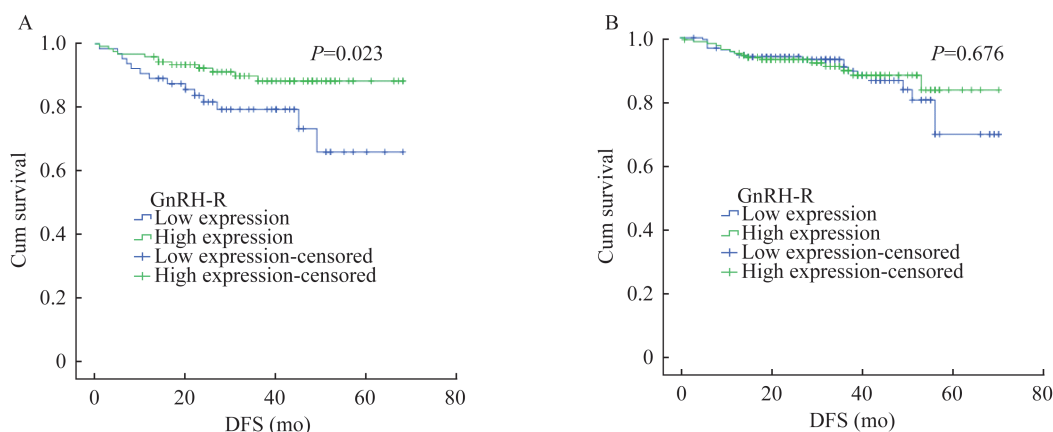
讨 论

本研究发现,乳腺癌组织表达 GnRH-R 显著高于癌旁组织,且 GnRH-R 在激素受体阴性乳腺中的表达强度显著高于激素受体阳性的肿瘤。ER 阴性乳腺癌中,GnRH-R 高表达的肿瘤生存率显著高于

GnRH-R 低表达肿瘤,提示在 ER 阴性乳腺癌中,肿瘤细胞表达的 GnRH-R 可能成为潜在的肿瘤治疗靶点。

目前已知 GnRH-R 在许多生殖系统肿瘤中充分表达,如卵巢癌、子宫内膜癌等。肿瘤细胞表达的 GnRH-R 与垂体系统 GnRH-R 的作用机制有所不同<sup>[15,19]</sup>。肿瘤细胞表达的 GnRH-R 同样为 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,但是  $\alpha$  亚基为  $\alpha_i$  亚基<sup>[16]</sup>。GnRH-R 激活后可增强胞内蛋白酪氨酸磷酸酶的活性,抑制下游一系列生长因子样受体如 EGFR、





A: Survival curves among ER negative breast cancer patients; B: Survival curves among ER positive breast cancer patients.

图3 GnRH-R高表达与低表达乳腺癌患者的亚组无病生存曲线

Fig 3 Subgroups Kaplan-Meier curves of DFS between breast cancer patients with GnRH-R high expression and low expression

IGFR等的磷酸化过程,从而阻断下游促肿瘤进展的信号通路<sup>[16]</sup>;亦或通过激活下游p38、JNK等信号通路,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[20]</sup>。因此,肿瘤细胞表达的GnRH-R与肿瘤的增殖、转移、血管生成等生物学行为密切相关,是潜在的治疗靶点<sup>[17-18]</sup>。

GnRH-R在乳腺癌基础研究方面的报道比较有限,主要集中在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)。Buchholz等<sup>[21]</sup>通过临床组织样本分析,报道约74% TNBC表达GnRH-R,从而提示GnRH-R可能是TNBC极具潜力的治疗靶点。本文通过大样本研究发现半数以上的乳腺癌组织高表达GnRH-R,显著高于癌旁组织,而且在激素受体阴性的肿瘤中GnRH-R的表达率更高,这与文献的报道基本一致。Buchholz等<sup>[21]</sup>同时通过细胞实验证实GnRHa可显著抑制表达GnRH-R的TNBC细胞增殖,并促使处于细胞周期S期的肿瘤细胞比例显著下降。Schubert等<sup>[22]</sup>在动物实验中发现GnRHa可显著抑制裸鼠TNBC移植瘤的生长,这种抑制肿瘤生长的作用呈现时间和剂量依赖性效应;而且GnRHa通过作用于GnRH-R能够显著抑制动物体内肺和骨转移灶的形成,但对于其中可能的机制未做深入探讨。Gründker等<sup>[23]</sup>的研究进一步表明GnRHa可显著抑制wnt通路中的生物标志物如S100A4及CYR61的表达,从而抑制TNBC细胞的侵袭性及上皮间质转化。本研究观察到GnRH-R高表达的肿瘤中,腋窝淋巴结肿瘤负荷相对较低、LVI阳性比例亦较低,提示乳腺癌GnRH-R高表达的肿瘤细胞侵袭、迁徙能力可能受到抑制,值得进一步开展干预性实验及机制研究。

本文同时观察到,GnRH-R高表达患者中Ki-67指数相对较高,这一点似乎与上述发现不符。Ki-67反映肿瘤的增殖活性,通常认为,Ki-67高的肿瘤增殖较快,对于化疗也相对敏感。但是,Ki-67的判读具有一定的主观性,也缺乏统一的标准。在最新的AJCC乳腺癌分期中,预后分期纳入了一些生物学指标,如ER、PR、HER2、组织学分级,但没有纳入Ki-67,可能与Ki-67判定标准不统一以至于预后意义不确切有关。此外,Ki-67与乳腺癌淋巴结转移并无明确相关性。Thangarajah等<sup>[24]</sup>指出,术前Ki-67指数与淋巴结转移没有显著相关性( $P=0.403$ )。至于GnRH-R与Ki-67的相关性,一方面需要进一步积累病例扩大样本量并采用更为客观的判读标准(如人工智能读取方法)加以分类,另一方面,有必要开展相关的基础实验以明确两者之间相关性的机制。

在乳腺癌的临床研究方面,尚缺乏对于肿瘤组织GnRH-R检测的研究,而且也没有研究探讨GnRHa的应用与肿瘤组织GnRH-R表达的相关性。本文中,肿瘤组织GnRH-R的表达状况对总体人群的预后没有显著影响,尤其是激素受体阳性的病例。这可能是由于激素受体阳性的肿瘤预后相对较好,复发时间通常较晚,而本文的随访时间相对较短,故难以观察到生存期的显著差异。另一方面,对于激素受体阳性的肿瘤,GnRHa主要是通过竞争性结合腺垂体GnRH-R发挥药物去势的作用,以加强绝经前中高危患者的内分泌治疗,从而提高生存率。因此,对于这部分肿瘤很难在脱离内分泌治疗的基础上来研究GnRHa作用于肿瘤细胞

GnRH-R的效应。

对于激素受体阴性的乳腺癌,GnRHa主要应用于化疗期间卵巢功能保护。在POEMS临床试验中,应用GnRHa的患者DFS和OS有所改善<sup>[4]</sup>。韩国的一项回顾性研究也提示新辅助化疗联合GnRHa较单用新辅助化疗显著提高激素受体阴性乳腺癌的pCR率<sup>[25]</sup>。结合GnRH-R在激素受体阴性肿瘤中有着较高的表达率,提示上述研究中体现的GnRHa抗肿瘤效应可能与肿瘤细胞GnRH-R的表达有关。本文ER阴性乳腺癌亚组中,观察到GnRH-R高表达的患者预后显著改善。尽管这可能与GnRH-R高表达患者的腋窝淋巴结肿瘤负荷较低有关,但至少提示值得在激素受体阴性乳腺癌中探究GnRH-R表达的意义以及潜在的抗肿瘤机制。

本文通过大样本的观察性研究,发现激素受体阴性乳腺癌中GnRH-R高表达的比例较高,而且GnRH-R高表达的患者预后较好。此外,GnRH-R高表达与患者腋窝淋巴结低肿瘤负荷以及LVI阴性存在相关性。关于GnRH-R的上游调控机制、GnRH-R表达与肿瘤侵袭迁徙性抑制的内在机制、GnRHa作用与肿瘤细胞GnRH-R后产生的肿瘤表型改变以及可能涉及的信号通路等,都值得进一步开展实验研究。

### 参考文献

- [1] FRANCIS PA, PAGANI O, FLEMING GF, *et al.* Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122-137.
- [2] KIM HA, LEE JW, NAM SJ, *et al.* Adding Ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 434-443.
- [3] PAGANI O, FRANCIS PA, FLEMING GF, *et al.* Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12): 1293-1303.
- [4] MOORE HC, UNGER JM, PHILLIPS KA, *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923-932.
- [5] AGUILAR-ROJAS A, PEREZ-SOLIS MA, MAYA-NUNEZ G. The gonadotropin-releasing hormone system: Perspectives from reproduction to cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(3): 861-868.
- [6] MERTENS-WALKER I, BAXTER RC, MARSH DJ. Gonadotropin signalling in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Lett*, 2012, 324(2): 152-159.
- [7] WU HM, WANG HS, HUANG HY, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone type II (GnRH-II) agonist regulates the invasiveness of endometrial cancer cells through the GnRH-I receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 300.
- [8] EMONS G, GRUNDKER C, GUNTHER AR, *et al.* GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(2): 291-299.
- [9] SVIRIDONOV L, DOBKIN-BEKMAN M, SHTERN-TAL B, *et al.* Differential signaling of the GnRH receptor in pituitary gonadotrope cell lines and prostate cancer cell lines [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 369(1-2): 107-118.
- [10] TIEVA A, STATTIN P, WIKSTROM P, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone receptor expression in the human prostate [J]. *Prostate*, 2001, 47(4): 276-284.
- [11] SUO L, CHANG X, XU N, *et al.* The Anti-proliferative activity of GnRH through downregulation of the Akt/ERK pathways in pancreatic cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 370.
- [12] MORETTI RM, MONTAGNANI MARELLI M, GROENINGHEN JCVAN, *et al.* Locally expressed LHRH receptors mediate the oncostatic and antimetastatic activity of LHRH agonists on melanoma cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3791-3797.
- [13] SZEPESHAZI K, SCHALLY AV, HALMOS G. LH-RH receptors in human colorectal cancers: unexpected molecular targets for experimental therapy [J]. *Int J Oncol*, 2007, 30(6): 1485-1492.
- [14] GRUNDKER C, ERNST J, REUTTER MD, *et al.* Effective targeted chemotherapy using AEZS-108 (AN-152) for LHRH receptor-positive pancreatic cancers [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(3): 629-635.
- [15] AGUILAR-ROJAS A, HUERTA-REYES M. Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(5): 981-990.
- [16] GRUNDKER C, VOLKER P, EMONS G. Antiproliferative signaling of luteinizing hormone-releasing hormone in human endometrial and ovarian cancer cells through G protein alpha (I)-mediated activation of phosphotyrosine phosphatase [J]. *Endocrinology*, 2001, 142(6): 2369-2380.

- [17] GRUNDKER C, EMONS G. The role of gonadotropin-releasing hormone in cancer cell proliferation and metastasis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8:187.
- [18] LIMONTA P, MONTAGNANI MARELLI M, MAI S, *et al.* GnRH receptors in cancer: from cell biology to novel targeted therapeutic strategies [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(5):784-811.
- [19] CHEUNG LW, WONG AS. Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues [J]. *FEBS J*, 2008, 275(22):5479-5495.
- [20] FISTER S, GUNTHER AR, AICHER B, *et al.* GnRH-II antagonists induce apoptosis in human endometrial, ovarian, and breast cancer cells via activation of stress-induced MAPKs p38 and JNK and proapoptotic protein Bax [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16):6473-6481.
- [21] BUCHHOLZ S, SEITZ S, SCHALLY AV, *et al.* Triple-negative breast cancers express receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and respond to LHRH antagonist cetrorelix with growth inhibition [J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(4):789-796.
- [22] SCHUBERT A, HAWIGHORST T, EMONS G, *et al.* Agonists and antagonists of GnRH- I and - II reduce metastasis formation by triple-negative human breast cancer cells *in vivo* [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):783-790.
- [23] GRÜNDKER C, BAUERSCHMITZ G, SCHUBERT A, *et al.* Invasion and increased expression of S100A4 and CYR61 in mesenchymal transformed breast cancer cells is downregulated by GnRH [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6):2713-2721.
- [24] THANGARAJAH F, MALTER W, HAMACHER S, *et al.* Predictors of sentinel lymph node metastases in breast cancer-radioactivity and Ki-67 [J]. *Breast*, 2016, 30:87-91.
- [25] KIM HJ, YOON TI, CHAE HD, *et al.* Concurrent gonadotropin-releasing hormone agonist administration with chemotherapy improves neoadjuvant chemotherapy responses in young premenopausal breast cancer patients [J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(4):365-370.

(收稿日期:2019-12-09; 编辑:王蔚)

## 简讯

# 复旦上医荣获2019年度上海市科学技术奖特等奖

2020年5月19日,在2019年度上海市科学技术奖评选中,复旦上医人取得丰硕成果,首次获得科技进步特等奖,同时获一等奖4项,二等奖5项,三等奖1项,青年科技杰出贡献奖1人。

2019年度上海市科学技术奖复旦上医获奖名单

奖种	等级	项目名称	第一完成人	所在院系
科技进步奖	特等奖	基于脑可塑理论新发展修复残障上肢功能的新方案	徐文东	附属华山医院
技术发明奖	一等奖	数字化耳鸣诊疗装备的研发及推广	李华伟	附属眼耳鼻喉科医院
科技进步奖	一等奖	基于液体活检和组学平台的肝癌诊断新技术和个体化治疗新策略	周俭	附属中山医院
科技进步奖	一等奖	心力衰竭与线粒体代谢异常机制及防治策略	孙爱军	附属中山医院
科学技术普及奖	一等奖	SMILE还近视眼一个微笑	周行涛	附属眼耳鼻喉科医院
青年科技杰出贡献奖	不设等级	青年科技杰出贡献奖	赵晨	附属眼耳鼻喉科医院
自然科学奖	二等奖	血管新生与重构发生机理及心血管病防治	孟丹	基础医学院
科技进步奖	二等奖	心脏瓣膜病微创外科治疗的技术优化和推广应用	王春生	附属中山医院
科技进步奖	二等奖	难治性癫痫的发病机制及干预研究	汪昕	附属中山医院
科技进步奖	二等奖	肾癌精准微创诊疗体系的建立	郭剑明	附属中山医院
科技进步奖	二等奖	基于青春发育时相的健康效应综合评估	史慧静	公共卫生学院
科学技术普及奖	三等奖	防范杜患——儿童伤害预防	郑继翠	附属儿科医院

(来源:复旦大学上海医学院)