

复方浙贝颗粒联合三苯氧胺对 LCC2 移植瘤的抑制作用及对血清 TGF- β 1 的影响

谌海燕¹, 刘朝阳², 陈信义³

(1.北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2.中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021;

3.北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要: [目的] 研究复方浙贝颗粒(CZBG)联合三苯氧胺(TAM)对 LCC2 移植瘤的抑制作用及对血清 TGF- β 1 的影响。[方法] 建立耐 TAM 乳腺癌细胞的 LCC2 动物移植瘤模型, 将动物分为对照组、TAM 组、阿霉素(ADM)+TAM 组、CZBG+TAM 组、ADM+CZBG+TAM 组, 分别比较各组瘤重、肝、脾、子宫脏器指数及血清 TGF- β 1 浓度差异。[结果] CZBG+TAM、ADM+TAM 的抑瘤率分别为 54.25% 和 52.05%。CZBG+TAM 与单纯 TAM 组相比较, 子宫指数有所降低 ($F=4.742, P<0.05$)。CZBG+TAM 组和 ADM+ CZBG+TAM 组血清 TGF- β 1 浓度分别为 $482.95\pm 80.44\text{pg/ml}$ 和 $416.08\pm 76.19\text{pg/ml}$, 与对照组(153.76 ± 55.02) pg/ml 相比差异具有统计学意义 ($F=4.683, P<0.05$)。[结论] CZBG 能够提高 TAM 对 LCC2 移植瘤的抑制率, 并且可能通过升高血清 TGF- β 1 浓度来抑制肿瘤生长。

关键词: 复方浙贝颗粒; 三苯氧胺; LCC2 细胞; 移植瘤; TGF- β 1

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)05-0412-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A014

Effect of Inhibition and Serum TGF- β 1 Concentrations of LCC2 xenografts by Compound Zhe Bei Granule Combined with Tamoxifen

CHEN Hai-yan¹, LIU Zhao-yang², CHEN Xin-yi³

(1.Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2.Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China;

3.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the inhibitive effect of compound Zhe Bei granule(CZBG) combined with tamoxifen(TAM) on LCC2 xenografts and its influence on serum TGF- β 1. [Methods] Xenograft model by using human breast cancer cells LCC2 resistant to TAM were made. Then the mice were randomly divided into control group, simple TAM group, adriamycin (ADM)+TAM group, CZBG+TAM group and ADM+CZBG+TAM group. The difference of tumor weight, liver, spleen, uterus organ index and serum levels of TGF- β 1 among the groups were compared. [Results] The tumor inhibition rates of CZBG+TAM group and ADM+TAM group were 54.25%, 52.05% respectively. Uterus index was lower in CZBG+TAM group compared with simple TAM group ($F=4.742, P<0.05$). The serum concentrations of TGF- β 1 in CZBG+TAM group and ADM+CZBG+TAM group were $482.95\pm 80.44\text{pg/ml}$, $416.08\pm 76.19\text{pg/ml}$ respectively, which were statistically different compared with control group($153.76\pm 55.02\text{pg/ml}$) ($F=4.683, P<0.05$). [Conclusions] CZBG can improve the tumor inhibition rate of LCC2 xenografts. In addition, it could increase inhibition of tumor growth through increasing serum TGF- β 1 concentration.

Key words: compound Zhe Bei granule; tamoxifen; LCC2 cells; xenografts; TGF- β 1

中药复方具有毒副作用小、作用靶点广泛、价格低廉等特点。因此,以中药复方为对象筛选低毒、高效的抗肿瘤药及肿瘤耐药逆转剂成为当前研究的

热点。复方浙贝颗粒(compound Zhe Bei granule, CZBG)由浙贝母、川芎和汉防己三味中药组成,研究表明, CZBG 联合化疗药物可以逆转白血病的多药耐药性。本研究以耐三苯氧胺(TAM)的人乳腺癌细胞系 LCC2 为研究对象,建立了耐 TAM 乳腺癌的动

收稿日期: 2013-11-03; 修回日期: 2013-12-17

基金项目: 北京中医药大学自主创新课题(2009TYBZZ-XS057)

通讯作者: 陈信义, E-mail: chenxinyi0729@126.com

物移植瘤模型^[1],研究 CZBG 联合 TAM 对 LCC2 移植瘤的抑制作用及对裸鼠血清中 TGF- β 1 的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞系和动物

LCC2 为雌激素受体阳性且对 TAM 耐药的人乳腺癌细胞系,由美国乔治敦大学 Clarke 博士惠赠。清洁级 BALB/c-nu 裸小鼠 40 只,体重 18~20g,4~6 周龄,雌性,购于中国医学科学院实验动物研究所,SPF 级动物房饲养(许可证号 SCXK2009-0017)。

1.2 试剂和仪器

TAM 为美国 Sigma 公司产品;即用型不含酚红的 IMEM 培养基购自迈晨科技有限公司;活性炭处理过的胎牛血清系 Bioind 公司产品;BD Matrigel 购自上海前尘生物科技有限公司;复方浙贝颗粒(CZBG)由首创大地药业有限公司提供;注射用盐酸多柔比星(ADM,阿霉素)为深圳万乐药业有限公司产品(国药准字 H44024359);TGF- β 1 试剂盒为美国 eBioscience 公司产品(Catalog No:88-7344);CO₂ 培养箱为 SANYO 公司产品;倒置显微镜为 Olympus 公司产品;酶标仪为 CliniBio 产品(型号为 128C-400)。

1.3 实验方法

细胞培养:LCC2 细胞用不含酚红的 IMEM 培养基+5%活性炭处理过的胎牛血清,在 37℃,5%CO₂ 饱和湿度培养箱内长期培养,2~3d 换液,70%~80% 时传代^[2]。平时用 5×10⁻⁷mol/L TAM 维持耐药性,实验前 2 周撤药培养。

建立动物模型:收集对数生长期 LCC2 细胞,1000r/min 离心 5min,用无血清的 IMEM 培养基稀释,制成细胞悬液,调细胞浓度为 5×10⁷/ml,在 4℃与等体积 Matrigel 混匀,接种于 40 只雌性裸小鼠右侧胸壁皮下,每只小鼠接种混合细胞悬液 0.2ml。

分组与给药:接种后第 13d,40 只裸小鼠全部成瘤,按照随机数字表将 40 只裸小鼠随机分成 5 组,分别为:对照组、TAM 组、阿霉素(ADM)+TAM 组、CZBG+TAM 组、ADM+CZBG+TAM 组。其中,对照组以生理盐水 0.2ml/10g 灌胃,每天 1 次;单纯 TAM 组以 4mg/kg TAM 灌胃,每天 1 次;ADM 以 1mg/kg(按成人 40mg/m²·d 换算),腹腔注射,隔天 1 次;CZBG 以 4g/kg(临床用药剂量的 7 倍)灌胃,每天 1 次。共

给药 21d。

1.4 观察指标

1.4.1 小鼠一般状况

实验过程中观察小鼠的活动,饮水觅食等一般生长状况,以及体重和死亡情况。

1.4.2 肿瘤体积和瘤重

给药后每隔 5d 用卡尺测量小鼠皮下肿瘤体积,并且绘出肿瘤生长曲线图,肿瘤体积^[3](V)=4/3 π ×长径×短径²。实验结束后处死小鼠,剥离瘤块,用生理盐水冲洗干净,滤纸吸干,称重,计算抑瘤率(%)=(1-治疗组平均瘤重/模型对照组平均瘤重)×100%。

1.4.3 脏器指数

给药结束后,脱颈椎处死小鼠,剥取小鼠肝脏、脾脏、子宫,电子天平称重。脏器指数=脏器重(mg)/体重(g)。

1.4.4 血清 TGF- β 1 浓度测定

给药 21d 后摘眼球取血 1ml,4000r/min 离心 15min 取血清,-80℃保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)^[4]定量检测血清 TGF- β 1 的水平。ELISA 法测定严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学处理

用 SPSS13.0 软件分析,计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组数据比较采用 *t* 检验,多组数据比较采用单因素方差检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状态

40 只裸小鼠全部成瘤,各组小鼠觅食、饮水均无异常,活动自如。至实验结束,无裸小鼠死亡。

2.2 肿瘤生长、瘤重及抑瘤率比较

对照组肿瘤生长较快;ADM+CZBG+TAM 组肿瘤生长缓慢,生长曲线趋于平坦;其余治疗组生长曲线趋势较为接近(Figure 1)。接种 19d(给药后第 6d),与模型对照组相比,各组均有差异(*F*=10.141, *P*<0.05);ADM+CZBG+TAM 组与其他治疗组相比有明显差异(*F*=4.174, *P*<0.05)。接种第 25d(给药后第 12d),各治疗组肿瘤生长曲线较缓慢,ADM+CZBG+TAM 组肿瘤几乎未生长。

各治疗组的平均瘤重与对照组相比均明显降低

($F=18.741, P<0.05$);联合用药治疗组与单纯 TAM 组相比,平均瘤重均降低 ($F=7.972, P<0.05$)。CZBG+TAM 组、ADM+CZBG+TAM 组与 ADM+TAM 组相比较瘤重降低,而且抑瘤率增加,但无统计学差异 ($F=1.308, P>0.05$)(Table 1)。

2.3 脏器湿重指数比较

荷瘤小鼠连续给药 21d 后,联合给药组的肝脏指数与对照组相比均有降低($F=20.735, P<0.05$);ADM+TAM 组、CZBG+TAM 组与单纯 TAM 组相比较肝脏指数降低 ($F=3.824, P<0.05$);而 ADM+CZBG+TAM 组与单纯 TAM 组相比较,肝脏指数无统计学差异($F=5.028, P>0.05$)。实验各组的脾脏指数均无明显差异($F=1.383, P>0.05$)。CZBG+TAM 与单纯TAM 组相比较子宫指数有所降低,差异有统计学意义 ($F=4.742, P<0.05$)(Table 2)。

2.4 血清 TGF- β 1 比较

各治疗组 TGF- β 1 血清浓度与对照组相比均有所升高(Table 3)。其中,单纯 TAM 组和 ADM+TAM 组与模型对照组相比无统计学差异($F=0.228, P>0.05$);CZBG+TAM 组和 ADM+CZBG+TAM 组与对照组相比具有统计学差异($F=4.683, P<0.05$)。

3 讨论

复方浙贝颗粒(CZBG)具有“化痰散结,活血化瘀”之功效。我们既往的基础研究表明,CZBG 配伍化疗药物能显著性提高白血病耐药细胞移植瘤的抑瘤率,并能逆转白血病细胞的多药耐药性^[5-7]。多中心的临床研究亦证明,CZBG 辅助常规化疗方案能明显提高难治性急性白血病临床的缓解率^[8-12]。经过多方位的应用基础与临床研究,初步确定中剂量的 CZBG 在动物实验中可获得较好的疗效,故本实验选取中剂量进行研究。

3.1 CZBG 对 LCC2 细胞移植瘤的抑制作用

本研究显示 4 个治疗组治疗后的平均瘤重与对照组相比均下降($F=18.741, P<0.05$)。单纯 TAM 组抑瘤率为 27.78%,表明 TAM 对耐药细胞的移植瘤

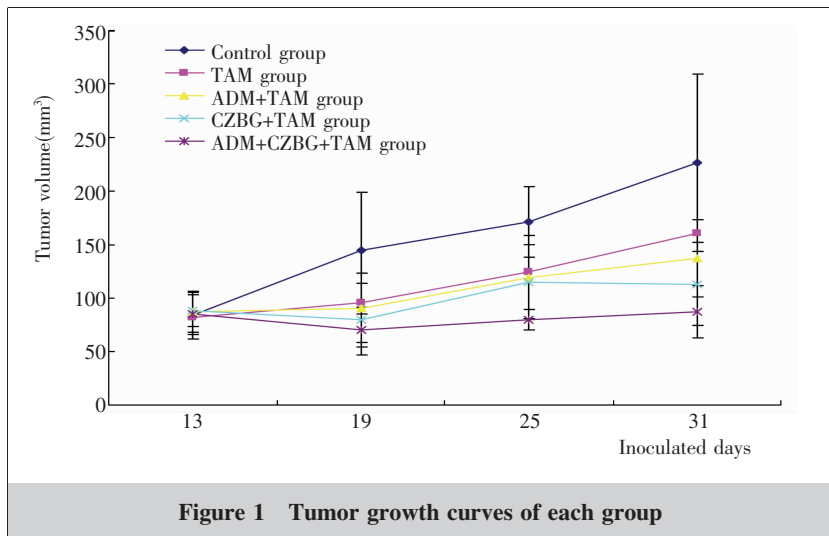


Table 1 Comparison of tumor weight and inhibition rate among five groups

Group	Tumor weight(g)	Inhibition rate(%)
Control	0.180±0.036	
TAM	0.126±0.031*	27.78
ADM+TAM	0.083±0.019* [△]	52.05
CZBG+TAM	0.080±0.018* [△]	54.25
ADM+CZBG+TAM	0.072±0.023* [△]	59.38

*: Compared with control group, $P<0.05$;

[△]: Compared with TAM group, $P<0.05$.

Table 2 Comparison of main organ index among five groups

Group	n	Organ index		
		Liver	Spleen	Uterus
Control	8	52.84±4.06	5.08±0.74	3.02±0.86
TAM	8	48.76±7.91	4.02±0.96	2.88±0.67
ADM+TAM	8	41.83±2.29* [△]	3.63±1.57	2.51±0.54
CZBG+TAM	8	41.86±1.78* [△]	3.95±1.27	2.19±0.24*
ADM+CZBG+TAM	8	42.12±2.74*	3.72±1.84	2.69±0.98

Note: Liver: Compared with control group, * $P<0.05$.

Compared with TAM group, [△] $P<0.05$.

Uterus: Compared CZBG+TAM group with TAM group, * $P<0.05$.

Table 3 Comparison of serum concentration of TGF- β 1

Group	n	TGF- β 1 (pg/ml)
Control	8	153.76±55.02
TAM	8	171.58±52.10
ADM+TAM	8	174.14±42.10
CZBG+TAM	8	482.95±80.44*
ADM+CZBG+TAM	8	416.08±76.19*

Note: Compared with control group, * $P<0.05$.

仍有抑制作用。ADM+TAM 组抑瘤率为 52.05%,显著性优于单纯 TAM 组,表明 ADM 与 TAM 有协同作用。CZBG+TAM 组抑瘤率为 54.25%,显著性优于

单纯 TAM 组,表明 CZBG 与 TAM 亦有协同作用,可增强 TAM 对 LCC2 细胞移植瘤的抑瘤率。CZBG+TAM 组抑瘤率与 ADM+TAM 组相似,表明 CZBG、ADM 分别与 TAM 伍用可取得相似效果。但是,其抑制肿瘤生长的机制可能有较大差别。ADM 更多的表现为直接杀伤作用。CZBG 是纯中药复方制剂,已有研究证实其具有逆转白血病的多药耐药性。故推测 CZBG 对 TAM 协同治疗作用的机制为直接抑制肿瘤生长和逆转肿瘤对 TAM 的耐药性,从而增加 TAM 抑瘤效果,但尚待进一步实验证实。ADM+ CZBG+TAM 组的抑瘤率为 59.38%,虽然抑瘤率在五组中最高,但是与 ADM+TAM 组、CZBG+TAM 组相比无显著性差异($F=1.308, P>0.05$)。表明同时将 ADM、CZBG 与 TAM 合用,对 LCC2 移植瘤的抑制效果与 CZBG+TAM、ADM+TAM 效果相似,并无其他优势。

3.2 CZBG 对裸小鼠脏器指数影响

脏器指数是指某个脏器的湿重与单位体重的比值^[13],在一定程度上反映动物某些脏器的损伤程度。肝脏和脾脏作为机体重要的免疫器官,其脏器指数的高低直接反映免疫功能的高低。TAM 及其代谢产物具有抗雌激素作用,同时也具有弱雌激素样作用,资料表明长期使用可导致子宫内膜增生或息肉,甚至子宫内膜癌。

本研究检测了肝脏、脾脏和子宫的脏器指数,结果发现,联合给药组的肝脏指数与对照组相比均有降低($F=20.735, P<0.05$),其中 CZBG+TAM 组肝脏指数为 41.86 ± 1.78 ,比单纯 TAM 组(48.76 ± 7.91)低;实验各组的脾脏指数无明显差异($F=1.383, P>0.05$)。说明 CZBG 对 LCC2 移植瘤裸小鼠的免疫器官无明显保护作用。CZBG+TAM 组与单纯 TAM 组相比较子宫指数有所降低($F=4.742, P<0.05$)。这初步说明 CZBG 能降低子宫的重量,可能对预防子宫内膜增生有一定作用,但是 CZBG 是通过抑制子宫内膜增生引起的子宫湿重下降,还是直接引起子宫平滑肌萎缩引起的子宫湿重下降尚待进一步研究。

3.3 CZBG 对转化生长因子 β 1 的影响

转化生长因子 β (TGF- β) 是一类具有多种生物活性的细胞因子,对细胞的分化、增殖、细胞外基质的产生、血管生成、机体免疫系统及细胞凋亡均具有重要的调节作用。研究结果证明 TGF- β 1 在肿瘤发

生、发展中有双重作用:在肿瘤发生的早期阶段 TGF- β 1 能抑制肿瘤生长;在肿瘤进展阶段,细胞因 TGF- β 1 的抑制增殖作用消失而出现生长优势;在肿瘤晚期阶段,TGF- β 1 则作为肿瘤的促进因子,促使肿瘤的浸润转移^[14]。TGF- β 1 在乳腺癌的发生中起着重要作用^[15],并且有特定的途径参与了其促肿瘤与抗肿瘤作用的转化^[16]。实验证实 TGF- β 是 TAM 生物学活性的标志物,TAM 刺激上调 TGF- β 的分泌会导致肿瘤细胞数量减少,但是具有较强的浸润性和转移性,这与较差的预后密切相关^[17,18]。Yoo 等^[19]研究表明通过 Akt 活性抑制 TGF- β 的信号转导是乳腺癌耐三苯氧胺的一个重要机制。

本研究中单纯 TAM 组血清 TGF- β 1 浓度为 $171.58\pm 52.10\text{pg/ml}$ 、ADM+TAM 组血清 TGF- β 1 浓度为 $174.14\pm 42.10\text{pg/ml}$,与对照组($153.76\pm 55.02\text{pg/ml}$)相比有所升高,但无统计学差异($F=0.228, P>0.05$); CZBG+TAM 组和 ADM+CZBG+TAM 组的血清 TGF- β 1 浓度分别为 $482.95\pm 80.44\text{pg/ml}$ 和 $416.08\pm 76.19\text{pg/ml}$,与对照组相比均有升高($F=4.683, P<0.05$)。CZBG+TAM 组与单纯 TAM 组相比,ADM+ CZBG+TAM 组与 ADM+TAM 组相比,血清 TGF- β 1 浓度均显著性升高,表明 CZBG 与 TGF- β 1 水平升高相关。结合 CZBG+TAM 组和 ADM+ CZBG+TAM 组的瘤重较对照组均有降低,而该两组血清 TGF- β 1 浓度与对照组相比有所升高,可见,CZBG 引起的 TGF- β 1 血清浓度升高与抑瘤率增加呈正相关性。

综上所述,复方浙贝颗粒能够提高 TAM 对 LCC2 移植瘤的抑制率,同时可能具有预防子宫内膜增生的效果,该结果尚待进一步证实。但是,CZBG 并不能降低 ADM、TAM 对免疫器官的损害作用。CZBG 可能通过升高血清 TGF- β 1 浓度来抑制肿瘤生长。

参考文献:

- [1] Chen HY, Hou L, Chen XY. Establishment of xenograft model in nude mice of tamoxifen-resistant human breast cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(5): 841-843. [谌海燕, 侯丽, 陈信义. 耐三苯氧胺乳腺癌异种移植瘤动物模型建立与评价 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(5): 841-843.]
- [2] Brünner N, Frandsen TL, Holst-Hansen C, et al. MCF7/LCC2: a 4-hydroxytamoxifen resistant human breast cancer

- variant that retains sensitivity to the steroidal antiestrogen ICI182,780[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(14):3229-3232.
- [3] Bernstein LM, Wang JP, Zheng H, et al. Long-term exposure to tamoxifen induces hypersensitivity to estradiol[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4):1530-1534.
- [4] Lorigados Pedre L, Pavón Fuentes N, Alvarez González L, et al. Nerve growth factor levels in Parkinson disease and experimental parkinsonian rats [J]. *Brain Res*, 2002, 952(1):122-127.
- [5] Zheng Z, Li DY, Chen J, et al. Study of the drug-combination of Compound Zhe Bei Granule (CZBG) and doxorubicin effects on the inhibition of K562/A02 multidrug resistance tumor xenografts [J]. *Contemporary Medicine*, 2010, 16(1):5-6.[郑智, 李冬云, 陈菊, 等. 复方浙贝颗粒联合阿霉素对 K562/A02 移植瘤抑瘤率影响研究 [J]. 当代医学, 2010, 16(1):5-6.]
- [6] Zheng Z, Hou L, Xu YM, et al. The effects of compound Zhe Bei granule(CZBG) combined with doxorubicin on the expression of GST and Topo-Ⅱ in K562/A02 cell line multidrug resistance tumor xenografts in mice [J]. *Journal of Medical Research*, 2009, 38(12):29-32.[郑智, 侯丽, 许亚梅, 等. 复方浙贝颗粒联合阿霉素影响 K562/A02 移植瘤细胞耐药相关酶表达研究 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(12):29-32.]
- [7] Zheng Z, Chen J, Li DY, et al. Analysis of the drug-combination of Compound Zhe Bei Granule (CZBG) and doxorubicin effects on the MDR1 gene expression in K562/A02 multidrug resistance tumor xenografts by quantitative PCR method [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2009, 7(8):758-762.[郑智, 陈菊, 李冬云, 等. 复方浙贝颗粒联合阿霉素对 K562/A02 移植瘤 mdrl 基因表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(8):758-762.]
- [8] Li DY, Tian SD, Ye PZ, et al. The study of increasing the clinical curative effect of refractory acute leukemia by chemotherapy combining with fritillary bulb and its complex granules [J]. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 26(2):72-74.[李冬云, 田劭丹, 叶霏智, 等. 复方浙贝颗粒辅助化疗提高难治性急性白血病临床疗效研究[J]. 北京中医, 2007, 26(2):72-74.]
- [9] Zhang Y, Li DY, Tian SD, et al. The clinical research of compound granula prescription of thunberg fritillary bulb combining with chemotherapy to treat refractory acute leukemia[J]. *Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*, 2006, 21(4):9-11.[张寅, 李冬云, 田劭丹, 等. 复方浙贝颗粒配方伍用化疗治疗难治性急性白血病临床研究[J]. 河北中医药学报, 2006, 21(4):9-11.]
- [10] Li DY, Ye PZ, Tian SD, et al. The clinical efficacy of refractory acute leukemia by fritillary bulb and its complex granules[J]. *Study Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2006, 24(8):1449-1450.[李冬云, 叶霏智, 田劭丹, 等. 浙贝及其配方颗粒治疗难治性急性白血病临床疗效观察[J]. 中医药学刊, 2006, 24(8):1449-1450.]
- [11] Ma W, He Y, Li DY, et al. Efficacy observation of compound Zhejiang fritillaria bulb granules in assistance with chemotherapy on the improvements in the syndromes of refractory acute leukemia [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2010, 5(3):217-219.[马薇, 何沂, 李冬云, 等. 复方浙贝颗粒配方辅助化疗提高难治性急性白血病证候疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(3):217-219.]
- [12] Li DY, Tian SD, Chen XY, et al. Clinical application of fritillaria thunbergii mig granule in refractory acute leukemia during perichemotherapy [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2009, 16(4):11-13.[李冬云, 田劭丹, 陈信义, 等. 浙贝颗粒在难治性白血病围化疗期的临床应用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(4):11-13.]
- [13] Liu YG. The basis of health toxicology [M]. 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999.38.[刘毓谷. 卫生毒理学基础[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999.38.]
- [14] Yu QX. The progress of transforming growth factor β and tumor metastasis [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2006, 14(25):2538-2541.[俞清翔. 转化生长因子 β 与肿瘤转移的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(25):2538-2541.]
- [15] Imamura T, Hikita A, Inoue Y. The roles of TGF- β signaling in carcinogenesis and breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer*, 2012, 19(2):118-124.
- [16] Inman GJ. Switching TGF β from a tumor suppressor to a tumor promoter[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(1):93-99.
- [17] Buck MB, Collier JK, Murdter TE, et al. TGF β 2 and T β R II are valid molecular biomarkers for the antiproliferative effects of tamoxifen and tamoxifen metabolites in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(1):15-24.
- [18] Turner SA, Sherratt J, Cameron D. Tamoxifen treatment failure in cancer and the nonlinear dynamics of TGF- β [J]. *J Theor Biol*, 2004, 229(1):101-111.
- [19] Yoo YA, Kim YH, Kim JS, et al. The functional implications of Akt activity and TGF- β signaling in tamoxifen-resistant breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(3):438-447.