人催乳素受体拮抗剂 G129R-hPRL 在乳腺肿瘤治疗中的研究进展

顾丽[a]，张君[b]，苏燕[b*](内蒙古科技大学包头医学院，a.病原生物学教研室；b.生物化学与分子生物学教研室，内蒙古 包头 014060)

摘要：目的 介绍特异性人催乳素(PRL)受体拮抗剂 G129R-hPRL 在乳腺肿瘤治疗中的研究进展。**方法** 查阅近年来国内外相关文献进行总结和归纳，对 G129R-hPRL 的功能、作用机制、优缺点、改进措施以及在乳腺肿瘤治疗中的应用和今后的发展方向进行综述。**结果** G129R-hPRL 通过竞争性拮抗内源性 PRL 的作用进而抑制乳腺癌细胞增殖，介导癌细胞凋亡，从而发挥其抗肿瘤效应。以 G129R-hPRL 为基础的多功能融合蛋白、以及与其他抗肿瘤成分联合应用显示出更强的肿瘤抑制效力。**结论** G129R-hPRL 有望成为一种治疗以及预防乳腺癌的理想药物。

关键词：催乳素；催乳素受体拮抗剂；G129R-hPRL；乳腺肿瘤

中图分类号：R9-13；R962.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-7693(2011)01-0030-05

Advances in the Research of Human Prolactin Receptor Antagonists G129R-hPRL in Breast Cancer Therapy

GU Li[a], ZHANG Jun[b], SU Yan[b*](*Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, a.Department of Pathogenic Organism, b.Department of Biochemistry Andmolecular Biology, Baotou 014060, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the progress of specific human prolactin receptor antagonist G129R-hPRL in breast cancer therapy research. **METHODS** Review the function, mechanism, advantages and disadvantages, improvements, the application and the prospect of the prolactin receptor antagonist G129R-hPRL in therapy of breast tumor through searching and summarizing relevant literatures. **RESULTS** G129R-hPRL can inhibit proliferation, mediate apoptosis of breast cancer cell and play the role of anti-breast cancer by competitively antagonize endogenous prolactin. G129R-hPRL-based multi-functional fusion protein, as well as combination G129R-hPRL with other anti-tumor component also shows a stronger tumor suppressor effect. **CONCLUSION** G129R-hPRL is expected to be an ideal drug in treatment and prevention of breast cancer.

KEY WORDS: prolactin; prolactin receptor antagonist; G129R-hPRL; breast tumor

---

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金项目(200711020913)

作者简介：顾丽，女，硕士，讲师 Tel: 15947221639 E-mail: gulikangjing@163.com *通信作者：苏燕，女，博士，教授，硕导 Tel: 13015269762 E-mail: synmg@126.com

http://www.chinjmap.com

乳腺癌是严重威胁妇女身心健康甚至危及生命的恶性肿瘤，在世界范围内乳腺癌发病率已经居于女性恶性肿瘤发病率的首位。在发展中国家，乳腺癌是仅次于宫颈癌的第 2 位恶性肿瘤死因。在我国，近年来乳腺癌的发病率和病死率均呈逐年上升趋势。大量证据证明催乳素(prolactin，PRL)密切参与乳腺癌发生和发展。目前唯一可供临床使用的抗 PRL 药物为多巴胺受体激动剂家族，这类化合物虽可有效地抑制脑垂体 PRL 的释放，但因无法阻止垂体外组织分泌 PRL，疗效并不显著[1]。因此，以催乳素受体(prolactin receptor，PRLR)为靶标的乳腺癌基因治疗开始成为人们关注的焦点。自上世纪 90 年代中期以来，特异性 PRLR 拮抗剂的开发成为一个新兴研究领域。链突变型拮抗剂是目前研究较多的一类 PRLR 拮抗剂，它通过向天然 PRL 多肽链引入不同的突变来竞争性抑制内源性 PRL 与 PRLR 的结合。本文就研究最多的 PRL 链突变型拮抗剂 G129R-hPRL 的功能、作用机制、优缺点、改进措施、在乳腺肿瘤治疗研究中的应用以及今后的发展方向进行介绍。

1 PRL 促进乳腺肿瘤生长的机制

PRL 为蛋白类激素，除垂体内分泌外，还可由多种垂体外组织通过自分泌或旁分泌形式发挥作用，其主要靶器官为乳腺，正常情况下对于乳腺的生长、分化以及哺乳期的泌乳具有重要作用。PRL 的生物学作用是通过与特定高亲和性膜受体即 PRLR 相结合而引发的。PRL 有两个受体结合位点，位点 1 受体亲和力高，位点 2 受体亲和力低。与受体结合时，PRL 首先通过其位点 1 与第一分子 PRLR 结合，形成无活性的 1∶1 中间复合物，与此同时 PRL 变构并通过其位点 2 与第二分子 PRLR 结合，形成一个活性 1∶2 复合体[2-3]，即二聚化形式的 PRLR 才具有活性，进而引起受体相关的 JAK/STAT5 信号通路激活。此外，也可激活 Ras/Raf/MAPK 以及 ERK 和 PI3K/AKT 信号通路。PRL 通过激活这些途径来诱导细胞生存、分化和增殖以及病理状态下的肿瘤细胞增生[2, 4]。

大量流行病学数据、基础研究及动物实验显示，不仅内分泌而且自分泌和旁分泌 PRL 均能促进乳腺肿瘤生长，对乳腺癌的发生和发展具有重要促进作用[1,4-5]。例如，积累的流行病学资料清楚地显示出绝经前和绝经后妇女高 PRL 水平与乳腺癌发病风险呈正相关；人催乳素(human prolactin，hPRL)mRNA 在乳腺组织中的发现和生物活性 PRL 在人乳腺癌细胞的检出表明，PRL 是乳腺局部产生的自分泌/旁分泌生长因子；PRL 对乳腺细胞具有促有丝分裂作用；PRL 通过促进细胞增殖和存活，增加细胞运动性，维持肿瘤血管化作用参与乳腺肿瘤发生；PRL 能诱导肿瘤形成、增加肿瘤生长速率和转移灶的数量；在乳腺癌细胞和乳腺肿瘤组织中 PRLR 表达水平上调；PRL 过度表达的转基因小鼠乳腺癌发病率高；抑制 PRL 活性的拮抗剂可抑制体内乳腺癌细胞的增殖；抑制 PRL 与 PRLR 的结合可抑制乳腺癌细胞的生长[6-11]。因此，自分泌/旁分泌 PRL/PRLR 的相互作用以及 PRLR 相关的信号转导在乳腺癌的发生及进展中具有重要的促瘤作用。于是人们开始寻找抵抗 PRL 促瘤作用的有效策略，其中一种办法就是开发特异性的 PRLR 拮抗剂。

2 hPRL 受体拮抗剂 G129R-hPRL 的开发及其作用机制

2.1 G129R-hPRL的开发

上世纪末Chen等[1]通过将人生长激素(human growth factor，hGH)分子保守螺旋3上第120位的甘氨酸(G)替换为精氨酸(R)而开发出一种hGH竞争性受体拮抗剂hGH-G120R，在体内外均显示出阻断GH的作用。hGH-hGHR复合物结构研究明确了螺旋3的甘氨酸口袋是其受体结合位点2的一个重要组成部分，作为hGH家族一员的hPRL与hGH结构上相当的区域为Gly129。按照这一原理Chen[9-10]和Goffin[12-13]的研究小组分别进行实验，将PRL第129位的甘氨酸替换为精氨酸，开发出第1代特异的hPRLR拮抗剂G129R-hPRL。

2.2 G129R-hPRL的功能

Chen等[9]利用细胞增殖实验证明，G129R-hPRL对T-47D人乳腺癌细胞增殖具有抑制效应；当G129R-hPRL与抗雌激素制剂一起应用时，可以观察到叠加的乳腺癌细胞增殖抑制效应；并通过TUNEL实验证实，G129R以剂量依赖方式诱导4种hPRLR阳性乳腺癌细胞系发生凋亡；体内实验证实，G129R能延缓小鼠体内乳腺肿瘤的生长[10]。上述研究结果表明，G129R-hPRL有望成为一种治疗以及预防乳腺癌的理想药物。

2.3 G129R-hPRL的作用机制

G129R-hPRL将PRL保守螺旋3中体积微小的甘氨酸替换为具有庞大侧链的精氨酸，这样不仅

http://www.chinjmap.com

破坏了受体结合位点2的结构完整性，而且精氨酸产生空间位阻，阻止位点2与第2个受体结合而启动信号转导。但由于第1个结合位点没有改变，依旧保持结合受体的能力，所以G129R是通过和野生型PRL竞争受体来发挥拮抗作用的[13]。现已证实，G129R能够竞争性拮抗hPRL对激素敏感性人类乳腺癌细胞系的作用，阻断PRL诱导的JAK/STAT和MAPK信号通路，从而激活Capsase-3，导致凋亡基因Bax和肿瘤抑制因子TGF-β的表达上调，原癌基因bcl-2和存活因子TGF-α的表达下调，使细胞周期进程停止，进而诱导细胞凋亡[9-10, 12]。

3　G129R-hPRL 存在的缺陷及改进

3.1　G129R-hPRL存在的缺陷

研究人员在随后的研究中发现，在敏感试验中G129R-hPRL存在残余激动性，表现出一定的促增殖活性，某些情况下甚至超过其拮抗性而占据优势。原因在于其位点2与受体的低亲和力不足以完全抑制其与第2条受体链的相互作用，当加入足够量的时候，它仍旧可以激活部分PRLR[12]。由于其作用机制是与野生型PRL竞争结合受体，这就意味着必须比内源性PRL使用更高的量，而在这样的浓度下残余激动性往往占据主导地位。有研究显示，通过比较几种体外生物分析，生物测定越是敏感，这种残余激动性越明显。总之，G129R表现出一定水平的激动作用会明显限制其使用剂量，因此，G129R不能成为最终的临床使用产品而需进一步改进。

3.2　纯PRLR拮抗剂Δ1-9-G129R-hPRL的构建

在对PRL的N-末端结构和功能进行研究的过程中，研究者发现，N-末端是PRL/GH/PL家族中差别最大的区域。于是Goffin等[12]制作了一系列N-末端突变的hPRL类似物。结果发现，缺失前9个氨基酸会略增加其生物学活性，于是将这一N-末端缺失引入G129R-hPRL，实验结果显示，此N-末端缺失的hPRL双突变体Δ1-9-G129R-hPRL不仅可以阻断所有已知的由PRL所介导的信号转导，是体内PRL的有效抑制剂，而且与G129R表现出一定的促增殖活性不同，Δ1-9-G129R-hPRL在迄今已测试的每一种细胞或动物模型中均消除了残余激动性，即使在高度敏感的Ba/F-LP或Nb2细胞增殖分析中都不能激活受体[14]。分子水平的原因可能是由于N-末端参与位点2与受体的结合，当N-末端缺失后则彻底消除了其与第2个受体的接触，因此也就消除了残余激动性，这一性质也部分弥补了其亲和力降低的缺点[15]。相对于第1代PRLR拮抗剂，Δ1-9-G129R-hPRL被称为第2代PRLR拮抗剂。虽然Δ1-9-G129R-hPRL是目前最好的抗乳腺癌药物候选分子，但N-末端突变对于整体亲和力和拮抗研究中半数抑制浓度(IC_{50})没有显著改善而导致其也并不完美。

4　G129R-hPRL 与其他抗肿瘤成分的联合应用

PRLR 拮抗剂研究过程中，一些研究小组还将G129R 以基因克隆的方式与其他一些细胞毒素、血管生成抑制剂、免疫因子、结合蛋白等相偶联，旨在使融合蛋白通过 G129R 的靶向特异性作用于PRLR 阳性细胞，同时通过另一部分蛋白的特殊功能作用于癌细胞，使其同时发挥多种抗肿瘤活性，这也是今后非常有前途的一种研究方案。此外，多种抗肿瘤药物的联合应用也是正在积极尝试的有效策略。

4.1　以 G129R-hPRL 为基础的融合蛋白

4.1.1　G129R-endostatin　阻断血管生成是导致肿瘤退行性变的有效策略，血管内皮抑素(endostatin)是研究最明确的血管生成抑制剂之一。Beck等[16]结合G129R的抗乳腺癌作用和endostatin的抗血管新生作用构建一种新型融合蛋白G129R-endostatin用于乳腺癌的特异性治疗。现有数据表明，这种新型融合蛋白能够结合到人乳腺癌细胞T-47D表面的PRLR上并抑制PRL介导的信号转导。同时，它还能抑制人脐静脉内皮细胞的增殖，并具有与endostatin相似的破坏内皮管状结构形成的作用。G129R-endostatin的治疗效果已经被小鼠乳腺癌细胞系4T1的体内实验证实。G129R-endostatin与单独的G129R或endostatin相比可以显著延长血清半衰期，而且展示出比G129R和内皮抑素单独或组合时更强的肿瘤抑制效应。这些数据显示了G129R-endostatin的双重治疗作用，表明此融合蛋白是一种很有前途的新型抗乳腺癌制剂。

4.1.2　G129R-IL2　白细胞介素2(IL2)能够刺激T淋巴细胞和自然杀伤细胞，是用于癌症治疗的主要细胞因子之一。然而，使用IL2的缺点是没有细胞特异性，IL2作用于病人全身细胞，因此常常产生严重的不良反应，限制了IL2的给药量，而这种剂量限制反过来直接影响治疗效果。Zhang等[17]结合内分泌治疗与免疫治疗设计融合蛋白G129R-IL2用于乳腺癌治疗。这种新型融合蛋白

利用G129R与PRLR之间特异的结合，使融合蛋白直接靶向作用于含有高水平PRLR的恶性乳腺组织。实验数据表明，G129R-IL2能够阻断由hPRL介导的信号转导，抑制乳腺癌细胞增殖，而且使IL2主要局限于肿瘤局部，激活肿瘤附近的T淋巴细胞而导致肿瘤细胞毒性，其不良反应大大减少。同时G129R-IL2具有相对较长的血清半衰期，体内注射显著抑制小鼠乳腺肿瘤生长。因此这种靶向内分泌-免疫设计提供了一种新颖有效的治疗乳腺癌方法。

4.1.3 G129R-PE40-KDEL 绿脓杆菌外毒素 A(PE)是一种能有效抑制细胞蛋白合成，并最终导致细胞死亡的细菌毒素。截短形式的 PE(PE40)缺乏毒素的细胞识别域，但保留了其易位进入胞质并抑制蛋白质合成的必需区域，将 PE40 羧基末端的 REDLK 密码子置换为 KDEL 密码子，则可极大地提高 PE 及其衍生物的细胞毒性。Langenheim 等[18]将 G129R 与截短重组形式的 PE40 偶联形成融合毒素 G129R-PE40-KDEL。结果表明，融合毒素具有双功能蛋白属性，能竞争性结合于 T-47D 人乳腺癌细胞，并抑制由 hPRL 介导的 STAT5 磷酸化。此外，G129R-PE40-KDEL 对表达 hPRLR 的乳腺癌细胞有选择性细胞毒作用，并通过抑制蛋白质合成大大降低 PRLR 阳性人乳腺癌细胞的生存力，大幅增加了 G129R 的效力。

4.1.4 SA20-G129R 为了延长 hPRL 及其竞争拮抗剂 G129R-hPRL 的循环半衰期，Langenheim 等[19]研究了血清结合白蛋白肽(SA20)与二者的氨基端或羧基端融合的效果。结果显示，SA20 与配体氨基末端融合物比羧基端融合物对于它们诱导或抑制信号转导和体外细胞增殖能力影响更小。小鼠药物代谢动力学研究显示，与 hPRL 和 G129R 相比，SA20-hPRL 和 SA20-G129R 的半衰期延长，清除率降低。这些结果表明，hPRL 及其拮抗剂的 SA20 修饰，改善了它们的药动学和药效学。

4.2 以 G129R-hPRL 为基础的融合蛋白联合应用

Tomblyn 等[20]在小鼠肿瘤模型中测试了以 G129R 为基础的 3 种新型融合蛋白包括 G129R 与 endostatin、IL2、修改截短的细胞毒素(PE38KDEL)的融合蛋白 G129R-endostatin、G129R-IL2 和 G129R-PE38-KDEL 联合治疗的效果。每一种融合蛋白，旨在通过 G129R 部分靶向作用于催乳素受体阳性细胞，同时通过另一部分攻击一个癌细胞标志物。结果显示联合治疗方案显著延缓了乳腺癌细胞移植物的生长，平均肿瘤复发时间较未治疗对照组明显推迟，此外，联合治疗组肿瘤中的细胞毒性 $CD8^+T$ 细胞显著增加，肺转移的总数也显著降低。总之，在这种小鼠肿瘤模型中使用 G129R 融合蛋白靶向治疗乳腺癌并同时针对多种癌症标志物是治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌的一种有效策略。

4.3 PRLR与其他抗肿瘤药物的联合应用

有报道称过度表达HER2的乳腺癌在自分泌PRL存在时具有高度增生和转移活性，这表明HER2和PRLR在乳腺癌的演进中存在潜在的协同作用。PRL能诱导HER2的酪氨酸磷酸化，从而激活有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性。为了确定由PRL诱导的HER2这种转活是否促成抗HER 2抗体的治疗抗性，最近有一项研究[21]将HER2单克隆抗体Herceptin与G129R联合应用。作为一种信号试剂，Herceptin在抑制AKT磷酸化方面比G129R更有效，而G129R在阻断STAT3和STAT5活化上更优越，G129R也能直接抑制HER2的磷酸化。结果显示Herceptin与G129R的联合在HER2和MAPK磷酸化上具有叠加的抑制效应，证实了MAPK信号是HER2和PRLR共享的一条会聚信号途径。Herceptin与G129R的联合具有体内和体外抑制乳腺癌细胞T47D和BT474增殖的叠加作用，因此，抗-HER2和抗-PRLR疗法可能提供了一种新的治疗HER2过度表达乳腺癌的方法。另外，一项研究Δ1-9-G129R-hPRL单独或与化疗结合对乳腺癌细胞数目和集落生成影响的结果显示，Δ1-9-G129R-hPRL可强烈抑制乳腺癌细胞系和原发肿瘤样本的集落形成能力，与化疗药物阿霉素和紫杉醇一起应用，可以增强这类药物的细胞毒性[22]。因此，自分泌hPRL在乳腺癌细胞集落亚群中是一种可诱导生存因子，细胞毒素类药物和Δ1-9-G129R-hPRL的合理组合，提高了针对这类乳腺癌的治疗结果。

5 展望

针对 PRLR 拮抗剂 G129R-hPRL 和Δ1-9-G129R-hPRL 均存在亲和力不足的缺憾，需要在进一步研究的基础上加以改进。例如，在对总体亲和力不造成消极影响的前提下，通过突变提高位点 1 与受体的亲和力或完全破坏位点 2 与受体的接触。实现这一目的可有多种方式：①确定 PRL-PRLBP2 复合物的三维结构以帮助确定定点

突变的热点，同时可明确 N-末端在受体结合和激活方面的作用并加以修饰；②可通过噬菌体展示技术随机突变找出提高位点 1 亲和力的突变；③通过对现存数据库的适当筛选或建立在 PRLR 结合口袋三维结构基础上的从头研究开发小分子拮抗剂(肽类和非有机物)。

此外，癌症的多因素性质及癌细胞信号通路之间广泛交叉对话的存在都强调了综合疗法对于有效控制癌症的意义，这个问题在单一治疗遇到阻力时变得至关重要。以 PRLR 拮抗剂 G129R 为基础的多功能融合蛋白也显示出较单一治疗更强的肿瘤抑制效力，而且这对延长循环半衰期，发展长效拮抗剂也是行之有效的策略。另外，几种或多种作用机制不同的药物联合应用也代表着未来肿瘤基因治疗的发展趋势。目前 PRLR 拮抗剂仍处于实验研究阶段，真正进入临床应用还面临许多挑战，为此需要收集更多这些拮抗剂体内长期抗肿瘤效力的实验证据，并确定在 PRL 相关疾病中这些化合物的的应用潜力和局限性。此外，还要识别 PRL 作用的血清标志物，这种标志物可以用来在动物研究和临床前试验中迅速评价拮抗剂的抗 PRL 活性，而治疗用 PRLR 拮抗剂的有效给药方式也需在深入研究中得出结论。

REFERENCES

[1] TALLET E, ROUET V, JOMAIN J B, et al. Rational design of competitive prolactin/growth hormone receptor antagonists [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia,2008,13(1): 105-117.

[2] LANGENHEIM J F, TAN D, WALKER A M, et al. Two wrongs can make a right: Dimers of prolactin and growth hormone receptor antagonists behave as agonists [J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(3): 661-674.

[3] BROUTIN I, JOMAIN J B, TALLET E, et al. Crystal structure of an affinity-matured prolactin complexed to its dimerized receptor reveals the topology of hormone binding site 2 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(11): 8422-8433.

[4] SWAMINATHAN G, VARGHESE B, FUCHS S Y. Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer [J]. Mammary Gland Biol Neoplasia, 2008, 13(1): 81-91.

[5] CLEVENGER C V, ZHENG J, JABLONSKI E M, et al. From bench to bedside: future potential for the translation of prolactin inhibitors as breast cancer therapeutics [J]. Mammary Gland Biol Neoplasia, 2008, 13(1): 147-156.

[6] TWOROGER S S, HANKINSON S E. Prolactin and breast cancer risk [J]. Cancer Lett, 2006, 243(2): 160-169.

[7] TWOROGER S S, SLUSS P, HANKINSON S E. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women [J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 2476-2482.

[8] OAKES S R, ROBERTSON F G, KENCH J G. Loss of mammary epithelial prolactin receptor delays tumor formation by reducing cell proliferation in low-grade preinvasive lesions [J]. Oncogene, 2007, 26(4): 543-553.

[9] CHEN W Y, RAMAMOORTHY P, CHEN N, et al. A human prolactin antagonist, hPRL-G129R, inhibits breast cancer cell proliferation through induction of apoptosis [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(11): 3583-3593.

[10] CHEN N Y, HOLLE L, LI W, et al. *In vivo* studies of the anti-tumor effects of a human prolactin antagonist, hPRL-G129R [J]. Int J Oncol, 2002, 20(4): 813-818.

[11] NOUHI Z, CHUGHTAI N, HARTLEY S, et al. Defining the role of prolactin as an invasion suppressor hormone in breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2006, 66(3): 1824-1832.

[12] GOFFIN V, BERNICHTEIN S, TOURAINE P, et al. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists [J]. Endocr Rev, 2005, 26(3): 400-422.

[13] GOFFIN V, BERNICHTEIN S, KAYSER C, et al. Development of new prolactin analogs acting as pure prolactin receptor antagonists [J]. Pituitary, 2003, 6(2): 89-95.

[14] JOMAIN J B, TALLET E, BROUTIN I, et al. Structural and thermodynamic bases for the design of pure prolactin receptor antagonists: X-ray structure of Del1-9-G129R-hPRL [J]. J Biol Chem, 2007, 282(45): 33118-33131.

[15] SU Y. Advances in research of human prolactin receptor antagonists in breast cancer [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2009, 18(7): 609-613.

[16] BECK M T, CHEN N Y, FRANEK K J, et al. Prolactin antagonist-endostatin fusion protein as a targeted dual-functional therapeutic agent for breast cancer [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3598-3604.

[17] ZHANG G R, LI W, HOLLE L, et al. A novel design of targeted endocrine and cytokine therapy for breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(4): 1196-1205.

[18] LANGENHEIM J F, CHEN W Y. Development of a prolactin receptor-targeting fusion toxin using a prolactin antagonistand a recombinant form of Pseudomonas exotoxin A [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90(3): 281-293.

[19] LANGENHEIM J F, CHEN W Y. Improving the harmacokinetics/pharmacodynamics of prolactin, GH, and their antagonists by fusion to a synthetic albumin-binding peptide [J]. J Endocrinol, 2009, 203(3): 375-387.

[20] TOMBLYN S, SPRINGS A E, LANGENHEIM J F, et al. Combination therapy using three novel prolactin receptor antagonist-based fusion proteins effectively inhibits tumor recurrence and metastasis in HER2/neu transgenic mice [J]. Int J Oncol, 2009, 34(4): 1139-1146.

[21] SCOTTI M L, LANGENHEIM J F, TOMBLYN S, et al. Additive effects of a prolactin receptor antagonist, G129R, and herceptin on inhibition of HER2-overexpressing breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 111(2): 241-250.

[22] HOWELL S J, ANDERSON E, HUNTER T, et al. Prolactin receptor antagonism reduces the clonogenic capacity of breast cancer cells and potentiates doxorubicin and paclitaxel cytotoxicity [J/OL]. Breast Cancer Res, 2008, 10(4): R68[2008-05-05]. http://breast-cancer-research.com/content/10/4/R68.

收稿日期：2010-04-06

http://www.chinjmap.com