



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.012  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(5):597-605.

· 临床研究 ·

# 微管相关蛋白 tau 在乳腺癌中表达及临床意义的生物信息学分析

赵东怡<sup>1</sup>, 周恩相<sup>1</sup>, 李伦<sup>2</sup>, 杨永萍<sup>3</sup>, 谢萍芳<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院 乳甲外科, 湖南 长沙 410011; 2. 复旦大学肿瘤研究所, 上海 200433; 3. 辽宁省丹东市妇幼保健医院 妇科, 辽宁 丹东 118000)

## 摘要

**目的:** 通过生物信息学方法分析微管相关蛋白 tau (MAPT) 在乳腺癌中的表达及其临床意义。

**方法:** 分别从 TCGA、bc-GenExMiner、GEO、Kaplan Meier Plotter 等公共数据库当中下载乳腺癌中 MAPT 表达的数据资料, 分析 MAPT 在乳腺癌中的表达情况及其与乳腺癌类型、治疗、预后的关系。

**结果:** 总体分析结果显示, MAPT 在乳腺癌组织中表达高于正常乳腺组织 ( $P < 0.01$ ), 但分组分析显示, MAPT 在恶性程度低、临床分期早、内分泌治疗敏感的乳腺癌中呈高表达, 反之则相反。MAPT 高表达乳腺癌对他莫昔芬敏感性更高但容易对紫杉醇耐药 ( $P < 0.01$ )。总体分析结果显示, MAPT 高表达乳腺癌患者的总生存期与无复发生存期均长于其低表达乳腺癌患者 ( $HR=0.65$ ,  $95\% CI=0.48\sim 0.89$ ,  $P < 0.05$ ;  $HR=2.91$ ,  $95\% CI=1.54\sim 5.51$ ,  $P < 0.05$ ), 但分组分析显示, 仅 Luminal A 型患者与总体结果一致, 其余类型或无关或相反。

**结论:** MAPT 的表达在不同类型的乳腺癌中存在差异, 且与乳腺癌的耐药与预后密切相关, 在指导乳腺癌治疗和评估预后方面具有一定临床意义。

## 关键词

乳腺肿瘤; 微管相关蛋白质类; 生物标记; 计算生物学  
中图分类号: R737.9

## Expression of microtubule-associated protein tau in breast cancer and its clinical significance: a bioinformatics analysis

ZHAO Dongyi<sup>1</sup>, ZHOU Enxiang<sup>1</sup>, LI Lun<sup>2</sup>, YANG Yongping<sup>3</sup>, XIE Pingfang<sup>1</sup>

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. Institute of Oncology, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Gynecology, Maternal and Child Health Hospital, Dandong, Liaoning 118000, China)

## Abstract

**Objective:** To analyze the expression of microtubule-associated protein tau (MAPT) in breast cancer and its clinical significance through bioinformatics approach.

**Methods:** Data about MAPT expression in breast cancer were downloaded from the public databases that included TCGA, bc-GenExMiner, GEO and Kaplan Meier Plotter. The MAPT expression profiles and their relations with the types of breast cancer as well as the treatment and prognosis of breast cancer were analyzed.

**基金项目:** 湖南省自然科学基金资助项目 (2017JJ2357)。

**收稿日期:** 2019-02-22; **修订日期:** 2019-04-16。

**作者简介:** 赵东怡, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事乳腺外科方面的研究。

**通信作者:** 谢萍芳, Email: 1920556610@qq.com

**Results:** The result of overall analysis showed that MAPT expression was higher in breast cancer tissue than that in normal breast tissue ( $P<0.01$ ), but the results of stratified analysis showed that MAPT expression was increased in breast cancer with low malignancy, early clinical stage or sensitivity to endocrine therapy and conversely, the opposite was true. Breast cancer with high MAPT expression was more sensitive to tamoxifen but more likely resistant to paclitaxel ( $P<0.01$ ). The result of overall analysis showed that the overall survival and relapse-free survival in patients with high MAPT expression were longer than those in patients with low MAPT expression ( $HR=0.65$ , 95%  $CI=0.48-0.89$ ,  $P<0.05$ ;  $HR=2.91$ , 95%  $CI=1.54-5.51$ ,  $P<0.05$ ), but the results of stratified analysis showed that consistent result was only achieved in patients with Luminal A breast cancer, while the irrelevant or opposite results were seen in patients with other types of breast cancer.

**Conclusion:** MAPT expressions are diversified in different types of breast cancer, which were closely associated with drug resistance and prognosis of breast cancer. So, it is of certain clinical significance for treatment selection and the prognostic assessment of breast cancer.

#### Key words

Breast Neoplasms; Microtubule-Associated Proteins, Biomarkers; Computational Biology

CLC number: R737.9

近年来, 乳腺癌的发病率迅速增长, 无论是发达国家还是发展中国家, 乳腺癌都是女性目前最为常见的癌症。根据全球肿瘤流行病学统计数据, 2018年全球乳腺癌新发病例数为2 088 849例, 乳腺癌的发病率和病死率都跃居女性恶性肿瘤中的首位<sup>[1]</sup>。在我国, 乳腺癌也是女性发病率最高的恶性肿瘤, 据我国癌症中心公布的最新数据表明, 我国女性乳腺癌年发病例数可达30.4万例, 死亡例数约3.1万例, 严重威胁着女性的健康<sup>[2-4]</sup>。目前乳腺癌的主要治疗方法是以手术为主的综合治疗<sup>[5-6]</sup>, 虽然乳腺癌的诊疗水平不断提高, 但乳腺癌的复发、放化疗等治疗对机体的毒副作用和综合治疗的高额费用仍给患者带来了躯体和心理的双重影响, 同时也给家庭和社会带来了巨大的经济负担。

微管相关蛋白tau (microtubule-associated protein tau, MAPT) 是细胞内纺锤体的主要构成部分, 是一种微管相关蛋白, 其编码基因位于17q21.3, 包括15个外显子, 可促进细胞骨架微管的聚合、稳定, 调节微管蛋白动力学变化, 首次被报道是在关于阿尔兹海默病的研究中, 与神经系统退行性疾病有关<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>表明, MAPT表达在乳腺癌中有一定意义。目前乳腺癌中MAPT表达的临床意义的研究尚不全面, 本研究使用生物信息学的方法, 分析乳腺癌中MAPT的表达情况, 对MAPT预测乳腺癌耐药、预后进行探究, 为乳腺癌的预防和治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源及研究内容

基于TCGA数据库 (<https://cancergenome.nih.gov>) 和bc-GenExMiner数据库 (<http://bcgenex.centregauducheau.fr>) 中乳腺癌组织及正常乳腺组织的测序结果, 分析MAPT在正常乳腺组织与乳腺癌组织中的表达情况, 分析不同临床分期、月经状态、分子分型的乳腺癌组织中MAPT的表达差异。基于GEO数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geoprofiles>), 以“MAPT+BREAST+RESISTANCE”为关键词进行检索, 收集关于MAPT与化疗耐药、内分泌耐药及靶向治疗耐药的数据集, 分析MAPT与乳腺癌化疗、内分泌和靶向治疗耐药之间的关系。从Kaplan Meier Plotter数据库 (<http://kmplot.com/analysis>) 中获取有关乳腺癌预后的相关数据, 分析MAPT在不同分子分型乳腺癌中与总生存期 (overall survival, OS) 和无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 之间的关系, 绘制Kaplan-Meier曲线。

### 1.2 统计学处理

使用SPSS Statistics 21软件对数据进行 $t$ 检验或 $t'$ 检验, 统计检验均采用双侧检验,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。数据以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数 (四分位数间距) [ $M (IQR)$ ]来表示。

## 2 结果

### 2.1 MAPT 在正常乳腺组织及乳腺癌组织中的表达情况

对TCGA中1 097例乳腺癌和114例正常乳腺组织的数据进行分析,发现MAPT在正常乳腺组织中表达水平为17.964 (13.532~25.455),在乳腺癌组织中表达水平为25.768 (4.77~58.728),其在乳腺癌组织中表达高于正常乳腺组织 ( $P<0.01$ )。分析不同的分子分型乳腺癌中MAPT表达水平,566例Luminal型乳腺癌中MAPT表达水平为34.612 (13.720~66.167),高于正常乳腺组织 ( $P<0.01$ ),37例HER-2型乳腺癌组织中表达水平为1.882 (0.909~6.136),116例三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 组织中表达水平为1.013 (0.496~2.623),均低于

正常乳腺癌组织 (均 $P<0.01$ )。分析其在不同临床分期乳腺癌中表达水平,183例I期乳腺癌组织中MAPT表达水平为41.311 (11.196~69.101),在615例II期乳腺癌中表达水平为23.152 (3.507, 59.974),在247例III期乳腺癌中表达水平为21.817 (6.445~46.555),20例IV期乳腺癌组织中表达水平为13.861 (5.877~22.036),I、II、III期乳腺癌中MAPT的表达均高于正常乳腺癌组织 (均 $P<0.01$ ),II、III、IV期乳腺癌组织中MAPT表达均高于I期乳腺癌 (均 $P<0.05$ )。IV期乳腺癌和正常乳腺癌组织中表达无统计学差异 ( $P>0.05$ )。230例绝经前乳腺癌中表达水平为29.106 (4.934~58.015)、700例绝经后乳腺癌中表达水平为23.837 (5.014~59.210),绝经前患者和绝经后患者癌组织中MAPT的表达均高于正常乳腺组织 ( $P<0.05$ ) (图1)。

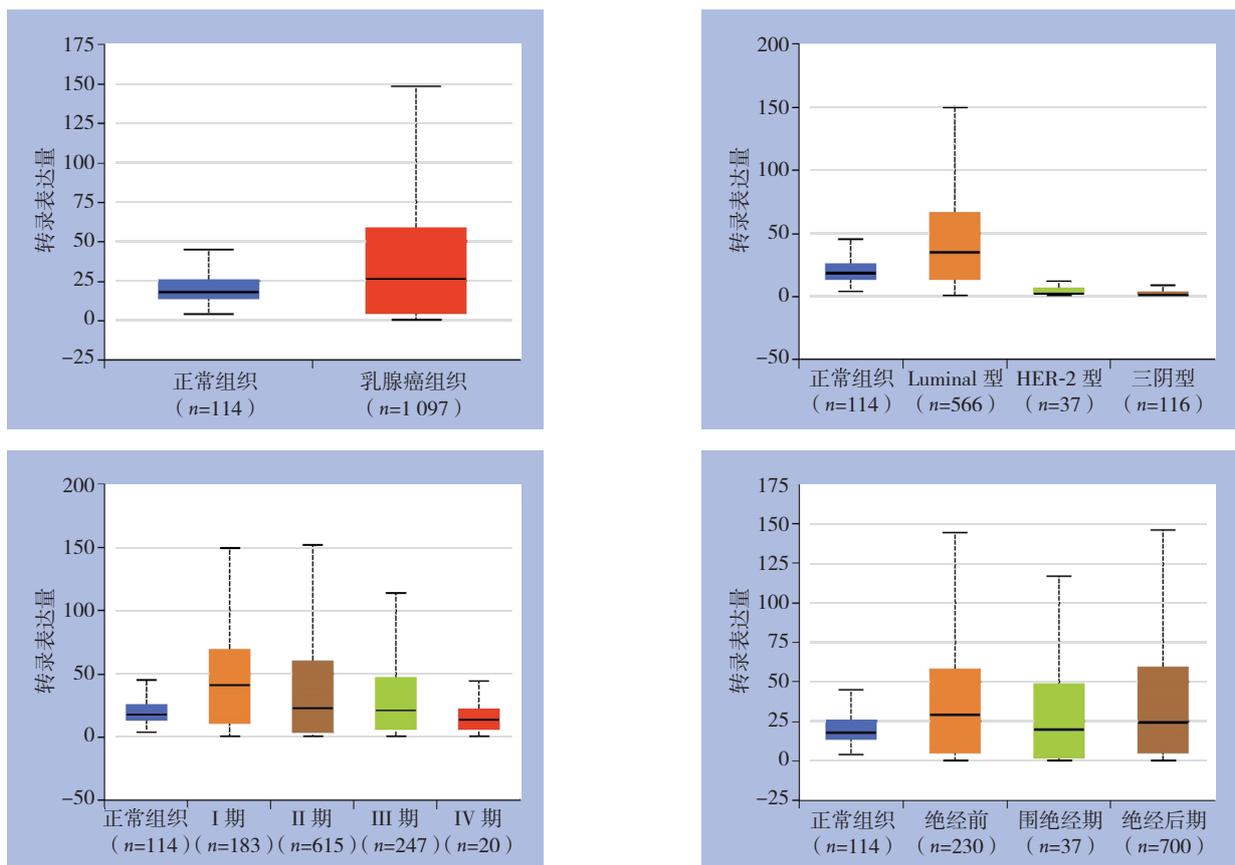


图1 MAPT 在乳腺癌中表达情况  
Figure1 Expressions of MAPT in breast cancer

分析bc-GenExMiner数据库中1 525例ER阴性乳腺癌、3 923例ER阳性乳腺癌、946例PR阴性乳腺癌和1 439例PR阳性乳腺癌发现,MAPT在ER、PR阳性乳腺癌中表达量明显高于ER、

PR阴性乳腺癌,两者差异具有统计学意义 (均 $P<0.0001$ )。分析Ki-67高表达的2 672例乳腺癌和Ki-67低表达的2 673例乳腺癌中MAPT转录表达量,发现Ki-67低表达乳腺的MAPT表达水平较

Ki-67高表达的乳腺癌高，两者差异具有统计学意义 ( $P<0.0001$ )。对201例HER-2阳性乳腺癌和1409例HER-2阴性乳腺癌进行分析，发现HER-2

阳性乳腺癌的MAPT表达量明显低于HER-2阴性乳腺癌，两者差异也具有统计学意义 ( $P<0.0001$ ) (图2)。

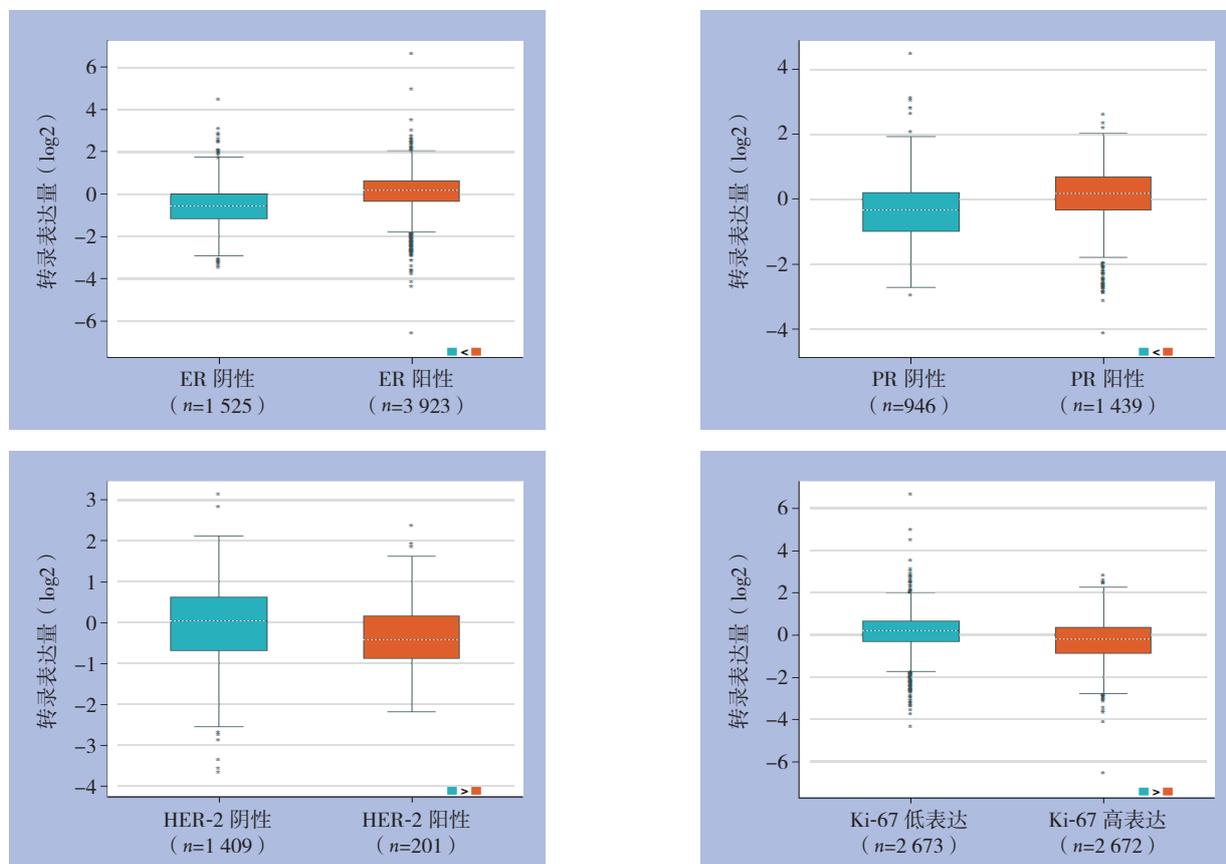


图2 MAPT表达与ER、PR、HER-2、Ki-67的关系

Figure 2 Relations of MAPT expression with ER, PR, HER-2 and Ki-67

## 2.2 MAPT与乳腺癌内分泌耐药、化疗耐药以及靶向治疗耐药的关系

分析GEO数据库中的数据发现，数据集GDS360中331\_at这一基因片段表达量在多西他赛耐药组与敏感组中分别为 $116.83 \pm 35.28$  ( $n=14$ )和 $81.89 \pm 14.02$  ( $n=10$ )，114\_r\_at表达量在多西他赛耐药组及敏感组分别为 $48.05 \pm 37.58$  ( $n=14$ )和 $20.03 \pm 16.19$  ( $n=10$ )，MAPT在多西他赛耐药乳腺癌中表达水平较高 ( $P<0.01$ )。对数据集GDS4083进行分析，发现拉帕替尼耐药组206401\_s\_at片段表达量为 $284.74 \pm 69.29$  ( $n=12$ )，敏感组中为 $184.31 \pm 35.84$  ( $n=6$ )，206401\_s\_at片段在耐药组和敏感组的表达量分别为 $187.38 \pm 34.59$  ( $n=12$ )和 $139.94 \pm 12.21$  ( $n=6$ )，MAPT在拉帕替尼耐药组中的表达量明显高于敏感组 ( $P<0.01$ )。对数据集GDS4051

进行分析，发现203929\_s\_at、225379\_at、203928\_x\_at、206401\_s\_at 4个片段在他莫昔芬耐药组中表达量均低于敏感组 (均 $P<0.01$ ) (表1)。

## 2.3 MAPT与乳腺癌预后的关系

分析Kaplan Meier Plotter数据库中3955例乳腺癌患者的总生存期数据并绘制生存曲线，发现MAPT高表达乳腺癌患者OS高于低表达患者 ( $HR=0.65$ ,  $95\% CI=0.48\sim 0.89$ ,  $P<0.01$ )。分别分析各个分子分型，在Luminal A型乳腺癌中，MAPT高表达乳腺癌的OS高于低表达患者 ( $HR=0.38$ ,  $95\% CI=0.23\sim 0.63$ ,  $P<0.05$ )，MAPT与Luminal B型、HER-2型乳腺癌OS无明显关系 (均 $P>0.05$ )。对于TNBC，MAPT表达量低的乳腺癌患者OS更高 ( $HR=2.91$ ,  $95\% CI=1.54\sim 5.5$ )。

对Kaplan Meier Plotter数据库中1402例乳

腺癌患者的RFS进行统计分析, 结果显示MAPT高表达的乳腺癌患者RFS高于其低表达患者 (HR=0.59, 95% CI=0.51~0.69, P<0.05)。在Luminal A型的乳腺癌患者中, MAPT高表达患者RFS高于其低表达患者 (HR=0.64,

95% CI=0.49~0.82, P<0.01)。TNBC中, MAPT高表达患者的RFS低于其低表达患者 (HR=1.45, 95% CI=1.04~2.04, P<0.05)。而Luminal B型和HER-2型乳腺癌患者中, MAPT表达量与RFS无明显关系 (均P>0.05) (图3)。

表1 MAPT与乳腺癌化疗、内分泌治疗、靶向治疗耐药的关系

Table 1 Relations of MAPT expression with the resistance to chemotherapy, endocrine therapy and targeted therapy of breast cancer

GEO 数据集	MAPT 基因片段	药物	MAPT 表达量 [ $\bar{x} \pm s (n)$ ]		P
			耐药	敏感	
GDS360	331_at	多西他赛	116.83 ± 35.28 (14)	81.89 ± 14.02 (10)	<0.01
GDS360	114_r_at	多西他赛	48.05 ± 37.58 (14)	20.03 ± 16.19 (10)	<0.01
GDS4051	203929_s_at	他莫昔芬	31.68 ± 12.09 (12)	91.31 ± 40.45 (12)	<0.01
GDS4051	225379_at	他莫昔芬	29.11 ± 10.17 (12)	79.52 ± 17.29 (12)	<0.01
GDS4051	203928_x_at	他莫昔芬	66.97 ± 16.35 (12)	158.56 ± 49.27 (12)	<0.01
GDS4051	206401_s_at	他莫昔芬	73.02 ± 19.47 (12)	168.91 ± 62.50 (12)	<0.01
GDS4083	203928_x_at	拉帕替尼	284.74 ± 69.29 (12)	184.31 ± 35.84 (6)	<0.01
GDS4083	206401_s_at	拉帕替尼	187.38 ± 34.59 (12)	139.94 ± 12.21 (6)	<0.01

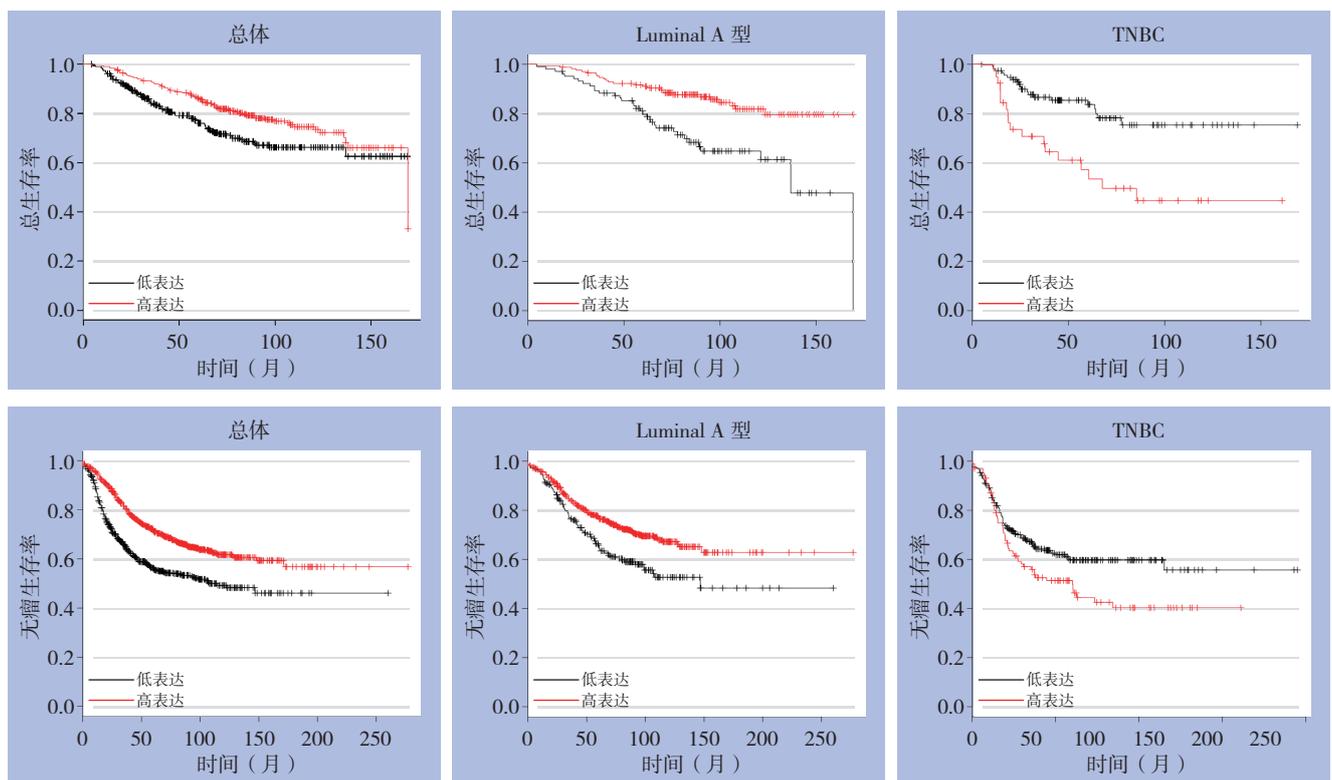


图3 MAPT与乳腺癌预后的关系

Figure 3 Relationship between MAPT and prognosis of breast cancer

### 3 讨论

目前, 在乳腺癌治疗方面, 大多为手术为主辅以术后放化疗、内分泌治疗及靶向药物治疗, 紫杉类药物和雌激素受体抑制剂是临床上最常用的乳腺癌化疗及内分泌治疗药物<sup>[9-10]</sup>。临床上对于乳腺癌预测及预后有许多不同的分子标志物。

除了患者年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、组织学分级、远处转移状态等影响预后的因素, 传统的乳腺癌预后因子包括ER、PR、HER-2、Ki-67、血管生成因子、凋亡相关因子等等, 但是这些指标已经不能满足临床上个体化治疗乳腺癌的需求, 需要更多、更精确的预测因子对乳腺癌的预后及耐药性进行预判<sup>[11]</sup>。

通过对乳腺癌组织与正常乳腺组织中MAPT表达量、耐药及敏感细胞株中MAPT表达量数据的生物信息学分析发现, MAPT在正常乳腺组织及乳腺癌组织中均有表达, 且在乳腺癌组织中高表达。I、II、III期乳腺癌中MAPT表达量均高于正常乳腺组织, 在IV期乳腺癌和正常乳腺组织之间没有发现这种差异, 猜测MAPT在IV期乳腺与正常组织无表达差异是由于晚期癌症已经发生远处转移, 有相当一部分患者的一般情况较差, 甚至发生恶病质, 机体代谢失调导致供能不足, 而肿瘤细胞异常增生需要大量的原料和能量, 缺乏营养支持的肿瘤细胞代谢活性减低, 故与细胞有丝分裂相关的MAPT表达水平降低。也有可能是因为IV期乳腺癌大多局部已经有了变性、坏死, 对MAPT的表达结果存在一定的影响。本研究显示, MAPT的表达也与乳腺癌的分子分型相关, Luminal型乳腺癌具有较高的MAPT表达, 而HER-2型及TNBC组织中MAPT低表达。MAPT表达与雌、孕激素受体、HER-2及Ki-67表达均相关。有研究发现ER阳性乳腺癌中MAPT表达显著低于ER阴性乳腺癌, Andre等<sup>[12]</sup>认为这提示着ER参与MAPT调控。Pentheroudakis等<sup>[13]</sup>对200多例乳腺癌组织进行实时定量PCR实验, 也发现MAPT与ER、PR密切相关。Pusztai等<sup>[8]</sup>发现ER阳性乳腺癌中MAPT阳性结果更多, 而HER-2阳性的乳腺癌中MAPT阳性结果较少, 这与本研究结果一致。本研究表明MAPT表达与临床分期以及ER、PR、HER-2、Ki-67这几个常见的乳腺癌分子标志物均有相关性, 而已经有大量研究实验表明, 这些因素与乳腺癌的预后、耐药、分化程度紧密相关<sup>[14-16]</sup>, 这提示MAPT也有成为预测乳腺癌耐药及预后的新的分子标志物的潜力。

本研究表明, MAPT高表达乳腺癌对紫杉类化疗药有耐药性。Rouzier等<sup>[15]</sup>使用siRNA(小干扰RNA)下调紫杉醇敏感细胞株ZR75.1和MCF-7中MAPT的表达, 结果表明, 下调MAPT表达后乳腺癌对紫杉醇的敏感性明显升高。紫杉类药物的作用靶点在微管, 它可以通过与微管的结合阻止其解聚, 从而影响乳腺癌细胞的有丝分裂, MAPT影响乳腺癌对紫杉类药物敏感性的机制可能是由于MAPT蛋白与紫杉醇和微管结合的位点是相同的, 但不具备阻止微管解聚的功能, 故MAPT高表达导致乳腺癌细胞对紫杉醇耐药<sup>[17]</sup>。有研究表明, MAPT基因启动子上游存在雌激素应答元件,

雌激素与雌激素受体结合后可通过与雌激素应答元件结合启动转录和翻译。MAPT水平可一定程度反应乳腺癌细胞中雌激素活性, 因此MAPT有可能预测内分泌治疗效果<sup>[13,18]</sup>。此外, 有研究<sup>[19]</sup>表明ER可影响MAPT表达, 选择性雌激素受体抑制剂氟维司群可下调MAPT表达, 增加MAPT阳性、ER阳性乳腺癌细胞对紫杉类化疗药的敏感性。长期以来, 同时使用内分泌药物和化学药物联合治疗乳腺癌一直饱受争议, 临床上大多使用化疗序贯内分泌治疗, 已经有一些学者提出患者可以从化疗联合内分泌治疗得到更多获益<sup>[20-21]</sup>, 而选择性雌激素受体对MAPT的调节作用更是为我们提供了一种联合使用内分泌治疗和化疗的可能性。拉帕替尼是一种小分子氨基酸激酶抑制剂, 它通过与MAPT结合位点结合抑制其磷酸化从而抑制肿瘤生长, 其耐药成因较复杂, 包括PIK3CA的激活性突变<sup>[22]</sup>、HER-2基因的K753E突变等<sup>[23]</sup>, 本研究观察到MAPT与乳腺癌拉帕替尼耐药有相关性。MAPT蛋白在微管形成、解聚中发挥的作用可以影响乳腺癌细胞的增殖, 这可能会成为新的乳腺癌防治策略。在乳腺癌术后化疗的方案选择上, 可以对乳腺癌组织进行MAPT基因检测以制定精准的个体化治疗方案, MAPT高表达乳腺癌患者应避免使用紫杉类药物作为主要化疗方案, 而低表达乳腺癌患者可积极使用紫杉类化疗药, 以此取得更好疗效, 预防乳腺癌的术后复发。

研究<sup>[24]</sup>发现MAPT高表达而微管解聚蛋白低表达乳腺癌具有更高的DFS, 且MAPT与微管解聚蛋白表达量比值与DFS呈正相关关系, 两者比值可以作为OS的独立预测因子, 还有体外试验表明MAPT在乳腺癌中高表达与较好的预后相关<sup>[25]</sup>。本研究发现乳腺癌中MAPT表达量显著高于正常乳腺组织, 而MAPT高表达乳腺癌有较好的OS与RFS, 这提示MAPT可能不仅仅有单一的抑癌作用或者促癌作用, 有的肿瘤相关因子已经被发现既有抑癌作用也有促癌作用, 比如转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ ), 目前有研究表明, 在肿瘤发育的不同时期, TGF- $\beta$ 可以发挥不同的作用, 在肿瘤发生早期, 抑制细胞增殖<sup>[26]</sup>;而在肿瘤发展到晚期时, TGF- $\beta$ 可促使上皮细胞向间充质细胞转化, 使得肿瘤细胞具有转移、浸润的倾向, 此外在肿瘤晚期它还可刺激肿瘤血管生成并使机体对肿瘤细胞产生免疫抑制<sup>[27]</sup>。由此可见, 某个分子在癌症发生、发展这一序贯过程中, 起到的作用可能

是不同的。所以MAPT也可能在肿瘤早期起到促进肿瘤生长的作用,然而在肿瘤晚期这种促癌的作用逐渐被抑癌的作用取代,故MAPT高表达的反面表现出更好的预后。最近也有研究<sup>[28]</sup>表明,PLK1基因在多种肿瘤细胞中过表达,但实际有抑癌作用。此外,在有些研究<sup>[29]</sup>中,抑癌基因P27也被发现具有促癌的特性。在个别的研究中,有学者<sup>[12]</sup>发现MAPT的表达水平与没有接受过辅助治疗的乳腺癌患者的“自然预后”没有相关性,这提示着MAPT可能是通过影响乳腺癌的内分泌、化疗、靶向治疗的效果改变预后,也就是说MAPT对乳腺癌的预后影响也取决于患者接受辅助治疗情况。本研究还发现,总体来说,MAPT高表达的乳腺癌预后较好,单独统计Luminal A型的数据也是如此,但TNBC除外,MAPT对乳腺癌的预后与乳腺癌分子分型相关。这与PLK1很相似,研究人员发现在HER-2阳性的肿瘤中,PLK1过表达的患者预后较好,而在ER受体阳性乳腺癌中,PLK1过表达的患者预后差,PLK1对肿瘤预后的作用也取决于肿瘤的亚型<sup>[28]</sup>。当然,上述仅提出了一些可能性,未来仍需要更多的细胞生物学实验来验证MAPT的抑癌机制及进一步探求其与乳腺癌预后的关系。

本研究结果显示MAPT高表达乳腺癌对紫杉类药物耐药,但预后更好,笔者分析,这可能有两点原因,第一,MAPT高表达乳腺癌虽然对紫杉类药物耐药,但对雌激素受体抑制剂敏感,可以取得更好的内分泌治疗效果,从而表现出更好的预后,有研究<sup>[30]</sup>表明,在特定的乳腺癌患者中,内分泌治疗的获益更多,St Gallen专家共识<sup>[31]</sup>也认为对于某些患者来说内分泌治疗更加重要,所以推测某些情况下雌激素受体抑制剂敏感比紫杉类药物耐药对预后的影响可能更大。第二,本研究选择了紫杉类药物作为研究的主要对象,但临床上在制定乳腺癌化疗方案时通常使用2~3种药物联合方案,如环磷酰胺、多柔比星等药物,MAPT的表达与其他类型化疗药物的关系尚不明确,因此不能排除MAPT高表达乳腺癌对紫杉类药物耐药而对其他化疗药物敏感性高的可能性。

本研究使用生物信息学方法和各种生物信息工具对MAPT在乳腺癌中表达意义做了较为全面的分析,但是本研究也存在一定的局限性,本研究所采用的数据来源于公共数据库,在数据处理和上传过程中遵循一定的格式,可能会丢失一部分原始数据,公共数据库中纳入的乳腺癌病例来自

不同地区种族的人群,可能存在一定种族差异,且生物信息工具有各自的适用范围,为了更好的了解MAPT与乳腺癌耐药、预后的关系,仍有必要在进一步研究中设计合理的细胞生物学实验加以验证。

综上,MAPT在乳腺癌中高表达,且不同分型乳腺癌中的表达具有一定差异。MAPT与乳腺癌的耐药和预后密切相关,高表达的乳腺癌患者可能对紫杉类药物耐药而对其他莫昔芬敏感,且可能具有更好的预后。因此,MAPT是一个非常有力度的乳腺癌预后因子,也是他莫昔芬敏感性和紫杉醇耐药性的双功能预测因子,有可能为防治乳腺癌及预防其术后复发提供新的思路,值得更进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- [2] Hong W, Dong E. The past, present and future of breast cancer research in China[J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(1):1-5. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.007.
- [3] 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(3):166-171. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.002.
- [4] Li H, Zheng RS, Zhang SW, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China, 2014[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(3):166-171. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.002.
- [5] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1):1-11. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [6] Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in Different Areas of China, 2015[J]. *China Cancer*, 2019, 28(1):1-11. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [7] Wakes AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment[J]. *JAMA*, 2019, 321(3):316. doi: 10.1001/jama.2018.20751.
- [8] 谢少利, 王碧娟, 刘家有, 等. 下调泛素蛋白连接酶E3A表达对三阴性乳腺癌细胞生物学行为的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11):1417-1423. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.008.
- [9] Xie SL, Wang BJ, Liu JY, et al. Effects of down-regulating expression of ubiquitin-protein ligase E3A on biological behaviors in three negative breast cancer cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(11):1417-1423. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.008.
- [10] Gao YL, Wang N, Sun FR, et al. Tau in neurodegenerative

- disease[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(10):175. doi: 10.21037/atm.2018.04.23.
- [8] Puztai L, Jeong J H, Gong Y, et al. Evaluation of microtubule-associated protein-Tau expression as a prognostic and predictive marker in the NSABP-B 28 randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4287-4292. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6887.
- [9] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074):1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- [10] 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(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9):695-759. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
- Breast Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and standards for diagnosis and treatment of breast cancer of the Chinese Anti-Cancer Association(2017 edition) [J]. *China Oncology*, 2017, 27(9):695-759. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
- [11] Nicolini A, Ferrari P, Duffy M J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1):56-73. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010.
- [12] Andre F, Hatzis C, Anderson K, et al. Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7):2061-2067. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2078.
- [13] Pentheroudakis G, Kalogeras KT, Wirtz RM, et al. Gene expression of estrogen receptor, progesterone receptor and microtubule-associated protein Tau in high-risk early breast cancer: a quest for molecular predictors of treatment benefit in the context of a Hellenic Cooperative Oncology Group trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(1):131-143. doi: 10.1007/s10549-008-0144-9.
- [14] Sana M, Malik HJ. Current and emerging breast cancer biomarkers[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3):508-513. doi: 10.4103/0973-1482.163698.
- [15] Rouzier R, Rajan R, Wagner P, et al. Microtubule-associated protein tau: A marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(23):8315-8320. doi: 10.1073/pnas.0408974102.
- [16] 华勤学. 免疫组化和荧光原位杂交检测HER-2与乳腺癌病理参数的相关性[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5):746-748. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026.
- Hua QX. Immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization detection of HER-2 and the correlation with pathologic parameters of breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(5):746-748. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026.
- [17] McGrogan BT, Gilmartin B, Carney DN, et al. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1785(2):96-132. doi: 10.1016/j.bbcan.2007.10.004.
- [18] Fujiki N, Konno H, Kaneko Y, et al. Estrogen Response element-GFP (ERE-GFP) introduced MCF-7 cells demonstrated the coexistence of multiple estrogen-deprivation resistant mechanisms[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 139:61-72. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.08.012.
- [19] Ikeda H, Taira N, Hara F, et al. The estrogen receptor influences microtubule-associated protein tau (MAPT) expression and the selective estrogen receptor inhibitor fulvestrant downregulates MAPT and increases the sensitivity to taxane in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(3):R43. doi: 10.1186/bcr2598.
- [20] Poggio F, Ceppi M, Lambertini M, et al. Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast*, 2017, 33:104-108. doi: 10.1016/j.breast.2017.03.011.
- [21] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9707):2055-2063. doi:10.1016/S0140-6736(09)61523-3.
- [22] Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2[J]. *Oncologist*, 2008, 13(10):1114-1119. doi:10.1634/theoncologist.2008-0816.
- [23] Wang YC, Morrison G, Gillihan R, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER-2- positive breast cancers -- role of estrogen receptor and HER-2 reactivation[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R121. doi: 10.1186/bcr3067.
- [24] Baquero MT, Hanna JA, Neumeister V, et al. Stathmin expression and its relationship to microtubule-associated protein tau and outcome in breast cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(19):4660-4669. doi: 10.1002/cncr.27453.
- [25] Bonneau C, Gurard-Levin ZA, Andre F, et al. Predictive and Prognostic Value of the TauProtein in Breast Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10):5179-5184.
- [26] Vasilaki E, Morikawa M, Koinuma D, et al. Ras and TGF- $\beta$  signaling enhance cancer progression by promoting the  $\Delta$ Np63 transcriptional program [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(442):ra84. doi: 10.1126/scisignal.aag3232.
- [27] 邹庞, 韩慧珍, 陈晰. 转化生长因子 $\beta$ 与乳腺癌的研究新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(5):536-540.
- Zou P, Han HZ, Chen X. New progress of transforming growth factor-beta in breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(5):536-540.
- [28] de Cárcer G, Venkateswaran SV, Salgueiro L, et al. Plk1

overexpression induces chromosomal instability and suppresses tumor development [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):3012. doi: 10.1038/s41467-018-05429-5.

[29] Bencivenga D, Caldarelli I, Stampone E, et al. p27Kip1 and human cancers: A reappraisal of a still enigmatic protein [J]. Cancer Lett, 2017, 403:354-365. doi: 10.1016/j.canlet.2017.06.031.

[30] 金恺睿, 俞晓立. 乳腺癌新辅助内分泌治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(7):538-544. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.011.

Jin KR, Yu XL. Research progress of neoadjuvant hormonal therapy for breast cancer[J]. China Oncology, 2018, 28(7):538-544. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.07.011.

[31] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-

-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1533-1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 赵东怡, 周恩相, 李伦, 等. 微管相关蛋白tau在乳腺癌中表达及临床意义的生物信息学分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5):597-605. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.012

**Cite this article as:** Zhao DY, Zhou EX, Li L, et al. Expression of microtubule-associated protein tau in breast cancer and its clinical significance: a bioinformatics analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(5):597-605. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.012

## 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		