文章编号:1000-5404(2006)03-0247-03

论著

核受体辅阻遏子在雄激素非依赖性前列腺癌中的表达及临床意义

甘道举[1],江 军[1],王洛夫[1],张 尧[1],兰卫华[1],向德兵[2] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]泌尿外科,[2]病理科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨核受体辅阻遏子(nuclear receptor corepressor, NCoR)在雄激素非依赖性前列腺癌(androgen independent prostate cancer, AIPC)的表达和临床意义。**方法** 采用免疫组化两步法检测15例AIPC、20例雄激素依赖性前列腺癌(androgen dependent prostate cancer, ADPC)、20例前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)标本雄激素受体(androgen receptor, AR)和NCoR的表达。**结果** NCoR在AIPC、ADPC、BPH表达的阳性率分别20%、80%、95%,AIPC与ADPC和BPH之间NCoR表达的阳性率有极显著的差异($P<0.01$)。NCoR在低分化、中分化、高分化前列腺癌(Pca)表达的阳性率分别为24%、73%、100%,组间差异具有显著性($P<0.05$)。对肿瘤的不同分期,NCoR表达的阳性率为22%(D)、66%(C)、100%(B)、100%(A),D期与A、B、C期之间以及C期与A、B期之间NCoR表达的阳性率差异极显著($P<0.01$)。**结论** Pca产生雄激素非依赖特性可能与NCoR表达下降有关。

关键词: 前列腺肿瘤;癌;NCoR;免疫组化
中图法分类号: R392-33; R730.23; R737.25 **文献标识码:** A

Gene expression of nuclear receptor corepressor in androgen independent prostate cancer and its clinical significance

GAN Dao-ju[1], JIANG Jun[1], WANG Luo-fu[1], ZHANG Yao[1], LAN Wei-hua[1], XIANG De-bing[2] ([1]Department of Urinary Surgery, [2]Department of Pathology, Institute of Surgery Reaserch, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the gene expression of nuclear receptor corepressor (NCoR) in androgen independent prostate cancer (AIPC) and its clinical significance. **Methods** The expression of NCoR and androgen receptor (AR) was detected by two-stage immunohistochemical method in 15 cases with AIPC, 20 cases with androgen dependent prostate cancer(ADPC) and 20 cases with benign prostatic hyperplasia (BPH) respectively. **Results** The rate of NCoR expression in AIPC, ADPC and BPH was 20%, 80% and 95% respectively and the difference of NCoR expression between AIPC and ADPC, BPH was significant ($P<0.01$). The rate of NCoR expression in low-differentiated, middle-differentiated and high-differentiated prostatic carcinoma (Pca) was 24%, 73% and 100% respectively and the difference of NCoR expression among three groups was significant ($P<0.05$). Based on different stages of tumour, the rate of NCoR expression was 22% (D), 66% (C), 100% (B) and 100% (A), and the difference of NCoR expression between D and A, B, C, C and A, B was significant ($P<0.01$). **Conclusion** Androgen independence of Pca may be correlated with the decreasing of NCoR protein.

Key words: prostatic neoplasma; carcinoma; NCoR; immunohistochemistry

前列腺癌(prostate cancer, Pca)的雄激素依赖性最终都要发生转变,目前研究表明,这种转变与雄激素受体(androgen receptor, AR)的反常活化有关,而AR辅因子在这个过程中可能起到关键的作用。AR辅因子是与AR功能密切相关的蛋白质,可能通过表达水平的改变,使AR介导的转录活性大幅度改变,导致Pca进展。本研究采用免疫组化法检测雄激素非依赖性前列腺癌(androgen independent prostate cancer, AIPC)、雄激素依赖性前列腺癌(androgen dependent prostate cancer, ADPC)和前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)组织核受体辅阻遏子(nuclear receptor corepressor, NCoR)和AR的表达,探讨NCoR的表

作者简介:甘道举(1973-),男,河南省信阳市人,硕士研究生,主治医师,主要从事泌尿系肿瘤方面的研究。电话:(023)68719491, E-mail: gandaoju20042001@yahoo.com.cn

收稿日期:2004-04-13;修回日期:2005-01-19

达水平与前 Pca 产生雄激素非依赖特性、肿瘤的病理分级和分期的关系。

1 材料与方法

1.1 AIPC 和 ADPC 的诊断标准

雄激素剥夺治疗后出现新的骨转移灶、淋巴或局部转移，同时伴有血清 PSA 持续性升高[1]，或者连续检查 PSA（至少每 2 周 1 次），2 次以上 PSA 超过最低水平 50% 即可诊断为 AIPC[2]。初发 Pca 均可诊断为 ADPC[3]。

1.2 临床资料

选取我院 1990－2003 年经 Pca 根治术或 TURP 切除的 Pca 石蜡标本 35 例。其中，AIPC 15 例，均先经双侧睾丸摘除加氟他氨治疗，PSA 下降，数月后，PSA 重新升高，肿瘤局部复发或远处转移，行 TURP 或前列腺穿刺获取原发病灶组织标本。20 例 ADPC，均为初发病例，行 Pca 根治术或 TURP；20 例 BPH，标本来自前列腺摘除术或 TURP。Pca 病理分级按 Gleason 评分方法，2～4 分 7 例，5～7 分 11 例，8～10 分 17 例。其中，D 期 18 例，C 期 6 例，B 期 6 例，A 期 5 例。

1.3 主要试剂

兔多克隆抗人 NCoR 抗体购自 Santa Cruz 公司，鼠单克隆抗人 AR 抗体购自北京中山公司，DAB、免疫组化染色试剂采用北京中山公司二步法 PV-9000 试剂盒。

1.4 实验方法

标本经 10% 甲醛固定，石蜡包埋，制备成 4 μm 厚切片，进行 HE 及免疫组化染色。切片常规脱蜡，3% H_2O_2-甲醇孵育，1 mmol/L EDTA（pH 8.0）微波抗原热修复，滴加一抗（NCoR 抗体稀释度 1∶50，AR 为工作液），PBS 替代一抗作阴性对照。4 ℃冰箱过夜。染色程序按试剂盒说明操作。

1.5 结果判定

AR 和 NCoR 以细胞内有棕黄色颗粒为染色阳性。AR 判断有无阳性表达；NCoR 的表达判别以染色强度和阳性细胞百分率的得分之和为标准。①染色强度：阴性为 0，弱阳性为 1，阳性为 2，强阳性为 3。②阳性细胞百分率：无阳性细胞为 0，阳性细胞 < 25% 为 1，阳性细胞 25% ～50% 为 2，阳性细胞 > 50% 为 3。两项相加之和≥4 为阳性。

1.6 统计学处理

采用 SPSS11.0 软件包进行 χ^2 检验。

2 结果

NCoR 的阳性表达定位于细胞质及细胞核，且以细胞核为主。Pca 细胞，前列腺上皮细胞，基底细胞以及间质的平滑肌细胞均有广泛的表达。NCoR 在 AIPC 、ADPC 、BPH 表达的阳性率分别 20%、80%、95%，AIPC 与 ADPC 和 BPH 之间 NCoR 表达的阳性率均具有显著的差异（$P<0.01$）。NCoR 在低分化、中分化、高分化 Pca 表达的阳性率分别为 24%、73%、100%，对比组间的差异具有显著性（$P<0.05$）。对肿瘤的不同分期，NCoR 表达的阳性率 D 期与 C、B、A 期之间以及 C 其与 B、A 期之间 NCoR 表达的阳性率差异显著（$P<0.01$）（表 1）。AR 阳性染色位于细胞核，1 例 AIPC 无 AR 表达，其余病例 AR 表达均为阳性。

表 1 NCoR 在 AIPC、ADPC、BPH 组织以及肿瘤不同分级、分期的表达

内容	阳性率(%)	NCoR 表达	
		+	-
组织学类型			
AIPC	15(20)	3	12
ADPC	20(80)	16[a]	4
BPH	20(95)	19[a]	1
Gleason 分级			
2－4（高）	7(100)	7	0
5－7（中）	11(73)	8	3
8－10（低）	17(24)	4[b]	13
肿瘤分期			
A	5(100)	5	0
B	6(100)	6	0
C	6(66)	4[cd]	2
D	18(22)	4[cd]	14

a：$P<0.01$，与 AIPC 比较；b：$P<0.05$，与 2－4（高）级比较；c：$P<0.01$，与 A 期比较；d：$P<0.01$，与 B 期比较

3 讨论

NCoR 是非配体化核受体（NRs）的主要结合蛋白，属于 NRs 辅阻遏子超家族成员。NCoR 与非配体化的 NRs 结合，通过发挥去乙酰基酶（HDAC）活性抑制 NRs 的转录[4]。NCoR C-端的受体作用区（RIDs）包含有 I/LXXII（I：异亮氨酸，L：亮氨酸，X：任意氨基酸）系列，称之为受体作用盒（CoRNR box），为抑制作用所必须。NCoR 通过该系列与 NRs 配体结合区的辅因子作用位点作用，抑制 NRs 的转录活性，而这个位点又恰好与某些辅活化子的受体作用位点重合，形成“辅活化子-辅阻遏子开关”，二者的相对水平与 NRs 的活化状态密切相关[5]。

AR 也是 NRs 超家族成员，未与配体结合的 AR 主要位于细胞质，与 NCoR、Hsp 等结合，处于阻遏状态。NCoR 可与 AR 直接发生作用[6]，抑制 DHT 引起的转录。转染实验表明，HDAC 抑制剂 Trichostatin A 可明显增强 AR 靶基因的表达。将抗 NCoR 抗体注入细胞内，NCoR 对 AR 转录的抑制作用明显减弱。增强 NCoR 的抑制作用，AR 的活化状态即被逆转[7]。

AR 阳性染色位于腺上皮细胞核，本实验中 1 例（1/15）AIPC 无 AR 表达，其余 AIPC 及所有 ADPC 和 BPH 均高表达 AR，表明 AR 丢失并不是 Pca 产生激素非依赖的普遍原因，AR 在 Pca 的进展中仍发挥重要的作用。NCoR 是细胞生长的重要调节因子，发挥广泛的作用，在 ADPC 细胞，增生前列腺上皮细胞及间质平滑肌细胞均可有表达，但绝大多数 AIPC 的 NCoR 表达均为阴性（12/15），而绝大多数 ADPC 和 BPH 组织的 NCoR 表达为阳性，表明 NCoR 在 AIPC 存在明显的丢失，对比组间 NCoR 表达水平存在极显著差异，提示

Pca发生雄激素依赖性转变可能与NCoR表达下降有关。在Pca不同分级中,NCoR表达情况显示:Gleason评分越高,NCoR表达的阳性率越低,组间差异有显著意义。对于Pca不同分期,D期Pca的NCoR表达丢失率也较C、B、A期明显增高,对比组间的差别具有显著性。可见,随着肿瘤分级、分期的升高,NCoR表达的丢失率也随之升高,表明NCoR表达的丢失还与Pca的分级、分期相关。高表达AR,将增加AIPC细胞对低浓度雄激素的敏感性[8],而失去NCoR的表达,AR对配体的需求更加减少,AR反常活化,癌细胞失去对转录的正常调控,导致癌细胞在极低浓度的雄激素环境下仍能无限制的增殖。Osborne等[9]研究乳腺癌还发现:NCoR表达下降,即可出现内分泌治疗抵抗,肿瘤开始进展。这从另一个侧面证实NCoR表达的丢失可能参与了Pca雄激素非依赖性的转变过程。

总之,NCoR表达下降可能与Pca雄激素依赖性的转变密切相关,因此,进一步深入研究NCoR的作用途径和缺失产生的真正原因,以及辅活化子-辅阻遏子开关的调控机制,开发增强NCoR表达和作用的药物,可能对提高晚期Pca的治疗水平具有一定的意义。

参考文献:

[1] 孙颖浩,高 旭.激素非依赖性前列腺癌及其诊断[J].中华泌尿外科杂志,2000,21(5):316-318.
[2] WASELENKO J K, DAWSON N A. Management of progressive metastatic prostate cancer[J]. Oncology (Huntingt), 1997, 11(10): 1551-1560.
[3] HUGGINS C, HODGES C V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941[J]. J Urol, 2002, 168(1): 9-12.
[4] HEINZEL T, LAVINSKY R M, MULLEN T M, *et al*. A complex containing N-CoR, mSin3 and histone deacetylase mediates transcriptional repression[J]. Nature, 1997, 387(6628): 43-48.
[5] YU X, LI P, ROEDER R G, *et al*. Inhibition of androgen receptor-mediated transcription by amino-terminal enhancer of split[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(14): 4614-4625.
[6] CHENG S, BRZOSTEK S, LEE S R, *et al*. Inhibition of the dihydrotestosterone-activated androgen receptor by nuclear receptor corepressor[J]. Mol Endocrinol, 2002, 16(7): 1492-1501.
[7] HUANG Z Q, LI J, WONG J. AR possesses an intrinsic hormone-independent transcriptional activity[J]. Mol Endocrinol, 2002, 16(5): 924-937.
[8] GREGORY C W, JOHNSON R T Jr., MOHLER J L, *et al*. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen[J]. Cancer Res, 2001, 61(7): 2892-2898.
[9] OSBORNE C K, BARDOU V, HOPP T A, *et al*. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(5): 353-361.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2006)03-0249-01

个案与短篇

新入伍士兵认知功能与训练成绩的相关研究

汪 洪,陈志勇,王文富,刘诗翔 (成都军区昆明总医院神经内科,昆明 650032)

为了解新入伍士兵在军事训练和认知活动中的表现,对2003年新入伍的146名战士进行了部分认知功能的评价,同时对军事训练成绩进行考核,对二者之间关系进行了初步探讨,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

为某部146例新入伍战士,男性110例,女性36例,平均年龄(19.4±1.2)岁,来自炮兵指挥、电子对抗、有线通讯和装甲等分队,军事专业训练和成绩考核由连队组织完成,训练和考核的具体内容由各部队按专业训练纲要规定内容进行,成绩均采用百分制评定。根据训练成绩水平,将受试对象分为3组,A组(成绩90分以上):51例;B组(成绩80~89分):48例;C组(成绩80分以下):47例。

1.2 方法

采用数字译码(Digit Symbol)1:为一测试表,此表列有一系列数字及相联系的符号,先给被试者练习20 s,然后开始记时在表内尽快依次逐一填写相应译码,每正确1个得1分。数字跨度(Digit Span)1:分顺序和倒序两部分。主试者以每秒1个数字的速度依次读出3~9位数字系列,要求被试者立即按顺序或倒序复述所听到的数字系列,每正确一系列2分,满分28分。

(下转252页)

基金项目:成都军区医药卫生科研课题(01B011)
Supported by the Medicine and Hygiene Scientific Research of Chengdu Military Command Area(01B011)
作者简介:汪 洪(1959-),男,云南省昆明市人,副主任医师,主要从事神经病学与神经心理学方面的研究,发表论文20余篇。电话:(0871)4074606
收稿日期:2005-01-09;修回日期:2005-05-02