维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0108-02

喉癌雄激素受体的研究进展

姚红兵[1]，李康泰[2]、吴家廉[2]

（1. 重庆医科大学儿童医院耳鼻喉科 重庆 400014；2. 重庆医科大学第二临床学院耳鼻喉科 重庆 400010）

【中国图书分类法分类号】R739.65 【文献标识码】B

【收稿日期】2000-01-05

自从30 多年前Jensen 等首次证明肿瘤中存在性激素受体以来，受体的研究和肿瘤对激素治疗的反应就成为了人们关注的热点。雄激素虽然发现最早，但其受体研究却落后于其它家族成员，到八十年代末，雄激素受体（Androgen receptor AR）的研究才由于其DNA 的克隆成功而开始有了长足进步[1,2]。

AR 是甾体化合物，属甲状腺激素和视黄酸受体超家族成员之一。该家族成员能以高专一性、高亲合力与激素应答元件结合调控基因转录。已知AR 在睾丸癌，前列腺癌等男性肿瘤中起着重要作用。喉是性激素的靶器官，男性喉的明显生长是在青春期即雄激素高峰期、内源性和外源性雄激素的增加可使声音男性化，Vecerina 等证实了雄狗喉组织的ARc (androgen cytoplasmic receptor) 水平在青春期比成年期高，这表明在喉的生长、分化和形态方面受到雄激素调节。又由于喉癌的发病率有显著性性别差异（男女之比10:1）并且女性喉癌发病率同样明显受到体内性激素水平的影响，绝经期后与绝经期前发病率者之比10:1 强[3]。故有推测喉癌可能是性激素依赖性肿瘤，AR 也可能是此类肿瘤的生长刺激因子。本文将对AR 的分子生物学，AR 的检测方法以及AR 在喉癌的生物学行为和临床意义等几方面的研究进展作一综述。

1 AR 的结构及生物学功能

雄激素受体基因由八个外显子组成，其编码的雄激素受体是一种核蛋白，由918 个氨基酸组成，正常AR 由8 个外显子编码的3 个功能区组成：(1)N 末端序列由外显子1 编码，包含雄激素调节基因，N 端残基因最不保守，这个区域包括两种多聚体-- 多聚谷氨酸和多聚脯氨酸，多聚氨基酸结构被认为在AR 转录激活方面起重要作用；(2) 中间是富含DNA 的结合区（DBD 区），包括两个可折叠的锌指结构，分别由外显子2 和3 编码，该结构高度保守，由68 个氨基酸组成；(3)C 末端为配基结合区（LBD），该区域起着形成二聚体和结合配体的作用，由外显子4~8 编码形成[4]。

2 AR 在喉癌中的表达

从70 年代到现在的研究表明，喉癌组织和正常喉粘膜中均有AR 存在。Aufdemort 等检查猕猴的正常组织，证明在声带肌肉和其他间质中含有大量的AR，而纤毛柱状和复层鳞状上皮则呈阴性。Marugo[5]等报告了24 例正常喉组织标本，AR 的阳性表达高达70.8%，良性喉组织的AR 蛋白含量从0 ~ 90fmol/mg 蛋白不等。Seaz 等最早4 例喉癌中测出了3 例AR 呈阳性，由于取材时机和检测方法不同，国外学者相继报导检测喉癌组织中的AR 阳性率不等，波动在9.5% - 75% 之间[6]，AR 蛋白含量在性别上不存在显著性差异、同时发现转移的淋巴结中也有41.5% 的类固醇受体阳性表达[7]。近期国内学者王静清[8]等证明了33 例喉癌组织中均存在AR、阳性率为100%，AR 含量较高，kd3 ~16.9 μmol/mg 蛋白质，朱建国[9]等检测了27 例喉癌组织和6 例癌旁正常组织，均有AR 存在，这说明喉的正常组织和癌组织可能都是雄激素的靶组织。Vihko 等认为体内的雄激素水平，可能影响着细胞内AR 的分布和合成。胞浆中的ARc 与激素结合后、形成激素－受体复合物、在一定的条件下，被运输到胞核，形成ARn (androgn nuclear receptor ARn) 作用于染色体、诱导 RNA 合成，随后合成蛋白质。Vecerina 等检测 10 例正常喉粘膜中有 4 例ARc 阳性，5 例ARn 阳性，其中有 2 例ARn 和ARc 均为阳性，在正常喉和癌组织中ARc 含量较高，说明体内睾丸激素水平较低，它不能使ARc 形成复合物转运到胞核中。因此，他认为检测ARn 比ARc 更重要。从上述学者的研究表明，喉癌组织中确实存在着特意性，高亲合力的AR。与此同时，喉癌组织中还发现有ER、PR、GR 甾体类激素的受体，有的作者报告喉癌中的ER 的表达比AR 更明显。提示喉癌不仅为AR 依赖性肿瘤，而且可能为类固醇激素依赖性肿瘤。

3 雄激素受体与喉癌发展的关系

类固醇激素受体存在于激素靶组织中，具有高度的特异性及亲合力，类固醇激素与其受体特异性的结合，形成激素－受体复合物，作用于细胞核内染色体上的DNA 片断及蛋白质合成，产生一系列的生物效应，并控制细胞的增生或死亡。Bobin 等证明双氢睾酮在 10nmol/L 浓度可促进喉癌细胞体外增殖。赵小冬[10]等利用葡聚糖包被活性炭技术观察性激素对人喉癌细胞株（HEp-2）细胞体外增殖作用，结果发现睾酮在1nmol/L 和10nmol/L 浓度对喉癌细胞株体外增殖

作者介绍：姚红兵（1968- ），男，主治医师，
主要研究方向：头颈肿瘤，小儿中耳炎，鼻窦炎。

维普资讯 http://www.cqvip.com

有促进作用，说明该细胞呈雄激素敏感型细胞。Bassalyk 等在用甲基C20H14 致癌物诱导豚鼠产生喉癌的过程中发现体内出现了大量雄激素。徐万春[11]等研究结果表明，男女性喉癌患者的血清睾酮水平与正常对照相比明显升高、切除肿瘤之后，其血清睾酮水平降至正常，而血清雌激素水平无论是喉癌患者与正常对照组、还是手术前相比均无明显差异。朱建国[9]等报告喉癌组织中ARmRNA 基因的表达水平已明显高于癌旁正常组织。他认为喉癌组织既保留喉组织AR 的能力、又对雄激素超常要求、这就造成体内的雄激素分泌增加、而喉癌组织AR 对雄激素超常要求会促进肿瘤生长、繁殖加快。与此同时，AR 生产也不断增加并随癌组织转移到其它组织中。Tuohimaa 等估计AR 可能从正常喉粘膜转移到喉癌组织中、再到转移组织，因此组织中AR 的蛋白含量可作为判断肿瘤变性分化程度的指标。

4 雄激素受体与喉癌治疗的关系

对性激素依赖性肿瘤使用内分泌治疗可以提高疗效。氟硝丁酰胺是非类固醇类激素拮抗剂、可有效地与睾酮和二氢睾酮竞争性结合AR，使雄激素失去引起生物效应的物质基础，进而使激素靶器官减少对激素的结合，既可减少癌组织的增殖，又可增强患者的细胞免疫功能。前列腺癌的AR 蛋白含量比喉癌高，Sogami 等用氟硝丁酰胺治疗21 例前列腺癌，其中19 例取得了较满意的临床疗效。Marsigliante[12]等也报告了用类固醇类受体控制激素治疗恶性肿瘤有较好效果。Mattox 应用氟硝丁酰胺治疗了10 例晚期喉癌患者，治疗前检测其中3 例AR 蛋白含量较低（0.4~2.5f mol/mg），其治疗结果令人失望。并且出现了短期的乳房轻微触痛和伴有骨转移病人的血钙升高。他认为如果喉癌中AR 含量低、则肿瘤对雄激素拮抗剂的作用的反应不敏感。Allegra 等报告有6%ER 阳性的乳腺癌患者对激素治疗有效，仍有5% - 10% ER 阳性的肿瘤患者对激素治疗无效，说明激素治疗的效果并不完全依赖于激素受体的存在，可能还有其它因素。因此临床试用抗雄激素制剂治疗喉癌患者仍然需要探索。

5 AR 的检测方法

由于AR 在其靶组织中的含量很低，而且易被蛋白酶降解，这使得AR 的测定及纯化十分困难。此外，人们熟知的雄激素－睾酮在体内并不是AR 的最佳配体，真正的主角是睾酮的代谢物5 a- 二氢睾酮，在70 年代 Saez 等运用合成的二氢睾酮来测喉癌组织中的AR。目前主要应用放射配基结合和免疫组化法测AR 蛋白，应用Northern 印迹分析法测AR 的mRNAN 。放射配基结合法所用放射配基大多为^{3}H-PHI[13]或^{3}H-R1881[14]，以Scatchard 法处理数据可知细胞表面受体密度。但由于受体的不耐热性，这种方法易使AR 受损，所测的AR 百分率变化幅度较大，当然此法所测结果不能显示AR 的细胞内分布。最近新得一单克隆抗体（MAb），能特异结合于人的AR 分子N 末端序列的一独特表位[15]，采用该MAb 应用免疫组化法测肿瘤组织中的AR，能区分AR 表达的百分率和分布密度、估测临床病理意义。肿瘤标本一般可采用ABC 试剂盒法，体外试验中喉癌细胞株可采用 FACS 法或 ELISA 法测与 MAb 结合的 AR。

越来越多的实验研究表明，AR 在喉癌的发生、发展、预后和治疗中起的重要作用，但AR 的具体作用机制有不明确，是否为AR 基因突变等都不清楚。有待广大科研工作者的继续努力，使 AR 研究在喉癌的治疗中发挥作用。

参 考 文 献

[1] Chang C, Kokontis J, Liao S, et al. Isolation and characterization of human TR3 receptor .a member of steroid receptor superfamily[J]. J Steroid Biochem,1989;34:391-395.

[2] Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PW, et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome[J]. Science, 1988;240:327-330 .

[3] 黄维延. 女性喉癌267 例临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1990; 12 219-221.

[4] Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N, et al. Molecular genetics of androgen insensitivity syndromes[J]. Cell Mol Biol (Noisy - grand) , 1994;40:301-308 .

[5] Marugo M. Cytosolic and nuclear androgen receptor activity in the cancer of th larynx[J], J Endocrinal Invest , 1987; 10:465 - 470 .

[6] Scambia G. Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors[J]. Cancer, 1991; 67 : 1347 - 1351 .

[7] Marsigliante S. Steroid receptor status in malignant and non-malignant larynx[J] . Ann Oncol , 1992; 3:387-392 .

[8] 王静滑、董 震，朱建国，等. Androgen receptors in Laryngeal Carcinoma and their chinical significance[J]. Chin Medical J , 1991;104: 992

[9] 朱建国、赵 丹、李先宇、等. 雄激素受体mRNA 基因在喉癌组织中的表达与研究 [J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1998;12:57-60 .

[10] 赵小玲、肖雪媛、刘剑鹏，等. 性激素对喉癌细胞株 HEP -Z 体外增殖到影响 [J]. 中华耳鼻咽喉杂志, 1994;29:149 - 151.

[11] 徐方春，体内性激素与喉癌相关的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1990; 12: 270.

[12] Marsigliante S, leo G , Resta L. Steroid receptor status in malignant and nonmalignant larynx[J]. Ann Oncol, 1992;3:387.

[13] Hall RE. Regulation of andrigen receptor gene expression by steroids and retinoic acid in human breast-cancer cells[J] . Int J cancer , 1992;52:778-784

[14] Hackenberg R. Regulation of androgen receptor mRNA and proteon level by steroid hormones in human mammary cancer cells[J] . J Steroid Biochem Mol Biol , 1992;43:599-607 .

[15] Zegers ND, Classen E, Neelen C, etal . Epitope prediction and confirmation for the human androgen receptor generation of monoclonal antibodies for multi-assay performance following the synthetic peptide strategy[J]. Biochim Biophys Acta , 1991; 1073:23-32 .