DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.24.038
第26卷第24期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 24
2004年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2004

文章编号:1000-5404(2004)24-2271-03

综述

雄激素受体在雄激素非依赖性前列腺癌中的作用

Functions of androgen receptor in androgen-independent prostate cancer

王洛夫 综述,江 军 审校 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科,重庆 400042)

前列腺癌是常见的男性恶性肿瘤之一,绝大多数前列腺癌依赖雄激素的刺激,雄激素的作用通过雄激素受体(androgen receptor,AR)介导[1]。晚期前列腺癌的治疗通常是通过手术或药物去势去除睾丸产生的雄激素,并使用AR拮抗剂(称为最大雄激素阻断疗法)。雄激素去势治疗后复发的前列腺癌(被称为雄激素非依赖性前列腺癌)只有一小部分对再次激素治疗有反应,且这种反应通常很微弱,持续时间短。尽管如此,绝大多数雄激素非依赖性前列腺癌表达AR,AR呈现出转录活性且可能是肿瘤细胞生长所必需的[2]。因此,尽管这些肿瘤在临床上表现为雄激素非依赖性,但是它们似乎保留了雄激素受体依赖性。现将对雄激素非依赖性前列腺癌中雄激素受体的作用及其机制进行综述。

1 雄激素受体的特性

雄激素受体属于甾体激素受体超家族的成员。雄激素受体可分为3个功能区,分别由不同的AR基因外显子编码[1]:①N-端区(N-terminal domain):由外显子1编码,主要功能是转录激活。②DNA结合区(DNA-binding domain):外显子2和3各编码一个锌指结构,组成DNA结合区,富含甘氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸,便于与带负电荷的DNA结合。③配基结合区(ligand-bingding domain),由外显子4~8编码,主要功能是与激素结合形成激素-受体复合物,促使受体活化及核内转位并可促进受体二聚化。无雄激素时,AR与热休克蛋白90复合体结合。当AR与雄激素结合后,AR构象发生改变形成二聚体,与DNA结合,在多种转录因子参与下激活雄激素依赖基因的转录。

2 雄激素受体在雄激素非依赖性前列腺癌中的表达

几乎所有雄激素非依赖性前列腺癌表达AR,大多数病例高于原发性肿瘤。免疫组化染色显示在雄激素非依赖性前列腺癌,甚至在经LHRH促效剂和比卡鲁胺(bicalutamide)治疗的病人细胞核均有AR强表达。相反,原发性雄激素依赖性前列腺癌相对于正常前列腺上皮,其AR表达并没有增加[3]。这些发现提示对应于雄激素去势治疗,有一种选择性压力来提高AR表达。

AR表达增加的机制之一是AR基因扩增。采用最近发展起来的比较基因组杂交技术,发现在激素难治性局部复发前列腺癌中常见的基因改变是染色体Xq11-12区的扩增[4],这与AR基因的染色体定位相一致。在进行雄激素去除治疗后发生雄激素非依赖性转变的前列腺癌病人,约30%有AR基因扩增[4,5]。使用基因组P1探针对原发癌和复发癌的肿瘤分裂间期核进行荧光原位杂交(FISH)以检测AR基因,发现54例局部复发肿瘤中的15例(28%)AR基因扩增2.7~28倍,而所有原发肿瘤均无AR基因扩增[6]。这提示AR基因的扩增似与原发性前列腺癌的发生无关,可这一结果强烈暗示在肿瘤进展和激素治疗失败中扩增起一定作用。

在AR基因扩增性肿瘤中,AR基因外显子2~8缺乏功能上有效的突变,说明被扩增的AR基因结构是正常的,并保持了对雄激素的特异性。mRNA原位杂交研究提示AR基因扩增导致AR基因转录的增加。免疫组化法在所有激素难治性前列腺癌病例中也检测到了AR蛋白的高表达[3]。此外,有AR扩增的复发肿瘤往往开始时对雄激素去势的反应最令人满意,这提示大多数雄激素依赖性肿瘤的复发可能与AR基因扩增相关的机制有关。

尽管睾丸切除导致的雄激素去势可使血清雄激素水平下降95%,但前列腺癌组织中双氢睾酮的浓度大约只减少60%。许多复发肿瘤可能并非如以前所认为的是由于转变为雄激素非依赖性,而可能是肿瘤在内分泌治疗后为支持自身生长,通过AR基因扩增和AR蛋白表达的增加,对残留的雄激素的敏感性增高,利用残留雄激素的能力也提高。这使肿瘤细胞逃避了凋亡并提供了一种支持癌细胞生长的方式。

值得注意的是有AR基因扩增的雄激素非依赖性前列腺癌患者对再次使用雄激素受体拮抗剂治疗反应率较高,表明这一亚群存在AR高表达,因而保留了雄激素依赖性[7]。雄激素非依赖性前列腺癌AR表达也呈现转录活性增加,因为激素非依赖性前列腺癌中有多种基因的高表达,如PSA、PSM等,这些基因通常受AR调节。总之,这些发现提示AR在雄激素非依赖性前列腺癌中仍保留了活性。

3 雄激素非依赖性前列腺癌中雄激素受体突变

在人前列腺癌组织中陆续发现和报道了一些AR基因的突变,突变主要位于激素结合区,即外显子4~8,而外显子2和3为高度保守序列,几乎不发生突变[8]。Taplin等[9]检测48例雄激素非依赖性前列腺癌,5例(10%)有AR基因突变。最新研究显示,在前列腺癌患者远处转移灶中,AR基因突变更频繁。Taplin等[10]在10例激素治疗失败的患者的远处转移灶中发现

作者简介:王洛夫(1970-),男,山东省莒南县人,博士,主治医师,讲师,主要从事泌尿外科疾病的临床和基础方面的研究。电话:(023)68757344

收稿日期:2004-03-15;修回日期:2004-05-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

了5例有AR基因突变,这些突变均位于AR的激素结合区。目前对AR基因突变在前列腺癌中的发生率仍缺乏权威的统计数据,主要原因在于大多数研究没有包括外显子A的突变。Tilley等[11]研究了25例前列腺癌AR基因的所有8个外显子,发现了11例(44%)有突变,其中50%的突变位于外显子A。如果突变通常位于外显子A,那么在已发表的研究中,AR基因突变的发生率可能被低估了。

AR突变可以部分解释在雄激素非依赖性前列腺癌中AR活性增加的机制。Taplin等[10]在10例转移的雄激素非依赖性前列腺癌中发现2例突变的AR能够被孕酮和雌激素激活,推测这可能是雄激素去除后肿瘤细胞能够优势生长及进展复发的原因。Culig等[12]研究了7例晚期转移前列腺癌组织的ARcDNA,其中在1例对激素治疗和化疗无反应的组织中检测到受体激素结合区点突变,转染实验显示突变AR和野生型AR与双氢睾酮及合成雄激素结合的能力两者相似,但前者与肾上腺来源的雄激素和孕酮结合的能力明显高于后者,提示AR的结构改变与激素治疗失败有关。Fenton等[13]研究发现突变的AR结合双氢睾酮和雄烯二酮的能力与野生型AR相同或略低,但有3例突变的AR与AR拮抗剂氟他胺的结合能力明显提高。

由于大多数患者未发现有基因突变,现有数据不支持AR突变是雄激素非依赖性前列腺癌保持AR活性的主要机制,但AR突变确实与前列腺癌雄激素非依赖性转变有关,未来可能在AR N-端区或经比卡鲁胺治疗的患者中会发现更多的AR突变。

4 雄激素非依赖性前列腺癌中雄激素受体协同激活因子和协同抑制因子

AR和其他甾体激素受体的转录活性是通过大量交互作用的蛋白来介导的,这些蛋白作为协同激活因子、协同抑制因子调整转录活性。协同激活因子中最具特征的是甾体受体协同激活因子(steroid receptor coactivator, SRC)蛋白(SRC-1, SRC-2, SRC-3)。尽管在有雄激素存在的情况下,SRC蛋白毫无疑问能够提高AR转录活性,但它们在雄激素非依赖性前列腺癌中所起的作用还不明确,最近的研究表明在临床雄激素非依赖性前列腺癌病例中有SRC-1和SRC-2的高表达[14]。这些结果得到最新的寡核苷酸微阵列数据的支持,显示在转移性雄激素非依赖性前列腺癌中包括SRC-1在内的转录协同激活因子的表达增加。这些发现表明协同激活因子表达的增加可能是雄激素非依赖性前列腺癌中导致AR活性增加的机制。体外初步研究提示由SRC-1介导的AR活性可被高浓度的AR拮抗剂抑制。雄激素非依赖性前列腺癌中多种协同激活因子增加AR活性这一事实为我们开发新型的AR拮抗剂提供了方向。

协同抑制因子蛋白对多种核受体,如甲状腺激素受体和视黄醛受体具有重要的生物学作用。协同抑制因子中最具特征的是核受体协同抑制因子(nuclear receptor corepressor, NCoR),尽管协同抑制因子在调节AR和其他甾体激素受体中的生理学作用还不确定,但最近的研究报道显示[15]AR可以被协同抑制因子调节,包括NcoR。这些发现提示发展选择性的促进AR与协同抑制因子结合的促效物可以作为阻断AR功能的替代方法。

需要强调的是,能够与AR相互作用和调节AR作用的其它蛋白看来很多,且在不断发现中。研究显示[16]AR能调节多种基因促进或抑制生长,包括细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子,因此,AR和这些调节蛋白之间的交互作用可能是开发新型AR拮抗剂很有希望的目标。

5 雄激素受体激活的其他信号转导系统

雄激素非依赖性前列腺癌中AR活性增强的另外一种机制是通过其他的信号转导途径激活AR。在没有雄激素存在时,AR可对几种生长因子和蛋白激酶A的激活因子起反应并被激活,研究表明雄激素和蛋白激酶C之间有协同作用[17]。这些作用可能被AR的磷酸化作用介导,但磷酸化作用在调节AR活性方面的功能仍不清楚。白细胞介素-6也能刺激配基非依赖性AR活化,这一过程可能由ErbB2或STAT3介导[18]。另有报道显示[19],在转导了丝裂原活化蛋白激酶的细胞中,PSA启动子/增强子复合体有配基非依赖性AR活性,这种活性只部分被比卡鲁胺阻断,其他可能调节AR的信号转导途径通过Erks、Akt、β-链蛋白和caveolin,最新报道显示[20]AR可直接与β-链蛋白和caveolin相互作用。似乎超过1种蛋白或信号通路对雄激素依赖性和非依赖性前列腺癌的AR激活起作用,但需要做更多的研究来评价它们的功能,明确如何分别阻断这些通路来改变AR功能。

6 展望

AR在前列腺癌的生物学方面起关键性作用。雄激素非依赖性前列腺癌同时表达雄激素受体和雄激素调节基因,以及肿瘤细胞选择性的AR基因扩增和AR突变激活,表明持续的AR活化对雄激素非依赖性前列腺细胞的生长是必需的。未来的挑战是明确在雄激素非依赖性前列腺癌中介导AR活化的机制和开发新的AR拮抗剂。这可能包括对AR活化起增强作用的信号通路拮抗剂、更有效的高纯度的AR拮抗剂、AR反义寡核苷酸或新的AR拮抗剂(肽或小分子),以期阻断AR-DNA结合或AR-蛋白相互作用。

关键词:雄激素;雄激素受体;前列腺癌
中图法分类号:R737.25 文献标识码:A

参考文献:

[1] Hirawat S, Budman D R, Kreis W. The androgen receptor: structure, mutations, and antiandrogens[J]. Cancer Invest, 2003, 21(3): 400—417.

[2] Feldman B J, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(1): 34—45.

[3] Navarro D, Luzardo O P, Fernandez L, *et al*. Transition to androgen-independence in prostate cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 81(3): 191—201.

[4] Edwards J, Krishna N S, Grigor K M, *et al*. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2003, 89(3): 552—556.

[5] Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T, *et al*. Androgen receptor involvement in

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

the progression of prostate cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2003, 10(2): 209-216.

[6] Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, *et al*. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer[J]. Cancer Res, 1997, 57(2): 314-319.

[7] Palmberg C, Koivisto P, Kakkola L, *et al*. Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer[J]. J Urol, 2000, 164(6): 1992-1995.

[8] Culig Z, Klocker H, Bartsch G, *et al*. Androgen receptor mutations in carcinoma of the prostate: significance for endocrine therapy[J]. Am J Pharmacogenomics, 2001, 1(4): 241-249.

[9] Taplin M E, Rajeshkumar B, Halabi S, *et al*. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2673-2678.

[10] Taplin M E, Bubley G J, Shuster T D, *et al*. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer[J]. N Engl J Med, 1995, 332(21): 1393-1398.

[11] Tilley W D, Buchanan G, Hickey T E, *et al*. Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence[J]. Clin Cancer Res, 1996, 2(2): 277-285.

[12] Culig Z, Hobisch A, Cronauer M V, *et al*. Mutant androgen receptor detected in an advanced-stage prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone[J]. Mol Endocrinol, 1993, 7(12): 1541-1550.

[13] Fenton M A, Shuster T D, Fertig A M, *et al*. Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(8): 1383-1388.

[14] Gregory C W, He B, Johnson R T, *et al*. A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy[J]. Cancer Res, 2001, 61(11): 4315-4319.

[15] 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.

[16] Gregory C W, Hamil K G, Kim D, *et al*. Androgen receptor expression in androgen-independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen-regulated genes[J]. Cancer Res, 1998, 58(24): 5718-5724.

[17] Buchanan G, Irvine R A, Coetzee G A, *et al*. Contribution of the androgen receptor to prostate cancer predisposition and progression[J]. Cancer Metastasis Rev, 2001, 20(3-4): 207-223.

[18] Yang L, Wang L, Lin H K, *et al*. Interleukin-6 differentially regulates androgen receptor transactivation *via* PI3K-Akt, STAT3, and MAPK, three distinct signal pathways in prostate cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 305(3): 462-469.

[19] Edwards J, Krishna N S, Witton C J, *et al*. Gene amplifications associated with the development of hormone-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14): 5271-5281.

[20] Truica C I, Byers S, Gelmann E P. Beta-catenin affects androgen receptor transcriptional activity and ligand specificity[J]. Cancer Res, 2000, 60(17): 4709-4713.

(编辑 王 红)

文章编号: 1000-5404(2004)24-2273-01

个案与短篇

新西兰兔右室起搏头胸导联和常规导联心电图比较

Comparison of the New Zealand rabbit electrocardiograms of the right ventricular pacing recorded by head-chest lead and routine lead

龚红武[1], 孟素荣[1], 尹炳生[2] (南方医科大学: [1] 南方医院心内科, [2] 心电研究中心, 广州 510515)

头胸导联将参比电极放在人或动物的右侧额部。与常规导联的参比电极的部位及电势有明显的差别。本研究对新西兰大白兔右室起搏时头胸导联和常规导联心电图进行比较。

1 材料与方法

1.1 材料

新西兰大白兔(简称新西兰兔)雌雄各半, 平均体质量 2.0~2.5 kg, 由南方医科大学(原第一军医大学)动物研究中心提供。自制心内膜起搏电极。全同步 24 导比较心电图仪可同步记录常规和头胸导联心电图 35 例。临时起搏器。

1.2 方法

新西兰兔麻醉、脱毛。用自制的体表电极刺入各部位皮肤, 与心电图仪相连。沿胸骨中线切开软组织、胸骨暴露心脏。用自制的心脏起搏电极在右室心尖部垂直穿刺。使起搏电极导线头部与心内膜较好接触。计量资料数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件行配对 t 检验。

2 结果

起搏前的正向 QRS 波主要为 R 波, 负向 QRS 波主要为 S 波。在头胸导联 R 波振幅大于常规导联, 除 V_1/HV_1 外有显著差异($P<0.01$)。在头胸导联 S 波振幅大于常规导联, 除 V_{3R}/HV_{3R}、

(下转 2279 页)

作者简介: 龚红武(1964-), 男, 湖北省应城市人, 硕士, 副主任医师, 主要从事心电生理方面的研究, 发表论文 25 篇, 现在解放军 452 医院内二科。电话: (028)84510171

收稿日期: 2003-12-01; 修回日期: 2004-09-14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net