

肝癌雄激素受体的研究进展

朱振龙¹/胡拥军²/王春玲³(综述)/魏守礼¹(审校)

(1. 河北医科大学第一医院病理科; 2. 河北医科大学实验动物中心;

3. 河北医科大学第一医院肝病中心, 河北 石家庄 050031)

【摘要】目前,对雄激素受体(Androgen receptor, AR)的研究正成为医学生物学领域的一个新的研究热点。有关AR与肝癌关系的研究报道也越来越多,大量研究结果表明AR存在于人体肝脏及肝癌组织中,AR阳性的肝癌患者其存活率低于AR阴性者,而且其复发时间比AR阴性者明显缩短,部分肝癌可能是雄激素依赖性肿瘤,抗雄激素治疗效果较好。本文仅就AR的基本结构、功能与作用机制予以简要综述,同时对AR与肝癌的发生、发展、转移、治疗、复发及预后等的关系予以初步探讨。

【关键词】雄激素受体; 肝脏; 雄激素; 肝癌

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2005)06-0389-03

继雌激素受体(Estrogen receptor, ER)和孕激素受体(Progesterone receptor, PR)研究热之后,目前对雄激素受体(Androgen receptor, AR)的研究正成为医学生物学领域的又一新的研究热点。除了许多对AR与雄激素受体依赖性肿瘤,如前列腺癌等的研究报导外,这些年来,关于AR与肝癌关系的研究报道也日见增多,大量研究表明AR存在于人体肝脏及肝癌组织中^[1-3]。本文仅就目前有关AR与肝癌发生、发展、转移、复发及预后治疗等的研究进展作一简要综述。

1 AR的生物学性质

1.1 AR的结构及功能

雄激素在甾体激素中是最早被发现的,但其受体(AR)的研究却远远落后于其它家族成员。主要是因为AR在其靶组织中含量很低,且易被蛋白酶降解,这就使得AR的测定与纯化十分困难,为AR的研究设置障碍。到了80年代末期,由于ARcDNA克隆的成功,使AR的研究才得以长足进步。编码AR的基因位于X染色体的q11-12区带,为单拷贝基因,它由8个外显子组成。其中外显子1最大,编码受体N端的残基也最不保守。其N端结构域与AR的转录激活有关,该区域包含两种多聚体,即多聚谷氨酸和多聚脯氨酸,它们被认为在转录激活方面起着重要作用,外显子2和3编码AR的DNA结合区域,该结构则高度保守,由68个氨基酸组成,能形成两个锌指结构;外显子4和8则编码受体的铰链区和配体结合结构域,该区域起着形成二聚体和结合配体的作用^[4,5]。AR基因的多态性研究报道甚少^[6]。在AR的表达调节中AR mRNA的稳定性起着重要作用^[7]。AR基因编码的雄激素受体是一种由918个氨基酸组成的核蛋白^[5]。

1.2 AR的作用机制

AR在胞浆中能与热休克蛋白(Heat shock protein, Hsp)结合,当雄激素与AR结合后,AR即被激活,此时热休克蛋白解离,AR进入细胞核中,通过与靶基因上的雄激素反应元件(Androgen response element, ARE)的顺式作用增强子序列相互作用,从而在转录水平上调节基因表达^[8]。雄激素受体的转录激活功能由核受体辅助激活因子介导,这些辅助因子通过多级作用催化组蛋白乙酰化和甲基化而修饰染色质结构^[9],促进RNA聚合酶II转录起始复合物与启动子结合,激活基因转录,表达蛋白质,进而控制细胞生长,若某一环节受到干扰,则AR失去对细胞生长的正常调控,可能导致细胞恶性增殖,其具体机制尚不清楚,可能是:①AR的N端具有某些转录活化因子,可与*c-fos*、*c-jun*、*ras*等与细胞增殖和分化有关的癌基因相互调节,促进细胞增殖^[10];②AR可控制细胞的程序性死亡过程,导致转化细胞和肿瘤细胞生长优势^[11];③AR与雄激素结合后,通过旁分泌和自分泌机制使靶组织对生长因子的刺激更敏感,从而使细胞增殖旺盛。

2 AR与肝癌的关系

2.1 AR在肝癌中表达的一般规律

大量研究表明,AR在肝癌组织中的定位存在3种方式^[12-15],即胞浆型,胞核型及胞浆胞核混合型。哪型为主说法不一。卢汉平等^[12]通过受体放射配基结合分析法对192例原发性肝癌组织中胞浆雄激素受体(Cytosol AR, AcR)及胞核雄激素受体(Nuclear AR, AnR)进行检测,结果发现:AcR及AnR同时阳性的检出率为34.09%,明显低于AcR的阳性率(56.6%);梁力健等^[13]用同样的方法检测了23例原发性肝细胞癌的AcR及AnR,结果是AcR与AnR均同时阳性;另外还有人^[15]用免疫组化ABC法对13例肝细胞癌进行检测,结果显示以AcR阳性表达为主。至于AR在肝癌细胞中表达的具体位置如

收稿日期: 2004-04-19; 修订日期: 2004-06-11

作者简介: 朱振龙(1966-),男,陕西省华县人,副教授,硕士,研究方向:

临床肿瘤病理。Tel: 86-311-5917338, E-mail: WXY19971@163.

com

何,罗放等^[16]则采用免疫胶体金染色法对 13 例肝细胞肝癌的 AR 表达进行测定,并用免疫透射电镜进行观察,结果发现胶体金颗粒主要分布于线粒体双层膜和脊膜。粗面内质网、结合及游离核蛋白体、核膜及核周间隙、异染色质及常染色质等部位。在 AR 表达的阳性率的报道上,由于所用标本来源不同(如新鲜标本和陈旧石蜡包埋标本),检测手段不同(如生化法和免疫组化法)及样本大小不同(如大样本和小样本)和患者种族的差异^[17]等,导致 AR 阳性的检出率差异较大,低者仅为 50.00%^[17],高者可达 100.00%。^[13]

2.2 AR 常用检测方法的比较及 AcR 与 AnR 对肝癌受体状态评价的意义 从理论上讲,测定 AR 的方法很多,如受体放射配基结合分析(Radioligand binding assay, RBA)、免疫组化法(如 ABC 法, BA 法等)、凝胶过滤法、原位分子杂交法、PCR 法、及 ELISA 法等。但目前最常用的是 ABC 法和 RBA 法^[12]。ABC 法灵敏度高,样本采集简单,但只能进行定性分析,不能提供受体在亚细胞组分中的定量分布及亲和力改变情况;RBA 法虽然操作繁杂,但能分别测定胞浆,胞核中受体的亲和力及含量,因此二者各有优势。

关于 AcR 及 AnR 之间的具体关系如何,在肝癌的发生,发展中的影响如何,目前尚无明确的相关报道。在白咸勇等^[18]用二乙基亚硝胺(Diethylnitrosamine, DEN)诱发大鼠肝癌的实验研究中发现, DEN 诱癌第 4 周,可见少量肝细胞呈 AR 阳性表达,细胞散在分布,胞质和/或胞核内可见阳性反应颗粒,胞核反应强于胞质。随着肝癌发展进程,AR 阳性肝细胞数逐渐增多,反应增强,或胞质反应强于胞核,或胞核反应强于胞质。至诱癌第 18 周,肝癌结节内癌细胞大多呈阳性表达,胞核反应强于胞质。该结果似乎表明 AnR 与肝癌的形成发展过程更密切。同时卢汉平等^[12]用 RBA 法对原发性肝癌及癌周组织中 AcR, AnR 分别进行测定分析,结果发现癌组织 AcR, AnR 的含量明显高于癌周组织,由于 AnR/AcR 比值可以表明 AR 在胞核,胞浆中结合位点的相对含量,而肿瘤组织的 AnR/AcR 比值显著高于癌周组织($P < 0.001$),从而提示癌组织与癌周组织相比,其 AnR 改变更为明显,AnR 对判断肿瘤组织中 AR 状态也更有意义。同时作者还建议在临床检测 AcR 的同时更应注意 AnR 的分析检测,特别是 AnR/AcR 的比值,用两者综合评价肿瘤组织的 AR 状态,较单纯分析 AcR 含量或进行定性分析更有意义。

至于 AR 具体在肝癌发生中的作用机制如何,目前尚未明了。多数学者认为性激素在肝脏中可能通过:①非特异性药理作用;②受体介导作用影响肝脏功能^[19]。罗放等^[16]通过免疫电镜观察发现 AR 主要分布于染色质及膜性细胞器,核仁中央无受体分布,滑面内质网,溶酶体,高尔基复合体上受体分布少,提示受体主要作用于与细胞生长,发育,分裂有关的细胞器,这可能是激素通过激素受体引起细胞增生、癌变的形态学基础。

正常肝组织,肝癌组织与癌周肝组织 AR 表达的关系:多数研究^[12, 13, 20 ~ 22]表明,胞核或胞浆 AR 平均浓度为癌组织 > 癌周组织 > 正常肝组织,其间差异有统计学意义。如孙力勇等^[20]用 RBA 法对 31 例肝癌组织及其癌旁组织与 6 例正常肝组织的 AR 进行测定,结果表明三者之间 AR 的阳性表达差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 AR 与肝癌的组织分型、瘤体大小、患者年龄及性别等相关因素的关系 孙力勇等^[20]对 31 例肝癌患者的相关临床因素与癌组织中 AR 水平的关系进行研究,结果发现,肝癌组织中 AR 与血清 AFP、肝功、HBsAg,肝癌组织类型、患者年龄、性别等均无相关性($P > 0.05$),此研究结果与其他相关报道相一致^[13, 21]。另外梁氏等^[13]的研究结果还表明肝癌组织的 AR 浓度与患者是否酗酒、丙肝抗体、细胞分化程度及基础肝病(如肝硬化,肝炎等)等均无直接或间接关系。而郑金峰等^[22]与沈敬华等^[23]的研究结果则与此有较大出入,他们的研究显示癌组织 AR 含量与肿瘤大小及分化程度有关,沈氏等的研究显示肿瘤体积 < 5 cm 者的 AR 阳性率明显高于肿瘤体积 ≥ 5 cm 者的 AR 阳性率,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示雄激素可能仅在肿瘤发生的初期起作用,当肿瘤发生到晚期,肿瘤细胞分化不成熟,AR 含量也逐步减少。高分化肝癌组织 AR 含量明显高于低分化者($P < 0.01$),至于为什么会以上差异较大的研究结果,其中原因有待今后进一步分析探讨。

2.4 AR 与其它相关分子标志物在肝癌中的关系 程计林等^[15]曾用免疫组化 ABC 法对 13 例肝癌标本及相应肝正常组织进行表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)和 AR 的测定,结果发现肝正常组织 EGFR 的阳性表达明显高于癌组织($P < 0.005$),AR 的阳性则正相反,说明肝癌时 AR 表达显著增加,而 EGFR 显著减少。至于 ER 与 AR 在肝癌中表达的关系问题,有文献结果表明 ER 与 AR 的表达无相关性($P > 0.05$)^[14],提示 AR, ER 在肝癌发生,发展中可能有相对独立的作用。

2.5 AR 与肝癌的内分泌治疗及预后的关系 目前,许多学者同意肝癌是雄激素依赖性肿瘤^[13, 19]。而且试验表明给予失去手术机会的肝癌患者以抗雄激素治疗,有良好的效果^[13, 24]。然而也有抗激素治疗无效的报道^[22, 25],其中原因尚无明确解释,可能与这部分患者 AR 含量低或无表达有关。所以在应用内分泌治疗前,认真检测癌组织的 AR 表达非常重要。

关于 AR 与肝癌预后关系的研究,贺青卿等^[26]用 RBA 法对 47 例肝细胞癌组织进行 AR 检测,同时对其中 43 例病人进行术后随访 9~60 个月。结果显示:1、3、5 年存活率 AR 阳性者均低于 AR 阴性者,尤其是 3 年存活率 AR 阳性者(35.5%)显著低于 AR 阴性者(66.7%)($P < 0.05$);同时 AR 阳性者复发时间(21.4 ± 15.2 月)比 AR 阴性者复发时间(33.9 ± 13.9 月)明显缩短,其间差异有统计学意义($P < 0.05$)。其原因可能与雄激素通过 AR 介导,促进肝癌组织生长,增加对周围组织的侵袭有关。

参考文献:

- [1] Bannister PC, Meystre MS. Androgen receptor concentrations in needle specimens of human liver[J]. *Liver*, 1988, 3(6): 281-283.
- [2] Bannister PC, Parsons MA, Ingleton P, et al. Androgen receptor concentration in the diethylin itrosamine model of hepatic carcinogenesis [J]. *Br J Cancer*, 1986, 54(6): 857-859.
- [3] 陆东东. 肝癌易感状态及其与癌前病变关系 [J]. 医学研究生学报, 2004, 27(3): 6-8.
- [4] Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptor[J]. *Science*, 1988,

240(4850): 324-326.

- [5] 解芳,刘峻,张永莲. 雄激素受体的作用机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 1999, 20(2): 101-103.
- [6] Trakooljul N, Ponsukili S, Schellander, et al. Polymorphisms of the porcine androgen receptor gene affecting its amin. Acid sequence and expression level [J]. *Biochem Biophys Acta*, 2004, 1678(2-3): 94-101.
- [7] Yeap BB, wilce JA, Leedman PJ. The androgen receptor mRNA [J]. *Bioessays*, 2004, 26(6): 672-682.
- [8] Marschke KB, Tan JA, Kupfer SR, et al. Specificity of simple hormone response elements in androgen regulated genes[J]. *Endocrine*, 1995, 3(6): 819-825.
- [9] 马瑞,吴赛珠. 心血管系统雄激素受体的研究进展[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(2): 945-946, 949.
- [10] Wise SC, Burnmeister LA, Zhou XF, et al. Identification of domains of c-jun mediating androgen receptor transactivation[J]. *Oncogene*, 1999, 16(6): 2001-2009.
- [11] Reid P, Kantoff Oh. Antiandrogen in prostate cancer[J]. *Invest New Drugs*, 1999, 17(6): 271-284.
- [12] 卢汉平,高锦辉. 胞核雄激素受体测定对评价前列腺癌,肝癌受体状态的意义[J]. 癌症, 2003, 22(2): 168-170.
- [13] 梁力建,吕明德,黄浩夫,等. 原发性肝癌与癌周组织雄激素受体的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 214-217.
- [14] 张绍成,杨金铺,吴力群,等. 雌雄激素受体在增生结节及肝癌的表达[J]. 青岛医学院学报, 1995, 31(1): 26-28.
- [15] 程计林,刘宝玲,牛正先,等. 原发性肝癌表皮生长因子受体和雄激素受体的表达及其关系[J]. 癌症, 1996, 15(4): 303.
- [16] 罗放,马少华,唐时森,等. 雄激素受体、雌激素受体在肝细胞性肝癌中的免疫电镜观察[J]. 重庆医科大学学报, 2001, 26(3): 265-267.
- [17] Ohnishi S, Nurakami T, Morigama T. Androgen and Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding noncancerous liver tissue[J]. *Hepatology*, 1986, 6(3): 440-442.
- [18] 白咸勇,贾秀红,成令忠,等. 雄激素受体在肝癌发生过程中的表达及意义[J]. 中国组织化学与细胞学杂志, 1998, 7(3): 294-297.
- [19] Nagsue N, Yukaya Y, Ito H, et al. Androgen receptor in hepatocellular carcinoma and surrounding parenchyma[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(6): 643-645.
- [20] 孙力勇,肖萍,单礼成. 肝癌及癌旁组织中雄激素受体的改变[J]. 中华肝胆外科杂志, 1999, 5(3): 210-211.
- [21] 孙立臣,何尔斯泰. 肝细胞肝癌雄激素受体的检测[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(2): 147-148.
- [22] 郑金峰,曾燕,蒋艳霞,等. 原发性肝细胞肝癌雄激素受体的测定及其与临床病理特征关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(3): 363-365.
- [23] 沈敬华,刘浩,高权荣,等. 自制抗人雄激素受体单克隆抗体检测肝癌标本中AR的表达[J]. 内蒙古医学院学报, 2003, 25(1): 17-19.
- [24] Mesis EK, Glannoulis G, Zoumboulis P, et al. Treatment of HCC with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial[J]. *Hepatology*, 1995, 21(6): 1535-1537.
- [25] Gupta S, Korula J. Failure of ketoconazole as antiandrogen therapy in non-resectable primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Gastroent*, 1998, 10(6): 651-653.
- [26] 贺青卿,杨金铺,吴力群,等. 雄激素受体与肝细胞肝癌预后的关系[J]. 中国癌症杂志, 1998, 8(2): 100-101.

欢迎订阅《生理学报》

《生理学报》是由中国生理学会和中国科学院上海生命科学研究院主办、中英文兼登的学术期刊。现任主编为中国生理学会理事长姚泰教授。双月刊,大16开铜版纸印刷,96页。主要刊登生理学和相关生命科学的研究论文、研究快报、实验技术及以本人研究工作为主的综述。该刊的前身是《中国生理学杂志》,于1927年创刊,是我国最早出版的生理学学术期刊。从1953年起,改名为《生理学报》。在国内外享有较高的声誉。在所刊登的论文全面反映了中国生理学界在各个领域的最新成果和研究进展,具有较高的学术水平和创新性。

《生理学报》已被美国《生物学文摘》、《化学文摘》、《医学索引》、MEDLINE/PubMed-BIOSIS previews 数据库,荷兰《医学文摘》,俄罗斯《文摘杂志》以及中国的《中国科学引文数据库》,中国期刊网,万方数据网,重庆维普资讯科技期刊数据库等国内外检索期刊或数据库收录,是中国自然科学核心期刊和生物类核心期刊。

《生理学报》1999年荣获首届国家期刊奖;2000年获中国科学院优秀科技期刊特别奖;2001年入选双奖期刊“中国期刊方阵”;2003年又荣获第二届国家期刊奖;2005年荣获第三届国家期刊奖百种重点科技期刊。

欢迎您订阅《生理学报》(双月刊)邮发代号4-157,2006年定价23元,全年138元。

编辑部地址:上海市岳阳路319号31B楼405室 邮编:200031 电话:021-54922832 传真:021-54922833

网址: <http://www.actaps.com.cn> E-mail: actaps@sibs.ac.cn

国内统一刊号:CN 31-1352/Q 国际标准刊号:ISSN 0371-0874

邮发代号:4-157 订阅:全国各地邮局,也可向编辑部邮购定价:23元

