

· 综述 ·

肺癌相关内源性激素及其受体研究进展

张正兵, 张海涛, 杜侃, 臧林泉*
(广东药学院药科学院, 广州 510006)

[摘要] 查阅近年来有关肺癌相关内源性激素及其受体研究的文献, 将整理与肺癌密切相关的几种内源性多肽类激素如血管紧张素及其受体、雌激素及其受体、胰岛素样生长因子及其受体、生长抑素及其受体与胸腺激素等进行综合分析。结果显示调节肺癌的发生和发展与内源性激素调节紊乱有一定的关系, 血管紧张素及其受体、雌激素及其受体、胰岛素样生长因子及其受体、生长抑素及其受体、胸腺激素均有抑制肺癌生长的作用。寻找和设计抗肺癌药物乃至抗肿瘤药物, 内源性寡肽类激素及其类似物将是一个重要的考虑方向。研究与肺癌发生和发展相关的内源性激素及其调控网络, 对于设计和研发抗肺癌药物具有及其重要的参考价值。

[关键词] 肺癌; 内源性激素; 受体; 研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0340-04

[doi] 10.11653/syjf2013150340

Research Progress of Lung Cancer Related to Endogenous Hormone and its Receptor

ZHANG Zheng-bing, ZHANG Hai-tao, DU Kan, ZANG Lin-quan*
(Pharmaceutical School Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] This paper reviews recent endogenous small molecule peptide-hormone and its analogues, and the occurrence of lung cancer and the development of relations involved in the mediation of the body's physiological and biochemical functions. Traditional cytotoxic anticancer drugs in lung cancer chemotherapy in the treatment of tumors, normal vital organs of the human body and cause serious toxicity in the pathogenesis of lung cancer and the cause has not been fully elucidated, you need to find one within the derived low toxicity, readily biodegradable anticancer drugs, such as small molecule peptide-hormones and their analogues has become the research focus in recent years. Accordingly this article endogenous polypeptide hormone summarized to provide a reference for the latter part of the design and development of anticancer drugs.

[Key words] lung cancer; endogenous hormones; receptor; research progress

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 其发病率呈现逐年上升的趋势。最新统计报告认为美国已有 412 230 例肺癌患者, 预计到 2012 年新增肺癌患者将有 226 160 例。肺癌又分为小细胞肺癌(约占

14%) 和非小细胞肺癌约占(约占 85%), 总的 5 年生存率小细胞肺癌不超过 6.1%, 非小细胞肺癌不超过 17.1%; 肺癌其发病隐匿不易察觉, 目前还缺乏特异性较高的早期诊断方法, 其中 56% 肺癌患者

[收稿日期] 20121211(017)

[基金项目] 科技部新药重大专项(2011zx09102-001-31); 国家高技术研究发展计划(2012AA020304); 广东省科技计划(2010B031500034); 中山市科技局项目(2009H018); 广东药学院中青年骨干教师专项课题

[第一作者] 张正兵, 硕士, E-mail: zhangzb615@163.com

[通讯作者] * 臧林泉, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事肺癌靶向治疗及诊断研究, E-mail: zanglq@163.com

诊断时已经确诊是恶性转移瘤,只有 15% 的肺癌患者诊断时可以确诊为原位癌^[1]。

肺癌发病的主要原因目前认为与不当的生活方式、环境暴露和内源性激素调节紊乱相关。例如吸烟、长期暴露于化学致癌物中以及外源性激素刺激等^[2]。肺癌的治疗在过去的 10 年间依然还是依赖于早期发现并进行肺叶切除术,例如近年来发展的电视辅助胸腔镜手术切除术,以及传统的化学药物治疗和放射性治疗等^[3]。多数单一疗法不能完全治愈肺癌,临床多采用手术治疗联合化学治疗和放射性治疗等方法,但总的 5 年生存率仍不理想,特别是化学治疗药本身具有的细胞毒性反应严重损坏了人体的重要器官,而放射性治疗则给病人带来了严重的病变反应。

近年来内源性抗肿瘤小分子多肽类激素一直处于热门研究。Pallavi 等^[4]专门建立了肿瘤靶向性肽数据库,数据库从目前已发表的论文和申请的专利中收录了 744 种肿瘤靶向性肽,其中抗肺癌靶向性肽占 39 种,并对其结构和组成的 20 种氨基酸的含量进行统计分析。这一数据库对内源性多肽激素类药物的设计和研发起着重要作用。本文将整理与肺癌密切相关的几种内源性多肽类激素。

1 肺癌相关内源性多肽激素

1.1 血管紧张素及其受体

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是由酶系、基质、肽类激素及其受体组成,近年的研究表明 RAS 在肿瘤代谢、生长、血管生成和浸润过程起着重要调节作用。LEN 等^[5]研究发现血管紧张素能够抑制肺腺癌细胞系 A549 细胞的迁移和浸润,这一调节作用主要是通过阻断磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K/Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路而发挥作用的。在体外抗肿瘤方面显示,通过降低荷瘤裸鼠体内的环氧合酶-2 的活性,血管紧张素能够显著地抑制人类肺腺癌移植的荷瘤裸鼠肿瘤的生长,而最近的研究表明血管紧张素能够抑制肺癌移植的荷瘤裸鼠血管新生从而达到抑制肿瘤生长的作用,主要是通过降低血管内皮生长因子而发挥作用的^[6-7]。由此可知,血管紧张素体内外均有抑制肺癌生长的作用,但是目前该作用机制还没有一个统一的定论。

血管紧张素受体作为 RAS 的一个重要成员,在参与肿瘤生长过程同样扮演着重要的角色。近年研究的主要焦点都集中在血管紧张素 II 的 2 型受体

(Ang II type 2 receptor, AT₂)。Lara 等^[8]利用腺病毒、基因和纳米粒载体等手段研究了 AT₂ 对肺腺癌细胞系生长状况的影响,结果表明 AT₂ 基因的过量表达能够诱导肺腺癌细胞系凋亡,提示 AT₂ 的过表达与肺癌细胞的凋亡存在某种关系。

1.2 雌激素及其受体

自从女性肿瘤的发生与雌激素调节水平和雌激素受体表达异常有关的报道以来,雌激素与肿瘤的关系就一直成为研究的热点。而近年来有关雌激素分泌异常及其受体表达异常与肺癌的发生和发展的影响也多有研究,并且在机制方面进行了深入的探讨。目前认为雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 与雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 主要通过雌激素信号途径调节转录,通过生长因子受体途径和类固醇信号途径调节其在肿瘤细胞核的活性,进而影响肿瘤细胞的生长、分裂和代谢等生物学行^[9]。Drzewiecka H^[10]认为非小细胞肺癌能够将活性弱的雌酮转化为生物活性很强的 17- β 雌二醇,另外 Susan E 等^[11]报道指出过量的血浆雌激素水平与男女性肺癌较差的预后有密切的关联。由此,可以认为肺癌细胞能够自行合成雌激素,并且通过与雌激素受体结合发挥一定的生理作用,过量的雌激素可分泌到血管中,因此,Verma M K 等^[12]认为细胞质中的雌激素 β 受体的高表达可作为非小细胞肺癌潜在的生物标志物。

芳香化酶是催化 C19 的类固醇激素例如雄烯二酮和睾酮等转化为雌激素的关键酶,近年来许多研究都集中在了芳香化酶抑制剂上,试图将该酶活性封闭,阻断肺癌细胞产生过量的雌激素,从而达到抑制肿瘤细胞生长的作用,这就从侧面说明了肺癌细胞内过量表达的雌激素及其受体与肺癌的发生和发展存在一定的关系。Verma M K 等^[13]采用免疫组化的方法对日本 169 名非小细胞肺癌患者芳香化酶和雌激素 β 进行分析,并进行体外实验验证,结果认为芳香化酶和雌激素 β 受体的协同表达能过促进肿瘤的发展,也预示着其可能成为女性非小细胞肺癌激素治疗的一个靶点;而 Shen L 等^[14]则直接联合应用芳香化酶抑制剂阿那曲唑和表皮生长因子抑制剂吉非替尼用于评价联合用药对肺癌细胞的影响,结果发现与单一用药相比,联合应用阿那曲唑能够最大程度地抑制肺癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡和阻断下游信号通路转导等。

1.3 胰岛素样生长因子及其受体

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 可以调节多种肿瘤细胞的增殖和分化,并有胰岛素样代谢和营养

作用,有 1 型和 2 型两种即 IGF-1 和 IGF-2 之分。IGF 在细胞水平发挥作用主要是通过 1 型或 2 型受体即 IGFR-1 或 IGFR-2 相互作用产生。近年来对 IGF 及其受体与肺癌的研究主要集中在 IGF-1 和 IGFR-1 上,并通过与 IGF 结合蛋白即 IGFBP 起作用,IGFBP 是一个蛋白家族,存在于血清中负责转运 IGF 而发挥作用。

Kim 等^[15]研究认为在非小细胞肺癌中 IGF-1 的表达量比正常的或增生的肺上皮细胞显著性地增高,过表达 IGF-1 能过激活 IGFR-1 受体,导致在肺癌中配体 IGF-1 依赖性表达的 IGFBP-3 能够抑制或者加强 IGF-1 的生物活性。IGFR-1 对鳞状细胞癌具有高的灵敏度,有研究认为可以利用 IGFR-1 抗体从病理学的角度区分鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌,从组织学的角度检测 IGFR-1 发现,IGFR-1 在肺鳞癌细胞中具有高表达^[16-17],由此可知肺鳞癌的发生和发展与细胞中的 IGFR-1 受体的表达量呈现一定的关系, Kim 等^[18]认为在非小细胞肺癌中过表达的 IGFR-1 预示着较差的预后,特别是肺鳞状细胞癌。但 C. Matuschek 等^[19]对不同恶性肿瘤患者共 163 人的研究认为 IGF 系统不能作为一种新的肿瘤标志物,其检测的灵敏度和特异性非常低。关于 IGF 系统与肺癌的关系还有待进一步的研究确认。

1.4 生长抑素及其受体 自从生长抑素类似物 (somatostatin analogues) 奥曲肽应用于功能性内分泌瘤和垂体瘤的治疗取得成功以来,研究生长抑素及其受体对肿瘤的影响就一直没中断过。生长抑素主要存在于神经系统、消化道及胰腺等组织,广泛参与调节体内分泌、胃肠道分泌和神经递质等作用。而生长抑素及其类似物对肿瘤的调节作用主要是与肿瘤表面一类生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 相互结合而发挥作用的。目前已发现生长抑素受体存在多个亚型,在肺癌组织中高表达的主要是 SSTR1 ~ SSTR5。

综合近年文献,对生长抑素和肺癌的关系主要集中在生长抑素类似物上。生长抑素类似物具有两种作用,一是作为杀伤性的寡肽,直接抑制肿瘤的生长;二是作为靶向性载体,携带抗肿瘤药物到达靶组织,增强抗肿瘤效果。Andrea Treszl 等^[20]利用阿霉素偶联在生长抑素类似物 RC-121 上组成一靶向性细胞毒作用的复合物 AN-162 上并进行了体内外抗肿瘤作用研究,结果发现该复合物具有显著地抗肿瘤作用。目前对生长抑素的修饰和改造还在不断进行中,相应的研究结果也屡见报道。

1.5 胸腺激素与肺癌 1965 年 A. L. Goldstein 等从动物胸腺分离到具有免疫增强活性的多肽类小分子,包括胸腺素、胸腺生成素、血清胸腺因子和其他胸腺激素等,并统一命名为胸腺素 (thymosin)^[21]。近年来对胸腺素与肺癌的关系研究中最多的胸腺素 $\alpha 1$, 胸腺素 $\beta 4$ 和胸腺素 $\beta 10$ 。Moody T W^[22]通过动物皮下给药的方式每天给予 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的胸腺素 $\alpha 1$ 后发现,动物肿瘤大小显著性变小,结果表明胸腺素 $\alpha 1$ 可作为一种特殊性的抗肺癌药物; Hou P 等^[23]则研究表明胸腺素 $\beta 4$ 与正常肺组织比较,其在肺癌组织中具有高表达 (76.3%, 58/76), 且与肺癌的不同分期有关,可作为肺癌不同分期的肿瘤标志物,与肺癌的预后也密切相关。另一方面, Gu Y 等^[24]人通过免疫组织化学的方法对 69 名非小细胞肺癌患者的肺癌组织及肺癌邻近组织进行研究,发现胸腺素 $\beta 10$ 在非小细胞肺癌细胞的细胞质中具有高表达,表达量的多少与血管内皮生长因子、微血管密度以及淋巴管密度相关。综上,胸腺素在调节肺癌的发生和发展中有密切的关系,在肺癌的治疗和分期及预后上都有潜在的作用。

目前对胸腺素在调节肺癌的作用机制方面没有取得实质性进展,对以胸腺五肽为首的胸腺素的研究,近年更多的是将胸腺素的研究重点投入到免疫治疗方面,例如临床常用的胸腺五肽注射液可用于因恶性肿瘤病人因放疗、化疗所致的免疫功能底下的治疗等,这也从侧面反映可能胸腺素调节肺癌的发生和发展与其免疫方面的作用有关。

2 展望

目前研究多数表明,肿瘤的发生和发展与内源性激素调节紊乱有一定的关系。寻找内源性小分子化合物、寡肽和激素以及它们的类似物,用于自身疾病的治疗成为当下研究的热点。目前临床上治疗糖尿病的外源性小分子药物疗效无一能够优于内源性的胰岛素,治疗炎症的外源性小分子药物疗效无一能够超过内源性的糖皮质激素及其类似物,这给了重要的启示:寻找和设计抗肺癌药物乃至抗肿瘤药物,内源性寡肽类激素及其类似物将是一个重要的考虑方向。研究与肺癌发生和发展相关的内源性激素及其调控网络,对于设计和研发抗肺癌药物具有及其重要的参考价值。

[参考文献]

- [1] Rebecca S, Carol D S, Katherine V, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 [J]. CA CANCER J CLIN, 2012, 123: 5391.

- [2] Alexandra F, Marija G, Zeljko F, et al. Lung cancer and environmental chemical exposure; a review of our current state of knowledge with reference to the role of hormones and hormone receptors as an increased risk factor for developing lung cancer in man [J]. *Toxicologic Pathology*, 2012(38) :849.
- [3] Luca P, Nicholas J P, Chadrick E D, et al. A decade of advances in treatment of early-stage lung cancer [J]. *Clin Chest Med*, 2011(32) :827.
- [4] Pallavi K, Harinder S, Ankur G, et al. Tumor hope; a database of tumor homing peptides [J]. *PLoS ONE*, 2012,4(7) :1.
- [5] Ni L, Feng Y, Wan H Y, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits the migration and invasion of A549 human lung adenocarcinoma cells through inactivation of the pi3k/akt and mapk signaling pathways [J]. *Oncology Reports*, 2012, 27:783.
- [6] Jyotsana M, David R S, Michael F C, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of human lung adenocarcinoma xenografts in nude mice through a reduction in cyclooxygenase-2 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67:2809.
- [7] David R S, Jyotsana M, Patricia E G, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits tumor angiogenesis in human lung cancer xenografts with a reduction in vascular endothelial growth factor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(6) :1676.
- [8] Lara P, Takaya M, Chiyo D, et al. Over-expression of angiotensin II type 2 receptor gene induces cell death in lung adenocarcinoma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 9(4) :1.
- [9] 邵东晖, 王秀. ER α 和 ER β 在非小细胞肺癌中作用的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(2) :37.
- [10] Drzewiecka H, Jagodzinski P P. Conversion of estrone to 17-beta-estradiol in human non-small-cell lung cancer cells *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(7) : 530.
- [11] Susan E O, Leah E M, Steen M, et al. Serum estrogen and tumor-positive estrogen receptor-alpha are strong prognostic classifiers of non-small-cell lung cancer survival in both men and women [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(10) :1778.
- [12] Verma M K, Miki Y, Abe K, et al. Cytoplasmic estrogen receptor β as a potential marker in human non-small cell lung carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(1) :91.
- [13] Verma M K, Miki Y, Abe K, et al. Co-expression of estrogen receptor beta and aromatase in Japanese lung cancer patients: gender-dependent clinical outcome [J]. *Life Sci*, 2012, 91(15/16) :800.
- [14] 沈岚. EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼联合芳香化酶抑制剂阿那曲唑对非小细胞肺癌细胞的实验研究 [D]. 上海:上海交通大学, 2011.
- [15] Kim W Y, Kim M J, Moon H J, et al. Differential impacts of insulin-like growth factor-binding protein-3 (igfbp-3) in epithelial igf-induced lung cancer development [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(6) :2164.
- [16] Kim Y H, Sumiyoshi S, Hashimoto S, et al. Expressions of insulin-like growth factor receptor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2011, 14:1.
- [17] Antonio G, Marisa D F, Mark G, et al. Molecular analysis of non-small cell lung cancer (nsccl) identifies subsets with different sensitivity to insulin like growth factor i receptor (igf-ir) inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (18) :4654.
- [18] Kim J S, Kim E S, Liu D, et al. Prognostic impact of insulin receptor expression on survival of patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *American Cancer Society*, 2012, 118(9) :2454.
- [19] Matuschek C, Rudoy M, Peiper M, et al. Do insulin-like growth factor associated proteins qualify as a tumor marker [J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16:451.
- [20] Andrea T, Andrew V S, Stephan S, et al. Inhibition of human non-small cell lung cancers with a targeted cytotoxic somatostatin analog, an-162 [J]. *Peptides*, 2009, 6(30) :1643.
- [21] 盛树力. 多肽激素的当代理论和应用 [M]. 北京:科学技术出版社, 1998:341.
- [22] Moody T W. Thymosin alpha1 as a chemopreventive agent in lung and breast cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 9(12) :297.
- [23] 侯萍, 于敏, 宋志国. 胸腺素 $\beta 4$ 与非小细胞肺癌转移和预后的关系 [J]. *中国肺癌杂志*, 2004, 7(6) :483.
- [24] Gu Y, Wang C, Wang Y, et al. Expression of thymosin beta10 and its role in non-small cell lung cancer [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(1) :117.

[责任编辑 邹晓翠]