

PDCD5 蛋白与雄激素受体在人类前列腺癌组织中表达的相关性研究

丁勇泉¹ 杜跃军²

【摘要】 目的:探讨 PDCD5 蛋白与雄激素受体(AR)在人类前列腺癌(PCa)组织中表达的相关性。**方法:**用 EnVision 法对 29 例 PCa 组织切片进行 PDCD5 及 AR 免疫组化染色,对其在 PCa 组织中表达的相关性进行统计学分析。**结果:**依据定性分析结果对 PDCD5 在 AR(+)及 AR(-)两组间 PCa 组织中的表达进行统计学分析显示两者间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 PDCD5 免疫组化染色定量分析提示 PDCD5 在 PCa AR(+)组中表达明显强于 AR(-)组($P<0.01$)。**结论:**PDCD5 在 PCa AR(-)组中的表达要弱于 AR(+)组,提示 AR 缺失可能导致或伴随 PCa 细胞凋亡的进一步下调,进而引起 AIPC/HRPC 的发生。

【关键词】 前列腺癌;PDCD5;雄激素受体

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)04-0251-05

The relation between expression of PDCD5 and androgen receptor in tissue of human prostate cancer

Ding Yongquan¹ DU Yuejun²

(¹Department of Urology, People's Hospital of Gaozhou, Gaozhou, 525200, China; ²Department of Urology, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University)

Corresponding author: DU Yuejun, E-mail: dyj_nfyy@sina.com

Abstract Objective: To explore the relationship between PDCD5 and AR expressing in prostate cancer (PCa) tissues. **Method:** The expressions of PDCD5 and AR in 29 PCa samples were tested by EnVision immunohistochemical methods. 29 PCa samples were divided into AR(+) and AR(-) group, the expression of PDCD5 was compared between two groups. **Result:** According to the qualitative analysis, there was no statistical difference in expression of PDCD5 between AR(+) and AR(-) PCa tissues($P>0.05$), but the statistical outcome of the quantitative analysis showed the intensity of immunohistochemistry staining of PDCD5 in AR(+) was obviously higher than AR(-) group($P<0.01$). **Conclusion:** The expression of PDCD5 in PCa with AR(-) was obvious lower than that in PCa with AR(+), which suggests deletion of AR may be accompanied with or induce apoptosis downregulation and cause AIPC/HRPC.

Key words prostate cancer; PDCD5; androgen receptor

激素非依赖 PCa(AIPC)及激素难治性 PCa(HRPC)是 PCa 诊疗的难点及焦点,其生物学机制的研究受到了广泛重视。有研究显示,AIPC/HRPC 可能与缺乏 AR 的恶性肿瘤细胞克隆增殖导致凋亡相关因子异常激活或失活有关^[1]。PDCD5(programmed cell death 5)是北京大学人类疾病基因中心 1999 年在国际上首先报道的一个凋亡诱导基因。实验表明,PDCD5 在宫颈癌、卵巢癌、肝癌等多种肿瘤细胞系中均可促进肿瘤细胞发生凋亡,并对放、化疗起协同作用^[2~5]。我们的研究发现 PDCD5 在 PCa 中的表达随肿瘤恶性程度的上升逐渐下调。因此,对 PDCD5 蛋白与 AR 在人类 PCa 组织中表达的相关性的研究有助于进一步了解 AIPC/HRPC 的形成机制。现将我们的研究结果

报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

PCa 组织标本 29 例,于 2006 年 9 月~2010 年 12 月分别取材于南方医科大学南方医院及高州市人民医院 PCa 根治术切除标本。所有 PCa 组织标本均切片行 HE 染色后获得病理证实,参照 Gleason 分级标准,低危组 12 例(Gleason 评分 ≤ 6),中危组 4 例(Gleason 评分=7),高危组 13 例(Gleason 评分 ≥ 8),由于中危组例数较少,将其与低危组合并为中低危组(Gleason 评分 ≤ 7)。年龄 58~71 岁,平均 66.5 岁;血清 PSA 19.6~276.8 $\mu\text{g/L}$,平均 63.3 $\mu\text{g/L}$;按照临床分期,T_{1c}期 6 例、T_{2a}期 9 例、T_{2b}期 5 例、T_{2c}期 6 例、T_{3b}期 3 例。所有患者术前均未接受放、化疗及内分泌治疗。

12 例正常前列腺组织作为对照组,标本取材于非泌尿系疾病致死者,年龄 21~36 岁,平均

¹广东省高州市人民医院泌尿外科(高州,525200)

²南方医科大学南方医院泌尿外科

通信作者:杜跃军, E-mail: dyj_nfyy@sina.com

28.3 岁。

1.2 实验方法

1.2.1 试剂 小鼠抗人 PDCD5 单克隆抗体购至北京宝赛生物技术有限公司,小鼠抗人雄激素受体工作液购至广州深达生物技术有限公司,羊抗鼠多克隆抗体(EnVisiontm+抗体工作液)购至丹麦 DAKO 公司,二氨基联苯(DAB)显色试剂盒购至美国基因公司。

1.2.2 免疫组化染色 采用 EnVision 法,用已知阳性宫颈上皮细胞切片作 PDCD5 阳性对照,已知阳性的 BPH 切片作 AR 阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照。①冠状石蜡切片厚 4 μm ,捞片后烤箱 68℃ 烘烤 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,蒸馏水冲洗。②切片置 PBS 中微波炉 850 W 抗原修复 12 min $\times$ 2,室温下自然冷却至约 40℃,蒸馏水冲洗。③切片置 3% H_2O_2 溶液中微波炉 350 W 加热 3 min,以灭活内源性酶,PBS 冲洗。④分别滴加体积比 1:150 稀释的 PDCD5 单克隆抗体及小鼠抗人雄激素受体工作液 50 μl ,置湿盒内 4℃ 冰箱恒温孵育过夜。⑤PBS 冲洗,滴加 EnVisiontm+抗体工作液,置湿盒内 37℃ 温箱孵育 30 min。⑥PBS 冲洗,滴加新鲜配置的 DAB 显色液,室温显色,镜下控制反应时间,显色 5 min。⑦自来水冲洗,苏木素复染(PDCD5 染色越过此步骤以便进行计算机图像分析)。⑧自来水冲洗,1%(质量分数)盐酸酒精分化逐级酒精脱水,透明,封片。

1.3 结果判定

1.3.1 PDCD5 结果判定 光镜分析(定性分析):在高倍镜下,对每张切片随机选择 10 个视野,计数 10 个细胞/视野,共计 100 个。凡细胞浆内和/或细胞核上出现棕黄色颗粒的细胞均为阳性细胞。将阳性细胞所占百分数定为 A 项指标:0 为 0 分,<10% 为 1 分,10%~50% 为 2 分,>50% 为 3 分;将细胞染色深浅定为 B 项指标:0 分为细胞浆内和/或细胞核上无棕黄色颗粒;1 分为细胞浆内和/或细胞核上有淡棕黄色颗粒;3 分为细胞浆内和/或细胞核上有大量的深棕色颗粒,阳性染色强;2 分为细胞浆内和/或细胞核上有染色较清晰的棕色颗粒,介于强弱之间。综合 A 项+B 项将染色强度定为 4 级:0 分为-,2 分为+,3~4 分为++,5~5 分为+++。

图像分析(定量分析):所有经免疫组化染色的切片逐一在 LEICA-DMLS 显微镜下读片,以 JVC 摄像头随机采集病理切片中不重叠 10 个靶视野内图像入计算机,选择每张切片的空白处校正获得空白灰度。然后由 LEICA Q500MC Qwin(V01.02)图像分析系统提取组织切片中各靶视野下腺上皮细胞内的棕黄色颗粒,根据染色部位的染色强度进

行二值化处理,得到不同染色部位的灰度值并自动计算出前列腺组织的平均灰度,根据下列公式进行计算:光密度值(OD)=Lg 空白灰度/平均标本灰度根据多个光密度值计算得出平均光密度值(mOD 值),以反映 PDCD5 的表达量。

1.3.2 AR 结果判定 阴性(-):无明显阳性反应细胞;阳性(+):细胞胞核染色呈片状棕色或浅棕色。

1.4 统计学方法

所有统计学分析过程均采用 SPSS 10.0 统计软件实现。PCa AR(+)/AR(-)组 PDCD5 检测光镜分析比较采用秩和检验;染色平均光密度值比较采用独立样本 *t* 检验。AR 在不同病理分级 PCa 组织中的表达采用配对卡方检验和 Kappa 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

PDCD5 在 PCa 细胞(图 1)及正常前列腺细胞中主要呈胞浆着色,也可部分着色于细胞核,AR 在 PCa 细胞(图 2)及正常前列腺细胞中则表达于细胞核内,呈浅棕色或棕褐色染色。

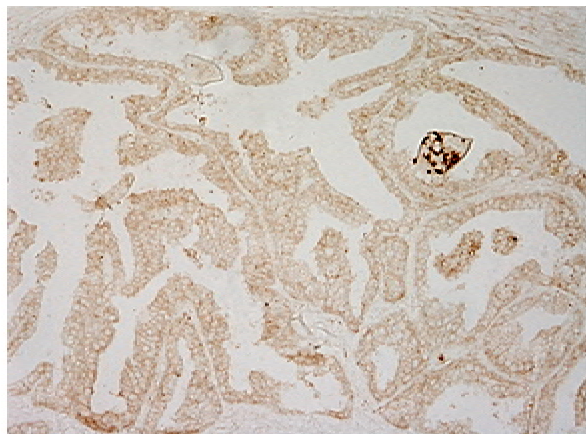


图 1 PDCD5 在 PCa 组织中的表达($\times 200$)

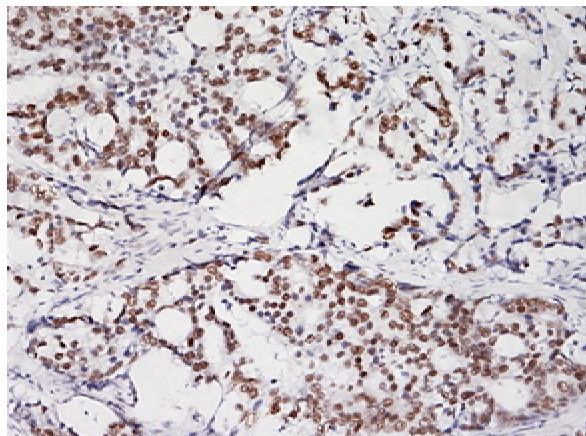


图 2 AR 在 PCa 组织中的表达($\times 200$)

12 例正常前列腺组织 AR 表达均呈阳性,PD-

CD5 表达+1 例,++4 例,+++7 例。

29 例 PCa 组织标本中 17 例 AR 表达阳性,12 例 AR 表达阴性,PDCD5 在两组 PCa 组织表达的光镜分析(定性)结果见表 1。对 PDCD5 在 AR(+)及 AR(-)两组间 PCa 组织中的表达进行统计学分析表明两者间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 PCa AR(+)/AR(-)组 PDCD5 检测光镜分析比较

组别	PDCD5				例数	χ^2	P 值
	(-)	(+)	(++)	(+++)			
AR(+)	3	10	3	1	17	6.147	0.060
AR(-)	5	4	3	0	12		

表 2 显示了 AR(+)/AR(-)组 PCa 组织中 PDCD5 免疫组化染色的平均光密度值。统计学分析显示,PCa AR(+)及 AR(-)两组间 PDCD5 染色强度差异具有统计学意义($P < 0.01$),与前述定性分析的统计学结果不同,PDCD5 免疫组化染色定量分析提示 PDCD5 在 PCaAR(+)组中表达要明显强于 AR(-)组。

表 2 PCaAR(+)/AR(-)组 PDCD5 染色平均光密度值比较

组别	PDCD5		t	P 值
	例数	mOD		
AR(+)	17	0.1153±0.0471	3.047	0.005
AR(-)	12	0.0549±0.0476		

AR 在中低危组(Gleason 评分 ≤ 7)PCa 组织中与高危组(Gleason 评分 > 7)PCa 组织中的表达如表 3 所示,McNemar 检验及一致性检验的校正后 $P > 0.05$,表明两者间的差异性及吻合度均无统计学意义。

表 3 AR 在不同病理分级 PCa 组织中的表达

组别	PCa (Gleason ≤ 7)	PCa (Gleason > 7)	例数	P 值 ¹⁾	
AR(+)	11	6	17	1.000	
AR(-)	5	7	12		

组别	PCa (Gleason ≤ 7)	PCa (Gleason > 7)	例数	k	P 值 ²⁾
AR(+)	11	6	17	0.333	0.191
AR(-)	5	7	12		

¹⁾ 配对卡方检验;²⁾ Kappa 检验

3 讨论

由于 PSA 筛查的广泛应用以及公众对 PCa 认知度的增高,美国 75% 的 PCa 患者仅有 PSA 的异常,91% 的患者病变局限,确诊患者以 T_{2c}之前为主,多可进行根治性前列腺切除,内分泌治疗多作

为新辅助治疗及术后复发治疗手段加以应用^[6]。20 世纪 90 年代以来,美国 PCa 患者的 5 年生存率在 90% 以上。而我国大部分患者是以尿路症状或骨痛而就诊,一项多中心研究显示仅 6.2% 的患者是由于 PSA 升高而被发现,就诊患者的 PSA 中位数为 46.1 $\mu\text{g/L}$ ^[7],1988~1995 年上海 PCa 患者的 5 年生存率仅为 36.5%^[8]。可见,尽管发病率相对较低,但我国的 PCa 发病呈现晚期比率高及生存率低的特点,较多患者就诊时即丧失了进行根治性前列腺切除的手术时机,内分泌治疗作为中晚期 PCa 的治疗手段在临床的应用中相对占有较大的比重。

在内分泌治疗的初期,大多数患者可有较好治疗效果,但经过中位时间 14~30 个月后,几乎所有患者病变都将逐渐发展为激素非依赖 PCa(AIPC)及至激素难治性 PCa(HRPC),SMALL 等^[9]的研究显示 AIPC/HRPC 患者治疗困难,平均生存期仅 18 个月。因此,关于其生物学机制的研究受到了广泛重视。现有研究表明,雄激素受体(AR)介导的雄激素信号在调控前列腺上皮细胞增殖及凋亡的平衡、细胞的生长及分泌以及维持男性生殖系统功能方面起到重要作用,与在健康前列腺中作用一样,AR 调节雄激素依赖性 PCa 增殖、细胞凋亡及新生血管形成,从而控制肿瘤的生长^[10]。因此,AIPC/HRPC 可能与缺乏 AR 的恶性肿瘤细胞克隆增殖有关^[11]。在 PCa 由雄激素依赖型向非依赖型的演化过程中,当 AR 基因正常表达时,其 AR 信号途径通过自分泌或旁分泌作用,可直接或间接调控癌基因及凋亡相关基因的活性及水平,调控癌细胞的生长和凋亡。当 AR 缺失突变或特异性改变,会造成凋亡相关因子异常激活或失活,导致 PCa 凋亡效应改变^[12]。

TFAR19(TF-1 cell apoptosis related gene 19)是从人白血病细胞株 TF-1 细胞中克隆到的一个新的凋亡促进基因(GenBank 登记号 AF014955),由北京大学人类疾病基因中心于 1999 年在国际上首先报道,后经国际人类基因命名委员会建议,命名为 PDCD5(programmed cell death 5)^[13]。PDCD5 蛋白进化保守,广泛表达在人体各种组织中,且胚胎时期的表达水平显著高于成年时期。生物学功能研究证实,重组 PDCD5 能够促进多种肿瘤细胞(HeLa, TF21, HL60, MCG2803, MCF27)的凋亡,而且其表达在凋亡细胞中明显上调,并发生从胞浆到胞核的核转位现象,是一个重要的凋亡正调控分子,并对肿瘤的放疗化疗起协同作用^[14~16]。我们在早前的研究发现:PDCD5 在正常前列腺及 BPH 组织中均呈较强表达,但统计学分析表明两者差异并无统计学意义($P > 0.05$);相较于正常前列腺及 BPH 组织,PD-

CD5 在 PCa 组织中的表达显著下降 ($P < 0.01$), 并且在以 Gleason 评分 7 分为临界值划分的高危组 PCa 中的表达较中低危组呈进一步下降趋势 ($P < 0.05$)。这一实验结果提示, PDCD5 在 PCa 中的表达随肿瘤恶性程度的上升逐渐下调, PDCD5 可能在不同程度上参与了 PCa 的发生、发展过程中腺细胞凋亡的调控。

本研究中, 我们应用免疫组织化学技术对 29 例 PCa 组织中的 AR 及 PDCD5 表达分别进行检测, 根据定性分析结果, 比较 PDCD5 在 AR(+) / (-) 两组间的表达差异, 结果无统计学意义 ($P > 0.05$), 但定量分析结果则显示 PDCD5 在 AR(+) 组中的表达要强于 AR(-) 组, 两者相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。根据两种不同分析方法所获得的统计学结果有所差别, 其原因可能是定量分析相较于定性分析能够更为精确地反映免疫组织化学染色强度的连续性变化。本组研究中 AR 在不同病理分级 PCa 组织中的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 因此, 我们认为本组中 PDCD5 在 AR(+) / (-) 两组 PCa 间表达的差异是一个独立存在的现象, 而并非前述病理分级基础上 PCa 分组比较结果的间接反映。上述研究结果提示, AR 缺失可能导致或伴随 PCa 细胞凋亡的进一步下调, 进而引起 AIPC/HRPC 的发生, 如获得更多的重复试验证实, PDCD5 具有成为 AIPC/HRPC 基因治疗靶点的潜在临床应用价值。

追溯文献, 与本项试验结果相似, 既往多数试验认为 AR 缺失、细胞凋亡下调导致 AIPC/HRPC 发生^[17, 18]。但相反观点也屡有所见, HEINLEIN 等^[19]认为, 在 PCa 的进展中, AR 表达始终存在, 甚至在大多数 AIPC 或 HRPC 中仍然有 AR 表达。KINOSHITA 等^[20]发现 80% 的 HRPC 中 AR 表达增加, 而仅有 20% ~ 30% HRPC 的 AR 显著性缺失, 可能正是由于 AR 突变导致的活性增强、表达增加和特异性改变导致 HRPC 的发生。刁鑫伟等^[21]的研究也显示, 对比 AR(-) 组及 AR(+) 组 PCa, 前者细胞凋亡较后者明显增强。可见, 关于细胞凋亡在 PCa 演变过程中的作用目前尚难定论, PCa 细胞凋亡的局部调控机制可能远较我们的预期要更为复杂。近来, 关于胞内雄激素受体 (intracellular androgen receptor, iAR) 及膜表面雄激素受体 (membrane androgen receptor, mAR) 对于 PCa 细胞凋亡不同调控效应的研究为我们解答上述问题提供了新的思路。FRIEDMAN^[22]综合大量文献后报道, 雄激素与 iAR 结合后 PCa 组织呈现 bcl-2 与凋亡蛋白表达的共同下调, 而雄激素与 mAR 结合后 PCa 组织则呈现 bcl-2 与凋亡蛋白表达的共同上调, 雄激素通过与不同类别 AR 的结合呈现出相反的凋亡调控效应。这一现象的详细机

制目前仍未明了, 但由此启发我们, PCa 细胞凋亡在不同个体中的多样化表现可能与不同信号通路对局部细胞凋亡的调控有关, 对于这一领域的深入研究, 有助于进一步明确 PCa 的演变机制。

参考文献

- [1] BANERJEE P P, BANERJEE S, BROWN T R. Bcl-2 protein expression correlates with cell survival and androgen independence in rat prostatic lobes[J]. *Endocrinology*, 2002, 143: 1825-1832.
- [2] JI X, CHEUNG R, COOPER S, et al. Interferon alpha regulated gene expression in patients initiating interferon treatment for chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 610-621.
- [3] 李惠平, 曹志敏, 邵玉霞, 等. 重组人 TFAR19 蛋白与羧基喜树碱联用对人 7721 肝癌细胞周期和诱导凋亡的影响[J]. *北京医科大学学报*, 2000, 32(5): 408-410.
- [4] 张岱, 刘朝晖, 李克敏, 等. 重组人 PDCD5 蛋白对干扰素 γ 诱导人宫颈癌 SiHa 细胞凋亡的增敏作用的初步探讨[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2004, 5(4): 286-289.
- [5] 刘朝晖, 张岱, 李克敏, 等. PDCD5 蛋白在正常宫颈、宫颈上皮内瘤样病变和宫颈癌中的表达[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2004, 36(4): 407-410.
- [6] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2007[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57: 43-66.
- [7] PEYROMAURE M, DEBRÉ B, MAO K, et al. Management of prostate cancer in China: a multicenter report of 6 institutions[J]. *J Urol*, 2005, 174: 1794-1797.
- [8] 邵常霞, 项永兵, 刘振伟, 等. 上海市区泌尿系统恶性肿瘤相对生存率分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(6): 321-324.
- [9] SMALL E J, HARRIS K A. Secondary hormonal manipulation of prostate cancer[J]. *Semin Urol Oncol*, 2002, 20(3 Suppl 1): 24-30.
- [10] HEINLEIN C A, CHANG C. Androgen receptor in prostate cancer[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 276-308.
- [11] ABRAHAMSSON P A. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate[J]. *Endocr Relat Cancer*, 1999, 6: 503-519.
- [12] DEBES J D, TINDALL D J. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2002, 187: 1-7.
- [13] LIU H, WANG Y, ZHANG Y, et al. TFAR19, a novel apoptosis-related gene cloned from human leukemia cell line TF-1, could enhance apoptosis of some tumor cells induced by growth factor withdrawal[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254: 203-210.

与双侧双J管用丝线缝合为一体,气囊注水10 ml,还纳入腹,缝合关闭脐下切口,腹腔镜下将新膀胱最低点于尿道残端端端吻合,后3例原位新膀胱病例将单J管外引流换成双J管内引流,减少引流管脱落可能,外观更美观;双J管与导尿管相连,拔出尿管时可以一次拔出,术后可以留置时间长,狭窄可能减少。⑤对年龄偏大,情况较差的5例患者,我们采用了操作更为简便的输尿管皮肤造口术,使手术时间明显缩短,而且避免了对消化道的干扰,也不会出现应用肠管所引起的尿漏、吻合口狭窄等各种并发症,因此,该术式更适宜于高龄体弱的肿瘤患者。

此外,通过5例腹腔镜原位回肠新膀胱术的成功实施及取得的良好疗效,我们认为以下因素有助于保证手术的成功。首先,充分的术前肠道准备:有利于减少肠道粪渣的残留及肠道吻合口瘘的发生,减少术中对切口的污染,促进术后肠道功能的尽早恢复;其次,手术者对腹腔镜操作的熟练程度及腹腔镜器械的完善,虽然腹腔镜手术具有视野清楚、操作精细及止血确切等优点,但手术操作时根据电视显示与实际操作有一定的方向偏差,因此只有熟练掌握腹腔镜的操作技术及使视野各解剖位置保持清晰才能保证手术顺利进行。腹腔镜手术需要特定的手术器械,盆底操作空间有限,尤其是耻骨后阴茎背深静脉丛及贮尿囊—尿道吻合,由于此两步操作时位于盆底最狭小空间,而且需要行缝合打结,目前也还没有有效的器械,因此熟练有效的缝合打结技术是手术成功最为关键的一环。在贮尿囊—尿道吻合时,我们采用尿道残端置入尿管与贮尿囊开口处牵引的方法,牵拉导尿管将贮尿囊放入腹腔,用2-0 Dexon先吻合后壁3针后,然后再缝合前壁3针,术后根据盆腔引流量适当予以导尿管的牵引,未发生吻合口瘘,拔除尿管后排尿顺畅,

无明显尿失禁发生。我们相信,随着手术器械的逐步改进、操作技术的不断提高及临床经验的持续积累,该术式将进一步得以完善,从而得到更广泛地应用。

参考文献

- [1] PARRA R O, ANDRUS C H, JONES J P, et al. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder[J]. J Urol, 1992, 148: 1140—1144.
- [2] 黄健,许可慰,林天歆,等.可控性膀胱术与回肠新膀胱术(附68例报告)[J].中华泌尿外科杂志, 2002, 23(8): 461—463.
- [3] 黄健,姚友生,许可慰,等.腹腔镜下全膀胱切除原位回肠代膀胱术(附15例报告)[J].中华泌尿外科杂志, 2004, 25(3): 175—179.
- [4] 郑军华,鄢阳,彭波,等.腹腔镜下根治性膀胱切除回肠新膀胱[J/CD].中华腔镜泌尿外科杂志:电子版, 2008, 2(1): 24—28.
- [5] BASILLOTE J B, ABDELSHEHID C, AHLERIN T E, et al. Laparoscopic assisted radical cystectomy with ileal neobladder: a comparison with the open approach[J]. J Urol, 2004, 172: 489—493.
- [6] CATHELINEAU X, JAFFE J. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: what is the optimal technique[J]? Curr Opin Urol, 2007, 17: 93—97.
- [7] 周芳坚,秦自科,刘卓炜,等.肠代膀胱术中输尿管吻合方法的改进[J].临床泌尿外科杂志, 2004, 19(8): 463—464.
- [8] WALSH P C. Anatomical radical retropubic prostatectomy [M]. WALSH P C, RETIK A B, VAUGHAN E D. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 2565—2587.
- [9] HEINLEIN C A, CHANG C. Androgen receptor in prostate cancer[J]. Endocr Rev, 2004, 25: 276—308.
- [10] KINOSHITA H, SHI Y, SANDEFUR C, et al. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60: 3623—3630.
- [11] 刁鑫伟,叶明福,陈正堂,等.113例前列腺癌AR与凋亡相关因子表达的研究[J].重庆医学, 2006, 36(6): 518—520.
- [12] FRIEDMAN A E. Can a single model explain both breast cancer and prostate cancer[J]? Theor Biol Med Model, 2007, 4: 28.
- [13] 张颖妹,徐秀珍,刘红涛,等.人重组TFAR19蛋白对白血病细胞株HL-60的促凋亡效应[J].中国免疫学杂志, 2000, 16(1): 8—11.
- [14] 焦建峰,陈冠英,黄玫,等.rhTFAR19蛋白质对 γ 射线诱导MCF-7细胞周期及凋亡影响的初步研究[J].中华肿瘤杂志, 2000, 22(2): 102—104.
- [15] CHEN Y, SUN R, HAN W, et al. Nuclear translocation of PDCD5 (TFAR19): an early signal for apoptosis[J]? FEBS Lett, 2001, 509: 191—196.
- [16] 施作霖,林艳清,张延榕,等.雄激素受体在良恶性前列腺组织中的表达及与细胞增殖凋亡的关系[J].中华病理学杂志, 2000, 29(5): 375—376.
- [17] 居小兵,薛冬,华立新,等.前列腺癌组织中雄激素受体的表达[J].现代泌尿外科杂志, 2003, 8(2): 98—100.
- [18] (上接第254页)

(收稿日期:2011-02-25)

(收稿日期:2011-08-13)