

## AR、IGF-1R 蛋白表达与前列腺癌危险因素的关系

邹永平<sup>1</sup> 王国政<sup>1</sup> 汪雪<sup>1</sup>

**【摘要】 目的:**探讨前列腺癌组织中雄激素受体(AR)、胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)的蛋白表达并与前列腺癌危险因素进行比较分析。**方法:**42 例前列腺癌根据临床分期、Gleason 评分、血清 PSA 浓度分为中低危组、高危组,采用免疫组织化学方法检测前列腺癌组织中 AR 及 IGF-1R 的蛋白表达阳性率,分析这两种蛋白表达阳性率在中低危组、高危组之间的差异。**结果:**临床分期中低危组、高危组 AR 表达阳性率分别为 57%、66%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );IGF-1R 表达阳性率分别为 24%、37%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Gleason 评分中低危组、高危组 AR 表达阳性率分别为 46%、57%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );IGF-1R 表达阳性率分别为 26%、34%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血清 PSA 浓度中低危组、高危组 AR 表达阳性率分别为 46%、54%,IGF-1R 表达阳性率分别为 28%、31%,两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**前列腺癌组织中 AR 蛋白表达在高危 Gleason 评分时增加,IGF-1R 蛋白表达在高危临床分期时增加。

**【关键词】** 前列腺癌;雄激素受体;胰岛素样生长因子 1 受体;危险因素

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.09.008

**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A

## Relationships between the protein expression of AR and IGF-1R and risk factors in prostate cancer

ZOU Yongping WANG Guozheng WANG Xue

(Department of Urology, Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai, 200237, China)

Corresponding author: ZOU Yongpin, E-mail: yongpingzou@163.com

**Abstract Objective:** To explore androgen receptor (AR) and insulin like growth factor-1 receptor (IGF-1R) protein expression and analyze the relationships between the protein expression and the risk factors in prostate cancer (PCa). **Method:** Forty-two cases of PCa were divided into low-middle and high risk factor groups based on clinical stage, serum prostatic specific antigen (PSA) concentration and Gleason score. The percentages of PCa cells that expressed AR or IGF-1R protein in paraffin bedded PCa tissue were measured by immunohistochemistry, and the difference of AR and IGF-1R positive expressing cells between the low-middle and high risk factor groups were determined. **Result:** With respect to clinical stage, the percentages of AR expression cells were 57% and 66% respectively ( $P>0.05$ ), and the percentages of IGF-1R expressing cells were 24% and 37% respectively ( $P<0.05$ ) between the low-middle and the high risk factor groups. With respect to Gleason score, the percentages of AR expressing cells were 46% and 57% respectively ( $P<0.05$ ), and the percentages of IGF-1R expressing cells were 26% and 34% respectively ( $P>0.05$ ) between the low-middle and high risk factor groups. With respect to PSA concentration, the percentages of AR expressing cells were 46% and 54% respectively ( $P<0.05$ ), and the percentages of IGF-1R expressing cells were 28% and 31% respectively ( $P>0.05$ ) between the low-middle and the high risk factor groups. **Conclusion:** The expression of AR protein increased in the PCa tissue of high risk Gleason score, and the expression of IGF-1R protein increased in the PCa tissue of high risk clinical stage.

**Key words** prostate cancer; androgen receptor; insulin like growth factor-1 receptor; risk factor

前列腺癌在我国的发生率有逐年上升趋势。在北美前列腺癌发病率高,但死亡率较低;在亚洲前列腺癌发病率低,死亡率却较高,原因为亚洲较多的前列腺癌病例直到中晚期时才能明确诊断,失去了最佳的治疗时机<sup>[1]</sup>,如何早期诊断前列腺癌并根据危险因素判断预后是很多学者关注的课题。临床上判断前列腺癌的危险因素依据临床分期、血清 PSA 浓度和 Gleason 评分<sup>[2]</sup>,与前列腺癌密切

相关的雄激素受体(androgen receptor, AR)在前列腺癌组织中的表达能否作为评价前列腺癌的危险因素的报道较多,但结果并不一致<sup>[3]</sup>;胰岛素样生长因子 1 受体(insulin like growth factor-1 receptor, IGF-1R)的过度表达与大肠癌、胃癌及乳腺癌的恶性程度、进展、治疗抵抗及临床预后差相关<sup>[4]</sup>,但在前列腺癌组织中的表达及与肿瘤恶性程度的关系报道尚少,为此我们检测了前列腺癌中这两种蛋白的表达,旨在探讨这两种蛋白表达与目前采用的判断前列腺癌的几种危险因素的关系。

<sup>1</sup>上海市徐汇区大华医院泌尿外科(上海,200237)  
通信作者:邹永平, E-mail: yongpingzou@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

前列腺癌 42 例,年龄 56~95 岁,平均 74.4 岁。研究对象来自我院 2010 年 6 月~2014 年 7 月诊治的病例,根据症状、体检、影像学检查及血清 PSA 浓度增高对符合前列腺穿刺活检指征者行 B 超引导下的前列腺穿刺活检。纳入标准:①完整的症状、体征、辅助检查包括血清 PSA 浓度等病例资料并且纳入研究前未行前列腺癌的治疗;②足够的组织标本进行免疫组化分析;③病理证实为前列腺癌且有 Gleason 评分。根据临床分期、血清 PSA 浓度、Gleason 评分划分为中低危组及高危组,临床分期  $\leq T_{2b}$  为中低危组、 $\geq T_{2c}$  为高危组;血清 PSA 浓度  $\leq 20$  ng/ml 为中低危组、 $>20$  ng/ml 为高危组;Gleason 评分  $\leq 7$  为中低危组、8~10 为高危组<sup>[2]</sup>。

### 1.2 方法

前列腺癌穿刺或根治术组织标本以 10% 中性福尔马林液固定 24 h 后石蜡包埋,4  $\mu$ m 厚连续切片,苏木精-伊红染色,常规病理检查和免疫组化染色。AR 及 IGF-1R 一抗购自美国 abcam 公司,二抗 EnVision 购自丹麦 Dako 公司,阴性对照以 PBS 代替一抗。操作步骤按说明书进行,一抗 4℃ 孵育过夜,二抗 EnVision 复合物室温孵育 40 min, DAB 显微镜下控制显色,苏木精衬染,常规脱水、透明、中性树胶封片,每个病例检测 1~3 次。结果判断:观察肿瘤组织细胞,以细胞核出现棕黄色、染色强度高背景者为阳性染色。高倍镜下随机取 3 个不同视野,各计数 100 个细胞的阳性染色细胞数,取其平均值计算每一标本的 AR、IGF-1R 阳性表达率。

## 2 结果

42 例前列腺癌依据临床分期分为中低危组 30 例、高危组 12 例,AR 表达阳性率中低危组为 57%、高危组为 66%,两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );IGF-1R 表达阳性率中低危组为 24%、高危组为 37%,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。依据 Gleason 评分中低危组 19 例、高危组 23 例,AR 表达阳性率中低危组为 46%、高危组为 57%,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );IGF-1R 表达阳性率中低危组为 26%、高危组为 34%,两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。依据血清 PSA 浓度中低危组 16 例、高危组 26 例,AR 表达阳性率中低危组为 47%、高危组为 54%;IGF-1R 表达阳性率中低危组为 28%、高危组为 31%,两组比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

雄激素通过与 AR 结合在前列腺器官的发育

以及在前列腺癌的发生、进展及其治疗转归方面发挥重要作用<sup>[5]</sup>。AR 蛋白属于核受体家族,包括 DNA 结合区(DBD)、配体结合区(LBD)及 N 端区(NTD)3 个结构区域,可以调控多种基因的表达而影响细胞的生长和增殖。在配体结合区结合雄激素后,AR 发生构象变化进而通过系列分子信号通路的变化调节靶基因如 PSA 等转录<sup>[6]</sup>,但 AR 蛋白结构改变时,前列腺癌细胞可不依赖雄激素生长<sup>[7]</sup>。IGF-1R 是酪氨酸激酶膜受体,由  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基组成,配体按结合力大小的顺序依次为胰岛素生长因子 1、胰岛素生长因子 2 及胰岛素,通过激活酪氨酸及磷酸化激酶从而参与细胞增殖、存活等活动<sup>[8]</sup>。

本研究提示前列腺癌组织中 AR 表达在 Gleason 评分组较中低危 Gleason 评分组增加,差异有统计学意义。随着临床分期、血清 PSA 浓度增加 AR 表达增加,高危组与中低危组比较差异无统计学意义。楼慧玲等<sup>[9]</sup>报道 AR 阳性表达与前列腺癌分级明显呈正相关,王荣海等<sup>[10]</sup>报道高血清 PSA 组前列腺组织中 AR 的表达较低血清 PSA 组明显增加 ( $P<0.05$ ),他们认为 PSA 是 AR 的下游基因,PSA 受 AR 活性的调节,PSA 值大小的变化应该和 AR 的表达有关;同时他们还报道 AR 在早期前列腺癌中的表达比晚期前列腺癌高,高分化前列腺癌 AR 的表达较中低分化者高,可能原因为晚期前列腺癌部分 AR 丢失及免疫反应性降低。

多数流行病及临床病理学资料支持前列腺癌组织 IGF-1R 表达较良性前列腺增生组织增加,但 IGF-1R 的表达与前列腺癌的进展转移的关系存在争议,IGF-1R 在前列腺癌组织中按临床分期高危组表达增加,差异有统计学意义。随着研究深入 IGF-1R 抑制剂已开始用于前列腺癌临床前及临床试验,但其效果尚难确定,作者建议 IGF-1R 抑制剂通过与其他方法联合治疗进行研究<sup>[4]</sup>。

通过我们数据观察,IGF-1R 与 AR 表达的相关性尚难确定。有报道称 AR 在前列腺癌中的表达与前列腺癌分期、Gleason 评分等预后因素及内分泌治疗效果的关系研究结果很不一致,一方面可能 AR 在前列腺癌中的作用十分复杂,另一方面也与病例的选择、AR 阳性判断标准及实验方法等有关<sup>[11]</sup>。本组研究病例中按 Gleason 评分、血清 PSA 浓度作为危险因素时,高危组研究样本比例较高,可能对研究结果产生一定的影响。AR 表达与判断前列腺癌预后的危险因素如 Gleason 评分相关性,尚需进一步研究如多中心、大样本等研究予以阐明。IGF-1R 在前列腺癌部分表达,与前列腺癌的预后关系尚需更多研究资料加以说明。

(下转第 687 页)

- 2 Tanaka R, Gitelis M, Meiselman D, et al. Evaluation of Vessel Sealing Performance Among Ultrasonic Devices in a Porcine Model[J]. Surg Innov, 2015, 22(4): 338—343.
- 3 廖晓星, 邢念增, 乔鹏, 等. “三明治”法尿道重建技术改善腹腔镜下根治性前列腺切除术后早期尿控的效果[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(4): 601—604.
- 4 Hefermehl L J, Largo R A, Hermanns T, et al. Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery[J]. BJU Int, 2014, 114(2): 245—252.
- 5 Van Slycke S, Gillardin J P, Van Den Heede K, et al. Comparison of the harmonic focus and the thunderbeat for open thyroidectomy[J]. Langenbecks Arch Surg, 2016, 401(6): 851—859.
- 6 Seehofer D, Mogl M, Boas-Knoop S, et al. Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments[J]. Surg Endosc, 2012, 26(9): 2541—2549.
- 7 Milsom J W, Trencheva K, Sonoda T, et al. A prospective trial evaluating the clinical performance of a novel surgical energy device in laparoscopic colon surgery[J]. Surg Endosc, 2015, 29(5): 1161—1166.
- 8 Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Randomized study comparing use of THUNDERBEAT technology vs standard electrosurgery during laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(3): 447—453.
- 9 Milsom J, Trencheva K, Monette S, et al. Evaluation of the safety, efficacy, and versatility of a new surgical energy device (THUNDERBEAT) in comparison with Harmonic ACE, LigaSure V, and EnSeal devices in a porcine model[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012, 22(4): 378—386.
- 10 Liberman M, Khereba M, Goudie E, et al. Pilot study of pulmonary arterial branch sealing using energy devices in an ex vivo model[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(6): 3219—3223.
- 11 Allaix M E, Furnée E J, Arezzo A, et al. Energy Sources for Laparoscopic Colorectal Surgery: Is One Better than the Others? [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016, 26(4): 264—269.

(收稿日期: 2017-05-29)

(上接第 683 页)

## [参考文献]

- 1 阚秀芳, 赵丽晶, 李倩, 等. 前列腺癌诊断模式与发病率的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 6069—6071.
- 2 那彦群, 叶章群, 孙颖浩. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 前列腺癌诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 67.
- 3 叶林, 姚旭东, 叶定伟. 重视预测前列腺癌进展高风险组织标志物的研究[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(14): 1041—1044.
- 4 Wu J, Yu E. Insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-IR) as a target for prostate cancer therapy[J]. Cancer Metastasis Rev, 2014, 33(2—3): 607—617.
- 5 Yadav N, Heeners H V. Androgen action in the prostate gland[J]. Minerva Urol Nefrol, 2012, 64(1): 35—49.
- 6 张秀娜, 赵伟, 高晓芳, 等. 去势抵抗性前列腺癌分子信号通路的研究进展[J]. 药学研究, 2015, 34(4): 225—228.
- 7 Li Y, Chan S C, Brand L J, et al. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines[J]. Cancer Res, 2013, 73(2): 483—489.
- 8 Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. International journal of cancer[J]. Int J Cancer, 2003, 107(6): 873—877.
- 9 楼慧玲, 杜洪, 丘惠嫦, 等. 雄激素受体表达在前列腺癌中的意义[J]. 广东医学, 2009, 30(3): 390—392.
- 10 王荣海, 杨明山. 雄激素受体在前列腺增生和前列腺癌组织中的表达[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(5): 506—509.
- 11 章宜芬, 姜永军, 吴鸿雁, 等. 人类表皮生长因子受体 2 蛋白及雄激素受体在前列腺癌中的表达及其意义[J]. 中华老年医学杂志, 2011(8): 671—675.

(收稿日期: 2016-09-02)