

雌激素、孕激素及其受体与膀胱癌关系的研究进展*

舒筠然¹ 陈晶¹ 钱佳丽¹ 柯亭羽^{1△}

[摘要] 性激素分为雌激素、雄激素、孕激素,过去雄激素受体及其相关的信号通道与膀胱癌的研究较多,临床证据表明雄激素及其受体在膀胱癌发生、发展中具有明确的相关性,但雌激素、孕激素及其受体与膀胱癌发生、发展相关性研究较少,对于女性和男性其发病率不同,且膀胱癌肿瘤侵袭程度和进展有所不同,因此研究雌激素、孕激素受体及其相关的信号通路在疾病中的作用,可为改善目前膀胱癌的预防和内分泌治疗提供理论依据和新的思路。本文就此作一综述。

[关键词] 雌激素;雌激素受体;孕激素;孕激素受体;膀胱癌

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.11.017

[中图分类号] R737.14 **[文献标识码]** A

Research progress of the relationship between estrogen, progesterone, their receptors and bladder cancer

SHU Junran CHEN Jing QIAN Jiali KE Tingyu

(Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: KE Tingyu, E-mail: ketingyu@hotmail.com

Abstract Sex hormones are divided into estrogens, androgens, progestins. There were many studies on the relationship between androgen receptors, their associated signaling pathways and bladder cancer in the past. Clinical evidence showed that androgen and its receptors played a clear role in the occurrence and development of bladder cancer. However, studies on the relationship between estrogen, progesterone, their receptors and the occurrence and development of bladder cancer are rare. For women and men, the incidence is different, and the degree and progress of bladder cancer invasion are different. Therefore, the role of estrogen and progesterone receptors and their related signaling pathways in diseases is studied to provide a theoretical basis and new ideas for improving the current prevention and endocrine therapy of bladder cancer. This article gives an overview of it.

Key words estrogen; estrogen receptor; progesterone; progesterone receptor; bladder cancer

膀胱癌是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,也是人类常见恶性肿瘤之一。据流行病学调查显示,全球范围内,目前在恶性肿瘤中,膀胱癌发病率是第 11 位,其中男性膀胱癌发病率为第 7 位,女性患膀胱癌发病率排在第 10 位之后^[1]。膀胱癌可发生于任何年龄,包括儿童。其发病率随年龄增长而增加,高发年龄 50~70 岁。膀胱癌的发生是一个病理过程,它是复杂、多因素、多步骤的变化,既包括内在遗传因素,又包括外在环境因素,吸烟、长期接近工业化学产品是膀胱癌的两大主要致病危险因素。此外,美国癌症病因部指出内源性性激素或外源性性激素作用与 40%~60% 的人类癌症病因有关^[1]。目前膀胱癌诊断的金标准是膀胱镜检查 and 尿细胞学检查。

理想的膀胱癌检测应该更方便快捷,故膀胱癌的生物标志物是近年来研究的热点^[2]。流行病学长期研究证明膀胱癌发病率和进展之间存在明显的差异,其发展和进展的机制与类固醇激素途径有很强的联系。应用性激素是治疗恶性肿瘤的一种方法。性激素及其受体检测对女性乳腺癌、子宫内膜癌及男性前列腺癌的内分泌治疗及预测预后均有一定意义,目前雌激素、孕激素及其受体检测对膀胱癌的内分泌治疗及预测预后有无关系,已成为新的研究热点。现就此综述如下。

1 女性膀胱癌患者分期分级高于男性

膀胱癌的发病率受性别影响,在排除致癌化学物质的环境暴露和吸烟等因素后,男性患膀胱癌的概率是女性的 3.3~4.0 倍^[3],膀胱癌女性的发病率低于男性,与泌尿组织中的 β -葡萄糖醛酸酶活性有关,因为雌二醇抑制该酶的活性。虽然女性较少受到膀胱癌的影响,但女性往往分期、分级较男性高^[4,5]。在女性根治性膀胱切除术后,预后不良更为常见。与男性比较,女性疾病复发的风险更高^[6~8]。

* 基金项目:国家自然科学基金(编号 81760327,81260229,31260223);云南省中青年学术和技术带头人后备人才培养项目(编号 2017HB049);云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划(编号 D-201626);云南省卫生科技计划项目(编号 2016NS259)

¹ 昆明医科大学第二附属医院内分泌科(昆明,650101)

[△] 审校者

通信作者:柯亭羽, E-mail: ketingyu@hotmail.com

2 雌激素及其受体与膀胱癌的关系

2.1 雌激素及其受体

雌激素是由雌二醇、雌酮和雌三醇组成,是一种脂溶性类固醇激素,其中生物效应最强的是雌二醇。在细胞中,雌激素主要与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合后形成激素-受体复合物进入细胞核,诱导蛋白质合成从而发挥不同的生物化学效应。雌激素维持人体组织的正常生理活动,如乳腺、生殖道、骨骼及中枢神经系统。ER 有 2 种亚型,分别是 ER α 和 ER β , ER α 主要分布于正常的垂体、乳腺、子宫、阴道、肝、肾等组织, ER β 主要在甲状腺、卵巢、皮肤、前列腺、膀胱等组织中表达。ER α 和 ER β 虽然在组织上分布不同,但也有重叠分布,二者均分布于人体的卵巢、子宫、乳腺、心血管系统、中枢神经系统、免疫系统及骨组织中。靶基因的转录水平受 ER 介导的信号转录调控的影响,该信号转录调控通过对多种靶基因的调控来发挥其重要的生物学功能。

2.2 雌激素及其受体与膀胱癌

雌激素在致癌作用中发挥重要作用,特别是在膀胱癌中^[9,10]。尽管膀胱癌主要发生在男性中,但女性患者存在更多的侵袭性表型并且生存率较低^[10~13]。目前用于膀胱癌的治疗,例如经尿道切除术或根治性膀胱切除术和膀胱内灌注卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG),并未显著改善晚期膀胱癌的总体生存率^[14,15]。增强子是增加靶基因表达的转录调节元件。增强子可以通过刺激普遍转录为增强子 RNA(eRNA)。P2RY2 增强子 RNA(P2RY2e)是一种雌激素反应性 eRNA,参与乳腺癌的发生。然而,P2RY2e 与膀胱癌之间的关系尚不清楚。研究发现 P2RY2e 在膀胱癌组织和雌激素处理的细胞中上调^[16]。雌激素促进了膀胱癌细胞的恶性能力。更重要的是,P2RY2e 的下调可能削弱雌激素对膀胱癌的促癌作用。研究表明,P2RY2e 在膀胱癌中发挥致癌作用,雌激素可能通过诱导 P2RY2e 促进膀胱癌的起始。P2RY2e 的研究为膀胱癌提供了潜在的治疗靶点,并为膀胱癌的发生提供了新的视角。

ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)在膀胱癌组织中有分布,ER、PR 阳性率分别为 40.09%和 52.68%^[17]。有研究发现 ER α 在正常尿路上皮细胞的表达水平明显高于良性尿路上皮细胞^[18],但是 ER α 在膀胱癌组织中的表达较低^[19~21]。有研究表明 ER α 在膀胱癌患者中表达水平较低,ER α 表达的减少与膀胱癌分期增高密切相关^[22]。大多数研究观察到在几乎所有人类膀胱癌组织中发现 ER α 表达率低到无法检测,ER β 表达率增高。据报道,人类组织的 ER β 表达率在

2.5%~81%之间变化很大,这取决于几个技术方面的因素^[10,22~24]。尽管 ER β 表达率差异很大,ER β 高表达与高级别膀胱癌相关,其表达的水平与病理分级、临床分期呈正相关,与性别、年龄、淋巴结转移无关,超过 22%的膀胱尿路上皮癌 ER β 阳性,因此 ER β 阳性表达与高级别膀胱癌及浸润性膀胱癌密切相关^[19,21~24]。这证实了 ER β 在膀胱癌中起主导因素,肿瘤分级分期增高,ER β 的表达水平随之升高。

3 孕激素及其受体与膀胱癌的关系

3.1 孕激素及其受体

研究表明,孕激素的生物学效应是通过孕激素与 PR 以非共价键结合发挥作用,孕激素分子进入靶组织细胞与胞浆中的受体蛋白结合,形成激素-受体复合物后,通过变构进入细胞核内,再与染色质结合,影响 DNA 转录,从而产生新的 mRNA,通过翻译产生新的蛋白质^[25]。孕激素诱导产生新的蛋白质对组织细胞的再生、生长发育、蛋白质合成及 DNA 的复制起着重要的作用。

PR 生物学作用有 2 条途径^[26],即依赖配体途径和不依赖配体途径。最重要的途径是孕激素与受体结合后作为转录因子从而调控基因的表达。PR 不仅可以与 DNA 结合参与基因转录调节,还可以通过激活胞质内的某些信号通路,从而调节细胞的分化与增殖。从 PR 基因的转录、翻译修饰、核定位直到与相应因子相互的作用,这复杂的过程受到多种因素的调控,任一调控过程出现错误将会影响 PR 的功能,使其对靶细胞的调节出现紊乱,结果导致器官的病变甚至癌变。颜纯海等^[27]研究表明,PR 分布于膀胱癌细胞的胞核和胞浆内,此研究为孕激素及其受体治疗膀胱癌提供了新的理论依据。

3.2 孕激素及其受体与膀胱癌

孕激素对膀胱癌起保护作用。一项病例对照研究表明经产妇女或使用口服避孕药妇女的膀胱癌发病率显著下降^[28],而单独用雌激素无此现象^[29]。在一项使用转基因膀胱癌模型的研究中,经产雌性小鼠的肿瘤明显小于未产的雌鼠^[30]。孕激素及其受体广泛表达于膀胱尿路上皮癌中。既往认为 PR 仅存在于靶器官的组织中,近年来,有报道 PR 存在于脑膜、大肠、嗜铬细胞中。激素结合试验显示^[31],3 例非侵入性和 3 例晚期尿路上皮癌 PR 均为阳性。一项免疫组织化学研究也证明了 20 例 1~12 岁男性膀胱癌儿童中有 18 例尿路上皮中有 PR 表达^[32]。孕激素及其受体在良性尿路上皮组织中表达甚少。最近发现 PR 在良性尿路上皮组织中为 13%,PR 在上尿路尿路上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinomas, UUT-

UC)中为 16%^[33]。低级别与高级别或非肌层浸润与肌层浸润性 UUTUC 之间 PR 表达无显著差异。影响 UUTUC 患者预后危险因素较多,其中最主要的在于肿瘤的分期、分级、淋巴结转移,早期的 UUTUC 患者术后生存期较好,早发现、早治疗能够让患者术后受益^[34]。PR 表达水平与膀胱癌分期分级成负相关,其阳性率为 27.8%~52.7%,认为 PR 与肿瘤分化、临床症状、临床分级分期和预后有关。

4 小结与展望

正如本综述所阐述,关于这种性别发病率差异的分子机制,缺乏的是改善膀胱癌的临床管理。我们已经发现 eRNA 可以作为膀胱癌临床治疗的潜在靶标,P2RY2e 是膀胱癌的致癌因子,证明雌激素可以通过诱导 P2RY2e 促进膀胱癌的起始和侵袭。在未来的研究中需要开发针对膀胱癌的 P2RY2e 的更有效的治疗策略。更重要的是,人们普遍认为雌激素和膀胱癌之间存在密切关系,但膀胱癌中雌激素作用的分子机制仍然令人困惑。总之,我们的研究为性激素作用于膀胱癌的分子机制提供了新视角和新观点,对这方面的更多探索可能为膀胱癌的预防或治疗开辟了新景,目前大多数研究认为膀胱癌中 ER α 的表达发挥抗肿瘤作用,ER β 表达的增加与高级别膀胱癌的分期分级相关,血清中雌激素的高低及激素水平的协调可判断膀胱癌的预后。膀胱癌中存在 PR,PR 对膀胱癌起保护作用,分化程度高的肿瘤,其 PR 阳性率及 PR 阳性强度高于分化程度低的肿瘤,孕激素可预防膀胱癌发展。在膀胱癌研究中很少有针对 ER、PR 的临床研究,目前只有相关的 2 种在临床试验中登记,一种是研究抗雄激素药物(NCT02605863),另一种是在非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)上研究血清素(NCT02197897)。靶向研究雌激素、孕激素及其受体与相关的信号通路有可能改善目前膀胱癌的预防和治疗策略。这一领域很多观点仍然存在争议,这些问题均有待我们进一步研究。

[参考文献]

- Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69—90.
- 吴丽媛, 杨飞亚, 邢念增. 趋化因子在膀胱癌诊断中作用的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(6): 497—501.
- Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87—108.
- Najari B B, Rink M, Li P S, et al. Sex disparities in cancer mortality: the risks of being a man in the United States[J]. J Urol, 2013, 189(4): 1470—1474.
- Vaidya A, Soloway M S, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? [J]. J Urol, 2001, 165(1): 47—50.
- Otto W, May M, Fritsche H M, et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder [J]. Gend Med, 2012, 9(6): 481—489.
- Sammon J D, Morgan M, Djahangirian O, et al. Marital status: a gender-independent risk factor for poorer survival after radical cystectomy [J]. BJU Int, 2012, 110(9): 1301—1309.
- Shariat S F, Sfakianos J P, Droller M J, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature [J]. BJU Int, 2010, 105(3): 300—308.
- Horie S. Editorial comment to Inverse expression of estrogen receptor-beta and nuclear factor-kappaB in urinary bladder carcinogenesis [J]. Int J Urol, 2010, 17(9): 810—810.
- Bolenz C, Lotan Y, Ashfaq R, et al. Estrogen and progesterone hormonal receptor expression in urothelial carcinoma of the bladder [J]. Eur Urol, 2009, 56(6): 1093—1095.
- Xu Y, Zhang N Z, Chen J, et al. Biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: the potential cross-talk between transforming growth factor- β 1 and estrogen receptor β /androgen receptor pathways [J]. Med Hypotheses, 2013, 80(6): 716—718.
- Madeb R, Messing E M. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality [J]. Urol Oncol, 2004, 22(2): 86—92.
- Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger B J, Zeegers M P, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death [J]. World J Urol, 2007, 25(3): 285—295.
- Racioppi M, D'Agostino D, Totaro A, et al. Value of current chemotherapy and surgery in advanced and metastatic bladder cancer [J]. Urol Int, 2012, 88(3): 249—258.
- Rose T L, Milowsky M I. Improving Systemic Chemotherapy for Bladder Cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(5): 27—27.
- Ding M, Zhan H, Liao X, et al. Enhancer RNA-P2RY2e induced by estrogen promotes malignant behaviors of bladder cancer [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(10): 1268—1276.
- 程荣璇, 王志华, 王晓秋, 等. 膀胱癌的性激素受体检测及其意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 1996, 12(4): 326—328.
- Teng J, Wang Z Y, Jarrard D F, et al. Roles of estrogen receptor α and β in modulating urothelial cell proliferation [J]. Endocr Relat Cancer, 2008, 15(1): 351—364.

- 19 Kauffman E C, Robinson B D, Martin D, et al. Estrogen receptor- β expression and pharmacological targeting in bladder cancer[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1): 131–132.
- 20 Teng J, Wang Z Y, Jarrard D F, et al. Roles of estrogen receptor α and β in modulating urothelial cell proliferation[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(1): 351–364.
- 21 Croft P R, Lathrop S L, Feddersen R M, et al. Estrogen receptor expression in papillary urothelial carcinoma of the bladder and ovarian transitional cell carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(2): 194–199.
- 22 Boorjian S A, Heemers H V, Frank I, et al. Expression and significance of androgen receptor coactivators in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1): 123–124.
- 23 Mashhadi R, Pourmand G, Kosari F, et al. Role of steroid hormone receptors in formation and progression of bladder carcinoma: a case-control study [J]. *Urol J*, 2014, 11(6): 1968–1971.
- 24 Han B, Cui D, Jing Y, et al. Estrogen receptor β (ER β) is a novel prognostic marker of recurrence survival in non-muscle-invasive bladder cancer potentially by inhibiting cadherin switch [J]. *World J Urol*, 2014, 32(1): 149–155.
- 25 Hill K K, Roemer S C, Churchill M E A, et al. Structural and functional analysis of domains of the progesterone receptor[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 348(2): 418–429.
- 26 Boonyaratanakornkit V, Scott M P, Ribon V, et al. Progesterone receptor contains a proline-rich motif that directly interacts with SH3 domains and activates c-Src family tyrosine kinases[J]. *Mol Cell*, 2001, 8(2): 269–280.
- 27 颜纯海, 单玉喜, 李玲玲. 雌、孕激素受体在膀胱癌中的表达[J]. *苏州医学院学报*, 1994, 6: 487–488.
- 28 Wolpert B J, Amr S, Ezzat S, et al. Estrogen exposure and bladder cancer risk in Egyptian women[J]. *Maturitas*, 2010, 67(4): 353–357.
- 29 Daugherty S E, Lacey J V Jr, Pfeiffer R M, et al. Reproductive factors and menopausal hormone therapy and bladder cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2): 462–472.
- 30 Johnson A M, O'Connell M J, Messing E M, et al. Decreased bladder cancer growth in parous mice[J]. *Urology*, 2008, 72(3): 470–473.
- 31 Ide H, Miyamoto H. Steroid Hormone Receptor Signals as Prognosticators for Urothelial Tumor[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 840640.
- 32 Celayir S, İlçe Z, Dervisoglu S. The sex hormone receptors in the bladder in childhood-I: preliminary report in male subjects[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2002, 12(5): 312–317.
- 33 Kashiwagi E, Fujita K, Yamaguchi S, et al. Expression of steroid hormone receptors and its prognostic significance in urothelial carcinoma of the upper urinary tract [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(11): 1188–1196.
- 34 王庆伟, 张涛, 文建国, 等. 上尿路尿路上皮癌预后多因素分析及术后再发膀胱癌危险因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(5): 385–389.

(收稿日期: 2018-05-24)

(上接第 924 页)

- 60 戴利和, 马重, 曾蜀雄, 等. 膀胱癌循环肿瘤细胞的检测及临床应用研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(2): 176–179.
- 61 Raimondi C, Carpino G, Nicolazzo C, et al. PD-L1 and epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells from non-small cell lung cancer patients: A molecular shield to evade immune system? [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(12): e1315488.
- 62 Sabine K B, Oliver H, Diethelm W, et al. Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in primary breast cancer patients with circulating tumor cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1): R15.
- 63 Chalfin H J, Kates M, van der Toom E E, et al. Characterization of Urothelial Cancer Circulating Tumor Cells with a Novel Selection-Free Method[J]. *Urology*, 2018, 115: 82–86.
- 64 杨玉帛, 白云金, 唐寅, 等. 差相富集-免疫荧光原位杂交技术检测膀胱癌患者循环肿瘤细胞的初步研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(4): 605–609.

(收稿日期: 2018-08-02)