

女性肺癌患者性激素受体改变的研究

李 军 刘志民 招镜尧 罗文侗

摘要 本文用放射配体结合分析法测定 22 例女性肺癌患者外周血白细胞雌激素受体(ER)和雄激素受体(AR)的变化,结果示女性肺癌患者血浆雌二醇(E_2)水平育龄期患者明显高于育龄期对照组,绝经期患者与绝经期对照组比较差别无显著性意义。ER 均明显增高,AR 明显降低,ER/AR 比值较年龄匹配的正常对照组明显升高。所有患者血浆睾酮(T)水平均明显低于正常对照组, E_2 /T 比值明显高于对照组,提示性激素及性激素受体的改变在女性肺癌发生发展中起一定作用。

关键词 雌二醇;睾酮;受体;雌激素;雄激素

近年来,肿瘤领域中性激素及其受体的研究较活跃,有关肺癌与性激素及其受体的关系已引起注意^[1,2]。本文旨在探讨女性肺癌患者外周血白细胞 ER、AR 及血浆 E_2 、T 的变化规律。

1 材料和方法

1.1 对象

1.1.1 正常对照组 全部为女性,25 例,年龄 38~80 岁,平均 60 ± 9 岁,育龄期 4 例,绝经期 16 例,体检均无心、肺、肝肾及内分泌疾病。

1.1.2 肺癌组 均为本院患者,经组织学或细胞学检查确诊,共 22 例,绝经期 17 例,育龄期 5 例,年龄 41~74 岁,平均 60 ± 8 岁。鳞癌 8 例,腺癌 7 例,小细胞癌 5 例,未定型 2 例。两组在年龄方面具可比性,均无口服甾体激素类药物史。

1.2 白细胞 AR、ER 测定

1.2.1 主要试剂 [3H]双氢睾酮,([3H]DHT,中科院上海原子能所产品,2.62TBq/mmol,放化纯度 >97%); [3H]雌二醇([3H] E_2 ,英国放化中心产品,1.73TBq/mmol,放化纯度 >97%)。

1.2.2 方法 均采用放射配体结合测定法检测 AR、ER。白细胞 AR 测定:采用赵瑛^[3]等建立的方法,两组均在晨 6:30 至 8:00 抽血。育龄期妇女在卵泡期抽血,于肘静脉采血 10ml,肝素抗凝,600g 离心 5min,吸出血浆测定睾酮(T)和雌二醇(E_2)。沉渣加入 2 倍体积的 Hanks 液及总体积一半的 3%Dextran T-500,混匀后试管直立静置,待红细胞自然沉淀后吸出富含白细胞的上清液。再次离心后弃上清液,沉渣内加 6ml 溶红细胞缓冲液,35℃保温 10min,待红细胞溶解后,600g 离心 5min,重复用 Hanks 液洗 2 次,即得到较为纯净的

白细胞。

用 PH 7.35 Hanks 液将白细胞调成 1×10^7 /ml 的悬液。取 1ml 细胞悬液加一定量的 [3H]DHT(1nmol/L),为总结合管(TB),在平行管中再加入 500 倍非标记 T 为非特异结合管(NSB),置 37℃水浴 1 小时;放入冰冷 PBS 终止反应后迅速通过玻璃纤维滤膜(孔径 1 μ m),负压滤过,清洗游离甾体,滤膜经 80℃,20min 烘干,放入闪烁液中。用美国 Beckman LS-5000 CE 液闪仪计数。TB-NSB(衰变数/分)即得到特异结合量(SB),再换算成位点/细胞。

白细胞 ER 测定:采用顾百诚^[4]等建立的方法。白细胞回收过程同 AR,将白细胞悬液调至 $1 \times 10^7 \sim 3 \times 10^7$ /ml,以 [3H] E_2 (1 nmol)为配体,孵育温度、时间及去除游离甾体方法同 AR 检测。

1.3 血浆 T、 E_2 测定:采用放射免疫分析法,药盒购自天津九鼎生物制品有限公司。

2 结果

2.1 性激素及其比值改变(表 1)

表 1 女性肺癌组与对照组性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E_2 (pmol/L)	T (nmol/L)	E_2 /T ($\times 10^{-3}$)
育龄期对照	9	920 \pm 114	2.67 \pm 0.47	351 \pm 98
育龄期肺癌	5	1179 \pm 295*	0.86 \pm 0.24***	1460 \pm 530***
绝经期对照	16	228 \pm 57	2.36 \pm 0.63	108 \pm 59
绝经期肺癌	17	239 \pm 50	1.45 \pm 0.49***	172 \pm 71**

注:与相应对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

1. 血浆 E_2 : 女性肺癌育龄期患者明显高于对照的育龄期妇女,绝经期患者与对照的绝经期妇女差别无显著性意义。

2. 血浆 T: 女性肺癌组明显低于对照组。

3. E_2 /T 比值: 女性肺癌组明显高于对照组。

2.2 性激素受体及其比值改变

表 2 女性肺癌组与对照组性激素受体结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ER (位点/细胞)	AR (位点/细胞)	ER/AR
育龄期对照	9	780±52	639±62	1.229±0.107
育龄期肺癌	5	1680±215***	303±48***	5.442±1.221***
绝经期对照	16	660±102	563±78	1.184±0.186
绝经期肺癌	17	1468±348***	349±80***	4.369±1.206***

注:与相应对照组比较*** $P < 0.001$.

女性肺癌 AR 明显降低,ER 及 ER/AR 值明显增高。

3 讨论

过去认为性激素及其受体只是在靶器官如乳腺、子宫、前列腺等中发挥作用,其在乳腺癌、子宫癌中的致病作用及治疗效果也日趋明确。近年来发现非传统的靶器官如皮肤、骨骼、白细胞及肝癌组织中也广泛存在性激素受体,并提出性激素受体的存在对肿瘤的生长有一定的影响。有关肺癌与性激素及其受体的关系目前已引起关注。本研究结果显示女性肺癌患者育龄期 E_2 增高,T 降低, E_2/T 比值升高;绝经期 E_2 无明显升高,T 降低, E_2/T 比值也升高。女性肺癌患者白细胞 ER 明显增高,变化趋势与 E_2 一致。已知 E_2 可通过“向上调节”使 ER 增加。女性肺癌患者白细胞 AR 降低,变化趋势与 T 一致。上述改变的结果是 E_2/T 及 ER/AR 比值升高, E_2 功能增强,T 功能降低。我们的另一项研究表明(另文报道)外周白细胞 ER 与 AR 和肿瘤组织 ER 与 AR 呈正相关,提示白细胞 ER 与 AR 改变可间接反应肺癌组织 ER、AR 改变。研究表明雌激素与常见

病素相互作用可引起恶性肿瘤的发生,可促进妇科肿瘤和肝癌的发生,雌激素也调节着肺的分化与成熟,肺也参与了雌激素的代谢过程。而雄激素在很多方面与雌激素的作用相拮抗,因此有理由推测雄激素水平的变化将影响雌激素的功能。由于性激素作用需与性激素受体结合方能发挥,已证实肺癌细胞中存在 ER、AR。故可推测 E、ER 及 T、AR 参与了肺癌发病。Canver CC^[5]等报道人非小细胞肺癌组织中存在大量 ER,而正常肺组织则无 ER。杨梅怀^[2]等用 ABC 法检测 80 例女性肺癌组织切片中 ER 阳性率为 73.8%,且发现肺癌组织中 ER 阴性中与 5 年生存率(72.7%)明显高于 ER 阳性者(8.8%),这与乳癌 ER 阳性者预后较好的结果相反。提示 ER 对生殖系与生殖系以外器官的肿瘤作用机制不同,有助于进一步探索肺癌的内分泌辅助治疗。

参 考 文 献

- 1 陈国安,杨德昌,何积银. 肺癌患者血中性激素、皮质醇及癌胚抗原水平的研究. 陕西医学杂志,1992,21(12):710
- 2 杨梅怀,张岩峰,潘堤华. 女性肺癌患者雌激素受体检测的研究. 中华结核和呼吸杂志,1992,15(3):138
- 3 赵瑛,刘志民,邵福源,等. 人外周血白细胞雄激素受体的鉴定及意义. 中华核医学杂志,1995,15(1):51
- 4 顾百诚,景沛. 人白细胞雌二醇受体的测定. 中华内分泌代谢杂志,1986,2(2):102
- 5 Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, et al. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108:153

Changes of the concentration of sexual hormones and the content of sexual hormone receptors in women with lung cancer

Li Jun, et al

Respiratory Division, Changzheng Hospital, Second Military Medical College, Shanghai 200003

The binding capacity of estrogen receptor(ER) and rogen receptor(AR) in peripheral leucocytes in women with lung cancer was determined by the method of radioligand binding assay and plasma estradiol (E_2) and testosterone (T) levels were simultaneously measured by radioimmune assay in 22 women lung cancer. The results were compared with those of 25 age-matched healthy women. It was found that the level of plasma estradiol (E_2) was significantly increased in 5 patients with normal menstrual cycle, but not in 17 patients with menopsuse. The level of testosterone was significantly decreased in all the patients. The ratio of E_2 to T was also significantly increased. The result still showed that the content of AR in leucocytes was obviously lowered and the content of ER and the ratio of ER to AR were obviously elevated. It suggested that the disturbance of E_2 and T and their receptors may play an important role in the pathogenesis of lung cancer in women.

Key words: estradiol; testosterone; estrogen; receptor; androgen