

下丘脑垂体与创面修复疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003329



男性泌乳素腺瘤肿瘤生物学行为的研究进展

张 源,李 松,杨 辉

(陆军军医大学第二附属医院神经外科,重庆 400037)

[摘要]泌乳素腺瘤占所有垂体神经内分泌肿瘤的 32%~66%，大多数泌乳素腺瘤属于良性肿瘤，且女性常见。然而，男性泌乳素腺瘤更具有进袭性，主要表现在术后反复复发、多巴胺激动剂耐药和放疗后肿瘤进展，以及更易发生垂体癌变。本文综述了近年来有关男性泌乳素腺瘤在肿瘤生物学特性方面的文献。文献表明，芳香化酶、SF3B1 基因突变、E-钙黏蛋白/β-连环蛋白复合体受损、转化生长因子 β1 系统、特定基因和不稳定基因组的表达通过不同信号通路直接或间接导致男性泌乳素腺瘤在细胞增殖、上皮间充质转化、血管生成和对多巴胺激动剂抵抗等方面较女性泌乳素腺瘤具有独特的特征。未来还需要更多的研究进一步阐明男性泌乳素腺瘤进袭性的深层机制，将为有效的靶向治疗提供更全面、精准的理论依据。

[关键词]进袭性；泌乳素腺瘤；男性；多巴胺激动剂；耐药

[中图分类号]R320.2725

[文献标志码]A

[收稿日期]2023-06-01

Research advances in the biological characteristics of male patients with prolactinoma

Zhang Yuan, Li Song, Yang Hui

(Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University)

[Abstract]Prolactinoma accounts for 32%–66% of pituitary neuroendocrine tumors and is a benign tumor in most cases, and it is commonly seen in women. However, prolactinoma in men is more aggressive in clinical practice, manifesting as frequent recurrence after surgery, resistance to dopamine agonists, tumor progression after radiotherapy, and pituitary carcinogenesis. This article reviews the literature on the biological characteristics of prolactinoma in male patients in recent years, and it is shown that compared with prolactinoma in female patients, prolactinoma in male patients has unique characteristics in term of cell proliferation, epithelial–mesenchymal transition, angiogenesis, and resistance to dopamine agonist due to aromatase, SF3B1 gene mutation, disruption of E-cadherin/β-catenin complex, transforming growth factor β1 system, and expression of specific genes and unstable genomes directly or indirectly through different signaling pathways. In the future, more studies are needed to further clarify the mechanism of the aggressiveness of prolactinoma in male patients and provide a more comprehensive and accurate theoretical basis for effective targeted therapy.

[Key words]aggressiveness; prolactinoma; male sex; dopamine agonist; drug resistance

泌乳素腺瘤是最常见的功能性垂体腺瘤，占所有垂体腺

作者介绍:张 源,Email:yuanzhang2022l@163.com,
研究方向:垂体瘤的基础与临床研究。

通信作者:杨 辉,陆军军医大学新桥医院神经外科主任医师、教授、博士生导师。新世纪百千万工程人才国家级人选、国家“求是”奖获得者、中国神经外科医师学术成就奖获得者、全军院校育才银奖获得者、军队创新工程拔尖人才、总后科技新星、重庆市学科学术技术带头人、重庆市首席专家,享受国务院政府特殊津贴、军队专业技术人才特殊津贴。任中国医师协会神经外科学分会全国委员、中国抗癫痫协会理事会常务理事、《中华创伤杂志英文版》、*Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 编委等学术职务。主持包括国家自然科学基金重点课题在内的 28 项国家、军队重点和重庆市课题,获省部级科技进步一等奖 4 项、二等奖 3 项,总计发表 SCI 论著 85 篇,单篇最高影响因子 11.91,累计影响因子 278.2779。
Email:huiyangtg2018@aliyun.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81471321)。
优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1732.024>
(2023-10-07)

瘤的 32%~66%^[1]。研究发现,泌乳素腺瘤的肿瘤特征具有明显的性别差异^[2-3]。首先,女性微腺瘤的发病率是男性微腺瘤的 5~10 倍,男性大腺瘤的发病率是女性的 8 倍^[4-5]。其次,男性泌乳素腺瘤的增殖细胞蛋白 Ki-67 和侵袭发生率显著高于女性,约为女性的 5 倍^[2]。相较女性泌乳素腺瘤,男性泌乳素腺瘤患者分泌的血清泌乳素(prolactin, PRL)水平也远高于女性患者^[2,6]。以上证据表明,不同性别泌乳素腺瘤的生物学特征存在明显的性别差异。

多巴胺激动剂(dopamine inhibitor, DAs)是泌乳素腺瘤的一线药物,主要包括卡麦角林(cabergoline, CAB)和溴隐亭(bromocriptine, BRC)^[7]。临床研究发现,男性比女性更容易对 BRC 发生耐药,其耐药发生率是女性的 7 倍^[8]。尽管 CAB 比 BRC 的治疗效果更佳,但男性大腺瘤仍然会表现出抵抗的情况,26 例对 CAB 部分或完全抵抗的患者中男性有 18 例,女性患者仅有 8 例^[9-10]。

在 2017 年版、2022 年版 WHO 垂体肿瘤分类中男性泌乳

素腺瘤因其临床进袭性行为被识别为高风险垂体腺瘤^[11-12]。此外,与女性泌乳素腺瘤患者相比,男性患者并发心血管系统疾病和长期骨损害的风险亦显著升高^[13-14]。虽然临床医生已经熟知男性泌乳素腺瘤与女性泌乳素腺瘤的差异,但是,为了更好地理解男性泌乳素腺瘤患者在侵袭性、高 PRL 分泌水平、易耐药等方面的肿瘤生物学特殊性,还需要深入地对参与这些差异的分子及其相关作用机制进行探索和研究。本文综述了近年来关于男性泌乳素腺瘤生物学特殊性的文献,试图全方位地为解释男性泌乳素腺瘤在发病、诊断、治疗和预后等方面特殊性提供理论基础,提高临床综合诊治水平。

1 芳香化酶过度表达参与男性泌乳素腺瘤侵袭性的发展与进展

芳香化酶是雌激素生物合成酶,生理上参与葡萄糖稳态、脂质稳态、脑功能、卵泡生长、骨矿化、骨骺闭合、排卵过程协调等功能^[15]。现已证明,芳香化酶的表达与胃癌、乳腺癌等肿瘤进展和疾病结局密切相关^[16-17]。在啮齿动物模型中不仅证实芳香化酶在垂体中的表达具有性别二态性,即雄性垂体芳香化酶的表达高于雌性垂体,而且在不同性别啮齿动物中还证实雄激素能够促进垂体芳香化酶的表达,雌激素抑制垂体芳香化酶的表达^[15,18]。此外,Akinci H 等^[19]在 64 例泌乳素腺瘤的基础研究中发现,男性肿瘤中侵袭性泌乳素腺瘤芳香化酶的表达不仅高于非侵袭性泌乳素腺瘤,而且在侵袭性泌乳素腺瘤比较中,男性的芳香化酶半定量评估平均值得分高于女性。当垂体局部存在芳香化酶过度表达时,会导致大量睾酮芳香化为雌激素,从而增强雌激素生物学效应,雌激素通过特定的核受体雌激素受体 (estrogen receptor α and estrogen receptor β , ER α and ER β) 实现经典途径和基因组途径促进泌乳素腺瘤的发生与侵袭性的发展^[15,20]。综上,芳香化酶参与介导了男性泌乳素腺瘤的发生及侵袭性发展过程。

此外,Qu C 等^[21]关于胶质母细胞瘤的研究提示:位于质膜和细胞质的 ER α 新变体 ER α 36 可通过 EGFR/SRC/MAPK 等途径促进非基因组雌激素信号传导。不仅如此,在泌乳素系肿瘤细胞 GH3 细胞实验中也提示:表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 可与其受体 EGFR 以 ER α 依赖的方式促进 PRL 基因表达。而且还证实 EGF 是通过 ERK1/ERK2 磷酸化 ER α S118 增强雌激素介导的有丝分裂作用和诱导 PRL 基因表达的能力^[22]。Cooper O 等^[23]关于 29 例泌乳素腺瘤的临床研究中表明,EGFR 不仅在 82% 的肿瘤中表达,而且 2 名进袭性耐药泌乳素腺瘤患者在接受 6 个月 EGFR/HER2 阻断剂拉帕替尼 (TKI) 联合 DAs 治疗中实现了 PRL 水平的降低和肿瘤体积的缩小。最近,Cooper O 等^[24]在对 4 例进袭性泌乳素腺瘤患者实施 6 个月 TKI 联合 DAs 治疗的临床研究中发现,3 例实现了肿瘤稳定 (1 例肿瘤直径减少 16%,2 例肿瘤直径增加 6%),剩余 1 名伴有转移性疾病的患者一开始就表现出进展性疾病。综上,可以合理地推测男性泌乳素腺瘤患者更容易发生芳香化酶的过表达,并且通过雌激素经典途径、基因组和非基因组途径促进肿瘤的增殖和侵

袭的发生发展。

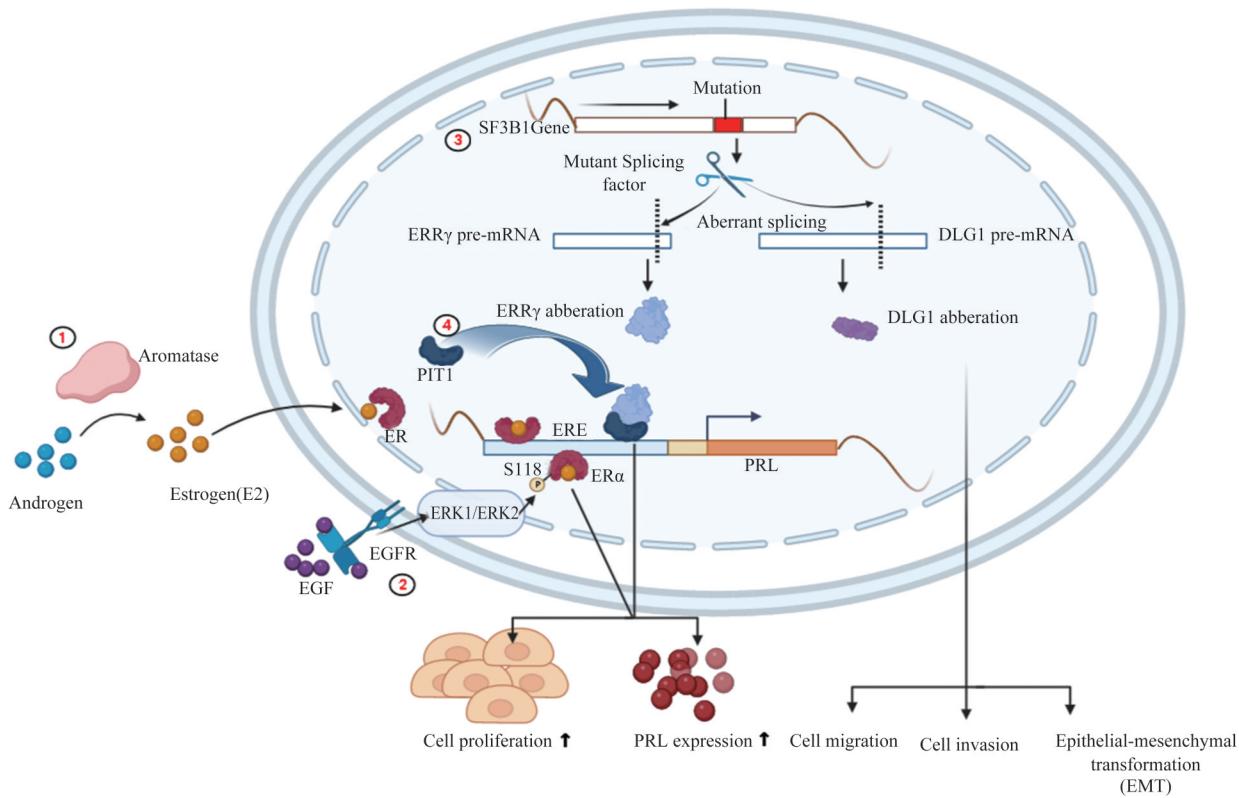
2 男性泌乳素腺瘤易发生 SF3B1 基因突变而具有增殖活性和侵袭性

剪接因子 3 亚基 B1(SF3B1) 是形成剪接体的重要基础,而剪接体的功能则是负责去除前体 mRNA (premRNA) 中的内含子并产生成熟的剪接 mRNA^[25]。现已证明,SF3B1 突变可以导致多种癌细胞剪接体的异常,在血红素生物合成、线粒体代谢、Notch 信号转导和 NF- κ B 通路等环节中出现功能紊乱,从而参与肿瘤的发病机制^[26]。

最近,Li CZ 等^[27]在 227 例泌乳素腺瘤的研究发现 19.8% 的泌乳素腺瘤中存在 SF3B1^{R625H} 错义突变,导致 R625H 密码子的取代并且该突变在男性群体频率更高。不仅如此,他们还发现该基因突变会导致 ESRRG 基因的 mRNA 异常剪接而产生突变的雌激素相关受体 γ (estrogen-related receptor, ER γ)^[27]。ER γ 属于雌激素相关受体 (ERR) 家族,因与 ER 家族具有共同的靶基因、共调控因子和启动子也参与雌激素信号通路的传导^[27]。与经典的 ER γ 相比,异常剪接的 ER γ 与垂体特异性正转录因子 1 (pituitary transcription factor 1, PIT1) 具有更高的亲和力,并有效增强 PIT1 依赖性的 PRL 基因转录、促进细胞增殖和抑制细胞凋亡,从而导致更高的 PRL 水平和更短的无进展生存期^[27]。除此之外,Guo J 等^[28]通过 SF3B1^{R625H} 突变人泌乳素腺瘤和杂合突变 GH3 细胞的转录组学分析表明 SF3B1^{R625H} 突变能够异常剪接而降低与细胞极性建立和维持有关的肿瘤抑制因子 Discs large 1 (DLG1) 的表达从而通过 PI3K/Akt 通路促进细胞迁移、侵袭和上皮-间充质转化。综上,当男性泌乳素腺瘤中存在 SF3B1^{R625H} 突变时,可通过 ER γ 和 DLG1 的异常剪接从而导致男性泌乳素瘤更强的增殖活性和侵袭性。

3 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体受破坏促进男性泌乳素腺瘤转移和侵袭

E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体 (E-cadherin/ β -catenin complex) 被认为是“一种侵袭抑制系统”^[29]。E 钙黏蛋白是由 α -、 β -和 γ -连环蛋白介导与肌动蛋白细丝网络的连接以及与其他跨膜蛋白的连接^[30]。 β -连环蛋白不仅协同 E 钙黏蛋白参与细胞的黏附作用,也参加经典的 Wnt 信号通路调控细胞的更新与再生,以及组织和器官的发育^[31]。Qian ZR 等^[30]在 39 例泌乳素腺瘤的研究中表明细胞膜 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体的低表达在侵袭性泌乳素腺瘤中更为常见,且在男性泌乳素大腺瘤中的表达明显低于女性。最近,有研究表明 TGF β 1-Smad 3/Snail 级联反应能够诱导 E-钙黏蛋白表达降低,从而导致 β -连环蛋白的核定位的增加^[32]。Wang QW 等^[33]关于胃癌的研究也证实当 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体被破坏时, β -连环蛋白会发生核易位,Wnt/ β -连环蛋白信号传导得到增强,从而促进胃细胞的迁移。Semba S 等^[34]在 37 例垂体腺瘤的研究中也证实了上述结论:核 β -连环蛋白的异常聚集在垂体腺瘤的肿瘤发生和发展中起重要作用。综上可以推测,TGF β 1 通过 Smad/snail 信号通路破坏



注:①雄激素芳香化为雌激素参加雌激素信号通路;②EGF结合EGFR通过ERK1/ERK2通路磷酸化ER α S118导致细胞增殖和PRL分泌的作用增强;③SF3B1基因突变导致ERR γ 和DLG1的异常剪接;④异常剪接的ERR γ 与PIT1结合导致细胞增殖和PRL的分泌作用增强

图1 雌激素信号通路及SF3B1基因异常剪接参与男性泌乳素腺瘤的发生与发展

E钙黏蛋白/β-连环蛋白复合体,从而增强Wnt/β-连环蛋白信号通路促进肿瘤细胞向EMT的进程,从而使男性泌乳素腺瘤具有肿瘤转移和侵袭的能力。

4 TGF-β1 系统参与男性泌乳素腺瘤侵袭性的发展和多巴胺激动剂的抵抗

多巴胺激动剂通过作用于肿瘤细胞膜上的多巴胺受体发挥其抗增殖和抑制PRL分泌的作用^[9],因此,目前泌乳素腺瘤的研究主要集中在多巴胺受体上。

近年来,参与垂体泌乳素功能调节的生长因子中,TGF-β1备受关注。因为TGF-β1系统参与了多巴胺与雌二醇对泌乳素细胞的调控作用:多巴胺结合多巴胺D2受体(D2DR)能够上调TGF-β1系统成分(TGF-β1 mRNA、潜在TGF-β结合蛋白LTBPs、活性TGF-β1、TGF-β受体Ⅱ和磷酸化的Smad2/3)和TGF-β1局部激活物(血小板反应蛋白TSP1、组织激肽释放酶KLK1和基质金属蛋白酶MMP2、MMP9)的表达而促进TGF-β1-TGF-βRII信号传导以抑制泌乳细胞的增殖;雌二醇能够下调TGF-β1系统成分和部分TGF-β1局部激活物(TSP1)的表达而抑制TGF-β1-TGF-βRII信号从而增加PRL水平^[35]。然而,D2DR(-/-)泌乳素腺瘤小鼠模型提示:与雌性小鼠相比,垂体多巴胺抑制作用的破坏不会影响雄性小鼠TGF-β1系统成分(活性TGF-β1、TGF-β受体Ⅱ和潜在TGF-β结合蛋白LTBP)以及TGF-β1激活物(凝血酶反应蛋白TSP1、组织激肽释放酶KLK1、整合素αvβ6、αvβ8和基质金属蛋白酶

MMP2、MMP9、MT1MMP1)的表达^[36]。上述事实说明,垂体泌乳素腺瘤细胞中TGF-β1系统的多巴胺能调节作用存在性别差异。类似地,hCGβ过表达泌乳素腺瘤小鼠模型提示:与雌性小鼠垂体TGF-β1系统成分(TGF-β1靶基因、活性TGF-β1、TGF-β受体、LTBPs和TGF-β信号通路下游分子Smad4、Smad7)的低表达相比,hCGβ+雄性小鼠与野生型小鼠的表达并无差异。这2个动物模型均提示:相比女性,男性垂体中可能存在更强的TGF-β1系统^[36]。综上,TGF-β1可能是调节治疗性别差异的关键分子。

迄今为止,只有Wierinckx A等^[37]在30例泌乳素腺瘤的研究中观察到相较女性泌乳素腺瘤,TGF-β1系统成分——潜在在TGF-β1结合蛋白LTBP1表达在男性肿瘤中显著增加。Hu B等^[38]的研究表明,28例BRC耐药泌乳素腺瘤中虽然存在TGF-β1/Smad3信号的增强并且还参与了42.8%耐药泌乳素腺瘤的纤维化,但是不存在性别差异。Hu B等^[39]在人泌乳素腺瘤原代培养中进行的体外研究表明,TGF-β1可以增加小非编码RNA家族miR-93-5p的表达进而靶向抑制TGF-β1-Smad2/Smad3信号通路的抑制因子Smad7基因,从而可以激活TGF-β1/Smad3信号介导纤维化的发生并且增加泌乳素腺瘤细胞的耐药性。除此之外,在MMQ和GH3细胞系过表达miR-93-5p实验表明,miR-93-5p通过靶向细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21的3'-端非编码区(3'-UTR)直接抑制p21的表达,并且他们在体外上调p21的表达发现,MMQ细胞对BRC治疗的敏感性显著增加^[9]。在MMQ和

GH3 细胞系过表达/抑制 miR-93-5p 实验表明, miR-93-5p 通过靶向自噬的重要调节因子自噬相关 7(ATG7)从而减弱/抑制细胞自噬作用从而介导 CAB 抵抗^[9]。

如上所述, TGF β 1 是 EMT 的重要调控因子, TGF β 1 不仅能够通过 Smad/snail 途径, 而且还可以诱导 PI3K-Akt、MAPK 和 ERK1/ERK2 等通路促进肿瘤的 EMT 进程^[40]。Cheng MM 等^[41]关于直肠癌的研究提示:通过 c-Met-Akt 通路介导细丝蛋白 A(FLNA)的 Ser2152 磷酸化从而促进肿瘤细胞的 EMT, 他们还发现 FLNA 通过与 Smad2 的相互作用增强了 c-Met 启动子的活性。最近, Mangili F 等^[42]关于 PRL 和 ACTH 分泌肿瘤垂体细胞系的体外实验表明:FLNA-Ser2152 的磷酸化能够阻碍 D2DR 信号传导的抗泌乳素细胞增殖和抑制 PRL 分泌作用。除此之外, Wang SM 等^[43]使用 BRC 抵抗的 GH3 细胞以及 BRC 敏感的 MMQ 细胞的实验表明:MAPK 通路中的 MAPK11 和 MAPK14 参与了泌乳素腺瘤对 BRC 的抵抗。

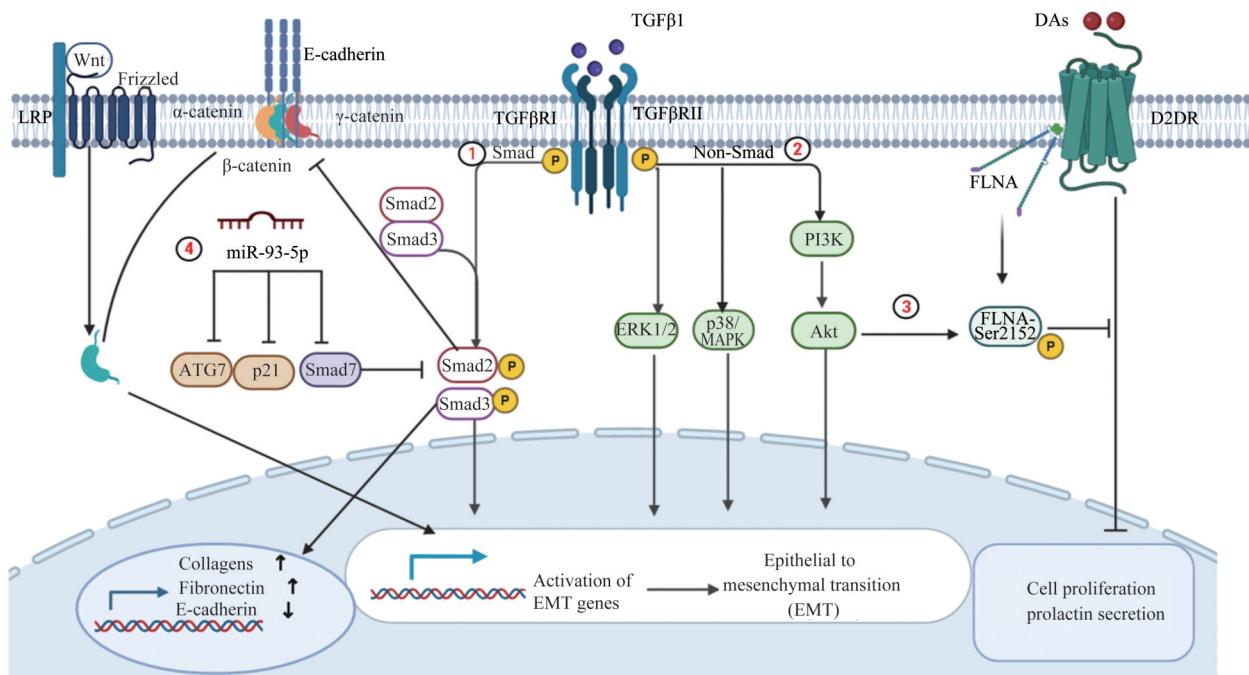
综上所述, 男性泌乳素腺瘤中可能存在更活跃的 TGF β 1 系统, TGF β 1 不仅能够激活 miR-93-5p 而下调 Smad7、p21 和 ATG7 的表达促进泌乳素腺瘤的纤维化和 DAs 的抵抗, 而且还通过诱导 PI3K-Akt 通路磷酸化 FLNA 和激活 MAPK 通路参与 DAs 的抵抗和肿瘤向 EMT 发展的进程。

5 特定基因和不稳定性基因组的表达可促进男性泌乳素腺瘤的进袭性发展

流行病学数据资料表明, 与肺癌、肝癌和黑色素瘤等肿瘤在男性患者中的预后差相似, 男性泌乳素腺瘤的预后较女性肿瘤差^[37], 但是目前关于泌乳素腺瘤的性别二态性

的潜在机制仍需进一步探索。

最近, 有基础研究利用单细胞基因组方法分别在大鼠垂体和人类泌乳素腺瘤中揭示了男性泌乳素腺细胞中特定基因和不稳定基因组的特异表达^[44-45], 为泌乳素腺瘤性别二态性潜在机制的理解提供了部分的理论基础。Wierinckx A 等^[37]利用转录组学、微阵列和比较基因组杂交分析技术对 30 例泌乳素腺瘤进行分析表明, 男性和女性肿瘤在细胞形态、细胞生长、细胞增殖、发育和细胞运动相关的基因特征上存在差异, 140 个基因中在男性和女性泌乳素腺瘤之间显示出至少 2 倍的显著失调, 并且这些基因中很大一部分属于雌激素受体信号通路, 因此也证实了该通路在男性泌乳素腺瘤在进袭性发展中的有效作用。此外, 他们关注到 CTAG2、VEGFD、FGF13 和 SLC6A8 基因不仅定位在 X 染色体上, 而且在男性泌乳素腺瘤中过度表达^[37]。特别是癌症睾丸抗原 CTAG2, 不仅只在男性泌乳素腺瘤中表达并且与侵袭性标志物 (ADAMTS6、AURKB、CCNB1、CENPE 和 PTTG1) 显著相关^[37]。在 1 项对 94 例泌乳素腺瘤患者的前瞻性研究中提示, 垂体肿瘤转化基因 1 (PTTG1)、细胞周期蛋白 B1 (CCNB1)、极光激酶 B (AURKB) 和着丝粒蛋白 E (CENPE)、血小板反应蛋白基序 6 (ADAMTS6) 的过表达能够促进肿瘤分别在细胞周期、有丝分裂和侵袭性转化等方面的发展^[46]。Wierinckx A 等^[37]还观察到, 相较女性泌乳素腺瘤, 男性肿瘤不仅有更为丰富的血管生成, 并且还发现血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 以及参与 VEGF 信号传导的衔接蛋白 SH2D2A 和其他 5 个可促进血管生成的基因 LTBPI、ISL1、PTGS1、PTPRZ1 和 ROBO1 在男性肿瘤中过度表达。成纤维细胞生长因子 13 (fibroblast growth factor 13,



注:①TGF β 1 通过 Smad 通路促进细胞胶原蛋白和纤连蛋白合成增加、破坏 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体和促进 EMT 基因的表达;②TGF β 1 通过 ERK1/ERK2 通路、p38/MAPK 通路和 PI3K/Akt 通路促进 EMT 基因的表达促进细胞向上皮-间质的转化;③PI3K/Akt 通路磷酸化 FLNA-Ser2182 阻碍 D2DR 的抗增殖和抑制 PRL 分泌作用;④miR-93-5p 抑制 ATG7、p21 和 Smad 7 的表达

图 2 TGF β 1 系统参与男性泌乳素腺瘤增殖、纤维化、DAs 抵抗和 EMT 方面的发展

FGF13)已被证实是一种调节神经元极化和迁移的微管稳定蛋白,并且有研究提示 FGF13 的高表达与肺腺癌细胞获得生存优势、肝癌发生肝转移和前列腺癌根治术后再复发均有密切关系^[47]。SLC6A8 是一种转运蛋白,其功能是将肌酸输入和运出到细胞,在结直肠癌和肝癌的研究表明,使用 SLC6A8 转运蛋白抑制剂或敲低 SLC6A8 的表达分别能够促进肿瘤细胞的凋亡和抑制细胞的转移与侵袭^[48]。除此之外,Wierinckx A 等^[37]还观察到侵袭性泌乳素腺瘤中的染色体异常比非侵袭性肿瘤中更多,其中 19 号染色体发生的重排(短臂有一段获得区域)不仅只在男性泌乳素腺瘤中发现,而且该获得区域的 4 个基因(STAP2、MATK、FAM138F 和 CRB3)在肿瘤中显著上调。其中,信号转导衔接蛋白 2(signal transducing adaptor protein 2, STAP2)已被证明可通过与 Brk 和 STAT 通路相互作用来增加乳腺癌和前列腺癌的细胞生长和肿瘤进展^[37]。

此外,Fletcher PA 等^[44]在大鼠中使用了单细胞转录组学分析表明,在大鼠垂体细胞中泌乳素细胞含有最多的性别显性基因,并且他们指出的视黄酸合成酶醛脱氢酶 1A1(retinoic-acid-synthesizing enzyme aldehyde dehydrogenase, ALDH1A1 或 RALDH1)仅在雄性大鼠的泌乳素细胞中表达。有趣的是,该酶能够催化 9-顺式视黄醛向 9-顺式视黄酸的转化,而视黄酸在中枢神经系统通过诱导 D2DR 的表达进而发挥多巴胺能调控作用^[45,49]。GH3 细胞和 MMQ 细胞实验已证明,通过 9-顺式视黄酸诱导 D2DR 的表达可发挥视黄酸对 BRC 治疗的抗增殖、抗分泌的允许作用^[49]。

综上推测,当 CTAG2、VEGFD、SLC6A8 和 FGF13 基因过度表达、ALDH1 基因低表达以及因染色体异常而导致不稳定性基因组表达有助于男性泌乳素腺瘤在细胞增殖、血管生成、侵袭性发展以及 DAs 抵抗等方面的发展有着向侵袭性发展的趋势。

6 结语

尽管泌乳素腺瘤为良性肿瘤,但是,与女性泌乳素腺瘤相比,男性泌乳素腺瘤的肿瘤行为会表现得更易复发、侵袭,甚至更容易对 DAs 耐药,从而更加具有侵袭性。由于男性的生理特点,芳香化酶存在过表达的倾向而导致垂体存在大量雌激素的局部聚积,最终放大雌激素的经典途径、基因组和非基因组途径效应从而促进肿瘤侵袭性的发生发展。此外,当男性肿瘤合并 SF3B1^{R625H} 基因突变时,不仅异常剪接 ERR γ 导致雌激素信号通路增强,而且还会异常剪接 DLG1 导致其表达较女性泌乳素减少而促进肿瘤侵袭性的发展,最终,加速了男性肿瘤的进展。

不仅如此,男性肿瘤中可能存在更强的 TGF β 1 系统。TGF β 1 不仅可通过 Smad/snail/PI3K-Akt 和 MAPK 等通路破坏钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体促进肿瘤的侵袭,而且还能通过 miR-93-5p 增强 TGF β 1/Smad3 信号通路参与泌乳素腺瘤的纤维化和下调 p21、ATG7 的表达从而影响 DAs 治疗的效果。此外,当男性肿瘤中存在 CTAG2、VEGFD、SLC6A8 和 FGF13 基因过度表达、ALDH1 基因低表达以及因染色体异常而导致不稳定性基因组表达时,肿瘤可因在细胞增殖、

血管生成、侵袭性发展以及 DAs 抵抗等方面快速进展而具有侵袭性,甚至发生垂体癌变,使男性泌乳素腺瘤在药物、手术和放化疗等多种治疗方案中的诊治变得更加困难。

在未来的研究中,应当着重探究更多影响男性泌乳素腺瘤的分子及其作用通路,发现这些关键分子的上下游关系,从而构建男性泌乳素腺瘤发生发展的完整路径,为开展有效的靶向治疗提供更全面、精准的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.
- [2] Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(7): 2102-2107.
- [3] Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related difference in tumor growth[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(6): 791-801.
- [4] Iglesias P, Arcano K, Berrocal VR, et al. Giant prolactinoma in men: clinical features and therapeutic outcomes[J]. Horm Metab, 2018, 50(11): 791-796.
- [5] Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: the old and the new[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(2): 101290.
- [6] Day PF, Glerean M, Lovazzano S, et al. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue[J]. Front Horm Res, 2010, 38: 50-58.
- [7] Auriemma RS, Pirchio R, De Alcubierre D, et al. Dopamine agonists: from the 1970s to today[J]. Neuroendocrinology, 2019, 109 (1): 34-41.
- [8] Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, et al. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance[J]. Acta Neurochir, 2005, 147(7): 751-758.
- [9] Pivonello C, Patalano R, Negri M, et al. Resistance to dopamine agonists in pituitary tumors: molecular mechanisms[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 791633.
- [10] Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160 (5): 747-752.
- [11] Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors[J]. Endocr Pathol, 2017, 28(3): 228-243.
- [12] Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 6-26.
- [13] Toulis KA, Robbins T, Reddy N, et al. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease[J]. Clin Endocrinol, 2018, 88(1): 71-76.
- [14] Andereggen L, Frey J, Andres RH, et al. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 5122.
- [15] García-Barrado MJ, Blanco EJ, Iglesias-Osma MC, et al. Relation among aromatase P450 and tumoral growth in human prolactinomas

- [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2299.
- [16] Ma WL, Chang N, Yu YC, et al. Ursolic acid silences CYP19A1/aromatase to suppress gastric cancer growth[J]. Cancer Med, 2022, 11(14):2824–2835.
- [17] Kharb R, Haider K, Neha K, et al. Aromatase inhibitors: role in postmenopausal breast cancer[J]. Arch Pharm, 2020, 353(8):e2000081.
- [18] García-Barrado MJ, Blanco EJ, Catalano-Iniesta L, et al. Relevance of pituitary aromatase and estradiol on the maintenance of the population of prolactin-positive cells in male mice[J]. Steroids, 2016, 111:121–126.
- [19] Akinci H, Kapucu A, Dar KA, et al. Aromatase cytochrome P450 enzyme expression in prolactinomas and its relationship to tumor behavior[J]. Pituitary, 2013, 16(3):386–392.
- [20] Mahboobifard F, Bidari-Zerehpoush F, Davoudi Z, et al. Expression patterns of ERα66 and its novel variant isoform ERα36 in lactotroph pituitary adenomas and associations with clinicopathological characteristics[J]. Pituitary, 2020, 23(3):232–245.
- [21] Qu C, Wang C, Li HY, et al. Estrogen receptor variant ER-α36 facilitates estrogen signaling via EGFR in glioblastoma[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(11):1759–1774.
- [22] Chen SL, Bangaru ML, Sneade L, et al. Epidermal growth factor receptor cross-talks with ligand-occupied estrogen receptor-alpha to modulate both lactotroph proliferation and prolactin gene expression[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(2):E331–E339.
- [23] Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors[J]. Endocrine, 2014, 46(2):318–327.
- [24] Cooper O, Bonert VS, Rudnick J, et al. EGFR/ErbB2-targeting lapatinib therapy for aggressive prolactinomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(2):e917–e925.
- [25] Cilloni D, Itri F, Bonuomo V, et al. SF3B1 mutations in hematological malignancies[J]. Cancers, 2022, 14(19):4927.
- [26] Zhou ZX, Gong Q, Wang Y, et al. The biological function and clinical significance of SF3B1 mutations in cancer[J]. Biomark Res, 2020, 8:38.
- [27] Li CZ, Xie WY, Rosenblum JS, et al. Somatic SF3B1 hotspot mutation in prolactinomas[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2506.
- [28] Guo J, Li CZ, Fang QY, et al. The SF3B1^{R625H} mutation promotes prolactinoma tumor progression through aberrant splicing of DLG1[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):26.
- [29] Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumors[J]. Neuroendocrinology, 2019, 109(1):70–76.
- [30] Qian ZR, Li CC, Yamasaki H, et al. Role of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenins, and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior[J]. Mod Pathol, 2002, 15(12):1357–1365.
- [31] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β-catenin[J]. EMBO J, 2012, 31(12):2714–2736.
- [32] Nagavally RR, Sunilkumar S, Akhtar M, et al. Chrysanthemum ameliorates cyclosporine-A-induced renal fibrosis by inhibiting TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10252.
- [33] Wang QW, Qi CX, Min PX, et al. MICAL2 contributes to gastric cancer cell migration via Cdc42-dependent activation of E-cadherin/β-catenin signaling pathway[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1):136.
- [34] Semba S, Han SY, Ikeda H, et al. Frequent nuclear accumulation of beta-catenin in pituitary adenoma[J]. Cancer, 2001, 91(1):42–48.
- [35] Recouvreux MV, Camilletti MA, Rifkin DB, et al. The pituitary TGFβ1 system as a novel target for the treatment of resistant prolactinomas[J]. J Endocrinol, 2016, 228(3):R73–R83.
- [36] Recouvreux MV, Faraoni EY, Camilletti MA, et al. Sex differences in the pituitary TGFβ1 system: the role of TGFβ1 in prolactinoma development[J]. Front Neuroendocrinol, 2018, 50:118–122.
- [37] Wierinckx A, Delgrange E, Bertolino P, et al. Sex-related differences in lactotroph tumor aggressiveness are associated with a specific gene-expression signature and genome instability[J]. Front Endocrinol, 2018, 9:706.
- [38] Hu B, Mao ZG, Jiang XB, et al. Role of TGF-β1/Smad3-mediated fibrosis in drug resistance mechanism of prolactinoma[J]. Brain Res, 2018, 1698:204–212.
- [39] Hu B, Mao ZG, Du Q, et al. miR-93-5p targets Smad7 to regulate the transforming growth factor-β1/Smad3 pathway and mediate fibrosis in drug-resistant prolactinoma[J]. Brain Res Bull, 2019, 149:21–31.
- [40] Barboura M, Cornebise C, Hermetet F, et al. Tannic acid, A hydrolysable tannin, prevents transforming growth factor-β-induced epithelial-mesenchymal transition to counteract colorectal tumor growth [J]. Cells, 2022, 11(22):3645.
- [41] Cheng MM, Jiang YN, Yang H, et al. FLNA promotes chemoresistance of colorectal cancer through inducing epithelial-mesenchymal transition and smad2 signaling pathway[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(2):403–423.
- [42] Mangili F, Treppiedi D, Catalano R, et al. A novel mechanism regulating dopamine receptor type 2 signal transduction in pituitary tumoral cells: the role of cAMP/PKA-induced filamin A phosphorylation [J]. Front Endocrinol, 2020, 11:611752.
- [43] Wang SM, Wang AH, Zhang Y, et al. The role of MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) protein in dopamine agonist-resistant prolactinomas [J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1):235.
- [44] Fletcher PA, Smiljanic K, Maso Prédive R, et al. Cell type- and sex-dependent transcriptome profiles of rat anterior pituitary cells[J]. Front Endocrinol, 2019, 10:623.
- [45] Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Miljić D, et al. Pituitary hyperplasia, hormonal changes and prolactinoma development in males exposed to estrogens—an insight from translational studies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2024.
- [46] Yang Q, Li XJ. Molecular network basis of invasive pituitary adenoma: a review[J]. Front Endocrinol, 2019, 10:7.
- [47] Lu HZ, Yin MC, Wang L, et al. FGF13 interaction with SHCBP1 activates AKT-GSK3α/β signaling and promotes the proliferation of A549 cells[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(11):1014–1024.
- [48] Fan YF, Zhou Y, Lou M, et al. SLC6A8 is a potential biomarker for poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. Front Genet, 2022, 13:845373.
- [49] Occhi G, Regazzo D, Albiger NM, et al. Activation of the dopamine receptor type-2(DRD2) promoter by 9-cis retinoic acid in a cellular model of Cushing's disease mediates the inhibition of cell proliferation and ACTH secretion without a complete corticotroph-to-melanotroph transdifferentiation[J]. Endocrinology, 2014, 155(9):3538–3549.

(责任编辑:唐秋姗)