

• 综述 •

人绒毛膜促性腺激素与乳腺癌发生发展的关系

万舰 综述 王颀 审校

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。每年全世界约有 130 万人被诊断为乳腺癌,约有 40 万人死于该病。在流行病学因素中,妊娠,特别是较早孕龄(24 岁以前)的妊娠被认为可显著降低发生乳腺癌的风险,而实验发现妊娠期间由胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)同样可以抑制乳腺癌的发生、发展。故学者们提出:可应用 hCG 模拟妊娠,从而抑制乳腺癌的发生、发展。

1 hCG 的生物学特性

hCG 是由胎盘合体滋养层分泌的一种糖蛋白激素,可刺激卵巢黄体转化为妊娠黄体以继续分泌孕激素和雌激素,它由 a 和 b 亚单位构成。a 亚单位的氨基酸(92 个)组成与其他糖蛋白激素(促甲状腺激素、卵泡刺激素和黄体生成素等)基本相同, b 亚单位的氨基酸(145 个)组成与黄体生成素(luteinizing hormones, LH)大部分相同,且二者有共同的受体-hCG/LH 受体。人和动物的乳腺组织均有 hCG 受体的表达。有证据表明,72%的人乳腺癌细胞膜上存在 hCG 受体,这预示着有 hCG 的活动^[1]。

2 正常乳腺小叶的分化

青春期后的女性乳腺由反映不同发展阶段的小叶结构组成^[2]:1 型小叶,也叫终末导管小叶单元(terminal ductal lobular unit, TDLU),存在于不成熟的乳腺中,分化最少,每个小叶有 6~11 束导管,可能是导管癌的起源点;2、3 型小叶,由 1 型小叶发展而来,远端导管细胞增殖,导管延长,并产生大量的分支,每个 2、3 型小叶分别约含 47 和 81 束导管;4 型小叶,由 3 型小叶发展而来,基本上完全分化,在妊娠和哺乳期出现。哺乳期后,4 型小叶退化为 3 型小叶,40 岁后再退化为 2 型、1 型小叶。经产女性的乳腺经历完全的分化周期,在妊娠期形成 4 型小叶;而未经产女性一直保持着很大比例的 1 型小叶,2 型比较少,3 型很少。不论是否经产,绝经后,乳腺小叶都将向 1 型退化,到 50 岁后,二者乳腺都是 1 型小叶占优势。

乳腺小叶的分化受到很多因素影响,如妊娠、年龄、月经周期、内分泌状况、外源性激素的应用和环境因素等。在月经初潮和首次足月产这一时间段,为高敏感窗口期,此时如果暴露到致癌因素下,乳腺组织容易发生癌变。

3 hCG 或妊娠抑制乳腺癌的发生发展

3.1 细胞实验

2004 年,Rao 等^[3]将 MCF-7 乳腺癌细胞放在 hCG 环境中培育,发现 hCG 可激活磷酸酶系统,增加细胞内 cAMP 的水平,抑制依赖肿瘤坏死因子(TNF)的核因子 kB 和激活蛋白 1 的活性,最终抑制肿瘤的增殖和侵犯。Alvarado 等^[4]在 MCF-7 乳腺癌细胞实验中,也发现 hCG 可延长细胞 G₁ 期,诱导 a、b 抑制素合成,抑制癌细胞的生长。

3.2 动物实验

1990 年,Russo 等^[5]对 Sprague-Dawley 大鼠分别予以 0、1、10、100 U 的 hCG 腹腔注射,持续 21 d,再予以致癌剂二甲基苯并蒽(DMBA),发现各组大鼠乳腺癌变率分别为 43.8%、34.4%、18.2%、6.0%;他们又将另外两组大鼠分别以 100 g 体质量给予 8 mg DMBA,再予以其中一组大鼠 100 U 的 hCG,持续 60 d,另一组不予干预,结果显示,DMBA 组癌变率为 100%,而 DMBA+hCG 组为 45.5%。两个实验说明 hCG 既能预防乳腺癌的发生,又能抑制癌变的进展。Russo 等^[6]还让未交配的大鼠交配,或是给予 hCG 腹腔注射,21 d 后都予以 DMBA 诱发乳腺组织癌变。结果显示,对照组的乳腺组织癌变率为 63.0%,而交配组和 hCG 组的癌变率显著降低,分别为 11.0%和 6.0%;当致癌剂推迟至 63 d 后施用,交配组癌变率为 9.0%。这清楚地表明 hCG 同妊娠一样,可以抑制乳腺癌的发生,且这种保护效应是长期存在的。

3.3 临床研究

Russo 等^[7]研究发现:未经产女性的正常乳腺或癌性组织中,1 型小叶占明显优势;在经产妇女正常乳腺中,3 型小叶的比例较大,2 型小叶比例轻度升高,1 型小叶比例减少;而在经产妇女的癌性组织中有较高比例的 1 型小叶和较低比例的 3 型小叶,这与未经产女性相当。他们认为妊娠的保护效应是依赖乳腺实质的分化成熟,使乳腺组织具有抗癌变的能力,这种效应是永久性的,在妊娠后得以维持,即使在绝经后 3 型小叶退化为 1 型小叶亦是如此。Bernstein 等^[8]对 1488 例样本作了回顾性调查,744 例为乳腺癌患者,另 744 例为对照组,调查她们是否接受过 hCG 注射。分析后得出 hCG 降低了患乳腺癌的风险。

在小规模临床试验中,25 例原发性乳腺癌患者分别接受 hCG(20 例)或生理盐水(5 例)注射,2 周后均予以手术,术后测得 hCG 组的肿瘤细胞增殖指

数降低 75%, 雌激素受体和孕激素受体减少 74%, 而对照组无明显变化^[9]。

3.4 hCG 或妊娠与乳腺基因的表达

在 MCF-7 乳腺癌细胞中应用 hCG 可过表达一些基因, 主要涉及细胞增殖、程序性死亡、细胞的运输及 DNA 修复等^[10]。

在动物实验中, hCG 可以通过抑制致癌物与细胞 DNA 结合以及提高细胞的切除修复能力以降低乳腺癌的发生率^[11]。通过对大鼠乳腺 RNA 的分析, 发现 hCG 诱导了大量乳腺小叶成熟, 减少其增殖, 增加程序性细胞死亡(PCD)基因如白介素转化酶、p53、c-myc 以及 bcl-XS 等的表达, 诱导细胞死亡, 并且 PCD 基因在停止应用激素、乳腺小叶退化后仍然保持激活状态。由此得出: hCG 可以诱导基因改变, 控制分化途径的进行, 且这些基因的改变是永久性的, 可以发挥长效抗癌作用。

在临床研究中, Balogh 等^[12]发现: 相对于未经产女性, 经产妇女乳腺上皮组织中有 17 种基因上调, 有 3 种基因下调; 这些差异使其更容易被免疫检测系统识别, 一旦暴露到致癌物质中, 它将会启动程序性死亡途径。Russo 等^[13-14]比较了绝经后患或未患乳腺癌女性的乳腺上皮组织, 发现未患癌的经产妇女的乳腺基因表达与患癌女性不同, 与无癌未经产女性也不相同, 这些过表达的基因都与程序性细胞死亡、DNA 修复、外源性因子应答以及转录调节有关。Balogh 等^[15]的研究也发现经产妇女乳腺上皮组织有 73 个基因上调, 而未经产女性有 20 个基因上调, 这些基因主要与免疫监测、程序性细胞死亡、DNA 损伤修复、转录等有关。

未经产女性和经产乳腺癌患者乳腺中的 1 型小叶未经历分化的过程, 易于向癌性转化, 称为干细胞 1 群; 而在有较早妊娠、无乳腺病理改变的妇女乳腺中发现的 1 型小叶, 其上皮细胞不易向癌性转化, 称为干细胞 2 群。两者的基因有着明显不同, 多涉及到免疫检测、程序性细胞死亡、DNA 转录、修复、染色质结构、信号转导以及细胞增殖、分化、移动、黏附、蛋白合成等方面, 这些基因被称为基因标记。Russo 等^[16]研究认为, 是较早的妊娠改变了基因标记, 使干细胞 1 群转化为干细胞 2 群, 从而获得永久的抗癌性。在妊娠过程中, 如果这种干细胞群的转化未能完成, 致癌物还是可能会诱发组织癌变。

4 结语

大量的流行病学、细胞学、动物学实验以及一些小规模临床研究的证据表明, 通过妊娠或 hCG 的作用, 乳腺小叶上皮组织会发生基因水平的变化, 诱导乳腺组织分化, 从而影响其对致癌物的敏感性, 不易发生癌性转化。应用 hCG 应该是一种较好的乳腺癌化学预防方法。它比传统上的化学预防制剂更具优势, 仅需使用相当短的时间, 到建立基因标记即可。干细胞 2 群基因表

达的结构样式还可用于评价乳腺组织的分化度以及像 hCG 这样的化学预防制剂的效应。这为乳腺癌的一级预防开辟了广阔的前景。现已经在血浆中进一步检测出这些基因标记编码的蛋白, 目前正进行一项临床实验以证明是 hCG 诱导干细胞 2 群特定基因标记的产生^[17]。然而, hCG 可以刺激机体产生雌激素和孕激素, 高雌激素水平又是乳腺癌发生的危险因素, 国内相关研究也不能证明足月妊娠和多产次可降低乳腺癌的发生率^[18]。故应用 hCG 是利是弊, 还需进一步探讨。在预防性使用开始之前, 必须要在大规模、多中心的研究中证明 hCG 的临床效能, 进一步比较出适宜的预防剂量和使用时间, 才能真正进入临床应用。

【关键词】 乳腺肿瘤; 人绒毛膜促性腺激素

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Meduri G, Chamaux N, Spyrtos F, *et al.* Luteinizing hormone receptor status and clinical, pathologic, and prognostic features in patients with breast carcinomas. *Cancer*, 2003, 97: 1810—1816.
- [2] Russo J, Russo I H. Development of the human breast. *Maturitas*, 2004, 49: 2—15.
- [3] Rao C V, Li X, Manna S K, *et al.* Human chorionic gonadotropin decreases proliferation and invasion of breast cancer MCF-7 cells by inhibiting NF-kappaB and AP-1 activation. *J Biol Chem*, 2004, 279: 25 503—25 510.
- [4] Alvarado M V, Alvarado N E, Russo J, *et al.* Human chorionic gonadotropin inhibits proliferation and induces expression of inhibin in human breast epithelial cells *in vivo*. *In Vitro*, 1994, 30A: 4—8.
- [5] Russo I H, Koszalka M, Russo J. Human chorionic gonadotropin and rat mammary cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 1286—1289.
- [6] Russo I H, Koszalka M, Russo J. Comparative study of the influence of pregnancy and hormonal treatment on mammary carcinogenesis. *Br J Cancer*, 1991, 64: 481—484.
- [7] Russo J, Romero A L, Russo I H. Architectural pattern of the normal and cancerous breast under the influence of parity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3: 219—224.
- [8] Bernstein L, Hanisch R, Sullivan Halley J, *et al.* Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4: 437—440.
- [9] Janssens J P, Russo J, Russo I H, *et al.* Human chorionic gonadotropin (hCG) and prevention of breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 269: 93—98.
- [10] Guo S, Russo I H, Lareef M H, *et al.* Effect of human chorionic gonadotropin in the gene expression profile of MCF-7 cells. *Int J Oncol*, 2004, 24: 399—407.
- [11] Russo I H, Russo J. Hormonal approach to breast cancer prevention. *J Cell Biochem*, 2000, 34 : S1—6.
- [12] Balogh G A, Russo I H, Spittle C, *et al.* Immune-surveillance and programmed cell death-related genes are significantly overexpressed in the normal breast epithelium of postmenopausal parous women. *Int J Oncol*, 2007, 31: 303—312.
- [13] Russo J, Balogh G A, Russo I H. Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17: 51—66.
- [14] Balogh G A, Russo J, Mailo D A, *et al.* The breast of parous women without cancer has a different genomic profile compared to those with cancer. *Int J Oncol*, 2007, 31: 1165—1175.
- [15] Balogh G A, Heulings R, Mailo D A, *et al.* Genomic signature induced by pregnancy in the human breast. *Int J Oncol*, 2006, 28: 399—410.
- [16] Russo J, Moral R, Balogh G A, *et al.* The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005, 7: 131—142.
- [17] Russo J, Balogh G, Russo I H. Breast cancer prevention. *Climacteric*, 2007, 10: 47—53.

- [18] 聂建云,金丛国,唐一吟,等. 乳腺相关生理及病理因素对妇女乳腺癌患病的影响. 中华乳腺病杂志:电子版,2008, 2:526—532.

(收稿日期:2009-11-09)

(本文编辑:陈莉)

万舰. 人绒毛膜促性腺激素与乳腺癌发生发展的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009, 3(6):665—669.