

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.001

· 基础研究 ·

褪黑素联合 MPA 抑制子宫内膜异常增生的作用及机制研究 *

肖奇梦¹ 覃祚树¹ 傅悦² 柏明珠^{1,3Δ} 张箴波^{1Δ}

(1 上海交通大学附属上海市第一人民医院 上海 200000; 2 上海市第一妇幼保健院 上海 200000;

3 徐州妇幼保健院 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探索褪黑素联合 MPA(醋酸甲羟孕酮)对子宫内膜异常增生细胞增殖活性的抑制作用及其机制。**方法:**取分化良好的子宫内膜增生细胞株 Ishikawa 和内膜癌细胞株 ECC1 于适宜条件培养,加入褪黑素、MPA 单独或者联合处理 48 h 后,检测子宫内膜细胞株的增殖活性。收集褪黑素、MPA 单独或者联合处理 48 h 后的子宫内膜增生细胞株 Ishikawa 细胞,提取细胞内的蛋白,检测人 20 α -羟基类固醇脱氢酶(AKR1C1)的表达情况。**结果:**褪黑素和 MPA 联合使用后对子宫内膜异常增生细胞的抑制作用明显高于褪黑素或 MPA 单独使用。褪黑素和 MPA 可抑制 AKR1C1 的表达,二者联合使用对 AKR1C1 的抑制高于两者单独使用。**结论:**褪黑素可提高子宫内膜异常增生细胞对 MPA 的敏感性,降低 MPA 的使用剂量,同时抑制 AKR1C1 的表达,使孕酮的代谢速率降低。褪黑素与 MPA 联合使用给予子宫内膜增生和内膜癌的治疗策略带来新的思路。

关键词:子宫内膜癌;褪黑素;醋酸甲羟孕酮;AKR1C1**中图分类号:**R-33;R711.71;R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-201-05

Inhibitory Effect and Mechanism of Melatonin Combined with MPA on Endometrial Hyperplasia*

XIAO Qi-meng¹, QIN Zuo-shu¹, FU Yue², BAI Ming-zhu^{1,3Δ}, ZHANG Zhen-bo^{1Δ}

(1 Reproductive Medicine Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200000, China;

2 Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai, 200000, China;

3 Xuzhou Maternity and Child Health Care Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the inhibitory effect of melatonin combined with MPA on the proliferation of endometrial hyperplasia cells and its mechanism. **Methods:** The well differentiated endometrial hyperplasia cell line Ishikawa and endometrial cancer cell line ECC1 were cultured under appropriate conditions. After treatment with melatonin and MPA alone or in combination for 48 hours, the proliferative activity of endometrial cell lines was detected. The Ishikawa cells treated with melatonin and MPA alone or in combination for 48 h were collected, the protein was extracted, and the expression of AKR1C1 was detected. Ishikawa cell line overexpressing AKR1C1 was used to detect the cell proliferation activity after melatonin and MPA were treated alone or in combination for 48 hours. **Results:** The inhibitory effect of melatonin combined with MPA on endometrial cancer cells and endometrial dysplastic cells was significantly higher than that of melatonin or MPA alone. Melatonin and MPA can inhibit the expression of AKR1C1, and the inhibition of AKR1C1 in combination is higher than that in combination. **Conclusion:** Melatonin can improve the sensitivity of endometrial cancer to MPA, reduce the dosage of MPA, inhibit the expression of AKR1C1 and reduce the metabolic rate of progesterone. The combination of melatonin and MPA brings new ideas to the treatment strategy of endometrial hyperplasia.

Key words: Endometrial cancer; Melatonin; MPA; AKR1C1**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R711.71; R737.33 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2023)02-201-05

前言

子宫内膜癌(endometrial cancer)和癌前病变的异常增生是发达国家最常见的生殖道疾病,起源于子宫内膜腺体,位列女

性恶性肿瘤死亡率前四位^[1-3]。近年来子宫内膜增生和癌的发病率和死亡率都在逐年上升^[4],严重威胁女性的生殖功能和身体健康。子宫内膜癌可分为 I 型和 II 型,不同类型的子宫内膜癌在流行病学、组织病理学、预后和治疗有所不同^[5]。体内雌激素

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81872111;81672562)

作者简介:肖奇梦,女,硕士研究生,主要研究方向:辅助生殖,妇科肿瘤,E-mail: xqm961289120@163.com

Δ 通讯作者:张箴波,男,博士生导师,主要研究方向:辅助生殖,妇科肿瘤,E-mail: zhangzhenbozzb@aliyun.com;

柏明珠,女,主治医师,主要研究方向:辅助生殖,妇科肿瘤,E-mail: baimingzhui@sina.cn

(收稿日期:2022-04-28 接受日期:2022-05-25)

过量,包括分泌雌激素的肿瘤,使用非对抗性雌激素替代激素(不含孕酮的雌激素治疗)等使女性易患子宫内膜癌和内膜异常增生^[5,6]。患有子宫内膜癌和异常增生的育龄期患者通常希望保留生育功能,这些女性中许多是由于雌激素过量和孕激素缺乏,对于这类患者来说保留子宫的保守治疗方法主要是口服孕激素或使用含有孕激素的宫内节育器^[4,7]。褪黑素(melatonin, MLT)是一种神经激素,在多种组织类型中均可表达,如大脑、视网膜、胃肠道、生殖道等,其合成和分泌主要由光控制。近年来越来越多的证据表明,褪黑素与多种肿瘤的发生和发展有关,在肿瘤的不同阶段表现出抑制肿瘤的能力^[8-14],褪黑素与化疗药物联合应用可增强癌细胞对化疗药物的敏感性^[15,16]。本研究旨在讨论褪黑素联合 MPA 在抑制子宫内膜异常增生中的可能分子机制,为子宫内膜异常增生的治疗提供新的可能。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 人子宫内膜细胞株 选取保存在上海市第一人民医院妇产科实验室的分化良好的子宫内膜增生细胞株 Ishikawa、子宫内膜癌细胞株 ECC1。

1.1.2 主要试剂 DMED 培养基、1640 培养基、胎牛血清、0.25%-EDTA 胰酶(美国 Gibco 公司)、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素溶液、嘌呤霉素(浙江吉诺生物医药科技有限公司)、磷酸盐缓冲液(PBS)溶液(天津灏洋生物公司)、CCK-8 试剂(日本同仁)、CellCounting-Lite2.0 检测试剂(南京诺唯赞)、醋酸甲羟孕酮(MPA)和褪黑素(melatonin)购自 Sigma-Aldrich 公司。AKR1C1 抗体、ER 抗体、GAPDH 抗体、 α -Tubulin 抗体、HRP-Linked 抗兔 IgG 二抗、HRP-Linked 抗鼠 IgG 二抗(美国 Abcam 公司)、WB 一抗稀释液、WB 二抗稀释液、ECL 化学发光试剂(上海雅酶生物医药公司)。

1.1.3 仪器及设备 恒温二氧化碳培养箱(美国 Thermo 公司)、垂直电泳仪、电转移电泳槽(美国 Bio-Rad 公司)、计算机凝胶图像分析系统(上海 Tanon 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 Ishikawa 和 ECC1 分别使用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 DMEM 和 1640 培养基。Ishikawa 过表达 AKR1C1 的细胞株使用含 10% 胎牛血清、2 μ g/mL 嘌呤霉素的 DMEM 培养基。

1.2.2 细胞增殖检测 CCK-8 检测:贴壁细胞 PBS 清洗、胰酶消化后加培养基重悬,按照 5×10^3 /mL 的细胞密度将细胞悬液按 100 μ L/孔铺至 96 孔板中,每组设置 5 个复孔,置于细胞培养箱中继续培养。24 h 后待细胞贴壁且密度达到 60%-70%时,换液,加入配制好的含不同浓度药物的培养基,对照组(0 μ M)加入等体积 DMSO。到加药处理时间后,弃去原培养基,按每孔 100 μ L (10 μ L CCK-8 试剂溶液+90 μ L 培养基)预先将培养基与 CCK-8 溶液混匀,并用排枪加入,将 96 孔板置于培养箱中继续孵育 1-4 h(具体孵育时长由细胞量决定)。用酶标仪检测波长 450 nm 处的吸光度值(OD 值),统计结果并进行差异显著分析。CellCounting-Lite2.0 检测:按说明书操作。于培养箱中取出待测细胞培养板,室温放置 30 min,以使培养板温度平衡至室温。加入与待测细胞培养物等体积并平衡至室温的 CellCounting-Lite 2.0。例如,使用 96 孔培养板时,吸取 100 μ L

CellCounting-Lite 2.0 加入 100 μ L 待测细胞培养物中。振荡混匀 2-5 min 使细胞充分裂解;室温放置 10 min 以稳定发光信号,即可进行检测。

1.2.3 蛋白免疫印迹检测 Ishikawa 经过褪黑素和或 MPA 处理 48 h 后,收集细胞弃掉培养基,PBS 清洗,重复 2-3 次弃去 PBS 并吸干。贴壁细胞 6 孔板每孔加入 100 μ L 裂解液并用细胞刮刀刮取细胞后的将其转移至 EP 管中,冰上裂解 10 min。超声破碎仪充分破碎细胞 7-10 s,冰上。将裂解样品置于预冷的 4 $^{\circ}$ C 离心机中,离心 12000 rpm 10 min,将上清液转入新的 EP 管中,做好标记并记录体积。取 6 μ L 的上清蛋白裂解样用于蛋白浓度测定,在剩余的蛋白样品中入 1/4 样体积的 $5 \times$ loading-buffer 缓冲液,充分吹打混匀后,100 $^{\circ}$ C 变性 10 min。取 30 μ g 蛋白进行电泳和转膜,TBST 清洗后,加入 5%脱脂牛奶于室温封闭 1 h,加入一抗 AKR1C1、(稀释倍数按说明书)及内参 GAPDH、 α -Tubulin(稀释倍数按说明书),4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜后,加入兔二抗和鼠二抗(稀释倍数按说明书)在 37 $^{\circ}$ C 条件下孵育 2 h,TBST 清洗后,计算机凝胶图像分析系统观察条带并拍照,Image-J 软件分析检测目的蛋白表达情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件。组间比较采用 t 检验和方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 褪黑素抑制细胞增殖情况检测

不同浓度的褪黑素分别处理 Ishikawa 和 ECC1,与对照组相比两组细胞株在褪黑素浓度为 1 mM 时已出现明显的抑制效应($P < 0.01$),随着褪黑素浓度的增加,Ishikawa 和 ECC1 细胞的增殖活性逐渐下降,褪黑素对子宫内膜癌的抑制效应呈剂量依赖式。见图 1。

2.2 MPA 抑制细胞增殖情况检测

不同浓度的 MPA 分别处理 Ishikawa 和 ECC1,与对照组相比两组细胞株在 MPA 浓度为 10 μ M 时已出现明显的抑制效应($P < 0.01$),褪黑素对 Ishikawa 和 ECC1 细胞株的抑制效应呈剂量依赖式。与 Ishikawa 细胞株相比,ECC1 细胞株在 MPA 浓度为 1 μ M 时已表现出抑制效应($P < 0.05$),说明 ECC1 细胞株对 MPA 更敏感。见图 2。

2.3 褪黑素和 MPA 联合应用抑制细胞增殖情况检测

褪黑素和 MPA 单独使用时均能明显抑制 Ishikawa 和 ECC1 细胞株的增殖活性,联合应用时 MLT 1 mM 和 MPA 20 μ M 时其抑制细胞增殖活性的能力高于单独使用 MLT 1 mM 或 MPA 20 μ M($P < 0.05$),表现出两种药物在抑制子宫内膜异常增生和子宫内膜癌细胞株增殖的协同作用。见图 3。

2.4 褪黑素和 MPA 联合应用抑制 AKR1C1 表达情况检测

褪黑素单独使用时在 1 mM 就表现出明显的抑制人 20 α -羟基类固醇脱氢酶(AKR1C1)表达的能力,MPA 单独使用时在 20 μ M 时也表现出明显的抑制 AKR1C1 表达的能力,但其联合应用的抑制 AKR1C1 表达能力高于单独使用的抑制效果($P < 0.01$)。见图 4。

2.5 AKR1C1 相关分子脉络图

AKR1C1 分子与 SRD5A1 等分子密切相关,而 SRD5A1 和 SRD5A2 与孕酮的代谢密切相关^[17,18]。见图 5。

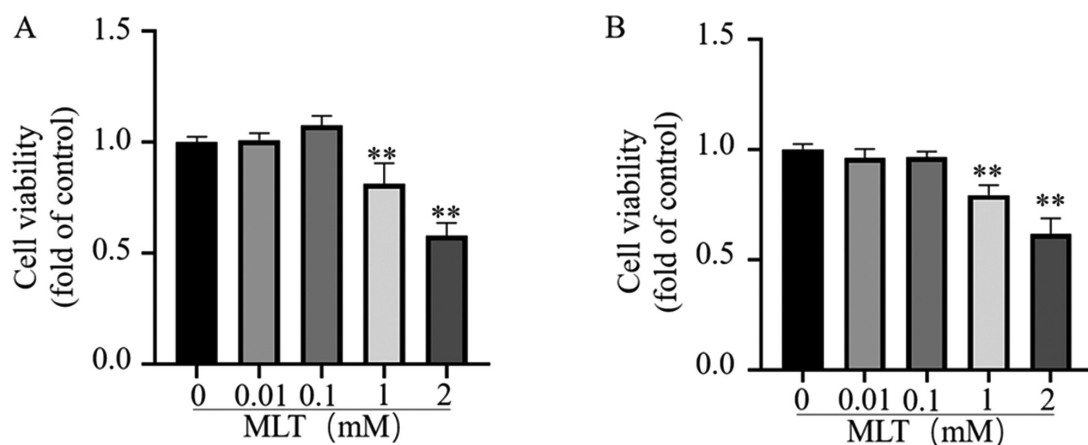


图1 A:褪黑素处理 Ishikawa 细胞 48 h 后 CCK-8 检测其增殖情况;B:褪黑素处理 ECC1 细胞 48 h 后 CCK-8 检测其增殖情况

Fig.1 A: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in Ishikawa cells after treatment with indicated doses of MLT for 48 h; B: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in ECC1 cells after treatment with indicated doses of MLT for 48 h.

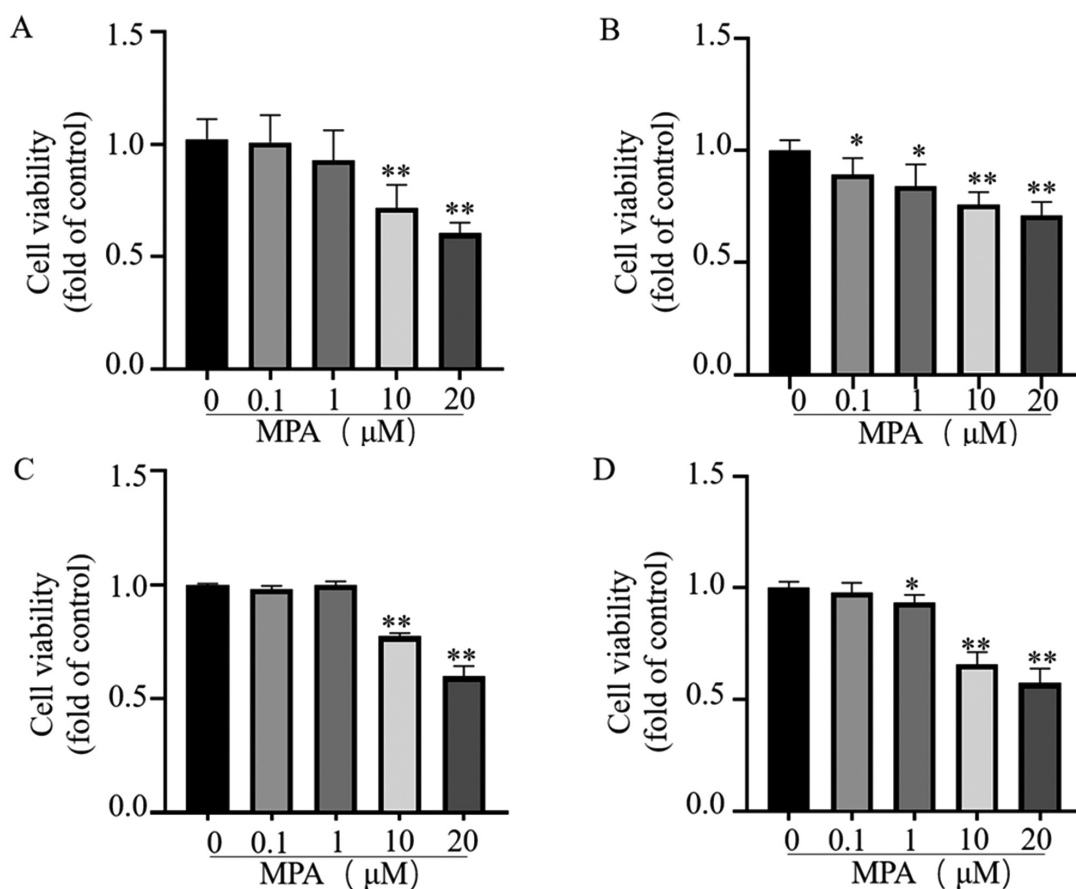


图2 A: MPA 处理 Ishikawa 细胞 48 h 后 CCK-8 检测其增殖情况;B: MPA 处理 ECC1 细胞 48 h 后 CCK-8 检测其增殖情况;C: MPA 处理 Ishikawa 细胞 48 h 后 CellCounting-Lite2.0 检测其增殖情况;D: MPA 处理 ECC1 细胞 48 h 后 CellCounting-Lite2.0 检测其增殖情况

Fig.2 A: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in Ishikawa cells after treatment with indicated doses of MPA for 48 h; B: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in ECC1 cells after treatment with indicated doses of MPA for 48 h; C: The cell viability was evaluated by CellCounting-Lite2.0 assay in Ishikawa cells after treatment with indicated doses of MPA for 48 h; D: The cell viability was evaluated by CellCounting-Lite2.0 assay in ECC1 cells after treatment with indicated doses of MPA for 48 h.

3 讨论

子宫内膜癌和子宫内膜异常增生的发病率和死亡率在逐年提升,其发病率也趋于年轻化,这给很多有生育意愿的病人带来极大的困扰。目前子宫内膜异常增生的保守治疗主要是使用大剂量的孕激素^[9],而大剂量长疗程的孕激素使用往往导致

孕激素耐药,给后续的治疗带来极大的挑战。

褪黑素在维持人体健康方面发挥着重要作用,体内褪黑素的改变可引起多种生理和病理的变化,甚至与癌症的发生发展紧密相关。褪黑素可通过多种途径对肿瘤起到抑制作用,如抗氧化作用、细胞周期调节、细胞凋亡诱导、抗转移、抗血管生成等^[8]。在卵巢癌细胞中,褪黑素的使用使卵巢癌细胞对顺铂更敏

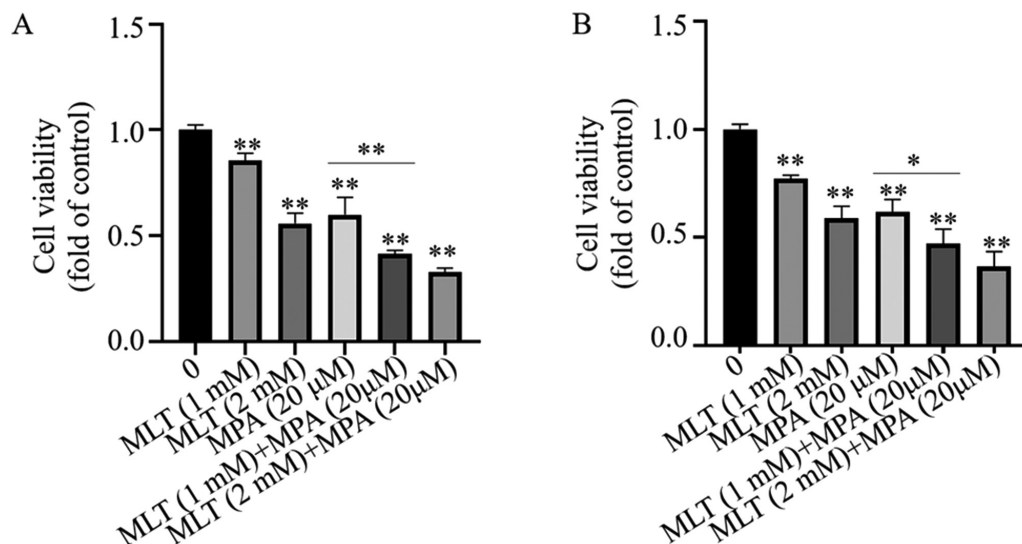


图3 A:褪黑素和MPA联合处理Ishikawa细胞48h后CCK-8检测其增殖情况;B:褪黑素和MPA联合处理ECC1细胞48h后CCK-8检测其增殖情况

Fig.3 A: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in Ishikawa cells after treatment with indicated doses of MLT and MPA for 48 h; B: The cell viability was evaluated by CCK-8 assay in ECC1 cells after treatment with indicated doses of MLT and MPA 48 h.

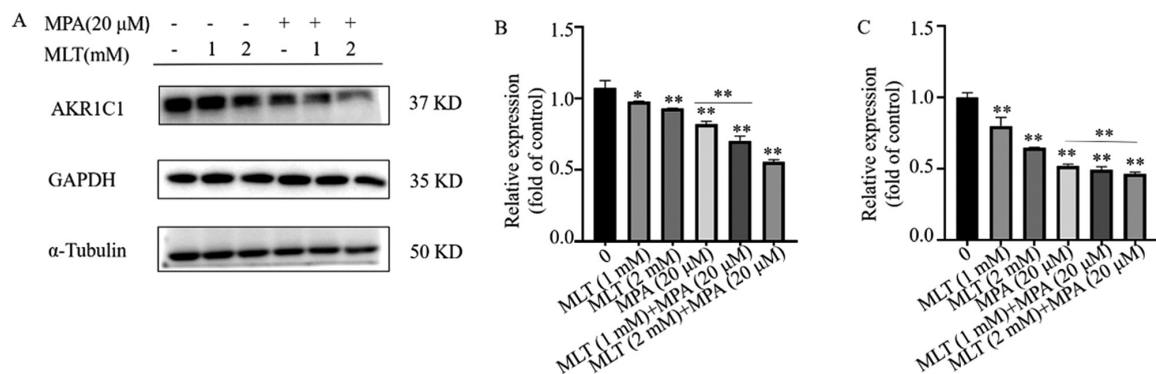


图4 A:褪黑素和MPA联合处理Ishikawa细胞48h后检测AKR1C1的表达情况;B:以α-Tubulin为内参做灰度分析统计;C:以GAPDH为内参做灰度分析统计

Fig.4 A: The expressions of AKR1C1 was detected by western blot after corresponding treatments in Ishikawa cells. B: α-Tubulin was used as a reference to analyze the expression of AKR1C1; C: GAPDH was used as a reference to analyze the expression of AKR1C1

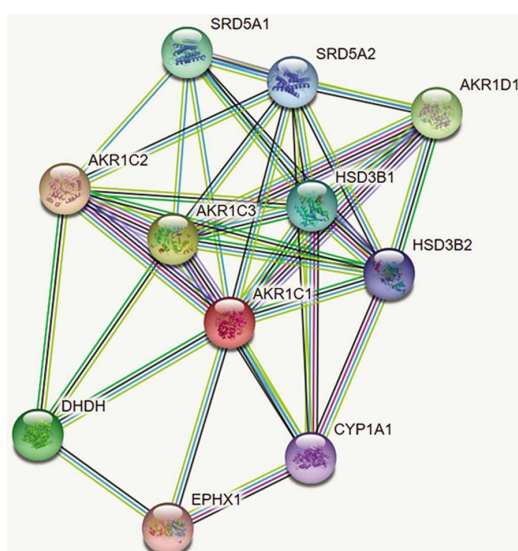


图5 AKR1C1相关分子络图

Fig.5 AKR1C1 molecular network

感^[6],在卵巢癌的小鼠模型中,褪黑素作为化疗辅助剂和顺铂联合使用不仅提高了顺铂的抗癌效果还保留了小鼠的卵巢功能,保留了小鼠的生育能力^[5]。二甲双胍和MPA联合使用后子宫内膜癌的完全缓解率高于单独使用MPA^[20]。本研究中我们将褪黑素和MPA联合应用以期能对子宫内膜异常增生产生更好的抑制作用,同时为其他癌症的治疗措施带来新的启发。

褪黑素和MPA单独使用可抑制子宫内膜异常增生细胞和癌细胞(Ishikawa和ECC1)的增殖,褪黑素和MPA联合使用对其增殖活性的抑制作用的远高于单独使用,表明褪黑素可以增强MPA在子宫内膜异常增生细胞和癌细胞中的抗癌作用,提高子宫内膜异常增生细胞和癌细胞对MPA的敏感性。大剂量的MPA容易导致子宫内膜异常增生细胞和癌细胞对MPA产生耐药性,从而使MPA的使用剂量更高或者保守治疗失败。本研究中褪黑素提高了MPA对子宫内膜异常增生细胞和癌细胞的抗增殖活性,当两者联合使用时效果高于MPA单独使用,低剂量的MPA联合褪黑素使用时或可达到高剂量MPA单独使用时的效果(MPA 20 μM单独使用时对子宫内膜癌细胞的抑

制率约为 37%,MLT 1 mM 和 MPA 20 μ M 联合使用时抑制率达 59%,MLT 2 mM 和 MPA 20 μ M 联合使用时抑制率高达 68%)。

AKR1C1 是醛酮还原酶 (aldo-keto reductase,AKRs) 超家族成员之一,可在不同的正常外周组织中表达,如肾脏、心脏、卵巢和子宫内膜等。AKR1C1 与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移密切相关,在一些癌症中如卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、肺癌和结肠癌中 AKR1C1 高表达,而 AKR1C1 的高表达与抗癌药物的耐药性有关,降低化疗的敏感性,可作为预后不良的标志^[17]。同样,在子宫内膜癌中 AKR1C1 的表达也明显增加,且 AKR1C1 的过表达与子宫内膜癌的进展相关^[17,21]。AKR1C 存在四种亚型 (AKR1C1-4),其中 AKR1C1 能最有效的将有活性的孕酮还原为无活性的 20 α - 羟基类固醇^[17,22-24]。子宫内膜异常增生和子宫内膜癌的发生与长期暴露于雌激素而无孕酮保护有关,孕酮是抑制其发生和进展的重要保护性因素,AKR1C1 的过表达加速孕酮代谢,孕酮代谢的增加使抑制子宫内膜异常增生和子宫内膜癌进展的保护性因素减弱或消失,形成恶性循环。褪黑素和 MPA 单独使用时可抑制 AKR1C1 的表达,联合应用时对 AKR1C1 的抑制作用明显强于单独使用 ($P<0.01$)。

本研究指出褪黑素和 MPA 联合应用对子宫内膜异常增生的增殖抑制有协同作用,提高异常增生的子宫内膜对 MPA 的敏感性,降低 MPA 的用药剂量,延缓或预防 MPA 耐药的发生。同时,褪黑素抑制 AKR1C1 的表达,从而降低孕酮的代谢速率,延长孕酮的作用时间。综上所述,褪黑素联合 MPA 为子宫内膜异常增生的治疗策略提供了新的思路,为想保留生育功能的患者提供了新的可能。褪黑素是一个能有效抑制子宫内膜异常增生的很有前景的药物。

参考文献(References)

- [1] SOROSKY J I. Endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(2 Pt 1): 383-397
- [2] PASSARELLO K, KURIAN S, VILLANUEVA V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(2): 157-165
- [3] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- [4] LU K H, BROADDUS R R. Endometrial Cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2053-2064
- [5] GRADY D, GEBRETSADIK T, KERLIKOWSKIE K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 1995, 85(2): 304-313
- [6] EVANS A T, 3RD, GAFFEY T A, MALKASIAN G D, JR., et al. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors [J]. Obstet Gynecol, 1980, 55(2): 231-238
- [7] PAL N, BROADDUS R R, URBAUER D L, et al. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device [J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(1): 109-116
- [8] SU S C, HSIEH M J, YANG W E, et al. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin[J]. J Pineal Res, 2017, 62(1)
- [9] FAVERO G, MORETTI E, BONOMINI F, et al. Promising Antineoplastic Actions of Melatonin [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1086
- [10] TAM C W, SHIU S Y. Functional interplay between melatonin receptor-mediated antiproliferative signaling and androgen receptor signaling in human prostate epithelial cells: potential implications for therapeutic strategies against prostate cancer [J]. J Pineal Res, 2011, 51(3): 297-312
- [11] LIU Z, ZOU D, YANG X, et al. Melatonin inhibits colon cancer RKO cell migration by downregulating Rho-associated protein kinase expression via the p38/MAPK signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 9383-9392
- [12] CHAO C C, CHEN P C, CHIOU P C, et al. Melatonin suppresses lung cancer metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition through targeting to Twist [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(5): 709-722
- [13] PROIETTI S, CUCINA A, REITER R J, et al. Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(12): 2139-2157
- [14] CHUFFA L G A, REITER R J, LUPI L A. Melatonin as a promising agent to treat ovarian cancer: molecular mechanisms [J]. Carcinogenesis, 2017, 38(10): 945-952
- [15] HUANG J, SHAN W, LI N, et al. Melatonin provides protection against cisplatin-induced ovarian damage and loss of fertility in mice [J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(3): 505-519
- [16] ZARE H, SHAFABAKHSH R, REITER R J, et al. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 26
- [17] EL-KABBANI O, DHAGAT U, HARA A. Inhibitors of human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1)[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(1-2): 105-111
- [18] LEWIS M J, WIEBE J P, HEATHCOTE J G. Expression of progesterone metabolizing enzyme genes (AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, SRD5A1, SRD5A2) is altered in human breast carcinoma [J]. BMC Cancer, 2004, 4: 27
- [19] RODRIGUEZ A C, BLANCHARD Z, MAURER K A, et al. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions[J]. Horm Cancer, 2019, 10(2-3): 51-63
- [20] YANG B Y, GULINAZI Y, DU Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial [J]. Bjog, 2020, 127(7): 848-857
- [21] RIZNER T L, SMUC T, RUPREHT R, et al. AKR1C1 and AKR1C3 may determine progesterone and estrogen ratios in endometrial cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 248(1-2): 126-135
- [22] BAUMAN D R, STECKELBROECK S, PENNING T M. The roles of aldo-keto reductases in steroid hormone action [J]. Drug News Perspect, 2004, 17(9): 563-578
- [23] HIGAKI Y, USAMI N, SHINTANI S, et al. Selective and potent inhibitors of human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) that metabolizes neurosteroids derived from progesterone [J]. Chem Biol Interact, 2003, 143-144: 503-513
- [24] PENNING T M, BURCZYNSKI M E, JEZ J M, et al. Human 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones[J]. Biochem J, 2000, 351(Pt 1): 67-77