

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.041

多巴胺 D2 受体在肿瘤治疗中的研究进展

董铁英 宣奇佳 刘 航 马 丽 张清媛[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:多巴胺(Dopamine)(C₆H₃(OH)₂-CH₂-CH₂-NH₂)是人类中枢神经系统的重要儿茶酚胺类神经递质,通过其相应的膜受体而发挥情绪、饮食、运动、认知及外周血等的调节作用。多巴胺受体属于膜 G 蛋白偶联受体家族。目前发现的多巴胺受体有五种,其中 D2 受体基因主要分布于脑部。近年来的研究表明,多巴胺 D2 受体对肿瘤细胞具有抑制作用,对肿瘤的药物治疗具有重要意义。目前,D2 受体激动剂已经成为大多数泌乳素瘤的首选治疗药物。本文通过文献回顾,对多巴胺受体在肿瘤的预后和治疗中的作用进行综述。

关键词:多巴胺;D2 受体;肿瘤

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3165-03

Progress of Dopamine D2 Receptor in the Treatment of Carcinoma

DONG Tie-ying, XUAN Qi-jia, LIU Hang, MA Li, ZHANG Qing-yuan[△]

(The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Dopamine (C₆H₃ (OH)₂-CH₂-CH₂-NH₂) is the important catecholamine neurotransmitter of human central nervous system which could regulate the emotion, diet, exercise, cognitive and peripheral blood by its receptors. Dopamine receptors belong to the membrane G protein coupled receptor family. As so far, five kinds of dopamine receptors have confirmed, in which the mainly distributed in the brain is D2 receptor gene. Recent researches have shown that the dopamine D2 receptor would play an important role in tumor prognosis by inhibiting the proliferation of tumor cells. Nowadays, the D2 receptor agonists have become the first choice in the treatment of prolactinoma. This paper aims to review the research progress of dopamine receptors in the cancers.

Key words: Dopamine; D2 receptor; Carcinoma

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)16-3165-03

多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体家族,根据多巴胺结合受体的类型不同而产生不同的兴奋或者抑制信号。多巴胺受体因其功能特性被分为两类,D1 类受体和 D2 类受体。D1 类受体激活腺苷酸环化酶而 D2 类受体抑制腺苷酸环化酶的活性。D2 受体,D3 受体,D4 受体属于 D2 类受体(D2 受体)。D2 受体主要有两种变异亚型:长亚型(D2L)和短亚型(D2S),两者的主要不同点在于与配体发生偶联后所激活的信号通路不同。许多实验证明多巴胺 D2 受体在许多肿瘤细胞中广泛表达^[1],但是其研究尚不成熟。

1 D2 受体在泌乳素瘤中的表达

泌乳素瘤是垂体瘤中最常见的一种,是以高泌乳素血症导致的闭经、泌乳、不孕为典型临床表现的疾病,是唯一以药物治疗为主要治疗手段的垂体腺瘤。D2 受体在泌乳素瘤中高表达^[2]。因在治疗泌乳素瘤时 D2 受体激动剂表现出良好的治疗效果,所以,多巴胺 D2 受体激动剂已成为大多数泌乳素瘤的首选治疗方法,其不仅能使血泌乳素恢复至正常水平,还能抑制瘤体细胞的生长,缩小肿瘤体积。然而,有部分病例在初治时表

现出对多巴胺受体激动剂的抗性。偶尔,有初治有效而转变为难治性(继发抵抗)泌乳素瘤^[3]。在研究其抗多巴胺受体激动剂的机制时 Shimazu S 等^[3]在 12 例术后的泌乳素瘤患者中根据多巴胺受体激动剂治疗后泌乳素水平和肿瘤体积将其分不同应答水平的三组。分别检测其多巴胺 D2 受体异构体(包括 D2L 和 D2S),mRNA 和蛋白质的表达情况。结果显示,D2L 为主要的表达形式。在继发抵抗和应答较差的组中 D2LmRNA 的表达量明显低于应答良好组。结果表明,泌乳素瘤对多巴胺激动剂的抵抗与 D2L 异构体 mRNA 表达量相关。这样的结果,虽然样本量较小,但是其结果表现出的明显差异值得注意和进一步探究。多巴胺 D2L 受体在应答较好的个体中高表达使得其在人乳腺癌病理水平的检测可能对肿瘤的预后具有推测意义。

Peeverelli E 等^[4]检测了细丝蛋白-A(FLNA)对多巴胺受体的影响。为探索 FLNA 和 D2 受体表达及信号在人泌乳素瘤和鼠 MMQ、GH3 细胞株中的关系,应用了免疫组织化学方法和 Western blotting 方法。在多巴胺敏感和抵抗的细胞株中进行了 FLNA 的沉默和转染实验,并对 MMQ 和 GH3 细胞株进行了 D2 受体的表达和信号分析。FLNA 对 D2 受体的重要影响表现为:1)在多巴胺敏感型泌乳素瘤中,FLNA 的沉默会导致 D2 受体的表达减少,并且阻断了多巴胺诱导的泌乳素释放和抗增殖信号。2)在多巴胺抵抗型泌乳素瘤中 FLNA 的过表达能够修复 D2 受体的表达和泌乳素对多巴胺的反应性,然而这一结果在

作者简介:董铁英(1988-),女,硕士研究生,电话:18645083757,
E-mail:dongty1988@sina.com

[△]通讯作者:张清媛,E-mail:zqyxsci@126.com

(收稿日期:2014-10-09 接受日期:2014-10-30)

表达 FLNA,不表达 D2 受体的 GH3 细胞株中未得到证实。多巴胺抵抗的泌乳素瘤中,FLNA 的启动子未检测到甲基化,排除了外源性成为可能。这组数据显示,FLNA 对 D2 受体的表达和信号至关重要,多巴胺抵抗的泌乳素瘤可能与 FLNA 表达的下调相关。

总体来说,大部分泌乳素瘤病例对多巴胺受体激动剂具有很好的反应性,但是存在少数病例对多巴胺有初治抵抗或继发抵抗。虽然这种抵抗的机制尚不十分明确,但其与 D2 受体有密切关系已得到证实。

2 D2 受体在肺癌中的表达

多巴胺 D2 受体在促进肺癌细胞凋亡中可显示出较好的相关性。Sheikhpour M 等^[9]叙述道,在其先前的研究中,发现了 D2 样多巴胺受体基因低表达和非小细胞肺癌(NSCLC)之间有关系。在这项新的研究中,通过使用这些 D2 样多巴胺受体的选择性激动剂,溴麦角环肽(BR),作者试图激活 D2 受体表达和选择性的非小细胞肺癌细胞株凋亡诱导。MTT 试验分析人类肺癌(QU-DB)细胞在 48 小时接受五倍剂量 BR 治疗和细胞生存能力,实时 PCR 技术检测其基因的表达模式,DAPI 荧光染色进行细胞核形态学分析,最后,Annexin-V-Fluox 染色检测和量化细胞凋亡和坏死的区别。这项研究显示,BR 抑制人肺癌细胞的增殖,诱导凋亡。此外,D2 受体基因表达和细胞凋亡之间的关系得到发展。总之,BR 负责在人类肺癌中诱导细胞凋亡,可用于治疗这些肿瘤化的细胞。

另外,在小细胞肺癌中 Senogles SE 等^[6]用 RT-PCR 技术检测小细胞肺癌 NCI-H69 细胞株中 D2 受体的表达,D2L/D2S 都有显示,其中 D2S 表达相对较多。多巴胺受体的激活抑制了 NCI-H69 细胞株的生长,其中磷脂酶 D 信号通路起重要作用。

肺癌中对多巴胺 D2 受体的深入研究显示:用蛋白电泳和逆转录聚合酶链反应的方法对 D2 受体在多个肺癌的细胞系进行了检测,结果显示,其在所检测的细胞系中均有表达。进一步的研究证明,多巴胺的浓度与其抗凋亡作用呈正相关关系^[7,8]。在小鼠肺癌移植瘤模型中多巴胺显示出了明显的促进肿瘤细胞凋亡的作用^[9,10]。

从另一角度讲,吸烟是肺癌的确定病因之一。在流行病学的调查中,统计了吸烟和不吸烟这肺癌的患病情况,并用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性的方法检测了这些患者中多巴胺受体的突变情况。可能受样本量的限制,未得到吸烟与多巴胺受体突变之间的必然联系,多巴胺受体的突变可能与吸烟的成瘾性相关^[11-18]。

多巴胺受体激动剂在肺癌中的研究表明,其能够诱导 NSCLC 的凋亡,抑制 SCLC 细胞株的增殖。在将来肺癌的治疗过程中有望起到重要作用。

3 D2 受体在乳腺癌和前列腺癌中的表达

多巴胺受体在乳腺癌中的研究较少,但其间关系逐渐显现。Sachlos, E 等^[19]曾提到多巴胺受体在乳腺癌中也有表达。其研究结果表明多巴胺受体可能是多种恶性肿瘤多能干细胞的重要生物标志,并且演示了用肿瘤性多能干细胞确认肿瘤干细胞(CSC)靶向的应用,提供了分化作为治疗策略的依据^[20]。早

在 2003 年 Comings DE 等^[21]对乳腺癌基因危险因素的研究中得到 D2 受体基因是乳腺癌的危险因素之一($P=0.018$)。

虽然在乳腺癌中 D2 受体的具体生物学特性尚不明确,但其与乳腺癌的关系是必然存在的,在今后进一步的研究中讲更明朗,可能在乳腺癌的临床治疗和判断预后中发挥重要作用。

虽然多巴胺 D2 受体在前列腺癌中的研究较少,但其可能与乳腺癌有可借鉴之处。Arvigo M 等^[22]在提到新型的多巴胺激动剂 BIM-23A760 促进了特异性膜受体和多巴胺的结合,并最大程度抑制雄激素依赖的前列腺细胞系的增殖。这项研究表明了 D2 受体在控制细胞生长方面交叉对话的关键作用^[23]。

D2 受体在前列腺癌中的研究较少,但其可能存在的细胞增殖方面的作用已初见波澜,可能会在以后的研究中显示出潜能。作为内分泌治疗有相关性的乳腺癌和前列腺癌,可能在多巴胺的相关研究方面有可借鉴之处。

4 小结与展望

自 20 世纪 70 年代,溴隐亭被用于治疗泌乳素瘤依赖,多巴胺受体激动剂在垂体腺瘤治疗中担当十分重要的角色^[24,25]。D2 受体在多种肿瘤中均有研究,如神经内分泌瘤^[26]、前列腺癌^[27]、黑色素瘤^[27]等,现已明确其在多种肿瘤中表达,且具有诱导凋亡、抗增殖等生物学活性。其激动剂、拮抗剂在临床的广泛应用也为其在肿瘤方面的研究奠定了坚实的基础,其在肿瘤方面的重要作用正日益被研究者关注^[28]。但是,多巴胺受体在食物摄取、糖代谢中所起的作用尚不清楚^[29]。并且,D2 受体的不同亚型的表达水平也得到了进一步检测,其发挥作用的分子机制也备受关注^[30]。在进一步的研究中可以向肿瘤代谢方面侧重,发现其在其他肿瘤中的作用,就目前研究结果看有望在临床发挥指导作用。

参考文献(References)

- [1] Senogles SE, Heimert TL, Odife ER, et al. A region of the third intracellular loop of the short form of the D2 dopamine receptor dictates Gi coupling specificity [J]. The Journal of biological chemistry, 2004, 279(3): 1601-1606
- [2] Pawlikowski M, Pisarek H, Winczyk K. Immunohistochemical detection of dopamine D2 receptors in neuroendocrine tumours [J]. Endokrynologia Polska, 2011, 62(5): 388-391
- [3] Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, et al. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels [J]. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2012, 166(3): 383-390
- [4] Peverelli E, Mantovani G, Vitali E, et al. Filamin-A is essential for dopamine d2 receptor expression and signaling in tumorous lactotrophs [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012, 97(3): 967-977
- [5] Sheikhpour M, Ahangari G, Sadeghizadeh M, et al. A novel report of apoptosis in human lung carcinoma cells using selective agonist of D2-like dopamine receptors: a new approach for the treatment of human non-small cell lung cancer [J]. International journal of immunopathology and pharmacology, 2013, 26(2): 393-402
- [6] Senogles SE. D2 dopamine receptor-mediated antiproliferation in a

- small cell lung cancer cell line, NCI-H69[J]. *Anti-cancer drugs*, 2007, 18(7): 801-807
- [7] Ganguly S, Basu B, Shome S, et al. Dopamine, by acting through its D2 receptor, inhibits insulin-like growth factor-I (IGF-I)-induced gastric cancer cell proliferation via up-regulation of Kruppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation [J]. *The American journal of pathology*, 2010, 177(6): 2701-2707
- [8] Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumours [J]. *Clinical endocrinology*, 1991, 35(6): 455-466
- [9] Basu S, Dasgupta PS. Role of dopamine in malignant tumor growth[J]. *Endocrine*, 2000, 12(3): 237-241
- [10] Filopanti M, Lania AG, Spada A. Pharmacogenetics of D2 dopamine receptor gene in prolactin-secreting pituitary adenomas [J]. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2010, 6(1): 43-53
- [11] Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking [J]. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 1999, 18(1): 14-20
- [12] Cass LA, Summers SA, Prendergast GV, et al. Protein kinase A-dependent and -independent signaling pathways contribute to cyclic AMP-stimulated proliferation [J]. *Molecular and cellular biology*, 1999, 19(9): 5882-5891
- [13] Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study [J]. *Archives of general psychiatry*, 2007, 64(12): 1368-1376
- [14] Spitz MR, Shi H, Yang F, et al. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, 90(5): 358-363
- [15] Kauraniemi P, Barlund M, Monni O, et al. New amplified and highly expressed genes discovered in the ERBB2 amplicon in breast cancer by cDNA microarrays[J]. *Cancer research*, 2001, 61(22): 8235-8240
- [16] Klos KS, Zhou X, Lee S, et al. Combined trastuzumab and paclitaxel treatment better inhibits ErbB-2-mediated angiogenesis in breast carcinoma through a more effective inhibition of Akt than either treatment alone[J]. *Cancer*, 2003, 98(7): 1377-1385
- [17] Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy[J]. *Current medicinal chemistry*, 2006, 13(29): 3483-3492
- [18] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2004, 10(21): 7252-7259
- [19] Sachlos E, Risueno RM, Laronde S, et al. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1284-1297
- [20] Vallette S, Serri K, Serri O. Cabergoline therapy for prolactinomas: is valvular heart disease a real safety concern? [J]. *Expert review of cardiovascular therapy*, 2010, 8(1): 49-54
- [21] Comings DE, Gade-Andavolu R, Cone LA, et al. A multigene test for the risk of sporadic breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97(9): 2160-2170
- [22] Arvigo M, Gatto F, Ruscica M, et al. Somatostatin and dopamine receptor interaction in prostate and lung cancer cell lines [J]. *The Journal of endocrinology*, 2010, 207(3): 309-317
- [23] Wu ZB, Zheng WM, Su ZP, et al. Expression of D2RmRNA isoforms and ERmRNA isoforms in prolactinomas: correlation with the response to bromocriptine and with tumor biological behavior [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2010, 99(1): 25-32
- [24] Su Z, Wang C, Wu J, et al. Expression of dopamine 2 receptor subtype mRNA in clinically nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2012, 33(2): 275-279
- [25] Astaf'eva LI, Kadashev BA, Trunin I, et al. Development of secondary resistance to dopamine agonists in a patient with giant prolactinoma [J]. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N N Burdenko*, 2010, (4): 48-51; discussion -2
- [26] Grossrubatscher E, Veronese S, Ciaramella PD, et al. High expression of dopamine receptor subtype 2 in a large series of neuroendocrine tumors[J]. *Cancer biology & therapy*, 2008, 7(12): 1970-1978
- [27] Bodei L, Hofland LJ, Ferone D, et al. In vivo and in vitro detection of dopamine d2 receptors in uveal melanomas [J]. *Cancer biopharmacy & radiopharmaceuticals*, 2003, 18(6): 895-902
- [28] Zhang W, Murao K, Imachi H, et al. Suppression of prolactin expression by cabergoline requires prolactin regulatory element-binding protein (PREB) in GH3 cells [J]. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 2010, 42(8): 557-561
- [29] Garcia-Tornadu I, Perez-Millan MI, Recouvreur V, et al. New insights into the endocrine and metabolic roles of dopamine D2 receptors gained from the Drd2 mouse[J]. *Neuroendocrinology*. 2010, 92(4): 207-214
- [30] Salmaggi A, Lodrini S. Commentary on "expression of dopamine 2 receptor subtypes mRNA in clinically nonfunctioning pituitary adenomas" [J]. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2012, 33(2): 281