

# 雄激素受体在低氧和运动条件下 对骨骼肌蛋白质合成的作用

叶鸣<sup>1</sup>, 贺道远<sup>2</sup>, 曾凡星<sup>3</sup>

(1.首都体育学院 运动生理教研室, 北京 100088; 2.三峡大学 体育学院, 湖北 宜昌 443002;  
3.北京体育大学 运动生理教研室, 北京 100084)

**摘 要:** 雄激素促进骨骼肌蛋白质合成是通过雄激素受体作用的, 高原训练时高原低氧抑制蛋白质合成, 导致肌肉质量下降。综述了雄激素受体的结构, 作用机理, 在骨骼肌中的作用机制, 低氧和运动对雄激素受体的作用, 明确低氧和运动条件下雄激素受体在骨骼肌蛋白质合成中的可能作用机理。

**关键词:** 雄激素受体; 低氧; 运动; 骨骼肌蛋白质; 综述

中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2008)12-0101-07

## Effects of androgen receptor on the synthesis of skeletal muscle protein under the conditions of hypoxemia and movement

YE Ming<sup>1</sup>, HE Dao-yuan<sup>2</sup>, ZENG Fan-xing<sup>3</sup>

(1.Department of Exercise Physiology, Capital Institute of Physical Education, Beijing 100088, China;  
2.Department of Physical Education, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;  
3.Department of Exercise Physiology, Beijing Sports University, Beijing 100084, China)

**Abstract:** The synthesis of skeletal muscle protein boosted by androgen is carried out via the functions of androgen receptor. During training in an altiplano area, hypoxemia restrains protein synthesis, causing the deterioration of muscle quality. The authors gave an overview of the structure and functioning principle of androgen receptor, functioning mechanism of androgen receptor in skeletal muscle, and effects of hypoxemia and movement on androgen receptor, and specified the mechanism of the possible functioning of androgen receptor in the synthesis of skeletal muscle protein under the conditions of hypoxemia and movement.

**Key words:** androgen receptor; hypoxemia; movement; skeletal muscle protein; overview

### 1 雄激素受体的结构

#### 1.1 雄激素受体的基因组成

雄激素受体(Androgen receptor AR)为单拷贝基因, 位于X染色体长臂q11.2~q12, 含有8个外显子, 转录形成读码框约2757个碱基的mRNA, 可编码910~920个氨基酸, 较公认的是编码含918个氨基酸的蛋白质。主要分为4个功能区域: 外显子1编码N端的转录激活区域(N-transcriptional activation domain NTD), 外显子2和外显子3编码DNA结合区域(DNA binding domain DBD)的两个锌指结构, 外显子4编码

铰链区, 其中包含部分的AR核定位信号和配基结合区域(Ligand binding domain LBD)的前两个 $\alpha$ -螺旋, 外显子5~8编码LBD的其余部分<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 雄激素受体的蛋白质结构

AR属于核蛋白, AR长度的变化是因为在氨基末端的多聚谷氨酰胺和多聚甘氨酸长度的多态变化造成的。其理论相对分子量是98 kDa, 但在SDS-PAGE中表现为相对分子量为110~112 kDa, 通过SDS-PAGE证明分子量是110 kDa的AR蛋白很快会被磷酸化<sup>[2]</sup>, 用Western blot观察到另一分子量为112 kDa的

AR 蛋白质条带的存在<sup>[3]</sup>。在一些组织中也观察到分子量大约是 87kDa 的 AR 翻译产物<sup>[4]</sup>,生理作用尚不清楚。

## 2 雄激素受体的作用机理

### 2.1 基因组作用机理

雄激素受体属于核受体超家族,是一种配体依赖的转录调节因子。未活化的 AR 主要存在于细胞浆中,并通过配基结合区域与热休克蛋白(Heat shock proteins hsp)等伴侣蛋白分子结合,这种结合能使受体处于能与配基结合的最佳状态但无转录活性;当 AR 与雄激素结合后,AR 与 hsp 解离并发生构象改变,继而发生进一步磷酸化,同二聚体化,通过核定位信号的介导移位到核内;在核中 AR 与 DNA 上特定的雄激素反应元件(Androgen responsive element ARE)相结合,ARE 的特点是由 6 个核苷酸半位点共有序列 5'-TGTTCT-3' 间隔 3 个任意核苷酸,位于 AR 靶基因的启动子或增强子区域,在 AR 的辅助因子作用下,与转录中介因子(Transcriptional intermediary factors TIFs)及基础转录因子等相互作用,最终通过调控多种基因的表达来介导雄激素的作用。目前,雄激素受体调控真核基因表达的研究主要集中在转录起始阶段,而对翻译阶段的研究较少。

雄激素是影响 AR 表达及功能的最主要因素,雄激素可以作用于雄激素受体的不同环节,包括调节受体数量、活性及代谢等等,且这种调节作用具有组织和细胞特异性,具体包括以下几方面:

雄激素能调节 ARmRNA 和 AR 蛋白表达水平,但是雄激素对 AR 表达的作用是复杂的,原因可能主要与细胞类型和作用时间有关。

研究证明雄激素正向调节 AR 的表达,有研究证明大鼠或小鼠去势后前列腺 ARmRNA 和 AR 蛋白表达减少,用 DHT 治疗后 AR 表达可恢复到正常水平<sup>[5]</sup>。Kerr 等<sup>[6]</sup>的研究证明去势诱导大鼠海马 ARmRNA 降低,Michel 等<sup>[7]</sup>观察到大鼠去势后,股四头肌 AR 水平随着时间延长显著降低。Brandstetter 等<sup>[8]</sup>在肾、脑、附睾等器官中也发现雄激素下降下调 ARmRNA 的表达。而外源性补充睾酮可提高 ARmRNA 和蛋白表达<sup>[9]</sup>,用 DHT 处理人造骨细胞系后上调 ARmRNA 表达,明显提高 AR 的数量<sup>[10]</sup>。

然而也有研究者观察到去势后大鼠前列腺 ARmRNA 反而提高了,给去势动物补充睾酮可降低 AR 表达达到正常水平<sup>[11]</sup>。去势后机体内低雄激素水平不仅可降低内源性雄激素与 AR 结合,在 24h 内可诱导大鼠 ARmRNA 表达增加,而且完全可被外源性注射 DHT 所逆转<sup>[12]</sup>。诸多体外试验结果:雄激素处理 LNCaP

细胞或者人体乳腺癌细胞持续 48h 或更长时间可导致 ARmRNA 水平明显降低<sup>[13-14]</sup>,建议雄激素下调 AR 表达可能限制雄激素在这些细胞类型中的反应。

也有研究报道雄激素上调或下调 AR 表达取决于雄激素的作用水平:在血小板和巨核细胞系中,1-10 nmol/L 的低浓度睾酮可以上调 AR 表达,而浓度达 100 nmol/L 的睾酮则下调 AR 水平<sup>[10]</sup>。

有关雄激素影响 AR 代谢及功能的报道较少。雄激素存在时,AR 降解速度明显减慢,是无雄激素存在时降解速度的 1/6,雄激素促进 AR 向核内移位,在雄激素作用下,可以提高 AR 水平,同时活化状态的 AR 也增加,约为无雄激素作用下 AR 活化水平的 2~4 倍<sup>[15]</sup>。雄激素存在促进胞浆内 AR 向核内移位,提高核内 AR 水平<sup>[16]</sup>。用放射性同位素标记的正磷酸盐作为代谢标记,证明 AR 是一种磷酸化蛋白质,并且在雄激素 R1881 作用下,提高 AR 的磷酸化水平<sup>[17]</sup>;同样有研究证明小鼠大脑皮层 AR 的磷酸化水平经雄激素处理后升高了<sup>[18]</sup>。

### 2.2 非基因组作用机制

大量雄激素非依赖性前列腺癌、剥夺雄激素治疗后效果不明显或复发的病人前列腺癌组织中,AR 和雄激素作用的靶基因仍高表达,提示缺乏雄激素或雄激素水平较低时,AR 信号途径仍发挥作用,AR 除了受雄激素调控,可能还存在其它的调控机理<sup>[19-20]</sup>。

近年来研究发现睾酮不仅是通过细胞内受体的经典途径发挥作用,而且它还可以通过细胞膜上的受体经非基因组途径起作用<sup>[21]</sup>。在卵母细胞、骨骼肌细胞、成骨细胞都报道了 AR 的非基因组途径,与基因组途径相比,非基因组作用的特点是快速的,持续时间从几秒至一小时,与细胞膜相关的信号途径相互作用<sup>[22]</sup>。非基因组效应的结构基础是 AR 与细胞质中不同信号转导途径的蛋白相互作用<sup>[23]</sup>,与配基诱导的配基结合域的构象变化或氨基末端的间接变化密切相关,然而这些结构基础相互作用的细节部分仍不清楚。雄激素的非基因组作用在功能上涉及了激酶信号转导途径的快速激活或细胞内钙离子水平发生改变。

有研究证明一些生长因子可能直接在 AR 的雄激素结合区域改变 AR 的磷酸化状态或通过改变 AR 共调因子的磷酸化来调节 AR 信号转导途径<sup>[24]</sup>,表皮生长因子(EGF)家族、转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )、白介素 6(IL-6)、角质化生长因子(KGF)、富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(Pyk2)都可通过不同的信号转导途径调节 AR 的转录活性,或提高 AR 对低水平雄激素的敏感性<sup>[25-27]</sup>。现已证实不同信号转导途径中的蛋白激酶,包括 MAPK、PKB/Akt、PKA、PKC 可通过磷酸化 AR 或

AR 共活化因子(TIF2、SRC1)的丝氨酸或苏氨酸残基来调节 AR 的转录活性<sup>[25-28]</sup>。

较多的研究显示 MAPK 不仅能直接磷酸化 AR, 而且还可以磷酸化 SRC 家族的共活化因子 SRC-1、TIF2、SRC-3, 通过 SRC-1、SRC-3 等共活化因子的磷酸化刺激 CBP/p300 的募集, 募集磷酸化的 SRC/CBP 共活化因子复合物来提高 AR 的转录活性<sup>[32-34]</sup>。

EGF 受体家族的酪氨酸激酶 erbB2/Her2 过度表达可以刺激 AR 磷酸化, 有研究报道指出 Her2 可通过 PI3K 和 MAPK 两条途径来提高 AR 的转录激活, Her2 通过 PI3K 途径的 Akt 与 AR 直接结合, 在氨基末端的丝氨酸 213 和 LBD 的丝氨酸 791 两个位点磷酸化 AR, 减少 AR 与共活化因子 ARA70 之间的相互作用, 导致 AR 转录活性下降, 抑制 PI3K 可以提高 AR 共活化因子的活性从而提高 AR 的转录活性<sup>[28, 31]</sup>。Fujimoto 等<sup>[32]</sup>的研究则显示 Her2 对 AR 转录活性的作用是部分通过 MAPK 途径, 过度表达的 Her2 刺激 AR 与共活化因子 ARA70、ARA55 相互作用, 提高 AR 的转录活性。

许多其它的酪氨酸激酶, 包括 Src、FAK 和 Etk/BMX, 在 IL-6 和 bombesin 刺激下, 参与激活并调节 AR 的转录活性<sup>[33]</sup>。

近年来也有研究提示 IGF-1 和 IGF-IR 可能通过提高 AR 共调因子的表达或活化来调节 AR 活性: 血液中高水平的 IGF-1 直接刺激并提高 AR 活性<sup>[34]</sup>, 还有研究显示 IDE 是调节 AR 转录活性的辅助刺激因子, IGF-1 通过调节 IDE 结合 AR 的能力来调节 AR 的转录活性<sup>[35]</sup>。Lin 等<sup>[28]</sup>的研究第一次报道 IGF-1 信号途径直接影响 AR 功能的机理在于改变 AR 磷酸化, 并证明在 LNCaP 细胞中 IGF-1 对 AR 活性的作用是双相性的: 低传代数抑制 AR 的转录活性而高传代数提高 AR 的转录活性, 并且描述 IGF-1 在丝氨酸 210 和 790 两个位点磷酸化 AR。Gioeli 等<sup>[36]</sup>的研究说明即使缺乏雄激素, IGF-1 仍可诱导 AR 的转录激活, 机理是 AR 磷酸化的改变或者是 AR 共调因子的重新募集, 或者是两者的共同作用仍需进一步确定。在原发性和转移性肿瘤中 IGF-IR 均可通过 PI3K 途径介导并激活 AR 的转录活性<sup>[37]</sup>。

一些生长因子除了作用于共调因子, 还通过其它非核受体转录因子来调节 AR 转录活性, 例如: TGF  $\beta$  刺激 Smad 转录因子磷酸化和核转运<sup>[38]</sup>, IL-6 可能调节 STAT 蛋白的转录<sup>[39]</sup>。Smad 和 STAT 转录因子的成员能与 AR 相互作用调节 AR 转录活性。

也有研究显示 AR 非基因组机制也要求雄激素的存在<sup>[40]</sup>。即使在去势男性的雄激素非依赖性前列腺癌组织中, 仍能观察到纳摩尔水平的雄激素<sup>[41]</sup>。剥夺雄

激素治疗时, 仍有少量雄激素存在于复发的前列腺组织, 这种低水平雄激素的存在可以解释 AR 在核内定位和通过某些信号转导途径促进 AR 转录活性<sup>[42]</sup>。

### 2.3 在骨骼肌中的作用机制

与其它组织、尤其是生殖组织相比, 骨骼肌中 AR 表达水平比较低, 骨骼肌中 AR 主要分布在肌源性卫星细胞、成纤维细胞及肌管中, 而肌源性卫星细胞可能是雄激素直接作用的靶细胞。

不同的肌肉对雄激素反应不同, 实验结果显示: 肛提肌中 AR 蛋白含量明显高于趾长伸肌, 这些结果都显示了对雄激素敏感的肛提肌中比其它相对的对雄激素不敏感的骨骼肌中包含更多的 AR 蛋白<sup>[43]</sup>, 原因在于: 在肛提肌和趾长伸肌中, 在肌纤维细胞、成纤维细胞、上皮细胞等不同细胞类型中都可以观察到 AR 表达, 但在肛提肌肌纤维中观察到 AR-IR 的百分比 10 倍于趾长伸肌, 而两种肌肉成纤维细胞中 AR-IR 的比例是相等的, 建议在不同肌肉中 AR 蛋白表达的不同主要是因为肌纤维中 AR 蛋白表达量不同导致的<sup>[44]</sup>。Douglas A. 还在研究中发现: 60-90 天龄的 SD 雄性大鼠肛提肌和趾长伸肌中 ARmRNA 水平是相同的, 但肛提肌中 AR 蛋白含量明显高于趾长伸肌, 两种肌肉中 AR 蛋白含量不同可能是 AR 蛋白翻译效率和转换不同导致的<sup>[44]</sup>。

AR 表达增加导致骨骼肌肥大。临床研究显示用氧甲氢龙治疗 5 天后明显提高 ARmRNA 表达和肌肉蛋白质合成<sup>[45]</sup>, T 可能通过增加 AR 表达而提高肌肉蛋白质合成, 诱导骨骼肌细胞肥大, T-AR 信号途径增加肌肉蛋白质合成、肌肉重量、瘦体重和肌肉力量<sup>[46]</sup>。Lee DK. 等用转染 AR 的骨骼肌肌原细胞 C2C12 细胞说明 T-AR 信号途径提高了 myogenin 表达, 促进骨骼肌肌原细胞分化, 但不增加初级生肌调节因子 MyoD 的水平<sup>[47]</sup>。

睾酮促进骨骼肌蛋白质合成的可能机理是睾酮通过 AR 激活 IGF-1。Urban et al. 的研究显示对性腺机能减退的老年男性补充外源性睾酮可提高肌肉蛋白质合成和力量, 同时伴有肌肉中 IGF-1mRNA 含量升高<sup>[48]</sup>。睾酮是因为增加循环中 IGF-1 的含量提高了肌肉的生长<sup>[49]</sup>, 睾酮通过 AR 调节, 使 IGF-1mRNA 含量升高, 可能是提高肌肉蛋白质合成必需的<sup>[50]</sup>。雄激素减少的青年肌肉中 IGF-1mRNA 含量减少, 导致肌肉萎缩<sup>[51]</sup>。AR、IGF-1mRNA 增加与肌肉增加明显相关<sup>[52]</sup>。睾酮治疗后使阉羊肌肉局部 IGF-1 增多, 而 IGF-1 增加与肌肉重量增加明显相关<sup>[53]</sup>。

雄激素不仅通过 AR 促进 IGF-1 转录激活, 还会促进 IGF-IR 的转录激活。在前列腺上皮细胞, 雄激

素可能是通过激活细胞质中的 Src-Raf-Ras-Map 激酶途径, 激活 ERK1/2, 通过 AR 提高 IGF-IR 启动子的转录活性<sup>[40]</sup>, 促进 IGF-IR 升高。另外, 雄激素还可能刺激 KFL6 增加, KFL6 通过与 IGF-IR 启动子结合提高 IGF-IR 表达<sup>[54]</sup>。尽管对这些机理还存在争议, 但是这些研究都显示雄激素信号是通过 AR 提高了 IGF-IR 的蛋白表达, 同时伴有 IGF-IR 磷酸化的提高, IGF-IR 的变化提高了 IGF 的细胞增殖反应。但这种机理是否存在于骨骼肌细胞还有待进一步探讨。

### 3 低氧和运动对雄激素受体的作用

#### 3.1 低氧对雄激素受体的作用

未见低氧对人或动物体内雄激素受体影响的报道, 有研究报道了模拟肿瘤低氧对前列腺癌细胞培养基中 AR 含量和功能的作用<sup>[55]</sup>: 在 LNCaP 细胞和外源性植入 AR 的 DU145 细胞中, 低氧明显提高 AR 与 ARE 的结合能力及 AR 靶基因-PSA 的表达。低氧处理可以促进 AR 转位到核内和 AR 募集到 PSA 的启动子上。低氧可提高 AR 对极低含量雄激素刺激的敏感性, 而且低氧对 AR 的刺激作用是依赖于雄激素的。总之, 以上实验结果提示: 缺氧、复氧的变化刺激 AR 转录激活及对雄激素的敏感性。但 Ghafar 等<sup>[56]</sup>的研究却报道了在进行 24 h 持续低氧暴露后或 24 h 低氧处理后复氧, LNCaP 细胞中 AR 蛋白水平和 PSA 都明显下降了, 说明 24 h 持续低氧暴露降低了 AR 含量和 AR 活性。

也有一些研究揭示了低氧提高 AR 功能的分子机理, 很多证据显示了低氧激活活性氧(reactive oxygen species ROS), ROS 经由 PTK 蛋白酪氨酸激酶刺激 PI3K/PTEN 和 MAPK 途径<sup>[57]</sup>, 而 MAPK 信号途径可明显激活 AR 的转录激活活性<sup>[58]</sup>。William Conrad 等<sup>[59]</sup>利用 PC12 细胞探讨低氧对 MAPK 信号转导途径的作用: 5% 低氧暴露明显刺激 p38 $\alpha$ 、p38 $\beta$  的激活和磷酸化, 而低氧对 JNK 激酶的活性没有作用; 长时间低氧诱导了 ERK1/2 的激活和磷酸化。

#### 3.2 运动对雄激素受体的作用

运动负荷促进肌肉形态和功能改变的机理在于: 运动促进血清合成激素的升高, 血清激素通过调节受体的表达来促进肌肉局部的生长反应。现已证实运动训练造成的骨骼肌肥大和肥大效应的维持与运动导致的骨骼肌 AR 水平升高密切相关。

动物和人体实验均表明运动导致骨骼肌形态和功能发生改变时, 往往伴有骨骼肌 AR 水平的变化。而且不同训练方式对不同类型骨骼肌及其 AR 水平的影响是不同的。大鼠在力量训练后 II 型肌中 AR 含量明显升高了<sup>[60]</sup>, Marcas 报道了人体在一次急性离心或向

心运动负荷后, ARmRNA 含量明显升高了, 同时显示了大强度力量训练后 AR 含量是上升的<sup>[61]</sup>。Michael 等<sup>[7]</sup>报道了耐力和阻力训练可导致趾长伸肌和比目鱼肌中 AR 水平的不同变化, 分析原因认为不同运动过程中对不同肌肉的募集程度不同, 由于运动中血流不同, 不同肌肉中获得的雄激素数量不同, 所以运动对大鼠骨骼肌形态和 AR 水平的影响取决于骨骼肌的肌纤维类型。尽管运动对骨骼肌及其 AR 的影响是显著的, 但这种影响的规律和内在机制尚需进一步探讨。

运动不仅通过改变 AR 含量, 还通过改变 AR 活性来调节骨骼肌发生适应性改变。近年来研究证明运动可以通过 MAPK 途径影响 AR 的活性。与运动相关联的生长因子、细胞因子、缺氧、胞内钙离子的变化和机械应力等都可以刺激 MAPK 信号级联。许多学者的研究从 MAPK 信号转导途径探讨了骨骼肌对运动的适应机制: 运动可激活 ERKs、JNKs 和 p38MAPK 途径。运动后骨骼肌中 p38MAPK 和 JNK 出现一次性升高, 尤其是 p38MAPK  $\gamma$  的活性明显升高<sup>[62]</sup>; 动物实验和人体实验都表明一过性耐力和力量训练后, 骨骼肌细胞 p38MAPK 分子被激活<sup>[63]</sup>; 也有研究表明 8 周的耐力训练使骨骼肌发生了适应性改变的同时, 骨骼肌中 p38 活性明显增高<sup>[64]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Sack J S, Kish K F, Wang C, et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(9): 4904-4909.
- [2] Jenster G, Ruiter PE, Korput H A, et al. Changes in the abundance of androgen receptor isotypes: effects of ligand treatment, glutamine-stretch variation, and mutation of putative phosphorylation sites[J]. Biochemistry, 1994, 33(47): 14064-14072.
- [3] Brinkmann A O, Trapman J. Genetic analysis of androgen receptors in development and disease[J]. Advances in pharmacology (San Diego, Calif.), 2000, 47: 317-41.
- [4] Wilson C M, McPhaul M J. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 1996, 120(1): 51-57.
- [5] Takeda H, Chodak G, Mutchnik S, et al. Immunohistochemical localization of androgen receptors with

- mono- and polyclonal antibodies to androgen receptor[J]. *The Journal of Endocrinology*, 1990, 126(1): 17-25.
- [6] Kerr J E, Allore R J, Beck S G, et al. Distribution and hormonal regulation of androgen receptor (AR) and AR messenger ribonucleic acid in the rat hippocampus[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(8): 3213-3221.
- [7] Michel G, Baulieu E E. Androgen receptor in rat skeletal muscle: characterization and physiological variations[J]. *Endocrinology*, 1980, 107(6): 2088-2098.
- [8] Brandstetter A M, Pfaffl M W, Hocquette J F, et al. Effects of muscle type, castration, age, and compensatory growth rate on androgen receptor mRNA expression in bovine skeletal muscle[J]. *Journal of Animal Science*, 2000, 78(3): 629-637.
- [9] Singh R, Artaza J N, Taylor W E, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(11): 5081-5088.
- [10] Khetawat G, Faraday N, Nealen M L, et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor beta and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression[J]. *Blood*, 2000, 95(7): 2289-2296.
- [11] Quarmby V E, Yarbrough W G, Lubahn D B, et al. Autologous down-regulation of androgen receptor messenger ribonucleic acid[J]. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.), 1990, 4(1): 22-28.
- [12] Chang C S, Kokontis J, Liao S T. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988, 85(19): 7211-7215.
- [13] Zhou Z X, Lane M V, Kempainen J A, et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability[J]. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.), 1995, 9(2): 208-218.
- [14] Krongrad A, Wilson C M, Wilson J D, et al. Androgen increases androgen receptor protein while decreasing receptor mRNA in LNCaP cells[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1991, 76(1-3): 79-88.
- [15] Hiort O, Huang Q, Sinnecker GH, et al. Single strand conformation polymorphism analysis of androgen receptor gene mutations in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counseling, and therapy[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 77(1): 262-266.
- [16] Kuiper G G, Ruiter P E, Trapman J, et al. Localization and hormonal stimulation of phosphorylation sites in the LNCaP-cell androgen receptor[J]. *The Biochemical Journal*, 1993, 291(Pt1): 95-101.
- [17] Blanchere M, Berthaut I, Portois M C, et al. Hormonal regulation of the androgen receptor expression in human prostatic cells in culture[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, 66(5-6): 319-326.
- [18] Thakur M K, Asaithambi A, Mukherjee S. Synthesis and phosphorylation of androgen receptor of the mouse brain cortex and their regulation by sex steroids during aging[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2000, 203(1-2): 95-101.
- [19] Debes J D, Tindall D J. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 351(15): 1488-1490.
- [20] Denmeade S R, Isaacs J T. A history of prostate cancer treatment[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(5): 389-396.
- [21] Heinlein C A, Chang C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions[J]. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.), 2002, 16(10): 2181-2187.
- [22] Norman A W, Mizwicki M T, Norman D P. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2004, 3(1): 27-41.
- [23] Migliaccio A, Castoria G, Di Domenico M, et al. Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-*Src* complex triggers prostate cancer cell proliferation[J]. *The EMBO Journal*, 2000, 19(20): 5406-5417.
- [24] Sadar M D, Gleave M E. Ligand-independent activation of the androgen receptor by the differentiation agent butyrate in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Research*, 2000, 60(20): 5825-5831.
- [25] Gregory C W, Fei X, Ponguta L A, et al. Epidermal growth factor increases coactivation of the androgen receptor in recurrent prostate cancer[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(8): 7119-7130.
- [26] Ueda T, Bruchovsky N, Sadar M D. Activation of the androgen receptor N-terminal domain by inter-

- leukin-6 via MAPK and STAT3 signal transduction pathways[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(9): 7076-7085.
- [27] Culig Z, Hobisch A, Cronauer M V, et al. Activation of the androgen receptor by polypeptide growth factors and cellular regulators[J]. *World Journal of Urology*, 1995, 13(5): 285-289.
- [28] Lin H K, Yeh S, Kang H Y, et al. Akt suppresses androgen-induced apoptosis by phosphorylating and inhibiting androgen receptor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(13): 7200-7205.
- [29] Rowan B G, Garrison N, Weigel N L, et al. 8-Bromo-cyclic AMP induces phosphorylation of two sites in SRC-1 that facilitate ligand-independent activation of the chicken progesterone receptor and are critical for functional cooperation between SRC-1 and CREB binding protein[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(23): 8720-8730.
- [30] William N, Taylor M D. *Anabolic steroids and the athlete*[M]. Second edition ed ed. U.S.A., 2002.
- [31] Craft N, Shostak Y, Carey M, et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase[J]. *Nature Medicine*, 1999, 5(3): 280-285.
- [32] Fujimoto N, Yeh S, Kang H Y, et al. Cloning and characterization of androgen receptor coactivator, ARA55, in human prostate[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(12): 8316-8321.
- [33] Lin H K, Hu Y C, Lee D K, et al. Regulation of androgen receptor signaling by PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) tumor suppressor through distinct mechanisms in prostate cancer cells[J]. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 2004, 18(10): 2409-2423.
- [34] Culig Z, Hobisch A, Cronauer M V, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor[J]. *Cancer Research*, 1994, 54(20): 5474-5478.
- [35] Kupfer S R, Wilson E M, French F S. Androgen and glucocorticoid receptors interact with insulin degrading enzyme[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(32): 20622-20628.
- [36] Gioeli D, Black B E, Gordon V, et al. Stress kinase signaling regulates androgen receptor phosphorylation, transcription, and localization[J]. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 2006, 20(3): 503-515.
- [37] Plymate S R, Tennant M K, Culp S H, et al. Androgen receptor (AR) expression in AR-negative prostate cancer cells results in differential effects of DHT and IGF-I on proliferation and AR activity between localized and metastatic tumors[J]. *The Prostate*, 2004, 61(3): 276-290.
- [38] Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system[J]. *The EMBO Journal*, 2000, 19(8): 1745-1754.
- [39] Smith P C, Hobisch A, Lin D L, et al. Interleukin-6 and prostate cancer progression[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2001, 12(1): 33-40.
- [40] Pandini G, Mineo R, Frasca F, et al. Androgens up-regulate the insulin-like growth factor-I receptor in prostate cancer cells[J]. *Cancer Research*, 2005, 65(5): 1849-1857.
- [41] Titus M A, Gregory C W, Ford O H, et al. Steroid 5alpha-reductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(12): 4365-4371.
- [42] Mohler J L, Gregory C W, Ford O H, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(2): 440-448.
- [43] Monks D A, O'Bryant E L, Jordan C L. Androgen receptor immunoreactivity in skeletal muscle: enrichment at the neuromuscular junction[J]. *The Journal of Comparative Neurology*, 2004, 473(1): 59-72.
- [44] Monks D A, Kopachik W, Breedlove S M, et al. Anabolic responsiveness of skeletal muscles correlates with androgen receptor protein but not mRNA[J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006, 84(2): 273-277.
- [45] Sheffield-Moore M, Urban R J, Wolf S E, et al. Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84(8): 2705-2711.
- [46] Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis[J]. *Annals of Medicine*, 2000, 32(3): 181-186.
- [47] Lee D K. Androgen receptor enhances myogenin

- expression and accelerates differentiation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 294(2): 408-413.
- [48] Urban R J, Bodenbun Y H, Gilkison C, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis[J]. *The American Journal of Physiology*, 1995, 269(5 Pt 1): E820-826.
- [49] Arnold A M, Peralta J M, Thonney M L. Ontogeny of growth hormone, insulin-like growth factor-I, estradiol and cortisol in the growing lamb: effect of testosterone[J]. *The Journal of Endocrinology*, 1996, 150(3): 391-399.
- [50] Rooyackers O E, Nair K S. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism[J]. *Annual Review of Nutrition*, 1997, 17: 457-485.
- [51] Mauras N, Hayes V, Welch S, et al. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83(6): 1886-1892.
- [52] Mateescu R G, Thonney M L. Gene expression in sexually dimorphic muscles in sheep[J]. *Journal of Animal Science*, 2002, 80(7): 1879-1887.
- [53] Mateescu R G, Thonney M L. Effect of testosterone on insulin-like growth factor-I, androgen receptor, and myostatin gene expression in splenius and semitendinosus muscles in sheep[J]. *Journal of Animal Science*, 2005, 83(4): 803-809.
- [54] Rubinstein M, Idelman G, Plymate S R, et al. Transcriptional activation of the insulin-like growth factor I receptor gene by the Kruppel-like factor 6 (KLF6) tumor suppressor protein: potential interactions between KLF6 and p53[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(8): 3769-3777.
- [55] Park S Y, Kim Y J, Gao A C, et al. Hypoxia increases androgen receptor activity in prostate cancer cells[J]. *Cancer research*, 2006, 66(10): 5121-5129.
- [56] Ghafar M A, Anastasiadis A G, Chen M W, et al. Acute hypoxia increases the aggressive characteristics and survival properties of prostate cancer cells[J]. *The Prostate*, 2003, 54(1): 58-67.
- [57] Kwon J, Lee S R, Yang K S, et al. Reversible oxidation and inactivation of the tumor suppressor PTEN in cells stimulated with peptide growth factors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(47): 16419-16424.
- [58] Gioeli D, Ficarro S B, Kwiek J J, et al. Androgen receptor phosphorylation. Regulation and identification of the phosphorylation sites[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(32): 29304-29314.
- [59] Conrad P W, Rust R T, Han J, et al. Selective activation of p38alpha and p38gamma by hypoxia. Role in regulation of cyclin D1 by hypoxia in PC12 cells[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(33): 23570-23576.
- [60] Deschenes M R, Maresh C M, Armstrong L E, et al. Endurance and resistance exercise induce muscle fiber type specific responses in androgen binding capacity[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1994, 50(3-4): 175-179.
- [61] Bamman M M, Shipp J R. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans[J]. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 2001, 280(3): E383-390.
- [62] Boppart M D, Hirshman M F, Sakamoto K, et al. Static stretch increases c-Jun NH2-terminal kinase activity and p38 phosphorylation in rat skeletal muscle[J]. *American journal of physiology, Cell physiology*, 2001, 280(2): C352-358.
- [63] Nader G A, Esser K A. Intracellular signal specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90(5): 1936-1942.
- [64] 朱红军. 耐力训练对糖尿病大鼠骨骼肌 p38 信号激酶的调节作用[J]. 南京: 南京医科大学, 2002.

[编辑: 李寿荣]