

孕激素受体在非妇产科应用的研究进展

赵娜娜¹, 李小薇^{2*}

¹湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙

²天津科技大学轻工科学与工程学院, 天津

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月25日

摘要

孕激素是人体重要的甾体激素, 其生物学效应由多个受体介导, 包括经典的核受体PRA、PRB, 和非经典的膜受体(分为mPR α 、mPR β 、mPR γ)和孕激素受体膜组分(分为PGRMC1和PGRMC2)。孕激素受体是女性生殖组织中的重要调节因子, 其在妇产科领域的作用机制已被深入研究, 而孕酮介导的非生殖作用较少被探索。本研究综述了近十年孕激素受体在神经系统(包括创伤性脑损伤、阿尔兹海默症、眼科等)、消化系统(包括胃肠道、肝胆、胰腺)、呼吸系统、循环系统、泌尿系统、内分泌系统、运动系统领域发挥作用的研究进展, 总结了孕激素受体在非生殖器官生物学作用的新见解。

关键词

孕激素受体, 孕激素, 孕酮, 神经, 消化, 呼吸, 综述

Research Progress on the Application of Progesterone Receptor in Non-Obstetrics and Gynecology

Nana Zhao¹, Xiaowei Li^{2*}

¹School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan

²College of Light Industry Science and Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin

Received: Jun. 23rd, 2024; accepted: Jul. 16th, 2024; published: Jul. 25th, 2024

Abstract

Progesterone is an important steroid hormone in human body, and its biological effects are mediated by several receptors, including classical nuclear receptors PRA, PRB, non-classical membrane

*通讯作者。

文章引用: 赵娜娜, 李小薇. 孕激素受体在非妇产科应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1261-1270.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472141

receptors (divided into mPR α , mPR β , mPR γ) and progesterone receptor membrane components (divided into PGRMC1 and PGRMC2). Progesterone receptor is an important regulatory factor in female reproductive tissue, and its mechanism of action in the field of obstetrics and gynecology has been deeply studied, while the non-reproductive effects of progesterone have been less explored. This study reviewed the recent research progress on the role of progesterone receptors in the nervous system (including traumatic brain injury, Alzheimer's disease, ophthalmology, etc.), digestive system (including gastrointestinal tract, liver and gallbladder, pancreas), respiratory system, circulatory system, urinary system, endocrine system, motor system, and summarized new insights on the biological role of progesterone receptors in non-reproductive organs.

Keywords

Progesterone Receptor, Progesterone, Pregnenolone, Neuro, Digestion, Respiration, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

孕激素受体(progesterone receptor, PR)属于类固醇受体超家族中配体依赖性核转录因子的一员,其通过与孕激素结合来调节靶基因网络的表达,控制靶组织的发育、分化和增殖[1]。结构上,PR是一个由羧基端配体结合域、中心DNA结合域、核定位铰链区和氨基末端域组成的模块化蛋白质。主要亚型PRA和PRB是由两个不同的启动子从同一基因转录产生的,其中PRB是完整的转录产物,PRA缺少氨基端开始的164个氨基酸,所以二者可在配体刺激下调节不同的下游靶基因[2]-[4]。

孕激素通过PR介导发挥生物学效应的方式有两种。经典途径是基因组的核转录:无孕激素作用时,PR与热休克蛋白结合,维持PR的构象稳定;当孕激素进入细胞,与PR结合成二聚体移至核内,与靶基因启动子上的孕激素应答元件结合,募集转录激活因子,发挥调控作用[5]。另一种是其他孕激素受体与孕酮发生的快速调节反应:①细胞核外分布的PRB通过激活胞质内的某些信号通路发挥作用;②膜孕激素受体(membrane progesterone receptor, mPR)通过G蛋白偶联受体信号途径发挥作用;③孕激素受体膜元件(progesterone receptor membrane components, PGRMC)其跨膜结构中的Src同源结构域可激活第二信使[6]。

孕激素是人体重要的甾体激素,与受体结合后可发挥多种非生殖系统作用,包括中枢神经系统的神经甾体活性、胃肠道平滑肌收缩活性的抑制、肺的发育成熟等[7]。笔者以“孕激素受体”“神经”“呼吸”“泌尿”“内分泌”“甲状腺”“骨”等为关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中检索近10年的相关文献,对孕激素受体在非妇产科方面的应用分类进行描述。

2. 神经系统

2.1. 在创伤性脑损伤的应用

孕激素的神经保护作用在神经退行性变、脊髓损伤、脑缺血、中风和创伤性脑损伤的实验模型中均已得到了证实,研究表明,孕激素通过多种途径发挥其神经保护作用,包括提高神经元存活率、减轻肿胀、抑制凋亡和炎症反应[8]。其中孕酮治疗创伤性脑损伤(Traumatic brain injuries, TBI)是近年来的研究热

点, 两篇国内外的 meta 分析显示, 孕激素可改善急性重度颅脑损伤患者的神经功能预后[9] [10]。而作用机制主要集中于对膜孕激素受体的研究, Meffre D 等[11]发现 mPR α 在嗅球、纹状体、皮质、丘脑、下丘脑、中隔、海马和小脑中广泛表达, 认为 mPR α 在生殖、神经保护、认知和行为等方面的调节中起重要作用。且基础条件下, mPR α 仅在神经元中表达; TBI 后, mPR α 在小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞中诱导表达, 考虑其可能在炎症、离子稳态以及髓鞘修复方面有调节作用。Kasubuchi Mayu 等[12]发现 mPR β 在中枢神经系统中的高表达, 实验进一步发现 mPR β 激活 MAPK 级联, 促进神经生长因子诱导的神经元 PC12 细胞突起生长, 推测孕酮可能通过 mPR β -PI3K-Rac1-MAPK 级联反应促进神经突起的生长, 而非 G 蛋白偶联途径。这些实验结果提供了孕激素治疗 TBI 方面的机制研究, 为开发神经系统疾病治疗药物贡献了新思路。

2.2. 在阿尔兹海默症的应用

A β 是阿尔兹海默症发病过程中的关键因子, Qin Yabin 等[8]发现孕酮对原代培养的大鼠皮层神经元 A β_{25-35} 诱导的凋亡有保护作用、可减轻体外培养的皮层神经元的神经元毒性。在大鼠初级皮层神经元中, A β 可诱导孕激素受体膜成分 1(PGRMC1)表达上调, 且 PGRMC1 抑制剂 AG205 可部分地消除孕激素的保护作用。研究人员继续用阿尔兹海默细胞模型研究仍发现[13] PGRMC1 沉默会显著减弱孕激素的神经保护作用, 且 Ras 信号通路是该作用的下游信号通路。神经营养素、脑源性神经营养因子(BDNF)由神经元和胶质细胞合成和分泌, 调节多种脑功能, 包括认知、焦虑样行为和疼痛, Su Chang 等[14]研究团队认为 BDNF 是孕激素神经保护的重要介质, 发现孕激素可诱导 C6 胶质细胞和原代星形胶质细胞释放 BDNF, 且这两种细胞高表达 PGRMC1, 所以其通过敲除 PGRMC1 确定了孕激素通过 PGRMC1 介导的 ERK5 信号机制促进胶质细胞 BDNF 释放。结合以上研究, PGRMC1 可作为未来阿尔兹海默症等退行性疾病的潜在治疗靶点。

2.3. 在癫痫的应用

孕激素核受体的两种亚型 PRA 和 PRB 在大脑中广泛表达, 包括产生和传播癫痫的区域, 如海马、杏仁核和新皮质。月经性癫痫指随月经周期性癫痫发作或加剧。Shiono S [15]用 PR 激动剂醋酸烯诺孕酮(每天 3 mg/kg)治疗月经性癫痫大鼠一周, 46%癫痫发作率至少增加了 50%。文章认为, PR 激动剂可增加癫痫动物的发作频率, 因此 PR 受体可能是治疗月经性癫痫的新靶点。

2.4. 在肌萎缩侧索硬化的应用

肌萎缩侧索硬化(ALS)是指上、下运动神经元损伤之后, 导致球部、四肢、躯干、胸部腹部的肌肉逐渐无力和萎缩。Gargiulo-Monachelli G M 等[16]发现孕酮水平升高可减缓 ALS 病程, PRA 和 PRB 均在人正常脊髓中表达, 而 PRB 在 ALS 死者的颈、腰椎脊髓中表达明显增加, 认为 PR 尤其是 PRB 在 ALS 的发病过程中可能起到一定的作用, 孕激素可能对 ALS 具有神经保护作用。这些疑问还有待进一步研究。

2.5. 在眼科疾病的应用

孕激素受体在眼科的应用也有所发现, 国内关于性激素在此方面的研究较少。色素性视网膜炎(RP)是一组遗传性视网膜疾病, 以光感受器细胞丢失为特征。炔诺孕酮(Norgestrel)是一种合成孕酮, 是 RP 的潜在治疗药物。Shanmugam A K 等[17]发现 PGRMC1 在小鼠的角膜上皮、晶状体、睫状体上皮和视网膜中表达。Wyse Jackson A C 等[18]认为 PGRMC1 是 rd10 小鼠视网膜细胞凋亡的关键调控因子, 其主要位于感光层, 并在 rd10 小鼠视网膜发育过程中高表达, Norgestrel 治疗后可引起 PGRMC1 活化, 并将其转运至细胞核, siRNA 敲除 PGRMC1 使 Norgestrel 对受损光感受器的保护丧失。此外, PGRMC1 特异性

抑制剂 AG205 也可阻断该保护作用。因此文章认为 PGRMC1 在 Norgestrel 对应激性光感受器的神经保护作用中至关重要。该团队进一步研究发现[19]去甲孕酮类似物在变性的视网膜中的神经保护作用, 部分是通过神经营养因子碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)介导的。BFGF 下游的活性氧(ROS)促进生存, 去甲孕酮通过 PGRMC1 产生早期的 BFGF 诱导 ROS 促生存。这项研究提出了 ROS 信号在去甲孕酮介导的体外神经保护中的重要作用, 并证明了去甲孕酮在退化的视网膜中采用了类似的促生存机制。这些研究提示 PGRMC1 在视网膜中有重要作用, 可以为眼科疾病的治疗提供新思路。

3. 消化系统

3.1. 在胃肠道疾病的应用

一些国内研究[20]-[22]检测了孕激素受体在胃癌和大肠癌中的阳性表达, 其表达率在 20%~30%之间。性激素可以使靶器官产生更多结构蛋白和酶, 从而促进细胞增殖分化, 其表达水平越高, 说明肿瘤与激素依赖性越强, 生物学行为越好。PR 的检测有利于发现胃癌的病理学行为与侵袭程度, 可作为激素依赖性胃肠道肿瘤预后的指标之一。一篇祖国医学探讨了[23] PR 与中医证型的关系, 认为 PR 可能为胃癌证型差异的物质基础之一。机制研究[24]发现胃癌的 DNA 聚合酶 β (POLB) 的 T889C 点功能性突变与 PR 有关, 认为 PR 是 T889C 突变影响 POLB 组织的原因之一, 且同时存在 T889C 突变和 PR 阳性表达的患者腹腔转移率较高。猜测与 T889C 突变相关的 PR 高表达可作为胃癌不良预后的生物标志物。

3.2. 在肝胆疾病的应用

Lee Sang R 等[25]高脂喂养了 PGRMC1 基因敲除(KO)小鼠与 WT 小鼠, 前者与后者相比甘油三酯含量显著增加, 更易患非酒精性脂肪肝, 且 PGRMC1-KO 小鼠体内胆固醇调节元件结合蛋白 1 (Srebp-1) 的水平升高, Srebp-1 是肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)的主要调节因子, 作者考虑 PGRMC1 参与了能量过剩条件下 DNL 形成的第一步。Tsai Hung-Wen 等[26]发现肝癌患者 PGRMC1 和 PGRMC2 阳性表达率分别为 89.9%、100%, PGRMC1 和 PGRMC2 在肿瘤组织中的表达明显低于非肿瘤组织($P < 0.001$), 认为肝癌抑制了 PGRMC1 和 PGRMC2 的表达。且敲除 PGRMC1 基因可造成肝癌细胞低分化表型和体外增殖, 而 PGRMC1 过表达可在孕激素治疗后抑制细胞增殖。作者认为 PGRMC1 的降低加速了肝癌的进展, 可通过抑制细胞增殖和肿瘤去分化在肝癌发生中发挥保护作用。PGRMC1 可作为肝癌的预后标志物和潜在的辅助治疗靶点。

3.3. 在胰腺相关疾病的应用

近些年关于胰腺类疾病与孕激素受体的研究相对较多, Wang Feiyang 等[27]探究了 PR 与胰腺实性假乳头状瘤(SPNP)预后的关系, 发现 PR 阴性与无病生存率(DFS)和疾病特异性生存率(DSS)显著相关, 认为阴性 PR 结果能有效预测 SPNP 患者术后预后较差。在胰腺神经内分泌肿瘤(PanNETs)中, PI3K-AKT-mTOR 通路在 PanNETs 的一个子集中起着至关重要的作用, 而 PTEN 是该通路的负性调节因子, Estrella Jeannelyn S 等[28]在 110 例 PanNETs 中发现仅有 5 例(3%) PR 阴性且 PTEN 低表达, PR-PTEN 联合阳性与 I 期和 II 期疾病患者的无远处转移生存率(MFS)显著相关, 与患者的总体生存率(OS)显著相关, 认为 PR 和 PTEN 的免疫组化联合应用可提示 PanNETs 的预后能力。Yazdani Samaneh 等[29]在 PanNETs 中发现, 孕酮可通过 PRA 抑制细胞 S 期和 G2/M 期以及下调细胞周期特异性 cyclin/CDKs 来调节细胞周期进程。Goncharov Alexey I 等[30]研究表明胰腺癌 BxPC3 细胞中 mPR mRNA 的高表达, 在 mRNA 和蛋白质水平上均显示 nPR 的缺失和 mPR 的 α 、 β 、 γ 亚型的存在, 且高浓度孕激素可显著抑制 BxPC3 细胞的增殖活性, 考虑高浓度孕激素对 BxPC3 细胞的抗增殖作用可能通过 mPRs 的激活介导。目前关于 PR

在胰腺方面的研究均处于基础水平, 缺乏深入研究, 其作用机制仍需进一步实验探讨。

4. 呼吸系统

4.1. 在非小细胞肺癌的应用

肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC), 非小细胞肺癌又包括鳞癌、腺癌、大细胞癌和肺泡癌。多个研究显示[31]-[33] PR 在非小细胞肺癌及肺良性肿瘤中有一定表达, 正常肺组织中未见表达, 认为孕激素受体与肺癌的发生、发展有一定相关性。Mir Shakeel U R 等[34]发现 PGRMC1 在鳞状细胞肺癌(SCLC)患者的血浆中显著高于非癌患者, 且在癌细胞中高表达。PGRMC1 由肺癌细胞分泌, 与患者生存率相关, 作者认为 PGRMC1 是肺癌的潜在肿瘤和血清标志物。Skjefstad Kaja 等[35]分析了 335 名 NSCLC 患者, 得出肿瘤周围基质细胞中 PR 的阳性表达与患者特异性生存率(DSS)的提高相关, 认为肿瘤上皮细胞中 PR 的阳性表达是女性 DSS 的一个独立的不利预测因子。PR-PPD 是孕激素受体的一个多肽结构域, 研究[36]发现 PRB 可独立于配体的表达来抑制 NSCLC 细胞增殖, 且 PR-PPD 是 PR 介导抑制 NSCLC 生长的关键结构域, 考虑 PRB 或 PR-PPD 对 NSCLC 患者具有潜在的治疗潜力。Xie Mingxuan 等[37]发现 mPR α 在肺腺癌 A549 细胞中表达, 位于细胞膜上, 并且 mPR α 的介导途径是孕激素通过 mPR α $\rightarrow$ Src/FAK (粘着斑激酶)来抑制 A549 细胞迁移和侵袭。该实验为孕激素治疗肺癌提供了一个机制性的观点。

4.2. 在其他呼吸系统疾病的应用

孕激素受体在肺泡的形成、肺泡液清除和上气道扩张肌活性等肺发育和肺功能中起重要作用[38]。Potvin Catherine 等[39]通过测定野生型和 PR 基因敲除小鼠在出生后第 1、4 和 10 天的缺氧通气反应和呼吸暂停频率, 发现 PR 是新生小鼠缺氧通气反应的关键因素, 但 PR 缺失并不能增加呼吸暂停频率。Marcouiller François 等[40]也用以上两种小鼠发现 PR 降低了非快速眼动睡眠时的呼吸暂停频率, 且增强了孕酮治疗后高碳酸血症的化学反射反应, 认为 nPR 在呼吸控制中起着重要作用。Stabile L P 等[41]分析了原发性肺肿瘤和正常肺组织中孕激素受体的表达和定位, 发现与正常肺组织相比肿瘤组织表达的 PR 更低, 认为低表达的 PR 是进展期一个独立的阴性预测因子。

5. 循环系统

前面说到的孕激素治疗创伤性脑损伤(TBI)是针对神经功能的恢复进行研究, Yu Peng 等[42]发现孕激素治疗 TBI 可促进大鼠血管生成, 体外实验得出 10^{-9} mol/L 的孕酮对血管内皮祖细胞的成管、黏附、迁移和血管内皮生长因子分泌等有最佳的促进作用, PR 拮抗剂醋酸乌利普利(UPA)可以消除这种作用, 认为孕激素可能通过核转录途径促进血管生成。血管内皮细胞产生的一氧化氮(NO), NO 起着血管舒张的作用, 会增加引起周围血管平滑肌细胞松弛、血管舒张和血压下降, Pang Y 等[43]发现孕激素可促进人脐静脉内皮细胞 NO 快速增加, 对人体心血管系统产生有益调节作用, 并发现其作用是通过 mPR 介导, 并利用 PI3K/Akt 和 MAP 激酶途径进行信号传导, 考虑 mPR 可作为治疗高血压的有效靶点。

6. 泌尿系统

6.1. 在前列腺疾病的应用

雄激素与前列腺癌之间的因果关系在生物学上是合理的, 但雄激素并不是前列腺癌发生过程中唯一的影响因素。Grindstad Thea 等[44]研究发现前列腺癌肿瘤细胞中孕激素受体高密度水平是临床失败的一个独立的负性预后因素, 该团队进一步研究发现[45], PR 的负效应是以 PRB 为代表的, 即 PRB 是前列腺癌复发的一个强有力的独立预测因子。Yu Yue 等[46]发现, PRA 和 PRB 两种 PR 亚型在前列腺基质的

成纤维细胞和平滑肌细胞中表达,而在上皮细胞中不表达。他们通过抑制 cyclinA、cyclinB 和 cdc25c 的表达来抑制前列腺基质细胞的增殖,从而延迟细胞通过 S 和 M 期的循环。PR 与前列腺疾病之间更多关联值得进一步研究。

6.2. 其他泌尿系统疾病的应用

Gevaert 等[47]观察到在女性膀胱中固有层间质细胞和逼尿肌平滑肌细胞间显示 PR,而在女性大鼠和小鼠膀胱中仅在尿路上皮上发现 PR。另外余绍逸等[48]发现,在人体泌尿系统上皮组织内均分布着 PR,认为孕激素可能对膀胱有一定作用。临床上孕激素治疗肾绞痛和尿路结石已被广泛应用[49],但其机制研究仍需继续探讨。

7. 内分泌系统

7.1. 在胰腺相关疾病的应用

Zhou Rong 等[50]研究发现,PR 的激活增加了炎症因子(PIC)诱导的 Min6 细胞损伤,siRNA 干扰后可阻断损伤,PR 拮抗剂 SC51089 也可通过该途径减少 Min6 细胞凋亡,提高了细胞存活率,SC51089 通过靶向 PR 保护胰岛 β 细胞免受 PR 激活或 PIC 诱导的损伤,这种保护作用是通过 AKT 信号途径介导的。SC51089 作为一种非甾体 PR 拮抗剂,有望在抗糖尿病研究中发挥其潜在作用。

7.2. 在甲状腺肿瘤的应用

甲状腺肿瘤疾病好发于女性,其发生发展可能存在一定的激素依赖性。多篇研究显示[51]-[58],孕激素受体在甲状腺癌的阳性表达率在 30%~70%,并且其表达比正常甲状腺组织与良性肿瘤组织多。PR 可能成为甲状腺癌的潜在治疗靶点,可以为进一步研究甲状腺癌的诊疗及预后分析提供思路。

8. 运动系统

收集到近十年关于孕激素受体在骨的相关研究,主要来自于一个研究中心,该团队首先发现了[59]孕激素受体基因敲除小鼠表现出高骨量表型,这表明 PR 影响骨生长和建模。研究人员认为 Mx1+细胞是间充质干细胞样多能干细胞。选择性灭活 Mx1+细胞中的 PR 基因影响膜骨形成,但不影响外周骨稳态,PR 在颅骨 Mx1+细胞中的失活促进了体外和体内成骨细胞的分化。进一步研究发现[60],PR 在早期骨祖细胞中失活,而在成熟成骨细胞中不失活,以性别依赖的方式影响小梁骨累积。间充质细胞系中 PR 的表达可能在骨快速获得阶段抑制骨祖细胞的成熟。早期成骨细胞和成熟成骨细胞中的 PR 信号失活对皮质骨无影响,这可能是由于骨干中 PR 表达不足所致。在此该团队认为,在骨骼发育过程中选择性抑制骨祖细胞中的 nPR 可能有助于降低骨质疏松症发病风险,因此有必要进一步研究抑制骨祖细胞 PR 和增加峰值骨量的药物的开发。目前该团队的最新研究发现[61],PR 在软骨细胞中表达,骨祖细胞 PR 功能丧失可导致软骨下骨表型增加,软骨下骨预计承载负荷升高,并可能先于软骨降解。软骨降解是晚期骨关节炎(OA)的重要因素,随着小鼠年龄的增长,骨祖细胞缺乏 PR 可能导致 OA 的风险增加。实验结果提示了 PR 在原发性骨关节炎中作用。

9. 结语

孕激素的生物学效应主要由两大类孕激素受体介导的:经典的核受体 PRA、PRB,和非经典受体包括膜受体(分为 mPRA、mPR β 、mPR γ)和孕激素受体膜组分(分为 PGRMC1 和 PGRMC2),以上研究中几种受体类型均有涉及。研究热点主要集中在孕激素受体发挥神经保护作用的机制研究,而且针对该方面的治疗在临床也已有了广泛应用,其次较多文献探索了孕激素受体在癌症中的表达及预后提示,这提示

在肿瘤组织的发生发展过程中可能存在一定的激素依赖性。中文文献多集中于受体的表达, 而外文文献更多进行了作用通路等进一步的实验探索。综上, 这些发现均为孕激素在非生殖器官的生物学作用提供了新的见解。

参考文献

- [1] Proietti, C.J., Cenciarini, M.E. and Elizalde, P.V. (2018) Revisiting Progesterone Receptor (PR) Actions in Breast Cancer: Insights into PR Repressive Functions. *Steroids*, **133**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.12.015>
- [2] Pateetin, P., Pisitkun, T., McGowan, E. and Boonyaratanakornkit, V. (2020) Differential Quantitative Proteomics Reveals Key Proteins Related to Phenotypic Changes of Breast Cancer Cells Expressing Progesterone Receptor A. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **198**, Article 105560. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105560>
- [3] Wu, S. and DeMayo, F.J. (2017) Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. In: Schatten, G.P., Ed., *Current Topics in Developmental Biology*, Elsevier, 171-190. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.03.001>
- [4] Vázquez-Martínez, E.R., Mendoza-Garcés, L., Vergara-Castañeda, E. and Cerbón, M. (2014) Epigenetic Regulation of Progesterone Receptor Isoforms: From Classical Models to the Sexual Brain. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **392**, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.011>
- [5] 刘颖, 谢梅青. 孕激素受体发挥作用的机制及其调控因素[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(6): 570-573.
- [6] 骆丹, 郑洪. 孕激素及孕激素受体与卵巢癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(9): 1709-1713.
- [7] Asavasupreechar, T., Saito, R., Miki, Y., Edwards, D.P., Boonyaratanakornkit, V. and Sasano, H. (2020) Systemic Distribution of Progesterone Receptor Subtypes in Human Tissues. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **199**, Article 105599. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105599>
- [8] Qin, Y., Chen, Z., Han, X., Wu, H., Yu, Y., Wu, J., et al. (2015) Progesterone Attenuates A β 25-35-Induced Neuronal Toxicity via JNK Inactivation and Progesterone Receptor Membrane Component 1-Dependent Inhibition of Mitochondrial Apoptotic Pathway. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **154**, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.002>
- [9] Pan, Z., Zhao, Y., Huang, W., Xiao, Z. and Li, Z. (2019) Effect of Progesterone Administration on the Prognosis of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 265-273. <https://doi.org/10.2147/dddt.s192633>
- [10] 陈华辉, 张刚利, 周浪浪, 张梦杰, 王文雄, 魏尧. 孕酮治疗急性颅脑损伤有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(2): 253-257.
- [11] Meffre, D., Labombarda, F., Delespierre, B., Chastre, A., De Nicola, A.F., Stein, D.G., et al. (2013) Distribution of Membrane Progesterone Receptor Alpha in the Male Mouse and Rat Brain and Its Regulation after Traumatic Brain Injury. *Neuroscience*, **231**, 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.039>
- [12] Kasubuchi, M., Watanabe, K., Hirano, K., Inoue, D., Li, X., Terasawa, K., et al. (2017) Membrane Progesterone Receptor Beta (mPR β /Paqr8) Promotes Progesterone-Dependent Neurite Outgrowth in PC12 Neuronal Cells via Non-G Protein-Coupled Receptor (GPCR) Signaling. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 5168. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05423-9>
- [13] Wu, Z., Wu, H., Sun, S., Wu, H., Shi, W., Song, J., et al. (2020) Progesterone Attenuates A β 25-35-Induced Neuronal Toxicity by Activating the Ras Signalling Pathway through Progesterone Receptor Membrane Component 1. *Life Sciences*, **253**, Article 117360. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117360>
- [14] Su, C., Cunningham, R.L., Rybalchenko, N. and Singh, M. (2012) Progesterone Increases the Release of Brain-Derived Neurotrophic Factor from Glia via Progesterone Receptor Membrane Component 1 (PGRMC1)-Dependent ERK5 Signaling. *Endocrinology*, **153**, 4389-4400. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2177>
- [15] Shiono, S., Williamson, J., Kapur, J. and Joshi, S. (2019) Progesterone Receptor Activation Regulates Seizure Susceptibility. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **6**, 1302-1310. <https://doi.org/10.1002/acn3.50830>
- [16] Gargiulo-Monachelli, G.M., Campos-Melo, D., Droppelmann, C.A., Keller, B.A., Leystra-Lantz, C., De Nicola, A.F., et al. (2013) Expression and Cellular Localization of the Classical Progesterone Receptor in Healthy and Amyotrophic Lateral Sclerosis Affected Spinal Cord. *European Journal of Neurology*, **21**, 273-e11. <https://doi.org/10.1111/ene.12291>
- [17] Shanmugam, A.K., Mysona, B.A., Wang, J., Zhao, J., Tawfik, A., Sanders, A., et al. (2015) Progesterone Receptor Membrane Component 1 (PGRMC1) Expression in Murine Retina. *Current Eye Research*, **41**, 1105-1112.

- <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1085579>
- [18] Wyse Jackson, A.C., Roche, S.L., Byrne, A.M., Ruiz-Lopez, A.M. and Cotter, T.G. (2015) Progesterone Receptor Signalling in Retinal Photoreceptor Neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, **136**, 63-77. <https://doi.org/10.1111/jnc.13388>
 - [19] Ruiz Lopez, A.M., Roche, S.L., Wyse Jackson, A.C., Moloney, J.N., Byrne, A.M. and Cotter, T.G. (2017) Pro-Survival Redox Signalling in Progesterone-Mediated Retinal Neuroprotection. *European Journal of Neuroscience*, **46**, 1663-1672. <https://doi.org/10.1111/ejn.13604>
 - [20] 刘杨, 周业江. 胃癌与雌激素受体、孕激素受体关系的研究进展[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(12): 14-16.
 - [21] 冉贤金, 张琼红, 陈登霞. 晚期大肠癌患者雌激素与孕激素受体表达及意义[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(3): 304-305.
 - [22] 施俊, 张璇, 陆烨, 魏品康. 胃癌雌激素受体 α 、 β 与孕激素受体 mRNA 的表达及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(1): 33-34.
 - [23] 施俊, 赵世远, 陆烨, 张璇, 王晓炜, 叶敏, 矫健鹏, 秦志丰, 李勇进, 魏品康. 胃癌不同中医证型雌激素与孕激素受体表达差异[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(2): 13-16, 21.
 - [24] Tan, X., Wu, X., Ren, S., Wang, H., Li, Z., Alshenawy, W., *et al.* (2016) A Point Mutation in DNA Polymerase β (POLB) Gene Is Associated with Increased Progesterone Receptor (PR) Expression and Intraperitoneal Metastasis in Gastric Cancer. *Journal of Cancer*, **7**, 1472-1480. <https://doi.org/10.7150/jca.14844>
 - [25] Lee, S.R., Kwon, S.W., Kaya, P., Lee, Y.H., Lee, J.G., Kim, G., *et al.* (2018) Loss of Progesterone Receptor Membrane Component 1 Promotes Hepatic Steatosis via the Induced *de novo* Lipogenesis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 15711. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34148-6>
 - [26] Tsai, H., Ho, C., Cheng, S., Lin, Y., Chen, C., Cheng, P., *et al.* (2018) Progesterone Receptor Membrane Component 1 as a Potential Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 1152-1166. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i10.1152>
 - [27] Wang, F., Meng, Z., Li, S., Zhang, Y. and Wu, H. (2018) Prognostic Value of Progesterone Receptor in Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: Evaluation of a Pooled Case Series. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0914-8>
 - [28] Estrella, J.S., Broaddus, R.R., Mathews, A., Milton, D.R., Yao, J.C., Wang, H., *et al.* (2014) Progesterone Receptor and PTEN Expression Predict Survival in Patients with Low- and Intermediate-Grade Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **138**, 1027-1036. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0195-oa>
 - [29] Yazdani, S., Kasajima, A., Onodera, Y., McNamara, K.M., Ise, K., Nakamura, Y., *et al.* (2018) Progesterone Arrested Cell Cycle Progression through Progesterone Receptor Isoform α in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **178**, 243-253. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.01.003>
 - [30] Goncharov, A.I., Maslakova, A.A., Polikarpova, A.V., Bulanova, E.A., Guseva, A.A., Morozov, I.A., *et al.* (2017) Progesterone Inhibits Proliferation and Modulates Expression of Proliferation-Related Genes in Classical Progesterone Receptor-Negative Human BxPC3 Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **165**, 293-304. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.07.007>
 - [31] 陈吉. 雌、孕激素受体在非小细胞肺癌中的表达及其意义[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.
 - [32] 秦文婧, 张双林. 雌激素受体、孕激素受体及原癌基因 Her-2 在肺腺癌中的表达[J]. 中国现代医生, 2016, 54(12): 8-10.
 - [33] Kishi, S., Yokohira, M., Yamakawa, K., Saoo, K. and Imaida, K. (2014) Significance of the Progesterone Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor, but Not the Estrogen Receptor, in Chemically Induced Lung Carcinogenesis in Female A/J Mice. *Oncology Letters*, **8**, 2379-2386. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2559>
 - [34] Mir, S.U.R., Ahmed, I.S.A., Arnold, S. and Craven, R.J. (2011) Elevated Progesterone Receptor Membrane Component 1/Sigma-2 Receptor Levels in Lung Tumors and Plasma from Lung Cancer Patients. *International Journal of Cancer*, **131**, E1-E9. <https://doi.org/10.1002/ijc.26432>
 - [35] Skjefstad, K., Richardsen, E., Donnem, T., Andersen, S., Kiselev, Y., Grindstad, T., *et al.* (2015) The Prognostic Role of Progesterone Receptor Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Gender-Related Impacts and Correlation with Disease-Specific Survival. *Steroids*, **98**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.01.020>
 - [36] Kawprasertsri, S., Pietras, R.J., Marquez-Garban, D.C. and Boonyaratankornkit, V. (2016) Progesterone Receptor (PR) Polyproline Domain (PPD) Mediates Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Cancer Letters*, **374**, 279-291. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.014>
 - [37] Xie, M., You, S., Chen, Q., Chen, X. and Hu, C. (2013) Progesterone Inhibits the Migration and Invasion of A549 Lung Cancer Cells through Membrane Progesterone Receptor A-Mediated Mechanisms. *Oncology Reports*, **29**, 1873-1880.

- <https://doi.org/10.3892/or.2013.2336>
- [38] Asavasupreechar, T., Saito, R., Edwards, D.P., Sasano, H. and Boonyaratankornkit, V. (2019) Progesterone Receptor Isoform B Expression in Pulmonary Neuroendocrine Cells Decreases Cell Proliferation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **190**, 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.022>
 - [39] Potvin, C., Rossignol, O., Uppari, N., Dallongeville, A., Bairam, A. and Joseph, V. (2014) Reduced Hypoxic Ventilatory Response in Newborn Mice Knocked-Out for the Progesterone Receptor. *Experimental Physiology*, **99**, 1523-1537. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.080986>
 - [40] Marcouiller, F., Boukari, R., Laouafa, S., Lavoie, R. and Joseph, V. (2014) The Nuclear Progesterone Receptor Reduces Post-Sigh Apneas during Sleep and Increases the Ventilatory Response to Hypercapnia in Adult Female Mice. *PLOS ONE*, **9**, e100421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100421>
 - [41] Stabile, L.P., Dacic, S., Land, S.R., Lenzner, D.E., Dhir, R., Acquafondata, M., et al. (2011) Combined Analysis of Estrogen Receptor β -1 and Progesterone Receptor Expression Identifies Lung Cancer Patients with Poor Outcome. *Clinical Cancer Research*, **17**, 154-164. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-0992>
 - [42] Yu, P., Li, S., Zhang, Z., Wen, X., Quan, W., Tian, Q., et al. (2017) Progesterone-Mediated Angiogenic Activity of Endothelial Progenitor Cell and Angiogenesis in Traumatic Brain Injury Rats Were Antagonized by Progesterone Receptor Antagonist. *Cell Proliferation*, **50**, e12362. <https://doi.org/10.1111/cpr.12362>
 - [43] Pang, Y., Dong, J. and Thomas, P. (2015) Progesterone Increases Nitric Oxide Synthesis in Human Vascular Endothelial Cells through Activation of Membrane Progesterone Receptor- α . *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **308**, E899-E911. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00527.2014>
 - [44] Grindstad, T., Andersen, S., Al-Saad, S., Donnem, T., Kiselev, Y., Nordahl Melbø-Jørgensen, C., et al. (2015) High Progesterone Receptor Expression in Prostate Cancer Is Associated with Clinical Failure. *PLOS ONE*, **10**, e0116691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116691>
 - [45] Grindstad, T., Richardsen, E., Andersen, S., Skjefstad, K., Rakaee khanehkenari, M., Donnem, T., et al. (2018) Progesterone Receptors in Prostate Cancer: Progesterone Receptor B Is the Isoform Associated with Disease Progression. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 11358. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29520-5>
 - [46] Yu, Y., Liu, L., Xie, N., Xue, H., Fazli, L., Buttyan, R., et al. (2013) Expression and Function of the Progesterone Receptor in Human Prostate Stroma Provide Novel Insights to Cell Proliferation Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2887-2896. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4000>
 - [47] Gevaert, T., Rietjens, R., Voets, T., Everaerts, W. and De Ridder, D. (2015) Topographies and Isoforms of the Progesterone Receptor in Female Human, Rat and Mouse Bladder. *Cell and Tissue Research*, **364**, 385-394. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2329-y>
 - [48] 余绍逸, 郑晓, 李彤, 等. α -, β -雌激素受体和孕激素受体在女性腺性膀胱炎中的表达及其意义[J]. 汕头大学医学院学报, 2013, 26(3): 151-153, 162, 193.
 - [49] 郑新, 秦小莲, 王缉义, 刘福, 卢安妮. 黄体酮在妇产科外领域的研究及临床应用进展[J]. 中国药房, 2016, 27(16): 2292-2295.
 - [50] Zhou, R., Yao, X., Xu, X., Wang, G., Zhu, Z., Chen, J., et al. (2013) Blockage of Progesterone Receptor Effectively Protects Pancreatic Islet Beta Cell Viability. *Steroids*, **78**, 987-995. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.06.005>
 - [51] 郭海鹏, 彭裕辉, 刘木元, 等. 雌激素受体、孕激素受体在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2012(20): 25-26.
 - [52] 王志军, 时新玉, 王永峰, 等. 雌、孕激素受体及 PS2 蛋白在甲状腺腺瘤中的检测及意义[J]. 医药论坛杂志, 2011(6): 53-54, 57.
 - [53] 王广辉, 王畏, 钱军. 雌激素受体 α 和孕激素受体在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3383-3387.
 - [54] 黄霞, 刘景丽, 吴健松, 等. 分化型甲状腺癌中雌激素受体、孕激素受体和增殖细胞核抗原的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6): 586-589.
 - [55] 邓建伟, 李晓曦, 师天雄, 等. 分化型甲状腺癌组织中雌激素受体和孕激素受体表达的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(24): 2091-2093.
 - [56] Sturniolo, G., Zafon, C., Moleti, M., Castellví, J., Vermiglio, F. and Mesa, J. (2016) Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, **5**, 224-230. <https://doi.org/10.1159/000452488>
 - [57] Chen, D., Qi, W., Zhang, P., Guan, H. and Wang, L. (2015) Expression of the Estrogen Receptor α , Progesterone Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor in Papillary Thyroid Carcinoma Tissues. *Oncology Letters*, **10**, 317-320. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3223>

-
- [58] Vannucchi, G., De Leo, S., Perrino, M., Rossi, S., Tosi, D., Cirello, V., *et al.* (2015) Impact of Estrogen and Progesterone Receptor Expression on the Clinical and Molecular Features of Papillary Thyroid Cancer. *European Journal of Endocrinology*, **173**, 29-36. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0054>
 - [59] Zhong, Z.A., Sun, W., Chen, H., Zhang, H., Lane, N.E. and Yao, W. (2015) Inactivation of the Progesterone Receptor in Mx1+ Cells Potentiates Osteogenesis in Calvaria but Not in Long Bone. *PLOS ONE*, **10**, e0139490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139490>
 - [60] Zhong, Z.A., Kot, A., Lay, Y.E., Zhang, H., Jia, J., Lane, N.E., *et al.* (2017) Sex-Dependent, Osteoblast Stage-Specific Effects of Progesterone Receptor on Bone Acquisition. *Journal of Bone and Mineral Research*, **32**, 1841-1852. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3186>
 - [61] Dai, C., Jia, J., Kot, A., Liu, X., Liu, L., Jiang, M., *et al.* (2020) Selective Inhibition of Progesterone Receptor in Osteochondral Progenitor Cells, but Not in Mature Chondrocytes, Modulated Subchondral Bone Structures. *Bone*, **132**, Article 115196. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115196>