

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01102

• 综 述 •

促性腺激素释放激素类似物在卵巢癌治疗中的应用

王 丹, 惠 宁*

第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

[摘要] 卵巢癌是性激素依赖性肿瘤, 促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)类似物除了通过下丘脑-垂体-性腺轴间接抑制卵巢癌细胞外, 还通过癌细胞上GnRH受体介导, 直接抑制癌细胞的增殖、诱导凋亡等。此外, 运用GnRH类似物对细胞的靶效应, 将其作为载体载上细胞毒性药物, 可以提高细胞毒性药物的功效、降低毒副作用。因此GnRH类似物的内分泌治疗为晚期及复发性卵巢癌提供了一种有价值的治疗措施。

[关键词] 促性腺激素释放激素类似物; 卵巢肿瘤; 治疗

[中图分类号] R 737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)09-1102-04

Application of GnRH analogues in treatment of ovarian cancer

WANG Dan, HUI Ning*

Department of Gynecology and Obstetrics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Ovarian cancer is sex hormone-dependent. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues inhibit ovarian cancer not only through the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, but also through directly inhibiting the proliferation and inducing the apoptosis *via* GnRH receptors on the ovarian carcinoma cells. In addition, GnRH analogues target GnRH receptors on the cancer cells and can serve as a carrier for cytotoxic agents, improving the efficiency of cytotoxic agents and lowering the side effect. In a word, treatment with GnRH analogues may be a valuable alternative for advanced and recurrent ovarian cancer.

[KEY WORDS] gonadotropin releasing hormone analogues; ovarian neoplasms; treatment

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(9): 1102-1105]

卵巢癌在女性生殖道恶性肿瘤中占第二位, 但病死率最高。这主要缘于大部分(约60%)卵巢癌患者确诊时已到晚期, 出现腹水及腹膜内转移灶, 传统的手术以及化疗和放疗对晚期卵巢癌疗效有限, 不良反应很大, 常难以治愈, 且多数患者最终将复发^[1]。因此, 寻找更加有效的治疗方法, 从而降低病死率、延缓复发及提高生存率, 是国内外学者广泛关注的焦点。其中包括应用促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)的内分泌治疗。GnRH及GnRH类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)治疗激素依赖性肿瘤现已广泛用于临床, 特别是在乳腺癌、前列腺癌等方面。但GnRHa治疗卵巢癌还处于临床试验阶段, 国内少见相关报道。因此, 本文就GnRHa的作用机制、特点及其在卵巢癌治疗研究中的应用作一综述。

1 GnRH及GnRHa的生物学特性

GnRH是下丘脑肽能神经元分泌的由9种不同氨基酸残基组成的十肽激素, 于1971年由美国人Schally和Guillemin首先自猪的下丘脑分离并提纯。此后, 人们从脊椎动物体内陆续分离得到了22种不同结构的GnRH。GnRH必须

与高亲和力的GnRH受体(gonadotropin-releasing hormone receptor, GnRHR)结合才能发挥作用。根据这些天然GnRH对受体的亲和力不同, 人们将它们分为3类: GnRH I、GnRH II和GnRH III^[2], 其受体也相应分为3型。GnRH最重要的生理功能是作为生理系统一种关键性神经调节物质, 以脉冲方式分泌, 经下丘脑-垂体-门脉循环进入垂体前叶, 作用于垂体前叶内促性腺激素分泌细胞, 调节垂体黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)的合成和分泌, 从而调节性腺内配子形成和激素功能。随着对GnRH及GnRHR研究的深入, 人们发现除下丘脑和垂体外, 在外周组织(如卵巢、胎盘、子宫内膜、子宫平滑肌、输卵管等)及人类一些恶性肿瘤细胞(如卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌等)中, 都有GnRH、GnRHR mRNA的表达。

通过置换或去除GnRH第6位和第10位氨基酸, 可得到GnRHa, 其生物学效应较天然GnRH提高50~100倍, 半衰期可达5 h以上。GnRHa与GnRHR结合, 使LH和FSH分泌受抑制, 从而产生促性腺功能的抑制效应。当其生物活性较天然GnRH强时称为激动剂(agonist), 反之则称为拮抗剂

[收稿日期] 2008-03-13 **[接受日期]** 2008-06-10

[作者简介] 王 丹, 硕士, E-mail: wangdanown@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070640, E-mail: hui1956@yahoo.com.cn

(antagonist)。GnRH激动剂抑制促性腺功能的机制可能为垂体促性腺激素的脱敏作用,而GnRH拮抗剂则完全依赖于对受体的占领,不发生受体后效应来实现其抑制效应。对促性腺激素的抑制作用是GnRHa用于治疗多种激素依赖性疾病如子宫肌瘤、子宫内膜异位症、乳腺癌和卵巢癌等的理论基础。

2 GnRHa治疗卵巢癌的可能机制

约80%的卵巢上皮性癌组织中有GnRH、GnRHR mRNA的表达^[3]。研究^[4]发现,人卵巢癌细胞上有2种GnRHR:一种为高亲和力低容量,另一种为低亲和力高容量,前者可能是GnRH I型受体,而后者可能是GnRH II受体。GnRH II与其类似物高选择性地结合II型GnRH受体,也可结合I型受体,但亲和力低于GnRH I;而GnRH I与其类似物对I、II型受体均可很好地结合,对前者的亲和力最高。近年来,GnRH和上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer,EOC)关系的研究资料证实^[5],GnRHa对卵巢癌细胞的抗增殖作用除了通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴的功能实现,另一方面是依靠癌细胞局部的GnRH自分泌调节,激活卵巢癌细胞上高亲和力或低亲和力的GnRHR直接发挥生长的负性调节作用。

2.1 抑制下丘脑-垂体-性腺轴 GnRHa与GnRH结构相似,与内源性GnRH竞争GnRHR,且与受体亲和力更强。GnRH激动剂短期给药刺激受体分泌GnRH,长期应用则抑制GnRH分泌,使GnRH受体数目减少,从而抑制LH、FSH释放及卵巢分泌甾体激素。GnRH拮抗剂作用于GnRHR后,与GnRH激动剂相反,不经过刺激垂体阶段而通过对受体的占领立即发生作用,抑制LH、FSH释放,继而降低血中雌孕激素水平,抑制肿瘤的生长。

2.2 直接作用于卵巢癌细胞 研究发现^[6],人类卵巢癌EFO-21、SK-OV-3和OVCAR-3细胞上均有GnRH II受体mRNA表达:I型受体激动剂triptorelin和GnRH II均可抑制人卵巢癌EFO-21的增殖,且GnRH II抗增殖作用强于triptorelin,而在人卵巢癌SK-OV-3,只有GnRH II有抗增殖作用。这提示GnRHa抗增殖的效应与卵巢癌细胞上GnRHR的类型密切相关。当用不表达GnRH I受体的SK-OV-3及敲除GnRH I型受体的4个细胞系时,I型激动剂triptorelin和拮抗剂Cetrorelix的抗增殖作用仍存在^[7],说明此抗增殖作用不是通过GnRH I型受体发挥作用的,有可能II型GnRH受体在抗增殖作用中扮演着更重要的角色。也有研究表明^[8],GnRHa的生物效应还与给药的剂量和时间有关。那么GnRHa究竟是如何直接抑制癌细胞的呢?各国的学者从不同角度进行了研究。

2.2.1 自调节作用 卵巢癌细胞能自分泌和旁分泌GnRH,GnRHa通过干扰其自分泌和旁分泌作用而抑制肿瘤细胞生长。实验报道^[9],高浓度GnRHa抑制肿瘤细胞分泌GnRH,并且细胞膜上GnRHR数量呈下调趋势,而低浓度GnRHa上调GnRH及其受体的基因表达。另有研究证实^[10],GnRH对卵巢癌细胞的转移和侵袭具有双相作用:低浓度GnRHa能够上调卵巢癌细胞表面GnRHR mRNA的表

达,通过c-Jun N端激酶(JNK)信号途径刺激间质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的mRNA表达及活性,后者与晚期卵巢癌的侵袭性及不良预后密切相关;而高浓度的GnRHa则下调GnRHR mRNA的表达,对JNK信号途径及MMP-2/MMP-9无影响,从而有抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的作用。

2.2.2 诱导细胞凋亡 GnRH介导的抑制肿瘤增殖可能是通过诱发肿瘤细胞凋亡来完成的。Imai等^[11]用GnRHa孵育术中取下的妇科肿瘤细胞,发现7例卵巢癌细胞上GnRHR都为阳性,且都能检测到Fas的mRNA并表达Fas。Fas是一种细胞表面的受体蛋白,通过与其天然存在的Fas配基(FasL)十字交联,引发各种细胞的凋亡。1年后,Gründker等^[12]又报道GnRHR阳性的卵巢癌实体细胞和SK-OV-3、Caov-3细胞系用GnRHa 1 μmol/L孵育48 h后,发现有Fas配体(FasL)的mRNA及其蛋白的表达,并随着GnRHa剂量的增大而增强。结果说明在有GnRHR表达的卵巢癌细胞中,GnRHa可诱导FAS配体的产生而诱导细胞凋亡。实验还发现^[12],GnRH激动剂triptorelin降低了由阿霉素引起的细胞凋亡,此种现象可被抑制核因子κB(NF-κB)迁移入细胞核内所消除,triptorelin可以降低NF-κB的活性。所以,GnRHa通过对NF-κB活性的影响在一些卵巢癌细胞中起到抑制凋亡的作用。Fister等^[13]在裸鼠体内,用GnRH II型拮抗剂治疗人类卵巢癌异种移植物取得了显著的疗效且无明显不良反应发生,证实了其抗肿瘤机制是通过剂量-依赖性激活caspase-3而导致细胞凋亡的。

2.2.3 干扰细胞信号转导 GnRHa的抑制肿瘤作用在很大程度上是一种级联效应,即首先激活某一类或某几类酶系的生物活性,间接地调节细胞生长。在卵巢癌细胞内GnRHa是通过影响生长因子如表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子诱发的促有丝分裂信号转导通路发挥生物学效应。GnRH I型和GnRH II型激动剂一方面降低肿瘤细胞内生长因子及其受体的表达水平,另一方面与受体结合,激活磷酸酪氨酸磷酸酶(PTP),抵抗EGF诱导的EGF受体酪氨酸自磷酸化作用,从而干扰EGF受体上的有丝分裂信号转导,下调癌基因c-fos的表达,抑制癌细胞的增殖^[14]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)通路是细胞外信号引起细胞核反应(DNA转导、细胞增殖和凋亡等反应)的共同通路。MAPKs家族参与细胞生长、发育、分裂及细胞间功能的同步等多种生理过程。细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)是MAPK家族中的主要成员。有研究表明在GnRHa对卵巢癌Caov-3细胞系的作用中,发现ERK激活时间延长。ERK激活的持续时间在细胞周期中很重要,时间过长会阻滞细胞的生长。此外,在实验中ERK被激活后,抑制基因PRB被去磷酸化,去磷酸化的PRB与E2F转录因子结合,使有关基因无法表达,细胞无法从G₁进入S期。在激素依赖性肿瘤的大部分细胞系中GnRHR介导的信号转导通路是G_{αi}-cAMP系统,不同于垂体上GnRHR介导的G_{αq/11}磷脂酶C(PLC)系统,前者通过阻碍cAMP聚集发挥抗增殖作用^[15]。

2.2.4 抑制溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid,LPA)功能 LPA是一种脂类中的小分子物质,是磷脂生物合成前体,

广泛存在于细胞中。近几年的研究发现,溶血磷脂酸在体内信号转导过程中起着十分重要的作用,它能激活细胞内的 Ras,然后再激活 Raf-MAPK 的联级反应,最终将细胞分裂信号从胞质转到核内,从而促进细胞周期 $G_1 \rightarrow S$ 。但是 LPA 会被磷脂酶水解,水解后 LPA 的功能被限制。有研究者^[16]考察了 LPA 在卵巢癌中的水解作用及 GnRH 对它的调节,卵巢癌细胞系中的水解作用有 98% 可以用 LPA 的去磷酸化作用来说明,在混合了 GnRH 激动剂(如布舍瑞林)后, GnRHR 阳性的卵巢癌细胞产生了一类剂量依赖性 LPA 磷酸脂酶活动的增加, GnRHR 阴性的卵巢癌细胞系则无应答。以上说明 GnRHa 抑制卵巢癌细胞的增殖可能与抑制 LPA 有关。

3 GnRHa在卵巢肿瘤中的应用

3.1 GnRHa内分泌治疗 约 50% 卵巢癌组织中可检出孕激素受体, 60% 可检出雌激素受体, 70% 可检出雄激素受体, 80% 可检出 GnRHR, 因此普遍认为卵巢癌是激素依赖性肿瘤。虽然目前 GnRHa 内分泌治疗不能作为治疗的标准方案, 但它不失为治疗卵巢癌的另一种手段。早在 1988 年 Parmar 等就开始用 GnRHa 治疗顽固性卵巢癌, 41 例经历常规治疗后复发的 III 或 IV 期卵巢癌患者, 接受 triptorelin 治疗, 每月 1 次。其中 5 例患者接受治疗期间肿瘤未增大; 6 例患者病情缓解, 肿瘤缩小大于 50%, 缓解期平均为 10 个月。此后又有很多类似报道。Paskeviciute 等^[17]报道 32 例曾经接受过铂类、紫杉醇化疗而复发的卵巢癌患者皮下注射 GnRH I 激动类似物醋酸亮丙瑞林 3.75 mg, 1 次/月, 3% 的患者对治疗完全有反应, 缓解期达 3 年; 6% 的患者部分有反应, 缓解期达 3~4 个月; 12% 的患者处于疾病稳定状态, 平均稳定期为 7 个月。Zidan 等^[18]报道了 15 例化疗失败后的复发性上皮性卵巢癌患者, 每 4 周皮下注射 GnRH I 激动类似物戈舍瑞林 3.6 mg, 6.7% 的患者对药物完全有反应, 6.7% 的患者部分有反应, 20% 的患者处于疾病稳定状态。又有研究报道 1 例患上皮性卵巢肿瘤患者经手术后, 病程呈进展性, 多种药物治疗无效, 但采用 GnRHa 取得了较好的治疗效果。

在大部分卵巢癌细胞中, 常常有雌激素受体表达。雌激素与其 α 型受体结合可以通过激活血清效应元件 (serum response element, SRE) 进而激活 MAPK 通路, 也可以刺激 c-fos 表达而共同介导其促进细胞增殖作用。这条途径称之为雌激素反应单元途径。GnRHa 可以通过下调雌激素水平而抑制雌激素反应单元途径, 达到其抗卵巢肿瘤细胞增殖的效应^[19]。

以上 GnRHa 治疗卵巢癌过程中均无明显毒副反应报道。尽管在乳腺癌、前列腺癌方面, GnRHa 内分泌治疗已广泛用于临床, 但目前 GnRHa 治疗还不能作为卵巢癌治疗的标准方案, 但它不失为治疗卵巢癌的另一种手段。最近有医疗团体^[20]从临床循证医学角度证实了 GnRHa 联合顺铂治疗组的总体生存率、5 年生存率都较顺铂治疗组有所提高, 这也为临床今后的卵巢癌联合化疗提供了一个方向。并提示在治疗卵巢癌的过程中, 如果遇到经过手术、化疗和放疗都无效的顽固性肿瘤, 不妨用 GnRHa 治疗, 也许会产生意想不到的效果。

3.2 GnRHa受体的靶向性治疗 目前, 虽然肿瘤细胞减灭术联合以紫杉醇、顺铂为基础的化疗方案可以在卵巢癌治疗初期收到较理想的效果, 但大部分患者随后都会出现复发。因大于 80% 的卵巢癌样本中都有 GnRHR 表达, 这使得 GnRH 靶向性细胞毒素类似物作用于卵巢癌细胞成为可能^[21]。许多学者将 GnRHa 作为载体载上细胞毒性药物, 如化疗药, 从而可以提高药物功效、减少外围毒性、降低毒副作用。文献报道较多的有: GnRH-阿霉素复合物(如 AN-152、AN-201、AN-207), GnRH-核糖核酸酶 A 复合物, GnRH-白喉毒素突变体 PE66 融合蛋白, 重组的 GnRH-PAP (GnRH-Pokeweed antiviral protein) 联合毒素, GnRH 拮抗剂-喜树碱复合物, GnRH 拮抗剂-细胞溶解肽等。Nagy 等^[22]报道给移植了 GnRHR 阳性的人类卵巢癌 ES-2 细胞的裸鼠注射 AN-152 后, 与肿瘤发展、转移及不良预后有关的表皮生长因子受体 (EGFR)、血管内皮生长因子 (VEGF) 及癌基因 c-fos、c-jun 的 mRNA 表达水平与对照相比, 分别下降到 49%、48% 及 55%、5%, 原癌基因 HER-2/neu 的 mRNA 降低到无法测出; 而用相同剂量的阿霉素治疗后上述分子标记无明显下降。

4 问题与展望

GnRHa 用药方便、毒副作用小, 治疗 GnRHR 阳性或者对 GnRHa 敏感的卵巢癌有一定疗效。此外, 利用 GnRHa 对受体的靶效应可以提高化疗药物的功效、减少毒副作用。因此, 对于那些手术、各种化疗方案都治疗无效的顽固性卵巢癌患者或对化疗药物不能耐受的患者, GnRHa 内分泌治疗不失为一种有价值的补救措施。

GnRH I 型激动类似物(如亮丙瑞林)已在临床上用于治疗性激素依赖性肿瘤(如乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌)、前列腺肥大、性早熟等, 对男性、女性避孕也显示了良好的应用前景; 拮抗类似物较激动类似物的临床研究开展较晚, 目前 FDA 批准上市的仅有加尼瑞克 (ganirelix)、西曲瑞克 (cetorelix) 及阿巴瑞克 (abarelix) 3 种。虽然临床还未证实 GnRH 拮抗剂可用于卵巢癌的治疗, 但是体外实验已发现 GnRH 拮抗剂能抑制卵巢癌细胞的增生。且由于激动类似物具有“点火效应”, 即与 GnRHR 结合后, 初始可引发雌激素一过性升高, 造成肿瘤病灶复发或恶化等反跳现象, 而拮抗类似物无此作用, 故与激动类似物相比较, 其疗效更好而不良反应更小, 具有更广阔的研发前景^[23]。

鉴于 GnRHa 对各类性腺依赖性疾病有良好的疗效, 并可作为某些肿瘤的辅助治疗及保护性腺在肿瘤化疗时不受伤害, 目前迫切需求 GnRH 激动剂和 GnRH 拮抗剂的进一步开发研究。早在 2001 年, GnRH 激动剂已占据了近一半的激素类抗肿瘤药物的市场, 其销售额高达 30 亿美元。这同时也说明 GnRH 激动剂在医学界被广泛接受。还从未有一种药物像 GnRH 激动剂这样在取代雌激素疗法的同时, 又能在有效性和毒性之间取得如此好的平衡关系。而其后 GnRH 拮抗剂的研发和应用, 进一步克服了 GnRH 激动剂的缺点, 取得了更佳的临床治疗效果。在不久的将来, GnRHa 可能会作为第一种完全无毒性的药物去势而被广泛接受。

[参考文献]

[1] Naora H, Montell D J. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5:355-366.

[2] Iwakoshi E, Takuwa-Kuroda K, Fujisawa Y, Hisada M, Ukena K, Tsutsui K, et al. Isolation and characterization of a GnRH-like peptide from *Octopus vulgaris* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291:1187-1193.

[3] Sugiyama M, Imai A, Takahashi S, Hirano S, Furui T, Tamaya T. Advanced indications for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues in gynecological oncology[J]. Int J Oncol, 2003, 23:445-452.

[4] Lu Z L, Gallagher R, Sellar R, Coetsee M, Millar R P. Mutations remote from the human gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor-binding sites specifically increase binding affinity for GnRH II but not GnRH I : evidence for ligand-selective, receptor-active conformations [J]. J Biol Chem, 2005, 280:29796-29803.

[5] Olive D L. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis [J]. Treat Endocrinol, 2004, 3:83-89.

[6] Enomoto M, Endo D, Kawashima S, Park M K. Human type II GnRH receptor mediates effects of GnRH on cell proliferation [J]. Zoolog Sci, 2004, 21:763-770.

[7] Gründker C, Schlotawa L, Viereck V, Eicke N, Horst A, Kairies B, et al. Antiproliferative effects of the GnRH antagonist cetrorelix and of GnRH-II on human endometrial and ovarian cancer cells are not mediated through the GnRH type I receptor[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151:141-149.

[8] Tang X, Yano T, Osuga Y, Matsumi H, Yano N, Xu J, et al. Cellular mechanisms of growth inhibition of human epithelial ovarian cancer cell line by LH-releasing hormone antagonist cetrorelix[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:3721-3727.

[9] Ohta H, Sakamoto H, Satoh K. *In vitro* effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue on cancer cell sensitivity to cis-platinum[J]. Cancer Lett, 1998, 134:111-118.

[10] Cheung L W, Leung P C, Wong A S. Gonadotropin-releasing hormone promotes ovarian cancer cell invasiveness through c-Jun NH₂-terminal kinase-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9[J]. Cancer Res, 2006, 66:10902-10910.

[11] Imai A, Horibe S, Takagi A, Ohno T, Tamaya T. Frequent expression of Fas in gonadotropin-releasing hormone receptor-bearing tumors[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1997, 74:73-78.

[12] Gründker C, Schulz K, Günthert A R, Emons G. Luteinizing hormone-releasing hormone induces nuclear factor kappaB-activation and inhibits apoptosis in ovarian cancer cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:3815-3820.

[13] Fister S, Günthert A R, Emons G, Gründker C. Gonadotropin-releasing hormone type II antagonists induce apoptotic cell death in human endometrial and ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Res, 2007, 67:1750-1756.

[14] Kovacs M, Schally A V. Comparison of mechanisms of action of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonist cetrorelix and LHRH agonist triptorelin on the gene expression of pituitary LHRH receptors in rats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98:12197-12202.

[15] Maudsley S, Davidson L, Pawson A J, Chan R, López de Matutana R, Millar R P. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists promote proapoptotic signaling in peripheral reproductive tumor cells by activating a G α hi-coupling state of the type I GnRH receptor[J]. Cancer Res, 2004, 64:7533-7544.

[16] Imai A, Furui T, Tamaya T, Mills G B. A gonadotropin-releasing hormone-responsive phosphatase hydrolyses lysophosphatidic acid within the plasma membrane of ovarian cancer cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:3370-3375.

[17] Paskeviciute L, Roed H, Engelholm S. No rules without exception: long-term complete remission observed in a study using a LHRH agonist in platinum-refractory ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2002, 86:297-301.

[18] Zidan J, Zohar S, Mijiritzky I, Kral S, Bilenca B. Treating relapsed epithelial ovarian cancer with luteinizing hormone-releasing agonist (goserelin) after failure of chemotherapy[J]. Isr Med Assoc J, 2002, 4:597-599.

[19] Gründker C, Günthert A R, Hellriegel M, Emons G. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin inhibits estradiol-induced serum response element (SRE) activation and c-fos expression in human endometrial, ovarian and breast cancer cells[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151:619- 628.

[20] Rzepka-Górska I, Chudecka-Glaz A, Kosmider M, Malecha J. GnRH analogues as an adjuvant therapy for ovarian cancer patients[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2003, 81:199-205.

[21] Nagy A, Schally A V. Targeting cytotoxic conjugates of somatostatin, luteinizing hormone-releasing hormone and bombesin to cancers expressing their receptors: a “smarter” chemotherapy[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11:1167-1180.

[22] Nagy A, Schally A V. Targeting of cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analogs to breast, ovarian, endometrial, and prostate cancers[J]. Biol Reprod, 2005, 73:851-859.

[23] Reddy G K. Abarelix (Plenaxis): a gonadotropin-releasing hormone antagonist for medical castration in patients with advanced prostate cancer[J]. Clin Prostate Cancer, 2004, 2:209-211.

[本文编辑] 贾泽军