

多巴胺受体D₂信号通路在肿瘤发生发展和治疗中的作用

刘玉梅 安输 刘莹 郝倩 郭晓汐 向诚 徐天瑞* 杨洋*
(昆明理工大学, 生命科学与技术学院, 昆明 650500)

摘要 多巴胺受体D₂(dopamine receptor D₂, D₂)属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族成员, 其信号通路参与调节细胞分泌和细胞活力, 是重要的药物靶点。目前研究显示, D₂广泛表达于多种肿瘤细胞, 对肿瘤的发生发展和转移具有重要意义。该文就D₂在肿瘤发生发展和治疗中的作用进行综述, 对其在不同肿瘤中的分布、信号转导和选择性配体进行了小结。

关键词 D₂受体; 增殖; 转移; 信号转导; 配体

Roles of Dopamine Receptor D₂ Signaling in Tumorigenesis and Treatment

LIU Yumei, AN Shu, LIU Ying, HAO Qian, GUO Xiaoxi, XIANG Cheng, XU Tianrui*, YANG Yang*
(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract Dopamine receptor D₂ is a member of the G protein-coupled receptor family. D₂ signaling pathway, an important drug target, is involved in the regulation of cell secretion and cell viability. Current studies have shown that D₂ is widely expressed in many tumor cells and has important significance to the genesis, development and metastasis of tumor. This review will summarize the role of D₂ in tumorigenesis and treatment, as well as the D₂ distribution, signal transduction, and selective ligands in different tumors.

Keywords D₂ receptor; proliferation; metastasis; signal transduction; ligand

多巴胺(dopamine, DA)是一种重要的儿茶酚胺类神经递质, 不仅可调节奖赏和运动, 充当血管扩张剂和利尿剂, 还与多种肿瘤, 包括垂体瘤、胶质瘤、肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌等的发生发展有关。DA主要通过五种受体亚型(D₁~D₅)发挥功能, 其中D₂在介导细胞增殖和凋亡方面的研究较为深入, 目前发现在多种肿瘤中, D₂激动剂具有抑制肿瘤生长的功能。多年来, D₂激动剂如溴隐亭(bromocriptine, BRC)是治疗泌乳素瘤等与D₂相关的肿瘤的一线药物。

D₂是多种肿瘤治疗药物的靶标, 有长(D_{2L})和短

(D_{2S})两种亚型^[1]。D_{2L}比D_{2S}在第三胞内环多了29个氨基酸残基^[2], 这29个氨基酸残基恰好处于D₂与G蛋白结合的区域, 可能参与介导受体与信号转导蛋白间的相互作用^[3], 因此D₂通过两种亚型介导的信号转导可能在肿瘤发生发展中产生差异。

1 D₂的分布及其在肿瘤中的作用

D₂在中枢和外周神经系统中均有表达。在中枢神经系统中D_{2L}和D_{2S}具有不同的定位, 调节复杂的神经回路^[4]。D_{2L}多定位于突触后, 分布在纹状体、

收稿日期: 2020-04-26 接受日期: 2020-06-08

国家自然科学基金(批准号: 81460417)和云南省科技计划(批准号: 201901S070097)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65911300, E-mail: xtrgfq@hotmail.com; YangY2018@kust.edu.cn

Received: April 26, 2020 Accepted: June 8, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81460417) and Yunnan Provincial Science and Technology Program (Grant No.201901S070097)

*Corresponding authors. Tel: +86-871-65911300, E-mail: xtrgfq@hotmail.com; YangY2018@kust.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5349>

嗅结节、伏隔及下丘脑等脑区。D_{2S}在突触前表达较丰富,分布在中脑的黑质致密部及腹外侧被盖区,对DA的合成及释放具有负反馈调控作用^[5]。D₂在垂体中高表达,在垂体肿瘤细胞中具有抗增殖和促进死亡的作用。在外周组织中,D_{2L}与D_{2S}的分布有区别暂不清楚,但总体而言,D₂主要存在于肾脏和脉管系统,影响钠稳态、血管紧张和激素分泌^[6]。

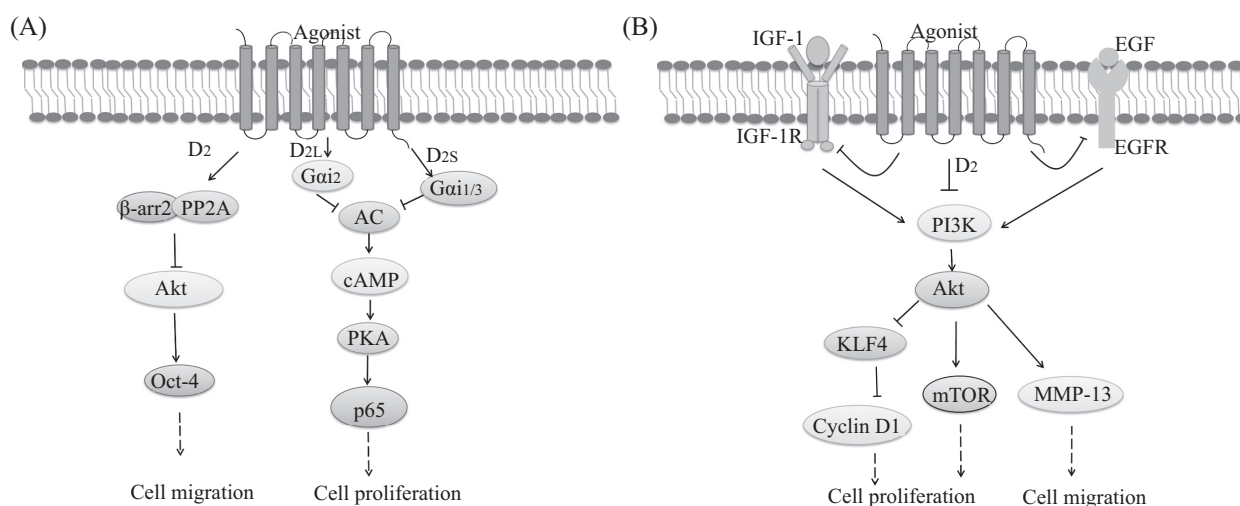
D_{2L}和D_{2S}作为D₂功能的真正承担者,在神经内分泌肿瘤、消化道肿瘤、泌乳素瘤等多种疾病中具有不同程度的高表达,与肿瘤细胞死亡、增殖、侵袭和迁移等肿瘤行为的调节有关^[7]。D₂还与肿瘤免疫相关,在效应T细胞、调节性T细胞、巨噬细胞、树突细胞等几种免疫细胞中均有D₂表达,表明D₂可能涉及免疫细胞的调节^[8]。细胞培养研究表明,D_{2L}和D_{2S}可能被分隔在不同的神经元区里,对DA刺激有不同的反应^[5]。在神经内分泌肿瘤患者中,D₂的表达升高会减慢肿瘤进程^[9],在胃癌患者中,高表达的D₂有利于延长生存时间^[10-11]。D₂在不同癌症中作用差异的原因可能是D_{2L}和D_{2S}的分布及表达水平不同。D₂激动剂在泌乳素瘤治疗中效果较好,D₂通路激活在体内和体外都导致细胞凋亡,但部分患者表现出对D₂激动剂的抗性。针对这一现象,研究人员推测,可能与D_{2S}和D_{2L}两种亚型的表达量有关,进一步发现,在泌乳素瘤中D_{2L}表达量越高对激动剂应答

效果越好^[12]。另外,研究人员发现,D_{2L}、D_{2S}在肺癌中都有表达,但是D_{2S}表达量相对较高,激活的D₂能有效抑制肺癌细胞的生长和转移,在有吸烟史的患者中可能同样有效^[13-14]。因此,D₂可能在不同肿瘤中以及肿瘤的不同阶段发挥不同功能。

2 D₂通过Akt和NF-κB通路抑制肺癌细胞侵袭及增殖

肺癌死亡率位居全球癌症死亡率之首,非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)约占肺癌的85%,其复发和转移与CD133⁺ve肿瘤细胞相关。CD133⁺ve肿瘤细胞是NSCLC中具有干细胞性质的细胞群体,具有自我更新和产生异质性肿瘤的能力,它的活化是肿瘤复发的标志^[15]。D₂在CD133⁺ve NSCLC细胞中高表达,神经元中D₂的激活会形成β-抑制蛋白2(β-arrestin 2, β-arr2)、蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)和蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)的信号复合物,导致Akt的去磷酸化,同时下调八聚体结合转录因子-4(octamerbinding transcription factor-4, Oct-4)的表达,显著抑制CD133⁺ve NSCLC细胞克隆能力和侵袭力(图1A左),对防止NSCLC复发和转移起关键作用^[3]。

肺癌细胞的NF-κB(nuclear factor-kappa B)信号激活在肿瘤起始过程中发挥重要作用,可促进小鼠



A: 激活的D₂通过Akt和cAMP/PKA/p65通路调控肺癌细胞增殖; B: 激活的D₂在胃癌中通过抑制IGF-1、EGF而调控细胞增殖与侵袭,激活的D₂在催乳素腺瘤中可阻断PI3K/Akt/mTOR途径介导的细胞增殖。虚线代表间接作用,实线代表直接作用。

A: activation of D₂ regulates lung cancer cell proliferation through Akt and cAMP/PKA/p65 pathways; B: in gastric cancer, activation of D₂ inhibits cell proliferation and invasion regulated by IGF-1 and EGF. In prolactin adenoma, D₂ activation can block PI3K/Akt/mTOR pathway-mediated cell proliferation. The dotted line represents indirect action, and the solid line represents direct action.

图1 D₂介导的通路在肺癌、胃癌和催乳素腺瘤中的作用

Fig.1 Roles of D₂-mediated pathway in lung cancer, gastric cancer and prolactin adenoma

NSCLC的发生, 并与肿瘤分期(tumor node metastasis, TNM)和患者预后不良显著相关。在NSCLC组织中, D_2 表达低于邻近的正常肺组织, D_2 表达量与肿瘤大小、TNM状态以及患者总体存活率负相关^[16]。在肺癌细胞中, NF- κ B信号转导可以被过表达的 D_2 阻断。 D_2 使第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)水平降低, PKA与丝氨酸276、536位点磷酸化的p65之间的相互作用被抑制, NSCLC细胞活力和生长率下降(图1A右)。 D_{2L} 和 D_{2S} 在肺癌中都有表达, 其激活均会抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的产生, 使cAMP含量减少并影响下游信号传递^[13], 不同点在于, 它们偶联鸟嘌呤核苷酸结合调节G蛋白 α 亚基(α -subunit of the inhibitory G-protein, $G_{\alpha i}$)的方式。因为 D_{2L} 和 D_{2S} 在第三胞内环上氨基酸残基的不同, D_{2S} 与 $G_{\alpha i1}$ 、 $G_{\alpha i3}$ 两种亚型的相互作用更强; D_{2L} 也可通过与 $G_{\alpha i1}$ 、 $G_{\alpha i3}$ 互作而抑制AC途径, 但只有与 $G_{\alpha i2}$ 结合才能达到与 D_{2S} 相似的抑制效果^[17]。在NSCLC中, D_{2S} 表达量高于 D_{2L} , 提示 D_2 主要通过 D_{2S} 与 $G_{\alpha i1}$ 和 $G_{\alpha i3}$ 偶联以抑制NF- κ B通路, 从而发挥抑制NSCLC肿瘤细胞生长的功能。

3 D_2 通过抑制IGF-1R以及EGFR通路阻断胃癌细胞增殖及转移

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。DA是一种重要的肠道神经递质, 但在恶性胃肿瘤组织中DA几乎消失, 与此同时, 磷酸化的胰岛素样生长因子受体1(insulin-like growth factors receptor, IGF-1R)及其下游Akt的表达显著增加。IGF-1R是一类多功能细胞增殖调控因子^[18], 影响胃癌发生发展和转移过程中的各种生长因子。在胃癌中, 激活 D_2 可抑制IGF-1R和Akt磷酸化, 并上调Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)。KLF4是一种重要的细胞周期抑制剂, 能以p53依赖性的方式激活细胞周期负调控因子、抑制阳性细胞周期调节基因cyclin D1的启动子, 使大量的肿瘤细胞被阻滞在细胞周期的 G_1 期, 减少胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)诱导的细胞增殖(图1B左)^[19]。

侵袭和转移是导致胃癌相关死亡的重要原因。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在包括胃癌在内的诸多恶性肿瘤中过度表达, 并在大多数胃癌细胞的生长和转移中发挥了关键作用, 通过激

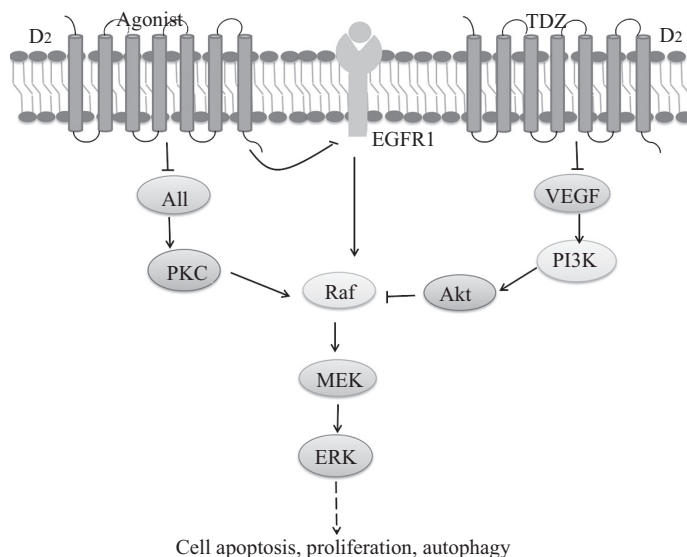
活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的通路促进肿瘤发展^[20]。EGFR是参与细胞生长代谢过程调控的关键受体, 可以激活胞内磷脂酰肌醇激酶-3(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K), 再经过一系列级联反应, 激活Akt和基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)。MMP-13属于蛋白水解酶, 可以通过破坏肿瘤细胞和胞外基质的连接, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和迁移。在胃癌中, 激活 D_2 会减少EGF的分泌, 抑制EGFR受体的激活, 使EGFR介导的Akt磷酸化受阻减少MMP-13产生(图1B右), 抑制胃癌细胞侵袭和迁移^[21]。因此, D_2 受体激动剂可能成为胃癌治疗的一种选择。

4 D_2 通过ERK/EGFR和Akt/mTOR途径诱导催乳素瘤细胞死亡

催乳素腺瘤是垂体腺瘤中最常见的类型, 是孕期常见疾病。催乳素腺瘤会导致视觉障碍、性腺功能低下、骨质疏松和不孕^[22]。在生理条件下, DA可通过 D_2 作用于催乳素细胞, 抑制催乳素的合成、分泌以及催乳素细胞的增殖。孕期DA产生受到抑制导致催乳素细胞增殖和血清催乳素升高形成病理的催乳素腺瘤。在催乳素腺瘤中PI3K和胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)均被激活^[23]。DA作为催乳素细胞增殖的有效抑制剂, 在临床上常用于催乳素腺瘤治疗。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是催乳素细胞增殖的关键调控因子, DA信号可通过 D_{2L} 阻断PI3K/Akt/mTOR途径的激活而抑制催乳素细胞增殖。目前, DA激动剂仍是绝大部分催乳素腺瘤患者治疗的首选药物。DA激动剂溴隐亭和卡麦角林(cabergoline, CAB)能有效地减小肿瘤的体积并恢复性腺功能, 且具有良好的耐受性, 已在临床上被广泛应用^[24]。CHAO等^[25]对CAB和BRC在药物敏感性方面的特定差异进行了研究, 发现CAB通过抑制Akt/mTOR通路诱导催乳素瘤细胞自噬死亡(图1B中), 而BRC主要通过ERK/EGFR1途径诱导催乳素瘤细胞凋亡(图2中), 为准确治疗催乳素瘤提供了一种新颖的治疗策略。

5 D_2 通过减弱PKC和ERK磷酸化在醛固酮细胞中发挥抗增殖作用

醛固酮腺瘤(aldo-sterone-producing adenoma, APA)

图2 D₂介导的通路在催乳素腺瘤、醛固酮腺瘤和卵巢癌中的作用Fig.2 Roles of D₂-mediated pathway in prolactin adenoma, aldo-sterone-producing adenoma, and ovarian cancer

是原发性醛固酮增多症的一种特征性类型,其发病机理与肾上腺皮质细胞过度增殖有关^[26]。与相应的非肿瘤组织相比, D₂在APA中表达降低, D₂水平的降低可能会增强血管紧张素II(angiotensin II, AII)介导的组成型活性蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)磷酸化,进而诱导APA的发生^[27]。PKC是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,涉及免疫应答、细胞凋亡和肿瘤转移等多种功能。由AII刺激的PKC易位有助于肾上腺皮质细胞的增殖,激活D₂可减弱PKC磷酸化以抑制细胞增殖。PKC还与ERK存在相关性,PKC的瞬时表达可通过Ras结合蛋白1(ras and rab interactor 1, RIN1)磷酸化来释放Ras,导致Raf/MEK/ERK途径被激活,从而上调Ras活性和ERK信号传导(图2左)。D₂激活可减弱PKC导致ERK磷酸化下降进而发挥抗增殖作用,为APA以及其他类型的原发性醛固酮增多症的治疗提供新的途径。

6 D₂拮抗剂甲硫达嗪通过氧化应激诱导凋亡和通过Akt/ERK信号传导途径诱导卵巢癌细胞自噬

卵巢癌是导致妇科肿瘤死亡的主要原因,发病率逐年升高,严重威胁女性生命健康。甲硫达嗪(thioridazine, TDZ)是一种D₂拮抗剂,已在乳腺癌、白血病和宫颈癌等多种疾病中显示出抗肿瘤作用^[28]。在卵巢癌中,TDZ具有体内和体外抗肿瘤活性,然而其抗肿瘤特性并非通过拮抗D₂实现。TDZ在卵

巢癌中的抑癌作用是D₂在肿瘤治疗中的特例,其诱导卵巢癌细胞凋亡的主要机制是诱导氧化应激,而不是D₂的阻断。细胞培养研究显示,用TDZ处理卵巢癌细胞系SKOV-3和A2780后, D₂表达下调的同时,卵巢癌细胞增殖受到抑制,凋亡蛋白caspase-3表达上调,细胞凋亡率增加,活性氧水平(reactive oxygen species, ROS)明显升高,抗氧化应激相关蛋白p-Nrf2(phosphorylated nuclear factor erythroid 2-related 2)及下游相关蛋白HO-1(heme oxygenase-1)、NQO1[NAD(P)H quinone dehydrogenase 1]、HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)明显下调。除了通过增加氧化应激诱导细胞凋亡,诱导自噬是TDZ在卵巢癌中发挥抗肿瘤作用的另一机制。TDZ可通过Akt/ERK途径诱导自噬(图2右),蛋白质印迹分析显示,TDZ处理后自噬底物p62下调,自噬标志物LC3呈剂量和时间依赖性显著上调,同时p-Akt下调, p-ERK上调,细胞发生自噬^[29]。因此,TDZ可能是有希望的卵巢癌候选药物。

7 D₂的选择性配体

D₂是重要的药物靶点,药物亲和性实验表明, D_{2L}和D_{2S}具有不同的药物亲和力。对于D_{2S}受体,喹吡罗、普拉克索、罗匹尼罗、喹啉、培高利特、卡麦角林表现出与DA一样的亲和力(100%),属于D_{2S}的完全激动剂。他利克索、阿扑吗啡亲和力也较强

(79%~92%), 吡贝地尔、麦角乙脞、溴隐亭和特麦角脞亲和力一般(40%~55%), 罗克咧啉的亲和力相对较低, 只有DA的11%左右^[30]。对于上面提到的所有药物, D_{2L} 表现出的亲和力都比较弱, 特别是麦角乙脞和罗克咧啉甚至表现出对 D_{2L} 的拮抗活性。然而, 在 D_{2L} 缺陷型小鼠中, 氟哌啶醇介导的强直性作用消失, 表明氟哌啶醇与 D_{2L} 的亲和力较强。

基于结构和分布的差异, D_{2L} 和 D_{2S} 与配体发生偶联后, 会激活不同的信号通路。例如, 被CAB激活后, D_{2L} 抑制ERK通路, 而 D_{2S} 激活ERK通路。当 D_{2L} 与 D_{2S} 均存在时, 对ERK通路的作用则取决于 D_{2L}/D_{2S} 的比例, D_{2L} 表达下调将导致其对ERK信号的抑制降低, 使 D_{2S} 介导的ERK激活起主导作用。相反, 过表达 D_{2L} 或 D_{2S} 表达下调时, D_{2S} 介导的ERK激活减弱, 表现出对ERK的抑制作用。因此, D_{2L}/D_{2S} 受体比例会影响以 D_2 受体为靶标的药物药效。

8 小结与展望

D_2 受体在多种恶性肿瘤中表达, 针对 D_2 受体的治疗已成为一种新颖的肿瘤治疗策略。应用 D_2 受体发挥抗血管生成的作用可阻止卵巢癌的恶化^[31], 利用 D_2 拮抗剂甲硫达嗪诱导氧化应激和自噬, 从而抑制肿瘤, 其选择性激动剂也能有效控制激素分泌和细胞增殖, 用于神经内分泌肿瘤的治疗。实际上, D_2 激动剂或拮抗剂在抗肿瘤治疗中仍存在一些问题。首先, D_2 激动剂或拮抗剂的功效在很大程度上取决于 D_2 的表达水平, 通常 D_2 的高表达有较好的治疗效果, 低表达效果较差, 然而 D_2 表达量在不同肿瘤及肿瘤发展的不同阶段有显著差异。其次, D_2 激动剂或拮抗剂可能通过与 D_2 无关的机制发挥抗肿瘤作用。另外, D_2 受体两种亚型 D_{2L} 和 D_{2S} 介导的信号通路在肿瘤中的作用存在差异, 其不同肿瘤以及肿瘤不同阶段的精细分子机制仍不清楚。因此, 了解肿瘤状态下 D_2 的表达变化, 开发针对 D_2 受体亚型的特异性配体分子尤为重要, 不仅有利于深入了解 D_{2L} 和 D_{2S} 介导的信号通路在肿瘤细胞中作用的分子机制, 而且将推进针对性更强、副作用更小的以 D_2 为靶标的药物应用。

参考文献 (References)

- [1] VALLI M, CHO S S, MASELLIS M, et al. DRD2 genotype-based variants modulates D2 receptor distribution in ventral striatum [J].

- IBRO Rep, 2019, 56(9): 6512-20.
- [2] ROBINSON B G, CONDON A F, RADL D, et al. Cocaine-induced adaptation of dopamine D2S, but not D2L autoreceptors [J]. *ELife*, 2017, 6: e31924.
- [3] ROY S, LU K, NAYAK M K, et al. Activation of D2 dopamine receptors in CD133⁺ cancer stem cells in non-small cell lung carcinoma inhibits proliferation, clonogenic ability, and invasiveness of these cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(2): 435-45.
- [4] DUBOVYK V, MANHANVAUGHAN D. Gradient of expression of dopamine D2 receptors along the dorso-ventral axis of the hippocampus [J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2019, 11: 28.
- [5] RADL D, CHIACCHIARETTA M, LEWIS R, et al. Differential regulation of striatal motor behavior and related cellular responses by dopamine D2L and D2S isoforms [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(1): 198-203.
- [6] KLEIN M O, BATTAGELLO D S, CARDOSO A R, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31-59.
- [7] WEISSENRIEDER J S, NEIGHBORS J D, MAILMAN R B, et al. Cancer and the dopamine D2 receptor: a pharmacological perspective [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(1): 111-26.
- [8] VIDAL P M, PACHECO R. Targeting the dopaminergic system in autoimmunity [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(1): 57-73.
- [9] GROSSRUBATSCHER E, VERONESE S, CIARAMELLA P D, et al. High expression of dopamine receptor subtype 2 in a large series of neuroendocrine tumors [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 1970-8.
- [10] WANG X, WANG Z, LUO C, et al. The prospective value of dopamine receptors on bio-behavior of tumor [J]. *J Cancer*, 2019, 10(7): 1622-32.
- [11] MU J, HUANG W, TAN Z, et al. Dopamine receptor D2 is correlated with gastric cancer prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1223-7.
- [12] 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]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(3): 383-90.
- [13] SENOGLES S E. D2 dopamine receptor-mediated antiproliferation in a small cell lung cancer cell line, NCI-H69 [J]. *Anticancer Drugs*, 2007, 18(7): 801-7.
- [14] HOEPPNER L H, WANG Y, SHARMA A, et al. Dopamine D2 receptor agonists inhibit lung cancer progression by reducing angiogenesis and tumor infiltrating myeloid derived suppressor cells [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(1): 270-81.
- [15] RONEY M S I, PARK S. Antipsychotic dopamine receptor antagonists, cancer, and cancer stem cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4): 384-408.
- [16] WU X, ZHANG C, DENG L, et al. Overexpressed D2 dopamine receptor inhibits non-small cell lung cancer progression through inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6): 2258-72.
- [17] GUIRAMAND J, MONTMAYEUR J, CERLINE J, et al. Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(13): 7354-8.
- [18] SUN Y, SUN X, SHEN B. Molecular imaging of IGF-1R in cancer [J]. *Mol Imaging*, 2017, 16: 1536012117736648.

- [19] 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 Krüppel-like factor 4 through down-regulation of IGF-IR and AKT phosphorylation [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2701-7.
- [20] SIGISMUND S, AVANZATO D, LANZETTI L. Emerging functions of the EGFR in cancer [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(1): 3-20.
- [21] HUANG H, WU K, MA J, et al. Dopamine D₂ receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 113-20.
- [22] OLARESCU N C, PRERZRIVAS L G, GATTO F, et al. Aggressive and malignant prolactinomas [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 57-69.
- [23] ROOF A K, JIRAWATNOTAI S, TRUDEAU T, et al. The balance of PI3K and ERK signaling is dysregulated in prolactinoma and modulated by dopamine [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(6): 2421-34.
- [24] VROONEN L, DALY A, BECKERS A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 20-7.
- [25] TANG C, SUN R, WEN G, et al. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 335.
- [26] DICK S M, QUEIROZ M, BEMARDI B L, et al. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(3): 360-72.
- [27] CHANG H, HUANG C, YANG S, et al. Role of D₂ dopamine receptor in adrenal cortical cell proliferation and aldosterone-producing adenoma tumorigenesis [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(2): 87-96.
- [28] ENKHTAIVAN G, KIM D H, PANDURANGAN M. Cytotoxic effect of TDZ on human cervical cancer cells [J]. *J Photoch Photobio B*, 2017, 173: 493-8.
- [29] YONG M, YU T, TIAN S, et al. [Corrigendum] DR2 blocker thioridazine: a promising drug for ovarian cancer therapy [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2072.
- [30] NEWMAN-TANCREDI A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D₂-like receptor and alpha 1/alpha 2-adrenoceptor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(2): 805-14.
- [31] PETERS M A M, MEIJER C, FEHRMANN R S N, et al. Serotonin and dopamine receptor expression in solid tumours including rare cancers [J]. *Oncol Res*, 2019, 26(3): 1539-47.