

전립선 기질세포의 증식과 COX-2 발현에 대한 프로게스테론의 영향

정수련* · 김성한* · 최이화* · 박지은 · 전은미 · 강영진 · 이광운 · 최형철
영남대학교 의과대학 의학과 4학년*, 영남대학교 의과대학 약리학교실

Effect of Progesterone on COX-2 Expression and Proliferation of Prostate Stromal Cell

Soo-Ryun Jung*, Sung-Han Kim*, E-Hwa Choi*, Ji-Eun Park, Eun-Mi Jeon,
Young-Jin Kang, Kwang-Youn Lee, Hyoung-Chul Choi

Senior grade and Department of Pharmacology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign tumor in older men; the etiology of this disease remains poorly understood. Testosterone and dihydrotestosterone (DHT) both act as androgen via a single androgen receptor. Testosterone is converted to DHT by 5 α -reductase in prostatic stromal cells. Progesterone has been reported to inhibit DHT conversion; however, its effect on prostatic stromal cells remains to be elucidated.

Materials and Methods: In this experiment, we investigated the effect of progesterone on androgen receptor expression induced by DHT. We also tested the effect of progesterone on cyclooxygenase-2 (COX-2) expression, as well as prostate stromal cell proliferation using the cell count kit-8.

Results: Progesterone did not cause an increase of prostate stromal cell proliferation. The mRNA expression of the androgen receptor and COX-2 were not changed by progesterone; the expressions of androgen receptor and COX-2 proteins were decreased by progesterone in prostate stromal cells.

Conclusion: These results suggest that in prostate stromal cells, progesterone decreases

androgen receptor protein expression, which results in decrement of COX-2 protein expression. This effect might be mediated by post-transcriptional regulation.

Key Words: Prostate stromal cell, Progesterone, Cyclooxygenase-2

서 론

최근 사회가 노령화 되어감에 따라 노인질환 환자가 증가하는 추세이며, 이 중 전립선비대증을 포함한 하부요로 증상은 노년층의 삶의 질을 저하시키는 요소가 되고 있다. 전립선비대증은 방광출구 폐색으로 불완전 방광배출, 요로감염, 뇨폐, 만성방광염 등의 여러 증상을 유발하는 질환으로 50 세 이후 남성에서 약 50%가 발생하며 노화가 진행함에 따라 빈도는 증가하여 80 세가 되면 80~85% 유병률을 보인다.¹⁻³⁾ 전립선비대증의 증상완화를 위해서 α -blocker⁴⁾와 활동성 남성호르몬인 dihydrotestosterone (DHT)으로의 전환을 차단하는 5 α -reductase 억제제⁵⁾ 등이 널리 사용되는 내과적 요법이다.

전립선비대증의 원인에 대해서는 완전하게 규명되지 않았지만 정상 전립선의 과분화 조직으로 androgen-signaling axis가 관여 하는 것으로 알려져 있다. 고환과 부신 피질에서 testosterone이 합성되어 단순 확산에 의해 전립선 세포내로 유입된 후 5 α -reductase에 의해 DHT로 전환된다.^{6, 7)} DHT는 전립선 상피와 기질세포의 핵 내에 존재하는 DNA 연결 수용체인 남성호르몬 수용체(androgen receptor)에 결합하여 dimerization이 유도되고, 형태적 변화와 EGF, FGF 등을 분비하여 전립선의 과도한 성장을 유발하고 apoptosis를 방해한다고 알려져 있다.⁸⁾ 이러한 DHT 생성에는 progesterone이 영향을 미치는 것으로 예상되며 전립선비대증 환

자의 상피세포와 기질세포에서 각각 84%와 89% 정도 progesterone receptor (PR)가 발현되어 있었고, PR은 주로 기질세포 핵 내에서 발현되며 전립선비대증 환자에서 PR 양성 세포가 다른 전립선 종양에 비해서 높게 나왔다.^{9, 10)} 그리고 progesterone의 출현이 전립선비대증에서의 중요한 역할을 담당한다고 보고¹¹⁾ 되었으며, androgen 대사과정 중간 물질인 progesterone과 estrogen, gonadotropin-releasing hormone이 항남성호르몬 작용으로 testosterone에서 DHT로 전환되는 것을 감소시키는 역할을 한다는 연구 결과가 있다.¹²⁾

전립선비대증은 기질세포, 즉 전립선 평활근의 과다 증식에 의한 질환이다. 평활근 증식에 cyclooxygenase-2 (COX-2)가 관여하므로 COX-2 억제제가 전립선비대증의 예방에 효과가 있다는 결과도 보고되었다.¹³⁾ 즉 전립선 기질세포 증식억제와 관련하여 progesterone의 효과를 연구할 필요가 있고,¹⁴⁻¹⁶⁾ progesterone과 전립선비대증에서 최종적으로 작용하는 남성호르몬 수용체 및 COX-2 발현과의 관계 연구가 필요하며 이 관련성을 조사하면 전립선비대증의 치료에 다른 방법을 제시할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 본 연구의 목적은 전립선 기질세포의 성장과 증식에 대한 progesterone의 영향과 COX-2의 작용을 연구하여 전립선 비대 과정 기전을 규명하는 것에 있다.

재료 및 방법

전립선 기질세포의 배양

Sprague-Dawley 종의 흰쥐를 희생시켜 전립선을 적출하고 4°C의 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) 내에서 주위의 결체 조직을 제거하였다. 전립선 조직을 배양접시에 잘게 썰어 콜고루 놓고 50% fetal bovine serum (FBS) 과 항생제 (penicillin 100 U/ml, amphotericin 2.5 µg/ml, streptomycin 100 µg/ml)를 포함한 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 배지를 5 ml 첨가하였다. 세포 배양기 (5% CO₂ / 95% O₂)에서 하루밤이 지난 후 10% FBS와 항생제를 포함하는 DMEM 배지를 3-4 ml 보충하였다. 5~7일 정도 배양하면 조직 절편으로부터 전립선 기질세포가 자라 나오기 시작하며 세포는 3~4일에 한 번 계대 배양하였다.

전립선 기질세포 증식의 측정

24 well 세포배양접시에 각 well 당 5×10⁴ cell/ml을 분주한 후 세포배양기에서 하루밤을 경과 후 전립선 기질세포가 바닥에 부착된 것을 확인한 후 배지를 제거하고 새로운 10% FBS를 포함한 DMEM 배지를 넣어 주었다.

세포배양액을 준 후 cell counting kit-8 (CCK-8, Dojindo Laboratories, Kuramoto, Japan)를 이용하여 세포증식의 미세한 차이를 측정하였다. 96 well 세포배양접시에 각 well 당 5×10³ cell/

100 µl을 분주한 후 세포배양기에서 3일 경과 후 각 well에 CCK-8 용액 10 µl를 첨가하였다. 그 후 세포배양기에서 4시간 경과 후 형성된 수용성 formazan의 농도를 microplate reader (Bio-Rad, CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

남성호르몬 수용체, COX-2 Western blot

혈관평활근 세포가 가득 찬 배양접시를 인산완충용액으로 2회 세척한 후 세포를 긁어 모아 2,500 g에서 5분간 침전시켰다. PRO-PREP (Intron Biotechnology, Korea) 70 µl를 넣고 -20°C에서 10~20분간 세포를 파괴하여 4°C에서 12,000 g로 원심분리 후 상층액을 분리하여 단백질을 정량하였다. 시료 완충용액 95 µl와 β-mercaptethanol 5 µl를 섞은 뒤 동량의 시료와 혼합한다. 그 후 5분 동안 가열하고 200 V에서 45분 동안 전기영동 후 100 V에서 1시간 동안 NC membrane으로 전이한다.

탈지분유 1 g이 든 PBS 20 ml로 1시간 동안 blocking하고 다시 1시간 동안 1차 항체를 붙인다. 0.05% PBST (Phosphate Buffered Saline Tween-20)로 10분 동안 3번 씻은 후 2차 항체를 붙인 뒤 다시 10분 동안 3번 씻는다. 그 후 NC membrane을 electrochemiluminescence 법 (Western Blotting Luminol Reagent, Santa

Table 1. The sequence of primers used in RT-PCR experiments.

Androgen receptor sense	5'-CCCAGGAATTCCTGTGCATGAAAGC-3'
Androgen receptor antisense	5'-CCCCAAGGCACTGCAGAGAAGTAGT-3'
COX-2 sense	5'-ACTCACTCAGTTTGTGAGTCATTC-3'
COX-2 antisense	5'-TTTGATTAGTACTGTAGGGTTAATG-3'
GADPH sense	5'-GTCATGAGCCCTTCCACGATGC-3'
GADPH antisense	5'-GAATCTACTGGCGTCTTTCACC-3'

Cruz, USA)을 이용하여 1분간 반응시킨 후 엑스선 필름에 감광시켰다. 감광된 필름을 scan하여 해당 band의 density를 ImageJ 1.29x (NIH, USA)를 이용하여 측정하였다.

남성호르몬 수용체, COX-2 RT-PCR

전립선 기질세포가 가득 찬 배양접시를 인산 완충용액으로 2회 세척한 후 Trizol (Invitrogen, USA) 1 ml 넣어 세포를 용출시켜 eppendorf tube로 옮겼다. 이 용액에 200 μ l chloroform을 첨가한 후 20~30 초간 흔들어 잘 섞고 얼음에 5분간 방치한 후 12,000 g, 4°C에서 15분간 원심분리하여 상층액을 다른 eppendorf tube로 옮겼다. 상층액과 동량의 isopropanol을 첨가하고 얼음에서 5분간 방치한 후 12,000 g, 4°C에서 15분간 원심분리하면 바닥에 RNA 침전이 형성된다. 이에 75% ethanol 1 ml 첨가하여 세척하고 12,000 g, 4°C에서 5분간 원심분리한 후 ethanol을 완전히 제거하고 0.1% DEPC (diethyl pyrocarbonate) 처리된 물 30 μ l에 녹여 RNA의 양을 spectrophotometer (GENESES 5, SPECTRONIC, USA)를 이용 280 nm, 260 nm의 흡광도를 측정하여 정량하였다. RT-PCR은 RNA PCR Kit Ver 3.0 (Takara, Japan)을 사용하였다. 먼저 reverse transcription (RT)으로 각 sample 당 1 μ g RNA와 DEPC 처리된

물을 혼합하여 4.75 μ l가 되도록 하고 MgCl₂ 2.0 μ l, 10× RT 1.0 μ l, dNTP mixture 1.0 μ l, RNase inhibitor 0.25 μ l, AMV RT 0.5 μ l, oligo dT primer 0.5 μ l 혼합액을 넣은 후 잘 섞고 30°C 10분, 42°C 60분, 99°C 5분 반응시켰다.

PCR은 RT 반응액 5 μ l와 MgCl₂ 1.5 μ l, 5× RNA PCR buffer 5 μ l, dH₂O 14.375 μ l, Taq 0.125 μ l, upstream primer 0.25 μ l, downstream primer 0.25 μ l 혼합액을 넣은 후 잘 섞고 GeneAmp PCR system 2400 (PERKIN ELMER, USA)에서 Pre-PCR 과정으로 94°C 2분, PCR 과정으로 Denaturation; 94°C 1분, Annealing; 60°C 1분, Extension; 72°C 1분을 1 cycle로 하여 30 cycle, Post-PCR 과정으로 72°C에서 7분 동안 반응시켰다. 이때 사용된 primer의 구조는 Table 1에서 나타내었다.

그 후 etidium-bromide가 포함된 1.5% agarose gel에서 전기 영동을 실시하고 DigiDoc-It system (UVP, USA)을 이용하여 영상을 얻었다. 영상에 나타난 band의 density를 ImageJ 1.29x (NIH, USA)를 이용하여 측정하였다.

성 적

전립선 기질세포 증식에 미치는 progesterone의 영향

Table 2. Effects of progesterone on the proliferation of prostatic stromal cells. The data from CCK-8 assay at day 1 and 3. Values represent Mean±S.E.M. (n=5)

Drug Treatment	1st Day	3rd Day
Control	0.17±0.002	0.27±0.009
Progesterone 1 nM	0.17±0.005	0.28±0.008
Progesterone 10 nM	0.18±0.003	0.27±0.019
Progesterone 100 nM	0.17±0.006	0.30±0.017
Progesterone 1 μ M	0.17±0.004	0.45±0.052

배양 중인 기질세포에 progesterone (1 nM - 1 μ M)을 3일간 처치한 후 세포증식의 변화를 관찰하였다. CCK-8을 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정한 결과 progesterone을 처리하지 않은 대조군의 흡광도와 유의한 차이가 없었다. 그러나 3 일째 측정된 CCK-8 결과에서 progesterone 1 μ M을 처리한 경우 대조군보다 증가되었다 (Table 2).

남성호르몬 수용체와 COX-2 mRNA 발현에 미치는 progesterone의 영향

Progesterone이 남성호르몬 수용체의 mRNA 수준의 변화에 미치는 효과는 없었다. Progesterone 1 μ M에서는 114 \pm 3.2%로 대조군과 DHT 10 nM 처리군 및 다른 progesterone 군에 비해서 미미하게 증가하였지만 유의한 차이는 없었다 (Fig. 1A). DHT와 progesterone을 같이 투여한 경우에도 DHT를 처리하지 않은 경우에 나타나는 남성호르몬 수용체 mRNA 발현과 같

이 progesterone의 효과는 없었다 (Fig. 1B).

남성호르몬 수용체 mRNA 발현에 대한 progesterone의 효과와 유사하게 COX-2 mRNA 발현도 유의한 차이는 없었다. Progesterone의

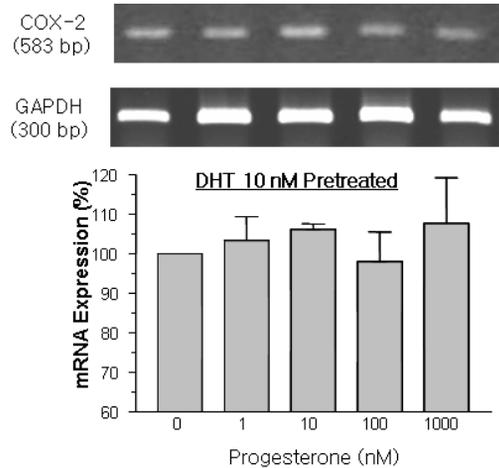


Fig. 2. Effects of progesterone on the COX-2 mRNA expression of prostatic stromal cells pretreated with 10 nM DHT. RT-PCR was performed for COX-2 mRNA. Values represent Mean \pm S.E.M. (n=3 for each group)

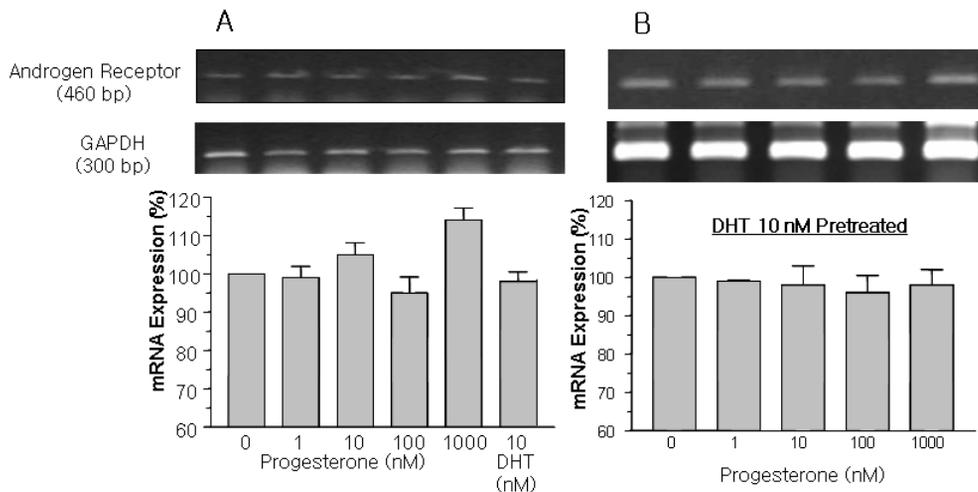


Fig. 1. Effects of progesterone on the androgen receptor mRNA expression of prostatic stromal cells with (A)/without (B) dihydrotestosterone (DHT) pretreatment. RT-PCR was performed for androgen receptor mRNA and house keeping gene, GAPDH. Values represent Mean \pm S.E.M. (n=3 for each group)

농도에 따라 COX-2 mRNA 발현이 증가하는 경향이 있었으나, DHT 10 nM과 progesterone 100 nM 처리군에서 $98 \pm 7.5\%$ 로 다른 군에 비

해 감소하였고 유의한 차이는 없었다 (Fig. 2).

남성호르몬 수용체와 COX-2 단백질 발현에 미치는 progesterone의 영향

Progesterone은 남성호르몬 수용체 단백질 발현을 감소시켰다. 대조군과 비교하여 progesterone 처리군이 유의하게 감소하였으며, progesterone 1 nM과 10 nM일 때 $61 \pm 17.7\%$ 로 최대의 억제 효과를 보였다. 그러나 progesterone 100 nM 처리군에서는 $89 \pm 27.7\%$ 로 오히려 증가하였다. DHT 10 nM 처리군에서 대조군과 비교하여 $108 \pm 8.7\%$ 로 증가하였다(Fig. 3). DHT와 progesterone을 같이 투여한 경우에 남성호르몬 수용체 단백질 발현은 progesterone 10 nM 처리한 군에서 $71 \pm 4.1\%$ 로 DHT 10 nM 단독 처리군에 비해 유의하게 감소하였지만 다른 실험군에서는 유의한 변화가 없었다 (Fig. 4A).

DHT와 progesterone을 같이 투여한 경우

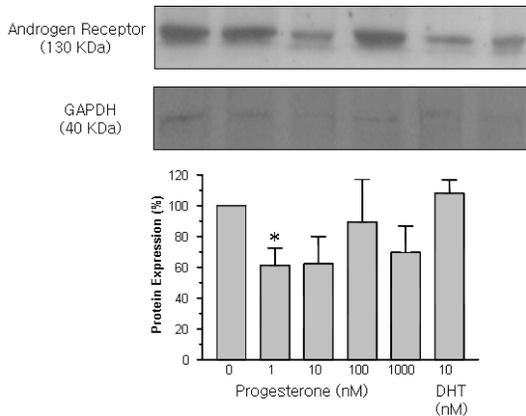


Fig. 3. Effects of progesterone on the androgen receptor protein expression of prostatic stromal cells. Western blot was performed for androgen receptor protein. Values represent Mean \pm S.E.M. (n=3 for each group) * p<0.05; significantly different from control group.

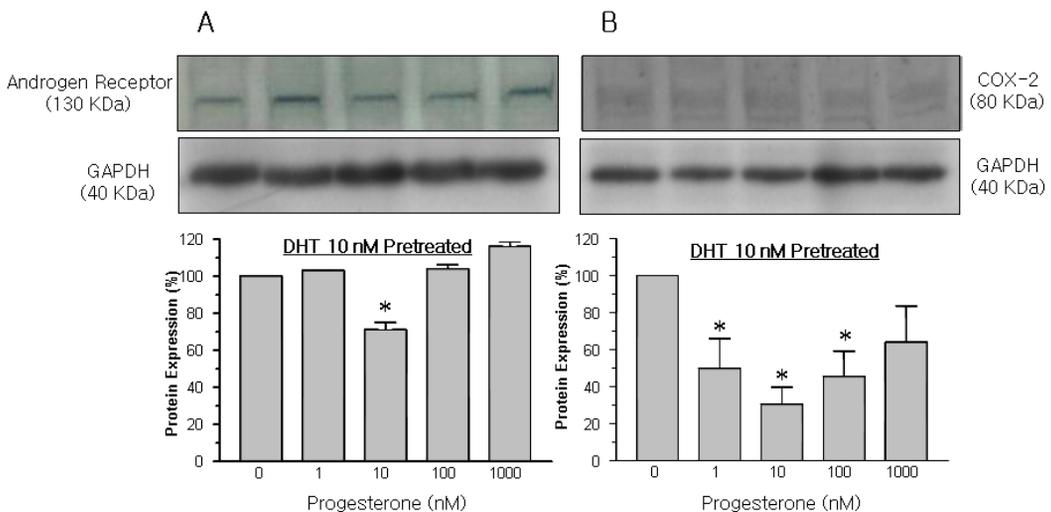


Fig. 4. Effects of progesterone on the androgen receptor (A) and COX-2 (B) protein expression in prostatic stromal cells induced by 10 nM DHT. Western blot was performed for androgen receptor protein and COX-2 protein. Values represent Mean \pm S.E.M. (n=3 for each group) * p<0.05; significantly different from control.

COX-2 단백 발현은 감소하였다. COX-2 발현 억제효과는 progesterone 10 nM에서 최대의 억제효과를 나타내어 31±9.2% 정도로 감소되었다. Progesterone 100 nM, 1 µM 처리군에서는 progesterone 10 nM 처리군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 DHT 10 nM 처리한 군과 비교하여서는 통계적으로 유의하게 감소되었다 (Fig. 4B).

고 찰

전립선비대증은 최근 노령화 남성에서 점차 증가하고 있는 추세의 질환이다. 이 질환의 자세한 병인에 대해서는 확실히 밝혀진 바는 없으나 정상 전립선이 DHT 등 남성호르몬의 자극에 의해 과성장성 조직으로 변화하는 것으로 보고 하였다. 전립선비대증에 기여하는 세포는 기질세포와 상피세포 모두가 관련된다고 알려졌다지만, McNeal 등¹⁷⁾은 기질세포가 더 큰 영향을 주며 초기 전립선비대증에서 과성장성 기질 결절 (hyperplastic stromal nodule)이 특징적으로 나타난다고 보고하였다.

정상 전립선에서 비정상적인 분화와 증식에 영향을 미치는 원인으로는 남성호르몬과 남성호르몬 수용체가 가장 중요한 인자라고 알려져 있다. 따라서 대부분의 전립선비대증의 치료는 DHT 억제에 초점을 두고 있지만, 장기 복용에 따른 여러 부작용과 재발율이 높음에 따라 testosterone 조절 뿐만 아니라 생체 내에서 testosterone 생성의 중간물질로 존재하는 progesterone의 영향에 대한 많은 연구들이 보고되고 있어 progesterone의 작용을 연구하는 것은 의미를 가진다. Launoit 등¹⁸⁾은 내분비요법에서 생체 내 androgen 대사과정 중간 물질인

progesterone이 항남성호르몬 역할로 testosterone에서 DHT로 전환되는 것을 감소시키는 역할을 한다고 보고하였다. 또한 전립선비대증의 접근 방법으로 여러 평활근 세포의 증식에 관여한다고 보고된 COX-2의 전립선비대증에 대한 영향에 관한 연구¹³⁾들이 많이 시도되고 있어 COX-2와 progesterone의 관련성을 조사하는 것도 필요하다.

본 실험에서 초대 배양된 기질세포는 평활근 세포 배양 시 나타나는 형태학적 특성을 잘 나타내고 있었고 (data not shown), western blot으로 시행되는 실험에서 남성호르몬 수용체 단백 발현이 일정하게 나타나고 있어서 전립선 기질세포라는 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 3).

기질세포에 여러 농도의 progesterone을 3일간 투여하여 배양한 후 CCK-8을 통해 흡광도를 측정된 결과 progesterone에 의한 기질세포 증식은 차이가 없었다 (Table 2). 이는 전립선비대증이 나이가 들수록 유병율이 높은 것으로 보아 오랜 기간 지속적인 호르몬 자극과 연관이 있어 단기간의 자극은 기질세포에 증식에 효과가 작은 것으로 생각된다. 예외적으로 3일째 CCK-8 실험결과 대조군에 비해 progesterone 1 µM에서 세포증식이 증가된 결과가 나왔다. 이 결과에 대해서는 추후 연구가 더 필요한 것으로 보인다.

Progesterone을 투여한 기질세포에서 남성호르몬 수용체 mRNA 발현은 비처리군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 또한 DHT와 progesterone을 같이 처리한 경우와 progesterone에 의한 COX-2 mRNA 발현에도 동일한 실험 결과가 나오므로서 progesterone은 기질세포의 남성호르몬 수용체와 COX-2 mRNA 발현 단계에는 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

그러나 progesterone에 의한 남성호르몬 수용체와 COX-2 단백질 발현은 대조군과 비교하여 유의하게 감소되는 결과가 나타났다. 이는 남성호르몬 수용체 발현에 있어 progesterone의 효과는 전사 후 반응 (post-transcriptional response)에서 나타나는 것으로 생각된다. 남성호르몬과 COX-2 단백질 발현 감소 결과를 보면 주로 progesterone 10 nM에서 가장 많이 억제되고 10 nM 보다 증가한 농도에서는 억제 효과가 떨어지는 것으로 나타났다. 농도에 따른 효과에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

이상의 결과를 종합하면 progesterone은 남성호르몬 수용체에 대해 전사 후 반응 (post-transcriptional response)에 효과를 나타내어 결과적으로 남성호르몬 수용체 발현을 감소시키는 작용을 가지고 있다. 더불어 평활근 세포 증식을 유도하는 COX-2 억제 효과를 나타내므로 향후 전립선비대증의 치료에 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

전립선비대증은 노인 남성에서 흔히 유발되는 질환이며, 노화가 진행될 수록 빈도가 높아지는 특징을 가진다. 이 질환의 원인은 전립선 기질세포의 과도한 증식으로 유발된다고 알려져 있지만 그 자세한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

전립선비대증에서 progesterone 수용체 양성 세포가 다른 전립선 종양에 비해서 많고, progesterone은 testosterone에서 DHT로 전환되는 것을 감소시키는 역할을 가진다고 알려졌다. 또한 남성 전립선 평활근의 과증식에 의한 질환이므로

평활근 세포의 증식과 관련성이 있다고 보고된 COX-2의 전립선비대증에 대한 영향에 대한 연구가 필요하다.

전립선 기질세포에 progesterone을 3일간 투여하여 배양한 경우 기질세포 증식은 차이가 없었다. Progesterone을 단독 또는 DHT와 같이 투여한 기질세포에서 남성호르몬 수용체 mRNA 발현은 비처리군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 또한 progesterone과 DHT 동시 투여에 의한 COX-2 mRNA 발현에도 차이가 없었다. 그러나 progesterone에 의한 남성호르몬 수용체와 COX-2 단백질 발현에서는 대조군과 비교하여 유의하게 감소시켰다.

이상의 결과는 progesterone은 남성호르몬 수용체에 대해 전사 후 반응 (post-transcriptional response)에 효과를 나타내어 남성호르몬 수용체 발현을 감소시키는 작용을 가지며, COX-2 발현 억제효과를 나타내므로 전립선비대증의 치료에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 홍성준, 권수미, 김선일, 오혜영, 정봉철. 전립선비대증에서 신경내분비세포의 분포와 디하이드로테스토스테론의 영향. 대한비뇨기과학회지 2003; 44(3):267-71.
2. Chatterjee B. The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Mol Cell Biochem 2003 Nov;253(1-2):89-101.
3. Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Detection of prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 2.0 to 4.0 ng/mL equivalent to that in men with 4.1 to 10.0 ng/mL in a Japanese population. Urol 2004 Apr;63(4):727-31.

4. Caine M. Alpha adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990 Aug;17(3):641-9.
5. Cabeza M, Flores E, Heuze I, Sanchez M, Bratoeff E, Ramirez E, et al. Novel 17 substituted pregnadiene derivatives as 5 α -reductase inhibitors and their binding affinity for the androgen receptor. *Chem Pharm Bull* 2004 May;52(5):535-9.
6. Tan M, Karabiyik I, Uygur C, Diker Y, Erol D. Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2003;35(3):357-63.
7. Noguchi K, Harada M, Masuda M, Takeda M, Kinoshita Y, Fukushima S, et al. Clinical significance of interruption of therapy with allylestrenol in patients with benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol* 1998 Sep;5(5):466-70.
8. Carson C III, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urol* 2003 Apr;61(4 suppl 1):2-7.
9. Hiramatsu M, Maehara I, Orikasa S, Sasano H. Immunolocalization of oestrogen and progesterone receptors in prostatic hyperplasia and carcinoma. *Histopathol* 1996 Feb;28(2):163-8.
10. Brodin J, Skoog L, Ekman P. Immunohistochemistry and biochemistry in detection of androgen, progesterone, and estrogen receptors in benign and malignant human prostatic tissue. *Prostate* 1992;20(4):281-95.
11. Mobbs BG, Liu Y. Immunohistochemical localization of progesterone receptor in benign and malignant human prostate. *Prostate* 1990;16(3):245-51.
12. Matzkin H, Braf Z. Endocrine treatment of benign prostatic hypertrophy: current concepts. *Urol* 1991 Jan;37(1):1-16.
13. Zang T, Sun F, Li Y. Expression of COX-2 in prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2001;39(9):702-3.
14. Chen W, Zhou XM, Chen DY, Kang JS. Effects of cimetidine, progesterone, cannitracin and tolazoline on the weight and DNA content of the testosterone-induced hyperplastic prostate of the rat. *Urol Res* 1988;16(5):363-6.
15. Srinivasan G, Campbell E, Bashirelahi N. Androgen, estrogen, and progesterone receptors in normal and aging prostates. *Microsc Res Tech* 1995 Mar;30(4):293-304.
16. Kumar VL, Wadhwa SN, Kumar V, Farooq A. Androgen, estrogen, and progesterone receptor contents and serum hormone profiles in patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1990 Jun;44(2):122-8.
17. McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia: insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990 Aug;17(3):477-86.
18. Launoit Y, Kiss R, Jossa V, Coibion M, Paridaens RJ, De Backer E, et al. Influences of dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, progesterone, or prolactin on the cell kinetics of human hyperplastic prostatic tissue in organ culture. *Prostate* 1988;13(2):142-53.