

## · 综 述 ·

## 多囊卵巢综合征相关子宫内膜癌变的研究进展

刘逸超<sup>1,2</sup> 丛 晶<sup>3</sup> 胡佳裕<sup>1</sup> 韩凤娟<sup>1,3</sup>

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是复杂的内分泌代谢性疾病, 临床表现为月经异常, 生育能力低下, 子宫内膜增生甚至发生癌变, 同时伴随危害健康的肥胖、心脏疾病等问题。1949 年 Speert H 教授<sup>[1]</sup> 首次提出 PCOS 是子宫内膜癌发生的高危因素。Fauser BC 教授<sup>[2]</sup> 在 ES-HRE/ASRM 第三届共识讨论会提出 PCOS 相关子宫内膜癌的高危风险逐年增加。随着研究的不断深入, 专家们发现子宫内膜癌发病的危险因素与 PCOS 发病的危险因素极其相似, 均具有家族遗传性、肥胖、糖尿病等特点, 现对 PCOS 相关子宫内膜癌变作一综述。

## 1 PCOS 相关子宫内膜癌变的可能机制

1.1 胰岛素抵抗 Friedenreich CM 等<sup>[3]</sup> 研究发现代谢综合征典型的三元素即肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病都是发生子宫内膜癌的危险因素。Haoula Z 等<sup>[4]</sup> 通过系统回顾分析指出 PCOS 患者相关子宫内膜癌的发病率比其他女性高出 3 倍。Calle EE 等<sup>[5]</sup> 研究指出 PCOS 肥胖女性发生子宫内膜癌的危险性更高。Rubin GL 等<sup>[6]</sup> 认为患有高胰岛素血症的肥胖女性罹患子宫内膜癌的危险性显著高于其他代谢综合征, 甚至是和没有接受雌激素治疗的肥胖女性相比, 也可能因患有高胰岛素血症和糖尿病而增加罹患子宫内膜癌的风险。因此, 肥胖及胰岛素抵抗/高胰岛素血症在 PCOS 发生子宫内膜癌的发病机制中扮演着非常重要的角色。Burzawa JK 等<sup>[7]</sup> 也发现胰岛素抵抗/高胰岛素血症与 PCOS 发生子宫内膜癌有关, 其内膜病变可能与 PI3K/AKT 及 RAS/MAPK 信号分子异常表达有关, 而这些信号分子在胰岛素信号传导通路、胰岛素样生长因子信号通路、雌激素信号通路中均发挥作

用。Zhang HY 等<sup>[8]</sup> 指出 PCOS 正常内膜组 AKT 磷酸化水平高于对照组, 而 PCOS 内膜病变组 AKT 磷酸化水平明显高于 PCOS 正常内膜组, PI3K/AKT 信号被激活, 引起胰岛素样生长因子及其结合蛋白表达增加, 可以促进内膜癌细胞有丝分裂。Savaris RF 等<sup>[9]</sup> 研究指出过度激活 PCOS 子宫内膜 MAPK/ERK 信号传导通路, 可以导致 PCOS 发生子宫内膜病变, 而激活 MAPK/ERK 信号传导通路是由胰岛素抵抗和高胰岛素血症调控的。

1.2 高雄激素血症 高雄激素血症是 PCOS 典型表现, 因卵巢长期无排卵, 反馈作用于下丘脑促性腺激素释放激素分泌紊乱, 垂体黄体生成素分泌增加, 卵泡膜细胞受刺激增多, 导致雄激素合成异常。卵巢合成甾体激素的芳香化酶细胞色素 P450 活性增强, 使卵巢雄激素合成分泌增加, 加速了高雄激素血症的发生。Escobar-Morreale HF 等<sup>[10]</sup> 研究发现合成睾酮的关键酶 3 $\beta$ -HSD、CYP17、CYP11A 功能紊乱是 PCOS 高雄激素血症发生的影响因素。Dabizzi S 等<sup>[11]</sup> 在体外研究发现子宫内膜组织有雄激素受体表达, 而有学者认为 PCOS 患者子宫内膜雄激素受体表达增加, 其子宫内膜受到雄激素升高的持续影响<sup>[12]</sup>。与此同时, 高胰岛素血症使肝脏合成性激素结合球蛋白水平降低, 血清游离睾酮水平升高, 抑制卵泡生长, 无发育成熟的卵泡未能排卵, 造成大量外周的雄激素转换为雌激素<sup>[13]</sup>。PCOS 相关子宫内膜癌变是雌激素依赖性疾病, 体内雌激素水平还通过卵巢生物合成性激素  $\Delta 4$  途径进一步升高, 子宫内膜因长期受到大量雌激素刺激而无孕酮拮抗, 内膜组织增生甚至发生癌变<sup>[14]</sup>。Allemand MC 等<sup>[15]</sup> 通过动物模型实验发现在睾酮和胰岛素水平双重升高的作用下, 大鼠子宫内膜细胞 AKT、mTOR、S6K1 磷酸化表达水平显著增高, 促进细胞增殖。因此, 雄激素合成酶的功能异常和雄激素受体表达增加, 可能是高雄激素血症导致 PCOS 相关子宫内膜癌变的关键。

2 二甲双胍药物干预治疗 国内外学者已经将具有胰岛素增敏作用的二甲双胍作为治疗子宫内膜癌的参考用药。临床试验已经证实二甲双胍可以阻止子宫内膜增生, 在使增生的子宫内膜组织恢复正常的过

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (No.JDZX2012038)

作者单位: 1. 黑龙江中医药大学第一临床医学院 (哈尔滨 150040); 2. 黑龙江省哈尔滨市第二医院中医科 (哈尔滨 150056); 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇一科 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 韩凤娟, Tel.: 0451-82119168, E-mail: hanfengjuan2004@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170912.268

程中起到积极地调控作用<sup>[16]</sup>。二甲双胍可能通过抑制子宫内膜 mTOR 基因来调控 S6K1 活性,阻止 PCOS 发生子宫内膜癌变<sup>[17]</sup>。二甲双胍也可能通过激活 AMP 依赖蛋白激酶 (AMPK),干扰 PI3K/AKT 及 MAPK/ERK 信号通路胰岛素及胰岛素样生长因子受体作用<sup>[18]</sup>,通过胰岛素信号传导通路和非胰岛素信号通路的共同作用减少子宫内膜细胞分裂增殖,起到良好的抗肿瘤作用<sup>[19,20]</sup>。二甲双胍具有改善胰岛素抵抗的作用,同时还可以抑制芳香化酶活性,减少游离睾酮合成,进而影响雌激素的作用<sup>[17]</sup>。近日, Li X 等<sup>[16]</sup>研究发现二甲双胍联合达因-35 可以显著改善子宫内膜癌的病变程度。暂且不说达因-35 作为孕激素药物对子宫内膜雌激素的拮抗作用和补充孕激素作用,仅就二甲双胍可以改善子宫内膜癌病变程度,获得显著的治疗效果,就值得临床医师充分关注。因此,二甲双胍可以转变子宫内膜增生,抑制细胞分裂增殖,减少 PCOS 发生子宫内膜癌变的风险。

**3 中医药治疗展望** 中医药在治疗胰岛素抵抗和降低雄激素方面有一定的优势,可以防治子宫内膜癌变<sup>[21]</sup>。小檗碱是中药黄连提取的有效成分,具有调节糖脂代谢,改善高胰岛素血症等作用,尤其对代谢综合征具有显著的治疗作用。2011 年研究发现高脂喂养的 C57BL/6J 小鼠用小檗碱灌胃 4 周后,小鼠体重和内脏脂肪含量显著降低,血糖和血脂水平也明显降低<sup>[22]</sup>。小檗碱还能增加外周组织的胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗<sup>[23]</sup>。小檗碱能促进 3T3-L1 脂肪细胞摄取葡萄糖,增加 HepG2 细胞胰岛素受体表达<sup>[24]</sup>。目前动物实验已经证实小檗碱具有胰岛素增敏效应,可以显著下调糖脂代谢水平。Hsu YY 等<sup>[25]</sup>通过研究发现小檗碱可以改善 PI3K/AKT 信号通路,改善胰岛素信号传导,显著改善胰岛素抵抗。相关体外实验已经证实小檗碱可以抑制肿瘤细胞增殖,通过直接作用于核酸及相关蛋白分子,阻断细胞周期,增加凋亡因子作用,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[26]</sup>。小檗碱通过增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,抑制肿瘤细胞增殖,可以防治 PCOS 发生子宫内膜癌变。

《神农本草经》将丹参列为上品,书中“丹参味苦,微寒,无毒。主寒热积聚,破症除癖”,具有活血调经、凉血消痛、安神等作用。药理研究发现丹参根部可以提取出脂溶性非醌类成份丹参酮和隐丹参酮等有效成分。经现代中药研究发现丹参酮 II A、隐丹参酮具有抗氧化、抗雄激素作用。研究发现丹参酮 II A 可抑制雄激素受体 mRNA 的表达<sup>[27]</sup>。通过基因芯片技术研究发现隐丹参酮可以改善胰岛素抵抗,降低卵巢颗粒

细胞分泌雄激素基因的表达水平<sup>[28]</sup>。研究发现隐丹参酮可以降低睾酮和雄烯二酮水平,使 AKT2、GSK3 $\beta$ mRNA 表达下调,改善 PI3K/AKT 及 MAPK 信号通路,具有胰岛素增敏作用和降低雄激素作用<sup>[29]</sup>。丹参酮 II A 可能通过阻止 MAPK/P38 诱导 Fas/Caspase-3 表达升高,导致细胞凋亡<sup>[30]</sup>。近年发现丹参酮 II A 能够抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡<sup>[31]</sup>。

中药提取物小檗碱和丹参酮通过上述研究已经发现具有与二甲双胍相似的生物学效应,可以改善胰岛素信号传导及 PI3K/AKT 及 MAPK 信号通路,改善胰岛素抵抗,具有抗肿瘤等作用。值得强调的是肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症是导致 PCOS 发病的重要因素,而这些因素也极可能导致子宫内膜增生癌变。因此,积极有效地减轻体重,改善胰岛素抵抗,降低雄激素水平是减少 PCOS 发生子宫内膜病变甚至癌变的重要治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Speert H. Carcinoma of the endometrium in young women[J]. Surg Gynecol Obstet, 1949, 88(3): 332-336.
- [2] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ES-HRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group[J]. Fertil Steril, 2012, 97(1): 28-38.
- [3] Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(11): 2384-2395.
- [4] Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5): 1327-1331.
- [5] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults[J]. N Engl J Med, 2003, 348(17): 1625-1638.
- [6] Rubin GL, Petersen HB, Lee NC, et al. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies[J]. Am J Obstet Gynaecol, 1990, 162(1): 148-154.
- [7] Burzawa JK, Schmeler KM, Soliman PT, et al.

- Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(4): 355e1-7.
- [8] Zhang HY, Zhang YF, Han YK, et al. Activation and significance of the PI3K/Akt pathway in endometrium with polycystic ovary syndrome patients[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2012, 47(1): 19-23.
- [9] Savaris RF, Groll JM, Young SL, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): 1737-1746.
- [10] Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(2): 251-282.
- [11] Dabizzi S, Noci I, Borri P, et al. Luteinizing hormone increases human endometrial cancer cells invasiveness through activation of protein kinase A[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(14): 4281-4286.
- [12] Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS[J]. *Steroids*, 2013, 78(8): 782-785.
- [13] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(12): 1531-1543.
- [14] Pillay OC, Leonard AJ, Catalano R, et al. Endometrial gene expression in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(Suppl1): i96.
- [15] Allemand MC, Irving BA, Asmann YW, et al. Effect of testosterone on insulin stimulated IRS1 Ser phosphorylation in primary rat myotubes-a potential model for PCOS-related insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4274.
- [16] Li X, Guo YR, Lin JF, et al. Combination of Diane-35 and Metformin to treat early endometrial carcinoma in PCOS women with insulin resistance[J]. *J Cancer*, 2014, 5(3): 173-181.
- [17] Patel SM, Iqbal N, Kaul S, et al. The effects of metformin and leuprolide acetate on insulin resistance and testosterone levels in non-diabetic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2161-2166.
- [18] Zhang Q, Celestino J, Schmandt R, et al. Chemopreventive effects of metformin on obesity-associated endometrial proliferation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(1): 24.e1-24.e12.
- [19] Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment[J]. *BMC Med*, 2011, 9: 33.
- [20] Engelman JA, Cantley LC. Chemoprevention meets glucose control[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(9): 1049-1052.
- [21] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 中药治疗子宫内膜癌作用机制研究进展[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(9): 969-972.
- [22] Xie W, Gu D, Li J, et al. Effects and action mechanisms of berberine and *Rhizoma coptidis* on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24520.
- [23] Kong WJ, Zhang H, Song DQ, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression[J]. *Metabolism*, 2009, 58(1): 109-119.
- [24] Yi P, Lu FE, Xu LJ, et al. Berberine reverses free-fatty-acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting IKK $\beta$ [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(6): 876-883.
- [25] Hsu YY, Chen CS, Wu SN, et al. Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and protects against oxidative damage via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism in NSC34 motor neuron-like cells[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5): 415-425.
- [26] Ortiz LM, Lombardi P, Tillhon M, et al. Berberine, an epiphany against cancer[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 12349-12367.
- [27] 鞠强, 尹兴平, 石继海, 等. 丹参酮对人皮脂腺细胞增殖、脂质合成及雄性激素受体 mRNA 表达的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2005, 38(2): 98-101.
- [28] 祁冰, 宋家欣, 杨琳, 等. 基因芯片研究隐丹参酮对胰岛素抵抗卵巢颗粒细胞基因表达的影响[J]. *科技导报*, 2009, 27(15): 39-43.
- [29] 刘逸超, 李威, 王秀秀, 等. 隐丹参酮对小鼠卵巢胰岛素抵抗调控的机制研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 12(6): 427-432.
- [30] 王炎, 李琦, 范忠泽, 等. 丹参酮 II A 介导 P38 MAPK 信号转导诱导人肝癌细胞凋亡[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(2): 124-129.
- [31] 刘宣, 王炎, 李丹光, 等. 丹参酮 II A 对 COX-2 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导人肠癌细胞 VEGF 表达的调控作用[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(1): 108-112.

(收稿: 2016-03-20 在线: 2017-11-05)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶