

引用本文:王青,张颖.代谢综合征参与子宫内膜癌发病机制研究进展[J].安徽医药,2023,27(4):641-644.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.002.



◇ 综述 ◇

代谢综合征参与子宫内膜癌发病机制研究进展

王青,张颖

作者单位:首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院妇科微创中心,北京 100006

通信作者:张颖,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为子宫腺肌病及子宫内膜癌的基础与临床,Email:zyandzm@ccmu.edu.cn

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2015-3-090)

摘要: 子宫内膜癌是女性生殖系统最常见的癌症之一,其疾病的发生发展与代谢综合征具有明确相关性。近年来,以胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱为代表的代谢综合征促进子宫内膜癌发生发展关键分子机制的研究取得了很大进展。该研究综述了代谢综合征中关键分子调控通路在内膜癌发生发展机制的研究进展,有利于进一步深入了解子宫内膜癌相关代谢综合征的分子机制,为子宫内膜癌防控及治疗提供新的靶点。

关键词: 子宫内膜,肿瘤; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 脂质代谢; 发病机制; 综述

Research progress on the involvement of metabolic syndrome in the pathogenesis of endometrial carcinoma

WANG Qing,ZHANG Ying

Author Affiliation:Department of Gynecological Minimally Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China

Abstract: Endometrial carcinoma is one of the most common cancers of the female reproductive system, and its disease development has a clear correlation with metabolic syndrome. In recent years, great progress has been made in research on the key molecular mechanisms of metabolic syndrome, represented by insulin resistance and lipid metabolism disorder, promoting the occurrence and development of endometrial carcinoma. In this review, we have identified key molecular regulatory pathways in metabolic syndrome that contribute to the development of endometrial carcinoma, which can provide further insight into the molecular mechanism of endometrial carcinoma-related metabolic syndrome and novel targets for the prevention and treatment of endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial,neoplasms; Metabolic syndrome; Insulin resistance; Lipid metabolism; Pathogenesis; Review

子宫内膜癌(EC)是女性生殖系统第二大恶性肿瘤,好发于围绝经期和绝经后女性。目前,随着肥胖和糖尿病等代谢综合征(MetS)发病率升高,近年来内膜癌的发病和死亡率呈现上升、且逐渐年轻化趋势^[1]。代谢综合征是一组包括胰岛素抵抗及脂质代谢异常的危险因素。越来越多的流行病学数据和研究结果显示,代谢综合征可增加内膜癌等常见恶性肿瘤的发病率和相关死亡率^[2-3]。子宫内膜癌在体质指数(BMI)>40 kg/m²女性中患病风险高达6倍;当BMI>30 kg/m²时,内膜癌的复发率明显升高^[4]。本研究聚焦于代谢综合征在子宫内膜癌发病机制中的研究进展,以期为子宫内膜癌的防控提供新的视角。

1 胰岛素抵抗与子宫内膜癌

胰岛素抵抗(IR)是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性降低,导致血液中胰岛素和葡萄糖

浓度的增加。高胰岛素血症/胰岛素抵抗是代谢综合征的主要机制,是代谢紊乱的重要部分。流行病学和临床资料表明胰岛素抵抗及其伴随的高胰岛素血症是EC发展的关键因素^[5],胰岛素抵抗对子宫内膜癌的影响途径与胰岛素受体(INSR)、胰岛素样生长因子(IGF)及其受体、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)、雌激素和性激素结合球蛋白(SH-BG)等多种作用机制有关。胰岛素是主要促进细胞增殖的合成代谢激素,对癌细胞增殖的作用与IGF-1刺激有关,慢性高胰岛素血症引起IGF-1的分泌,并降低IGFBPs的产生,从而使循环中的IGF水平不断升高,IGF-1与同源受体IGF-1R结合,触发信号级联,导致细胞增殖及抗凋亡,促进癌细胞的侵袭和转移,并且可以通过刺激包括血管平滑肌细胞在内的正常细胞增殖和迁移,促进子宫内膜癌的进

展^[6-8]。其共同作用还可以通过激活特定的酪氨酸激酶,主要是促分裂原活化的蛋白激酶/细胞外调解蛋白激酶(MAPK/ERK)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)以及胰岛素信号转导通路,在细胞水平上控制增殖、分化和存活。胰岛素信号转导通过两种胰岛素受体亚型(INSR-A和INSR-B)发生,其中INSR-A主要识别胰岛素和IGF,并负责导致有丝分裂反应的细胞内信号传导,在许多癌细胞和组织中发现了INSR-A过表达^[9],提示INSR-A介导的信号通路参与了子宫内膜癌的发病机制。众所周知,子宫内膜癌发病的关键因素还包括长期雌激素刺激而无孕激素拮抗,体内研究表明,雌激素信号通路和胰岛素/IGF轴之间也可以协同作用于子宫内膜癌的进展,雌激素通过激活雌激素受体/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(ER α /PI3K/Akt)信号通路提高胰岛素敏感性和糖耐量,且通过抑制胰岛素与其受体的体外结合,直接或间接地诱导胰岛素抵抗^[10]。同时雌激素的活性取决于其生物利用度,而生物利用度主要由SHBG决定,SHBG的合成发生在肝脏,胰岛素是已知的其生产的重要抑制剂,Winters等^[11]发现,随着胰岛素抵抗的增加,血清SHBG和肝脏SHBG的表达降低,其结果是生物可利用性雌激素水平增加($r=-0.39, P<0.05$)。另一方面,胰岛素直接刺激子宫内膜腺体和间质芳香化酶活性增加内源性子宫内膜雌激素的产生,促进子宫内膜癌的发展。目前在多项孕激素联合二甲双胍治疗非典型子宫内膜增生和早期子宫内膜癌的前瞻性研究中证实^[12-13],二甲双胍作为一种胰岛素增敏剂,能有效控制肿瘤细胞的生长和转移,降低肿瘤标记物的水平及不良反应的发生。更有效及客观地证明胰岛素抵抗参与子宫内膜癌的发生发展,证明其可以作为一个有前景的靶点,为子宫内膜癌的预防及治疗提供新思路。

2 脂质代谢相关物质与子宫内膜癌

2.1 脂联素 肥胖是又一公认的子宫内膜癌发病的危险因素,所有由脂肪组织产生的生物活性分子,如类固醇、胰岛素、脂联素及其信号通路的激活维持了子宫内膜癌的发生。脂联素(APN)是循环血浆中检测到的最丰富的脂肪因子,其浓度范围为3~30 g/mL,作为脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性蛋白质^[14],能促进脂肪酸氧化,降低脂质堆积,参与机体内蛋白质、糖代谢与脂类代谢;其次还被认为是一种使胰岛素不敏感的脂肪细胞因子,进入血液循环发挥胰岛素抵抗、抗炎及抗动脉粥样硬化等作用^[15]。与其他因子不同,脂联素在肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病和多囊卵巢综合征中呈显著下降趋

势^[16-17],这些都是子宫内膜癌的独立且公认的危险因素。Erdogan等^[18]对84名经诊断和组织学确诊的子宫内膜癌妇女进行了首次报道的病例对照研究,发现较低的脂联素水平被发现与子宫内膜癌的风险的增加显著相关(比值比为17.04),且肿瘤分期越晚、分化越差、脂联素水平越低;证实低水平的脂联素是内膜癌发病的独立危险因素,并通过药理剂量测试(从10 g/mL到50 g/mL)证明脂联素以剂量依赖的方式减少细胞生长和增殖(从低剂量到高剂量减少约20%~45%)。脂联素作为一种由脂肪细胞产生的胰岛素增敏激素,低脂联素浓度与高水平的雌激素、胰岛素和IGF相关($r=-0.63, P<0.001$)^[19],共同维持子宫内膜肿瘤的发生。脂联素受体(AdipoR1、AdipoR2)在子宫内膜癌的所有阶段以及非肿瘤组织中均有表达,与基质细胞相比,主要在上皮细胞中检测到,在内膜癌组织中较正常子宫内膜组织表达降低^[20]。脂联素主要通过AdipoR1和AdipoR2结合发挥作用,然后激活磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK)通路,抑制哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B通路,从而抑制子宫内膜癌细胞增殖,介导细胞凋亡^[21]。还可通过激活AMPK来下调细胞凋亡相关基因-2(Bcl-2)、间质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达;并通过刺激AMPK磷酸化,抑制mTOR、真核细胞翻译抑制因子1(4EBP1)磷酸化,降低AMPK/mTOR/4EBP1信号转导通路中各通道蛋白的活性,提示在一定时间和浓度作用下,可经该信号通路发挥作用,延缓或抑制子宫内膜癌的发生。在另外一项子宫内膜癌细胞株实验中^[22],脂联素降低了RL95-2子宫内膜癌细胞株的ERK激活,并导致其中细胞周期发展的关键调控因子即G1/S-特异性周期蛋白-D1(cyclin D1)的表达急剧下降,被证实为抑制子宫内膜癌细胞生长的关键步骤。脂联素在阻断子宫内膜癌细胞生长方面的重要作用已被明确,脂联素/AdipoR1/R2/AMPK/ERK和Akt通路可能是预防和治疗子宫内膜癌的关键靶点,仍需要更多的研究来更好地阐明其作用。

2.2 瘦素 瘦素(leptin)是一种脂肪因子,即脂肪分泌细胞因子,于1994年首次被发现,它主要由脂肪组织表达和分泌,是一种由位于7号染色体的肥胖(Ob)基因产生的16-kD激素。在正常情况下,通过下丘脑弓形核神经元的活动影响食物摄入量和体质量,调节饱腹感和维持能量稳态^[23],相反在肥胖病人中,血中瘦素的浓度与肥胖程度相关,高瘦素血症是肥胖女性的共同特征,瘦素参与促炎症过程,这种炎症情况导致胰岛素抵抗状态、先天性和适

应性免疫的异常反应,形成一个致瘤环境^[24],且被证明通过增加细胞增殖、减少凋亡、增强血管生成和转移参与子宫内膜恶性肿瘤的形成。瘦素和瘦素受体(LEPR)在子宫内膜细胞中表达,与子宫内膜癌发生有关。许多研究表明^[25-26]子宫内膜癌病人的瘦素水平较高,且肿瘤分期越高、组织病理分化程度越低的病人中,瘦素水平越高;此外,瘦素水平升高与子宫内膜样腺癌的肌层浸润和淋巴结转移相关($P=0.003\ 9, 0.006\ 9$)。与原发非恶性子宫内膜细胞相比,子宫内膜癌细胞株表达了更高水平的瘦素受体,瘦素及其受体在肿瘤细胞中过表达与肿瘤的侵袭、转移程度及不良预后有关。有研究发现,瘦素通过JAK/STAT、ERK和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)通路参与恶性细胞增殖和进展及凋亡抑制,并通过实验证明,在子宫内膜癌HEC-1A和RL95-2细胞株中,选择性使用JAK/STAT抑制剂(AG490)和PI3K抑制剂(LY294002)后,瘦素诱导的肿瘤细胞增殖便会受到抑制^[27-28]。此外,瘦素还与多种生长因子密切相关,以剂量依赖的方式调节血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子21(FGF21)、IL-1 β 、白血病抑制因子(LIF)及其各自的受体,诱导VEGF基因表达上调,促进肿瘤血管生成^[29],刺激癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制癌细胞凋亡。在一项研究中,将瘦素添加到不同子宫内膜癌细胞系中,瘦素刺激导致环氧化酶(COX-2)mRNA表达和前列腺素E2(PGE2)释放增加,并通过剂量依赖诱导了STAT3、ERK1/2和AKT的激活,刺激细胞增殖^[30]。此外,瘦素通过上调细胞周期进程的重要调节因子cyclin D1诱导HEC-1A细胞凋亡减少,证明了瘦素在子宫内膜癌细胞程序性死亡过程中的作用^[31]。另一方面,芳香化酶(P450arom)是一种位于内质网中的关键酶,它的作用是将雄烯二酮、儿茶酚胺物质转化为内生性雌激素,瘦素可以作为一种细胞生长因子,通过上调子宫内膜成纤维细胞中P450arom的表达促进子宫内膜癌局部雌激素的形成,影响局部肿瘤微环境,促进子宫内膜癌细胞的增殖^[32]。由此表明,瘦素可以通过多种信号转导通路影响炎症、细胞增殖、逃避凋亡及通过促进雌激素的形成影响肿瘤微环境,参与子宫内膜癌的发生与进展。

3 小结与展望

目前,子宫内膜癌呈现发病率及死亡率逐年升高及发病年轻化趋势,胰岛素抵抗及脂质代谢异常等均参与子宫内膜癌的发生与进展,亟待进一步深入探讨其在子宫内膜癌的病理过程中的多重调控机制及关系,以期为临床治疗提供新的靶点及策略,为针对分子机制角度的药物研发提供理论依据,为子宫内膜癌的临床诊断和治疗提供新线索。

参考文献

- [1] KIM K, CHANG Y. Association of dietary fiber intake with metabolic syndrome among adult cancer survivors: a population-based cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11794.
- [2] SHAFIEE MN, RAZAK N, AHMAD MF, et al. A single centre experience of metabolic syndrome and endometrial carcinoma: 5 years review[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 41(2):1-5.
- [3] KOKTS-PORIETIS RL, MCNEIL J, NELSON G, et al. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival[J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 158(3):727-733.
- [4] YANG X, WANG J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: a review[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9:744.
- [5] GOMPEL ANNE. Progesterone and endometrial cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 69: 95-107.
- [6] LEE DY, LEE TS. Associations between metabolic syndrome and gynecologic cancer[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2020, 63(3):215-224.
- [7] TERLIKOWSKA KM, DOBRZYCKA B, TERLIKOWSKI R, et al. Clinical value of selected markers of angiogenesis, inflammation, insulin resistance and obesity in type 1 endometrial cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 921.
- [8] 胡亦然, 李蕴, 蔡平平. 胰岛素抵抗与妇产科疾病关系的研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2020, 12(6):396-399.
- [9] DAI M, ZHU XL, LIU F, et al. Cholesterol synthetase DHCR24 induced by insulin aggravates cancer invasion and progesterone resistance in endometrial carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41404.
- [10] SIDORKIEWICZ I, JÓWIKM, NIEMIRA M, et al. Insulin resistance and endometrial cancer: emerging role for microRNA[J]. *Cancers*, 2020, 12(9):2559.
- [11] WINTERS SJ, GOGINENI J, KAREGAR M, et al. Sex hormone-binding globulin gene expression and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 2780-2788.
- [12] 张丁丹, 姚丽, 贾秀改. 二甲双胍联合醋酸甲地孕酮治疗子宫内膜癌的效果及对患者肿瘤标志物的影响[J]. *癌症进展*, 2021, 19(13):1378-1381.
- [13] MITSUHASHI AKIRA, KAWASAKI YOHEI, HORI MAKOTO, et al. Medroxyprogesterone acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: trial protocol for a prospective, randomised, open, blinded-endpoint design, dose-response trial (FELICIA trial)[J/OL]. *BMJ Open*, 2020, 10(2):e035416. DOI:10.1136/bmjopen-2019-035416.
- [14] TUMMINIA A, VINCIGUERRA F, PARISI M, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(12):2863.
- [15] VATIER C, I JÉRU, FELLAHI S, et al. Leptin, adiponectin, lipodystrophic and severe insulin resistance syndromes[J]. 2020, 78(3): 261-264.
- [16] FUNCKE JB, SCHERER PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication[J]. *Journal of Lipid Research*, 2019, 60(10):1648-1684.
- [17] BUSCH EL, CROUS-BOU M, PRESCOTT J, et al. Adiponectin, leptin, and insulin-pathway receptors as endometrial cancer subtyping markers[J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(1): 33-39.
- [18] ERDOGAN S, SEZER S, BASER E, et al. Evaluating vaspin and

- adiponectin in postmenopausal women with endometrial cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5):669-675.
- [19] LI X, ZHANG D, VATNER DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(51):32584-32593.
- [20] NAGARAJUA GP, RAJITHAA B, ALIYAD S, et al. The role of adiponectin in obesity-associated female-specific carcinogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 37-48.
- [21] LIZHI, ZHANG, KE, et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137(2):311-320.
- [22] WU XM, YAN Q, ZHANG ZB, et al. Acip30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1488-1496.
- [23] CREAN-TATE KK, OFER R. Leptin regulation of cancer stem cells in breast and gynecologic cancer [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(8): 3069-3080.
- [24] ELLIS PE, BARRON GA, BERMANO G. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 158(2):507-516.
- [25] ANETA CP, ANITA CC, ANNA J, et al. Evaluation of biologically active substances promoting the development of or protecting against endometrial cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 13(11): 1363-1372.
- [26] ZHANG Y, LIU LL, LI C, et al. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2014, 14(5): 353-359.
- [27] DALEY-BROWN D, HARBUZARIU A, KURIAN AA, et al. Leptin-induced Notch and IL-1 signaling crosstalk in endometrial adenocarcinoma is associated with invasiveness and chemoresistance [J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 10(6):22-233.
- [28] YANG X, WANG J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: a review [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9:744.
- [29] RAY A, FORNSAGLIO J, DOGAN S, et al. Gynaecological cancers and leptin: a focus on the endometrium and ovary [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2018, 10(1):5-18.
- [30] MÉNDEZ-LÓPEZ LF, ZAVALA-POMPA A, EI CORTÉS-GUTIÉRREZ, et al. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(1):228-235.
- [31] CYMBALUK-PŁOSKA A, CHUDECKA-GLAZ A, JAG-ODZIŃSKA A, et al. Evaluation of biologically active substances promoting the development of or protecting against endometrial cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1363-1372.
- [32] LIU LL, WANG LJ, ZHENG JD, et al. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 198-201.

(收稿日期:2021-12-24,修回日期:2022-01-25)

引用本文:曹晨燕,王建华,黄驰,等.颈围与甲状腺癌关系研究进展[J].安徽医药,2023,27(4):644-647.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.003.

◇ 综述 ◇



颈围与甲状腺癌关系研究进展

曹晨燕,王建华,黄驰,费宗奇,马丙娥,顾青青

作者单位:南京中医药大学附属中西医结合医院甲状腺乳腺外科,江苏 南京 210028

通信作者:王建华,男,主任医师,副教授,博士生导师,研究方向为甲状腺乳腺外科疾病的临床和基础,Email: 311w@163.com

基金项目:江苏省卫健委课题(BJ18029)

摘要: 颈围是反映上身脂肪组织分布及中心型肥胖的更好指标且测量简便易行。越来越多的研究表明,中心型肥胖与甲状腺癌的发生、发展及预后密切相关。初步研究发现,颈围过大与甲状腺癌发生密切相关,颈围过大会增加甲状腺癌的手术难度且影响病人的预后。现仍需更多的研究来明确颈围与甲状腺癌的相关性以及对手术和预后的影响,这将有助于颈围过大的肥胖甲状腺癌病人的防治。

关键词: 甲状腺肿瘤; 颈; 甲状腺切除术; 肥胖; 手术难度; 综述

Research progress on the relationship between neck circumference and thyroid carcinoma

CAO Chenyan, WANG Jianhua, HUANG Chi, FEI Zongqi, MA Bing, GU Qingqing

Author Affiliation: Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China

Abstract: Neck circumference is a better indicator of upper body adipose tissue distribution and central obesity and is easy to mea-