

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.018

◇临床医学◇

雌激素受体 α 、 β 及细胞周期蛋白D1、癌基因蛋白质P21 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义

胡观丽^{1a}, 张晶波², 董洁^{1a}, 胡胜男², 刘建维², 孟琳³, 王晴², 张蓓^{1b}作者单位:¹徐州医科大学,^a研究生学院,^b临床学院,江苏 徐州 221004;²徐州市中心医院妇产科,江苏 徐州 221004;³徐州医科大学附属医院产科,江苏 徐州 221004;

通信作者:张蓓,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为妇科肿瘤,E-mail:bettyzhang10@163.com

基金项目:江苏省基础 Research 计划(自然科学基金)面上项目(BK20171173)

摘要:目的 探讨雌激素受体 α (ER α)、 β (ER β)及细胞周期调控因子CyclinD1、P21在子宫内膜癌组织中的蛋白表达水平及相关的临床意义。**方法** 选取徐州市中心医院2016年1月至2017年12月65例子宫内膜癌组织、30例子宫内膜不典型增生组织以及30例正常子宫内膜组织,利用免疫组织化学染色检测各组组织中ER α 、ER β 、CyclinD1和P21的蛋白表达水平。**结果** ER α 、ER β 、CyclinD1和P21蛋白在子宫内膜癌(47.69%、32.31%、76.92%、49.23%)、子宫内膜不典型增生(90.00%、46.67%、43.33%、66.67%)和正常子宫内膜(73.33%、63.33%、13.33%、96.67%)三组间的阳性表达率均差异有统计学意义($P < 0.05$)。ER α 在子宫内膜不典型增生组织中阳性表达率最高,ER β 和P21在正常子宫内膜组织中阳性表达率最高,CyclinD1在子宫内膜癌组织中阳性表达率最高。在子宫内膜癌组织中,ER α 在Ⅲ-Ⅳ期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 以及有淋巴结转移的组织中阳性表达率降低($P < 0.05$);ER β 在Ⅲ-Ⅳ期组织中的阳性表达率低于Ⅰ-Ⅱ期病人($P < 0.05$);CyclinD1在低分化和肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 的组织中具有较高的阳性表达率($P < 0.05$);而P21在Ⅰ-Ⅱ期、高中分化以及肌层浸润深度 $< 1/2$ 的组织中具有较高的阳性表达率。**结论** ER α 和ER β 可能在子宫内膜癌形成及进展过程中发挥不同的作用,CyclinD1在子宫内膜癌中可能发挥促进癌症形成及进展的作用,P21在子宫内膜癌中则可能发挥抑制癌症形成及进展的作用。

关键词:子宫内膜癌; 子宫内膜不典型增生; 雌激素受体 α ; 雌激素受体 β ; 细胞周期蛋白D1; 癌基因蛋白质P21

Expression and clinical significance of estrogen receptor α , β and CyclinD1, P21 in endometrial carcinoma

HU Guanli^{1a}, ZHANG Jingbo², DONG Jie^{1a}, HU Shengnan², LIU Jianwei², MENG Lin³, WANG Qing², ZHANG Bei^{1b}

Author Affiliations: ^{1a}Graduate School, ^{1b}Clinical College, Xuzhou, Jiangsu 221004; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

³Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Abstract: Objective To investigate the protein expression levels and clinical significance of estrogen receptor alpha (ER α), β (ER β) and downstream cell cycle factors (CyclinD1 and P21) in endometrial carcinoma tissues. **Methods** 65 cases of endometrial carcinoma, 30 cases of endometrial atypical hyperplasia and 30 cases of normal endometrium were selected. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression levels of ER α , ER β , CyclinD1 and P21 in each group. **Results** The positive expression rates of ER α , ER β , CyclinD1 and P21 proteins in endometrial carcinoma (47.69%, 32.31%, 76.92%, 49.23%), endometrial atypical hyperplasia (90.00%, 46.67%, 43.33%, 66.67%) and normal endometrium (73.33%, 63.33%, 13.33%, 96.67%) were statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rate of ER α was the highest in endometrial atypical hyperplasia tissues, and the positive expression rate of ER β or P21 was the highest in normal endometrial tissues. The positive expression rate of CyclinD1 was the highest in endometrial cancer tissues. The positive expression rates of ER α in stage Ⅲ-Ⅳ, poorly differentiated, myometrial invasion depth $\geq 1/2$, and lymph node metastasis group were decreased in endometrial cancer tissues ($P < 0.05$). The positive expression rate of ER β in stage Ⅲ-Ⅳ group was lower than that in stage Ⅰ-Ⅱ group in endometrial cancer tissues ($P < 0.05$). CyclinD1 had higher positive expression rates in poorly differentiated and myometrial invasion depth $\geq 1/2$ groups in endometrial cancer tissues ($P < 0.05$). However, P21 had higher positive expression rates in tissues with stage Ⅰ-Ⅱ, high school differentiation, and myometrial invasion depth $< 1/2$ groups in endometrial cancer tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** ER α and ER β may play different roles in the tumorigenesis and progression of endometrial cancer. CyclinD1 may play a role in promoting the formation and progression of endometrial cancer, while P21 may play a role in inhibiting the formation and progression of endometrial cancer.

Key words: Endometrial cancer; Endometrial atypical hyperplasia; Estrogen receptor alpha; Estrogen receptor beta; CyclinD1; Oncogene protein P21

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率和病死率逐年增加,且发病年龄愈发年轻化^[1-2]。子宫内膜癌具有雌激素依赖性,超生理水平的雌激素与雌激素受体(ER)结合促进子宫内膜细胞的过度增殖,进而在子宫内膜癌的肿瘤发生中发挥重要的作用^[3]。雌激素受体具有ER α 和ER β 两种亚型,ER α 和ER β 分别由不同的基因编码,在细胞生物学功能方面可能发挥不同、甚至相反的作用^[4]。已有的研究表明,ER α 和ER β 在乳腺癌、卵巢癌等妇科恶性肿瘤中可能具有不同的表达模式^[5-6]。ER α 和ER β 在子宫内膜癌中的表达也存在不一致的研究结果^[7-8]。CyclinD1和癌基因蛋白质P21作为细胞周期中重要的调控因子,均和子宫内膜癌的发生发展密切相关^[9-10]。本研究将通过检测ER α 、ER β 以及细胞周期调控因子CyclinD1、P21在子宫内膜癌组织中的蛋白表达水平,分析以上蛋白在子宫内膜癌发生发展中的表达变化,进而探索ER α 、ER β 以及细胞周期调控因子CyclinD1、P21在子宫内膜癌中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月至2017年12月徐州市中心医院妇科就诊的子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生以及子宫肌瘤或腺瘤125例。采用随机数字表法分为三组:(1)子宫内膜癌组65例,通过手术取样且经过病理检查确诊。按国际妇产科联盟(FIGO, 2009年)标准分期,I期35例,II期18例,III期7例,IV期5例;高分化28例,中分化21例,低分化16例;肌层浸润深度 $<1/2$ 病人35例,肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 病人30例;无淋巴结转移54例,发生淋巴结转移11例;组织病理类型为子宫内膜样55例,非子宫内膜样10例。(2)子宫内膜不典型增生组30例,因功能失调性子宫出血行诊断性刮宫术,并且经过病理确诊。(3)正常子宫内膜组30例,取自子宫肌瘤或腺肌瘤病人,通过全子宫手术切除获得正常子宫内膜。所有病人临床病理资料完整,术前未行放疗、化疗及激素等治疗,无合并症及并发症。所有纳入研究的病人或其近亲属均签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 免疫组织化学检测 免疫组织化学检测所用到的ER α 、ER β 、CyclinD1和P21一抗抗体均购于abcam公司。采用兔二步法检测试剂盒(中衫金桥公司)进行,简要步骤如下:子宫内膜组织标本在10%甲醛中浸泡固定,石蜡包埋,连续3~4 μm 切片。石蜡切片梯度乙醇脱蜡后进行高压、高温抗原

修复,加入内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育10 min。ER α 、CyclinD1和P21一抗抗体与PBS按照1:200稀释,ER β 一抗抗体与PBS按照1:50稀释后,分别滴加到标本上,4度过夜孵育。加入二抗,室温孵育30 min,DAB显色,苏木素复染,封片观察。预实验中阳性染色的切片作为阳性对照,PBS代替一抗作为阴性对照。

1.3 免疫组织化学结果判定 免疫组织化学染色结果由2名经验丰富的病理科医师采用双盲法对染色结果进行判读计分。ER α 、ER β 、CyclinD1和P21阳性染色均主要定位于细胞核,出现棕黄色颗粒状染色。在显微镜($\times 400$)下随机观察10个高倍镜视野,每个视野观察100个细胞,找出阳性细胞个数,计算阳性率。以阳性细胞百分比进行如下划分:阳性细胞数 $<10\%$ 为(-), $10\% \sim 25\%$ 为(+), $26\% \sim 75\%$ 为(++), $>75\%$ 为(+++)。最终判定标准:(-)记为阴性,(+),(++),(+++)均记为阳性。

1.4 统计学方法 利用SPSS19.0软件进行统计分析。采用 χ^2 检验比较各组间蛋白阳性表达率之间的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ER α 、ER β 、CyclinD1和P21蛋白在子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生和正常子宫内膜组织中的表达差异 我们通过免疫组化检测了ER α 、ER β 、CyclinD1和P21四种蛋白在子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生和正常子宫内膜组织中的表达。结果发现,ER α 、ER β 、CyclinD1和P21蛋白在三组间的阳性表达率均差异有统计学意义($P < 0.05$),但各个蛋白在三组间的表达变化趋势不同。ER α 在三组间的阳性表达率依次为:子宫内膜不典型增生 $>$ 正常子宫内膜 $>$ 子宫内膜癌,ER β 和P21在三组间的阳性表达率依次为:正常子宫内膜 $>$ 子宫内膜不典型增生 $>$ 子宫内膜癌,CyclinD1在三组间的阳性表达率依次为:子宫内膜癌 $>$ 子宫内膜不典型增生 $>$ 正常子宫内膜(表1)。

2.2 ER α 和ER β 蛋白表达与子宫内膜癌病人临床特征的相关性 我们分析了ER α 和ER β 蛋白表达水平与子宫内膜癌病人临床特征的关系。结果发现,ER α 与病理分期、分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移及组织病理类型均有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ER α 在III~IV期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 以及有淋巴结转移的子宫内膜癌组织中阳性表达率降低,且在子宫内膜样组织中具有较高的阳性表达率。ER β 与病理分期有关,在III~IV期组织中的阳性表达率低于I~II期病人,差异有统计学

意义($P<0.05$),但是与ER α 不同,ER β 与分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移及组织病理类型均无明显关联($P>0.05$)(表2)。

2.3 CyclinD1和P21蛋白表达与子宫内膜癌病人临床特征的相关性 我们进一步分析了细胞周期因子CyclinD1和P21蛋白表达水平与子宫内膜癌病人临床特征的关系。结果发现,CyclinD1与分化程度和肌层浸润深度有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。P21与病理分期、分化程度和肌层浸润深度有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。CyclinD1在低分化和肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 的子宫内膜癌组织中具有较高的阳性表达率,而P21与之相反,在I~II期、高中分化以及肌层浸润深度 $< 1/2$ 的组织中具有较高的阳性表达率(表3)。

3 讨论

雌激素受体是一种广泛存在于细胞内的蛋白质分子,受到雌激素的激活进而发挥生物学功能^[11]。经典的雌激素核受体主要包括ER α 和ER β ,分别由ESR1和ESR2两种不同的基因编码^[11]。尽

管ER α 和ER β 在多种组织中阳性表达,但是研究发现ER α 和ER β 却有着不同的表达模式。例如,ER α 在子宫内膜细胞、乳腺癌细胞以及卵巢间质细胞中阳性表达,而ER β 则在卵巢颗粒细胞、内皮细胞以及肾脏、骨骼等组织中广泛表达^[12]。在细胞生物学功能方面,ER α 和ER β 也具有不同的生物学效应。研究表明,ER α 在乳腺癌和肝癌细胞中可以介导雌激素诱导的促有丝分裂信号,促进肿瘤细胞的增殖^[13-14];而Strom等研究发现ER β 可以抑制雌激素对乳腺癌细胞的促增殖作用^[15];Bossard等^[16]对卵巢癌体内外的研究显示,ER β 表达可以减少磷酸化AKT、CyclinD1,从而影响卵巢癌细胞周期以及促进凋亡。由此可见,ER α 可以介导雌激素的促增殖作用、ER β 则介导雌激素的促凋亡效应。

在子宫内膜癌研究领域,国内外有关ER α 的研究较多,ER β 相关研究相对较少。但ER α 和ER β 在子宫内膜癌中的表达变化依然存在不一致的结果。例如,Knapp等^[7]研究发现,ER α 和ER β 在子宫内膜癌组织中均表达上调。而袁俐等研究表明

表1 ER α 、ER β 、CyclinD1和P21蛋白在子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生和正常子宫内膜组织的表达/例(%)

组别	例数	ER α		ER β		CyclinD1		P21	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
正常子宫内膜	30	8(26.27)	22(73.33)	11(36.67)	19(63.33)	26(86.67)	4(13.33)	1(3.33)	29(96.67)
子宫内膜不典型增生	30	3(10.00)	27(90.00)	16(53.33)	14(46.67)	17(56.67)	13(43.33)	10(33.33)	20(66.67)
子宫内膜癌	65	34(52.31)	31(47.69)	44(67.69)	21(32.31)	15(23.08)	50(76.92)	33(50.77)	32(49.23)
χ^2 值		17.439		8.246		35.047		20.309	
P值		0.000		0.016		0.000		0.000	

表2 ER α 和ER β 蛋白表达与子宫内膜癌病人临床特征的相关性/例(%)

临床特征	例数	ER α		χ^2 值	P值	ER β		χ^2 值	P值
		阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄									
< 54岁	32	16(50.00)	16(50.00)	0.135	0.714	23(71.88)	9(28.13)	0.504	0.478
≥ 54 岁	33	18(54.55)	15(45.45)			21(63.64)	12(36.36)		
FIGO分期									
I~II期	53	23(43.40)	30(56.60)	9.139	0.003	32(60.38)	21(39.62)	5.239	0.021
III~IV期	12	11(91.67)	1(8.33)			12(100.00)	0(0.00)		
分化程度									
高中分化	49	21(42.86)	28(57.14)	7.127	0.008	32(65.31)	17(34.69)	0.518	0.472
低分化	16	13(81.25)	3(18.75)			12(75.00)	4(25.00)		
肌层浸润深度									
< 1/2	35	12(34.29)	23(65.71)	9.873	0.002	23(65.71)	12(34.29)	0.136	0.713
$\geq 1/2$	30	22(73.33)	8(26.69)			21(70.00)	9(30.00)		
淋巴结转移									
无	54	25(46.30)	29(53.70)	4.622	0.032	36(66.67)	18(33.33)	0.001	0.970
有	11	9(81.82)	2(18.18)			8(72.73)	3(27.27)		
组织病理类型									
子宫内膜样	55	25(45.45)	30(54.55)	5.063	0.024	37(67.27)	18(32.73)	0.000	1.000
非子宫内膜样	10	9(90.00)	1(10.00)			7(70.00)	3(30.00)		

表3 CyclinD1 和 P21 蛋白表达与子宫内膜癌病人临床特征的相关性/例(%)

临床特征	例数	CyclinD1		χ^2 值	P值	P21		χ^2 值	P值
		阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄									
<54岁	32	6(18.75)	26(81.25)	0.665	0.415	18(56.25)	14(43.75)	0.758	0.384
≥54岁	33	9(27.27)	24(72.73)			15(45.45)	18(54.55)		
FIGO分期									
I~II期	53	15(28.30)	38(71.70)	2.965	0.085	23(43.40)	30(56.60)	6.244	0.012
III~IV期	12	0(0.00)	12(100.00)			10(83.33)	2(16.67)		
分化程度									
高中分化	49	15(30.61)	34(69.39)	4.760	0.029	21(42.86)	28(57.14)	4.986	0.026
低分化	16	0(0.00)	16(100.00)			12(75.00)	4(25.00)		
肌层浸润深度									
<1/2	35	13(37.14)	22(62.86)	8.452	0.004	9(25.71)	26(74.29)	19.046	0.000
≥1/2	30	2(6.67)	28(93.33)			24(80.00)	6(20.00)		
淋巴结转移									
无	54	14(25.93)	40(74.07)	0.665	0.415	29(53.70)	25(46.30)	1.099	0.294
有	11	1(9.09)	10(90.91)			4(36.36)	7(63.64)		
组织病理类型									
子宫内膜样	55	12(21.82)	43(78.18)	0.025	0.875	27(49.09)	28(50.91)	0.085	0.771
非子宫内膜样	10	3(30.00)	7(70.00)			6(60.00)	4(40.00)		

ER α 在子宫内膜癌组织中的阳性表达率低于正常组织^[17];姚微等研究也表明ER β 在子宫内膜癌组织中表达下调,且ER β 表达下调可能是由启动子区域甲基化所介导^[18]。因此,ER α 和ER β 在子宫内膜癌组织中的表达模式还有待于进一步证实。

我们的研究发现,ER α 和ER β 在子宫内膜癌组织中阳性表达率均低于正常子宫内膜组织。有趣的是,与正常子宫内膜相比,ER α 在子宫内膜不典型增生组织中阳性表达率上调,而在子宫内膜癌组织中却出现较低的阳性表达率。子宫内膜不典型增生是子宫内膜癌的癌前病变,部分不典型增生经过较长时间后可以进展为子宫内膜癌^[19]。ER α 在子宫内膜不典型增生组织中阳性表达率高于正常组织,提示ER α 可能在子宫内膜癌早期肿瘤形成过程中发挥着促癌的作用。进一步,我们通过分析ER α 和ER β 子宫内膜癌病人临床特征的关系发现,ER α 在I~II期、高中分化的子宫内膜癌病人组织中阳性表达率依然较高,而主要在III~IV期以及低分化的子宫内膜癌病人组织中出现较低的阳性表达率。说明ER α 可能在早期子宫内膜癌病人组织中阳性表达率依然较高,仅在晚期子宫内膜癌中表达降低。因此我们推测,在子宫内膜不典型增生以及早期子宫内膜癌中,ER α 可能通过介导雌激素活性进而扮演着促癌的角色;在子宫内膜癌进展为晚期的过程中,由于肿瘤异质性以及ER α 对雌激素敏感性的改变,出现更多ER α 阴性表达的子宫内膜癌细胞,间接导致ER α 蛋白阳性表达率降低。ER β 在子宫内膜不典型增生以及子宫内膜癌病人组织中均呈现低表达,提示ER β

不同于ER α ,在子宫内膜癌肿瘤形成及进展过程中可能具有抑癌基因的作用。ER α 和ER β 在子宫内膜癌中具体的生物学功能还有待于进一步的细胞生物学及分子生物学功能的研究确认。

CyclinD1和P21蛋白均为调节细胞周期的相关蛋白,CyclinD1与CDK4/6结合形成复合物,促进细胞周期G1期进入S期,促进肿瘤细胞增殖;P21蛋白则可作为细胞周期抑制蛋白,使细胞周期停滞在G1期,从而抑制肿瘤的发生发展^[20]。研究表明,CyclinD1可以作为肿瘤进展恶化的分子标志物,而P21则可以作为肿瘤病人良性预后的标志物^[21-22]。因此,我们还探讨了CyclinD1和P21在子宫内膜癌中的表达及临床意义。我们发现,CyclinD1在子宫内膜癌组织中阳性表达率升高,P21在子宫内膜癌组织中阳性表达率则降低;CyclinD1阳性表达与子宫内膜癌分化程度及肌层浸润深度正相关,而P21则与病理分期、分化程度以及肌层浸润深度负相关。在较早的研究中,廖秀芳等发现,CyclinD1在不典型增生子宫内膜和子宫内膜癌中呈现高表达,且在低分化、有淋巴转移以及晚期子宫内膜癌组织中过度表达^[9];韦瑞红等研究发现,P21在正常子宫内膜-不典型增生-子宫内膜癌进展过程中表达依次降低^[10]。我们的结果与之类似,均提示在子宫内膜癌发生发展过程中,CyclinD1在子宫内膜癌中可能发挥促进癌症形成及进展的作用,P21在子宫内膜癌中则可能发挥抑制癌症形成及进展的作用。有研究表明,二甲双胍可以显著下调子宫内膜癌细胞ER α 的表达而上调ER β 的表达,并进一步抑制雌

激素诱导的子宫内膜癌细胞的增殖^[23]。此外,二甲双胍对肿瘤细胞增殖凋亡的影响可能与 CyclinD1 和 P21 等细胞周期调控因子有关^[24]。因此,在子宫内膜癌中,CyclinD1 和 P21 有可能作为 ER α 、ER β 下游的细胞周期调控因子,但是 ER α 、ER β 能否直接调控 CyclinD1、P21 的表达还有待于进一步研究。

本研究也存在一定的局限性。由于组织样本收集受到病人例数、病人是否愿意参与研究等因素的影响,因此本研究纳入的病例与对照的样本量有限,尤其按照临床特征分组后各组样本量变小,较小的样本量可能不能保证足够的统计效能。因此在我们后续的研究中,将增加组织样本的收集,对 ER α 和 ER β 在子宫内膜癌组织中的表达模式进行进一步的验证。

综上所述,本研究显示,ER α 和 ER β 在正常子宫内、子宫内膜不典型增生以及子宫内膜癌组织中可能具有不同的表达模式,ER α 和 ER β 可能在子宫内膜癌肿瘤形成及进展过程中发挥不同的作用。深入了解 ER α 和 ER β 在子宫内膜癌发生发展各个阶段的生物学作用和机制,可能为子宫内膜癌的精准治疗提供有效的靶点和思路。

参考文献

- [1] MILLER K D, SIEGEL R L, Lin C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [2] 施晓燕,施晓莺,田梅,等.子宫恶性肿瘤根治术中盆腔淋巴结清扫的手术入路探讨[J].安徽医药,2015,19(3):549-551.
- [3] FELIX A S, YANG H P, BELL D W, et al. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 943: 3-46.
- [4] HAPANGAMA D K, KAMAL A M, BULMER J N. Estrogen receptor beta: the guardian of the endometrium [J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(2): 174-193.
- [5] KKL C, MKY S, SIU M, JIANG Y X, et al. Differential expression of estrogen receptor subtypes and variants in ovarian cancer: effects on cell invasion, proliferation and prognosis [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 606.
- [6] JAMEERA B A, JUBIE S, NANJAN M J. Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: A critical review [J]. Bioorg Chem, 2017, 71: 257-274.
- [7] KNAPP P, CHABOWSKI A, BLACHNIO-ZABIELSKA A, et al. Expression of estrogen receptors (alpha, beta), cyclooxygenase-2 and aromatase in normal endometrium and endometrioid cancer of uterus [J]. Adv Med Sci, 2013, 58(1): 96-103.
- [8] PERES G F, SPADOTO-DIAS D, BUELONI-DIAS F N, et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 3949-3958.
- [9] 廖秀芳,林宇静,曹婉维. CyclinD1、Cdk6在子宫内膜腺癌中的表达与临床意义[J].中国实用医药,2013,8(8):27-28.
- [10] 韦瑞红,黄海玉,彭碧玲. PCNA和P21蛋白在子宫内膜癌中的表达及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(6):568-570.
- [11] JIA M, DAHLMAN-WRIGHT K, GUSTAFSSON J A. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(4): 557-568.
- [12] COUSE J F, LINDZEY J, GRANDIEN K, et al. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor -alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse [J]. Endocrinology, 1997, 138(11): 4613-4621.
- [13] LETTLOVA S, BRYNYCHOVA V, BLECHA J, et al. MiR-301a-3p suppresses estrogen signaling by directly inhibiting esr1 in ERalpha positive breast cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(6): 2601-2615.
- [14] YOU H, MENG K, WANG Z Y. The ER-alpha36/EGFR signaling loop promotes growth of hepatocellular carcinoma cells [J]. Steroids, 2018, 134: 78-87.
- [15] STROM A, HARTMAN J, FOSTER J S, et al. Estrogen receptor beta inhibits 17beta-estradiol-stimulated proliferation of the breast cancer cell line T47D [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(6): 1566-1571.
- [16] BOSSARD C, BUSSON M, VINDRIEUX D, et al. Potential role of estrogen receptor beta as a tumor suppressor of epithelial ovarian cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44787. DOI: 10.1371/journal.pone.0044787.
- [17] 袁俐,袁梦岚,陈旭红,等. SUMO-1及ER α 在子宫内膜癌中的表达及相关性研究[J].国际妇产科学杂志,2015,42(4):470-472.
- [18] 姚微,花敏慧,黄华,等. 子宫内膜息肉和子宫内膜癌组织中雌激素受体 β 甲基化与Survivin、Ki-67的表达研究及临床意义[J].南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(12):1744-1747.
- [19] LUO L, LUO B, ZHENG Y, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): CD009458. DOI: 10.1002/14651858.CD009458.pu62.
- [20] WU W, LIU Q, LIU Y, et al. Dixdc1 targets CyclinD1 and p21 via PI3K pathway activation to promote Schwann cell proliferation after sciatic nerve crush [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 956-963.
- [21] LEISIBACH P, SCHNEITER D, SOLTERMANN A, et al. Prognostic value of immunohistochemical markers in malignant thymic epithelial tumors [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9): 2580-2591.
- [22] HE Y, LIU Z, QIAO C, et al. Expression and significance of wnt signaling components and their target genes in breast carcinoma [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(1): 137-143.
- [23] ZHANG J, XU H, ZHOU X, et al. Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ERalpha and ERbeta expression in human endometrial cancer cells [J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4949-4956.
- [24] MALKI A, YOUSSEF A. Antidiabetic drug metformin induces apoptosis in human MCF breast cancer via targeting ERK signaling [J]. Oncol Res, 2011, 19(6): 275-285.

(收稿日期:2018-12-10,修回日期:2019-02-20)