

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.026

## 血清中雌激素及其代谢产物在子宫内膜 非典型性增生诊断中的意义

赵焕焕<sup>1</sup>, 杨红芳<sup>1</sup>, 李俊玉<sup>1</sup>, 李志伟<sup>2</sup>, 白雪<sup>1</sup>, 葛钟桓<sup>3</sup>, 周梅<sup>3</sup>, 李利<sup>1△</sup>

(1. 河北医科大学第四医院妇科, 石家庄 050011; 2. 河北科技大学化学与制药  
工程学院, 石家庄 050018; 3. 河北省沧州市南皮县医院妇科 061500)

**[摘要]** **目的** 探讨雌激素及其代谢产物的变化与子宫内膜非典型性增生发生的关系。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月河北医科大学第四医院收治的 70 例子宫内膜非典型性增生患者(非典型性增生组, 再分为非肥胖组 39 例, 肥胖组 31 例)及 80 例子宫内膜不伴非典型性增生患者作为观察组(不伴非典型性增生组, 再分为非肥胖组 45 例, 肥胖组 35 例), 选择同期行体检健康绝经前妇女 60 例作为对照组(再分为非肥胖组 30 例, 肥胖组 30 例), 留取治疗前血清标本, 应用高效液相色谱-质谱法(UPLC-MS)检测血清中雌激素雌二醇( $E_2$ )及其代谢产物 4-羟雌二醇(4-OHE<sub>2</sub>)、雌酮( $E_1$ )、2-甲氧雌二醇(2-MeOE<sub>2</sub>)、16 $\alpha$ -羟雌酮(16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>)的水平。**结果** 在对照组妇女中, 肥胖组  $E_2$ 、 $E_1$ 、 $E_2/2\text{-MeOE}_2$ 、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  明显高于非肥胖组( $P < 0.05$ ); 在肥胖绝经前妇女和非肥胖绝经前妇女中, 非典型性增生组患者  $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>、 $E_2/2\text{-MeOE}_2$ 、4-OHE<sub>2}/2\text{-MeOE}\_2、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  在明显高于不伴非典型增生组及对照组( $P < 0.05$ ); 非典型性增生组患者 2-MeOE<sub>2</sub>、 $E_2/E_1$  明显低于不伴非典型性增生组及对照组( $P < 0.05$ )。多因素 logistics 回归分析结果显示, 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 是发生子宫内膜非典型性增生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论**  $E_2$  及其代谢产物在子宫内膜非典型性增生中异常表达, 监测 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 水平对于子宫内膜非典型性增生的诊断具有一定的价值。</sub>

**[关键词]** 雌二醇; 雌酮; 4-羟雌二醇; 2-甲氧雌二醇; 16 $\alpha$ -羟基雌酮; 子宫内膜非典型性增生; 肥胖; 血清

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3910-05

## Significance of serum estrogen and its metabolites detection in diagnosis of endometrial atypical hyperplasia

ZHAO Huanhuan<sup>1</sup>, YANG Hongfang<sup>1</sup>, LI Junyu<sup>1</sup>, LI Zhiwei<sup>2</sup>, BAI Xue<sup>1</sup>,  
GE Zhonghuan<sup>3</sup>, ZHOU Mei<sup>3</sup>, LI Li<sup>1△</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 2. School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Shijiazhuang University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China;  
3. Department of Gynecology, Nanpi County Hospital, Cangzhou, Hebei 061500, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the relationship between the changes of estrogen and its metabolites with the occurrence of endometrial atypical hyperplasia. **Methods** Seventy patients with endometrial atypical hyperplasia [the atypical hyperplasia group, which was further divided into the non-obesity group (39 cases) and the obesity group (31 cases)] and the 80 patients with endometrial without complicating atypical hyperplasia [the non-atypical hyperplasia group, which was further divided into the non-obesity group (45 cases) and obesity group (35 cases)] admitted and treated in the Forth Hospital of Hebei Medical University from January 2019 to January 2020 served as the observation group, and 60 healthy premenopausal women undergoing physical examination in the same period were selected as control group [which was further divided into the non-obesity group (30 cases) and the obesity group (30 cases)]. The preoperative serum specimens were taken. The ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) was used to detect the levels of serum estrogen ( $E_2$ ) and its metabolites 4-OHE<sub>2</sub>,  $E_1$ , 2-MeOE and 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>. **Results** In the premenopausal women of the control group, the levels of  $E_2$ ,  $E_1$ ,  $E_2/2\text{-MeOE}_2$  and  $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  in the obese group were significantly higher than those in the non-obese group ( $P < 0.05$ ). In the obese premenopausal and the non-obese premenopausal women, the levels of  $E_2$ , 4-OHE<sub>2</sub>,  $E_1$ , 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>,  $E_2/2\text{-MeOE}_2$ , 4-OHE<sub>2}/2\text{-MeOE}\_2</sub>

and  $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  in the atypical hyperplasia group were significantly higher than those in the non-atypical hyperplasia group and the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of  $2\text{-MeOE}_2$  and  $E_2/E_1$  in the atypical hyperplasia group were significantly lower than those in the non-atypical hyperplasia group and the control group ( $P < 0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis results showed that  $16\alpha\text{-OHE}_1$  was an independent risk factor for endometrial atypical hyperplasia ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of  $E_2$  and its metabolites in endometrial atypical hyperplasia are abnormally expressed. Monitoring the  $16\alpha\text{-OHE}_1$  level has a certain value for the diagnosis of endometrial atypical hyperplasia.

**[Key words]** estradiol; estrone; 4-Hydroxyestradiol; 2-Methoxyestradiol;  $16\alpha\text{-Hydroxyestrone}$ ; atypical endometrial hyperplasia; obesity; serum

子宫内膜癌是发达国家中最常见的妇科恶性肿瘤,其中 I 型子宫内膜癌为雌激素依赖型,大多数与肥胖和代谢综合征密切相关,II 型子宫内膜癌为非雌激素依赖型,与雌激素刺激关系不大<sup>[1]</sup>。通常认为 I 型子宫内膜癌是通过子宫内膜前体病变及分子遗传学改变的累积而发展的<sup>[2]</sup>,2014 年第 4 版世界卫生组织(WHO)女性生殖系统肿瘤分类中将子宫内膜病变分为两大类:非典型性增生/子宫内膜上皮内瘤变(AH/EIN)和不伴非典型性增生<sup>[3]</sup>。临床观察表明,子宫内膜非典型性增生与子宫内膜长期受雌激素刺激有关,并且子宫内膜非典型性增生进展为 I 型子宫内膜癌的风险高达约 30%<sup>[4]</sup>。因此,区分子宫内膜伴与不伴非典型性增生具有重要的临床意义,迄今为止,子宫内膜增生的诊断和随访需要侵入性手术<sup>[5]</sup>。

目前,子宫内膜癌及癌前病变缺乏敏感性及特异性较高的血清肿瘤标志物,探索更多的标志物对于子宫内膜癌及癌前病变的诊治有很高的临床价值<sup>[6]</sup>。质谱法测量内源激素的使用为此类研究开辟了新的研究途径,该方法除了灵敏度高、准确度高和具有可重复性之外,其还能够同时测量雌激素代谢产物<sup>[7]</sup>。笔者前期研究已经发现尿液中雌二醇( $E_2$ )、4-羟雌二醇( $4\text{-OHE}_2$ )、雌酮( $E_1$ )、2-甲氧雌二醇( $2\text{-MeOE}_2$ )、 $16\alpha\text{-羟雌酮}$ ( $16\alpha\text{-OHE}_1$ )可作为子宫内膜癌患者的肿瘤标志物<sup>[8]</sup>,但是目前国内外尚无报道雌激素及其代谢产物在子宫内膜非典型性增生患者中表达情况的研究,本研究采用高效液相色谱技术检测子宫内膜非典型性增生患者的血清中雌激素及其代谢产物水平,探讨血清中雌激素及其代谢产物水平在子宫内膜非典型性增生患者血清中的表达及意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于河北医科大学第四医院妇科就诊的异常子宫出血并疑似子宫内膜病变患者,经宫腔镜检查及子宫内膜病理活检确诊为子宫内膜不伴非典型性增生患者 80 例(不伴非典型性增生组),患者平均年龄为(40.5±6.5)岁,其中非肥胖组 45 例,肥胖组 35 例,收集阴道出血期的血清标本;子宫内膜活检证实为子宫内膜非典型性增生患

者,并且经子宫切除手术术后病理确诊为子宫内膜非典型性增生患者 70 例(非典型性增生组),收集阴道出血期的血清标本,患者平均年龄为(47.8±1.92)岁;其中非肥胖组 39 例,肥胖组 31 例,收集阴道出血期的血清标本;所有研究对象手术前至少 3 个月未接受药物治疗,并签署研究知情同意书。选择同期来该院行体检的绝经前妇女 60 例为对照组,经过 B 超评判子宫内膜无增厚,无异常出血,月经规律,既往无子宫内膜病变的健康人 60 例,平均年龄为(42.6±3.8)岁,其中非肥胖组 30 例,肥胖组 30 例,收集月经来潮第 2~3 天血清标本。排除吸烟、乳腺疾病、妇科肿瘤及其他激素有关的肿瘤,合并高血压或糖尿病者,合并严重心肝肾肺疾病者,合并急慢性感染者。其中 BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> 定义为肥胖。

### 1.2 主要试剂与仪器

AB 4500 三重四级杆质谱仪(Triple Quad 4500/LC-20AD)购自美国 Sciex 公司;电子天平 Q65-1CN 购自德国 Sartorius 公司;乙腈、甲醇购自德国 Merck 公司;甲酸、正辛醇、丙酮、氢氧化钠、盐酸购自天津大茂公司; $E_2$  标准品购自美国 Sigma-Aldrich 公司; $E_1$  标准品、 $4\text{-OHE}_2$  标准品、 $16\alpha\text{-OHE}_1$  标准品、 $2\text{-MeOE}_2$  标准品购自加拿大 TRC 公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 血清采集

收集清晨空腹血样标本 4 mL,置于促凝管中,加入 20  $\mu\text{L}$  维生素 C 防止氧化,2 h 内送实验室,并以 2000 r/min 离心 10 min 后,分离血清,将血清保存在 -80  $^{\circ}\text{C}$  直至使用。

#### 1.3.2 超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)检测方法

##### 1.3.2.1 色谱条件

色谱柱:Luna Omega 3  $\mu\text{m}$  polar C18 100 mm×2.1 mm,柱温 40  $^{\circ}\text{C}$ ;流动相 A 相 0.1% 甲酸水溶液, B 相 0.1% 甲酸乙腈溶液;流速 0.4 mL/min,梯度为 1 min 为 -90% A,10 min 为 -40% A,11~12 min 为 -90% A,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。

##### 1.3.2.2 标准溶液制备

(1)量取各标准品对溶液(除  $E_2$ )50  $\mu\text{L}$ 、雌二醇

500  $\mu\text{L}$ , 混合, 用 10% 乙腈稀释至 5 mL, 即各激素浓度均为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(2) 取对照储备液 50  $\mu\text{L}$ , 用 10% 乙腈稀释至 1 mL, 即得 500  $\text{ng}/\text{mL}$  血清样品;(3) 取溶液(2) 200  $\mu\text{L}$ , 用 10% 乙腈稀释至 1 mL, 即得 100  $\text{ng}/\text{mL}$  血清样品;(4) 取溶液(2) 100  $\mu\text{L}$ , 用 10% 乙腈稀释至 1 mL, 即得 50  $\text{ng}/\text{mL}$  血清样品;(5) 取溶液(4) 200  $\mu\text{L}$ , 用 10% 乙腈稀释至 1 mL, 即得 10  $\text{ng}/\text{mL}$  血清样品。

### 1.3.2.3 样品制备

取血清样品 1.0 mL, 加入 2.0 mL 乙腈, 涡旋 5 min, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 用氮吹仪吹干后, 再用 100  $\mu\text{L}$  10% 乙腈复溶, 分别取上述溶液 10  $\mu\text{L}$  进 UPLC-MS 联用仪进行检测。

### 1.3.2.4 方法验证

通过 UPLC-MS 方法分析来评估方法的精确度和准确度, 准确度用相对误差 (RE) 来确定, 计算公式:  $\text{RE}\% = [(\text{测定值} - \text{理论值}) / \text{理论值}] \times 100\%$ 。 $E_2$  的回收率为 91.2%~95.0%, 相对标准偏差 (RSD) 为 6.2%~7.9%; 4-OHE<sub>2</sub> 回收率为 109%~110%, RSD 为 2.6%~5.2%; 2-MeOE<sub>2</sub> 回收率为 100%~102%, RSD 为 7.0%~8.4%;  $E_1$  回收率为 97.2%~102.6%, RSD 为 5.6%~8.1%; 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 回收率为 102.4%~103.9%, RSD 为 7.0%~8.4%。通过绘制标准曲线, 用加权直线回归法得出校准方程; 在 0.1~1 000  $\text{ng}/\text{mL}$  浓度范围内拟合曲线方程。 $E_2$  方程为:  $Y = 3847.87X + 1541.85$  ( $r = 0.99996$ ); 4-OHE<sub>2</sub> 方程为:  $Y = 5.6189 \times 10^4 X + 1.1103 \times 10^5$  ( $r = 0.99998$ ); 2-MeOE<sub>2</sub> 方程为:  $Y = 3.4570 \times 10^4 X + 1.5869 \times 10^5$  ( $r = 0.99997$ );  $E_1$  方程为:  $Y = 3717.67X + 28880.01$  ( $r = 0.99994$ ); 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 方程为:  $Y = 5405.96X + 15179.68$  ( $r = 0.99998$ ), 其中 X 为对照品浓度、Y 为曲线下面积。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA 检验), 当差异存在统计学意义时使用 LSD 检验行进一步两两比较, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对照组中肥胖与非肥胖组血清中雌激素及其代谢产物水平比较

在对照组绝经前妇女中, 非肥胖组中  $E_2$ 、 $E_1$ 、 $E_2/2\text{-MeOE}_2$ 、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  水平明显均低于肥胖组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见图 1。

### 2.2 非肥胖患者雌激素及其代谢产物水平在各病理类型子宫内膜病变患者中的比较

在非肥胖绝经前妇女中,  $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 在对照组、不伴非典型性增生组、非典型性增

生组表现出增高趋势, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两两比较发现, 非典型性增生组  $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>、4-OHE<sub>2}/2\text{-MeOE}\_2、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  均明显高于对照组及不伴非典型性增生组 ( $P < 0.05$ ); 2-MeOE<sub>2</sub> 水平在对照组、不伴非典型性增生组及非典型性增生组表现出降低趋势, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两两比较发现, 非典型性增生组 2-MeOE<sub>2</sub>、 $E_2/E_1$  均明显低于对照组及不伴非典型性增生组均明显高于 ( $P < 0.05$ )。见图 2。</sub>

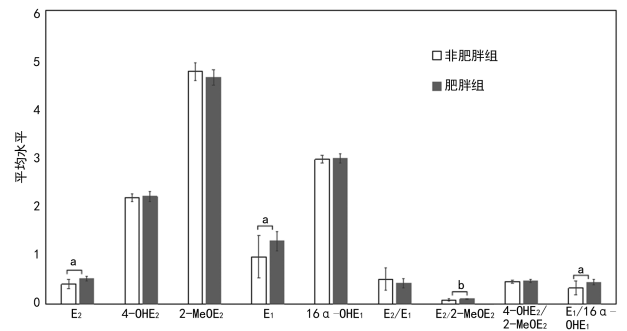


图 1 对照组妇女血清雌激素及其代谢产物水平比较  
 $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 单位均为  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 其余指标无单位; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ 。

图 1 对照组妇女血清雌激素及其代谢产物水平比较

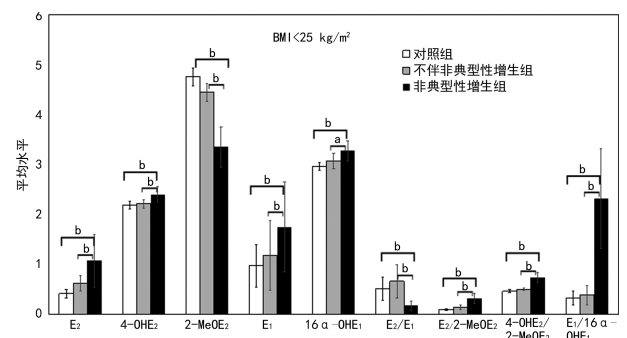
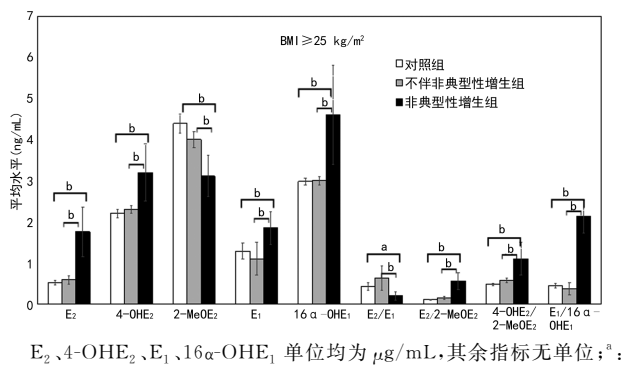


图 2 非肥胖绝经前妇女血清雌激素及其代谢产物水平及其比值比较  
 $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 单位均为  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 其余指标无单位; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ 。

图 2 非肥胖绝经前妇女血清雌激素及其代谢产物水平及其比值比较

### 2.3 肥胖患者雌激素及其代谢产物水平在各病理类型子宫内膜病变患者中比较

在肥胖绝经前妇女中,  $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>、 $E_2/2\text{-MeOE}_2$ 、4-OHE<sub>2}/2\text{-MeOE}\_2、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  在对照组、不伴非典型性增生组及非典型性增生组表现出增高趋势, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两两比较发现, 非典型性增生组患者  $E_2$ 、4-OHE<sub>2</sub>、 $E_2/2\text{-MeOE}_2$ 、4-OHE<sub>2}/2\text{-MeOE}\_2、 $E_1$ 、16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>、 $E_1/16\alpha\text{-OHE}_1$  均明显高于对照组及不伴非典型性增生组 ( $P < 0.05$ ); 2-MeOE<sub>2</sub> 水平在对照组、不伴非典型性增生组及非典型性增生组表现出降低趋势, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两两比较发现, 非典型性增生组患者 2-MeOE<sub>2</sub>、 $E_2/E_1$  在均明显低于不伴非典型性增生组及对照组 ( $P < 0.05$ )。见图 3。</sub></sub>



E<sub>2</sub>、4-OHE<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>、16α-OHE<sub>1</sub> 单位均为 μg/mL,其余指标无单位; <sup>a</sup>: P < 0.05; <sup>b</sup>: P < 0.01。

图 3 肥胖绝经前妇女血清雌激素及其代谢产物水平及其比值比较

2.4 子宫内膜非典型增生多因素 logistics 回归分析和 ROC 分析。

以子宫内膜非典型增生为不良结局,将雌激素及其代谢产物纳入多因素 logistics 回归分析,结果显示 16α-OHE<sub>1</sub> 是发生子宫内膜非典型增生的独立危险因素 (P < 0.05), E<sub>2</sub>、4-OHE<sub>2</sub>、2-MeOE<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>/2-MeOE<sub>2</sub>、4-OHE<sub>2</sub>/2-MeOE<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>/16α-OHE<sub>1</sub> 与子宫内膜非典型增生的发生无明显相关性 (P > 0.05), 见表 1。16α-OHE<sub>1</sub> 回归模型 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.897 [P = 0.038, 95% CI (0.822, 0.972)], 具有良好的诊断效能, 见图 4。

表 1 子宫内膜非典型增生多因素 logistics 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
E <sub>2</sub>	34.7	18.1	3.7	0.056	1.6(0.4,3.5)
4-OHE <sub>2</sub>	-17.1	18.5	0.9	0.357	1.5(0.1,4.6)
2-MeOE <sub>2</sub>	4.5	8.7	0.3	0.609	2.8(0.2,5.5)
E <sub>1</sub>	5.8	4.2	2.0	0.161	1.7(0.9,2.8)
16α-OHE <sub>1</sub>	-8.8	4.4	4.0	0.045	3.0(0.9,6.7)
E <sub>2</sub> /E <sub>1</sub>	-5.8	2.6	4.8	0.051	0.5(0.0,1.5)
E <sub>2</sub> /2-MeOE <sub>2</sub>	-11.5	6.3	3.0	0.081	0.6(0.9,1.7)
4-OHE <sub>2</sub> /2-MeOE <sub>2</sub>	9.5	8.4	1.3	0.256	1.5(0.1,2.4)
E <sub>1</sub> /16α-OHE <sub>1</sub>	-26.0	14.1	3.4	0.060	1.9(1.1,3.5)

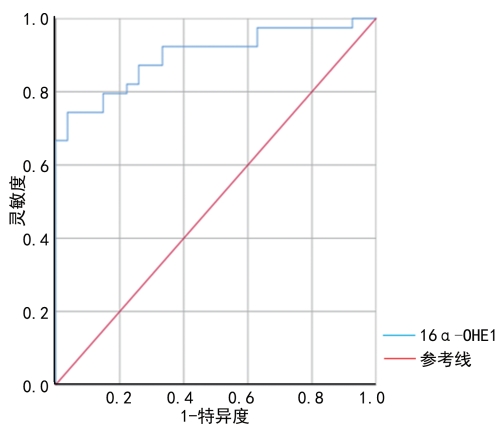


图 4 16α-OHE<sub>1</sub> ROC 曲线分析

3 讨 论

子宫内膜非典型性增生为子宫内膜癌前病变的

主要形式,目前认为子宫内膜非典型性增生主要与雌激素持续刺激子宫内膜组织有关<sup>[9]</sup>,但是对于雌激素代谢产物与子宫内膜非典型性增生的关系尚无研究,本研究旨在分析雌激素及其代谢产物浓度变化与子宫内膜非典型性增生发生发展的关系,准确预测子宫内膜非典型性增生的生物学标志物,并应用于临床。卵巢分泌的雌激素是绝经前女性体内雌激素的主要来源,以 E<sub>2</sub> 的形式作用于器官靶点,研究发现 E<sub>2</sub> 及其代谢产物在卵泡早期(月经干净后 2~6 d),卵泡中期(月经干净后 2~16 d),排卵期(排卵日前 5 d 至排卵日后 5 d),黄体中期检测值有明显的不同,因此本试验收集的是妇女月经期第 2~3 天的血清标本<sup>[10]</sup>。

肥胖女性体内通过子宫内膜和脂肪组织内的芳香化作用将过多的雄激素转化为可生物利用的雌激素,间接地导致子宫内膜癌的风险增加<sup>[11]</sup>。研究发现严重肥胖 (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) 使子宫内膜癌患病率增加 3 倍<sup>[12]</sup>。本研究通过检测绝经前的正常无子宫内膜增生病变妇女的血清标本发现, E<sub>2</sub>、E<sub>1</sub> 在肥胖妇女血清中水平明显高于非肥胖妇女;这也说明了长时间的肥胖可能会增加子宫内膜病变的风险;通过检测雌激素及其代谢产物可指导其健康的生活方式,减轻体重,从而预防子宫内膜病变的发生。

E<sub>2</sub> 和 E<sub>1</sub> 通过与其受体合形成复合物,促进细胞有丝分裂及基因的突变,导致癌症的发生<sup>[13]</sup>。CYP1B1 将雌激素第 4 位上的碳原子羟化生成 4-OHE<sub>2</sub>,且 4-OHE<sub>2</sub> 使大鼠患子宫内膜癌的概率是 E<sub>2</sub> 的 9 倍<sup>[14]</sup>。研究表明 4-OHE<sub>2</sub> 可通过磷酸化快速激活细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (ERK/MAPK) 通路,导致 Raf 基因突变,从而可导致肿瘤的发生<sup>[14]</sup>,因此 4-OHE<sub>2</sub> 在诱导癌症的发生发展中起重要作用。本研究发现 E<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>、4-OHE<sub>2</sub> 在非典型性增生组患者中明显高于其他组,说明 4-OHE<sub>2</sub> 可促进子宫内膜向非典型性增生病变的发生。

16α-OHE<sub>1</sub> 是在雌激素的第 16 位碳原子 (C-16) 发生羟化反应生成的,其中 CYP3A4 酶在 C-16 羟化过程中起主要作用<sup>[15]</sup>。研究表明,16α-OHE<sub>1</sub> 可与雌激素受体结合促进癌基因的表达,导致 DNA 的损伤和肿瘤的发生<sup>[16]</sup>。本研究发现 16α-OHE<sub>1</sub> 水平在子宫内膜非典型性增生组患者明显升高,说明 16α-OHE<sub>1</sub> 在子宫内膜发生非典型性病变过程中起促进作用。本研究在多因素 logistics 分析模型中发现 16α-OHE<sub>1</sub> 是子宫内膜发生非典型性增生的高危因素,因此监测 16α-OHE<sub>1</sub> 水平对于子宫内膜非典型性增生的诊断具有重要的价值。

2-MeOE<sub>2</sub> 是内源性雌激素在第 2 位碳原子发生羟基化及甲基化生成的代谢产物。儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 将 2-OHE<sub>2</sub> 和 2-OHE<sub>1</sub> 转变成 2-MeOE<sub>2</sub> 和 2-MeOE<sub>1</sub>。COMT 在子宫内膜癌的细胞

中过表达,降低雌激素水平,抑制肿瘤生长。本研究中,2-MeOE<sub>2</sub> 在非典型性增生组明显降低,说明 2-MeOE<sub>2</sub> 可抑制子宫内膜非典型性增生的发生。本研究发现, E<sub>2</sub>/2-MeOE<sub>2</sub>、4-OHE<sub>2</sub>/2-MeOE<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 在非典型性增生组明显升高, E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> 在非典型性增生组明显降低,说明子宫内膜病变的发生与高雌激素和激素代谢的不平衡有密切关系。

本研究发现 E<sub>2</sub> 及其代谢产物的变化在子宫内膜病变中异常表达及监测 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> 水平对于子宫内膜非典型性增生的诊断具有一定的价值。本研究创新性探讨雌激素及其代谢产物在子宫内膜非典型性增生患者中表达情况,为子宫内膜非典型性增生的预防及诊断提供一个新的参考指标。在对子宫内膜非典型性增生的患者保留生育功能治疗时,对 E<sub>2</sub> 及其代谢产物的变化的随访,可以对疾病的诊断及治疗起指导作用。对于 E<sub>2</sub> 及其代谢产物的异常变化给予积极治疗,可预防子宫内膜病变的发生。

#### 参考文献

- [1] SUAREZ A, FELIX A, COHN D, et al. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 243-249.
- [2] INOUE F, SONE K, TOYOHARA Y, et al. Targeting epigenetic regulators for endometrial cancer therapy: its molecular biology and potential clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2305.
- [3] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, SACCONI G, et al. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia [J]. *APMIS*, 2019, 127(6): 427-434.
- [4] TRIMBLE C, KAUDERER J, ZAINO R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a gynecologic oncology group study [J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 812-819.
- [5] EMONS G, BECKMANN M, SCHMIDT D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015, 75(2): 135-136.
- [6] JIANG Y, WANG N, YIN D, et al. Changes in the expression of serum mir-887-5p in patients with endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(6): 1143-1147.
- [7] BARBARA J, FUHRMAN, XIA X, et al. Assay Reproducibility and Interindividual variation for 15 serum estrogens and estrogen metabolites measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(12): 2649-2657.
- [8] ZHAO H, JIANG Y, LIU Y, et al. Endogenous estrogen metabolites as biomarkers for endometrial cancer via a novel method of liquid chromatography-mass spectrometry with hollow fiber liquid-phase microextraction [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(2): 158-164.
- [9] EPPLEIN M, REED S, VOIGT L, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(6): 563-570.
- [10] XU X, DUNCAN A, MERZ-DEMLOW B, et al. Menstrual cycle effects on urinary estrogen metabolites [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 3914-3918.
- [11] BRACHT J, VIEIRA-POTTER V, SOUZA R, et al. The role of estrogens in the adipose tissue milieu [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 127-143.
- [12] SIMPSON A, LENNOX G. Highlighting obesity as a risk factor for endometrial cancer [J]. *CMAJ*, 2021, 193(2): E58.
- [13] FUENTES N, SILVEYRA P. Estrogen receptor signaling mechanisms [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019, 116: 135-170.
- [14] CHEN Z, NA H, HURH Y, et al. 4-hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: possible protection by NF-kappaB and ERK/MAPK [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 208(1): 46-56.
- [15] ZHU B, LEE A. NADPH-dependent metabolism of 17beta-estradiol and estrone to polar and nonpolar metabolites by human tissues and cytochrome P450 isoforms [J]. *Steroids*, 2005, 70(4): 225-244.
- [16] CHAGAY N, MKRTUMYAN A. Estrogen metabolism, lifetime methylation disorders, and breast cancer [J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2019, 65(3): 161-173.
- [17] KUMAR P, SINGH G, RAI V, et al. Evaluation of COMT Gene rs4680 polymorphism as a risk factor for endometrial cancer [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2020, 35(1): 63-71.