

# 子宫内膜癌保育治疗孕激素耐药分子机制的相关研究进展

王露露(综述) 吕巧英 罗雪珍<sup>△</sup>(审校)

(复旦大学附属妇产科医院妇科 上海 200011)

**【摘要】** 大剂量高效孕激素是年轻有生育需求的早期子宫内膜癌患者保留生育功能的标准治疗方案,但相当一部分患者存在原发或继发性孕激素治疗不敏感,造成治疗时间延长,不良反应增加,甚至疾病进展,严重影响保留生育功能效果。因此,解析探讨子宫内膜癌孕激素治疗不敏感/耐药的分子机制对于临床治疗有重大指导意义。孕激素受体介导的信号通路是孕激素发挥抗肿瘤作用的主要途径,包括孕激素受体、相关共作用信号分子、转录因子以及肿瘤-代谢-免疫微环境等可协同干扰孕激素受体信号通路。本文就目前孕激素治疗不敏感/耐药的分子机制的研究进展作一综述,系统阐述孕激素受体相关信号通路中影响子宫内膜癌孕激素敏感性的关键因素,以期为进一步解析子宫内膜癌孕激素不敏感/耐药的可能机制,为子宫内膜癌合理、安全、有效地保育治疗提供理论依据,为孕激素治疗不敏感的子宫内膜癌患者寻求新的治疗方法奠定基础。

**【关键词】** 子宫内膜癌; 孕激素; 孕激素受体; 孕激素耐药; 保留生育力

**【中图分类号】** R711.74 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.03.021

## Research progress on the molecular mechanisms involving in progesterone resistance of the fertility-sparing treatment in endometrial cancer

WANG Lu-lu, LYU Qiao-ying, LUO Xue-zhen<sup>△</sup>

(Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

**【Abstract】** High-dose progestin therapy has been used as a standard fertility-sparing treatment for young women with early endometrial cancer (EC) who have a strong desire to preserve fertility. However, a considerable number of patients are suffering from *de novo* or acquired progesterone insensitivity that severely inhibits the therapeutic efficacy, including extending treatment cycles, increasing adverse effects, or even contributing to tumor progression. Therefore, figuring out molecular mechanisms involved in EC progesterone resistance is of great significance for clinical treatment. The antitumor activity of progestin mainly relies on its binding to progesterone receptors (PR) and downstream PR signaling pathways. Many factors, such as progesterone receptors, steroid receptor co-regulators, transcriptional factors, and tumor-metabolism-immunity microenvironment, can synergistically interfere with PR signaling pathway in different layers. This review summarizes current known mechanisms of progesterone resistance, elaborates on key factors in regulating progesterone responsiveness of PR signaling pathway, and aims to systematically analyze possible molecular mechanisms of EC progesterone resistance, provide theoretical basis for an optimal conservative treatment strategy, and establish a foundation for seeking new treatments for progesterone resistant patients.

上海市自然科学基金(18ZR1405300)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: luoxuezheng@163.com

网络首发时间:2021-03-15 17:19:53 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20210312.1422.022.html>

**【Key words】** endometrial cancer; progestins; progesterone receptor; progesterone resistance; fertility-sparing treatment

\* This work was supported by Shanghai Municipal Natural Science Foundation (18ZR1405300).

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是最常见的女性生殖系统肿瘤之一,其发病率逐年增高,并呈低龄化趋势,44岁以下的年轻患者约占发病总人数的7%<sup>[1]</sup>。对于有强烈的生育愿望,并经严格筛选的早期(Ia期,G1)子宫内膜样癌患者,可采用高效孕激素进行保留生育功能治疗。孕激素能够拮抗雌激素刺激,抑制细胞增殖、促进分化,逆转恶性表型,发挥抗癌作用,但是治疗过程中出现的耐药,却使得30%左右患者治疗失败,甚至出现了病情恶化。临床荟萃分析显示,孕激素治疗子宫内膜不典型增生患者的完全治愈率为66%~74%,早期子宫内膜样癌的完全逆转率为49%~72%<sup>[2]</sup>。解析子宫内膜孕激素敏感性的调控机制是解决孕激素耐药的关键环节。孕激素主要通过激活孕激素受体(progesterone receptor, PR)下游的信号通路发挥生物学效应。多项临床试验表明,接受孕激素保育治疗的子宫内膜不典型增生和早期子宫内膜癌患者中,PR阴性患者往往孕激素治疗反应性不佳<sup>[3]</sup>。也有几项小样本前瞻性临床试验表明,PR阴性组存在部分患者(18%~50%)对孕激素有反应性,孕激素治疗有效<sup>[4-6]</sup>。因此,欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)提出可对PR阴性的患者试行孕激素保育治疗<sup>[7]</sup>。但目前大多数指南仍然建议在接受保育治疗前监测患者癌组织PR表达情况,对于PR弱表达或者阴性的患者,不推荐进行保育治疗<sup>[8]</sup>。所以,子宫内膜癌患者孕激素敏感性高低很大程度上取决于PR的水平和功能。本文旨在通过对孕激素受体的作用机制进行阐述,对影响子宫内膜孕激素效应的因素进行分析总结,从而指引子宫内膜癌孕激素耐药的干预新策略。

**孕激素受体及其功能** PR是类固醇受体超家族的一员,可分为核受体和膜受体。未被激活的核受体位于胞质内,与孕激素结合后入核,作为核转录因子调控靶基因的表达水平,这也是孕激素的主要作用途径。而位于细胞表面的孕激素受体与孕激素的结合力弱,其确切的生物学功能尚存在争议。所以本文主要针对核孕激素受体的生物学功能展开讨论。

PR主要可以分为A亚型(progesterone receptor A, PRA)和B亚型(progesterone receptor B, PRB)。PRA(94 000)和PRB(116 000)是由位于11号染色体(11q22-q23)的PGR基因在不同启动子的控制下转录生成的两种在结构上极为相似的蛋白。二者唯一的不同在于PRB氨基端起始比PRA多了164个氨基酸,这可能是造成PRA和PRB功能差异的关键。

既往研究认为PRA和PRB具有相反的生物学作用,PRB是高度活跃的核转录因子,而PRA则会抑制PRB的转录活性,子宫内膜孕激素敏感性与PRA/PRB会呈现负相关趋势,即PRA/PRB越低,孕激素敏感性越高。但陆续有研究证实,PRA和PRB之间的相互作用更为复杂。利用全基因组表达分析技术,研究人员发现PRA、PRB都具有转录调节活性,可以作用于多种内源性启动子,调节不同的靶基因。人子宫内膜间质细胞(human endometrial stromal cells, HESCs)可同时表达PRA和PRB。Kaya等<sup>[9]</sup>利用siRNA技术靶向敲低HESCs的PR水平,再通过腺病毒载体转导,使其特异性表达PRA或者PRB,以此来研究PRA、PRB的生物学作用差异。Chip-seq结果显示,PRA、PRB分别有6552和13407个全基因组结合位点,包括5177个共有位点。另外,PRB还可作用于PGR上的PRA启动子序列,直接上调PRA的表达。接下来作者利用微阵列分析对两种亚型所调控的基因集进行了对比,发现与敲除PGR的HESCs相比,PRA阳性、PRB阳性、PRA和PRB双阳性的间质细胞直接或间接调控的基因数量分别为451、1724、1636,三者之间存在不同程度的交集。PRA特异性调控某些蛋白激酶和凋亡相关转录因子的表达,例如TNFSF12, BCL6, MCL1等。PRB特异性抑制包括CDK1, CCNB1, CCNB在内的多种细胞周期相关调控分子水平,发挥抑制细胞增殖的作用。两种受体同时表达时,差异基因主要与PRB相关,但PRA对于PRB的转录活性存在抑制作用,因为研究结果表明,相较于单独表达PRB,同时存在两种亚型的情况下,部分PRB靶基因表达量出现了不同

程度的下调。以上研究证实,PRA、PRB均具有转录调节活性,二者所调控的下游基因网络存在交叉,但也不乏各自的特异性。并且,两种亚型相互影响,表现在PRB对于PRA表达水平的调控,以及PRA对于PRB转录活性的调控。

PRA和PRB的表达水平具有组织细胞特异性,在子宫内皮膜上皮和间质细胞中发生周期性动态变化,使得子宫内皮膜对于孕激素的反应性呈周期性变化。子宫内皮膜增生期,在高雌激素作用下,子宫内皮膜上皮和间质细胞处于增殖状态,PRA和PRB水平在雌激素作用下也逐步上升,此时,子宫内皮膜上皮细胞中PRA/PRB $\approx$ 1,子宫内皮膜间质细胞中PRA/PRB $>$ 1,孕激素敏感性增高,为分泌期做好准备。子宫内皮膜分泌期,黄体分泌孕激素逐渐增多,子宫内皮膜间质在孕激素的作用下分泌反应增加,增殖受到抑制,即雌激素的促增殖效应被孕激素所拮抗。同时,孕激素作用下PRB的表达水平在两种组织类型中均出现降低,而PRA的表达水平仅仅在上皮细胞中明显降低,间质细胞PRA表达量仍然维持高水平,孕激素敏感性出现回落<sup>[10-11]</sup>。

由此可知,PR的亚型表达水平、组织定位、功能活性都是影响子宫内皮膜癌孕激素敏感性的重要因素。

#### 影响子宫内皮膜癌孕激素敏感性的分子机制

受体水平PR表达水平降低以及亚型失衡 孕激素主要通过激活PR发挥抑制肿瘤细胞增殖,促进子宫内皮膜向分泌期转化的生物学效应。所以,子宫内皮膜PR蛋白表达水平与其孕激素敏感性息息相关,低表达PR或者治疗过程中出现的PR表达水平下调可能是产生子宫内皮膜癌孕激素耐药的分子机制之一。最新的临床荟萃分析研究报告,PR阳性的子宫内皮膜不典型增生和早期内皮膜癌患者对于孕激素保育治疗的反应性更高<sup>[12]</sup>。PRA和PRB在孕激素治疗过程中都可以作为预测激素敏感度的生物学标志,但是哪一亚型在孕激素抗肿瘤效应中起主要作用,仍存在争议。目前大部分研究认为,相较于PRA,PRB在孕激素抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭中起主导作用<sup>[12]</sup>。但Conneely等<sup>[13]</sup>通过研究证实了PRA在拮抗雌激素方面的重要地位。研究人员特异性敲除小鼠子宫内皮膜PRA,在PRB单独作用下,孕激素抗细胞增殖作用减弱,子宫内皮膜出现不典型增生过长。子宫内皮膜中PR亚型的分布具有细

胞特异性,间质细胞主要表达PRA,而上皮细胞主要表达PRB,两种亚型在不同细胞类型中的下游信号以及靶基因调控有所不同,受体表达水平也随着内皮膜微环境改变发生动态变化,共同调节内皮膜细胞增殖、分化<sup>[14]</sup>。相较于研究某一种亚型,PRA、PRB在上皮、间质中的比例失衡、孕激素受体上皮-间质间的信号传导差异和相互作用是未来的研究重点。目前多数研究对PR亚型的组织细胞特异性不够重视,尽管对于PR亚型进行了区分,但很少针对组织类型进行区分研究,体外试验也主要是利用子宫内皮膜上皮肿瘤细胞系,存在很大的局限性。

PGR的表观修饰 PGR启动子的5'上游区域包含CpG岛,CpG岛的异常甲基化会引起相关基因的沉默。在子宫内皮膜癌中,DNA启动子和外显子区域的异常甲基化会导致PGR表达下降,在转录水平抑制孕激素受体的表达,下调肿瘤细胞的孕激素敏感性,并且与子宫内皮膜癌不良的预后结局相关<sup>[15]</sup>。虽然PRA与PRB都由PGR基因转录生成,但是二者由不同的启动子进行调控,这可能会导致两种受体亚型的表观修饰模式存在差异。通过对子宫内皮膜癌细胞系和肿瘤组织进行研究,学者证实了PGR甲基化修饰在PRB启动子区域尤为显著,并伴随PRB表达下降和孕激素敏感性减弱<sup>[16]</sup>。DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化抑制剂使用可以提高子宫内皮膜癌细胞PRB的表达,增强孕激素受体对FOXO1,p21,p27等靶基因的调控<sup>[17]</sup>。导致PGR甲基化的机制尚不明确,可能与PTEN,KARS等基因突变,长链非编码RNA(HOTAIR)过表达有关<sup>[18-19]</sup>。

PR的翻译后修饰 翻译后修饰(post-translational modification, PTMs)会影响孕激素受体的稳定性、亚细胞定位、转录活性以及靶基因的选择。常见的PTMs形式包括磷酸化修饰、泛素化修饰、类泛素化(SUMO化)修饰。孕激素受体氨基端存在多个丝氨酸(serine, Ser)磷酸化位点,可以被MAPK、CDK2、CK2等多种激酶选择性磷酸化,对孕激素受体的功能结构产生不同的影响。例如,MAPK可选择性磷酸化PRB的Ser294和Ser345位点,促进PR入核,激活其对靶基因的调控<sup>[20]</sup>。与此同时,Ser294的磷酸化可诱导PR发生泛素化修饰,下调PR表达,引起泛素化-26S蛋白酶体介导的配体依赖性PR蛋白降解<sup>[21]</sup>。泛素化虽然可导致PR

水平快速下调,但研究表明,泛素化降解也是PR活化下游信号通路的重要条件。Yang等<sup>[22]</sup>使用MAPK抑制剂PD0325901抑制子宫内膜癌细胞PR磷酸化,24h后检测癌细胞PR蛋白表达水平。实验结果表明,磷酸化被抑制后,泛素化介导的PR蛋白降解随之减少,子宫内膜癌细胞PR水平得以维持。但后续实验表明未降解的PR并不具备转录激活作用,PR靶基因AREG、PAEP mRNA表达水平在孕激素作用下未出现相应的升高。研究人员还收集了子宫内膜患者孕激素治疗前后的癌组织标本,免疫组化结果显示,在孕激素作用下,内膜癌组织病理类型出现逆转,同时伴有子宫内膜癌组织中PR水平的明显下调,验证了上述结论。所以PR阳性并不等于孕激素敏感,“无功能”PR不能被泛素化降解,无法正常调控下游基因。SUMO化也是类固醇受体重要的翻译后修饰形式。ABDEL-HAFIZ等报道<sup>[23]</sup>,PR氨基端的K388位点存在SUMO结合共有序列,并且该位点的SUMO化依赖于孕激素与PR的结合。SUMO化会抑制PR的转录活性,相较于未经SUMO化的孕激素受体,SUMO化孕激素受体的转录活性会降低6~10倍。目前PR翻译后修饰的研究背景以乳腺癌居多,但PR在乳腺组织和子宫内膜组织中具有不同的生物学功能,所以需要更多的研究来分析翻译后修饰在内膜癌中所扮演的角色。

**受体后水平协同调节因子异常表达** 类固醇受体需要通过募集协同调节因子完成其对靶基因的调控,可分为促进转录的协同刺激因子和抑制转录的协同抑制因子。协同调节因子复合体具备染色质重塑酶活性,可以引起局部染色质乙酰化或者去乙酰化。乙酰化会使得染色质松弛或开放,所以在高乙酰化位点观察到转录活性增加,而在低乙酰化区域观察到活性降低。可见,协同调节因子在PR与染色质DNA之间起到了“桥梁”作用。多项研究表明,在乳腺癌、前列腺癌等激素依赖性肿瘤中存在SRCs等协同调节因子表达水平异常增高或降低,可继发肿瘤对激素治疗不敏感或抵抗<sup>[24]</sup>。SRC家族是较早发现的协同刺激因子,主要包括3个成员——SRC-1、SRC-2、SRC-3,对于调节PR的转录活性和子宫内膜孕激素反应性至关重要<sup>[25]</sup>。多项研究证实子宫内膜癌微环境中存在PR协同调节因子表达异常,表现为SRC-2、SRC-3表达异常增高,

SRC-1表达降低,伴孕激素受体表达下降,孕激素反应性减弱<sup>[26-27]</sup>。因此,子宫内膜癌微环境中孕激素受体协同调节因子的异常表达很可能介导了肿瘤细胞孕激素反应性的降低,相关分子机制尚不明确,可能与孕激素受体AF1功能区突变,协同因子招募功能减弱有关<sup>[28]</sup>。

**PR下游靶基因的改变** PR在核外与c-SRC相互作用后可以激活ERK/MAPK和AKT通路,间接调控下游靶基因。这是PR所介导的快速、间接的基因调控。而PR经典作用机制是作为核转录因子,调控下游靶基因,发挥对抗细胞增殖、促进分化的作用。目前已知的PR下游靶基因包括IHH、HOXA10、FOXO1、DKK1、IGFBP-1、CyclinD1(CCND1)、p27(CDKN1B)、p21(CDKN1A)等<sup>[10,25]</sup>。靶基因表达产物以自分泌和旁分泌的形式实现上皮-间质细胞增殖分化的调节,下文中以靶基因IHH和FOXO1为例作简要说明。子宫内膜上皮细胞PR激活之后可上调IHH表达,而IHH通过诱导间质细胞COUPTFII、Ptch1、Hand2等下游信号分子,抑制FGFs等生长因子激活上皮细胞ERK/MAPK、AKT通路,从而拮抗雌激素的作用<sup>[29]</sup>。另一个PR关键性靶基因FOXO1主要是由子宫内膜基质细胞PRB调控的一类转录因子。有报道<sup>[30]</sup>,PRB可通过上调FOXO1,抑制子宫内膜上皮细胞增殖,促进间质细胞分化。FOXO1与IGFBP-1启动子区域结合后,引起IGFBP-1水平升高,对于PR介导的抗上皮细胞增殖至关重要。研究人员利用siRNA敲低子宫内膜上皮细胞FOXO1后发现,低表达FOXO1时,孕激素抑制细胞增殖的能力被大大削弱。近期有研究初步证实,孕激素耐药的子宫内膜癌细胞中,FOXO1的mRNA水平显著降低<sup>[31]</sup>。PR其他的靶基因,如HOXA10、p21、p27等,也是PR相关信号通路重要的效应执行分子。

综上所述,作为PR相关信号通路的效应分子,PR下游的靶基因如果发生突变或被异常修饰,丧失功能,即使内膜组织中PR表达为阳性,其对孕激素反应性仍然不佳。

**PR相关信号通路异常** PR介导的信号通路还会与其他分子信号通路存在交互作用,某些信号通路的异常激活或抑制可能对子宫内膜癌细胞的PR表达水平以及孕激素敏感性产生影响。目前已知与孕激素敏感性相关的信号通路主要包括:

(1)肿瘤凋亡通路。富有成效的孕激素治疗一般伴有肿瘤细胞的增殖抑制、凋亡等现象。FAS-FASL相互作用是诱导细胞凋亡的重要途径之一。有研究证实<sup>[32]</sup>,孕激素可通过上调子宫内膜腺上皮FAS、FASL的表达,发挥抗癌作用。对孕激素不敏感的内膜癌患者肿瘤组织中FAS、FASL的表达明显下调,这可能是子宫内膜癌发生耐药的机制之一。

(2)EGFR信号通路。AI等<sup>[33]</sup>研究发现,子宫内膜癌孕激素耐药的发生伴有肿瘤微环境中内源性生长因子TGF $\alpha$ /EGF、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFR酪氨酸激酶(EGFR-TK)表达增高。生长因子可引起EGFR自身磷酸化,EGFR-TK活性增强,进一步活化细胞内MAPK信号通路,导致细胞分裂增殖,同时还可导致PR表达下降。

(3)PI3K-AKT信号通路。PI3K/AKT信号通路与细胞增殖和凋亡密切相关。Gu等<sup>[34]</sup>报道了PI3K/AKT信号通路活化对于PR的抑制作用。长期使用孕激素治疗可引起PR的下调,此时孕激素可通过非PR途径活化PI3K/AKT信号通路,促进内膜癌细胞增殖,抑制其凋亡,引起肿瘤的进展。同时,异常活化的PI3K/AKT信号通路会进一步下调PR的表达,促进孕激素敏感度进一步下降。应用AKT通路抑制剂LY294002后,内膜癌PRB表达水平升高,对孕激素的敏感性增强。

(4)其他。多项研究报道了survivin、HE4、GloI、SIRT1等分子表达异常,可调节PR表达水平,影响肿瘤细胞对于孕激素敏感性,可应用于孕激素治疗效果的预测<sup>[35-37]</sup>,但具体的信号分子机制和临床试验还未开展,对于孕激素反应性预测的敏感度和特异性尚不清楚。另外,利用微阵列分析、基因共表达网络分析,Li等<sup>[35]</sup>发现了可能与孕激素耐药相关的基因,包括ANO1、SOX17、CGNL1、DACH1、RUNDC3B、SH3YL1和CRISPLD1,这些基因表达产物可能对PGR表达水平或者PR下游信号通路产生负性调控作用,诱导孕激素耐药。

**代谢-免疫-肿瘤微环境** 子宫内膜癌的发生发展与代谢息息相关,已证实,肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常均为其独立危险因素。近期有学者证实,存在胰岛素抵抗、体重超标的子宫内膜不典型增生患者接受孕激素治疗需要更长的治疗周期,表明代谢紊乱可抑制机体的孕激素反应性<sup>[38]</sup>。一项前瞻性

随机对照临床试验表明,胰岛素增敏剂二甲双胍可以提高内膜癌以及非典型增生病人保育治疗的效果。所以,肥胖和胰岛素抵抗可能协同导致了孕激素耐药的发生<sup>[39]</sup>。肥胖和胰岛素抵抗可能主要通过以下两种机制导致子宫内膜癌发生孕激素治疗耐药:(1)外周以及局部雌激素生成过多。研究表明,肥胖可以促进卵巢以及周围脂肪组织中雌激素的产生,并且可间接下调性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin,SHBG),引起循环中雌二醇水平升高<sup>[40-41]</sup>。另外,高胰岛素微环境能够上调内膜癌细胞G蛋白耦联雌激素受体(G-protein-coupled estrogen receptor,GPER)的表达水平,增加肿瘤细胞对雌激素的敏感性,从而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[42]</sup>。(2)子宫内膜微环境的慢性炎症状态。肥胖和胰岛素抵抗是多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者常合并的代谢异常。研究人员收集了PCOS患者与正常女性分泌期内膜组织进行差异基因分析,结果表明PCOS患者内膜组织中PR下游靶基因,如GAB1、LIF、GAB2,mRNA表达水平明显低于正常内膜组织,验证了PCOS患者的孕激素抵抗性<sup>[43]</sup>。后续研究表明,PCOS患者孕激素反应性低下可能与代谢异常引起的子宫内膜微环境慢性炎症状态有关,免疫微环境的改变可引起子宫内膜间质细胞无法正常蜕膜化,出现孕激素抵抗<sup>[44]</sup>。LI等<sup>[35]</sup>利用微阵列分析技术对孕激素耐药和敏感的子宫内膜癌细胞差异基因进行筛选,再通过GO/KEGG对差异基因进行富集分析,发现差异基因主要富集于脂肪代谢、免疫功能调节和炎症相关通路,验证了孕激素耐药与代谢、免疫之间的联系。胰岛素抵抗和肥胖可诱发机体的慢性炎症状态,影响肿瘤微环境中的免疫细胞,如巨噬细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞等的增殖分化以及免疫活性,同时伴随有促炎细胞因子、趋化因子的释放,促进肿瘤发展。肿瘤相关巨噬细胞,即M2型巨噬细胞,是慢性炎症微环境中重要的免疫细胞。GALVAN等<sup>[45]</sup>研究发现,在前列腺肿瘤中,肥胖相关性肿瘤微环境可募集巨噬细胞,并且通过COX-2/PGE2途径诱导巨噬细胞表型向肿瘤相关巨噬细胞极化。而在子宫内膜癌中,与正常增生期内膜相比,M2型巨噬细胞在子宫内膜癌中浸润增多。M2型巨噬细胞可通过释放多种细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和氧自由基,促进子宫内

膜癌进展。TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 可能通过表观修饰直接下调PR的表达水平。促炎因子还可与PR竞争协同调节因子、干扰PR与FOXO1的相互作用,从而影响孕激素发挥调节作用<sup>[38]</sup>。另外,自由基的生成和氧化应激信号通路的激活,可通过改变PR翻译后修饰的形式改变受体的功能状态<sup>[46]</sup>。因此,M2型巨噬细胞可通过分泌细胞因子、自由基抑制内膜孕激素敏感性,诱导孕激素治疗不敏感。

综上所述,代谢因素可通过改变肿瘤微环境中巨噬细胞的免疫活性影响孕激素受体信号通路中的中间环节,促成了代谢-免疫-肿瘤耐药的过程。异常代谢背景下,肿瘤微环境中的其他免疫细胞对于孕激素受体是否存在类似的抑制效应还有待研究,是十分具有潜力的研究方向。

**结语** 子宫内膜癌是一种与激素水平、代谢异常密切联系的女性生殖系统肿瘤。近年来,越来越多的研究验证了代谢紊乱对肿瘤微环境的影响。然而,目前对孕激素耐药方面的研究较为松散和片面,往往只针对某个分子、某个通路,不同的研究之间很少有关联或者递进。另外,子宫内膜干细胞异常在子宫内膜癌的发生、发展、孕激素耐药中发挥的作用亦是目前的研究热点。子宫内膜干细胞内部异常活化信号与孕激素受体下游通路间存在多交叉现象,可能干扰子宫内膜癌对孕激素的敏感性。

今后对于子宫内膜癌孕激素耐药机制的研究可以子宫内膜癌患者的代谢特征为背景,将肿瘤微环境的代谢-免疫特征与孕激素受体上下游信号通路相关分子相结合,同时可对子宫内膜干细胞与孕激素敏感性之间的关系开展相关研究,为从根本上解决孕激素耐药现象提供新靶点、新思路。

**作者贡献声明** 王露露 数据采集,论文构思、撰写和修订。吕巧英,罗雪珍 论文构思和修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 陈晓军,杨佳欣,王华英,等.子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜样癌的保留生育功能治疗及评估的建议[J].中华妇产科杂志,2019,54(2):80-86.
- [2] BAKER J, OBERMAIR A, GEBSKI V, *et al.* Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1):263-270.
- [3] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, SACCONI G, *et al.* Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(8):976-987.
- [4] EHRlich C E, YOUNG P C M, STEHMAN F B, *et al.* Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158(4):796-807.
- [5] INGRAM SS, ROSENMAN J, HEALTH R. The predictive value of Pgr levels in EC [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17:21-27.
- [6] YAMAZAWA K, HIRAI M, FUJITO A, *et al.* Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(7):1953-1958.
- [7] RODOLAKIS A, BILIATIS I, MORICE P, *et al.* European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7):1258-1265.
- [8] 陈晓军,罗雪珍.早期子宫内膜癌保留生育力选择与实施 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6):618-623.
- [9] KAYA HS, HANTAK AM, STUBBS LJ, *et al.* Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(6):882-895.
- [10] PATEL B, ELGUERO S, THAKORE S, *et al.* Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(2):155-173.
- [11] WETENDORF M, WU SP, WANG X, *et al.* Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment [J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(2):313-326.
- [12] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, SACCONI G, *et al.* Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(9):1086-1099.

- [13] CONNEELY OM, MULAC-JERICEVIC B, DEMAYO F, *et al.* Reproductive functions of progesterone receptors [J]. *Recent Prog Horm Res*, 2002, 57: 339-355.
- [14] DINH DT, BREEN J, AKISON LK, *et al.* Tissue-specific progesterone receptor-chromatin binding and the regulation of progesterone-dependent gene expression [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11966.
- [15] LI YY, HUANG C, KAVLASHVILI T, *et al.* Loss of progesterone receptor through epigenetic regulation is associated with poor prognosis in solid tumors [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(6): 1827-1843.
- [16] DIEP CH, DANIEL AR, MAURO LJ, *et al.* Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers [J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(2): R31-R53.
- [17] YANG S, XIAO X, JIA Y, *et al.* Epigenetic modification restores functional PR expression in endometrial cancer cells [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(11): 1874-1880.
- [18] JANZEN DM, ROSALES MA, PAIK DY, *et al.* Progesterone receptor signaling in the microenvironment of endometrial cancer influences its response to hormonal therapy [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15): 4697-4710.
- [19] CHI S, LIU Y, ZHOU X, *et al.* Knockdown of long non-coding HOTAIR enhances the sensitivity to progesterone in endometrial cancer by epigenetic regulation of progesterone receptor isoform B [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(2): 277-287.
- [20] QIU M, LANGE CA. MAP kinases couple multiple functions of human progesterone receptors: degradation, transcriptional synergy, and nuclear association [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 85(2-5): 147-157.
- [21] LANGE CA, SHEN T, HORWITZ KB. Phosphorylation of human progesterone receptors at serine-294 by mitogen-activated protein kinase signals their degradation by the 26S proteasome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(3): 1032-1037.
- [22] YANG S, JIA Y, LIU X, *et al.* Systematic dissection of the mechanisms underlying progesterone receptor downregulation in endometrial cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9783-9797.
- [23] ABDEL-HAFIZ HA, HORWITZ KB. Control of progesterone receptor transcriptional synergy by SUMOylation and deSUMOylation [J]. *BMC Mol Biol*, 2012, 13: 10.
- [24] TORRES-ARZAYUS MI, ZHAO J, BRONSON R, *et al.* Estrogen-dependent and estrogen-independent mechanisms contribute to AIB1-mediated tumor formation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(10): 4102-4111.
- [25] MARQUARDT RM, KIM TH, SHIN JH, *et al.* Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3822.
- [26] BALMER NN, RICHER JK, SPOELSTRA NS, *et al.* Steroid receptor coactivator AIB1 in endometrial carcinoma, hyperplasia and normal endometrium: Correlation with clinicopathologic parameters and biomarkers [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(12): 1593-1605.
- [27] SZWARC MM, LYDON JP, O'MALLEY BW. Steroid receptor coactivators as therapeutic targets in the female reproductive system [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154(32-38).
- [28] WOO ARE, SZE SK, CHUNG HH, *et al.* Delineation of critical amino acids in activation function 1 of progesterone receptor for recruitment of transcription coregulators [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(4): 522-533.
- [29] LI Q, KANNAN A, DEMAYO FJ, *et al.* The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2 [J]. *Science*, 2011, 331(6019): 912-916.
- [30] NAKAMURA M, TAKAKURA M, FUJII R, *et al.* The PRB-dependent FOXO1/IGFBP-1 axis is essential for progestin to inhibit endometrial epithelial growth [J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(1): 68-75.
- [31] WANG Y, ZHANG L, CHE X, *et al.* Roles of SIRT1/FoxO1/SREBP-1 in the development of progestin resistance in endometrial cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(5): 961-969.
- [32] WANG S, PUDNEY J, SONG J, *et al.* Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia--precursor of endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(2): 108-117.
- [33] AI Z, WANG J, WANG Y, *et al.* Overexpressed epidermal growth factor receptor (EGFR) -induced progestin insensitivity in human endometrial carcinoma cells by the EGFR/mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Cancer*, 2010, 116(15): 3603-3613.
- [34] GU C, ZHANG Z, YU Y, *et al.* Inhibiting the PI3K/Akt pathway reversed progestin resistance in endometrial cancer [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(3): 557-564.
- [35] LI W, WANG S, QIU C, *et al.* Comprehensive bioinformatics analysis of acquired progesterone resistance in endometrial cancer cell line [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 58.
- [36] ORBO A, ARNES M, LYSA LM, *et al.* HE4 is a novel tissue marker for therapy response and progestin resistance in medium- and low-risk endometrial hyperplasia [J]. *Br J*

- Cancer*,2016,115(6):725-730.
- [37] DONG L, ZHOU Q, ZHANG Z, *et al.* Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression [J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2012,38(8):1077-1085.
- [38] YANG B, XIE L, ZHANG H, *et al.* Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients [J]. *J Gynecol Oncol*,2018,29(3):e35.
- [39] YANG BY, GULINAZI Y, DU Y, *et al.* Metformin plus megestrol acetate compared with MA alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial [J]. *BJOG*, 2020, 127 (7) : 848-857.
- [40] SUN WW, LU JL, WU SL, *et al.* Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women[J]. *Am J Cancer Res*,2016, 6(10):2334-2344.
- [41] SIMO R, SAEZ-LOPEZ C, BARBOSA-DESONGLES A, *et al.* Novel insights in SHBG regulation and clinical implications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26 (7) : 376-383.
- [42] LV QY, XIE BY, YANG BY, *et al.* Increased TET1 expression in inflammatory microenvironment of hyperinsulinemia enhances the response of endometrial cancer to estrogen by epigenetic modulation of GPER [J]. *J Cancer*,2017,8(5):894-902.
- [43] 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.
- [44] PILTONEN TT, CHEN JC, KHATUN M, *et al.* Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro [J]. *Hum Reprod*,2015,30(5):1203-1215.
- [45] GALVAN GC, JOHNSON CB, PRICE RS, *et al.* Effects of obesity on the regulation of macrophage population in the prostate tumor microenvironment [J]. *Nutr Cancer*, 2017,69(7):996-1002.
- [46] AL-SABBAGH M, LAM EW, BROSENS JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*,2012,358(2):208-215.

(收稿日期:2020-07-10; 编辑:沈玲)