分类号： 密 级：

学 号： 2010409002 单位代码：10759

**石河子大学**

**硕** 士 学 位 论 文

ER、PR 及 Ki-67 与子宫肌瘤的相关性研究

|  |  |
| --- | --- |
| 学 位 申 请 人 | **刘 晓 敏** |
| 指 导 教 师 | **王 英 红 教授** |
| 申 请 学 位 类 别 | **专 业 硕 士** |
| 专 业 名 称 | **临床医学硕士** |
| 研 究 领 域 | **妇 产 科** |
| 所 在 学 院 | **医 学 院** |

中国·新疆·石河子

2013 年 05 月

**Study on the relationship between ER、PR、Ki-67 and uterine leiomyoma**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi** University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

**Master of Medicine**

**By**

**Liu Xiao-min (Obstetrics and Gynecology)**

Dissertation Supervisor: Prof. Wang-Ying hong

May,2013

**石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明**学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外 ，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 时间： 年 月 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究生签名： | 时间： | 年 | 月 | 日 |
| 导师签名： | 时间： | 年 | 月 | 日 |

[**摘** 要 **I**](#_bookmark0)

[**Abstract** II](#_bookmark1)

[**文中缩写注释 ································ ································ ··························· IV**](#_bookmark2)

[**前 言 1**](#_bookmark3)

[**材料与方法 ································ ································ ································ 4**](#_bookmark4)

[1. 研究对象 ································ ································ ································ ·········· 4](#_bookmark5)

[2. 免疫组织化学试剂 ································ ································ ······························ 4](#_bookmark6)

[3. 结果判定 ································ ································ ································ ·········· 4](#_bookmark7)

[4. 统计学处理 5](#_bookmark8)

[**结 果 6**](#_bookmark9)

[1. 入选病例临床资料比较 ································ ································ ························ 6](#_bookmark10)

[2. ER、PR、Ki-67 在各组织中表达的高倍镜下图 ································ ·························· 6](#_bookmark11)

[3. ER、PR、Ki-67 在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达 ································ ··········· 9](#_bookmark12)

[4. ER、PR、Ki-67 在不同直径子宫肌瘤内的表达 ································ ························ 10](#_bookmark13)

[5. ER、PR、Ki-67 在不同数量子宫肌瘤内的表达 ································ ························ 11](#_bookmark14)

[6. ER、PR、Ki-67 在不同部位肌瘤内的表达································ ······························· 12](#_bookmark15)

[7. 子宫肌瘤中 ER、PR、Ki-67 之间的关系································ ································ 13](#_bookmark16)

[**讨 论 14**](#_bookmark17)

[1. ER、PR 与子宫肌瘤的关系································ ································ ·················· 14](#_bookmark18)

[2. Ki-67 与子宫肌瘤的关系 ································ ································ ····················· 15](#_bookmark19)

[3. 子宫肌瘤中 ER、PR、Ki-67 之间的关系································ ································ 16](#_bookmark20)

[**结 论 19**](#_bookmark21)

[**参考文献 20**](#_bookmark22)

[**综 述 23**](#_bookmark23)

[**附 录 29**](#_bookmark24)

[**致 谢 31**](#_bookmark25)

[**作者简介 32**](#_bookmark26)

[**石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表································ ····················· 33**](#_bookmark27)

**目的**：本文通过免疫组化染色EnVision二步法检测子宫肌瘤中雌激素受体（estrogen

receptor，ER）、PR(progestogen receptor, PR)和增殖细胞核抗原Ki-67的表达，以研究ER、PR、Ki-67的表达与子宫肌瘤的关系，分析ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中表达之间有无相互关系，探讨ER、PR、Ki-67在子宫平滑肌瘤发生发展中的作用，并进一步研究ER、PR、Ki-67的表达与子宫肌瘤直径、数量、部位之间的关系，以了解ER、PR和Ki-67在不同临床类型的子宫肌瘤中发生发展中的作用，为子宫肌瘤的非手术治疗提供具体的理论指导。

**方法**：应用免疫组织化学染色EnVision二步法测定61例子宫肌瘤及其相应30例正常子宫肌层组织的ER、PR和Ki-67，应用SPSS17.0统计分析软件对数据进行统计及相关性分析。

**结果**：（1）ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层组织中均有不同程度的阳性表达。（2）PR蛋白的表达：30例子宫肌瘤组织中均为阳性表达，阳性表达率为100%，

29例正常子宫肌层组织中为阳性表达，阳性表达率为96.67%，子宫肌瘤组织中PR的含量较相应正常子宫肌层组织高，有显著统计学差异(P<0.0005)。（3）ER蛋白的表达：其中15例子宫肌瘤组织为阳性表达，阳性表达率为50%，13例正常子宫肌层组织中为阳性表达，阳性表达率为43.33%, ER在子宫肌瘤组织及其相应正常子宫肌层的表达中，差异无统计学意义（P> 0.05）。（4）Ki-67的表达：3例子宫肌瘤组织中为HPI，27例子宫肌瘤组织中为LPI，2例相应正常子宫肌层组织中为HPI，28例相应正常子宫肌层组织中为LPI. Ki-67在子宫肌瘤组织及其相应正常子宫肌层的表达中，差异无统计学意义

（P> 0.05）。（5）直径> 5cm的子宫肌瘤组内ER、PR的含量均高于直径≤5cm内的肌瘤组，具有统计学差异（P<0.05）。子宫肌瘤组织内ER、PR的表达与肌瘤的数量、部位无相关性（P> 0.05）。（6）子宫肌瘤组织内Ki-67的表达与子宫肌瘤直径、数量、部位无相关性

（P> 0.05）。（7）在子宫肌瘤组织中，ER、PR、Ki-67的含量相互之间无明显相关性。**结论**：（1）ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤和正常子宫肌层组织中存在阳性表达。（2）

子宫肌瘤组织中PR的表达明显高于正常子宫肌层组织，提示PR与子宫肌瘤的形成有关。（3）子宫肌瘤中ER、PR的表达与肌瘤的直径有明显相关性，故子宫肌瘤的直径有可能作为预测拮抗ER、PR治疗敏感性的指标，并对预测内分泌治疗的疗效可能具有重要的指导意义。（4）子宫肌瘤中ER、PR的表达与肌瘤的数量和部位无相关性，因此子宫肌瘤的数量和部位对子宫肌瘤内分泌治疗的疗效评判尚无意义。（5）Ki-67作为一种与细胞增殖相关的核抗原，用来评判子宫肌瘤这一良性肿瘤的生长与发展的指标，尚无意义。（6）ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中的表达中，相互之间没有明显相关性。

**关键词**：子宫肌瘤；雌激素受体；孕激素受体；增殖细胞核抗原； Ki-67

Abstract

**Objective:** The paper used Envision two-step immunohistochemical staining technique to detect the expressions of estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) and Ki-67 that is an important marker of cell proliferation in uterine leiomyoma, to research the correlation between the expression of ER, PR, Ki-67 and uterine leiomyomas and analysis whether expression of ER, PR, Ki-67 in uterine leiomyomas is correlative or not, to explore ER, PR, Ki-67 in the the role of the occurrence and development of uterine leiomyomas, to further research the relation between the expression of ER, PR, Ki-67 and the diameter, number and location of the uterine leiomyomas to know ER, PR and Ki-67 in the role of the occurrence and development of the different clinical types of uterine leiomyoma, in order to provide specific theoretical guidance for the non-operative therapy for uterine fibroids.

**Methods:** Envision two-step immunohistochemical staining technique was used to detect the expressions of ER, PR, Ki-67 in 61 examples of uterine leiomyoma and 30 examples of their corresponding normal myometrium tissue. Applying spss 17.0 software was used for data statistics and correlation analysis.

**Rsults:** (1) ER, PR, Ki-67 all had the different degree of positive expression rates not only in the group of uterine leiomyoma but also in their corresponding myometrium. (2) The expression of PR: The 30 examples of uterine leiomyoma all had positive expression of PR, the positive rates of the expressions of PR in uterine leiomyomas were 100%, the 29 examples of corresponding myometrium had positive expression of PR, and those of the corresponding

Myometrium were 96.67％. The expression of P R in uterine leiomyomas was higher than

Their corresponding normal myometrium organization, with significant statistical difference (P<0.0005). (3) The expression of ER: The 15 examples of uterine leiomyoma had positive expression of ER, the positive rates of the expressions of ER in uterine leiomyomas were 50%, the 13 examples of corresponding myometrium had positive expression of ER, and those of the corresponding myometrium were 43.33%. The expression of ER between in uterine leiomyomas and their corresponding normal myometrium organization had no significant differeneces(P> 0.05). (4) The expression of Ki-67: The expressions of Ki-67 in 3 examples of uterine leiomyoma was high proliferative index, the rest of uterine leiomyoma was low proliferative index, the expressions of Ki-67 in 2 examples of corresponding myometrium was high proliferative index, the rest of corresponding myometrium was low proliferative index. The expression of Ki-67 between in uterine leiomyomas and their corresponding normal myometrium organization had no significant differeneces(P> 0.05). (5) The expression of ER and PR in uterine leiomyomas with diameter greater than 5 centimeter was higher than

Those in uterine leiomyomas, whose diameter was less than or equal to 5 centimeter, with statistical difference (P<0.05). The expression of ER, PR in uterine leiomyomas were not related to their quantities and location (P> 0.05). The expression of Ki-67 in uterine leiomyomas were not related to their diameter, quantities and location(P> 0.05). (6) The correlation were not found among the expression of ER, PR, Ki-67 in uterine leiomyomas (P> 0.05).

**Conclusion:** (1) ER, PR, Ki-67 had the positive expression in uterine leiomyoma and normal myometrium organization. (2) The expression of PR in uterine leiomyomas was obviously higher than that in corresponding normal myometrium organization, indicating that PR was related to the formation of the uterine leiomyomas. (3) The expression of ER, PR in uterine leiomyomas were obviously related to their diameter, so the diameter of the uterine leiomyomas may become the sensitive indicator as predicting antagonistic treatment for ER, PR, and may have important guiding significance to forecasting curative efficacy of the endocrine therapy. (4) The expression of ER, PR in uterine leiomyomas were not related to their quantities and location, therefore, it was no significance that the quantity and location of uterine leiomyomas were used to evaluate curative efficacy of the endocrine therapy. (5) Because Ki-67 is a kind of benign tumor, as a kind of nuclear antigen related to cell proliferation. It was no significance that Ki-67 was used to judge the growth and development of uterine leiomyomas, (6) Among the expression of ER, PR and Ki-67 in uterine leiomyomas had not correlation.

**Key Words:** Uterine leiomyoma; Estrogen receptor; Progesterone receptor; Ki-67

文中缩写注释

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 英文缩写 | 英文全称 | 中文译名 |
| E P ER PR HPI LPI  HMT PCNA  EEs  SULTs | Estrogen progestogen estrogen receptor progestogen receptor  High proliferation index low proliferation index hysteromyoma ectomy  Proliferating cell nuclear antigen environmentalestrogens  Sulfotr ansfer ases | 雌激素孕激素  雌激素受体孕激素受体高增值指数低增值指数肌瘤剔除术  增殖细胞核抗原环境雌激素  硫酸基转移酶 |

前 言

(Introduction)

子宫肌瘤(Uterine Leiomyoma, UL)是妇女盆腔中最常见的实体肿瘤[1]，主要由子宫平滑肌细胞增生而形成，另外包含少量结缔组织纤维。子宫肌瘤在女性生育期间发生率较高，在30岁以上妇女患有的良性肿瘤中的比例高达95%[2]。绝大部分女性的生活质量有可能受到子宫肌瘤的威胁，有数据表明，存在患有子宫肌瘤危险的女性高达70% [3]，育龄期妇女甚为突出。子宫肌瘤表现出明显的诸如子宫异常出血、盆腔受压、腰骶部疼痛、月经紊乱增多、不孕与流产、贫血等症状，严重影响着妇女的身心健康和生活质量，因此，绝大部分子宫肌瘤患者常需要接受治疗[4-5]。

目前临床上子宫肌瘤多采用药物或手术治疗。近年来，子宫动脉栓塞治疗、射频技术、超声介入治疗、放射治疗虽然迅速发展，但其不可避免的并发症使其广泛应用受到限制[6]，药物治疗虽能缩小肌瘤、缓解症状、延缓病情，但治疗期间可能出现低雌激素带来的局部或全身不良反应，如潮热、心悸等更年期症状及骨质疏松症等，若女性机体长期处于低雌激素效应，可促使心、脑血管意外或老年性精神病的发生，或使原有病情加重，且停药后有较高的复发率，这些说明药物治疗有一定的局限性，肌瘤剔除术

（hysteromyoma ectomy, HMT）后会有复发的情况，而术后粘连加大了手术处理复发病灶的难度，此外，HMT对术后妊娠的影响，颇受争议，由于HMT术后患者妊娠存在子宫破裂的风险，严重者甚至导致母婴死亡，故医患双方都比较担忧短期内再次妊娠的安全性，依据相关文献报道，近年来，国外有7例患者腹腔镜下HMT后发生妊娠子宫破裂

[7-12]，国内有6例患者腹腔镜下HMT或开腹HMT后发生妊娠子宫破裂[13-17]。有些患者肌

瘤数量多发或（和）体积过大致子宫体积大于孕3月大、长期经量过多导致失血性贫血、且没有生育需求，对于这类患者，子宫全切除术比较合适，若有保留宫颈指征的患者可行子宫次切除术，虽然目前根治子宫肌瘤唯有此治疗方法，但患者由此丧失了生育及其他子宫的生理功能。综上所述，虽然各种方法能缓解患者症状、延缓病情、治疗子宫肌瘤，但均有不足之处，其原因主要是迄今子宫肌瘤的发病机制尚不十分明确。

子宫肌瘤好发于激素水平旺盛的生育年龄阶段，且子宫肌瘤在妊娠期受到激素的影响可能会迅速增大变性，有些小肌瘤患者绝经后其肌瘤可能自然萎缩，目前拮抗性激素药物治疗该病已取得一定的疗效，因此，越来越多的临床证据表明，子宫肌瘤是卵巢甾体激素依赖性肿瘤。E、P及其类似物分别被相应ER、PR识别并结合，作用于靶器官，发挥激素效应。ER、PR均属于大分子可溶性糖蛋白。ERα和ERβ是ER的两种亚型。它们分别有两个独立的基因编码，具有三个明显结构域组成的调节蛋白，在保守区域中

ERα和ERβ仅有15%的同源性。在ER的中央控制区中，ERα和ERβ两种亚型的DNA结合区域(DBD)基本是相同的，同源性高达95%；在-OH端结构域含有构成受体基本功能的配体结合域(LBD)中，ERα和ERβ的配体结合域同源性仅有55%，该区域中由于氨基酸组成的不同，使得ERα和ERβ两种亚型各自具有不同的调节基因活性，导致ERα和ERβ发挥

不同的临床作用。hPR主要包括两种亚型hPR-A、hPR-B. PR只有当其相应配体存在的时候，其作用机制才能发挥，具体机制为PR受体相应的配体存在时，PR受体的构象从无转录活性、并与热休克蛋白结合形成的复合物解离下来，变为二聚体，二聚体与靶基因调节区域的DNA结合后，PR才能调控靶器官的增殖与分化。迄今，关于ER和PR在子宫肌瘤发生中的具体作用机制未明，传统观点认为E是子宫肌瘤发生发展的主要启动因子，近年来组织学、现代分子生物学、临床等方面的研究资料已说明P在肌瘤的生长中，具有和E同等重要的作用，E、P是子宫肌瘤的首发因素，二者分别与其相应受体结合，促进肌瘤发生发展，E、P对靶细胞发挥不同的生理效应，E使靶细胞分裂、增殖，P使靶细胞肥大成熟，肌瘤在高雌激素环境中，为P、ER、PR建立起肌瘤增生增殖的作用环境，细胞增生活跃，随着月经周期的变化，E、P与其各自受体对子宫肌瘤的促进作用有所区别，在增生期雌激素刺激ER、PR活化，在分泌期P升高，P与PR结合，ER、PR诱导激素应答细胞信号传递，P促进肌瘤细胞有丝分裂作用，激活细胞增生、分化、增殖，其作用机理可能是刺激局部调节因子的激活，改变细胞激素受体的水平，进而影响子宫平滑肌细胞的有丝分裂。子宫肌瘤中ER、PR过高表达可促进E、P对肌瘤的刺激。崔莉莉等[18]用免疫组织化学方法证实子宫肌瘤组织中ER、PR含量均高于正常子宫肌层组织。近年来，随着后基因时代的到来，已有更多的研究者从基因的表达来比较子宫肌瘤和正常子宫肌层的差异，从而找出二者间是否有明显差异的基因变化，如有研究证明子宫肌瘤中ERmRNA、PRmRNA及其蛋白的表达较周围正常子宫肌层组织高，其相应ER、PR的含量也高于相应周围正常子宫肌层组织[19]，这就为进一步基因治疗研究提供了理论基础，相关学者开始关注和研究一些载体介导的基因疗法。据报道[20]，腺病毒介导的一种突变显性负相雌激素受体基因(Ad-DN-ER)在人子宫肌瘤细胞和ELT3细胞株表达后，可以抑制雌激素应答元素上游报告基因的转录活性，从而诱发子宫肌瘤细胞的凋亡。故ER、

PR是作为促进子宫肌瘤生长的重要影响因素，探讨其在子宫肌瘤发生发展中的具体机制对子宫肌瘤的非手术治疗有重要意义。

肿瘤的生长为多因素交织作用的结果，子宫肌瘤也是女性激素、硫酸基转移酶、各种细胞生长因子、免疫、遗传、细胞异常增殖与凋亡抑制失衡等因素共同作用的结果。激素在机体中代谢异常也是子宫肌瘤发生的重要原因。雌激素的代谢主要通过硫酸化途径，机体内存在一些重要的代谢内源性、外源性生物活性物质和化学防御过程，硫酸化就属于这种过程。机体中催化多种内源性和外源性复合物硫酸化代谢的关键酶称为硫酸基转移酶(sulfotr ansfer ases, SULTs)[21]. SULTs超家族主要参与雌激素、甲状腺激素、酚类和羟芳香胺等的代谢。SULTs可以对雌激素的水平进行调节，这种调节机制可以加速

E的硫酸化代谢，最终影响循环及靶器官中E水平的下降。子宫肌瘤发生发展可能同

SULTs基因编码区多态性降低酶活性有关，导致局部雌激素水平持续异常增高，雌激素可上调PR、ER的含量，最终诱发子宫肌瘤的发生、促进子宫肌瘤的生长。

近年来研究发现Ki-67基因、生长因子、激素等共同作用影响细胞的生长、分化、增生和凋亡，子宫肌瘤虽然是良性肿瘤，但同样存在细胞增殖与细胞凋亡受抑制现象，

陈文雪等发现子宫肌瘤组织中AI较子宫正常肌层组织显著增高[22]，而瘤细胞的增殖受到卵巢激素的调节。Ki-67作为比较理想的检测细胞增殖活性的核抗原，Ki-67基因也是促进子宫肌瘤生长的重要影响因素之一，能够比较客观地反映细胞增殖在子宫肌瘤中的作用，其含量的高低可影响瘤细胞的增殖过程，且其作用受性激素的调节，E、P分别与ER、

PR受体相结合调控Ki-67水平，影响细胞增殖与凋亡。故Ki-67基因可以作为评价肌瘤对内分泌治疗的敏感性，以及为将来的基因治疗及更有效的药物保守性治疗或预防、控制其发展提供有价值的理论依据。

临床上，子宫肌瘤患者的体征、症状、生育功能常与肌瘤直径、生长部位、数量有关，而肌瘤直径、生长部位、数量与治疗方式密切相关，肌瘤体积较大时可引起下腹痛、腰痛、压迫邻近脏器等症状，肌瘤的大小与患者生育功能、妊娠结局、分娩方式亦相关。随子宫肌瘤位置的不同，妇科查体结果不一，当子宫肌瘤的位置在肌壁间时患者子宫则可表现为均匀增大，浆膜下子宫肌瘤患者其子宫表面不平、有时可触及到明显的结节状突起物，宫腔内粘膜下肌瘤可及子宫均匀增大、当其脱出于宫颈管外口时肉眼可见宫颈口粉红色肿物。肌瘤的位置对患者的临床症状及妊娠结局亦有影响，月经紊乱继发贫血、女性不孕、早期流产的子宫肌瘤患者通常见于粘膜下肌瘤。体积较大、多发性肌瘤通常使患者保守治疗失败、增加了子宫肌瘤剔除手术难度，并与术后复发有关，故子宫肌瘤的直径、数量、位置已成为临床上选择手术治疗及手术方式选择的重要参考因素。子宫肌瘤作为激素依赖性肿瘤，细胞增殖也是肌瘤生长的主要原因之一，其病因多源性，从理论上探寻肌瘤的直径、数量、位置与ER、PR、Ki-67的相关性，对不同临床类型子宫肌瘤患者临床用药如药物治疗指征、激素受体拮抗药物剂量的选择等方面提供一定的理论依据，从而达到缓解子宫肌瘤患者症状、控制病情的发展、提高内分泌治疗的治愈率、减少手术及术后复发的目的。

目前，关于子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67的表达及其相互关系研究较多，而关于ER、

PR、Ki-67的表达与子宫肌瘤直径、数量、部位关系的国内外文献报道罕见。本文通过免疫组化染色EnVision二步法检测子宫肌瘤中ER、PR和Ki-67的表达，研究ER、PR、Ki-67与子宫肌瘤的关系，分析ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中的表达之间有无相关性，进一步探讨不同直径、数量、部位子宫肌瘤中ER、PR和Ki-67的表达，以了解ER、PR和Ki-67在不同临床类型的子宫肌瘤中发生发展中的作用，为子宫肌瘤的非手术治疗提供具体的理论指导。

材料与方法

目 录

[Abstract](#_Toc686843066) 4

[前 言](#_Toc686843067) 5

[1. 研究对象](#_Toc686843068) 5

[2. 免疫组织化学试剂](#_Toc686843069) 6

[3. 结果判定](#_Toc686843070) 6

[3.1. ER、PR结果判定](#_Toc686843071) 6

[3.2. Ki-67结果判定](#_Toc686843072) 6

[3.1. ER、PR在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达](#_Toc686843073) 8

[3.2. Ki-67在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达](#_Toc686843074) 10

[4. ER、PR、Ki-67在不同直径子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843075) 10

[4.1. ER、PR在不同直径子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843076) 10

[4.2. Ki-67在不同直径子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843077) 12

[5. ER、PR、Ki-67在不同数量子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843078) 12

[5.1. ER、PR在不同数量子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843079) 12

[5.2. Ki-67在不同数量子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843080) 14

[6. ER、PR、Ki-67在不同部位肌瘤内的表达](#_Toc686843081) 15

[6.1. ER、PR在不同部位子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843082) 15

[6.2. Ki-67在不同部位子宫肌瘤内的表达](#_Toc686843083) 16

[7. 子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67之间的关系](#_Toc686843084) 17

[结论](#_Toc686843085) 19

[参考文献](#_Toc686843086) 19

**[Abstract](#_Toc686843087)**[：Uterine leiomyomas are the most frequent benign tumors in women . The](#_Toc686843087) 21

[参考文献：](#_Toc686843088) 22

[附录](#_Toc686843089) 23

# 1. 研究对象

(Materials and Methods)

2010年10月~2012年11月在我院因诊断子宫肌瘤而行手术治疗、资料完整的患者

61例，年龄25-58岁，平均年龄43.20±0.82岁。入选患者手术前3个月无类固醇激素用药史，未合并内分泌疾病与恶性肿瘤，所有手术标本均经病理确诊为子宫平滑肌瘤，以其中30例子宫平滑肌瘤邻近的正常子宫肌层组织做对照，比较ER、PR及Ki-67在子宫肌瘤及正常子宫肌层中的表达，并以其中符合不同临床类型分组标准、资料完整的

55例患者，平均年龄43.07±0.9岁，进一步分组研究，以分别比较不同大小、数量及部位的子宫肌瘤中ER、PR及Ki-67的表达。

# 2. 免疫组织化学试剂

本研究中使用的EnVision二步法试剂盒购于Dako公司，鼠抗人雌激素受体单克隆抗体(ER)及鼠抗人孕激受体单克隆抗体(PR)也购于Dako公司。实验中使用的兔抗人Ki-67单克隆抗体也购自Dako公司。

# 3. 结果判定

## 3.1. ER、PR结果判定

根据Dako公司产品说明，ER、PR阳性都为细胞核着色，具体阳性表现为子宫肌瘤及子宫肌层组织中ER、PR受体细胞核内有棕黄色颗粒染色。

ER、PR表达强度评分标准参考Sinicrope改良法[23]，并根据入选患者子宫肌瘤中

ER、PR的表达情况，记录各切片中染色细胞的百分数，分为5级，0分：染色细胞<5%；

1分：染色细胞6%~25%；2分：染色细胞26%~50%；3分：染色细胞51%~75%；4分：染色细胞> 75%。染色强度分为4级，0分：不显色；1分：浅黄色；2分：棕黄色；3分：深棕色。染色细胞计数分数与染色强度分数的总和为每份切片得分，依据所得分数将染色结果分为四个等级：0~1分为阴性（-），反之为阳性：2~3分为弱阳性(+)，4~5分为中度阳性(++), > 5分为强阳性(+++)。

## 3.2. Ki-67结果判定

根据Dako公司产品说明，Ki-67阳性均为胞核着色，各个受体细胞核内有棕黄色颗粒染色者为阳性染色细胞。

Ki-67的结果判定标准：随机计数10个高倍视野，每个视野连续计数100个细胞的阳性细胞数，其平均数记为Ki-67核抗原的增殖指数，分为2级：<5%，低增值指数；

≥5%，高增值指数[24]。

4. 统计学处理

使用Excel建立数据库，核对原始数据，使用SPSS17.0统计软件进行数据处理。采用SPSS17.0统计分析软件，运用秩和检验比较ER、PR在子宫肌瘤与相应正常子宫肌层中以及不同临床类型的子宫肌瘤组织的表达之间有无统计学差异、运用X2检验比较Ki-67在子宫肌瘤与相应正常子宫肌层中以及不同临床类型的子宫肌瘤组织的表达之间有无统计学差异，运用Spearman等级相关分析子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67的表达相互之间是否存在相关性。检验标准：a= 0.05。

### 1. 入选病例临床资料比较

结果

（Results）

根据研究对象，对符合病例入选标准、及符合不同临床类型分组标准、资料完整的

55例患者，平均年龄43.07±0.9岁，进行分组比较研究，以比较不同大小、数量及部位的子宫肌瘤中ER、PR的表达，综合术前阴超结果、术中所见及病理取材结果确定分组标准。

按肌瘤直径分成两组，一组肌瘤直径> 5cm者21例，平均年龄42.33±1.60岁；另一

组肌瘤直径≤5cm者34例，平均年龄43.53±1.08岁。

按肌瘤数量分成两组，多发组（肌瘤数≥2个28例，平均年龄44.18±1.24岁；单发组

27例，平均年龄41.93±1.3岁。

按肌瘤部位分成三组，肌壁间组27例，平均年龄43.96±0.93岁；浆膜下组19例，

平均年龄42.10±2.01岁；粘膜下组9例，平均年龄42.44±2.29岁。

子宫肌瘤ER、PR的表达情况可能受到患者年龄的影响，对不同临床类型组的患者的年龄进行比较，结果如表1，从表1可以看出患者的年龄在不同直径、数量、部位各组中的差别无统计学意义（P> 0.05）。

表1 入选病例临床资料

| 组别 | n | 年龄（岁） | 统计值 | P |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| >5cm组 | 21 | 42.33±1.60 | 0.533 | ＞0.05 |
| ≤5cm组 | 34 | 43.53±1.08 |
| 多发组 | 28 | 44.18±1.24 | 1.257 | ＞0.05 |
| 单发组 | 27 | 41.93±1.3 |
| 肌壁间 | 27 | 43.96±0.93 |  |  |
| 浆膜下 | 19 | 42.10±2.01 | 0.470 | ＞0.05 |
| 粘膜下 | 9 | 42.44±2.29 |  |  |

### 2. ER、PR、Ki-67在各组织中表达的高倍镜下图

ER在子宫肌瘤与正常子宫肌层中的表达见图1和图2。PR在子宫肌瘤、及正常子宫肌层中的表达见图3和图4。Ki-67在子宫肌瘤、及正常子宫肌层中的表达见图5和图6。通过免疫组织化学方法半定量测定ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中的表达。如图所示，ER、PR、Ki-67均主要表达于上皮细胞核中，阳性表现为细胞胞核内棕黄色颗粒沉积，阳性细胞与相邻阴性细胞界限清楚，形成自身对照，对比清晰。

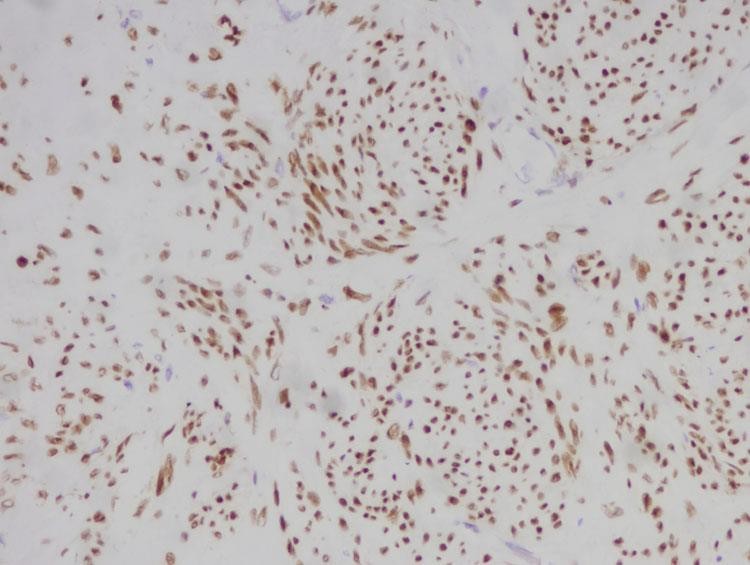


图1 ER在子宫肌瘤组织中的表达×200



图2 ER在正常子宫肌层组织中的表达×200



图3 PR在子宫肌瘤中的表达×200



图4 PR在正常子宫肌层组织中的表达×200



图5 Ki-67在子宫肌瘤中的表达×200

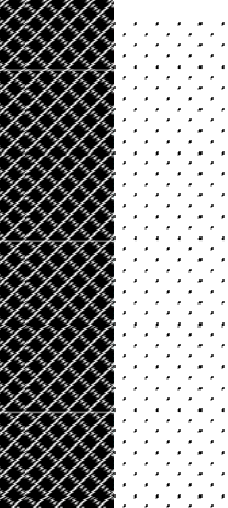
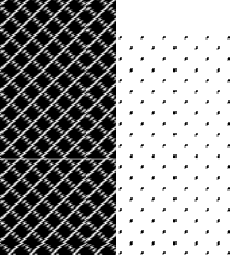


图6 Ki-67在正常子宫肌层组织中的表达×200

### 3. ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达

## 3.1. ER、PR在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达

图7为ER、PR在子宫肌瘤与肌层中阳性表达率图，由图7可知，ER在子宫肌瘤中的阳性表达率为50%，在子宫肌层中的阳性表达率则为43.33%；而PR在子宫肌瘤阳性表达率为100%，在子宫肌层中阳性表达率也高达96.67%。



110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

ER PR



子宫肌瘤阳性表达率（%） 子宫肌层阳性表达率（%）

图7 ER、PR在子宫肌瘤与肌层中阳性表达率图

表2 为子宫肌瘤组织及其相应正常子宫肌层组织中ER、PR的表达，从表2可知，

ER在15例子宫肌瘤组织为阳性表达，在其余15例中为阴性表达，在13例正常子宫肌

层组织中为阳性表达，在其余17例中为阴性表达，PR在30例子宫肌瘤组织中均为阳

性表达，PR在29例正常子宫肌层组织中为阳性表达，其余1例为阴性表达，因此，PR明显高于ER在子宫肌瘤与正常子宫肌层组织中的表达(P<0.0005)。经过Wilcoxon秩和检验比较子宫肌瘤组织中PR的表达水平明显高于相应正常子宫肌层组织，有显著统计学差异（P<0.0005），经过Wilcoxon秩和检验比较ER在子宫肌瘤组织及其相应正常子宫肌层的表达中，差异无统计学意义（P> 0.05）。

表2 ER、PR在子宫肌瘤组织及其相应正常子宫肌层组织的表达

|  | 例  数 |  | ER |  |  |  |  | PR |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | - | + | ++ | +++ | - | + | ++ | +++ |
| 子宫肌瘤 | 30 | 15 | 10 | 4 | 1 | 0 | 1 | 15 | 14 |
| 正常子宫肌层 | 30 | 17 | 11 | 2 | 0 | 1 | 5 | 22 | 2 |
| Z |  |  | -0.7994 |  |  |  | -3.6723 | |  |
| P |  |  | P>0.05 |  |  |  | P<0.0005 | |  |

## 3.2. Ki-67在子宫肌瘤和相应正常子宫肌层中的表达

Ki-67在子宫肌瘤组织及其正常肌层组织的表达见表3，从表中可知，Ki-67在子宫肌瘤中以低表达为主，表现为HPI为3例，占10%，表现为LPI为27例，占90%. Ki-67在子宫肌层中以低表达为主，表现为HPI为2例，占7%, LPI为28例，占93%。经过

X2检验肌瘤组织内Ki-67的含量与其相应正常子宫肌层相比较，无统计学差异(P> 0.05)。

表3 Ki-67在子宫肌瘤组织与正常肌层组织的表达

| 组别 | n | Ki-67 | |
| --- | --- | --- | --- |
| HPI | LPI |
| 子宫肌瘤组织 | 30 | 3 | 27 |
| 正常肌层组织 | 30 | 2 | 28 |
| X2 |  | 0.0015 |  |
| P |  | p>0.05 |  |

LPI:低增值指数）. HPI: 高增值指数).

# 4. ER、PR、Ki-67在不同直径子宫肌瘤内的表达

## 4.1. ER、PR在不同直径子宫肌瘤内的表达

ER、PR、Ki-67在55例入选为不同临床类型子宫肌瘤的表达中，其术后标本经直尺测量，21例患者子宫肌瘤的直径大于5cm，34例小于或者等于5cm，通过免疫组织化学染色，高倍镜下可见：21例直径＞5cm子宫肌瘤组中ER的表达情况：7例阴性，5例+，7例++，2例+++；34例≤5cm子宫肌瘤组中ER的表达情况：17例阴性，14例+，

2例++，1例+++；21例直径＞5cm子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，2例+，6例++，13例+++；34例≤5cm子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，2例+，24 例

++，8例+++。

表4反映了21例直径> 5cm和34例直径≤5cm子宫肌瘤内ER、PR的表达情况，经过Wilcoxon秩和检验比较，直径> 5cm的肌瘤中ER的表达强度明显高于直径≤5cm者，二者之间具有统计学差异（P<0.05），直径> 5cm的肌瘤中PR的表达强度也明显高于直径≤5cm者，二者之间具有统计学差异(P<0.05)，由此可知，ER、PR的表达与子宫肌瘤的直径存在相关性。

表4 ER、PR在不同直径子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n |  | ER |  |  |  |  | PR |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| - | + | ++ | +++ | - | + | ++ | +++ |
| >5cm组 | 21 | 7 | 5 | 7 | 2 | 0 | 2 | 6 | 13 |
| ≤5cm组 | 34 | 17 | 14 | 2 | 1 | 0 | 2 | 24 | 8 |
| Z |  |  | -2.3314 |  |  |  | -2.1063 | |  |
| P |  |  | P<0.05 |  |  |  | P<0.05 | |  |

## 4.2. Ki-67在不同直径子宫肌瘤内的表达

表5反映了21例直径> 5cm和34例直径≤5cm子宫肌瘤内Ki-67的表达情况。Ki-67在55例入选为不同临床类型子宫肌瘤的表达中，其术后标本经直尺测量，21例患者子

宫肌瘤的直径大于5cm，34例小于或者等于5cm，通过免疫组织化学染色，高倍镜下可见：21例直径＞5cm组中Ki-67的表达情况：3例HPI，18例LPI；34例≤5cm中Ki-67的表达情况：5例HPI，29例LP。经过X2检验，肌瘤组织内Ki-67的表达在直径> 5cm和直径≤5cm的子宫肌瘤中无统计学差异（P> 0.05）。

表5 Ki-67在不同直径子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n | Ki-67 | |
| --- | --- | --- | --- |
| HPI | LPI |
| 直径>5cm组 | 21 | 3 | 18 |
| 直径≤5cm组 | 34 | 5 | 29 |
| X2 |  | 0 |  |
| P |  | p>0.05 |  |

# 5. ER、PR、Ki-67在不同数量子宫肌瘤内的表达

## 5.1. ER、PR在不同数量子宫肌瘤内的表达

结合患者术前阴超结果及术中所见，55例入选为不同临床类型子宫肌瘤中，28例为多发性子宫肌瘤，27例为单发肌瘤，通过免疫组织化学染色，高倍镜下可见：28例多发性子宫肌瘤组中ER的表达情况：11例阴性，12例+，3例++，2例+++；27例单发子宫肌瘤组中ER的表达情况：13例阴性，8例+，5例++，1例+++；28例为多发性子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，3例+，13例++，12例+++；27例单发子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，1例+，17例++，9例+++。

表6 反映了28例多发和27例单发子宫肌瘤内ER、PR的表达情况，肌瘤组织内

ER、PR的表达在单发和多发性的子宫肌瘤中，经过Wilcoxon秩和检验比较无统计学差异(P> 0.05)，由此可知，尚不能认为ER、PR的表达与子宫肌瘤的数量存在相关性。

表6 ER、PR在不同数量子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n |  | ER |  |  |  |  | PR |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| - | + | ++ | +++ | - | + | ++ | +++ |
| 多发组 | 28 | 11 | 12 | 3 | 2 | 0 | 3 | 13 | 12 |
| 单发组 | 27 | 13 | 8 | 5 | 1 | 0 | 1 | 17 | 9 |
| Z |  |  | 0.38 |  |  |  | -0.3237 | |  |
| P |  |  | P>0.05 |  |  |  | P>0.05 | |  |

## 5.2. Ki-67在不同数量子宫肌瘤内的表达

结合患者术前阴超结果及术中所见，在55例入选为不同临床类型子宫肌瘤中，28例为多发性子宫肌瘤，27例为单发肌瘤，通过免疫组织化学染色，高倍镜下可见：28例多发性子宫肌瘤组中Ki-67的表达情况：3例HPI，25例LPI；27例单发子宫肌瘤组中Ki-67的表达情况：5例HPI，22例LPI。

表7 反映了28例多发和27例单发子宫肌瘤内Ki-67的表达情况，肌瘤组织内Ki-67

的表达在多发性和单发性子宫肌瘤中，经过X2 检验比较二者之间无统计学差异

（P> 0.05），由此可知，尚不能认为Ki-67的表达与子宫肌瘤的数量存在相关性。

表7 Ki-67在不同数量子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n | Ki-67 | |
| --- | --- | --- | --- |
| HPI | LPI |
| 多发组 | 28 | 3 | 25 |
| 单发组 | 27 | 5 | 22 |
| X2 |  | 0.1920 |  |
| P |  | p>0.05 |  |

# 6. ER、PR、Ki-67在不同部位肌瘤内的表达

## 6.1. ER、PR在不同部位子宫肌瘤内的表达

结合患者术前阴超结果、术中所见及术后标本，在55例入选为不同临床类型子宫肌瘤的中，27例为肌壁间子宫肌瘤，19例为浆膜下子宫肌瘤，9例为粘膜下子宫肌瘤，通过免疫组织化学染色，高倍镜下可见：27例肌壁间子宫肌瘤组中ER的表达情况：12例阴性，11例+，3例++，1例+++；19例浆膜下子宫肌瘤组中ER的表达情况：7例阴性，6例+，5例++，1例+++；9例为粘膜下子宫肌瘤组中ER的表达：5例阴性，3例+，

0例++，1例+++；27例肌壁间子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，0例+，13 例

++，14例+++；19例浆膜下子宫肌瘤组中中PR的表达情况：0例阴性，3例+，11 例

++，5例+++；9例为粘膜下子宫肌瘤组中PR的表达情况：0例阴性，1例+，6例++，

2例+++。

表8反映了27例肌壁间、19例浆膜下、9例粘膜下子宫肌瘤中ER、PR的表达情况，PR 在不同部位子宫肌瘤中的表达经过Wilcoxon 秩和检验比较有统计学差异

（P<0.05），进一步经Nemeneyi检验法对肌壁间、浆膜下、粘膜下肌瘤中PR的表达分别进行两两比较，各组相互之间均无统计学差异（P> 0.05），经过Wilcoxon秩和检验比较肌瘤组织内ER的表达与肌瘤部位无统计学差异（P> 0.05）。由此可知，尚不能认为ER、PR的表达与子宫肌瘤的部位存在相关性。

表8 ER、PR在不同部位子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n |  | ER |  |  |  |  | PR |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| - | + | ++ | +++ | - | + | ++ | +++ |
| 肌壁间 | 27 | 12 | 11 | 3 | 1 | 0 | 0 | 13 | 14 |
| 浆膜下 | 19 | 7 | 6 | 5 | 1 | 0 | 3 | 11 | 5 |
| 粘膜下 | 9 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 | 2 |
| Z |  |  | 5.8947 |  |  |  | 1.4578 | |  |
| P |  |  | P>0.05 |  |  |  | P>0.05 | |  |

## 6.2. Ki-67在不同部位子宫肌瘤内的表达

结合患者术前阴超结果、术中所见及术后标本，55例入选为不同临床类型子宫肌瘤的中，27例为肌壁间子宫肌瘤，19例为浆膜下子宫肌瘤，9例为粘膜下子宫肌瘤，通过

免疫组织化学染色，高倍镜下可见：27例肌壁间子宫肌瘤组中Ki-67的表达情况：4 例

HPI，23例LPI；19例浆膜下子宫肌瘤组中Ki-67的表达情况：2例HPI，17例LPI；9

例粘膜下子宫肌瘤组中Ki-67的表达情况：2例HPI，7例LPI。

表9反映了27例肌壁间、19例浆膜下、9例为粘膜下子宫肌瘤中ER、PR的表达情况，经X2检验法对肌壁间、浆膜下、粘膜下肌瘤中Ki-67的表达分别进行两两比较，各组相互之间均无统计学差异(P> 0.05)。

表9 Ki-67在不同部位子宫肌瘤中的表达

| 组别 | n | Ki-67  HPI LPI | |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |
| 肌壁间 | 27 | 4 | 23 |
| 浆膜下 | 19 | 2 | 17 |
| 粘膜下 | 9 | 2 | 7 |
| X2 |  | 1.536 |  |
| P |  | P>0.05 |  |

# 7. 子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67之间的关系

表10是子宫肿瘤中ER、PR、Ki-67含量相关性比较结果，从表中可知，通过Spearman's等级相关性分析得到：ER与PR的相关系数r，s=-0.112，P> 0.05；ER与Ki-67的相关系数

r, s=0.162，P> 0.05；PR与Ki-67的相关系数r, s=0.067，P> 0.05. 尚不能认为子宫肌瘤组织中的ER、PR、Ki-67表达之间有相关性。

表10 子宫肿瘤中ER、PR、Ki-67含量的相关性比较

| Spearman's rho |  | ER | PR | Ki-67 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| N |  | 30 | 30 | 30 |
| ER  PR  Ki-67 | Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)  Correlation Coefficient  Sig. (2-tailed) Correlation Coefficient  Sig. (2-tailed) | 1.000  -.112.  .554  .162  .391 | -.112  .554  1.000  .  .067  .724 | .162  .391  .067  .724  1.000  . |

### 1. ER、PR与子宫肌瘤的关系

讨论

(Discussion)

子宫肌瘤是性激素依赖性肿瘤，子宫肌瘤发生发展的主要启动因子是E，P可诱发子宫肌瘤并促进其不断长大，与之相反，当P的浓度下降或者E效应被拮抗时，P将丧失诱导子宫肌瘤瘤细胞增殖的作用[25-26]。近年来组织学、现代分子生物学、临床方面的研究资料已说明P在肌瘤的生长中，具有和E同等重要的作用，E、P是子宫肌瘤的首发因素，二者分别与其相应受体结合，促进肌瘤发生发展，E、P对靶细胞发挥不同的生理效应，

E使靶细胞分裂、增殖，P使靶细胞肥大成熟，肌瘤在高雌激素环境中，为P、ER、PR建立起肌瘤增生增殖的作用环境，细胞增生活跃，随着月经周期的变化，E、P与其各自受体对子宫肌瘤的促进作用有所区别，在增生期雌激素刺激ER、PR活化，在分泌期P升高，P与PR结合，ER、PR诱导激素应答细胞信号传递，P促进肌瘤细胞有丝分裂，激活细胞增生、分化、增殖，其作用机理可能是刺激局部调节因子的激活，改变细胞激素受体的水平，进而影响子宫平滑肌细胞的有丝分裂。因此，ER、PR是促进子宫肌瘤生长的重要影响因素之一。检测子宫肌瘤中ER、PR的含量对患者的预后、非手术治疗选择、术后处理有一定指导意义，如肌瘤属低ER、PR型，肌瘤相对较稳定，可鼓励有生育要求的年轻女性怀孕分娩，如为高ER、PR型，则需要密切观察以防复发或残存肌瘤的迅速增长和恶变，并针对ER、PR拮抗治疗，提高内分泌治疗的治愈率。

本研究资料表明：ER、PR在大部分子宫肌瘤中有不同程度的表达，这说明ER、PR在子宫肌瘤生长机制中发挥一定的作用，这种作用是通过ER、PR识别并结合特异性的雌激素(estrogen, E)、孕激素(progestogen, P)及其类似物实现的。对ER、PR在子宫肌瘤生长机制中发挥作用的强弱对比，目前研究结果尚不一致。本研究中PR在子宫肌瘤的阳性表达率明显高于ER在子宫肌瘤中的阳性表达率，且PR的表达与子宫肌瘤呈显著相关性，这与Sen N等的研究结果一致[27]，ER的表达在子宫肌瘤与子宫肌层中的表达没有变化，这与[Grings AO](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grings%20AO%22%5BAuthor%5D)等[2]报道观点相符合。因此，子宫肌瘤的生长主要与PR的高表达有关，已有研究证实了选择性调质(SPRMs)拮抗PR治疗子宫肌瘤可以取得良好疗效，它和

PR有很强的结合力，并且依据不同的靶组织显示出拮抗和激动双向效应，同时在一些特殊的雌激素依赖性组织中会有调节雌激素效应的作用。这种抗孕激素结合抗雌激素的作用意味着这类化合物有很好的治疗潜力，国外有学者通过对Asoprisnil的作用机制研究表明[28-29]，它能抑制人子宫肌瘤细胞的增殖并引起凋亡，而对正常的子宫肌层细胞没有作用；并且它能下调子宫肌瘤细胞中的EGF、IGF-I等生长因子及其受体的表达，此外，醋酸乌利司他(ulipristal acetate)对于预期手术前的子宫肌瘤患者来说，能显著控制阴道不规则出血、减少肌瘤体积和缓解月经不调及贫血对其带来的不适症状[30]。与本研究结果相反，有研究证明子宫肌瘤中ER蛋白的表达明显高于周围正常子宫肌组织[31]。可见，目前国内外对ER、PR与子宫肌瘤生长的关系的研究结果尚存争议，这可能是由于ER、PR

在靶器官中的含量分别受到相应的E及P的调节，且这种调节的方向是随着月经周期的波动不断变化的，另外，ER、PR含量受到周围血液及靶器官中其他激素水平、酶、各种细胞因子等其他因素的影响，如EEs可模拟内源性雌激素的生理、生化作用，具有拮抗雌激素的效应，最近有文献报道血镉作为EEs的一种，其浓度和子宫肌层与子宫肌瘤组织中ER、PR表达强度呈正相关，同时，子宫肌层与子宫肌瘤组织中镉的浓度与ER、PR也呈正相关[32]，也有研究表明[33-34, 29]，雌、孕激素对子宫肌瘤细胞的有丝分裂、增殖作用是由局部来源的多钛类生长因子通过自分泌或旁分泌介导的，与肌瘤的发生、生长有关的生长因子，有表皮生长因子、血小板源性生长因子A和B、胰岛素样生长因子I和H、转化生长因子-p、促性腺激素释放激素、碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子等，上述生长因子可能通过介导雌、孕激素的作用，导致ER、PR表达增强。此外，

E含量的多少可决定PR的表达与否，并可提高PR水平，当PR被激活时，表皮生长因子及血管内皮生长因子等多种生长因子受到刺激，加速了肿瘤细胞的有丝分裂与增殖过程，从而促进了子宫肌瘤的发生与发展。上述影响因素使ER、PR在子宫肌瘤生长过程中发挥的作用比较复杂，也使得ER、PR在子宫内的含量并不恒定。因此ER、PR在子宫肌瘤中的作用强弱对比不能简单地表现出来，上述原因也从一定程度上说明本研究中未发现

ER的表达在子宫肌瘤与相应子宫肌层中存在差异，故可以解释与Reynolds LP等报道结果的不一致[31]，他们也认为ER蛋白的表达明显高于周围正常子宫肌组织。

为进一步阐明ER、PR在子宫肌瘤生长过程中的作用，本研究对ER、PR与不同临床类型子宫肌瘤的关系进行研究。结果表明，直径> 5cm肌瘤组内ER、PR的表达要明显高于直径≤5cm组肌瘤内ER、PR的表达，这与曹泽毅的观点一致[35]，这说明，ER、

PR在子宫肌瘤的发展中发挥了重要作用，且肌瘤直径除了作为临床上评判子宫肌瘤的预后指标外，还可以作为子宫肌瘤内分泌治疗的重用参考指标；另一方面，ER、PR的表达与子宫肌瘤的数量和部位未表现明显相关性，子宫肌瘤的数量可能受到瘤细胞有丝分裂、各种生长因子、瘤细胞的克隆起源等的影响，从而表现出本研究结果；由于ER、

PR在子宫中分布位置的不确定，故一定程度上解释了子宫不同部位上的肌瘤中ER、PR

的表达未发生变化。

### 2. Ki-67与子宫肌瘤的关系

近年来研究发现Ki-67基因与生长因子和激素共同作用影响细胞的生长、分化、增生和凋亡，子宫肌瘤虽然是良性肿瘤，但存在细胞增殖与细胞凋亡受抑制现象，且其作用受孕激素的调节，E、P分别与ER、PR受体相结合，调控Ki-67水平，从而影响细胞增殖与凋亡。Ki-67作为与细胞增殖相关的核抗原，在正常的平滑肌组织和子宫平滑肌瘤中，均参与细胞的增殖过程，长期以来，内分泌治疗该病的疗效并不理想，许多肌瘤患者难免承受手术治疗的痛苦和由此带来的经济负担，若能从细胞增殖的角度来改变内分泌环境、抑制肌瘤的生长和促进瘤细胞的凋亡，是对子宫肌瘤非手术治疗的有益补充。Ki-67基因这一反应细胞增殖的重要标记物，也是促进子宫肌瘤生长的重要影响因素之一，可以作为评价肌瘤对内分泌治疗的敏感性，以及为将来的基因治疗及更有效的药物

保守性治疗或预防、控制其发展提供有价值的理论依据。子宫肌瘤的生长部位、数量和直径大小不同可表现为不同的症状，对不同部位、数量和直径大小子宫肌瘤中Ki-67的表达进行研究具有重要的临床指导意义

本研究结果表明：绝大部分子宫肌瘤中Ki-67存在不同程度的表达，以低表达为主，子宫肌瘤中Ki-67的表达和正常子宫肌层组织相比，其表达水平并没有发生变化。这与相关文献报道不一致，王凤莲[36]等的研究发现增殖抗原Ki-67在肌瘤组织较正常肌层中明显升高。为了进一步验证Ki-67与子宫肌瘤是否存在相关性，本研究对Ki-67与不同临床类型子宫肌瘤的关系进行了研究，结果尚不能说明Ki-67的表达与子宫肌瘤的大小、数量、部位存在相关性(P＞0.05)，张武霞等研究结果发现，含有较多细胞性平滑肌瘤的子宫中，Ki-67的在子宫肌瘤中的表达与其数量、大小、患者年龄均没有明显相关性

（P> 0.05）[37]。通过本研究观察，Ki-67在子宫肌瘤中存在阳性表达，说明瘤细胞的增殖在子宫肌瘤发病机制中有一定的作用，近年来研究发现Ki-67、bcl-2、bax等基因与生长因子和激素共同作用影响细胞的生长、分化、增生和凋亡，可见增殖细胞核抗原并不是瘤细胞增殖的单一因素，肿瘤细胞的增生增殖是瘤细胞增殖与凋亡失衡引起的，已有研究表明凋亡抑制现象在子宫肌瘤中明显地存在[38]，细胞凋亡是细胞接受某种信号刺激后一种主动性细胞程序性死亡，细胞凋亡抑制基因过度表达抑制了肌瘤细胞的凋亡，使细胞生存时间延长，导致细胞突变率或细胞堆积增加，故细胞凋亡的阻断与肿瘤发生发展密切相关，有文献资料进一步报道了bcl-2这一凋亡抑制基因与子宫肌瘤生长的关系[2, 32]，子宫肌瘤组织中bcl-2蛋白基因的表达高于周围正常子宫肌组织，bcl-2蛋白基因通过抑制细胞凋亡（apoptosis）而促进子宫肌瘤生长。故子宫肌瘤的药物治疗可从拮抗细胞凋亡抑制效应方面开辟新的思路，国外已有研究报道了一些调节细胞凋亡药物在治疗子宫肌瘤方面发挥了一定的作用，如CDB-2914不仅可以上调聚ADP-核糖聚合酶（PARP）、casepase-3和下调Bal-2，诱导凋亡，还可下调PCNA，抑制增殖，从而并达到治疗效果[39]。因此，在子宫肌瘤的生长过程中，细胞凋亡受抑制也起着重要的作用，因此，关注肌瘤的增殖过程还必须考虑细胞凋亡受抑制的这一重要影响因素，同时，子宫肌瘤细胞的增殖过程还可能受到性激素及其受体的调控，E、P与ER、PR受体相结合调控PCNA、Ki-67、bcl-2的水平和bel-2/baxmRNA比值，除此以外，细胞的生长周期、细胞生长因子、遗传易感性、环境、个体差异等其他因素亦影响细胞凋亡与抑制基因的表达及二者的比值，细胞增殖与凋亡的过程受到多因素的影响，同理，Ki-67在子宫肌瘤中的表达也会受到细胞凋亡抑制基因、细胞生长周期等其他因素的干扰。因此，本研究中Ki-67的表达与子宫肌瘤未呈现出明显相关性，故其虽然可以作为鉴别子宫平滑肌肿瘤良恶性的重要指标，但衡量Ki-67在子宫肌瘤瘤细胞增殖中的作用还需要综合细胞凋亡等其他影响因素的作用，单一地将Ki-67用来评判子宫肌瘤生长与发展的指标，需作进一步研究。

### 3. 子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67之间的关系

子宫肌瘤的发生发展不仅与性激素改变有关，与遗传、生殖、环境等因素也有关，是多因素综合作用的结果。在肌瘤的生长过程中，P、E分别与其特异性、高分子量、高亲和力的ER及PR相结合，与细胞增殖等因素相互影响，共同促进子宫肌瘤的发生与发展。Ki-67作为比较理想的检测细胞增殖活性的核抗原，Ki-67基因也是促进子宫肌瘤生长的重要影响因素之一，能够比较客观地反映细胞增殖在子宫肌瘤中的作用，其含量的高低可影响瘤细胞的增殖过程，且其作用受性激素的调节，E、P分别与ER、PR受体相结合调控Ki-67水平，Ki-67含量的高低可影响瘤细胞的增殖过程。研究ER、PR、Ki-67的表达在子宫肌瘤中的相互关系，对阐明细胞增殖与激素受体在促进子宫肌瘤生长过程中的具体机制、评价肌瘤对激素受体拮抗剂的敏感性、以及为将来的基因治疗等有重要意义。故本章对子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67的表达相互之间是否存在相关性，进行了初步研究。

肿瘤的生长为多因素交织作用的结果，瘤细胞的增殖和凋亡失衡是肿瘤发生的主要原因。子宫肌瘤作为良性肿瘤，P、E是其发生发展的主要原因，二者分别与其特异性的、高分子量的、高亲和力的ER及PR相结合，在子宫肌瘤的发生与发展中发挥重要作用。子宫肌瘤亦存在细胞异常增殖与凋亡受抑制现象，进而促进肌瘤的生长，这一作用的发挥受到卵巢激素的调节，激素调节细胞增殖和凋亡过程一定程度上依赖于相应靶器官中激素受体的含量。Ki-67作为比较理想的检测细胞增殖活性的核抗原，能够比较客观地反映细胞增殖在子宫肌瘤中的作用，其含量的高低可影响瘤细胞的增殖过程。因此，研究ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中表达之间的相互关系不仅可以了解瘤细胞的的激素受体含量、增殖活性和判断预后，而且对阐明子宫肌瘤的发生发展机理有重要意义。子宫肌瘤的发病机制至今尚未明确，迄今为止，内分泌治疗该病效果尚不理想，若能从理论上找到激素与细胞增殖促进子宫肌瘤生长的具体机制，可在临床上为防治本病辟开新的领域，从而提高非手术治疗子宫肌瘤的治愈率。

目前较为明确地认为E是子宫肌瘤的的首发因素，E通过与ER结合，引发一系列的生物学效应，P对子宫肌瘤的发生发展也有重要作用，P亦通过与其受体PR结合发生生物学效应。E含量的多少可决定肌瘤细胞中PR的表达与否，并可提高PR水平，而且肌瘤细胞中ER的表达水平的提高一定程度上也依赖于P的调节。由此可知，ER、

PR相互调节，共同促进子宫肌瘤发生与发展。然而，ER、PR促进子宫肌瘤生长这一作用的发挥受到细胞的增殖与凋亡、患者的月经周期、E与P在月经周期中的波动、其他外源性性激素在肌瘤生长过程中的参与、生物酶等多因素的调节，故子宫肌瘤中ER、

PR的含量并不恒定，且ER、PR之间的相互作用会受到其他因素的参与，Maruo等[40]发现，雌、孕激素可以诱导子宫平滑肌内EGF和EGFR的合成增加，ER、PR可以上调肌瘤内EGFR水平。

本研究结果中ER、PR在子宫肌瘤中的表达中，相互之间未呈现出明显相关性，另外，本研究结果未能反应ER、PR和Ki-67之间的相关性，检测标本可能处于Ki-67抗体未能反映的细胞周期阶段，ER、PR虽然诱导了Ki-67的上调，促进细胞的增殖和有

丝分裂，但由于本实验设计的抗体未能全面反映细胞的整个生长周期，实验结果未能呈现出ER、PR和Ki-67的相关性。此外，ER、PR、Ki-67之间的交互作用也受到月经周期的影响，Matsuo等[41]的研究证明了分泌期的激素环境可增加肌瘤的有丝分裂活动。据此可推测，若本实验检测标本为患者月经周期中的增生阶段，则不能反映分泌期激素对肌瘤细胞增殖和有丝分裂的促进过程。此外，ER、PR、Ki-67促瘤细胞生长的复杂机制还受到其他激素及其相应受体、环境雌激素、血液中镉等重金属浓度[32]、bcl-2、bax、

p53、细胞生长因子、基因突变、硫酸基转移酶等因素的调节，最新研究发现，选择性孕激素受体调节剂Asoprisml(J867)可通过下调体外培养肌瘤细胞的Bcl.2表达来诱导子宫肌瘤细胞凋亡[42]。且它们在子宫肌瘤生长机制中发挥的作用是相互影响的，因此，性激素受体在肿瘤的增殖过程中，并不是单纯促进肌瘤细胞增殖的影响，还存在抑制肌瘤细胞凋亡的作用，这就使ER、PR、Ki-67在促进肌瘤的发生发展过程中，三者之间关系变得颇为复杂，因此，本研究中ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤的表达中相互之间并未表现出明显相关性，需要进一步探讨ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中的复杂致病机制。

本课题因手术时间受到患者月经周期、经费等因素的影响，在实验设计等方面还存在一定欠缺，比如没有将子宫标本按增殖期及分泌期分组观察并比较，月经周期可能会影响到检测的ER、PR、Ki-67的表达量及其相互之间的关系，这项研究还有待于以后进一步的完善和深入。

结论

(Conclusions)

本文通过免疫组化染色EnVision二步法检测子宫肌瘤中ER、PR和Ki-67的表达，研究ER、PR、Ki-67的表达与子宫肌瘤的关系，分析ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中表达之间有无相互关系，探讨ER、PR、Ki-67在子宫平滑肌瘤发生发展中的作用，并进一步研究ER、PR、Ki-67的表达与子宫肌瘤直径、数量、部位之间的关系，试验结论如下：

1、ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤和正常子宫肌层组织中均有表达，表明ER、PR、与Ki-67不仅参与了子宫肌瘤的生长过程，而且对正常子宫肌层的平滑肌细胞也有一定作用。

2、ER在子宫肌瘤与子宫肌层中的表达没有变化，子宫肌瘤组织中PR的表达水平较正常子宫肌层组织明显升高，PR在子宫肌瘤与正常子宫肌层组织中的阳性表达率明显高于ER在这两种组织中的阳性表达率，这就说明PR在诱发子宫肌瘤的生成中发挥了重要作用。子宫肌瘤中ER、PR的表达与子宫肌瘤的直径有明显相关性，故子宫肌瘤的直径可作为预测拮抗ER、PR治疗敏感性的指标，并预测内分泌治疗效果。子宫肌瘤中ER、PR的表达与子宫肌瘤数量和部位无相关性，因此子宫肌瘤数量和部位对子宫肌瘤内分泌治疗疗效的评判尚无意义。

3、Ki-67在子宫肌瘤中与子宫肌层中的表达无明显变化，且与子宫肌瘤的直径、数量和部位无明显相关性，故Ki-67作为一种与细胞增殖相关的核抗原，用来评判子宫肌瘤这一良性肿瘤的生长与发展的指标、在子宫肌瘤增殖过程中的作用有待进一步研究。

4、ER、PR、Ki-67在子宫肌瘤中的表达中，相互之间没有明显相关性，表明性激素受体与细胞增殖在子宫肌瘤发病机理中作用的复杂性，对于性激素受体与细胞增殖在子宫肌瘤发生发展中的相互作用有待进一步探讨。

参考文献

(References)

[1] Mario M. Leitao, Robert A. Soslow, Daisuke Nonaka, Adam B. Olshen, et al. Tissue Microarray Immunohistochemical Expression of Estrogen, Progesterone, and Androgen Receptors in Uterine Leiomyomata and Leiomyosarcoma[J]. American Cancer Society. 2004, 6(101): 1455-1462.

[[2] Grings AO,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grings%20AO%22%5BAuthor%5D) [Lora V,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lora%20V%22%5BAuthor%5D) [Ferreira GD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ferreira%20GD%22%5BAuthor%5D)[, Brum IS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Brum%20IS%22%5BAuthor%5D), et al. Protein expression of estrogen receptorsαandβand aromatase in myometrium and uterine leiomyoma[J]. [Gynecol Obstet Invest,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377971#%23) 2012, 73(2): 113-117.

[3] Wise L A, Palmer J R, Stewart E A, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the black women's health study[J]. Obstet Gynecol. 2005, 105: 563–8.

[4] Elizabeth AS. Uterine fibroids[J]. Lancet, 2001, 357: 293-298.

[5] Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: Heritability and cytogenetic studies[J]. Hum Reprod Update, 2001, 7: 8-14.

[6] Honda I, Sato T, Adachi H, et al. Uterine artery embolization for leiomyoma: complications and effects on fertility[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2003, 63(6): 294-302.

[7] Grande N, Catalano GF, FerrariS, et al. Spontaneous uterine rupture at 27 weeks of pregnancy after laparoscopic myomectomy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2005, 12(4): 301.

[8] Skrab l in S, Banovic V, Kuvacic I. Successful pregnancy after spontaneous rupture of scarred uterus following fundal myomectomy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 121: 251-252.

[9] BanasT, K lim ek M, Fug iel A, et a. l Spon taneous uterine rupture at 35 weeks gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress[J]. Obstet Gynaecol Res, 2005, 31: 527-530.

[10] Peter S Y. Spontaneous antenatal uterine rupture 3 years after laparoscopic myomectomy [J]. Gynecol Surg, 2005, 2: 305-306.

[11] Parker WH, Iacampo K, Long T. Uterine rupture after laparoscopic removal of a pedunculated myoma[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2007, 14: 362-364.

[12] Goynumer G, Teksen A, Durukan B, et al. Spontaneous uterine rupture during a second trim ester pregnancy with a history of laparoscopic myomectomy[J]. Obstet Gynaecol Res, 2009, 35: 1132 -1135.

[13] 陈义松, 华克勤. 疤痕子宫短期内妊娠安全性的分析[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(9): 648- 651.

[14] 吴凤琴. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后8月受孕6月子宫破裂1例[J]. 中国临床医药研究杂志, 2008, 202: 54-55.

[15] 解胜兰, 崔彦芬, 杨晓庆等. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术后妊娠致子宫破裂1例[J]. 现代妇产

科进展,2009,18(8):620.

[16] 黄振宇, 王ft米, 梁梅英. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术后妊娠晚期子宫破裂一例[J]. 中华围产医学杂志, 2010, (5): 431-433.

[17] 任明保, 夏晓艳. 腹腔镜术后妊娠晚期自发性子宫破裂二例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(6): 449-450.

[18] 崔莉莉, 李佩玲, 董艳梅等. ER、PR、PCNA在子宫肌瘤组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23, (5): 693-694.

[19] Blake R E. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth[J]. J Natl Med Assoc, 2007, 99: 1170-1184.

[20] A-Hendy A. Gene Therapy of uterine fibroids: adenovirus mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits ERE-reporter transactivation in rat and human leiomyoma cells[J]. Mol Ther, 2005, 11: 12-13.

[21] Williams J A. Single nucleotide polymorphisms, metabolic activation and environmental carcinogenesis: why molecular epidemiologists should think about enzyme expression[J]. Carcinogenesis, 2005, 22: 209.

[22] 陈文雪, 李彦, 吴小华等. 子宫肌瘤细胞凋亡及增殖状况研究[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 19(10): 603-605.

[23] Saegusa M, Okayasu I. Changes in expression of estrogen receptors alpha and beta in relation to progesterone receptor and PS2 status in normal and malignant endometrium[J]. Jpn CancerRes, 2000, 91(5): 510-518.

[24] Wang O, Wang C Y, Shi J, et al. Expression of Ki-67, galectin-3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors[J]. Chinese Medical Journal. 2012, 125(16): 2895-2901.

[25] Parker W H. Etiology, symptomatolo, and diagnosis of uterine myomas[J]. Fertil steril. 2007.87(4): 725-736.

[26] Nier-siIllpson EN, Mardn MM, Chiang TC, ct a1. Human uterine smooth muscle leiomyoma cells differ in their rapid 17beta-estradiol signaling: implications for proliferration[J]. Endocrinology, 2009, 150(2): 2436-2445.

[27] Sen N, Demirkan N C, Colakoglu N, et al. Are there any differences in the expression of hormonal receptors and proliferation markers between uterine and extrauterine leiomyomas [J]. Int J Surg Pathol, 2008, 16(1): 43-47.

[28] Wang J, Ohara N, Wang Z, et al. A novel selective progester-one receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGF(beta) 3 and their receptor sin cultured uterine leiomyoma cells[J]. Hum Reprod, 2006, 21: 1869-1877.

[29] 叶琳, 冯丽华, 齐英, 等. 孕激素受体基因多态性与子宫肌瘤易感性的关系[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 345-347.

[30] Jacques D, Tetyana F T, Philippe B, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery[J]. New Engl J Med, 2012, 366: 409-420.

[31] Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, RedmerDA. Angiogenesis in the female reproductive organs: pathological imp lications[J]. Int J Exp Pathol, 2002, 83(4): 151-163.

[32] Marzenna Nasiadek, Ewa Swiatkowska, Anna Nowinska, et al. The effect of cadmium on steroid hormones and their receptors in women with uterine myomas[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2011, 60: 734-741.

[[33] Fischer C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fischer%20C%22%5BAuthor%5D), [Juhasz-Boess I,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Juhasz-Boess%20I%22%5BAuthor%5D) [Lattrich C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lattrich%20C%22%5BAuthor%5D), et al. Estrogen receptor beta gene polymorphisms and susceptibility to uterine fibroids[J][. Gynecol Endocrinol,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639498#%23) 2010, 26(1): 4-9.

[34] Gomes MT, Castro Rde A, Villanova FE, et al. The progesterone receptor genepolym orphism, PROGINS, may be a factor related to the development of uterine fibroids[J]. Fertil Steril, 2007, 87(5): 1116-1121.

[35] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1516-1804.

[36] 王凤莲, 陈殿刚, 孙丰翠等. 子宫肌瘤患者Ki-67、孕激素受体及细胞凋亡相关性研究[J]. 泰ft医学院学报. 2004, 25(3): 183-184.

[37] 张武霞, 李建民, 侯芬等. 子宫富于细胞性平滑肌瘤雌激素受体孕激素受体Ki-67表达与临床病理特点相关性研究[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(8): 776-777.

[38] Luo X, Ding L, Xu J, et al. Gene expression prof iling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta [J]. E ndocrinology, 2005, 146 (3): 1097-1118.

[39] Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down- regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates Caspase-3 and and poly(adenosine 5-diphosphate-ribose) poly-merase expression in cultured human uterine leiomyoma cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2): 953-961. [40] Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, et a1. Effects of progesterone on growth factor

Expression in human uterine leiomyoma[J]. Steroids,2003,68(10-13):817-824. [41]Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene

On uterine leiomyomas in postmenopausal women[J]. Fertil Sreril,2005, Jul,84(1):154-161. [42]Chen W Ohara N'Wang JY, et a1. A novel selective progesterone receptor modulator

Asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induceds apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells[J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(4):1296-1304.

综述

(Review)

**雌、孕激素受体在子宫肌瘤中的研究进展**刘晓敏王英红＊

（新疆石河子大学医学院第一附属医院妇产科新疆石河子832008）

**摘要：**子宫肌瘤是妇科常见的良性肿瘤。到目前为止，其病因和发病机制尚未完全明确，且无理想的治疗药物。本文对雌、孕激素受体在子宫肌瘤生长中的作用及其影响因素、针对雌孕激素受体的相关治疗进行简要综述，进一步揭示子宫肌瘤的发病机制，从而为子宫肌瘤的药物治疗或基因治疗提供参考。

**关键词**：子宫肌瘤；雌激素受体；孕激素受体

**Reacerch Progress of ER and PR in Uterine Leiomyoma**

LIU Xiao-min, WANG Ying-hong＊

(The First Affiliated Hospital of the Medical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832008, China)

**Abstract**：Uterine leiomyomas are the most frequent benign tumors in women. The

Mechanism and cause of uterine leiomyomas have not been completely exact, and there haven't been satisfying drugs that can cure it so far. The article summarized the rearch progress in not only effect and its influence factor of estrogen receptor( ER)、progesterone receptor( PR) on the growth of uterine leiomyomas, but also the relevant treatment of anti-estrogen receptor( ER) and anti-progesterone receptor( PR) on the disease, furthermore, revealed the mechanism of uterine leiomyomas, accordingly, it may provide some reference for pharmacotherapy or gene therapy at the benign tumor.

**Key Words**: Uterine leiomyomas; Estrogen receptor; Progesterone receptor

子宫肌瘤是女性生育期最常见的肿瘤，且是影响公共健康的一大主要问题[1]，它在

30岁以上妇女患有的良性肿瘤中的比例高达95%[2]，其常见的症状包括子宫异常出血、盆腔受压、腰骶部疼痛及生育能力丧失等，严重影响着妇女的身心健康和生活质量。迄今为止，其发病机制不明确，且无理想的治疗药物[2]。长期以来，大量研究表明它为卵巢激素依赖性肿瘤。雌、孕激素分别与其特异性的、高分子量的、高亲和力的雌激素受体(estrogen receptor, ER)及孕激素受体(progestogen receptor, PR)相结合，在子宫肌瘤的发生与发展中发挥重要作用。本文综述了近几年来雌孕激素受体在子宫肌瘤生长机制中的作用及其影响因素，同时针对雌孕激素受体相关性治疗的研究进展，为寻找出新的更为

收稿日期：2011-5-20

作者简介：刘晓敏，女，1985 年4 月，妇产科医学硕士，研究方向：妇科肿瘤和腔内微创技术

[Email: lxmin873190@163. com](mailto:lxmin873190@163.com)。作者单位：石河子大学医学院第一附属医院妇产科；邮编：832000。

[通讯作者]：王英红，教授，硕士研究生导师，研究方向：妇科肿瘤和腔内微创技术Email: [wyhxj920@sina. com](mailto:wyhxj920@sina.com)。

确切的研究方法，以及开发疗效好副作用小的抗子宫肌瘤药物提供参考。

**1 ER、PR的发现及其在子宫肌瘤生长机制中的作用探讨**

**1.1 ER、PR的概述**

ER是一类由配体激活的转录因子，是核受体超家族的成员，包括ERα和ERβ两种亚型，位于细胞核和细胞浆内，胞浆内的ER负责运载雌激素，胞核内的ER具有转录因子的作用。它们分别有两个独立的基因编码，具有三个明显结构域组成的调节蛋白，在保守区域中ERα和ERβ仅有15％的同源性。在ER的中央控制区中，ERα和ERβ两种亚型的

DNA结合区域(DBD)基本是相同的，同源性高达95％；在-OH端结构域含有构成受体基本功能的配体结合域(LBD)中，ERα和ERβ的配体结合域同源性仅有55％，该区域中由于氨基酸组成的不同，使得ERα和ERβ两种亚型各自具有不同的调节基因活性，导致ERα和

ERβ发挥不同的临床作用。

1983年Horwitz等发现在T47D乳腺细胞系细胞核存在两种分子量不同的人孕激素受体(human progesterone receptor, hPR)，hPR的作用机制与其他甾体受体相似。hPR主要包括两种亚型hPR-A、hPR-B. hPR的作用机制与PR相似，hPR通常以二聚体形式存在，无相应配体存在时，受体无转录活性并与热休克蛋白结合形成复合物，与相应配体结合时，受体的构象发生改变，单节受体从HSP复合物上解离下来，自动形成二聚体，并通过与靶基因调节区域的DNA结合，参与对靶器官增殖和分化的调控。

**1.2 ER、PR在子宫肌瘤生长机制中的作用探讨**

ER、PR都是可溶性大分子糖蛋白，二者分别能识别特异性的雌、孕激素及其类似物并与之结合。迄今，关于ER和PR在子宫肌瘤发生中的具体作用机制未明，有研究发现[3]，PR配基（孕激素及其拮抗剂）能够明显抑制ER信号通路和肌瘤细胞的生长，这表明

ER和PR信号通路之间存在相互作用，激素配基效应的调节可能是通过干扰ER、PR，甚至包括雄激素受体信号通路而实现的。对ER、PR在子宫肌瘤中与正常子宫肌层中的表达是否存在差异，目前相关学者意见不一。崔莉莉等[4]用免疫组织化学方法证实子宫肌瘤组织中ER、PR含量均高于正常子宫肌层组织。[Olmos Grings A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Olmos%20Grings%20A%22%5BAuthor%5D)等[5]通过研究也指出，子宫肌瘤中ERα和ERβ的蛋白表达与正常肌层相似，进而可以认为高表达的雌激素受体不是肿瘤增长的原因；还有学者研究表明，ER、PR在子宫肌瘤的生长机制中发挥的作用是相互影响的，但其相互影响的具体机制还有待进一步研究。

**1.3 ER、PR对子宫肌瘤作用机制的影响因素**

**1.3.1 ER、PR与环境雌激素**

环境雌激素(environmentalestrogens, EEs)是环境内分泌干扰物中主要的一大类物质，具有雌激素样活性，可模拟或拮抗内源性性激素的作用而干扰机体内正常的内分泌功能。依据其来源可以分为下面三类：（1）天然的雌激素，包括植物性雌激素( phytoe-strogens)和真菌性雌激素(my-coestrogens)；（2）合成的雌激素；（3）环境化学污染物，包括杀虫剂

滴滴涕(DDT)及其代谢产物、化合物和一些金属化合物（如镉、铅、汞、有机锡）等。子宫肌瘤卵巢激素依赖性肿瘤，对卵巢激素比较敏感，这就使其可能成为EEs的作用靶点，

EEs可模拟内源性雌激素的生理、生化作用，具有拮抗雌激素的效应。最近有文献报道血镉浓度和子宫肌层与子宫肌瘤组织中ER、PR表达强度呈正相关，同时，子宫肌层与子宫肌瘤组织中镉的浓度与ER、PR也呈正相关[2]。镉作为一种重金属，也是一种EEDs，在子宫肌瘤病因学中起着重要作用，EEDs对子宫肌瘤生长的具体机制还需要更充分的实验学数据和流行病学资料，证实镉对子宫的性激素效应及在子宫肌瘤发生、发展中的重要作用。

**1.3.2 ER、PR与细胞增殖、凋亡**

细胞凋亡是细胞接受某种信号刺激后一种主动性细胞程序性死亡。细胞凋亡的阻断与肿瘤发生发展密切相关。近年来研究发现Ki-67、bcl-2、bax等基因与生长因子和激素共同作用影响细胞的生长、分化、增生和凋亡，也许可以作为评价肌瘤对内分泌治疗的敏感性，以及为将来的基因治疗及更有效的药物保守性治疗或预防、控制其发展提供有价值的理论依据。Ki-67作为与细胞增殖相关的核抗原，在正常的平滑肌组织和子宫平滑肌瘤中，PCNA、Ki-67水平都与细胞调亡水平存在相关性，并且子宫肌瘤组织中，

PRmRNA表达及其蛋白水平、增殖抗原Ki-67表达均较邻近子宫肌层组织中增强，可能说明扩增的PR介入信号与肌瘤生长有关。相反，Bcl-2和bax与子宫肌瘤细胞凋亡受抑制相关，bcl-2基因过度表达抑制了肌瘤细胞的凋亡，使细胞生存时间延长，导致细胞突变率或细胞堆积增加，这一机制可能在子宫肌瘤的生长中发挥着重要作用。最近研究发现

[1, 2],子宫肌瘤组织中bcl-2蛋白基因的表达高于周围正常子宫肌组织，bcl-2蛋白基因通过

抑制细胞凋亡(apoptosis)而促进子宫肌瘤生长。

因此，子宫肌瘤虽然是良性肿瘤，但存在细胞增殖与细胞凋亡受抑制现象，且其作用受孕激素的调节，ER、PR受体相结合调控PCNA、Ki-67、bcl-2的水平和bel-2/baxmRNA比值，从而影响细胞增殖与凋亡，这一机制是促进子宫肌瘤生长的重要影响因素之一。

**1.3.3 ER、PR基因多态性**

由于性激素在子宫组织功能及增生中的作用，因此ER和PR编码的基因多态性对肌瘤的发生发展可能存在重要作用。ER基因多态性与子宫肌瘤的易感性密切相关，目前已发现[6]，子宫肌瘤的发生与ERα基因多态性有关；与之相反，[Fischer C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fischer%20C%22%5BAuthor%5D)等认为人类ERβ基因的启动子区域中单核苷酸多态性与子宫肌瘤的增长不呈相关性[7]，陈富强等[8]对中国人群的研究，发现ERα基因PvuⅡ、XbaI多态性与子宫肌瘤发生无关。目前，PR基因多态性与子宫肌瘤易感性的关系亦备受关注。Gomes MT等认为PR基因多态性可能与子宫肌瘤生长有关[9]，然而，PR基因rs1145460位点多态性与中国北方汉族人群子宫肌瘤发病可能无关[10]。

**1.3.4 ER、PR与生长因子**

目前研究表明[7,9-10]雌、孕激素对子宫肌瘤细胞的有丝分裂、增殖作用是由局部来源的多钛类生长因子通过自分泌或旁分泌介导的，与肌瘤的发生、生长有关的生长因子，有表皮生长因子、血小板源性生长因子A和B、胰岛素样生长因子I和H、转化生长因子-p、促性腺激素释放激素、碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子等，上述生长因子可能通过介导雌、孕激素的作用，导致ER、PR表达增强。雌激素有上调孕酮受体含量的作用，孕酮受体表达依赖于雌激素水平，激活的孕酮受体刺激IGF、EGF等多种生长因子，最终促成子宫肌瘤生长。

**1.3.5 ER、PR与硫酸基转移酶**

机体中催化多种内源性和外源性复合物硫酸化代谢的关键酶称为硫酸基转移酶(sulfotr ansfer ases, SULTs) [11]。硫酸化是机体对内源性和外源性生物活性物质进行代谢和化学防御的重要过程。SULTs超家族主要参与雌激素、甲状腺激素、酚类和羟芳香胺等的代谢。SULE1A1作为重要的解毒酶类，它可以催化雌激素硫酸化代谢，下调循环及靶组织中雌激素的暴露水平。子宫肌瘤发生发展可能同SULE1A1基因编码区多态性降低酶活性有关，导致局部雌激素水平持续异常增高，雌激素可上调PR、ER的含量，最终诱发子宫肌瘤的发生、促进子宫肌瘤的生长。PR、ER与SULTs之间具体的协同表达关系及程度还需要进一步研究。

**2 ER、PR与子宫肌瘤的保守治疗**

**2.1 ER选择性调质和PR选择性调质**

选择性调质(SERMs)能和ER结合，并显示出组织特异性的激动或拮抗效应，一个理想的SERM能对骨、脑和心血管系统显示正性的雌激素效应，但对胸和子宫显示拮抗效应，代表药物有雷洛昔芬(raloxifene)和三苯氧胺(tamoxifen, TAM). Raloxifen能缩小绝经后妇女瘤体的体积，对治疗绝经前妇女的子宫肌瘤一般和GnRHa联合使用，其单一疗法尚存在争议；TAM对子宫肌瘤的治疗作用目前尚无统一看法，基于它对子宫内膜有拮抗作用，故不宜长期使用。据报道[12]，一种新的SERM药物(LY2066948-HCl)和ERa、ERβ都有很高的亲和力，但对卵巢作用很小。

选择性调质(SPRMs)和PR有很强的结合力，并且依据不同的靶组织显示出拮抗和激动双向效应，同时在一些特殊的雌激素依赖性组织中会有调节雌激素效应的作用。

SPRMs能抑制子宫内膜增殖并引起闭经。这种抗孕激素结合抗雌激素的作用意味着这类化合物有很好的治疗潜力。通过对Asoprisnil的作用机制研究表明[13-14]，它能抑制人子宫肌瘤细胞的增殖并引起凋亡，而对正常的子宫肌层细胞没有作用；并且它能下调子宫肌瘤细胞中的EGF、IGF-I等生长因子及其受体的表达。此外，ulipristal acetate对于预期手术前的子宫肌瘤患者来说，能显著控制阴道不规则出血、减少肌瘤体积和缓解月经不调及贫血对其带来的不适症状[15]。

此外，文献报道[16]了各种SERMs和SPRMs对子宫肌瘤细胞的细胞外基质重构酶和胶原合成效应，具体机制可能是性激素可以增加胶原合成，而SERMs和SPRMs则可以降低

胶原合成，尚需要更精确的阐明性激素作用于子宫肌瘤胶原合成的潜在规律。

**2. 2 米非司酮**

米非司酮结构同孕激素类似，是炔诺酮衍生物，其作用靶点为PR，当米非司酮与PR结合后，导致孕激素活性丧失从而发挥抗孕激素效应，并有间接的非竞争性抗雌激素的作用。米非司酮在发挥抗孕激素效应作用时，还使肌瘤组织中PR、ER减少，血清E2、P维持在低水平，使肌瘤组织中雌、孕激素效应明显下降，导致肌瘤体积缩小。米非司酮缩小子宫肌瘤的同时能抑制子宫肌瘤PRmRNA及其蛋白的表达水平，米非司酮除直接作用于PR外还可能与其抑制PR基因的表达有关。

此外，米非司酮通过抑制孕激素在子宫肌瘤中的表达，使Bcl-2减低、TNF-α高表达，并能抑制生长因子的活性，从而抑制子宫肌瘤细胞的生长，促进其凋亡，这些作用也可能是米非司酮作用于子宫肌瘤的机制之一。

**2.3雌激素受体基因**

迄今，一直未能找到安全有效治疗子宫肌瘤的药物。近年来，随着后基因时代的到来，已有更多的研究者从基因的表达来比较子宫肌瘤和正常子宫肌层的差异，从而找出二者间是否有明显差异的基因变化，为进一步基因治疗研究提供理论基础，相关学者开始关注和研究一些载体介导的基因疗法。据报道[17]，腺病毒介导的一种突变显性负相雌激素受体基因(Ad-DN-ER)在人子宫肌瘤细胞和ELT3细胞株表达后，可以抑制雌激素应答元素上游报告基因的转录活性，从而诱发子宫肌瘤细胞的凋亡。

总之，ER、PR及其亚型与子宫肌瘤的生长与维持关系密切，通过研究ER、PR及其亚型，并对子宫肌瘤与PR、ER之间的作用机制及其影响因素的深入研究，可进一步揭示子宫肌瘤的发病机制，从而对子宫肌瘤的激素治疗或基因治疗起到一定理论指导作用，有助于临床医师找到最有效的药物来控制子宫肌瘤的发生、发展，最终使非手术治疗替代手术治疗，从而达到显著减轻患者的痛苦及经济负担、提高患者生存质量的目的。

参考文献：

[[1] Grings AO,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Grings%20AO%22%5BAuthor%5D) [Lora V,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lora%20V%22%5BAuthor%5D) [Ferreira GD,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ferreira%20GD%22%5BAuthor%5D) [Brum IS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Brum%20IS%22%5BAuthor%5D), et al. Protein expression of estrogen receptorsαandβand aromatase in myometrium and uterine leiomyoma[J]. [Gynecol Obstet Invest,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377971#%23) 2012, 73(2): 113-117.

[2] Marzenna Nasiadek, Ewa Swiatkowska, Anna Nowinska, et al. The effect of cadmium on steroid hormones and their receptors in women with uterine myomas[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2011, 60: 734-741.

[3] Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation[J]. Semin Reprod Med, 2004, 22: 105-111.

[4] 崔莉莉, 李佩玲, 董艳梅等, ER、PR、PCNA在子宫肌瘤组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23, (5): 693-694.

[5] Sen N, Demirkan N C, Colakoglu N, et al. Are there any differences in the expression of

Hormonal receptors and proliferation markers between uterine and extrauterine leiomyomas [J]. Int J Surg Pathol,2008,16(1):43-47.

[6] H sieh Y Y, W ang Y K, Chang C C, et al. Estrogen receptor alpha-351 XbaI\* G and-397 Pvu II\* C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endo-metriosis and leiomyoma [J]. Mol Hum Reprod. 2007, 13: 117-122.

[[7] Fischer C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Fischer%20C%22%5BAuthor%5D), [Juhasz-Boess I,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Juhasz-Boess%20I%22%5BAuthor%5D) [Lattrich C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Lattrich%20C%22%5BAuthor%5D), et al. Estrogen receptor beta gene polymorphisms and susceptibility to uterine fibroids[J][. Gynecol Endocrinol,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639498#%23) 2010, 26(1): 4-9.

[8] 陈富强, 朱晓平, 钱小虎, 等. 雌激素受体基因多态性与子宫肌瘤的相关研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(4): 290-291.

[9] Gomes MT, Castro Rde A, Villanova FE, et al. The progesterone receptor genepolym orphism, PROGINS, may be a factor related to the development of uterine fibroids [J]. Fertil Steril, 2007, 87 (5): 1116-1121.

[10] 叶琳, 冯丽华, 齐英, 等. 孕激素受体基因多态性与子宫肌瘤易感性的关系[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 345-347.

[11] Williams J A. Single nucleotide polymorphisms, metabolic activation and environmental carcinogenesis: why molecular epidemiologists should think about enzyme expression[J]. Carcinogenesis, 2005, 22: 209.

[12] Hummel C W, Geiser A G, Bryant H U, et al. A selective estrogen receptor modulator designed for the treatment of uterine leiomyoma with unique tissue specificity for uterus and ovaries in rats[J]. J Med Chem, 2005, 48: 6772-6775.

[13] ChenW, Ohara N, Wang J, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil(J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells[J]. JClin Endocrinol Metab, 2006, 91: 1296-1304.

[14] Wang J, Ohara N, Wang Z, et al. A novel selective progester-one receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGF(beta) 3 and their receptor sin cultured uterine leiomyoma cells[J]. Hum Reprod, 2006, 21: 1869-1877.

[15] Jacques D, Tetyana F T, Philippe B, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery[J]. New Engl J Med, 2012, 366: 409-420.

[[16] Ohara N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ohara%20N%22%5BAuthor%5D). Sex steroidal modulation of collagen metabolism in uterine leiomyomas. [Clin Exp Obstet Gynecol,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400409#%23) 2009, 36(1): 10-11.

[17] A-Hendy A. Gene Therapy of uterine fibroids: adenovi rus mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits ERE-reporter transactivation in rat and human leiomyoma cells [J]. Mol Ther, 2005, 11: 12-13.

附录

([Appendix](http://dict.cn/appendix))

入选病例的临床资料及其子宫肌瘤中ER、PR、Ki-67表达结果一览表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 编号 | 年龄（岁） | 免疫组织化学号 | ER | PR | Ki-67 |
| 1 | 38 | 肌瘤 2012-06447-1 | + | ++ | ＜1% |
| 2 | 47 | 肌瘤 2012-06454-1 | + | ++ | ＜1% |
| 3 | 51 | 肌瘤 2012-04151-3 | ++ | ++ | ＜1% |
| 4 | 42 | 肌瘤 2012-04541-1 | - | +++ | ＜1% |
| 5 | 47 | 肌瘤 2012-05333-1 | + | ++ | ＜2% |
| 6 | 45 | 肌瘤 2012-05203-1 | ++ | +++ | ＜1% |
| 7 | 47 | 肌瘤 2012-04149-5 | +++ | ++ | 2% |
| 8 | 51 | 肌瘤 2012-04842-1 | + | +++ | 3% |
| 9 | 35 | 肌瘤 2012-05703-1 | + | +++ | 0% |
| 10 | 45 | 肌瘤 2012-05938-1 | + | ++ | 4% |
| 11 | 58 | 肌瘤 2012-07978-1 | - | + | 0% |
| 12 | 45 | 肌瘤 2012-07272-1 | - | ++ | <3% |
| 13 | 49 | 肌瘤 2012-07690-1 | + | ++ | 6% |
| 14 | 48 | 肌瘤 2012-08933-1 | + | +++ | ＜1% |
| 15 | 46 | 肌瘤 2012-08686-13 | + | ++ | ＜1% |
| 16 | 30 | 肌瘤 2012-10158-1 | + | +++ | 2% |
| 17 | 51 | 肌瘤 2012-09597-1 | + | ++ | ＜1% |
| 18 | 26 | 肌瘤 2012-09461-1 | + | ++ | 1% |
| 19 | 45 | 肌瘤 2012-10041-1 | - | +++ | 5% |
| 20 | 45 | 肌瘤 2012-10019-1 | - | ++ | 5% |
| 21 | 44 | 肌瘤 2012-10021-1 | + | +++ | 5% |
| 22 | 44 | 肌瘤 2012-10160-1 | - | ++ | 2% |
| 23 | 43 | 肌瘤 2012-10020-1 | + | ++ | 3% |
| 24 | 46 | 肌瘤 2012-10968-3 | + | ++ | ＜1% |
| 25 | 39 | 肌瘤 2012-10969-1 | ++ | +++ | ＜1% |
| 26 | 36 | 肌瘤 2012-11087-1 | - | +++ | ＜1% |
| 27 | 47 | 肌瘤 2012-12108-1 | + | +++ | 2% |
| 28 | 49 | 肌瘤 2012-11325-1 | ++ | ++ | ＜1% |
| 29 | 49 | 肌瘤 2012-11663-1 | - | ++ | ＜1% |
| 30 | 25 | 肌瘤 2012-11779-1 | - | ++ | ＜1% |
| 31 | 40 | 肌瘤 2012-11651-1 | - | ++ | 1% |
| 32 | 42 | 肌瘤 2012-11979-1 | + | +++ | ＜3% |
| 33 | 42 | 肌瘤 2012-11897-3 | ++ | +++ | 10% |
| 34 | 37 | 肌瘤 2012-110980-1 | ++ | +++ | ＜1% |
| 35 | 42 | 肌瘤 2012-11978-1 | + | ++ | 0% |

续上表

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 36 | 39 | 肌瘤 2012-12216-1 | + | +++ | 3% |
| 37 | 38 | 肌瘤 2012-12289-5 | - | +++ | 3% |
| 38 | 43 | 肌瘤 2012-12816-3 | + | +++ | 2% |
| 39 | 26 | 肌瘤 2012-12423-1 | - | ++ | 3% |
| 40 | 45 | 肌瘤 2012-12119-1 | ++ | ++ | ＜1% |
| 41 | 39 | 肌瘤 2012-12517 | - | +++ | ＜1% |
| 42 | 46 | 肌瘤 2012-12120-1 | + | +++ | ＜1% |
| 43 | 48 | 肌瘤 2012-06836 | + | ++ | 6% |
| 44 | 49 | 肌瘤 2011-00104 | ++ | +++ | 1% |
| 45 | 43 | 肌瘤 2010-15542-1 | - | ++ | 2% |
| 46 | 44 | 肌瘤 2011-06663 | - | +++ | 1% |
| 47 | 51 | 肌瘤 2012-06214 | - | + | ＜1% |
| 48 | 35 | 肌瘤 2012-11223 | ++ | ++ | ＜1% |
| 49 | 38 | 肌瘤 2012-19118-1 | + | +++ | 5% |
| 50 | 39 | 肌瘤 2012-19100-1 | ++ | +++ | 2% |
| 51 | 52 | 肌瘤 2012-19098-1 | ++ | +++ | 5% |
| 52 | 43 | 肌瘤 2012-04960-1 | + | +++ | 1% |
| 53 | 49 | 肌瘤 2012-07990-1 | - | ++ | 0% |
| 54 | 45 | 肌瘤 2012-09470-1 | - | ++ | ＜1% |
| 55 | 42 | 肌瘤 2012-12106-1 | - | +++ | ＜1% |
| 56 | 42 | 肌瘤 2012-12333-1 | - | ++ | ＜1% |
| 57 | 41 | 肌瘤 2012-12428-4 | - | ++ | 0% |
| 58 | 49 | 肌瘤 2012-04150-1 | ++ | +++ | ＜1% |
| 59 | 46 | 肌瘤 2012-12965-1 | - | +++ | 1% |
| 60 | 49 | 肌瘤 2012-21681 | + | +++ | 0% |
| 61 | 38 | 肌瘤 2012-21685 | - | ++ | ＜1% |

致谢

(Acknowledgments)

本论文是在导师王英红教授的精心指导下完成的。导师渊博的知识、科学的思维方式、敏锐的洞察力、孜孜不倦的敬业精神、从容、乐观、豁达、以身立行的做人风格，是我一生学习的目标和努力方向。三年学习期间，从论文的选题，到研究工作的快速进展，都凝聚着导师的大量心血，导师对科学研究的不断追求和创新精神，使我能够接触到科学前沿课题，开阔视野，活跃思维，从而能顺利地完成学业。在此，我谨向我的导师表示我最衷心的感谢和深深的敬意。

论文工作得到了潘晓琳教授、郭晓青教授、赵霞教授、曹文英老师和李文婷师姐的指导和帮助，在此表示最诚挚的谢意。

感谢郭淑霞教授在论文开题、数据整理及论文修改方面给予的指导和帮助。

同时感谢石河子大学和石河子大学医学院第一附属医院领导和老师的培养和帮助。特别感谢石河子大学医学院第一附属医院妇产科的所有老师，在这个团结向上、温馨和睦的大集体里，各位老师在学习、生活方面提供的悉心指导和无私帮助，让我感受到了家庭的温暖和幸福。尤其是各位老师严谨治学的态度，使我受益匪浅；他们在临床中对我言传身教，在工作中对我严格要求，使我在妇产科掌握了不少新的临床知识和技能。在此一并表示诚挚的感谢。

三年的学习与生活，让我结识了许多新朋友，感谢2010级妇产科研究生同学的支持和帮助，感谢他们在学习生活中的关心及支持。

最后，我衷心的感谢我的家人，是他们一直在背后默默地支持我，在物质生活上满足我，在精神上不断鼓励我，为我排忧解难，使我得以安心完成学业。他们用简单、纯朴的生活态度教给了我很多生活的哲理，成为我生命中最温馨的港湾和牵挂。本论文的顺利完成离不开他们的支持关心与照顾。

有太多的感动、感谢难以诉说，在此，我向这些人生道路上的良师益友致以深深的谢意！

刘晓敏于石城

2012年5月

作者简介

(Author Biography)

刘晓敏，女，中共党员，生于1985年4月，籍贯湖南邵阳。2006年毕业于湖南省湘南学院。同年在湖南省有色地质医院妇产科工作。2010年考取新疆石河子大学医学院硕士研究生，专业为妇产科学，主要从事妇科肿瘤及内镜的研究。2010年通过大学英语六级国家线，2011年通过国家执业医师资格证考试，2013年硕士研究生毕业。在研究生学习期间，发表论文2篇。

1. 刘晓敏，王英红. 雌、孕激素受体在子宫肌瘤中的研究进展.中国妇幼保健，已接收，于2013年四季度发表。

2. 刘晓敏，王英红，潘晓琳. ER、PR及Ki-67与子宫肌瘤的相关性研究. 中国妇幼保健，已接收，于2013年7月发表。

石河子大学硕士研究Th学位论文导师评阅表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 研究生姓名 | 刘晓敏 | 学制 | 三年 |
| 专业 | 妇产科学 | 研究方向 | 妇科肿瘤与内镜 |
| 学术评语：  本论文查阅了相关的文献，全面了解了子宫肌瘤发生、发展的发病机制及不同临床类型子宫肌瘤中各因素的相关影响，对国内外学者关于子宫肌瘤发病机制与临床治疗的相关研究有较全面的了解。目前子宫肌瘤迄今为止其发病机制尚未十分明确，且在临床上尚无理想的药物治疗，绝大部分子宫肌瘤患者常需要接受手术治疗。临床上，子宫肌瘤的直径、生长部位、数量对肌瘤患者的体征、症状、对生育功能有较大影响，同时也与肌瘤患者的治疗方式密切相关。子宫肌瘤的直径、数量、位置已成为临床上选择手术治疗及手术方式选择的重要参考因素。子宫肌瘤作为激素依赖性肿瘤，细胞增殖也是肌瘤生长的主要原因之一，其病因多源性，从理论上探寻肌瘤的直径、数量、位置与 ER、PR、Ki-67 的相关性，找到不同直径、数量、位置的子宫肌瘤中 ER、PR、Ki-67 的表达规律，对不同临床类型子宫肌瘤患者临床用药如药物治疗指征、激素受体拮抗药物剂量的选择等方面提供一定的理论依据，从而达到缓解子宫肌瘤患者症状、控制病情的发展、提高内分泌治疗的治愈率、减少手术及术后复发的目的。  本文应用免疫组织化学染色 EnVision 二步法测定子宫肌瘤及其相应正常子宫肌层组织的  ER、PR 和 Ki-67 的表达。分析 ER、PR、Ki-67 在子宫肌瘤中表达之间有无相互关系，探讨 ER、  PR、Ki-67 在子宫平滑肌瘤发生发展中的作用，并进一步研究 ER、PR、Ki-67 的表达与子宫肌瘤直径、数量、部位之间的关系，以了解 ER、PR 和 Ki-67 在不同临床类型的子宫肌瘤中发生发展中的作用，为子宫肌瘤的非手术治疗提供具体的理论指导。  纵观论文工作及综述，反映该生具有较扎实的妇产科学理论基础和临床实验技能，已具备深入临床研究的工作能力。  该论文选题新颖，密切结合临床，实验设计合理，技术方法先进，数据详实，结果可靠，结论可信，具有较高的科研理论价值。论文结构严谨，逻辑性强，书写流畅，达到了硕士学位论文的水平。  指导教师签字： 年 月 日 | | | |