

# 子宫内膜癌组织中血管紧张素(1-7)及线粒体组装受体水平表达与临床病理特征的相关性

陈丽华<sup>a</sup>, 朱婕曼<sup>a</sup>, 刘玉凤<sup>a</sup>, 刘浩<sup>a</sup>, 马春星<sup>a</sup>, 张凡<sup>b</sup>, 刘云春<sup>a</sup>

(河北北方学院附属第一医院 a. 妇产科; b. 病理科, 河北张家口 075061)

**摘要:**目的 探究血管紧张素(1-7) [angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)] 及线粒体组装受体(mitochondrial assembly of receptor, MasR) 在子宫内膜癌中的表达及相关性。方法 选取河北北方学院附属第一医院 2017 年 4 月~2019 年 4 月治疗的 16 例正常子宫内膜组织, 32 例子宫内膜不典型增生组织和 78 例手术切除的子宫内膜癌组织, 共 126 例。使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 Ang-(1-7), Western blot 检测 MasR 在组织中的表达情况。结果 三组组织中, 正常子宫内膜组织内 Ang-(1-7) ( $\chi^2=11.506$ ,  $P=0.000$ ) 和 MasR ( $\chi^2=8.619$ ,  $P=0.002$ ) 阳性率最低, 子宫内膜癌组阳性率最高, 差异均具有统计学意义。与另外两组相比, 子宫内膜癌组 Ang-(1-7) 和 MasR 表达显著增高。Ang-(1-7), MasR 表达水平和子宫内膜癌肿瘤分期 ( $t \geq 2.82$ ,  $P=0.001$ )、转移 ( $F=33.35$  和  $13.80$ ,  $P=0.000$ ) 及分化程度 ( $t \geq 2.82$ ,  $P=0.029$ ) 均有相关性。结论 Ang-(1-7) 及 MasR 参与了子宫内膜癌新生血管的生成, 其表达增高可促发癌细胞增长, 可用于治疗及预后子宫内膜癌的新靶点。

**关键词:** 子宫内膜癌; 血管紧张素(1-7); 线粒体组装受体; 癌细胞组织; 新生血管

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 02-024-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.006

## Correlation between the Expression of Angiotensin (1-7) and Mitochondrial Assembled Receptors and Clinicopathological Characteristics in Endometrial Cancer

CHEN Li-hua<sup>a</sup>, ZHU Jie-man<sup>a</sup>, LIU Yu-feng<sup>a</sup>, LIU Hao<sup>a</sup>, MA Chun-xing<sup>a</sup>, ZHANG Fan<sup>b</sup>, LIU Yun-chun<sup>a</sup>

(a. Department of Obstetrics and Gynecology; b. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and correlation of angiotensin (1-7) [Angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)] and mitochondrial assembly receptor (mitochondrial assembly of receptor, MasR) in endometrial carcinoma. **Methods** A total of 126 cases of normal endometrial tissue, 32 cases of endometrial dysplasia tissue, and 78 cases of surgically resected endometrial cancer tissue were selected from the First Affiliated Hospital of Hebei North University from April 2017 to April 2019. ELISA was used to detect Ang-(1-7), and Western blot was used to detect the expression of MasR in tissues. **Results** Among the three groups, the positive rates of Ang-(1-7) and MasR in normal endometrium were the lowest, while those in endometrial carcinoma group were the highest, and the differences were statistically significant. Compared with the other two groups, the expression of Ang-(1-7) and MasR in endometrial carcinoma group was significantly higher. The expression level of Ang-(1-7), MasR was correlated with tumor stage ( $t \geq 2.82$ ,  $P=0.001$ ), metastasis ( $F=33.35$ ,  $13.80$ ,  $P=0.000$ ) and differentiation ( $t \geq 2.82$ ,  $P=0.029$ ). **Conclusion** Ang-(1-7) and MasR are involved in the neovascularization of endometrial carcinoma, and their promote the growth of endometrial cancer cells, which can be used as a new target for increased expression can the treatment and prognosis of endometrial carcinoma.

**Keywords:** endometrial carcinoma; angiotensin (1-7); mitochondrial assembly receptor; cancerous tissue; neovascularization

绝经后女性是子宫内膜癌的高发群体, 患者多并发高血压、糖尿病等基础疾病, 且部分患者因早期无症状而未能及时治疗干预, 给患者治疗带来困难, 成为短期预后不良的诱因。糖链抗原 125( cancer

antigen 125, CA125)、糖类抗原 199( carbohydrate antigen199, CA199) 等肿瘤标记物在子宫内膜癌早期诊断与预后判断中的价值已被临床多次报道, 但 CA125, CA199 亦可在子宫内膜异位症、盆腔炎症

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20180836)。

作者信息: 陈丽华(1986-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇产, E-mail: chenlihua1986@163.com。

通讯作者: 朱婕曼(1982-), 女, 研究方向: 生殖医学, E-mail: 5436516@qq.com。

及卵巢癌等患者中出现异常表达,这使其判断患者短期预后的特异性价值有所局限。血管紧张素(1-7) [angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)]与受体阻断药(Ang II)均属肾素-血管紧张素系统具有多功能的活性肽,有研究表明,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensinsystem, RAS)是一种调节系统,能调节水钠平衡、体液平衡等,在调节体内平衡和正常生理功能中起着重要作用<sup>[1-2]</sup>。其不仅存在于循环系统中,还存在于心、肾、脑、子宫等许多其他器官中<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨Ang-(1-7)及其MasR受体在子宫内膜癌临床治疗及患者预后等方面的价值。

## 1 材料与方法

表1 各组研究对象一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	子宫内膜癌组(n=78)	子宫不典型增生组(n=32)	正常子宫组织组(n=16)	F/Z	P
年龄(岁)	52.73 ± 19.45	51.61 ± 19.32	49.27 ± 18.69	75.142	0.946
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	20.25 ± 2.36	20.31 ± 3.21	20.24 ± 1.96	24.213	0.266
宫腔深度(mm)	7.25 ± 2.47	7.02 ± 2.65	7.13 ± 2.52	35.123	0.735
孕次	2	2	2	-0.526	0.615

1.2 仪器与试剂 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自美国 Adlitteram Diagnostic Laboratories 公司,酶标仪为澳大利亚 anthos 2010 型,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 方法 ELISA 检测 Ang-(1-7),将新鲜冷冻子宫内膜组织在预冷氯化钠注射液中多次洗涤,称取 0.2g,然后依次加入氯化钠注射液和甲基磺酰氟(Phenylmethylsulfonyl fluoride, PMSF)。组织净重(G):0.9g/L 氯化钠注射液(M1):PMSF(BT1)=1:10:100。超声匀浆至透明无颗粒状。在 4℃ 下于 12000g 离心 5 min,取上清液。Western blot 检测 MasR 受体的蛋白表达,将子宫内膜组织超声匀浆成透明无颗粒状,离心后取上清液。将 30g 总蛋白加入 15g/L 的 SDS 聚丙烯酰胺凝胶混合电泳,在 PVDF 膜上印迹,用 5g/L 脱脂牛奶密封 1h,抗 MasR 一级抗体(1:1000)4℃ 孵育过夜。TBST 膜清洗 3 次,每次 10 min,然后与辣根过氧化物酶标记的次级抗体在室温下孵育 1h。用 TBST 冲洗薄膜 3 次,然后显影。使用 QuantityOne 软件进行灰度分析。

表2 三组 Ang-(1-7), MasR 组织内表达结果( $\bar{x} \pm s$ )

项目	子宫内膜癌组(n=78)	不典型增生组(n=32)	正常子宫组织组(n=32)	F	p
Ang-(1-7)( $\mu\text{g/L}$ )	1.35 ± 0.23	0.78 ± 0.15	0.45 ± 0.08	45.323	<0.05
MasR( $\mu\text{g/L}$ )	2.43 ± 0.83	0.87 ± 0.56	0.78 ± 0.23	76.238	<0.05

2.3 Ang-(1-7), MasR 的表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系 见表3。Ang-(1-7), MasR 表达在不同 TNM 病理分期、不同分化程度及有无

1.1 研究对象 选取我院 2017 年 4 月~2019 年 4 月手术切除的 78 例子宫内膜癌组织,经病理确诊均为子宫内膜癌。患者年龄 35~73 岁,平均年龄 52.73 ± 19.45 岁,体重指数 20.25 ± 2.36kg/m<sup>2</sup>,其中绝经有 57 例,未绝经有 33 例,40 例并发高血压,27 例并发糖尿病,23 例并发子宫肌瘤,并收集同时期 32 例子宫内膜不典型增生患者子宫内膜组织及 16 例正常子宫内膜组织作为对照,所有患者术前均未进行化疗。本研究获得我院伦理委员会批准。纳入标准:①患者均签署知情同意书;②患者均在宫腔镜下穿刺活检后证实为子宫内膜癌。排除标准:①严重肝肾疾病者;②自身免疫系统缺陷者;③并发有其他原发性恶性肿瘤者。见表1。

1.4 统计学分析 统计分析使用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,子宫内膜组织及子宫内膜癌组织中 Ang-(1-7)和 MasR 表达水平差异采用单因素方差分析(F检验),计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,阳性率采用百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者 Ang-(1-7), MasR 阳性率比较 子宫内膜癌组、不典型增生组与正常子宫组织组 Ang-(1-7)阳性率分别为 56(71.79%),12(37.50%),2(12.50%);阴性率为 22(28.20%),20(62.50%),14(87.50%),差异有统计学意义( $\chi^2=11.506$ ,  $P=0.000$ )。MasR 阳性率分别为 51(65.38%),11(34.38%),1(6.25%);阴性率为 27(34.62%),21(65.62%),15(93.75%),差异有统计学意义( $\chi^2=8.619$ ,  $P=0.002$ )。

2.2 三组患者 Ang-(1-7), MasR 组织内表达结果 见表2。与不典型增生组织和正常组织相比,子宫内膜癌组 Ang-(1-7)和 MasR 表达显著增高( $P < 0.05$ )。

转移子宫内膜癌患者中差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表3 Ang- (1-7) , MasR 的表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

病理特征	n	Ang- (1-7)	MasR	F/t	P
TNM 病理分期					
I - II	50	1.04 ± 0.22	0.83 ± 0.19	≥ 2.82	0.001
III - IV	28	1.67 ± 0.29	1.42 ± 0.23		
分化程度					
高	24	0.83 ± 0.13	0.72 ± 0.19	33.35, 13.80	0.000
中	29	1.04 ± 0.10	1.01 ± 0.29		
低	25	1.78 ± 0.22	1.68 ± 0.12		
侵袭					
是	36	1.11 ± 0.15	1.23 ± 0.53	≥ 2.82	0.029
否	42	1.81 ± 0.20	1.83 ± 0.34		

### 3 讨论

绝经后女性是子宫内膜癌的高发群体,患者多并发高血压、糖尿病等基础疾病,且部分患者因早期无症状而未能及时治疗干预,成为短期预后不良的诱因<sup>[4-5]</sup>。因而,对患者预后影响因素进行研究可为临床治疗提供参考。CA125, CA199 等肿瘤标记物在子宫内膜癌早期诊断与预后判断中的价值已被临床多次报道,但 CA125, CA199 亦可在子宫内膜异位症、盆腔炎症及卵巢癌等患者中出现异常表达,这使其判断患者短期预后的特异性价值有所局限<sup>[6-8]</sup>。

Ang- (1-7) 与 Ang II 均属肾素 - 血管紧张素系统具有多功能的活性肽,侯智为等<sup>[9]</sup>动物实验证实 Ang II 可促进血管内皮生长因子表达而加快子宫内膜癌肿瘤血管生长,还有基础研究显示 Ang II 可通过调节转化生长因子  $\beta$  和 c-myc 基因参与肿瘤增殖<sup>[10]</sup>。而 Ang-(1-7) 是 Ang II 拮抗因子,Ang-(1-7) 可能通过抑制 Ang II 达到抑制肿瘤增殖的作用。另外,Ang-(1-7) 可抑制子宫内膜上皮细胞分化,诱导异常增生的肿瘤细胞凋亡,其作用具有剂量依赖性<sup>[11]</sup>。MasR 对 Ang-(1-7) 可发挥传递效应,并可调节 Ang II 表达,达到调控子宫内膜组织生长作用<sup>[12]</sup>。因而, MasR 在子宫内膜癌组织中表达与 Ang-(1-7) 一致,本研究发现子宫内膜癌组 Ang- (1-7) 及 MasR 阳性率均高于子宫内膜不典型增生组和正常子宫组织组,说明子宫内膜组织 Ang- (1-7) 及 MasR 阳性率高表达可能提示患者预后不良。

我们还发现, MasR 表达上调, VEGF 和 MVD 也上调。VEGF 是一种功能强、特异性高的可溶性血管生成启动因子,与肿瘤生长、侵袭和转移具有密切的相关性<sup>[13-14]</sup>。SEKI 等<sup>[15]</sup>发现子宫内膜癌细胞可分泌 VEGF,促进血管生成,淋巴管浸润区高于非淋巴管浸润区,与 MVD 一起对患者生存率有显著影响。MVD 作为肿瘤血管生成定量分析的指标,能清楚地反映其浸润转移能力<sup>[16]</sup>。SALVESEN 等<sup>[17]</sup>对 60 例子宫内膜癌患者进行了平均 19 年的随访调查,发现子宫内膜癌中 MVD 与肿瘤分级、

肌层浸润及淋巴管脉管浸润具有相关性,是子宫内膜癌的独立预后因素。本次实验表明 MasR 表达上调、VEGF 表达上调和 MVD 升高呈正相关,证明 AngII 可能通过 MasR 增加 VEGF 的分泌达到促进子宫内膜癌间质新生血管形成的作用。

综上所述, MasR 在子宫内膜癌中表达上调与病理分期、分化程度及有无转移等因素具有密切的相关性,且 MasR, VEGF 水平表达上调和 MVD 水平升高呈正相关,提示 MasR 可能参与了子宫内膜癌的发生发展,而 MasR 表达的上调促进了子宫内膜癌细胞的生长和血管生成,可能成为判断子宫内膜癌预后的一个指标。而 Ang-(1-7) 可能通过抑制 Ang II 达到抑制肿瘤增殖作用,Ang-(1-7) 还可抑制子宫内膜上皮细胞分化,诱导异常增生的肿瘤细胞死亡,且 MasR 对 Ang-(1-7) 可发挥传递效应,并可调节 Ang II 表达,达到调控子宫内膜组织生长作用。因此,Ang- (1-7) 和 MasR 的表达与子宫内膜癌患者的预后密切相关,为临床诊断及治疗提供了新的治疗靶向,值得临床进一步推广应用。

### 参考文献:

- [1] 李玲, 罗雅文, 何霞, 等. 子宫内膜癌患者 BMI 与血清 HE4, CA125 联合检测的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (5): 91-94.  
LI Ling, LUO Yawen, HE Xia, et al. Diagnostic value of combined detection of body mass index and serum HE4, CA125 in patients with endometrial carcinoma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (5): 91-94.
- [2] 李晓丽, 胡陇娟. 子宫内膜癌组织中长链非编码 RNA ZEB1-AS1 的表达与临床特征及对化疗药物耐药性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 35-39.  
LI Xiaoli, HU Longjuan. Research on expression and clinical characteristics of long-chain non-coding RNA ZEB1-AS1 in endometrial carcinoma and resistance to chemotherapy drugs [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 35-39.
- [3] 李杰萍, 邹建平, 江絮萍, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸衍生物 18-HEPE 对子宫内膜癌细胞株侵袭的抑制作用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 16-19.  
LI Jieping, ZOU Jianping, JIANG Xuping, et al. Suppres-



- sion of Omega-3 PUFAs derivative 18-HEPE on the invasion of endometrial cancer cell lines[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35 (1): 16-19.
- [4] 张红雨, 陆奉科, 李山, 等. 子宫内膜癌患者血清CA125水平与外周血RDW检测在临床病理分期中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35 (1): 94-96, 100.
- ZHANG Hongyu, LU Fengke, LI Shan, et al. Value of serum CA125 level and peripheral blood RDW detection in clinical pathological staging of patients with endometrial cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35 (1): 94-96, 100.
- [5] 林化, 李超乾. 肾素-血管紧张素系统在急性呼吸窘迫综合征发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018,58 (22): 100-103.
- LIN Hua, LI Chaoqian. Research progress of renin-angiotensin system in the occurrence and development of acute respiratory distress syndrome [J]. Shandong Medical Journal, 2018,58 (22): 100-103.
- [6] 李春光, 彭英, 谭盛, 等. 寒潮诱发卒中: 肾素-血管紧张素系统和基质金属蛋白酶-9的作用[J]. 国际脑血管病杂志, 2018,26 (7): 510-515.
- LI Chunguang, PENG Ying, TAN Sheng, et al. Cold wave-induced stroke: the roles of renin-angiotensin system and matrix metalloproteinase-9 [J]. International Journal of Cerebrovascular Disease, 2018,26 (7): 510-515.
- [7] 吴家箴, 王蜀强, 刘翔, 等. 慢性乙肝患者肝细胞胞浆和胞核的HBcAg表达强度与肝脏炎症纤维化、乙肝病毒复制的关系[J]. 四川医学, 2019, 40 (3): 241-245.
- WU Jiazhen, WANG Shuqiang, LIU Xiang, et al. The relationship of the expression level of HBcAg in the cytoplasm and nucleus of hepatocytes in chronic hepatitis B infected patients with both hepatic inflammatory fibrosis and hepatitis B virus replication [J]. Sichuan Medical Journal, 2019, 40 (3): 241-245.
- [8] 白小英, 李芬霞, 王燕, 等. 绝经前与绝经后子宫内膜癌患者的人群特点及病理特征研究[J]. 解放军医药杂志, 2016,28 (10): 46-49.
- BAI Xiaoying, LI Fenxia, WANG Yan, et al. Research on population characteristics and pathological features of patients with endometrial carcinoma before and after menopause [J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016,28 (10): 46-49.
- [9] 侯智为, 田孝祥, 赵晓杰, 等. 组蛋白去乙酰化酶9基因 rs3757720 单核苷酸多态性与冠心病阳性相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46 (10): 1166-1168.
- HOU Zhiwei, TIAN Xiaoxiang, ZHAO Xiaojie, et al. Study on positive correlation between HDAC9 SNP rs3757720 and coronary heart disease [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2018, 46 (10): 1166-1168.
- [10] 刘晓良, 任健康. 血清CA125与CA199联合检测在子宫内膜癌辅助诊断中的价值[J]. 西南国防医药, 2016,26 (9): 1011-1013.
- LIU Xiaoliang, REN Jiankang. Value of combined detection of CA125 and CA199 in auxiliary diagnosis of endometrial carcinoma [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2016,26 (9): 1011-1013.
- [11] 胡璇, 周静, 洪云. 彩色多普勒超声联合肿瘤标志物CA125、CA199诊断早期上皮性卵巢癌的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(8): 1848-1851.
- HU Xuan, ZHOU Jing, HONG Yun. Clinical value of color doppler ultrasonography combined with tumor markers CA125 and CA199 in diagnosis of early epithelial ovarian cancer [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018,33(8): 1848-1851.
- [12] 张羽飞, 李厚忠, 王学勇, 等. 增生性瘢痕形态学观察及血管内皮生长因子和转化生长因子 $\beta$ 激活性激酶1表达的检测与意义[J]. 中国医学科学院学报, 2015,37 (4): 446-450.
- ZHANG Yufei, LI Houzhong, WANG Xueyong, et al. Morphology of hypertrophic scar tissues and expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta activated kinase 1 in these tissues [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2015,37 (4): 446-450.
- [13] 马池发, 史婷婷, 刘敬怡, 等. ACE2/Ang(1-7)对小鼠脂肪组织脂肪合成的影响[J]. 首都医科大学学报, 2018,39 (4): 527-531.
- MA Chifa, SHI Tingting, LIU Jingyi, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) on lipogenesis in white adipose tissue of mice [J]. Journal of Capital Medical University, 2018,39 (4): 527-531.
- [14] 高丽君, 王军, 周红艳, 等. 自发性高血压大鼠左心室肥厚与ACE-Ang II-AT1R轴/Ang(1-7)-MasR轴变化[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(6):568-571.
- GAO Lijun, WANG Jun, ZHOU Hongyan, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy with the changes of ACE-Ang II-AT1R axis/Ang(1-7)-MasR axis in spontaneously hypertensive rats [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2016, 30 (6): 568-571.
- [15] SEKI N, KODAMA J, HONGO A, et al. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor expression are implicated in the angiogenesis of endometrial cancer[J]. European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990), 2000, 36(1): 68-73.
- [16] 栗军香, 呼金田, 耿静, 等. HIF-1 $\alpha$ , VEGF在子宫内膜癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3828-3831.
- LI Junxiang, HU Jintian, GENG Jing, et al. Expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in endometrial carcinoma and its correlation with tumor angiogenesis [J]. Hainan Medical Journal, 2016,27 (23): 3828-3831.
- [17] SALVESEN H B, IVERSEN O E, AKSLEN L A. Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma [J]. Br J Cancer, 1998, 77:1140-1144.

收稿日期: 2020-08-20

修回日期: 2020-11-02