

• 综 述 •

月经相关性特征与子宫内膜癌发病的研究进展*

叶艳丽^{1,2}综述,李 聪^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院妇科,重庆 400010;2. 重庆市南岸区人民医院妇产科,重庆 400061)

[摘要] 绝经前规律性子宫内膜撤退性出血可避免子宫内膜癌的发生,但当子宫内膜无法规则性彻底性撤退时,子宫内膜病变的风险开始出现,但因月经自身的生理学特征,允许在一定范围内发生改变,这一范围将是临床区别和预防子宫内膜癌发生的最重要依据。该文将对子宫内膜癌发病的月经相关性特征总结为月经模式、女性性激素、内分泌代谢三大类,对其研究进展进行了综述,并探讨了不同文献对此主题的观点和结论。

[关键词] 子宫内膜肿瘤; 月经; 危险因素; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.025

中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2024)17-2991-04

文献标识码:A

**Research progress on the correlation between menstrual characteristics
and the pathogenesis of endometrial cancer***

YE Yanli^{1,2}, LI Cong^{1△}

(1. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400061, China)

[Abstract] Regular premenopausal endometrial withdrawal bleeding can avoid the occurrence of endometrial cancer. However, when the endometrium cannot be completely withdrawn, the risk of endometrial lesions begins to appear. However, due to the physiological characteristics of menstruation, it is allowed to change within a certain range. This range will be the most important basis for clinical differentiation and prevention of endometrial cancer. In this paper, the menstrual correlation characteristics of endometrial cancer are summarized into three categories: menstrual pattern, female sex hormone and endocrine metabolism. The research progress is reviewed, and the viewpoints and conclusions of different literatures on this topic are discussed.

[Key words] Endometrial tumor; Menstruation; Risk factors; Review

近年来的研究表明,子宫内膜癌发病率呈逐年上升趋势,对女性的健康构成了严重威胁。子宫内膜癌是发生在子宫内膜上皮来源的恶性肿瘤,发病原因较为复杂,目前尚不明确,其中年龄、体重指数(BMI)、绝经时间、月经初潮时间及是否存在恶性肿瘤家族史均与发病率密切相关。有研究表明,个体遗传因素在子宫内膜癌发病中具有重要作用,家族中拥有更多兄弟姐妹的女性患子宫内膜癌的风险较低^[1]。提示遗传背景可能会影响子宫内膜癌的患病风险。同时,有研究发现,长时间的久坐生活方式与子宫内膜癌发病风险增加有关^[2]。相反,积极参与体育锻炼和运动可降低患子宫内膜癌的风险。此外,激素水平异常也是子宫内膜癌发病的重要因素之一。有研究表明,长期应用雌激素替代疗法和未妊娠等因素均可能会增加患子宫内膜癌的风险^[3]。强调了调节激素水平的重要性。在不同时间维度的文献中对子宫内

膜癌发病危险因素的研究呈现出一定的差异^[4]。希望通过对月经相关性特征分析,从而对子宫内膜癌进行更早的识别及临床干预,以期达到预防的目的。

1 子宫内膜癌的发生与月经模式的相关性

绝经年龄大于或等于 52 岁称为延迟绝经。导致子宫内膜长时间暴露于雌激素环境中的原因众多,其中月经初潮时间早和延迟绝经最常见,子宫内膜在缺乏足够孕激素保护的可能性增加,导致子宫内膜癌发病风险上升。一项荟萃分析表明,绝经年龄越大发生子宫内膜癌的风险越高,并且在绝经年龄大于 46.5 岁的女性中绝经年龄的延迟会增加患病风险^[4]。延迟绝经人群子宫内膜可能存在长时间的雌激素持续作用,而持续的高雌激素状态有增加 DNA 损伤的可能。子宫内膜癌患者延迟绝经症状时月经周期通常呈现为无排卵状态,周期延长。这样会增加子宫内膜持续受雌激素作用,促使子宫内膜发生异常增生。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81501220)。

△ 通信作者, E-mail: b05104@126.com。

子宫内膜癌的发病机制尚不明确,但罹患子宫内膜癌的年轻女性(40 岁以下)多表现为 I 型,占子宫内膜癌病例的 2%~14%,常合并月经紊乱、无排卵、不孕、多囊卵巢综合征(PCOS)等,有可能是内源性雌激素代谢出现紊乱,导致年轻女性患子宫内膜癌,提示二者之间存在密切相关性^[5]。PCOS 患者患子宫内膜癌的风险是普通人的 4~5 倍,年轻女性子宫内膜癌患者中 PCOS 者占 19%~25%,而 PCOS 患者患子宫内膜癌的风险可能高达 37%^[6]。

有效管理 PCOS 相关的代谢问题有助于减少患子宫内膜癌的风险,进而降低疾病发病率。有研究表明,月经年限增加与子宫内膜癌发病率显著相关^[7]。另有学者指出,随异常子宫出血(AUB)持续时间的增加,子宫内膜癌发病率也随之上升。AUB 持续时间延长伴随或不伴随非典型复杂性增生患者癌变风险均会增加。

有研究表明,绝大多数子宫内膜癌患者(97.9%)出现过月经不调症状,主要表现为长期不排卵,进而子宫内膜受雌激素连续作用的影响,而未受到孕激素的拮抗,增加了癌变概率^[8]。月经稀发患者患病风险增加了 4.3 倍,其他类型的月经不调患者患病风险也有所增加^[9]。此外,AUB 和出血时间超过 6 个月是导致子宫内膜发生增生或癌变的独立危险因素^[10]。子宫内膜癌患者的主要临床表现是 AUB,绝大多数患者因此而就诊。目前,尚缺乏相关研究进一步探讨 AUB 持续时间与子宫内膜癌发生之间的关系具体量化分析的文献,这方面的研究显得尤为重要,可为子宫内膜癌高危患者及早采取预防性治疗、个性化的筛查提供依据,从而对降低子宫内膜癌发病率具有重要意义。

有研究表明,相对于已生育女性,未生育过的女性罹患子宫内膜癌的风险增加了 35%,意味着未生育是子宫内膜癌的高危因素之一,因未生育女性更容易患这种癌症并且病情可能更严重。另据文献报道,母乳喂养超过 18 个月与低子宫内膜癌患病率相关,该行为可使女性患此癌症的可能性降低 23%^[11]。说明母乳喂养或许对降低子宫内膜癌发病风险有所帮助。

足月妊娠、多胎妊娠、母乳喂养由于子宫内膜长期暴露于孕激素而具有保护作用。并且女性在妊娠和哺乳期间下丘脑会阻止卵巢卵泡的生长,导致体内雌激素水平下降。这个生理过程可减少雌激素刺激子宫内膜的影响,有效地保护内膜以减少异常增生的发生,从而降低了子宫内膜癌的可能性。与此相比,未生育及未曾妊娠或哺乳女性排卵次数和月经周期数通常比已生育女性更多。因此,妊娠和分娩次数的增加可能会相应增加对子宫内膜的保护作用。

2 子宫内膜癌与女性性激素水平的关系

子宫内膜癌,尤其是 I 型子宫内膜癌是激素依赖性疾病,当激素平衡失调时子宫内膜可能出现过度增

生,最终发展为癌症。雌激素在孕激素抑制不足的情况下会刺激子宫内膜过度增生,促使子宫内膜细胞出现增殖、分裂,以及降低机体免疫系统对异常细胞识别出现障碍,这是导致子宫内膜癌发生的主要危险因素之一。PCOS 是临床常见的激素平衡失调疾病,其主要特征为排卵障碍,导致孕激素分泌异常,使子宫内膜长期缺乏孕激素抑制,仅受到单一雌激素的刺激使内膜细胞持续发生增殖、分裂,导致子宫内膜发生不典型增生及癌变。

目前的研究表明,超过 80%的子宫内膜癌与雌激素水平相关^[12]。因此,子宫内膜癌患者的增多可能与外源性雌激素的使用(围绝经期或绝经后女性)或内源性雌激素暴露(未育、少育、初潮早及肥胖)有关^[13]。

子宫内膜癌患病率也受到生育因素的影响。高生育次数可降低子宫内膜癌风险,但随着社会经济的转型,生育率出现断崖式下跌,这种保护作用下降。接近半数的低生育国家,如亚洲、拉美及加勒比,与已生育女性比较,未曾妊娠的女性具有更高的患子宫内膜癌的风险,可能是因其子宫内膜未受到孕激素的保护作用,长时间暴露于雌激素的刺激下^[14]。

有研究发现,PCOS 大鼠模型的子宫内膜上皮细胞凋亡率较正常大鼠明显下降,可能会引起机体对正常老化细胞和癌变细胞的消除出现困难,从而增加了癌变风险。PCOS 患者中相关蛋白出现高表达现象,该蛋白在 PCOS 患者正常子宫内膜分泌期表现出低表达,增殖期高表达,而发生子宫内膜增生时分泌期与增殖期均表现出高表达,并且发现雌激素可调控该蛋白的表达,这种现象可能与子宫内膜细胞长期受雌激素刺激有关^[15]。

有学者指出,BMI 与绝经后雄激素的代谢相关,高 BMI 与高血清脱氢表雄酮(DHEA)浓度,以及硫酸 DHEA/DHEA 比率有强相关性;从高龄育龄妇女中分离的蜕膜化人类胚胎干细胞中添加 DHEA 可提高蜕膜化标志物胰岛素样生长因子结合蛋白 1 和催乳素的表达^[16]。表明 DHEA 有助于增强高龄育龄妇女人类胚胎干细胞的体外蜕膜反应。有研究证实了 PCOS 女性雄激素及其受体对子宫内膜增殖和分化的影响,揭示了其与子宫内膜正常周期之间密切的关联^[17]。PCOS 女性内部雄激素受体蛋白的表达增加,目前,关于雄激素受体是否在子宫内膜癌的发生和发展中发挥作用尚无定论。有研究表明,高雄激素水平可能通过调节特定细胞因子影响其他激素水平,从而引发子宫内膜病变。有研究发现,雄激素在引发子宫内膜病变中发挥了重要作用,并且 PCOS 患者垂体更加敏感于促性腺激素释放激素,导致黄体生成素分泌增加,刺激卵泡膜细胞内雄激素合成增加,进而刺激颗粒细胞释放雌激素,从而提高体内雌激素水平^[18]。此外,PCOS 患者高胰岛素水平可能导致性激素结合球蛋白水平降低,同时,能提高卵巢合成甾体激素的

限速酶-芳香化酶细胞色素 450 活性,进一步促进雌激素水平上升,这些因素共同作用使 PCOS 患者体内雌激素水平升高,可能导致一系列生理变化,如月经紊乱和不孕等,这些因素均可能导致雄性激素的游离水平上升,最终这些变化在体内通过 $\Delta 4$ 途径提高雌激素水平,促发子宫内膜病变。

有研究表明,在模拟 PCOS 高雌激素状态的雌性大鼠模型中高雌激素水平会影响子宫内膜的胶原纤维数量^[19]。PCOS 大鼠子宫上皮细胞增大,肌层组织显著增厚,同时,与正常雌性大鼠比较,大鼠子宫胶原纤维组织水平在高雌激素水平下明显增加。有研究发现,乳腺癌组织中胶原纤维数量较正常乳腺组织明显增多,提示胶原纤维水平与肿瘤进展密切相关^[20]。总之,PCOS 患者易罹患子宫内膜癌的风险可能与其体内高雌激素水平相关。

3 子宫内膜癌与内分泌代谢的关系

子宫内膜癌作为代谢性疾病的观念越来越受到重视,近年来,有研究发现,子宫内膜癌的发生可能与高血压、糖尿病及肥胖等有关,也可能是导致子宫内膜癌发生的共同病理生理基础,而胰岛素抵抗在其中扮演着重要角色,是促使该病发展进程的机制之一。

有研究表明,糖尿病患者患子宫内膜癌的相对风险较非糖尿病患者增加 68%,伴胰岛素抵抗的非糖尿病患者也具有较高的患病率。持续高血糖水平可能导致细胞内乳酸堆积和氧化应激的加剧。乳酸堆积可能加剧细胞迁移,对肿瘤细胞的分化和迁移产生影响。PCOS 合并糖尿病患者通常存在氧化应激,可能影响细胞通路,导致蛋白质结构和功能改变,促进肿瘤的发生。胰岛素抵抗和高胰岛素水平可能与 PCOS 患者子宫内膜病变密切相关。高胰岛素水平可能促进子宫内膜增殖癌变,尤其是在存在胰岛素抵抗的情况下。

子宫内膜癌与肥胖的相关性已被大量研究证实,有研究认为,BMI 的增高是增加子宫内膜癌发生风险的高危因素。肥胖促进子宫内膜癌变的主要机制是通过体内脂肪细胞将雄激素转化为雌激素,导致体内雌激素增加,从而过度刺激子宫内膜增殖,最终促进了子宫内膜增生和癌症的发展。2019 年美国癌症学会调查发现,肥胖与子宫内膜癌密切相关,肥胖患者中患有子宫内膜癌者占 57%,BMI 与子宫内膜癌发病率呈正相关,每增加 5 个 BMI 单位,子宫内膜癌的风险增加 50%^[21]。不同年龄肥胖者与子宫内膜癌的关联程度不相同^[22]。青春期肥胖女性在绝经后患子宫内膜癌的风险比非肥胖女性高 56%,而围绝经期肥胖女性患子宫内膜癌的可能性是非肥胖女性的 2 倍^[23]。有研究表明,BMI > 29 kg/m² 者患子宫内膜癌的风险是 BMI < 23 kg/m² 者的 3 倍,可能是因脂肪组织影响性激素生成和雌激素的储存所致^[24]。有计划地保持健康的体重能明显降低子宫内膜癌的发

病风险。

目前,对肥胖患者子宫内膜癌的糖脂代谢异常尚需进一步探讨。针对这一问题的研究主要侧重于实验室研究,同时,也有一些临床试验正在进行。开发针对这些异常代谢的新治疗方案被认为是改善患者预后的有效途径。希望这些靶向治疗研究成果能尽快转化为临床实践,提升子宫内膜癌的预防和治疗水平^[25]。

肥胖对健康的影响是多方面的,其中包括增加多种疾病和肿瘤的风险。有研究发现,肥胖与子宫内膜癌有关联,且 BMI 每增加 5 kg/m²,子宫内膜癌的风险会增加 2/3。肥胖可能导致排卵障碍,影响孕激素的释放,从而使子宫内膜处于不断增生的状态,进而导致这种关联。此种情况在绝经前女性中最为常见。对绝经后的女性,肥胖会影响雌激素的合成,因在这个阶段脂肪组织成为雌激素的主要合成部位。脂肪组织对芳香化酶活性具有正向调节作用,同时,对性激素结合球蛋白具有负向调节作用,二者均会导致体内雌激素水平增加,进而促使子宫内膜发生病变。此外,芳香化酶活性增加也会导致瘦素合成增加,同时,降低脂联素的生成,这些因素均会影响内膜病变发生率。综合来看,肥胖与子宫内膜癌之间的关联是一个综合性的过程,涉及多种激素的调节和代谢变化。保持健康的体重和生活方式对预防这类疾病的发生非常重要。

患有高血压的人患子宫内膜癌的风险较未患高血压者明显增加,可能是因高血压患者垂体和促性腺功能异常,进而影响卵巢功能出现受损表现^[26]。一项大型队列研究表明,各年龄段糖尿病患者均明显增加了子宫内膜癌发病风险^[27]。有研究还发现,糖代谢异常和糖尿病患者患子宫内膜癌风险分别为糖代谢正常者的 1.41、1.46 倍,脂代谢异常也是子宫内膜癌发病的一个独立危险因素^[28]。

4 小 结

目前,尚不清楚子宫内膜癌的确切发病原因,但已确定其受多种因素的影响,包括未生育、PCOS、糖尿病、肥胖等。子宫内膜癌发病率不断上升,与生活方式、饮食习惯、环境变化,以及内分泌和代谢性疾病患病率增加等有关。改善不良生活习惯、进行早期筛查和干预以预防代谢性疾病问题,有助于降低患子宫内膜病变的风险,从而降低子宫内膜癌患病率和病死率。尽管在子宫内膜癌危险因素研究方面有所进展,但仍需进一步研究。目前,部分学者发现,女性月经情况与子宫内膜癌的发生可能存在一定相关性,未来的研究应重点探讨月经周期、AUB 等因素对子宫内膜癌的影响,以更好地预防和治疗这种常见的妇科恶性肿瘤。改善生活方式可能是预防与代谢性疾病相关的子宫内膜癌的重要因素,同时,研究代谢性疾病与恶性肿瘤之间的关联可能为子宫内膜癌提供有效

的治疗目标。

参考文献

- [1] PETERSDORF K, GROETTRUP-WOLFERS E, OVERTON P M, et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 271:158-171.
- [2] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2022, 399(10333):1412-1428.
- [3] CARTIER S, MAYRAND M H, GOUGEON F, et al. Endometrial biopsy in low-risk women: Are we over-investigating? [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2022, 44(10):1097-1101.
- [4] DUNNERAM Y, GREENWOOD D C, CADE J D, et al. Menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer [J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(3):438-448.
- [5] JHA S, SINGH A, SINHA H H, et al. Rate of pre-malignant and malignant endometrial lesion in “low-risk” premenopausal women with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial biopsy [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2021, 64(6):517-523.
- [6] XU Y L, QIAO J. Association of insulin resistance and elevated androgen levels with polycystic ovarian syndrome (PCOS): A review of literature [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:9240569.
- [7] RAGLAN O, KALLIALA I, MARKOZANNES G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7):1719-1730.
- [8] 王宇, 宋淑芳. 我国子宫内膜癌流行病学特征及发病高危因素的研究进展 [J/CD]. *世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊)*, 2018, 18(16):41-42.
- [9] REES M, ANGIOLI R, COLEMAN R L, et al. European menopause and andropause society (EMAS) and international gynecologic cancer society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: Focus on menopausal symptoms and osteoporosis [J]. *Maturitas*, 2020, 134:56-61.
- [10] CARUGNO J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2020, 23(4):343-349.
- [11] LONG B, CLARKE M A, MORILLO A D M, et al. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(3):624-633.
- [12] KAKO T D, KAMAL M Z, DHOLAKIA J, et al. High-intermediate risk endometrial cancer: Moving toward a molecularly based risk assessment profile [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(2):323-331.
- [13] WU Y J, SUN W J, LIU H, et al. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: A meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:8584130.
- [14] ZHANG X C, RHOADES J, CAAN B J, et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(9):1361-1371.
- [15] 曹婧, 苏芮, 王晓慧. 多囊卵巢综合征致子宫内膜病变相关影响因素研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(5):415-419.
- [16] 缪梦丹. 雄激素及其受体与子宫内膜癌的研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(3):196-199.
- [17] 陈晓军. ESMO 子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南解读 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(3):182-187.
- [18] YANG X, WANG J L. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:744.
- [19] BRACHO G S, ALTAMIRANO G A, KASS L, et al. Hyperandrogenism induces histo-architectural changes in the rat uterus [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(5):657-668.
- [20] 陈姝宁, 孔为民, 罗丹. 肥胖和代谢异常与子宫内膜癌关系研究进展 [J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(1):40-43.
- [21] YASIN H K, TAYLOR A H, AYAKANNU T. A narrative review of the role of diet and lifestyle factors in the development and prevention of endometrial cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2149.
- [22] BOUTRIQ S, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ A, PLAZA-ANDRADES I, et al. Gut and endometrial microbiome dysbiosis: A new emergent risk factor for endometrial cancer [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(7):659.