

子宫内膜癌的内分泌治疗研究进展

黄苏日古嘎^{1*}, 黄笑², 曹邦伟^{2#}(1. 科尔沁右翼前旗人民医院肿瘤科, 内蒙古兴安盟 137713; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京 100050)

中图分类号 R979.1;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0379-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.027



摘要 随着生活质量的提高与生活压力的增加,子宫内膜癌的发病率逐年升高。手术治疗是子宫内膜癌最主要的治疗手段,内分泌治疗作为辅助治疗方法之一也发挥着重要作用,但目前其用药方案与治疗机制仍待进一步探究。因此,本文综合国内外文献,对子宫内膜癌的内分泌治疗药物种类及作用机制、应用范围、疗效检测指标及未来发展方向进行阐述。

关键词 子宫内膜癌; 内分泌治疗; 研究进展

Progress of Endocrine Therapy for Endometrial Cancer

HUANG Suriguga¹, HUANG Xiao², CAO Bangwei²(1. Dept. of Oncology, Horqin Right Wing Front Banner People's Hospital, Inner Mongolia Xing'an League 137713, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT The incidence of endometrial cancer is increasing year by year as the quality of life improves and the pressure of life increases. Surgical therapy is the most significant treatment of endometrial cancer, endocrine therapy also plays an important role as one of the adjuvant therapy. So far, its medication scheme and treatment mechanism still need to be further explored. Therefore, this review elaborates the variety of endocrine therapy, mechanism, application scope, efficacy detection index and future development direction of endometrial cancer based on domestic and foreign literature.

KEYWORDS Endometrial cancer; Endocrine therapy; Research progress

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性第六大常见恶性肿瘤,2020年全球共新增417 000例确诊病例及97 000例死亡病例^[1]。据2019年国家癌症中心统计,我国EC发病率为10.28/10万,死亡率为1.9/10万,且由于现代人高脂肪高热量饮食以及低运动量生活方式的影响,EC的发病率还在不断升高^[2]。由于70%的EC患者在发现时肿瘤仍在子宫体,目前EC主要的治疗手段仍是手术治疗。但对于晚期患者和(或)高危因素较多的患者,其他辅助治疗方法如化疗、放疗等也必不可少。

既往研究表明,EC的危险因素为暴露于无孕激素拮抗的持续性外源性或内源性雌激素环境,而这使内分泌治疗成为EC患者可以考虑的辅助治疗手段。内分泌治疗可认为是最原始的靶向治疗方式,早在20世纪60年代,内分泌治疗即开始被用于EC的治疗。1983年,Bokhman依据临床病理学特征和预后将EC分为2种类型:I型为雌激素依赖型,与

肥胖、高脂血症和雌激素水平升高相关,发现时多为早期,通常预后较好;II型为非雌激素依赖型,发现时偏晚期,预后较差^[2]。内分泌治疗主要针对I型EC患者。虽然Bokhman分型已经逐渐被其他更科学的分型方式取代,但内分泌治疗在特定人群中仍有较好的获益。目前,EC内分泌治疗的适应证包括:(1)作为姑息治疗的手段之一,即针对晚期复发EC患者和因严重合并症等不适宜接受手术等系统治疗的患者;(2)有保留卵巢以及保留生育能力需求的患者;(3)在手术治疗后,应用大剂量孕激素治疗的高分化腺癌特别受体阳性者。但是,对手术治疗后常规辅助内分泌治疗的必要性仍存在争议。不过,因内分泌治疗具有相对缓和的毒性、便捷的给药方式以及满足现代社会患者的个体化要求等优点,其存在进一步应用的潜力,值得继续深入挖掘研究。

1 EC内分泌治疗药物的不同种类及作用机制

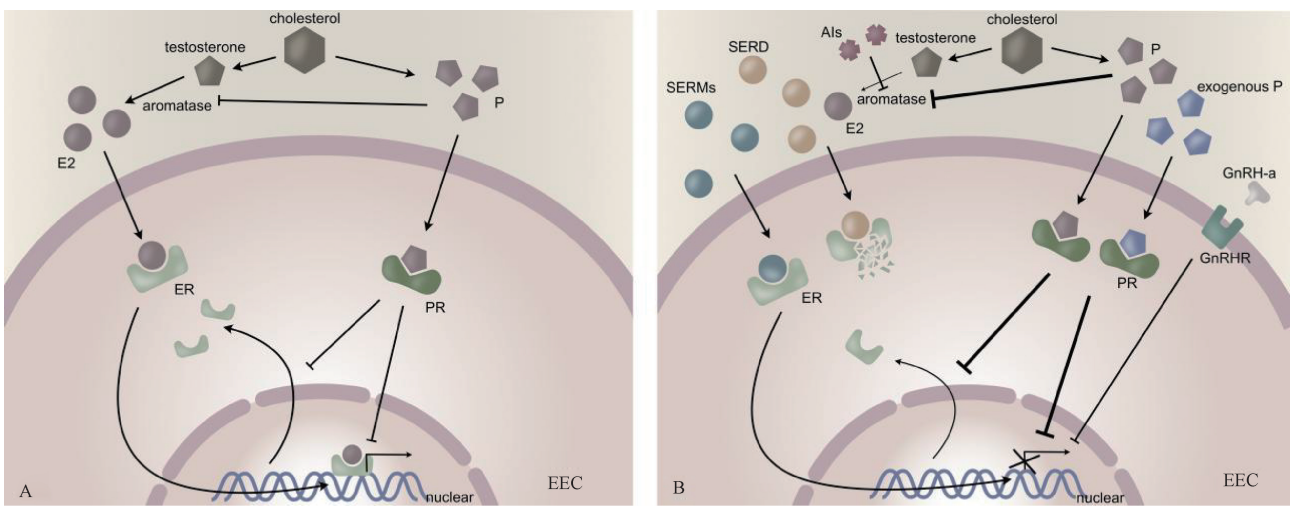
正常子宫内膜在雌激素、孕激素的序贯作用下发生周期性变化,完成增殖期与分泌期的相互转化^[3]。雌激素、孕激素均属于类固醇激素,由胆固醇演化而来。胆固醇在位于线粒体内膜的CYP11A1催化下失去侧链变为孕烯酮醇,而孕烯酮

* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤的综合诊治。E-mail: 3045367713@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤的综合诊治。E-mail: oncology@ccmu.edu.cn

醇作为代谢过程的中间体,可在不同组织内不同酶的作用下,一部分转化为孕酮,即孕激素,而后转化为其他激素如醛固酮等;一部分可在多种羟化酶、脱氢酶作用下转化为雄烯二酮,继而转化为睾酮,最终在芳香化酶的作用下生成雌激素中效应最强的雌二醇(E_2),从而完成性激素的生物合成。雌、孕激素分别通过雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)发挥作用,雌二醇与子宫内膜细胞的ER结合后可上调多种转录因子导致细胞增殖^[4]、抑制细胞自噬^[5],而孕激素与PR结合后可影响子宫内膜上皮细胞ER的转录调节、雌激素合成及代谢、子

宫内膜上皮细胞的细胞周期调控因子表达,从而拮抗雌激素带来的影响。当雌激素和孕激素之间的平衡被打破,雌激素持续刺激子宫内膜上皮细胞时,EC的发生风险增加。研究发现,大部分子宫内膜肿瘤细胞有ER α 和PR表达。子宫内膜上皮细胞雌激素与孕激素的相互作用及内分泌治疗机制见图1。根据以上机制,内分泌治疗药物可分为孕激素、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)、芳香化酶抑制剂(AI)、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-agonist)。



A. 子宫内膜上皮内雌激素与孕激素的相互作用及对细胞增殖的影响机制;B. 不同内分泌治疗药物对细胞增殖的影响机制;P为孕激素;EEC为子宫内膜上皮细胞;GnRHR为促性腺激素释放激素受体。

图1 子宫内膜上皮细胞雌激素与孕激素的相互作用及内分泌治疗机制

1.1 孕激素

孕激素是临床常见的内分泌治疗药物,其可能影响ER半衰期或抑制ER转录,从而下调ER的表达水平^[6];可抑制芳香化酶的活性,影响睾酮转化至雌激素^[7];可上调17 β -羟甾类固醇脱氢酶II(17 β -HSD II)的表达使 E_2 转化为活性较低的雌酮,削弱雌激素的细胞增殖作用^[8];可抑制细胞周期蛋白的表达,增加周期蛋白依赖性激酶抑制剂表达等^[9],从而对EC患者肿瘤细胞的增殖和新陈代谢起到缓解作用。

目前,临床使用的孕激素类药物主要包括醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和左炔诺孕酮宫内节育器(LNG-IUS)。作为应用最广泛的内分泌治疗药物之一,孕激素在不同临床情况下均可发挥积极作用。对于可以手术治疗的早、中期EC患者,孕激素可以作为术后辅助治疗方式,对肿瘤转移或者侵犯起到预防作用;对于有保留生育需求的EC患者,口服孕激素可帮助提高妊娠率及活产率;晚期及复发EC患者也能从孕激素治疗中获益。

1.2 SERM

ER分为5个结构域,其氨基末端和羧基末端存在2个独立的转录激活区。而不同的SERM可选择性地激活或抑制这2个活化区,从而调节ER功能。根据SERM的化学结构,可分

为三苯乙炔类、苯并噻吩类和萘类等。目前,临床使用的SERM主要为他莫昔芬(TAM),在不同组织中,TAM可与ER的不同活化区结合,发挥抑制或激动作用。虽然诸多研究结果表明,乳腺癌患者应用TAM会增加罹患EC的风险^[10];但也其他研究结果表明,交替应用孕激素和TAM可以改善EC的预后^[11-12]。这一现象可能是由于TAM可增加PR的表达从而协同孕激素进行治疗。此外,其他对子宫内膜影响较小的SERM类药物也在陆续研究,如屈洛西芬、托瑞米芬等。

1.3 SERD

与SERM类似,SERD也可与ER结合,但SERD无雌激素样作用,且可阻断并降解雌激素受体。目前,临床主要使用氟维司群。虽然氟维司群在乳腺癌的治疗中已经显现出效果,但现有临床研究未发现其在EC治疗中的优势^[13],还有待进一步研究。

1.4 AI

雄烯二酮或雄激素可在芳香化酶的作用下生成雌酮或 E_2 。芳香化酶主要由CYP19基因编码,可在多种组织中表达,而AI可选择性抑制芳香化酶,减少外周雄激素转化为雌激素,且无孕激素样、雄激素样及雌激素样活性。目前,临床主要使用第3代AI,包括非甾体类的阿那曲唑、来曲唑及甾体类的依

西美坦。多项研究结果均表明, AI 对 ER 阳性的晚期或复发 EC 患者有较好的治疗效果^[14-17]; 作为术前新辅助治疗也有一定的积极意义^[18]。

1.5 GnRH-agonist

促性腺激素释放激素 (GnRH) 由人体下丘脑产生, 可刺激垂体生成促性腺激素, 进一步影响性激素的分泌。GnRH-agonist 属于 GnRH 类似物中的一种, 除了可通过影响下丘脑-垂体-性腺轴而抑制肿瘤细胞生长, 还可结合至 EC 细胞表达的 GnRH 受体上, 干扰有丝分裂信号, 发挥抗肿瘤作用。临床中常应用亮丙瑞林、曲普瑞林等。GnRH-agonist 可用于治疗想保留生育功能的 EC 患者^[19]。在复发 EC 患者中, 应用 GnRH-agonist 也可提高治愈率、降低不良反应发生率。

2 目前内分泌治疗的应用范围

2.1 用于保留生育功能的早期 EC (EEC) 的治疗

已有不少研究讨论了内分泌治疗在子宫内复杂不典型增生 (CAH) 或 EEC 中的疗效及对生育功能的影响。Westin 等^[20] 在 57 例 EEC 或 CAH 患者中应用 LNG-IUS, 12 个月后病理结果显示 CAH 缓解率为 90.6%, EEC 缓解率为 66.7%, 且出现的不良反应相对轻微, 但该研究观察到小部分患者存在孕激素耐药, 有待进一步研究。Kim 等^[21] 在 35 例 EEC 患者中联合应用醋酸甲羟孕酮 (500 mg/d) 与 LNG-IUS 治疗, 治疗 6 个月后完全缓解 (CR) 率达到 37.1%, 如果治疗周期延长, CR 可能进一步提高, 说明该方法是一种可行的治疗手段。一些系统评价也证实了内分泌治疗对育龄期 EEC 是有益的。Qin 等^[22] 检索了 25 篇文献, 评估了口服孕激素治疗 EEC 的疗效, 结果显示, 疾病消退率为 82.4%, 妊娠率为 28.8%, 活产率为 19.6%, 无显著不良反应, 从而认为这一治疗方式可行且安全。Wei 等^[23] 分析了 1990—2022 年开展的 25 项研究, 探讨以 LNG-IUS 为基础的 EEC 治疗方案的疗效和妊娠结局, 并比较不同方案 (包括 LNG-IUS+GnRH-agonist、口服黄体酮、宫腔镜下切除) 间的差异, 经过系统评价后发现基于 LNG-IUS 的治疗方案的 CR 率为 63.4%, 复发率、妊娠率和活产率分别为 29.6%、37.9% 和 39.3%, 而不同亚组间差异不显著, 说明该类治疗方案可行。de Rocco 等^[24] 对 29 项研究进行了系统评价, 也得出以不同种类的孕激素为基础对 CAH 和 EEC 患者进行治疗后效果良好, 妊娠率和活产率较高的结论。此外, 由于肥胖也是 EC 的危险因素之一, 孕激素联合二甲双胍治疗 EEC 的研究也正在开展, 目前已经得到了积极结果^[25]。综上, 以孕激素为基础的单药或联合内分泌治疗可以作为育龄期 CAH 或 EEC 患者的治疗方式, 但考虑到孕激素耐药情况, 更多相关方案有待进一步研究比较。

2.2 作为新辅助及术后辅助治疗

目前, 关于内分泌治疗能否作为 EC 术前新辅助治疗或术后辅助治疗暂无定论。2013 年的 1 项随机对照试验研究^[18] 结果显示, 术前应用阿那曲唑 (未注明剂量, 平均应用 20 d) 在术后病理结果中观察到增殖细胞核蛋白 (ki-67) 减少, 可能证明

阿那曲唑在 EC 新辅助治疗中有一定作用, 但后续未开展类似研究。Nakamura 等^[26] 在 EC 术后患者常规辅助治疗的基础上联合应用雷洛昔芬 (60 mg/d, 24 个月), 应用 24 个月后发现联合 SERM 后骨代谢、骨密度等较未合用时升高而无明显不良反应, 说明加入内分泌药物作为辅助治疗可能提高患者的生活质量。对于内分泌治疗是否能作为术后辅助治疗, 一些国内研究者也发表了成果。周云霞等^[27] 将 268 例 EC 患者根据术后是否应用孕激素治疗分为两组, 结果显示, 应用孕激素组和对照组患者的 5 年生存率分别为 82.6% 和 77.9%, 5 年复发率分别为 21.9% 和 27.2%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 EC 术后孕激素治疗对患者有益。张正宇等^[28] 探讨了 EC 术后应用化疗联合孕激素治疗的疗效, 结果显示, 化疗联合孕激素在治疗有效率、局部复发率、远处转移率及不良反应发生率上均优于单独使用化疗。但王杨^[29] 对 9 篇相关研究进行系统评价后得出结论, EC 患者术后应用孕激素辅助治疗既不能降低复发风险, 也不能减少死亡风险。后续可进一步研究术前或术后辅助应用不同内分泌治疗方案, 以及内分泌治疗联合常规辅助治疗方案, 如化疗、免疫治疗等对于患者治疗效果及生活质量的影响。

2.3 用于晚期和复发 EC 的治疗

多项研究讨论了单纯内分泌治疗、内分泌治疗联合其他治疗手段能否作为晚期和复发 EC 的治疗方案。美国妇科肿瘤学组开展过 2 项对晚期复发 EC 患者的研究^[11-12], 一项为醋酸甲地孕酮 (1 次 80 mg, 1 日 2 次) 与 TAM (1 次 20 mg, 1 日 2 次) 交替应用 3 周, 总缓解率为 27%; 另一项为 TAM (40 mg, 1 日 1 次) 与醋酸甲羟孕酮 (200 mg, 1 日 1 次) 交替应用 1 周, 总缓解率为 33%, 说明应用孕激素联合 SERM 类药物 TAM 对晚期或复发 EC 患者有益。Emons 等^[30] 在晚期及复发 EC 患者中应用氟维司群 (1 次 250 mg, 肌肉注射, 每 4 周给药 1 次), 持续 12 周, 发现可在 ER/PR 阳性的晚期 EC 患者中产生一定效应且不良反应可耐受。van Weelden 等^[31] 纳入了 26 项研究进行系统评价, 以了解接受孕激素单一疗法是否能治疗晚期或复发性 EC, 结果表明, 这是一种可行方案, 且在 PR 阳性患者中疗效更好。但也有一些研究报告了内分泌治疗的阴性结果。2 项 GnRH-agonist (亮丙瑞林 1 次 7.5 mg, 肌肉注射, 每 4 周给药 1 次^[32]; 曲普瑞林 1 次 3.75 mg, 肌肉注射, 每 4 周给药 1 次^[33]) 治疗晚期或复发 EC 的研究虽认同了这类治疗耐受度好, 不良反应少, 但结果均显示无明显疗效。Covens 等^[13] 在复发或转移 EC 患者中应用了氟维司群 (1 次 250 mg, 肌肉注射, 每 4 周给药 1 次), 持续至少 8 周, 但疗效较小。

靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗手段与内分泌治疗联合用于晚期和复发 EC 也取得了积极的结果。Chu 等^[15] 的 I 期临床试验认为, 拉帕替尼联合来曲唑具有抗肿瘤活性, 可以考虑用于治疗 EC。Slomovitz 等^[14] 开展了一项 II 期临床试验, 评估了依维莫司 [哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂] 联合来曲唑 (依维莫司 10 mg, 1 日 1 次, 来曲唑 2.5 mg, 1 日 1 次)

对复发或转移性 EC 的疗效和耐受性,发现有治疗效果而不可耐受的不良反应较少。2021 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上也报道了另一种 mTOR 抑制剂 Vistusertib/AZD-2014 联合阿那曲唑治疗激素受体阳性晚期/转移性 EC 的多中心、随机、开放、I/II 期临床研究^[17],该研究共纳入 73 例激素受体 [ER+和(或)PR+] 的晚期或复发性 EC 患者,结果显示,联合治疗组(Vistusertib/AZD-2014+阿那曲唑方案)患者的 8 周无进展生存率为 67.3%,而 Vistusertib/AZD-2014 单药组为 39.1%;联合治疗组患者的无进展生存期为 5.2 个月,对照组为 1.9 个月,临床治疗结局良好。另一项在 ER 阳性的复发 EC 患者中开展的研究结果表明,阿贝西利(CKD4/6 抑制剂)联合来曲唑也有不错的表现,客观缓解率为 30%^[16]。瑞博西尼也是可以考虑作为联合应用的 CKD4/6 抑制剂^[34]。其他联合用药方案有待继续深入研究。

3 EC 内分泌治疗疗效预测指标

为了更好地评价内分泌治疗的适宜人群,从而避免耐药、提高受益,寻找疗效预测指标是非常必要的。ER/PR 是最早用于评价内分泌治疗疗效的指标,Raffone 等^[35]进行的一项系统评价结果显示,ER 或 PR 的表达可以预测 LNG-IUS 治疗 EEC 的疗效。Ørbo 等^[36]探讨了人附睾特异性蛋白(HE4)的表达是否可预测孕激素治疗中低危 CAH 后的耐药和复发情况,发现治疗前后 HE4 的表达变化与孕激素治疗疗效相关,而与不同孕激素治疗方案无关,提示 HE4 可作为筛选孕激素治疗适宜人群的指标。与之类似,内膜细胞基质内 B 细胞淋巴瘤 2 基因(Bcl-2)的表达情况也可能提示孕激素治疗疗效。虽然人 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)在 EC 治疗过程中具有一定作用,但一项系统评价显示 PTEN 不能作为以孕激素为基础的 EEC 和 CAH 保守治疗疗效的预测标志物^[37]。

此外,近期一些大型临床研究又提出了新的可能预测指标,包括连环蛋白 β1 基因(CTNBN1)、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源基因(KRAS)和细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)突变^[16],核糖体生物发生(RiBi)因子^[17]等,未来可进一步展开研究验证。

4 EC 内分泌治疗的未来方向

随着内分泌治疗的机制和信号通路不断被证实,针对通路中其他靶点的药物有概率减少内分泌治疗的耐药发生、提高治疗疗效。目前认为,ER 及 PR 均能与磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/mTOR 通路相互作用从而影响细胞周期^[38]。因此,将内分泌药物与作用于 PI3K/Akt/mTOR 通路的相关药物联合应用可能增进疗效。前文提到,将 mTOR 抑制剂与内分泌治疗药物联合应用的部分临床试验已经取得积极成果^[14,17]。而作用于通路中其他靶点的药物,如泛 PI3K 抑制剂、特异性 PI3K 抑制和泛 Akt 抑制剂等未来也可考虑联合应用。二甲双胍也可作用于上述通路,且胰岛素抵抗在内分泌治疗耐药中也发挥了一定的作用,故联合二甲双胍治疗 EC 也是当下的研究热点之一。雌激素和孕激素也可通过调节

cyclin D、CDK4/6 等细胞周期因子而控制细胞增殖,因此,联合应用相关药物的疗效可能也会有所提升。现已有部分研究探究了内分泌治疗与 CDK4/6 抑制剂联合应用的疗效,结果提示有益^[16]。

还有一些治疗的可能方向:通过影响表观遗传改变 ER 或 PR 转录状态;寻找可能影响孕激素耐药相关通路,如核因子-E2 相关因子(Nrf2)/醛固酮类还原酶家族 1C(AKR1C)^[39]、沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)/叉头转录因子 O1(FoxO1)/胆固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)^[40]等的药物;雄激素及雄激素受体相关治疗^[41]等。

5 小结及展望

目前,EC 的治疗以手术治疗为主,但因 EC 较独特的病理学特征,内分泌治疗也是不可或缺的治疗方法。现阶段的内分泌治疗,已有多种不同机制、不同结构的药物可以选择,在 EC 的复发率、生存率方面均有一定的效果。同时,内分泌治疗也为有生育需求的患者提供了帮助,虽尚无结论支持其可作为术前或术后的辅助治疗,但与化疗、靶向治疗等同时应用可能有所获益。在药物选择上仍主要应用以孕激素类药物为主,其他内分泌治疗药物为辅的方案,但方案尚不统一,药物剂型选择、用药剂量等也无明确结论,有待未来逐渐完善。此外,虽然内分泌治疗较其他辅助治疗方案不良反应小,但也应注意相关风险,如糖脂代谢异常、肝功能异常和血栓风险等。

现阶段,内分泌治疗的治疗机制尚不能完全解释各种现象,且关于激素耐药的原理仍不清楚,有待进一步探索,以找到更好的内分泌治疗药物或协同治疗药物。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- [3] 郑友红,王沂峰. 正常人月经周期子宫内膜变化及机制[J]. 山东医药,2016,56(7):90-91.
- [4] PRALL O W, ROGAN E M, MUSGROVE E A, et al. c-Myc or cyclin D1 mimics estrogen effects on cyclin E-Cdk2 activation and cell cycle reentry[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(8): 4499-4508.
- [5] ZHOU W J, ZHANG J, YANG H L, et al. Estrogen inhibits autophagy and promotes growth of endometrial cancer by promoting glutamine metabolism[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 99.
- [6] TAKEDA A, LEAVITT W W. Progesterone-induced down regulation of nuclear estrogen receptor in uterine decidual cells: analysis of receptor synthesis and turnover by the density-shift method[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1986, 135(1): 98-104.
- [7] 叶玉梅,蒋秀蓉,孙祖越,等. 孕二烯酮对大鼠卵巢颗粒细胞分泌甾体激素及芳香化酶的作用[J]. 生殖与避孕, 2005, 25

- (9): 515-519.
- [8] YANG S, FANG Z, GURATES B, et al. Stromal PRs mediate induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in human endometrial epithelium; a paracrine mechanism for inactivation of E2[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(12): 2093-2105.
- [9] CHEN B, PAN H Y, ZHU L Y, et al. Progesterone inhibits the estrogen-induced phosphoinositide 3-kinase-->AKT-->GSK-3beta--> cyclin D1--> pRB pathway to block uterine epithelial cell proliferation[J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(8): 1978-1990.
- [10] RYU K J, KIM M S, LEE J Y, et al. Risk of endometrial polyps, hyperplasia, carcinoma, and uterine cancer after tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2243951.
- [11] FIORICA J V, BRUNETTO V L, HANJANI P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma; a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 10-14.
- [12] WHITNEY C W, BRUNETTO V L, ZAINO R J, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma; a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 4-9.
- [13] COVENS A L, FILIACI V, GERSELL D, et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma; a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(2): 185-188.
- [14] SLOMOVITZ B M, FILIACI V L, WALKER J L, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma; a GOG Foundation study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 481-491.
- [15] CHU Q S C, CIANFROCCA M E, GOLDSTEIN L J, et al. A phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with letrozole in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4484-4490.
- [16] KONSTANTINOPOULOS P A, LEE E K, XIONG N Y, et al. A phase II, two-stage study of letrozole and abemaciclib in estrogen receptor-positive recurrent endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 599-608.
- [17] HEUDEL P, FRENEL J S, DALBAN C, et al. Safety and efficacy of the mTOR inhibitor, vistusertib, combined with anastrozole in patients with hormone receptor-positive recurrent or metastatic endometrial cancer; the Victoria multicenter, open-label, phase 1/2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(7): 1001-1009.
- [18] THANGAVELU A, HEWITT M J, QUINTON N D, et al. Neoadjuvant treatment of endometrial cancer using anastrozole; a randomised pilot study [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3): 613-618.
- [19] 森本智惠子, 王益勤, 赵丽君, 等. GnRH-a 在早期子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用现状及进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(4): 301-304.
- [20] WESTIN S N, FELLMAN B, SUN C C, et al. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device; nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): 191.e1-191.e15.
- [21] KIM M K, SEONG S J, KANG S B, et al. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women; a Korean gynecologic-oncology group study [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(2): e47.
- [22] QIN Y, YU Z Z, YANG J X, et al. Oral progestin treatment for early-stage endometrial cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(6): 1081-1091.
- [23] WEI H Y, PAN N N, ZHANG W, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system-based therapies for early-stage endometrial cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34(2): e36.
- [24] DE ROCCO S, BUCA D, ORONZII L, et al. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 273: 90-97.
- [25] CHAE-KIM J, GARG G, GAVRILOVA-JORDAN L, et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(12): 1499-1505.
- [26] NAKAMURA K, SAWADA K, SUGIYAMA M, et al. Efficacy of raloxifene hydrochloride for the prevention of health care problems in patients who undergo surgery for endometrial cancer; a multicenter randomized clinical trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(2): 288-295.
- [27] 周云霞, 覃文雄, 张洁清, 等. 孕激素辅助治疗术后高危型子宫内膜癌的临床病理分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32(1): 93-95.
- [28] 张正宇, 凌静娴, 李荣, 等. 化疗联合孕激素治疗子宫内膜癌分期手术后患者的临床疗效观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(20): 3871-3874.
- [29] 王杨. 早期子宫内膜癌术后孕激素辅助治疗的 Meta 分析 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [30] EMONS G, GÜNTHERT A, THIEL F C, et al. Phase II study of fulvestrant 250 mg/month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer; a study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3): 495-499.
- [31] VAN WEELDEN W J, BIRKENDAHL P B, LALISANG R I, et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*, 2023, 130(2): 143-152.
- [32] COVENS A, THOMAS G, SHAW P, et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 64(1): 126-129.
- [33] LHOMMÉ C, VENNIN P, CALLET N, et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in

advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(2): 187-193.

[34] COLON-OTERO G, ZANFAGNIN V, HOU X N, et al. Phase II trial of ribociclib and letrozole in patients with relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e000926.

[35] 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.

[36] ØRBO A, ARNES M, LYSÅ L M, 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] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, SACCONI G, et al. PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in

endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 231: 104-110.

[38] ZHOU L, CAI B, BAO W, et al. Crosstalk between estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase signaling in the development and progression of endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(8): 1357-1365.

[39] WANG Y Y, WANG Y, ZHANG Z B, et al. Mechanism of progestin resistance in endometrial precancer/cancer through Nrf2-AKR1C1 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10363-10372.

[40] WANG Y L, ZHANG L L, CHE X 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.

[41] 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.

(收稿日期:2023-07-24 修回日期:2023-09-25)

(上接第 378 页)

死亡率高的特点,因此,临床上单纯蒙药治疗萨病的病例较少,样本量不足。结合上述情况,建议先从动物或细胞水平探析其作用机制,再进行临床验证。

参考文献

[1] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙成药标准[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 1984: 24-25.

[2] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 1998: 73.

[3] 蒙医学编辑委员会. 中国医学百科全书(蒙医学)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1992: 247.

[4] 巴根那. 蒙医方剂学(蒙古文)[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2007: 121.

[5] 乌兰, 斯琴巴特尔. 《锡林郭勒传统蒙医学》丛书—《锡林郭勒蒙药处方》(蒙古文)[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2013: 83.

[6] 乌兰, 斯琴巴特尔. 《锡林郭勒传统蒙医学》丛书—《认药白晶鉴》(蒙古文)[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2013: 269.

[7] 吉格木德丹金扎木苏. 通瓦嘎吉德(蒙文)[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1999: 135-136.

[8] 布和巴特尔, 奥·乌力吉. 传统蒙药与方剂(蒙古文)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2013: 209.

[9] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药制剂规范 2021 年版(蒙古文)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2021: 260.

[10] 阿格大琴·却培. 蒙医验方(蒙古文)[M]. 呼和浩特:内蒙古教育出版社, 2005: 27.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 2020 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 17, 30, 44, 194, 211-213, 245, 259, 355.

[12] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药材标准 2021 年版[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2022: 34-35, 275-276, 158-161, 10, 148, 188.

[13] 罗布桑. 蒙药学(蒙古文)[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社

社, 2006: 133, 205, 398.

[14] 邹继红, 王洪斌, 赵春杰. HPLC 测定伊赫乌兰-13 中的大叶茜草素[J]. *华西药理学杂志*, 2016, 31(2): 208-209.

[15] 邹继红, 王洪斌, 赵春杰. HPLC 测定伊赫乌兰-13 中苦参碱的含量[J]. *赤峰学院学报(自然科学版)*, 2015, 31(15): 62-63.

[16] 邹继红, 王洪斌, 赵春杰. RP-HPLC 测定伊赫乌兰-13 中的氧化苦参碱[J]. *赤峰学院学报(自然科学版)*, 2016, 32(1): 19-20.

[17] 景舒, 马琛, 马志平, 等. 反相高效液相色谱法测定乌兰十三味滴丸中栀子苷的含量[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(6): 1514-1515.

[18] 包桂花, 其乐格尔, 包同力嘎. 乌兰十三味汤散显微鉴别及其中苦参碱、氧化苦参碱和栀子苷的测定[J]. *中成药*, 2014, 36(6): 1223-1226.

[19] 袁新敏, 青松. 乌兰十三味汤散中栀子苷的含量测定[J]. *中国民族医药杂志*, 2015, 21(7): 65-66.

[20] 笋布尔达来, 阿拉腾苏布德. 蒙药乌兰十三味汤散治疗高血压病的临床观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2013, 19(10): 55.

[21] 李海山. 蒙药乌兰 13 味汤散治疗高血压病的临床疗效[J]. *心血管外科杂志(电子版)*, 2018, 7(1): 116-117.

[22] 才仁·萨拉西. 蒙药乌兰 13 汤治疗原发性高血压疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(40): 181.

[23] 刘俊情. 蒙药十三味乌兰汤联合瑞舒伐他汀治疗高血压合并冠心病的临床疗效[J]. *中国民族医药杂志*, 2022, 28(2): 12-14.

[24] 李抱钢, 呼斯乐. 蒙西结合治疗老年性 2 型糖尿病合并高血压的临床疗效[J]. *中国民族医药杂志*, 2021, 27(4): 5-6.

[25] 卓拉. 乌兰十三味汤散预处理对脑缺血再灌注损伤的血管新生保护作用机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2021.

[26] 杜晓鹏, 常静, 那松巴乙拉, 等. 乌兰十三味汤散中降压成分调节肝纤维化/肝星状细胞活化通路的网络药理学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10): 6077-6081.

(收稿日期:2023-04-12 修回日期:2023-11-22)