



首页 / 新闻纵横

十年磨一剑

王建六团队子宫内膜癌研究获2018年中华医学会科技成果一等奖

2019/03/22 信息来源：医学部
文字：医学部 傅冬红 人民医院 赵丽君 | 编辑：山石 |

历经十余年努力，北京大学人民医院、天津医科大学总医院及上海市第一人民医院团队的“子宫内膜癌发病微环境及分子机制研究”近日获得2018年中华医学会科技成果一等奖。团队在国际上率先发现子宫内膜癌雌激素作用的非基因转录效应，完善了子宫内膜癌雌激素作用的双受体、双效应学说；初步明确了子宫内膜癌发病微环境机制，肯定了肿瘤微环境在子宫内膜癌发病中的作用。

项目负责人、北京大学妇产科学系副主任、北京大学人民医院副院长、妇产科主任王建六教授介绍，子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤，在欧美国家和我国北京、上海已高居妇科恶性肿瘤首位。2002年全球子宫内膜癌新发病例为19.8万，2015年已增至31.9万，我国子宫内膜癌发病率也增至18/10万。在子宫内膜癌患者中，约30%发生于生育年龄，其中近半数未完成生育功能，严重威胁女性生命和健康，影响家庭稳定和社会和谐。关于子宫内膜癌发病机制，一般认为雌激素通过雌激素核受体途径刺激子宫内膜增生，导致子宫内膜癌发生。但这种机制无法解释雌激素受体阴性患者和体内雌激素水平较低的绝经后患者的发病。为此，王建六团队对此科学问题展开了系统研究。

该项目从细胞、组织、动物及临床多个层面，对子宫内膜癌经典途径（雌激素-雌激素核受体途径）之外的激素相关发病机制、肿瘤微环境、基因特征谱进行深入系统研究，取得了一系列研究成果。该系列研究被SCI 引用总次数为367次，单篇引用最高90次，研究成果被编入国内教材和专著。

提出“双受体、双效应”新学说

课题组前期研究发现子宫内膜癌发生与雌激素受体 α 、 β 亚型及其变异体的共调节有关，且与雌激素受体 α 亚型关系更为密切。研究明确了雌激素核受体与激素依赖性子宫内膜癌（I型）的关系，并初步明确了其基因转录效应及分子机制。在此基础上，课题组还发现子宫内膜癌细胞存在雌激素膜受体(mER)，进一步利用激光共聚焦显微镜技术和白蛋白（BSA）偶联雌激素研究，发现雌激素与子宫内膜癌细胞膜受体结合后可快速激活细胞信号通路ERK通路，产生非基因转录效应。课题组在国际上率先提出雌激素非基因转录效应的概念，并发现其分子机制的关键分子是G蛋白偶联蛋白和钙离子通道蛋白；率先提出子宫内膜癌雌激素作用的“双受体双效应学说”，即雌激素通过双受体（核受体和膜受体）、经双效应（基因转录和非基因转录）发挥生物学作用的新观念。

该系列研究为解释雌激素核受体阴性患者及老年患者的发病机制提供理论基础，丰富了子宫内膜癌发病的性激素受体学说。

证明子宫内膜癌与肿瘤微环境有关

肿瘤微环境是指肿瘤的发生和转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系，它不仅包括肿瘤所在组织的结构、功能和代谢，而且亦与肿瘤细胞自身的（核和胞质）内在环境有关。

研究团队研究了代谢微环境与子宫内膜癌的关系，发现糖代谢异常关键调控因素胰岛素/胰岛素受体（insulin/IR）在子宫内膜癌进展中起重要作用，胰岛素及胰岛素受体（IR）均可激活细胞信号通路PI3K/AKT和ERK（磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和细胞外调节蛋白激酶），促肿瘤细胞生长，明确了糖代谢异常与内膜癌发生相关。

最新

- 09 2019.04 中国语言文学系区劳动实践活动
- 09 2019.04 不一样的北大学
- 09 2019.04 第七届全国高校北京大学举行
- 09 2019.04 【经济学院两会】“机遇期”内涵，女
- 09 2019.04 山鹰社举办第十二

专题

研究人员率先发现胰岛素能促进子宫内 膜癌细胞增殖、抑制凋亡并促进侵袭转移和肿瘤血管形成，又发现胰岛



脂代谢异常与肥胖相关，脂肪组织作为体内最大的内分泌器官，可以产生多种脂肪因子促进子宫内 膜癌发生。研究发现脂联素（Acip30）、内脂素（Visfatin）和瘦素通过诱导细胞周期阻滞及凋亡，促进子宫内 膜癌增殖，并增加细胞侵袭性。研究结果为脂代谢异常内 膜癌患者个体化治疗提供了理论依据。研究认为，控制体重，减少脂肪细胞分泌相关因子，可以预防子宫内 膜癌。

发现子宫内 膜癌的基因特征谱

研究团队选择492个肿瘤相关基因定制低密度芯片，筛选出21个与子宫内 膜癌患者预后密切相关基因，从分子水平区分子宫内 膜癌样腺癌与子宫内 膜浆乳癌；率先发现SHARP1（基础螺旋-环-螺旋家族e41基因）可作为子宫内 膜癌患者淋巴结转移的新靶点；REGγ（蛋白酶体激活因子基因）是P53（人体抑癌基因）突变子宫内 膜癌的治疗靶点；DUSP1（双特异性磷酸酶基因）是独立的预后标志物，为靶向治疗和分子分型奠定坚实基础。研究结果发表在国际顶尖杂志*Science*（《科学》）。

子宫内 膜癌临床治疗领先国际

研究团队将成果临床转化，首先将代谢微环境研究结果用于合并糖代谢异常的保留生育能力的年轻子宫内 膜癌患者的治疗，组建多学科团队（妇科、内分泌科、心内科、生殖、产科等），提出糖代谢异常的内 膜癌患者，应用孕激素联合二甲双胍，完全缓解率由70.0%提高到84.4%，妊娠率由32.4%提高到43.0%，显著高于国际水平，使得年轻的早期子宫内 膜癌患者不仅保留了生殖器官，而且还能生育。研究团队还提出了子宫内 膜癌治疗新理念，即逆转肿瘤，保留器官，保护功能。在初步研究成果的基础上，研究团队搭建了中国多中心妇科恶性肿瘤保留生育功能研究网络平台，使更多的患者受益。根据子宫内 膜癌基因特征谱建立子宫内 膜癌预后预测模型，准确率达86%。团队申请发明专利2项，改变了传统的判断预后模式，科学精准的判断预后。研究结果为子宫内 膜癌预防、靶向治疗奠定了坚实基础。

转载本网文章请注明出处