

p53、PTEN和MMR在子宫内膜癌中的表达及关联

刘 铭¹, 袁 芳¹, 林 慧², 董娴宁³, 王 蓁^{1*}

¹青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

²青岛市妇女儿童医院妇科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘 要

目的: 旨在分析53抑癌基因(p53)、张力蛋白同源物(PTEN)及错配修复蛋白(MMR)在子宫内膜癌(EC)组织中的表达, 并探讨三种因子与EC临床病理特征的关系。方法: 采用免疫组化方法检测90例正常子宫内膜、90例子官内膜癌组织中p53、PTEN及MMR的表达水平, 并分析三者间及与各项临床病理参数的关系。结果: 1) EC组p53野生型表达率53.3% (48/90)、PTEN阳性表达率44.4% (40/90), 正常内膜组(NE组) 73.3% (66/90)、97.7% (88/90)低, P 值分别为 $P = 0.005$ 、 $P < 0.001$, 差异有统计学意义。2) 子宫内膜癌中p53及PTEN的表达与FIGO分期、组织学分级、深肌层浸润、脉管浸润、淋巴结转移有关, MMR表达与组织学分期有关。3) MSI与p53、PTEN的表达呈正相关($r = 0.213$, $P = 0.044$; $r = 0.209$, $P = 0.048$), PTEN与p53表达也呈正相关($r = 0.523$, $P < 0.001$)。结论: PTEN、p53的表达及MMR缺失与EC患者病情发生发展及预后存在相关性, 且p53、PTEN、MMR的表达存在正相关关系。

关键词

子宫内膜癌, p53, PTEN, MMR

Expression and Association of p53, PTEN and MMR in Endometrial Carcinoma

Ming Liu¹, Fan Yuan¹, Hui Lin², Xianning Dong³, Zhen Wang^{1*}

¹Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao Shandong

³Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To analyze the expression of 53 tumor suppressor gene (p53), phosphatase and tensin homolog (PTEN) and mismatch repair protein (MMR) in endometrial carcinoma (EC) tissues, and to explore the relationship between these three factors and the clinicopathologic features of EC. **Methods:** Immunohistochemical methods were used to detect the expression levels of p53, PTEN and MMR in 90 cases of normal endometrial and 90 cases of endometrial cancer, and to analyze the relationship between the three and various clinicopathological parameters **Results:** 1) The wild type expression rate of p53 was 53.3% (48/90) in EC group, and the positive expression rate of PTEN was 44.4% (40/90), while the normal endometrial group (NE group) was 73.3% (66/90) and 97.7% (88/90) lower, with $P = 0.005$ and $P < 0.001$, respectively, indicating statistically significant differences. 2) The expression of p53 and PTEN in endometrial carcinoma is related to FIGO stage, histological grade, deep muscle invasion, vascular invasion and lymph node metastasis, and the expression of MMR is related to histological stage. 3) MSI was positively correlated with the expression of p53 and PTEN ($r = 0.213$, $P = 0.044$; $r = 0.209$, $P = 0.048$), PTEN was also positively correlated with p53 expression ($r = 0.523$, $P < 0.001$). **Conclusion:** The expression of PTEN and p53 and the absence of MMR were correlated with the development and prognosis of EC patients, and the expression of p53, PTEN and MMR was positively correlated.

Keywords

Endometrial Cancer, p53, PTEN, MMR

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)是中国和世界范围内最常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升[1]。全球每年有超过 18.9 万例新发病例, 约 4.5 万人死亡, 在女性生殖系统恶性肿瘤中排名第二[2] [3]。

EC 是一种极其异质性和复杂的妇科恶性肿瘤, 其临床和病理特征多样, 治疗方式多样。影响预后的主要因素为肿瘤生物学特征及病变范围, 包括病理类型、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴转移、子宫外病灶及治疗方案等的选择。目前临床主要的治疗方法有手术、化疗、放疗、内分泌治疗和免疫治疗等[4] [5] [6] [7]。因此, 有必要探明其发病机制, 以识别高危患者, 并检测其治疗靶点, 进行个性化治疗, 改善预后。

2. 资料与方法

2.1. 试验方法

将所有标本取材经 4%中性甲醛固定, 放入脱水机脱水处理, 石蜡包埋, 4 μm 连续切片, 将切好的石蜡切片烤片 65 摄氏度 1 小时, 后浸入二甲苯脱蜡, 梯度酒精至水洗。过氧化氢室恒温条件下孵育 10 min 去除内源性过氧化物酶, 然后采用蒸馏水浸洗三次, 入 EDTA 修复液 100 度 20 分钟进行抗原修复。修复后自然恢复至室温, 使用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗三次, 并滴入一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜后再次冲洗, 滴入二抗, 室温下孵育 35 min, 再次使用 PBS 冲洗, 进行 DAB 显色, 显色完成后在蒸馏水中充分冲洗, 再进行苏

木素复染、脱水,透明中性树胶封片,显微镜下观察染色结果,由2名经验丰富的病理科医师参与阅片。抗体试剂:PTEN购自武汉赛维尔有限公司,p53购自福州迈新有限公司,MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)购自丹麦Dako公司。其他试剂:免疫组化SP试剂盒、DAB染液、PBS磷酸盐缓冲液、二抗购自福州迈新有限公司。另有其他试剂:甲醛固定液、二甲苯、蒸馏水、无水乙醇、酒精等病理科常用试剂。

2.2. 观察指标

p53主要在细胞核中表达,细胞核出现棕褐色颗粒即判为阳性。免疫组化结果分类如下:部分细胞的细胞核阳性,且强度不一,为p53正常表达,为“野生型”。若p53免疫组化表达为完全阴性,为“完全缺失”;若免疫组化表现为细胞核弥漫阳性,此类型为TP53的错义突变导致p53蛋白在细胞核蓄积,具体至少为80%以上,为“过表达”。将p53的完全缺失及过表达归为“突变型”。

PTEN主要在细胞核中表达,在细胞浆中也有少量表达,在显微镜下随机选取100个细胞,阳性表达为棕黄色颗粒沉积,反之为阴性。

MMR蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, 和PMS2)的免疫组化结果分类如下:四种错配修复蛋白未缺失病例为微卫星稳定型(MSS);出现一种及以上错配修复蛋白缺失的病例为微卫星不稳定型(MSI)。

比较两组检测指标阳性表达情况;对EC组不同年龄段、FIGO分期、组织学分级、淋巴结转移、脉管浸润、深肌层浸润等指标阳性表达进行分析,以及p53、PTEN及MMR表达的相关性研究。

2.3. 统计学分析方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据处理数据,定性资料采用 χ^2 检验;计数资料采用 χ^2 检验和Fisher确切检验法,用Spearman相关分析法分析p53、PTEN、MMR之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. p53野生型的表达情况

免疫组化结果显示,p53主要在细胞核中表达,图1为p53在子宫内膜癌组织中完全阴性表达,即完全缺失型,为突变型表达;图2为p53在子宫内膜癌组织中约40%表达,为正常表达类型,野生型表达;图3为p53在子宫内膜癌组织约90%表达,即过表达,为突变型表达。

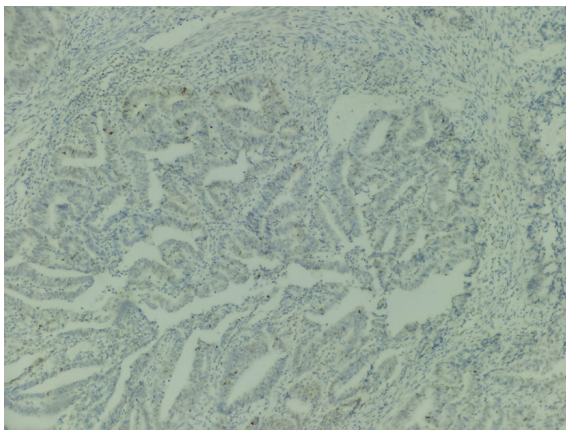


Figure 1. p53 is negatively expressed in endometrial carcinoma SP $\times 100$

图1. p53在在子宫内膜癌中阴性表达 SP $\times 100$



Figure 2. p53 is positively expressed in about 40% of endometrial cancers SP \times 100

图 2. p53 在在子宫内膜癌中约 40%阳性表达 SP \times 100

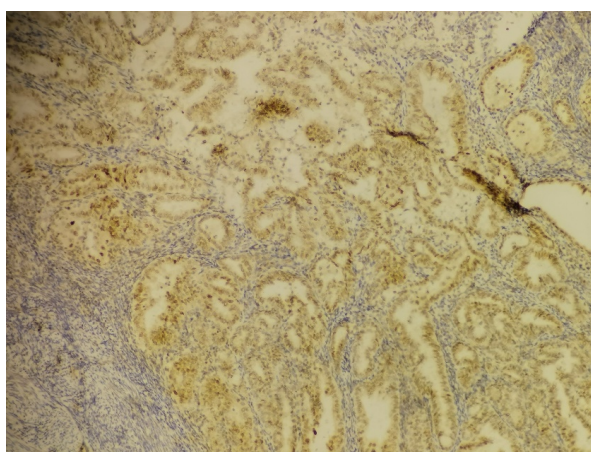


Figure 3. p53 is positively expressed in about 90% of endometrial cancers SP \times 100

图 3. p53 在在子宫内膜癌中约 90%阳性表达 SP \times 100

3.1.1. p53 在 EC 组的表达

p53 野生型在 NE 组、EC 组表达率分别为 73.3%、53.3%，EC 组野生型表达率低于 NE 组，两组差异有统计学意义($\chi^2 = 7.751, P = 0.005$)。见表 1。

Table 1. P53 expression in two endometrium types

表 1. 两种子宫内膜中 P53 表达

组别	总计	n	p53 野生型表达率(%)	χ^2	P
NE 组	90	66	73.3	7.751	0.005
EC 组	90	48	53.3		

3.1.2. p53 表达与 EC 患者临床病理特征的关系

p53 野生型表达率随子宫内膜癌的 FIGO 分期、组织学分级、深肌层浸润、脉管浸润、淋巴结转移的增加明显降低，具有统计学意义($P < 0.05$)；与年龄无关($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Relationship between P53 expression and clinicopathologic characteristics of EC
表 2. P53 表达与 EC 临床病理特征的关系

临床特征	总计	p53 表达		χ^2	P
		野生型	突变型		
年龄(岁)					
≤55	31	15	16	0.465	0.495
>55	59	33	26		
FIGO 分期					
I 期	71	42	29	4.580	0.032
II~IV 期	19	6	13		
组织学分级					
G1	38	28	10	11.646	0.003
G2	41	17	24		
G3	11	3	8		
深肌层浸润					
无浸润	59	38	21	8.439	0.004
有浸润	31	10	21		
脉管浸润					
无浸润	77	46	31	7.100	0.002
有浸润	13	2	11		
淋巴结转移					
无转移	84	48	36	0.008*	
有转移	6	0	6		

*为 Fisher 精确概率法所得 P 值。

3.2. PTEN 的表达情况

免疫组化结果显示, PTEN 主要在细胞核中表达, 细胞质中也有表达。图 4 为 PTEN 在子宫内膜癌组织中阴性表达; 图 5 为 PTEN 在子宫内膜癌组织中阳性表达。

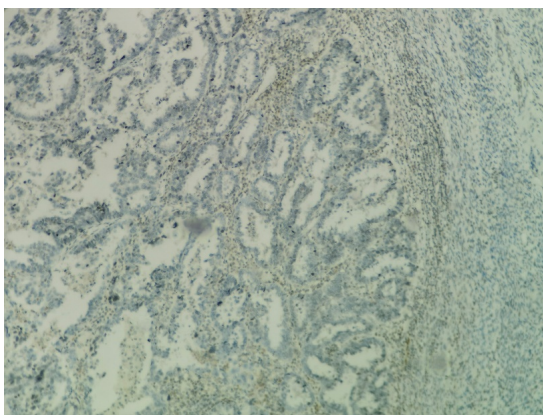


Figure 4. PTEN is approximately negative in endometrial carcinoma SP × 100

图 4. PTEN 在在子宫内膜癌中阴性性表达 SP × 100

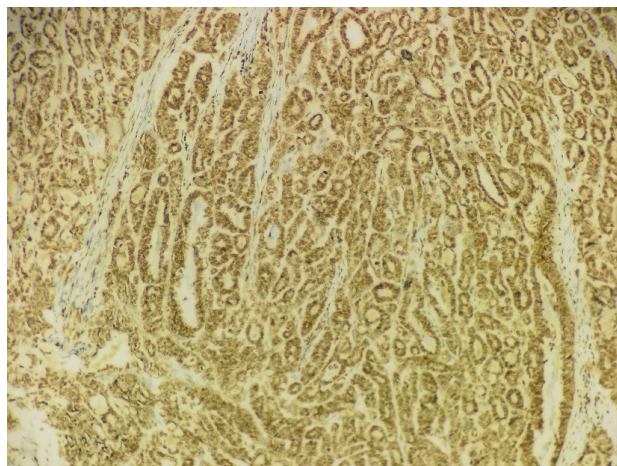


Figure 5. PTEN is approximately positively expressed in endometrial carcinoma SP \times 100

图 5. PTEN 在子宫内膜癌中阳性表达 SP \times 100

3.2.1. PTEN 在 EC 组中表达

PTEN 在 NE 组、EC 组中阳性表达率分别为 97.7%、44.4%。EC 组阳性表达率低于 NE 组，两组差异有统计学意义($\chi^2 = 59.739$, $P < 0.001$)。见表 3。

Table 3. PTEN expression in two types of endometrium

表 3. 两种子宫内膜中 PTEN 表达

组别	总计	n	PTEN 阳性表达率(%)	χ^2	P
NE 组	90	88	97.7	59.739	<0.001
EC 组	90	40	44.4		

3.2.2. PTEN 表达与 EC 患者临床病理特征的关系

PTEN 的表达随子宫内膜癌的 FIGO 分期、组织学分级、深肌层浸润、脉管浸润、淋巴结转移的增加明显降低，具有统计学意义($P < 0.05$)；与年龄无关($P > 0.05$)。见表 4。

Table 4. Relationship between PTEN expression and clinicopathologic features of EC

表 4. PTEN 表达与 EC 临床病理特征的关系

临床特征	总计	PTEN 表达		χ^2	P
		阳性	阴性		
年龄(岁)	≤ 55	31	13	0.121	0.728
	> 55	59	27		
FIGO 分期	I 期	71	37	6.606	0.010
	II~IV 期	19	3		
组织学分级	G1	38	24		< 0.001*

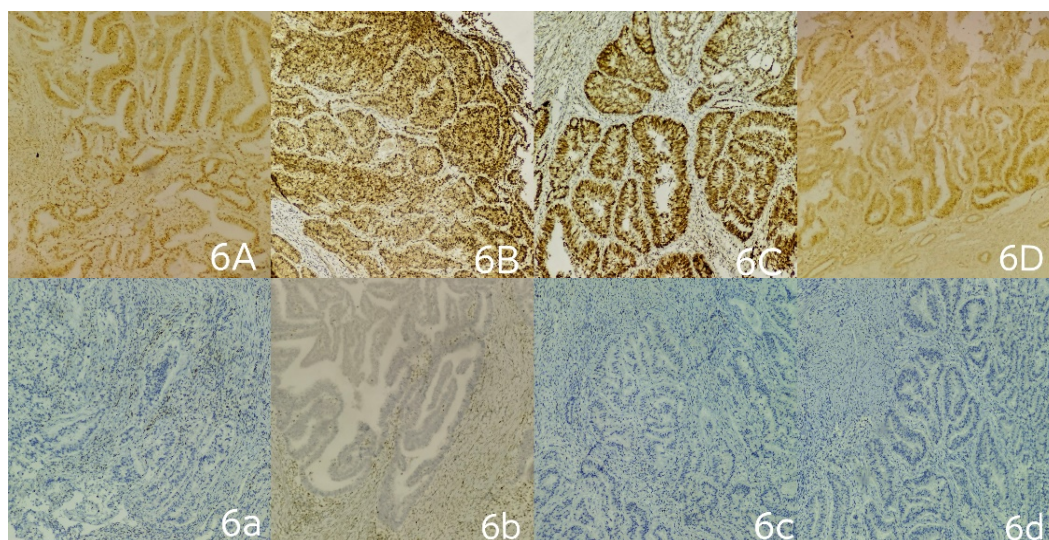
Continued

	G2	41	16	25		
	G3	11	0	11		
深肌层浸润	无浸润	59	32	27	6.653	0.010
	有浸润	31	8	23		
脉管浸润	无浸润	77	39	38	6.663	0.010
	有浸润	13	1	12		
淋巴结转移	无转移	84	40	44		
	有转移	6	0	6		0.032*

*为 Fisher 精确概率法所得 P 值。

3.3. MMR 的表达

本实验将 EC 组中病例根据 MMR 蛋白表达情况, 分为 MSS 组及 MSI 组, 两组相对照。分析各组患者的临床特征, 其中 MSS 组 55 例, MSI 组 35 例; MSS 组年龄 40~87 (57.69 ± 9.02) 岁, MSI 组年龄 39~79 (59.18 ± 8.90) 岁。两组间年龄无统计学差异 ($P > 0.05$)。四种错配修复蛋白的免疫组化图片见图 6。



注: 图(A)~(D)分别为 MLH1(+), MSH2(+), MSH6(+), PMS2(+); 图(a)~(d)分别为 MLH1(-), MSH2(-), MSH6(-), PMS2(-)。

Figure 6. Immunohistochemical images of the four major proteins of MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) SP \times 100

图 6. MMR 四种主要蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)免疫组化图片 SP \times 100

MMR 与 EC 患者临床病理特征的关系

MMR 中 MSS 表达率随子宫内膜癌的组织学分级增加而降低, 具有统计学意义 ($P = 0.032$); 与年龄、FIGO 分期、深肌层浸润、脉管浸润、淋巴结转移无关 ($P > 0.05$)。见表 5。

Table 5. Relationship between MMR expression and clinicopathological features of EC
表 5. MMR 表达与 EC 临床病理特征的关系

临床特征	总计	MMR 表达		χ^2	<i>P</i>	
		MSS	MSI			
年龄(岁)	≤55	31	21	10	0.875	0.350
	>55	59	34	25		
FIGO 分期	I 期	71	45	26	0.729	0.393
	II~IV 期	19	10	9		
组织学分级	G1	38	23	15	6.902	0.032
	G2	41	29	12		
	G3	11	3	8		
深肌层浸润	无浸润	59	36	23	0.001	0.980
	有浸润	31	19	12		
脉管浸润	无浸润	77	47	30	0.001	0.973
	有浸润	13	8	5		
淋巴结转移	无转移	84	52	32	0.021	0.885
	有转移	6	3	3		

3.4. p53、PTEN 及 MMR 在 EC 组中表达的相关性

Spearman 相关性检验结果显示, 子宫内膜癌组织中 p53 与 PTEN、p53 与 MMR、PTEN 与 MMR 之间均呈正相关($r = 0.523, P < 0.001$; $r = 0.213, P = 0.044$; $r = 0.209, P = 0.048$)。见表 6。

Table 6. Correlation of P53, PTEN and MMR expression in EC
表 6. EC 中 P53、PTEN 及 MMR 表达的相关性

标志蛋白	P53		<i>r</i>	<i>P</i>	PTEN		<i>r</i>	<i>P</i>	
	野生型	突变型			阳性	阴性			
PTEN	阳性	33	7	0.523	< 0.001	-	-	-	-
	阴性	15	35			-	-		
MMR	MSS	34	21	0.213	0.044	40	15	0.209	0.048
	MSI	14	21			11	24		

4. 讨论

4.1. p53、PTEN 在子宫内膜癌组织中的表达

p53、PTEN 均为肿瘤抑制基因, 其与肿瘤发生发展密切相关。本实验表明, p53 野生型及 PTEN 的

表达率在 EC 组明显低于 NE 组,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。FIGO 分期越晚、组织学分级越高 p53 野生型表达率越低, PTEN 表达率越低,且在发生深肌层浸润、脉管浸润、淋巴结转移的 EC 中更低。这与王辉[8]、Ye Tao 等[9]发现 EC 中不同 FIGO 分期、分化程度及是否发生淋巴结转移的 p53、PTEN 表达情况有明显差异($P < 0.05$)的研究相一致。这可能与 p53 在肿瘤代谢中抑制葡萄糖、脂质、氨基酸、核苷酸代谢,维持铁元素的稳态有关,并可以通过调节抗氧化酶的表达[10],导致细胞内活性氧失衡,引起 DNA 损伤、基因不稳定和细胞死亡,进而导致细胞凋亡[11]。同时,p53 可通过激活组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD)诱导自噬,并进一步增强 p53 介导的肿瘤抑制作用[12] [13]。PTEN 对增殖代谢、细胞凋亡、浸润转移、血管生成等发挥重要的调节功能。PTEN 抑制 MAPK 途径中原癌基因 Shc 的磷酸化以及 ERK、RAS 基因的活化。从而负调节 MAPK/ERK 信号通路,阻碍肿瘤细胞周期的转变,减缓肿瘤细胞的增殖。同时抑制 Shc 的磷酸化以及 RAS 基因活化,遏制细胞局部黏附和运动迁移功能,进而抑制肿瘤细胞的转移[14] [15]。实验表明, p53 与 PTEN 参与 EC 的发生、发展,与 EC 的预后相关。

4.2. MMR 在子宫内膜癌组织中的表达

恶性肿瘤细胞生长活跃,其基因的复制较正常细胞增多,在复制过程中发生 DNA 碱基对的错配的几率也增多。四种错配修复蛋白可修复 DNA 大缺失或突变环[16] [17]。MMR 蛋白在 DNA 复制过程中保证了遗传的保守性和稳定性。本实验中,组织学分级越高的 EC 的微卫星不稳定发生率越高,预后越差。这与郭璐璐[18]、晋薇[19]等认为 MMR 蛋白的缺失提示患者预后不良相一致。

4.3. p53、PTEN 在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中的作用

本实验结果显示:组织学分级越高, P53 野生型表达率越低, PTEN 表达率越低,且 MMR 蛋白表达率亦逐渐降低。这说明, P53、PTEN 及 MMR 突变可能与疾病的组织学类型、病程及预后密切相关。且 P53 与 PTEN 均处于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中,PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与控制细胞代谢、运动、增殖、生长及存活等众多细胞过程,还可促进缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor1, HIF-1)对血管内表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的诱导表达,促进血管的生成。在 EC 细胞中, p53 野生型及 PTEN 表达率下降,导致该信号通路激活,大量下游细胞周期抑制因子磷酸化激活,不能抑制细胞增殖、侵袭、转移,肿瘤细胞产生[20] [21]。

5. 结论

综上所述, p53、PTEN 的表达及 MMR 缺失与 EC 患者病情发生、发展及预后密切相关,且 p53、PTEN、MMR 之间的表达呈正相关。P53、PTEN 参与了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的突变,微卫星不稳定可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路突变有一定关联。未来的研究需要明确这些信号通路的不同突变模式与靶向治疗的靶点是否有关,为今后针对各个突变位点的靶向药物的治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [3] Jiang, X.Y., Tang, H.J. and Chen, T.H. (2018) Epidemiology of Gynecologic Cancers in China. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e7. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e7>
- [4] Katz, M.S., Smith, L. and Simcock, R. (2018) Treatment Toxicity in Endometrial Cancer: Can We Identify and Manage It Better? *The Lancet Oncology*, **19**, 602. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30264-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30264-X)

- [5] Meyer, L.A., Bohlke, K. and Wright, A.A. (2016) Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Journal of Oncology Practice*, **12**, 182-185. <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.007005>
- [6] Bestvina, C.M. and Fleming, G.F. (2016) Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *The Oncologist*, **21**, 1250-1259. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0062>
- [7] de Haydu, C., Black, J.D., Schwab, C.L., English, D.P. and Santin, A.D. (2016) An Update on the Current Pharmacotherapy for Endometrial Cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **17**, 489-499. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1127351>
- [8] 王辉, 韩琛, 董新茜, 等. 子宫内膜癌组织中 Ki-67、Bcl-2、p53 蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(21): 21-24.
- [9] Tao, Y. and Liang, B. (2020) PTEN Mutation: A Potential Prognostic Factor Associated with Immune Infiltration in Endometrial Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 152943. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152943>
- [10] Hussain, S.P., Amstad, P., He, P., et al. (2004) P53-Induced Up-Regulation of MnSOD and GPx but Not Catalase Increases Oxidative Stress and Apoptosis. *Cancer Research*, **64**, 2350-2356. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-2287-2>
- [11] Chio, I.I.C. and Tuveson, D.A. (2017) ROS in Cancer: The Burning Question. *Trends in Molecular Medicine*, **23**, 411-429. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.03.004>
- [12] Zheng, W., Chen, Q., Wang, C., et al. (2020) Inhibition of Cathepsin D (CTSD) Enhances Radiosensitivity of Glioblastoma Cells by Attenuating Autophagy. *Molecular Carcinogenesis*, **59**, 651-660. <https://doi.org/10.1002/mc.23194>
- [13] Ikeguchi, M., Sakatani, T., Ueta, T., et al. (2002) Correlation between Cathepsin D Expression and P53 Protein Nuclear Accumulation in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, **55**, 121-126. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.2.121>
- [14] Martínez, P.T., Navajas, P.L. and Lietha, D. (2020) FAK Structure and Regulation by Membrane Interactions and Force in Focal Adhesions. *Biomolecules*, **10**, Article No. 179. <https://doi.org/10.3390/biom10020179>
- [15] Alfieri, R., Giovannetti, E., Bonelli, M. and Cavazzoni, A. (2017) New Treatment Opportunities in Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-Deficient Tumors: Focus on PTEN/Focal Adhesion Kinase Pathway. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article 170. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00170>
- [16] 何亚, 胡元晶. p53 和 MMR 联合检测在子宫内膜癌预后判断中的作用[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(9): 651-656.
- [17] 郭骏辉, 刘冬梅, 乔爱琪, 等. 错配修复蛋白表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(10): 649-652+666.
- [18] 郭璐璐, 王翔宇, 付广明, 等. 不同错配修复蛋白检测组合对子宫内膜癌患者预后判断的价值及意义[J]. 精准医学杂志, 2022, 37(4): 365-369.
- [19] 晋薇, 马亚琪, 王昀, 刘爱军. 错配修复基因 MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(5): 335-339.
- [20] Cao, Y., Ye, Q., Zhuang, M., et al. (2017) Ginsenoside Rg3 Inhibits Angiogenesis in a Rat Model of Endometriosis through the VEGFR-2-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **12**, e0186520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186520>
- [21] Álvarez-García, V., Tawil, Y., Wise, H.M. and Leslie, N.R. (2019) Mechanisms of PTEN Loss in Cancer: It's All about Diversity. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 66-79. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>