

# The Advance in the Medical Therapy of Endometrial Cancer

Li Zhang<sup>1</sup>, Yang Fan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine Northwest Minzu University, Lanzhou Gansu

<sup>2</sup>The Department of Obstetrics and Gynecology, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital Affiliated to Northwest Minzu University, Yinchuan Ningxia

Email: \*yangf0803@126.com

Received: Aug. 15<sup>th</sup>, 2017; accepted: Aug. 30<sup>th</sup>, 2017; published: Sep. 5<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

Endometrial carcinoma is one of the three big malignant tumors in female reproductive system, and sixth largest common malignant tumor in the world. The incidence increased gradually in recent years. Surgical treatment was chosen firstly for early endometrial carcinoma; the main treatment of recurrent and special type of endometrial carcinoma is chemotherapy. In recent years other therapies about endometrial cancer have been kept in a high profile including molecular targeted therapy and hormone therapy. Chinese medicine treatment is a research hotspot. This review explores the literature regarding these advancements in endometrial cancer.

## Keywords

Endometrial Cancer, Chemotherapy, Molecular Targeted Therapy, Hormone Therapy, Traditional Chinese Medicine Treatment

---

# 子宫内膜癌的药物治疗研究进展

张丽<sup>1</sup>, 樊杨<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西北民族大学医学院, 甘肃 兰州

<sup>2</sup>西北民族大学附属宁夏回族自治区人民医院妇产科, 宁夏 银川

Email: \*yangf0803@126.com

收稿日期: 2017年8月15日; 录用日期: 2017年8月30日; 发布日期: 2017年9月5日

---

## 摘要

子宫内膜癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 同时也是世界范围内第六大常见的恶性肿瘤, 近年来发  
\*通讯作者。

病率逐渐上升, 早期子宫内膜癌以手术治疗为主, 晚期、复发性及特殊类型子宫内膜癌治疗以化疗为主, 另外近年来关于子宫内膜癌的分子靶向治疗, 激素治疗, 中药治疗也处于研究热点, 本文旨在将近年来对子宫内膜癌的多种药物治疗进展做出综述。

## 关键词

子宫内膜癌, 化疗, 分子靶向治疗, 激素治疗, 中药治疗

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

子宫内膜癌是起源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 好发于中老年妇女, 早期子宫内膜癌患者 5 年生存率达 70% ~ 80%, 晚期患者疗效较差。根据《FIGO 2015 妇癌报告》, 每年有 290000 例新发病例, 高收入国家发病率明显高于低收入国家, 后者病死率高于前者, 在西方国家, 子宫内膜癌为最常见的女性生殖系统恶性肿瘤。子宫内膜癌分为两种亚型: I 型为雌激素依赖型, II 型为非雌激素依赖型, I 型恶性程度较低, II 型恶性程度较高, I 型子宫内膜癌通常认为与 k-ras, PTEN(磷酸酶与张力蛋白同源物)等基因的缺失有关[1] [2], PTEN 是一种抑癌基因, 通过调节相关细胞信号通路来对细胞的增殖和活动进行调控, PTEN 的缺失或突变与多种癌症的发生相关, 如乳腺癌, 肺癌, 甲状腺癌, 黑色素瘤, 肾癌等[3]。PTEN 的缺失与肿瘤组织类型有关, 与肌层浸润, 淋巴结转移及病理分期无关[4]。K-ras 的突变往往发生在子宫内膜癌的早期, K-ras 基因的表达与其组织学分级及临床分期有关, 组织学分级越差, 临床分期越晚, K-ras 基因的表达阳性率越高[5]。II 型子宫内膜癌的发病通常认为与 p53 基因突变, HER-2 (人类表皮生长因子受体 2)等基因的过度表达有关[6] [7]。近年也有研究发现子宫内膜癌组织中 C-erbB-2 蛋白的表达阳性率明显高于正常组织[8]。有研究人员发现 STAT-3 基因与子宫内膜癌的发病相关, 子宫内膜癌组织中 STAT-3 基因高表达[9]。有研究发现磷酸激酶蛋白 B(P-AKT)在 I 型和 II 型子宫内膜癌中均有较高比例的活化, P-AKT 与 PTEN 同时阳性对肿瘤增殖有协同促进作用, 并且 P-AKT 的活化与 PTEN 失表达、P53 和 HER-2 的表达均无相关性[10]。子宫内膜癌的治疗方法有化疗, 新辅助化疗, 分子靶向治疗, 激素治疗、有关中药治疗也有一定的研究, 本文旨在将近年来有关子宫内膜癌的药物最新研究进展做出综述。

## 2. 化疗

### 2.1. 传统化疗

化疗主要适用于晚期子宫内膜癌患者, 化疗的目的主要是缩小肿瘤的体积, 提高手术切除率, 降低淋巴结及远处转移率, 传统化疗方案为 TP 方案(紫杉醇 + 卡铂)和 AP 方案(多柔比星 + 顺铂/卡铂), 曾有研究表明卡铂与紫杉醇联合治疗子宫内膜癌有一定的疗效[11], 最近《FIGO 2015 妇癌报告》提出针对 III/IV 期子宫内膜癌, 标准化疗方案为卡铂 + 紫杉醇, 但化疗方案不可避免地带来了多个脏器的不良反应, 如高热, 过敏性休克, 头晕, 消化道反应, 皮肤, 心血管, 呼吸系统的毒性反应[12]。这种不良反应严重影响了患者的生活质量及长期治疗的依从性。化疗除了对癌症患者的身体有较大的损伤之外, 在其

心理方面的影响更是巨大, 有关调查显示, 部分术后化疗患者出现了创伤后应激障碍的症状, 并且化疗副反应越严重, 这种创伤后应激障碍的症状越严重[13]。

## 2.2. 新型辅助化疗药物

二甲双胍是用来治疗 II 型糖尿病的降糖药, 近年报道其具有抗肿瘤增殖的作用, 也用来预防和治疗多种癌症如卵巢癌、肝癌、肺癌等。有研究表明二甲双胍在子宫内膜癌细胞中能增强紫杉醇的药物敏感性, 能明显增强紫杉醇的抗子宫内膜癌细胞增殖的作用, 并且二甲双胍与紫杉醇有协同抗子宫内膜癌增殖作用[14]。AMPK 为腺苷酸活化蛋白激酶, FOXO1 是一种转录因子, AMPK-FOXO1 通路在调节细胞的增殖与分化方面起着关键的作用。研究人员发现二甲双胍抗子宫内膜癌增殖的作用机制可能与二甲双胍激活 AMPK-FOXO1 信号通路有关[15], 也有研究发现体内高糖环境能够激活 STAT-3 基因的表达, 而二甲双胍抑制了高葡萄糖介导的 STAT3 的激活[16], 这项研究结果在一定程度上能解释糖尿病作为子宫内膜癌的发病因素之一的因素。也有研究人员发现, 在常规化疗药物多柔比星的基础上联合 IL-11 受体的靶向治疗能够抑制高级别子宫内膜癌的生长[17], 而相关研究也发现与正常子宫内膜组织相比, 子宫内膜癌组织中的 IL-6、IL-11 的表达率明显升高。研究人员通过对裸鼠荷人子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞移植瘤动物模型的研究分析, 证明三氧化二砷( $As_2O_3$ )对鼠荷人子宫内膜癌移植瘤的生长有抑制作用, 且治疗剂量的  $As_2O_3$  对子宫内膜癌移植瘤的抑制作用强于子宫内膜癌常用药物顺铂,  $As_2O_3$  对荷瘤裸鼠的体质量, 活动, 饮食等方面的不良反应明显低于顺铂[18]。相关研究人员发现在子宫内膜腺癌组织中 COX-2 蛋白显著高表达, PPAR- $\gamma$  蛋白的表达相对降低, 两者有负相关关系, COX-2 选择性抑制剂塞来昔布与罗格列酮可以有效抑制 RL95-2 子宫内膜癌细胞的增殖、侵袭、转移能力, 联合应用抑制肿瘤的效果明显强于单独药物组[19]。

## 2.3. 新辅助化疗

新辅助化疗(neoadjuvant or primary chemotherapy NACT)也称早期化疗, 是指在手术或放疗前进行全身或局部有效疗程的化疗, 能够使肿瘤体积缩小, 减少与周围组织粘连, 能够为部分晚期患者赢得手术机会, 并且提高手术质量。有学者发现 NACT 在一定程度上可以增加最大减瘤率, 提高了晚期子宫内膜癌患者的生存率, 减轻了不良反应[20]。也有研究发现对于有经腹膜转移的子宫内膜癌病人, 新辅助化疗能够提高其满意的间断性减瘤手术的比例[21]。相关研究人员对 44 例 4 期子宫浆液性腺癌患者作了回顾性的调查研究, 术前化疗(NACT 组)后手术与初始减瘤术(PCS 组)进行比较, 中位无疾病进展生存期(PFS)和总生存期(OS)差异无统计学意义, 但 NACT 明显地缩短了手术时间与住院时间, 提高了满意肿瘤切除率, 明显改善了患者的生存质量[22]。有研究显示, 对于有宫颈或者宫旁组织转移的子宫内膜癌, 在实施筋膜外子宫切除术前利用新辅助化疗使手术更加安全可行, 并且降低了术后的并发症[23]。有关研究人员通过免疫组化检测 67 例接受 NACT 的子宫内膜癌患者耐药基因产物 P-糖蛋白(P-gp)的表达, 发现 P-gp 表达阴性患者的疗效显著高于 P-gp 表达阳性患者( $Z = 2.550, P = 0.011$ ), P-gp 与子宫内膜癌患者新辅助化疗的疗效密切相关[24]。

## 3. 分子靶向治疗

肿瘤的发生与多条信号通路活化异常密切相关, 分子靶向性药物能特异性地针对这种异常活化的信号通路, 调控信号通路, 减少对正常细胞的损伤, 实现高效、特异性的肿瘤杀伤, 分子靶向性治疗药物有受体酪氨酸激酶抑制剂(包括表皮生长因子受体 EGFR、血小板生长因子受体 FGFR、血管内皮生长因子受体 VEGFR), 酪氨酸激酶通路下游分子抑制剂, 血管内皮活性因子抑制剂, 血管生长素类抑制剂。

### 3.1. 酪氨酸激酶抑制剂

表皮生长因子受体(EGFR)是目前研究最热的分子靶点, 针对 EGFR 的分子靶向治疗药物有 2 种: 酪氨酸激酶抑制剂与人工合成单克隆抗体。现处于研究热点的酪氨酸激酶抑制剂有吉非替尼, 埃洛替尼、度维替尼等。有关研究表明埃洛替尼可能作为复发或者转移的子宫内膜癌患者的治疗方法之一。体内体外实验均证明度维替尼能通过调节细胞周期相关蛋白的表达来抑制 EGFR-2 受体变异的子宫内膜癌细胞的细胞周期[25]。酪氨酸激酶抑制剂治疗子宫内膜癌导致癌细胞克隆性增殖, 容易复发, 最近有研究显示索拉菲尼可能成为治疗易复发的子宫内膜癌的一种潜在的选择[26]。帕纳替尼是一种口服的多靶向的酪氨酸激酶抑制剂, 有关研究发现帕纳替尼能通过抑制多种信号通路来抑制子宫内膜癌细胞的增殖与转移[27]。

### 3.2. 单克隆抗体

贝伐单抗是一种重组的人类抗血管生成单克隆抗体, 通过选择性抑制 VEGF 的表达, 抑制肿瘤血管的生成, 发挥抗肿瘤作用, 单药二期临床研究表明有良好的安全性及有效性, 并且 VEGF 表达越高, 贝伐单抗疗效越强。Aghajanian 等人在 II 期临床研究发现贝伐单抗与替西罗莫司联合使用对于治疗持续性及复发性子宫内膜癌有效[28]。此外, 相关人员发现赫赛汀(曲妥珠单抗)能够抑制子宫内膜癌细胞增殖, 引起细胞 G1 期阻滞, 诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡, 其机制可能为其与肿瘤细胞膜上人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)癌基因高表达产物 p158 蛋白的结合有关[29]。HER-2 是一种原癌基因, 调节肿瘤细胞的生长、分化及存活, 与肿瘤的发生, 转移, 预后及治疗密切相关[6]。相关研究表明用曲妥珠单抗单药治疗子宫浆液性癌效果不佳, 但其与靶向治疗药物拉帕替尼联合后明显提高了子宫浆液性癌的治疗有效率[30]。另有相关报道说明曲妥珠单抗与紫杉醇联合治疗 HER-2 阳性的子宫内膜癌效果不明显[31]。Lewis Y 寡糖抗原是一种肿瘤相关的糖抗原, 在正常子宫内膜组织中不表达, 而在子宫内膜癌组织中高表达, 相关研究发现在体外实验中人参皂苷 Rg3 和 Lewis Y 单克隆抗体均能抑制子宫内膜癌 A431 细胞的增殖, 也有研究发现紫杉醇联合 Lewis-Y 单克隆抗体能明显增强两种药物抗子宫内膜癌 A431 细胞的生长繁殖[32]。促黄体激素释放激素是一种促性腺激素, 最早是从小鼠的促性腺细胞中提取出来的。最近有研究发现抗促黄体激素释放激素受体单克隆抗体 4F3B10 对人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞有抑制生长的作用[33]。纳米抗体是骆驼科动物血清中存在的一种天然缺失轻链的抗体, 该抗体只包含一个重链可变区(VHH)和两个常规的 CH2 区和 CH3 区, 与传统抗体相比, 纳米抗体具有亲和力高, 相对分子质量小, 穿透性强等特点。研究人员发现利用基因工程在大肠杆菌中制备的 EGFR 纳米抗体, 能显著抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的增殖及迁移[34]。

### 3.3. mTOR 通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在调节细胞周期, 细胞凋亡和血管生成等方面有重要作用, 而这些信号通路的基因改变是细胞异常增殖, 发生肿瘤的重要原因[35]。研究发现 mTOR 抑制剂分为 mTORc1 抑制剂与 mTORc1/2 双重抑制剂, 在子宫内膜癌中, 正处于临床研究的 mTORc1 抑制剂依维莫司、地磷莫司、雷帕霉素、坦西莫司等[36]。相关 I 期临床试验表明拓扑替康与坦西莫司联用出现明显的骨髓抑制, 且有益腔放疗史者无法耐受联合用药[37]。依维莫司在子宫内膜癌动物模型中证实有抑制肿瘤生长的作用[38]。有关依维莫司的 II 期临床试验研究显示可以延长子宫内膜癌患者的生存时间[39], 也有 II 期临床研究发现对于化疗抵抗的病人, 依维莫司是一种潜在的治疗选择[40]。有研究人员发现用雷帕霉素预先治疗子宫内膜癌患者能减少紫杉醇的用药, 从而减轻了化疗药物的不良反应[41]。有关研究发现胰岛素生长因子 1



受体(IGF-1-R)的新型抗体 AMG49 抑制子宫内膜癌两种细胞(ECC-1/PRAB72, RL-95-2)的生长, 有关 IGF-1-R 通路的调控有望成为未来治疗子宫内膜癌的一种途径[42]。miRNA 是一种没有编码的由 18~24 个核苷酸组成的长链 RNA 分子, 相关研究表明 mir-99a 能抑制子宫内膜癌细胞的生长繁殖及浸润性生长, 而这种抑制作用是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路实现的[43]。去泛素化酶是泛素依赖性的蛋白质降解通路的关键成分, 去泛素化酶也是许多代谢过程中的主要的调节因素, 包括细胞的生长, 分化和凋亡。去泛素化酶在许多的人类癌症组织中的表达是下调的, 其异常活动与癌症的进展及化疗耐药的启动有关, 选择性的去泛素化酶抑制剂可成为癌症靶向性治疗的一种方式。去泛素化酶 USP14 是一种潜在的针对子宫内膜癌的标记物, 这种标记物是基于子宫内膜癌的诊断是在复发风险分层的基础上确立的。此外, USP14 在子宫内膜组织中与 Ki67 基因同时表达, FDA 批准 USP14 的小分子抑制剂 VLX1570, 在具有化疗抵抗性的子宫内膜癌细胞中降低癌细胞的活性, 这与细胞周期的阻滞及 caspase-3 介导的细胞凋亡有关[44]。

除以上所述之外, Chuwa AH 等人发现 survivin 是一种由 BIRC5 基因编码的抗凋亡蛋白, 在 83% 的子宫内膜癌中 survivin 的表达是上调的。有关研究证明 survivin 蛋白抑制剂 YM155 在一定程度上可以影响细胞周期, 进而起到抑制癌细胞增殖, 促进癌细胞凋亡的作用, 但有关方面的研究较少, 还需大量的试验数据来验证。有关分子靶向的研究较多, 但大部分仍然处于临床研究中, 需要进一步的临床试验来证明其效果[45]。

#### 4. 激素治疗

I 型子宫内膜癌为雌激素依赖型, 其发病与无孕激素拮抗的雌激素长期刺激子宫内膜增生有关。激素治疗主要针对 I 型子宫内膜癌, 传统的治疗子宫内膜癌的激素类药物有孕激素, 抗孕激素类药, 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)和芳香化酶抑制剂。

传统认为孕激素能通过拮抗雌激素作用间接抑制癌细胞的生长, 最近有研究发现孕激素还能直接抑制癌细胞, 通过与癌细胞的特异性结合使癌细胞趋向于高分化, 使细胞凋亡; 还可抑制癌细胞的 DNA 与 RNA 的复制, 同时减少子宫内膜癌细胞表面的硫酸酯, 减少与细胞层黏连蛋白的结合, 减少了肿瘤的转移[46]。孕激素主要治疗原发性 I 型子宫内膜癌患者, 对于晚期及复发性的子宫内膜癌可选用孕激素联合他莫昔芬, 他莫昔芬作为乳腺癌的治疗和预防药物, 已被证实会提高子宫内膜癌的患病风险, 但在治疗过程中间断给予他莫昔芬在一定程度上提高孕激素受体的表达水平, 使部分患者对孕激素治疗敏感性增强, 增强孕激素治疗的可能性及疗效, 醋酸甲羟孕酮也常用来治疗晚期及复发性的子宫内膜癌, 抗孕激素类药最常用的有米非司酮, GnRH-a 类药物有亮丙瑞林。氟维司群一般用来治疗抗雌激素疗法治疗无效, 雌激素受体(ER)阳性的绝经后晚期转移性乳腺癌的药物[47], 其机制为阻止内源性雌激素与其受体的结合来阻断雌激素调节的基因转录通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖[48]。有关氟维司群治疗复发或者转移性子宫内膜癌的 II 期临床研究显示, 所有患者耐受性良好, 没有患者因为毒性反应而停止治疗[49]。相关研究发现口服避孕药及孕激素治疗对子宫内膜癌是一种保护性因素, 但在一定程度上能诱发乳腺癌, 卵巢癌等[50]。研究人员发现宫腔镜电切术联合孕激素治疗早期子宫内膜癌效果优于单一宫腔镜电切术, 明显缩短了发热时间、住院时间, 降低了复发率与转移率, 提高了患者的生存质量[51]。宫内放置孕酮或左炔诺孕酮缓释系统可提高子宫内膜局部组织中孕酮或左炔诺孕酮的浓度, 避免了激素全身用药的不良反[52]。对于高分化子宫内膜样癌, 激素保守治疗, 临床效果明显[53]。最新研究提出大多数 I 型和 II 型子宫内膜癌雌激素受体为阳性, II 型子宫内膜癌不完全为非雌激素依赖型, I 型和 II 型可能有相同的发病机制[54], 但该项研究范围近局限于中国的汉族, 故在很大程度上具有局限性。

## 5. 中药治疗

近年来, 随着子宫内膜癌发病率的逐年上升, 化疗等治疗方式由于治疗效果有限且不良反应较多, 而对于癌症患者, 人们的思想观念也开始转变, 从追求治愈到以提高患者的生存质量, 延长生命为目标。传统中医认为癌症是由于机体正气不足, 感受邪毒, 情志抑郁, 饮食损伤, 气血亏虚, 气滞血瘀, 痰湿聚结, 脏腑失调等原因引起的一类疾病。

研究人员发现部分中药对子宫内癌有一定的疗效, 同时发现中药治疗子宫内膜癌的作用机制包括抑制子宫内膜癌细胞的增殖, 诱导子宫内膜癌细胞的凋亡, 调节机体免疫功能, 抗肿瘤血管的生成, 逆转肿瘤的耐药性等[55]。早有研究人员发现葛根提取物能够明显抑制子宫内 Ishikawa 细胞株的体外增殖, 并随着药物浓度的增加其抑制作用更加明显, 在一定浓度范围内成剂量依赖型[56]。相关研究也发现紫草素能够抑制子宫内癌 Ishikawa 细胞增殖并促进其凋亡[57]。研究人员通过建立小鼠子宫内癌皮下移植肿瘤模型, 将 40 只成瘤小鼠随机分为 4 组, 对照组(生理盐水), PTX 组(紫杉醇组), LBP 组(枸杞多糖治疗), 联合治疗组(枸杞多糖与紫杉醇联合治疗), 结果发现联合治疗组抑制肿瘤生长和提高小鼠平均存活时间的效果最明显, 枸杞多糖对肿瘤有一定的抑制作用, 枸杞多糖对紫杉醇癌症治疗的增效作用是通过其本身对肿瘤的杀伤作用以及通过提高免疫力来实现的[58]。

有关研究将 92 例晚期子宫内膜癌(IV)期患者, 随机分为 2 组, 对照组 43 例(培美曲塞二钠与奈达铂静滴), 治疗组 40 例(培美曲塞二钠, 奈达铂静滴, 同时服用桂枝茯苓丸)结果显示对照组有效率 83.7%, 治疗组有效率为 95.9%,  $P < 0.05$ , 试验证明桂枝茯苓丸明显增强了培美曲塞二钠与奈达铂抗肿瘤的作用[59]。研究人员发现对于高危子宫内膜癌患者, 在术后施与化疗方案的同时, 黄芪注射液辅助治疗可以降低外周血中 CA125 和 HE4 的水平, 达到抗癌的作用, 同时减轻了患者的不良反应, 提高了对化疗药物的耐受性[60]。

综上所述, 关于子宫内膜癌的药物疗法, 化疗尽管具有较多副作用, 但其作用仍不可替代, 而化疗药物结合其他相关药物可明显减轻全身不良反应, 新辅助化疗在一定程度上缩短了手术时间与住院时长, 提高了手术的治疗效果。分子靶向治疗研究范围较广, 但大多数药物目前仍然处于临床研究阶段, 可能成为未来治疗子宫内膜癌的主要途径; 激素治疗仅针对雌激素受体阳性的 I 型子宫内膜癌, 在一定程度上改善了患者的生存质量, 但治疗效果不明显; 中药对子宫内膜癌也有一定的疗效, 对于子宫的药物疗法, 未来的研究也将趋向于多种药物联合应用, 在实现最小剂量、最小不良反应的基础上达到最佳的治疗效果。

## 参考文献 (References)

- [1] 黄小琪. 子宫内膜癌与 K-ras 基因突变的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010(7): 701-702.
- [2] 杨静, 薛敏. PTEN 基因突变及蛋白表达与子宫内膜癌的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008(5): 810-812.
- [3] 魏松峰, 黄亮, 张艳, 程文元, 高明. PTEN、Smad4 在肿瘤发生、发展中作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2011(2): 376-379.
- [4] 李志伟, 李彩虹, 张智慧, 席丰. 子宫内膜癌中 PTEN 蛋白、P-AKT 蛋白的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2013(03): 633-635.
- [5] 邓开玉, 田小英. PTEN 和 K-ras 与子宫内膜癌关系的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011(15): 1217-1220.
- [6] 郎博娟, 马金阳, 胡余昌, 胡海燕, 王晓璐. 子宫内膜癌组织 her-2/neu 过表达临床及病理意义的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2015(1): 49-52.
- [7] 甘露, 许嵩. PTEN 和 P53 蛋白与子宫内膜癌发生发展的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016(21): 2114-2117.
- [8] 赵桂凤, 张艳红. PTEN 和 C-erbB-2 蛋白在子宫内膜癌的表达及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013(6):

39-40+62.

- [9] 朱丽霞, 刘琴, 李海, 徐松. STAT-3 与 PTEN 基因蛋白在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2014(8): 799-801+4.
- [10] 张晓明, 梁英, 董颖, 张莹, 王颖, 孟佚婷, 等. 子宫内膜癌中 p-AKT 与 PTEN、P53、HER-2 表达的相关性及意义[J]. 北京大学学报(医学版), 2012(1): 135-141.
- [11] Tirmazy, S.H., Barthakur, U., El-Modir, A., Anwar, S. and Fernando, I. (2014) Chemotherapy for Advanced Endometrial Cancer with Carboplatin and Epirubicin. *Anticancer Research*, **34**, 3793-3798.
- [12] 崔慢慢. 妇科肿瘤患者化疗后不良反应的临床表现及治疗策略[J]. 检验医学与临床, 2014(3): 292-293 + 296.
- [13] 张婵娟. 妇科癌症术后化疗患者创伤后应激障碍症状及影响因素[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2013.
- [14] 谢娅, 孙红敏, 张颖, 史明星. 二甲双胍在子宫内膜癌细胞中增强紫杉醇的药物敏感性[J]. 中国医药指南, 2014(13): 73-75.
- [15] Zou, J., Hong, L., Luo, C., Li, Z., Zhu, Y., Huang, T., *et al.* (2016) Metformin Inhibits Estrogen-Dependent Endometrial Cancer Cell Growth by Activating the AMPK-FOXO1 Signal Pathway. *Cancer Science*, **107**, 1806-1817. <https://doi.org/10.1111/cas.13083>
- [16] Wallbillich, J.J., Josyula, S., Saini, U., Zingarelli, R.A., Dorayappan, K.D., Riley, M.K., *et al.* (2017) High Glucose-Mediated STAT3 Activation in Endometrial Cancer Is Inhibited by Metformin: Therapeutic Implications for Endometrial Cancer. *PLoS ONE*, **12**, e0170318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170318>
- [17] Winship, A., Van Sinderen, M., Rainczuk, K. and Dimitriadis, E. (2017) Therapeutically Blocking Interleukin-11 Receptor-Alpha Enhances Doxorubicin Cytotoxicity in High Grade Type I Endometrioid Tumours. *Oncotarget*, **8**, 22716-22729. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15187>
- [18] 胡美丽, 李利, 王晓玲, 康山. 三氧化二砷对入子宫内膜癌移植瘤的影响[J]. 河北医科大学学报, 2014(11): 1281-1284.
- [19] 冯振中, 武世伍, 李楠, 蔡兆根, 吕秀红, 陈嘉薇. COX-2 选择性抑制剂塞来昔布联合 PPAR- $\gamma$  配体罗格列酮治疗子宫内膜癌的实验研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014(6): 619-625.
- [20] Rabinovich, A. (2016) Neo-Adjuvant Chemotherapy for Advanced Stage Endometrial Carcinoma: A Glimmer of Hope in Select Patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **293**, 47-53. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3841-8>
- [21] Vandenput, I., Van Calster, B., Capoen, A., Leunen, K., Berteloot, P., Neven, P., *et al.* (2009) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Patients with Serous Endometrial Cancer with Transperitoneal Spread (Stage IV): A New Preferred Treatment? *British Journal of Cancer*, **101**, 244-249. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605157>
- [22] Wilkinson-Ryan, I., Frolova, A.I., Liu, J., Stewart Massad, L., Thaker, P.H., Powell, M.A., *et al.* (2015) Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Cytoreductive Surgery for Stage IV Uterine Serous Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, **25**, 63-68. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000321>
- [23] Boisen, M.M., Vargo, J.A., Beriwal, S., Sukumvanich, P., Olawaiye, A.B., Kelley, J.L., *et al.* (2016) Surgical Outcomes of Patients Undergoing Extrafascial Hysterectomy after Neoadjuvant Radiotherapy with or without Chemotherapy for Locally Advanced Endometrial Cancer Clinically Extending to the Cervix or Parametria. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, **27**, 1149-1154.
- [24] 张和平, 金海红, 王智文. P-糖蛋白与新辅助化疗治疗子宫内膜癌疗效的相关性分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013(2): 116-118.
- [25] Eritja, N., Domingo, M., Dosil, M.A., Mirantes, C., Santacana, M., Valls, J., *et al.* (2014) Combinatorial Therapy Using Dovitinib and ICI182.780 (Fulvestrant) Blocks Tumoral Activity of Endometrial Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 776-787. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0794>
- [26] Eritja, N., Chen, B.J., Rodriguez-Barrueco, R., Santacana, M., Gatus, S., Vidal, A., *et al.* (2017) Autophagy Orchestrates Adaptive Responses to Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Autophagy*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1271512>
- [27] Kim, D.H., Kwak, Y., Kim, N.D. and Sim, T. (2016) Antitumor Effects and Molecular Mechanisms of Ponatinib on Endometrial Cancer Cells Harboring Activating FGFR2 Mutations. *Cancer Biology & Therapy*, **17**, 65-78. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1108492>
- [28] Aghajanian, C., Sill, M.W., Darcy, K.M., Greer, B., McMeekin, D.S., Rose, P.G., *et al.* (2011) Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2259-2265. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6397>
- [29] 沈媛, 陆琳, 王晓玉. 赫赛汀诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡并增强其对化疗的敏感性[J]. 中国病理生理杂

- 志, 2015(9): 1568-1571.
- [30] Groeneweg, J.W., Hernandez, S.F., Byron, V.F., DiGloria, C.M., Lopez, H., Scialabba, V., *et al.* (2014) Dual HER2 Targeting Impedes Growth of HER2 Gene-Amplified Uterine Serous Carcinoma Xenografts. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **20**, 6517-6528. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1647>
- [31] Koskas, M., Depreeuw, J., Moens, S., Annibaldi, D., Cuppens, T., Moerman, P., *et al.* (2016) Genomic Characterisation and Response to Trastuzumab and Paclitaxel in Advanced or Recurrent HER2-Positive Endometrial Carcinoma. *Anti-cancer Research*, **36**, 5381-5384. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11112>
- [32] 刘佳, 邓燕杰, 李秀娟, 燕秋. 人皂甙 Rg3 联合 LewisY 单克隆抗体对子宫内膜癌的治疗作用[J]. 中国妇幼保健, 2014(14): 2248-2252.
- [33] 张培培, 张国利, 田园, 付玉和, 赵鑫. 抗促黄体激素释放激素受体单克隆抗体对人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2016(3): 275-278.
- [34] 刁振宇, 卢悟广, 曹鹏, 胡云龙, 周星, 薛平平, 等. EGFR 纳米抗体抑制雌激素依赖的人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的增殖与迁移[J]. 药理学报, 2012(10): 1341-1346.
- [35] 曹楚楚, 黄灼仁, 傅芬. PI3K/Akt/mTOR 信号通路及其相关基因突变与子宫内膜癌靶向性药物治疗的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017(1): 118-122.
- [36] Maira, S.M., Pecchi, S., Huang, A., Burger, M., Knapp, M., Sterker, D., *et al.* (2012) Identification and Characterization of NVP-BKM120, an Orally Available Pan-Class I PI3-Kinase Inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, **11**, 317-328. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0474>
- [37] Temkin, S.M., Yamada, S.D. and Fleming, G.F. (2010) A Phase I Study of Weekly Temsirolimus and Topotecan in the Treatment of Advanced and/or Recurrent Gynecologic Malignancies. *Gynecologic Oncology*, **117**, 473-476.
- [38] Korets, S.B., Musa, F., Curtin, J., Blank, S.V. and Schneider, R.J. (2014) Dual mTORC1/2 Inhibition in a Preclinical Xenograft Tumor Model of Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **132**, 468-473.
- [39] Vlahovic, G., Meadows, K.L., Uronis, H.E., Morse, M.A., Blobe, G.C., Riedel, R.F., *et al.* (2012) A Phase I Study of Bevacizumab, Everolimus and Panitumumab in Advanced Solid Tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **70**, 95-102. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1889-8>
- [40] Colombo, N., McMeekin, D.S., Schwartz, P.E., Sessa, C., Gehrig, P.A., Holloway, R., *et al.* (2013) Ridaforolimus as a Single Agent in Advanced Endometrial Cancer: Results of a Single-Arm, Phase 2 Trial. *British Journal of Cancer*, **108**, 1021-1026. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.59>
- [41] Xu, C., Li, X., Li, T., Wang, X., Yang, Y., Xiao, L., *et al.* (2011) Combination Effects of Paclitaxel with Signaling Inhibitors in Endometrial Cancer Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **12**, 2951-2957.
- [42] Mendivil, A., Zhou, C., Cantrell, L.A., Gehrig, P.A., Malloy, K.M., Blok, L.J., *et al.* (2011) AMG 479, a Novel IGF-1-R Antibody, Inhibits Endometrial Cancer Cell Proliferation through Disruption of the PI3K/Akt and MAPK Pathways. *Reproductive Sciences*, **18**, 832-841. <https://doi.org/10.1177/1933719111398501>
- [43] Li, Y., Zhang, Z., Zhang, X., Lin, Y., Luo, T., Xiao, Z., *et al.* (2016) A Dual PI3K/AKT/mTOR Signaling Inhibitor miR-99a Suppresses Endometrial Carcinoma. *American Journal of Translational Research*, **8**, 719-731.
- [44] Vogel, R.I., Pulver, T., Heilmann, W., Mooneyham, A., Mullany, S., Zhao, X., *et al.* (2016) USP14 Is a Predictor of Recurrence in Endometrial Cancer and a Molecular Target for Endometrial Cancer Treatment. *Oncotarget*, **7**, 30962-30976. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8821>
- [45] Chuwa, A.H., Sone, K., Oda, K., Ikeda, Y., Fukuda, T., Wada-Hiraike, O., *et al.* (2016) Significance of Survivin as a Prognostic Factor and a Therapeutic Target in Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **141**, 564-569.
- [46] 吕斯迹, 殷怡华. 孕激素在子宫内膜癌前期病变和子宫内膜癌中的应用[J]. 世界临床药物, 2014(11): 655-658.
- [47] 王佳玉, 徐兵河. 氟维司群治疗绝经后激素受体阳性晚期乳腺癌的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2016(5): 471-475.
- [48] 卢红阳, 蔡菊芬, 王晓稼. 氟维司群临床应用研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2012(5): 562-564.
- [49] Lux, M.P., Wenkel, E.M., Beckmann, K., Beckmann, M.W. and Thiel, F. (2006) Fulvestrant: A Further Treatment Option for Patients with Metastatic Uterine Cancer? *Onkologie*, **29**, 577-580. <https://doi.org/10.1159/000096541>
- [50] Grevers, X., Grundy, A., Poirier, A.E., Khandwala, F., Feldman, M., Friedenreich, C.M., *et al.* (2016) Cancer Incidence Attributable to the Use of Oral Contraceptives and Hormone Therapy in Alberta in 2012. *CMAJ Open*, **4**, e754-e759. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160046>
- [51] 王国艳. 宫腔镜电切术联合孕激素治疗早期子宫内膜癌的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2017(3): 74-75.



- [52] 邓柳枝, 叶青剑, 李小毛. 孕激素或左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜癌的疗效分析[J]. 现代妇产科进展, 2013(2): 135-138.
- [53] 俞梅, 沈铿, 杨佳欣, 黄惠芳, 吴鸣, 潘凌亚, 等. 高分化子宫内膜样癌及子宫内膜重度不典型增生患者孕激素治疗的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2006(4): 242-245.
- [54] Wan, J., Gao, Y., Zeng, K., Yin, Y., Zhao, M., Wei, J., et al. (2016) The Levels of the Sex Hormones Are Not Different between Type 1 and Type 2 Endometrial Cancer. *Scientific Reports*, 6, 39744. <https://doi.org/10.1038/srep39744>
- [55] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 中药治疗子宫内膜癌作用机制研究进展[J]. 吉林中医药, 2015(9): 969-972.
- [56] 黄文玲. 葛根提取物对子宫内膜癌细胞体外增殖的影响及机理研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [57] 尹雯. 紫草素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016(32): 3548-3551.
- [58] 周晓芳, 黄晓龙, 陈宜涛, 俞欢. 枸杞多糖对紫杉醇治疗子宫内膜癌的增效减毒机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016(12): 1354-1360.
- [59] 阳桂华. 桂枝茯苓丸配合培美曲塞奈达铂治疗晚期子宫内膜癌近期疗效观察[J]. 陕西中医, 2014(12): 1644-1646.
- [60] 常培江, 张国英, 栾福玉. 黄芪注射液辅助治疗在早期高危子宫内膜癌化疗增效减毒的研究[J]. 中国中医急症, 2016(9): 1822-1825.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [wjcr@hanspub.org](mailto:wjcr@hanspub.org)