

# 抑癌基因 PDCD4 在子宫内膜异位症中的作用及其机制

熊春香<sup>1</sup>, 尹香花<sup>2\*</sup>

(1 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225001; 2. 江苏省苏北人民医院妇产科, 江苏 扬州 225001)

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)02-0238-04

**摘要:**子宫内膜异位症(EMs)属于子宫内膜异位性疾病,是子宫内膜组织出现在子宫以外的其他组织或器官,发生与多种因素有关,如经血倒流、遗传、手术等,EMs 临床表现为痛经、月经不调,甚至不孕,虽然 EMs 属于良性疾病,但具有恶性肿瘤特性,可发生恶变。程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)基因是一种新型的抑癌基因,其功能丧失与子宫内膜病变的发生、发展密切相关。自噬可能参与了 EMs 的病理过程,其能促进内膜细胞死亡,而 PDCD4 参与了自噬的调控,因而 PDCD4 可通过调控自噬影响 EMs。深入研究 PDCD4 与 EMs 的关系,可为 EMs 的治疗提供新的途径。

**关键词:**子宫内膜异位症;程序性细胞死亡因子 4;良性肿瘤;抑癌基因

**Role of Suppressor PDCD4 in Endometriosis and Its Mechanism** XIONG Chunxiang<sup>1</sup>, YIN Xianghua<sup>2</sup>. (1. Yangzhou University School of Medicine, Yangzhou 225001, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China)

**Abstract:** Endometriosis(EMs) is an endometriotic disease, which refers to endometrial appearing in other tissue or organ outside the uterus, related to various factors such as retrograde menstruation, heredity, surgery, and so on. The clinical manifestations of EMs are dysmenorrhea, irregular menstruation, and even infertility. Although EMs is a benign disease, it has malignant tumor characteristics and can cause malignant transformation. The programmed cell death 4(PDCD4) gene is a novel tumor suppressor gene, the function loss of which is closely related to the occurrence and development of endometrial lesions. Autophagy may be involved in the pathological process of EMs, which can promote intimal cell death, and PDCD4 is involved in the regulation of autophagy, so PDCD4 can affect EMs by regulating autophagy. An in-depth study of the relationship between PDCD4 and EMs may provide a new approach to the treatment of EMs.

**Key words:** Endometriosis; Programmed cell death 4; Benign tumor; Tumor suppressor gene

子宫内膜异位性疾病包括子宫腺肌病和子宫内膜异位症(endometriosis, EMs),这两种疾病均由具有生长功能的异位子宫内膜所致,在临床上可并存,但两者的发病机制和组织学表现不完全相同<sup>[1]</sup>。EMs 是指子宫内膜细胞因一系列原因发生了异位,出现在宫腔以外的部位,异位的内膜可侵犯全身任何部位,是一种包括痛经、性交痛等在内的非特异性疼痛综合征,临床上常表现为进行性加重的痛经与不孕<sup>[2]</sup>。该病具有雌激素依赖性,多见于生育年龄

妇女<sup>[2]</sup>。EMs 属于良性肿瘤,对人体的危害不大,但具有转移和浸润的特点<sup>[3]</sup>。近年来,程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4, PDCD4)在 EMs 中的作用成为研究的热点,其是一种新型的抑癌基因,通过抑制蛋白的转录和翻译过程抑制癌细胞的生长,促进癌细胞凋亡<sup>[4]</sup>。现对抑癌基因 PDCD4 在 EMs 中的作用及其机制予以综述。

## 1 EMs

**1.1 EMs 的临床表现** EMs 作为育龄妇女的常见疾病,是子宫内膜细胞在生长过程中发生异位,出现在除宫腔以外的其他部位<sup>[5]</sup>。该病会导致患者不孕不育或出现盆腔疼痛症状,主要表现为痛经、不孕

以及月经不调等,给妇女的生活带来严重影响<sup>[6]</sup>。光学显微镜下观察细胞形态以及鉴定细胞类型,可为 EMS 的诊断、治疗提供依据和参考<sup>[7]</sup>。

**1.2 EMS 的病因** 目前 EMS 的病因尚未完全明确,有研究认为与经血倒流、遗传、激素刺激等有关,而初潮过早以及月经周期缩短也可增加 EMS 的患病率<sup>[8]</sup>。初潮年龄过早和月经周期缩短可导致经血逆流发生的时间早,逆流次数相对较多;而经量多、经期长则可增加逆流量。有学者基于病例对照研究提出,初潮年龄早、月经周期短、经期长是内膜异位症发生的危险因素<sup>[9]</sup>。

**1.3 EMS 恶变** EMS 属于良性病变,却具有类似恶性肿瘤黏附、侵袭与转移的特性<sup>[10]</sup>,可发生恶变,恶变率为 0.7%~1%,其中 80% 以上的恶变发生在卵巢,直肠、阴道以及盆腔等部位相对少见<sup>[11]</sup>。张弘和林其德<sup>[12]</sup>认为,卵巢外 EMS 恶变的好发部位依次为肠道、盆腔、直肠阴道隔、阴道外阴、剖宫产瘢痕及会阴切口、膀胱、腹股沟、脐部、胸膜、输尿管等。导致 EMS 恶变的因素有很多,如长期大量应用雌激素、腹腔内巨噬细胞增多、活性较强等<sup>[13]</sup>。EMS 的生物学行为源于雌激素暴露<sup>[14]</sup>。另外,长期接触二噁英等化学制品也可导致 EMS 恶变,二噁英通过芳香烃受体进入细胞核内,并作用于靶基因,从而导致恶变<sup>[15]</sup>。EMS 最易导致卵巢癌,但临床对 EMS 诱发卵巢癌的机制尚不完全了解<sup>[16]</sup>。目前对 EMS 癌变机制的研究主要通过检测和分析抑癌基因蛋白的表达情况。

**1.4 EMS 的预防** EMS 的预防需要注意以下几点:①防止经血逆流,及时发现并治疗先天性生殖道畸形、闭锁、狭窄等能导致经血滞留的疾病;②药物避孕,口服避孕药可抑制妇女排卵、促进子宫内膜萎缩,有效降低 EMS 的发病风险;③尽量避免多次宫腔手术操作,防止医源性异位内膜种植<sup>[17]</sup>。

## 2 PDCD4 基因的结构和功能

PDCD4 基因是一种与癌细胞死亡相关的基因,在功能上可以调节细胞的程序性死亡<sup>[18]</sup>。PDCD4 基因定位于 10q24,全长约 3.5 kb,编码的蛋白质约由 469 个氨基酸组成<sup>[19]</sup>。PDCD4 基因最早是在小鼠体内发现,PDCD4 信使 RNA 在小鼠几乎所有组织表达,但表达最强的是胸腺组织,最弱的是骨骼肌和心脏组织,在肝、肺、肾、睾丸及脾中也有表达,此后在大鼠和人体中也发现了 PDCD4 基因<sup>[20]</sup>。

激活子蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 在肿瘤的发展和形成中起关键作用。研究表明,PDCD4 参与了细胞的凋亡过程<sup>[21]</sup>。PDCD4 可通过抑制促分裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, MAP4K1) 的表达抑制 c-Jun 的活性,进而阻断 AP-1 转录依赖的途径<sup>[22]</sup>。临床研究表明,PDCD4 通过抑制蛋白的转录和翻译过程抑制癌细胞的生长,促进癌细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

在很多恶性肿瘤中都可以检测到 PDCD4 的异常转录和翻译,如在胃癌、大肠癌、食管癌中都可检测到 PDCD4 表达的下调,甚至缺失<sup>[24]</sup>。PDCD4 在肿瘤组织中的作用大致分为 3 种:①PDCD4 可以抑制肿瘤细胞周期,将肿瘤细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期<sup>[25]</sup>。当细胞凋亡减少、增殖失衡时,过度的细胞增殖就可能使得机体发生增生性疾病或恶变等<sup>[26]</sup>。PDCD4 在不同的细胞中,对细胞周期影响的程度也不相同。②PDCD4 可以诱导肿瘤细胞凋亡。③PDCD4 还可以抑制肿瘤细胞的浸润和转移。

## 3 PDCD4 与 EMs 中的自噬

**3.1 PDCD4 与自噬作用** 细胞自噬是指细胞在某些环境或应激条件下,细胞自身的细胞器、细胞质及长效蛋白被双层膜包裹,形成自噬体<sup>[27]</sup>。自噬体与溶酶体相互识别,结合形成自噬溶酶体,以消化、降解底物,再借此合成新的产物,产生能量。细胞受到自噬诱导刺激信号后就可激活自噬<sup>[28]</sup>。目前,已知的与自噬相关的核心调控通路磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号转导途径,在乳腺癌、子宫内膜癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤的研究中备受关注,是自噬中最主要的抑制性转导通路,抑制自噬发生,此通路与 EMs 关系密切,在子宫内膜细胞生长、增殖分化,抑制细胞凋亡,促进新生血管中发挥了重要作用<sup>[29]</sup>。用 Earle 平衡盐溶液 (Earle's balanced salt solution, EBSS) 饥饿诱导刺激 4 h,然后检测 PDCD4 和自噬标记分子微管相关蛋白 1 轻链 3 在细胞的表达情况,结果发现,PDCD4 在 EMs 中的表达可明显降低分子微管相关蛋白 1 轻链 3 II 的水平,自噬水平也随之降低<sup>[30]</sup>。

**3.2 自噬与 EMs 的细胞凋亡** 正常的子宫内膜会发生周期性和自发性的细胞凋亡,是维持子宫正常功能和结构的关键。自噬是一种高度保守的细胞行为,自噬在细胞生长发育、成熟分化、细胞免疫等

方面有着十分重要的作用,具有特殊的形态学改变和独有的调控通路,被称为 II 型程序性死亡。异位病灶子宫内膜细胞自噬基因分子微管相关蛋白 1 轻链 3 表达下降可能是影响 EMs 凋亡的关键原因<sup>[31]</sup>。自噬对子宫内膜不同时相周期中细胞的凋亡起着关键的调节作用<sup>[32]</sup>。细胞的凋亡与自噬有不同的形态特征和生化代谢途径,但在转导途径上却有着共同的调节成分和因子,两者关系密切,且自噬参与了 EMs 的病理过程。自噬直接参与以及诱导细胞的凋亡,蛋白激酶 B 和磷脂酰肌醇-3-激酶可实现对信号通路的调控,两者相互作用协调自噬,同时使子宫内膜细胞发生异常凋亡。此外,自噬与细胞凋亡可同时参与 EMs 的病理过程,自噬可对子宫内膜细胞的凋亡进行调节,促进子宫内膜细胞死亡。自噬与 EMs 的关系以及产生的作用目前尚不完全清楚,需要继续研究以明确它们之间的关系,这对 EMs 的治疗有重要作用和意义。

学者为确定自噬与 PDCD4 的关系进行了相关研究。研究人员发现,给予脂多糖、平衡盐溶液、雷帕霉素等自噬诱导剂后小鼠体内巨噬细胞自噬的程度和作用均显著低于给予 PDCD4 的小鼠,提示 PDCD4 具有很强的抑制自噬的能力<sup>[33]</sup>。巨噬细胞既参与适应性免疫,也参与固有免疫,并在炎症性疾病以及免疫应答中起作用:①巨噬细胞一般与 II 类主要组织相容性复合体结合,从而激活适应性免疫应答。②自噬可以选择性清除细胞质内的细胞器,从而实现了对寄生虫、胞内细菌以及病毒的清除作用。PDCD4 具有调控自噬的作用。

#### 4 小 结

EMs 虽然属于良性病变,但细胞却表现为不典型和非整倍体增生。PDCD4 是近年来发现的抑癌基因,通过抑制蛋白翻译以及转录过程抑制子宫内膜异位细胞的生长。在 EMs 患者中,PDCD4 表达水平的降低对致癌作用有重要影响。PDCD4 通过抑制自噬、促进异位的子宫内膜细胞凋亡,维持细胞稳定,降低 EMs 的发病率,在一定程度上抑制了 EMs 的癌变过程。PDCD4 是治疗 EMs 的潜在靶点,深入研究 PDCD4 的作用机制对今后的临床工作有一定的指导作用,为以后 EMs 的治疗奠定基础。

#### 参考文献

[1] 蒋雪梅,曹宁宁,徐丽雅,等. E-cadherin、VEGF、MMP-9 在子宫

腺肌病和腹壁子宫内膜异位症病变组织中的表达及意义[J]. 海南医学,2017,28(20):3300-3302.

- [2] 王智超,朱亮. 子宫内膜异位症患者在位内膜异常改变的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2016,36(5):410-415.
- [3] 庄梦斐,杨英,曹阳,等. 子宫内膜异位症病理机制相关信号通路的研究进展[J]. 生殖与避孕,2016,36(3):214-222.
- [4] Wang S, Liu J, Wang L, *et al.* Targeting programmed cell death 4 (PDCD4) with biogenic compounds in ARDS by Gaussian process-based QSAR virtual screening [J]. J Chemometrics, 2016,30(10):621-627.
- [5] 陈建玲,李莹. 异位子宫内膜治疗后对在位子宫内膜的生物学影响[J]. 广东医学,2016,37(9):1349-1352.
- [6] 江珍,李佩双,梁瑞宁. 中药治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(10):1278-1280.
- [7] 彭冬先,何援利,丘立文. 子宫内膜异位症异位内膜细胞原代培养方法的改良[J]. 西北国防医学杂志,2011,32(2):97-99.
- [8] 李虹桥,艾星子·艾里,杨新华. 卵巢型子宫内膜异位症与女性生殖活动相关的发病因素分析[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(35):3-5.
- [9] 许卫华,梁雪芳. 月经及生殖状况与盆腔子宫内膜异位症关系的探讨[J]. 广州中医药大学学报,2002,19(1):12-14.
- [10] 李洁,汪淑娟,孙璐,等. 抑癌基因 ARHI 在子宫内膜异位症及非子宫内膜异位症患者中差异表达的意义[J]. 南方医科大学学报,2011,31(5):796-800.
- [11] 陈曦,徐丛剑. 子宫内膜异位症恶变研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(12):1300-1303.
- [12] 张弘,林其德. 子宫内膜异位症恶变[J]. 国外医学(妇产科学分册),2003,30(5):289-292.
- [13] 李亚里. 不典型子宫内膜异位症的恶性潜能[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2003,19(8):462-464.
- [14] 马杰科,张国楠,黄薇. 雌激素与子宫内膜异位症的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2006,22(1):18-20.
- [15] 张艳. 卵巢子宫内膜异位症恶变病因研究进展[J]. 医学综述,2015,21(1):59-61.
- [16] 周俭,刘颂平,田鑫,等. CD133 在子宫内膜异位症相关卵巢癌中的表达[J]. 医学研究杂志,2016,45(8):80-82.
- [17] 石一复. 医源性子宫内膜异位症的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(3):209-212.
- [18] Ding X, Cheng X, Gong M, *et al.* Hypermethylation and expression silencing of PDCD4 gene in hepatocellular carcinoma: A consort study[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(6):e2729.
- [19] Liao J, Liu R, Shi YJ, *et al.* Exosome-shuttling microRNA-21 promotes cell migration and invasion-targeting PDCD4 in esophageal cancer[J]. Int J Oncol, 2016,48(6):2567-2579.
- [20] Zhang H, Ozaki I, Mizuta T, *et al.* Involvement of programmed cell death 4 in transforming growth factor- $\beta_1$ -induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2006,25(45):

- 6101-6112.
- [21] 刘娜. PDCD4 在早孕期小鼠子宫内膜的表达模式及其功能[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.
- [22] Yang HS, Matthews CP, Clair T, *et al.* Tumorigenesis suppressor PDCD4 down-regulates mitogen-activated protein kinase kinase 1 expression to suppress colon carcinoma cell invasion[J]. *Mol Cell Biol*,2006,26(4):1297-1306.
- [23] 林善群,高淑平,卢运萍,等. 70 例子宫内膜异位症相关卵巢癌患者 PDCD4、PDCD5 蛋白的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*,2017,25(5):779-782.
- [24] 李建枫,徐衍全,程辉,等. 结直肠癌组织中 miR-31、PDCD4 mRNA 表达及意义[J]. *山东医药*,2017,57(42):88-90.
- [25] 谢茂云,黄耀,杨莉涛,等. PDCD4 对甲状腺癌 SW579 细胞凋亡及成瘤能力的影响[J]. *海南医学*,2016,27(23):3790-3793.
- [26] 陈凤玲,赵明彦,孙菊英,等. 子宫内膜异位症患者位在内膜和异位内膜中的 Bim 和 p21WAF1/CIP1 表达及相关性研究[J]. *河北医药*,2009,31(19):2547-2549.
- [27] 梁怡姘,张清学. 自噬与子宫内膜异位症的发生发展[J]. *生殖医学杂志*,2016,25(11):1031-1034.
- [28] Wang D, Li XR, Dong DJ, *et al.* The steroid hormone 20-hydroxycyclopropane promotes the cytoplasmic localization of yorkie to suppress cell proliferation and induce apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2016,291(41):21761-21770.
- [29] 朱田丰. PDCD4 在脑缺血再灌注损伤中的作用及机制研究[D]. 济南:山东大学,2015.
- [30] 刘美龄,李萌,卢美松,等. 自噬在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*,2015,7(10):27-30.
- [31] 刘美龄,李萌,卢美松,等. 自噬基因 LC3 在卵巢子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. *哈尔滨医科大学学报*,2015,49(2):131-135.
- [32] Sun ZJ, Xia YY. Autophagy plays a protective role in advanced glycation end products-induced apoptosis of chondrocytes via regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , nuclear factor- $\kappa$ B and reactive oxygen species[J]. *Asian Pac J Trop Med*,2018,11(1):73.
- [33] 程艳伟,靳梦醒,闫海,等. 脂多糖诱导小鼠腹腔巨噬细胞 parkin 表达及线粒体自噬形成[J]. *中国免疫学杂志*,2014,30(11):1457-1461.

收稿日期:2018-06-13 修回日期:2018-12-10 编辑:辛欣

(上接第 237 页)

- [35] Lombardelli L, Logiodice F, Aguerregir M, *et al.* Interleukin-17-producing decidual CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells are not deleterious for human pregnancy when they also produce interleukin-4[J]. *Clin Mol Allergy*,2016,14:1.
- [36] Song ZH, Li ZY, Li DD, *et al.* Seminal plasma induces inflammation in the uterus through the  $\gamma$  $\delta$ T/IL-17 pathway[J]. *Sci Rep*, 2016,6:25118.
- [37] Crome SQ, Wang AY, Levings MK. Translational mini-review series on Th17 cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease[J]. *Clin Exp Immunol*,2010,159(2):109-119.
- [38] Xu Y, Romero R, Miller D, *et al.* Innate lymphoid cells at the human maternal-fetal interface in spontaneous preterm labor[J]. *Am J Reprod Immunol*,2018,79(6):e12820.
- [39] Xu Q, Zheng F, Gong F, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) gene transfer prolongs the survival of the murine cardiac allograft by attenuating interleukin-17-producing alloreactive T-cell responses[J]. *J Gene Med*,2014,16(3/4):66-74.
- [40] Whitehead GS, Wilson RH, Nakano K, *et al.* IL-35 production by inducible costimulator(ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2012,129(1):207-215. e1-5.
- [41] Tao L, Zhu J, Chen Y, *et al.* IL-35 improves Treg-mediated immune suppression in atherosclerotic mice[J]. *Exp Ther Med*,2016,12(4):2469-2476.
- [42] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, *et al.* The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. *Nature*,2007,450(7169):566-569.
- [43] 赵玲俊,高松,李晓. 沙利度胺对多发性骨髓瘤患者外周血 Th17 与 Treg 细胞比值及 IL-17、IL-35 表达水平的影响[J]. *中国实验血液学杂志*,2018,26(1):187-191.
- [44] Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, *et al.* Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner[J]. *J Immunol*,2009,182(10):6121-6128.
- [45] Zhao N, Li H, Yan Y, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing IL-35 effectively inhibit CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cell function[J]. *Cell Immunol*, 2017,312:61-66.

收稿日期:2018-07-02 修回日期:2018-11-19 编辑:黄晓芳