

子宫内膜不典型增生分子标志物的作用机制及研究进展

尹艺达^{1*}, 蔡娱飞^{2#}

¹北华大学, 吉林 吉林

²北华大学附属医院, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘要

子宫内膜不典型增生(endometrial atypical hyperplasia, AH)是女性生殖系统常见的病变之一, 其本质是子宫内膜出现病理性改变。近年来随着人口老龄化趋势增加、现代人生活习惯转变等因素影响, 其发病率逐年升高, 且趋于年轻化。AH患者若不及时进行治疗, 发展成子宫内膜癌的风险会显著升高。因此早期精准的筛查及诊治是AH患者改善生存质量, 提高生存率的重要环节。目前临床上诊断AH的“金标准”主要依赖于组织病理学检查, 但侵入性操作带来的并发症风险与取材局限性, 使其难以满足大规模人群筛查需求, 因此寻求特异的无创性生物学指标来诊断早期AH尤其重要。目前随着科学进步, 分子层面的生物学标志物逐渐浮现, 因其可以识别早期、低水平的病理改变, 故逐渐成为AH辅助诊断的得力助手。本文梳理近年来AH诊断相关分子标志物的研究进展, 并对其发病机制、研究现状、临床应用等方面进行分析, 为后续研究提供参考。

关键词

子宫内膜不典型增生, 分子标志物, 研究进展

Research Progress on the Mechanism of Molecular Markers in Endometrial Atypical Hyperplasia

Yida Yin^{1*}, Yufei Cai^{2#}

¹Beihua University, Jilin Jilin

²The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 尹艺达, 蔡娱飞. 子宫内膜不典型增生分子标志物的作用机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1340-1347. DOI: 10.12677/acm.2026.1651935

Abstract

Endometrial atypical hyperplasia (AH) is one of the common lesions in the female reproductive system, characterized by pathological changes in the endometrium. In recent years, influenced by factors such as population aging and changes in modern lifestyle, the incidence of AH has been increasing year by year and tends to be younger. If left untreated, patients with AH face a significantly elevated risk of developing endometrial cancer. Therefore, early and precise screening and diagnosis are crucial for improving the quality of life and survival rate of AH patients. Currently, the “gold standard” for clinical diagnosis of AH mainly relies on histopathological examination. However, the risk of complications and limitations of sampling associated with invasive procedures make it difficult to meet the needs of large-scale population screening. Thus, it is particularly important to seek specific non-invasive biological indicators for the diagnosis of early AH. With scientific advances, molecular-level biological biomarkers have emerged, as they can more subtly explain the core mechanisms of disease occurrence and development, identify early and low-level pathological changes, and provide new directions for clinical early warning and auxiliary diagnosis, gradually becoming a valuable assistant in the auxiliary diagnosis of AH. This article reviews the recent research progress of AH-related molecular markers and analyzes their pathogenesis, research status, and clinical applications, providing a reference for subsequent studies.

Keywords

Endometrial Atypical Hyperplasia, Molecular Markers, Research Progress

Copyright © 2026 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

子宫内膜病变是女性生殖系统最常见的疾病之一,是指子宫内膜出现病理性变化,其发病年龄跨度较大,病因复杂,且组织病理学类型多样。良性病变如子宫内膜息肉、粘膜下肌瘤、子宫内膜增生不伴不典型增生(endometrial hyperplasia without atypia, EH)等危害较小,及时诊治后预后良好。而癌前病变如子宫内膜不典型增生(AH)、子宫内膜癌则对女性的健康构成严重威胁。据以往大量文献及数据表明,子宫内膜癌前病变多见于绝经后妇女[1],但近年来随着肥胖、代谢性疾病的流行,发病率逐年升高,且趋于年轻化[2]。有研究显示子宫内膜不典型增生患者中绝经前女性高达 20%~25%,其中 3%~5%的患者年龄 <40 岁,70% 尚未生育[3]。在 AH 疾病年轻化趋势日益增长,且后续可能会发生癌变的情况下,早期明确诊断 AH 显得尤其重要。目前在临床上超声是筛查女性子宫内膜病变的常规手段。而其他影像学检查如核磁及 CT,因成本高及操作复杂等原因不适用于子宫内膜病变患者的常规初筛。组织病理学检查是诊断 AH 的金标准,诊断性刮宫通常采用分段诊刮术,可以同时评估宫颈和宫腔的情况,然而对于较小的局部病变,盲目刮取可能导致漏诊。因此,有创操作因为可能会出现取材不完全、漏诊、穿孔等各种各样的风险,不推荐作为大规模筛查首选。近年来随着分子层面研究深入,特异的分子生物学标志物作为无创、经济,且对于 AH 的疗效及预后评估有辅助诊断方式的逐步进入人们的视线。从大家熟知的免疫组化标志物到各种分子生物学标志物的研究不断发展,现将近年来诊断 AH 的分子标志物的作用机制及诊断研究进展综述如下。

2. 分子标志物辅助诊断子宫内膜不典型增生

2.1. 常规免疫组化标志物：抑癌基因失活相关标志物

2.1.1. PTEN

PTEN 是一种广泛表达的具有磷酸酶活性的抑癌基因[4]。既往研究表明 PTEN 在多种肿瘤组织及细胞中有异常表达, 当 PTEN 功能正常时, 可催化 PIP3 去磷酸化使其水平降低, 阻断 PI3K/AKT 信号通路的激活。AKT 蛋白无法被充分激活, 从而抑制下游细胞增殖、代谢相关基因的转录, 以此来限制细胞的异常增长。同时 PTEN 还能通过调节 P27、BAD 等下游分子的磷酸化水平, 将细胞周期阻滞在 G1 期, 诱导细胞凋亡的发生[5]。当 PTEN 功能性缺失时, 会引发 PI3K-AKT 信号通路的异常激活, 这是肿瘤发生的重要驱动机制之一[6], 因此有观点表明 PTEN 缺失在子宫内膜中是“预测癌症进展风险准确的生物学标志物”[7], 近年来随着女性发生 AH 几率较前明显增加, 针对 AH 组织中 PTEN 异常表达的研究逐渐增多。龚燕玲等研究指出 PTEN、PAX-2 大范围缺失, 特别是 PTEN、PAX-2 二者重叠缺失, 对子宫内膜非典型增生有一定诊断意义[8], 李少星等也指出 PTEN 在正常子宫内膜、内膜增生过长、内膜不典型增生及 EC 组织中阳性表达率逐渐呈现下降趋势, 具有显著性差异, 提示 PTEN 表达减少或者缺失可能会推动癌前病变及癌变的进展[9]。但是目前对于 PTEN 单独诊断子宫内膜不典型增生的研究相对较少, 大部分与 PAX2 联合诊断效果更加显著, 综上所述: PTEN 免疫组化可帮助临床分辨子宫内膜良性增生与 AH; 联合 PAX2 检测可进一步提升诊断特异性。

2.1.2. PAX2

PAX2 作为子宫内膜上皮特异性转录因子, 具备抑癌基因的生物学功能, 在维持子宫内膜腺体正常分化与增殖平衡中发挥重要作用。当 PAX2 发生表达缺失或沉默时, 可导致子宫内膜上皮细胞分化异常、增殖失控及基因组稳定性降低, 进而促进子宫内膜由良性增生向不典型增生乃至子宫内膜样癌推进。PAX2 表达异常常与 PTEN 缺失、PI3K/AKT/mTOR 信号通路过度激活协同参与内膜癌变过程, 是子宫内膜癌前病变发生发展中的关键分子事件。大量研究均证实, PAX-2 在子宫内膜单纯性增生到不典型增生及癌变表达中逐渐呈下降趋势[10]-[12], 其表达缺失可以作为临床上诊断子宫内膜不典型增生的辅助指标。另外有观点提出 PAX2 可联合 PTEN 共同诊断子宫内膜不典型增生。张彤等人研究发现在非典型性增生和 I 型子宫内膜样腺癌中, PAX-2 及 PTEN 呈现共同缺失, 提示子宫内膜的癌变可能并非单一基因改变所致, 而是多基因协同异常的结果[13]。在祁晓莉等人研究中, PAX-2 和 PTEN 在非典型增生、子宫内膜样腺癌的表达明显下降甚至出现不表达的情况, 由此推测二者可能是正常子宫内膜生长的必要因素之一, 其表达缺失会影响正常内膜细胞的生长调控机制, 从而推动病变向不典型增生及癌变方向发展[14]。综上所述, PAX-2 和 PTEN 的缺失表达可以联合应用, 成为子宫内膜癌前病变及癌变早期筛查的简便手段之一。但是此类研究尚存在一定局限性: PAX2 的表达缺失并非 AH 的特异性表现, 部分良性子宫内膜增生伴炎症的病例中也发现 PAX2 的低表达, 易造成诊断假阳性, 尚未明确其与良性病变鉴别的特异性阈值。且不同文献报道中 AH 组织 PAX2 的缺失率差异较大, 可能是免疫组化抗体选择、染色方法及判读结果标准不一致有关。故未来在明确 PAX2 可以成为 AH 的诊断依据同时, 应对于 PAX2 及 PTEN 缺失诊断 AH 的标准定量继续深究完善。

2.2. 信号通路增值活性相关标志物

β -catenin 是 Wnt 信号通路核心分子, 其主要部位存在于细胞膜, 参与细胞间黏附; 当 Wnt 通路异常激活时, β -catenin 在胞浆大量聚集并转入细胞核中, 进而启动 c-Myc、Cyclin D1 等增殖相关基因转录, 引发内膜细胞过度增殖与异型性改变。Saegusa 等人[15]用免疫组化方法检测了大量不伴不典型增生的子

宫内膜、复杂性不典型增生组织中 β -catenin 蛋白表达情况, 得出结论: 随着疾病趋于癌变, β -catenin 蛋白在细胞膜中表达减少, 而在细胞核中表达增加。此外有相关研究证据证明: AH 病例中 β -catenin 核阳性率随不典型程度升高而上升; 且伴复杂结构的 AH 患者, β -catenin 核表达率是单纯 AH 的 2.3 倍, 提示该指标与病变侵袭潜能密切相关。但目前对于 β -catenin 表达预测子宫内不典型增生方面研究较少, 且现有研究大部分为小样本的回顾性研究, 缺乏前瞻性研究验证其与 AH 病变进展的因果关系, 故目前不推荐其单独用于子宫内不典型增生的诊断。

2.3. PAX2/PTEN/ β -Catenin 联合诊断

子宫内癌前病变的发生发展涉及复杂的分子调控网络, 单一的生物标志物异常难以完整满足癌前病变的早期诊断需求, 目前仅依赖单个标记物对子宫内不典型增生(AH)进行识别尚存在局限性。近年来许多学者更注重将 PAX2、PTEN 与 β -catenin 三者作为免疫组化标志物组合共同研究。通过对比多种标记物在 AH 中单独及联合的异常检出率, 证实“PAX2/PTEN/ β -catenin”联合检测效果较三者单一诊断 AH 效果更加显著。Aguilar M 等人研究证实 PAX2、PTEN、 β -catenin、Arid1a、Mlh1、p53 诊断子宫内不典型增生中: 多数病例(≥ 2 种标志物异常)表现为多种标志物联合异常。且所有存在多种指标异常的样本均可被上述三种联合标志物所识别。此研究证明三者联合检测在 AH 的组织病理诊断中表现出极佳的辅助诊断效能, 该组合在临床实践中具备可行性与稳健性[16]。针对息肉相关 AH 亚型的进一步研究验证这一组合的临床价值。Lucas 等人[17]研究发现: 在息肉相关 AH/EIN 中, PAX2、PTEN、 β -catenin 的异常表达率分别为 64.8%、39.0%和 61.9%、92.4%的病例至少存在 1 种 IHC 标志物异常, 约 60%的病例表现为至少有 2 种标志物检测异常。综上所述, 在临床上可以将 PAX2、PTEN、 β -catenin 三种免疫组化标志物联合应用来诊断子宫内不典型增生, 但仍需深耕三者联合诊断 AH 的临床应用细节与标准化流程, 目前三者联合应用的诊断效能在不同年龄群体中的适用性尚未明确, 此外现有研究缺乏长期随访数据验证其对 AH 癌变风险的预测价值, 后续需要通过大样本临床研究完善标准化检测体系, 并拓展其在预后预测、个体化治疗指导中的应用场景, 进一步提升该联合方案的临床实用价值。

2.4. HAND2

HAND2 在子宫内基质中表达, 正常情况下, 它可通过阻止雌激素对子宫内上皮细胞的刺激, 避免上皮细胞过度增殖, 来确保子宫内正常脱落, 以此来维持子宫内的正常生理状态。若 HAND2 表达减少或功能受损, 其对雌激素的拮抗作用减弱, 导致子宫内上皮细胞在雌激素持续刺激下过度增殖, 进而会促进不典型增生的发生。有研究发现, 在子宫内癌及癌前病变(包括子宫内不典型增生)中, HAND2 基因常出现表观遗传学修饰改变, 如甲基化水平升高, 导致其表达降低或功能受抑制。黄雪云等人研究显示: HAND2 的异常表达率随着内病变变的严重程度逐渐上升, 且对比于不伴不典型增生的子宫内、不典型增生及癌变内之间 HAND2 的表达缺失率后发现, 差异有统计学意义, 证明 HAND2 的缺失与子宫内癌前病变有潜在关联[18]。此外有学者提出 PAX-2 和 HAND2 在不典型性增生的子宫内腺体及高分化子宫内腺癌中有出现共同缺失。因此二者联合检测对鉴别良性子宫内与不典型增生及高分化腺癌具有一定辅助价值。但目前临床上对于该分子标志物诊断 AH 的相关报道尚为表浅, 对于该方式辅助检测子宫内不典型增生的临床应用价值有待研究。

2.5. 类固醇受体

雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)是核受体家族成员, 两者通过结合雌激素/孕激素, 共同维持子宫内增值 - 分泌平衡。正常情况下, ER/PR 在增殖期高表达, 分

泌期低表达; AH 发生时, 雌激素持续过度刺激导致 ER/PR 表达失衡, 部分病例出现受体表达缺失, 使细胞脱离激素调控, 进入自主增殖状态。导致癌变几率上升, 因此检测子宫内膜 PR 及 ER 的受体表达可以在一定程度上反应子宫内膜的生长情况。

2.5.1. 雌激素受体

正常情况下, 雌激素通过与子宫内膜细胞上的雌激素受体(ER)结合, 激活细胞信号转导通路, 推动子宫内膜腺体和间质细胞的增殖, 使子宫内膜增厚。若长期出现雌激素升高, 排卵功能障碍的情况, 子宫内膜会因无孕激素的拮抗表现为过度增殖, 此时易出现细胞异型性, 进而发展为不典型增生。此外雌激素还可抑制细胞凋亡, 使异常增殖的细胞得以存活, 进一步积累基因突变, 增加癌变风险。大量实验证明子宫内膜不典型增生患者 ER 表达率较正常分泌期子宫内膜有所增加[19], 吕明医等人研究也表明无孕激素拮抗的雌激素暴露与子宫内膜增生有关, 可以用 ER、PR 来作为标志物检测辅助诊断 AH [20]。综上, 雌激素及 ER 的异常表达和信号传导可以作为子宫内膜不典型增生的辅助诊断要素。

2.5.2. 孕激素受体

雌激素的持续、无拮抗作用是子宫内膜不典型增生发生的重要驱动因素。孕激素与其受体 PR 结合后, 可在分子水平直接拮抗雌激素受体(ER)通路, 通过 PR 介导的信号调控, 孕激素能够有效对抗雌激素诱导的内膜过度增殖, 使异常增生的子宫内膜退缩、异型性减轻, 从而实现对于子宫内膜不典型增生的治疗作用[21]。李琼珊等人实验表明, 不典型增生内膜中 PR 表达水平较正常内膜和单纯增生内膜呈减少趋势。这提示随着子宫内膜病变进展, 组织对于孕激素拮抗效应逐渐减弱, 同时也反映出 PR 的功能在病变发展过程中逐渐丧失, 因此测定子宫内膜 ER、PR 的表达水平也有助于子宫内膜不典型增生的诊断[22]。

正常子宫内膜中, 孕激素受体亚型(PRA/PRB)的表达水平和分布随着月经周期呈现规律性波动, 二者协同合作维持孕激素对子宫内膜的保护作用; 但当两种亚型表达失衡时, 可能会推动子宫内膜发生病变。相关研究显示在不典型增生组织中, 总 PR 表达水平较正常内膜显著下降, 且 PR 亚型表达模式从均衡转向单一亚型表达或比例失衡(如 $PRA > PRB$ 或 $PRB > PRA$), 导致孕激素对子宫内膜的保护作用减弱, 进而促进不典型增生的进展。此外相关研究表明: 孕激素治疗疾病的敏感性与子宫内膜不典型增生组织中 PRA/PRB 的表达模式密切相关, 若不典型增生组织中 PR 亚型保持均衡表达($PRA = PRB$), 则对孕激素治疗的敏感性较高, 总体治疗反应较好; 若组织中 PR 亚型出现单一表达或比例失衡, 会导致孕激素信号通路传导异常, 降低治疗敏感性, 甚至可能出现治疗抵抗。因此, 检测 PRA/PRB 的表达及分布模式可作为预测孕激素治疗效果的潜在分子标志物, 为临床上 AH 患者个体化治疗提供客观依据。值得注意的是: 孕激素及其受体 PR 在子宫内膜不典型增生的治疗中虽然具有重要价值, 但部分患者可能存在孕激素抵抗现象, 故需结合分子分型、病理分级及患者个体差异进行个体化评估制定治疗方案[23]。综上所述, ER/PR 表达状态可作为 AH 风险分层与治疗选择的依据: 在临床上可以通过检测子宫内膜组织中 ER 及 PR 受体表达情况来助力子宫内膜不典型增生的诊断, 同时也可以通过 ER 及 PR 受体含量来推测子宫内膜不典型增生的预后情况。但需注意: 目前 PR 及 PRA/PRB 亚型在 AH 中的临床应用仍存在许多需解决的问题: 现有研究虽证实其与孕激素治疗敏感性存在关联, 但未明确 PRA/PRB 比例失衡的具体诊断临界值, 难以依据亚型表达模式实现对治疗反应的精准预测。未来需进一步完善 PR 亚型检测的标准化体系, 通过大样本前瞻性研究明确其诊断效能及预后价值, 并拓展其在无创筛查、疗效监测及个体化治疗指导中的应用场景, 为 AH 患者的精准管理提供更可靠的分子依据。

2.6. ARID1A 基因

ARID1A 是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的核心亚基, 属于抑癌基因。正常情况下它使染色质处于开

放状态, 促进抑癌基因表达, 同时抑制促进增殖的基因表达。当 ARID1A 发生基因突变或表达缺失时, 染色质功能紊乱, 导致抑癌基因沉默, 促增殖基因激活, 打破内膜细胞增殖-凋亡平衡, 推动细胞向异常增殖发展。要秀娥等人实验研究表明: ARID1A 基因的缺失与子宫内膜癌前病变及子宫内膜癌变有关联。但目前对于该方面研究比较表浅, 样本量尚不充足, 故不能仅根据 ARID1A 基因缺失做出子宫内膜癌前病变诊断[24]。

2.7. microRNA

microRNA 是一类内源性的非编码小分子 RNA, 在生物体内普遍存在, 在生命活动中起着重要作用, 主要参与细胞增殖和分化、细胞死亡与凋亡、体内生化代谢等相关活动。部分研究显示 microRNA 在肿瘤发生过程中起到类似于癌基因或抑癌基因作用。肿瘤细胞中 microRNA 表达水平上调, 则可视其为癌基因, 反之则为抑癌基因。过表达的 microRNA 常常出现在肿瘤细胞基因扩增区域, 而低表达的 microRNA 常出现在基因缺失区域, 后者导致抑癌基因的上调, 而前者导致肿瘤抑制物水平的下调。此外 miRNA 还参与雌孕激素受体表达及信号传导。有研究显示其缺失可能破坏激素平衡, 使子宫内膜长期处于雌激素亢进的状态, 导致孕激素水平下降, 进而引发子宫内膜过度增生, 从而导致 AH 的发生。miR205、miR-146a 和 miR-1260b 能够区分不典型和典型子宫内膜增生, 这三者组合在区分 AH 和 EC 时有良好的分辨能力[25]。综上所述, 临床上可以用 microRNA 不同亚型在组织内膜中的基因表达情况来协助诊断 AH。

3. 子宫内膜不典型增生(AH)临床诊断与风险分层的流程建议

基于上述分子标志物的临床研究进展, 结合传统组织病理学诊断的局限性, 本文提出结合传统病理与新型分子标志物的 AH 多层次诊断与风险分层流程, 为临床实践提供可操作的临床指导方案:

3.1. 分子检测的适用指征

1) 病理诊断困难/存在临床不同意见: 当子宫内膜活检标本因取材局限性或组织形态不典型, 导致临床病理医师对 AH/子宫内膜癌 EC 的诊断存在分歧时, 可联合检测 PTEN 缺失、PAX2 缺失、ARID1A 缺失等经典标志物来辅助明确诊断。

2) 年轻有生育要求的 AH 患者: 对于有计划保留生育功能、或尚未生育的年轻女性, 建议在治疗前常规行分子标志物检测, 用于风险分层, 指导治疗方案选择与随访策略制定。

3) AH 治疗后随访监测: 对于接受孕激素保守治疗的患者, 可将分子标志物(如 PTEN、PAX2、microRNA-200 家族)作为无创随访指标、辅助评估治疗应答与复发风险。

4) 高危 AH 患者的术前评估: 对于年龄 ≥ 50 岁、合并肥胖或糖尿病的女性, 由于处于围绝经或绝经期, 发生 EC 的概率明显上升, 故建议在术前增加分子检测, 排查隐匿性 EC, 指导手术范围的选择。

3.2. 分子检测结果的临床决策指导

1) PTEN/PAX2 的双缺失: 该表型与 AH 进展为 EC 的风险显著升高相关。对于有生育要求的患者, 建议在充分知情同意的前提下, 可采用强化的孕激素治疗方案, 并定期进行随访, 对于年龄较大, 无生育要求或已经绝经的患者, 可建议患者行子宫切除手术, 避免漏诊隐匿性 EC。

2) PTEN/PAX2 单缺失或单独其他标志物异常: 提示 AH 存在一定恶性转化潜能, 建议采用标准孕激素治疗, 定期行内膜活检随访, 若长期出现内膜活检提示病变持续存在, 则建议行手术治疗。

3) 所有经典标志物均无异常: 提示 AH 为低风险病变, 可采用常规激素疗法, 定期体检, 无特殊干预。

4) HAND2 甲基化/ARID1A 缺失等新型标志物阳性: 目前研究证据仍在积累, 建议作为辅助诊断指

标, 结合经典标志物结果综合判断, 不单独作为治疗决策的依据。

4. 小结

子宫内膜不典型增生作为女性生殖系统中重要的癌前病变, 早期准确的诊断及治疗对于改善患者的预后及生活质量有着重要意义。目前临床上虽然以组织病理学检查作为金标准, 但其存在的有创性、漏诊等各种弊端导致其不能作为普查的首选, 近年来分子标志物因无创性、特异性等优点, 成为 AH 辅助诊断与风险分层的重要研究方向。本文检索了大量文献, 寻找有关于 AH 诊断相关的分子标志物检查, 结果汇总如下: 抑癌基因 PTEN、PAX2 的表达缺失是导致 AH 发生的重要原因, 在临床上二者联合检测可显著提升 AH 诊断的特异性; β -catenin 作为 Wnt 信号通路核心分子, 其核表达率与 AH 病变程度相关, 与 PTEN、PAX2 联合后可进一步加强 AH 的诊断体系, 临床上也常将三者合并使用。类固醇受体 ER/PR 的表达缺失是 AH 发生的核心因素之一, PR 亚型 PRA/PRB 的含量是否对等不仅辅助 AH 诊断, 还可用于判断孕激素治疗的敏感性, 为患者个体化治疗方案制定提供依据。此外, ARID1A 基因的抑癌功能缺失参与 AH 的分子调控, microRNA 则通过调控基因表达、激素信号传导等过程影响 AH 发生, 为 AH 的无创诊断与靶向干预提供了新的研究靶点。未来, 我们可以继续深度探索分子层面上标志物表达与 AH 的发生之间的关联, 挖掘出更多高敏感性, 高特异性的标志物, 来实现 AH 的早发现, 早诊断及早治疗。

参考文献

- [1] 杨晓辉, 李小毛. 发病年龄对子宫内膜癌预后的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(7): 1033-1036.
- [2] Yen, T., Wang, T., Fader, A.N., Shih, I. and Gaillard, S. (2020) Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, **39**, 26-35. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>
- [3] Soliman, P.T., Oh, J.C., Schmeler, K.M., Sun, C.C., Slomovitz, B.M., Gershenson, D.M., *et al.* (2005) Risk Factors for Young Premenopausal Women with Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, **105**, 575-580. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000154151.14516.f7>
- [4] 杨君, 唐良菘, 王彬. PTEN、P27、TGF- β 1 在宫颈腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(2): 148-151.
- [5] Jing, X., Cheng, W., wang, S., Li, P. and He, L. (2016) Resveratrol Induces Cell Cycle Arrest in Human Gastric Cancer MGC803 Cells via the PTEN-Regulated PI3K/Akt Signaling Pathway. *Oncology Reports*, **35**, 472-478. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4384>
- [6] Djordjevic, B., Hennessy, B.T., Li, J., Barkoh, B.A., Luthra, R., Mills, G.B., *et al.* (2012) Clinical Assessment of PTEN Loss in Endometrial Carcinoma: Immunohistochemistry Outperforms Gene Sequencing. *Modern Pathology*, **25**, 699-708. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.208>
- [7] Baak, J.P.A., van Diermen, B., Steinbakk, A., Janssen, E., Skaland, I., Mutter, G.L., *et al.* (2005) Lack of PTEN Expression in Endometrial Intraepithelial Neoplasia Is Correlated with Cancer Progression. *Human Pathology*, **36**, 555-561. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.02.018>
- [8] 龚燕玲, 江丽娟, 李麟. PTEN 和 PAX-2 蛋白在子宫内膜非典型增生中的表达及其意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2025, 37(6): 478-482.
- [9] 李少星, 余华, 杨惠欢, 等. 抑癌基因 PTEN、P27 在子宫内膜癌及癌前病变中的表达及其临床意义[J]. 西部医学, 2021, 33(8): 1215-1219.
- [10] 彭继英, 陈耀丽, 李剑, 尹为华, 余光银. PAX2 在诊断早期子宫内膜癌及其癌前病变中的应用研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(24): 46-47.
- [11] Allison, K.H., Upson, K., Reed, S.D., Jordan, C.D., Newton, K.M., Doherty, J., *et al.* (2012) PAX2 Loss by Immunohistochemistry Occurs Early and Often in Endometrial Hyperplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, **31**, 151-159. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e318226b376>
- [12] 朱丽娜, 史雪鸿, 王晓晶, 等. 配对盒基因 2 在子宫内膜增生性病变中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2): 141-143.
- [13] 张彤, 沈丹华, 陈云新, 等. PTEN、PAX-2 和 β -Catenin 在 I 型子宫内膜癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. 现

代妇产科进展, 2014, 23(2): 85-88.

- [14] 祁晓莉, 张轶华, 王春艳, 张立英, 刘洪波, 王彦, 卢晓红. PAX-2、PTEN、ER 和 Ki-67 在子宫内膜癌及其癌前病变组织中的表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(9): 933-937.
- [15] Saegusa, M., Hashimura, M., Yoshida, T. and Okayasu, I. (2001) β -Catenin Mutations and Aberrant Nuclear Expression during Endometrial Tumorigenesis. *British Journal of Cancer*, **84**, 209-217. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1581>
- [16] Aguilar, M., Chen, H., Rivera-Colon, G., Niu, S., Carrick, K., Gwin, K., et al. (2022) Reliable Identification of Endometrial Precancers through Combined Pax2, β -Catenin, and PTEN Immunohistochemistry. *American Journal of Surgical Pathology*, **46**, 404-414. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001810>
- [17] Lucas, E., Niu, S., Aguilar, M., Molberg, K., Carrick, K., Rivera-Colon, G., et al. (2023) Utility of a PAX2, PTEN, and B-Catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps. *American Journal of Surgical Pathology*, **47**, 1019-1026. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000002076>
- [18] 黄雪云, 张丽华, 魏晓莹, 等. PAX-2、 β -Catenin 及 HAND2 蛋白在子宫内膜增生症中的表达及其意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(6): 919-923.
- [19] 孟轶婷, 马东林, 李莉, 等. PAX-2 和 PTEN 在子宫内膜病变中的表达及其与子宫内膜上皮内瘤变的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(1): 27-31.
- [20] 吕明医, 孙慧婷, 刘慧君, 等. 子宫内膜不典型增生的分子生物学标志物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(19): 57-60.
- [21] Yang, S., Thiel, K.W. and Leslie, K.K. (2011) Progesterone: The Ultimate Endometrial Tumor Suppressor. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **22**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.01.005>
- [22] 李琼珊, 杜英. 雌、孕激素受体在子宫内膜增生中的表达及意义[J]. 现代实用医学, 2010, 22(11): 1288-1289.
- [23] Arnett-Mansfield, R.L., deFazio, A., Wain, G.V., et al. (2001) Relative Expression of Progesterone Receptors A and B in Endometrioid Cancers of the Endometrium. *Cancer Research*, **61**, 4576-4582.
- [24] 要秀娥, 赵敏. ARID1a 及性激素受体在子宫内膜增生病变组织中的表达及意义[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(1): 78-80+82.
- [25] 梁静, 张贵宇, 马本红, 等. 子宫内膜样腺癌组织中 microRNA 差异表达谱分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(8): 90-95.