

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.024

外周血中核转录因子红系 2 相关因子 2 对子宫内膜癌的 诊断效能及其与淋巴结转移的关系

丁永梅,周福平,刘国芳

第二军医大学附属第三医院生物治疗科,上海 201805

摘要:目的 探究外周血核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)及其靶基因血红素加氧酶-1(HO-1)对子宫内膜癌(EC)的诊断效能及其与淋巴结转移的关系。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2022 年 5 月第二军医大学附属第三医院收治的 80 例 EC 患者与 50 例子宫良性病变患者分别作为 EC 组和子宫良性病变组,同时纳入体检中心 50 例无生殖系统疾病的健康女性作为对照组。检测 3 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平及血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)水平,并分析上述指标在不同国际妇产科联盟(FIGO)病理分期 EC 患者中的变化。利用 Pearson 相关分析对外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平与血清 CA125、HE4 水平进行关联探讨。采用受试者工作者特征(ROC)曲线分析外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 单项及联合预测 EC 发生淋巴结转移的效能。**结果** EC 组血清 CA125、HE4 水平均高于子宫良性病变组与对照组,且子宫良性病变组均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);EC 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平均低于子宫良性病变组与对照组,且子宫良性病变组均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析发现,外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平与血清 CA125、HE4 水平均呈负相关($P < 0.05$),血清 CA125 水平与 HE4 水平呈正相关($P < 0.05$)。EC 组血清 CA125、HE4 水平随 FIGO 病理分期增加均呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EC 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平随 FIGO 病理分期增加均呈降低趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平预测 EC 发生淋巴结转移的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.695、0.667,当两项联合诊断时 AUC、灵敏度最高,分别为 0.839、81.01%,均高于单独指标诊断价值,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 检测外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平可辅助诊断 EC,且 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平在 FIGO 病理分期中存在差异,能为判断肿瘤淋巴结转移及制定治疗方案提供参考依据。

关键词:子宫内膜癌; 转录因子红系 2 相关因子 2; 血红素加氧酶-1; 早期诊断价值; 淋巴结转移
中图分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)17-2564-06

The diagnostic efficacy of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in peripheral blood in endometrial cancer and its relationship with lymph node metastasis

DING Yongmei, ZHOU Fuping, LIU Guofang

Department of Biotherapy, The Third Affiliated Hospital of the Second Military
Medical University, Shanghai 201805, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic efficacy of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and its target gene heme oxygenase-1 (HO-1) in peripheral blood in endometrial cancer (EC) and its relationship with lymph node metastasis. **Methods** A total of 80 EC patients and 50 patients with benign uterine lesions admitted to the Third Affiliated Hospital of the Second Military Medical University from June 2020 to May 2022 were selected as the EC group and the uterine benign lesion group respectively, and 50 healthy women without reproductive system diseases in the physical examination center were included as the control group. The expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood and serum cancer antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) levels were detected in the 3 groups, and the changes of the above indicators in EC patients with different International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) pathological stages were analyzed. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between the expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood and serum CA125 and HE4 levels. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood alone and in combination in predicting lymph node metastasis of EC. **Results** The serum levels of

CA125 and HE4 in the EC group were higher than those in the uterine benign lesion group and the control group, and the uterine benign lesion group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood of the EC group were lower than those of the uterine benign lesion group and the control group, and the uterine benign lesion group were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood was negatively correlated with serum CA125 and HE4 levels ($P < 0.05$), and serum CA125 levels was positively correlated with HE4 levels ($P < 0.05$). The levels of serum CA125 and HE4 in EC group increased with the increase of FIGO pathological stage, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA in peripheral blood in EC group decreased with the increase of FIGO pathological stage, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of Nrf2 and HO-1 mRNA expression levels in peripheral blood to predict lymph node metastasis of EC was 0.695 and 0.667 respectively. When the 2 factors were combined, the AUC and sensitivity were 0.839 and 81.01% respectively, which were higher than the diagnostic value of individual indicators, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Detection of Nrf2 and HO-1 mRNA expression levels in peripheral blood can assist in the diagnosis of EC, and the expression levels of Nrf2 and HO-1 mRNA is different in FIGO pathological stage, which can provide reference for judging tumor lymph node metastasis and formulating treatment plans.

Key words: endometrial cancer; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; heme oxygenase-1; early diagnostic value; lymph node metastasis

子宫内膜癌(EC)是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤疾病,占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%,且近年来发病率呈上升趋势^[1]。现阶段,EC 多为低恶性程度病变,其整体预后趋于良好,但若病理高度恶性且诊断不及时,5 年生存率仅为 20%~63%^[2]。因此寻找用于诊断 EC 临床预后和预测指标以实现 EC 的早诊断、早发现、早治疗是临床密切关注的问题。目前,在临床工作中肿瘤标志物联合影像学检查在 EC 和子宫良性病变辅助诊断中扮演着重要角色,且能为手术切除淋巴结提供依据^[3]。据文献报道,肿瘤的发生和进展与抗氧化应激机制关系密切,核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)及其信号通路参与了肿瘤的形成与发展,同时结合核酸序列上含有一段抗氧化反应元件(ARE)序列,可激活基因或其他转录因子的表达,对癌细胞的增殖、侵袭及转移具有重要作用^[4-5]。现阶段对 Nrf2、血红素加氧酶-1(HO-1)在 EC 中的表达和生物学作用价值尚不明确,这两种因子是否存在类似特性也缺少相关实验数据。基于此,本研究利用荧光定量聚合酶链反应(PCR)测定了 80 例 EC 患者外周血中 Nrf2、HO-1 的表达情况,收集其与淋巴结转移的相关数据,以期为临床实践提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 5 月本院收治的 EC 患者 80 例作为 EC 组。年龄 32~75 岁,平均(48.76±5.73)岁;国际妇产科联盟(FIGO)

病理分期^[6]: I 期 41 例, II 期 26 例, III 期 8 例, IV 期 5 例;病理类型:透明细胞癌 6 例,腺鳞癌 8 例,浆液性乳头状癌 9 例,子宫内膜样腺癌 57 例;淋巴结转移情况:淋巴结转移 9 例,非淋巴结转移 71 例。纳入标准:(1)经病理学方法确诊为 EC;(2)术前未伴有严重心、肝、肾功能障碍;(3)出现子宫不规则出血、阴道异常排液等;(4)术前未进行新辅助化疗或放疗。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤疾病,如肺癌、乳腺癌、胰腺癌等;(2)伴有其他妇科严重疾病;(3)入选前半年内有免疫调节剂用药史;(4)有精神疾病史,存在沟通障碍;(5)伴有其他肝脏、肾脏等严重疾病。另选取同期于本院就诊的 50 例子宫良性病变患者作为子宫良性病变组,年龄 33~74 岁,平均(48.82±5.80)岁;疾病类型:子宫内膜息肉 14 例,轻中度子宫内膜不典型增生 25 例,更年期功能失调性子宫出血者 11 例。纳入标准:(1)经病理学确诊为子宫良性疾病;(2)有其他内分泌或肿瘤疾病史;(3)未伴有糖尿病、高血压等;(4)未存在严重心、肝、肾功能不全。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤疾病,如肺癌、乳腺癌、胰腺癌等;(2)伴有其他妇科严重疾病;(3)入选前半年内有免疫调节剂用药史;(4)伴有精神疾病史,存在沟通障碍。同时纳入体检中心 50 例无生殖系统疾病的健康女性作为对照组,其常规检查、血清生化检查、影像学检查结果均正常,年龄 34~76 岁,平均(48.58±5.69)岁。3 组年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同

意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平检测

采集 3 组宫颈检查当日清晨空腹外周静脉血 2~4 mL 置于 2 支培养瓶中,血液标本于室温环境中保存 20 min,以 100 μL 乙二胺四乙酸(购自碧云天生物技术公司)抗凝,加入红细胞裂解液 200 μL,收集上清液作为细胞裂解液。2 支培养瓶内均加入 5 μL 脂多糖

进行诱导,2 h 后再分别于 2 支培养瓶中加入 5 mL Nrf2、HO-1 阻断剂(购自北京索莱宝科技有限公司)进行阻断,24 h 后采用 Trizol 法提取总 RNA。依据反转录试剂盒说明书步骤进行操作,完成反转录获取 cDNA,然后采用荧光定量 PCR 检测 Nrf2、HO-1 mRNA 水平。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参。Nrf2、HO-1 的引物序列见表 1。均经 30 次循环后收集目的基因 mRNA 进行检测。

表 1 引物序列

基因	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
Nrf2	TGCGAACTGAACGATGAC	TGACCTGAACCGTAGTAGA
HO-1	GTTAATGCATAGTCAGTCG	CGTAGCTAGCCGTCTGGCAA
GAPDH	GAACCATGAGAAGTATG	CGGCCATCACGCCACAGTTTC

1.2.2 血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)水平检测

采集 3 组宫颈检查当日清晨空腹外周静脉血 5 mL,血液标本于室温环境下保存 20 min,以 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝,低速离心后留取上层血清,存于低温环境中备用。采用 ELISA 测定血清 CA125、HE4 水平,所有试剂盒均购自于英国 Abcam 公司。正常参考范围:CA125 为 0~35 U/mL,HE4 为 0~140 pmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 Pearson 相关分析 EC 患

者外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平与血清 CA125、HE4 水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平对 EC 发生淋巴结转移的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平比较 EC 组血清 CA125、HE4 水平均高于子宫良性病变组与对照组,且子宫良性病变组均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);EC 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平均低于子宫良性病变组与对照组,且子宫良性病变组均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	Nrf2 mRNA	HO-1 mRNA
EC 组	80	60.11±5.23	200.52±17.46	0.59±0.06	0.91±0.08
子宫良性病变组	50	41.30±3.08 ^a	168.96±14.88 ^a	1.32±0.14 ^a	1.53±0.16 ^a
对照组	50	15.28±1.96 ^{ab}	120.72±11.95 ^{ab}	2.35±0.24 ^{ab}	2.69±0.28 ^{ab}
<i>F</i>		23.215	9.134	25.128	23.014
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 EC 组比较,^a $P < 0.05$;与子宫良性病变组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平的相关性 Pearson 相关分析发现,外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平与血清 CA125、HE4 水平均呈负相关($P < 0.05$),血清 CA125 水平与 HE4 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不同病理分期 EC 患者血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平比较 EC 组患者血清 CA125、HE4 水平随 FIGO 病理分期增加均呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EC 组患者外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平随 FIGO

病理分期增加均呈降低趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平的相关性

指标	HE4		CA125	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Nrf2 mRNA	-0.612	<0.001	-0.633	<0.001
HO-1 mRNA	-0.689	<0.001	-0.604	<0.001
CA125	0.597	<0.001	-	-

注:-表示无数据。

2.4 外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平对 EC 发生淋巴结转移的预测效能 外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平预测 EC 发生淋巴结转移的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.695、0.667,当两项联合诊断

时 AUC、灵敏度最高分别为 0.839、81.01%,均高于单独指标诊断价值,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 4 不同病理分期 EC 患者血清 CA125、HE4 水平与外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理分期	n	CA125(ng/L)	HE4(mg/L)	Nrf2 mRNA	HO-1 mRNA
I	41	49.67±5.26	192.98±18.30	0.67±0.07	1.01±0.10
II	26	61.77±6.37 ^a	205.65±21.37 ^a	0.53±0.06 ^a	0.88±0.08 ^a
III	8	68.81±7.38 ^{ab}	217.74±22.38 ^{ab}	0.45±0.04 ^{ab}	0.79±0.07 ^{ab}
IV	5	77.72±8.54 ^{abc}	231.32±23.15 ^{abc}	0.39±0.02 ^{abc}	0.68±0.06 ^{abc}
F		19.645	9.182	12.069	11.733
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,^a $P < 0.05$;与 II 期比较,^b $P < 0.05$;与 III 期比较,^c $P < 0.05$ 。

表 5 外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平对 EC 发生淋巴结转移的预测效能

项目	最佳 截断值	约登 指数	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)
Nrf2 mRNA	0.70	0.421	73.51	85.60	0.695(0.611~0.780)
HO-1 mRNA	1.00	0.402	71.67	83.41	0.667(0.598~0.746)
两项联合	—	0.497	81.01	71.40	0.839(0.730~0.937)

注:—表示无数据。

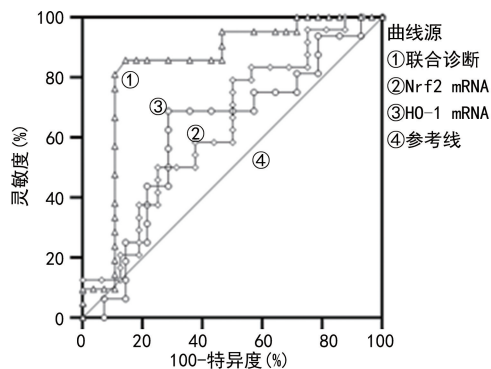


图 1 外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平预测 EC 发生淋巴结转移的 ROC 曲线

3 讨论

EC 早期规范化诊疗可明显提高术后 5 年生存率,有研究表明,大约 10% 的 EC 患者被临床诊断为早期 EC,但对手术病理样本进行判断却发现病灶内存在淋巴结转移,因此这 10% 的 EC 患者存在一定概率无法得到早期综合诊疗,进而导致患者远期预后不良^[7]。因此术前诊断的准确性对指导临床制订干预方案具有重要价值。现阶段 EC 诊断方法主要为组织学病理检测、影像学检查和血清标志物检测,其中病理检测为诊断金标准,但为有创性操作,盲刮存在遗漏病灶的风险,且病理诊断的准确性受医生能力限制,同时术前影像学检查对淋巴结诊断的效能整体偏低^[8]。血清肿瘤标志物在肿瘤诊断、治疗及预后评估

中应用广泛,CA125 作为 EC 血清标志物用于临床多年,但 CA125 水平在其他良、恶性疾病中也会升高,造成其在 EC 预判方面存在较大误差,因此将 CA125 单独作为 EC 的筛查指标仍存在不足^[3,9]。近年来,不断有研究证实 CA125 和 HE4 联合应用在 EC 的诊断方面具有较大潜力,可提高单用 CA125 所造成的低灵敏度及特异度,同时呈现其与肿瘤级别、浸润深度、宫外转移等预后方面的紧密联系^[10-11]。本研究结果显示,EC 组血清 CA125、HE4 水平均高于子宫良性病变组与对照组,且子宫良性病变组血清 CA125、HE4 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析发现,血清 CA125 水平与 HE4 水平呈正相关($P < 0.05$)。血清 CA125、HE4 水平随 FIGO 病理分期增加均呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明血清 CA125 和 HE4 水平对 EC 患者的淋巴结转移具有一定的预测作用。

近年来,随着对抗氧化系统研究的深入发现,肺癌细胞、乳腺癌细胞、宫颈癌细胞的恶性生物学行为与氧化应激密切相关,可能是氧化应激环境促进了肿瘤的血管生成远处转移^[12]。但上述观点停留在研究氧化应激在促进子宫内膜细胞癌变的相关领域,对已发展至 EC 患者淋巴结转移判断中的应用却鲜有文献报道,其具体分子机制仍尚未明确。Nrf2/ARE 信号通路是机体抗氧化应激的重要保护通路,其中 Nrf2 与多种疾病尤其是癌症的发生与治疗密切相关,正常情况下 Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Keap1) 的 DC 结构域相互作用,同时被捆绑于主要由肌动蛋白构成的细胞骨架上,与泛素连接酶 3 形成复合物使 Nrf2 多聚泛素化并被 26S 蛋白酶体降解^[13]。受到活性氧等亲电试剂刺激后 Nrf2 从 Nrf2/Keap1 复合物中被释放而变得稳定,并转移至细胞核内,与基因中的 Maf 蛋白相结合,形成异二聚体^[14]。异二聚体可与 ARE 启动子结合,激活醌氧化还原酶、

血红素氧化酶、谷胱甘肽-S-转移酶等抗氧化靶基因的表达。HO-1 即为上述众多靶基因中重要因子,其活化在内源性抗炎和抗氧化应激过程中起基本作用,即能阻止醌类及其衍生物继续参与氧化还原反应,维持氧化还原稳态^[15]。由于肿瘤微环境中的氧化应激在疾病发生、发展中的作用,故探究 Nrf2/ARE 的第一信号途径亦具有重要价值^[16-18]。本研究结果显示,EC 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平均低于子宫良性病变组与对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析发现,外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平与血清 CA125、HE4 水平均呈负相关($P < 0.05$),提示 Nrf2、HO-1 mRNA 表达异常可为辅助判断 EC 的发生、发展提供一定参考依据。现阶段研究表明,下调 Nrf2 及其下游基因的表达能明显降低 EC 细胞的恶性生物学行为,同时高表达的 Nrf2 蛋白和肿瘤细胞的高耐药性有关,抑制其表达能提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[19]。Nrf2/ARE 的第一信号途径在 EC 患者中的异常表达已被明确,但其在 EC 患者外周血中含量的研究及对淋巴结转移的指向性则涉及不多。本研究结果显示,EC 组外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平随 FIGO 病理分期增加均呈降低趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平可对 EC 的精确诊断做出判断,在 EC 中扮演着抑癌基因的角色,并在各 FIGO 病理分期均能显示出差异。

本研究同时采用 ROC 曲线对 EC 患者外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平在淋巴结转移预测中的价值,结果显示,两项联合诊断时 AUC、灵敏度最高,分别为 0.839、81.01%,均高于单独指标诊断价值,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。可能是 Nrf2 作为淋巴结转移发生的重要前端调节枢纽,能在一定程度上表现出淋巴结转移发生前的肿瘤微环境,而 HO-1 作为 Nrf2/Keap1 信号途径下游调控的抗氧化酶基因,一般在受到氧化应激和细胞损伤后上调,能显示细胞存活及细胞的氧化还原稳态,由此可见 Nrf2、HO-1 mRNA 能从不同维度参与 EC 患者淋巴结转移,具有一定的协同作用,能共同提高预测的效能。

综上所述,检测外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平可诊断 EC,且 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平在 FIGO 病理分期中存在差异,能够为判断肿瘤淋巴结转移及制定治疗方案提供参考依据。但本研究仍存在如样本量少、结果有一定偏倚等局限,后续研究应逐步提高样本量并重视对分组例数的控制,且关于外周血 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平联合检测预测 EC 患者淋巴结转移发生的最佳截断值还有待进一步探索。

参考文献

[1] JANI I, LASTRA R R, BRITO K S, et al. Chemotherapy

response score as a prognostic tool in patients with advanced stage endometrial carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Intl J Gynecol Cancer*, 2021, 31(6):852-858.

- [2] PENDLEBURY A, RADEVA M, ROSE P G. Surgical lymph node assessment influences adjuvant therapy in clinically apparent stage I endometrioid endometrial carcinoma, meeting Mayo criteria for lymphadenectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(5):1292-1298.
- [3] ZHOU L, WANG W, WANG F, et al. Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):57.
- [4] LIAO H, ZHU D, BAI M Z, et al. Stigmasterol sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing Nrf2 signal pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:480.
- [5] 耿文静, 吴又明, 王金生, 等. Nrf2 在子宫内膜样腺癌组织中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*, 2021, 18(2):917-922.
- [6] 金碧霞, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告:子宫内膜癌诊治指南》解读[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(10):214-218.
- [7] CHENG P, MA J, ZHENG X, et al. Bioinformatic profiling identifies prognosis-related genes in the immune microenvironment of endometrial carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12608.
- [8] 包媛媛, 洛若愚. 盆腔 MRI 联合血清 CA 125、HE 4 检测对子宫内膜癌淋巴结转移的评估价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(10):1752-1756.
- [9] LIAO Y M, LI Y, YU H X, et al. Diagnostic value of endometrial volume and flow parameters under 3D ultrasound acquisition in combination with serum CA125 in endometrial lesions[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(3):492-497.
- [10] O'TOOLE S A, HUANG Y, NORRIS L, et al. HE4 and CA125 as preoperative risk stratifiers for lymph node metastasis in endometrioid carcinoma of the endometrium: a retrospective study in a cohort with histological proof of lymph node status[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2):514-519.
- [11] 张瑜, 张静, 王乐, 等. 血清人附睾蛋白 4 及糖类抗原 125 对判断子宫内膜癌淋巴结转移的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(10):1340-1343.
- [12] TSUTOMU S. The role of mitochondrial oxidative stress and the tumor microenvironment in radiation-related cancer[J]. *J Radiat Res*, 2021, 62(Suppl 1):i36-i43.
- [13] MA C S, LV Q M, ZHANG K R, et al. NRF2-GPX4/SOD2 axis imparts resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(4):613-623.
- [14] LIU Y, TAO S, LIAO L, et al. TRIM25 promotes the cell survival and growth of hepatocellular carcinoma through targeting Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):348.

下降的研究结果一致^[14-15],而在 CKD G3~G5 期人群中则受上述指标影响^[16-17],这些影响因素可通过多种机制加重肾微血管的损伤,因此在 eGFR 轻度下降期即需控制体质量和代谢,并积极治疗相关疾病,以延缓 CKD 的进展。

综上所述,公式 1 较公式 2 降低了健康体检人群特别是老年人群 eGFR 的下降比例,应推广联合 Cr 和 CysC 的 CKD-EPI 2021 eGFR 公式的临床应用。eGFR 水平受年龄、男性、UA 和血糖水平影响,其他因素对 CKD 进展也存在长期危害,因此在 CKD 的早期即进行生活方式干预和原发病的治疗非常必要,对于构建 CKD 三级防治体系、提高相关人群生活质量具有重要意义。

参考文献

- [1] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
- [2] LI D Y, YIN W J, YI Y H, et al. Development and validation of a more accurate estimating formula for glomerular filtration rate in a Chinese population [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 636-646.
- [3] MILLER W G, KAUFMAN H W, LEVEY A S, et al. National kidney foundation laboratory engagement working group recommendations for implementing the CKD-EPI 2021 race-free formulas for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(4): 511-520.
- [4] 龙芳敏, 吕梁, 宋巍, 等. 基于标记物与方程评估肾小球滤过率的策略进展[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(4): 489-493.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- [6] LIU P, QUINN R R, LAM N N, et al. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(10): 1359-1366.

- [7] 孙月, 赵卫红, 徐云, 等. 江苏省苏北县级城镇 29167 例体检人群的肾功能随增龄变化情况[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(11): 801-806.
- [8] 张娟, 魏璐, 张宇, 等. 肾小球滤过率增龄变化及其影响因素的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(10): 1250-1254.
- [9] 吴欢, 查晓娟, 薛慧, 等. 空腹血糖与肾小球滤过率的相关性研究[J]. 沈阳医学院学报, 2019, 21(1): 7-10.
- [10] 谢超, 张胜健, 谭嘉莉, 等. 血尿酸升高是导致肾功能下降的独立危险因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(2): 100-105.
- [11] 刘伟莉, 陈薇薇, 黄耿, 等. 慢性肾功能衰竭患者降尿酸治疗对尿 RBP、NAG 酶、尿微量白蛋白、 β_2 微球蛋白水平的影响[J]. 医学检验与临床, 2018, 29(6): 1-3.
- [12] PASTERNAK M, LIU P, QUINN R, et al. Association of albuminuria and regression of chronic kidney disease in adults with newly diagnosed moderate to severe chronic kidney disease [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8): e2225821.
- [13] UM Y J, CHANG Y, KIM Y, et al. Risk of CKD following detection of microscopic hematuria: a retrospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 81(4): 425-433.
- [14] 刘丁阳, 卓琳, 王国威, 等. 健康体检者肾小球滤过率下降的危险因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(3): 67-71.
- [15] WANG X, JIA Z, ZHANG Y, et al. Association of helicobacter pylori infection with estimated glomerular filtration rate in a Chinese population[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 96: 105102.
- [16] WANG X, WANG H, LI J, et al. Combined effects of dyslipidemia and high adiposity on the estimated glomerular filtration rate in a middle-aged chinese population [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 4513-4522.
- [17] 陶琳, 尤冠巧, 张丽娜, 等. 慢性肾脏病患者幽门螺旋杆菌感染率分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(10): 873-876.

(收稿日期: 2023-02-04 修回日期: 2023-06-10)

(上接第 2568 页)

- [15] CANESIN G, MURALIDHARAN A M, SWANSON K D, et al. HO-1 and heme: g-quadruplex interaction choreograph DNA damage responses and cancer growth[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1801.
- [16] JIANG G, LIANG X, HUANG Y, et al. p62 promotes proliferation, apoptosis resistance and invasion of prostate cancer cells through the Keap1/Nrf2/ARE axis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(5): 1547-1557.
- [17] XIE W, TAN B, YANG Z, et al. Nrf2/ARE pathway activation is involved in negatively regulating heat-induced

apoptosis in non-small cell lung cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(4): 439-445.

- [18] HAYASHI M, KUGA A, SUZUKI M, et al. Microenvironmental activation of Nrf2 restricts the progression of Nrf2-activated malignant tumors[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3331-3344.
- [19] 顾佩蓓, 吴婷婷, 杨婷, 等. Keap1-Nrf2 信号通路参与子宫内膜癌细胞增殖、转移、耐药机制的研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 12(1): 307-313.

(收稿日期: 2022-11-01 修回日期: 2023-03-22)