DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.03.005

子宫肌瘤雌二醇胞浆受体含量与血浆及组织激素水平关系的探讨

许 岚* 何世荣

（第一附属医院 妇产科）

提 要 作者测定了36例子宫肌瘤患者子宫组织ER、E_2和P含量及血浆E_2、P含量，观察了丙酸睾丸酮对肌瘤ER的影响。肌瘤组织ER含量37.6±4.0 fmol/mg蛋白，E_2含量401.7±92.6pg/g组织，两者均高于同一子宫正常肌组织的相应值（$P<0.05$）。11例肌瘤患者用丙酸睾丸酮后肌瘤组织ER含量（18.9±54 fmol/mg蛋白）较未用药组的有显著降低（$P<0.05$）。本实验结果表明肌瘤组织中ER及E_2水平的改变与肌瘤生长有关，丙酸睾丸酮抗肌瘤生长的机理可能与降低肌瘤组织中的ER水平有关。

关词键：子宫肌瘤；雌二醇胞浆受体；血浆及组织性激素水平；丙酸睾丸酮。

子宫肌瘤的病因还未彻底阐明，临床和动物实验的资料提示与雌激素有关。近年研究表明雌激素通过细胞内特异性受体—雌激素受体（ER）实现对靶细胞的生物作用。Faber等发现子宫肌瘤组织含有ER，含量较同一子宫正常肌组织的高[1-7]。本实验测定了子宫肌瘤患者的子宫内膜、肌组织和肌瘤组织的ER与肌组织、肌瘤组织及血浆中的性甾体激素，观察了丙酸睾丸酮对大鼠和人子宫组织ER的影响，以了解雌激素在肌瘤生长中的作用，为临床应用丙酸睾丸酮治疗子宫肌瘤提供依据。

材料和方法

行子宫切除病人55例。肌瘤患者47例（29～55岁），其中36例于术前一个月内未用过丙酸睾丸酮及其它性激素类药物，11例术前用过丙酸睾丸酮，测定其子宫内膜、肌和肌瘤组织的ER浓度及肌和肌瘤组织的雌二醇（E_2）、孕酮(P)浓度。无肌瘤患者8例（无内分泌功能的卵巢肿瘤5例，单纯子宫增大3例），测定其子宫内膜、肌组织的ER和肌组织的E_2、P浓度。

上述病人于手术日晨抽取外周静脉血测定E_2、P和睾丸酮(T)。另选月径周期规则、生殖器无异常妇女19人，平均41岁（33～50岁），抽血测上述三种激素，作为血浆激素水平正常对照组。

子宫组织胞浆ER测定 采用DCC方法[6]。子宫切下后立即取材，内膜组织取自宫体和宫底部，正常肌组织取自临近肌瘤组织的部位，三种组织均经病理组织学检查。待测组织用生理盐水洗净、称重、剪碎、制成匀浆和低温高速离心后取上清液（胞浆液），与不同浓度$^3HE_2$（氚标记雌二醇）温育14～16小时，用葡聚糖包膜炭溶液分离结合的和游离的激素，测定放射性（LKB1217型液体闪烁计数仪），结果以fmol/mg胞浆蛋白表示。胞浆蛋白含量测定采用Lowry法。

子宫组织E_2和P的提取与测定 根据Punnebaum等的方法适当修改[8]。待测组织1g，制成匀浆，用二氯甲烷提取3次，E_2的提取回收90%以上，P的60%以上。混合3次提取液，用上海内分泌研究所供应的药盒分别测定E_2和P含量。

血浆E_2、P和T测定 用上海内分泌研究所供应的药盒测定，提取回收均在75%以上，批内差小于10%，批间差小于15%。

丙酸睾丸酮的使用 动物实验采用Hsueh

*1982年研究生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

等的模型[9]。未成熟大鼠(30天龄) 33只，分成两组，一组（14只）皮下注射苯甲酸雌二醇，每日每只2.5μg，共3天；另一组(19只)的苯甲酸雌二醇注射量与前组同，于第三天每只动物加注丙酸睾丸酮 1 mg。末次注射后24小时，将动物颈椎脱位活杀，测定子宫组织ER浓度。子宫肌瘤患者11例，术前 3～5天每日肌注丙酸睾丸酮 25～50mg，末次注射在术前24小时内。

结　果

肌瘤患者子宫组织ER浓度 36例未用丙酸睾丸酮患者子宫内膜组织的ER含量最高，肌瘤的次之，正常肌组织的最低，三者之间有显著差异（$P<0.05$，表1）。根据末次月经和内膜的组织学表现，将病例分为增生期和分泌期。随着月经周期的变化，子宫三种组织的 ER 含量也有变化，表现为增生期升高，分泌期下降（图1）。

表 1　肌瘤患者子宫组织ER浓度(fmol/mg蛋白)

	n	增生期	n	分泌期
内膜组织	11	343.8±77.8**⊙	15	59.2±8.9⊙
正常肌组织	21	28.4±4.4*	15	15.6±3.0
肌瘤组织	21	43.4±5.9**△	15	21.8±2.9△

*与同一组织分泌期比 $P<0.05$
**与同一组织分泌期比 $P<0.01$
⊙与肌和肌瘤组织ER比 $P<0.01$
△与肌组织ER比 $P<0.05$

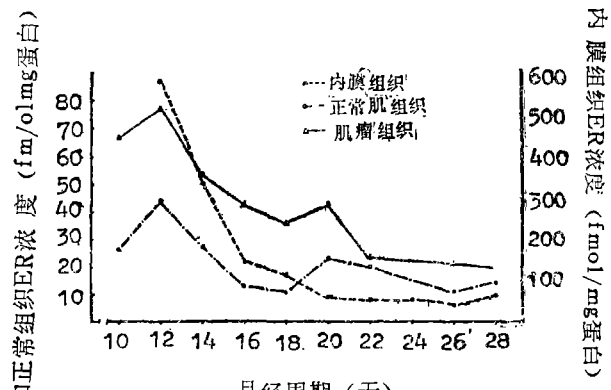


图1　肌瘤患者子宫组织ER浓度在月经周期中的变化

饱合分析和 Scatchard 分析　饱合曲线显示当$^3HE_2$浓度约为 1.0nM时特异性结合达最大量（图2、3）。Scatchard作图法显示子宫内膜、肌和肌瘤组织ER均具有高亲和力、低容量的特征（图4，5）[10]。三者的解离常数(kd) 均在10^{-10}M水平。

无肌瘤子宫组织的 ER 浓度　内膜和肌组织的ER含量分别为208.9±64.1和29.9±5.3（单位），与肌瘤子宫相应组织的ER浓度比较均无显著差别。

子宫组织E_2和P浓度　21个肌瘤子宫中，肌瘤组织和同一子宫的正常肌组织均含有

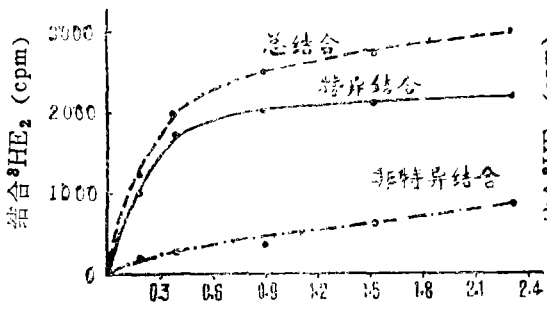


图2　正常肌组织ER测定饱合曲线

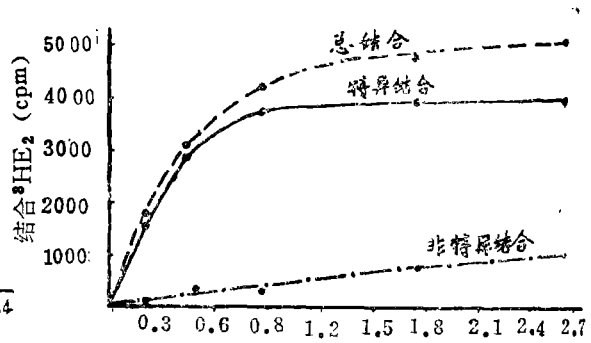


图3　肌瘤组织ER测定饱合曲线

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

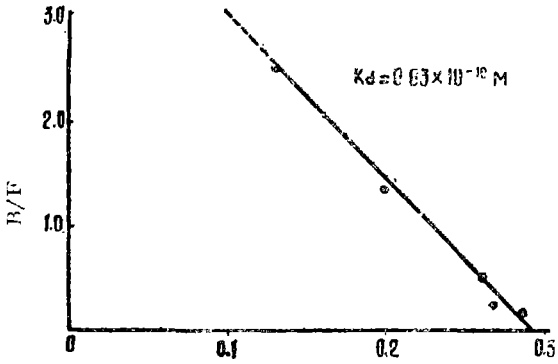


图4　子宫肌组织ER Scatchard图

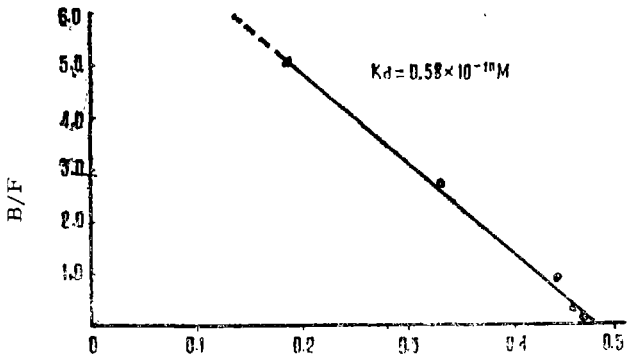


图5　子宫肌瘤组织ER Scatchard图

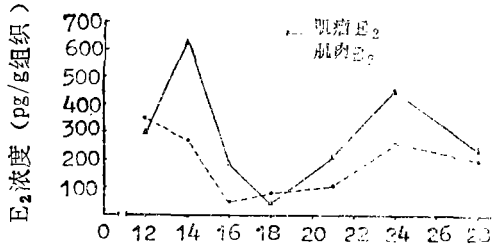


图6　子宫肌和肌瘤组织E_2浓度在月经周期中的变化

血浆E_2、P和T浓度　未用丙酸睾丸酮患者血浆的E_2和T浓度与对照组的相应值之间均无显著差异；血浆P浓度在增生期与对照组的相近，在分泌期较对照组的低（$P<0.05$，表4）。

丙酸睾丸酮对大鼠和人子宫组织ER浓度的影响　动物实验中，未使用和使用丙酸睾丸酮两组大鼠子宫ER浓度分别为266.1±23.8和185.3±16.7fmol/mg蛋白，两组间相差非常显著（$P<0.01$），表明用药后大鼠子宫ER含量下降。肌瘤患者用丙酸睾丸酮后子宫三种组织ER含量均有下降，子内膜和肌瘤的下降显著（$P<0.05$，表5）。

用丙酸睾丸酮患者血浆及组织性留体激素浓度　用药组血浆E_2和P浓度分别为126.6±24.6pg/ml和3.9±0.9 ng/ml，与未用药组的接近，T浓度1846.4±293.2ng/100ml，较未用药组的显著增高（$P<0.01$）。用药组子宫肌和肌瘤组织E_2浓度分别为249.2±83.4和342.1±111.2 pg/g湿重组织，P为E_2，其含量在月经周期中均有明显波动，在增生期高于分泌期（$P<0.05$）。肌瘤组织E_2浓度显著高于正常肌组织的E_2浓度（$P<0.05$，表2，图6）、两种组织的P浓度之间无显著差异（表3）。无肌瘤子宫肌组织的E_2和P含量分别为288.5±117.8单位和4.46±1.74单位，与肌瘤子宫组织的相应数值比较均无显著差别。

表2　有肌瘤子宫组织E_2浓度(pg/g湿重组织)

	n	增生期	n	分泌期
正常肌组织	12	365.9±104.1*	9	117.4±25.3
肌瘤组织	12	463.3±96.1*△	9	202.9±57.8△

*与同一组织分泌期比$P<0.05$

△与同期肌组织比$P<0.05$

表3　有肌瘤子宫组织P浓度(ng/g湿重组织)($\bar{X}\pm SE$)

	n	增生期	n	分泌期
正常肌组织	10	3.97±1.12	9	3.44±1.27
肌瘤组织	10	3.21±0.82	9	3.42±1.14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表4 肌瘤患者及正常对照血浆E_2、P、T浓度比较

	正常妇女血浆				子宫肌瘤患者血浆			
	n	增生期	n	分泌期	n	增生期	n	分泌期
雌二醇	10	152.1±18.2	9	122.6±11.8	17	116.4±23.7	13	70.3±15.1
孕酮	10	2.9± 0.7*	9	6.9± 0.6	17	3.4± 0.6	11	3.5± 0.6*
睾丸酮	10	46.8± 5.4	9	59.7± 8.5	17	62.2±10.7	11	53.0±10.7

单位 E：pg/ml； P：ng/ml； T：ng/100ml 血浆

*与对照组分泌期相比 $P<0.05$

表5 丙睾对人子宫组织ER浓度的影响(fmol/mg蛋白)

($\bar{X}\pm SE$)

	n	用药	n	未用药
内膜组织	11	86.6±14.9*	26	179.6±42.9
正常肌组织	11	20.7± 2.7	36	25.5± 2.9
肌瘤组织	11	18.9± 5.4*	36	37.6± 4.0

*与未用药相应组织比 $P<0.05$

3.0±0.5和3.0±0.6ng/g湿重组织，与未用药组的相应值比较均无显著差异。

讨 论

Faber等首先报道子宫肌瘤组织含有ER，认为该肿瘤对雌激素敏感[1]，以后的研究者指出肌瘤组织的ER含量高于同一子宫正常肌组织的ER含量。本实验结果显示肌瘤患者子宫内膜、肌和肌瘤组织均含有ER，它们具有高亲和力、低容量的特征，肌瘤组织ER含量明显高于同一子宫正常肌组织的、但明显低于内膜组织的含量。靶细胞内含量高，则其对雌激素的敏感性强，因此肌瘤组织对内源性和外源性雌激素的敏感性必然较正常肌组织的高，使雌激素发挥更强的生物效应，这可能是肌瘤发生和发展的一个因素。

子宫组织的ER含量受雌激素和孕激素的调节，雌激素为正向调节，使ER含量升高，孕激素则与之相反。月经周期中，随着血循环中雌、孕激素水平的周期性变化，组织ER浓度也发生相应变化。本实验中子宫三种组织ER水平在周期10～12天最高，以后迅速下降，保持较低水平至周期终末。此变化趋势可能反应了雌、孕激素对ER的调节作用。有人认为肌瘤细胞内ER浓度在增生期较高，分泌期下降，提示其生长可能主要发生在增生期[7]。本实验显示月经周期中肌瘤组织ER浓度的波动较肌组织的大，可能是因肌瘤组织ER浓度较高，对雌激素环境的改变更为敏感。这对于临床治疗可能有一定意义，可在增生期给抗雌激素药物，使肌瘤组织ER水平下降；分泌期少给或不给药，依靠其内源性抗雌激素物质（孕激素）的作用。

肌瘤患者血浆P水平在分泌期明显低于对照组，提示肌瘤患者可能有卵巢黄体功能不足。肌瘤患者血浆E_2水平与正常对照组无明显差别，似不支持肌瘤是在大量雌激素作用下生长的看法，但组织激素测定结果表明肌瘤组织的E_2浓度明显较肌组织的高，即肌瘤组织处于局部高雌激素的环境。Otube等认为此与肌瘤组织选择性保留E_2或肌瘤组织代谢雌激素的能力相对不足有关[11]。雌激素进入靶细胞后或与ER结合或被特异性酶代谢，受体含量和酶活性可调节细胞内雌激素浓度。肌瘤组织ER含量较高，能积聚较多的E_2。E_2在靶细胞中可被17β-羟甾体氧化脱氢酶（17β-HSD）代谢成雌酮（E_1）。据报道肌瘤组织中E_2代谢成E_1的量降低[12]，提示17β-HSD活性下降。此

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

外，E_2 也可被代谢成儿茶酚胺雌激素，后者有抗 E_2 作用。肌瘤组织中儿茶酚胺雌激素含量低[13]，表明E_2代谢受阻和抗E_2物质产生不足。肌瘤组织E_2浓度升高可刺激瘤组织合成更多的ER，增强对雌激素的敏感性，从而生长加快。本结果表明血浆雌、孕激素水平不一定能反映它们的组织浓度，组织细胞的生物活动可能受组织中激素的调节，测定组织激素浓度可更好地了解这些激素在组织中的生物作用。

临床应用丙酸睾丸酮治疗子宫肌瘤有一定疗效，但其作用机理在国内、外尚未见报道。本实验中丙酸睾丸酮可使注射雌激素后的大鼠子宫和肌瘤患者子宫肌瘤组织 ER 含量均明显降低（表 5）。Hsueh和Bhakoo等给未成年大鼠注射睾丸酮也显著降低了子宫胞浆的ER水平，认为睾丸酮干扰了ER的再补充[8][14]。给未成熟大鼠和患乳癌的大鼠注射雄激素，子宫胞浆和乳癌细胞浆 ER 含量下降，核ER含量上升，说明雄激素能与胞浆ER结合并转入核内，但这种核转移延迟出现，无核保留[15-16]。这表明雄激素不能引起完全的雌激素效应，雄激素抗雌激素的作用可部分通过ER介导。

总之，子宫肌瘤组织的E_2和 ER 浓度均较同一子宫正常肌组织的高，提示肌瘤组织ER和E_2含量的改变可能与肌瘤的生长有关；丙酸睾丸酮似可降低肌瘤组织的 ER 含量，可供临床参考应用丙酸睾丸酮治疗子宫肌瘤。

参 考 文 献

1. Farber M, et al. Estradiol binding by fibroid tumors and normal myometrium. Obstet Gynecol 1973; 40(4):479～486

2. Puukka MJ, et al. Estrogen receptor in human myoma tissue. Mol Cell Endocrinol 1976; 6(1):35～46

3. Tamaya T, et al. Estradiol-17β-progesterone and 5α-dihydrotestosterone receptors of uterine myometrium and myoma in the human subject. J Steroid Biochem 1979; 10(6):615～622

4. Wilson A, et al. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. Obstet Gynecol 1980; 55(1):21～24

5. Ochiai K. Cyclic variation and distribution in the concentration of cytosol estrogen and progesterone receptors in the normal human uterus and myoma. Acta Obst Gynaec JPN 1980; 32(7):945～952

6. Soules MR et al: Leiomyomas: Steroid receptor content variation within normal menstrual cycles. Am J Obstet Gynecol 1982; 143(1):6～11

7. 陈贵安，等。子宫肌瘤与组织胞浆内雌、孕激素受体含量及血内雌二醇、孕酮水平关系的探讨。中华妇产科杂志 1984; 19(2):88～92

8. Runnebaum B, et al. Steroids in human myometrium and peripheral blood during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1978; 131(6):628～631

9. Hsueh AJW, et al. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. Endocrinol 1976; 98(2):438～444

10. Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann NY Aca Sci 1949; 51:660～672

11. Otubu JA, et al. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. Am J Obstet Gynecol 1982; 143(2):130～133

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

12. Pollow K, et al. In vitro conversion of estradiol-17-beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. J Clin Chem Clin Biochem 1978; 16(9):493～502

13. Reddy VVR, et al. Synthesis of catechol estrogens by human uterus and leiomyoma. Steroids 1981; 37(2):195～203

14. Bhakoo HS, et al. Progesterone modulation of estrogen-stimulated uterine biosynthetic events and estrogen receptor levels. Mol Cell Endocrinol 1977; 8(2):121～134

15. Rochefort H. Androgen on the estrogen receptor-I and in vivo nuclear translocation. Steroids 1976; 28(4):549～560

16. Nicholson RI, et al. Interaction of androgen with oestradiol -17β receptor proteins in DMBA-induced mammary tumors -a possible oncolytic mechanism. Europ J Cancer 1978; 14(4):439～445

Relationship between Cytosol Estrogen Receptor Level in Uterine Leiomyoma and Sex Steroid Level in Plasma, Leiomyoma and Myometrium

Xu Lan and He Shirong

(Department of Obstetrics and Gynecology, First Teaching Hospital, Third Military Medical College)

This study was designed to evaluate the effect of estrogen to the growth of leiomyoma and the mechanism of testosterone propionate action on leiomyoma. The levels of estrogen receptor in uterine tissue, and those of estradiol and progesterone in uterine tissue and plasma were determined in 47 women with leiomyoma. The levels of estrogen receptor and estradiol in leiomyomatous tissues were 37.6±4.0 fmol/mg protein and 401.7±92.6 pg/g tissue, respectively. Both of them were higher than the corresponding levels in normal uterine tissues ($P<0.05$). The concentration of estrogen receptor in leiomyoma tissue from 11 patients treated with testosterone propionate was 18.9±9.4 fmol/mg protein, significantly lower than that of the untreated group ($P<0.05$). It is suggested that the changed levels of estrogen receptor and estradiol in leiomyoma tissues were related to the growth of leiomyomas, and one of the ways for testosterone propionate to inhibit the growth of leiomyoma might be to decrease the estrogen receptor content in leiomyoma tissue.

Key words: Uterine leiomyoma; Estradiol cytosol receptor; Sex hormone level in plasma and tissues; Testosterone propionate

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net