

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.001

❖ 基础研究 ❖

总睾酮、雌二醇水平与玫瑰痤疮发生风险的潜在相关性

祝佳音, 刘克帅, 陈映文, 韩思维, 胡明慧, 段行武

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

【摘要】目的: 探讨总睾酮(TT)、雌二醇(E₂)水平与玫瑰痤疮发生风险的潜在相关性。**方法:** 采用两样本孟德尔随机化分析方法, 通过全基因组关联研究数据库(GWAS)检索数据。将 TT、E₂ 水平的相关遗传变异数据作为工具变量, 玫瑰痤疮的相关遗传变异数据作为结局事件, 采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 法、Simple Mode 法、加权中位数法和 Weighted Mode 法等回归模型分别分析 TT、E₂ 水平与玫瑰痤疮发生风险的相关性, 并进行敏感性分析来验证结果的可靠性。**结果:** IVW 结果显示, TT 水平与发生玫瑰痤疮正相关 ($OR = 2.217, 95\% CI: 1.290 \sim 3.811, P < 0.05$), E₂ 水平与发生玫瑰痤疮无相关性 ($P > 0.05$)。ME-Egger 结果显示, SNP 不存在多效性 ($P > 0.05$), 且不存在异质性及离群值, 无单独的 SNPs 影响结果, 结果具有稳健性。**结论:** TT 水平升高与发生玫瑰痤疮有潜在相关性, E₂ 水平与发生玫瑰痤疮无相关性。

【关键词】 孟德尔随机化; 睾酮; 雌二醇; 玫瑰痤疮

【中图分类号】 R758.73 **【文献标志码】** A

Total testosterone and estradiol levels and rosacea: a two-sample Mendelian randomization study

ZHU Jia-yin, LIU Ke-shuai, CHEN Ying-wen, HAN Si-wei, HU Ming-hui, DUAN Xing-wu

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

【Abstract】Objective: To explore the potential correlation between the levels of total testosterone (TT), estradiol (E₂) and the risk of rosacea. **Methods:** Two-sample Mendelian randomization analysis method was used for data retrieval using genome-wide association Study database (GWAS). The genetic variation data of TT and E₂ levels were used as instrumental variables, and the genetic variation data of rosette acne were used as outcome events. Regression models such as inverse variance Weighted method (IVW), MR-Egger method, Simple Mode method, weighted median method and Weighted Mode method were used to analyze the correlation between the levels of TT, E₂ and the risk of rosette acne, and sensitivity analysis was conducted to verify the reliability of the results. **Results:** IVW results showed that there was a positive correlation between TT level and the risk of rosacea ($OR = 2.217, 95\% CI: 1.290 \sim 3.811, P < 0.05$), but not E₂ level ($P > 0.05$). The ME-Egger results indicated that SNPs did not have pleiotropy ($P > 0.05$), and there was no heterogeneity and outlier, and no single SNPs affected the results, so the results were robust. **Conclusion:** There is a potential correlation between increased TT and the risk of rosacea, and there is no statistical evidence that the risk of rosacea is related to the level of E₂.

【Key words】 Mendelian randomization; Testosterone; Estradiol; Rosacea

玫瑰痤疮俗称为酒渣鼻, 是一种主要累及面部中央皮肤血管及毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病, 好发于脸颊、鼻子、下巴和前额, 表现为面部持续性红斑、丘疹、脓疱、毛细血管扩张和反复潮红, 严重者可出现鼻赘或眼部损害^[1], 伴有瘙痒、烧灼、刺痛等症状, 使患者感到尴尬、自卑和焦虑, 影响患者生活质量^[2]。据报道^[3], 玫瑰痤疮好发于 30 ~ 50 岁的女性群体, 整体患病率为 0.09% ~ 22.41%, 在浅肤色人群中发病率更高。目前, 玫瑰痤疮病因及发病机制尚不完全清楚, 可能与遗传易感性、免疫、内分泌、微生物感染及神经血管功能失调等有关^[4]。

睾酮 (testosterone, T) 和雌二醇 (estradiol, E₂) 是人体内主要的性激素, 在氧化应激、炎症、血管舒张等中具有重要作用^[5]。国内外多项研究^[6-7]显示, 玫瑰痤疮患者体内 TT 水平升高、E₂ 水平降低, 提示血清 TT 水平可能是玫瑰痤疮的危险因素之一, 血清 E₂ 水平可能是玫瑰痤疮的保护因素之一, 但仍存在争议^[8]。目前关于性激素和玫瑰痤疮风险的证据大多来自观察性流行病学研究^[9], 其易出现混杂因素、选择偏倚和反向相关性等偏差。实证检验的

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (2015468001)

作者简介: 祝佳音 (1999 -), 女, 硕士研究生。E-mail: zhujiayin990305@163.com。

通讯作者: 段行武。E-mail: xwduan@sina.com。

“金标准”为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 但耗时且昂贵。基于遗传学及基因数据库的不断完善, 孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 方法在医学研究中得到广泛应用, 其使用遗传变异作为工具变量, 以预测暴露的变化并评估其对结果的影响。MR 类似于 RCT, 在受孕时随机分配遗传变异, 类似于在试验开始时随机分配干预措施^[10], 可以减少观察性流行病学研究中遇到的混杂因素和反向因果的影响。本研究旨在探讨 T、E₂ 水平与玫瑰痤疮发生风险的潜在相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过 IEU OpenGWAS project 网站 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获得的全基因组关联研究 (Genome-wide association study, GWAS) 汇总数据集

中的遗传数据。暴露因素 TT (ebi-a-GCST90012114) 和 E₂ (ebi-a-GCST90012105) 的 GWAS 数据分别包括 425 097 名受试者、16 132 861 个 SNPs 及 206 927 名受试者、16 136 413 个 SNPs。结局因素玫瑰痤疮 (finn-b-L12 _ ROSACEA) 的 GWAS 数据包含了 372 617 名受试者 (病例组 1 195 名和对照组 211 139 名) 及 16 380 452 个 SNPs。所有参与者均为欧洲血统, 以避免因种族相关混杂因素造成的偏差。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究将总睾酮 (Total testosterone, TT) 水平、E₂ 水平作为暴露因素, 玫瑰痤疮为结局变量, 与 TT、E₂ 显著相关的代表遗传变异的多个单核苷酸多态性 (Single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量。使用两样本 MR 分析法进行 MR 分析, 并进行敏感性分析, 确保结果稳定。

表 1 样本数据集基本信息

暴露或结局	GWAS 编号	样本量	SNP 数量	种族来源	数据来源	性别	数据年份
TT	ebi-a-GCST90012114	425 097	16 132 861	欧洲	European Bioinformatics Institute	男/女	2020
E ₂	ebi-a-GCST90012105	206 927	16 136 413	欧洲	European Bioinformatics Institute	男/女	2020
玫瑰痤疮	finn-b-L12_ROSACEA	212 334	16 380 452	欧洲	The Finn Gen Biobank	男/女	2021

1.2.2 工具变量选择 MR 分析有 3 个关键假设^[11]: (1) 关联性假设, 即遗传工具变量与暴露因素密切相关; (2) 独立性假设, 即遗传工具变量不应与潜在的混杂因素有关; (3) 排他性假设, 即遗传工具变量应该完全通过暴露因素影响结局因素。因此, SNPs 作为变量工具应满足以下标准: (1) SNPs 须满足显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$ 。同时, 为了避免 SNP 存

在连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 对分析结果产生影响, 须设置参数条件 r^2 为 0.001, kb 为 10 000。(2) 为了验证所纳入的 SNPs 位点是否与其他混杂因素有关, 需使用 PhenoScanner 数据库进行验证。(3) 计算 F 统计量以评估所纳入的 SNPs 是否受到弱工具变量的影响。见公式 (1)。

$$F = \frac{R^2 \times (N - 2)}{1 - R^2}$$
$$R^2 = \frac{2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF)}{2 \times \beta^2 \times EAF \times (1 - EAF) + 2 \times SE^2 \times N \times EAF \times (1 - EAF)} \quad (1)$$

注: R^2 为暴露因素数据库中由 SNPs 解释的变异所占的比例; N 为暴露因素数据集所纳入患者的样本量; β 为等位基因效应值; EAF 为效应等位基因频率; SE 为标准误差。若 SNPs 的 F 统计量 < 10 , 说明该 SNPs 存在弱工具变量偏倚的可能性, 进而将其剔除, 避免对结果造成影响。

1.2.3 MR 分析 主要采用逆方差加权分析 (inverse variance weighted, IVW)^[12], 同时使用 MR-Egger、加权中位数法 (weighted median, WM)、简单模式 (Simple Mode) 和加权模式 (Weighted Mode) 作为补充方法检测主分析的稳健性。

1.2.4 敏感性分析 包括水平多效性检验、异质性检验、逐个剔除检验等。首先利用 MR-Egger 回归分析来检测选择的 SNP 是否具有水平多效性, 其回归

截距可以评估多效性的大小, 越接近于 0, 则基因的多效性的可能性越小, 若 $P > 0.05$ 则暴露并不显著, 通过暴露以外的途径影响结局变量; MR PRESO 检验检测潜在的异常值, 在排除异常值后提供调整结果, 从而校正水平多效性; 通过计算 Cochran's Q 统计量来测量异质性, $P > 0.05$ 表明异质性较低, 可忽略异质性对因果效应产生的影响; 使用留一法 (leave-one-out) 依次剔除每个 SNPs, 然后计算剩下

所有 SNPs 的效应值。若剔除某个 SNP 后,结果发生很大改变,说明此 SNP 对结果影响很大,为敏感 SNP,需要剔除后重新进行 MR 分析。

1.3 统计学分析

采用 R 4.3.1 软件中的 TwoSampleMR 程序包对数据进行处理与分析。风险关系以 OR 值及其 95% CI 表示,以散点图、漏斗图和森林图的形式将 MR 分析、一致性检验、逐个剔除检验分析得到的结果进行可视化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量的选择结果

在对 TT 水平暴露数据集的筛选中,提取 181 个强相关 SNPs,其结局数据集中找到 165 个可作为工具变量进行 MR 分析。所有工具变量的 F 统计量值为 29.225 ~ 1 409.005,均 > 10 ,为强工具变量,说明弱工具偏倚存在的可能性较小。在对 E_2 水平暴露数据集的筛选中,提取了 14 个强相关 SNPs,其在结局数据集中找到 14 个可以作为工具变量进行 MR 分析。 F 统计量值为 31.485 ~ 319.977,均 > 10 ,说明弱工具偏倚存在的可能性较小。

2.2 MR 分析结果

IVW 法及 MR-Egger 法分析结果均显示,TT 水平与玫瑰痤疮发病正相关($P < 0.05$),TT 水平升高可能增加玫瑰痤疮的发病风险。 E_2 水平与玫瑰痤疮发病风险无明显相关性($P > 0.05$)。见表 2、图 1 及图 2。

表 2 MR 分析结果

暴露因素	SNP 数量	β 值	SE 值	OR 值	95% CI	P 值
TT 水平						
MR Egger	165	1.019	0.508	2.772	1.025 ~ 7.498	0.046
Weighted median	165	0.499	0.496	1.648	0.623 ~ 4.359	0.315
IVW	165	0.796	0.276	2.217	1.290 ~ 3.811	0.004
Simple Mode	165	-0.333	1.046	0.717	0.092 ~ 5.572	0.751
Weighted mode	165	0.579	0.551	1.784	0.606 ~ 5.252	0.295
E_2 水平						
MR Egger	14	-2.143	3.870	0.117	5.963 ~ 230.972	0.590
Weighted median	14	1.528	1.968	4.607	0.104 ~ 205.024	0.438
IVW	14	2.197	1.501	8.997	0.475 ~ 170.391	0.143
Simple Mode	14	3.447	2.923	31.395	0.075 ~ 13102.067	0.260
Weighted mode	14	1.254	2.320	3.505	0.050 ~ 245.629	0.598

2.3 敏感性分析结果

MR-Egger 回归分析结果显示,所选择的 SNP 比较,差异无统计学意义(截距为 -0.0038 , $P = 0.601$),表明本研究结果不存在潜在的水平多效

性;使用 MR-PRESSO 没有发现离群的 SNP,确保了结果的准确性;Cochran's Q 检验表明,IVW 分析未显示明显的异质性($P = 0.702$),漏斗图显示因果关联效应的散点基本呈对称分布,结果不存在潜在明显偏倚;Leave-one-out 检验结果显示,在依次剔除各 SNP 后,剩余 SNP 与纳入全部 SNPs 的 IVW 分析结果相近,没有单个 SNP 影响到总体 MR 估计,进一步证实了结果的稳定性。因此,本研究的 MR 结果相对可靠。见图 3 及图 4。

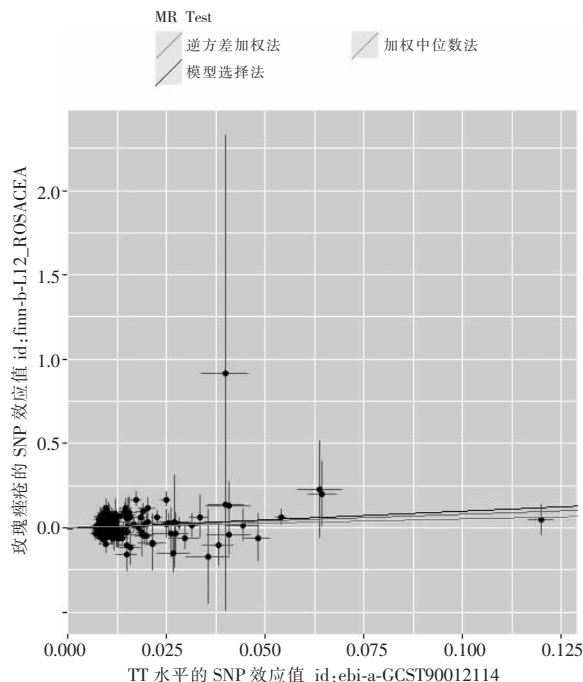


图 1 TT 水平对玫瑰痤疮发生风险的 MR 分析散点图

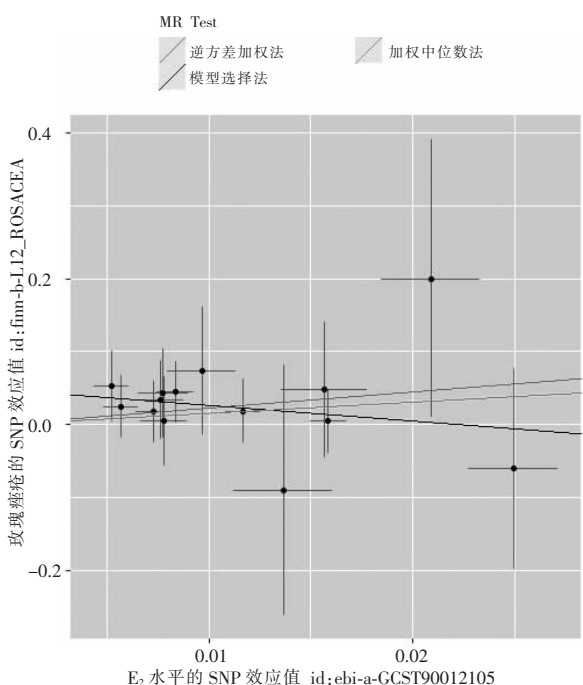


图 2 E_2 水平对玫瑰痤疮发生风险的 MR 分析散点图

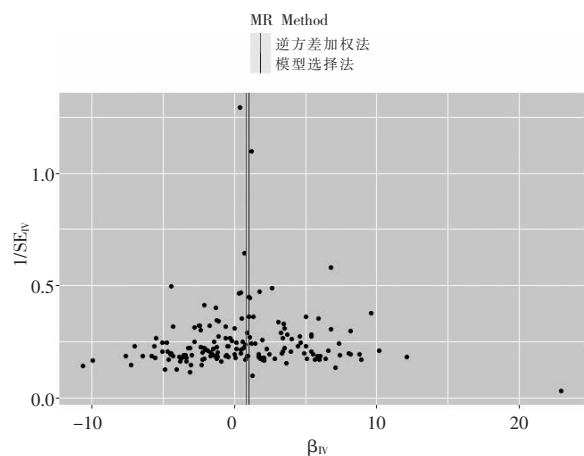


图 3 TT 水平对玫瑰痤疮发生风险的 MR 分析漏斗图

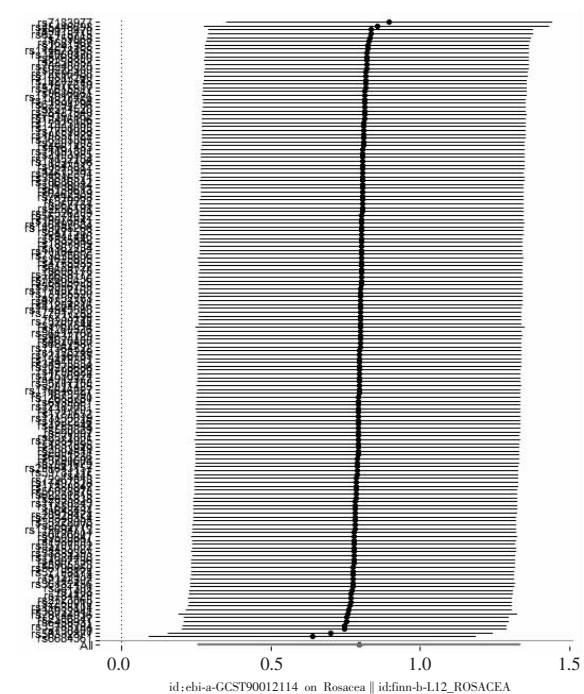


图 4 TT 水平对玫瑰痤疮发生风险的 MR 分析森林图

3 讨论

本研究采用 MR 分析调查 TT、 E_2 水平和玫瑰痤疮发病的关联性,发现了 TT 水平升高与玫瑰痤疮风险升高基于遗传学预测的相关证据。同时,玫瑰痤疮易感性与 E_2 水平无显著相关性。在敏感性分析中,通过 Cochran's Q 检验及 Leave-one-out 检验,未发现任何 SNP 影响统计结果,MR-Egger 回归分析和 MR-PRESSO 检验未发现潜在的水平多效性,表明本研究结果可靠。既往也有观察性研究评估了 TT 及 E_2 水平与玫瑰痤疮的可能联系,结果发现玫瑰痤疮患者血清内 TT 水平升高、 E_2 降低。虽然本 MR 研究显示无统计学证据表明玫瑰痤疮发病与 E_2 水平相关,但也印证了 TT 水平升高可能会增加玫瑰痤疮的发生风险,应考虑 TT 水平与玫瑰痤疮之间存在各种潜在机制的可能。

睾酮是来源于睾丸和肾上腺的一种类固醇激素,包括性激素结合球蛋白 (SHBG) 结合睾酮、白蛋白结合睾酮 (Alb-T) 和游离睾酮 (FT),统称为 TT。皮肤是最大的外周内分泌器官,具有内分泌腺和激素靶标的功能^[13];TT 也可以在皮肤中生成,因为皮脂腺内含有参与 TT 代谢及转化的酶,可以使雄激素前体在皮肤类固醇生成酶的作用下生成具有活性的 TT^[14];皮脂腺除了是 TT 合成加工的场所外,也是其靶器官,具有生物活性的游离 TT 在皮脂腺内结合雄激素受体 (AR) 发挥雄激素作用,刺激巨噬细胞分泌 TNF- α 促进炎症发生发展^[15],雄激素前体也可破坏 Th1/Th2 细胞平衡,向 Th1 优势倾斜,刺激巨噬细胞释放 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子^[16]。此外,作为独立的内分泌器官,皮肤下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 样轴使皮肤能够调节其类固醇活性,雄激素前体通过 HPA 样轴进行负反馈调节,抑制垂体分泌促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素 (ACTH),使具有抗炎作用的 α -促黑素细胞激素 (α -MSH) 水平下降,并间接促进促炎因子释放^[17]。因此,TT 水平的增加可引起皮脂腺产生炎症反应,可能与玫瑰痤疮的发生相关。

另外,TT 水平也可通过促进毛囊蠕形螨的生长来间接增加玫瑰痤疮的患病风险。若体内雄激素水平较高,面部皮脂腺在高雄激素的作用下生长,皮脂分泌增多,发生间接角化过度。蠕形螨以皮脂和上皮残骸为食,过度分泌的皮脂和角化受损为其提供了良好的生存环境和食物条件^[18],导致蠕形螨在面部皮肤的过度增殖。有 Meta 分析^[19]表明,蠕形螨在玫瑰痤疮患者皮肤中的密度高于健康对照组约 5 倍。过度增殖的蠕形螨游走于毛囊之间,其口器能穿透细胞膜和角蛋白,死亡后其体内内容物释出、外壳降解,对皮肤造成机械刺激,阻塞毛孔,破坏脂肪组织,导致皮肤炎症的发生^[20];蠕形螨也会引发免疫反应,通过释放 Tn 抗原使其免受免疫监控,并能通过细胞间相互作用,使 IL-8、IL-1b、TNF- α 等炎症因子和炎性小体相关基因高表达^[21];蠕形螨还可以通过上调激肽释放酶相关肽酶 5 (KLK-5) 的表达和酶活性,促进具有生物学活性的抗菌肽 LL37 产生,LL37 一方面通过促进表皮生长因子受体 (EGFR) 促血管生成,另一方面能趋化炎性细胞产生促炎作用。以上因素共同作用,导致患者皮肤出现红斑、毛细血管扩张、丘疹及脓疱等玫瑰痤疮的症状。

已有研究^[22-23]报道,内服或外用雄激素拮抗剂如螺内酯等来治疗玫瑰痤疮,本研究也为这一治疗方法提供了必要的循证医学依据。本研究的局限性在于:(1)虽然高 TT 水平在玫瑰痤疮的发病中显示

出潜在的高风险,但需要进一步的研究和临床实践来确定具体的诊断策略和针对性的治疗药物;(2)玫瑰痤疮在不同性别、不同年龄的人群中发病率有差异,且性别和年龄对性激素水平也有影响,但无法找到按性别和年龄分层的 GWAS 数据,导致本研究不能进行性别、年龄亚组分析;(3)本研究汇总的 GWAS 数据的仅包括欧洲血统人群,因此在其他种族、国家和地区之间是否存在基因差异,仍需要更多的研究进一步验证。

综上,本研究发现 TT 水平升高是玫瑰痤疮的重要危险因素,为提供了 TT 水平在玫瑰痤疮诊断和治疗中的潜在证据,提示未来在临床治疗玫瑰痤疮时可以考虑配合使用内服或外用雄激素拮抗剂,为阐明玫瑰痤疮的发病机制和提高其临床治疗效果提供了新思路。

参考文献

- [1] Williams NM, Randolph M, Rajabi-Estarabadi A, *et al.* Hormonal contraceptives and dermatology [J]. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2021, 22(1): 69 – 80.
- [2] Halioua B, Cribier B, Frey M, *et al.* Feelings of stigmatization in patients with rosacea [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 2017, 31(1): 163 – 168.
- [3] Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013, 69(6 Suppl 1): S27 – S35.
- [4] Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, *et al.* Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models [J]. *Molecular Vision*, 2021, 27: 323 – 353.
- [5] Mohamad NV, Wong SK, Wan HWN, *et al.* The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [J]. *The Aging Male*, 2019, 22(2): 129 – 140.
- [6] 邱百怡,秦宗碧,蔡翔,等. 玫瑰痤疮严重程度与血清睾酮、雌二醇水平及肠道菌群的关系研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 109 – 113.
- [7] Chormenka ZH. Influence of sex hormones level on development and clinical manifestations of rosacea, demodicosis and periodic dermatitis [J]. *The Scientific Heritage*, 2020, 44(2): 69 – 72.
- [8] Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1992, 26(4): 590 – 593.
- [9] Davey SG, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(R1): R89 – R98.
- [10] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(19): 1925 – 1926.
- [11] Burgess S, Davey SG, Davies NM, *et al.* Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J]. *Wellcome Open Research*, 2019, 4: 186.
- [12] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, *et al.* A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization [J]. *Statistics in Medicine*, 2017, 36(11): 1783 – 1802.
- [13] Saric-Bosanac S, Clark AK, Sivamani RK, *et al.* The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders [J]. *Dermatology Online Journal*, 2020, 26(2): 13030/qt8949296f.
- [14] Leis K, Mazur E, Jabłńska MJ, *et al.* Endocrine systems of the skin [J]. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2019, 36(5): 519 – 523.
- [15] Hu T, Wei Z, Ju Q, *et al.* Sex hormones and acne: state of the art [J]. *Journal of the German Society of Dermatology*, 2021, 19(4): 509 – 515.
- [16] Nikolakis G, Stratakis CA, Kanaki T, *et al.* Skin steroidogenesis in health and disease [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2016, 17(3): 247 – 258.
- [17] Lv Y, Chu C, Liu K, *et al.* A combination of CMC and α -MSH inhibited ROS activated NLRP3 inflammasome in hyperosmolarity stressed HCECs and scopolamine-induced dry eye rats [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1184.
- [18] Eroglu S, Cakmakliogullari M, Kal Cakmakliogullari E. Is the presence of Demodex folliculorum increased with impaired glucose regulation in polycystic ovary syndrome? [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 40(4): 546 – 550.
- [19] Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 77(3): 441 – 447. e6.
- [20] O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2012, 167(5): 1032 – 1036.
- [21] Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited [J]. *Clinics in Dermatology*, 2017, 35(2): 195 – 200.
- [22] Del Rosso JQ, Harper JC, Graber EM, *et al.* Status report from the American Acne & Rosacea Society on medical management of acne in adult women, part 3: oral therapies [J]. *Cutis*, 2015, 96(6): 376 – 382.
- [23] Elhesaisy NA, Swidan SA, Tawfiq RA, *et al.* Fabrication and characterization of anti-rosacea 3D nanofibrous customized sheet masks as a novel scaffold for repurposed use of spironolactone with pre-clinical studies [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 636: 122816.

(收稿日期:2024-04-05)

修回日期:2024-05-27)

FANCD2 在子宫内膜癌中的表达及其意义

吴修伟¹, 宋斌¹, 常娟¹, 张丽²

(十堰市太和医院, 1. 血液内科; 2 妇产科, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的: 分析范可尼贫血相关基因 D2 (FANCD2) 在子宫内膜癌 (UCEC) 的表达及其意义。**方法:** 生物信息学分析 FANCD2 在 UCEC 中的表达、预后及与免疫细胞浸润的关系; 逆转录聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测 FANCD2 在 62 例子宫内膜癌和 28 例正常子宫内膜组织中的表达, 分析其表达与临床病理特征的关系; 敲减 (KD) 技术构建低表达的 FANCD2 载体, 与空白载体一同转染 Ishikawa 细胞, 检测不同浓度顺铂处理后 Ishikawa 细胞、Ishikawa-Vector、Ishikawa-FANCD2KD 内谷胱甘肽 (GSH) 和脂质氧化 (MDA) 水平。**结果:** 生物信息学分析显示, FANCD2 在 UCEC 组织中高表达 ($P < 0.05$), 且高表达的患者有较差的预后 ($P < 0.05$); 免疫浸润分析显示, 常见免疫细胞 (B 细胞、CD8⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞) 的浸润与 FANCD2 负相关 ($P < 0.05$); 与 Ishikawa-Vector 相比, 经不同浓度顺铂处理后的 Ishikawa-FANCD2KD 中 GSH 水平降低 ($P < 0.05$); MDA 水平增高 ($P < 0.05$)。**结论:** FANCD2 在 UCEC 中高表达, FANCD2 下调可能通过铁死亡增加 Ishikawa 细胞对顺铂的敏感性。

【关键词】 子宫内膜癌; 范可尼贫血相关基因 D2; 顺铂; CD8⁺ T 细胞

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Expression and significance of FANCD2 in endometrial carcinoma

WU Xiu-wei¹, SONG Bin¹, CHANG Juan¹, ZHANG Li²

(1. Department of Hematology; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To analyze the expression and significance of Fanconi anemia complementation group D2 (FANCD2) in uterine corpus endometrial carcinoma (UCEC). **Methods:** The expression, prognosis and relationship between FANCD2 and immune cell infiltration in UCEC were analyzed by bioinformatics. The expression of FANCD2 in 62 cases of endometrial carcinoma and 28 cases of normal endometrial tissue were detected by RT-qPCR, and the relationship between the expression of FANCD2 and clinicopathologic features was analyzed. The FANCD2 knockdown plasmid was constructed and transfected into Ishikawa cells to detect the levels of GSH and MDA by different concentrations of cisplatin. **Results:** Bioinformatics analysis showed that FANCD2 was highly expressed in UCEC tissues ($P < 0.05$), and patients with high expression had poor prognosis ($P < 0.05$). Immunoinfiltration analysis showed that immun cells (B cell, CD8⁺ T cell, macrophage, neutrophil, dendritic cell) infiltration was negatively correlated with FANCD2 expression ($P < 0.05$). Compared with Ishikawa-Vector, the levels of GSH in Ishikawa-FANCD2KD treated with different concentrations of cisplatin were decreased ($P < 0.05$), while the levels of MDA were increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** FANCD2 is highly expressed in UCEC, and down-regulation of FANCD2 may increase the cisplatin sensitivity of Ishikawa cells through ferroptosis.

【Key words】 Endometrial carcinoma; FANCD2; Cisplatin; CD8⁺ T cells

子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC) 是一种较为常见的妇科恶性肿瘤, 好发于 >50 岁的妇女。2020 年约有 41.7 万新发病例和 9.7 万死亡病例, 且发病率以每年 1% 的速度增长^[1-2]。UCEC 主要分为 I 型雌激素依赖性和 II 型非雌激素依赖性, 其中 I 型多见, 患者较年轻, 常发生磷酸酶张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 失活或微卫星不稳定等分子事件, 预后较好; II 型多见于老年妇女, 分化差, 恶性程度

高, 常发生 TP53 基因突变和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 基因高表达等分子事件, 预后差。范可尼贫血相关基因 D2 (Fanconi anemia complementation group D2, FANCD2) 作为一种参与 DNA 修复途径的蛋白, 在骨肉瘤、卵巢癌、肝细胞癌及食管鳞癌发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视^[3-5]。本研究旨在通过分析 FANCD2 在 UCEC 中的表达及其意义, 探讨将 FANCD2 作为顺铂潜在治疗靶点的可能机制。