

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.017

子宫内膜癌组织中 NF1 和 SKAP1 水平及其与临床病理特征和生存期的关系

季晓云, 周 敏[△]

同济大学附属妇产科医院门急诊医学科, 上海 200040

摘要:目的 分析子宫内膜癌组织中神经纤维瘤基因(NF1)和激酶相关磷蛋白 1(SKAP1)表达及与临床病理特征、生存期的关系。**方法** 选取 2018 年 1—12 月在该院妇科进行手术治疗的 89 例子宫内膜癌患者作为研究组,另选取同期在该院因子宫肌瘤或子宫脱垂进行全子宫切除的 80 例患者作为对照组。检测子宫内膜癌组织和正常组织的 NF1、SKAP1 信使 RNA(mRNA)水平,以及 NF1、SKAP1 蛋白阳性表达情况。采用 Pearson 相关分析子宫内膜癌组织中 NF1 mRNA 水平与 SKAP1 mRNA 水平的相关性。采用 Kaplan-Meier 法分析 NF1 和 SKAP1 水平与患者生存期的关系。**结果** 研究组 NF1 mRNA 水平低于对照组,SKAP1 mRNA 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。NF1 和 SKAP1 蛋白主要位于细胞质和细胞膜中,子宫内膜癌组织中 NF1 蛋白阳性表达率低于正常组织,SKAP1 蛋白阳性表达率高于正常组织,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。Pearson 相关分析结果显示,子宫内膜癌组织中 NF1 mRNA 水平与 SKAP1 mRNA 水平呈负相关($r = -0.253, P = 0.017$)。不同肌层浸润深度、分化程度、国际妇产科联盟(FIGO)分期、淋巴结转移情况、脉管癌栓患者子宫内膜癌组织中 NF1 蛋白和 SKAP1 蛋白阳性表达情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析结果显示,NF1 蛋白阳性表达患者累积生存率高于 NF1 蛋白阴性表达的患者,SKAP1 蛋白阳性表达患者累积生存率低于 SKAP1 蛋白阴性表达的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 子宫内膜癌组织中 NF1 表达下调,SKAP1 表达上调,且二者呈负相关,并与肌层浸润深度、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移情况、脉管癌栓有关,可能成为预测子宫内膜癌患者预后的标志物。

关键词:子宫内膜癌; 神经纤维瘤基因; 激酶相关磷蛋白 1; 生存率; 浸润深度

中图分类号:R711.74

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)01-0086-06

Levels of NF1 and SKAP1 in endometrial carcinoma tissues and their relationship with clinicopathological features and survival

JI Xiaoyun, ZHOU Min[△]

Department of Outpatient Emergency Medicine, the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Tongji University, Shanghai 200040, China

Abstract: Objective To investigate the levels of neurofibromatosis gene (NF1) and kinase-associated phosphoprotein 1 (SKAP1) in endometrial carcinoma tissues and their relationship with clinicopathological features and survival. **Methods** A total of 89 patients with endometrial cancer who underwent surgical treatment in the gynecology department of this hospital from January 2018 to December 2018 were selected as the study group, and 80 patients who underwent total hysterectomy due to uterine fibroids or uterine prolapse in this hospital during the same period were selected as the control group. The levels of NF1 and SKAP1 messenger RNA (mRNA) and the positive expression of NF1 and SKAP1 proteins in endometrial carcinoma tissues and normal tissues were detected. Pearson correlation was used to analyze the correlation between NF1 mRNA and SKAP1 mRNA levels in endometrial carcinoma tissues. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between NF1 and SKAP1 levels and survival. **Results** The level of NF1 mRNA in the study group was lower than that in the control group, and the level of SKAP1 mRNA was higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.001$). NF1 and SKAP1 proteins were mainly located in cytoplasm and cell membrane. The positive expression rate of NF1 protein in endometrial carcinoma tissues was lower than that in normal tissues, and the positive expression rate of SKAP1 protein was higher than that in normal tissues, with statistical significance ($P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that NF1 mRNA levels were negatively correlated with SKAP1 mRNA levels in endometrial carcinoma tissues ($r = -0.253, P =$

0.017)。There were statistically significant differences in the positive expression of NF1 protein and SKAP1 protein in endometrial carcinoma tissues of patients with different muscle infiltration depth, differentiation degree, international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage, lymph node metastasis, and vascular cancer thromboma ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier analysis showed that the cumulative survival rate of patients with positive expression of NF1 protein was higher than that of patients with negative expression of NF1 protein, and the cumulative survival rate of patients with positive expression of SKAP1 protein was lower than that of patients with negative expression of SKAP1 protein, with statistical significance ($P < 0.05$)。Conclusion NF1 expression is down-regulated and SKAP1 expression is up-regulated in endometrial carcinoma tissues, and the two expressions are negatively correlated with the depth of muscular invasion, degree of differentiation, FIGO stage, lymph node metastasis, and vascular cancer embolus, which may be used as prognostic markers for endometrial carcinoma patients。

Key words: endometrial carcinoma; neurofibroma gene; kinase-associated phosphoprotein 1; survival rate; depth of infiltration

子宫内膜癌的发病率在部分地区已经超过宫颈癌,占妇科恶性肿瘤的 20% 以上^[1]。但该病的发病机制目前尚不明确,已知发病的高危因素与年龄增长、合并肥胖、合并糖尿病、合并高血压、性激素使用不当、不孕不育、月经初潮年龄 < 12 岁、携带子宫内膜癌遗传易感基因等有关^[2]。分段诊刮技术对早期子宫内膜癌的诊断率较高,早期子宫内膜癌患者 5 年生存率为 95%,但是晚期患者的生存率仅为 16% ~ 45%^[3],大部分经过手术治疗的患者预后较好。但高级别子宫内膜癌且合并高危因素患者的复发率和病死率较高^[4]。子宫内膜癌的发生和发展涉及多种因素和多种基因复杂的调控过程,而且同一时期子宫内膜癌的发生、发展遵循不同的肿瘤分子发生机制,因此探讨可靠的肿瘤分子标志物对该病的治疗和预后评估至关重要。神经纤维瘤基因(NF1)定位于染色体 17q11.2,其相对分子质量为 327×10^3 。NF1 失活后 Ras 信号过度活跃^[5],导致细胞的迁移能力增强,致使肿瘤形成^[6]。激酶相关磷蛋白 1(SKAP1)属于类固醇受体辅激活因子(src)激酶家族成员之一,SKAP1 表达与细胞周期进展相关,可调节 T 淋巴细胞增殖^[7]。已经有研究表明,结肠腺癌组织和结肠癌细胞中 SKAP1 表达上调,是预测结肠腺癌患者预后不良的生物标志物^[8]。基于此,本研究分析了 NF1 和 SKAP1 在子宫内膜癌中的水平变化,探讨 NF1 和 SKAP1 水平与临床病理特征的关系,为子宫内膜癌的诊断和预后预测提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月在本院妇科进行手术治疗的 89 例子宫内膜癌患者作为研究组,另选取同期在本院因子宫肌瘤或子宫脱垂进行全子宫切除的 80 例患者作为对照组。纳入标准:(1)符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)》^[9]中子宫内膜癌的诊断标准,且经病理检查确诊为子宫内膜癌;(2)原发子宫内膜恶性肿瘤;(3)临床资料完整;(4)具

备随访条件;(5)年龄为 35~76 岁;(6)没有接受过放疗、免疫治疗、化疗等辅助治疗。排除标准:(1)合并急、慢性感染性疾病;(2)合并心脑血管疾病和心功能不全。研究组患者年龄为 35~74 岁,平均(53.67 ± 11.83)岁;有肿瘤家族史 7 例;绝经 63 例;肿瘤最大径 ≥ 5 cm 32 例,肿瘤最大径 < 5 cm 为 57 例;宫颈癌黏膜腺体受侵 18 例;肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 有 33 例,肌层浸润深度 $< 1/2$ 有 56 例;分化程度:中高分化 60 例,低分化 29 例;国际妇产科联盟(FIGO):I~II 期 59 例,III~IV 期 30 例;有淋巴结转移 27 例;有脉管癌栓的 24 例。对照组年龄为 32~76 岁,平均(52.48 ± 12.57)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20230507),且所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和保存 收集研究组患者的子宫内膜癌组织和对照组患者子宫肌瘤或子宫脱垂组织标本,一部分采用生理盐水冲洗后放入液氮中,然后置于 -80 °C 冰箱中保存备用;另一部分置于甲醛中固定,制备常规石蜡切片,保存备用。

1.2.2 NF1、SKAP1 信使 RNA(mRNA)水平检测 将 50 mg 组织标本放在匀浆中,加入 TRIzol 试剂(购自上海雅酶生物医药科技有限公司)提取组织中总 RNA,取 1.0 μ L 液体使用紫外分光光度计进行 RNA 浓度及纯度的检测,采用 APExBIO 反转录试剂盒(购自广州锐博公司)反转录为互补 DNA(cDNA),反转录反应结束后,产物可立即进行实时荧光定量聚合酶链反应。NF1 正向引物序列:5'-AGGAGACGCT-GAAGGAGT-3',反向引物序列:5'-GTACCAG-GATCGGTGAGG-3';SKAP1 正向引物序列:5'-CT-GCGAAGAGATTCCAAGAAAG-3',反向引物序列:5'-TGCTGGACTAGTAGCTGTAAAC-3'。反应体系为 20.0 μ L,2X SYBR Green 荧光聚合酶链反应

Master Mix 为 10.0 μL,正向引物 0.4 μL,反向引物 0.4 μL,cDNA 1.0 μL,无核糖核酸酶水为 8.2 μL。反应条件:预变性 95 °C、30 s;变性 95 °C、10 s、60 °C、30 s;退火/延伸 95 °C、15 s、60 °C、1 min、95 °C、15 s。 β -actin 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因水平。

1.2.3 NF1 和 SKAP1 蛋白水平检测 将经甲醛固定、石蜡包埋并切片的组织标本置于二甲苯中,除去液体后,置于 30%、50%、75% 的乙醇中进行水化,自来水冲洗。参照免疫组化试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术公司)说明书进行抗原修复。将抗原修复后的切片用自来水冲洗,加入 100 μL 内源性过氧化物酶阻断剂,孵育 10 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,加 100.0 μL 一抗,孵育 1 h,PBS 冲洗;加酶标羊抗小鼠/兔免疫球蛋白(Ig)G 聚合物,孵育 15 min,PBS 冲洗;显色,苏木素复染,脱水、封片,按乙醇梯度脱水各 1 min,二甲苯透明;中性树胶和盖玻片封片。在显微镜下进行结果判定,着色细胞数计分分为 5 个等级:阳性细胞比例 <5% 为 0 分,5% ~ <25% 为 1 分,25% ~ <50% 为 2 分,50% ~ <75% 为 3 分,75% ~ 100% 为 4 分。着色强度计分,无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。两种计分值相乘,得分为 0、1~3、4~8、9~12 分分别对应阴性(-)、弱阳性(+)、中等阳性(++)、强阳性(+++)。

1.2.4 随访 对所有子宫内膜癌患者以门诊的形式进行随访,记录患者的生存情况,术后 2 年及以内的患者每 3 个月进行 1 次随访,术后超过 2 年的患者每 6 个月进行 1 次随访,截至 2023 年 12 月终止随访。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析子宫内膜癌组织中 NF1 mRNA 水平与 SKAP1 mRNA 水平的相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析

NF1 和 SKAP1 水平与子宫内膜癌患者生存期的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 NF1 mRNA、SKAP1 mRNA 水平比较 研究组 NF1 mRNA 水平低于对照组,SKAP1 mRNA 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 子宫内膜癌组织中 NF1 和 SKAP1 蛋白表达 免疫组化染色结果显示,NF1 和 SKAP1 蛋白主要位于细胞质和细胞膜中,子宫内膜癌组织中 NF1 蛋白阳性表达率[23.60%(21/89)]低于正常组织 NF1 蛋白的阳性表达率[76.25%(61/80)],差异均有统计学意义($\chi^2 = 16.413, P < 0.001$);子宫内膜癌组织中 SKAP1 蛋白阳性表达率[64.05%(57/89)]高于正常组织中 SKAP1 蛋白阳性表达率[11.25%(9/80)],差异均有统计学意义($\chi^2 = 22.911, P < 0.001$)。

2.3 子宫内膜癌组织中 NF1 mRNA 水平与 SKAP1 mRNA 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,子宫内膜癌组织中 NF1 mRNA 水平与 SKAP1 mRNA 水平呈负相关($r = -0.253, P = 0.017$)。

表 1 两组 NF1 mRNA、SKAP1 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NF1 mRNA	SKAP1 mRNA
对照组	80	1.76 ± 0.31	1.02 ± 0.15
研究组	89	0.29 ± 0.08	2.36 ± 0.34
<i>t</i>		43.178	-32.514
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 不同临床病理参数患者子宫内膜癌组织中 NF1、SKAP1 蛋白阳性表达情况比较 不同肌层浸润深度、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移情况、脉管癌栓患者子宫内膜癌组织中 NF1 蛋白和 SKAP1 蛋白阳性表达情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

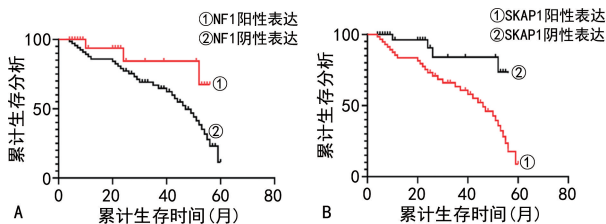
表 2 不同临床病理参数患者子宫内膜癌组织中 NF1、SKAP1 蛋白阳性表达情况比较[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	NF1 蛋白阳性表达(<i>n</i> =21)	NF1 蛋白阴性表达(<i>n</i> =68)	χ^2	<i>P</i>	SKAP1 蛋白阳性表达(<i>n</i> =57)	SKAP1 蛋白阴性表达(<i>n</i> =32)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				1.471	0.225			0.739	0.390
<60	58	16(27.59)	42(72.41)			39(67.24)	19(32.76)		
≥60	31	5(16.13)	26(83.87)			18(58.06)	13(41.94)		
肿瘤家族史				0.104	0.747			0.180	0.671
无	82	19(23.17)	63(76.83)			52(63.41)	30(36.59)		
有	7	2(28.57)	5(71.43)			5(71.43)	2(28.57)		
绝经情况				1.048	0.306			0.100	0.752
无	26	8(30.77)	18(69.23)			16(61.54)	10(38.46)		
有	63	13(20.63)	50(79.37)			41(65.08)	22(34.92)		

续表 2 不同临床病理参数患者子宫内膜癌组织中 NF1、SKAP1 蛋白阳性表达情况比较[n(%)]

项目	n	NF1 蛋白阳性表达(n=21)	NF1 蛋白阴性表达(n=68)	χ^2	P	SKAP1 蛋白阳性表达(n=57)	SKAP1 蛋白阴性表达(n=32)	χ^2	P
肿瘤最大径(cm)				1.624	0.203			2.604	0.107
≥ 5	32	10(31.25)	22(68.75)			24(75.00)	8(25.00)		
< 5	57	11(19.30)	46(80.70)			33(57.89)	24(42.11)		
宫颈癌黏膜腺体				0.024	0.878			0.084	0.775
受侵	18	4(22.22)	14(77.78)			11(61.11)	7(38.89)		
未受侵	71	17(23.94)	54(76.06)			46(64.79)	25(35.21)		
肌层浸润深度				6.120	0.013			9.857	0.002
$\geq 1/2$	33	3(9.09)	30(90.91)			28(84.85)	5(15.15)		
$< 1/2$	56	18(32.14)	38(67.86)			29(51.79)	27(48.21)		
分化程度				4.190	0.041			9.175	0.002
中高分化	60	18(30.00)	42(70.00)			32(53.33)	28(46.67)		
低分化	29	3(10.34)	26(89.66)			25(86.21)	4(13.79)		
FIGO 分期				10.306	0.001			9.076	0.007
I~II 期	59	20(33.90)	39(66.10)			31(52.54)	28(47.46)		
III~IV 期	30	1(3.33)	29(96.67)			26(86.67)	4(13.33)		
淋巴结转移情况				5.634	0.018			9.509	0.002
无	62	19(30.65)	43(69.35)			34(54.84)	28(45.16)		
有	27	2(7.41)	25(92.59)			23(85.19)	4(14.81)		
脉管癌栓				4.246	0.039			4.009	0.045
无	65	19(29.23)	46(70.77)			37(56.92)	28(43.08)		
有	24	2(8.33)	22(91.67)			20(83.33)	4(16.67)		

2.5 NF1、SKAP1 蛋白表达情况与患者生存率的关系 随访结果显示,死亡 38 例,生存 51 例。Kaplan-Meier 法分析结果显示,NF1 蛋白阳性表达患者累积生存率[85.71%(18/21)]明显高于 NF1 蛋白阴性表达的患者[48.53%(33/68)],差异有统计学意义($\chi^2=3.046, P=0.047$);SKAP1 蛋白阳性表达患者累积生存率[42.11%(24/57)]明显低于 SKAP1 蛋白阴性表达的患者[84.38%(27/32)],差异有统计学意义($\chi^2=7.217, P=0.007$)。见图 1。



注:A 为 NF1 蛋白表达与累积生存率的关系;B 为 SKAP1 蛋白表达与累积生存率的关系。

图 1 子宫内膜癌组织中 NF1、SKAP1 蛋白表达与患者生存率的关系

3 讨 论

子宫内膜癌以异常阴道流血、流液为主要症状,在女性癌症中的发病率仅次于乳腺癌、肺癌和肠

癌^[10]。子宫内膜癌与不孕不育、人口老龄化、婚育年龄推迟及代谢性疾病等因素相关^[11]。目前,该病的治疗方法仍以手术为主,同时结合化疗、放疗、靶向治疗、激素等为辅助,体现了综合化和个性化,但是仍有部分患者的预后不容乐观,5 年生存率仍然没有得到明显的改善^[12]。子宫内膜癌的主要病因包括微小 RNA 异常甲基化、异常错配修复、雌激素水平异常升高、遗传因素等^[13]。另外,各种基因及蛋白信号通路表达异常也与子宫内膜癌的发生和发展相关^[14]。因此为了提高子宫内膜癌患者的生存率,寻找新的生物标志物,确定潜在的治疗靶点进行个体化治疗至关重要。

NF1 在所有细胞中表达,但在神经元、神经胶质细胞、雪旺氏细胞和白细胞中表达较多^[15]。另外,NF1 在免疫系统细胞、内分泌细胞、内脏和生殖器官中会出现少量的表达^[16]。在 NF1 的所有突变类型中,点突变占 85%~90%;单或多外显子缺失占 2%,而影响 NF1 及其邻近基因的缺失占 5%~10%^[17]。NF1 突变会导致蛋白功能降低,影响纤维瘤蛋白的正常功能^[18],导致乳腺癌、卵巢癌等肿瘤的发生^[19]。所以说 NF1 突变可能是治疗癌症的新型靶点。本研究结果显示,研究组 NF1 mRNA 水平低于对照组($P <$

0.001)。NF1 蛋白主要位于细胞质和细胞膜中,子宫内 膜癌组织中 NF1 蛋白阳性表达率低于正常组织 ($P < 0.001$)。不同肌层浸润深度、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移情况、脉管癌栓患者子宫内 膜癌组织中 NF1 蛋白阳性表达情况比较,差异均有统计 学意义 ($P < 0.05$)。NF1 蛋白阳性表达患者累积生存 率高于 NF1 蛋白阴性表达的患者 ($P < 0.05$),提示 NF1 表达与子宫内 膜癌的发生和发展过程可能具 有一定的相关性,而且与子宫内 膜癌的预后密切相关。分析可能原因为 NF1 本身为一种抑癌基因,控制 着细胞分化、迁移和增殖,与实体肿瘤的高度侵袭性密切 相关。

SKAP1 调控 T 淋巴细胞受体信号通路,能与抗 原呈递细胞结合^[20]。相关研究报道,SKAP1 在乳腺 癌^[21]和恶性蕈样肉芽肿^[22]中表达上调,可促进其进 展。也有研究表明,SKAP1 在恶性肿瘤中水平越高, 患者的生存率越低^[23]。所以说 SKAP1 在恶性肿瘤 的发生和发展中也起着至关重要的作用。本研究结 果显示,研究组 SKAP1 mRNA 水平高于对照组 ($P < 0.001$)。SKAP1 蛋白主要位于细胞质和细胞膜中, 子宫内 膜癌组织中 SKAP1 蛋白阳性表达率高于正常 组织 ($P < 0.001$)。不同肌层浸润深度、分化程度、FI- GO 分期、淋巴结转移情况、脉管癌栓患者子宫内 膜癌组织中 SKAP1 蛋白阳性表达情况比较,差异均有统 计学意义 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析结果显示, SKAP1 蛋白阳性表达患者累积生存率低于 SKAP1 蛋 白阴性表达的患者 ($P < 0.05$),提示 SKAP1 表达可能 参与子宫内 膜癌的病理过程,而且与子宫内 膜癌具有一 定的关系。分析可能原因为 SKAP1 可能属于促癌基 因,在各种肿瘤的巨噬细胞中高度表达,而且 SKAP1 和细胞周期进展相关,调节 T 淋巴细胞增殖。相关研 究表明,NF1 和 SKAP1 可以作为子宫内 膜癌症的易 感基因,与子宫内 膜癌症的发生和发展具有一定的相 关性^[24]。

综上所述,子宫内 膜癌组织中 NF1 表达下调, SKAP1 表达上调,且二者呈负相关,都与肌层浸润深 度、分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移、脉管癌栓情 况有关,可能成为预测子宫内 膜癌混杂预后的标志物。 本研究存在一定的不足,样本量较少,属于单中心的 研究,另外未对 NF1 和 SKAP1 在子宫内 膜癌组织中的 相关机制进行报道,后续会开展多中心大样本量的 研究,以及对相关机制进行报道。

参考文献

[1] 么童童,刘伟龙,于文静,等.类器官模型在子宫内 膜癌治 疗中的研究进展[J].现代妇产科进展,2023,32(4):312- 314.

[2] 马骁.DNA 甲基化在子宫内 膜癌中的研究进展[J].实用

妇产科杂志,2023,39(5):357-361.

- [3] 闫云静,穆云萍,王帅,等.FKBP38 蛋白对子宫内 膜癌前 期病变的影响及其机制研究[J].中国药理学通报,2023, 39(7):1320-1325.
- [4] 段亚楠,杨林青,彭一晴,等.Da Vinci 机器人手术系统在 子宫内 膜癌淋巴结切除术中的应用价值[J].现代妇产科 进展,2023,32(8):609-611.
- [5] WALLACE M R, MARCHUK D A, ANDERSEN L B, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients[J]. Science, 1990,249(4965):181-186.
- [6] MEI Z, SHAO Y W, LIN P N, et al. SMAD4 and NF1 mutations as potential biomarkers for poor prognosis to cetuximab-based therapy in Chinese metastatic colorectal cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):479.
- [7] 郑再宏,闫锡钊,李博,等.SKAP1 通过调控 ICAM-1 对 宫颈癌模型小鼠肿瘤生长、转移及免疫调节机制研究 [J].长春中医药大学学报,2023,39(2):160-165.
- [8] PU Y W, WEI J R, WU Y, et al. THUMP3-AS1 facilitates cell growth and aggressiveness by the miR-218-5p/ SKAP1 axis in colorectal cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2022,80(3):483-494.
- [9] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫内 膜癌诊断与 治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018, 34(8):880-886.
- [10] 方秋满,邓青春,周小飞,等.肿瘤相关中性粒细胞对子 宫内 膜癌细胞 EMT 进程及自噬的影响研究[J].中国免 疫学杂志,2023,39(3):494-499.
- [11] 黄磊,陈惠丽,王德珠,等.老年子宫内 膜癌患者 GMNN、 DAB2、黏蛋白 4 表达水平及其与预后的关系[J].中国老 年学杂志,2023,43(8):1815-1818.
- [12] 陈妹宇,孔为民.子宫内 膜癌规范化治疗与新进展[J].中 国临床医生杂志,2023,51(3):263-267.
- [13] 刘盈盈,荆敏,李志丽.子宫内 膜癌经腹膜后淋巴结切 除术后淋巴结转移的危险因素分析[J].实用癌症杂志, 2022,37(9):1516-1518.
- [14] 王晓暖,温云花,韦秋圆,等.大黄素通过 TGF- β 1/SMAD4 通路对子宫内 膜癌细胞生物学行为的影响及其机制[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(20):3758-3763.
- [15] KOCZKOWSKA M, CHEN Y J, CALLENS T, et al. Geno- type-phenotype correlation in NF1:evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844-848[J]. Am J Hum Genet, 2018,102(1):69-87.
- [16] WAY G P, ALLAWAY R J, BOULEY S J, et al. A ma- chine learning classifier trained on cancer transcriptomes detects NF1 inactivation signal in glioblastoma[J]. BMC Genomics, 2017,18(1):127-135.
- [17] HAWORTH K B, ARNOLD M A, PIERSON C R, et al. Immune profiling of NF1-associated tumors reveals histo- logic subtype distinctions and heterogeneity: implications for immunotherapy[J]. Oncotarget, 2017,8(47):82037- 82048.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.018

血清 sTLT-1、ESM-1 对 ICU 患者发生输血相关急性肺损伤的诊断价值

鲍颖松, 盛强, 王珊, 贾健安, 童清平

解放军第 901 医院检验输血科, 安徽合肥 230001

摘要:目的 分析血清可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1(sTLT-1)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)对重症监护病房(ICU)患者输血相关急性肺损伤(TRALI)的诊断价值。方法 选取 2021 年 8 月至 2023 年 8 月在该院 ICU 进行输血治疗的 289 例患者作为研究对象,依据是否发生 TRALI 将患者分为 TRALI 组(58 例)和非 TRALI 组(231 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTLT-1、ESM-1、白细胞介素(IL)-8、IL-6、IL-1 水平。采用 Pearson 相关分析 TRALI 组患者血清 sTLT-1、ESM-1 水平与肺损伤预测(LIPS)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康评价 II(APACHE II)评分及氧合指数的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTLT-1、ESM-1 对 ICU 患者发生 TRALI 的诊断价值。结果 TRALI 组血清 sTLT-1、ESM-1、IL-8、IL-6、IL-1 水平均高于非 TRALI 组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,TRALI 组患者血清 sTLT-1、ESM-1 水平与 LIPS、SOFA、APACHE II 评分呈正相关,与氧合指数呈负相关。ROC 曲线分析结果显示,sTLT-1、ESM-1 单独诊断 ICU 患者发生 TRALI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.852、0.809,2 项指标联合诊断 ICU 患者发生 TRALI 的 AUC 为 0.934。2 项指标联合诊断的 AUC 显著大于 sTLT-1、ESM-1 单独诊断的 AUC($Z = 3.519, 3.836, P < 0.001$)。结论 ICU 患者发生 TRALI 前,患者血清 sTLT-1、ESM-1 水平升高,且其与患者肺损伤严重程度密切相关,sTLT-1、ESM-1 联合检测对 ICU 患者发生 TRALI 的诊断价值较高。

关键词:可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1; 内皮细胞特异性分子-1; 重症监护病房; 输血相关急性肺损伤; 诊断价值

中图分类号:R576;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)01-0091-05

Diagnostic value of serum sTLT-1 and ESM-1 for transfusion related acute lung injury in ICU patients

BAO Yingsong, SHENG Qiang, WANG Shan, JIA Jian'an, TONG Qingping
Department of Laboratory and Transfusion, the 901st People's Liberation Army
Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of serum soluble trem-like transcript-1 (sTLT-1) and endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in transfusion related acute lung injury (TRALI) in intensive care unit (ICU) patients. **Methods** A total of 289 patients who underwent transfusion treatment in the ICU of this hospital from August 2021 to August 2023 were selected as the study objects, and they were divided into TRALI group (58 cases) and non-TRALI group (231 cases) according to whether they had TRALI. The serum levels of sTLT-1, ESM-1, interleukin (IL)-8, IL-6 and IL-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum sTLT-1 and ESM-1 levels and Lung Injury Prediction (LIPS) score, Sequential Organ Failure (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Status II (APACHE II) score and oxygenation index in patients of TRALI group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum sTLT-1 and ESM-1 in ICU patients with TRALI. **Results** The serum levels of sTLT-1, ESM-1, IL-8, IL-6 and IL-1 in TRALI group were higher than those in non-TRALI group, with statistical significance ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum sTLT-1 and ESM-1 levels were positively correlated with LIPS, SOFA and APACHE II scores, and negatively correlated with oxygenation index in patients of TRALI group. ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of TRALI in ICU patients diagnosed by sTLT-