

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.025

子宫内膜癌患者组织内 PGK1、VEGF-C 表达与病理特征和预后的关系

王 昆¹, 陈 强^{2△}

陕西省榆林市第一医院:1. 病理科;2. 手足显微外科, 陕西榆林 719000

摘要:目的 探讨子宫内膜癌患者组织内磷酸甘油酸酯激酶 1(PGK1)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)表达与病理特征和预后的关系。方法 回顾性选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月榆林市第一医院收治的 106 例子宫内膜癌患者作为研究对象。采用免疫组化染色法检测子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织内 PGK1、VEGF-C 表达,比较子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织 PGK1、VEGF-C 表达。比较不同病理特征子宫内膜癌患者癌组织内 PGK1、VEGF-C 表达;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 PGK1、VEGF-C 表达患者的预后情况。结果 子宫内膜癌患者癌组织中 PGK1 高表达、VEGF-C 阳性患者比例显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。PGK1 高表达患者低分化、FIGO 分期 III ~ IV 期和有淋巴结转移患者比例显著高于 PGK1 低表达患者($P < 0.05$),VEGF-C 阳性患者 FIGO 分期 III ~ IV 期和有淋巴结转移患者比例显著高于 VEGF-C 阴性患者($P < 0.05$)。106 例子宫内膜癌患者 3 年生存率为 79.25%(84/106);Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,子宫内膜癌组织 PGK1 高表达患者 3 年生存率[67.44%(29/43)]显著低于 PGK1 低表达患者[87.30%(55/63)],差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 7.513, P < 0.01$);VEGF-C 阳性患者 3 年生存率[75.00%(60/80)]显著低于 VEGF-C 阴性患者[92.31%(24/26)],差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 6.527, P < 0.01$)。结论 PGK1、VEGF-C 水平与子宫内膜癌的发生和发展密切相关,PGK1 高表达、VEGF-C 阳性患者疾病进展更严重,预后更差。

关键词:子宫内膜癌; 磷酸甘油酸酯激酶 1; 血管内皮生长因子-C; 病理特征; 预后

中图分类号: 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)09-1303-04

Relationship of PGK1 and VEGF-C expression in tissues of patients with endometrial cancer with pathological features and prognosis

WANG Kun¹, CHEN Qiang^{2△}

1. Department of Pathology; 2. Department of Hand and Foot Microsurgery, Yulin First Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) and vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in tissues of patients with endometrial cancer with pathological features and prognosis. **Methods** A total of 106 patients with endometrial cancer treated in Yulin First Hospital from May 2017 to May 2020 were retrospectively selected as the study subjects. Immunohistochemical staining method was used to detect the expression of PGK1 and VEGF-C in cancer tissues and paracancerous tissues of patients with endometrial cancer. The expression of PGK1 and VEGF-C in cancerous tissues and paracancerous tissues was compared. The expression of PGK1 and VEGF-C in cancerous tissues of endometrial carcinoma patients with different pathological features was compared. The Kaplan-Meier survival curves was adopted to analyze the prognosis of patients with different PGK1 and VEGF-C expression. **Results** The proportions of patients with high expression of PGK1 and VEGF-C positivity in cancerous tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P < 0.05$). The proportions of low-differentiation, FIGO stages III to IV and lymph node metastasis in patients with high PGK1 expression were significantly higher than those in patients with low PGK1 expression ($P < 0.05$), and the proportions of FIGO stages III to IV and lymph node metastasis in VEGF-C-positive patients were significantly higher than those in VEGF-C-negative patients ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of 106 patients with endometrial carcinoma was 79.25%(84/106). Kaplan-Meier survival results showed that the 3-year survival rates of patients with high PGK1 expression [67.44%(29/43)] were significantly lower than those of patients with low PGK1 expression [87.30%(55/63)], with statistically significant difference (Log-Rank $\chi^2 = 7.513, P < 0.01$); the 3-year survival rate of VEGF-C-positive patients [75.00%(60/80)] was significantly lower than that of VEGF-C-negative patients [92.31%(24/26)] with statistically significant difference (Log-Rank $\chi^2 = 6.527, P < 0.01$). **Conclusion** The levels of PGK1 and VEGF-C are closely related to the occurrence and development of endometrial cancer. Pa-

tients with high expression of PGK1 and VEGF-C positivity have more serious disease progression and worse prognosis.

Key words: endometrial cancer; phosphoglycerate kinase 1; vascular endothelial growth factor-C; pathological feature; prognosis

子宫内膜癌是一种常见的发生于子宫内膜上皮的女性生殖器官恶性肿瘤,近年来随着肥胖、多囊卵巢综合征的增多,子宫内膜癌的发病率和病死率也不断升高^[1-2]。苏立贞等^[3]研究发现,免疫细胞、炎症因子、血管新生、原癌基因激活等与肿瘤的发生和发展密切相关。有研究表明,子宫内膜癌发病机制复杂,环境、遗传等因素均与其发病相关^[4-5],磷酸甘油酸酯激酶 1(PGK1)在糖酵解过程中具有重要作用,可调控磷酸激酶的激活程度,影响癌细胞进展,在乳腺癌、肝癌、胃癌等中其表达会增加^[6];血管内皮生长因子-C(VEGF-C)参与肿瘤组织的血管和淋巴管新生过程,也与肿瘤的淋巴结转移有一定关系^[7]。有研究发现,PGK1、VEGF-C 参与子宫内膜癌的病理过程^[8-9]。通过监测相关因子的表达情况可能发现该病发生的分子机制,对于患者针对性治疗方案的制订及预后的改善具有重要意义。本研究通过观察子宫内膜癌患者癌组织及癌旁组织中 PGK1、VEGF-C 的表达及其与患者病理特征的关系,探讨 PGK1、VEGF-C 在子宫内膜癌中的发病机制,以期为子宫内膜癌的早期诊治提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月榆林市第一医院收治的 106 例子宫内膜癌患者作为研究对象,所有患者均经组织病理检查确诊,每例标本中均含有癌组织和癌旁组织。本研究通过榆林市第一医院医学伦理委员会批准(2020-17 号),所有研究对象均签署知情同意书。纳入标准:(1)子宫内膜癌符合第 4 版《子宫内膜癌诊断与治疗指南》^[10]中相关诊断标准;(2)经术后病理学检查确诊为子宫内膜癌;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)首次确诊;(5)临床资料完整。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)生殖系统先天畸形;(3)术前有放化疗史;(4)伴其他恶性肿瘤;(5)生殖道盆腔感染;(6)脏器功能严重障碍;(7)合并内分泌疾病;(8)存活时间 ≤ 3 个月。

1.2 方法 (1)比较子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织 PGK1、VEGF-C 表达。采用免疫组织化学染色法检测子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织内 PGK1、VEGF-C 表达,癌旁组织取距离癌组织 5 cm 以上的正常子宫内膜组织。PGK1、VEGF-C 主要分布于细胞质中,依据染色强度与阳性细胞占比评分之积对 PGK1、VEGF-C 进行判定。染色强度评分 0 分(无色)、1 分(浅黄色)、2 分(黄色)、3 分(棕色);阳性细胞占比评分:0 分($< 5\%$)、1 分($5\% \sim < 25\%$)、2 分($25\% \sim < 50\%$)、3 分($50\% \sim < 75\%$)、4 分($\geq 75\%$);PGK1 乘积: > 5 分为高表达, ≤ 5 分为低表达;VEGF-C 乘积: > 2 分为阳性, ≤ 2 分为阴性。(2)

分析子宫内膜癌患者癌组织 PGK1、VEGF-C 表达与病理特征间的关系。收集患者的年龄、肿瘤最大径、病理类型、分化程度、国际妇产科联盟(FIGO)分期、肌层浸润深度、淋巴转移状态等临床资料,比较不同病理特征子宫内膜癌患者癌组织内 PGK1、VEGF-C 表达。(3)比较子宫内膜癌组织内不同 PGK1、VEGF-C 表达患者的预后情况。院外随访 3 年,采用电话或门诊的形式观察 PGK1 高表达、PGK1 低表达、VEGF-C 阳性、VEGF-C 阴性患者的 3 年生存情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据。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 GraphPadPrism8.0 软件进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析和 Log-Rank 检验,分析不同 PGK1、VEGF-C 表达患者的预后情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织 PGK1、VEGF-C 表达比较 子宫内膜癌患者癌组织中 PGK1 高表达、VEGF-C 阳性患者比例显著高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 子宫内膜癌患者癌组织与癌旁组织 PGK1、VEGF-C 表达比较[n(%)]

组织	n	PGK1		VEGF-C	
		高表达	低表达	阳性	阴性
癌组织	106	43(40.57)	63(59.43)	80(75.47)	26(24.53)
癌旁组织	106	9(8.49)	97(91.51)	38(35.85)	68(64.15)
χ^2		29.456		33.715	
P		< 0.001		< 0.001	

2.2 子宫内膜癌患者癌组织内 PGK1、VEGF-C 表达与临床特征的关系 PGK1 高表达患者低分化、FIGO 分期为 III~IV 期及有淋巴结转移比例显著高于 PGK1 低表达患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),VEGF-C 阳性患者 FIGO 分期 III~IV 期和有淋巴结转移比例显著高于 VEGF-C 阴性患者($P < 0.05$)。见表 2。

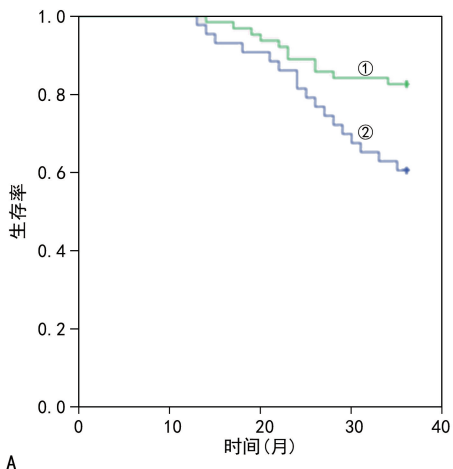
2.3 子宫内膜癌组织内不同 PGK1、VEGF-C 表达与患者预后的关系 对 106 例子宫内膜癌患者进行 3 年随访,3 年生存率为 79.25%(84/106);子宫内膜癌组织 PGK1 高表达患者 3 年生存率为 67.44%(29/43),子宫内膜癌组织 PGK1 低表达患者 3 年生存率为 87.30%(55/63),Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,PGK1 高表达患者 3 年生存率显著低于 PGK1 低表达患者(Log-Rank $\chi^2 = 7.513, P < 0.01$);子宫

内膜癌组织 VEGF-C 阳性患者 3 年生存率为 75.00%(60/80), 子宫内膜癌组织 VEGF-C 阴性患者 3 年生存率为 92.31%(24/26), Kaplan-Meier 生存曲

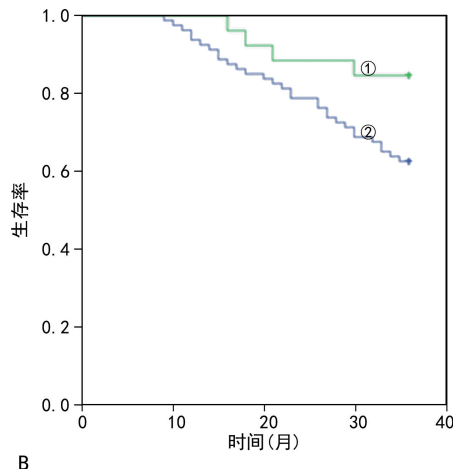
线分析结果显示, VEGF-C 阳性患者 3 年生存率显著低于 VEGF-C 阴性患者(Log-Rank $\chi^2 = 6.527, P < 0.01$)。见图 1。

表 2 子宫内膜癌患者癌组织内 PGK1、VEGF-C 表达与临床特征间的关系[n(%)]

临床特征	n	PGK1		χ^2	P	VEGF-C		χ^2	P
		高表达	低表达			阳性	阴性		
年龄				0.029	0.864			0.387	0.534
≥ 60 岁	68	28(41.18)	40(58.82)			50(73.53)	18(26.47)		
< 60 岁	38	15(39.47)	23(60.52)			30(78.95)	8(21.05)		
肿瘤最大径				0.006	0.941			1.752	0.186
≥ 5 cm	30	12(40.00)	18(60.00)			20(66.67)	10(33.33)		
< 5 cm	76	31(40.79)	45(59.21)			60(78.95)	16(21.05)		
病理类型				0.066	0.797			1.484	0.223
腺癌	85	35(41.18)	50(58.82)			62(72.94)	23(27.06)		
其他	21	8(38.10)	13(61.90)			18(85.71)	3(14.29)		
分化程度				12.299	< 0.001			1.070	0.301
低分化	36	23(63.89)	13(36.11)			25(69.44)	11(30.56)		
中高分化	70	20(28.57)	50(71.29)			55(78.57)	15(21.43)		
FIGO 分期				17.505	< 0.001			28.510	< 0.001
I ~ II 期	58	13(22.41)	45(77.59)			32(55.17)	26(44.83)		
III ~ IV 期	48	30(62.50)	18(37.50)			48(100.00)	0(0.00)		
肌层浸润深度				0.070	0.792			0.107	0.744
$\geq 50\%$	46	18(39.13)	28(60.87)			34(73.91)	12(26.09)		
$< 50\%$	60	25(41.67)	35(58.33)			46(76.67)	14(23.33)		
淋巴转移状态				31.594	< 0.001			10.063	0.002
有淋巴结转移	40	30(75.00)	10(25.00)			37(92.50)	3(7.50)		
无淋巴结转移	66	13(19.70)	53(80.30)			43(65.15)	23(34.85)		



①PGK1高表达
②PGK1低表达
+失访



①VEGF-C高表达
②VEGF-C低表达
+失访

注:A 为不同 PGK1 表达患者的 3 年生存曲线;B 为不同 VEGF-C 表达患者的 3 年生存曲线。

图 1 子宫内膜癌组织内不同 PGK1、VEGF-C 表达预测患者预后不良 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

本研究结果显示, 子宫内膜癌患者癌组织中 PGK1 高表达、VEGF-C 阳性患者比例显著高于癌旁组织($P < 0.05$), 提示 PGK1 高表达及 VEGF-C 阳性表达对于子宫内膜癌的发生具有重要作用。PGK1 是糖酵解过程中重要的三磷酸腺苷合成酶, 有催化 1,3-二磷酸甘油酸向 3-磷酸甘油酸转变的作用^[11]。肿瘤组织血管大量扩张的同时伴随有组织缺氧现象, 会抑制线粒体丙酮酸氧化磷酸化过程, 乳酸增加, 可通过 PGK1 反映丙酮酸生成的乳酸水平, PGK1 高表达也

意味着肿瘤组织的生成与增殖。VEGF-C 属于 VEGF 家族成员, 也是淋巴管生成因子, VEGF-C 与血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR-2) 结合可使酪氨酸激酶信号途径得到激活, 并促进淋巴上皮细胞增殖和淋巴管生成^[12]; VEGF-C 可通过影响肿瘤细胞生存与分化使化疗灵敏度下降, 降低抗肿瘤治疗效果; 也有相关研究指出, VEGF-C 在食管癌、甲状腺癌等中均呈阳性表达, 且能够促进肿瘤浸润、扩散和转移^[13-14]。

有研究显示, 分化程度、FIGO 分期、淋巴转移状

态与肿瘤患者病情进展及预后密切相关,低分化、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期及淋巴结转移患者的病情会更严重,预后也会更差^[15]。本研究在观察 PGK1、VEGF-C 与子宫内膜癌患者病理特征的关系时发现,PGK1 高表达患者低分化、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的患者比例显著高于 PGK1 低表达患者 ($P < 0.05$),而 VEGF-C 阳性患者 FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的患者比例显著高于 VEGF-C 阴性患者 ($P < 0.05$),提示 PGK1、VEGF-C 不仅与子宫内膜癌发病过程相关,且影响患者的疾病进展。分析原因主要为,PGK1 对子宫内膜腺体细胞内磷酸化程度具有重要影响,有加剧癌细胞生物学特征恶化的作用,细胞质乳酸堆积是肿瘤发展的重要过程,肿瘤细胞的侵袭、转移与乳酸代谢水平息息相关,子宫内膜癌患者病情进展的过程中会不断产生大量的乳酸,PGK1 表达会显著上升^[16]。VEGF-C 一方面可诱导肿瘤周边淋巴管的新生,另一方面可使原有淋巴管增生、扩张,并促使两者融合,扩大肿瘤细胞的接触面积,为其提供更多氧气和营养物质;VEGF-C 还能提高血管及淋巴管通透性,调节淋巴内皮细胞黏附因子表达,增加肿瘤细胞侵袭和转移风险^[17];VEGF-C 与 VEGFR-2、VEGFR-3 具有相互作用,能够促进肿瘤细胞生长、增殖,抑制肿瘤细胞凋亡,提高肿瘤细胞的增殖活性及浸润性,使肿瘤进一步发展、恶化^[18]。

另外,本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,PGK1 高表达患者 3 年生存率显著低于 PGK1 低表达患者 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 7.513, P < 0.01$);VEGF-C 阳性患者 3 年生存率显著低于 VEGF-C 阴性患者 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 6.527, P < 0.01$),提示 PGK1、VEGF-C 表达与子宫内膜癌患者预后有关,PGK1 高表达及 VEGF-C 阳性大概率预示患者预后不良,这可能是随着 PGK1 和 VEGF-C 的表达的增加,子宫内膜癌患者肿瘤恶性程度较高、病情加重、淋巴结转移风险升高,容易导致患者出现不良预后。由于样本量的限制,本研究也存在一定不足,后续研究还需扩大样本量、延长随访时间,进一步验证研究结果。

综上所述,子宫内膜癌患者组织内 PGK1 呈高表达,VEGF-C 呈阳性表达,且 PGK1、VEGF-C 与病理特征、疾病进展及预后密切相关。

参考文献

- [1] 邢艳,何玥,吴玉梅. 子宫内膜非典型增生及早期子宫内膜癌保留生育功能治疗后妊娠结局相关影响因素的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7): 39-42.
- [2] NI J, LIANG S, SHAN B, et al. Methylation-associated silencing of miR-638 promotes endometrial carcinoma progression by targeting MEF2C[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(6): 1753-1770.
- [3] 苏立贞,孟洁,晋婕,等. miR-155、HE4、VEGF 在子宫内膜癌中的表达及与患者预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(22): 3062-3064.
- [4] ERIKSSON A G Z, MUELLER J J. Advances in management of nonendometrioid endometrial carcinoma, with an emphasis on the sentinel lymph node technique[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(5): 457-463.
- [5] 李柯. 糖类抗原 125 与血管内皮生长因子检测在子宫内膜癌中的价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(12): 1593-1595, 1598.
- [6] RUSSO M, NEWELL J M, BUDURLEAN L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma [J]. Cancer, 2020, 126(12): 2775-2783.
- [7] 刘艳,冯宁. Galectin-3、VEGF-C、SFRP1 在宫颈鳞癌、宫颈上皮内瘤变及宫颈炎组织中的表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(15): 2073-2077.
- [8] 许高云,夏步胜,蒋业忠. 子宫内膜癌组织中血管内皮生长因子-C、细胞增殖抗原 Ki-67 的表达及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(4): 481-484.
- [9] 郭立文,曹罗元,陈惠华,等. 组织内 PGK1、SOCS1、LAG-3 水平与子宫内膜癌病理特征的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(24): 2624-2628.
- [10] 周琦,吴小华,刘继红,等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南 [J]. 4 版. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-886.
- [11] JIN C, ZHU X, WU H, et al. Perturbation of phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) only marginally affects glycolysis in cancer cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(19): 6425-6446.
- [12] LI X, SONG D, LIU H, et al. Expression levels of VEGF-C and VEGFR-3 in renal cell carcinoma and their association with lymph node metastasis [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 554-554.
- [13] CERIC S, CERIC T, POJSKIC N, et al. Immunohistochemical expression and prognostic significance of VEGF-C in well-differentiated thyroid cancer[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2020, 16(4): 409-416.
- [14] WANG Y, ZHANG W, LIU W, et al. Long noncoding RNA VESTAR regulates lymphangiogenesis and lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing VEGFC mRNA stability[J]. Cancer Res, 2021, 81(12): 3187-3199.
- [15] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, RAIMONDO D, et al. Prognostic value of myometrial invasion and TCGA groups of endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(2): 401-406.
- [16] 郭静,王雅莉,李红娟,等. MTA2、PGK1 在子宫内膜癌组织中的表达及其与肿瘤进展的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(9): 1442-1444, 1452.
- [17] CHEN C, LUO Y, HE W, et al. Exosomal long noncoding RNA LNMAT2 promotes lymphatic metastasis in bladder cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 404-421.
- [18] 王华寿,卢陈嘉,黄俊文,等. 肺癌组织环指蛋白 181、转移相关基因 1、血管内皮生长因子 C 表达及与患者临床病理特征和预后相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(1): 110-113.