

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.031

血清睾酮、PON-1、PKM2 与子宫内膜癌患者临床病理特征和预后的关系*

汪佳玲¹ 张静娟² 陈舒月¹ 张靖文¹ 王小雨³ 冯文^{1Δ}

(1 徐州医科大学附属连云港医院妇科 江苏 连云港 222000; 2 锦州医科大学研究生院 辽宁 锦州 121001;

3 南京医科大学连云港临床医学院 江苏 连云港 222000)

摘要 目的:探讨血清睾酮(T)、对氧磷酶-1(PON-1)、丙酮酸激酶 M2(PKM2)与子宫内膜癌(EC)患者临床病理特征和预后的关系。**方法:**收集 120 例 EC 患者的临床资料,分析血清 T、PON-1、PKM2 与 EC 患者临床病理特征的关系;绘制 K-M 生存曲线分析 3 年总生存率(OS);Cox 比例风险模型分析影响因素。**结果:**肌层浸润 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性、国际妇产科联盟(FIGO)分期为 III-IV 期的血清 T 及 PKM2 水平较肌层浸润 $< 1/2$ 、无淋巴结转移、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阴性、FIGO 分期为 I-II 期更高,而 PON-1 则相对更低($P < 0.05$)。EC 患者血清 T 及 PKM2 低水平, PON-1 高水平的 3 年 OS 较血清 T 及 PKM2 高水平, PON-1 低水平更高($P < 0.05$)。Cox 比例风险模型分析显示,腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性、血清 T 高水平、PON-1 低水平及 PKM2 高水平是 EC 患者不良预后的危险因素。**结论:**血清 T、PKM2 高水平, PON-1 低水平与 EC 患者的肌层浸润、淋巴结转移、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性、FIGO 分期 III-IV 期及不良预后有关, EC 患者不良预后的危险因素包括腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性、血清 T 高水平、PON-1 低水平及 PKM2 高水平。

关键词:子宫内膜癌;睾酮;对氧磷酶-1;丙酮酸激酶 M2;临床病理特征;预后

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)22-4308-03

Relationship between Serum Testosterone, PON-1, PKM2 and Clinicopathological Features and Prognosis of Endometrial Cancer Patients*

WANG Jia-ling¹, ZHANG Jing-juan², CHEN Shu-yue¹, ZHANG Jing-wen¹, WANG Xiao-yu³, FENG Wen^{1Δ}

(1 Department of Gynaecology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China;

2 Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121001, China;

3 Lianyungang Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum testosterone (T), paraoxonase-1 (PON-1), pyruvate kinase M2 (PKM2) and clinicopathological features and prognosis of endometrial carcinoma (EC) patients. **Methods:** The clinical data of 120 EC patients were collected. The relationship between serum T, PON-1, PKM2 and clinicopathological features of EC patients was analyzed. The 3-year overall survival (OS) was analyzed by drawn K-M survival curve. The prognostic factors of EC patients were analyzed by Cox proportional hazard model. **Results:** The levels of serum T and PKM2 in patients with myometrial invasion $\geq 1/2$, lymph node metastasis, ascites or tumor cell flushing fluid positive and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage III-IV were higher than those in patients with myometrial invasion $< 1/2$, no lymph node metastasis, ascites or tumor cell flushing fluid negative and FIGO stage I-II, while PON-1 was relatively lower ($P < 0.05$). The 3-year OS of EC patients with high PON-1 level was higher than that of EC patients with high serum T and PKM2 levels, and the low level of PON-1 was higher ($P < 0.05$). Cox proportional hazard model analysis showed that, ascites or tumor cell flushing fluid positive, high serum T level, low PON-1 level and high PKM2 level were risk factors for poor prognosis in EC patients. **Conclusion:** High levels of serum T, PKM2, and low levels of PON-1 are associate with myometrial invasion, lymph node metastasis, ascites or tumor cell flushing fluid positive, FIGO stage III-IV and poor prognosis in EC patients, risk factors for poor prognosis in EC patients include ascites or tumor cell flushing fluid positive, high levels of serum T, low levels of PON-1 and high levels of PKM2.

Key words: Endometrial carcinoma; Testosterone; Paraoxonase-1; Pyruvate kinase M2; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4308-03

* 基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F201669)

作者简介:汪佳玲(1997-),女,在读硕士研究生,住院医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: 17314681937@163.com

Δ 通讯作者:冯文(1968-),女,硕士,主任医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: fengw125@126.com

(收稿日期:2024-05-24 接受日期:2024-06-20)

前言

子宫内膜癌(EC)为女性常见恶性肿瘤,临床治疗 EC 的常用手段为手术治疗,预后通常较好,但也存在部分患者远期预后仍不理想^[1]。对氧磷酶-1(PON-1)是一种钙依赖性水解酶,研究显示,PON-1 参与 EC 的发生发展过程,且与非肌层浸润性膀胱癌患者术后生存及预后有关^[2],丙酮酸激酶 M2(PKM2)作为典型代谢调控酶,PKM2 与非肌层浸润性膀胱癌的预后有关^[3],睾酮(T)可增加患者体内雌激素水平促进 EC 的发生发展,其水平变化程度与多卵巢巢综合征患者的预后有关^[4]。目前关于血清 T、PON-1、PKM2 与 EC 患者临床病理特征和预后关系尚不清楚。本研究就此展开探讨,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 6 月到 2020 年 1 月在我院接受治疗的 EC 患者 120 例。纳入标准:(1)均为 I 型 EC,初治患者;(2)年龄大于 18 周岁;(3)术前未接受放疗及相关内分泌疗法;(4)签署同意书。排除标准:(1)合并其他类别的恶性肿瘤;(2)存在心、肝、肺、肾等脏器的严重疾病;(3)合并血液疾病;(4)合并骨关节疾病;(5)合并内分泌疾病。

1.2 研究方法

收集 EC 患者包括:年龄、BMI、高血压情况、糖尿病情况、绝经情况、肿瘤大小、肌层浸润情况、淋巴结转移情况、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液情况、FIGO 分期、分化程度、血清 T、PON-1、PKM2 水平等临床资料。

1.3 随访

患者出院后通过复查或电话等方式随访 3 年,观察并记录 EC 患者 3 年总体生存率(OS)^[6]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件处理有关数据。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。绘制 K-M 生存曲线分析 3 年 OS。Cox 比例风险模型分析预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 T、PON-1、PKM2 与临床病理特征的关系分析

肌层浸润 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性、FIGO 分期为 III-IV 期的血清 T 及 PKM2 水平较肌层浸润 $< 1/2$ 、无淋巴结转移、腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阴性、FIGO 分期为 I-II 期更高,而 PON-1 则相对更低 ($P < 0.05$),EC 患者血清 T、PKM2 及 PON-1 与 EC 患者肿瘤大小及分化程度无关。见表 1。

表 1 T、PON-1、PKM2 与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Relationship between T, PON-1, PKM2 and clinicopathological features($\bar{x} \pm s$)

Pathological features	n	T(ng/dl)	t	P	PON-1(kU/L)	t	P	PKM2 (ng/mL)	t	P
Tumor size (cm)			-0.558	0.578		0.356	0.723		-0.041	0.967
<2	58	61.47± 15.03			76.42± 16.18			20.18± 5.43		
≥ 2	62	63.24± 19.55			75.33± 17.29			20.22± 5.28		
Myometrial invasion			-4.875	0.000		2.645	0.009		-8.560	0.000
<1/2	50	52.22± 19.24			80.41± 17.42			16.54± 3.47		
$\geq 1/2$	70	69.64± 19.34			72.61± 14.77			22.81± 4.55		
Lymph node metastasis			6.050	0.000		-7.207	0.000		3.937	0.000
Yes	29	78.24± 16.68			54.26± 15.33			23.54± 5.39		
No	91	57.33± 16.06			82.74± 19.42			19.13± 5.21		
Ascites or tumor cell flushing fluid			8.438	0.000		-14.268	0.000		5.525	0.000
Positive	48	77.95± 18.39			52.57± 13.51			23.41± 5.28		
Negative	72	52.00± 13.18			91.39± 15.28			18.06± 5.14		
FIGO stage			-9.484	0.000		4.796	0.000		-12.257	0.000
I - II	84	53.29± 14.90			81.32± 20.39			16.39± 5.12		
III-IV	36	83.59± 18.46			63.11± 15.45			29.09± 5.39		
Degree of differentiation			-1.293	0.198		-1.308	0.193		-1.574	0.118
Low differentiation	62	60.25± 18.39			73.84± 18.32			19.48± 5.13		
Mid to high differentiation	58	64.72± 19.47			78.09± 17.19			20.97± 5.24		

2.3 不同血清 T、PON-1、PKM2 表达 EC 患者 3 年 OS 比较

随访 3 年,无失访病例。以血清 T \geq 62.38 ng/dl、PON-1 \geq 75.86 kU/L、PKM2 \geq 20.20 ng/mL 为相对高水平表达,反之则为低表达水平。EC 患者血清 T 低水平 46(90.20%),PKM2 低水

平 49(89.09%),PON-1 高水平 54(87.10%)的 3 年 OS 较血清 T 高水平 46(66.67%)及 PKM2 高水平 44(67.69%),PON-1 低水平 39(67.24%)更高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同血清 T、PON-1、PKM2 表达 EC 患者 3 年 OS 比较

Table 2 Comparison of 3-year OS of EC patients with different serum T, PON-1 and PKM2 expression

Indexes	Expression	n	3-year survival n(%)	Logrank χ^2	P
T	High level	69	46(66.67)	6.180	0.013
	Low level	51	46(90.20)		
PON-1	High level	62	54(87.10)	5.498	0.019
	Low level	58	39(67.24)		
PKM2	High level	65	44(67.69)	6.396	0.011
	Low level	55	49(89.09)		

2.4 单因素及 Cox 多因素分析

因变量为 EC 患者预后(生存 =0,死亡 =1)。分析结果显示,腹腔积液或肿瘤细胞冲洗液阳性 [HR (95%CI):2.307 (1.239~4.294)]、血清 T[HR (95%CI):2.611 (1.195~5.709)]、PON-1[HR (95%CI):1.730 (1.111~2.694)]及 PKM2[HR (95%CI):1.991 (1.060~3.744)] 是 EC 患者预后的危险因素($P=0.008,0.016,0.015,0.032$)。

3 讨论

研究证实^[5],肿瘤标志物对 EC 临床早期诊断工作起到十分重要辅助作用,但临床诊断 EC 比较常用的几种肿瘤标志物由于特异性较低,无法精准诊断 EC。因此有必要探寻与 EC 患者临床病理特征和预后相关的血清指标。

T 属于雄性激素,其表达参与前列腺癌及 EC 等多种肿瘤疾病的发病及进展^[6]。同时,T 还被指出与 EC 肿瘤细胞增殖情况影响^[7]。本研究结果显示,血清 T 与 EC 患者临床病理特征和预后有关。分析原因为 EC 对雌激素受体具有依赖性,可将 EC 分成依赖类型和非依赖类型^[8]。EC Ishikawa 作为依赖类型 EC 的一种具有代表意义的细胞株,其受到各种浓度 T 影响,使得 EC Ishikawa 细胞增殖。经 T 作用后,促进 EC 细胞增殖。另有研究显示^[9],经过 T 作用,凋亡抑制类型基因 B 细胞淋巴瘤相关蛋白 -2 表达情况得到上调,并且凋亡促进类型基因 B 细胞淋巴瘤 -2 相关 X 蛋白表达下调。说明 T 能够对细胞凋亡产生抑制作用,进而发挥促进 EC 细胞增殖作用。

PON-1 属于血清内对氧磷酶家族,当其活性发生变化不但容易引起糖尿病或者高血压等发生,还可参与 EC 发病与进展^[10]。同时 PON-1 在多种类型癌症患者血清内表达活性明显低于健康状态人群。本研究发现,PON-1 水平降低与部分恶性临床病理特征有关,同时其也是 EC 患者预后的危险因素,分析原因在于 PON-1 活性伴随机体氧化应激情况以及炎症反应情况等发生改变,且当 PON-1 表达出现下调时,线粒体自身分裂加速,引起 EC 癌细胞快速生长,并表现出高侵袭特点^[11]。

肿瘤细胞的过度增殖情况可反映出肿瘤细胞存在能量代谢异常。肿瘤细胞通常通过糖酵解方式获得产能,PKM2 为丙酮

酸激酶的一种同工酶,其通常在胚胎组织、肿瘤细胞中表达^[12]。本研究发现,PKM2 水平升高与恶性临床病理特征有关,同时 PKM2 水平升高是 EC 患者预后的危险因素,分析原因为 EC 细胞能够将关闭状态的 PKM2 转化开启,并且通过其获得增殖所需能量的来源^[13]。PKM2 所形成二聚体能够经瓦伯格效应实现促进 EC 癌细胞增殖分化等,其过度表达对 EC 细胞产生刺激作用,促使其形成大量血管,进而加重病情。

本研究 Cox 比例风险模型分析结果显示,腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性也是 EC 患者预后的危险因素。原因在于腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液阳性的 EC 患者病情往往更加严重。

综上所述,血清 T、PON-1、PKM2 与 EC 患者临床病理特征和预后有关,且腹腔积液亦或是肿瘤细胞冲洗液、血清 T、PON-1 及 PKM2 是 EC 患者预后的影响因素。

参考文献(References)

- [1] Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer [J]. Lancet, 2022, 399(10333): 1412-1428.
- [2] 豆秋彦,冯文,王志远.原发性子宫内膜癌血清 PON-1 活性及 Q192R 基因多态性的检测及临床意义[J].现代肿瘤医学,2022,30(8): 1449-1453.
- [3] 蔡尚霞,姜海英,杨浩.血清 CA-125、IL-6、PKM2 检测在子宫内膜癌诊断中的意义[J].中国实验诊断学,2018,22(10): 1758-1759.
- [4] 王攀,申庆文,叶国柳.血清 25 羟维生素 D3、糖类抗原 125、睾酮在子宫内膜癌中的表达及其联合检测的临床价值 [J].安徽医药,2022,26(12): 2434-2438.
- [5] 冯珍珍.不同分化程度的子宫内膜癌患者血清 PKM2 和 APN 水平表达及临床意义[J].医药论坛杂志,2021,42(15): 116-119.
- [6] Kokts-Porietis RL, McNeil J, Nelson G, et al. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival [J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(3): 727-733.
- [7] Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency[J]. BJU Int, 2019, 124(5): 722-729.
- [8] 缪梦丹.雄激素及其受体与子宫内膜癌的研究进展[J].实用妇产科杂志,2023,39(3): 196-199.

TAT 预测重型胎盘早剥的敏感度为 89.43%、特异度为 61.23%、AUC 为 0.901, 提示血浆 t-PAIC 联合 TAT 预测重型胎盘早剥的效能较好, 这可能与重型胎盘早剥孕妇机体凝血活化明显、产生大量凝血因子有关。值得注意的是, Gomez-Tolub^[14] 等研究表明, 重型胎盘早剥孕妇发生弥散性血管内凝血的直接原因, 在于机体产生大量凝血酶并继发全身微血管血栓形成。然而 t-PAIC 和 TAT 与胎盘早剥孕妇发生弥散性血管内凝血的关系如何, 有待明确, 相关研究鲜有报道。由于弥散性血管内凝血发生和胎盘早剥病情进展的机制相似, 均与机体凝血活化、微血管血栓形成有关^[15]。故推测 t-PAIC 和 TAT 具有预测胎盘早剥孕妇发生弥散性血管内凝血的潜在作用。本研究的 ROC 曲线分析可知, 血浆 t-PAIC 联合 TAT 预测胎盘早剥孕妇发生弥散性血管内凝血的 AUC 高达 0.920, 提示预测效能较好。出现上述结果的原因, 考虑如下: 胎盘早剥孕妇血液循环中 t-PAIC 和 TAT 的浓度同时升高, 容易诱发凝血活化、血栓形成并消耗凝血因子, 进而继发纤溶亢进, 引起微循环衰竭。

综上所述, 胎盘早剥孕妇血浆 t-PAIC、TAT 水平均明显升高, 与其病情严重程度有关, 联合应用可进一步提高对孕妇继发弥散性血管内凝血的预测效能。

参考文献(References)

- [1] Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(5S): S1313-S1329.
 - [2] Sugimoto A, Tanaka T, Ashihara K, et al. The Effect of Maternal Coagulation Parameters on Fetal Acidemia in Placental Abruption[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7504.
 - [3] 王猛, 于丹军, 刘匀, 等. 血浆凝血与纤溶标志物对急性白血病合并 DIC 患者早期诊断及预后的评估价值 [J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(8): 938-942.
 - [4] Jenabi E, Salimi Z, Ayubi E, et al. The environmental risk factors prior to conception associated with placental abruption: an umbrella review [J]. *Syst Rev*, 2022, 11(1): 55.
 - [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第 1 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(12): 957-958.
 - [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 978-979.
 - [7] 包晓玮, 王暄, 金宁, 等. 血浆 TM、TAT、PIC、t-PAIC 在脓毒症致 DIC 中的早期诊断价值[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021, 42(3): 327-332, 342.
 - [8] 赵园, 王亚玲, 俞春芝. 纤溶酶- α 2-纤溶酶抑制剂复合物和凝血酶-抗凝血酶复合物在产后出血患者大量输血风险分层中的作用[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(12): 1123-1127.
 - [9] Soffer MD, Bendapudi PK, Roberts DJ, et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with placental abruption despite maternal improvement: a case report [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 365.
 - [10] Lueh A, Blue N, Silver RM, et al. Prospective evaluation of placental abruption in nulliparous women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 8603-8610.
 - [11] Wu Y, Qiao Y, Zhang Y, et al. Trimester-specific reference intervals of TAT, TM, tPAI-C and PIC for healthy Chinese pregnant women[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(1): 368-374.
 - [12] Sano Y, Kasai M, Shinoda S, et al. The indicators for early blood transfusion in patients with placental abruption with intrauterine fetal death: a retrospective review[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 847.
 - [13] Wada Y, Takahashi H, Sasabuchi Y, et al. Maternal outcomes of placental abruption with intrauterine fetal death and delivery routes: A nationwide observational study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102(6): 708-715.
 - [14] Gomez-Tolub R, Rabinovich A, Kachko E, et al. Placental abruption as a trigger of DIC in women with HELLP syndrome: a population-based study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(17): 3259-3269.
 - [15] Miyazaki M, Suzuki S. Clinical Factors Predicting Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Women With Placental Abruption and a Live Fetus[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42506.
-
- (上接第 4310 页)
- [9] 吴坚, 郑康唐, 张琳, 等. 多囊卵巢综合征卵巢颗粒细胞凋亡调控蛋白 Bcl-2、Bax、p53 的表达及其意义 [J]. *新医学*, 2019, 50(7): 536-539.
 - [10] 杨琳, 梁鑫, 于茜, 等. 不同 FIGO 分期子宫内膜癌患者外周血红细胞分布宽度、血清对氧磷酶-1 表达水平差异及其诊断价值分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2124-2129.
 - [11] Huang J, Yun Y, Chen H, et al. Association of PON-1 polymorphism with susceptibility to and severity of ischemic stroke in the Chinese population[J]. *Per Med*, 2022, 19(3): 219-228.
 - [12] Zhang Z, Deng X, Liu Y, et al. PKM2, function and expression and regulation[J]. *Cell Biosci*, 2019, 26(1): 9-52.
 - [13] Lai YJ, Chou YC, Lin YJ, et al. Pyruvate Kinase M2 Expression: A Potential Metabolic Biomarker to Differentiate Endometrial Precancer and Cancer That Is Associated with Poor Outcomes in Endometrial Carcinoma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(23): 4589.