

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.031

I 型子宫内膜癌组织 Amot、YAP1 蛋白表达与临床病理参数和预后的关系研究 *

王俊毅¹ 陆晓媛^{2△} 经 莉² 董娇娇¹ 谷佳斐¹

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221004; 2 徐州医科大学附属医院妇产科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的:研究 I 型子宫内膜癌(EC)组织中血管生成抑制素结合蛋白(Amot)、Yes 相关蛋白 1(YAP1)表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取自 2014 年 01 月至 2017 年 6 月期间徐州医科大学附属医院诊治的 75 例 I 型 EC 患者为研究对象(EC 组),以同期诊治的 30 例病理证实的非典型增生子宫内膜组织标本为非典型增生子宫内膜组,以 30 例同期经病理证实的正常子宫内膜组织标本为正常子宫内膜组。采用免疫组化法检测各组子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白表达。采用 Spearman 秩相关性分析 I 型 EC 癌组织中 Amot 蛋白与 YAP1 蛋白表达的相关性。比较不同临床病理特征 I 型 EC 患者癌组织中 Amot、YAP1 蛋白表达的差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Amot、YAP1 蛋白表达与 I 型 EC 患者生存预后的关系,单因素及多因素 COX 回归分析影响 I 型 EC 患者生存预后的因素。**结果:**I 型 EC 癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率分别为 80.00%(60/75)、85.33%(64/75),明显高于非典型增生子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率 43.33%(13/30)、46.67%(14/30),差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);非典型增生子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率明显高于正常子宫内膜组织 16.67%(5/30)、20.00%(6/30),差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。I 型 EC 癌组织中 Amot 与 YAP1 蛋白表达呈正相关($P < 0.05$)。不同国际妇产科联盟(FIGO)分期、组织学分级及淋巴结转移情况 I 型 EC 患者癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Amot 阳性表达 I 型 EC 患者累积生存时间明显低于 Amot 阴性表达 I 型 EC 患者($P < 0.05$)。YAP1 阳性表达 I 型 EC 患者累积生存时间明显低于 YAP1 阴性表达 I 型 EC 患者($P < 0.05$)。Amot 蛋白阳性表达、YAP1 蛋白阳性表达、FIGO 分期Ⅲ期及伴淋巴结转移是影响 I 型 EC 患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**I 型 EC 子宫内膜癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达升高,两者阳性表达与 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移有关,Amot 蛋白、YAP1 蛋白阳性表达是影响 I 型 EC 患者预后不良的危险因素之一。

关键词:I 型子宫内膜癌;血管生成抑制素结合蛋白;Yes 相关蛋白 1;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(2023)16-3159-06

Study on the Relationship between Amot and YAP1 Protein Expression and Clinicopathological Parameters and Prognosis in Type I Endometrial Cancer Tissues*

WANG Jun-yi¹, LU Xiao-yuan^{2△}, JING Li², DONG Jiao-jiao¹, GU Jia-fei¹

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the angiominin (Amot) and Yes-associated protein 1 (YAP1) expression and clinicopathological parameters and prognosis in type I endometrial cancer (EC) tissues. **Methods:** 75 type I EC patients who were diagnosed and treated in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to June 2017 were selected as the study object (EC group), 30 patients with pathologically confirmed atypical hyperplasia endometrial tissue specimens diagnosed and treated during the same period were selected as the atypical hyperplasia endometrial group, and 30 patients with pathologically confirmed normal endometrial tissue specimens during the same period were selected as the normal endometrial group. The Amot and YAP1 protein expressions in each group were detected by immunohistochemistry. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between Amot and YAP1 protein expression in type I EC cancer tissues. The differences of Amot and YAP1 protein expression in cancer tissues of type I EC patients with different clinicopathological characteristics were compared. Kaplan-Meier analysis (Log-rank test) was used to analyze the relationship between the expression of Amot and YAP1 protein and the survival prognosis of type I EC patients. Univariate and multivariate COX regression analysis was used to analyze the factors affecting the survival prognosis of type I EC patients. **Results:**

* 基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F201719)

作者简介:王俊毅(1994-),女,硕士研究生,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: 18671038469@163.com

△ 通讯作者:陆晓媛(1968-),女,博士,主任医师,从事妇科肿瘤方向的研究,E-mail: 18052268119@189.cn

(收稿日期:2023-01-07 接受日期:2023-01-31)

The positive rates of Amot and YAP1 protein expression in type I EC tissues were 80.00%(60/75) and 85.33%(64/75), respectively, which were significantly higher than those in atypical hyperplasia endometrial tissue 43.33% (13/30) and 46.67% (14/30), and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The positive rates of Amot and YAP1 protein in atypical hyperplasia endometrial tissue were significantly higher than those in normal endometrial tissue with 16.67% (5/30) and 20.00% (6/30), and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). There was a significant positive correlation between Amot and YAP1 protein expression in type I EC cancer tissues ($P < 0.05$). The positive rates of Amot and YAP1 protein expression in EC type I patients with different International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages, histological grades and lymph node metastasis were statistically significant ($P < 0.05$). The cumulative survival time of Amot-positive expression type I EC patients was significantly lower than that of Amot-negative expression type I EC patients ($P < 0.05$). The cumulative survival time of patients with YAP1-positive expression of type I EC was significantly lower than that of patients with YAP1-negative expression of type I EC ($P < 0.05$). Amot-positive expression, YAP1 positive expression, FIGO stage III and lymph node metastasis were independent risk factors for poor prognosis in patients with EC type I ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Amot and YAP1 protein positive expression increased in type I EC cancer tissues, which are related to FIGO stage, histological grade and lymph node metastasis. The positive expression of Amot protein and YAP1 protein is one of the risk factors affecting the poor prognosis of patients with type I EC.

Key words: Type I endometrial carcinoma; Angiomotin; Yes-associated protein 1; Clinicopathological characteristics; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2023)16-3159-06

前言

子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)是常见的妇科恶性肿瘤,全世界每年新发 6.2 万例,死亡达 1.2 万例,其发病率和死亡率有逐渐升高的趋势^[1]。EC 根据对雌激素的依赖性分为 I 型 EC(雌激素依赖)和 II 型 EC(非雌激素依赖),以 I 型 EC 最为常见,占 EC 的 80%^[2]。近年来随着手术、化疗及靶向治疗等治疗方案的临床应用, I 型 EC 患者的生存期得到延长,但仍有部分患者获益有限,临床预后较差^[3]。因此,有必要深入研究 I 型 EC 的疾病进展机制,寻找 I 型 EC 预后相关肿瘤标志物。研究结果显示, I 型 EC 中存在 Hippo/YAP1 通路过度激活的现象,通过促进细胞周期 G1 向 G2 期的转换及 Bcl-2 的表达,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[4]。血管生成抑制素结合蛋白(Angiomotin, Amot)属于血管抑制素结合运动蛋白家族成员,主要在毛细血管的内皮细胞中表达,介导血管形成期间内皮细胞的定向迁移^[5]。近年来发现,Amot 蛋白在卵巢癌^[6]、乳腺癌^[7]等恶性肿瘤中表达上调,其可通过激活 Hippo-YAP 信号通路,促进肿瘤血管生成,导致肿瘤恶性进展。Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1)是 Hippo 信号通路的下游核效应因子,参与机体生长、发育、组织修复等生理过程的调节^[8,9]。研究表明, YAP1 在胰腺癌^[10]、乳腺癌^[11]等恶性肿瘤中表达显著上调,其可通过促进肿瘤细胞上皮间质转化,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,可能是癌症治疗的潜在靶标。本研究主要通过对不同子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白的表达,研究两者与 I 型 EC 患者临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取自 2014 年 1 月至 2017 年 6 月期间徐州医科大学附属医院收治的 75 例 I 型 EC 患者为研究对象。年龄 33~82 岁,平均(63.13±7.26)岁;组织学分级分为:G1~G2(高、中分化)40 例, G3(低分化)35 例;根据 EC 国际妇产科联盟(FIGO)分

期:I~II 期 44 例, III 期 31 例;肌层浸润深度: <1/2 肌层者 39 例, ≥1/2 肌层者 36 例;有淋巴结转移 23 例。纳入标准:1)经子宫内膜活体组织病理学检查确诊为 I 型 EC,并符合 2011 年美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的《子宫内膜癌临床实践指南》^[12]中的诊断标准;2)初次诊治,既往无放疗化疗史;3)患者及家属对本研究知情同意并签署书面同意书,能够配合相关检查治疗并完术后随访。排除标准:1)合并其他恶性肿瘤;2)生殖系统其他恶性肿瘤的转移癌;3)孕期或哺乳期妇女;4)合并严重脏器功能障碍;5)确诊 I 型 EC 后,术前死亡的患者;6)有生育需求,需要保留生育功能的 I 型 EC 患者。以上述 75 例 I 型 EC 患者手术治疗所取的子宫内膜癌组织标本为 EC 组;选取同期诊治的 30 例因异常子宫出血性手术治疗,经术后病理证实的非典型增生子宫内膜组织标本为非典型增生子宫内膜组,患者年龄 32~79 岁,平均(62.04±6.15)岁;选取 30 例同期因子宫肌瘤或异常子宫出血性手术治疗,经病理证实的正常子宫内膜组织标本为正常子宫内膜组,患者年龄 31~80 岁,平均(62.59±6.33)岁。三组在年龄之间差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核通过。

1.2 手术方法及 Amot、YAP1 蛋白表达检测

I 型 EC 组患者行全子宫切除+双附件切除+盆腔淋巴结清扫术,非典型增生子宫内膜组患者行刮宫术,正常子宫内膜组患者行刮宫术或子宫肌瘤摘除术。各组术中获取组织约 50 mg,常规石蜡包埋切片后进行免疫组化染色。兔多克隆一抗 Amot、YAP1 购自美国 Abcam 公司,货号 ab85143、ab205270。超敏两步法检测试剂盒购自北京中杉金桥公司(PV-9001)。400 倍镜下进行免疫组化染色评分,即染色强度评分(0 分:无染色,1 分:浅黄色,2 分:棕褐色)乘以染色面积评分(0 分:≤25%,1 分:25%~50%,2 分:≥50%)。评分<2 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.3 随访

所有 I 型 EC 患者自手术完成之日起开始随访。随访方式:电话或门诊复查等方式。随访 5 年,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2~3 年每半年随访 1 次,第 4~5 年每年随访一次。随访内

容为 I 型 EC 患者术后生存状态,随访截止到 2022 年 6 月。随访终点为随访期内 I 型 EC 患者出现死亡或随访时间结束。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。Spearman 秩相关分析癌组织中 Amot 与 YAP1 蛋白表达的相关性。Kaplan-Meier 分析(Log-rank 检验)Amot、YAP1 蛋白表达对 I 型 EC 患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响 I 型 EC 患者生存预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 Amot、YAP1 蛋白表达比较

表 1 三组 Amot、YAP1 蛋白表达比较[n(%)]

Table 1 Comparison of Amot and YAP1 protein expression in the three groups[n(%)]

Groups	n	Amot positive	YAP1 positive
EC group	75	60(80.00)*#	64(85.33)*#
Atypical hyperplasia endometrial group	30	13(43.33)*	14(46.67)*
Normal endometrial group	30	5(16.67)	6(20.00)
χ^2		38.532	42.882
P		0.000	0.000

Note: Compared with normal endometrial group, * $P<0.05$. Compared with atypical hyperplasia endometrial group, # $P<0.05$.

2.2 I 型 EC 癌组织中 Amot、YAP1 蛋白表达的相关性

Spearman 秩相关分析结果显示,I 型 EC 癌组织中 Amot 与 YAP1 蛋白表达呈正相关($r_s=0.422, P=0.000$)。

2.3 Amot、YAP1 蛋白表达与 I 型 EC 患者临床病理特征的关系

不同 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移情况 I 型 EC

I 型 EC 癌组织中 Amot 蛋白棕黄色阳性染色位于细胞浆和细胞膜,YAP1 蛋白棕黄色阳性染色位于细胞浆和细胞膜,部分位于细胞核。EC 组中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率分别为 80.00%(60/75)、85.33%(64/75),非典型增生子宫内膜组中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率分别为 43.33%(13/30)、46.67%(14/30),正常子宫内膜组中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率分别为 16.67%(5/30)、20.00%(6/30)。EC 组癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率明显高于非典型增生子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率,差异具有统计学意义($\chi^2=13.597$ 、16.772,均 $P<0.05$);非典型增生子宫内膜组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达率明显高于正常子宫内膜组织,差异具有统计学意义($\chi^2=5.079$ 、4.800,均 $P<0.05$)。见图 1。

患者癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达之间,差异具有统计学意义($P<0.05$),不同年龄、肌层浸润深度 I 型 EC 患者癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达之间,差异无明显统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 Amot、YAP1 蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Table 2 Relationship between Amot and YAP1 protein expression and clinicopathological features[n(%)]

Parameters	n	Amot			YAP1		
		n(%)	χ^2	P	n(%)	χ^2	P
Age							
<60 years	33	25(75.76)	0.663	0.416	27(81.82)	0.188	0.664
≥ 60 years	42	35(83.33)			37(88.10)		
FIGO stages							
I ~ II	44	30(68.18)	9.293	0.002	33(75.00)	7.194	0.007
III	31	30(96.77)			31(100.00)		
Histological grades							
G1 ~ G2	40	28(70.00)	5.357	0.021	31(77.50)	4.202	0.040
G3	35	32(91.43)			33(94.29)		
Depth of muscular infiltration							
Muscular layer<1/2	39	30(76.92)	0.481	0.488	31(79.49)	2.219	0.136
Muscular layer $\geq 1/2$	36	30(83.33)			33(91.67)		
Lymph node metastasis							
Yes	23	22(95.65)	5.079	0.024	23(100.00)	4.137	0.042
No	52	38(73.08)			41(78.85)		

2.4 Amot、YAP1 蛋白表达对 I 型 EC 患者生存预后的影响

75 例 I 型 EC 患者随访 4~60 个月, 平均随访 (52.24±5.10)个月,死亡 14 例,失访 2 例,5 年总体生存率(overall survival, OS)为 80.82%(59/73)。Amot 蛋白阳性、阴性表达 I 型 EC 患者 5 年 OS 分别为 77.59%(45/58)、93.33%(14/15),Amot 蛋白阳性、阴性表达 I 型 EC 患者平均生存时间分别为 (48.83±5.25)个月、(54.33±4.16)个月,Amot 蛋白阳性表达 I

型 EC 患者累积生存时间明显低于 Amot 蛋白阴性表达 I 型 EC 患者(Log-rank $\chi^2=4.188, P=0.041$)。YAP1 蛋白阳性、阴性表达 I 型 EC 患者 5 年 OS 分别为 79.03%(49/62)、90.91%(10/11),YAP1 蛋白阳性、阴性表达 I 型 EC 患者平均生存时间分别为 (47.20±5.63)个月、(55.08±6.10)个月,YAP1 蛋白阳性表达 I 型 EC 患者累积生存时间明显低于 YAP1 蛋白阴性表达 I 型 EC 患者(Log-rank $\chi^2=3.952, P=0.049$),见图 1。

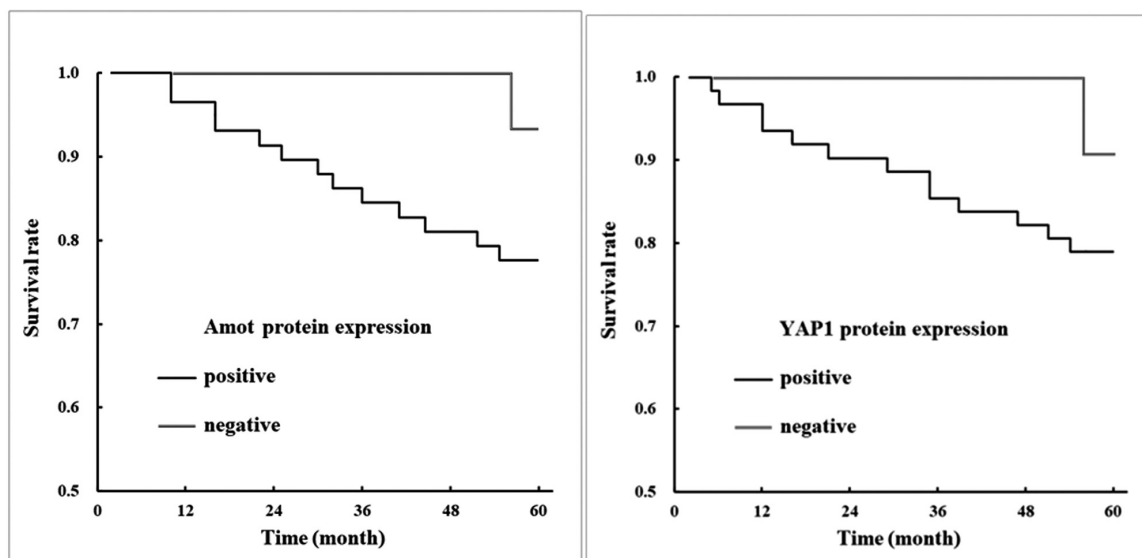


图 1 Kaplan-Meier 生存分析 Amot、YAP1 蛋白表达对 I 型 EC 患者生存预后的影响

Fig.1 Kaplan-Meier survival analysis of the effect of Amot and YAP1 protein expression on the survival prognosis of type I EC patients

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响 I 型 EC 患者生存预后的因素

以 I 型 EC 患者的生存预后情况为因变量(1=死亡,0=存活, t =生存时间),纳入年龄(赋值:1= ≥ 60 岁,0= < 60 岁)、肌层浸润深度(赋值:1= $\geq 1/2$ 肌层,0= $< 1/2$ 肌层)、组织学分级(赋值:1=G3,0=G1~G2)、FIGO 分期(赋值:赋值 1=III期,0=I~

II 期)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、Amot 蛋白(赋值:1=阳性,0=阴性)、YAP1 蛋白(赋值:1=阳性,0=阴性)为自变量。单因素及多因素 COX 回归分析结果表明,Amot 蛋白阳性表达、YAP1 蛋白阳性表达、FIGO 分期III期及伴淋巴结转移是影响 I 型 EC 患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3、4。

表 3 影响 I 型 EC 患者预后的单因素 COX 回归分析模型

Table 3 Univariate COX regression analysis model affecting prognosis of type I EC patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
Age	0.154	0.331	0.216	0.642	1.166	0.609~2.233
Depth of muscular infiltration	0.290	0.285	1.034	0.409	1.336	0.764~2.337
Histological grades	0.471	0.146	10.373	0.309	1.602	1.202~2.133
Lymph node metastasis	0.548	0.185	8.734	0.001	1.730	1.203~2.488
FIGO stages	0.713	0.199	12.840	0.003	2.041	1.381~3.013
Amot protein	0.723	0.175	17.126	0.000	2.060	1.463~2.902
YAP1 protein	0.154	0.331	0.216	0.000	1.166	0.609~2.233

3 讨论

EC 是起源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤。我国 EC 发病率为 10.28/10 万,死亡率为 1.9/10 万,是女性生殖系统第二常见的恶性肿瘤^[13]。目前 EC 的临床治疗以手术、放化疗为主,近年来靶向治疗及免疫治疗的临床应用也取得了良好的治疗疗

效^[14,15]。但 I 型 EC 的发生发展过程中涉及癌基因的过度激活、抑癌基因的失活,如非编码 RNA 的异常表达等,易引起肿瘤细胞的过度增殖和侵袭,导致患者不良预后^[16,17]。因此,寻找 I 型 EC 预后相关肿瘤标志物,有利于进一步改善 I 型 EC 患者预后。

Amot 基因位于人类染色体 Xq23, 包括 p130 和 p80 两种亚型,能与血管抑制素结合并调节血管生成并促进内皮细胞迁

表 4 影响 I 型 EC 患者预后的多因素 COX 回归分析模型

Table 4 Multivariate COX regression analysis affecting prognosis of type I EC patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
Constant	-0.179	0.087	4.243	0.039	0.836	0.705~0.991
Lymph node metastasis	0.672	0.234	8.254	0.004	1.958	1.238~3.097
FIGO stages	0.489	0.232	4.443	0.035	1.630	1.035~2.569
Amot protein	0.933	0.286	10.616	0.001	2.541	1.450~4.456
YAP1 protein	0.507	0.182	7.769	0.005	1.660	1.162~2.372

移^[18]。研究发现,Amot 蛋白在上皮性卵巢癌、肝癌等恶性肿瘤中表达上调,通过参与促进 Hippo、Wnt 及 ERK1/2 等多种信号通路的信号传导,促进肿瘤细胞增殖或侵袭^[6,19]。本研究中,I 型 EC 癌组织中 Amot 蛋白表达显著升高,提示 Amot 可能参与并促进 EC 的肿瘤发生。I 型 EC 中 Amot 蛋白表达升高的机制与微小 RNA(miRNA)的表达调控有关^[20]。研究表明,肿瘤中 miR-205 表达降低,导致 miR-205 不能结合其靶点 Amot mRNA 的 3' 非编码区,因而增加 mRNA 的稳定性,促进了 Amot 蛋白的表达^[20]。本研究中,EC 癌组织中 Amot 蛋白阳性表达与 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移有关,提示 I 型 EC 中 Amot 可能作为致癌因子,参与促进 EC 的肿瘤进展。有研究发现,肿瘤中 Amot 蛋白的表达升高通过激活 Hippo-YAP 信号传导,促进 YAP1 的去磷酸化和核转位,YAP1 通过结合下游癌基因并促进其表达,导致肿瘤细胞的增殖及转移,导致肿瘤进展^[6,21]。本研究中,Amot 蛋白阳性表达 I 型 EC 患者生存预后较差,是影响 I 型 EC 患者不良生存预后的独立危险因素,表明通过检测 I 型 EC 癌组织中 Amot 蛋白的表达有助于评估 I 型 EC 患者的临床预后。有研究证实,Amot 蛋白的表达上调通过促进肿瘤干性形成及肿瘤血管生成拟态,同时促进肿瘤细胞对顺铂等化疗药物耐药性,导致患者的不良预后^[22]。

Hippo 信号通路是细胞内保守的信号通路,主要参与调控细胞生长、分化、组织再生等,通过促进细胞凋亡和抑制细胞增殖来调控器官大小的发育^[8]。YAP 是 Hippo 通路的主要信号传导分子,包括 YAP1 和 YAP2 两种异构体^[23,24]。YAP1 是重要的同源转录共刺激因子,在 Hippo 信号通路下游发挥关键的作用^[25,26]。研究发现,YAP1 在肝癌^[27]、卵巢癌^[28]等恶性肿瘤中过度激活,参与促进肿瘤细胞增殖、转移及维持干细胞活性。本研究中,I 型 EC 患者癌组织中 YAP1 蛋白的表达升高,原因可能是与 I 型 EC 中其上游 Hippo 通路激活有关。研究发现,I 型 EC 中 p190A 是 Hippo-YAP 信号通路的上游调节因子,p190A 在 I 型 EC 中经常发生突变,进而激活 Hippo 信号通路,促进 YAP1 的核定位和转录活性,进而促进肿瘤细胞增殖、迁移和上皮间质转化^[29]。本研究中,I 型 EC 患者癌组织中 YAP1 蛋白阳性表达与 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移有关,提示 YAP1 蛋白可能参与促进 I 型 EC 的肿瘤进展。研究发现,EC 肿瘤细胞中 YAP1 表达升高能够激活核因子 κ B 及下游通路,进而提升 EC 肿瘤细胞中白细胞介素 6 和白细胞介素 11 的表达,促进肿瘤细胞的增殖和免疫逃逸,导致肿瘤进展^[30]。此外,I 型 EC 患者癌组织中 YAP1 蛋白阳性表达者生存预后较差,其阳性表达是影响 I 型 EC 患者生存预后的独立危险因

素,表明 YAP1 可能是新的肿瘤标志物,有助于辅助预测 I 型 EC 患者的临床预后。研究表明,肿瘤细胞中 YAP1 被过度激活时,YAP1 能够通过促进 CD74 的表达,诱导多药耐药基因的表达,促进化疗药物的外排,导致发生肿瘤耐药,当体外和体内抑制 YAP1 的表达后,肿瘤细胞对化疗药物敏感性增加^[31]。因此,YAP1 可作为一种评估 I 型 EC 患者预后相关的肿瘤标志物辅助临床诊疗。

本研究通过相关性分析发现,I 型 EC 癌组织中 Amot 与 YAP1 蛋白表达呈正相关,提示两者可能共同参与促进 I 型 EC 的肿瘤进展。研究表明,肿瘤中 Amot 的表达上调通过激活 YAP 的表达,激活细胞外信号调节激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路,促进肿瘤细胞增殖和迁移,导致肿瘤进展^[32]。

综上所述,I 型 EC 癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达上调,两者阳性表达与 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移有关,共同参与促进 I 型 EC 的肿瘤进展。I 型 EC 癌组织中 Amot、YAP1 蛋白阳性表达是影响患者生存预后的独立危险因素。临床上通过检测 Amot、YAP1 蛋白表达有助于揭示 I 型 EC 发生发展机制,为 I 型 EC 的治疗和预后干预提供新的思路。但本研究样本量有限,有待今后设计多中心大样本临床实验,以验证二者在 I 型 EC 中的临床意义。

参考文献(References)

- [1] Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer [J]. Lancet, 2022, 399(10333): 1412-1428
- [2] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (7): e268-e278
- [3] Noer MC, Antonsen SL, Ottesen B, et al. Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(3): 586-593
- [4] Wang M, Zhang Q, Li Y, et al. Metformin Exhibits an Attractive Antineoplastic Effect on Human Endometrial Cancer by Regulating the Hippo Signaling Pathway[J]. J Oncol, 2022, 2022: 5824617
- [5] Zhang Y, Zhang Y, Kameishi S, et al. The Amot/integrin protein complex transmits mechanical forces required for vascular expansion [J]. Cell Rep, 2021, 36(8): 109616
- [6] Lin X, Spindler TJ, de Souza Fonseca MA, et al. Super-Enhancer-Associated LncRNA UCA1 Interacts Directly with AMOT to Activate YAP Target Genes in Epithelial Ovarian Cancer [J]. iScience, 2019, 2(7): 242-255
- [7] Zhang H, Sun J, Ju W, et al. Apatinib suppresses breast cancer cells proliferation and invasion via angiomin inhibition [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 4460-4469

- [8] Ma S, Meng Z, Chen R, et al. The Hippo Pathway: Biology and Pathophysiology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88(1): 577-604
- [9] Moya IM, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 211-226
- [10] Liu M, Zhang Y, Yang J, et al. Zinc-Dependent Regulation of ZEB1 and YAP1 Coactivation Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition Plasticity and Metastasis in Pancreatic Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1771-1783.e1
- [11] Wang X, Ji C, Hu J, et al. Hsa_circ_0005273 facilitates breast cancer tumorigenesis by regulating YAP1-hippo signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 29
- [12] 涂画, 刘继红. 2011 年 NCCN 子宫内膜癌临床实践指南解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(11): 803-807
- [13] 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 (2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 501-512
- [14] Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39(1): 26-35
- [15] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2981-2992
- [16] 袁霜, 王丽华. 基于内源性竞争性网络的 I 型、II 型子宫内膜癌关键长非编码 RNA 和微小 RNA 分析 [J]. *检验医学*, 2021, 36(5): 535-543
- [17] 周露秋, 刘先喜, 李艳, 等. I 型子宫内膜癌的预后危险因素分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(6): 346-350
- [18] 刘金禄, 陈俊强. Angiotin 在肿瘤中表达及其机制的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(24): 4142-4144
- [19] Liu Y, Lu Z, Shi Y, et al. AMOT is required for YAP function in high glucose induced liver malignancy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1555-1561
- [20] Zhang H, Fan Q. MicroRNA-205 inhibits the proliferation and invasion of breast cancer by regulating AMOT expression [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 2163-2170
- [21] Quinn HM, Vogel R, Popp O, et al. YAP and β -Catenin Cooperate to Drive Oncogenesis in Basal Breast Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2116-2127
- [22] Li D, Shen Y, Ren H, et al. Repression of linc01555 up-regulates angiotin-p130 via the microRNA-122-5p/clic1 axis to impact vasculogenic mimicry-mediated chemotherapy resistance in small cell lung cancer[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(8): 1-14
- [23] He L, Yuan L, Yu W, et al. A Regulation Loop between YAP and NR4A1 Balances Cell Proliferation and Apoptosis[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(3): 1082-1094
- [24] 李笋, 左钱飞, 曹力尹, 等. ECM 和 YAP/TAZ 在决定细胞命运的过程中的作用机制 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16 (4): 785-788, 800
- [25] Rodrigues-Pousada C, Devaux F, Caetano SM, et al. Yeast AP-1 like transcription factors (Yap) and stress response: a current overview[J]. *Microb Cell*, 2019, 6(6): 267-285
- [26] Ajani JA, Xu Y, Huo L, et al. YAP1 mediates gastric adenocarcinoma peritoneal metastases that are attenuated by YAP1 inhibition [J]. *Gut*, 2021, 70(1): 55-66
- [27] 黄长山, 余伟, 王谦. miR-141 靶向 YAP1 抑制肝癌细胞 HCC-LM3 增殖、迁移和侵袭[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(10): 1708-1712
- [28] 吴东雅, 徐括琴, 刘芳, 等. FOXC1、FAT4 及 YAP1 蛋白在上皮性卵巢癌组织表达水平及意义研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(2): 199-202
- [29] Wen X, Wan J, He Q, et al. p190A inactivating mutations cause aberrant RhoA activation and promote malignant transformation via the Hippo-YAP pathway in endometrial cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 81
- [30] Wang J, Song T, Zhou S, et al. YAP promotes the malignancy of endometrial cancer cells via regulation of IL-6 and IL-11 [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 32
- [31] Song Y, Sun Y, Lei Y, et al. YAP1 promotes multidrug resistance of small cell lung cancer by CD74-related signaling pathways[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 259-268
- [32] Zhang Y, Yuan J, Zhang X, et al. Angiotin promotes the malignant potential of colon cancer cells by activating the YAP-ERK/PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3619-3626