

ANXA7、PKM2、CA125、HE4 在子宫内膜癌中研究的进展

李美玉¹ 郑寰宇² 邓彩凤¹ 周琦¹ 高腾¹

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 06300; 2.唐山工人医院)

摘要: 子宫内膜癌作为女性的常见恶性肿瘤之一,近年来随着饮食及生活方式的影响,子宫内膜癌的发病率逐年上升。绝经后阴道流血是子宫内膜癌的常见表现,这也使得子宫内膜癌的大多数患者可以在早期发现并得到及时的治疗,但对于晚期患者治疗让然有限。现我们通过研究 ANXA7、PKM2、CA125、HE4 与子宫内膜癌的病理分级、浸润深度、淋巴结转移,为辽宁省子宫内膜癌患者提供更好的治疗方案。
关键词: 子宫内膜癌、ANXA7、PKM2、CA125、HE4

子宫内膜癌 (Endometrial Cancer, EC) 为女性生殖道三大恶性肿瘤之一,好发于子宫内膜,且以子宫内膜腺体的腺癌最常见。EC 位居妇科恶性肿瘤发病率的首位。据 2019 年国家癌症中心统计,我国 EC 发病率为 10.28/10 万,死亡率为 1.9/10 万^[1]。近年来随着高脂饮食和低运动生活的改变,EC 的发病率在世界范围内呈明显上升趋势,严重威胁女性健康。

EC 的发生发展受多种因素的影响,包括肥胖、糖尿病、绝经期晚、子宫内膜不典型增生、功能性卵巢肿瘤及他莫昔芬的使用^[2]。EC 常见的临床表现为异常阴道出血等,患者可以辅助妇科超声检查、诊断性刮宫、宫腔镜检查及病理学检查等^[3]。由于异常阴道出血为 EC 的常见表现,70% 的患者可早期诊断,得到及时的治疗,有着良好的预后^[4]。但对于转移或复发的晚期及复发的患者治疗仍然有限。本文通过总结文献,研究 ANXA7、PKM2、CA125、HE4 与 EC 的病理分级、浸润深度、淋巴结转移是否相关的现况进行综述。

1. ANXA7 与子宫内膜癌的关系

人和脊椎动物的各种组织细胞中广泛存在膜联蛋白 A 家族,它是以钙 (Ca²⁺) 和磷脂依赖的方式与膜结合,具有钙依赖性 GTPase 活性和磷脂囊泡融合和胞吐功能^[5],参与细胞内与细胞外的转运等。膜联蛋白家族由 12 个同源结构组成,其中膜联蛋白 A7 (ANXA7) 对细胞膜融合有至关重要的作用。相关研究表明,A7 与钙离子结合聚集到含有负电荷磷脂的质膜上,从而抑制磷脂酶 A2 活性、调控钙离子通道形成及参与炎症反应,同时在肿瘤细胞的增殖和维持细胞外基质稳定等方面发挥重要作用^[6]。A7 在肿瘤细胞上存在特异性表达,加上其在调节细胞死亡、细胞运动和侵袭方面的重要性,使其成为一种有用的癌症诊断标志物和癌症治疗的潜在点^[7]。Srivastava 在 2007 年的研究表明,在多发恶性肿瘤中,A7 的低表达与细胞的高侵袭潜能有关,在不同类型的肿瘤中,A7 对他们的抑制作用也不同,抑制的强弱与肿瘤细胞中蛋白质的分布密切相关,还与体内环境稳态和致癌作用密切相关,并对神经递质分泌/激素分泌做出调节^[8]。

JAK1/STAT3 信号通路在细胞进行信息传导时发挥着重要作用,参与细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡和免疫调节等多种生理过程,并发挥着关键作用。如:白介素家族、促血小板生成素等因子可通过细胞膜受体激活上游的 JAK1 激酶,促进 STAT3 转录因子被 JAK1 磷酸化,诱导形成二聚体,该二聚体进入细胞核并识别出特定的基因序列,与之结合,调控下游靶基因的表达及转录。ANXA7 可通过影响 JAK1/STAT3 通路的激活(磷酸化)来调节上视功能和细胞增殖^[9]。有研究表明 ANXA7 与子宫内膜癌的发生发展有关,在子宫内膜癌病理组织中呈现高表达状态,随着疾病发展 ANXA7 表达水平升高,推测其可能促进疾病恶化^[10]。ANXA7 常被报道与一些肿瘤疾病的发生发展有关,但在 EC 的研究中很有限,具体关系有待我们进一步研究。

1.2 PKM2 与子宫内膜癌的关系

有研究表明肿瘤细胞是以糖酵解为主方式利用葡萄糖为自身产生能量满足生长需求,即使在氧气充足时,也会优先利用糖酵解的方式进行产能而不是氧化磷酸化,这一特性即为著名的 Warburg 效应^[11]。丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是催化糖酵解最后一步,也是糖酵解途径的关键限速酶,催化磷酸烯醇丙酮酸(PEP)转化为 ADP,从而生成丙酮酸和 ATP,满足肿瘤细胞的过度生长的高能量需求。哺乳动物的丙酮酸激酶有四种同工酶,PKR、PKL 分别存在于红细胞及肝脏中;PKM1 主要在心脏、大脑、骨骼肌等正常组织

中呈现高表达;PKM2 多在胚胎细胞及肿瘤细胞中高表达,如:结肠直肠癌、肝癌、肺癌和宫颈癌等^[12]。近年来越来越多的研究表明,PKM2 主要定位于细胞质中,但也进入细胞核促进细胞增殖^[13],在肿瘤细胞的生长中有着关键作用,影响致癌信号传导、调节染色体分离保真度、细胞周期进展、细胞质分裂和肿瘤发生中的辅助功能^[14]。

PKM2 主要有两种形式存在,一种是低活性的二聚体,另一种是高活性的四聚体,两者之间可以相互转换,两者之间的转换调控着氧化磷酸化的合成过程(四聚体形式时)或糖酵解能量的生成过程(二聚体形式时),从而在阻止细胞凋亡的调节中发挥关键作用。低活性的 PKM2 (二聚体形式)在于癌细胞中高表达时,多利用糖酵解方式进行产能,合成癌细胞增殖和生长所需的大分子,为癌细胞的生长、侵袭提供了一条新方式^[15]。总之,PKM2 在肿瘤的糖代谢中发挥着重要作用。有研究表明子宫内膜癌和其它恶性肿瘤一样,以糖代谢方式也就是糖酵解为主,可促进 Warburg 效应,使肿瘤细胞增殖所需的中间产物增多,从而在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[16],表明 PKM2 有望作为子宫内膜癌治疗的靶点。

1.3 CA125 与子宫内膜癌的关系

40 年前,巴斯特团队首次发现并报道了高分子量蛋白糖类抗原 125 (CA125)^[17],它主要来源于体腔上皮细胞,在人体组织细胞中广泛存在。临床中 CA125 已被用于肿瘤的筛查与诊断,在多种恶性肿瘤疾病中表达水平升高,在一些良性疾病中数值也会呈现不同水平升高。在女性生殖系统中 CA125 已被广泛用于疾病的诊断与预后;当细胞受到炎症以及肿瘤刺激后,导致细胞内 CA125 水平升高,并释放入血,在一些女性的恶性肿瘤及良性疾病中均可检测到 CA125 水平升高。CA125 作为卵巢癌最经典的肿瘤标志物,常在正常卵巢组织或良性病变中无表达或低表达,CA125 水平的升高较临床确诊时间至少提前一年,CA125 水平越高,预后越差。近年来,多项研究表示 CA125 在子宫内膜癌的诊断中也有重大意义,术前 CA125 水平与疾病分期、子宫肌层浸润深度、腹膜细胞学和淋巴结转移有关^[18]。但随着研究的深入,关于 CA125 对于子宫内膜癌的诊断仍有争议,CA125 对于子宫内膜癌的诊断敏感性与其他疾病早期临床标志物一样,其敏感性并不令人满意。因此 CA125 在 EC 中的诊疗过程中存在一定的局限性,因此,需要进一步研究,以确定可用于子宫内膜癌初始诊断的新生物标志物,并监测疾病进展。

1.4 HE4 与子宫内膜癌的关系

Kirchhoff 等人首次从的附睾远端上皮中发现了人附睾蛋白 4,是一种酸性小分子分泌蛋白。有报道称 HE4 在男性生殖系统以外的许多组织中表达外,还多见于女性生殖系统,如的输卵管、子宫内膜腺体、宫颈腺体等,还在呼吸道、肾上皮和唾液管中表达。尽管其分布广泛,但仅在病理组织中过表达,在正常组织中含量较低^[19]。据推测,HE4 在自然免疫中发挥作用,但对其在致癌中的潜在作用知之甚少。1999 年 Schummer 等^[20]人发现 HE4 可作为卵巢恶性肿瘤的诊断标志物,在卵巢的恶性肿瘤中表达水平明显高于卵巢良性肿瘤。HE4 不仅可以作为卵巢癌的诊断标志物,还与细胞浸润、淋巴结转移、病理分期及预后有关^[20]。近年来有研究表明 HE4 卵巢癌表达,在子宫内膜癌中也表达。2008 年,Moore 等人在 2008 年首次证明血清 HE4 可作为子宫内膜癌的诊断标志物,与 CA125 相比,无论处于何种阶段,区分 EC 患者与绝经后健康对照组的敏感性更高。在随后的几项研究中观察到 HE4 比 CA125 具有类似的优势。尽管取得了这些进展,但取决于研究对象的选择,并且在许多研究中受到小样本量的限制,HE4 诊断 EC 的效率仍有待阐明^[21]。

2011年 Bignotti 等人研究了 138 例子宫内膜癌患者的评估了 HE4 与子宫内膜癌的诊断价值,且与子宫内膜癌的分期及淋巴结的转移密切相关^[2]。HE4 作为一种新型肿瘤标志物,已经引起了国内外的广泛关注,医学研究者进一步证实 HE4 在子宫内膜癌的早期诊断、病理分期、淋巴转移和预后情况等方面的价值。

子宫内膜癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,诱发因素则是子宫内膜受到雌激素过度刺激,该疾病在绝经女性和围绝经期女性中发生率较高,主要的症状是绝经后阴道出血和阴道的异常排液。近年来,随着子宫内膜癌的发病率和病死率的上升,严重威胁着女性的健康,因此尽早发现、尽早诊断是我们现在需要攻克的难题。目前许多研究表明,在肿瘤中存在的特异性上调或下调的因子,可被视为肿瘤早期诊断标志物、治疗靶点和预后评估指标。研究 CA125、HE4、ANXA7、PKM2 在子宫内膜癌中的表达及相关性为子宫内膜癌的诊断、治疗及评估提供新的思路与途径。

参考文献:

[1]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(06):501-512.DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.08.

[2]Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41.

[3]Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.

[4]Fleming GF. Second-Line Therapy for Endometrial Cancer: The Need for Better Options. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3535-40. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7225. Epub 2015 Jul 20. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2015 Dec 20;33(36):4316. PMID: 26195695.

[5]Clemen CS, Herr C, Hövelmeyer N, Noegel AA. The lack of annexin A7 affects functions of primary astrocytes. *Exp Cell Res*. 2003 Dec 10;291(2):406-14. doi: 10.1016/j.yexcr.2003.07.012. PMID: 14644162.

[6]Leighton X, Eidelman O, Jozwik C, Pollard HB, Srivastava M. ANXA7-GTPase as Tumor Suppressor: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Methods Mol Biol*. 2017;1513:23-35. doi: 10.1007/978-1-4939-6539-7_3. PMID: 27807828.

[7]Hsu PI, Huang MS, Chen HC, Hsu PN, Lai TC, Wang JL, Lo GH, Lai KH, Tseng CJ, Hsiao M. The significance of ANXA7 expression and its correlation with poor cellular differentiation and enhanced metastatic potential of gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Jun 1;97(7):609-14. doi: 10.1002/jso.21046. PMID: 18449914.

[8]Mo HQ, Tian FJ, Li X, Zhang J, Ma XL, Zeng WH, Lin Y, Zhang Y. ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Dec;82(6):e13183. doi: 10.1111/aji.13183. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31446642.

[9]WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-314. doi:10.1126/science.123.3191.309

[10]曹丽娟,舒新军,高春燕.C-erbB-2、miR-103a-3p、ANXA7在子宫内膜癌组织中的表达及相关性研究[J].中国性科学,2021,30(12):79-83.

[11]Yang W, Lu Z. Pyruvate kinase M2 at a glance. *J Cell Sci*. 2015

May 1;128(9):1655-60. doi: 10.1242/jcs.166629. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25770102; PMCID: PMC4446733.

[12]Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029-33. doi: 10.1126/science.1160809. PMID: 19460998; PMCID: PMC2849637.

[13]Yang W, Lu Z. Pyruvate kinase M2 at a glance. *J Cell Sci*. 2015 May 1;128(9):1655-60. doi: 10.1242/jcs.166629. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25770102; PMCID: PMC4446733.

[14]Jiang Y, Wang Y, Wang T, Hawke DH, Zheng Y, Li X, Zhou Q, Majumder S, Bi E, Liu DX, Huang S, Lu Z. PKM2 phosphorylates MLC2 and regulates cytokinesis of tumour cells. *Nat Commun*. 2014 Nov 21;5:5566. doi: 10.1038/ncomms6566. PMID: 25412762; PMCID: PMC4259466.

[15]Luo W, Semenza GL. Emerging roles of PKM2 in cell metabolism and cancer progression. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Nov;23(11):560-6. doi: 10.1016/j.tem.2012.06.010. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22824010; PMCID: PMC3466350.

[16]谷守娟. PKM2 在子宫内膜癌发病中的作用及其机制研究[D].天津医科大学,2016.

[17]Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):883-7. doi: 10.1056/NEJM198310133091503. PMID: 6310399.

[18]Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang SW. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2019 Jan;488:215-220. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.011. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414437.

[19]Piovano E, Attamante L, Macchi C, Cavallero C, Romagnolo C, Maggino T, Landoni F, Gadducci A, Sartori E, Gion M, Zola P. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Oct;24(8):1359-65. doi: 10.1097/IGC.0000000000000218. PMID: 25054447.

[20]Innao P, Pothisuwan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(9):4483-4486. PMID: 27797265.

[21]Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031. Epub 2008 Oct 12. PMID: 18851871; PMCID: PMC3594094.

[22]Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, Granai CO, Bast RC Jr, Lu K. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):196-201. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.002. Epub 2008 May 21. PMID: 18495222; PMCID: PMC3594093.

[23]Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang SW. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2019 Jan;488:215-220. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.011. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414437.

作者简介: 姓名: 李美玉, 性别: 女, 民族: 满族, 出生年月: 1996年10月, 籍贯: 葫芦岛市, 学历: 研究生在读, 专业: 妇产科学。