

• 论 著 •

子宫内膜癌组织中 PTPN18、RBFOX2 的表达与临床病理特征的关系及预后意义*

符兰燕^{1,2}, 俞 岩², 包 珊^{1△}

1. 海南医科大学/海南医学院, 海南海口 570100; 2. 海南省妇女儿童医学中心综合妇科, 海南海口 570300

摘 要:目的 探讨子宫内膜癌(EC)中非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 18(PTPN18)、RNA 结合蛋白 FOX2(RBFOX2)表达,分析二者与临床病理特征的关系及预后意义。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于海南省妇女儿童医学中心治疗的 122 例 EC 患者。采用免疫组织化学法检测 PTPN18、RBFOX2 蛋白表达。采用实时荧光定量 PCR 检测 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达。Pearson 相关分析 EC 中 PTPN18 mRNA 与 RBFOX2 mRNA 表达的相关性。利用 Kaplan-Meier 曲线和多因素 Cox 回归模型分析 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达对 EC 患者预后的影响。**结果** 相比于癌旁组织,EC 癌组织中 PTPN18 蛋白(2.53 ± 0.67 vs. 0.56 ± 0.14)表达较高,RBFOX2 蛋白(0.74 ± 0.22 vs. 3.11 ± 0.63)表达较低,差异有统计学意义($t=31.790, 39.229, P<0.001$)。相比于癌旁组织,EC 癌组织中 PTPN18 mRNA(3.15 ± 0.76 vs. 0.78 ± 0.23)表达较高,RBFOX2 mRNA(1.14 ± 0.34 vs. 3.87 ± 0.80)表达较低,差异有统计学意义($t=32.976, 34.689, P<0.001$)。EC 中 PTPN18 mRNA 与 RBFOX2 mRNA 表达呈负相关($r=-0.674, P<0.001$)。FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 PTPN18 mRNA 较高,RBFOX2 mRNA 表达较低($P<0.05$)。PTPN18 mRNA 高表达组与低表达组,RBFOX2 mRNA 高表达组与低表达组 3 年总生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PTPN18 mRNA 高表达组 3 年无进展生存率低于低表达组,RBFOX2 mRNA 高表达组 3 年无进展生存率高于低表达组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、PTPN18 mRNA 是 EC 患者无进展生存预后的危险因素,RBFOX2 mRNA 是保护因素($P<0.05$)。**结论** EC 中 PTPN18 表达升高,RBFOX2 表达降低,与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,是评估 EC 预后的肿瘤标志物。

关键词:子宫内膜癌; 非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 18; RNA 结合蛋白 FOX2; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.004 **中图法分类号:**R737.33
文章编号:1673-4130(2025)15-1814-06 **文献标志码:**A

Association of PTPN18 and RBFOX2 expression with clinicopathological features and prognostic significance in endometrial cancer*

FU Lanyan^{1,2}, YU Yan², BAO Shan^{1△}

1. Hainan Medical University/Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China;

2. Department of Comprehensive Gynecology, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan 570300, China

Abstract: Objective To investigate the expression of non-receptor protein tyrosine phosphatase 18 (PTPN18) and RNA binding protein FOX2 (RBFOX2) in endometrial cancer (EC), and to analyze their relationship with clinicopathological features and prognostic significance. **Methods** A total of 122 EC patients treated in Hainan Women and Children's Medical Center from January 2020 to June 2021 were collected. The expression of PTPN18 and RBFOX2 protein was detected by immunohistochemistry. The expressions of PTPN18 mRNA and RBFOX2 mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between PTPN18 mRNA and RBFOX2 mRNA expression in EC. Kaplan-Meier curve and multivariate Cox regression model were used to analyze the effect of PTPN18 mRNA and RBFOX2 mRNA expression on the prognosis of EC patients. **Results** Compared with adjacent tissues, PTPN18 protein expression (2.53 ± 0.67 vs. 0.56 ± 0.14) was higher and RBFOX2 protein expression (0.74 ± 0.22 vs. 3.11 ± 0.63) was lower in EC cancer tissues, and the difference was statistically significant ($t=31.790, 39.229, P<0.001$). Compared with adjacent tissues, PTPN18 mRNA expression (3.15 ± 0.76

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160549)。
作者简介:符兰燕,女,医师,主要从事妇科肿瘤相关研究。△ 通信作者, E-mail: baoshan3@hainmc.edu.cn。

vs. 0.78 ± 0.23) was higher and RBFOX2 mRNA expression (1.14 ± 0.34 *vs.* 3.87 ± 0.80) was lower in EC cancer tissues, and the difference was statistically significant ($t = 32.976, 34.689, P < 0.001$). There was a negative correlation between the expression of PTPN18 mRNA and RBFOX2 mRNA in EC ($r = -0.674, P < 0.001$). The expression of PTPN18 mRNA was higher and RBFOX2 mRNA was lower in FIGO stage III EC patients with lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in 3-year overall survival rate between PTPN18 mRNA high expression group and low expression group, and between RBFOX2 mRNA high expression group and low expression group ($P > 0.05$). The 3-year progression-free survival rate of the PTPN18 mRNA high expression group was lower than that of the low expression group, and the 3-year progression-free survival rate of the RBFOX2 mRNA high expression group was higher than that of the low expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). FIGO stage III, lymph node metastasis and PTPN18 mRNA were risk factors for progression-free survival in EC patients, and RBFOX2 mRNA was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** PTPN18 expression is increased and RBFOX2 expression is decreased in EC, which is related to FIGO stage and lymph node metastasis. PTPN18 is a tumor marker for evaluating the prognosis of EC.

Key words: endometrial cancer; non-receptor protein tyrosine phosphatase 18; RNA binding protein FOX2; prognosis

子宫内膜癌(EC)是女性常见恶性肿瘤,据 2023 年癌症统计报告,我国每年新发病例 8.5 万例,死亡病例 1.8 万例^[1]。目前,EC 的首选治疗方式是全面分期手术,术后多数患者预后良好,但仍有约 15% 的患者在术后 3 年内出现肿瘤复发,预后较差^[2]。非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 18(PTPN18)属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员,参与调节细胞分化、有丝分裂等细胞过程^[3]。研究表明,卵巢癌中 PTPN18 表达上调,其能激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路,促进癌细胞侵袭和转移,是新的评估肿瘤预后的标志物^[4]。RNA 结合蛋白 FOX2(RBFOX2)是一种 RNA 结合蛋白,能与选择性剪接外显子下游的保守 UGCAUG 元件,调节外显子的选择性剪接过程^[5]。研究表明,结直肠癌中 RBFOX2 表达下调,引起细胞微核剪接过程障碍,导致癌细胞的侵袭和转移能力显著增强^[6]。鉴于 PTPN18、RBFOX2 在 mRNA 表达及蛋白激酶活性的调控中发挥重要作用,其均能够影响肿瘤增殖、侵袭和转移等恶性生物学过程,可能是潜在的 EC 肿瘤标志物。但目前 EC 中 PTPN18、RBFOX2 与临床病理特征的关系及预后意义的报道较少。因此,本研究旨在探讨 EC 中 PTPN18、RBFOX2 表达的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于海南省妇女儿童医学中心治疗的 122 例 EC 患者为研究对象。纳入标准:(1)经病理检查确诊为原发 EC;(2)住院前未接受放化疗等任何治疗;(3)一般身体状况良好,Karnofsky 功能状态评分 > 70 分。排除标准:(1)合并严重心肺功能障碍、其他部位恶性肿瘤;(2)首次治疗为放化疗或内分泌治疗;(3)未接受手术;(4)因其他疾病导致死亡。122 例 EC 患者年龄 29~78 岁,平均(65.26 ± 8.14)岁;浸润深度 $< 1/2$ 肌

层 42 例,浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层 80 例;中高分化 77 例,低分化 45 例;FIGO 分期:I~II 期 70 例,III 期 52 例;合并淋巴结转移 37 例;合并脉管侵犯 46 例。本研究经海南省妇女儿童医学中心伦理委员会审核通过,患者及其家属均签署本研究的知情同意书

1.2 方法

1.2.1 组织 PTPN18、RBFOX2 蛋白检测 将 EC 癌组织和癌旁组织常规石蜡包埋、切片,60℃烤片 2 h,梯度乙醇水化,枸橼酸盐溶液中抗原热修复,100℃10 min,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,室温 30 min,滴加 10%的山羊血清封闭液封闭 2 h。滴加配制好相应浓度的一抗(PTPN18、RBFOX2 一抗稀释比均为 1:50,abcam 公司,货号 ab230300、ab314068),4℃孵育过夜,滴加二抗,室温孵育 60 min,DAB 显色液显色 5 min,浸入苏木素染液中 3 min,0.1%的盐酸乙醇中分化约 5 s,0.2%氨水中返蓝 30 s,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,然后中性树脂封片。镜下观察染色结果(日本奥林巴斯公司,型号 DX31),采用 Image-Pro Plus5.1 软件分析图片,根据积分光密度值表示 PTPN18、RBFOX2 蛋白表达水平。

1.2.2 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 检测 取液氮中冻存的 EC 癌组织和癌旁组织,研磨后用 TRIzol 法提取组织总 RNA,Narodrop1000 测量吸光度(A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.0)。将 RNA 逆转录成 cDNA,逆转录试剂盒购自日本 TAKARA 公司,货号 RR036A。逆转录体系:5×PrimeScript RT Master Mix 2 μL,总 RNA 1 μL,RNase free H₂O 7 μL。条件:37℃15 min,85℃5 s,4℃维持。进行实时荧光定量 PCR。引物由上海华大公司合成。PTPN18:正向 5'-AGGAGTCCCGTTCTGTGTACC-3',反向 5'-TGCCTCACATAATCCACGGTG-3',RBFOX2:正

向 5'-GACGCAATGGTTCAGCCTTTT-3', 反向 5'-GCGTACTTCCGTAGAGTGTGTCAG-3', GAPDH: 正向 5'-TTTAATGAACGTGGCTCTAAGGG-3', 反向 5'-GCGTACTTCCGTAGAGTGTGTCAG-3'。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司, StepOnePlus™ 型。体系: SYBR® Premix Ex Tag (日本 TaKaRa 公司, 货号 RR420A) 10 μL, 正反向引物 (10 μmol/L) 各 0.4 μL, ROX Reference Dye (50×) 0.4 μL, cDNA 2 μL, DEPC 水 6.8 μL。程序: 预变性 95℃ 5 min, 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 34 s。2^{-ΔΔCt} 法表示 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 的相对表达水平。以 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 的平均数 3.15、1.14 为临界值, 分为 PTPN18 mRNA 高表达组 (> 3.15, *n* = 60) 和低表达组 (≤ 3.15, *n* = 62)。RBFOX2 mRNA 高表达组 (> 1.14, *n* = 63) 和低表达组 (> 1.14, *n* = 59)。

1.3 随访 出院后每 3 个月随访 1 次, 同时查阅随访门诊资料, 电话随访。随访内容包括妇科检查、血清肿瘤标志物、盆腔超声或核磁共振等。随访时间截

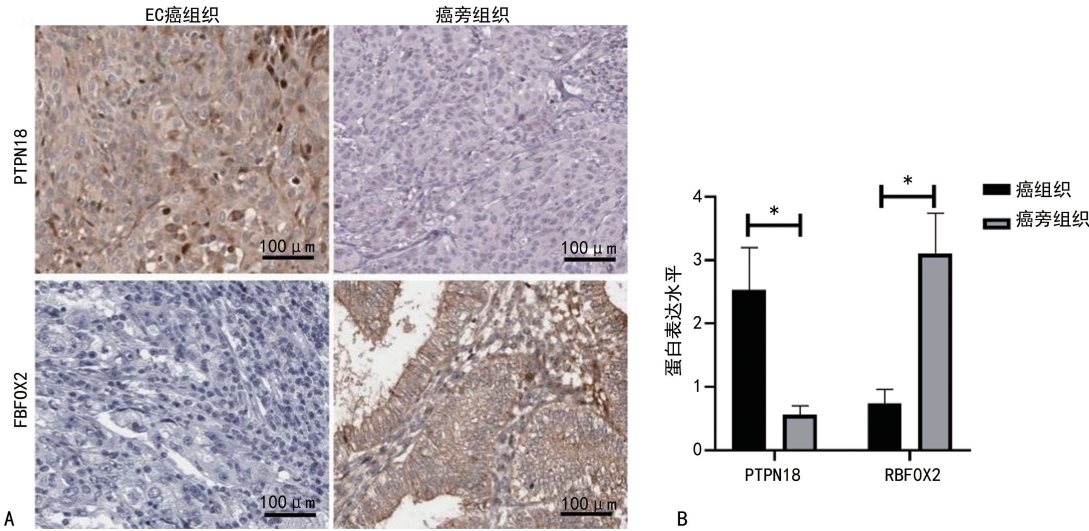
至 2024 年 7 月 1 日。总生存期为自病理确诊至患者死亡的时间。无进展生存期是自病理确诊到第 1 次复发、转移或死亡的时间。

1.4 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。Pearson 相关分析 EC 中 PTPN18 mRNA 与 RBFOX2 mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存曲线分析 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达对 EC 生存预后的影响, Log-Rank 检验用于组间比较。多因素比较采用 Cox 比例风险回归模型进行分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EC 组织中 PTPN18 蛋白、RBFOX2 蛋白表达

PTPN18 蛋白、RBFOX2 蛋白表达于细胞质和细胞膜。相比于癌旁组织, EC 癌组织中 PTPN18 蛋白 (2.53 ± 0.67 *vs.* 0.56 ± 0.14) 表达较高, RBFOX2 蛋白 (0.74 ± 0.22 *vs.* 3.11 ± 0.63) 表达较低, 差异有统计学意义 (*t* = 31.790、39.229, *P* < 0.001)。见图 1。



注: A 为 EC 组织中 PTPN18 蛋白、RBFOX2 蛋白表达免疫组化图 (×200); B 为 EC 组织中 PTPN18 蛋白、RBFOX2 蛋白表达统计图, * *P* < 0.05。

图 1 EC 组织中 PTPN18 蛋白、RBFOX2 蛋白表达

2.2 EC 中 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达及相关性 相比于癌旁组织, 癌组织中 PTPN18 mRNA (3.15 ± 0.76 *vs.* 0.78 ± 0.23) 表达较高, RBFOX2 mRNA (1.14 ± 0.34 *vs.* 3.87 ± 0.80) 表达较低, 差异有统计学意义 (*t* = 32.976、34.689, *P* < 0.001)。EC 中 PTPN18 mRNA 与 RBFOX2 mRNA 表达呈负相关 (*r* = -0.674, *P* < 0.001)。

2.3 EC 中 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 与临床参数的关系 FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 PTPN18 mRNA 较高, RBFOX2 mRNA 表达较低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.4 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达对 EC

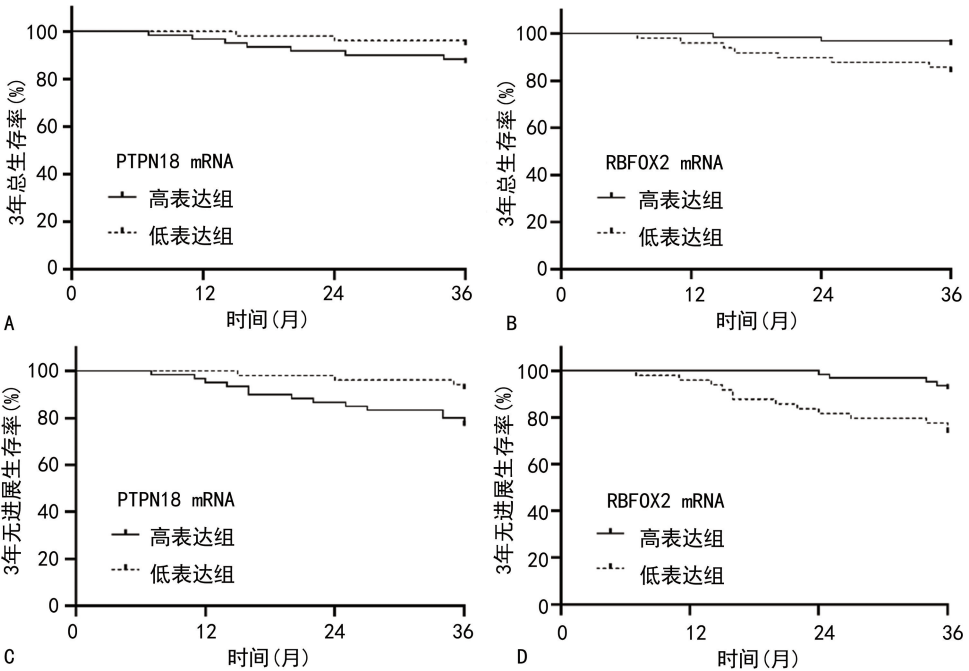
生存预后的影响 随访中, 死亡 11 例, 肿瘤复发或转移 18 例, 3 年总生存率为 90.98% (111/122), 3 年无进展生存率为 85.25% (104/122)。PTPN18 mRNA 高表达组与低表达组, RBFOX2 mRNA 高表达组与低表达组 3 年总生存率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。PTPN18 mRNA 高表达组 3 年无进展生存率低于低表达组, RBFOX2 mRNA 高表达组 3 年无进展生存率高于低表达组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.001)。见图 2、表 2。

2.5 EC 预后影响因素分析 以 EC 患者的无进展生存预后作为因变量 (赋值: 1 = 进展, 0 = 无进展), 以 FIGO 分期、淋巴结转移、PTPN18 mRNA、RBFOX2

mRNA 表达为自变量,结果显示,FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、PTPN18 mRNA 是 EC 患者无进展生存预后的危险因素($P<0.05$),RBFOX2 mRNA 是保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 EC 中 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达与临床参数的关系($\bar{x}\pm s$)

参数	<i>n</i>	PTPN18 mRNA			RBFOX2 mRNA		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.732	0.465		1.813	0.072
<60	58	3.10±0.71			1.20±0.36		
≥60	64	3.20±0.79			1.09±0.31		
浸润深度			1.230	0.221		1.259	0.211
<1/2 肌层	42	3.03±0.68			1.19±0.39		
≥1/2 肌层	80	3.21±0.81			1.11±0.30		
脉管侵犯			1.966	0.052		1.614	0.109
有	46	3.32±0.79			1.07±0.31		
无	76	3.05±0.70			1.18±0.38		
分化程度			1.696	0.093		0.824	0.411
高中分化	77	3.06±0.72			1.16±0.30		
低分化	45	3.30±0.81			1.11±0.36		
FIGO 分期			8.549	<0.001		16.066	<0.001
I~Ⅱ期	70	2.67±0.64			1.53±0.37		
Ⅲ期	52	3.80±0.82			0.62±0.20		
淋巴结转移			10.277	<0.001		14.285	<0.001
无	85	2.72±0.66			1.40±0.35		
有	37	4.14±0.79			0.54±0.16		



注:A、B 分别为不同 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达 3 年总生存率比较;C、D 分别为不同 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达 3 年无进展生存率比较。

图 2 Kaplan-Meier 曲线分析不同 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达 EC 患者的预后差异

表 2 PTPN18 mRNA、RBFOX2 mRNA 表达对 EC 生存预后的影响

项目	PTPN18 mRNA				RBFOX2 mRNA			
	高表达组 (<i>n</i> =60)	低表达组 (<i>n</i> =62)	Log-Rank χ^2	<i>P</i>	高表达组 (<i>n</i> =63)	低表达组 (<i>n</i> =59)	Log-Rank χ^2	<i>P</i>
3 年总生存率	52(86.67)	59(95.16)	1.833	0.176	60(95.24)	51(86.44)	3.344	0.078
3 年无进展生存率	46(76.67)	58(93.55)	5.154	0.023	58(92.06)	46(77.97)	7.611	0.006

表 3 多因素 Cox 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期	1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期	0.271	0.102	7.059	<0.001	1.311	1.074~1.601
淋巴结转移	1=有,0=无	0.366	0.127	8.305	<0.001	1.442	1.124~1.850
PTPN18 mRNA	原值录入	0.483	0.141	11.734	<0.001	1.621	1.230~2.137
RBFOX2 mRNA	原值录入	0.351	0.118	8.848	<0.001	0.420	0.127~0.790

3 讨 论

EC 是最常见的妇科恶性肿瘤之一。早期 EC 患者经全面分期手术治疗后总体预后较好,但部分患者初次治疗后可再次出现复发,且复发后的患者预后较差^[7]。目前主要根据 EC 患者的临床病理特征评估患者预后,如 FIGO 分期、病理分级及肌层浸润深度等,但组织学分类可重复性低,且 EC 异质性大,对亚型之间的分类不准确,相同亚型的 EC 患者预后存在差异^[8]。现有研究多局限于探讨单个指标预测治疗效果及预后,预测效能有限,诊断的灵敏度和特异度不佳,因此分析影响 EC 患者术后病理特征和预后的危险因素,将多个具有潜在诊断价值的因素联合,有助于为临床医生的诊疗提供准确可靠的参考。

PTPN18 又被称为 BDP1,位于人类 2 号染色体,通过调控蛋白质-蛋白质相互作用,从而调控细胞内蛋白质的稳定性,在细胞增殖及迁移中发挥重要作用。研究表明,乳腺癌等肿瘤中 PTPN18 过表达,其能够磷酸化激活酪氨酸激酶,激活表皮生长因子受体信号通路,促进癌细胞生长和迁移^[9]。本研究中,EC 中 PTPN18 mRNA 和蛋白表达升高,与既往研究结果一致^[10],该研究在 EC 细胞系(HEC-1-A 和 HEC-1-B)和动物实验中均证实 EC 中 PTPN18 的表达上调,过表达 PTPN18 能够显著增强癌细胞的增殖及转移能力。PTPN18 的表达受微小 RNA 的表达调控。有学者发现,EC 中微小 RNA-128-3p 表达下调,导致其不能结合 PTPN18 mRNA 的 3' 非编码区,导致 PTPN18 mRNA 的稳定性和蛋白表达增加,促进癌细胞的增殖、侵袭和转移^[11-12]。本研究发现,FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 PTPN18 mRNA 较高,提示 PTPN18 能促进 EC 的恶性进展。分析其原因,PTPN18 能与 MYC 蛋白相互作用,增加 MYC 蛋白的稳定性及蛋白水平,激活 MYC 信号通路,并上调细胞周期蛋白依赖激酶 4 的表达,促进癌细胞细胞周期的进行^[13]。研究表明,EC 癌细胞中 PTPN18 的表达上调,其能激活 PI3K/AKT 通路,上调糖酵解相关蛋白缺氧诱导因子-1 α 、乳酸脱氢酶等的表达,促进 EC 细胞有氧糖酵解、迁移和侵袭^[14]。本研究中,PTPN18 mRNA 是影响 EC 患者无进展生存预后的危险因素。有学者报道,利用 shRNA 沉默 EC 细胞中 PTPN18 的表达能够下调谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达,增加癌细胞内活性氧水平,促进铁死亡的发生,

提高实验动物的生存率^[15]。有学者报道,利用 PTPN18 抑制剂能改善癌细胞对放化疗等治疗的抵抗性,并增加伊马替尼治疗的敏感性,是潜在的肿瘤治疗靶点^[16]。但本研究未发现 PTPN18 mRNA 对 EC 患者总体生存预后的差异,其原因可能与本研究纳入样本例数较少,随访时间较短有关。

RBFOX2 是一类 RBP 结合蛋白,具有 RNA 识别结合基序,可通过选择性剪接、聚腺苷酸化等方式,调控蛋白亚细胞定位和翻译等生物学过程。研究表明,胰腺导管腺癌、髓细胞性白血病和鼻咽癌等恶性肿瘤中 RBFOX2 表达下调,导致肿瘤过度增殖、转移和化疗耐药性形成,是潜在的肿瘤治疗靶点^[17]。本研究中,EC 中 RBFOX2 mRNA 和蛋白表达下调,这与既往研究报道结果一致^[18]。EC 中 RBFOX2 的表达受环状 RNA 的表达调控。研究表明,EC 组织中环状 RNA RAPGEF5 的表达升高,其能与 RBFOX2 的 Fox-1C 末端结构域结合,阻断 RBFOX2 与前体 mRNA 的结合,抑制 RBFOX2 mRNA 的表达及功能,促进转铁蛋白受体的形成,减少脂质过氧化物的产生,抑制癌细胞铁死亡的发生^[18]。本研究中,FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移组织中 RBFOX2 mRNA 较低。分析其原因,RBFOX2 的下调促进 Abelson 相互作用因子 1 衔接蛋白(ABI1)的选择性剪切,促进 ABI1 蛋白异构体的形成,ABI1 蛋白异构体从细胞质向细胞外围的重新定位,促进了胰腺癌的恶性增殖和肝转移^[19]。此外,头颈部鳞状细胞癌中 LncRNA ZNFX1 反义 RNA 1 能结合 RBFOX2,MENA 外显子 11a 位点跳过剪接,导致 N-钙黏蛋白、波形蛋白表达上调,E-钙黏蛋白表达下调,促进癌细胞增殖、侵袭^[20]。本研究中,RBFOX2 是 EC 患者无进展生存预后的保护因素。分析其机制,RBFOX2 介导的选择性剪接能够增强癌细胞间充质特性和化疗耐药性,导致患者不良预后。研究表明,胶质瘤中蛋白精氨酸甲基转移酶 5 能够促进 RBFOX2 蛋白的泛素化修饰及降解,促进 MEK1 的核转位,干性标志物包括 CD44、CD9 和 ID1 的表达升高,诱导胶质瘤细胞干细胞自我更新和间充质转化,增强肿瘤对替莫唑胺化疗治疗的耐药性^[21]。有学者报道,白藜芦醇能够促进 RBFOX2 从应激颗粒中解离,上调 RB1 蛋白的表达,抑制癌细胞的转移和肿瘤增殖能力^[22]。本研究中,EC 中 PTPN18 mRNA 与 RBFOX2 mRNA 表达呈负相关,提示 EC 中二

者可能存在协同的作用关系。研究表明,PTPN18 能够激活 PI3K/AKT 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖^[4],而 RBFOX2 作为一种 RNA 选择性剪切因子,其能够抑制 PI3K/AKT 信号通路中 AKT 的磷酸化激活,下调 c-Myc 的表达, RBFOX2 的表达下调能够协同激活 AKT 通路,促进癌细胞恶性增殖^[23]。

综上所述,EC 中 PTPN18 表达升高, RBFOX2 表达降低,与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,是评估 EC 预后的肿瘤标志物,为笔者进一步探索 PTPN18、RBFOX2 对 EC 预后的影响机制提供新思路。本研究的局限在于未能分析 PTPN18、RBFOX2 表达的分子机制,未来将设计基础实验进一步研究。另外,本研究限于样本量较小,未能全面收集 EC 患者的饮食、环境及遗传史等临床资料,未来需设计大样本、前瞻性临床试验,进一步研究。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer [J]. Lancet, 2022, 399 (10333): 1412-1428.

[3] TONG M, LIU P, SUN W, et al. Molecular dynamics simulation studies on the specific regulation of PTPN18 to the HER2 phospho-peptides[J]. J Mol Recognit, 2021, 34 (7): 2890-2899.

[4] MAO N, LI H, YANG H, et al. PTPN18 stimulates the development of ovarian cancer by activating the PI3K/AKT signaling [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 20(2): 1091-1102.

[5] 闫琳, 陈建, 宁岩, 等. RBFOX2 缺失抑制雄性小鼠的减数分裂起始[J]. 生物工程学报, 2023, 39(10): 4108-4122.

[6] MOCHIZUKI Y, FUNAYAMA R, SHIROTA M, et al. Alternative microexon splicing by RBFOX2 and PTBP1 is associated with metastasis in colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2021, 149(10): 1787-1800.

[7] 刘红, 罗敏, 彭春蓉, 等. 子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 现代妇产科进展, 2024, 33(4): 255-263.

[8] 朱争艳, 王彩霞, 梁菲梅, 等. 早期高危子宫内膜癌患者术后辅助治疗与预后的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(2): 99-103.

[9] TONG M, LIU P, SUN W, et al. Molecular dynamics simulation studies on the specific regulation of PTPN18 to the HER2 phospho-peptides[J]. J Mol Recognit, 2021, 34 (7): 2890-2899.

[10] CAI J, HUANG S, YI Y, et al. Downregulation of PTPN18 can inhibit proliferation and metastasis and promote apoptosis of endometrial cancer[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(8): 734-742.

[11] ZHOU Z, YU W, LI H, et al. Hepatitis B virus x protein represses expression of tumor suppressor PTPN18 in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer Res, 2024, 22 (9): 891-901.

[12] WANG X, DAI L, LIU J, et al. Expression of miR-128-3p, miR-193a-3p and miR-193a-5p in endometrial cancer tissues and their relationship with clinicopathological parameters [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68 (8): 151-155.

[13] LI C, LI S Z, HUANG X C, et al. PTPN18 promotes colorectal cancer progression by regulating the c-MYC-CDK4 axis [J]. Genes Dis, 2021, 8(6): 838-848.

[14] SUO S, CHEN S, ZHOU L, et al. Mechanism of PTPN18 for regulating the migration and invasion of endometrial cancer cells via the MYC/PI3K/AKT pathway [J]. Histol Histopathol, 2024, 27(5): 18767-18778.

[15] WANG H, PENG S, CAI J, et al. Silencing of PTPN18 induced ferroptosis in endometrial cancer cells through p-P38-mediated GPX4/xCT down-regulation [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(7): 1757-1765.

[16] TANG X, QI C, ZHOU H, et al. Critical roles of PTPN family members regulated by non-coding RNAs in tumorigenesis and immunotherapy [J]. Front Oncol, 2022, 12 (9): 9729-9736.

[17] LIAO S, ZHOU Z, JIAO Y, et al. RBFOX2 as a regulatory linchpin in cancer: insights from a comprehensive review of its roles in tumorigenesis [J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(10): 5045-5060.

[18] ZHANG J, CHEN S, WEI S, et al. CircRAPGEF5 interacts with RBFOX2 to confer ferroptosis resistance by modulating alternative splicing of TFRC in endometrial cancer [J]. Redox Biol, 2022, 57(8): 102493-102505.

[19] MAURIN M, RANJOURI M, MEGINO-LUQUE C, et al. RBFOX2 deregulation promotes pancreatic cancer progression and metastasis through alternative splicing [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8444-8456.

[20] LU B, LI X, MIAO W, et al. LncRNA ZFAS1 promotes laryngeal cancer progression through RBFOX2-mediated MENA alternative splicing [J]. Environ Toxicol, 2023, 38 (3): 522-533.

[21] LI S, CHEN Y, XIE Y, et al. FBXO7 confers mesenchymal properties and chemoresistance in glioblastoma by controlling rbfox2-mediated alternative splicing [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(33): 2303-2321.

[22] CHOI S, SA M, CHO N, et al. Rbfox2 dissociation from stress granules suppresses cancer progression [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(4): 1-12.

[23] LU Y, XU W, JI J, et al. Alternative splicing of the cell fate determinant Numb in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2015, 62(4): 1122-1131.