

· 论 著 ·

## 子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA 水平及与患者临床病理特征、预后的关系\*

马旭漫<sup>1</sup>, 史晓丝<sup>2</sup>, 石焱<sup>3</sup>, 高艳民<sup>4</sup>, 成亚亚<sup>5</sup>

1. 保定市妇幼保健院产五科, 河北保定 071000; 2. 石家庄市第四医院麻醉科, 河北石家庄 050000;  
3. 保定市妇幼保健院妇产科, 河北保定 071000; 4. 任丘市妇幼保健院妇科科, 河北任丘 062550;  
5. 石家庄市第四医院中医内科, 河北石家庄 050000

**摘要:**目的 探究子宫内膜癌组织嗜铬粒蛋白 A (CGA)、细胞角蛋白 7 (CK7)、天门冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA) 水平及与患者临床病理特征、预后的关系。方法 选取 2017 年 5 月至 2021 年 5 月保定市妇幼保健院收治的 141 例子宫内膜癌患者为研究对象, 根据术后 3 年是否生存分为预后良好组 ( $n=106$ ) 和预后不良组 ( $n=35$ )。采用实时荧光定量 PCR (qPCR)、免疫组化法检测子宫内膜癌组织及癌旁组织中 CGA、CK7、NapsinA mRNA、蛋白表达水平。采用 Spearman 法分析 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达与患者临床病理特征的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析癌组织 CGA、CK7、NapsinA 表达对子宫内膜癌患者预后不良的预测价值。结果 与癌旁组织相比, 子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平平均增加 ( $P<0.05$ )。CGA、CK7、NapsinA 表达在不同国际妇产科联盟 (FIGO) 分期、肿瘤分化程度、浸润深度和淋巴结转移情况患者中差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。癌组织 CGA、CK7、NapsinA 水平与患者 FIGO 分期、浸润深度和淋巴结转移呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与肿瘤分化程度呈负相关 ( $P<0.05$ )。与预后良好组相比, 预后不良组 CGA、CK7、NapsinA 水平平均升高 ( $P<0.05$ )。癌组织 CGA、CK7、NapsinA 均为子宫内膜癌患者预后不良的危险因素 ( $P<0.05$ )。癌组织 CGA、CK7、NapsinA 表达预测子宫内膜癌患者预后不良的曲线下面积分别为 0.874、0.873、0.882, 三者联合预测的曲线下面积为 0.963, 显著大于 CGA ( $Z=2.180, P=0.029$ )、CK7 ( $Z=2.205, P=0.027$ )、NapsinA ( $Z=1.984, P=0.047$ ) 单独预测。结论 子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA 呈高表达, 与患者 FIGO 分期、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移相关, 三者联合具有较高的预后不良预测价值。

**关键词:** 子宫内膜癌; 嗜铬粒蛋白 A; 细胞角蛋白 7; 天门冬氨酸蛋白酶 A

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.010

中图法分类号: R737.3

文章编号: 1673-4130(2026)02-0178-08

文献标志码: A

### Levels of CGA, CK7, NapsinA in endometrial cancer tissue and their relationship with clinical pathological features and prognosis of patients\*

MA Xuman<sup>1</sup>, SHI Xiaosi<sup>2</sup>, SHI Yan<sup>3</sup>, GAO Yanmin<sup>4</sup>, CHENG Yaya<sup>5</sup>

1. Fifth Department of Obstetrics, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Anesthesia, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 4. Department of Gynecology, Renqiu Maternal and Child Health Hospital, Renqiu, Hebei 06255, China; 5. Department of Internal Medicine, Fourth Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

**Abstract: Objective** To investigate the levels of chromogranin A (CGA), cytokeratin 7 (CK7), and aspartic proteinase napsin (NapsinA) in endometrial cancer tissues and their relationship with clinical pathological features and prognosis of patients. **Methods** A total of 141 patients with endometrial cancer admitted to the hospital from May 2017 to May 2021 were selected as the research objects. According to whether they survived for 3 years after surgery, they were separated into a good prognosis group ( $n=106$ ) and a poor prognosis group ( $n=35$ ). Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) and immunohistochemistry were applied to

\* 基金项目: 河北省中医药管理局资助项目(2023166)。

作者简介: 马旭漫, 女, 主治医师, 主要从事妇产科方向的研究。

detect the mRNA and protein expression levels of CGA, CK7, and NapsinA in endometrial cancer tissues and adjacent tissues. Spearman method was applied to analyze the correlation between CGA, CK7, NapsinA mRNA expression and clinical pathological features of patients. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of CGA, CK7, and NapsinA expression in cancer tissue for poor prognosis in endometrial cancer patients. **Results** Compared with the adjacent tissues, the levels of CGA, CK7, and NapsinA increased in endometrial cancer tissues ( $P < 0.05$ ). The expression of CGA, CK7, and NapsinA showed statistical differences in patients with different International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages, tumor differentiation degree, infiltration depth and lymph node metastasis status ( $P < 0.05$ ). The levels of CGA, CK7, and NapsinA in cancer tissue were positively correlated with FIGO staging, depth of invasion, and lymph node metastasis in patients ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with tumor differentiation degree ( $P < 0.05$ ). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had higher levels of CGA, CK7, and NapsinA ( $P < 0.05$ ). CGA, CK7, and NapsinA in cancer tissues were all risk factors for poor prognosis in endometrial cancer patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve for predicting poor prognosis in endometrial cancer patients based on the expression of CGA, CK7, and NapsinA in cancer tissues was 0.874, 0.873, and 0.882, respectively. The area under the curve for the combined prediction of the three was 0.963, which was obviously larger than that predicted by CGA ( $Z = 2.180, P = 0.029$ ), CK7 ( $Z = 2.205, P = 0.027$ ), and NapsinA ( $Z = 1.984, P = 0.047$ ) alone. **Conclusion** CGA, CK7, and NapsinA are highly expressed in endometrial cancer tissues and are associated with FIGO staging, tumor differentiation degree, invasion depth and lymph node metastasis in patients. The combination of the three has high predictive value for poor prognosis.

**Key words:** endometrial cancer; chromogranin A; cytokeratin 7; aspartic proteinase napsin; clinical pathological features

子宫内膜癌起源于子宫内上皮组织,是第六大常见的女性癌症,2020 年全球约有 42 万人患病<sup>[1-2]</sup>。随着现代社会生活方式的转变和生活节奏的加快,子宫内膜癌的发病率正在迅速增加。一项癌症统计研究显示,子宫内膜癌早期患者预后 5 年总生存期可超过 80%,而晚期患者却不足 18%,复发性子宫内膜癌患者的中位生存期几乎不超过 12 个月<sup>[3]</sup>。目前,如何改善子宫内膜癌预后,提高患者生存仍是临床研究的重点、难点,了解更多与预后相关的指标可能是一个可行的切入点。嗜铬粒蛋白 A (CGA) 是神经内分泌颗粒的主要成分, HUANG 等<sup>[4]</sup> 表示,癌组织 CGA 阳性表达与前列腺癌患者较短总生存期相关,是预后不良的独立危险因素,且随着转移性激素敏感前列腺癌进展为转移性去势抵抗前列腺癌,CGA 阳性率显著提高。细胞角蛋白 7 (CK7) 属于 II 型细胞角蛋白家族,主要在简单上皮组织和分层上皮组织分化过程中表达,与正常的增殖、迁移和上皮间质转化有关,CK7 的异常表达与肿瘤的进展和转移有关<sup>[5]</sup>。CK7 过表达促进了不同人类癌症的肿瘤进展和转移,例如高级别浆液性卵巢癌、胃癌及乳腺癌<sup>[6-7]</sup>。天门冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA) 是肽酶 A1 家族的重要成员,能够将蛋白质和肽裂解成熟或活性形式,在卵巢透明细胞腺癌、子宫内膜透明细胞腺癌、子宫内膜浆液性癌、甲状腺乳头状癌、肺腺癌和透明细胞肾细胞癌等多种癌组织中呈高表达<sup>[8]</sup>。虽然有少量研究报道了

CGA、CK7、NapsinA 在子宫内膜癌组织、细胞中的表达,但三者联合是否能够提高对患者预后的评估价值仍然存疑,故本研究旨在探究子宫内膜癌组织中 CGA、CK7、NapsinA 预测患者预后的临床价值,以实现早期介入治疗,改善患者生存状况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 5 月至 2021 年 5 月保定市妇幼保健院收治的 141 例子宫内膜癌患者为研究对象,平均年龄 ( $57.24 \pm 4.37$ ) 岁,平均体重指数 ( $23.46 \pm 2.63$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,绝经史 98 例,国际妇产科联盟 (FIGO) 分期 I / II 期 72 例 (I 期 34 例, II 期 38 例), III / IV 期 69 例 (III 期 57 例, IV 期 12 例); 浸润深度  $\geq 1/2$  107 例,  $< 1/2$  34 例; 肿瘤低分化 78 例,中/高分化 63 例; 淋巴结转移 58 例。纳入标准: (1) 符合子宫内膜癌诊断标准<sup>[9]</sup>; (2) 经组织病理学检查确诊; (3) 首次确诊后未接受任何治疗; (4) 研究期间计划在保定市妇幼保健院完成诊疗; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 既往肿瘤史; (3) 重要脏器重大病变; (4) 合并血液系统疾病或凝血功能障碍; (5) 近期接受过其他临床试验; (6) 精神异常等不能配合随访。患者及其家属均签署知情承诺书。本研究已得到保定市妇幼保健院医学伦理委员会批准 (批准号: 201601138)。

## 1.2 方法

**1.2.1 样品采集** 收集手术过程中切除的子宫内膜

癌组织及癌旁组织(距癌组织边缘>2 cm),立即用于下游测定。

**1.2.2 CGA、CK7、NapsinA mRNA 水平的测定** 采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测子宫内膜癌组织及癌旁组织中的 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平。Trizol 法提取 50 mg 组织样品的总 RNA,并以此为模板,使用逆转录试剂盒(北京雅安达生物技术有限公司,货号:K1622)合成 cDNA。以  $\beta$ -actin 为内参,qPCR 反应体系均为 20  $\mu$ L:Super SYBR Mix 10  $\mu$ L,上、下游引物(10  $\mu$ mol/L)各 1  $\mu$ L,cDNA 2  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 6  $\mu$ L。qPCR 程序为:95  $^{\circ}$ C 预变性 3 min,然后 95  $^{\circ}$ C 30 s,58  $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 30 s,循环 40 次。以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算组织中 CGA、CK7、NapsinA 相对表达水平。Super SYBR Mix 购自上海抚生实业有限公司,货号:A-Hc2137)。引物合成由北京睿博兴科生物技术有限公司完成,引物序列见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

基因	引物	引物序列
CGA	上游引物	5'-GCGAGGTCTTGAGACTCC-3'
	下游引物	5'-GGAGCTCCAAGACCTCGC-3'
CK7	上游引物	5'-CATGGACAGCACCACAGATG-3'
	下游引物	5'-CATCTGTGGTGCTGTCCATG-3'
NapsinA	上游引物	5'-CTCAGTAGGTTTCAGGATC-3'
	下游引物	5'-GATCTGAACCTACTGAG-3'
$\beta$ -actin	上游引物	5'-TGTCGACGACGAGCGCGGCG-3'
	下游引物	5'-CGCCGCGCTCGTCGTCGACA-3'

**1.2.3 CGA、CK7、NapsinA 蛋白水平的测定** 采用免疫组化法测定不同组织 CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达量。新鲜组织样本经甲醛固定至少 24 h 后,依次使用乙醇、二甲苯处理后,样本包埋于石蜡中。利用二甲苯溶液、梯度乙醇溶液分别对石蜡切片脱蜡及水化处理。封闭后依次进行一抗孵育、二抗孵育、染色、封片镜检。随机选取 5 个视野,以阳性细胞百分比及染色强度之积 $\geq 3$ 分为阳性表达,<3 分为阴性表达,

计分规则:阳性细胞百分比 $\leq 5\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 50\%$ 、 $\leq 75\%$ 、 $>75\%$ 依次记为 0、1、2、3、4 分;染色强度不着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色依次记为 0、1、2、3 分<sup>[10]</sup>。抗体:CGA 购自上海谷研实业有限公司(货号:CS-K212372)、CK7 购自上海晖科生物科技有限公司(货号:XK-GD-KT1073)、NapsinA 购自上海雅吉生物科技有限公司(货号:4753R)。

**1.3 随访与分组** 术后连续 3 年对患者进行随访,前 6 个月每月进行一次随访,随后每 3 个月进行一次随访,随访方式主要为电话随访,如有必要进行门诊复查。截至 2024 年 5 月随访结束,根据患者是否生存分为预后良好组( $n=106$ )和预后不良组( $n=35$ )。

**1.4 统计学处理** 采用软件 SPSS26.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行  $t$  检验;计数数据以  $n(\%)$  表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 法分析 CGA、CK7、NapsinA 表达与患者临床病理特征的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织 CGA、CK7、NapsinA 表达对子宫内膜癌患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 癌组织、癌旁组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平比较** 与癌旁组织相比,子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平升高( $P < 0.05$ ),蛋白阳性率增加( $P < 0.05$ ),见表 2、3,图 1~3。

表 2 子宫内膜癌组织与癌旁组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CGA	CK7	NapsinA
癌旁组织	141	0.96 $\pm$ 0.18	1.05 $\pm$ 0.17	1.01 $\pm$ 0.20
癌组织	141	1.15 $\pm$ 0.23	1.23 $\pm$ 0.25	1.25 $\pm$ 0.26
$t$		7.725	7.070	8.688
$P$		<0.001	<0.001	<0.001

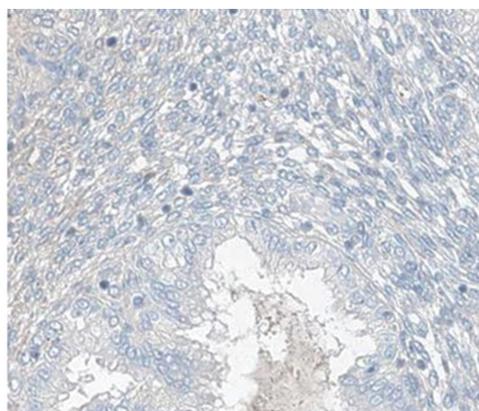
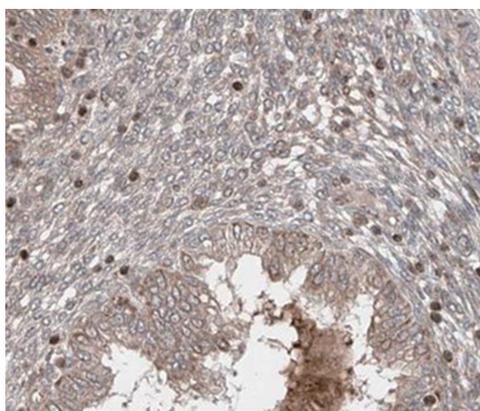


图 1 CGA 在子宫内膜癌患者癌组织(左)、癌旁组织(右)中的表达( $\times 200$ )

**2.2 CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达与子宫内膜癌患**

**者临床病理特征的关系** 不同年龄、BMI、绝经史子

子宫内膜癌患者 CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),不同 FIGO 分期、肿瘤分化程度、浸润深度和淋巴结转移情况子宫内膜癌患者

CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 子宫内膜癌组织与癌旁组织 CGA、CK7、NapsinA 蛋白阳性率比较[n(%)]

组别	n	CGA		CK7		NapsinA	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组织	141	57(40.43)	84(59.57)	63(44.68)	78(55.32)	59(41.84)	82(58.16)
癌组织	141	92(65.25)	49(34.75)	101(71.63)	40(28.37)	96(68.09)	45(31.91)
$\chi^2$		17.432		21.042		19.612	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

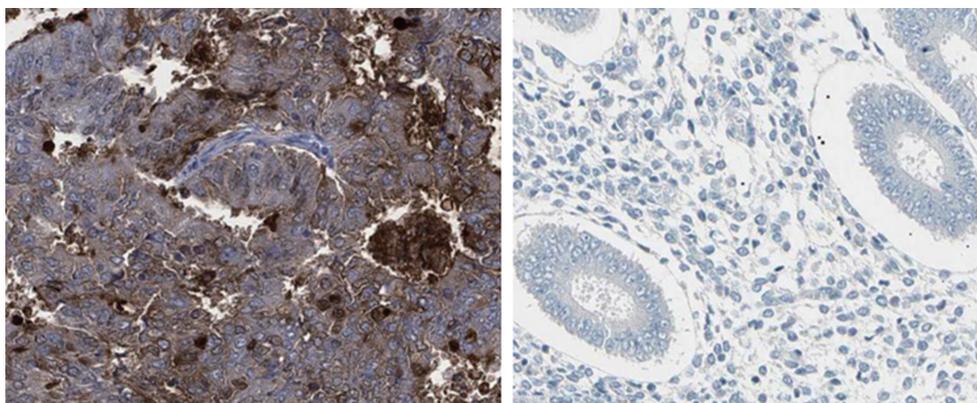


图 2 CK7 在子宫内膜癌患者癌组织(左)、癌旁组织(右)中的表达( $\times 200$ )

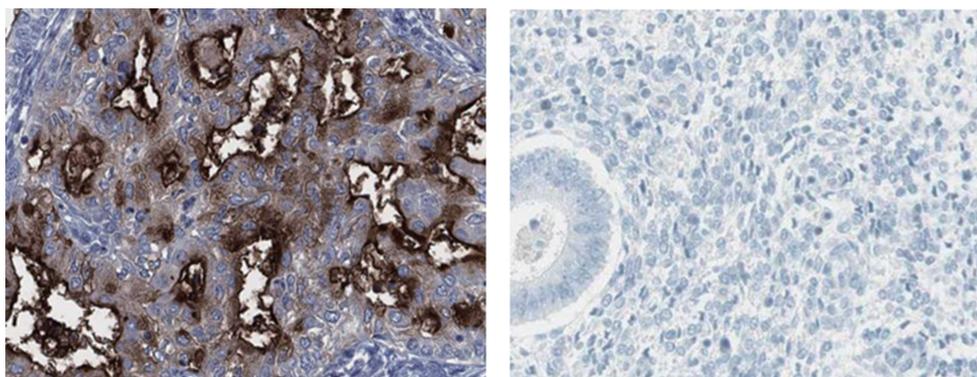


图 3 NapsinA 在子宫内膜癌患者癌组织(左)、癌旁组织(右)中的表达( $\times 200$ )

表 4 CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系[ $\bar{x}\pm s$  或 n(%)]

病理特征	n	CGA				CK7			
		阳性(n=92)	阴性(n=49)	t/ $\chi^2$	P	阳性(n=101)	阴性(n=40)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	141	57.54 $\pm$ 4.33	56.67 $\pm$ 4.12	1.155	0.250	57.41 $\pm$ 4.27	56.82 $\pm$ 4.25	0.741	0.460
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	141	23.26 $\pm$ 2.25	23.84 $\pm$ 2.31	1.444	0.151	23.51 $\pm$ 2.28	23.32 $\pm$ 2.30	0.445	0.657
绝经史				1.379	0.240			0.006	0.936
有	98	67(68.37)	31(31.63)			70(71.43)	28(28.57)		
无	43	25(58.14)	18(41.86)			31(72.09)	12(27.91)		
FIGO 分期				6.171	0.013			5.767	0.016
I/II 期	72	54(75.00)	18(35.00)			58(80.56)	14(19.44)		
III/IV 期	69	38(55.07)	31(44.93)			43(62.32)	26(37.68)		
肿瘤分化程度				8.316	0.004			7.174	0.007

续表 4 CGA、CK7、NapsinA 蛋白表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

病理特征	n	CGA				CK7			
		阳性(n=92)	阴性(n=49)	t/ $\chi^2$	P	阳性(n=101)	阴性(n=40)	t/ $\chi^2$	P
低分化	78	59(75.64)	19(24.36)			63(80.77)	15(19.23)		
中/高分化	63	33(52.38)	30(47.62)			38(60.32)	25(39.68)		
浸润深度				11.449	0.001			7.702	0.006
≥1/2	107	78(72.90)	29(27.10)			83(77.57)	24(22.43)		
<1/2	34	14(41.18)	20(58.82)			18(52.94)	16(47.06)		
淋巴结转移				7.948	0.005			6.176	0.013
无	83	62(74.70)	21(25.30)			66(79.52)	17(20.48)		
有	58	30(51.72)	28(48.28)			35(60.34)	23(39.66)		

病理特征	n	NapsinA			
		阳性(n=96)	阴性(n=45)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	141	57.49±4.30	56.71±4.27	1.006	0.316
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	141	23.57±2.31	23.21±2.24	0.871	0.385
绝经史				0.798	0.372
有	98	69(70.41)	29(29.59)		
无	43	27(62.79)	16(37.21)		
FIGO 分期				4.669	0.031
I/II 期	72	55(76.39)	17(23.61)		
III/IV 期	69	41(59.42)	28(40.58)		
肿瘤分化程度				6.275	0.012
低分化	78	60(76.92)	18(23.08)		
中/高分化	63	36(57.14)	27(42.86)		
浸润深度				9.116	0.003
≥1/2	107	80(74.77)	27(25.23)		
<1/2	34	16(47.06)	18(52.94)		
淋巴结转移				5.676	0.017
无	83	63(75.90)	20(24.10)		
有	58	33(56.90)	25(43.10)		

**2.3 CGA、CK7、NapsinA 表达与子宫内膜癌患者临床病理特征的相关性** 子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 水平与患者 FIGO 分期、浸润深度和淋巴结转移呈正相关( $P < 0.05$ ),与肿瘤分化程度呈负相关( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达与子宫内膜癌患者临床病理特征的相关性

项目	CGA		CK7		NapsinA	
	r	P	r	P	r	P
FIGO 分期	0.517	<0.001	0.625	<0.001	0.581	<0.001
肿瘤分化程度	-0.484	<0.001	-0.522	<0.001	-0.407	<0.001
浸润深度	0.603	<0.001	0.597	<0.001	0.642	<0.001
淋巴结转移	0.462	<0.001	0.536	<0.001	0.489	<0.001

**2.4 预后不良组、预后良好组 CGA、CK7、NapsinA**

mRNA 表达水平比较 与预后良好组相比,预后不良组 CGA、CK7、NapsinA mRNA、蛋白阳性率均升高( $P < 0.05$ ),见表 6、7。

表 6 预后不良组、预后良好组 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CGA	CK7	NapsinA
预后良好组	106	1.06±0.20	1.15±0.21	1.16±0.21
预后不良组	35	1.43±0.26	1.46±0.27	1.52±0.30
t		8.778	7.031	7.851
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.5 多因素 Logistic 回归分析子宫内膜癌患者预后不良的影响因素** 以子宫内膜癌患者是否预后不良为因变量(是 = 1, 否 = 0),以癌组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平(均为实测值)为自变量进

行多因素 Logistic 回归分析。癌组织 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平均为子宫内膜癌患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 8。

**2.6 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平预测子宫内膜癌患者预后不良的价值分析** 癌组织 CGA mRNA 表达水平预测子宫内膜癌患者预后不良的曲线下面积为 0.874(95%CI: 0.805~0.943),其截断值为 1.348,灵敏度、特异度分别为 91.40%、75.50%。CK7 mRNA 表达水平预测的曲线下面积为 0.873(95%CI: 0.804~0.941),其截断值为 1.325,灵敏度、特异度分别为 94.30%、79.20%。NapsinA mRNA 表达水平预测的曲线下面积为 0.882(95%CI: 0.814~0.951),其截断值为 1.278,灵敏度、特异度分别为 91.40%、77.40%。CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平联合预测的曲线下

面积为 0.963(95%CI: 0.921~1.000),显著大于 CGA mRNA 表达水平( $Z = 2.180, P = 0.029$ )、CK7 mRNA 表达水平( $Z = 2.205, P = 0.027$ )、NapsinA mRNA 表达水平( $Z = 1.984, P = 0.047$ )单独预测的曲线下面积。三者联合预测的灵敏度为 88.60%,特异度为 95.30%。见图 4。

表 7 预后不良组、预后良好组 CGA、CK7、NapsinA 蛋白阳性率比较[n(%)]

组别	n	CGA 蛋白阳性 (n=92)	CK7 蛋白阳性 (n=101)	NapsinA 蛋白 阳性(n=96)
预后良好组	106	64(60.38)	71(66.98)	66(62.26)
预后不良组	35	28(80.00)	30(85.71)	31(88.57)
t		4.468	4.544	8.482
P		0.035	0.033	0.004

表 8 多因素 Logistic 回归分析子宫内膜癌患者预后不良的影响因素

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
CGA mRNA	1.580	0.308	26.302	4.853	2.654~8.875	<0.001
CK7 mRNA	1.690	0.292	33.486	5.418	3.057~9.603	<0.001
NapsinA mRNA	1.845	0.305	36.579	6.326	3.479~11.501	<0.001

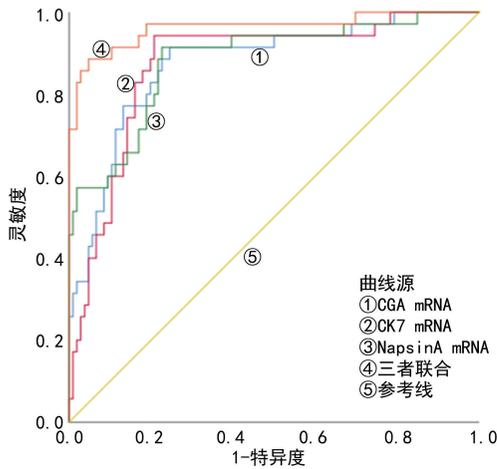


图 4 CGA、CK7、NapsinA mRNA 表达水平预测子宫内膜癌患者预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率约 6%,虽然治疗手段已经取得一定的进步,但总体疗效和预后有待进一步改善<sup>[11]</sup>。子宫内膜癌较高的复发率高,不仅增加了子宫癌患者的治疗难度,更对患者生存造成严重影响,5 年总生存率降低为 16%<sup>[12]</sup>。因此,探究子宫内膜癌预后相关指标有助于患者治疗方案的选择,提高患者预后生存。

CGA 既是多种生物活性肽的前体,也是调节激素和神经肽储存和分泌的颗粒蛋白,与多种神经内分泌肿瘤、炎症性疾病相关<sup>[13]</sup>。卢晴晴等<sup>[14]</sup>表示,小细胞肺癌广泛期患者癌组织 CGA 水平显著高于局限性

患者,且其表达与较低的生存率相关。HEROLD 等<sup>[15]</sup>表示,与结直肠癌组织 CGA 阴性患者相比,CGA 阳性患者右侧肿瘤发生率更高,生存率较差。SHI 等<sup>[16]</sup>表示,CK7 阳性表达患者经过新辅助化疗后,肿瘤消退等级低于阴性患者,且生存期显著缩短,与预后不良有关。以上均说明 CGA 可能通过调控分泌功能和微环境参与肿瘤进展,其表达水平与分期、解剖位置、生存预后显著相关。本研究中,与癌旁组织相比,子宫内膜癌组织 CGA 水平均增加,三者与患者 FIGO 分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分化程度相关,提示 CGA 在子宫内膜癌中可能通过调控肿瘤微环境与分泌功能直接参与子宫内膜癌进展,其表达水平与临床恶性特征和生物学行为密切相关。从机制上来说,CGA 高表达可引起异常活性肽(如生长抑素、血管活性肠肽、促血管生成因子等)的分泌增加,激活肿瘤微环境中的促转移信号通路,进一步促进肿瘤侵袭性<sup>[17]</sup>。CHEN 等<sup>[18]</sup>通过生物信息学分析发现,CGA 与结直肠癌的肿瘤侵袭及淋巴结转移呈正相关,其能够上调 ErbB2、PIK3R1 关键蛋白激活 PI3K-Akt 通路信号通路来增强结直肠癌的侵袭,从而促进恶性生物学行为,这也可能是 CGA 参与子宫内膜癌的作用机制。

CK7 所在的细胞角蛋白家族是中间丝蛋白中最大的亚群,优先表达于上皮组织,在细胞增殖、凋亡、迁移、黏附和分子信号传导中发挥多种功能<sup>[19]</sup>。HRUDKA 等<sup>[20]</sup>表示,CK7 阳性结直肠癌患者的癌症

生存期和 5 年生存率显著低于 CK7 阴性患者,且其阳性表达与癌症分期相关。杨婉等<sup>[21]</sup>研究发现,CK7 在 HCC 癌组织中呈现高表达,与肿瘤恶性程度和侵袭力相关,阳性表达患者 1 年生存率低于阴性表达患者,说明 CK7 与 HCC 患者预后密切相关。邢堃等<sup>[22]</sup>在 80 例子宫内膜癌患者中证实癌组织 CK7 阳性表达高于癌旁组织,与病理特征存在较高的相关性,且是预后的危险因素。这与本研究结果一致,本研究中子宫内膜癌组织 CK7 阳性表达率均升高,三者与患者 FIGO 分期、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分化程度相关,提示 CK7 参与子宫内膜癌恶性进展过程。分析机制可能是,CK7 过表达可能通过调节 TGF- $\beta$ /Smad2/3 通路促进癌细胞的上皮间充质转化,并通过整合素- $\beta$ 1-FAK 黏附激酶信号通路调节细胞-基质黏附,促进癌细胞迁移和侵袭<sup>[23]</sup>。

NapsinA 是一种溶酶体酸性蛋白酶,属于肽酶 A1 家族,参与调控溶酶体功能与蛋白质降解,在肺发育和稳态维持及肿瘤恶性行为中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。有研究表明,与癌旁组织相比,NapsinA 在子宫内膜透明细胞癌、非小细胞肺癌患者癌组织中均呈高表达,并与癌症进展及预后不良相关<sup>[25-26]</sup>。GUAN 等<sup>[27]</sup>研究显示,敲低 Napsin A 通过抑制 TGF- $\beta$ 1 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞系的增殖。以上研究均说明 NapsinA 可参与多种癌症进展,且与患者预后密切相关。本研究中,子宫内膜癌组织 NapsinA 阳性表达占比升高,与多种病理特征相关,其恶性程度越高,阳性表达率越高,提示 NapsinA 可在一定程度上促进癌症发生及进展。从机制上分析,NapsinA 过表达导致溶酶体膜通透性增加,释放组织蛋白酶,通过调节细胞内信号通路及细胞外基质等途径,促进癌症侵袭和转移<sup>[24]</sup>。

本研究纳入 141 例子宫内膜癌患者,与预后良好患者相比,预后不良患者 CGA、CK7、NapsinA 表达均升高,且为预后不良的危险因素,提示 CGA、CK7、NapsinA 高表达与子宫内膜癌患者预后不良相关。癌组织 CGA、CK7、NapsinA 表达预测子宫内膜癌患者预后不良的曲线下面积分别为 0.874、0.873、0.882,三者联合预测的曲线下面积为 0.963,显著大于 CGA、CK7、NapsinA 单独预测的曲线下面积,提示 CGA、CK7、NapsinA 联合具有较高的预后不良预测价值。临床上可将 3 项指标检测结果量化并结合临床病理特征评估预后情况,对于高风险患者建议采取更积极的辅助治疗方案,降低患者死亡风险,延长患者生命周期。不足的是,本研究为单中心研究,且纳入样本量较少,可能影响部分结果,未来将加强与其他中心的合作,增加样本量进一步验证已有的结果的准确性。本研究尚未对 CGA、CK7、NapsinA 在子宫内膜癌发展、预后相关分子机制功能验证,后续将设计实验在体内、体外模型中探究具体病理机制。

综上所述,本研究发现子宫内膜癌组织 CGA、CK7、NapsinA 呈高表达,与患者 FIGO 分期、浸润深度、肿瘤分化程度、淋巴结转移相关,均为预后不良的危险因素,且三者联合具有较高的预后不良预测价值。这些发现为 CGA、CK7、NapsinA 应用于临床子宫内膜癌患者预后评估提供了参考依据,有利于在早期预测患者预后,及早改善治疗方案以提高疗效和生存状况。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] MAKKER V, MACKAY H, RAY-COQUARD I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 88.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA A Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [4] HUANG Z, TANG Y, WEI Y, et al. Prognostic significance of chromogranin a expression in the initial and second biopsies in metastatic prostate cancer[J]. J Clin Med, 2023, 12(10): 3362.
- [5] HOSSEINALIZADEH H, HUSSAIN Q M, POSHTCHAMAN Z, et al. Emerging insights into keratin 7 roles in tumor progression and metastasis of cancers[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1243871.
- [6] DUM D, MENZ A, VÖLKELE C, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: a tissue microarray study on 15,424 cancers[J]. Exp Mol Pathol, 2022, 126: 104762.
- [7] STATZ E, JORNS J M. Cytokeratin 7, GATA 3, and SOX-10 is a comprehensive panel in diagnosing triple negative breast cancer brain metastases[J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29(5): 470-474.
- [8] WEIDEMANN S, BÖHLE J L, CONTRERAS H, et al. Napsin a expression in human tumors and normal tissues [J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 613099.
- [9] 沈铿, 崔恒, 丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [10] 杨军, 康安静, 苏宝山, 等. 免疫组织化学检测结果判读进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(20): 3699-3703.
- [11] BANZ-JANSEN C, HELWEG L P, KALTSCHMIDT B. Endometrial cancer stem cells: where do we stand and where should we go? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3412.
- [12] 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组, 马晓欣, 向阳, 等. 复发性子宫内膜癌内分泌治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 68-73.
- [13] LAGUERRE F, ANOUAR Y, MONTERO-HADJADJE M. Chromogranin A in the early steps of the neurosecretory pathway[J]. IUBMB Life, 2020, 72(4): 524-532.

- [14] 卢晴晴,李菁,李云豪,等.小细胞肺癌中嗜铬粒蛋白 A 与突触素和神经元特异性烯醇化酶及胃泌素释放肽前体检测的研究进展[J].中华预防医学杂志,2022,56(7):1017-1022.
- [15] HEROLD Z, DANK M, HEROLD M, et al. Histopathological chromogranin A-positivity is associated with right-sided colorectal cancers and worse prognosis[J]. *Cancers*, 2020,13(1):67.
- [16] SHI S, ZHOU M, WANG G, et al. Cytokeratin 7 expression and mismatch repair status for survival prediction in patients with low rectal cancer after neoadjuvant therapy [J]. *Cancer Control*, 2023,30:10732748231214936.
- [17] FRANCHINA M, CAVALCOLI F, FALCO O, et al. Biochemical markers for neuroendocrine tumors: traditional circulating markers and recent development: a comprehensive review[J]. *Diagnostics*, 2024,14(12):1289.
- [18] CHEN Y, LIANG Y, CAO L, et al. Neuroendocrine differentiation: a risk fellow in colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2023,21(1):89.
- [19] VASILEVSKA D, RUDAITIS V, ADAMIÁK-GODLEWSKA A, et al. Cytokeratin expression pattern in human endometrial carcinomas and lymph nodes micrometastasis: a mini-review[J]. *J Cancer*, 2022,13(6):1713-1724.
- [20] HRUDKA J, FIŠEROVÁ H, JELÍNKOVÁ K, et al. Cytokeratin 7 expression as a predictor of an unfavorable prognosis in colorectal carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):17863.
- [21] 杨婉,丁莉,罗珂,等.肝细胞癌患者癌组织 CK7 和 Glypican-3 表达及其临床意义探讨[J].实用肝脏病杂志,2023,26(6):883-886.
- [22] 邢堃,宋丹,李晶,等.子宫内膜癌组织 HNF-1 $\beta$ 、CK7、NapsinA 表达水平及与患者临床病理特征、预后的关系[J].中国优生与遗传杂志,2024,32(8):1576-1580.
- [23] AN Q, LIU T, WANG M Y, et al. KRT7 promotes epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer via the TGF- $\beta$ /Smad2/3 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2021,45(2):481-492.
- [24] 江凌,杨彬,毛永忠.肺腺癌组织中 FNDC1、Napsin A、Smad4 表达及临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2024,29(3):255-259.
- [25] HU J, LU Y, TANG N, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in vaginal gastric-type adenocarcinoma and uterine clear cell carcinoma[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020,63(1):49-52.
- [26] 李东坡,李斌,付文华,等. TTF-1 和 NapsinA 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理特征及预后关系[J].热带医学杂志,2023,23(3):341-345,432.
- [27] GUAN S, WU Y, ZHANG Q, et al. TGF- $\beta$ 1 induces CREB1-mediated miR-1290 upregulation to antagonize lung fibrosis via Napsin A[J]. *Int J Mol Med*, 2020,46(1):141-148.

(收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-10-03)

(上接第 177 页)

- thophysiology and outcomes[J]. *Neurol India*, 2021,69:420-428.
- [11] LI Z, ZHANG H, HU G, et al. Post-traumatic Hydrocephalus: an overview of classification, diagnosis, treatment, and post-treatment imaging evaluation[J]. *Brain Res Bull*, 2023,205:110824.
- [12] XU H, DONG Y, BAO D, et al. Shunt-dependent post-traumatic Hydrocephalus: predictors and long-term functional outcomes [J]. *Neurol Ther*, 2023,12(5):1607-1622.
- [13] 王毓,张茜,张磊.颅脑损伤患者脑脊液中 MMP-3 和 MMP-9 的表达及对术后脑积水发生的影响[J].解放军医药杂志,2021,33(1):35-38.
- [14] 艾莉,陈海霞,秦将均,等. AQP4 在创伤性脑水肿中的表达与多模态 MRI 成像研究[J].海南医学院学报,2020,26(17):1353-1357.
- [15] LI Y, NAN D, LIU R, et al. Aquaporin 4 mediates the effect of iron overload on hydrocephalus after intraventricular hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2024,40(1):225-236.
- [16] PUROHIT D, FINKEL D A, MALFA A, et al. Human cord blood derived unrestricted somatic stem cells restore aquaporin channel expression, reduce inflammation and inhibit the development of Hydrocephalus After experimentally induced perinatal intraventricular hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021,15:633185.
- [17] CASTAÑEYRA-RUIZ L, GONZÁLEZ-MARRERO I, HE-RNÁNDEZ-ABAD L G, et al. AQP4, astrogenesis, and Hydrocephalus: a new neurological perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(18):10438.
- [18] 富丽娟,詹小娜,王亚娟,等.心力衰竭患者血浆 CTRP3、血管生成素样蛋白 2、sST2 的浓度及预后价值[J].岭南心血管病杂志,2020,26(2):200-204.
- [19] HOLSTE K G, XIA F, YE F, et al. Mechanisms of neuroinflammation in Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: a review[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022,19(1):28.
- [20] 吴慧芬,贝笋,叶苗苗,等.血管生成素样蛋白 2 及核转录因子表达与急性脑梗死患者脑水肿的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(10):1063-1065.
- [21] AMADATSU T, MORINAGA J, KAWANO T, et al. Macrophage-derived angiopoietin-like protein 2 exacerbates brain damage by accelerating acute inflammation after ischemia-reperfusion[J]. *PLoS One*, 2016,11(11):e0166285.

(收稿日期:2025-06-16 修回日期:2025-09-22)