

子宫内膜癌组织 CCNA2、CDCA8 表达与增殖侵袭基因、临床病理参数及预后的关系研究

王尽轶¹, 黄丽娟², 郭丰玉², 葛素云³, 高月月¹, 谢双双¹, 刘云春¹

(1. 河北北方学院附属第一医院妇产科, 河北 张家口 075000; 2. 廊坊市妇幼保健院妇产科, 河北 廊坊 065000; 3. 廊坊广安医院妇产科, 河北 廊坊 065000)

[摘要]目的 探讨子宫内膜癌(EC)组织中细胞周期蛋白 A2(CCNA2)、细胞分裂周期相关基因 8(CDCA8)表达情况与增殖侵袭基因表达、临床病理参数和预后的关系。方法 选择 2016 年 1 月至 2020 年 2 月在河北北方学院附属第一医院进行手术治疗的 203 例 EC 患者为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测 EC 组织及癌旁组织 CCNA2、CDCA8 表达及增殖基因[细胞周期蛋白依赖激酶 6(CDK6)、增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期素 D1(CCND1)、核苷酸还原酶 M2(RRM2)]、侵袭基因[高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、Dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)、转移关联蛋白 1(MTA1)]的表达情况及相关性,并分析 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 表达与患者临床病理参数的关系;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 CCNA2、CDCA8 高表达与低表达对 EC 患者预后的影响。结果 EC 癌组织中 CCNA2、CDCA8、CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 的 mRNA 相对表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义(t 值介于 11.986~30.927 之间, $P<0.05$);EC 癌组织中 DKK1 的 mRNA 相对表达量低于癌旁组织,差异有统计学意义($t=17.033$, $P<0.05$);EC 组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量与 CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 的 mRNA 相对表达量呈正相关性(r 值介于 0.538~0.665 之间, $P<0.05$),与 DKK1 的 mRNA 相对表达量呈负相关性(r 值分别为 -0.593、-0.606, $P<0.05$);EC 癌组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量在国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ期组、低分化组、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 组、淋巴结转移组中较高,差异有统计学意义(t 值介于 6.948~13.894 之间, $P<0.05$);高 CCNA2 组 3 年总生存率为 72.34%,低于低 CCNA2 组的 91.43%,差异有统计学意义($\chi^2=12.405$, $P<0.001$);高 CDCA8 组 3 年总生存率为 71.43%,低于低 CDCA8 组的 93.07%,差异有统计学意义($\chi^2=15.990$, $P<0.001$)。结论 子宫内膜癌组织中 CCNA2、CDCA8 呈高表达状态,其表达水平与增殖侵袭基因、临床病理参数有关,其表达水平升高有可能导致子宫内膜癌患者预后不良。

[关键词]子宫内膜癌;细胞周期蛋白 A2;细胞分裂周期相关基因 8;增殖基因;侵袭基因;临床病理参数;预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.03.005

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)03-0030-08

Relationships of CCNA2 and CDCA8 expressions in endometrial carcinoma tissues with proliferation genes and invasion genes, clinicopathological parameters and prognosis of the disease

WANG Jinyi¹, HUANG Lijuan², GUO Fengyu², GE Suyun³, GAO Yueyue¹, XIE Shuangshuang¹, LIU Yunchun¹

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Langfang Maternal and Child Health Hospital, Hebei Langfang 065000, China; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Langfang Guang'an Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate relationships of expressions of cyclin A2 (CCNA2) and cell division cycle-related gene 8 (CDCA8) in endometrial carcinoma (EC) tissues with expressions of proliferation genes and invasion genes, clinicopathological parameters and prognosis of the disease. **Methods** 203 EC patients who underwent surgical treatment in The First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2016 to February 2020 were selected as study subjects. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was employed to detect expressions of CCNA2, CDCA8 and proliferation genes [cyclin-dependent kinase 6 (CDK6), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cyclin D1 (CCND1), ribonucleotide reductase M2

[收稿日期]2024-07-05

[基金项目]河北省 2024 年度医学科学研究课题计划(20240274)

[作者简介]王尽轶(1991—),女,主治医师,主要从事妇科肿瘤方向的研究。

[通讯作者]刘云春,主任医师。

(RRM2)], invasion genes [high mobility group protein B1 (HMGB1), Dickkopf-related protein 1 (DKK1), metastasis-associated protein 1 (MTA1)] in EC tissues and adjacent tissues of EC patients. Pearson correlation analysis was used to analyzed correlations of expressions of CCNA2 and CDCA8 with expressions of CDK6, PCNA, CCND1, RRM2, HMGB1, DKK1 and MTA, and relationships of expressions of CCNA2 and CDCA8 in EC tissues with clinicopathological parameters of the patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze effects of high expressions and low expressions of CCNA2 and CDCA8 on prognosis (overall 3-year survive rate) of EC patients. **Results** The relative mRNA expression levels of CCNA2, CDCA8, CDK6, PCNA, CCND1, RRM2, HMGB1 and MTA1 in EC tissues were higher than those in the adjacent tissues, the differences were statistically significant ($t=11.986-30.927$, all $P<0.05$), while the relative expression of DKK1 mRNA in EC tissues was lower than that in the adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($t=17.033$, $P<0.05$). The relative mRNA expressions of CCNA2 and CDCA8 in EC tissues were positively correlated with the relative mRNA expressions of CDK6, PCNA, CCND1, RRM2, HMGB1 and MTA1 ($r=0.538-0.665$, all $P<0.05$), while they were negatively correlated with the relative mRNA expression of DKK1 ($r=-0.593$ and -0.606 respectively, both $P<0.05$). The relative expression levels of CCNA2 mRNA and CDCA8 mRNA in EC tissues were related to clinicopathological parameters such as International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging, degree of differentiation, depth of myometrial invasion and lymph node metastasis; in detail, the relative expression levels of CCNA2 mRNA and CDCA8 mRNA in such EC tissues groups as FIGO stage III subgroup, low differentiation group, depth of myometrial invasion $\geq 1/2$ group and lymph node metastasis group were higher, and the differences were statistically significant ($t=6.948-13.894$, all $P<0.05$). The overall 3-year survival rate of EC patients in high CCNA2 expression group was 72.34%, which was lower than 91.43% in low CCNA2 expression group, the difference was statistically significant ($\chi^2=12.405$, $P<0.001$). The overall 3-year survival rate of EC patients in high CDCA8 expression group was 71.43%, which was lower than 93.07% in low CDCA8 expression group, the difference was statistically significant ($\chi^2=15.990$, $P<0.001$). **Conclusion** CCNA2 and CDCA8 are highly expressed in EC tissues, and their expression levels are related to proliferation genes and invasion genes, and clinicopathological parameters of the patients. Elevated expression levels of CCNA2 and CDCA8 can lead to poor prognosis of EC patients.

[**Key words**] endometrial carcinoma; cyclin A2; cell division cycle-related gene 8; proliferation gene; invasion gene; clinicopathological parameter; prognosis

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,目前 EC 的治疗方法主要有手术治疗、放化疗等,但中远期生存率较低,患者预后情况不容乐观^[1]。细胞无限增殖侵袭是恶性肿瘤的基本特征,EC 的发生、发展与诸多增殖侵袭基因表达异常有关^[2]。既往研究表明,细胞周期蛋白依赖激酶 6(cyclin dependent kinase 6, CDK6)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期素 D1(cyclin D1, CCND1)、核苷酸还原酶 M2(ribonucleotide reductase M2, RRM2)等增殖基因和高迁移率族蛋白 B1(high mobility group proteins B1, HMGB1)、Dickkopf 相关蛋白 1(Dickkopf-related proteins 1, DKK1)、转移关联蛋白 1(metastasis-associated protein 1, MTA1)等侵袭基因的异常表达与 EC 的病理进程有密切的相关性^[3-4]。

细胞周期蛋白 A2(cyclin A2, CCNA2)基因编码蛋白属于高度保守的细胞周期蛋白家族,在 G1/S 期

和 G2/M 期的细胞周期控制中发挥关键性作用,已有研究显示,上调 CCNA2 表达与乳腺癌增殖、迁移有密切的相关性^[5]。另有研究发现,子宫内膜癌中 CCNA2 异常表达可能导致细胞周期失衡,促进癌细胞的增殖,同时还可能与其他细胞周期相关蛋白或信号通路相互作用,共同影响子宫内膜癌的发生和发展^[6]。细胞分裂周期相关基因 8(cell division cycle-related gene 8, CDCA8)是一个细胞周期调节基因,对定位染色体过客复合物于着丝粒、纠正动粒结合错误、稳定双极纺锤体等方面发挥重要作用,已被证实与肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力有关^[7]。Hao 等^[8]的研究对 EC 患者的公开转录组数据集进行生物信息学分析,发现 CDCA8 是 EC 发生发展的候选基因之一。然而,EC 组织 CCNA2、CDCA8 表达与增殖侵袭基因的关系尚无报道,与预后的关系尚未完全阐明。本研究探讨了 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 表达情况及与增殖侵袭基因、临床病理参

数、预后的相关性,以期为 EC 的预后评估提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2020 年 2 月在河北北方学院附属第一医院进行手术治疗的 203 例 EC 患者为研究对象。纳入标准:①经术后病理确诊为子宫内膜癌;②首次确诊且未接受过放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗;③具备手术适应证;④留存有完整的癌组织及癌旁组织(距癌缘 ≥ 3 cm)标本;⑤临床资料完整;⑥患者或其家属知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②伴有严重心、肝、肾、肺等脏器功能不全;③患有感染性疾病、凝血功能异常、免疫系统疾病或内分泌系统疾病;④既往有子宫手术史。纳入的患者年龄 28~78 岁,平均(56.37 $\pm$ 7.86)岁;其中 ≤ 55 岁者 87 例, >55 岁者 116 例;绝经 132 例,未绝经 71 例。肿瘤病理特征如下:腺癌 168 例,非腺癌 35 例;肿瘤最大径 <3 cm 者 123 例, ≥ 3 cm 者 80 例;组织学类型包括局灶型 84 例和弥散型 119 例;肿瘤国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期^[9] I-II 期 123 例,III 期 80 例;低分化 79 例,中高分化 124 例;肌层浸润深度 $<1/2$ 者 65 例, $\geq 1/2$ 者 138 例;伴淋巴结转移 45 例,无转移 158 例。本研究经医院伦理委员会审批通过(批号:K20151223041)。

1.2 研究方法

1.2.1 癌组织及癌旁组织 CCNA2、CDCA8、增

殖侵袭基因检测

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测 EC 组织及癌旁组织 CCNA2、CDCA8 表达及增殖侵袭基因。

取约 50~80 mg 组织样本,加入适量裂解液后,使用 Trizol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA,操作严格遵循试剂说明书。提取后的 RNA 经 NanoPhotometer UV/Vis 分光光度计检测浓度与纯度,以 A260/A280 比值 >1.9 为合格标准。随后,采用 PrimeScriptTM RT reagent Kit with gDNA Eraser 试剂盒(日本 Takara 公司)进行加尾法反转录,反应体系为 20 μ L(包含混合液 10 μ L、上下游引物各 1 μ L、DNA 模板 2 μ L 及蒸馏水 6 μ L),反应条件为 95 $^{\circ}$ C 30 s 预变性,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 50 个循环,所得 cDNA 保存备用。

使用 GoTaq[®] qPCR Master Mix 试剂盒(美国 Promega 公司)进行实时荧光定量 PCR 扩增。反应体系为 20 μ L:GoTaq[®] qPCR Master Mix 10 μ L、上下游引物各 0.8 μ L、cDNA 4 μ L、CXR 染色液 0.2 μ L,以无酶水补足体积。反应程序设置如下:95 $^{\circ}$ C 2 min;95 $^{\circ}$ C 15 s、60 $^{\circ}$ C 1 min,共 40 个循环;最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 2 min。实验独立重复 3 次,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目标基因相对表达量,以 U6 作为 CCNA2 和 CDCA8 的内参基因,以 GAPDH 作为增殖相关基因(CDK6、PCNA、CCND1、RRM2)及侵袭相关基因(HMGB1、DKK1、MTA1)的内参基因。所用引物由上海生物工程公司合成,序列信息见表 1。

表 1 基因引物系列

Table 1 Gene primer series

基因	上游引物	下游引物
CCNA2	5'-CGCTGGCGGTACTGAAGTC-3'	5'-GAGGAACGGTGACATGCTCAT-3'
CDCA8	5'-GCAGGAGAGCGGATTTACAAC-3'	5'-CTGGGCAATACTGTGCCTCTG-3'
U6	5'-CTCGCGCAGCCTTGACA-3'	5'-AACTTCGGAATTGCACTCGT-3'
CDK6	5'-GTCTCACCATACTTCCAGGACC-3'	5'-GGGACCCATAAGCCACCAAG-3'
PCNA	5'-CAATGACCCGCGACGATTTTC-3'	5'-CATGGAGGGCGGATTGGAA-3'
CCND1	5'-ATCCGAAGGAGGCTCTACTATG-3'	5'-CTTCTGGAGTCGGCGAATAGG-3'
RRM2	5'-CCACGGAGCCGAAACTAAAG-3'	5'-CTCTGCCTTCTTATACATCTGCC-3'
HMGB1	5'-GATGTTGCGAAGAACTGGG-3'	5'-TTCAGCCTTGACAACTCCCT-3'
DKK1	5'-TATCACACCAAAGGACAAG-3'	5'-TGATGGTGATCTTTCTGTAT-3'
MTA1	5'-AGCTACGAGCAGCACAACGGGGT-3'	5'-CACGCTTGTTTCCGAGAGT-3'
GAPDH	5'-TGACTTCAACAGCGACACCA-3'	5'-CACCTGTTGCTGTAGCCAAA-3'

1.2.2 预后

以术后次日为随访起点,采用门诊复查和电话随访的方式,每例患者计划随访 3 年,第 1 年每 4 月随访 1 次,第 2、3 年每 6 月随访 1 次,随访内容包括询问症状、体格检查、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)和人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4,HE4)检测、影像学检查(视情况进行腹部或盆腔 B 超,胸部、腹部、盆部增强 CT 或 MRI 检查),随访截止日期为 2023 年 2 月。以随访到期或患者死亡为随访终点事件,记录患者的生存情况,统计总生存期,总生存期即随访开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.3 统计学方法

研究数据采用统计学软件 IBM SPSS Statistics 26.0 进行统计学分析。计量资料采用 Shapiro-Wilktest 法进行正态性检测,符合正态分布的用均

数士标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关法分析 CCNA2、CDCA8 与 CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、DKK1、MTA1 的相关性;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 CCNA2、CDCA8 高表达组与低表达组 3 年总生存率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织中 CCNA2、CDCA8、增殖侵袭基因表达水平比较

EC 癌组织中 CCNA2、CDCA8、CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 的 mRNA 相对表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义(t 值介于 11.986~30.927 之间, $P < 0.05$);EC 癌组织中 DKK1 的 mRNA 相对表达量低于癌旁组织,差异有统计学意义($t = 17.033, P < 0.05$),见表 2、表 3。

表 2 癌组织与癌旁组织 CCNA2、CDCA8、侵袭基因的 mRNA 相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relative expression levels of CCNA2 mRNA, CDCA8 mRNA and invasive genes' mRNAs between the EC tissues and the adjacent tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CCNA2	CDCA8	侵袭基因		
				HMGB1	MTA1	DKK1
EC 癌组织	203	3.16±0.46	8.94±1.23	24.35±5.72	2.79±0.67	17.23±4.35
癌旁组织	203	2.38±0.41	7.26±1.12	18.36±4.24	1.23±0.26	26.83±6.75
t		18.035	14.389	11.986	30.927	17.033
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 癌组织与癌旁组织增殖基因的 mRNA 相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of relative expression levels of proliferation genes' mRNAs between the EC tissues and the adjacent tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CDK6	PCNA	CCND1	RRM2
EC 癌组织	203	1.67±0.43	2.27±0.64	2.08±0.61	7.46±1.43
癌旁组织	203	0.82±0.14	0.86±0.18	0.79±0.15	5.16±1.15
t		26.781	30.217	29.259	13.384
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 癌组织中 CCNA2、CDCA8 表达水平与增殖侵袭基因的相关性

EC 组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量与 CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 的 mRNA 相对表达量呈正相关性(r 值介于 0.538~0.665 之间, $P < 0.05$),与 DKK1 的 mRNA

相对表达量呈负相关性(r 值分别为 -0.593、-0.606, $P < 0.05$),见表 4。

2.3 癌组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量与 EC 患者临床病理参数的关系

EC 癌组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量在 FIGO 分期Ⅲ期组、低分化组、肌层浸润深

度 $\geq 1/2$ 组、淋巴结转移组中较高,差异有统计学意义(t 值介于6.948~13.894之间, $P < 0.05$),与年

龄、绝经情况、病理类型、肿瘤最大径、组织类型等参数差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表4 癌组织中CCNA2、CDCA8的mRNA相对表达量与增殖侵袭基因的mRNA相对表达量的相关性

Table 4 Correlations between relative expression levels of CCNA2 mRNA and CDCA8 mRNA, and relative expression levels of proliferation genes' mRNAs and invasion genes' mRNAs in the EC tissues

项目		增殖基因				侵袭基因		
		CDK6	PCNA	CCND1	RRM2	HMGB1	DKK1	MTA1
CCNA2	r	0.615	0.643	0.589	0.616	0.645	-0.593	0.617
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CDCA8	r	0.639	0.665	0.595	0.637	0.565	-0.606	0.538
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 癌组织中CCNA2、CDCA8表达水平与EC患者临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

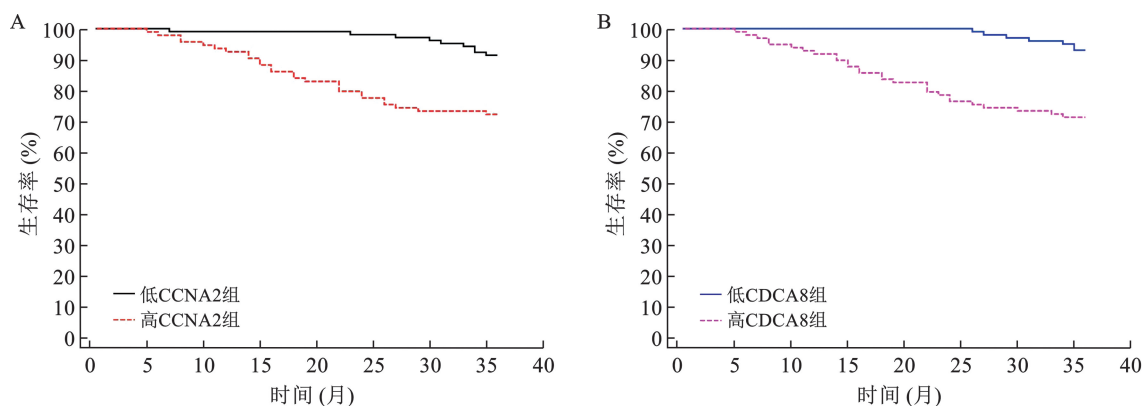
Table 5 Relationships between the expression levels of CCNA2 mRNA and CDCA8 mRNA in the EC tissues, and clinical pathological parameters of EC patients ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	例数	CCNA2			CDCA8		
		相对表达量	t	P	相对表达量	t	P
年龄(岁)			1.358	0.176		1.203	0.230
>55	116	3.21 $\pm$ 0.48			9.03 $\pm$ 1.26		
≤ 55	87	3.12 $\pm$ 0.45			8.82 $\pm$ 1.19		
绝经情况			1.312	0.191		0.332	0.741
是	132	3.19 $\pm$ 0.51			8.96 $\pm$ 1.25		
否	71	3.10 $\pm$ 0.37			8.90 $\pm$ 1.19		
病理类型			1.387	0.167		0.735	0.463
腺癌	168	3.18 $\pm$ 0.49			8.97 $\pm$ 1.31		
非腺癌	35	3.06 $\pm$ 0.32			8.80 $\pm$ 0.85		
肿瘤最大径(cm)			1.809	0.072		0.844	0.399
≥ 3	80	3.23 $\pm$ 0.52			9.03 $\pm$ 1.36		
< 3	123	3.11 $\pm$ 0.42			8.88 $\pm$ 1.15		
组织类型			1.080	0.282		0.288	0.774
局灶型	84	3.12 $\pm$ 0.44			8.91 $\pm$ 1.21		
弥散型	119	3.19 $\pm$ 0.47			8.96 $\pm$ 1.24		
FIGO分期			12.023	<0.001		13.894	<0.001
I~II期	123	2.84 $\pm$ 0.39			7.96 $\pm$ 1.18		
III期	80	3.65 $\pm$ 0.57			10.45 $\pm$ 1.31		
分化程度			11.186	<0.001		8.498	<0.001
低分化	79	3.62 $\pm$ 0.53			9.86 $\pm$ 1.37		
中高分化	124	2.87 $\pm$ 0.42			8.35 $\pm$ 1.14		
肌层浸润深度			8.416	<0.001		6.948	<0.001
$< 1/2$	65	2.76 $\pm$ 0.41			8.06 $\pm$ 1.08		
$\geq 1/2$	138	3.35 $\pm$ 0.49			9.35 $\pm$ 1.30		
淋巴结转移			9.851	<0.001		8.734	<0.001
有	45	3.76 $\pm$ 0.59			10.37 $\pm$ 1.62		
无	158	2.99 $\pm$ 0.42			8.53 $\pm$ 1.12		

2.4 癌组织中 CCNA2、CDCA8 的 mRNA 相对表达量对 EC 患者预后的影响

本研究中 203 例 EC 患者,失访 4 例,获得完整随访资料的 199 例患者中,3 年总生存率为 82.41% (164/199),死亡率为 17.59% (35/199)。以 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 相对表达量的均值将 EC 患者分为高 CCNA2 组(94 例)、低 CCNA2 组(105 例)

和高 CDCA8 组(98 例)、低 CDCA8 组(101 例)。高 CCNA2 组 3 年总生存率为 72.34% (68/94),低于低 CCNA2 组的 91.43% (96/105),差异有统计学意义($\chi^2=12.405, P<0.001$),见图 1A;高 CDCA8 组 3 年总生存率为 71.43% (70/98),低于低 CDCA8 组的 93.07% (94/101),差异有统计学意义($\chi^2=15.990, P<0.001$),见图 1B。



注:A 为不同 CCNA2 水平的 3 年生存率;B 为不同 CDCA8 水平的 3 年生存率。

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 CCNA2、CDCA8 表达水平对 EC 患者预后的影响

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve analysis of impacts of CCNA2 mRNA and CDCA8 mRNA relative expression levels on prognosis of EC patients

3 讨论

3.1 CCNA2、CDCA8 与 EC 关系的背景分析

相关研究显示,全球范围内女性恶性肿瘤中 EC 患病率仅次于宫颈癌,部分患者中远期生存预后较差^[10]。EC 的发生发展机制尚未完全明确,目前普遍认为其涉及多因素、多阶段、多基因异常的累积过程,属于一种渐进性演变性疾病。该过程本质上是细胞生物学行为由正常向异常转变,其基础首先在于基因水平的改变。其中,细胞增殖与侵袭能力增强是 EC 恶性进展的核心病理特征,与肿瘤的恶性程度及患者预后密切相关^[11]。

CCNA2 基因定位于人 4 号染色体 q27 区,基因全长 7 489 bp,几乎所有组织均可表达 CCNA2^[12]。已有研究基于 TCGA 数据库分析发现,CCNA2 是一个与 EC 发生、发展密切相关的基因,在 EC 肿瘤的发生及进展过程中发挥了重要作用^[13]。CDCA8 基因定位于染色体 P34.2 上,由 11 个内含因子与 11 个外显子组成,有学者通过对 TCGA 和 Oncomine 数据库的分析发现,CDCA8 是 EC 的关键基因之一,在 EC 发生及病理进展过程中发挥重要作用^[14]。

3.2 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 表达情况与关系分析

本研究显示,EC 组织中 CCNA2 和 CDCA8 均呈高表达状态,其相对表达量高于癌旁组织,EC 组织中 CCNA2、CDCA8 高表达的原因可能是:基因本身发生突变,导致其调节机制失常,从而引起基因过度表达;EC 病理过程中发生上皮间充质转化,PI3K/Akt/mTOR 通路异常激活,从而引起 CCNA2、CDCA8 过度表达^[15-16]。CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 在 EC 组织中的相对表达量高于癌旁组织,DKK1 在 EC 癌组织中的相对表达量低于癌旁组织。侵袭增殖基因的异常表达是 EC 的病理基础之一,CDK6、PCNA、CCND1、RRM2 是目前发现与 EC 肿瘤密切相关的增殖基因,其表达水平异常与 EC 肿瘤的临床病理特征密切相关,HMGB1、DKK1、MTA1 是与 EC 肿瘤活性相关的侵袭基因^[17],其中 HMGB1 是一种染色质核蛋白,在 DNA 复制修复中发挥辅助作用,参与多种恶性肿瘤细胞的侵袭和转移过程^[18];DKK1 是一种新发现的具有明显抑癌作用的基因,与肿瘤侵袭转

移能力密切相关;MTA1 是近年来新发现的一种与多种恶性肿瘤细胞生长、侵袭相关的基因。袁艺标等^[19]于 2016 年研究发现,敲低肺腺癌细胞中 CCNA2 基因,可以抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力。刘丽君^[20]研究发现,miR-140-3p 的靶基因 CDCA8 在肺腺癌中的表达水平明显高于在正常肺组织中的表达水平,CDCA8 可逆转 miR-140-3p 对肺腺癌细胞 A549 侵袭力的抑制作用。本研究相关性分析显示 CCNA2、CDCA8 的表达水平与 CDK6、PCNA、CCND1、RRM2、HMGB1、MTA1 呈正相关性,与 DKK1 呈负相关性,提示 CCNA2、CDCA8 可能通过影响 EC 增殖侵袭基因的表达,从而参与 EC 肿瘤细胞的增殖侵袭过程。进一步分析发现 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 表达水平与肿瘤 FIGO 分期、分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移等临床病理参数有关,EC 肿瘤细胞的这些病理参数往往反映了其恶性程度,进一步表明 CCNA2、CDCA8 参与了 EC 病理进展过程,其机制可能是通过特定信号通路促进各种增殖侵袭基因表达^[21-22],从而影响与肿瘤细胞恶性程度密切相关的病理参数。

Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,EC 组织中高 CCNA2 组 3 年总生存率低于低 CCNA2 组,高 CDCA8 组 3 年总生存率低于低 CDCA8 组,提示 CCNA2、CDCA8 与 EC 患者预后生存有密切的关联,其表达水平越高,预后不良的发生风险越大,其原因可能是 EC 组织中 CCNA2、CDCA8 表达水平升高,促进相关增殖侵袭基因的表达,增加了肿瘤细胞的增殖侵袭特性,恶性程度更高,患者预后不良的发生风险也相应增大。

综上所述,EC 组织中 CCNA2、CDCA8 呈高表达状态,其表达水平与多种增殖侵袭基因表达水平呈现密切的相关性,与反映肿瘤恶性程度的主要临床病理参数亦存在密切关系,其表达水平升高增加了 EC 患者不良预后的风险,有望成为评估 EC 患者预后的生物标志物。

[参考文献]

- [1]宗丽菊,于双妮,向阳.子宫内膜癌分子分型的研究进展及在临床实践中的意义[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(2):206-208.
- [2]武培培,胡玉红,张丹凤.EIF4G1 对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡的影响[J].山西医科大学学报,2023,54(12):1556-1561.
- [3]姜社甜,汪玲,闫卫,等.子宫内膜癌患者阴道彩色多普勒超声参数与增殖基因侵袭基因表达的相关性[J].临床心身疾病杂志,2022,28(1):19-23.
- [4]李晓红,陆美茵,张丽燕,等.RBP4、PPAR γ 水平与子宫内膜增生的相关性研究[J].中国妇幼健康研究,2022,33(11):48-52.
- [5]周琨,田宝星,殷晓星,等.miRNA-381 改变 CCNA2 表达对乳腺癌增殖,迁移和预后的影响[J].临床检验杂志,2022,40(9):667-672.
- [6]Mo W J,Liang Z Q,Huang J Z,et al.Clinicopathological role of Cyclin A2 in uterine corpus endometrial carcinoma: Integration of tissue microarrays and ScRNA-Seq [J].Int J Biol Markers,2024,39(2):168-183.
- [7]Zhang Q,Wang Y,Xue F.ASPM,CDC20,DLGAP5,BUB1B,CDCA8,and NCAPG May Serve as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Endometrial Carcinoma [J].Genet Res (Camb),2022,17(2022):3217248.
- [8]Hao Q,Wu H,Liu E,et al.BUB1,BUB1B,CCNA2,and CDCA8, along with miR-524-5p, as clinically relevant biomarkers for the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma[J].BMC Cancer,2023,23(1):995.
- [9]Kobayashi-Kato M,Fujii E,Asami Y,et al.Utility of the revised FIGO 2023 staging with molecular classification in endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2023,178(9):36-43.
- [10]Santoro A,Angelico G,Travaglino A,et al.Beyond the WHO 2020 Classification of Female Genital Tumors: Types of Endometrial Cancer: A Pathological and Molecular Focus on Challenging Rare Variants[J].Int J Mol Sci,2024,25(19):10320.
- [11]何园,宁宁,王巧鸽,等.血清载脂蛋白 AI、鳞状细胞癌抗原与子宫内膜癌病理特征的关系及对淋巴结转移的预测研究[J].现代生物医学进展,2023,23(13):2558-2562.
- [12]Beyene D,Naab T,Apprey V,et al.Cyclin A2 and Ki-67 proliferation markers could be used to identify tumors with poor prognosis in African American women with breast cancer[J].J Cancer Biol,2023,4(1):3-16.
- [13]Zhou H Y,Wang Y C,Wang T,et al.CCNA2 and NEK2 regulate glioblastoma progression by targeting the cell cycle[J].Oncol Lett,2024,27(5):206.

- [14]段红桃,潘勇.基于 TCGA 和 Oncomine 数据库子宫内膜癌生物信息学分析[J].中国医药导报,2022,19(6):16-20.
- [15]Cao M G, Wang Y, Yang Z M, et al. The effect of miR-381 on proliferation and prognosis of breast cancer by altering CCNA2 expression [J]. J Obstet Gynaecol, 2024,44(1):2360547.
- [16]Bi Y, Chen S, Jiang J, et al. CDCA8 expression and its clinical relevance in patients with bladder cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(34):e11899.
- [17]刘尧尧,孙明立,张帆.长链非编码 RNA CCAT1 靶向 miR-218 对子宫内膜癌 HEC-1A 细胞增殖和侵袭的影响[J].解剖科学进展,2022,28(1):70-72,77.
- [18]马婷婷,卫玲艳,宝东艳.α-倒捻子素通过 HMGB1 促炎通路诱导人黑色素瘤 A375 细胞的凋亡[J].锦州医科大学学报,2023,44(6):18-23.
- [19]袁艺标,吴晓燕,程献,等.转录因子 MKL1 通过激活 CCNB2 转录促进肺癌转移[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(12):1422-1425,1509.
- [20]刘丽君.基于生物信息学数据库分析 CDCA8 在肺腺癌预后中的意义及其表达失调的可能机制[D].广州:暨南大学,2021.
- [21]Bosquet J G, Zhang Q, Cliby W A, et al. Association of a novel endometrial cancer biomarker panel with prognostic risk, platinum insensitivity, and targetable therapeutic options[J]. PLoS One, 2021,16(1):e0245664.
- [22]Jeon T, Ko M J, Seo Y R, et al. Silencing CDCA8 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth and Stemness via Restoration of ATF3 Tumor Suppressor and Inactivation of AKT/beta-Catenin Signaling [J]. Cancers (Basel), 2021,13(5):1055.
- [专业责任编辑:安瑞芳]
[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨周岐]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物,主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式,向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展,妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验,妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊,国际标准连续出版物号:ISSN 1673-5293;国内统一连续出版物号:CN 61-1448/R。现为月刊,每月下旬出版(年定价:360 元)。2007 年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,并作为“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录,现已在微信平台发布,并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009 年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖,2020 年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位:中华人民共和国教育部

主办单位:西安交通大学

地 址:西安市雁塔西路 76 号(西安交通大学医学部)009 号信箱

电 话:(029)82655049

邮政编码:710061

国内邮发代号:52-135

海外发行代号:BM6616

在线投稿网址:mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱:bjbllm@mail.xjtu.edu.cn