

## ·论 著·

## 子宫内膜癌灶及癌旁组织中 LYVE-1、Prox-1 表达的临床意义

刘彩艳<sup>#</sup>, 张雯雯<sup>#</sup>, 吴海霞, 申彦, 曲芃芃

**【摘要】目的:**探讨淋巴管内皮透明质酸受体 1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE-1)、同源异型盒基因转录因子 1 (prospero-related homeobox 1, Prox-1) 的表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系。**方法:**选取子宫内膜癌石蜡切片标本 57 例, 留取新鲜子宫内膜癌组织及癌旁组织标本共 38 例。采用免疫组织化学、蛋白质印迹 (Western blotting)、实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (Realtime RT-PCR) 检测 LYVE-1、Prox-1 在癌组织及癌旁组织中的表达, 分析这 2 种蛋白在癌组织与癌旁组织中的表达差异与临床病理特征的关系。**结果:**①免疫组化显示, 组织学分级 I 级患者癌灶内的 Prox-1 阳性表达率高于 II 级、III 级患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 淋巴管间隙浸润 (lymph vascular space invasion, LVSI) 阳性患者癌旁组织的 LYVE-1 阳性表达率高于 LVSI 阴性者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); LVSI 阳性、晚期患者子宫内膜癌旁组织 Prox-1 表达的阳性率升高, 与 LVSI 阴性及早期患者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。②Realtime RT-PCR 及 Western blotting 检测显示, 相对于无淋巴结转移组的癌旁组织, 淋巴结转移组癌旁 Prox-1 蛋白表达量为  $1.250 0 \pm 0.008 2$  ( $P < 0.05$ ), LYVE-1 蛋白表达量为  $1.860 0 \pm 0.012 4$  ( $P < 0.05$ ); 相对于癌旁组织, 淋巴结转移组癌组织中 Prox-1 mRNA 表达量为  $0.693 \pm 0.083$  ( $P < 0.05$ ), LYVE-1 mRNA 表达量为  $0.42 \pm 0.16$  ( $P < 0.05$ )。**结论:**LYVE-1、Prox-1 可能是子宫内膜癌淋巴转移的潜在标志物, 子宫内膜癌癌旁组织中淋巴管生成可能与淋巴转移有关。

**【关键词】** 淋巴管内皮透明质酸受体 1; 同源异型盒基因转录因子 1; 子宫内膜癌; 临床病理; 印迹法, 蛋白质; 聚合酶链反应

**The Clinical Significance of Expression of LYVE-1 and Prox-1 in Endometrial Tumor and Paracancer Tissues** LIU Cai-yan, ZHANG Wen-wen, WU Hai-xia, SHEN Yan, QU Peng-peng. Department of Gynecological Oncology (LIU Cai-yan, QU Peng-peng), Research Institute of Obstetrics and Gynecology (ZHANG Wen-wen), Department of Pathology (WU Hai-xia, SHEN Yan), Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100, China  
Corresponding author: QU Peng-peng, E-mail: qu.pengpeng@hotmail.com

**【Abstract】 Objective:** To analyze the relationship between clinicopathological features and the expression levels of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) and prospero-related homeobox 1 (Prox-1) in endometrial carcinoma. **Methods:** Selected 57 cases of paraffin section specimens and 38 cases fresh tumor tissues and paracancer tissues of endometrial carcinoma. Immunohistochemistry, Western blotting, and Realtime RT-PCR were used to detect the expression of LYVE-1 and Prox-1 in tumor tissues and paracancer tissues. Analysis of the relationship between the expression of these two proteins and the clinicopathological features in tumor tissues and paracancer tissues. **Results:** ①Immunohistochemical display: The positive expression rate in tumor tissues of Prox-1 in the histologic grade I patients was statistically higher than that of grade II and grade III patients, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of LYVE-1 in the paracancer tissues of LVSI patients was statistically higher than that of those without LVSI ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of Prox-1 of LVSI and advanced patients increased in the paracancer tissues, compared with those without LVSI and the early patients, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ②Realtime RT-PCR and Western blotting detection: compared with the paracancer tissues without lymph node metastasis, the expression of Prox-1 protein in the lymph node metastasis group was  $1.250 0 \pm 0.008 2$  ( $P < 0.05$ ) and the expression of LYVE-1 protein was  $1.860 0 \pm 0.012 4$  ( $P < 0.05$ ). Compared with that in the paracancer tissues, the expression level of Prox-1 mRNA in the tumor tissues in the lymph node metastasis group was  $0.693 \pm 0.083$  ( $P < 0.05$ ) and the expression level of LYVE-1 mRNA was  $0.42 \pm 0.16$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** LYVE-1 and Prox-1 may be potential markers for lymph node metastasis in endometrial carcinoma. The results

基金项目: 南开大学药物化学国家重点实验室开发课题(2017015)

作者单位: 300100 天津市中心妇产科医院妇科(刘彩艳, 曲芃芃), 妇产科研究所(张雯雯), 病理科(吴海霞, 申彦)

通信作者: 曲芃芃, E-mail: qu.pengpeng@hotmail.com

<sup>#</sup>共同第一作者

also suggest that the generation of lymphatic vessels in paracancer tissue is related to lymph node metastasis.

**【Keywords】** LYVE-1; Prox-1; Endometrial carcinoma; Clinicopathology; Blotting, portein; Polymerase chain reaction

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:331-336)

子宫内膜癌是原发于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。数据显示,2015 年美国有 54 870 例新发病例,10 170 例患者死亡<sup>[2]</sup>。淋巴转移是子宫内膜癌最主要的转移途径,也是影响预后的主要因素<sup>[1,3]</sup>。传统观点认为,发生淋巴转移的实体肿瘤内有增生的淋巴管<sup>[4]</sup>,但是也有研究认为虽然肿瘤内有新生的淋巴管,却没有正常淋巴管的功能,而肿瘤周围的癌旁组织内淋巴管通常处于扩张状态,具有功能性,淋巴管内布满肿瘤细胞群,即使肿瘤内的新生淋巴管受到抑制,肿瘤仍会发生淋巴转移<sup>[5]</sup>。目前,淋巴管内皮标志物及其因子的发现,更有助于进一步判断肿瘤新生淋巴管与淋巴转移、预后情况之间的关系。淋巴管内皮透明质酸受体 1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1,LYVE-1) 和同源异型盒基因转录因子 1(prospero-related homeobox 1,Prox-1)属于淋巴管内皮标志物<sup>[6]</sup>。LYVE-1 是 20 世纪 90 年代发现的一种透明质酸表面具有内吞作用的新的透明质酸受体<sup>[7]</sup>,主要表达于淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cell,LEC),同时也在肿瘤组织内的淋巴管内皮特异性表达<sup>[8]</sup>。Prox-1 是黑腹果蝇 *prospero* 基因的同源基因,是内皮细胞亚群的标记物,其蛋白表达与肿瘤的发生、发展紧密相关。近年来,有研究发现 LYVE-1 和 Prox-1 在胃癌<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10]</sup>、胆管癌<sup>[11]</sup>中与淋巴转移有关。目前,有关 LYVE-1 与子宫内膜癌淋巴转移关系的研究较少且存在争议,尚无 Prox-1 与子宫内膜癌淋巴转移研究的相关文献报道。本研究通过免疫组织化学、蛋白质印迹(Western blotting)、实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(Realtime RT-PCR)方法检测子宫内膜癌灶内及癌旁组织中 LYVE-1、Prox-1 的蛋白和 mRNA 的表达水平,分析癌灶及癌旁组织中淋巴管的形成与子宫内膜癌淋巴转移的相关性。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2012 年 1 月—2014 年 9 月收治的子宫内膜癌患者 57 例作为第 1 组,对其石蜡包埋组织标本进行免疫组织化学染色,检测 LYVE-1 和 Prox-1 的表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系。另选取 2016 年 8 月—2017 年 2 月收治的子宫内膜癌患者 38 例作为第 2 组,留取新鲜子宫

内膜癌组织及癌旁组织标本,通过 Western blotting、Realtime RT-PCR 检测 LYVE-1、Prox-1 在癌组织及癌旁组织中的表达。所有患者均于术前病理确诊为子宫内膜癌,且未接受过盆腔内照射和(或)盆腔外照射、化疗以及孕激素治疗,手术方式为开腹或腹腔镜下筋膜外全子宫或次广泛全子宫切除+双附件切除+盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结切除。本研究已经天津市中心妇产科医院伦理委员会批准,且患者均签署了知情同意书。2 组患者的基本资料见表 1 和表 2。

表 1 第 1 组患者基本资料

患者基本信息		n	构成比(%)
年龄	<60 岁	43	75.4
	≥60 岁	14	24.6
病理类型	I 型	36	63.2
	G1	9	15.8
	G2	12	21.1
	G3	15	26.3
	II 型	21	36.8
手术病理分期	I	27	47.4
	I a	21	36.8
	I b	6	10.6
	III	29	50.8
	III a	3	5.3
	III b	1	1.8
	III c1	24	42.1
	III c2	1	1.7
肌层浸润	IV	1	1.8
	<1/2	28	49.1
LVSI	≥1/2	29	50.9
	阳性	25	56.1
淋巴转移	阴性	32	43.9
	无	31	54.4
	有	26	45.6

注:LVSI 淋巴管间隙浸润。

**1.2 研究方法** 留取第 1 组病例患者子宫内膜癌灶及癌旁组织,福尔马林固定,再经取材、脱水、透明、浸蜡、包埋等步骤制成石蜡块,用于免疫组织化学实验;取第 2 组病例患者适宜大小的子宫内膜癌灶部位及癌旁部位组织用于蛋白及总 RNA 的提取。

**1.2.1 免疫组织化学检测** 石蜡组织块连续切片,厚度 0.4 μm,烤片 60 °C 过夜,抗体按照 LYVE-1(1:200)、Prox-1(1:250)稀释比例,应用 Envision 二步法染色检测 2 种蛋白的表达,在双盲条件下,随机选取 5 个高倍视野,每个视野计数细胞 200 个,采用半定量记分方法对结果进行判定<sup>[12]</sup>。

表 2 第 2 组患者基本资料

患者基本信息		n	构成比(%)
年龄	<60 岁	24	63.2
	≥60 岁	14	36.8
病理类型	I 型	29	76.3
	II 型	9	23.7
手术病理分期	I	23	60.6
	I a	18	47.4
	I b	5	13.2
	II	3	7.9
	III	11	28.9
	III a	5	13.2
	III b	1	2.6
	III c1	4	10.5
	III c2	1	2.6
	IV	1	2.6
淋巴转移	IV a	1	2.6
	IV b	0	0
	无	32	84.2
	有	6	15.8

**1.2.2 Western blotting** 提取组织总蛋白后,BCA 法测定蛋白浓度,按 40 μg 蛋白质量 20 μL 上样体积进行蛋白质凝胶电泳,转膜后 5%脱脂牛奶室温封闭 1 h,LYVE-1(1:1 000)、Prox-1(1:2 000)、β-actin(1:10 000)4 ℃孵育过夜,孵育对应二抗后显影曝光,以 β-actin 为内参,结果用凝胶图像分析系统进行扫描,以无淋巴转移的癌旁组织面积灰度值为 1,比较 2 种蛋白在癌灶组织与癌旁组织的表达。

**1.2.3 Realtime RT-PCR** 引物由苏州金唯志生物公司合成,序列见表 3。提取组织总 RNA 后根据逆转录试剂盒制备 cDNA 后进行 Realtime PCR,检测癌旁组织与癌灶组织中 LYVE-1 和 Prox-1 mRNA 的表达。

表 3 目的基因及内参基因的引物序列

基因	引物序列
LYVE-1	上游:5'-AAGAATGAAGCTGCTGGGTTT-3'
	下游:5'-GACATAGCAAAATCCAAGACCA-3'
Prox-1	上游:5'-AAAGGAAAGCTCATGTTTTTTTATA-3'
	下游:5'-GTAAAACCTCACGCAAATTGGTAAA-3'
β-Actin	上游:5'-GACTTAGTTGCGTTACACCCCTTTC-3'
	下游:5'-TGCTGTCACCTTCACCGTTC-3'

**1.3 实验试剂** Rabbit anti-LYVE-1、Rabbit anti-Prox-1 多克隆抗体均购自美国 abcam 公司,Mouse anti-β-Actin 多克隆抗体购自美国 Proteintech 公司。RNA 提取试剂 Trizol 购自全式金生物技术有限公司,RNA 反转录试剂盒购自美国 Thermo 公司,Western blotting 所用硝酸纤维素(NC 膜)购自美国 Millipore 公司。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,定量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立

样本均数的 *t* 检验;定性资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学方法检测 LYVE-1、Prox-1 在子宫内 膜癌组织及癌旁组织中的表达

**2.1.1 LYVE-1 阳性表达与子宫内 膜癌临床病理特征的关系** 在子宫内 膜癌组织中,不同的年龄、病理类型、组织学分级、手术病理分期、肌层浸润情况、淋巴是否转移、LVSI 情况者的 LYVE-1 阳性表达率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在癌旁组织中,LVSI 阳性患者的 LYVE-1 阳性表达率高于 LVSI 阴性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而不同年龄、病理类型、组织学分级、手术病理分期、肌层浸润情况、淋巴是否转移者的 LYVE-1 阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

**2.1.2 Prox-1 阳性表达与子宫内 膜癌临床病理特征的关系** 在子宫内 膜癌组织中,组织学分级 I 级患者的 Prox-1 阳性表达率高于 II、III 级患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而不同的年龄、病理类型、手术病理分期、肌层浸润情况、淋巴是否转移、LVSI 情况者的 Prox-1 阳性表达率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在癌旁组织中,LVSI 阳性患者的 Prox-1 阳性表达率高于 LVSI 阴性者,手术病理分期 III/IV 期的患者高于 I 期患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而不同年龄、病理类型、组织学分级、肌层浸润情况、淋巴是否转移者的 Prox-1 阳性表达率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

2.2 Realtime RT-PCR、Western blotting 方法检测 LYVE-1、Prox-1 mRNA 及蛋白在子宫内 膜癌组织和癌旁组织中的表达

取第 2 组患者的癌灶及癌旁组织,通过 Realtime PCR 方法对子宫内 膜癌组织中 LYVE-1、Prox-1 mRNA 的表达进行相对定量检测,结果发现,淋巴结转移组癌组织相对于癌旁组织中 Prox-1 mRNA 表达量为  $0.693 \pm 0.083$  ( $P < 0.05$ ),LYVE-1 mRNA 表达量为  $0.42 \pm 0.16$  ( $P < 0.05$ );Western blotting 检测结果表明,相对于无淋巴结转移组的癌旁组织,淋巴结转移组癌旁 Prox-1 蛋白表达量为  $1.2500 \pm 0.0082$  ( $P < 0.05$ ),LYVE-1 蛋白表达量为  $1.8600 \pm 0.0124$  ( $P < 0.05$ )。见图 1。

3 讨论

LYVE-1 是一种跨膜糖蛋白,主要分布在 LEC 的管腔面和基底面。在小鼠肿瘤模型中,LYVE-1 仅

表 4 第 1 组 LYVE-1 阳性表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

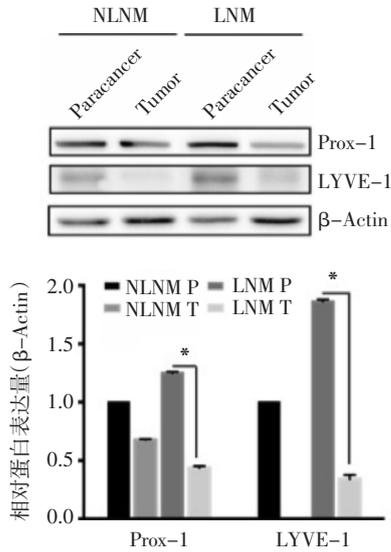
特征	分类	n	癌旁组织				癌组织			
			阳性数	阳性率(%)	$\chi^2$	P	阳性数	阳性率(%)	$\chi^2$	P
年龄(岁)	<60	43	27	62.8	0.142	0.706	3	7.0	0.705	0.401
	≥60	14	8	57.1			2	14.3		
病理类型	I 型	36	22	61.1	0.004	0.953	3	8.3	0.023	0.878
	II 型	21	13	61.9			2	9.5		
I 型内膜癌组织学分级	I 级	9	4	44.4	2.034	0.362	1	11.1	2.545	0.280
	II 级	12	7	58.3			2	16.7		
	III 级	15	11	73.3			0	0		
手术病理分期	I 期	27	14	51.9	1.975	0.160	3	11.1	0.351	0.554
	III/IV 期	30	21	70.0			2	6.7		
肌层浸润	<1/2	28	14	50.0	3.020	0.082	3	10.7	0.259	0.610
	≥1/2	29	21	72.4			2	6.9		
淋巴转移	有	26	19	73.1	2.749	0.097	2	7.7	0.070	0.792
	无	31	16	51.6			3	9.7		
LVI	阳性	25	20	80.0	6.498	0.011	2	8.0	0.033	0.856
	阴性	32	15	46.9			3	9.4		

表 5 第 1 组 Prox-1 阳性表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

特征	分类	n	癌旁组织				癌组织			
			阳性数	阳性率(%)	$\chi^2$	P	阳性数	阳性率(%)	$\chi^2$	P
年龄(岁)	<60	43	28	65.1	0.885	0.347	3	7.0	0.000	0.983
	≥60	14	11	78.6			1	7.1		
病理类型	I 型	36	24	66.7	0.139	0.709	2	5.6	0.320	0.572
	II 型	21	15	71.5			2	9.5		
I 型内膜癌组织学分级	I 级	9	4	44.4	3.500	0.174	2	22.2	6.353	0.042
	II 级	12	10	83.3			0	0		
	III 级	15	10	66.7			0	0		
手术病理分期	I 期	27	15	55.6	3.930	0.047	2	7.4	0.012	0.913
	III/IV 期	30	24	80.0			2	6.7		
肌层浸润	<1/2	28	18	64.3	0.436	0.509	3	10.7	1.153	0.283
	≥1/2	29	21	72.4			1	3.4		
淋巴转移	有	26	21	80.8	3.374	0.066	2	7.7	0.033	0.855
	无	31	18	58.1			2	6.5		
LVI	阳性	25	22	88.0	7.901	0.005	1	4.0	0.621	0.431
	阴性	32	17	53.1			3	9.4		

限于表达在 LEC, 并且其过表达与淋巴管生成有关; 但是在人类肿瘤中, 除了表达于 LEC 外, LYVE-1 在巨噬细胞、肝血管窦的内皮细胞及胎盘合体滋养细胞中也有表达<sup>[8]</sup>。病理状态下, 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 是血管生成和淋巴管生成的一个重要因素, 在 LECs 中蛋白水解裂解 LYVE-1 外功能区, 诱导产生 VEGF-A, 促进异常淋巴管的新生<sup>[13]</sup>。目前有研究表明 LYVE-1 在乳腺癌中的表达与淋巴侵犯有关<sup>[10]</sup>。关于子宫内

膜癌临床病理特征与淋巴管生成之间关系的研究少见, 一项研究显示, 子宫内膜癌肿瘤内 LYVE-1 无表达, 一部分肿瘤前方淋巴管表达阳性, 而另一部分免疫组织化学染色 LYVE-1 阳性淋巴管被发现在距离肿瘤边缘约 200 倍视野的肌层内表达<sup>[14]</sup>。有关 LYVE-1 标记的淋巴管密度 (lymphatic vessel density, LVD) 与子宫内膜癌病理特征及预后的相关性研究显示, 肿瘤周围 LVD (peri-tumoral CVD, P-LVD) 是子宫内膜癌无进展生存期和总生存期的独立预后因



注:NLNM 为无淋巴结转移,LNM 为淋巴结转移,Paracancer(P) 为癌旁组织,Tumor(T)为癌组织。\* $P < 0.05$ 。

图 1 Western blotting 结果显示第 2 组 Prox-1、LYVE-1 蛋白表达水平与淋巴结转移的关系

素, 癌周淋巴管的生成在淋巴转移中可能起重要作用<sup>[15]</sup>, 肿瘤内部 LVD (intratumoral LVD, I-LVD) 与所有病理参数均无关<sup>[16]</sup>。Prox-1 作为早期淋巴系统发育的主要调控因子, 参与胚胎淋巴管的发芽和延伸, 诱导淋巴管祖细胞发育, 调节淋巴内皮细胞的分化, 介导 LEC 的发育和成熟, 使淋巴管重建<sup>[17]</sup>。对成年 Fisher 大鼠脊髓进行 Prox-1 和 LYVE-1 双染发现, Prox-1 基因定位于细胞核, 能够明显与表达于细胞质的 LYVE-1 区分开来, 是具有高敏感度的标记物<sup>[18]</sup>。Prox-1 在梭形瘤细胞的表达支持了口腔卡波济氏肉瘤淋巴分化的观点<sup>[19]</sup>。在高级别宫颈上皮内瘤变和微小浸润癌中, Prox-1 的阳性表达与早期宫颈癌进展过程中淋巴管形成有关<sup>[20]</sup>。在乳腺癌的研究中也发现有淋巴转移组和无淋巴转移组的 Prox-1 表达差异有统计学意义<sup>[10]</sup>。Prox-1 表达还与直肠神经内分泌肿瘤<sup>[21]</sup>、胃癌<sup>[9]</sup>等肿瘤的预后相关。目前国内外并无有关其与子宫内膜癌淋巴转移相关性研究的文献报道。

本研究免疫组织化学结果提示 LYVE-1、Prox-1 阳性染色的淋巴管主要位于癌周组织, 淋巴管大、管腔扩张, 而癌组织内淋巴管染色弱, 管腔因挤压而变窄, 形态不规则, 无厚壁结构。在子宫内膜癌灶内 LYVE-1 表达的阳性率与所有临床病理特征均无相关性, 此结果与国内外研究结论一致; 晚期患者 Prox-1 在子宫内膜癌旁组织中表达的阳性率显著高于 I 期患者, 提示癌旁组织淋巴管的形成与肿瘤进展有关。本研究免疫组织化学结果提示, 虽然在癌旁

组织中 LVS1 阳性患者 LYVE-1、Prox-1 表达的阳性率高于 LVS1 阴性患者, 但 LYVE-1 的阳性表达与有无淋巴转移不相关。通过留取新鲜组织标本进行 Western blotting 和 Realtime RT-PCR 检测, 对比癌旁及癌灶内 LYVE-1 特异性条带, 发现癌旁组织 LYVE-1 mRNA 表达比癌灶内明显上调, 淋巴转移患者癌灶内和癌旁 LYVE-1 mRNA 水平均高于无淋巴转移者; 淋巴转移者癌旁 Prox-1 mRNA 水平高于无淋巴转移者, 提示癌灶内虽有新生的淋巴管生成, 但淋巴管稀疏, 肿瘤内组织间隙压力升高导致淋巴管塌陷、闭合, 没有淋巴管网络形成, 同时癌细胞侵袭性生长也会对新生的淋巴管造成破坏, 而肿瘤浸润区域周围的淋巴管生成显著高于肿瘤内部, 同时癌旁组织淋巴管管腔扩张, 癌细胞更容易扩散至周边原有淋巴管系统, 以此方式进入淋巴液, 经淋巴循环进而形成淋巴结的转移。但由于淋巴转移例数少, 仍需大样本实验研究。

肿瘤经脉管系统侵袭从而发生的远处转移是影响子宫内膜恶性肿瘤预后的关键因素之一。由于肿瘤细胞基因的不稳定性, 肿瘤淋巴管生成过程复杂, 多种淋巴管生长因子、转录调控因子和信号通路在肿瘤的发生过程中发挥作用, 其中 VEGFC/D-VEGF 受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)/NRP2 轴通路和肿瘤淋巴转移密切相关, LYVE-1、Prox-1 是该通路中具有代表性的相关分子, Prox-1 可以上调 LYVE-1 和 VEGFR3 的表达, 在 VEGFC 的作用下, 整合素  $\alpha 9$  信号通路被激活, 诱导 LEC 分化及成熟, 使肿瘤细胞的迁移能力增强<sup>[22]</sup>。目前在子宫内膜癌中, 有关 LYVE-1 与淋巴转移的相关研究较少, 尚无 Prox-1 与子宫内膜癌淋巴转移的相关性研究, 本研究虽表明癌旁组织中新生淋巴管的生成是肿瘤发生淋巴转移的主要原因, 但由于淋巴转移患者例数较少, 作为特异性 LEC 标志物, 子宫内膜癌旁组织新生的毛细淋巴管以及淋巴管扩张是否能增加癌细胞淋巴转移的可能, 及其与 LYVE-1、Prox-1 的关系, 以及两者是否可以成为子宫内膜癌淋巴转移的有效预测因子, 是否可以用作子宫内膜癌治疗的基因靶位点尚需进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Clark LH, Soper JT. Endometrial Cancer and the Role of Lymphadenectomy [J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(6):353-360.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [3] Felix AS, Yang HP, Bell DW, et al. Epidemiology of Endometrial

- Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 943:3–46.
- [4] Cimpean AM, Mazuru V, Saptefrati L, et al. Prox 1, VEGF-C and VEGFR3 expression during cervical neoplasia progression as evidence of an early lymphangiogenic switch [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(12): 1543–1550.
- [5] Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(42): 4499–4508.
- [6] Lokmic Z. Utilizing lymphatic cell markers to visualize human lymphatic abnormalities [J]. *J Biophotonics*, 2017, Sep 4. [Epub ahead of print]
- [7] Wang J, Huang Y, Zhang J, et al. Pathway-related molecules of VEGFC/D-VEGFR3/NRP2 axis in tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 165–171.
- [8] Nunomiya K, Shibata Y, Abe S, et al. Relationship between Serum Level of Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor-1 and Prognosis in Patients with Lung Cancer [J]. *J Cancer*, 2014, 5(3): 242–247.
- [9] Park KJ, Cho SB, Park YL, et al. Prospero homeobox 1 mediates the progression of gastric cancer by inducing tumor cell proliferation and lymphangiogenesis [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 104–115.
- [10] 唐睿, 赵春英. 乳腺癌淋巴管 LYVE-1 和 PROX-1 表达程度与肿瘤淋巴转移的关联性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(11): 1086–1089.
- [11] 吕品, 蒋波, 王俊, 等. PROX-1 与 Ki-67 在胆管癌中的表达及意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(8): 1082–1086.
- [12] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准 [J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4): 226–231.
- [13] Nishida-Fukuda H, Araki R, Shudou M, et al. Ectodomain Shedding of Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1 (LYVE-1) Is Induced by Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10490–10500.
- [14] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. LYVE-1 immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in endometrial and lung cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(2): 202–206.
- [15] Gao Y, Liu Z, Gao F, et al. High density of peritumoral lymphatic vessels is a potential prognostic marker of endometrial carcinoma: a clinical immunohistochemical method study [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 131.
- [16] 王梅, 李征宇. 肿瘤周边区微淋巴管密度对子宫内膜癌患者生存状况的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(6): 795–798.
- [17] Koltowska K, Lagendijk AK, Pichol-Thievend C, et al. Vegf Regulates Bipotential Precursor Division and Prox1 Expression to Promote Lymphatic Identity in Zebrafish [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(9): 1828–1841.
- [18] Kaser-Eichberger A, Schroedl F, Bieler L, et al. Expression of Lymphatic Markers in the Adult Rat Spinal Cord [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 23.
- [19] Benevenuto de Andrade BA, Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, et al. Expression of PROX-1 in oral Kaposi's sarcoma spindle cells [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 132–136.
- [20] Cimpean AM, Mazuru V, Saptefrati L, et al. Prox 1, VEGF-C and VEGFR3 expression during cervical neoplasia progression as evidence of an early lymphangiogenic switch [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(12): 1543–1550.
- [21] Jernman J, Kallio P, Hagström J, et al. PROX1 is involved in progression of rectal neuroendocrine tumors, NETs [J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(3): 279–284.
- [22] 何海浪, 周贤梅. VEGF-C/VEGFR-3 及 SDF-1/CXCR4 信号途径与肿瘤淋巴管新生的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8): 1958–1962.

(收稿日期: 2017-09-18)

[本文编辑 王昕]