

# 子宫内膜癌组织中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 的表达与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因及临床病理学特征的相关性研究

安立娟, 张翔, 庞学成, 钱素敏, 杨伟伟 (沧州市中心医院妇科, 河北沧州 061000)

**摘要:** 目的 探讨子宫内膜癌 (EC) 组织中半乳糖凝集素-3 结合蛋白 (LGALS3BP)、GTP 酶激活蛋白 SH3 功能区结合蛋白 1 (G3BP1) 表达与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因的相关性及临床预后意义。方法 选择 2016 年 2 月~2019 年 2 月沧州市中心医院诊治的 138 例 EC 患者。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 检测癌和癌旁组织 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因 Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) mRNA 表达。采用免疫组织化学法 (IHC) 检测癌和癌旁组织 LGALS3BP 蛋白、G3BP1 蛋白表达。Pearson 相关分析 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因的相关性。利用 Kaplan-Meier 曲线分析 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 对 EC 患者生存预后的影响。COX 回归模型分析影响 EC 患者预后的因素。**结果** EC 癌组织中 LGALS3BP mRNA ( $3.01 \pm 0.34$ ), G3BP1 mRNA ( $2.87 \pm 0.33$ ), Wnt5a mRNA ( $2.29 \pm 0.26$ ),  $\beta$ -catenin mRNA ( $3.25 \pm 0.41$ ), MMP-9 mRNA ( $2.68 \pm 0.36$ ) 表达均高于癌旁组织 ( $1.10 \pm 0.23$ ,  $1.06 \pm 0.24$ ,  $0.84 \pm 0.17$ ,  $0.88 \pm 0.26$ ,  $0.69 \pm 0.17$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=52.109 \sim 58.719$ , 均  $P < 0.001$ )。EC 中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 与 Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, MMP-9 mRNA 表达呈正相关 ( $r=0.675 \sim 0.781$ , 均  $P < 0.001$ )。EC 癌组织中 LGALS3BP 蛋白 ( $3.54 \pm 0.47$ ), G3BP1 蛋白 ( $2.84 \pm 0.44$ ) 表达高于癌旁组织 ( $0.51 \pm 0.16$ ,  $0.42 \pm 0.13$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=71.692, 61.962$ , 均  $P < 0.001$ )。FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 表达高于 FIGO 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者, 差异具有统计学意义 ( $t=40.279 \sim 557.671$ , 均  $P < 0.001$ )。LGALS3BP mRNA 高表达组 5 年生存率为 58.82% (40/68), 低于低表达组的 94.29% (66/70), 差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=24.970$ ,  $P < 0.001$ ); G3BP1 mRNA 高表达组 5 年生存率为 62.12% (41/66), 低于低表达组的 90.28% (65/72), 差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=15.960$ ,  $P < 0.001$ )。FIGO 分期 III 期、淋巴结转移、LGALS3BP mRNA 高表达、G3BP1 mRNA 高表达是 EC 患者不良预后的危险因素 (Wald  $\chi^2=7.847 \sim 12.054$ , 均  $P < 0.001$ )。**结论** EC 中 LGALS3BP, G3BP1 mRNA 表达升高, 两者均与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因表达呈正相关, 促进 EC 肿瘤的恶性进展, 是新的评估 EC 患者预后的肿瘤标志物。

**关键词:** 子宫内膜癌; 半乳糖凝集素-3 结合蛋白; GTP 酶激活蛋白 SH3 功能区结合蛋白 1; Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 04-043-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.008

## Expression of LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA in Endometrial Cancer Tissue and Their Correlation with the Wnt/ $\beta$ -catenin Pathway Genes and Clinical Pathological Characteristics

AN Lijuan, ZHANG Xiang, PANG Xuecheng, QIAN Sumin, YANG Weiwei (Department of Gynaecology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression of lectin galactoside binding soluble-3 binding protein (LGALS3BP), GTP enzyme activating protein SH3 functional region binding protein 1 (G3BP1) and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway genes in endometrial cancer (EC) tissues and its clinical prognostic significance. **Methods** 138 patients with EC treated in Cangzhou Central Hospital from February 2016 to February 2019 were selected. qRT-PCR was used to detect the expression of LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway genes Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA in cancer and adjacent tissues. The expression of LGALS3BP protein and G3BP1 protein in cancer and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway genes. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of LGALS3BP mRNA and G3BP1 mRNA on the survival and prognosis of EC patients. COX regression model

基金项目: 河北省“三三三人才工程”资助项目 (C20221122)。

作者简介: 安立娟 (1982-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: anlijuan820226@163.com。

通讯作者: 杨伟伟, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 1145293016@qq.com。

was used to analyze the factors affecting the prognosis of EC patients. **Results** The expression of LGALS3BP mRNA ( $3.01 \pm 0.34$ ), G3BP1 mRNA ( $2.87 \pm 0.33$ ), Wnt5a mRNA ( $2.29 \pm 0.26$ ),  $\beta$ -catenin mRNA ( $3.25 \pm 0.41$ ) and MMP-9 mRNA ( $2.68 \pm 0.36$ ) in EC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ( $1.10 \pm 0.23$ ,  $1.06 \pm 0.24$ ,  $0.84 \pm 0.17$ ,  $0.88 \pm 0.26$ ,  $0.69 \pm 0.17$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 52.109 \sim 58.719$ , all  $P < 0.001$ ). The expression of LGALS3BP mRNA and G3BP1 mRNA in EC was positively correlated with the expression of Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA and MMP-9 mRNA ( $r = 0.675 \sim 0.781$ , all  $P < 0.001$ ). The expression of LGALS3BP protein ( $3.54 \pm 0.47$  vs  $0.51 \pm 0.16$ ) and G3BP1 protein ( $2.84 \pm 0.44$  vs  $0.42 \pm 0.13$ ) in EC cancer tissues were higher than that in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ( $t = 71.692, 61.962$ , all  $P < 0.001$ ). The expression of LGALS3BP mRNA and G3BP1 mRNA in cancer tissues of EC patients with FIGO stage III and lymph node metastasis were higher than that of FIGO stage I ~ II and no lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $t = 40.279 \sim 557.671$ , all  $P < 0.001$ ). The 5-year survival rate of LGALS3BP mRNA high expression group was 58.82% (40 / 68), which was lower than that of low expression group 94.29% (66 / 70), and the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 24.970$ ,  $P < 0.001$ ). The 5-year survival rate of G3BP1 mRNA high expression group was 62.12% (41 / 66), which was lower than that of low expression group 90.28% (65 / 72), and the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 15.960$ ,  $P < 0.001$ ). FIGO stage III, lymph node metastasis, high expression of LGALS3BP mRNA and high expression of G3BP1 mRNA were risk factors for poor prognosis of EC patients (Wald  $\chi^2 = 7.847 \sim 12.054$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The expression of LGALS3BP and G3BP1 mRNA is elevated in EC, both of which are associated with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway genes, promoting the malignant progression of EC tumors, and are new tumor markers for evaluating the prognosis of EC patients.

**Keywords:** endometrial cancer; lectin galactoside binding soluble-3 binding protein; GTP enzyme activating protein SH3 functional region binding protein 1; Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是全球女性第二常见的恶性肿瘤, 全世界每年新发 41.7 万例, 死亡 9.7 万例<sup>[1]</sup>。中国子宫内膜癌发病率为 10.28/10 万, 死亡率为 1.9/10 万<sup>[2]</sup>。近年来 EC 的手术、化疗及免疫治疗等取得较大进展, 但部分 EC 患者预后仍然较差<sup>[3]</sup>。半乳糖凝集素-3 结合蛋白 (lectin galactoside binding soluble-3 binding protein, LGALS3BP) 属于  $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白家族成员, 参与细胞-细胞和细胞-基质的相互作用, 调节自然杀伤细胞和淋巴因子活化杀伤细胞的免疫反应<sup>[4]</sup>。研究表明, 肝癌中 LGALS3BP 的表达升高能够激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 通路, 促进癌细胞的增殖和迁移<sup>[5]</sup>。GTP 酶激活蛋白 SH3 功能区结合蛋白 1 (GTP enzyme activating protein SH3 functional region binding protein 1, G3BP1) 属于异质核 RNA 结合蛋白家族成员, 其作为一种 DNA 解链酶, 能以 ATP 依赖的方式解 RNA/DNA 和 RNA/RNA 双链<sup>[6]</sup>。研究表明, G3BP1 作为一种促癌因子, 能与 Ras GTP 酶结合激活 Ras 蛋白, 促进癌细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[7]</sup>。近年来发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活能够促进 EC 癌细胞上皮间质转化, 是 EC 肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的重要机制<sup>[8]</sup>。目前 EC 中 LGALS3BP, G3BP1 的表达与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关系及临床意义尚不清楚。本研究旨在研究 EC 中 LGALS3BP, G3BP1 表达与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路基因的相关性, 探讨两者的临床预后意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 2 月 ~ 2019 年 2 月沧州市中心医院诊治的 138 例 EC 患者。纳入标准: ①均行手术治疗, 术后病理诊断为 EC; ②术前未接受任何治疗; ③预计生存期  $\geq 6$  个月; ④有完整的临床和随访资料。排除标准: ①并发较严重的心肺功能障碍, 不能耐受手术; ②EC 已出现全身转移; ③并发自身免疫性疾病、其他恶性肿瘤及血液系统疾病等; ④随访中失访或因非 EC 因素死亡的患者。年龄 30 ~ 79 ( $64.13 \pm 7.23$ ) 岁; 浸润深度:  $< 1/2$  肌层 48 例,  $\geq 1/2$  肌层 90 例; 分化程度: 高分化 45 例, 中分化 53 例, 低分化 40 例; FIGO 分期: I 期 56 例, II 期 42 例, III 期 40 例; 淋巴结转移 33 例, 无淋巴结转移 105 例; 脉管侵犯 41 例, 无脉管侵犯 97 例。本研究均获得患者和家属的知情同意, 并经医院伦理委员会审核通过 (伦理批号: M 20230019)。

1.2 仪器与试剂 显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 DX31); 兔抗人 LGALS3BP, G3BP1 抗体 (美国 abcam 公司, 货号 ab236509, ab181150); 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司, 型号 ABI7500); SYBR Green Master Mix 试剂盒 (德国 QIAGEN 公司, 货号: 337619)。引物由上海生工公司设计合成 (引物序列见表 1)。

## 1.3 方法

1.3.1 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因检测: 取癌组织和癌旁组织约 20mg, 加入 RIPA 裂解液后研磨器内研磨后, 2 000r/min 离心

5min, 取上清, 采用 Trizol 提取总 RNA, 将 RNA 反转录为 cDNA, 然后进行实时荧光定量 PCR 反应。总体系: SYBR Green Master Mix 10 $\mu$ l, 上下游引物各 0.5 $\mu$ l, cDNA 1 $\mu$ l, DEPC 水 8 $\mu$ l。程序: 94 $^{\circ}$ C 5min, 94 $^{\circ}$ C 30s, 62 $^{\circ}$ C 30s, 70 $^{\circ}$ C 15s, 40 个循环。引物序列见表 1。以  $\beta$ -actin 为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA

及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因 Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) mRNA 表达。以 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 的平均数 3.01, 2.87 为临界值, 分为 LGALS3BP mRNA 高表达组 ( $> 3.01, n=68$ ) 和低表达组 ( $\leq 3.01, n=70$ )。G3BP1 mRNA 高表达组 ( $> 2.87, n=66$ ) 和低表达组 ( $> 2.87, n=72$ )。

表 1 引物序列

项目	上游引物	下游引物
LGALS3BP mRNA	5'-AGGTA CTCTACTCCGAAGGA-3'	5'-GGCCACTGCATAGGCATACA-3'
G3BP1 mRNA	5'-GTTGCTGGCCCGGTACAAA-3'	5'-CCAGGA ACTGTCTGT CACAAAAG-3'
Wnt5a mRNA	5'-CACAACTGGTCTATCAGTCCAGA-3'	5'-AAGCCGTAGTCCAGCAGC-3'
$\beta$ -catenin mRNA	5'-ATTCTTGGTGGCTCGCTAGGTA-3'	5'-CGCCTTCTCCGATGTACTGC-3'
MMP-9 mRNA	5'-GCCAGTATCAATCCGACATCG-3'	5'-TCACCGCGTATGTGAAGGC-3'
$\beta$ -actin mRNA	5'-TCGACTATGGCTACCCTTTG-3'	5'-CACTCTCGTAGGAGCCCTTG-3'

1.3.2 LGALS3BP, G3BP1 蛋白检测: 采用免疫组织化学法 (IHC)。取癌组织和癌旁组织 (距癌组织边缘 2cm 以上) 的病理切片, 60 $^{\circ}$ C 烤片 2h, 二甲苯脱蜡, 乙醇水化, EDTA 修复液热修复 3min, 3% (v/v) 过氧化氢室温 10min, LGALS3BP, G3BP1 抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育 16h, 羊抗兔二抗 37 $^{\circ}$ C 30min, 二氨基联苯胺 (DAB) 显色 5min, 苏木素 (HE) 染色液中 2min, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明化, 中性树胶封片, 镜下观察染色结果。采用 Image-Pro Plus5.1 软件分析 IHC 图片 LGALS3BP, G3BP1 蛋白的积分光密度值 (Integrated Optical Density, IOD), 以 IOD 值表示 LGALS3BP, G3BP1 蛋白的表达量。

时间为 2024 年 3 月。从随访开始至患者因 EC 死亡的时间为总生存期 (OS)。随访终止事件为随访时间结束或患者死亡。

1.3.3 随访: EC 患者随访以手术当日为起点, 采用门诊及电话随访的形式, 3~6 个月随访 1 次, 随访内容包括术后患者死亡时间及死亡原因。截止随访

1.4 统计学分析 所有数据用 SPSS25.0 软件进行分析。计量资料呈正态分布以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验。计数资料以频数 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。生存分析曲线采取 Kaplan-Meier 法描述, 用 Log-rank 法对单因素进行检验, COX 比例风险回归模型对多因素进行检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

表 2 EC 中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因表达 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	癌组织 (n=138)	癌旁组织 (n=138)	t	P
LGALS3BP mRNA	3.01 $\pm$ 0.34	1.10 $\pm$ 0.23	54.660	< 0.001
G3BP1 mRNA	2.87 $\pm$ 0.33	1.06 $\pm$ 0.24	52.109	< 0.001
Wnt5a mRNA	2.29 $\pm$ 0.26	0.84 $\pm$ 0.17	54.833	< 0.001
$\beta$ -catenin mRNA	3.25 $\pm$ 0.41	0.88 $\pm$ 0.26	57.347	< 0.001
MMP-9 mRNA	2.68 $\pm$ 0.36	0.69 $\pm$ 0.17	58.719	< 0.001

2.1 EC 中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因表达 见表 2。EC 癌组织中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA, Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, MMP-9 mRNA 表达均高于癌旁组织, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.001$ )。

2.2 EC 中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路基因表达的相关性 EC 中 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA 与 Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, MMP-9 mRNA 表达呈正相关 ( $r=0.675, 0.681, 0.732; 0.715, 0.690, 0.781$ , 均  $P < 0.001$ )。

达 见图 1。LGALS3BP 蛋白、G3BP1 蛋白表达于细胞浆和细胞膜。EC 癌组织中 LGALS3BP 蛋白表达量 ( $3.54 \pm 0.47$ ), G3BP1 蛋白表达量 ( $2.84 \pm 0.44$ ) 表达高于癌旁组织 ( $0.51 \pm 0.16, 0.42 \pm 0.13$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=71.692, 61.962$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.3 EC 组织中 LGALS3BP 蛋白、G3BP1 蛋白表

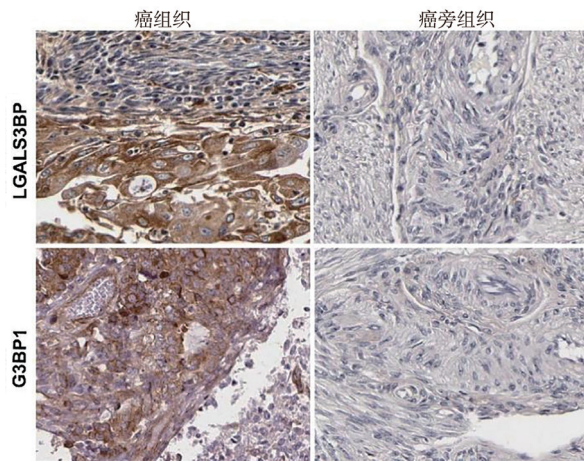


图1 EC组织中LGALS3BP蛋白, G3BP1蛋白表达(免疫组化, 200倍)

2.4 EC中LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA与临床病理参数的关系 见表3。FIGO分期Ⅲ期、淋巴结转移EC患者癌组织LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA表达高于FIGO分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$ )。

2.5 LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA表达对EC患者预后的影响 见图2。EC患者随访过程中, 死亡32例。LGALS3BP mRNA高表达组与低表达组5年生存率分别为58.82% (40/68), 94.29% (66/70), 差异具有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=24.970, P < 0.001$ )。G3BP1 mRNA高表达组与低表达组5年生存率分别为62.12% (41/66), 90.28% (65/72), 差异具有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=15.960, P < 0.001$ )。

表3 EC中LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA与临床病理参数的关系( $\bar{x} \pm s$ )

类别		<i>n</i>	LGALS3BP mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	G3BP1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	< 60	59	2.95 ± 0.31	1.652	0.101	2.82 ± 0.30	1.558	0.122
	≥ 60	79	3.05 ± 0.38			2.91 ± 0.36		
浸润深度	< 1/2肌层	48	2.97 ± 0.32	0.950	0.344	2.81 ± 0.29	1.492	0.138
	≥ 1/2肌层	90	3.03 ± 0.37			2.90 ± 0.36		
脉管侵犯	有	41	3.09 ± 0.39	1.693	0.093	2.91 ± 0.38	0.951	0.343
	无	97	2.98 ± 0.33			2.85 ± 0.32		
分化程度	高分化	45	3.00 ± 0.35	0.661	0.520	2.86 ± 0.30	0.764	0.468
	中分化	53	2.98 ± 0.34			2.84 ± 0.31		
	低分化	40	3.06 ± 0.33			2.92 ± 0.34		
FIGO分期	Ⅰ期	56	2.02 ± 0.29	424.881	<0.001	1.81 ± 0.28	557.671	<0.001
	Ⅱ期	42	3.19 ± 0.32			2.87 ± 0.30		
	Ⅲ期	40	4.21 ± 0.43			4.36 ± 0.47		
淋巴结转移	无	105	2.37 ± 0.30	40.279	<0.001	2.18 ± 0.28	42.711	<0.001
	有	33	5.04 ± 0.42			5.06 ± 0.48		

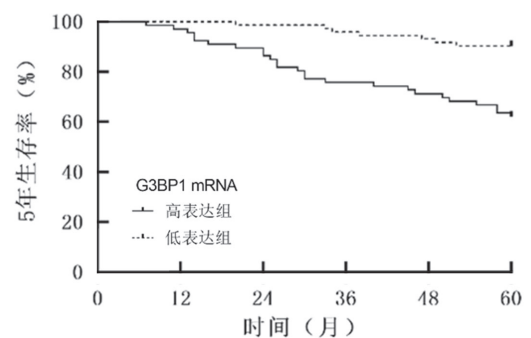
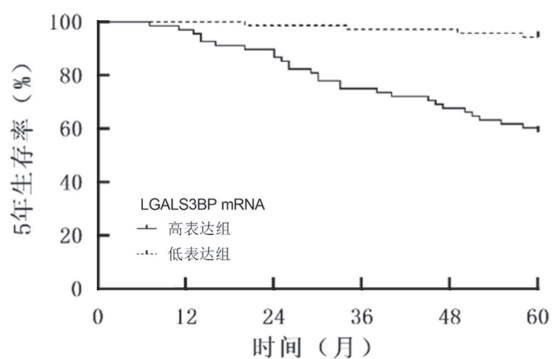


图2 不同LGALS3BP mRNA, G3BP1 mRNA表达组EC患者Kaplan-Meier曲线分析

2.6 COX回归分析EC患者预后的影响因素 见表4。以预后作为因变量(赋值:1=死亡,0=存活),以表3中差异具有统计学意义的因素为自变量( $P < 0.05$ )

进行COX回归分析,结果显示FIGO分期Ⅲ期、淋巴结转移、LGALS3BP mRNA高表达、G3BP1 mRNA高表达是EC患者不良预后的危险因素(均 $P < 0.001$ )。

表4 影响EC患者预后的多因素COX回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P值	HR	95%CI
FIGO分期	1=Ⅲ期, 0=Ⅰ~Ⅱ期	0.371	0.119	9.720	<0.001	1.449	1.148 ~ 1.830
淋巴结转移	1=有, 0=无	0.366	0.127	8.305	<0.001	1.442	1.124 ~ 1.850
LGALS3BP mRNA	1=高表达, 0=低表达	0.493	0.142	12.054	<0.001	1.637	1.239 ~ 2.163
G3BP1 mRNA	1=高表达, 0=低表达	0.451	0.161	7.847	<0.001	1.570	1.145 ~ 2.152

### 3 讨论

EC是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,全球每年新增EC病例达32万,且呈持续上升的趋势<sup>[9]</sup>。EC的治疗以手术、放化疗等治疗为主,但对于部分中晚期患者,术后仍可出现EC肿瘤复发和转移,远期生存率较低。目前EC临床常用的肿瘤标记物包括人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)等,但均缺乏特异性,在正常的人体组织如女性生殖道、附睾、呼吸道上皮细胞、肾小管和唾液等也可表达<sup>[10]</sup>。深入研究EC疾病机制,寻找能准确评估EC患者复发、转移及预后的肿瘤标志物,对于指导临床诊治意义重大。

LGALS3BP也称为M2BP,属于SRCR结构域蛋白家族成员,其作为一种多功能分泌糖蛋白,参与免疫、炎症过程的调控,与系统性硬化、肿瘤等疾病关系密切。研究表明,前列腺癌中LGALS3BP的表达升高能够促进核因子 $\kappa B$ 的激活,促进癌细胞的侵袭和转移,而通过敲低肿瘤中LGALS3BP的表达能够明显抑制癌细胞增殖,是潜在的改善患者预后的生物学靶点<sup>[5,11]</sup>。本研究中,EC中LGALS3BP表达升高,这与既往学者在EC患者血清中检测的LGALS3BP升高的结果一致<sup>[12]</sup>,但该研究纳入样本例数较小(13例),结果可能存在偏倚,本研究表明EC组织中LGALS3BP表达升高,提示LGALS3BP参与促进EC的肿瘤发生。LGALS3BP的表达受糖基化修饰的调节。研究表明,乳腺癌中N-乙酰半乳糖氨基转移酶6的表达升高能够促进LGALS3BP蛋白位点(T556, T571和S582)的O-糖基化修饰,LGALS3BP蛋白稳定性和分泌增加,LGALS3BP以自分泌的形式,促进乳腺癌细胞的恶性增殖<sup>[13]</sup>。本研究中,EC患者LGALS3BP表达与FIGO分期、淋巴结转移有关,提示LGALS3BP与EC的肿瘤进展有关。研究表明,EC及胶质瘤中LGALS3BP的表达上调能够激活PI3-K/AKT信号通路,促进血管内皮生长因子(VEGF)A的表达,促进肿瘤恶性增殖和肿瘤血管生成,导致肿

瘤血行转移的发生<sup>[12,14]</sup>。另外, LGALS3BP mRNA表达与Wnt5a mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, MMP-9 mRNA表达呈正相关,提示LGALS3BP可能是通过激活癌细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin通路,发挥促进EC癌细胞侵袭和转移的生物学效应。研究表明,肺癌中LGALS3BP能够与CD248相互作用,激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,诱导基质金属蛋白酶及骨桥蛋白的表达,促进肿瘤增殖、侵袭和转移<sup>[15]</sup>。有学者发现,结直肠癌中LGALS3BP的表达上调能够抑制 $\beta$ -catenin的类泛素化降解,增加 $\beta$ -catenin的蛋白稳定性,激活下游c-Myc及MMP-9的表达,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[16]</sup>。本研究中,LGALS3BP高表达的EC患者预后较差。分析其原因, LGALS3BP的表达增强癌细胞的化疗耐药性,增加患者肿瘤复发进展的风险。研究表明, LGALS3BP能够促进绒毛膜上皮癌中耐药相关基因如多药耐药基因的表达,降低甲氨蝶呤化疗治疗的疗效<sup>[17]</sup>。

G3BP1属于RNA结合蛋白家族成员,羧基端包含一个RNA识别模体,能特异性识别并结合mRNA序列,并通过其RNA酶活性降解mRNA。研究表明,乳腺癌中, G3BP1可以磷酸化激活蛋白激酶C,蛋白激酶C核转位后促进乳腺癌细胞增殖和转移<sup>[18]</sup>。本研究中, EC中G3BP1表达升高,提示G3BP1与EC的肿瘤发生有关。既往学者利用生物信息学分析人类基因组图谱数据库发现, EC中G3BP1基因突变能延长G3BP1 mRNA的半衰期,导致G3BP1表达上调, G3BP1与斑点型BTB/POZ蛋白竞争性结合,从而抑制雌激素受体 $\alpha$ 的泛素化和降解,促进EC癌细胞的增殖和迁移<sup>[19]</sup>。此外,驱动蛋白家族成员14能够与G3BP1结合,增加G3BP1的蛋白稳定性,激活核因子 $\kappa B$ ,促进胆管癌细胞的增殖、迁移、侵袭和淋巴转移<sup>[20]</sup>。本研究中, G3BP1表达与EC患者FIGO分期、淋巴结转移有关,提示G3BP1促进EC的肿瘤进展。分析其原因, G3BP1通过与剪接因子相互作用,激活PI3-K/AKT信号通路,下调主要组织相容性复合体(MHC)I类

分子的表达,促进膀胱癌细胞的免疫逃逸,导致肿瘤进展<sup>[21]</sup>。另外,本研究中也证实G3BP1的表达与Wnt/ $\beta$ -catenin通路基因表达有关,提示G3BP1能激活癌细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin通路,促进EC癌细胞的侵袭和转移。研究表明,食管癌中G3BP1的表达能够增强Wnt刺激的T细胞因子/淋巴增强因子的转录因子活性,上调Wnt/ $\beta$ -catenin下游靶基因,包括c-Myc, MMP-9和细胞周期蛋白D1的表达,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[22]</sup>。此外,结肠直肠癌中G3BP1的高表达能与 $\beta$ -catenin相互作用,上调 $\beta$ -catenin的表达和核积累,促进癌细胞增殖,抑制癌细胞的凋亡<sup>[23]</sup>。本研究中,G3BP1高表达增加EC患者不良预后的风险。分析其机制,G3BP1能够通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,促进下游DNA修复相关基因及耐药基因的表达,增加EC肿瘤复发和转移的风险。研究表明,G3BP1可以与己糖激酶结构域成分1结合,激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,增强DNA依赖性蛋白激酶基因mRNA的稳定性,诱导癌细胞脂质代谢重编程,促进EC细胞的转移和化疗耐药性形成,导致患者不良预后<sup>[24]</sup>。细胞实验中证实,敲除G3BP1基因显著促进癌细胞的凋亡,增加癌细胞对顺铂等化疗药物的敏感性,是潜在的肿瘤治疗靶点<sup>[25]</sup>。

综上所述,EC中LGALS3BP, G3BP1表达升高,两者均与Wnt/ $\beta$ -catenin通路基因表达呈正相关,两者可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进EC肿瘤的恶性进展,是新的评估EC患者预后的肿瘤标志物。临床医生可根据EC组织中LGALS3BP, G3BP1的表达,对两者的预后价值进行评估,可能有助于指导临床治疗方案和随访策略的选择。本研究也存在一定的局限,本研究样本量较小,随访时间较短,受试者的自身情况等因素会使研究结果产生偏差,今后需扩大样本量、延长随访时间、开展前瞻性研究进一步分析。

#### 参考文献:

- [1] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet* (London, England), 2022,399(10333):1412-1428.
- [2] 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(6):501-512.  
Gynecologic Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines for diagnosis and treatment of endometrial cancer (2021 edition)[J]. *China Oncology*, 2021,31(6):501-512.
- [3] 张红雨, 陆奉科, 李山, 等. 子宫内膜癌患者血清CA125水平与外周血RDW检测在临床病理分期中的应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2020,35(1):94-96,100.
- [4] ZHANG H Y, LU F K, LI S, et al. Value of serum CA125 level and peripheral blood RDW detection in clinical pathological staging of patients with endometrial cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 94-96, 100.
- [5] FAUSTINI F, IDBORG H, FUZZI E, et al. Urine Galectin-3 binding protein reflects nephritis activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2023,32(2):252-262.
- [6] LIU Y, LIANG L, LI J, et al. Aberrant expression of LGALS3BP drives an unfavorable prognosis and more aggressive in HCC via regulating PI3K/AKT signaling[J]. *Tissue & Cell*, 2024, 89:102471.
- [7] GUTIÉRREZ-GARCIA R, KOYUNCU S, HOMMEN F, et al. G3BP1-dependent mechanism suppressing protein aggregation in Huntington's models and its demise upon stress granule assembly[J]. *Human Molecular Genetics*, 2023,32(10):1607-1621.
- [8] GE Y D, JIN J B, LI J Y, et al. The roles of G3BP1 in human diseases (review)[J]. *Gene*, 2022,821:146294.
- [9] 李儒彩, 黄成谋, 林道锐, 等. 解整合素金属蛋白酶10通过介导Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进子宫内膜癌细胞上皮-间质转化[J]. *现代肿瘤医学*, 2023,31(5):822-827.
- [10] LI R C, HUANG C M, LIN D R, et al. A disintegrin and metalloproteinase 10 promotes epithelial-mesenchymal transition of endometrial cancer cells by mediating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2023, 31 (5): 822-827.
- [11] LU K H, BROADDUS R R. Endometrial Cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020,383(21):2053-2064.
- [12] KARPEL H, SLOMOVITZ B, COLEMAN R L, et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2023,33(3):343-350.
- [13] GUO K X, SHI J Y, TANG Z, et al. Circular RNA circARHGEF28 inhibited the progression of prostate cancer via the miR-671-5p/LGALS3BP/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Cancer Science*, 2023,114(7):2907-2919.
- [14] SONG Y F, WANG M F, TONG H, et al. Plasma exosomes from endometrial cancer patients contain LGALS3BP to promote endometrial cancer progression[J]. *Oncogene*, 2021, 40(3):633-646.
- [15] KIMURA R, YOSHIMARU T, MATSUSHITA Y, et al. The GALNT6-LGALS3BP axis promotes breast cancer cell growth[J]. *International Journal of Oncology*, 2020,56(2):581-595.
- [16] ZHAO C Y, LIU Y S, MENG J Y, et al. LGALS3BP in microglia promotes retinal angiogenesis through PI3K/AKT pathway during hypoxia[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2022,63(8):25.
- [17] HONG C L, YU I S, PAI C H, et al. CD248 regulates Wnt signaling in pericytes to promote angiogenesis and tumor growth in lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2022,82(20):3734-3750.
- [18] LUO M Y, ZHANG Q, HU Y C, et al. LGALS3BP: a potential plasma biomarker associated with diagnosis

- and prognosis in patients with sepsis[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2021, 14: 2863-2871.
- [17] CHEN X J, XUE Y T, WANG L F, et al. Lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein mediates methotrexate resistance in choriocarcinoma cell lines[J]. *Bioengineered*, 2022,13(2):2076-2086.
- [18] LIU S, TIAN S P, LIN T Y, et al. G3BP1 regulates breast cancer cell proliferation and metastasis by modulating PKC  $\zeta$  [J]. *Frontiers in Genetics*, 2022,13:1034889.
- [19] GE Y D, JIN J B, CHEN G, et al. Endometrial cancer (EC) derived G3BP1 overexpression and mutant promote EC tumorigenesis and metastasis via SPOP/ER  $\alpha$  axis[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1):303.
- [20] JIANG W J, WANG J F, YANG X, et al. KIF14 promotes proliferation, lymphatic metastasis and chemoresistance through G3BP1/YBX1 mediated NF- $\kappa$  B pathway in cholangiocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2023,42(17):1392-1404.
- [21] ZHENG X C, CHEN J W, DENG M H, et al. G3BP1 and SLU7 jointly promote immune evasion by downregulating MHC-I via PI3K/AKT activation in bladder cancer[J]. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany)*, 2024,11(7):e2305922.
- [22] ZHANG L N, ZHAO L, YAN X L, et al. Loss of G3BP1 suppresses proliferation, migration, and invasion of esophageal cancer cells via Wnt/ $\beta$ -catenin and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019,234(11):20469-20484.
- [23] LI Y Z, WANG J D, ZHONG S, et al. Overexpression of G3BP1 facilitates the progression of colon cancer by activating  $\beta$ -catenin signaling[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020,22(5):4403-4411.
- [24] ZHAO P, YUAN F, XU L J, et al. HKDC1 reprograms lipid metabolism to enhance gastric cancer metastasis and cisplatin resistance via forming a ribonucleoprotein complex[J]. *Cancer Letters*, 2023,569:216305.
- [25] ZHAO J J, FU X H, CHEN H, et al. G3BP1 interacts with YWHAZ to regulate chemoresistance and predict adjuvant chemotherapy benefit in gastric cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2021,124(2):425-436.
- 收稿日期: 2024-07-10  
修回日期: 2024-09-23
- (上接第42页)
- [16] RAVI R, NOONAN K A, PHAM V, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGF $\beta$  enhance the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 741.
- [17] JIANG P, GU S Q, PAN D, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(10): 1550-1558.
- [18] LI G Q, ZHANG D X, LIANG C W, et al. Construction and validation of a prognostic model of pyroptosis related genes in hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 1021775.
- [19] XU D F, WANG Y, ZHOU K L, et al. Development and validation of a novel 8 immune gene prognostic signature based on the immune expression profile for hepatocellular carcinoma[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2020, 13: 8125-8140.
- [20] XU M J, LIU Y, WAN H L, et al. Overexpression of nucleotide metabolic enzyme DUT in hepatocellular carcinoma potentiates a therapeutic opportunity through targeting its dUTPase activity[J]. *Cancer Letters*, 2022, 548: 215898.
- [21] WANG Y F, GAO S, CHEN L, et al. DUT enhances drug resistance to proteasome inhibitors via promoting mitochondrial function in multiple myeloma[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(11): 1030-1038.
- [22] ROMAGNOLO A P, ROMAGNOLO D F, SELMIN O I. BRCA1 as target for breast cancer prevention and therapy[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2015, 15(1): 4-14.
- [23] GUO Z Y, LIU Y, LING Q, et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study[J]. *American Journal of Transplantation*, 2024, 24(10): 1837-1856.
- [24] SCHNICKEL G T, FABBRI K, HOSSEINI M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma following checkpoint inhibitor therapy with nivolumab[J]. *American Journal of Transplantation*, 2022, 22(6):1699-1704.
- [25] 孙飞, 黎春明. 基于免疫细胞组织浸润的免疫评分模型预测前列腺癌免疫治疗效果及预后分析研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023,38(3):189-194.
- SUN F, LI C M. Prediction of immunotherapy effect and prognosis of prostate cancer based on immune cell tissue infiltration immune score model[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 189-194.
- [26] HUANG J Q, WU Q L, GELLER D A, et al. Macrophage metabolism, phenotype, function, and therapy in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 815.
- [27] RUF B, BRUHNS M, BABAEI S, et al. Tumor-associated macrophages trigger MAIT cell dysfunction at the HCC invasive margin[J]. *Cell*, 2023, 186(17): 3686-3705.e32.
- [28] LEE Y H, YOON A R, YUN C O, et al. Dual-specificity kinase DYRK3 phosphorylates p62 at the Thr-269 residue and promotes melanoma progression[J]. *the Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(4): 107206.
- [29] CHEN D W, NEMAZANY I, PEULEN O, et al. Elp3-mediated codon-dependent translation promotes mTORC2 activation and regulates macrophage polarization[J]. *the EMBO Journal*, 2022, 41(18): e109353.
- [30] YANG J, LÜ Z H, HUANG J T, et al. High expression of NME1 correlates with progression and poor prognosis in patients of hepatocellular carcinoma[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 10(8): 8561-8568.
- 收稿日期: 2024-11-13  
修回日期: 2024-12-09