

· 论著 ·

FOLR1、PSMA在正常子宫内膜、非典型增生及癌组织中的表达及临床意义

张 星*

郑州大学第五附属医院病理科(河南 郑州 450052)

【摘要】目的 探讨叶酸受体1(FOLR1)、前列腺特异性膜抗原(PSMA)在不同子宫内膜组织中的表达情况。方法 收集2021年1月至2023年8月郑州大学第五附属医院病理科诊断为子宫内膜癌石蜡包埋标本98份、30份非典型增生子宫内膜与30份正常子宫内膜石蜡包埋标本,使用免疫组化染色检测FOLR1、PSMA。比较正常子宫内膜、非典型增生及癌组织中FOLR1、PSMA阳性表达情况,并分析子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达与临床病理特征的相关性。结果 子宫内膜癌FOLR1、PSMA阳性表达率高于非典型增生子宫内膜、正常子宫内膜,有统计学差异($P<0.05$);非典型增生子宫内膜FOLR1、PSMA阳性表达率高于正常子宫内膜,但无统计学差异($P>0.05$);不同年龄、组织学类型、分化程度子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达率比较,无统计学差异($P>0.05$);有脉管侵犯、淋巴结转移子宫内膜癌的FOLR1、PSMA阳性表达率高于无脉管侵犯、淋巴结转移,且III+IV期子宫内膜癌FOLR1、PSMA阳性表达率高于I+II期者,有统计学差异($P<0.05$);子宫内膜癌患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移与FOLR1、PSMA阳性表达均呈正相关($P<0.05$)。结论 PSMA、FOLR1可促进子宫内膜癌进展,其阳性表达率与患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移密切相关。

【关键词】子宫内膜癌;叶酸受体1;临床病理特征;前列腺特异性膜抗原

【中图分类号】R711.32

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.038

The Expression and Clinical Significance of FOLR1 and PSMA in Normal Endometrium, Atypical Hyperplasia, and Cancer Tissues

ZHANG Xing*

Department of Pathology, Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of folic acid receptor 1 (FOLR1) and prostate-specific membrane antigen (PSMA) in different endometrial tissues. **Methods** From January 2021 to August 2023, 98 paraffin-embedded specimens of endometrial cancer, 30 specimens of atypical endometrial and 30 specimens of normal endometrial were collected from the Department of Pathology of the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University. FOLR1 and PSMA were detected by immunohistochemical staining. The positive expression of FOLR1 and PSMA in normal endometrial, atypical hyperplasia and cancer tissues was compared, and the correlation between the positive expression of FOLR1 and PSMA and clinicopathological features of endometrial cancer patients was analyzed. **Results** The positive expression rates of FOLR1 and PSMA in endometrial carcinoma were higher than those in normal endometrial with atypical hyperplasia ($P<0.05$). The positive expression rates of FOLR1 and PSMA in endometrium with atypical hyperplasia were higher than those in normal endometrium, but there was no statistical difference ($P>0.05$). There was no significant difference in FOLR1 and PSMA expression rate among different age, histological type and differentiation degree of endometrial carcinoma ($P>0.05$). The positive expression rates of FOLR1 and PSMA in endometrial carcinoma with vascular invasion and lymph node metastasis were higher than those without vascular invasion and lymph node metastasis, and the positive expression rates of FOLR1 and PSMA in endometrial carcinoma with III+IV stage were higher in endometrial carcinoma with I+II stage, the difference was statistically significant ($P<0.05$). FIGO stage, vascular invasion and lymph node metastasis were positively correlated with FOLR1 and PSMA expression in endometrial carcinoma patients ($P<0.05$). **Conclusion** PSMA and FOLR1 can promote the progression of endometrial carcinoma, and their positive expression rates are closely related to FIGO stage, vascular invasion and lymph node metastasis.

Keywords: Endometrial Cancer; Folate Receptor 1; Clinical Pathological Characteristics; Prostate Specific Membrane Antigen

子宫内膜癌表现为月经紊乱、阴道出血、阴道异常排液等症状,部分患者伴有小腹隐痛不适、消瘦、贫血、发热等症状,严重时危及患者生命安全^[1-2]。子宫内膜癌在女性生殖系统恶性肿瘤中发病率仅次于宫颈癌,死亡率仅次于卵巢癌,其发病率呈逐年上升、年轻化趋势^[3]。叶酸受体1(FOLR1)是人类叶酸结合蛋白家族的成员,介导细胞对叶酸的反应,参与DNA修复,其表达情况与细胞增殖关系密切,在多种恶性肿瘤中呈高表达^[4]。前列腺特异性膜抗原(PSMA)属于II型跨膜糖蛋白,由FOLH1基因编码,其表达可以促进肿瘤血管的生成,从而为肿瘤提供更多的营养和氧气,支持肿瘤的生长和转移^[5]。本研究分析FOLR1、PSMA在不同子宫内膜组织中的表达情况,为临床诊治子宫内膜癌提供参考。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集郑州大学第五附属医院2021年1月至2023年8月诊断为子宫内膜癌石蜡包埋标本98份,患者年龄26-79岁,平均年龄(57.66 ± 3.12)岁;组织学类型:7例透明细胞癌,31例浆

液性癌,60例内膜样癌;淋巴结转移:有18例,无80例;分化程度:25例中分化,55例低分化,18例高分化;FIGO分期:I+II期74例,III+IV期24例;脉管侵犯:有17例,无81例。

纳入标准:病历资料完整者;子宫内膜癌均经组织病理检查证实;年龄 ≥ 18 岁。排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;肝肾脏器严重异常;严重心脑血管疾病;处于妊娠期者;精神异常;术前接受放化疗等治疗者。同期选择30份非典型增生子宫内膜与30份正常子宫内膜石蜡包埋标本,其中非典型增生患者的年龄25-76岁,平均年龄(56.74 ± 4.26)岁;增生期子宫内膜患者年龄24-74岁,平均年龄(56.27 ± 3.89)岁。入组对象均对本研究知情同意。三组资料对比,无统计学差异($P>0.05$)。存在可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 使用免疫组化染色检测FOLR1、PSMA, FOLR、PSMA一抗分别购自上海罗氏诊断产品有限公司、同宜医药(苏州)有限公司。使用二甲苯对石蜡标本脱蜡,用无水乙醇梯度稀释液回水,加热修复抗原,用PBS清洗4min,重复3次,内源性过氧化物酶阻断剂加入,室温孵育12min,完成后再次使用PBS清洗

【第一作者】张 星,女,主治医师,主要研究方向:诊断病理学,妇科病理学。E-mail: qywg28@sina.com

【通讯作者】张 星

4min, 重复3次。甩干PBS液, 加入正常动物非免疫血清, 室温下孵育12min。试剂甩干, 滴加FOLR1或PSMA抗体, 4℃避光过夜孵育, 将湿盒取出, 置于室温下复温1h, PBS清洗3次, 4min/次。PBS液甩干, 加入山羊抗兔Ig G工作液(生物素标记), 室温下行12min孵育, PBS清洗4min, 重复3次。PBS液甩干, 将辣根过氧化物酶标记链霉菌抗生素蛋白加入, 孵育12min(室温)。PBS液甩干, 将DAB溶液加入显色约4min, 行2min的自来水冲洗, 苏木素复染, 酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。每张切片5个随机选取野视于200倍视野下, 根据其染色范围及染色强度判断FOLR1、PSMA表达情况。染色强度: 3分为棕褐色, 2分为棕黄色, 1分为浅黄色, 0分为未着色。染色阳性率: 无为0分; 阳性细胞占比为1-25%为1分; 25-50%为2分; 51-75为3分; 76-100%为4分。染色范围及染色强度计分乘积>4分表示为阳性, ≤4分则为阴性。

1.3 观察指标 (1)比较正常子宫内膜、非典型增生及癌组织中FOLR1、PSMA阳性表达情况; (2)比较子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达与临床病理特征的相关性。

1.4 统计学方法 应用SPSS 24.0软件分析数据, 率表示计数资

料, χ^2 检验, 计量资料($\bar{x} \pm s$)表示, t检验; Pearson分析相关性分析, 有统计学差异用 $P<0.05$ 描述。

2 结 果

2.1 正常子宫内膜、非典型增生及癌组织中FOLR1、PSMA阳性表达情况比较 子宫内膜癌FOLR1、PSMA阳性表达率高于非典型增生子宫内膜、正常子宫内膜, 有统计学差异($P<0.05$); 非典型增生子宫内膜FOLR1、PSMA阳性表达率高于正常子宫内膜, 但无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 子宫内膜癌不同临床病理特征者FOLR1、PSMA阳性表达情况比较 不同年龄、组织学类型、分化程度子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达率比较, 无统计学差异($P>0.05$); 有脉管侵犯、淋巴结转移者PSMA、FOLR1阳性表达率高于无脉管侵犯、淋巴结转移, 且III+IV期子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达率较I+II期者高, 有统计学差异($P<0.05$)。见表2。

2.3 子宫内膜癌患者临床病理特征与FOLR1、PSMA阳性表达的相关性 子宫内膜癌患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移与FOLR1、PSMA阳性表达均呈正相关($P<0.05$)。见表3。

表1 正常子宫内膜、非典型增生及癌组织中FOLR1、PSMA阳性表达情况比较n(%)

组别	n	FOLR1	PSMA
正常子宫内膜组	30	0 [*]	1(3.33) [*]
非典型增生子宫内膜组	30	3(10.00) [*]	5(16.67) [*]
子宫内膜癌组	98	47(47.96)	49(50.00)
χ^2 值		32.444	27.415
P值		0.000	0.000

注: 与子宫内膜癌组相比, ^{*} $P<0.05$

表3 子宫内膜癌患者临床病理特征与FOLR1、PSMA阳性表达的相关性

组别	FOLR1		PSMA	
	r值	P值	r值	P值
FIGO分期	0.213	0.035	0.237	0.019
脉管侵犯	0.217	0.032	0.233	0.021
淋巴结转移	0.230	0.022	0.264	0.009

表2 不同临床病理特征子宫内膜癌患者FOLR1、PSMA阳性表达情况比较n(%)

临床病理特征	n	FOLR1(n=47)			PSMA(n=49)		
		阳性	χ^2 值	P值	阳性	χ^2 值	P值
年龄			2.522	0.110		0.044	0.833
≥55岁	63	34(53.97)			31(49.21)		
<55岁	35	13(37.14)			18(51.43)		
组织学类型			1.341	0.512		2.808	0.246
浆液性癌	31	17(54.84)			12(38.71)		
内膜样癌	60	26(43.33)			34(56.67)		
透明细胞癌	7	4(57.14)			3(42.86)		
分化程度			5.278	0.071		3.013	0.222
低分化	55	32(58.18)			26(47.27)		
中分化	25	9(36.00)			16(64.00)		
高分化	18	6(33.33)			7(38.89)		
淋巴结转移			5.201	0.023		6.806	0.009
有	18	13(72.22)			14(77.78)		
无	80	34(42.50)			35(43.75)		
FIGO分期			4.457	0.035		5.518	0.019
I+II期	74	31(41.89)			32(43.24)		
III+IV期	24	16(66.67)			17(70.83)		
脉管侵犯			4.619	0.032		5.331	0.021
有	17	12(70.59)			13(76.47)		
无	81	34(41.98)			37(45.68)		

3 讨 论

子宫内膜癌发病的具体机制目前尚不十分清楚,可能与高血压、月经初潮早、肥胖、糖尿病、绝经晚、卵巢疾病、不孕不育等有关,发病率占妇科肿瘤的20-30%,病死率仅次于宫颈癌和卵巢癌,严重危害女性健康^[6-7]。早期诊断子宫内膜癌是临床治疗的关键。针对子宫内膜癌临床常使用诊断性刮宫诊断,具有较高的准确性,但其属于有创性操作,临床应用受到一定局限性^[8-9]。

叶酸是DNA合成和细胞生长过程中所必须的物质,其代谢异常会影响核因子等免疫因子表达,可促使染色体异常甲基化、异常断裂,与肿瘤发生、进展关系密切^[10-11]。本研究中,子宫内膜癌FOLR1阳性表达率高于正常子宫内膜、非典型增生子宫内膜,非典型增生子宫内膜FOLR1阳性表达率较正常子宫内膜高;有脉管侵犯、淋巴结转移子宫内膜癌的FOLR1阳性表达率高于无脉管侵犯、淋巴结转移,且III+IV期子宫内膜癌FOLR1阳性表达率高I+II期者,且子宫内膜癌患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移与FOLR1阳性表达均呈正相关,提示FOLR1可促进子宫内膜癌进展,其阳性表达率与患者病情严重程度关系密切。FOLR1蛋白是与叶酸及其衍生物具有较高的亲和力的糖基化磷脂酰基醇偶联蛋白,在叶酸代谢需求增加等影响下,其表达明显升高,能够为细胞生长、核酸合成提供支持,在肿瘤基因表达与细胞DNA复制中起到关键作用。子宫内膜癌细胞为满足细胞快速增长需求,且能够调控FOLR1,使得机体对叶酸的摄取量增加,经FOLR1胞吞作用叶酸会进入癌细胞内,抑制细胞凋亡,促进癌细胞生长,加重患者病情严重程度。另外, FOLR1高表达时叶酸代谢信号会受到影响,促进癌细胞叶酸释放和转运,促使癌细胞迁移、增殖、分化,进而促进子宫内膜癌发生、进展^[12-13]。

PSMA能调控细胞对叶酸的吸收、促进细胞级联反应活化,还参与黏着斑激酶和整合素信号激活、与细丝蛋白相互作用而调节内皮细胞活性,同时在内皮细胞骨架完整性和p21-活化激酶激活中发挥重要作用,在多种实体肿瘤细胞如肾癌、卵巢癌、膀胱癌等内均有表达^[14]。子宫内膜癌PSMA阳性表达率高于正常子宫内膜、非典型增生子宫内膜,非典型增生子宫内膜PSMA阳性表达率高于正常子宫内膜;有脉管侵犯、淋巴结转移子宫内膜癌的PSMA阳性表达率高于无脉管侵犯、淋巴结转移,且III+IV期子宫内膜癌PSMA阳性表达率高I+II期者,且子宫内膜癌患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移与PSMA阳性表达均呈正相关,提示PSMA可促进子宫内膜癌进展,其阳性表达率与患者病情严重程度关系密切。PSMA具有2种酶的活性,即为叶酸水解酶、N-乙酰基化 α -酸性二肽酶,其中前者具有调节细胞生长、分化作用。因肿瘤细胞通过分泌化学物质溶解血管壁基质,增加血管通透性,从而与血管近距离接触,且在血管通透性增加的情况下,肿瘤细胞能够直接穿透血管壁进入血流,而肿瘤组织新生血管的结构与功能异常,会影响血管基质,增加血管壁的通透性,为肿瘤细胞提供了直接进入血流的通道,且肿瘤组织中的微血管易出现渗漏,进一步促进了肿瘤细胞进入血流的过程^[15-16]。肿瘤细胞进入血流后可在远隔部位发生转移,因此在肿瘤发生、进展中血管生成起到关键性作用。另外,表达PSMA的内皮细胞表现出更高的增殖速率和对周围组织的侵袭性,有利于新血管的形成;PSMA可能与基质金属蛋白酶家族成员相互作用,帮助降解细胞外基质,促进血管芽生;高表达PSMA的血管更容易渗透,有助于肿瘤细胞向远处转移。

综上所述,PSMA、FOLR1可促进子宫内膜癌进展,其阳性表达率与患者FIGO分期、脉管侵犯、淋巴结转移密切相关。

参考文献

- [1] 孙丽丽,刘格丹,贾楠,等.不同分子分型的子宫内膜癌临床病理特征分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(5):435-441.
- [2] 王苏琳,翟建军,陈亚南,等.1990~2020年北京市1721例子宫内膜癌临床病理分析[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(6):51-55.
- [3] 翟梦蛟,孙丽莎,张娟.晚期子宫内膜癌的临床病理特征及预后影响因素分析[J].实用癌症杂志,2023,38(8):1361-1364.
- [4] 柳亭亭.血清叶酸受体1和人附睾蛋白4诊断上皮性卵巢癌的价值及临床意义[J].中国妇幼保健,2021,37(6):1636-1638.
- [5] 赖盛伟,席文锦,史圣甲,等.前列腺特异性膜抗原(PSMA)与程序性死亡蛋白1配体1(PD-L1)在原发性前列腺癌组织的表达及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(8):729-733.
- [6] 章杰,王英,毛琼,等.多模态MRI对子宫内膜癌诊断及病理分型临床应用价值[J].医学影像学杂志,2022,32(1):138-142.
- [7] 郑晓丹,黄受方,岳冰,等.子宫内膜癌的临床病理分子亚型分析及文献复习[J].诊断病理学杂志,2021,28(5):337-343.
- [8] 宋娇,王利.ZEB1-AS1在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理特征的关系[J].肿瘤防治研究,2020,47(6):457-461.
- [9] 黄祯,蒋鹏,贾明珠,等.结合免疫组化标志物和临床病理因素预测子宫内膜不同类型复发的预后生存[J].四川大学学报:医学版,2021,52(3):489-496.
- [10] 郭君红,郭玉琪,王倩.血清人附睾蛋白4、叶酸受体1水平与上皮性卵巢癌患者临床特征和预后的关系[J].癌症进展,2023,21(12):1362-1364.
- [11] 陶玉华,缪娴,赵冬耕,等.上皮性卵巢癌患者血清FOLR1,Smac水平与患者临床病理特征及预后的关系[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(3):255-257.
- [12] 梁振,董郊,李凤杰,等.FOLR1与MSLN蛋白在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义[J].第三军医大学学报,2020,42(2):133-140.
- [13] 卢清,吴艳婷,丁易钤,等.血清叶酸受体1与卵巢癌临床病理特征及预后的相关性研究[J].哈尔滨医科大学学报,2022,56(5):478-482.
- [14] 季金涛,康波,苏燕胜.前列腺特异性膜抗原与前列腺癌Gleason评分的相关性分析及在早期诊断及预后中的价值[J].临床外科杂志,2022,30(9):885-888.
- [15] 王观筠,于鹏,宁静,等.PSMA配体PET显像在非前列腺肿瘤诊疗中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(4):243-246.
- [16] 温健男,程超,章泽宇,等.血清前列腺特异性抗原联合Gleason评分对初诊前列腺癌转移风险的预测价值[J].第二军医大学学报,2021,42(4):371-376.

(收稿日期:2023-11-25)

(校对编辑:姚丽娜)