

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251113.1021.004\(2025-11-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251113.1021.004(2025-11-13))

## E2F1、P16 表达水平与子宫内膜癌患者临床病理特征及预后的关系\*

杨米<sup>1</sup> 荣颜<sup>1</sup> 王艳敏<sup>2</sup> 石越<sup>3</sup> 张甜悦<sup>2</sup> 宁丹<sup>2</sup> 陈燕<sup>1△</sup>

(1. 华北理工大学附属医院妇科, 河北唐山 063000; 2. 滦州市人民医院妇科, 河北滦州 063799;

3. 华北理工大学附属医院内科, 河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨 E2F 转录因子 1(E2F1)、抑癌基因 P16 表达水平与子宫内膜癌(EC)患者临床病理特征及与预后的相关性。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2024 年 5 月于华北理工大学附属医院妇科诊治的 EC 患者 60 例为病例组,以同期经术后病理诊断为子宫内膜增生患者 40 例为对照组,通过免疫组化检测 E2F1、P16 在两组子宫内膜组织中的表达水平。统计两组患者的临床病理特征,并对 60 例病例组患者进行随访。采用二元 logistic 回归分析 E2F1、P16 的表达水平与 EC 患者临床病理特征的关系;采用 COX 多因素回归分析 E2F1、P16 的表达水平与 EC 患者复发及生存状态的关系。**结果** 病例组中 E2F1 高表达率及 P16 低表达率明显高于对照组,中/低组织分化( $OR=5.569, P=0.032$ )及宫颈管受累( $OR=6.571, P=0.021$ )是 E2F1 高表达的独立危险因素。中/低组织分化是 P16 低表达的独立危险因素( $OR=5.076, P=0.041$ );P16 低表达是子宫内膜癌患者复发的独立危险因素( $HR=9.315, P=0.040$ )。E2F1 高表达是子宫内膜癌患者死亡的独立危险因素( $HR=9.331, P<0.05$ )。**结论** E2F1、P16 表达水平与 EC 患者不良临床病理特征和预后有一定的相关性。

**[关键词]** 子宫内膜癌;E2F 转录因子 1;抑癌基因 P16;临床病理特征;预后

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0531-07

## Relationship between E2F1 and P16 expression levels and clinical pathological characteristics and prognosis in endometrial cancer patients\*

YANG Mi<sup>1</sup>, RONG Yan<sup>1</sup>, WANG Yanmin<sup>2</sup>, SHI Yue<sup>3</sup>, ZHANG Tianyue<sup>2</sup>, NING Dan<sup>2</sup>, CHEN Yan<sup>1△</sup>

(1. Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of North China University of Technology,

Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Gynecology, Luanzhou People's Hospital,

Luanzhou, Hebei 063799, China; 3. Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of

North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the expression levels of E2F transcription factor 1 (E2F1) and the tumor suppressor gene P16 with the clinicopathological features and prognosis of patients with endometrial carcinoma (EC). **Methods** Sixty EC patients diagnosed and treated in the Department of Gynecology of the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from May 2018 to May 2024 were selected as the case group. Forty patients diagnosed with normal proliferative-phase endometrium by postoperative pathology during the same period served as the control group. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of E2F1 and P16 in endometrial tissues from both groups. The clinicopathological features of all patients were recorded, and the 60 patients in the case group were followed up. Binary logistic regression was used to analyze the relationship between differential expression of E2F1, P16 and the clinicopathological features of EC patients. Cox multivariate regression was used to analyze the relationship between differential expression of E2F1, P16 and the recurrence and survival status of EC patients. **Results** The high expression rate of E2F1 and the low expression rate of P16 in tumor tissues were significantly higher than those in the control group. Moderate/low histological differentiation ( $OR=5.569, P=0.032$ ) and cervical involvement ( $OR=6.571, P=0.021$ ) were independent risk factors for high E2F1 expression. Moderate/low histological differentiation was an independent risk factor for low P16 expression ( $OR=5.076, P=0.041$ ). Low P16 expression was an independent risk factor for recurrence in EC patients ( $HR=$

\* 基金项目:2025 年度河北省医学科学研究课题计划(20251176)。△ 通信作者, E-mail: yan\_doctor@126.com。

9.315,  $P=0.040$ ). High E2F1 expression was an independent risk factor for death in EC patients ( $HR=9.331, P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of E2F1 and P16 were correlated with the adverse clinical pathological characteristics and prognosis of EC patients.

**[Key words]** endometrial cancer; E2F transcription factor 1; tumor suppressor gene P16; clinical and pathological features; prognosis

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤,占我国女性生殖系统癌症发病率第2位,在我国部分发达城市及发达国家中居首位,患者数占新发妇科恶性肿瘤的50%<sup>[1-2]</sup>。近年来,EC的全球年龄标准化发病率及患病率分别以每年0.58%及0.89%的速度增长<sup>[3]</sup>。以手术为主,辅以放化疗、内分泌及免疫靶向治疗的综合治疗有效改善了EC患者的预后,但相关研究显示,EC早期患者5年总生存(overall survival, OS)率为81%,而IV期患者的5年OS率为15%~17%,总体生存率低,预后差<sup>[1]</sup>。相关文献表明,细胞周期的失调与EC的发生、发展密切相关<sup>[4]</sup>。E2F转录因子1(E2F transcription factor 1, E2F1)是原癌基因编码的产物,可在细胞周期的G<sub>1</sub>/S期调控RB抑癌基因的表达及细胞周期蛋白E的转录影响细胞增殖,参与肿瘤的发生、发展<sup>[5]</sup>。抑癌基因P16编码的P16蛋白是一种细胞周期素依赖性激酶抑制剂,作为细胞周期G<sub>1</sub>/S期检查点的负性调节因子,当其表达异常失活时,无法竞争性抑制细胞周期素依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)与细胞周期蛋白D的结合,使RB基因磷酸化,反向激活E2F1,促进细胞增殖<sup>[6-7]</sup>。E2F1、P16通过参与细胞周期CDK/RB/E2F通路的调控参与肿瘤发生、发展。目前E2F1、P16已被证实与EC相关,但其与临床病理特征及预后的关系均存在争议。本研究通过分析E2F1、P16表达水平与EC患者临床病理特征及预后的相关性,为EC患者评估预后提供新思路,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年5月至2024年5月于华北理工大学附属医院妇科住院并行全面分期手术的EC患者60例作为研究对象(病例组),所有EC患者的临床诊治参照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)子宫肿瘤临床实践指南。病例组患者初诊年龄为25~76岁,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期I~II期患者40例,III~IV期患者20例。选取同期子宫内膜增生患者40例作为对照组。纳入标准:(1)华北理工大学附属医院首诊经手术者;(2)均经术后病理确诊;(3)无自身免疫系统疾病或感染性疾病;(4)术前未接受放射治疗或化学治疗。排除标准:(1)临床及病理资料不完整;(2)其他恶性肿瘤及应用激素替代治疗;(3)未行规范

手术治疗。本研究已通过华北理工大学附属医院伦理委员会的审核(审批号:20231011032),患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组化法检测内膜组织E2F1、P16的表达

对收集到的蜡块行切片处理并编号,厚度3~4 μm,依次行二甲苯I及二甲苯II溶液脱蜡,100%乙醇至75%乙醇梯度水化后PBS冲洗,应用现配的乙二胺四乙酸修复液高压煮沸修复抗原后PBS液冲洗,再分别滴加E2F1、P16一抗溶液于4~5℃下孵育过夜;于PBS浸泡5 min后再用清水冲洗;滴加二抗溶液于37℃下避光孵育1 h再次冲洗;滴加二氨基联苯胺显色剂观察5~30 min;苏木素及伊红染色后自来水冲洗,再次梯度递减乙醇水化,并采用二甲苯I及二甲苯II溶液脱蜡,最后封片观察。

#### 1.2.2 判定标准

200倍镜下选取5个视野,分级细胞染色强度及阳性细胞数,病理切片均由两位病理学专家阅片并核准综合评分。E2F1主要表达在细胞核,阳性表达为棕色或棕褐色颗粒,评分标准:细胞阳性率<10%为0分,10%~<51%为1分,51%~<76%为2分,≥76%为3分。染色强度评分:无色0分,淡棕色1分,棕色2分,棕褐色3分,阳性率与染色强度之和>3分为高表达,≤3分为低表达。P16也主要表达在细胞核,阳性表达为棕黄色颗粒,评分标准:无阳性细胞为0分,细胞阳性率<10%为1分,10%~<50%为2分,50%~<75%为3分,≥75%为4分;染色强度评分:无色0分,淡黄色1分,棕黄色2分,棕褐色3分。阳性率与染色强度评分的乘积≥3分为高表达,<3分为低表达。

#### 1.2.3 随访

以60例EC接受手术治疗日期为随访起始时间,以电话及门诊复诊为随访方法,以2025年1月为随访截止时间,最长随访时间为80个月,以随访时间内病例组患者是否复发或死亡作为随访结局事件。随访结果:至截止时间,复发患者16例,死亡患者13例。其中复发的诊断参照《复发性子宫内膜癌诊治的中国专家共识(2022年版)》。

#### 1.3 统计学处理

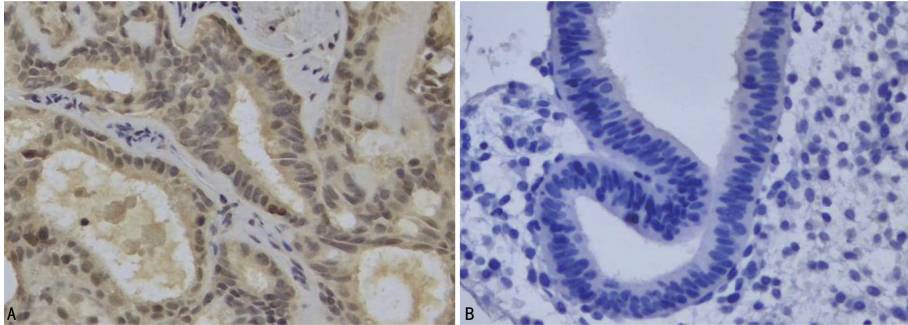
采用SPSS25.0软件进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用连续校正 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行单因素分析;采用二元logistic回归分析E2F1、P16表达水平与EC患者临床

病理特征的关系;采用 COX 多因素回归分析 E2F1、P16 的表达水平与 EC 患者复发及生存状态的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

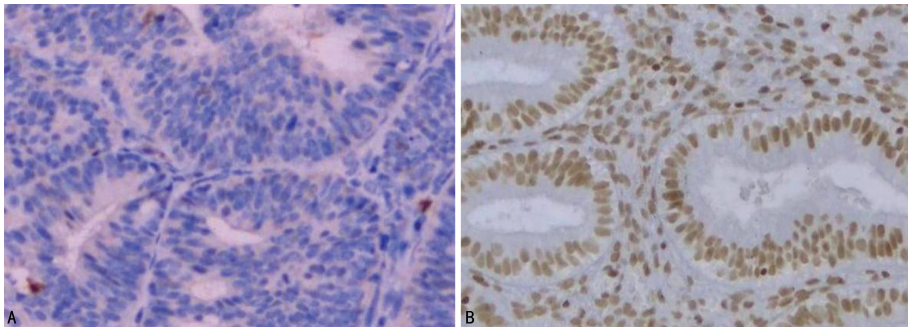
### 2.1 两组子宫内组织 E2F1、P16 的表达情况

免疫组化显示,E2F1 在 EC 组织中主要表现为高表达,P16 在 EC 组织中主要表现为低表达,见图 1、2。E2F1 在 EC 组织中高表达率明显高于对照组,P16 在 EC 组织中低表达率明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。



A:EC 组织中 E2F1 高表达;B:正常子宫内组织 E2F1 低表达。

图 1 E2F1 在两组子宫内组织中的表达(免疫组化,200×)



A:EC 组织中 P16 低表达; B:正常子宫内组织 P16 高表达。

图 2 P16 在两组子宫内组织中的表达(免疫组化,200×)

表 1 E2F1、P16 在两组中的表达情况[n(%)]

组别	n	E2F1		P16	
		低表达	高表达	低表达	高表达
病例组	60	19(31.7)	41(68.3)	36(90.0)	21(35.0)
对照组	40	38(95.0)	2(5.0)	4(10.0)	36(90.0)
$\chi^2$		36.735		27.419	
P		<0.001		<0.001	

### 2.2 E2F1、P16 表达水平与 EC 患者临床病理特征的关系

单因素分析结果显示,E2F1 及 P16 表达水平与

EC 患者年龄、绝经、肥胖症、高血压、糖尿病等临床特征均无关,E2F1 表达水平与 EC 患者临床分期、组织分化、肌层浸润深度、淋巴转移及宫颈管受累情况有关,P16 表达水平与临床分期、组织分化、肌层浸润深度、淋巴转移有关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。以单因素分析中差异有统计意义的临床病理特征为自变量,分别以 E2F1、P16 表达水平为因变量行 logistic 回归分析,结果显示,中/低组织分化及宫颈管受累是 EC 患者 E2F1 高表达的独立危险因素,中/低组织分化是 EC 患者 P16 低表达的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3~5。

表 2 病例组 E2F1、P16 表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	E2F1		$\chi^2$	P	P16		$\chi^2$	P
		低表达 (n=19)	高表达 (n=41)			低表达 (n=39)	高表达 (n=21)		
年龄									
<50 岁	9	5(26.3)	4(9.8)	1.645	0.200	3(7.7)	6(28.6)	3.173	0.075
≥50 岁	51	14(73.7)	37(90.2)			36(92.3)	15(71.4)		
绝经									
是	42	11(57.9)	31(75.6)	1.940	1.164	26(66.7)	16(76.2)	0.590	0.443
否	18	8(42.1)	10(24.4)			13(33.3)	5(23.8)		

续表 2 病例组 E2F1、P16 表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	E2F1		$\chi^2$	P	P16		$\chi^2$	P
		低表达 (n=19)	高表达 (n=41)			低表达 (n=39)	高表达 (n=21)		
BMI									
<28 kg/m <sup>2</sup>	37	10(52.6)	27(65.9)	0.960	0.327	26(66.7)	11(52.4)	1.178	0.278
≥28 kg/m <sup>2</sup>	23	9(47.4)	14(34.1)			13(33.3)	10(47.6)		
高血压									
是	36	12(63.2)	24(58.5)	0.116	0.734	24(61.5)	12(57.1)	0.110	0.740
否	24	7(36.8)	17(41.5)			15(38.5)	9(42.9)		
糖尿病									
是	18	7(36.8)	11(26.8)	0.620	0.431	12(29.3)	6(31.6)	0.033	0.856
否	42	12(63.2)	30(73.2)			29(70.7)	13(68.4)		
临床分期									
I~II 期	40	17(89.4)	23(56.1)	5.093	0.024	22(56.4)	18(85.7)	4.038	0.044
III~IV 期	20	2(10.6)	18(43.9)			17(43.6)	3(14.3)		
组织分化									
高	34	15(78.9)	19(46.3)	4.372	0.037	16(41.0)	18(85.7)	9.356	0.002
中/低	26	4(21.1)	22(53.7)			23(59.0)	3(14.3)		
肌层浸润									
≥1/2	19	2(10.5)	17(41.5)	4.402	0.036	17(43.6)	2(9.5)	5.581	0.016
<1/2	41	17(89.5)	24(58.5)			22(56.4)	19(90.5)		
淋巴转移									
无	45	18(94.7)	27(65.9)	4.339	0.037	25(64.1)	20(95.2)	5.034	0.025
有	15	1(5.3)	14(34.1)			14(35.9)	1(4.8)		
宫颈管受累									
否	38	16(84.2)	22(53.7)	3.986	0.046	23(59.0)	15(71.4)	0.912	0.340
是	22	3(15.8)	19(46.3)			16(41.0)	6(28.6)		

表 3 变量赋值情况

项目	变量类型	赋值
E2F1	因变量	低表达=0(参考),高表达=1
P16	因变量	高表达=0(参考),低表达=1
临床分期	自变量	I~II 期=0(参考),III~IV 期=1
组织分化	自变量	高=0(参考),中/低=1
肌层浸润深度	自变量	≥1/2=0(参考),<1/2=1
淋巴转移	自变量	无=0(参考),有=1
宫颈管受累	自变量	否=0(参考),是=1

表 4 临床病理特征对 E2F1 表达水平影响的多因素 logistic 分析

项目	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
临床分期	1.203	1.274	0.892	0.345	3.330	0.274~40.407
组织分化	1.717	0.799	4.622	0.032	5.569	1.164~26.649
淋巴转移	0.145	1.657	0.008	0.930	1.156	0.045~29.729
肌层浸润深度	0.560	0.870	0.414	0.520	1.750	0.318~9.622
宫颈管受累	1.883	0.818	5.292	0.021	6.571	1.321~32.679

表 5 临床病理特征对 P16 表达水平影响的多因素 logistic 分析

项目	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
临床分期	0.755	1.017	0.551	0.458	2.127	0.290~15.614
组织分化	1.624	0.759	4.180	0.041	5.076	1.069~24.091
淋巴转移	1.039	1.452	0.512	0.474	2.827	0.164~48.711
肌层浸润深度	1.040	0.921	1.273	0.259	2.829	0.465~17.214

## 2.3 E2F1、P16 表达水平与 EC 患者预后的关系

### 2.3.1 E2F1、P16 表达水平与 EC 患者复发的关系

单因素分析结果显示,EC 患者复发与否与 E2F1 表达水平无关,EC 患者复发与否与 P16 表达水平、临床分期、肌层浸润深度及淋巴转移相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 6。以单因素分析中差异有统计学意义的相关特征为自变量,以随访时间内是否复发为因变量(复发=1,未复发=0)行 COX 回归分析,结果显示,P16 低表达是 EC 患者复发的独立危险因素。P16 低表达的 EC 患者复发风险是 P16 高表达患者的 9.315 倍,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 7。

表 6 病例组复发与未复发患者相关特征比较[n(%)]

项目	n	复发 (n=16)	未复发 (n=44)	$\chi^2$	P
发病年龄					
<50 岁	9	0	9(20.5)	3.850	0.050
≥50 岁	51	16(100.0)	35(79.5)		
绝经					
否	18	2(12.5)	16(36.4)	3.182	0.074
是	42	14(87.5)	28(63.6)		
肥胖					
否	37	13(81.3)	24(54.5)	2.500	0.114
是	23	3(18.7)	20(45.5)		
高血压					
否	24	6(37.5)	18(40.9)	0.057	0.812
是	36	10(62.5)	26(59.1)		
糖尿病					
否	42	10(62.5)	32(72.7)	0.584	0.445
是	18	6(37.5)	12(27.3)		
临床分期					
I~II 期	40	5(31.3)	35(79.5)	10.238	0.001
III~IV 期	20	11(68.7)	9(20.5)		
组织分化					
高	34	7(43.7)	27(61.4)	1.482	0.223
中低	26	9(56.3)	17(38.6)		
肌层浸润					
<1/2	41	7(43.7)	34(77.3)	6.093	0.014
≥1/2	19	9(56.3)	10(22.7)		
淋巴转移					
无	45	9(56.3)	36(81.8)	7.365	0.007
有	15	7(43.7)	8(18.2)		
颈管受累					
否	38	9(56.3)	29(65.9)	0.471	0.492
是	22	7(43.7)	15(34.1)		
E2F1 表达					
低	19	2(12.5)	17(38.6)	2.595	0.107
高	41	14(87.5)	27(61.4)		
P16 表达					
低	39	15(93.8)	24(54.5)	6.297	0.012
高	21	1(6.2)	20(45.5)		

关系

单因素分析结果显示,EC 患者死亡与否与 E2F1 表达水平、P16 表达水平、临床分期及淋巴转移均相关( $P<0.05$ ),见表 8。以上述差异有统计学意义的相关特征为自变量,以随访时间内是否死亡为因变量(死亡=1,存活=0)行 COX 回归分析,结果显示,P16 低表达与 EC 患者死亡无关。E2F1 高表达是 EC 患者死亡的独立危险因素。E2F1 高表达的 EC 患者死亡风险是 E2F1 低表达患者的 9.331 倍,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 9。

表 8 死亡与存活患者间相关特征比较[n(%)]

项目	n	死亡 (n=13)	存活 (n=47)	$\chi^2$	P
发病年龄					
<50 岁	9	2(15.4)	7(14.9)	<0.001	1.000
≥50 岁	51	11(84.6)	40(85.1)		
绝经					
否	18	3(23.1)	15(31.9)	0.075	0.784
是	42	10(76.9)	32(68.1)		
肥胖					
BMI<28 kg/m <sup>2</sup>	37	9(69.2)	28(59.6)	0.097	0.755
BMI≥28 kg/m <sup>2</sup>	23	4(30.8)	19(40.4)		
高血压					
否	24	7(46.2)	17(36.2)	0.250	0.340
是	36	6(53.8)	30(63.8)		
糖尿病					
否	42	8(61.5)	34(72.3)	0.168	0.682
是	18	5(38.5)	13(27.7)		
临床分期					
I~II 期	40	3(23.1)	37(78.7)	11.796	0.001
III~IV 期	20	10(76.9)	10(21.3)		
组织分化					
高	34	5(38.5)	29(61.7)	1.393	0.238
中低	26	8(61.5)	18(38.3)		
肌层浸润					
<1/2	41	6(46.2)	35(74.5)	3.773	0.052
≥1/2	19	7(53.8)	12(25.5)		
淋巴转移					
无	45	6(46.2)	39(83.0)	7.365	0.007
有	15	7(53.8)	8(17.0)		
颈管受累					
否	38	5(38.5)	33(70.2)	3.159	0.075
是	22	8(61.5)	14(29.8)		
E2F1 表达					
低	19	1(7.7)	18(38.3)	4.408	0.036
高	41	12(92.3)	29(61.7)		
P16 表达					
低	39	12(92.3)	27(57.4)	4.015	0.045
高	21	1(7.7)	20(42.6)		

表 7 影响 EC 患者复发的多因素 COX 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wald	P	HR	95%CI
临床分期	1.020	0.734	1.928	0.165	0.361	0.086~1.521
肌层浸润	0.140	0.749	0.035	0.851	1.151	0.265~4.998
淋巴转移	0.458	0.746	0.378	0.539	0.632	0.147~2.728
P16	-2.232	1.086	4.220	0.040	9.315	1.108~78.335

2.3.2 E2F1、P16 表达水平与 EC 患者生存状态的

表 9 影响 EC 患者生存状态的多因素 COX 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wald	P	HR	95%CI
临床分期	0.908	0.901	1.016	0.314	0.403	0.069~2.358
淋巴转移	0.845	0.768	1.209	0.272	0.430	0.095~1.937
P16	-0.909	1.096	0.688	0.407	2.482	0.290~21.263
E2F1	2.233	1.136	3.867	0.049	9.331	1.007~86.438

### 3 讨 论

细胞周期失调导致细胞的无限增殖是恶性肿瘤发生、发展的机制之一。原癌基因及抑癌基因细胞周期作为调控细胞周期相关信号的基因,其蛋白产物的表达水平影响着 EC 细胞增殖生长的进程<sup>[8]</sup>。E2F1 高表达时,细胞周期不断由 G<sub>1</sub> 期向 S 期推进,使细胞异常增殖,肿瘤发生。在多种肿瘤中均可观察到 E2F1 表达上调的情况,如卵巢癌<sup>[9]</sup>等,本研究结果显示,在 EC 患者中,E2F1 高表达率明显高于对照组,与 BUCHYNSKA 等<sup>[10]</sup>研究结果一致。P16 蛋白作为一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,在不同癌症类型表达情况有明显差异,在宫颈癌中,E7 蛋白使 RB 基因失活反向促进 P16 转录,从而使 P16 基因表现为高表达<sup>[11]</sup>。而在 EC 中,P16 基因因 DNA 高甲基化导致该基因失活而表现为 P16 蛋白低表达<sup>[12]</sup>,与本研究结果一致。

有研究表明,E2F1 可通过调节细胞周期、参与上皮-间质转化、促进血管生成、促进能量代谢重编辑等多种途径参与肿瘤的发生、发展<sup>[13-14]</sup>。本研究在单因素分析中发现,E2F1 表达水平与临床分期、组织分化、肌层浸润深度、淋巴转移、颈管受累的病理特征有关,在一定程度上表明 E2F1 高表达的 EC 患者更易合并不良预后影响因素。在多因素 logistic 回归分析中,本研究发现 E2F1 表达水平与 EC 患者组织分化及宫颈管受累相关,EC 患者分化水平越低,癌组织侵袭范围越广泛,E2F1 表达水平更高,与 WANG 等<sup>[15]</sup>研究观点相似,SONG 等<sup>[16]</sup>学者也观察到在 EC 组织中 E2F1 阳性表达与肿瘤分级相关,表明 E2F1 可能与肿瘤的侵袭发展有关,提示 E2F1 在 EC 中可能起到了促癌基因的作用。分析其原因,可能与 E2F1 参与 EC 细胞周期调控及上皮-间质转化过程相关,另有研究指出,E2F1 过表达时,miR-329-3p 被抑制,促进了 EC 中 Ishikawa 细胞的侵袭及上皮-间质转化等过程<sup>[17]</sup>。另有体外细胞实验证明,E2F1 过表达时,癌基因 Bmi-1 的转录被激活,从而促进 EC 细胞上皮-间质转化、侵袭及转移<sup>[18]</sup>。

DONG 等<sup>[19]</sup>在 EC 细胞系研究中发现,转染敲低 Bmi-1 的表达后,P16 的表达上调,抑制了 EC 细胞的增殖与侵袭,P16 低表达可促进 EC 细胞的侵袭。本研究通过单因素分析发现 P16 表达水平与临床分期、组织分化、肌层浸润深度、淋巴转移的病理特征有关,

多因素 logistic 回归分析结果提示,中/低组织分化的 EC 患者更易出现 P16 低表达,黄艳艳等<sup>[20]</sup>也发现,低组织分化癌细胞生长迅速、侵袭性强,易发生转移,表明 P16 的表达水平与 EC 的发展相关,反映了 EC 的生物学行为。基因表达异常是癌症发展的重要机制之一。当抑癌基因 P16 启动子区域发生高甲基化低表达时,通过上述 P16/cyclin D/CDK/pRB 通路反向激活转录因子 E2F1,细胞周期不断向 G<sub>1</sub>/S 期推进,促进肿瘤细胞不断增殖及侵袭,约 51.4% 的 EC 患者中发现了该信号通路的异常<sup>[11]</sup>。

meta 分析结果显示,肿瘤患者中高水平 E2F1 可预测较短的 OS 时间及无病生存时间,E2F1 可作为宫颈癌等多种肿瘤的预后预测因子<sup>[21]</sup>。本研究在预后分析中发现 E2F1 高表达与 EC 患者复发无关,但与 EC 患者生存状态相关,E2F1 高表达是 EC 患者死亡的独立危险因素,E2F1 高表达的 EC 患者死亡风险更高。研究数据显示,EC 晚期患者的术后复发风险较早期患者约增加 4 倍,5 年相对生存率降至 20% 以下<sup>[22]</sup>。本研究在预后相关的单因素分析中发现,P16 低表达与 EC 患者复发相关,表明 P16 基因表达缺失,预示 EC 患者的不良预后。陈丽萍等<sup>[23]</sup>通过随访 150 例 EC 患者发现,P16 低表达组的 2 年无复发生存时间明显低于 P16 高表达组。本研究在多因素 COX 回归分析中发现,P16 低表达是 EC 患者复发的独立危险因素,P16 低表达者复发的风险更高,表明 P16 低表达者的无复发生存时间可能较短,与司小丽等<sup>[24]</sup>的研究结果一致。因此,临床工作中应加强对 E2F1 高表达或 P16 低表达 EC 患者的术后随访,例如适当增加随访频率及查体范围。

综上所述,本研究以细胞周期 CDK/RB/E2F 通路作为研究背景,分析证实了 E2F1 高表达、P16 低表达与 EC 发生、发展相关,表明 E2F1、P16 有潜力作为 EC 患者评估预后的分子标志物。未来本课题组将扩大样本量并完善体外实验,如细胞系基因编辑或蛋白质互作网络检测,进一步证实其相关性。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] MAKKER V, MACKAY H, RAY-COQUARD L, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):88.
- [2] 雍圆圆, 雍调调, 吴丽仙. ProMisE 分子分型在子宫内膜癌预后评估的应用价值验证研究[J]. 重庆医学, 2025, 54(8):1877-1882.
- [3] 王秀琪, 孙智晶, 郎景和. 子宫内膜癌的筛查[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(11):1273-1277.
- [4] HU J, SHEN J, SUN J. CDK4/RB/E2Fs axis as

- potential therapeutic target of endometrial cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109870.
- [5] 沈诚, 李珏, 常帅, 等. E2F1 在常见肿瘤中的最新研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(10): 921-926.
- [6] 赵耘佩, 徐砢, 许桂莲, 等. 细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂与女性恶性肿瘤的研究进展[J]. *重庆医学*, 2020, 49(8): 1354-1357.
- [7] SEO J, SEONG D, LEE S R, et al. Post-translational regulation of ARF: perspective in cancer[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1143.
- [8] KALKAN H E, AKMAN L, SERIN G, et al. The usefulness of p16 and COX-2 expression on the prediction of progression to endometrial cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(5): 565-571.
- [9] LIU X, WEI Q, YANG C, et al. RNA m5C modification upregulates E2F1 expression in a manner dependent on YBX1 phase separation and promotes tumor progression in ovarian cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(3): 600-615.
- [10] BUCHYNSKA L G, IURCHENKO N P, NESINA I P, et al. Validation of a panel of biomarkers associated with aggressive phenotype of endometrioid carcinoma of endometrium[J]. *Exp Oncol*, 2022, 44(3): 234-238.
- [11] SONG F, DU H, XIAO A, et al. Evaluating the performance of p16(INK4a) immunocytochemistry in cervical cancer screening[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9067-9075.
- [12] ZHANG B, XIANG S, ZHONG Q, et al. The p16-specific reactivation and inhibition of cell migration through demethylation of CpG islands by engineered transcription factors[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23(10): 1071-1081.
- [13] SALMON A, LEBEAU A, STREEL S, et al. Locally advanced and metastatic endometrial cancer: current and emerging therapies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129: 102790.
- [14] 孙慧慧, 郭艳娟, 赵楠楠, 等. 子宫内膜癌患者血微小 RNA-133b、可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 水平与预后的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2024, 53(19): 2943-2948.
- [15] WANG S, SUN Y, GUO M, et al. E2F1-induced upregulation of TROAP contributes to endometrial cancer progression[J]. *Histol Histopathol*, 2025, 40(6): 935-946.
- [16] SONG Y, CHEN Q T, HE Q Q. Identification of key transcription factors in endometrial cancer by systems bioinformatics analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15443-15454.
- [17] WANG R, ZHANG C, GUAN W, et al. miRNA-329-3p suppresses proliferation and metastasis of endometrial carcinoma through down-regulating E2F1[J]. *Neoplasma*, 2023, 70(4): 566-579.
- [18] LU Y, WEI Y, SHEN X, et al. Mechanism of E2F1 in the proliferation, migration, and invasion of endometrial carcinoma cells via the regulation of BMI1 transcription[J]. *Genes Genomics*, 2023, 45(11): 1423-1431.
- [19] DONG P, KANEUCHI M, WATARI H, et al. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 99.
- [20] 黄艳艳, 贾利萍, 娄雪玲. p16、Ki-67 在子宫内膜癌组织中的表达及与患者预后的关系[J]. *癌症进展*, 2023, 21(10): 1110-1113.
- [21] ANNA M, MONIKA P, JOLANTA L, et al. Signalling pathways in endometrial cancer[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18(3): 143-148.
- [22] MARTI C, DELUCHE E, JOCHUM F, et al. Management of endometrial cancer: French society of onco-gynecology's evaluation through a Delphi survey[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6765.
- [23] 陈丽萍, 罗菊玉, 彭章艳, 等. 肿瘤病灶体积与子宫体积比值和组织中 Ki-67、p16 蛋白表达与子宫内膜癌病理特征及复发的关联[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(23): 3367-3372.
- [24] 司小丽, 苏宝珍. 子宫内膜癌组织中 Ki-67、p16 蛋白的表达及其对手术治疗预后的评估价值[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(1): 16-20.

(收稿日期: 2025-08-20 修回日期: 2025-10-25)

(编辑: 管佩钰)