

叉头盒蛋白M1、Polo样激酶1在子宫内膜癌中的表达及其临床意义

崔琳^{1,2}, 韩毅¹, 袁立芹², 戴红英^{1*}, 郭海龙², 秦文娜²

¹青岛大学附属医院妇产科, 山东 青岛

²山东省日照市人民医院妇产科, 山东 日照

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月19日; 发布日期: 2025年4月24日

摘要

目的: 探讨叉头盒蛋白M1 (FOXM1)和Polo样激酶(PLK1)在子宫内膜癌中的表达, 并分析两者表达的相关性及其临床意义。方法: 以免疫组织化学染色的方法检测FOXM1和PLK1分别在子宫内膜癌、不典型增生和正常子宫内膜组织中的表达水平, 然后分析两者在子宫内膜癌中表达水平的相关性, 以及两者分别与临床病理参数之间的关系。结果: 1) FOXM1和PLK1在子宫内膜癌组织中的表达水平明显高于正常子宫内膜组织和不典型增生内膜组织($P < 0.05$)。2) FOXM1的高表达与子宫内膜癌的FIGO分期和淋巴结转移相关($P < 0.05$), PLK1的高表达与子宫内膜癌的病理分级、FIGO分期和淋巴结转移相关($P < 0.05$)。3) 子宫内膜癌组织中FOXM1和PLK1的表达呈正相关($r = 0.310, P = 0.030$)。结论: FOXM1和PLK1可能在子宫内膜癌的进展过程中发挥重要作用, 二者的相互作用具有成为子宫内膜癌诊断生物标志物的潜能。

关键词

子宫内膜癌, FOXM1, PLK1

Expression and Clinical Significance of FOXM1 and PLK1 in Endometrial Carcinoma

Lin Cui^{1,2}, Yi Han¹, Liqin Yuan², Hongying Dai^{1*}, Hailong Guo², Wenna Qin²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics and Gynecology, Rizhao People's Hospital of Shandong Province, Rizhao Shandong

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 19th, 2025; published: Apr. 24th, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the expression levels of forkhead box M1 (FOXM1) and polo-

*通讯作者。

文章引用: 崔琳, 韩毅, 袁立芹, 戴红英, 郭海龙, 秦文娜. 叉头盒蛋白 M1、Polo 样激酶 1 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2814-2820. DOI: 10.12677/acm.2025.1541244

like kinase 1 (PLK1) in endometrial carcinoma, analyze their correlation, and evaluate their clinical significance. Methods: Immunohistochemistry was employed to detect the expression of FOXM1 and PLK1 in endometrial carcinoma tissues, atypical hyperplasia endometrial tissues, and normal endometrial tissues. The correlation between FOXM1 and PLK1 expression in endometrial carcinoma and their associations with clinicopathological parameters were further analyzed. Results: 1) The expression levels of FOXM1 and PLK1 were significantly elevated in endometrial carcinoma compared to atypical hyperplasia and normal endometrial tissues ($P < 0.05$). 2) High expression of FOXM1 was associated with FIGO stage and lymph node metastasis in endometrial carcinoma ($P < 0.05$), while high expression of PLK1 was correlated with pathological grade, FIGO stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). 3) A positive correlation was observed between FOXM1 and PLK1 expression in endometrial carcinoma tissues ($r = 0.310$, $P = 0.030$). Conclusion: FOXM1 and PLK1 may play critical roles in the progression of endometrial carcinoma. Targeting these molecules could serve as a potential diagnostic and therapeutic strategy for endometrial carcinoma.

Keywords

Endometrial Carcinoma, FOXM1, PLK1

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌在组织学及分子水平上具有异质性[1][2], 分子检测可能有益于早期发现子宫内膜癌或癌前病变。叉头盒蛋白 M1 (Forkhead Box M1, FOXM1) 是一种翼状螺旋转录因子, 参与细胞周期的调节、细胞增殖和分化[3], 其异常过表达与前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌等多种癌症类型的发生发展以及不良预后有关[4]-[6]。Polo 样激酶 1 (Polo like Kinase 1, PLK1) 是一种保守进化的丝氨酸/苏氨酸激酶[7][8]。本研究以免疫组织化学染色法分别检测 FOXM1 和 PLK1 在子宫内膜癌、不典型增生以及正常子宫内膜组织中的表达水平, 并评估二者在蛋白水平上表达的相关性, 进一步分析二者与子宫内膜癌患者临床病理因素之间的关系, 为深入研究 FOXM1 和 PLK1 在子宫内膜癌发生发展中的作用提供重要的理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 标本及其来源

收集 2016 年 12 月至 2018 年 12 月青岛大学附属医院 49 例子宫内膜癌、9 例不典型增生及 11 例正常子宫内膜组织的病理标本。在子宫内膜癌患者中, 年龄 38~73 岁, 中位年龄 56.5 岁; BMI: 超重患者 30 例, 正常患者 19 例; 病理分级: G1 15 例, G2 20 例, G3 14 例; FIGO 分期: I 期 37 例, II 期 4 例, III 期 8 例; 淋巴结转移 5 例, 淋巴结无转移 44 例。所有患者均具备完整的临床病理资料, 其信息的采集和使用均获得了患者或其家属的知情同意, 并已通过青岛大学附属医院伦理委员会的审查与批准。

2.2. 免疫组织化学检测

2.2.1. 实验方案

所有标本均经过中性甲醛固定 24 h, 常规取材, 石蜡包埋, 每个蜡块行 4 μ m 连续切片, 脱蜡, 脱水, tris-EDTA (pH 9.0) 缓冲液抗原修复。FOXM1 (1:500 稀释) 和 PLK1 (1:500 稀释) 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜, 二抗, DAB 显色, 苏木素复染, 盐酸乙醇分化, 脱水, 封片。

2.2.2. 主要试剂

FOXM1 多克隆抗体(13147-1-AP, proteintech)、PLK1 (10305-1-AP, proteintech)、SP 通用试剂盒(PV-9000, 中杉金桥)

2.2.3. 结果判读

FOXM1 和 PLK1 均主要定位于细胞核, 其阳性表达表现为核内出现黄褐色颗粒。由两名病理科医生采用双盲法进行观察, 随机选取 5 个高倍镜视野, 每个视野计数不少于 200 个细胞, 记录阳性细胞的比例及染色强度。阳性细胞比例评分标准如下: 无阳性细胞为 0 分, 阳性细胞占比 0%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, 76%~100% 为 4 分。染色强度评分标准如下: 无染色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 深黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。最终得分为阳性细胞比例评分与染色强度评分的乘积, 得分 < 5 分为低表达, ≥5 分为高表达。

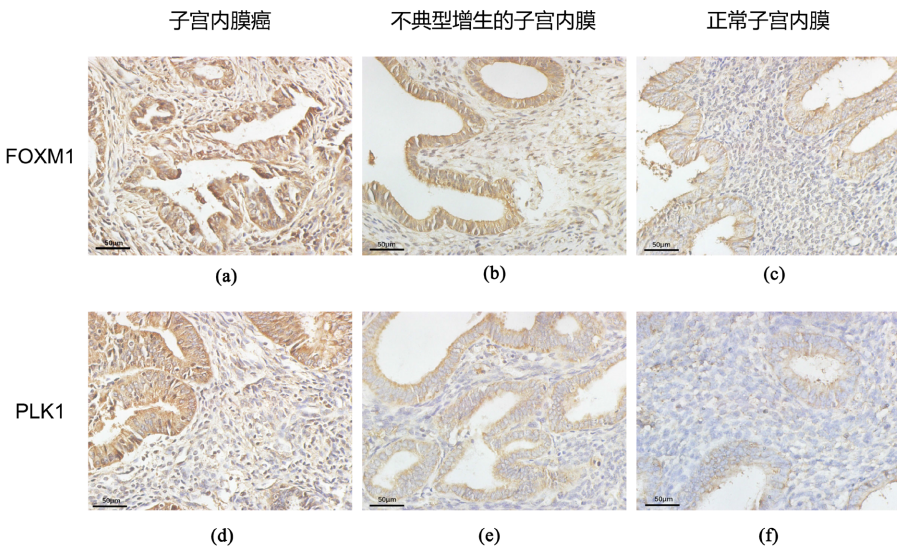
2.3. 统计学处理

使用 SPSS 27.0 软件进行统计分析, FOXM1 和 PLK1 在子宫内膜癌、不典型增生子宫内膜组织及正常子宫内膜组织中的表达差异通过卡方检验进行评估; FOXM1 与 PLK1 之间的相关性则采用 Spearman 相关性分析。P 值 < 0.05 被视为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. FOXM1、PLK1 在正常子宫内膜、不典型增生的子宫内膜、子宫内膜癌中的表达

在子宫内膜癌组中, FOXM1 高表达病例为 24 例, 正常子宫内膜组中为 1 例, 不典型增生子宫内膜组中为 5 例。三组间 FOXM1 的表达差异具有统计学意义($P=0.04$)。同时, PLK1 在子宫内膜癌组中高表达病例为 27 例, 正常子宫内膜组中为 0 例, 不典型增生子宫内膜组中为 2 例, 三组间 PLK1 的表达差异亦具有统计学意义($P=0.002$, 表 1, 图 1)。



(a) FOXM1 在子宫内膜癌中的表达, (b) FOXM1 在不典型增生的子宫内膜中的表达, (c) FOXM1 在正常子宫内膜中的表达, (d) PLK1 在子宫内膜癌中的表达, (e) PLK1 在不典型增生的子宫内膜中的表达, (f) PLK1 在正常子宫内膜中的表达。

Figure 1. Expressions of FOXM1 and PLK1 in normal endometrial, atypical endometrial and endometrial carcinoma
图 1. FOXM1、PLK1 在正常子宫内膜、不典型增生的子宫内膜、子宫内膜癌中的表达

Table 1. The relationship between FOXM1 and PLK1 expression and endometrial histological type
表 1. FOXM1 和 PLK1 表达与子宫内膜组织学类型的关系

类型	n	FOXM1/例		χ^2	P	PLK1/例		χ^2	P
		高表达	低表达			高表达	低表达		
子宫内膜癌	49	24	25			27	22		
不典型增生的子宫内膜	9	5	4	6.431	0.040*	2	7	12.861	0.002*
正常子宫内膜	11	1	10			0	11		

3.2. FOXM1、PLK1 表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

FOXM1 的表达水平与子宫内膜癌患者的 FIGO 分期($P < 0.001$)及淋巴结转移($P = 0.016$)显著相关, 但与患者的年龄、BMI、病理分级及肌层浸润深度均无显著关联(均 $P > 0.05$)。PLK1 的表达水平则与子宫内膜癌患者的病理分级($P = 0.016$)、FIGO 分期($P = 0.010$)及淋巴结转移($P = 0.033$)显著相关, 但与患者的年龄、BMI 及肌层浸润深度均无显著关联(均 $P > 0.05$, 表 2)。

Table 2. The relationship between FOXM1 and PLK1 and clinicopathological parameters
表 2. FOXM1 和 PLK1 与临床病理参数之间的关系

临床信息	n	FOXM1/例		χ^2	P	PLK1/例		χ^2	P
		高表达	低表达			高表达	低表达		
年龄/岁				1.361	0.243			0.880	0.348
<50	7	2	5			5	2		
≥50	42	22	20			22	20		
BMI				0.987	0.320			2.119	0.145
超重	30	13	17			19	11		
正常	19	11	8			8	11		
病理分级				1.923	0.382			8.213	0.016*
G1	15	6	9			4	11		
G2	20	9	11			12	8		
G3	14	9	5			11	3		
FIGO分期				16.554	<0.001*			9.262	0.010*
I	37	12	25			16	21		
II	4	4	0			3	1		
III	8	8	0			8	0		
肌层浸润				2.706	0.100			1.169	0.280
无浸润或 < 1/2肌层	34	14	20			17	17		
≥1/2肌层	15	10	5			10	5		
淋巴结转移				5.800	0.016*			4.537	0.033*
有	5	5	0			5	0		
无	44	19	25			22	22		

3.3. FOXM1 和 PLK1 在子宫内膜癌组织中的表达相关性

在 49 例子宫内膜癌患者中, FOXM1 和 PLK1 同时高表达的病例为 17 例, 同时低表达的病例为 15 例, FOXM1 高表达而 PLK1 低表达的病例为 7 例, FOXM1 低表达而 PLK1 高表达的病例为 10 例。通过 Spearman 相关性分析发现, FOXM1 与 PLK1 的表达水平呈显著正相关($r = 0.310$, $P = 0.030$, 表 3)。

Table 3. Correlation between FOXM1 and PLK1
表 3. FOXM1 和 PLK1 的相关性

FOXM1	PLK1		r	P
	高表达	低表达		
高表达	17	7	0.310	0.030*
低表达	10	15		

4. 讨论

FOXM1 基因由 10 个外显子组成, 长度约在 25 kb, 定位于 12p13.33 染色体上。FOXM1 有四个主要的剪接变体, 包括 FOXM1A、B、C、D, 它们由外显子 Va 和 VIIa 的差异剪接产生[9]-[11]。目前, 已有一些在子宫内膜癌中针对 FOXM1 的报道, 研究普遍发现 FOXM1 在子宫内膜癌组织中高表达[12] [13], 这一点与本研究的检测结果一致。Chen 等人的研究[14]发现 FOXM1 在子宫内膜癌组织中高表达, 并且 FOXM1 与子宫内膜癌患者的预后密切相关。Feng 等人的研究[15]则关注了不同病理类型的子宫内膜癌中 FOXM1 的表达, 发现 FOXM1 在子宫内膜样内膜癌和浆液性子宫内膜癌组织中过表达。Hafez 等人的研究[16]关注了 FOXM1 的表达与不同临床病理因素之间的关系, FOXM1 表达增加与较大的肿瘤大小、高级别、子宫肌层浸润、淋巴结转移的存在、较高的 FIGO 以及较差的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)呈正相关。本研究同样检测了 FOXM1 的表达与不同临床病理因素的关系, 并发现, FOXM1 的表达情况与子宫内膜癌患者的 FIGO 分期和淋巴结转移相关($P = 0.016$); 与子宫内膜癌患者的年龄、BMI、病理分级、肌层浸润均无关。然而, FOXM1 在子宫内膜癌发生发展作用中的具体机制仍需更广泛的探索。

PLK1 是 FOXM1 的靶基因, 两者在肿瘤中的表达显著相关[17]-[19]。有研究[20]表明, FOXM1 激活的关键事件是 PLK1 在 S715 位点的磷酸化, FOXM1-PLK1 相互作用发生在 G2/M 晚期, 导致随后 PLK1 介导的 S715 和 S724 磷酸化, 从而增加 FOXM1 靶基因的反式激活。在甲状腺癌[21]、胃腺癌[22]、肾透明细胞癌[23]、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤[24]等多种癌症类型中研究表明 FOXM1 与 PLK1 协同过表达。在肝细胞癌中的研究发现[25], FOXM1 和 PLK1 在肿瘤组织中过表达, 并且二者表达呈正相关。Poyil 等人的研究[21]发现 PLK1 的敲低能够抑制 FoxM1 的表达, 而 FoxM1 的敲低不会影响 PLK1 的表达, 这表明 FOXM1 在 PLK1 的下游发挥作用。此研究还通过联合应用 PLK1 抑制剂和 FoxM1 抑制剂, 表明同时靶向 PLK1 和 FOXM1 能够减少体外甲状腺癌细胞的生长和延缓体内甲状腺癌的生长。然而, PLK1 在子宫内膜癌中的研究尚少。本研究证实了在子宫内膜癌中 PLK1 过表达, 且 PLK1 与 FOXM1 的表达正相关, 这一结果与其他癌症类型中的研究结果一致。本研究还检测了 PLK1 的表达与临床病理因素之间的关系, 发现 PLK1 的表达情况与子宫内膜癌患者的病理分级、FIGO 分期和淋巴结转移相关, 与患者的年龄、BMI、肌层浸润深度均无关。这一结果与 FOXM1 的表达与临床病理因素之间的关系一同提示, FOXM1 和 PLK1 可能在癌细胞增殖和转移中发挥作用, 联合检测 FOXM1 和 PLK1 或可用于评估子宫内膜癌患者的发生、发展, 也为明确其调节机制及靶向治疗提供新的理论依据。

5. 小结

本研究证实了 FOXM1 和 PLK1 在子宫内膜癌组织中高表达, 且二者表达成正相关, 同时二者的高表达均与更高的 FIGO 分期和淋巴结转移相关, 提示 FOXM1 和 PLK1 可能在子宫内膜癌的进展过程中发挥重要作用, 二者的相互作用具有成为子宫内膜癌诊断生物标志物的潜能。

利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

日照市自然科学基金项目(RZ2022ZR32)。

患者知情同意声明

该研究已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Crosbie, E.J., Kitson, S.J., McAlpine, J.N., Mukhopadhyay, A., Powell, M.E. and Singh, N. (2022) Endometrial cancer. *The Lancet*, **399**, 1412-1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00323-3)
- [2] Marín-Jiménez, J.A., García-Mulero, S., Matías-Guiu, X. and Piulats, J.M. (2022) Facts and Hopes in Immunotherapy of Endometrial Cancer. *Clinical Cancer Research*, **28**, 4849-4860. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-1564>
- [3] Khan, M.A., Khan, P., Ahmad, A., Fatima, M. and Nasser, M.W. (2023) FOXM1: A Small Fox That Makes More Tracks for Cancer Progression and Metastasis. *Seminars in Cancer Biology*, **92**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.007>
- [4] Kim, M.Y., Jung, A.R., Kim, G.E., Yang, J., Ha, U., Hong, S., *et al.* (2019) High FOXM1 Expression Is a Prognostic Marker for Poor Clinical Outcomes in Prostate Cancer. *Journal of Cancer*, **10**, 749-756. <https://doi.org/10.7150/jca.28099>
- [5] Kopanja, D., Chand, V., O'Brien, E., Mukhopadhyay, N.K., Zappia, M.P., Islam, A.B.M.M.K., *et al.* (2022) Transcriptional Repression by Foxm1 Suppresses Tumor Differentiation and Promotes Metastasis of Breast Cancer. *Cancer Research*, **82**, 2458-2471. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-0410>
- [6] Liang, S., Hsu, C., Song, H., Huang, Y., Kuo, C., Yao, X., *et al.* (2021) FOXM1 Is Required for Small Cell Lung Cancer Tumorigenesis and Associated with Poor Clinical Prognosis. *Oncogene*, **40**, 4847-4858. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01895-2>
- [7] Iliaki, S., Beyaert, R. and Afonina, I.S. (2021) Polo-like Kinase 1 (PLK1) Signaling in Cancer and Beyond. *Biochemical Pharmacology*, **193**, Article ID: 114747. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114747>
- [8] Su, S., Chhabra, G., Singh, C.K., Ndiaye, M.A. and Ahmad, N. (2022) PLK1 Inhibition-Based Combination Therapies for Cancer Management. *Translational Oncology*, **16**, Article ID: 101332. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101332>
- [9] Kalathil, D., John, S. and Nair, A.S. (2021) FOXM1 and Cancer: Faulty Cellular Signaling Derails Homeostasis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 626836. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.626836>
- [10] Fischer, M., Schade, A.E., Branigan, T.B., Müller, G.A. and DeCaprio, J.A. (2022) Coordinating Gene Expression during the Cell Cycle. *Trends in Biochemical Sciences*, **47**, 1009-1022. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.06.007>
- [11] Sher, G., Masoodi, T., Patil, K., Akhtar, S., Kuttikrishnan, S., Ahmad, A., *et al.* (2022) Dysregulated FOXM1 Signaling in the Regulation of Cancer Stem Cells. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 107-121. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.07.009>
- [12] Xu, G., Wang, J., Mao, X. and Xu, M. (2024) 17 β -Estradiol Inhibits Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Endometrial Cancer Cells by Promoting FOXM1 Expression. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **82**, 1243-1251. <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01277-x>
- [13] Droog, M., Nevedomskaya, E., Kim, Y., Severson, T., Flach, K.D., Opdam, M., *et al.* (2016) Comparative Cistromics Reveals Genomic Cross-Talk between FOXA1 and E α in Tamoxifen-Associated Endometrial Carcinomas. *Cancer Research*, **76**, 3773-3784. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-1813>
- [14] Chen, J., Yang, P., Li, S. and Feng, Y. (2023) Increased FOXM1 Expression Was Associated with the Prognosis and the

- Recruitment of Neutrophils in Endometrial Cancer. *Journal of Immunology Research*, **2023**, Article ID: 5437526. <https://doi.org/10.1155/2023/5437526>
- [15] Feng, Y., Li, S., Zhang, R., *et al.* (2018) FOXM1 as a Prognostic Biomarker Promotes Endometrial Cancer Progression via Transactivation of SLC27A2 Expression. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 3846-3857.
- [16] Hafez, A.M., Harb, O., M. Etman, W., Hamed, B., E Namour, A. and A. Abdelaziz, L. (2021) Forkhead Box M1 Over-Expression and Dachshund Homolog 1 Down—Regulation as Novel Biomarkers for Progression of Endometrial Carcinoma in Egyptian Patients. *Współczesna Onkologia*, **25**, 107-117. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.106697>
- [17] Moore, X.T.R., Gheghiani, L. and Fu, Z. (2023) The Role of Polo-Like Kinase 1 in Regulating the Forkhead Box Family Transcription Factors. *Cells*, **12**, Article 1344. <https://doi.org/10.3390/cells12091344>
- [18] Weng Ng, W.T., Shin, J., Roberts, T.L., Wang, B. and Lee, C.S. (2016) Molecular Interactions of Polo-Like Kinase 1 in Human Cancers. *Journal of Clinical Pathology*, **69**, 557-562. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203656>
- [19] Kawaguchi, K., Kohashi, K., Iwasaki, T., Yamamoto, T., Ishihara, S., Toda, Y., *et al.* (2023) Prognostic Value of Nuclear Morphometry in Myxoid Liposarcoma. *Cancer Science*, **114**, 2178-2188. <https://doi.org/10.1111/cas.15729>
- [20] Fu, Z., Malureanu, L., Huang, J., Wang, W., Li, H., van Deursen, J.M., *et al.* (2008) Plk1-Dependent Phosphorylation of Foxm1 Regulates a Transcriptional Programme Required for Mitotic Progression. *Nature Cell Biology*, **10**, 1076-1082. <https://doi.org/10.1038/ncb1767>
- [21] Poyil, P.K., Siraj, A.K., Padmaja, D., Parvathareddy, S.K., Thangavel, S., Alobaisi, K., *et al.* (2024) PLK1 and FOXM1 Expressions Positively Correlate in Papillary Thyroid Carcinoma and Their Combined Inhibition Results in Synergistic Anti-tumor Effects. *Molecular Oncology*, **18**, 691-706. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13610>
- [22] Dibb, M., Han, N., Choudhury, J., Hayes, S., Valentine, H., West, C., *et al.* (2015) FOXM1 and Polo-Like Kinase 1 Are Co-Ordinately Overexpressed in Patients with Gastric Adenocarcinomas. *BMC Research Notes*, **8**, Article No. 676. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1658-y>
- [23] Zhang, Z., Zhang, G. and Kong, C. (2016) FOXM1 Participates in PLK1-Regulated Cell Cycle Progression in Renal Cell Cancer Cells. *Oncology Letters*, **11**, 2685-2691. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4228>
- [24] Yu, F., He, H., Nastoupil, L.J., *et al.* (2022) Targetable Vulnerability of Deregulated FOXM1/PLK1 Signaling Axis in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *American Journal of Cancer Research*, **12**, 4666-4679.
- [25] Fan, W., Ma, H. and Jin, B. (2022) Expression of FOXM1 and PLK1 Predicts Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Letters*, **23**, Article No. 146. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13266>