

TGF- β 1在子宫内膜癌组织中的表达及其与预后相关性分析

彭亚楠^{1*}, 朱行行², 王娟¹, 韩一菲³, 崔晨阳¹, 李福霞⁴, 吕锡芳^{4#}

¹石河子大学医学院, 新疆 石河子

²贵州大学第一附属医院妇产科, 贵州 贵阳

³江南大学附属中心医院, 江苏 无锡

⁴石河子大学第一附属医院妇产科, 新疆 石河子

收稿日期: 2025年8月4日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月9日

摘要

目的: 本研究探讨TGF- β 1作为预后标志物的潜力及其与肿瘤恶性行为的相关性; 方法: 选取2019至2022年石河子大学医学院第一附属医院73例EC患者和30例正常子宫内膜患者作为对照。采用免疫组化检测TGF- β 1蛋白表达, 通过SPSS25.0软件进行统计分析。结果: 研究表明, 癌组织中TGF- β 1表达显著高于正常内膜($P < 0.05$)。TGF- β 1高表达比例在IA期、高分化、肌层浸润深度 $< 1/2$ 、无淋巴结转移、肿瘤直径 < 2 cm的患者中均低于其他相应阶段($P < 0.05$)。TGF- β 1表达水平与3年无进展生存期(PFS)呈负相关, 但与3年总生存期(OS)无显著相关性($P \geq 0.05$); 结论: TGF- β 1在EC中高表达, 与肿瘤恶性程度相关, 可能影响无进展生存, 提示其在EC发生发展中发挥重要作用。

关键词

子宫内膜癌, TGF- β 1, 临床预后

Expression of TGF- β 1 in Endometrial Cancer Tissues and Its Correlation with Prognosis

Yanan Peng^{1*}, Xingxing Zhu², Juan Wang¹, Yifei Han³, Chenyang Cui¹, Fuxia Li⁴, Xifang Lyu^{4#}

¹School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Guizhou University, Guiyang Guizhou

³Affiliated Central Hospital of Jiangnan University, Wuxi Jiangsu

⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 彭亚楠, 朱行行, 王娟, 韩一菲, 崔晨阳, 李福霞, 吕锡芳. TGF- β 1 在子宫内膜癌组织中的表达及其与预后相关性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 425-431. DOI: 10.12677/acm.2025.1592508

Abstract

Objective: This study explores the potential of TGF- β 1 as a prognostic marker and its correlation with tumor malignancy. **Methods:** From 2019 to 2022, 73 patients with endometrioid adenocarcinoma and 30 patients with normal endometrium from the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College were selected. The expression of TGF- β 1 protein was detected by immunohistochemistry, and statistical analysis was performed using SPSS25.0 software. **Results:** The study found that TGF- β 1 expression in cancer tissues was significantly higher than that in normal endometrium ($P < 0.05$). The proportion of high TGF- β 1 expression was lower in patients with stage IA, high differentiation, myometrial invasion depth $< 1/2$, no lymph node metastasis, and tumor diameter < 2 cm compared with other corresponding stages ($P < 0.05$). TGF- β 1 expression level was negatively correlated with 3-year progression-free survival (PFS), but not significantly correlated with 3-year overall survival (OS) ($P \geq 0.05$). **Conclusion:** TGF- β 1 is highly expressed in endometrial cancer and is associated with tumor malignancy. It may affect progression-free survival, indicating an important role in the development of endometrial cancer.

Keywords

Endometrial Cancer, TGF- β 1, Clinical Prognosis

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

EC 在女性生殖系统高发恶性肿瘤中位居前三,其病理基础是子宫内膜上皮出现恶性的转化[1]。近年来,其发病率在全球范围内呈上升趋势,尤其是在发达国家绝经后女性中更为常见[2]。其发病与多种因素相关,包括激素水平失衡、肥胖、糖尿病、高血压等[3]。尽管早期疾病患者通常通过手术干预和辅助治疗获得良好的预后,但晚期患者预后较差,表现为频繁复发和转移,5年生存率低至 17%~20% [4]。

转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor, TGF- β 1)是一种调节包括免疫反应在内的不同细胞过程的有效细胞因子[5]。TGF- β 1 在子宫内膜癌中过表达,与转移和预后不良相关。其表达随肿瘤分期升高而增加,可能通过自分泌/旁分泌调节肿瘤生物学,早期研究对其生长影响结论不一,但基因谱提示其网络或升高复发风险[6]。本实验用免疫组织化学技术检测 TGF- β 1 在 EC 样本中的分布情形,研讨其与患者临床病理特征的相关关系,估量该因子对肿瘤预后的预测意义,进而推测 TGF- β 1 在 EC 演进进程中的作用,为开发联合靶向治疗手段提供理论性的依据。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

凭借前期课题组的相关研究,本研究共纳入 2019 年 12 月至 2022 年 12 月在石河子大学医学院第一附属医院妇科行手术治疗并经术后病理确诊为 EC 腺癌的患者 73 例 EC 患者被归入实验组。随机选取同一时段在本院因子宫良性病变(如平滑肌瘤、腺肌病以及脱垂等)进行全子宫切除手术,同时经病理核实为

子宫内膜良性病变的 30 例患者作为对照组。纳入标准：孕激素治疗、放化疗及其他抗肿瘤治疗术前不能进行；明确诊断为 EC 腺癌且病理报告规范；对本研究知情，签署知情同意书；具有患者家属或患者本人电话或微信等联系方式。排除标准：患有免疫系统疾病；因手术禁忌未行手术治疗患者；合并其他部位原发恶性肿瘤，肿瘤病理组织蜡块缺失或肿瘤不足。随访工作开展直至 2022 年年底，主要统计了患者疾病无进展生存期(PFS)与总生存期(OS)。该方案获得了机构伦理委员会(标识符：KJX-2021-063-01)的批准，所有患者在参与前都提供了书面知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 标本准备

依据病例编号，自病理科蜡块库中获取患者石蜡封存的组织标本。TGF- β 1 抗体阳性切片由武汉塞维尔公司提供，使用 PBS 代替一抗做阴性对照。组织提取要求两组均在离体 30 min 内取材：EC 组取肿瘤实体区及距瘤缘 ≥ 2 cm 全层内膜，对照组取远离病灶的增殖期正常内膜；均分装液氮(≥ 100 mg)与 10 % 中性福尔马林固定(6~24 h)。采用免疫组化 SP 法检测 TGF- β 1 蛋白表达。根据阳性染色细胞比例以及着色强度，进行半定量分析，1) 细胞百分比：阳性细胞 1 分对应 $\leq 10\%$ ，2 分代表 11%~49%，3 分指代 50%~75%，4 分标记 $>75\%$ 。2) 细胞染色强度：未着色为 0 分，淡黄 1 分，棕黄 2 分，深褐 3 分。采用阳性细胞比例与染色强度相乘的方式确定最终评分， <6 分的判定为低表达(阴性)， ≥ 6 分的视为高表达(阳性)。由两位具有十年以上经验的病理诊断专家采用双盲法进行阅片，若出现分歧则需在多位专家共同参与的显微镜下讨论以达成一致结论。

2.2.2. 临床资料收集

收集 EC 患者的临床资料，包括手术分期、分级、淋巴结转移、浸润深度、淋巴脉管癌栓和肿瘤直径。

2.2.3. 预后随访

选择门诊复查、电话、微信等方式随访入组 EC 患者出院后的生存情况，计算患者的生存率，随访时间 3 年。

2.3. 统计分析

运用 SPSS 25.0 对实验数据进行统计处理，其中 EC 组织内 TGF- β 1 的表达差异通过 χ^2 检验法进行测定。使用 Kaplan-Meier 法构建生存曲线，并采用 Log-rank 检验对两组患者的无瘤生存期(PFS)和总生存期(OS)进行对比分析，统计显著性设定为 P 值小于 0.05。

3. 结果

3.1. EC 组与对照组临床资料分析

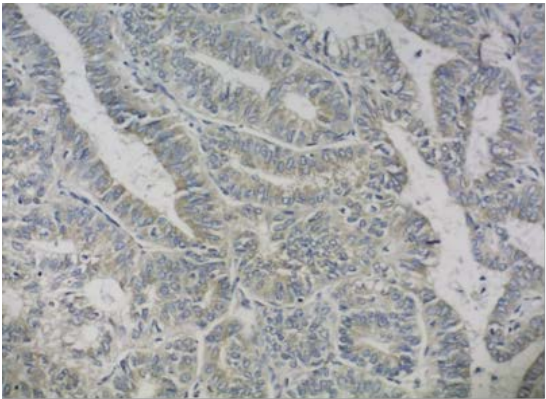
对 73 例 EC 与 30 例对照组的临床数据开展统计分析。在研究对象中，23.3%(17/73)的 EC 患者年龄超过 60 岁，而对照组仅为 10%(3/30)。此外，38.4%(28/73)的 EC 患者体重指数达到肥胖标准($BMI \geq 28$)，对照组中这一比例为 16.7%(5/30)。就生育次数而言，41.1%(30/73)的 EC 患者曾生育两次或以上，而对照组的相应数据为 23.3%(7/30)；EC 癌组已绝经患者占 48.9%(35/73)，对照组占 50.0%(15/30)；EC 组合并糖尿病患者占 19.2%(14/73)，对照组占 3.3%(1/30)；EC 组合并高血压患者占 24.7%(8/73)，对照组占 16.7%(5/30)；EC 组患者肥胖占比高于对照组($P = 0.032$)；EC 组患有糖尿病的患者占比高于对照组($P = 0.038$)，研究对象在年龄、妊娠次数、分娩次数、绝经状态及高血压病史等基础指标上均未见统计学差异($P > 0.05$)，详见表 1。

Table 1. Comparative analysis of the basic data of the two groups of patients
表 1. 内膜癌组与正常子宫内膜组织患者的基本临床特征的比较分析

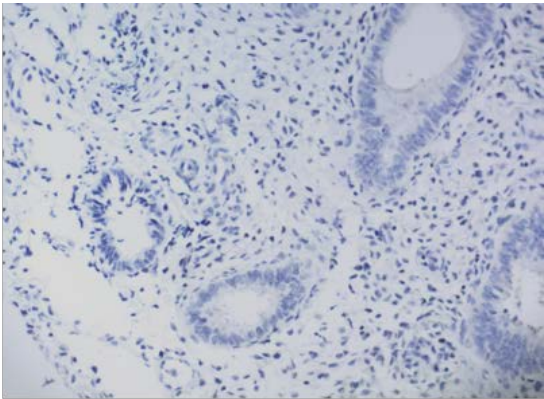
临床特征	内膜癌组(n/%)	对照组(n/%)	χ^2	P
年龄			2.514	0.285
<60 岁	56 (76.7)	27 (90.0)		
≥60 岁	16 (21.9)	3 (10.0)		
BMI			4.594	0.032
<28	45 (61.6)	25 (83.3)	2.914	0.088
≥28	28 (38.4)	5 (16.7)		
产次			0.036	0.850
<2 次	43 (58.9)	23 (76.7)		
≥2 次	30 (41.1)	7 (23.3)		
是否绝经			4.290	0.038
是	35 (48.9)	15 (50.0)		
否	38 (52.1)	15 (10.0)		
是否患糖尿病			0.783	0.376
是	14 (19.2)	1 (3.3)		
否	59 (80.8)	29 (96.7)		
是否患高血压			2.914	0.088
是	8 (24.7)	5 (16.7)		
否	55 (75.3)	25 (83.3)		

3.2. TGF- β 1 在 EC 组织中呈高阳性表达

癌变的子宫内膜中，TGF- β 1 大多呈现出阳性反应，而正常内膜组织多数表现为阴性，图 1，统计分析说明，跟正常内膜相比，癌变内膜处 TGF- β 1 的表达大幅上扬，阳性结果的占比达 69.9%，两组差异具备统计学上的意义($\chi^2 = 18.711$, $P = 0.000$)，见表 2。



(a) EC 组织



(b) 正常内膜组织

Figure 1. IHC detection of TGF- β 1 expression in endometrial tissue (×200)
图 1. IHC 检测 TGF- β 1 在子宫内膜组织中的表达情况(×200)

Table 2. Expression of TGF- β 1 protein in endometrial tissues of the two groups
表 2. 内膜癌组和对照组患者中 TGF- β 1 的表达情况

分组	例数	TGF- β 1 表达情况				χ^2	P
		低表达	高表达	低表达率(%)	高表达率(%)		
内膜癌组	73	22	51	30.1	69.9	18.711	0.000
对照组	30	23	7	76.7	23.3		

3.3. TGF- β 1 表达水平与患者临床病理特征的相关性

研究显示，与IB 期相比，IA 期病例中 TGF- β 1 的过度表达显著减少($P=0.008$)，同时较II + III期也明显降低($P=0.032$)。在肿瘤分化程度方面，高分化组中该因子的表达水平明显低于低分化组($P=0.015$)。此外，当肿瘤浸润深度超过肌层 1/2 时，TGF- β 1 的表达显著高于浸润较浅的病例($P=0.006$)；TGF- β 1 在淋巴结转移患者中的高表达率高于未出现淋巴结转移的患者($P=0.049$)；TGF- β 1 在肿瘤直径 ≥ 2 厘米的患者内膜组织的表达水平更高($P=0.015$)；TGF- β 1 在 EC 中的表达不受淋巴脉管癌浸润的影响($P>0.05$)，见表 3。

Table 3. Relationship between the expression of TGF- β 1 protein and clinicopathological parameters
表 3. TGF- β 1 在内膜癌组织中的表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	TGF- β 1 表达情况				χ^2	P
		低表达	高表达	低表达率(%)	高表达率(%)		
手术 - 病理分期							
IA 期	43	19	24	44.2	52.8	4.583	0.032 ^{&}
IB 期	15	1	14	6.7	93.3	6.929	0.008 [*]
II + III期	15	2	13	13.3	86.7	0.370	0.543 [#]
组织学分级							
G1 (高分化)	37	16	21	43.2	56.8	5.968	0.015 ^a
G2 (中分化)	27	6	21	22.2	77.8	3.058	0.053 ^b
G3 (低分化)	9	0	9	0.00	100.0	2.400	0.121 ^c
淋巴结是否转移						3.876	0.049
否	65	22	43	33.8	66.2	7.548	0.006
是	8	0	5	0.0	100.0		
肌层浸润深度						7.548	0.006
<1/2 肌层	54	21	33	38.9	61.1	2.820	0.093
$\geq$ 1/2 肌层	19	1	18	5.3	94.7		
淋巴脉管癌栓						2.820	0.093
无	67	22	45	32.8	67.2	5.908	0.015
有	6	0	6	0.0	100.0		
肿瘤直径						5.908	0.015
<2 cm	34	15	19	44.1	55.9	82.1	
$\geq$ 2 cm	39	7	32	17.9	82.1		

注：&：指IA 期与II + III期相比较的显著性；*：指IA 期与IB 期相比较的显著性；#：指IB 期与II + III期相比较的显著性；a：指 G1 与 G3 相比较的显著性；b：指 G1 与 G2 相比较的显著性；c：指 G2 与 G3 相比较的显著性。

3.4. EC 患者肿瘤组织中 TGF- β 1 的表达与患者预后具有相关性

73 名 EC 病例, 3 例失访, 有效追踪 70 例, 4 例死亡, 11 例复发。随访中位时长为 25 个月, 最短 6 个月, 最长 38 个月。研究显示, TGF- β 1 蛋白水平升高的患者组中, 复发率达 19.6% (10/51), 其 3 年无进展生存率为 80.4% (41/51)。相比之下, TGF- β 1 低表达组的复发率仅为 4.55% (1/22), 3 年无进展生存率高达 95.5% (21/22)。两组数据经统计学分析, 差异显著($P=0.021$), 详见图 2(a)。研究显示, TGF- β 1 高表达组 3 年总生存率为 78.4% (51 例中 4 例存活), 与低表达组 22 例全部存活相比, 差异无统计学意义($P=0.082$), 详见图 2(b)。

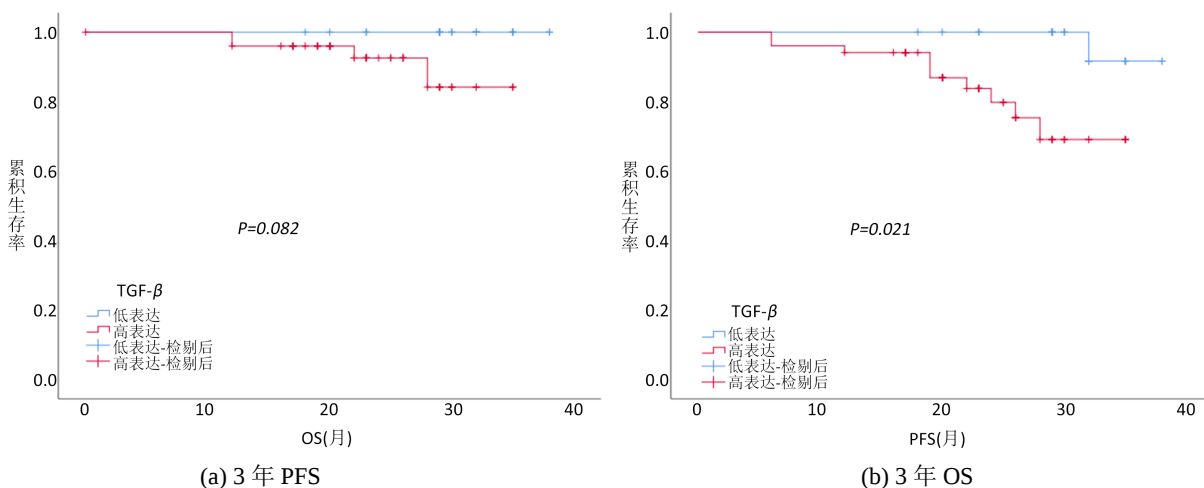


Figure 2. TGF- β 1 expression in endometrial cancer tissue and patient prognosis

图 2. TGF- β 1 在 EC 组织中的表达与患者预后关系

4. 讨论

全球女性恶性肿瘤发病榜单中, EC 发病率与死亡率呈持续上升态势[7]。尽管在疾病早期通过手术治疗的治愈率较高, 但对于晚期、复发或转移性 EC, 传统的手术、化疗和放疗等手段的疗效有限, 患者的五年生存率显著下降[8]。近年来, 随着对肿瘤免疫学的深入研究, 免疫治疗作为一种新兴的治疗策略, 在癌症治疗领域取得了重大突破。在 EC 治疗中, PD-1/PD-L1 抑制剂已显示出一定的临床疗效, 尤其是在微卫星不稳定性高(Microsatellite Instability High, MSI-H)或错配修复缺陷(Mismatch Repair Deficient, dMMR)的子宫内膜癌患者中[9]。例如, Pembrolizumab (抗 PD-1 单克隆抗体)与化疗药物联合应用显著延长了复发性 EC 患者的生存期[10], 此外免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors)与化疗、放疗或其他靶向治疗的联合应用, 可能进一步提高治疗效果, 通过增强免疫系统对肿瘤的攻击能力, 实现长期的肿瘤控制[11]。

TGF- β 1 (转化生长因子- β 1)是一种多功能细胞因子, 在肿瘤微环境中发挥着复杂的作用。它既可以抑制肿瘤细胞的增殖, 也可以促进肿瘤的进展和转移, 具体作用取决于肿瘤的阶段和微环境的组成。秦延芹发现 TGF- β 1 在 EC 组织中的表达较正常内膜组织高, 与不良病理特征相关[12]。我们研究结果与秦延秦基本一致, TGF- β 1 在子宫内膜样癌中的表达较高, 在 IA 期患者的高表达率明显低于 IB 期、II + III 期患者, TGF- β 1 的表达在分化程度低、淋巴结有转移、肌层浸润深度大于 1/2 肌层的患者中高表达占比更高, TGF- β 1 在 EC 的发展、复发和恶化中发挥着重要作用。TGF- β 1 通过改善血管生成和免疫逃避来支持肿瘤进展。我们对患者进行随访, 发现 TGF- β 1 低表达患者的 PFS 时间更长, TGF- β 1 低表达患者的 OS 时间更长, 但统计学无意义, 因此我们推测 TGF- β 1 参与了 EC 患者的恶化过程, 可作为预后指标评估 EC 患者的预后。

尽管本研究揭示了 TGF- β 1 在 EC 中的重要作用, 但仍存在一些不足, 本研究样本量较小, 尤其是在

评估 TGF- β 1 与 OS 的关系时,可能影响结果的统计学意义和可靠性。未来需要扩大样本量,以提高研究的准确性和可重复性。目前的研究多集中于单因素分析,缺乏对多种生物标志物的综合评估。未来应结合其他预后因素(如 MSI 状态、免疫微环境等),构建更全面的预后模型。总之,本研究为 TGF- β 1 在 EC 中的作用提供了重要证据,但未来仍需进一步优化研究设计,扩大样本量,并深入探索 TGF- β 1 信号通路的调控机制,以推动 EC 的精准治疗和预后评估。

5. 结论

EC 患者病变组织中 TGF- β 1 蛋白表达明显升高,其水平跟肿瘤恶性程度存在紧密关联,能作为体现预后不良的生物学标志物,该因子在疾病发生与发展的机制中起到关键作用,有望成为潜在治疗靶点。

基金项目

新疆生产建设兵团科技计划项目(KY000209);新疆生产建设兵团天山英才医药卫生领军人才(CZ001214)。

参考文献

- [1] Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D.A., Westin, S.N., Aoki, D., *et al.* (2021) Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- [2] Liu, L., Habeshian, T.S., Zhang, J., Peeri, N.C., Du, M., De Vivo, I., *et al.* (2023) Differential Trends in Rising Endometrial Cancer Incidence by Age, Race, and Ethnicity. *JNCI Cancer Spectrum*, 7, pkad001. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad001>
- [3] Casadio, P., Raffone, A., Maletta, M., Travaglini, A., Raimondo, D., Raimondo, I., *et al.* (2021) Clinical Characteristics of Patients with Endometrial Cancer and Adenomyosis. *Cancers*, 13, Article 4918. <https://doi.org/10.3390/cancers13194918>
- [4] Corr, B.R., Erickson, B.K., Barber, E.L., Fisher, C.M. and Slomovitz, B. (2025) Advances in the Management of Endometrial Cancer. *BMJ*, 388, e080978. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080978>
- [5] Wang, C., Zhang, Z., Zhang, Y., Zheng, L., Liu, Y., Yan, A., *et al.* (2023) Comprehensive Characterization of TGFB1 across Hematological Malignancies. *Scientific Reports*, 13, Article No. 19107. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46552-8>
- [6] Xiong, S., Cheng, J., Klausen, C., Zhao, J. and Leung, P.C.K. (2016) TGF- β 1 Stimulates Migration of Type II Endometrial Cancer Cells by Down-Regulating PTEN via Activation of SMAD and ERK1/2 Signaling Pathways. *Oncotarget*, 7, 61262-61272. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11311>
- [7] Ferriss, J.S., Erickson, B.K., Shih, I. and Fader, A.N. (2021) Uterine Serous Carcinoma: Key Advances and Novel Treatment Approaches. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31, 1165-1174. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002753>
- [8] Sun, R., Zhao, Y., Liu, Y., Zhang, M., Qiu, Z., Ma, X., *et al.* (2025) Extracellular Matrix Stiffness in Endometrial Cancer: Driving Progression and Modulating Treatment Sensitivity via the ROCK1/YAP1 Axis. *Cell Death & Disease*, 16, Article No. 380. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07697-8>
- [9] Mamat Yusof, M.N., Chew, K.T., Hafizz, A.M.H.A., Abd Azman, S.H., Ab Razak, W.S., Hamizan, M.R., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitor as Single-Agent Immunotherapy in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 15, Article 4032. <https://doi.org/10.3390/cancers15164032>
- [10] Abdul Wahab, B.I., Shah, S.A., Mohd Arshad, R., Alfian, N., Tan, G.C. and Wong, Y.P. (2025) Immunoexpressions of PD-L1 and EZH2 in Endometrial Carcinoma: Associations with Clinicopathological Parameters. *Diagnostics*, 15, Article 1042. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15081042>
- [11] Bartoletti, M., Montico, M., Lorusso, D., Mazzeo, R., Oaknin, A., Musacchio, L., *et al.* (2024) Incorporation of Anti-Pd1 or Anti PD-L1 Agents to Platinum-Based Chemotherapy for the Primary Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. A Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 125, Article ID: 102701. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102701>
- [12] 秦廷芹. IL-23 与 TGF- β 在子宫内膜癌患者外周血及组织中的表达及相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.