

## • 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231222.0949.002\(2023-12-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231222.0949.002(2023-12-22))PDK1 和 Ki-67 表达水平与卵巢浆液性癌  
患者生存及预后的关系\*杨 米,王 佳,陈 燕<sup>△</sup>

(华北理工大学附属医院妇产科,河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 分析丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK1)、Ki-67 表达水平与卵巢浆液性癌(OSC)患者生存及预后的关系。**方法** 收集 2000 年 1 月至 2020 年 6 月于该院行手术治疗的 93 例 OSC 患者的癌组织,采用免疫组织化学法检测组织中 PDK1 及 Ki-67 表达水平,采用单因素分析及二分类 logistic 回归模型分析 PDK1、Ki-67 表达水平与 OSC 患者临床病理特征的关系。分析 PDK1、Ki-67 表达水平与 3 年内复发及铂耐药的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 PDK1、Ki-67 表达水平对 OSC 患者生存及预后的影响。**结果** PDK1 及 Ki-67 表达水平与国际妇产科联盟(FIGO)分期、组织分化级别、淋巴转移、腹水形成、腹水阳性有关( $P<0.05$ );PDK1 高表达是 OSC 患者 FIGO 分期晚期(Ⅲ~Ⅳ期)、淋巴转移及腹水阳性的危险因素( $P<0.05$ );Ki-67 高表达是 OSC 患者 FIGO 分期晚期(Ⅲ~Ⅳ)及腹水形成的危险因素( $P<0.05$ )。PDK1、Ki-67 高表达者 3 年内复发率及铂耐药率均明显高于低表达者( $P<0.05$ );PDK1、Ki-67 高表达者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及 5 年生存率均明显低于低表达者( $P<0.05$ )。**结论** PDK1、Ki-67 表达水平在 OSC 患者的生存及预后判断中具有重要作用。

**[关键词]** 卵巢浆液性癌;丙酮酸脱氢酶激酶 1;Ki-67;预后;复发;生存期**[中图分类号]** R737.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)01-0022-06Analysis on correlation between PDK 1 and Ki-67 expression levels with survival  
and prognosis of patients with ovarian serous carcinoma\*YANG Mi,WANG Jia,CHEN Yan<sup>△</sup>(Department of Obstetrics and Gynaecology, North China University of Science and  
Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the relationship between the expression levels of pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK 1) and Ki-67 with the survival and prognosis of the patients with ovarian serous carcinoma (OSC). **Methods** The cancer tissues of 93 patients with OSC treated by surgery in this hospital from January 2000 to June 2020 were collected, and the expression levels of PDK1 and Ki-67 in the tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression levels of PDK1 and Ki-67 with the clinicopathological characteristics of the patients with OSC was analyzed by the single factor and binary logistic regression model. The relationship between the PDK1 and Ki-67 expression levels with the recurrence and platinum resistance within 3 years was analyzed. The Kaplan-Meier survival curve was adopted to analyze the effect of PDK1 and Ki-67 expression levels on the survival and prognosis in the patients with OSC. **Results** The expression levels of PDK1 and Ki-67 were related with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, tissue differentiation level, lymphatic metastasis, ascites formation and positive ascites ( $P<0.05$ ). The high expression of PDK1 was a risk factor for the late FIGO stage (Ⅲ-Ⅳ), lymphatic metastasis and ascites positive in the patients with OSC ( $P<0.05$ ); the high expression of Ki-67 was a risk factor for the late FIGO stage (Ⅲ-Ⅳ) and ascites formation in the patients with OSC ( $P<0.05$ ). The recurrence rate and platinum resistance rate within 3 years in the patients with PDK1 and Ki-67 high expressions were significantly higher than those in the patients with low expressions ( $P<0.05$ ). The progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and 5-year survival rate in the patients with high PDK1 and Ki-67 ex-

pressions were significantly lower than those in the patients with low expressions ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of PDK 1 and Ki-67 play an important role in judging the survival and prognosis of the patients with OSC.

**[Key words]** ovarian serous carcinoma; pyruvate dehydrogenase kinase 1; Ki-67; prognosis; recurrence; survival time

卵巢癌是一种妇科常见且致死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其中卵巢浆液性癌(ovarian serous carcinoma, OSC)约占 90%。因卵巢癌临床症状隐匿,大多患者一经确诊已是晚期,且易发生早期远处转移,化疗后期易对铂类药物耐药<sup>[2]</sup>,尽管患者病情可通过以手术为主、化疗为辅的综合治疗得到相应控制,仍表现出高复发率及高病死率的特点,其中 3 年内复发率达 70%,5 年内生存率仅为 40%~50%<sup>[3-5]</sup>。根据 Warburg 效应,细胞代谢方式与恶性肿瘤(包括卵巢癌在内)的发生密切相关<sup>[6]</sup>,丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)是其中调控恶性肿瘤细胞由糖代谢向糖酵解转换的关键调控蛋白<sup>[7]</sup>。Ki-67 是由位于第 10 号染色体上的 Ki-67 基因所编码参与核糖体 RNA 合成的核蛋白,其与细胞增殖密切相关<sup>[8]</sup>。目前大量研究表明, PDK1、Ki-67 与多种恶性肿瘤的预后密切相关,但关于其表达与卵巢癌组织分化级别、淋巴转移等病理特征及复发耐药关系的研究较少,且观点不一。作者所在团队在前期研究中已证实,在原发性 OSC 组织中 PDK1、Ki-67 表达水平明显高于卵巢浆液性囊腺瘤组织,这与其他学者研究结果一致<sup>[9-10]</sup>。本研究将进一步分析 OSC 患者 PDK1、Ki-67 表达与其临床病理特征及复发耐药之间的关系,探讨二者对 OSC 患者生存及预后的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2000 年 1 月至 2020 年 6 月于本院妇产科住院并行满意的肿瘤细胞减灭术且均完成正规足量化疗的原发性 OSC 患者 93 例作为研究对象,均经过病理确诊为原发性 OSC 且临床资料及随访资料完整。随访截至 2023 年 6 月,平均随访时间为  $(4.04 \pm 1.77)$  年。排除标准:(1)手术不满意或未完成正规足量化疗者;(2)先前被诊断为转移性卵巢病变者;(3)合并其他恶性肿瘤患者;(4)随访过程中因其他疾病死亡者。93 例患者中,初诊年龄  $< 50$  岁 27 例,  $\geq 50$  岁 66 例;国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期 I~II 期 25 例, III~IV 期 68 例。本研究经华北理工大学附属医院伦理委员会审核通过(批准号:202112070032),所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 OSC 组织 PDK1 与 Ki-67 表达的检测

取患者 OSC 组织常规制作石蜡切片,采用免疫组织化学法检测 PDK1 及 Ki-67 表达情况。具体方法:采用石蜡连续性切片,厚度约  $4 \mu\text{m}$ ,常规展开烤干,依次二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水、高压煮沸法修复抗原,室温冷却后磷酸盐缓冲液(PBS,购自新疆宝信生物科技有限公司)及蒸馏水冲洗,  $4^\circ\text{C}$  下一抗溶液孵育过夜,阴性对照以 PBS 代替。  $37^\circ\text{C}$  下二抗溶液孵育 30 min, PBS 冲洗,二氨基联苯胺(购自新疆宝信生物科技有限公司)显色,苏木素复染,再次梯度乙醇脱水、二甲苯脱蜡,封片观察。

#### 1.2.2 判定标准

于高倍镜下选取 5 个代表视野,计数 500 个细胞/每视野, PDK1 以肿瘤组织着色强度分为:0 分(无着色)、1 分(浅棕色)、3 分(黄棕色)、4 分(棕褐色);同时根据不同着色强度细胞所占比例予以记分,  $< 5\%$  记 0 分,  $5\% \sim 25\%$  记 1 分,  $25\% \sim 50\%$  记 2 分,  $50\% \sim 75\%$  记 3 分,  $> 75\%$  记 4 分;计算着色强度评分与所占比例评分之和,  $0 \sim 3$  分为低表达,  $4 \sim 8$  分为高表达。 Ki-67 按照美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理家学会(College of American Pathologists, CAP)评分标准,计算 Ki-67 阳性细胞所占比例,  $< 50\%$  为低表达,  $\geq 50\%$  为高表达。

#### 1.2.3 临床病理资料收集及随访

通过本院电子病历系统筛选符合条件的患者病历,以电话及门诊预约复诊的方式对 93 例患者进行定期随访核实,根据调查表摘录患者 FIGO 分期、组织分化、淋巴转移、腹水形成、腹水阳性情况等临床病理资料。

### 1.3 统计学处理

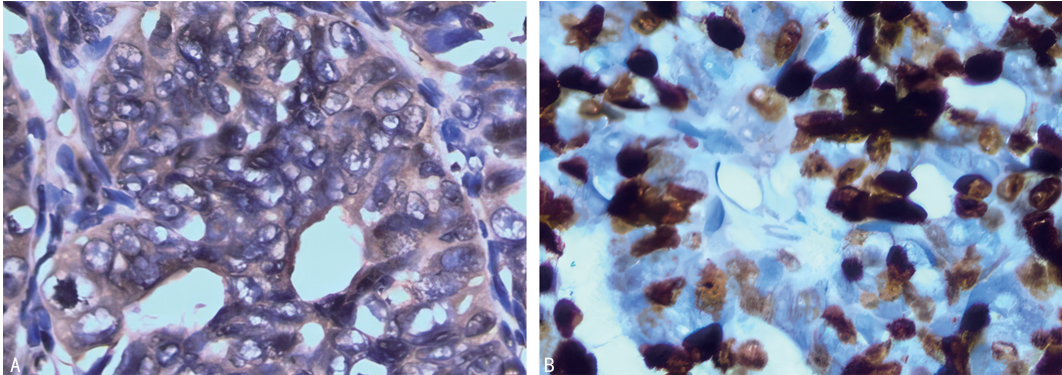
运用 SPSS26.0 进行统计分析,计数资料以例数或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验进行组间比较,采用  $\chi^2$  检验及二分类 logistic 回归模型分析 PDK1、Ki-67 表达水平与 OSC 患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 Log-Rank  $\chi^2$  检验比较生存率的差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 OSC 组织 PDK1 与 Ki-67 的表达

免疫组织化学检测结果显示, PDK1 阳性表达为细胞质中染色呈浅棕色到棕褐色颗粒,且棕褐色颗粒

占比较大为高表达,见图 1A;Ki-67 阳性表达为细胞核染色呈黄色到棕褐色,着色细胞占比 $\geq 50\%$ 为高表达,见图 1B。在本研究中,PDK1、Ki-67 于 OSC 组织中呈现高表达者分别为 56 例(60.2%)及 60 例(64.5%),低表达者分别为 37 例(39.8%)及 33 例(35.5%)。



A:PDK1 高表达;B:Ki-67 高表达。

图 1 免疫组织化学检测 PDK1 与 Ki-67 在 OSC 中的表达(400 $\times$ )

表 1 PDK1、Ki-67 表达与 OSC 患者临床病理特征的关系[n(%)]

| 项目       | 赋值 | n  | PDK1      |           | $\chi^2$ | P      | Ki-67     |           | $\chi^2$ | P      |
|----------|----|----|-----------|-----------|----------|--------|-----------|-----------|----------|--------|
|          |    |    | 低表达       | 高表达       |          |        | 低表达       | 高表达       |          |        |
| FIGO 分期  |    |    |           |           | 38.912   | <0.001 |           |           | 33.155   | <0.001 |
| I~II 期   | 0  | 25 | 23(92.00) | 2(8.00)   |          |        | 21(84.00) | 4(16.00)  |          |        |
| III~IV 期 | 1  | 68 | 14(20.59) | 54(79.41) |          |        | 12(17.65) | 56(82.35) |          |        |
| 组织分化     |    |    |           |           | 21.994   | <0.001 |           |           | 25.788   | <0.001 |
| 高        | 0  | 38 | 26(68.42) | 12(31.58) |          |        | 25(65.79) | 13(34.21) |          |        |
| 低        | 1  | 55 | 11(20.00) | 44(80.00) |          |        | 8(15.55)  | 47(85.45) |          |        |
| 淋巴转移     |    |    |           |           | 27.277   | <0.001 |           |           | 21.364   | <0.001 |
| 无        | 0  | 55 | 34(61.82) | 21(38.18) |          |        | 30(54.55) | 25(45.45) |          |        |
| 有        | 1  | 38 | 3(7.89)   | 35(92.11) |          |        | 3(7.89)   | 35(92.11) |          |        |
| 腹水       |    |    |           |           | 17.086   | <0.001 |           |           | 5.554    | <0.001 |
| 无        | 0  | 32 | 22(68.75) | 10(31.25) |          |        | 20(62.5)  | 12(37.50) |          |        |
| 有        | 1  | 61 | 15(24.59) | 46(75.41) |          |        | 13(21.31) | 48(76.69) |          |        |
| 腹水阳性     |    |    |           |           | 34.064   | <0.001 |           |           | 18.600   | <0.001 |
| 否        | 0  | 51 | 34(66.67) | 17(33.33) |          |        | 28(54.90) | 23(45.10) |          |        |
| 是        | 1  | 42 | 3(7.14)   | 39(92.86) |          |        | 5(11.90)  | 37(88.10) |          |        |

以上述临床病理特征为因变量(赋值见表 1),以 PDK1(低表达=0,高表达=1)、Ki-67(低表达=0,高表达=1)表达水平为自变量,进行二分类 logistic 回归分析,结果显示:PDK1 高表达的 OSC 患者 FIGO 分期为 III~IV 期、有淋巴转移及腹水阳性的风险分别是低表达患者的 7.053、5.496、10.767 倍( $P<0.05$ ),见表 2;Ki-67 高表达的 OSC 患者 FIGO 分期为 III~IV 期及腹水形成的风险是低表达患者的 16.264、13.418 倍( $P<0.05$ ),见表 3。

## 2.2 PDK1、Ki-67 高表达与 OSC 临床病理特征的关系

PDK1、Ki-67 表达水平与 FIGO 分期、组织分化级别、淋巴转移、腹水形成及腹水阳性有关( $P<0.05$ ),见表 1。

表 2 PDK1 表达水平与 OSC 患者临床病理特征的二分类 logistic 回归分析

| 项目      | $\beta$ | SE    | Walds | P     | OR     | 95%CI        |
|---------|---------|-------|-------|-------|--------|--------------|
| FIGO 分期 | 1.953   | 0.994 | 3.846 | 0.049 | 7.053  | 1.006~49.468 |
| 组织分化    | 0.692   | 0.746 | 0.861 | 0.354 | 1.999  | 0.463~8.632  |
| 淋巴转移    | 1.704   | 0.834 | 4.179 | 0.041 | 5.496  | 1.073~28.155 |
| 腹水形成    | 0.004   | 0.892 | 0.000 | 0.996 | 1.004  | 0.175~0.763  |
| 腹水阳性    | 2.376   | 1.014 | 5.492 | 0.019 | 10.767 | 1.475~78.566 |

表 3 Ki-67 表达水平与 OSC 患者临床病理特征的二分类 logistic 回归分析

| 项目      | $\beta$ | SE    | Walds | P     | OR     | 95%CI         |
|---------|---------|-------|-------|-------|--------|---------------|
| FIGO 分期 | 2.789   | 1.170 | 5.683 | 0.017 | 16.264 | 1.642~161.062 |
| 组织分化    | 1.255   | 0.700 | 3.219 | 0.073 | 3.508  | 0.891~13.821  |
| 淋巴转移    | 1.488   | 0.882 | 2.848 | 0.092 | 4.426  | 0.786~24.910  |
| 腹水形成    | 2.597   | 1.191 | 4.757 | 0.029 | 13.418 | 1.301~138.391 |
| 腹水阳性    | -1.427  | 1.315 | 1.178 | 0.278 | 0.240  | 0.018~3.158   |

2.3 PDK1、Ki-67 高表达与 OSC 复发之间的关系

随访发现,54 例患者 3 年内复发,其中 37 例发生铂耐药;其余 39 例 3 年内未复发。至随访结束时死亡 53 例。PDK1 高表达患者 3 年内复发率为 87.5%(49/56),高于低表达患者的 13.5%(5/37),差异有统计学意义( $\chi^2=50.086, P<0.001$ );Ki-67 高表达患者 3 年内复发率为 81.7%(49/60),高于低表达患者的 15.2%(5/33),差异有统计学意义( $\chi^2=38.684, P<0.001$ )。

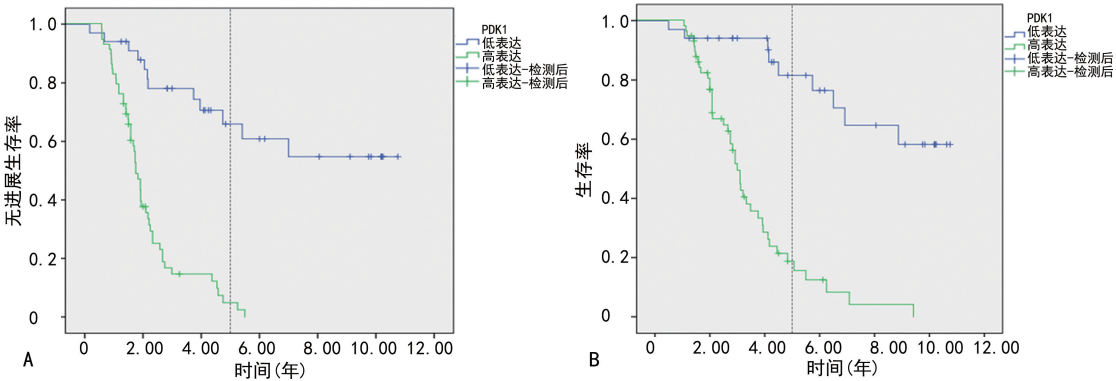
2.4 PDK1、Ki-67 高表达与 OSC 铂耐药之间的关系

PDK1 高表达患者 3 年内铂耐药率为 64.3%

(36/56),高于低表达患者的 2.7%(1/37),差异有统计学意义( $\chi^2=35.270, P<0.001$ );Ki-67 高表达患者 3 年内铂耐药率为 60.0%(36/60),高于低表达患者的 3.0%(1/33),差异有统计学意义( $\chi^2=28.843, P<0.001$ )。

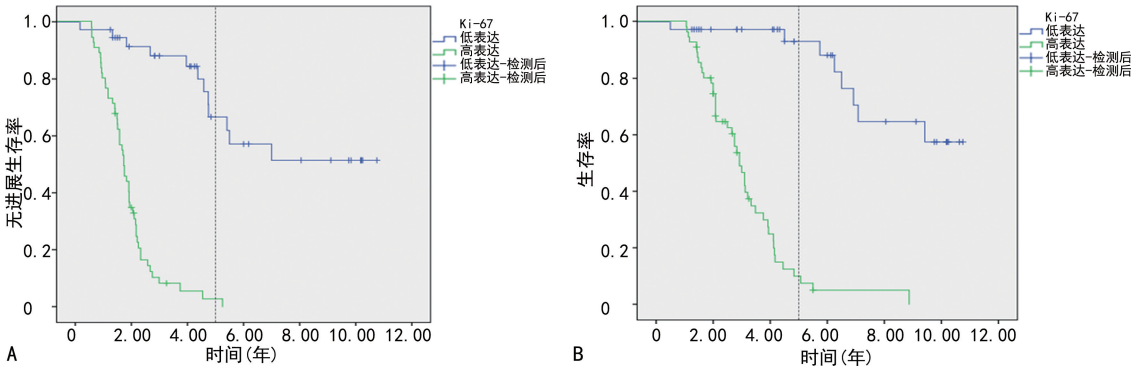
2.5 PDK1、Ki-67 表达与 OSC 患者预后的关系

Kaplan-Meier 分析结果表明,PDK1 高表达的 OSC 患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)分别为(2.130±0.176)、(3.484±0.298)年,低表达的 OSC 患者 PFS 及 OS 分别为(7.435±0.745)、(8.498±0.624)年,经 Log-Rank $\chi^2$  检验,差异均有统计学意义( $\chi^2=38.761、35.388$ ,均  $P<0.001$ );Ki-67 高表达的 OSC 患者 PFS 及 OS 分别为(1.877±0.139)、(3.191±0.256)年,低表达的 OSC 患者 PFS 及 OS 分别为(7.598±0.686)、(8.912±0.540)年,经 Log-Rank $\chi^2$  检验,差异均有统计学意义( $\chi^2=56.735、54.011, P<0.001$ );同时经 Log-Rank $\chi^2$  检验显示,PDK1、Ki-67 高表达的 OSC 患者 5 年生存率明显低于 PDK1、Ki-67 低表达患者 2 倍以上( $P<0.05$ ),见图 2、3。



A:PFS 曲线;B:OS 曲线。

图 2 不同 PDK1 表达水平 OSC 患者的 PFS 及 OS 曲线



A:PFS 曲线;B:OS 曲线。

图 3 不同 Ki-67 表达水平 OSC 患者的 PFS 及 OS 曲线

3 讨 论

能量代谢重组是恶性肿瘤的特点之一<sup>[10]</sup>,PDK1

通过抑制糖代谢关键酶丙酮酸脱氢酶复合体的活性,从而抑制线粒体的氧化磷酸化途径,增强有氧糖酵解途

径,一方面产生大量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)及碳源供肿瘤生长,另一方面促进上皮间充质转化、肿瘤细胞侵袭及耐药性的产生<sup>[11]</sup>。国内外学者研究表明,PDK1 与多种肿瘤预后相关,表现为异常高表达,如胃癌<sup>[12]</sup>、甲状腺乳头癌<sup>[13]</sup>、鼻咽癌<sup>[14]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[15]</sup>等。有学者证明,PDK1 过表达还可以通过调节  $\alpha 5 \beta 1$  整联蛋白促进细胞黏附和激活 Jun 激酶(Jun kinase,JNK)/白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)信号传导,从而控制乳酸产生并促进卵巢癌细胞转移,影响预后<sup>[16]</sup>。这与作者所在团队前期研究结论及 SIU 等<sup>[9]</sup>研究结果相契合,即与卵巢浆液性囊腺瘤相比,PDK1 在 OSC 组织中表现为高表达。Ki-67 是位于细胞核内的一种增殖细胞相关抗原,主要在整個细胞周期的活跃期高表达,于 G<sub>1</sub> 期出现,M 期达高峰,促使抑癌基因 Rb 磷酸化<sup>[17-18]</sup>。当 Ki-67 出现异常高表达时,细胞加速增殖,凋亡被抑制,目前已广泛应用于临床,评估多种恶性肿瘤的预后。研究报道,Ki-67 在宫颈癌<sup>[19]</sup>、乳腺癌<sup>[20]</sup>、肺癌<sup>[21]</sup>中均高表达,且与预后有关。同样,作者所在团队前期研究及杨娟等<sup>[10]</sup>研究结果已证实,与卵巢浆液性囊腺瘤相比,Ki-67 在 OSC 中表达水平明显升高。基于此,作者推测 PDK1、Ki-67 表达水平与 OSC 患者的预后相关。

为了进一步证明 PDK1、Ki-67 表达水平与 OSC 患者预后的相关性,本研究通过单因素分析表明 PDK1、Ki-67 表达水平与 OSC 患者 FIGO 分期、组织分化级别、淋巴转移、腹水形成及腹水阳性有关( $P < 0.05$ );二分类 logistic 回归分析发现,PDK1 高表达是 OSC 患者 FIGO 分期晚期(Ⅲ~Ⅳ期)、淋巴转移及腹水阳性的危险因素,Ki-67 高表达是 OSC 患者 FIGO 分期晚期(Ⅲ~Ⅳ期)及腹水形成的危险因素。由此,可以得出 PDK1、Ki-67 高表达与 OSC 的发展转移密切相关,且易合并其他不良因素。

目前,60%~80%的卵巢癌患者可通过以铂类药物为基础的联合化疗缓解病情,但大多数患者表现为治疗后复发,最终产生铂耐药,导致不良预后<sup>[22]</sup>。卵巢癌对化疗机制的抵抗具有复杂性,包括细胞代谢、细胞周期调控、氧化应激、自噬和异常信号通路等方面<sup>[23]</sup>。应用二线化疗药物联合靶向治疗是当下复发性铂耐药的卵巢癌患者的主要治疗方式<sup>[24]</sup>,如何有效评估并改善复发性卵巢癌患者及铂耐药患者的预后是亟待攻克的难题。本研究将 OSC 患者 3 年内复发及铂耐药的临床资料纳入分析,结果表明 PDK1、Ki-67 表达水平与 3 年内复发及铂耐药相关,可通过测定其表达水平评估 OSC 患者发生复发及铂耐药的风险。同时,进一步 Kaplan-Meier 生存分析表明,PDK1、Ki-67 高表达的 OSC 患者 PFS、OS 及 5 年生存率均明显低于低表达患者,提示 OSC 患者 PDK1、Ki-67

表达水平越高,其预后越差、生存率越低,与相关研究结果一致<sup>[25-27]</sup>。因此,可以检测 OSC 组织中 PDK1、Ki-67 的表达水平预测其复发及产生铂耐药的可能性,评估 OSC 患者的生存及预后。

综上所述,PDK1、Ki-67 高表达时,OSC 患者的生存及预后较差,其发生铂耐药的可能性也增大。接下来将延长随访时间并扩大样本量,进一步证实其相关性。

参考文献

[1] 李玲,刘文文,刘畅. 卵巢癌新辅助化疗诱导铂耐药的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022,14(12):53-57.

[2] KUROKI L,GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ, 2020, 371: m3773.

[3] 黄利华,姜慧英,刘芳芳,等. 糖类抗原 125 及血小板与淋巴细胞比值早期诊断卵巢癌的应用价值[J]. 重庆医学,2021,50(23):3978-3981.

[4] 柯艺文,吴春,张馨. 卵巢浆液性癌中 miR-203 和 miR-595 表达与预后的关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(6):703-706.

[5] TURINETTO M,SCOTTO G,TUNINETTI V,et al. The role of PARP inhibitors in the ovarian cancer microenvironment: moving forward from synthetic lethality[J]. Front Oncol,2021,11:689829.

[6] WANG L,CYBULA M,ROSTWOROWSKA M, et al. Upregulation of succinate dehydrogenase (SDHA) contributes to enhanced bioenergetics of ovarian cancer cells and higher sensitivity to anti-metabolic agent shikonin[J]. Cancers, 2022, 14 (20):5097.

[7] STACPOOLE P W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer[J/OL]. J Natl Cancer Inst,2017,109(11). (2017-06-19)[2023-05-21]. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx071>.

[8] 孙思,段中旭. Ki-67 在乳腺癌新辅助治疗及预后中的价值[J]. 重庆医学,2020,49(8):1367-1372.

[9] SIU M K Y,JIANG Y X,WANG J J, et al. PDK1 promotes ovarian cancer metastasis by modulating tumor-mesothelial adhesion, invasion, and angiogenesis via  $\alpha 5 \beta 1$  integrin and JNK/IL-8 signaling[J]. Oncogenesis, 2020, 18,

- 9(2):24.
- [10] 杨娟,程国梅,党雅娜. HDAC2, P53, P21, Ki-67 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 黄河科技学院学报, 2020, 22(11):6-10.
- [11] KOCIANOVA E, PIATRIKOVA V, GOLIAS T. Revisiting the warburg effect with focus on lactate [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24):6028.
- [12] PASCALE R M, CALVISI D F, SIMILE M M, et al. The warburg effect 97 years after its discovery[J]. *Cancers*, 2020, 12(10):2819.
- [13] 何玲,曹爱玲,舒诚荣,等. PDK-1 蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7):1064-1067.
- [14] 薛栋,王平安,宋德坤. 甲状腺乳头状癌中 PDK1、ZEB1 和 Vimentin 的表达及其临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(2):89-92.
- [15] YANG Q, WU F, ZHANG Y, et al. FOXM1 regulates glycolysis in nasopharyngeal carcinoma cells through PDK1[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13):3783-3796.
- [16] CHEN Z, CHEN Z, XU S, et al. LncRNA SOX2-OT/miR-30d-5p/PDK1 regulates PD-L1 checkpoint through the mTOR signaling pathway to promote non-small cell lung cancer progression and immune escape[J]. *Front Genet*, 2021, 12:674856.
- [17] SIU M K Y, JIANG Y X, WANG J J, et al. PDK1 promotes ovarian cancer metastasis by modulating tumor-mesothelial adhesion, invasion, and angiogenesis via  $\alpha 5 \beta 1$  integrin and JNK/IL-8 signaling[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(2):24.
- [18] FINKELMAN B S, ZHANG H, HICKS D G, et al. The evolution of Ki-67 and breast carcinoma: past observations, present directions, and future considerations[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):808.
- [19] RÖDEL F, ZHOU S, GYORFFY B, et al. The prognostic relevance of the proliferation markers Ki-67 and Plk1 in early-stage ovarian cancer patients with serous, low-grade carcinoma based on mRNA and protein expression[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:558932.
- [20] 张碧艳,杨苗. 宫颈癌患者血清 T 淋巴细胞亚群 Ki-67 人乳头瘤病毒水平及与预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(20):3736-3739.
- [21] CHEN C, LU X. The expression of Ki-67 and LEF-1 in patients after breast cancer resection and its effects on patients' prognosis [J]. *J BUON*, 2020, 25(2):627-633.
- [22] GU W, HU M, XU L, et al. The Ki-67 proliferation index-related nomogram to predict the response of first-line tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor-mutant status [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:728575.
- [23] 牛星燕,张冬萍,李飞霞,等. 卵巢恶性肿瘤化疗研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(2):125-128.
- [24] ZHANG M, CONG Q, ZHANG X Y, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer through EGFR activation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6361-6370.
- [25] YANG L, XIE H J, LI Y Y, et al. Molecular mechanisms of platinum based chemotherapy resistance in ovarian cancer (review)[J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(4):82.
- [26] 何玲玲,王海琳. 复发性卵巢癌治疗方法应用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(36):101-104.
- [27] 姚莎莎,王进,尚文雯,等. 丙酮酸脱氢酶激酶 1 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(1):67-71.
- [28] WILKINS A C, GUSTERSON B, SZIJGYARTO Z, et al. Ki67 is an independent predictor of recurrence in the largest randomized trial of 3 radiation fractionation schedules in localized prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(2):309-315.

(收稿日期:2023-05-18 修回日期:2023-08-22)

(编辑:冯 甜)