

食管癌组织 MTA1 蛋白表达与患者临床病理特征及 3 年生存率的关系

诸葛雪朋,孟庆江,王保收

(河南省开封市中心医院心胸外科 475000)

[摘要] 目的 探讨食管癌组织中肿瘤转移相关蛋白 1(MTA1)的表达与临床病理特征、3 年生存率的关系。方法 选取 2010 年 1 月至 2012 年 12 月该院病理科收集的 96 例食管癌患者术后病理标本、符合纳入标准的癌旁组织标本 40 例采用免疫组织化学染色,分析 MTA1 蛋白表达与患者临床病理特征及远期生存率的关系。结果 食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达率(73.96%)显著高于癌旁组织的 2.50%($P<0.05$);食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达主要与患者的 TNM 分期、淋巴结转移具有显著的相关性($P<0.05$);食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达患者的 3 年生存率(33.80%)显著低于阴性患者(60.00%)($P<0.05$);食管癌患者的远期生存率与 TNM 分期、MTA1 蛋白表达具有显著的关系($OR=1.638,1.433,P<0.05$)。结论 食管癌组织中 MTA1 蛋白高表达,并且与患者的 TNM 分期、淋巴结转移有关,MTA1 蛋白高表达是食管癌患者预后的独立危险因素。

[关键词] 食管肿瘤;肿瘤转移相关蛋白;临床病理特征、生存率

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)31-4378-03

Relationship between MTA1 protein expression in esophageal cancer tissue with clinicopathological features and 3-year survival rate

Zhuge Xuepeng, Meng Qingjiang, Wang Baoshou

(Department of Thoracic Surgery, Kaifeng Municipal Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of tumor metastasis associated protein 1 (MTA1) in esophageal cancer tissue and its relationship with clinicopathological features and 3-year survival rate. **Methods** Ninety-six postoperative pathological samples of esophageal cancer and 40 samples of paracancerous tissue conforming to the inclusion standard collected by the pathological department of this hospital from January 2010 to December 2012 were selected and performed the immunohistochemical staining. Then the relationship between MTA1 protein expression with the clinicopathological features and long term survival rate was analyzed. **Results** The MTA1 protein expression rate in the esophageal cancer tissues was 73.96%, which was significantly higher than 2.50% in paracancerous tissues ($P<0.05$); esophageal cancer tissues MTA1 protein expression mainly had significant correlation with TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$); the 3-year survival rate in the patients with esophageal cancer tissue MTA1 protein positive expression was 33.80%, which was significantly lower than 60.00% in the patients with MTA1 protein negative expression ($P<0.05$); the long-term survival rate in the patients with esophageal cancer had significant relationship with TNM staging and MTA1 protein expression ($OR=1.638, OR=1.433, P<0.05$). **Conclusion** MTA1 protein is highly expressed in esophageal cancer tissue, and has the relationship with TNM stage and lymph node metastasis, MTA1 protein high expression is an independent risk factor for the prognosis in the patients with esophageal cancer.

[Key words] esophageal neoplasms; tumor metastasis-associated protein; clinicopathological features, survival rate

食管癌是临床上较为常见的消化系统恶性肿瘤,不健康的饮食习惯、遗传易感因素等均可促进食管癌的发生、发展。相关研究表明,我国现阶段的食管癌的发生率可达 0.05% 以上,且近年来呈现出了上升的趋势^[1-2]。对于食管癌发病机制过程的研究可为食管癌患者的早期诊断及临床远期预后提供参考。肿瘤生物学分子在调控肿瘤细胞增殖、分化和侵袭的过程中发挥了重要的作用,肿瘤转移相关蛋白 1(MTA1)是近年来发现的肿瘤相关分子,可以通过影响上皮细胞的染色体复制和组蛋白的乙酰化,进而促进肿瘤细胞增殖、诱导细胞不良分化^[3-4]。已有研究探讨了 MTA1 在卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤中的异常表达,认为 MTA1 与患者的远期预后具有密切的关系^[5-6],但在食管癌中的研究不足。本研究通过选取在本院病理科收集的食管癌标本,探讨了 MTA1 的表达及其与患者临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2012 年 12 月本院病理科收集的 96 例食管癌患者术后病理标本、癌旁组织标本 40 例

进行研究。食管癌组织 96 例,其中男 57 例,女 39 例,年龄 46~79 岁,平均(62.3±11.7)岁;肿瘤部位:上段 15 例,中段 50 例,下段 31 例,鳞癌 82 例,非鳞癌 14 例;分化程度:高分化 26 例,中分化 40 例,低分化 30 例;国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期:I 期 25 例,II 期 32 例,III 期 39 例。癌旁组织 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 43~73 岁,平均(60.1±12.9)岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)食管癌组织标本、癌旁组织组织标本均来源于本院心胸外科手术切术后组织标本;(2)患者年龄小于 80 岁;(3)癌旁组织标本为距离癌组织大于 5 cm 以上的组织;(4)所有患者术前未接受放疗或者免疫治疗;(5)患者愿意接受术后随访,各类资料完整。

1.2.2 排除标准 (1)未经病理学证实的患者;(2)转移性食管癌患者;(3)术前已经接受放疗、免疫治疗的患者;(4)合并其他部位肿瘤疾病的患者。

1.3 免疫组织化学 采用石蜡切片脱蜡至水,切片厚度 3 mm,3% H₂O₂ 室温孵育 5 min,采用去离子水冲洗 3 次,每次 3 min,采用浓度为 10% 牛奶蛋白(1 g 蛋白加入 100 mL 纯水)封闭,室温孵育 5 min,加入 MTA1 抗体(鼠来源,南京碧云天生物科技有限公司),37 °C 孵育 2 h,PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,滴加 HRP 标记的二抗(兔来源,购自罗氏公司),37 °C 孵育 30 min,PBS 冲洗 3 次,每次 5 min,加入 NBT/BCIP 色剂显色 5 min,复染,脱水,透明,封片,镜下观察。Olipics 电子显微镜购自上海精密仪器有限公司,配套试剂购自南京泰康生物科技有限公司。

1.4 免疫组织化学判断标准 免疫组织化学结果判断采取着色强度、阳性着色细胞比例进行综合考量,在 400 倍的高倍显微镜下进行观察。着色强度:着色较弱,与背景色相近为 0 分;着色较浅,淡黄色为 1 分;着色较深,深黄色 2 分;着色呈褐色为 3 分;阳性着色细胞比例:<10% 计为 0 分;10%~49% 计为 1 分,50%~74% 计为 2 分,>74% 计为 3 分。着色强度计分+阳性着色细胞计分为总分,总分小于 2 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.5 随访情况 本研究主要通过电话随访或患者到本院门诊接受随诊检查,随访时间间隔为 3 个月 1 次,共计失访 10 例患者,随访率为 89.58%。

1.6 统计学处理 采用 SAS10.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTA1 蛋白质食管癌、癌旁组织中的表达 食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达率(73.96%)显著高于癌旁组织(2.50%)($P < 0.05$),见表 1。

表 1 MTA1 蛋白质食管癌、癌旁组织中的表达[n(%)]

| 组织类型 | n | 阳性 | 阴性 |
|----------|----|-----------|-----------|
| 食管癌组织 | 96 | 71(73.96) | 25(26.04) |
| 癌旁组织 | 40 | 1(2.50) | 39(97.50) |
| χ^2 | | 57.871 | |
| P | | <0.01 | |

2.2 MTA1 蛋白表达与食管癌患者的临床病理特征的关系 食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达主要与患者的 TNM 分期、淋巴结转移具有显著的相关性($P < 0.05$),见表 2。

表 2 MTA1 蛋白表达与食管癌患者的临床病理特征的关系[n(%)]

| 临床病理特征 | 阳性 | 阴性 | χ^2 | P |
|-----------|-----------|-----------|----------|-------|
| 年龄(岁) | | | 0.16 | 0.69 |
| <55 | 43(60.56) | 14(56.00) | | |
| ≥55 | 28(39.44) | 11(44.00) | | |
| 性别 | | | 0.762 | 0.383 |
| 男 | 44(61.97) | 13(52.00) | | |
| 女 | 27(38.03) | 12(48.00) | | |
| 病灶最大径(cm) | | | 0.463 | 0.496 |
| <3 | 37(52.11) | 15(60.00) | | |
| ≥3 | 34(47.89) | 10(40.00) | | |

续表 2 MTA1 蛋白表达与食管癌患者的临床病理特征的关系[n(%)]

| 临床病理特征 | 阳性 | 阴性 | χ^2 | P |
|--------|-----------|-----------|----------|-------|
| 分化程度 | | | 1.991 | 0.158 |
| 高+中分化 | 46(64.79) | 20(80.00) | | |
| 低分化 | 25(35.21) | 5(20.00) | | |
| 病理类型 | | | 2.406 | 0.121 |
| 鳞癌 | 63(88.73) | 19(76.00) | | |
| 非鳞癌 | 8(11.27) | 6(24.00) | | |
| TNM 分期 | | | 8.498 | 0.004 |
| I+II 期 | 36(50.70) | 21(84.00) | | |
| III 期 | 35(49.30) | 4(16.00) | | |
| 肿瘤部位 | | | 0.428 | 0.807 |
| 上段 | 12(16.90) | 3(12.00) | | |
| 中段 | 37(52.11) | 13(52.00) | | |
| 下段 | 22(30.99) | 9(36.00) | | |
| 淋巴结转移 | | | 5.934 | 0.015 |
| 是 | 29(40.85) | 2(8.00) | | |
| 否 | 42(59.15) | 23(92.00) | | |

2.3 MTA1 蛋白表达与食管癌患者的远期生存的关系 食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达患者的 3 年生存率(33.80%)显著低于阴性患者的 60.00%($P < 0.05$),见表 3。

表 3 MTA1 蛋白表达与食管癌患者的远期生存的关系[n(%)]

| MTA1 表达 | n | 失访 | 3 年生存 |
|----------|----|----------|-----------|
| 阳性 | 71 | 8(11.27) | 24(33.80) |
| 阴性 | 25 | 2(64.60) | 15(60.00) |
| χ^2 | | 0.212 | 6.179 |
| P | | 0.646 | 0.013 |

2.4 影响食管癌患者的远期生存的多因素分析 采用非条件 Logistic 回归进行分析,以患者 3 年预后情况作为因变量,以结果 2.2 中有统计学意义的因素作为自变量,结果显示食管癌患者的远期生存率与 TNM 分期、MTA1 蛋白表达具有显著的关系($OR = 1.638, 1.433, P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响食管癌患者的远期生存的多因素分析

| 参数 | B | S.E | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|---------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| 常数项 | 0.673 | 0.448 | 4.197 | 0.027 | — | — |
| TNM 分期 | 0.428 | 0.309 | 4.668 | 0.021 | 1.638 | 1.304~4.296 |
| 淋巴结转移 | 0.313 | 0.238 | 2.772 | 0.074 | 1.427 | 1.108~3.038 |
| MTA1 表达 | 0.380 | 0.226 | 4.415 | 0.023 | 1.433 | 1.123~3.207 |

—:无数据

3 讨 论

食管癌的发病病因较为复杂,各种因素导致的食管鳞状上皮持续性病变,均可以促进食管癌的发生。在全世界范围内,食管癌属于高发病率、高病死率的消化系统恶性肿瘤,我国每年约有 20 万人死于食管癌^[7-8]。由于食管癌的早期诊断水平

较低,多数患者临床确诊时已处于中晚期,且多数已具有明显的淋巴结或者远处转移。研究显示,食管癌的 5 年生存率不足 45%,中位生存时间不足 32 个月,且病死率较高,可达 25% 以上,临床远期预后较差^[2,9]。而对于食管癌发生过程中基础机制的研究,可以为食管癌的综合治疗提供新的生物学靶向治疗靶点,且可以为患者的远期预后提供生存评估指标。

MTA1 蛋白具有长链的糖蛋白结构,其氨基酸序列中含有多个重复的脯氨酸及亮氨酸区域,羧基末端含有多个锌指结构和亮氨酸拉链,可以通过结合细胞核内的糖蛋白配体,或者通过锌指结构影响到染色体的复制和分离,进而影响细胞增殖和分化^[10-11]。MTA1 蛋白可以上调转录翻译基因 *cyc* 的活性,促进肿瘤细胞快速跨越周期 G₀ 期,并能够与细胞凋亡蛋白 BAX 的转录上游启动子配体的结合,抑制 BAX 的翻译和表达,抑制细胞凋亡,促进上皮细胞持续性的增殖^[12-13]。有研究探讨了 MTA1 蛋白在卵巢癌等中的异常表达,发现 MTA1 蛋白与患者的淋巴结转移、临床分期及组织学分化程度等密切相关,而本研究在探讨 MTA1 蛋白与食管癌患者临床病理特征关系的同时,探讨了其与患者远期临床预后的关系,此为本科研究的创新性所在。

MTA1 蛋白在食管癌标本中的表达阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 MTA1 蛋白在食管癌的发生、发展过程中可能发挥了重要的促进作用,另外也说明临床上通过检测 MTA1 蛋白表达,可能具有一定的早期诊断或者临床预后评价作用。MTA1 可以通过影响染色体分离过程中纺锤体的形成和分离,促进食管癌肿瘤细胞跨越 G₀/S 期的速度,促进细胞增殖。文献^[14-15]通过回顾性分析了 53 例食管癌患者的临床资料,发现 MTA1 蛋白在食管临床分期为 III 期或者 IV 期患者中的阳性表达率可达 75% 以上,明显高于癌旁组织,这与本次研究的结论较为相似。对于 MTA1 与食管癌患者临床病理特征关系的研究发现,MTA1 与患者的 TNM 分期、淋巴结转移具有密切的关系,MTA1 可以诱导淋巴管内皮细胞的分化促进淋巴结的转移,并可促进食管癌对于临近器官或者组织的浸润,促进病变的进展,加剧 TNM 分期。但本研究并未发现 MTA1 与细胞分化程度、肿瘤细胞来源及病灶大小等的关系,这与 Toh 等^[15]研究者的结论不完全一致,Toh 等^[15]认为 MTA1 与食管癌患者的细胞分化程度具有一定的关系,考虑样本量的差异、细胞低分化患者的比例及免疫组织化学检测方式的差异,均可能影响统计结果的差别。食管癌组织中 MTA1 蛋白阳性表达患者 3 年生存率较低,远期生存指标较差,提示 MTA1 可以作为评估食管癌患者远期生存预后的重要参考。相关关系分析也可以发现,TNM 分期、MTA1 蛋白阳性率等是影响食管癌患者远期生存的重要指标,临床上对于 MTA1 蛋白阳性表达、TNM 分期较晚的患者,应加强预后随访,采取综合性的治疗措施,进而改善预后。

综上所述,MTA1 蛋白在食管癌患者中存在明显的异常阳性表达,且与患者的 TNM 分期、淋巴结转移密切相关,临床上通过检测 MTA1 蛋白的表达可以评估患者的远期生存率,但相关研究结论仍然需要大样本量、多中心的分析研究证实。

参考文献

[1] 黎亮.多西紫杉醇联合顺铂新辅助化疗对食管癌疗效分

析[J].现代仪器与医疗,2014,22(4):44-46.

- [2] 李苗,曾晓清,谭黎杰,等.浅表食管癌术后患者的生存及预后分析[J].中华医学杂志,2016,96(6):460-463.
- [3] 朱琳燕,王争君.食管癌组织肿瘤转移相关基因 1 表达与临床病理特征及预后的关系[J].中国临床研究,2016,32(4):461-464.
- [4] 姚娟,黄俊星,于鸿,等.肿瘤转移相关标志物在食管鳞状细胞癌中的表达及意义[J].江苏医药,2014,34(1):31-34.
- [5] 余海浪,夏晓燕,丁大鹏,等.乳腺癌转移相关基因的筛选与生物信息学分析[J].中国生物化学与分子生物学报,2012,25(11):1069-1074.
- [6] 高军,万红,朱虹,等.卵巢癌相关蛋白表达与铂类耐药的相关性研究[J].中国妇幼保健,2015,42(34):6117-6121.
- [7] 刘恩强.顺铂联合多西他赛对食管癌术后转移患者血清转移相关因子及肿瘤标志物的影响观察[J].海南医学院学报,2013,25(5):636-638.
- [8] 王立东,刘敏,户彦龙,等.食管癌超长期和短期生存患者临床病理变化对比分析[J].肿瘤防治研究,2014,32(3):193-198.
- [9] Ding Z, Lao Y, Zhang H, et al. Griffipavixanthone, a dimeric xanthone extracted from edible plants, inhibits tumor metastasis and proliferation via downregulation of the RAF pathway in esophageal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(2):1826-1837.
- [10] 刘建平,付茂勇,夏娟,等.MTA1、VEGF-C 在食管鳞癌中的表达及与淋巴管生成的关系[J].中国胸心血管外科临床杂志,2016,34(3):268-273.
- [11] 刘涛,张瑜红,郭建极,等.III A 期食管癌组织肿瘤转移相关蛋白 1 表达与预后的相关性[J].广东医学,2014,25(23):3670-3673.
- [12] 夏娟,刘建平,刘智.肿瘤转移相关基因 1 在食管鳞癌中的表达及其与微血管生成的关系分析[J].中国当代医药,2015,22(33):17-20,24.
- [13] Huang JX, Yao J, Lin MS, et al. Evaluation of tumor metastasis-associated markers for molecular classification in patients with esophageal squamous cell cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(9):15920-15929.
- [14] 马红,阿仙姑·哈斯木,伊力亚尔·夏合丁,等.新疆地区不同民族 2 863 例食管癌患者临床病理资料回顾性分析[J].肿瘤防治研究,2013,25(9):853-855.
- [15] Toh Y, Nicolson GL. Identification and characterization of metastasis-associated gene/protein 1 (MTA1)[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014,33(4):837-842.

(收稿日期:2017-04-14 修回日期:2017-07-02)