

DDX39 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

熊建新 于立丽

【摘要】 目的 探索 DDX39 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系。方法 收集 2015 年 6 月至 2017 年 6 月在海南省第二人民医院接受手术治疗的 91 例胃癌患者的临床资料,应用免疫组织化学方法检测患者胃癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤组织 3 cm)中的 DDX39 表达,计算得出各组织中 DDX39 的光密度值(IOD)中位数,以此为界线将胃癌患者分为 DDX39 高表达组和低表达组,并探讨 DDX39 的表达与患者的临床病理特征和预后的相关性。结果 DDX39 在胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DDX39 在胃癌组织中的表达与患者的病理分级和临床分期显著相关($P < 0.05$),而与性别、年龄、肿瘤大小、病理类型等未见明显相关。DDX39 高表达的患者的术后 2 年累积生存率明显低于 DDX39 低表达患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.296, P = 0.038$)。结论 DDX39 在胃癌组织中呈高表达,且其水平升高提示预后不良。

【关键词】 胃癌;DDX39;免疫组织化学;生存分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.05.013

胃癌是消化系统较常见的恶性肿瘤^[1],其发病受多种因素影响^[2-3],早期诊断至关重要。由于胃癌患者的早期表现不具有特异性^[4],故易被忽视而错过最佳的治疗时机。胃癌的发病机制尚未完全明确,即便采取积极有效的综合治疗方法,仍有一部分患者复发^[5-7]。胃癌复发提示预后不良,会降低胃癌患者的生存率,目前临床上需要探索新的有效指标来判断预后情况。DDX39 是 DEAD-Box 蛋白分子家族的一员,其在分子水平调节基因表达及 RNA 代谢,从而调节相关组织的特异表达^[8],已有多项研究显示 DDX39 与多种肿瘤的发生、发展具有密切的关系^[9-11],其还可能促进了肿瘤细胞的增殖和转移。本研究探讨了 DDX39 在胃癌组织中的表达及其与患者的临床病理特征和预后的关系,以期对胃癌的诊疗提供一定的临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月在海南省

第二人民医院接受手术治疗的 91 例胃癌患者的临床资料,手术切除标本经病理诊断为胃癌。排除标准:(1)身体一般状况较差,不能耐受后续治疗;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并其他组织起源的恶性肿瘤;(4)术前曾接受放射治疗或化学治疗。患者术后随访 2 年,收集生存资料。

1.2 DDX39 表达的检测和分析

手术切除标本组织中的 DDX39 表达采用免疫组织化学染色法检测,所用标本包括胃癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤组织 3 cm)。所用抗体购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司。染色后在 200 倍光学显微镜下随机选取 5 个视野,应用软件分析染色结果的 DDX39 相对光密度值(IOD),取平均值作为单张切片的最终结果,再以癌旁正常组织的 IOD 值为基线分别计算胃癌组织和癌旁正常组织的相对 IOD 值作为后续统计分析的数据。

1.3 观察指标

观察分析 DDX39 在胃癌组织及癌旁正常组织中的表达情况,分析 DDX39 的表达与胃癌患者的临床病理特征以及术后 2 年预后情况的关系。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计数资料的分析采用 χ^2 检验,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,数据的比较采用 t 检验。Kaplan-Meier (K-M)生存曲线用来描述 DDX39 的表达与术后累积生存率的关系,生存率的比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DDX39 在胃癌及癌旁正常组织中的表达

DDX39 在胃癌组织中的相对 IOD 值为 2.1 ± 0.4 ,明显高于其在癌旁正常组织中的相对 IOD 值 (1.0 ± 0.2),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。切片组织中 DDX39 表达的免疫组织化学染色法检测结果见图 1,DDX39 在胃癌及癌旁正常组织中表达的相对 IOD 值见图 2。

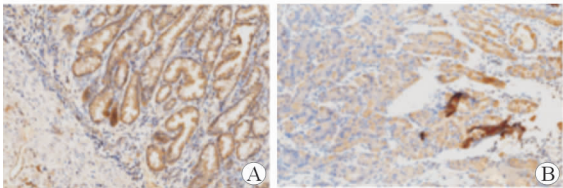
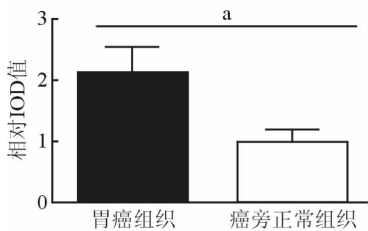


图 1 DDX39 在胃癌及癌旁正常组织中的表达 免疫组织化学染色 $\times 200$ A 胃癌组织 B 癌旁正常组织



注:两种组织中 DDX39 相对 IOD 值比较,^a $P < 0.05$

图 2 DDX39 在胃癌及癌旁正常组织中表达的相对 IOD 值

2.2 胃癌组织中 DDX39 的表达与患者临床病理特征的关系

以相对 IOD 值的中位数为界,将患者分为 DDX39 高表达组和低表达组。如表 1 所示,DDX39 的表达水平与胃癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、组织学病理类型无关 ($P > 0.05$),但 DDX39 的表达水平与患者的病理分级和 TNM 分期明显相关 ($P < 0.05$)。

2.3 DDX39 表达对患者术后 2 年累积生存率的影响

如图 3 所示,DDX39 高表达组的术后 2 年累积生存率明显低于 DDX39 低表达组,差异有统计学意义(log-rank $\chi^2 = 4.296$, $P = 0.038$)。

表 1 胃癌组织中 DDX39 的表达与患者临床病理特征的关系

项目	例数	高表达组 (<i>n</i> = 46) /例	低表达组 (<i>n</i> = 45) /例	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				0.093	0.760
男	50	26	24		
女	41	20	21		
年龄				0.264	0.608
<60 岁	36	17	19		
≥ 60 岁	55	29	26		
肿瘤直径				0.098	0.754
<5 cm	46	24	22		
≥ 5 cm	45	22	23		
组织学类型				0.094	0.759
腺癌	70	36	34		
其他	21	10	11		
TNM 分期				2.205	0.028
I、II 期	40	15	25		
III、IV 期	51	31	20		
病理分级				2.248	0.025
高分化	34	12	22		
低分化	57	34	23		

注:组织学类型中其他分类包括印戒细胞癌和黏液腺癌

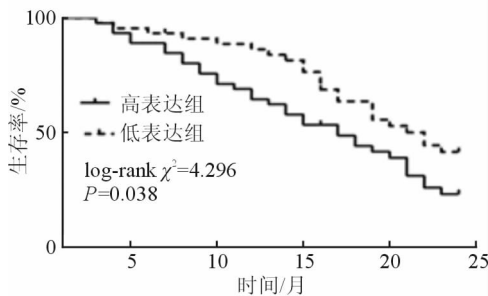


图 3 DDX39 表达对患者术后 2 年累积生存率的影响

3 讨论

目前普遍认为胃癌的发生与遗传、饮食及自身免疫因素等关系密切^[5-6,12]。胃癌的发生是一个渐变的过程,研究表明慢性胃炎^[13-14]、异型增生^[15]及幽门螺杆菌感染^[16-18]均可影响这个过程,由于具体发病机制尚未完全明确,故目前尚无有效的对因治疗。胃癌的恶性程度较高,一部分患者可复发,而胃癌的复发则提示预后不良。近年来随着分子生物学技术的不断进步,探索遗传分子水平的因素在肿瘤发病机制中的作用受到重视^[12-19]。有临床研究表明 DDX39 与多种恶性肿瘤如肺癌、肝癌细胞癌及膀胱癌等的发生及预后均有一定的相关性^[9-11],

但其在胃癌中作用的研究尚少,因此本研究探讨了 DDX39 在胃癌中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系。

本研究显示,DDX39 在胃癌组织中高表达,明显高于其在癌旁正常组织中的表达水平,提示 DDX39 可能参与了胃癌的发生、发展过程。本研究进一步分析了 DDX39 与胃癌组织学改变的关系,结果显示 DDX39 的高表达与肿瘤病理分级和 TNM 分期有关,提示 DDX39 与胃癌发生、发展有相关性。根据上述研究结果,DDX39 的表达可能会影响胃癌患者的预后。

应用 K-M 生存曲线分析胃癌患者术后 2 年的累积生存率,结果显示 DDX39 高表达组的术后 2 年累积生存率明显低于 DDX39 低表达组,差异有统计学意义,这提示检测 DDX39 的表达可在一定程度上判断患者的预后。对于 DDX39 高表达的胃癌患者更应多加关注,加强术后复查及有效的术后辅助治疗。

本研究中 DDX39 的异常表达与胃癌的关系虽未获得明确结论,但随着分子生物学技术的发展,目前对肿瘤相关分子水平的研究水平不断提高,未来将明确胃癌的基因学病因。本研究虽有了一定的发现,但可能存在研究环境的差异且样本量有限,今后将对机制方面进行更深层次的研究。

综上所述,DDX39 在胃癌组织中呈高表达,且其水平升高提示患者预后不良。

参 考 文 献

- 1 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- 2 Cai M, Dai S, Chen W, et al. Environmental factors, seven GWAS-identified susceptibility loci, and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population[J]. Cancer Med, 2017, 6(3): 708-720.
- 3 Yun CY, Kim N, Lee J, et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors[J]. Helicobacter, 2018, 23(6): e12542.
- 4 Kula ZK, Zegarski W, Jóźwicki W. Diagnosis and treatment of early gastric cancer: experience of one center [J]. Prz Gastroenterol, 2018, 13(3): 200-205.
- 5 白金铭,张炫,乔佳欢,等. 胃癌的发病机制及其防治方法[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(4): 310-312.
- 6 石岩岩,丁士刚. 胃癌病因及发病机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(17): 7941-7944.
- 7 Tanaka H, Kanda M, Miwa T, et al. Pattern-specific transcriptomics identifies ASGR2 as a predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(9): 1420-1429.
- 8 Sugiura T, Sakurai K, Nagano Y. Intracellular characterization of DDX39, a novel growth-associated RNA helicase[J]. Exp Cell Res, 2007, 313(4): 782-790.
- 9 Zhang T, Ma Z, Liu L, et al. DDX39 promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis through activating Wnt/beta-catenin pathway[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 675.
- 10 Sugiura T, Nagano Y, Noguchi Y. DDX39, upregulated in lung squamous cell cancer, displays RNA helicase activities and promotes cancer cell growth[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(6): 957-964.
- 11 Kato M, Wei M, Yamano S, et al. DDX39 acts as a suppressor of invasion for bladder cancer[J]. Cancer Sci, 2012, 103(7): 1363-1369.
- 12 Lu Y, Lu F, Zeng S, et al. Genetics and gastric cancer susceptibility[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 8377-8383.
- 13 Tongtawee T, Wattanawongdon W, Simawaranon T, et al. Expression of cancer stem cell marker CD44 and its polymorphisms in patients with chronic gastritis, precancerous gastric lesion, and gastric cancer: A cross-sectional multicenter study in Thailand[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4384823.
- 14 Jing JJ, Lu YZ, Sun LP, et al. Epistatic SNP interaction of ERCC6 with ERCC8 and their joint protein expression contribute to gastric cancer/atrophic gastritis risk[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 43140-43152.
- 15 Li J, Xu L, Run ZC, et al. Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(21): 2269-2278.
- 16 Yang TT, Cao N, Zhang HH, et al. *Helicobacter pylori* infection-induced H3Ser10 phosphorylation in stepwise gastric carcinogenesis and its clinical implications[J]. Helicobacter, 2018, 23(3): e12486.
- 17 Badary DM, Rahma MZAA, Ashmawy AM, et al. *H. pylori* infection increases gastric mucosal COX2 and mTOR expression in chronic gastritis: Implications for cancer progression[J]. Pathophysiology, 2017, 24(3): 205-211.
- 18 Park JY, Forman D, Waskito LA, et al. Epidemiology of *helicobacter pylori* and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer[J]. Toxins (Basel), 2018, 10(4): pii: E163.
- 19 Volkomorov V, Grigoryeva E, Krasnov G, et al. Search for potential gastric cancer markers using miRNA databases and gene expression analysis[J]. Exp Oncol, 2013, 35(1): 2-7.

(收稿日期:2018-12-14)

(本文编辑:林磊)