

Rsf-1、TOP2A 在胃癌和癌前病变组织中的表达及意义

胡 杨

【摘要】 目的 探讨染色质重塑因子 1(Rsf-1)、拓扑异构酶 II α (TOP2A)在胃癌组织和癌前病变组织中的表达及临床意义。方法 采用免疫组织化学法检测 33 例慢性萎缩性胃炎、31 例肠上皮化生、35 例异型增生、55 例胃癌组织及癌旁组织中的 Rsf-1 和 TOP2A 的表达水平,并分析其与胃癌患者临床病理参数的关系。结果 与癌旁组织相比,胃癌组织、肠上皮化生组织、异型增生组织中 Rsf-1 蛋白、TOP2A 的阳性率均明显升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);与胃癌组织相比,慢性萎缩性胃炎组织、肠上皮化生组织、异型增生组织的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率明显降低,且慢性萎缩性胃炎组织的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率低于异型增生组织,上述差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。经 Spearman 相关性分析显示,Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的表达呈正相关($r=0.379, P<0.05$);Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的共阳性表达与患者的淋巴结转移有关($\chi^2=7.689, P<0.05$)。结论 胃癌组织中 Rsf-1 蛋白、TOP2A 异常高表达,且两者的表达水平呈正相关,其与患者的淋巴结转移也密切相关,检测其表达水平在病情评估及临床诊治中具有参考价值。

【关键词】 染色质重塑因子 1;拓扑异构酶 II α ;胃癌;癌前病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.013

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,在中国其发病率和病死率均较高^[1]。胃癌的发生发展与多种因素(包括环境因素、幽门螺杆菌感染、饮食习惯、遗传因素等)密切相关,且疗效及预后与肿瘤的转移、浸润密切相关^[2]。胃癌的发生并不是由正常胃黏膜细胞直接转变为肿瘤细胞的,而是一个多因素参与、多步骤癌变的过程^[3]。拓扑异构酶 II α (TOP2A)又称旋转酶,参与了机体内基因复制、细胞增殖等过程^[4]。研究显示,TOP2A 在乳腺癌等多种肿瘤中呈高表达,且与肿瘤的恶性程度呈正相关^[5]。染色质重塑因子 1(Rsf-1)位于 11q13.5 扩增基因,该位置包含 EMSY、PAK1、CCND1 及 Rsf-1 等多个候选致癌基因。既往研究显示,Rsf-1 在头颈部、消化系统及泌尿系统肿瘤组织中高表达,且与患者肿瘤的恶性程度、治疗耐药性及预后不良等关系密切^[6-7]。目前有关 Rsf-1、TOP2A 在胃癌中的研究报道较少,本文观察了其在胃癌及癌前病变

组织中的表达,探讨其在胃癌发生、发展机制中的作用,旨在为临床诊治、判断预后提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集湖北省肿瘤医院于 2015 年 3 月至 2018 年 10 月间存档的胃组织标本,包括 33 例慢性萎缩性胃炎、31 例肠上皮化生、35 例异型增生,另选择同期在本院行手术切除并经病理证实的 55 例胃癌组织及癌旁组织(距肿瘤组织 >5 cm)标本。55 例胃癌组织标本中,男性 36 例,女性 19 例,平均年龄(58.67 ± 11.32)岁;33 例慢性萎缩性胃炎组织标本中,男性 22 例,女性 11 例,平均年龄(58.12 ± 10.69)岁;31 例肠上皮化生组织标本中,男性 20 例,女性 11 例,平均年龄(57.96 ± 11.34)岁;35 例异型增生组织标本中,男性 23 例,女性 12 例,平均年龄(58.36 ± 11.47)岁。各组受试者的年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者术前均未接受放射、化学治疗,临床资料完整。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要

求,并经本院伦理委员会核准。

1.2 方法

采用免疫组织化学法检测慢性萎缩性胃炎组织标本、肠上皮化生组织标本、异型增生组织标本及胃癌组织标本和配对癌旁组织标本中的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 的表达情况。所有标本采用 4 % 甲醇溶液固定,石蜡包埋,连续切片,厚度为 4 μm。采用 Histostain-Plus 试剂盒(购自上海起福生物科技有限公司)参照说明书步骤进行切片的免疫组织化学染色。由本院 2 位资深病理科医师在显微镜下对染色切片进行双盲观察。

1.3 观察指标及判定标准

观察记录各组标本的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 表达阳性率,并分析各组标本之间阳性率的差异,以及胃癌组织标本的阳性率与临床病理参数间的关系。

Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性判断依据着色强度和阳性细胞率。着色强度评分:未染色计 0 分,浅黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。对 3 个典型区域进行高倍(400 倍)视野观察,计数 150~200 个细胞,阳性细胞率≤5%计 0 分,5%<阳性细胞率≤25%计 1 分,25%<阳性细胞率≤50%计 2 分,50%<阳性细胞率≤75%计 3 分,75%<阳性细胞率≤100%计 4 分。阳性细胞率评分×着色强度评

分<3 分为阴性,≥3 分为阳性。

1.4 统计学分析

本研究采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,行卡方检验。各临床指标间的关系进行 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在各组中的表达

与胃癌组织相比较,癌旁组织、慢性萎缩性胃炎组织、肠上皮化生组织、异型增生组织的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率明显降低;与癌旁组织相比较,肠上皮化生组织、异型增生组织中的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率均明显升高;慢性萎缩性胃炎组织、癌旁组织的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率均低于异型增生组织,上述差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表 1。

2.2 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的表达与临床病理参数之间的关系

胃癌组织中 Rsf-1 蛋白、TOP2A 阳性率均与患者淋巴结转移相关($\chi^2 = 7.090, P = 0.008; \chi^2 = 5.960, P = 0.015$),而与患者年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度及 TNM 分期无明显关系($P>0.05$)。详见表 2。

表 1 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在各组中阳性表达比较[例(%)]

病理组织	例数	Rsf-1		TOP2A	
		+	-	+	-
胃癌组织	55	40(72.73)	15(27.27)	37(67.27)	18(32.73)
癌旁组织	55	11(20.00) ^{ac}	44(80.00)	6(10.91) ^{ac}	49(89.09)
慢性萎缩性胃炎组织	33	8(24.24) ^{ac}	25(75.76)	6(18.18) ^{ac}	27(81.82)
肠上皮化生组织	31	13(41.94) ^{ab}	18(58.06)	10(32.26) ^{ab}	21(67.74)
异型增生组织	35	17(48.57) ^{ab}	18(51.43)	15(42.86) ^{ab}	20(57.14)

注:与胃癌组织相比,^a $P<0.05$;与癌旁组织相比,^b $P<0.05$;与异型增生组织相比,^c $P<0.05$

表 2 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌中的表达与临床病理参数之间的关系/例(%)

项目	例数	Rsf-1		χ^2 值	P 值	TOP2A		χ^2 值	P 值
		+	-			+	-		
年龄				0.077	0.781			0.245	0.620
≥60 岁	24	17(70.83)	7(29.17)			17(70.83)	7(29.17)		
<60 岁	31	23(74.19)	8(25.81)			20(64.52)	11(35.48)		
性别				0.013	0.908			0.223	0.637
男	36	26(72.22)	10(27.78)			25(69.44)	11(30.56)		
女	19	14(73.68)	5(26.32)			12(63.16)	7(36.84)		

续表 2 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌中的表达与临床病理参数之间的关系/例(%)

项目	例数	Rsf-1		χ^2 值	P 值	TOP2A		χ^2 值	P 值
		+	-			+	-		
肿瘤大小				0.205	0.650			0.266	0.606
≥ 5 cm	21	16(76.19)	5(23.81)			15(71.43)	6(28.57)		
< 5 cm	34	24(70.59)	10(29.41)			22(64.71)	12(35.29)		
浸润深度				0.271	0.602			2.826	0.093
T1 + T2	19	13(68.42)	6(31.58)			10(52.63)	9(47.37)		
T3 + T4	36	27(75.00)	9(25.00)			27(75.00)	9(25.00)		
淋巴结转移				7.090	0.008			5.960	0.015
否	21	11(52.38)	10(47.62)			10(47.62)	11(52.38)		
是	34	29(85.29)	5(14.71)			27(79.41)	7(20.59)		
TNM 分期				1.528	0.216			2.698	0.100
I + II	22	14(63.64)	8(36.36)			12(54.55)	10(45.45)		
III + IV	33	26(78.79)	7(21.21)			25(75.76)	8(24.24)		

2.3 Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的表达相关性及其与淋巴结转移的关系

经 Spearman 相关分析显示, Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的表达呈正相关($r = 0.379, P < 0.05$); Rsf-1 蛋白、TOP2A 在胃癌组织中的共阳性表达与患者淋巴结转移有关($\chi^2 = 7.689, P < 0.05$)。

3 讨论

肿瘤的发生、发展是一个涉及多种因素、多个步骤的复杂过程, 多数学者认为癌前病变(浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌)是胃癌发生、进展的重要机制之一^[8]。分子学机制包括抑癌基因失活、致癌基因激活等, 使细胞增殖失控, 肿瘤细胞侵袭转移, 进而导致恶性转化。鉴于胃癌的发生、发展机制, 本研究比较了慢性萎缩性胃炎组织、肠上皮化生组织、异型增生组织、胃癌组织及癌旁组织中的 Rsf-1 蛋白、TOP2A 表达水平, 旨在为临床诊治提供参考。

Rsf-1 位于细胞核内, 是常见的扩增基因之一, 可与人类蔗糖性非发酵蛋白 2 同源体(hSNF2H)相互作用, 使细胞在基因生长信号和环境方面的调控异常而发生异常增生, 导致肿瘤的发生。研究发现, Rsf-1 在多种消化道肿瘤组织中高表达, 且与患者预后不良关系密切^[9]。本研究结果显示, 胃癌组织中的 Rsf-1 表达阳性率为 72.73%, 明显高于癌旁组织, 且在异型增生组织、肠上皮化生组织及慢性萎缩性胃炎组织中表达水平依次降低。提示 Rsf-1

可能参与了胃癌的发生、进展, 且在此过程中扮演致癌基因的角色。本研究分析了 Rsf-1 与临床病理参数间的关系, 发现 Rsf-1 阳性表达与患者淋巴结转移关系密切($P < 0.05$)。但有研究报道, Rsf-1 的阳性表达与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期及分化程度均有关^[10]。本研究结果与上述文献类似, 但又不完全一致, 考虑可能与本研究的分组及样本量偏少有关。

DNA 拓扑异构酶在正常、异常细胞中均广泛分布, 具有核糖酸空间结构调节作用, 且是实现核糖酸生理功能的关键酶。TOP2A 是 DNA 拓扑异构酶的重要类型, 分布于第 17 号染色体上, 可通过控制 DNA 拓扑结构, 在 DNA 的转录和复制中发挥重要作用。研究发现, 在乳腺导管癌中 TOP2A 基因异常发生率为 20.49%, 且与患者肿瘤组织分级、直径有关^[11]。另有研究指出, TOP2A 是影响胃癌患者总生存期的独立危险因素, 且其表达水平随表柔比星治疗效果的提升而降低^[12]。本研究结果显示, 胃癌组织中的 TOP2A 蛋白表达阳性率为 67.27%, 明显高于癌旁组织, 而在异型增生组织、肠上皮化生组织及慢性萎缩性胃炎组织中的表达水平依次降低, 且 TOP2A 蛋白阳性表达与患者淋巴结转移关系密切($P < 0.05$)。这与林陈石^[13]的研究结果相似, 但该研究发现 TOP2A 蛋白的表达水平与性别有关, 与本研究结果并不一致, 这可能与研究纳入条件(该研究为胃癌癌)不同有关。此外, 本研究发现 Rsf-1 与 TOP2A 蛋白在胃癌组织中的表达呈正

相关,与既往研究结果基本一致^[14-15]。

综上所述,Rsf-1、TOP2A 蛋白在胃癌组织中表达升高,高于癌旁组织和癌前病变组织,且与胃癌患者的淋巴结转移密切相关,对其检测有利于对肿瘤的发生发展及转移进行评估,从而指导临床诊治。

本研究的局限性在于仅为单中心回顾性研究,样本例数偏少,未能随访观察不同 Rsf-1、TOP2A 蛋白表达水平患者的预后,这为后续研究指明了方向。

参 考 文 献

- 1 邹文斌,李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- 2 常敏,张久聪,周琴,等. 胃癌流行病学研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(9): 966-969.
- 3 刘洪,谢彬,李海文,等. 胃癌癌前病变细胞模型研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 592-595.
- 4 刘勇,王斌,陈思思,等. TOP2a、Nek2 及 RRM1 在胃癌癌组织中表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(2): 146-149.
- 5 蒋奕,叶洪涛,姬逸男,等. 乳腺癌组织 TOP2A 和 HER2/neu 扩增与临床病理因素相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(1): 30-33.
- 6 杨勒,刘锦涛. Rsf-1/HBXAP 在常见消化系统肿瘤中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(1): 151-154.
- 7 杜俊俊,张红芳,周荣璟. VEGF 和 Rsf-1 在宫颈癌病理诊断中

的应用分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1849-1851.

- 8 华秋雯,田耀洲,奚肇宏. 胃癌前病变动物模型的研究概况[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 217-220.
- 9 陈希涛,李庆昌. 染色质重塑因子 1 在人类恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(9): 641-645.
- 10 Hu BS, Yu HF, Zhao G, et al. High RSF-1 expression correlates with poor prognosis in patients with gastric adenocarcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5 (7): 668-673.
- 11 赵丽辉,陈京,陈应智. 17 号染色体异倍体与乳腺浸润性导管癌 TOP2A 基因状态的相关性[J]. 中国热带医学, 2018, 18 (7): 691-695.
- 12 龙卫国,李小琴,王宏宇,等. TOP2A 与胃癌术后辅助化疗及表柔比星疗效的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(11): 984-989.
- 13 林陈石. RRM1、TOP2a 在胃癌中的表达及临床意义[D]. 荆州: 长江大学, 2016.
- 14 Zheng F, Zhao J, Du F, et al. Relationship between topoisomerase II alpha overexpression and prognosis in Chinese gastric cancer patients [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2017, 36(3): 207-216.
- 15 Bilgiç F, Gerçek E, Boyacıoğlu SÖ, et al. Potential role of chromatin remodeling factor genes in atrophic gastritis/gastric cancer risk[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(4): 427-435.

(收稿日期:2019-07-05)

(本文编辑:周骏)