

胃癌组织中 Nusap1 表达水平及其临床价值

黄勇平, 刘忠民, 黄妙平, 黄海球, 杨小兰

深圳市龙岗区人民医院普外科, 广东 深圳 518172

摘要: **目的** 探析胃癌组织中核仁纺锤体相关蛋白 1(Nusap1)的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2009 年 3 月至 2014 年 3 月接受胃癌根治术患者 100 例,并选取同期入选体检健康者 100 例为正常组,选取胃组织,制作石蜡病理切片,应用免疫组织化学法检测胃癌组织及正常胃组织中的 Nusap1 及胃癌患者与正常患者血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)的表达水平;术后对患者进行定期随访,比较 Nusap1 高表达组、Nusap1 低表达组术后 6、12、18、24 个月肿瘤复发情况。**结果** 胃癌组织中的 Nusap1 阳性表达水平显著高于正常胃组织,胃癌组血清 CEA、CA19-9 阳性表达水平显著高于正常组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);Nusap1 高表达组术后 6、12、18、24 个月肿瘤复发率显著高于 Nusap1 低表达组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 胃癌组织中 Nusap1 高表达与胃癌患者的复发情况密切相关。

关键词: 胃癌; 胃癌根治术; 免疫组化; 癌胚抗原; 糖链抗原 19-9; 核仁纺锤体相关蛋白 1

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0372-02

胃癌的预后与临床治疗、生物学、病理类型、病变位置、临床分期等指标密切相关^[1]。进展期胃癌病情进展迅速,恶化度较高,手术效果不甚理想,预后较差,严重影响患者的生命健康及质量。有研究认为,接受胃癌根治术的进展期胃癌患者检测癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、核仁纺锤体相关蛋白 1(Nusap1)水平可评估胃癌的复发情况^[2],探析胃癌组织中 Nusap1 的表达水平具有重要的临床价值。本研究选取我院接受胃癌根治术患者检测其胃癌组织的 Nusap1 水平。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2009 年 3 月至 2014 年 3 月接受胃癌根治术的 100 例进展期胃癌患者,年龄 29~69(54.6 ± 1.5)岁;其中女 40 例,男 60 例;纳入标准:符合中华医学会肿瘤科学会制定的进展期胃癌的诊断标准^[3];经临床特征、影像学、实验室检查确诊。其中表浅型 30 例,肿块型 35 例,溃疡型 35 例;病理分期:Ⅰ期 20 例,Ⅱ期 30 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 30 例。全部患者均无重要器官严重病变,无其他器官部位肿瘤,同期入选体检健康者 100 例为正常组,其中男 60 例,女 40 例,年龄 26~70(51.1 ± 2.0)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 方法 选取胃癌组织及正常胃组织,制作石蜡组织块:予以取材、固定、冲洗、脱水、透明、浸蜡、包埋;免疫组织化学染色:切片、捞片、烤片及水化,将每个标本切片置于 38℃ 水面上,切片充分展平后进行组织防脱载玻片捞片,切片置于组织防脱载玻片偏下方,烘干后置于烤箱内 61℃ 1 h,二甲苯脱蜡,后梯度酒精水化,抗原修复:pH 值 6.5 的枸橼酸钠缓冲液倒入耐高温湿盒内,保证修复液高度超过玻片 3~4 cm;滴加 3% 双氧水,室温孵育 10 min 后将内源性酶活化,PBS 冲洗 3 min,共 3 次,滴加一抗后在 4℃ 冰箱内放置过夜;湿盒取出,室温复温 45 min,PBS 冲洗 5 min,共 3 次,滴加 B 液,放置室温下 20 min,PBS 冲洗 5 min,共 3 次,滴加试剂 C,37℃ 下孵育 35 min,PBS 冲洗 5 min,共 3 次;DAB 法室温显色,自来水浸泡终止显色,苏木素复染 2 min,1% 盐酸酒精返蓝。抽取受检者空腹血 3 ml,不加入抗凝剂,凝血后进行血清分离并检测血清 CEA、CA19-9 指标水平。比较胃癌组织与正常胃组织 Nusap1 阳性表达水平及胃癌组与正常组血清 CEA、CA19-9 阳性表达水平;术后对患者进行定期随访,比较 Nusap1 高表达组、Nusap1 低表达组术后 6、12、18、24 个月肿瘤复发情况。

1.3 药物与仪器 瑞士罗氏公司生产的 ELEC-SYS2010 型全自动电化学发光免疫分析系统及配套试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Nusap1、CEA、CA19-9 的阳性表达情况
胃癌组织中的 Nusap1 阳性表达水平显著高于正常胃组织,胃癌组血清 CEA、CA19-9 阳性表达水平显著高于正常组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 Nusap1 高表达组、Nusap1 低表达组术后肿瘤复发情况
Nusap1 高表达组术后 6、12、18、24 个月肿瘤复发情况显著高于 Nusap1 低表达组(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 两组 Nusap1、CEA、CA19-9 的阳性表达情况比较
例(%)

组别	例数	Nusap1	CEA	CA19-9
胃癌组	100	89(89.0)	78(78.0)	83(83.0)
正常组	100	51(51.0)	40(40.0)	45(45.0)
χ^2 值		34.38	29.85	31.34
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

表 2 不同 Nusap1 表达水平的术后肿瘤复发情况比较
例(%)

组别	例数	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
Nusap1 高表达组	60	13(21.7)	19(31.7)	22(36.7)	26(43.3)
Nusap1 低表达组	40	2(5.0)	4(10.0)	6(15.0)	9(22.5)
χ^2 值		5.23	6.36	5.59	4.58
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

胃癌的致死率和发病类型均较高,与遗传、感染幽门螺杆菌、环境地域等因素有关^[4-5]。胃癌的预后与治疗方案的选择、生物学行为、病理类型、发病位置、临床分期等指标密切相关^[6-7]。胃癌早期无特异性临床特征,部分患者出现与溃疡病变相似症状、呕吐、恶心等上消化道症状,进展期则出现体重进行性降低及疼痛、乏力、食欲降低^[8]。以手术切除为主的胃癌治疗已取得较大进展,但术后复发仍是影响胃癌疗效的主要因素。大量文献研究显示,胃癌组织中 Nusap1 表达水平高与胃癌患者的复发情况密切相关^[9]。

本研究结果显示:胃癌组织中的 Nusap1 阳性表达水平显著高于正常胃组织,胃癌组血清 CEA、CA19-9 阳性表达水平显著高于正常组,差异均有统计学意义;Nusap1 高表达组术后 6、12、18、24 个月肿瘤复发率显著高于 Nusap1 低表达组,与刘颖等^[10]的研究结果一致。CEA 来源于内胚层上皮组织,为人类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白,具有抑制免疫功能,可促使癌细胞发生转移。CA19-9 为高分子糖蛋白,可

用于多种腺癌联合检测。Nusap1 为 2003 年报道的一种 ORF(open reading frame)长约 1.3 kB,相对分子质量为 5 500 的微管结合蛋白。Nusap1 是参与细胞周期调节的一种蛋白质,主要定位为核仁,其高表达水平可引发微管集聚成束,引发多种细胞的 M 期阻滞,在细胞有丝分裂周期中参与染色体的分离、纺锤体的组装;有研究表明,Nusap1 在多种肿瘤组织中呈高表达状态,可用于评估胃癌的术后复发情况。研究证实肝癌组织与正常肝组织相比 Nusap1 处于高表达状态,另有实验推测 Nusap1 在胰腺癌组织中的高表达可导致肿瘤对化疗药物的耐药性,从而导致 Nusap1 高表达的胰腺癌预后不良。在黑色素瘤中,Nusap1 mRNA 的高表达状态同样能增加肿瘤的侵袭性。在乳腺癌的研究中,同样提示 Nusap1 的高表达增加了乳腺癌的恶性风险。这些研究均表明,Nusap1 与癌症的进展和侵袭性相关。但目前 Nusap1 与胃癌的预后的关系未明确。本研究显示胃癌组织中的 Nusap1 阳性表达率显著高于正常组织,且 Nusap1 高表达组的术后 6、12、18、24 个月的肿瘤复发率显著高于胃癌组织 Nusap1 低表达组。

综上所述,胃癌组织中 Nusap1 高表达与胃癌患者的复发情况密切相关。

参考文献

- [1] 陈佳佳,吴荣. 5 种肿瘤标志物在胃癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. 中国医科大学学报,2011,40(8):335-336.
- [2] 程鹏. 胃癌诊断中肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 的水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2014,19(20):179-182.
- [3] 俞鑫苗,陈伟鑫. 胃液和血清 CA125、CA199、CEA 及 CA242 在胃癌诊断中的意义[J]. 中国现代医生,2011,49(15):117-119.
- [4] 赵连爽,云科,董西华. 胃癌患者血清中 CA72-4、CEA 和 CA19-9 水平及其与病理特征的相关性[J]. 中国医科大学学报,2014,43(3):144-146.
- [5] 焦淑成,王恒,杜彦峰,等. 血清 CEA 和 CA199 表达水平评估胃癌病情的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,23(6):137.
- [6] 陈海燕. CA724、CEA、CA242、CA199 肿瘤标志物联合检验在胃癌中的诊断价值[J]. 中国医药导报,2012,9(31):335-337.
- [7] Skoog EC, Sjöling Å, Navabi N, et al. Human gastric mucins differentially regulate Helicobacter pylori proliferation, gene expression and interactions with host cells[J]. PLoS One,2012,7(5):e36378.
- [8] Gunning AP, Kirby AR, Fuell C, et al. Mining the "glycocode"--exploring the spatial distribution of glycans in gastrointestinal mucin using force spectroscopy[J]. FASEB J,2013,27(6):2342-2354.
- [9] Chen XZ, Zhang WH, Yang K, et al. Quantitative comparisons of summary receiver operating characteristics (sROC) curves among conventional serological tumor biomarkers for predicting gastric cancer in Chinese population[J]. Tumour Biol,2014,35(9):9015.
- [10] 刘颖,林中,胡琼花. 血清肿瘤标志物对胃癌诊断及预后判断的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2010,14(4):558-560.