

• 短篇论著 •

YAP1、FAT4 蛋白在卵巢癌组织中的表达特点及临床意义

胡紫薇,刘显灼,戴小财,李 维

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院急诊科,湖北武汉 430000)

摘 要:**目的** 探讨 Yes 相关蛋白(YAP1)、FAT4 蛋白在卵巢癌组织中的表达及其相互之间的关系。**方法** 选取该院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收集的术后卵巢癌组织 80 例(恶性组)、卵巢良性肿瘤组织 80 例(良性组)为研究对象,采用免疫组织化学染色检测 2 组标本中的 YAP1、FAT4 蛋白表达水平,采用 Spearman 秩相关分析法探讨二者间的关系,并分析两类蛋白与卵巢癌的病理类型、分化程度、临床分期、淋巴结转移之间的关系。**结果** 恶性组患者的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白阳性表达率分别为 61.25%、71.25%,均显著高于良性组(18.75%、26.25%),差异有统计学意义($P<0.05$)。卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白与 FAT4 蛋白阳性表达呈显著正相关性($r=0.629, P=0.000$)。卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白阳性表达与肿瘤分化程度、临床分期有关($P<0.05$);FAT4 蛋白阳性表达与卵巢癌患者的肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结是否转移有关($P<0.05$)。**结论** 卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达上调,相互间呈正相关关系,与卵巢癌的发生发展关系密切。

关键词: Yes 相关蛋白; FAT4 蛋白; 卵巢癌; 卵巢良性肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.030

文章编号:1673-4130(2019)16-2032-03

中图法分类号:R737.31,R446.6

文献标识码:B

流行病学研究证实,卵巢癌的发病率在(252~627)/10 万人,近年来,其发病率或病死率等具有一定的上升趋势^[1]。临床上卵巢癌患者的无瘤生存时间较短,治疗后 5 年内的病死率仍然超过 35%^[2]。在分析研究卵巢癌发病机制的过程中发现,肿瘤相关生物学蛋白分子的表达改变,能够影响卵巢癌的癌细胞生物学特征,导致癌细胞增殖、分化成熟障碍,促进卵巢癌的发生。Yes 相关蛋白(YAP1)的表达能够通过促进 HIPPO 信号通路的激活,导致下游肿瘤细胞的异常持续性增殖,促进卵巢癌的早期发生过程^[3-4]。FAT4 蛋白是重要的甲基化修饰因子,其能够通过通过对卵巢上皮细胞的甲基化作用,增加基因突变的风险,导致基因错配修复能力的显著下降^[5]。有研究探讨 YAP1 蛋白在卵巢癌中的表达情况,认为 YAP1 蛋白的高表达是增加卵巢癌患者临床分期进展、临床预后恶化的重要风险^[6],但对于 YAP1 蛋白或 FAT4 蛋白与卵巢癌患者临床病理特征的关系研究较少。为探讨 FAT4 蛋白、YAP1 蛋白与卵巢癌的发生关系,本研究选取本院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收集的术后卵巢癌组织,探讨不同的蛋白表达情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收集的术后卵巢癌组织 80 例(恶性组)、卵巢良性肿瘤组织 80 例(良性组)为研究对象。恶性组患者年龄 34~67 岁,平均(54.8±9.6)岁;临床分期:Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 20 例,Ⅲ期 38 例,Ⅳ期 14 例;分化程度:G1 级 14 例,G2 级 21 例,G3 级 45 例;病理学类型:浆液性囊腺瘤 37 例,黏液性囊腺瘤 28 例,卵巢子宫内膜样癌 15 例;发生淋巴结转移 39 例。良性组患者年龄

35~69 岁,平均(53.5±10.0)岁,其中浆液性囊腺瘤 59 例,黏液性囊腺瘤 21 例。2 组患者的年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)卵巢癌的临床分期为Ⅰ~Ⅳ期;(2)手术后经病理学检查证实为卵巢癌或卵巢良性肿瘤;(3)未使用放化疗治疗、免疫治疗;(4)纳入对象资料完整。排除标准:(1)未经病理学证实;(2)转移性卵巢癌。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学方法 石蜡切片脱蜡至水,过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,3% H_2O_2 ,室温 10 min(避光),10 mmol/L pH 6.0 枸橼酸钠缓冲液,PBS 冲洗 5 min,滴加正常山羊或兔血清封闭处理,37℃ 15 min。用滤纸吸去血清,不洗,直接滴加第一抗体,37℃ 2 h,滴加生物素化二抗,37℃ 40 min,PBS 冲洗 5 min,DAB 显色,苏木素复染,加拿大树胶或中性树胶封片。

1.3.2 免疫组织化学结果判定 YAP1 蛋白的阳性着色表达于细胞质、细胞核,FAT4 蛋白定位于细胞核,二者阳性均呈黄色、棕黄色、褐色表达。(1)根据着色强度:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为褐色、黑色;(2)根据阳性细胞比例:阳性细胞数目所占比例≤10%为 1 分,阳性细胞所占比例 11%~50%为 2 分,阳性细胞数 51%~75%为 3 分,阳性细胞数所占比例>75%为 4 分。2 种积分相乘总分<3 分为阴性,≥3 分为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料数据以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2

检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析法;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组标本的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白阳性表达率比较 恶性组患者的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白阳性表达率分别为 61.25%、71.25%,均显著高于良性组的 18.75%、26.25%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组标本的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白阳性表达率比较[n(%)]					
组别	n	YAP1 蛋白		FAT4 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
恶性组	80	49(61.25)	31(38.75)	57(71.25)	23(28.75)
良性组	80	15(18.75)	65(81.25)	21(26.25)	59(73.75)
χ^2		30.104		32.420	
P		0.000		0.000	

2.2 卵巢癌组织的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达相关性 卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白与 FAT4 蛋白阳性表达呈显著正相关关系($r=0.629, P=0.000$),见表 2。

表 2 卵巢癌组织的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达相关性			
YAP1 蛋白	FAT4 蛋白		合计
	阳性	阴性	
阳性	46	3	49
阴性	11	20	31
合计	57	23	60

2.3 卵巢癌组织的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达与患者临床病理特征的关系 卵巢癌组织中的 YAP1 蛋的阳性表达与肿瘤分化程度、临床分期有关($P<0.05$);FAT4 蛋白阳性表达与卵巢癌患者的肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结是否转移有关($P<0.05$),见表 3~4。

表 3 卵巢癌组织的 YAP1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]				
病理特征	YAP1 蛋白阳性 (n=49)	YAP1 蛋白阴性 (n=31)	χ^2	P
分化程度			6.327	0.012
G1+G2	16(45.71)	19(54.29)		
G3	33(73.33)	12(26.67)		
TNM 分期			6.14	0.013
I 期+II 期	12(42.86)	16(57.14)		
III 期+IV 期	37(71.15)	15(28.85)		
病理学类型			2.84	0.242
浆液性	24(64.86)	13(35.14)		
黏液性	17(60.71)	11(39.29)		
内膜样癌	8(53.33)	7(46.67)		
淋巴结转移			0.941	0.332
是	26(66.67)	13(33.33)		
否	23(56.10)	18(43.90)		

表 4 卵巢癌组织的 FAT4 蛋白表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]				
病理特征	FAT4 蛋白阳性 (n=57)	FAT4 蛋白阴性 (n=23)	χ^2	P
分化程度			8.742	0.003
G1+G2	19(54.29)	16(45.71)		
G3	38(84.44)	7(15.56)		
TNM 分期			6.572	0.01
I 期+II 期	15(53.57)	13(46.43)		
III 期+IV 期	42(80.77)	10(19.23)		
病理学类型			1.603	0.449
浆液性	25(67.57)	12(32.43)		
黏液性	20(71.43)	8(28.57)		
内膜样癌	12(80.00)	3(20.00)		
淋巴结转移			9.427	0.02
是	34(87.18)	5(12.82)		
否	23(56.10)	18(43.90)		

3 讨 论

环境因素、遗传因素等均可能影响卵巢癌的发生,促进卵巢癌临床病理特征的进展。作为生殖系统常见的恶性肿瘤,卵巢癌的无瘤生存时间不足 38 个月^[7],包括手术在内的相关综合性治疗措施治疗后的 3 年病死率仍然超过 35%^[8]。现阶段临床缺乏对卵巢癌早期诊断的有效生物学血清分子,而本研究通过探讨肿瘤相关蛋白的表达,为揭示卵巢癌的发生机制提供参考,为卵巢癌的免疫靶向治疗提供基础,为卵巢癌早期高危人群的血清学筛查提供依据。

生物学因子的浓度波动,能够在促进肿瘤细胞的早期核异型性的发生或中晚期临床病理特征进展中发挥重要作用,能够调控癌细胞的生物学特性,干预癌细胞的扩散和转移速率等,进而影响患者的整体生存预后。YAP1 是重要的信号通路激活因子,其对于 HIPPO 信号通路的激活作用,能够提高卵巢癌上皮细胞核 DNA 的转录风险,导致启动子的增强和增强子的激活,增加癌细胞的调控异常风险。基础方面的研究也显示,YAP1 够诱导癌细胞对于基底膜的黏附和浸润,增加其突破基底膜的风险^[9-10];FAT4 蛋白能够与卵巢癌细胞膜内的转录基因结合,促进其甲基化的修饰,提高癌细胞的浸润能力,从而为癌细胞变形能力的获得及转移风险的提升提供基础。基础领域的研究也认为,FAT4 蛋白能够通过诱导癌细胞的伪足形成及对于淋巴结的黏附,从而提高了其脑部转移及肺部转移的风险^[11]。

本次研究发现,在卵巢癌病灶组织中,YAP1 蛋白、FAT4 蛋白的表达阳性率均明显上升,高于良性组病灶组织,差异较为明显,提示 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白二者均可能影响卵巢癌的发生过程。荟萃国内外的相关研究,笔者认为 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白主要通过以下几个方面的因素影响卵巢癌的发生发展^[12-13]:(1)YAP1 蛋白能够导致体内 HIPPO 信号通路的激活,导致癌细胞膜内的第二信使如钙离子或者三磷酸腺苷的浓度上调,增加癌细胞的转录激活风

险;(2)FAT4 蛋白的表达能够导致癌细胞错配基因修复能力下降,导致癌细胞肿瘤相关基因突变风险增强,增加相关肿瘤效应分子的激活风险。安锦丹等^[14]研究也通过免疫组织化学分析研究揭示卵巢癌病灶组织中的 YAP1 蛋白的表达情况,发现 YAP1 蛋白的表达阳性率可平均上升 28%,同时在病死率较高或者临床分期较晚的卵巢癌病灶组织中,YAP1 蛋白的表达阳性率可进一步上升。相关关系分析结果显示,YAP1 蛋白、FAT4 蛋白的表达具有一定的内在关系,二者可能相互影响,进而促进肿瘤转录基因的表达,在肿瘤细胞的生物学特征的变化方面发挥了重要的调控作用,但具体的机制仍然需要后续研究进一步证实。卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白阳性表达与肿瘤分化程度、临床分期具有关,提示 YAP1 蛋白与卵巢癌的临床病理特征密切相关,这主要是由于 YAP1 蛋白能够影响到卵巢癌细胞的分化成熟过程,提高癌细胞对临近正常上皮组织的浸润能力;FAT4 蛋白阳性表达与卵巢癌患者的肿瘤分化程度、临床分期、发生淋巴是否结转移有关,这主要与 FAT4 蛋白能够影响到卵巢癌细胞对于淋巴结的黏附能力等有关。

综上所述,卵巢癌组织中的 YAP1 蛋白、FAT4 蛋白表达上调,相互间呈正相关性,与卵巢癌的发生发展关系密切。

参考文献

[1] KURTA M L,EDWARDS R P,MOYSICH K B,et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer[J]. J Clin Oncol,2014,32(36): 4102-4112.

[2] LEE Y C,LEE C H, TSAI H P,et al. Targeting of topoisomerase I for prognoses and therapeutics of camptothecin-resistant ovarian cancer[J]. PLoS One,2015,10(7): e0132579.

(上接第 2011 页)

[15] 王苗,王伟,胡牧,等. 缺氧诱导因子 1 α 和葡萄糖转运蛋白 1 在肺腺癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床,2017,29(7):447-452.

[16] ZHAO X,LU C,CHU W,et al. MicroRNA-124 suppresses proliferation and glycolysis in non-small cell lung cancer cells by targeting AKT-GLUT1/HK II [J]. Tumour Biol,2017,39(5):1010428317706215.

[17] 刘焱伟. HIF-1 α 、GLUT1 在胃癌中的表达及临床意义[D]. 贵阳:贵阳医学院,2014.

[18] SCHEEPERS A,JOOST H G,SCHURMANN A. The glucose transporter families SGLT and GLUT:Molecular basis of normal and aberrant function[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2004,28(5):364-371.

[19] 刘艳彩,刘学刚,赵岭岭,等. 胃癌中葡萄糖转运蛋白 1, 缺氧诱导因子-1 α 的表达及临床意义[J]. 医学信息,2016,29(28):61-62.

[20] NOGUCHI Y,MARAT D,SAITO A,et al. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors [J].

[3] 史梦婕,邵松军,李洁媚,等. Hippo 通路 with 肿瘤相关性研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2014,36(3):361-365.

[4] 林帅,李淑媛,王洪玲,等. YAP 蛋白核过表达与卵巢癌腹膜及淋巴结转移的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(21):4019-4023.

[5] 陶方方,沈敏鹤,阮善明. 卵巢癌转移相关的分子机制探讨[J]. 中华中医药学刊,2014,32(10):2378-2381.

[6] 金志红,任彩萍,史彩霞,等. 卵巢癌组织 Hippo-Yes 相关蛋白表达与临床病理参数及增殖凋亡相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(2):125-128.

[7] KIM H S,KIM T H,CHUNG H H,et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis[J]. Br J Cancer,2014,110(7):1878-1890.

[8] BUSUTTLIL R A,GEORGE J,TOTHILL R W,et al. A signature predicting poor prognosis in gastric and ovarian cancer represents a coordinated macrophage and stromal response[J]. Clin Cancer Res,2014,20(10):2761-2772.

[9] 黄绮丹,冯艳玲,顾海风,等. 上皮性卵巢癌转移模式相关分子初探[J]. 现代妇产科进展,2017,29(12):901-904.

[10] 陈燕,刘静,李滔,等. 卵巢癌组织中 Yes-相关蛋白和 p73 的表达及其临床意义[J]. 海南医学,2017,28(10):1560-1562.

[11] 王清华,徐风亮,许祯杰. 卵巢癌肿瘤分子标记物联合动态监测的研究与临床应用[J]. 中国临床实用医学,2014,5(4):24-26.

[12] XIA Y,CHANG T,WANG Y,et al. YAP promotes ovarian cancer cell tumorigenesis and is indicative of a poor prognosis for ovarian cancer patients [J]. PLoS One,2014,9(3):e91770.

[13] 李晨,吴玉梅. 卵巢癌与相关分子转移机制的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(1):61-65.

[14] 安锦丹,王洪伟,魏宝霞,等. 卵巢癌组织中 YAP、P73 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(27):15-17.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-28)

Hepatogastroenterology,1999,46(28):2683-2689.

[21] 胡志超,金浩生,林叶,等. Ki67 和 Glut1 在肝细胞癌中的表达及预后意义[J]. 肝脏,2015,17(5):393-395.

[22] 梁辉,姬宏斌,马力群,等. 缺氧诱导因子 1 α 与葡萄糖转运蛋白 1 在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2014,21(1):27-30.

[23] HAYASHI M,SAKATA M,TAKEDA T,et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1 alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells[J]. J Endocrinol,2004,183(1): 145-154.

[24] VAUPEL P,MAYER A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome [J]. Cancer Metastasis Rev,2007,26(2):225-239.

[25] 周平. HIF-1 α 与 Glut1 在肝癌和胰腺导管癌中的表达丰度比较及其意义分析[D]. 上海:复旦大学,2012.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-03-12)