

• 论 著 •

Gal-3 及 StarD13 在卵巢癌组织及癌旁组织中的表达差异及临床意义

许莹平, 王文新, 朱 辉[△]

湖北省十堰市人民医院妇科, 湖北十堰 442000

摘 要:目的 探讨半乳糖凝聚素-3(Gal-3)、类固醇敏感性调节蛋白相关脂类转运体结构域 13(StarD13)在卵巢癌组织及癌旁组织中的阳性表达差异及临床意义。方法 选取 2018 年 11 月至 2021 年 1 月该院收治的 106 例上皮性卵巢癌患者作为研究对象, 收集患者卵巢癌组织及癌旁组织标本, 采用免疫组织化学检测组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达情况, 分析其与患者临床病理、顺铂化疗耐药的关系。结果 卵巢癌组织中 Gal-3 阳性表达率高于癌旁组织, StarD13 阳性表达率低于癌旁组织, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Gal-3 阳性表达率与卵巢癌患者组织学分级、淋巴结转移有关($P < 0.05$), StarD13 阳性表达率与卵巢癌患者国际妇产科联盟临床分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$); 顺铂耐药组 Gal-3 阳性表达率高于顺铂敏感组, StarD13 阳性表达率低于顺铂敏感组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 受试者工作特征曲线分析结果显示, Gal-3、StarD13 预测顺铂耐药的曲线下面积(AUC)分别为 0.796、0.789, 二者联合检测的 AUC 为 0.923, 高于单项指标检测的预测价值($P < 0.05$)。结论 与癌旁组织比较, 卵巢癌组织 Gal-3 阳性表达率偏高、StarD13 阳性表达率偏低, 二者均与卵巢癌患者淋巴结转移有关, 能在一定程度上预测卵巢癌的病情进展及顺铂化疗的耐药情况。

关键词: 卵巢癌; 临床病理; 半乳糖凝聚素-3; 类固醇敏感性调节蛋白相关脂类转运体结构域 13

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.021

中图法分类号:R737.31;R446.8

文章编号:1673-4130(2022)20-2541-04

文献标志码:A

Expression difference and clinical significance of Gal-3 and StarD13 in ovarian cancer and para-carcinoma tissues

XU Yingping, WANG Wenxin, ZHU Hui[△]

Department of Gynecology, Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Objective To investigate the positive expression difference and clinical significance of galectin-3 (Gal-3) and StAR-related lipid transfer domain protein 13(StarD13) in ovarian cancer and para-carcinoma tissues. **Methods** A total of 106 patients with ovarian cancer admitted to the hospital from November 2018 to January 2021 were selected as research objects. The ovarian cancer tissues and para-carcinoma tissues of patients were collected. The positive expression levels of Gal-3 and StarD13 in ovarian cancer tissues and para-carcinoma tissues were detected by immunohistochemistry, and their relationship with clinical pathology and cisplatin chemotherapy resistance was analyzed. **Results** The positive expression rate of Gal-3 in ovarian cancer tissues was higher than that in para-carcinoma tissues, and the positive expression rate of StarD13 was lower than that in para-carcinoma tissues, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rate of Gal-3 was related to the pathological grade and lymph node metastasis of ovarian cancer patients ($P < 0.05$), and the positive expression rate of StarD13 was related to the clinical stage of International Federation of Gynecology and Obstetrics and lymph node metastasis in ovarian cancer patients ($P < 0.05$). The positive expression rate of Gal-3 in cisplatin resistant group was higher than that in cisplatin sensitive group and the positive expression rate of StarD13 in the cisplatin resistant group was lower than that in cisplatin sensitive group ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve results showed that the area under the curve (AUC) of Gal-3 and StarD13 in predicting cisplatin resistance was 0.796 and 0.789, respectively, and the AUC of combined detection was 0.923, which was higher than those of the single detections ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the para-carcinoma tissues, the positive expression rate of Gal-3 in ovarian cancer tissues is higher and the positive expression rate of StarD13 is lower. Both of them are related to lymph node metastasis of ovarian cancer patients, which could predict the disease progression of ovarian cancer and the resistance to cisplatin chemotherapy to a certain extent.

Key words: ovarian cancer; clinical pathology; galectin-3; stAR-related lipid transfer domain protein 13

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其中 90% 以上为上皮性卵巢癌^[1]。卵巢癌起病隐匿,70% 以上患者确诊时已为中晚期,5 年生存率仅为 30%~40%^[2]。尽管多数卵巢癌患者对以顺铂类药物为基础的化疗较为敏感,但后期复发依然较为常见。相关研究显示,超过 90% 的上皮性卵巢癌患者死于化疗耐药,因此,明确化疗耐药相关分子机制,寻找较为有效的治疗靶标和耐药逆转剂对改善治疗效果具有重要意义^[3]。目前已有研究发现,半乳糖凝聚素-3(Gal-3)、类固醇敏感性调节蛋白相关脂类转运体结构域 13(StarD13)在卵巢癌中表达异常,并且与甲状腺癌、膀胱癌等实体恶性肿瘤化疗的敏感性有关^[4-5]。本研究通过验证卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达情况,探讨其与卵巢癌患者临床病理、化疗耐药的关系及可能机制,为改善卵巢癌化疗耐药和患者预后提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2021 年 1 月本院收治的 106 例上皮性卵巢癌患者作为研究对象,平均年龄(56.47±11.42)岁;组织分型^[6]:浆液性 52 例,黏液性 41 例,透明细胞癌 7 例,子宫内膜样癌 6 例;国际妇产科联盟(FIGO)临床分期^[7]:I 期 9 例,II 期 30 例,III 期 40 例,IV 期 27 例;组织学分级^[8]:G1 级 21 例,G2 级 30 例,G3 级 55 例;有淋巴结转移 38 例,无淋巴结转移 68 例。纳入标准:(1)经术后病理检查证实符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[6]中关于上皮性卵巢癌的诊断标准;(2)首次确诊患者,术后进行足疗程(I 期化疗 4~6 个疗程,II 期及以上 6~8 个疗程)顺铂联合化疗;(3)手术前未进行过放化疗;(4)临床资料完善者;(5)患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)近 3 个月内使用过激素类药物的患者;(2)存在既往卵巢手术史、心、肝、肺、肾功能严重不全或其他恶性肿瘤的患者;(3)过敏体质患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及保存 采集患者术中卵巢癌组织及癌旁组织标本,10% 甲醛固定,采用梯度浓度乙醇脱水、二甲苯脱水透明,浸入石蜡中包埋,制作成约 4 μm 厚度切片备用。

1.2.2 免疫组织化学检测组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达情况 取石蜡切片进行脱蜡至水,乙二胺四乙酸缓冲液行抗原修复,滴加过氧化物酶阻断液,随后动物非免疫血清封闭 15 min,加一抗(1:50 稀释,鼠抗人 Gal-3 抗体试剂盒购自北京中山生物技术开发公司;鼠抗人 StarD13 抗体试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司)孵育 4 ℃ 过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,采用生物素标记的二抗室温孵育,孵育完成后加入链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶

液,PBS 冲洗后采用二甲氨基偶氮苯液(试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司)显色。此过程在显微镜下观察以防显色过度,随后采用苏木素复染、乙醇脱水、二甲苯透明、中性胶封片、镜检。

1.2.3 结果判读 在光学显微镜下观察,随机选择 5 个高倍视野并按染色强度计分:无色 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;同时按照阳性细胞比例计分,其中阳性细胞比例低于 5% 者 0 分,5%~25% 者 1 分,>25%~50% 者 2 分,>50%~75% 者 3 分,>75% 者 4 分;蛋白表达量=染色强度计分×阳性细胞比例计分,其中 5 分及以上作为目的蛋白表达阳性(+),低于 5 分为目的蛋白表达阴性(-)。每张切片由本院 2 名病理科医师分别判读,并取表达量均值作为最终判断结果。

1.3 观察指标 比较卵巢癌组织、癌旁组织 Gal-3、StarD13 阳性表达情况,并分析 Gal-3、StarD13 阳性表达结果与卵巢癌患者不同临床病理特征的关系。根据文献[9]提出的标准将化疗后患者分为敏感组和耐药组,将化疗后缓解且停药 6 个月以后复发者作为顺铂敏感组(65 例),将初治有效但 6 个月以内出现复发灶者作为顺铂耐药组(41 例),比较顺铂耐药组和顺铂敏感组卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达情况,并分析 Gal-3、StarD13 对顺铂化疗耐药的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 Gal-3、StarD13 阳性表达情况对卵巢癌患者化疗耐药的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较 卵巢癌组织中 Gal-3 阳性表达率高于癌旁组织,StarD13 阳性表达率低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同组织 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较[n(%)]

类别	n	Gal-3		StarD13	
		阳性	阴性	阳性	阴性
卵巢癌组织	106	54(50.94)	52(49.06)	41(38.68)	65(61.32)
癌旁组织	106	16(15.09)	90(84.91)	76(71.70)	30(28.30)
χ^2		30.798		23.365	
P		<0.001		<0.001	

2.2 不同病理特征卵巢癌患者卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较 Gal-3 阳性表达率与卵巢癌患者组织学分级、淋巴结转移均有关($P<0.05$);StarD13 阳性表达率与卵巢癌患者 FIGO 临床分期、

淋巴结转移均有关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 顺铂耐药组和顺铂敏感组卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较 顺铂耐药组 Gal-3 阳性

表达率高于顺铂敏感组,StarD13 阳性表达率低于顺铂敏感组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 不同临床病理特征卵巢癌患者卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较[$n(\%)$]

临床病理特征	<i>n</i>	Gal-3 阳性	χ^2	<i>P</i>	StarD13 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			1.462	0.227		1.096	0.295
<50	61	28(45.90)			21(34.43)		
≥50	45	26(57.78)			20(44.44)		
肿瘤最大径(cm)			0.316	0.574		0.102	0.750
<5	46	22(47.83)			17(36.96)		
≥5	60	32(53.33)			24(40.00)		
组织分型			0.388	0.587		2.893	0.235
浆液性	52	30(57.69)			17(32.69)		
黏液性	41	21(51.22)			20(48.78)		
其他	13	3(23.08)			4(30.77)		
FIGO 临床分期			2.066	0.151		16.814	<0.001
I~Ⅱ期	39	15(38.46)			25(64.10)		
Ⅲ~Ⅳ期	67	39(58.21)			16(23.88)		
组织学分级			21.706	<0.001		0.824	0.364
G1~G2 级	51	14(27.45)			22(43.14)		
G3 级	55	40(72.73)			19(34.55)		
淋巴结转移			5.224	0.022		6.359	0.023
有	38	25(65.79)			18(47.37)		
无	68	29(42.65)			16(23.53)		

表 3 顺铂耐药组和顺铂敏感组卵巢癌组织中 Gal-3、StarD13 阳性表达结果比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Gal-3		StarD13	
		阳性	阴性	阳性	阴性
顺铂耐药组	41	36(87.80)	5(12.20)	7(17.07)	34(82.93)
顺铂敏感组	65	18(27.69)	47(72.31)	34(52.31)	31(47.69)
χ^2		36.353		13.160	
<i>P</i>		<0.001		<0.001	

2.4 Gal-3、StarD13 表达对顺铂耐药的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, Gal-3、StarD13 预测顺铂耐药的 AUC 分别为 0.796、0.789,二者联合检测的 AUC 为 0.923,高于单项指标检测的预测价值($P<0.05$),见图 1、表 4。

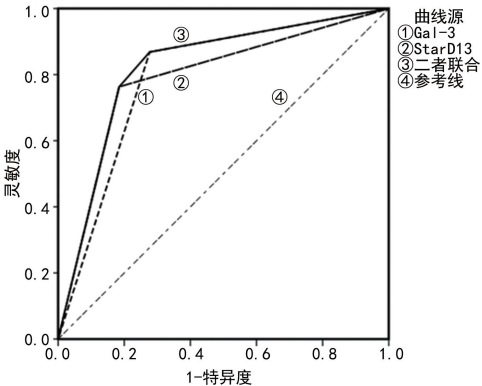


图 1 Gal-3、StarD13 预测顺铂耐药的 ROC 曲线

表 4 Gal-3、StarD13 表达对顺铂耐药的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
Gal-3	86.8	72.3	0.796	0.705~0.886
StarD13	76.3	81.5	0.789	0.693~0.885
二者联合	91.2	84.5	0.923	0.895~0.950

3 讨 论

卵巢癌是一种起病隐匿、缺乏早期诊断技术的恶性肿瘤,目前主要治疗方式为肿瘤减灭术与铂类药物辅助化疗相结合,但有相当一部分患者治疗后出现复发或转移扩散^[10]。相关研究显示,晚期卵巢癌患者的 5 年生存率低于 30%,而化疗药物耐药是此类患者死亡的重要原因^[11]。因此,寻找早期诊断及逆转耐药的分子靶点是改善患者预后的重要方向。

Gal-3 是半乳糖凝集素家族的唯一嵌合型蛋白,由 14 号染色体的 LGALS 基因编码,在胚胎形成、细胞增殖、凋亡及分化过程中起重要作用^[12-13]。相关研究显示, Gal-3 在多种恶性肿瘤中表达,且其表达强度与恶性肿瘤进展、侵袭、转移能力有关^[14]。有学者将干扰 Gal-3 表达的质粒转入卵巢透明细胞癌中发现,由顺铂诱导的细胞凋亡水平明显升高,而消除基因沉默效应后细胞凋亡情况随之改善^[15]。StarD13 是一种具有 START 结构域的信号蛋白,主要参与体内脂质代谢及转运过程。相关研究显示,StarD13 可参与

调节卵巢透明癌细胞的生长、黏附及肿瘤血管形成等过程,从而影响肿瘤的侵袭和转移^[16]。有学者认为,StarD13 低表达可增强血管生成反应,减弱内皮细胞的黏附能力,可促进肿瘤细胞迁移和小血管形成,并且最终加速肿瘤的恶性进展^[17]。目前已有研究发现,StarD13 在乳腺癌中呈低表达,并且参与了癌细胞的转移过程^[18],但在卵巢癌中的作用尚不明确。

本研究发现,Gal-3 在卵巢癌组织中阳性表达率较癌旁组织明显升高,StarD13 阳性表达率较癌旁组织降低,其中 Gal-3 阳性表达率与卵巢癌患者组织学分级、淋巴结转移均有关,StarD13 阳性表达率与卵巢癌患者 FIGO 临床分期、淋巴结转移均有关,由此提示 Gal-3 和 StarD13 均参与了卵巢癌的发生和发展过程,并且均与淋巴结转移有关。Gal-3、StarD13 在组织学分级、FIGO 临床分期中表达存在差异,可能与两种分级方式不同有关。此外,本研究结果显示,顺铂耐药组 Gal-3 阳性表达率高于顺铂敏感组,StarD13 阳性表达率低于顺铂敏感组,由此提示 Gal-3、StarD13 表达与顺铂化疗疗效有关,其中 Gal-3 高表达提示化疗耐药,而 StarD13 高表达提示化疗敏感,这可能与 Gal-3 表达增加时肿瘤细胞凋亡受到抑制,顺铂难以通过诱导凋亡细胞发挥抗肿瘤作用,从而产生耐药性有关;而 StarD13 表达升高时加速了肿瘤细胞的凋亡,与顺铂等化疗药物诱导细胞凋亡起协同作用,因而表现为对化疗敏感^[19-20]。此外,本研究通过建立 ROC 曲线分析发现,Gal-3、StarD13 对预测顺铂耐药均具有一定价值,并且二者联合检测较单项指标检测效能更佳,提示二者联合检测对临床预测卵巢癌患者顺铂耐药有一定指导意义,有助于临床医生制订个性化化疗方案,同时针对不同耐药机制采用可能有效的耐药逆转治疗,帮助患者获益更多。

综上所述,与癌旁组织比较,卵巢癌组织中 Gal-3 阳性表达率偏高、StarD13 阳性表达率偏低,二者阳性表达率与卵巢癌患者淋巴结转移均有关,并且对判断病情进展及预测顺铂化疗及耐药均具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 李佳旋,周雪影,李亚兰. 卵巢癌患者发病危险因素及术后康复效果影响因素分析[J]. 中国卫生统计,2019,7(1):110-113.

[2] KUROKI L,GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J]. BMJ,2020,371:m3773.

[3] 辛以军,徐蓬永,栾建波. miR-92a 靶向调控 STARD13 表达促进前列腺癌 DU145 细胞侵袭和迁移的实验研究[J]. 河北医药,2021,43(15):112-116.

[4] 肖正红,谢广伦,翟焕阁,等. 沉默半乳糖凝集素-3 体外诱导卵巢癌细胞凋亡和内质网应激的实验研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(10):25-29.

[5] LHEUREUX S,BRAUNSTEIN M,OZA A M. Epithelial ovarian cancer:evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin,2019,69(4):280-304.

[6] 周琦,吴小华,刘继红,等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,7(4):162-168.

[7] ZHU H,GAN X,JIANG X,et al. ALKBH5 inhibited autophagy of epithelial ovarian cancer through miR-7 and BCL-2[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):163.

[8] HAUPTMANN S,DUBOIS A,MEINHOLD-HERLEIN I,et al. Histological grading of epithelial ovarian cancer. review and recommendation[J]. Pathologie,2014,35(5):497-503.

[9] COLERIDGE S L,BRYANT A,KEHOE S,et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,2(2):5343-5346.

[10] 李承秋. ALDH1 和 PLK4 蛋白表达水平变化与卵巢肿瘤良恶性的关系[J]. 中南医学科学杂志,2020,48(1):38-41.

[11] 王金芬,王秀文. 谷胱甘肽过氧化物酶 4 在卵巢癌组织中的表达及其与 SKOV3 细胞紫杉醇耐药的关系[J]. 中华生物医学工程杂志,2019,25(5):620-625.

[12] GUPTA S,NAG S,AGGARWAL S,et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives-a review[J]. J Ovarian Res,2019,12(1):103.

[13] AMIN N,CHAABOUNI N,GEORGE A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2020,65(6):125-138.

[14] 王柯若,李慧锴,秦宇. DNA 损伤应答通路抑制剂治疗卵巢癌的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(4):79-84.

[15] KHALIQUE S,LORD C J,BANERJEE S,et al. Translational genomics of ovarian clear cell carcinoma[J]. Semin Cancer Biol,2020,61(7):121-131.

[16] 龚科,佟秀琴,高鑫. 卵巢癌晚期的药物治疗进展[J]. 癌症进展,2020,18(22):21-23.

[17] DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M. Ovarian epithelial tumors:introduction[J]. Ann Pathol,2020,40(3):186-187.

[18] 郑丽. 卵巢癌化疗诱导周围神经病变的作用机制与临床研究进展[J]. 现代妇产科进展,2019,28(7):543-546.

[19] LHEUREUX S,GOURLEY C,VERGOTE I,et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet,2019,393(10177):1240-1253.

[20] LIU J,MENG H,NIE S,et al. Identification of a prognostic signature of epithelial ovarian cancer based on tumor immune microenvironment exploration[J]. Genomic,2020,112(6):4827-4841.