

SATB1 蛋白在胃癌组织中的表达及其与临床病理的关系

苗雨莉¹, 杨维霞¹, 付欣², 石丛艳³

1. 通用环球西航医院病理科, 陕西 西安 710021;

2. 空军军医大学西京医院病理科, 陕西 西安 710032;

3. 西北工业大学医院病理科, 陕西 西安 710072

【摘要】 目的 分析 AT 富集序列特异结合蛋白 1 (SATB1) 在胃癌中的表达情况, 并探讨其与临床病理特征的关系。方法 选取 2017 年 1~7 月通用环球西航医院收治的 62 例行手术治疗的胃癌患者为研究对象, 收集所有患者癌组织及癌旁组织, 采用免疫组织化学法(IHC)检测 SATB1 蛋白的表达水平, 分析胃癌组织中 SATB1 表达与患者临床病理特征的关系; 所有患者术后随访 2 年, 根据随访结局分为生存组和死亡组, 分析 SATB1 表达与预后的关系。结果 SATB1 在胃癌组织中阳性表达率为 54.84% (34/62), 明显高于癌旁组织的 9.68% (6/62), 差异有显著统计学意义($P < 0.01$); 胃癌患者癌组织 SATB1 阳性表达率与性别、年龄、分化程度以及肿瘤部位无相关性(均 $P > 0.05$), 而与临床分期和淋巴结转移明显相关(均 $P < 0.05$); III、IV 期患者癌组织 SATB1 阳性表达率为 69.23% (27/39), 明显高于 I、II 期患者的 30.43% (7/23), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 有淋巴结转移的胃癌患者癌组织 SATB1 阳性表达率为 70.59% (24/34), 明显高于无淋巴结转移者的 35.71% (10/28), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组患者的癌组织 SATB1 阳性表达率为 81.82% (9/11), 明显高于生存组的 49.02% (25/51), 差异有统计学意义($P < 0.05$); Kaplan-Meier 生存分析结果显示, SATB1 阴性组整体生存情况优于 SATB1 阳性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SATB1 蛋白在胃癌癌组织中高表达可能预示胃癌临床分期晚, 存在淋巴结转移以及预后不良。

【关键词】 胃癌; AT 富集序列特异结合蛋白 1; 表达; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)07-0829-03

Protein expression levels of SATB1 in gastric cancer tissue and its relationship with clinicopathology. MIAO Yu-li¹, YANG Wei-xia¹, FU Xin², SHI Cong-yan³. 1. Department of Pathology, General Aviation West China Hospital, Xi'an 710021, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Pathology, Air Force Medical University of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Pathology, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze expression of special AT-rich sequence-binding protein 1 (SATB1) in gastric cancer, and to explore its relationship with clinicopathological features. **Methods** A total of 62 patients with gastric cancer who underwent surgery in General Aviation West China Hospital from January 2017 to July 2017 were enrolled. The cancer tissues and adjacent tissues were collected, and immunohistochemistry (IHC) was applied to detect the expression level of SATB1. The relationship between SATB1 expression in gastric cancer tissue and clinicopathological features, prognosis was analyzed. All patients were divided into the survival group and death group according to follow-up outcomes of 2 years after surgery. The relationship between SATB1 expression and prognosis of the patients was analyzed. **Results** The positive expression rate of SATB1 in gastric cancer tissues was 54.84% (34/62), which was significantly higher than 9.68% (6/62) in adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive rate of SATB1 in gastric cancer tissue was not correlated with gender, age, differentiation degree or tumor location (all $P > 0.05$), while significantly correlated with clinical staging and lymph node metastasis (all $P < 0.05$). The positive expression rate of SATB1 in adjacent tissues of patients at stage III and IV was 69.23% (27/39), which was significantly higher than 30.43% (7/23) of SATB1 in adjacent tissues of patients at stage I and II ($P < 0.05$). The positive expression rate of SATB1 in adjacent tissues of gastric cancer patients with lymph node metastasis was 70.59% (24/34), which was significantly higher than 35.71% (10/28) of SATB1 in adjacent tissues of gastric cancer patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive expression rate of SATB1 in cancer tissues in the death group was 81.82% (9/11), which was significantly higher than 49.02% (25/51) of SATB1 in cancer tissues in the survival group ($P < 0.05$). The results of Kaplan-Meier survival analysis showed that overall survival in SATB1 negative group was better than that in SATB1 positive group ($P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of SATB1 protein in gastric cancer tissues may indicate late clinical stage of gastric cancer, and there is lymph node metastasis and poor prognosis.

【Key words】 Gastric cancer; Special AT-rich sequence-binding protein 1 (SATB1); Expression; Clinicopathological feature; Prognosis

胃癌具有较高的发病率和死亡率, 在癌症导致的死亡中, 胃癌居第二位, 胃癌患者早期临床症状多不明显, 且症状与胃炎等其他胃部疾病难以区别, 多数确诊

时癌症已进展至晚期^[1]。在晚期胃癌患者, 肿瘤从原发病灶发生侵袭和转移是造成患者死亡的主要原因^[2]。因此, 寻找可能预测胃癌侵袭、转移的指标对于监测病

程进展及预后判断具有重要价值。作为一种组织特异性的核基质结合蛋白,AT 富集序列特异结合蛋白 1 (special AT-rich sequence-binding protein 1, SATB1)在多数肿瘤细胞中均有异常表达,能调控涉及肿瘤发生的 1 000 多种基因的表达^[3-4]。本研究通过检测胃癌患者癌组织及癌旁组织中 SATB1 的表达水平,探讨 SATB1 表达与胃癌患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1~7 月通用环球西航医院收治的 62 例行手术治疗的胃癌患者为研究对象。入选标准:①术后经组织病理学明确诊断为胃癌;②术前无放疗和化疗史;③符合手术治疗的指征;④患者知情同意本研究。排除标准:①合并其他系统原发性肿瘤的患者;②合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;③不能配合完成本研究者。62 例患者中,男性 38 例,女性 24 例;年龄 39~78 岁,平均(61.22±11.17)岁;Ⅰ期 7 例,Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 15 例。

1.2 研究方法 收集所有患者癌组织及癌旁组织(距癌组织 5 cm 以上),称重后立刻置于-80℃液氮罐中冷冻保存。采用免疫组织化学法(IHC)检测 SATB1 蛋白的表达水平,收集患者性别、年龄、肿瘤部位、临床分期、淋巴结转移以及分化程度等临床资料,分析胃癌组织中 SATB1 表达与患者临床病理特征的关系;所有患者术后随访观察 2 年,术后随访以电话及门诊方式进行,记录患者随访期内生存情况,总生存率(overall survival, OS)计算终点为各种因素导致的死亡。根据随访结局将患者分为生存组和死亡组,分析 SATB1 在此两组间的表达差异,并进一步使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 SATB1 表达与患者预后的关系。

1.3 SATB1 检测方法

1.3.1 主要试剂 兔抗人 SATB1 多克隆抗体(英国 BeacomBio 公司),Envision 法免疫组织化学试剂盒(丹麦 DAKO 公司),DAB 显色试剂盒(丹麦 DAKO 公司)。

1.3.2 免疫组化染色及判定标准 病变组织以石蜡包埋,4 μm 连续切片至过胶玻片上,56℃条件下烤片 2 h,使用二甲苯连续脱蜡 3 次,梯度乙醇脱二甲苯,水洗。染色采用免疫组化 Envision 法,染色步骤严格按照说明书要求进行。采用 DAB 显色,严格控制显色时间,常规脱水、封片。使用已知阳性切片作为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)替代 SATB1 一抗作为阴性对照。判定标准: SATB1 为核转录因子,定位在细胞核中,以胞核出现棕黄色颗粒为阳性表达,采用二级计分法对 SATB1 表达情况进行判读,计算阳性细胞百分比并赋予分值,0~5%计为 0 分,5%~10%为 1 分,10%~50%为 2 分,50%以上计 3 分;观察染色强度并赋予分值,无色计 0 分,淡黄色计 1 分,黄色或深黄色计 2 分,黄褐色或棕褐色计 3 分。以上两项分值乘积<3 分为阴性(-),≥3 分为阳性(+)

1.4 统计学方法 应用 SPSS20.0 软件进行数据

统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验;计数资料采用率表示,采取 χ^2 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并使用 Log-rank 法进行显著性检验。所有检验均采用双侧检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SATB1 蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达 SATB1 蛋白在细胞核中呈阳性表达,显示为棕黄色颗粒,见图 1,在胃癌患者癌组织中 SATB1 阳性表达率为 54.84% (34/62),在癌旁组织中 SATB1 呈极弱阳性或阴性,阳性表达率为 9.68% (6/62),胃癌癌组织 SATB1 阳性表达率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=28.933, P<0.01$)。

2.2 胃癌组织中 SATB1 蛋白表达与临床病理特征的关系 胃癌组织中 SATB1 阳性表达率与性别、年龄、分化程度和肿瘤部位不相关(均 $P>0.05$),而与临床分期和淋巴结转移明显相关(均 $P<0.05$);其中Ⅲ、Ⅳ期患者癌组织 SATB1 阳性表达率为 69.23%,明显高于Ⅰ、Ⅱ期患者的 30.43%,差异有统计学意义($P<0.05$);有淋巴结转移的胃癌患者癌组织 SATB1 阳性表达率为 70.59% (24/34),明显高于无淋巴结转移者的 35.71% (10/28),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 胃癌组织中 SATB1 蛋白表达与临床病理特征的关系(例)

项目	例数	SATB1		χ^2 值	P 值
		阴性	阳性		
性别				0.370	0.543
男	38	16	22		
女	24	12	12		
年龄(岁)				2.839	0.092
≥60	36	13	23		
<60	26	15	11		
临床分期				8.793	0.003
Ⅰ、Ⅱ	23	16	7		
Ⅲ、Ⅳ	39	12	27		
淋巴结转移				7.540	0.006
是	34	10	24		
否	28	18	10		
分化程度				1.763	0.414
高分化	15	8	7		
中分化	31	14	17		
低分化	16	6	10		
肿瘤部位				0.167	0.683
胃体/胃窦/幽门	53	25	28		
贲门/基底	9	3	6		

2.3 胃癌组织中 SATB1 蛋白表达与预后的关系 本研究 2 年随访观察期内,62 例胃癌患者有 11 例(17.74%)因癌性死亡;根据随访结局将其分为生存组与死亡组,死亡组患者的 SATB1 阳性率为 81.82% (9/11),明显高于生存组的 49.02% (25/51),差异有统计学意义($\chi^2=3.930, P<0.05$)。对胃癌患者生存资料进行 Kaplan-Meier 生存分析,Log-rank 检验结果提示, SATB1 阴性组整体生存情况优于 SATB1 阳性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=0.024, P<0.05$),见图 1。

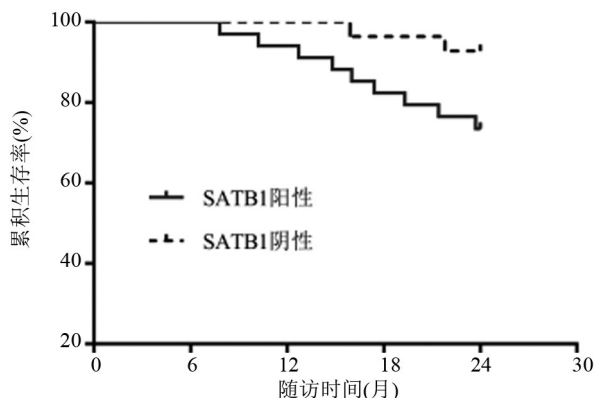


图1 SATB1 阳性和阴性胃癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨论

胃癌是临床上具有高致死率的癌症类型,在我国,胃癌患者确诊并接受手术治疗后的5年生存率仅为20%~30%^[5]。从原发病灶发生侵袭和转移是胃癌致死的主要原因,因此寻找可能预测胃癌侵袭、转移的指标对于监测病程进展意义重大。SATB1作为一种细胞特异性的核基质结合蛋白,由763个氨基酸组成,参与组织特异性基因表达以及染色体重塑等,通过为特异性DNA序列和酶等提供停泊位点,SATB1还可以远距离调控基因表达过程^[6]。报道显示,SATB1对与肿瘤发生相关的1000多个基因具有调控作用^[7-8],促进肿瘤进展、转移,因而有“基因组组织者”之称。

在对原发性乳腺癌患者的研究中,研究者发现在恶性程度高的患者组织样本中,SATB1表达均呈阳性,同时研究还发现SATB1高表达者具有较差的预后^[9]。在前列腺癌的相关研究中,研究者指出SATB1表达与骨转移和Gleason评分呈明显正相关^[10]。郭志成等^[11]应用免疫组织化学技术检测了SATB1在60例膀胱癌患者癌组织和30例正常膀胱组织中的表达,结果显示两者差异有统计学意义。本研究中免疫组化染色结果显示,胃癌癌组织中SATB1阳性表达率显著高于癌旁正常组织,提示SATB1在胃癌癌组织中表达上调。胃癌具有恶性程度高,侵袭性强,易转移等特点,其发生、发展过程受众多基因调控,是一个复杂的多步骤、多阶段过程^[12]。ZHANG等^[13]在一项纳入15项研究,3174例胃肠道癌患者的荟萃分析中指出SATB1过表达与临床分期晚、淋巴结转移以及远处转移密切相关,且SATB1过表达通常提示预后不良。本研究通过单因素分析发现,胃癌癌组织中SATB1阳性表达率与患者性别、年龄、分化程度以及肿瘤部位无关,而与临床分期和淋巴结转移具有明显相关性,其中SATB1阳性表达率在Ⅲ、Ⅳ期患者明显高于Ⅰ、Ⅱ期患者(69.23% vs 30.43%),有淋巴结转移的胃癌患者癌组织SATB1阳性表达率明显高于无淋巴结转移者(70.59% vs 35.71%),提示胃癌癌组织中SATB1表达上调可能与胃癌侵袭、转移相关。事实上,在前列腺癌的相关研究中,研究者发现SATB1可能通过调节上皮-间质转化而促进前列腺癌转移^[14-15]。本研究分析了所有入选患者的随访生存资料,发现SATB1阳性表达组整体生存情况不及

SATB1阴性表达组,预后相对更差,这一结果与袁春奎等^[16]研究结论相似,其研究中SATB1阴性表达的胃癌患者预后优于SATB1阳性表达患者,中位生存期显著长于阳性表达患者(54.0个月 vs 24.0个月),进一步表明SATB1与胃癌患者预后密切相关。

综上所述,SATB1蛋白在胃癌癌组织中表达上调,其高表达与胃癌临床分期晚、淋巴结转移、预后不良等密切相关,表明SATB1可能在胃癌浸润和转移中起重要作用,在预测胃癌恶性程度以及预后判断中具有重要意义。

本研究不足在于随访时间尚短,未能获得中位生存时间,此外,本研究为小样本研究,纳入病例数量有限,研究结果可能存在一定偏差,更全面、准确的结果尚需要进行大样本研究论证。

参考文献

- 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.
- 冯睿,张小田,杨升,等.胃癌靶向治疗的研究现状与进展[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(10):1191-1196.
- YUAN CL, LI L, ZHOU X, et al. Expression of SATB1 and HER2 in gastric cancer and its clinical significance [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11): 2256-2264.
- LV JH, WANG F, SHEN MH, et al. SATB1 expression is correlated with β -catenin associated epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(3): 254-261.
- 符涛,季加孚.胃癌诊疗的热点和问题[J].中国肿瘤临床,2016,43(1):2-5.
- CAI S, HAN HJ, KOHWI-SHIGEMATSU T. Tissue-specific nuclear architecture and gene expression regulated by SATB1 [J]. Nature Genetics, 2003, 34(1): 42-51.
- KOHWISHIGEMATSU T, POTERLOWICZ K, ORDINARIO E, et al. Genome organizing function of SATB1 in tumor progression [J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(2): 72-79.
- KOWALCZYK AE, GODLEWSKI J, KRAZINSKI BE, et al. Divergent expression patterns of SATB1 mRNA and SATB1 protein in colorectal cancer and normal tissues [J]. Tumour Biol, 2015, 36(6): 4441-4412.
- HANKER LC, KARN T, MAVROVA-RISTESKA L, et al. SATB1 gene expression and breast cancer prognosis [J]. Breast, 2011, 20(4): 309-313.
- MAO L, YANG C, WANG J, et al. SATB1 is overexpressed in metastatic prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth and invasion [J]. J Transl Med, 2013, 11: 111.
- 郭志成,刘渠贺,李望,等.特异性核基质结合区结合蛋白-1、细胞核增殖抗原基因在膀胱移行细胞癌组织的表达及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2018,35(9):1598-1600.
- VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2016, 57(1): 2654-2664.
- ZHANG S, TONG YX, XU XS, et al. Prognostic significance of SATB1 in gastrointestinal cancer: A meta-analysis and literature review [J]. Oncotarget, 2015, 8(29): 48410-48423.
- MAO LJ, YANG CH, FAN L, et al. SATB1 promotes prostate cancer metastasis by the regulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 79: 1-8.
- 曹航,毛立军,陈家存. SATB1和MMP2在人前列腺癌中的表达及临床意义[J].徐州医学院学报,2015,35(1):1-5.
- 袁春奎,孙志超,张磊,等. SATB1阳性患者胃癌临床病理特征分析及预后[J].实用临床医药杂志,2016,20(3):52-55.

(收稿日期:2019-10-14)