

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.037

◇临床医学◇

## 胰腺癌组织转录中介因子1及趋化因子受体-4的表达特点及临床意义

符亮, 吴冬冰, 万鸿兴

作者单位: 三亚市人民医院消化内科, 海南 三亚 572000

**摘要:目的** 探讨胰腺癌组织转录中介因子1(TIF1 $\beta$ )及趋化因子受体-4(CXCR4)的表达特点,为疾病早期预测和早期干预提供临床依据。**方法** 选取2012年1月至2017年5月三亚市人民医院确诊为胰腺癌病人的胰腺癌标本(病灶组)100例和癌旁组织标本(癌旁组)80例。免疫组化法检测病灶组和癌旁组标本中的TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白表达情况,分析TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白与病人临床病理学特征的关系;使用Kaplan-Meier法分析目标蛋白的表达与临床预后的关系。**结果** 病灶组和癌旁组的TIF1 $\beta$ 蛋白表达阳性率分别为78.00%、12.50%( $\chi^2=76.309, P<0.001$ ),CXCR4蛋白阳性率分别为82.00%、13.75%( $\chi^2=82.902, P<0.01$ ),TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白在病灶组标本中的表达明显高于癌旁组,TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白的表达与淋巴结转移、T分期有密切关系( $P<0.05$ ),与病人的年龄、性别、分化程度无明显关系( $P>0.05$ );胰腺癌组织中CXCR4与TIF1 $\beta$ 的表达呈正相关;Cox风险比例回归模型分析结果表示: CXCR4、T分期、淋巴结转移是影响胰腺癌预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白在胰腺癌组织中高表达,并且与肿瘤的发生发展关系密切。

**关键词:** 胰腺肿瘤; 转录因子1; 受体,CXCR4; 免疫组织化学

## The study of the changes of TIF1 beta and CXCR4 in patients with pancreatic cancer

FU Liang, WU Dongbing, WAN Hongxing

Author Affiliation: Department of Digestion Internal Medicine, the People's Hospital of Sanya City, Sanya, Hainan 572000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between intermediate transcription factor 1 (TIF1 beta), chemokine receptor-4 (CXCR4) protein level and pancreatic cancer, and provide a clinical basis for early prediction and intervention. **Methods** A total of 100 cases of pancreatic cancer and 80 cases of paracancerous tissue (paracancerous tissue) were collected from patients with pancreatic cancer from January 2012 to May 2017. Immunohistochemical method was used to detect the expression of TIF1  $\beta$ -CXCR4 protein and its relationship with clinicopathological features. The relationship between the expression of target protein and clinical prognosis was analyzed by Kaplan-Meier method. **Results** The expression of TIF1  $\beta$  and CXCR4 protein in the lesion group was significantly higher than that in the paracancerous group (TIF1 $\beta$ : 78.00% vs. 12.50%,  $\chi^2=76.309, P<0.001$ , CXCR4: 82.00% vs. 13.75%,  $\chi^2=82.902, P<0.01$ ). The expression of TIF1 beta and CXCR4 protein was closely related to lymph node metastasis and T staging ( $P<0.05$ ), and had no significant relationship with age, sex, and degree of differentiation ( $P>0.05$ ). There was a positive correlation between CXCR4 and TIF1 beta expression in pancreatic cancer tissues. Cox risk proportional regression model analysis showed that CXCR4, T stage, and lymph node metastasis were independent risk factors for the prognosis of pancreatic cancer ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TIF1  $\beta$ -CXCR4 protein is highly expressed in pancreatic carcinoma and is closely related to tumor development.

**Key words:** Pancreatic neoplasms; Intermediate factor 1; Receptors, CXCR4; Immunohistochemistry

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化道恶性肿瘤,其诊断和治疗都很困难,约90%是起源于腺管上皮的导管腺癌<sup>[1]</sup>。临床常见表现为上腹部饱胀不适、疼痛,还可能伴有黄疸、食欲不振、恶心、呕吐、消瘦、乏力等症状<sup>[2]</sup>。目前根本的治疗原则是以外科手术治疗为主,还包括姑息治疗、对症支持治疗<sup>[3]</sup>。胰腺癌作为一类预后较差的恶性肿瘤,早期不易发现,早期的确诊率不高,手术死亡率较高,现

如今如何提高胰腺癌的早期诊断率已成为国内外学者研究的热点问题<sup>[4]</sup>。为探讨中转录中介因子1(TIF1 $\beta$ )及趋化因子受体-4(CXCR4)蛋白水平与胰腺癌的关系,本研究采用免疫组化方法检测胰腺癌和癌旁组织中TIF1 $\beta$ 、CXCR4蛋白表达情况并分析其与临床病理学特征的关系,报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年1月至2017年5月三

亚市人民医院确诊为胰腺癌病人病理标本 180 例,其中胰腺癌标本(病灶组)100 例,癌旁组织标本(癌旁组)80 例。临床资料通过回顾病人的病历记录和病例报告获得。病灶组,男 52 例、女 48 例,年龄范围为 34~78 岁,年龄(59.1±11.7)岁;肿瘤的分化程度:高分化 31 例,中分化 69 例;有淋巴结转移 56 例,无淋巴结转移 44 例;T 分期: I 期 33 例、II 期 21 例、III 期 26 例、IV 期 20 例;癌旁组,男 36 例、女 44 例,年龄范围为 33~80 岁,年龄(60.1±12.5)岁,癌旁组织均经病理证实为炎症或正常黏膜。两组病人的年龄、性别比较,差异无统计学意义( $t = 0.553$ ,  $P = 0.581$ ,  $\chi^2 = 0.872$ ,  $P = 0.351$ )。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)术前未合并其他部位恶性肿瘤;(2)术后病理证实为胰腺癌;(3)病人肿瘤实施手术根治性切除,术后生存期 > 30 d,且在围术期没有发生并发症;(4)所有病人均有完整术后病理资料;(5)术前未接受放疗。

**1.2.2 排除标准** (1)合并其他系统严重疾病者。(2)未能完成随访者。(3)贫血及凝血功能障碍;(4)风湿及免疫系统疾病;(5)严重的肝肾功疾病;(6)甲状腺功能障碍;(7)因其他部位肿瘤进行过放化疗治疗者。

**1.3 免疫组化染色方法** 标本经脱蜡、脱水、高温修复抗原、3% 过氧化氢和山羊血清封闭非特异性蛋白后,选用 TIF1 $\beta$  抗体(美国 Sigma 公司)、CXCR4 抗体(美国 eBioscience 公司)进行链霉素亲和素-过氧化酶复合物法,对两种抗体的操作应严格按照说明书进行,PBS 代替一抗作为阴性对照。

**1.4 免疫组化判定标准** PBS 代替一抗作为阴性对照,结果作为阴性;阳性对照以所提供组织按照说明书方法染色,CXCR4 表达阳性细胞质内有淡黄色或棕黄色着色,TIF1 $\beta$  表达阳性细胞核内有淡黄色或棕黄色着色。每例标本采用随机数字表法选取 10 个视野(400 倍光镜下),每个视野计数 100 个细胞中的阳性细胞数,取其平均值作为阳性百分率。采取二次计分法:先将染色按强度计分:棕褐色 3 分,棕黄色 2 分,淡黄色 1 分,无色 0 分,然后将阳性细胞所占百分比计分,阳性细胞占比  $\geq 75\%$  为 3 分,51%~75% 为 2 分,25%~50% 为 1 分,低于 25% 为 0 分。将(细胞数得分+染色强度得分)作为判断表达的结果,5~6 分:强阳性(+++),3~4 分:中等阳性(++),1~2 分:弱阳性(+),0 分:阴性(-)。所有病理切片的结果都是年资高的病理医师通过盲法评定。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计分析,采用  $\bar{x} \pm s$  描述,两组间采用  $t$  检验,多因素方差分析采用 Cox 比例风险回归模型分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组胰腺癌组织标本中的 TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白表达情况比较** 病灶组和癌旁组的 TIF1 $\beta$  蛋白表达阳性率分别为 78.00%、12.50% ( $\chi^2 = 76.309$ ,  $P < 0.001$ ),见表 1。CXCR4 蛋白阳性率分别为 82.00%、13.75% ( $\chi^2 = 82.902$ ,  $P < 0.01$ ),见表 2。

表 1 胰腺癌病灶组及癌旁组标本中 TIF1 $\beta$  蛋白表达情况比较

组别	例数	-/例	+/例	++/例	+++/例	阳性率/例(%)
病灶组	100	22	33	25	20	78(78.00)
癌旁组	80	70	7	2	1	10(12.50)

表 2 胰腺癌病灶组及癌旁组标本中 CXCR4 蛋白表达情况比较

组别	例数	-/例	+/例	++/例	+++/例	阳性率/例(%)
病灶组	100	18	31	29	22	82(82.00)
癌旁组	80	69	6	4	1	11(13.75)

**2.2 胰腺癌组织标本中 TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白表达与病人临床病理学特征的关系** TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白的表达与淋巴结转移、T 分期有密切关系 ( $P < 0.05$ ),与病人的年龄、性别、分化程度无明显关系 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 胰腺癌组织标本中 TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白表达与临床病理学特征的关系( $n = 100$ )

参数	例数	TIF1 $\beta$		CXCR4		
		表达率/%	$\chi^2$ 值	$P$ 值	表达率/%	$\chi^2$ 值
年龄			1.822	0.177	0.677	0.411
$\geq 60$ 岁	58	82.76			79.31	
$< 60$ 岁	42	71.43			85.71	
性别			0.045	0.832	0.502	0.479
男	52	78.85			84.62	
女	48	77.08			79.17	
T 分期			6.150	0.013	7.604	0.006
I 期+II 期	54	68.52			72.22	
III 期+IV 期	46	89.13			93.48	
淋巴结转移			4.414	0.036	7.096	0.008
有	56	85.71			91.07	
无	44	68.18			70.45	
分化程度			2.167	0.141	2.108	0.146
高分化	31	87.10			90.32	
中低分化	69	73.91			78.26	

**2.3 胰腺癌组织中 TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白表达的相关性及与预后关系的多因素分析** 胰腺癌组织中

CXCR4 与 TIF1 $\beta$  的表达呈正相关 ( $r=0.676$ ;  $P<0.01$ ); Cox 风险比例回归模型分析结果表示: CXCR4、T 分期、淋巴结转移是影响胰腺癌预后的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 4, 5。

表 4 胰腺癌组织中 CXCR4 与 TIF1 $\beta$  蛋白表达的相关性

类别	例数	CXCR4/例	
		阴性	阳性
TIF1 $\beta$			
阴性	22	3	19
阳性	78	15	63

表 5 胰腺癌组织中 CXCR4 和 TIF1 $\beta$  与临床预后的关系

类别	多因素方差分析	
	RR(95% CI)	P 值
TIF1 $\beta$	1.325(1.104~1.861)	0.031
CXCR4	1.441(1.118~1.842)	0.024
T 分期	1.562(1.141~1.985)	0.041
淋巴结转移	1.498(1.137~1.922)	0.033

### 3 讨论

胰腺癌发病隐匿, 恶性程度高, 发现时常到达中晚期, 5 年生存率  $<1\%$ , 该病还与性别存在一定联系, 绝经前的妇女发病率远远少于男性病人, 绝经后妇女的发病率与男性病人相差无几<sup>[5]</sup>。吸烟、饮酒、高脂肪和高蛋白饮食、环境污染及遗传因素等均与胰腺癌发病有关, 且近几年的调查报告发现糖尿病人群中胰腺癌的发病率明显高于普通人群<sup>[6]</sup>。病人常表现为上腹部饱胀不适、疼痛, 还可能伴有黄疸、食欲不振、恶心、呕吐、消瘦、乏力、焦虑、急躁、抑郁等症状, 晚期病人还可能出现血栓性静脉炎或动脉血栓形成<sup>[7]</sup>。目前临床治疗以外科手术为主, 其他方法包括姑息治疗、对症支持治疗等适合于无法手术的病人, 胰腺癌由于发病早期并无明显症状, 发现时间往往较晚, 导致手术治疗的时机已失去, 故需要对胰腺癌病人实施综合治疗, 综合治疗包括化疗、放射治疗、生物治疗等<sup>[8]</sup>。近年来其发病率和死亡率近年来明显上升, 是预后较差的恶性肿瘤之一。

随着对肿瘤分子生物学的研究, 作为趋化因子的 CXCR4 在在消化道肿瘤进展中的作用逐步被认知, CXCR4 通过促进新生血管的生成, 诱导肿瘤细胞特异性迁移, 胰腺癌组织中 CXCR4 呈现淡黄色或棕黄色着色, 主要着色部位为细胞核, 在正常胰腺组织中无表达, 癌旁组织中因会存在少许迁移的癌细胞, 也会呈现出少量阳性显色<sup>[9]</sup>。由此可以解释病灶组 CXCR4 蛋白阳性率明显高于癌旁组, 分别为

82.00%、13.75%。TIF1 $\beta$  主要功能为转录抑制, 还与细胞分化、增殖、凋亡、肿瘤转移形态有关, 在胰腺癌部位出现阳性显色, 表现为细胞核内有淡黄色或棕黄色着色, 在癌旁组织中与 CXCR4 状况相似, 也会呈现出少量阳性显色<sup>[10]</sup>。故病灶组 TIF1 $\beta$  蛋白表达阳性率明显高于癌旁组, 分别为 78.00%、12.50%。

研究表明, TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白的表达与淋巴结转移、T 分期有密切关系, 结果分析如下。淋巴结转移是肿瘤已到达中晚期阶段的重要标志, T 分期越高, 病人体内肿瘤恶性程度也越高, 分期越高越接近晚期, 所以与体内诱导肿瘤细胞特异性迁移的 CXCR4 与 TIF1 $\beta$  蛋白的表达也会同样呈上升趋势<sup>[11-15]</sup>。在性别方面已有研究发现男性发病率高于女性, 但不能保证本研究取样的随机性, 故在年龄方面未显示出 TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白的表达的明显。研究结果显示, TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白的表达与病人的年龄、分化程度无明显关系, 可能与目前并无确切资料显示此两种蛋白与病人的年龄、分化程度的确切关系, 目前还处于研究阶段, 需要更大的样本数据得出更具权威性的结论。胰腺癌组织中 CXCR4 与 TIF1 $\beta$  的表达呈正相关; Cox 风险比例回归模型分析结果表示: CXCR4、T 分期、淋巴结转移是影响胰腺癌预后的独立危险因素, 提示我们可将 CXCR4、T 分期、淋巴结转移对胰腺癌预后进行判断。

综上所述, TIF1 $\beta$ 、CXCR4 蛋白在胰腺癌组织中高表达, 并且与肿瘤的发生发展关系密切, 相关指标的检测可能为疾病早期诊断及治疗提供科学依据。

### 参考文献

- [1] 吴梦瑶, 谢宇锋, 陶敏. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及其在胰腺癌发生发展中的作用[J]. 现代仪器与医疗, 2013, 19(5): 15-20.
- [2] MA S, LI Q, PAN F. CXCR4 promotes GSK3 $\beta$  expression in pancreatic cancer cells via the Akt pathway [J]. International Journal of Clinical Oncology, 2015, 20(3): 525-530.
- [3] 俞富祥, 季世强, 钟俊桥, 等. 脂肪间充质干细胞促进胰腺癌细胞增殖与侵袭的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(9): 834-838.
- [4] 洪良. 胰腺癌组织中 GSK3 $\beta$  表达情况与细胞侵袭特性、增殖特性的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 585-588.
- [5] 喻超, 江建新, 陈玲, 等. 转录中介因子 1 $\beta$  在胰腺癌中的表达及临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 14-17.
- [6] 魏彪, 张建新, 崔磊, 等. GSPM2 过表达对人胰腺癌细胞迁移能力的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(3): 311-316.
- [7] STRIEFLER J, WISLOCKA L, SINN M, et al. PD-007CXCR4, CXCR7 and CXCL12 expression is not a prognostic predictive factor in patients with resected pancreatic cancer - results from the CONKO-001 trial [J]. Annals of Oncology, 2016, 27 (suppl 2): 104.

- [8] 曹亚峰,衣昕.胰腺癌细胞中TGF- $\beta$ 1对Foxp3表达的影响[J].重庆医学,2016,45(23):3290-3292.
- [9] 许莹,潘振国,李倩君,等.GSK3 $\beta$ 、CXCR4、MMP-2与胰腺癌侵袭和转移的关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(11):1308-1311.
- [10] 郭芳,何阳,张万里. $\beta$ -葡萄糖醛酸酶在胰腺癌患者血清及组织中活性变化的临床意义[J].实用癌症杂志,2016,31(9):1408-1411.
- [11] 马笛,贺川,魏媛,等.大蒜素对TGF- $\beta$ 1诱导的胰腺癌细胞EMT的抑制作用及其机制[J].山东医药,2016,56(41):18-21.
- [12] XU Q, WANG Z, CHEN X, et al. Stromal-derived factor-1 $\alpha$ /CXCR4 chemotactic pathway promotes perineural invasion in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(7):4717-4732.
- [13] 占婷,罗和生,田霞,等.转化生长因子- $\beta$ /Smads信号通路与胰腺癌[J].临床内科杂志,2017,34(5):359-360.
- [14] 纪易斐,江枫,刘肇修,等.胰腺癌组织中S100A11、TGF- $\beta$ 1蛋白的表达变化及其相关性[J].山东医药,2017,57(25):58-60.
- [15] 黄继英,高振军,沈曼茹,等.RNAi阻断CXCR4基因对胰腺癌AsPC-1细胞肺转移能力的影响[J].现代肿瘤医学,2017,25(7):1020-1023.

(收稿日期:2018-06-27,修回日期:2018-08-08)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.038

◇临床医学◇

## 超声检查对肥厚型心肌病病人发生心房颤动的预测价值

秦婷婷,王少春,胡军利

作者单位:济宁医学院附属医院超声科,山东 济宁 272029

通信作者:王少春,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为心血管超声诊断,E-mail:18366755603@163.com

基金项目:济宁医学院附属医院苗圃计划课题(MP-2018-015)

**摘要:**目的 评价超声检查对肥厚型心肌病病人发生心房颤动的预测价值。方法 选取2013年1月至2017年3月济宁医学院附属医院就诊的肥厚型心肌病病人作为研究对象,收集病人临床资料及超声检查结果;根据随访期间有无新发房颤将研究对象分为房颤组和无房颤组,比较其临床特点并采用多因素logistic回归分析肥厚型心肌病病人发生房颤的危险因素。结果 共321例肥厚型心肌病病人入选,其中发生房颤38例。房颤组与无房颤组在年龄[(51.47 $\pm$ 10.98)比(45.54 $\pm$ 11.84)岁]、最大室壁厚度(21.0比17.0 mm)、左房面积(32.0比19.0 cm<sup>2</sup>)、二尖瓣舒张早期血流速度与二尖瓣环运动速度之比(E/e') (18.0比11.5)及肺动脉收缩压(32.0比30.0 mmHg)均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。多因素logistic回归分析发现,E/e'和左房面积是肥厚型心肌病病人房颤发生的独立危险因素。ROC曲线显示左房面积和E/e'的最佳截断点分别为28 cm<sup>2</sup>和17。结论 E/e' $\geq$ 17和左房面积 $\geq$ 28 cm<sup>2</sup>是肥厚型心肌病病人发生房颤的独立预测因子。

**关键词:**肥厚型心肌病; 心房颤动; 左房面积

## Ultrasonic parameters as a predictor for atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy

QIN Tingting, WANG Shaochun, HU Junli

Author Affiliation: Department of Ultrasonic, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong 272029, China

**Abstract: Objective** To explore the ultrasonic predictors of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods** Patients with HCM in our hospitalized from January 2013 to March 2017 were enrolled. Each patient underwent examinations including transthoracic echocardiography, body surface electrocardiograph or dynamic electrocardiogram (Holter). The subjects were divided into two groups (the AF group and non-AF group). Risk factors for AF in patients with HCM were assessed by multivariate logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that the factors associated with the development of new-onset AF were age [(51.47 $\pm$ 10.98) vs. (45.54 $\pm$ 11.84)], maximum myocardial thickness (21.0 vs. 17.0 mm), atrial area (32.0 vs. 19.0 cm<sup>2</sup>), E/e' (18.0 vs. 11.5), and pulmonary artery systolic pressure (PASP) (32.0 vs. 30.0 mmHg) estimated by echocardiography. After performing multivariate analysis, only E/e' $\geq$ 17 and atrial area remained statistically significant. **Conclusion** An E/e' $\geq$ 17 and LA area $\geq$ 28 cm<sup>2</sup> are strong and independent predictors of AF.

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy; Atrial fibrillation; Left atrial area

心房颤动(房颤)是肥厚型心肌病(HCM)病人中最常见的持续性心律不齐<sup>[1-2]</sup>,对临床病程与预后

影响极大,已成为HCM病人治疗过程中的棘手问题。流行病学调查显示HCM人群中约22%合并有