

KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 在鼻咽癌中的表达 及其与患者预后的关系

施雨南¹, 陈志平², 肖秋香³, 周春燕¹, 张珊毓¹, 袁敬华⁴

- (1.赣南医学院第一临床医学院, 江西 赣州 341000;
- 2.赣南医学院第一附属医院检验科, 江西 赣州 341000;
- 3.赣南医学院第一附属医院病理科, 江西 赣州 341000;
- 4.赣南医学院第一附属医院肿瘤科, 江西 赣州 341000)

摘要: 目的 研究 KAI1 和 Snail、Slug、E-cadherin 在鼻咽癌中的表达情况, 分析其与患者预后的关系。方法 收集 2011 年 6 月—2015 年 7 月赣南医学院第一附属医院病理科存档石蜡包埋的 212 例鼻咽癌组织标本, 50 例鼻咽部黏膜炎组织标本, 正常鼻咽上皮组织标本 40 例, 采用免疫组化方法检测各标本中 KAI1 和 Snail、Slug、E-cadherin 的表达, 通过 Kaplan-Meier 法评价 KAI1 和 Snail、Slug、E-cadherin 的表达与鼻咽癌患者预后的关系, 采用 Cox 回归分析患者临床特征对其生存的影响。结果 KAI1 和 Snail、Slug、E-cadherin 在鼻咽癌标本中的表达阳性率分别为 25.94%、65.09%、65.09% 和 31.60%; 鼻咽癌组织中 Snail、Slug 表达阳性率高于鼻咽部黏膜炎组织和正常鼻咽上皮组织 ($P<0.05$); 鼻咽癌组织中 KAI1、E-cadherin 的表达阳性率低于鼻咽部黏膜炎组织和正常鼻咽上皮组织 ($P<0.05$); KAI1 与 Snail ($r=-0.435$)、Slug ($r=-0.473$) 呈负相关, 与 E-cadherin 呈正相关 ($r=0.325$); Kaplan-Meier 分析显示, Snail(+) 和 Slug(+) 患者的总生存时间短于 Snail(-) 和 Slug(-) 患者, KAI1(+) 和 E-cadherin(+) 患者的总生存期长于 KAI1(-) 和 E-cadherin(-) 患者 ($P<0.05$); Cox 回归分析发现, KAI1、Snail、Slug、E-cadherin、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期是影响鼻咽癌患者预后的独立因素。结论 KAI1 和 Snail、Slug、E-cadherin 的表达及 EB-DNA 水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期与鼻咽癌预后相关, 联合检测可辅助判断鼻咽癌患者的预后。

关键词: 鼻咽癌; KAI1; Snail; Slug; E-cadherin; 预后; 转移

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.021

文章编号: 1006-1959(2022)11-0077-07

The Expression of KAI1, Snail, Slug, and E-cadherin in Nasopharyngeal Carcinoma and its Relationship with the Prognosis of patients

SHI Yu-nan¹, CHEN Zhi-ping², XIAO Qiu-xiang³, ZHOU Chun-yan¹, ZHANG Shan-yu¹, ZHONG Jing-hua⁴

(1. The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China;

2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China;

3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China;

4. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the expression of KAI1, Snail, Slug, and E-cadherin in nasopharyngeal carcinoma, and to analyze their relationship with the prognosis of patients. **Methods** From June 2011 to July 2015, 212 paraffin-embedded specimens of nasopharyngeal carcinoma, 50 specimens of chronic nasopharynx mucositis and 40 specimens of normal nasopharynx epithelium were collected from the Department of Pathology of the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College. The expressions of KAI1, Snail, Slug and E-cadherin in each specimen were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expressions of KAI1, Snail, Slug and E-cadherin and the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma was evaluated by Kaplan-Meier method. Cox regression was used to analyze the influence of clinical characteristics of patients on their survival. **Results** The positive expression rates of KAI1, Snail, Slug and E-cadherin in nasopharyngeal carcinoma specimens were 25.94%, 65.09%, 65.09% and 31.60%, respectively. The positive rates of Snail and Slug expression in nasopharyngeal carcinoma specimens were higher than those in chronic pharyngitis specimens and normal nasopharyngeal mucosa specimens ($P<0.05$). The positive expression rates of KAI1 and E-cadherin in nasopharyngeal carcinoma specimens were lower than those in chronic nasopharyngitis specimens and normal nasopharyngeal mucosa specimens ($P<0.05$). KAI1 was negatively correlated with Snail ($r=-0.435$) and Slug ($r=-0.473$), and positively correlated with E-cadherin ($r=0.325$). Kaplan-Meier analysis showed that the overall survival time of Snail(+) and Slug(+) patients was shorter than that of Snail(-) and Slug(-) patients, and the overall survival time of KAI1(+) and E-cadherin(+) patients was longer than that of KAI1(-) and E-cadherin(-) patients ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that KAI1, Snail, Slug, E-cadherin, lymph node metastasis, distant metastasis, and TNM stage were independent factors affecting the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Conclusion** The expression of KAI1 and Snail, Slug, E-cadherin is associated with EB-DNA level, tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage and prognosis of nasopharyngeal carcinoma. Combined detection can help determine the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; KAI1; Snail; Slug; E-cadherin; Prognosis; Metastasis

基金项目: 1.江西省自然科学基金项目(编号:20192BAB205053); 2.江西省卫健委科技计划(编号:20204530)

作者简介: 施雨南(1994.11-), 女, 江西萍乡人, 硕士, 住院医师, 主要从事鼻咽癌的基础与临床研究

通讯作者: 袁敬华(1981.12-), 男, 江西赣州人, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事鼻咽癌转移分子机制研究与鼻咽癌临床诊疗工作

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)在我国华南地区较常见。鼻咽癌可局部侵袭和转移至区域淋巴结及身体其他部位^[1]。近年来,虽然调强放疗技术(IMRT)有了很大的改善,但鼻咽癌总体5年生存率并没有明显改善^[2]。转移和复发是治疗失败的主要原因^[3]。鼻咽癌的进展和转移与一些分子变化密切相关,但这些分子目前很少能用于预测预后。KAI1又称CD82,是位于人类染色体11p11.2上的四倍体蛋白家族的重要成员。KAI1最初被认为是前列腺癌细胞转移的抑制因子,该基因编码10个外显子和9个内含子。KAI1基因在生物行为中错综复杂,包括移动、迁移、粘附、融合和侵袭^[4]。研究表明,KAI1的异常表达与许多人类癌症的发生发展密切相关。越来越多的证据表明,KAI1可能是一种重要的生物标志物,用于预测胃癌、结直肠癌、前列腺癌^[5]的侵袭、转移和预后。上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理条件下转化为间充质细胞,同时上皮标记物(如E-cadherin、CK)表达减少,间充质标记物(如vimentin、Twist、Slug、Snail)表达增加。EMT被认为是肿瘤侵袭和转移的关键步骤。Snail又称锌指转录因子,是EMT过程中的关键转录因子。通过与启动子中的E-box结构结合,抑制E-cadherin的转录,导致细胞间粘附减少,诱导EMT的发生,促进浸润转移^[6,7]。转录因子Slug也属于锌指结构家族,与Snail结构相似,是高度保守的羧基末端,带有一个可变的氨基末端,包含4~6个锌指结构,也是EMT过程的重要调控因子^[8]。Slug还通过与目的基因上的E-box结构结合抑制E-cadherin的表达,促进EMT的形成。E-cadherin是维持细胞形态和结构完整的重要分子,普遍存在于各种上皮细胞中,主要介导细胞间的粘附反应,起细胞骨架的作用。E-cadherin表达减少或丢失与肿瘤分化不良、高侵袭、高转移、肿瘤复发呈正相关。它是预测肿瘤进展和预后的重要指标,是肿瘤侵袭转移的抑制因子^[9]。然而,在鼻咽癌中,KAI1与Snail、Slug、E-cadherin在EMT过程中的作用尚未完全明确。本研究主要观察KAI1和Snail、Slug、E-cadherin表达、相关性以及对预测鼻咽癌的预后作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年6月-2015年7月赣南医学院第一附属医院病理科存档石蜡包埋的212例鼻咽癌组织标本(未行放疗或化疗),50例鼻咽部黏膜炎组织标本,正常鼻咽上皮组织标本40例,收集了患者临床病理特征和随访数据。本研究根据《赫尔辛基宣言》指南进行,并获得赣南医学院第一附属医院伦理委员会的授权^[10]。患者TNM分期根据美国

癌症联合委员会(AJCC)^[11]发布的指南第8版进行评估。血浆中EB病毒DNA(EBV-DNA)阳性定义为血浆中EB病毒DNA拷贝数超过500拷贝/ml。随访至患者死亡或至2020年7月,随访时间为12~84个月。根据WHO组织分型标准,212例鼻咽癌中198例为非角化性鳞状细胞癌,14例为角化性鳞状细胞癌;诊断时中位年龄为46.5岁(27~82岁),≥60岁135例,<60岁77例;男139例,女73例;EB-DNA阳性188例,阴性24例;肿瘤直径≥3.0 cm 126例,<3.0 cm 86例;206例出现颈部淋巴结转移(≥N₁);远处转移(M₁)30例;根据TNM分期标准,I+II期16例(7.54%),III+IV期196例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 将鼻咽癌组织、鼻咽部黏膜炎组织和正常鼻咽组织标本固定在10%的缓冲形成液中,石蜡包埋,切成4 μm厚的薄片。免疫组化染色采用Elivision TM Plus法,所有的切片用二甲苯脱蜡,用酒精脱水,然后用常规H₂O₂溶液猝灭内源性过氧化物酶活性,抗原用柠檬酸缓冲液修复,用山羊血清阻断所有组织。KAI1(小鼠单克隆抗体,Abcam,USA)、Slug和Snail(小鼠单克隆抗体);E-cadherin(兔多克隆抗体;Assay Biotech,USA),加入一抗,所有切片在4℃孵育过夜。加入增强剂(试剂A和试剂B),所有薄片在二氨基联苯胺(DAB)溶液中显影。所有的切片都用苏木精浸泡,脱水,固定。

1.2.2 免疫组化染色评价 考虑到肿瘤内的异质性,在每个鼻咽癌切片中随机指定10个高倍视野(HPF),根据阳性细胞和阳性染色强度,将染色结果乘以百分比和强度评分。百分比评分:>11%为1分,11%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。强度评分:未染色为0分,弱染色为1分,中等染色为2分,强染色为3分,评分范围为0~12分。当最终评分为>2分时,Slug和Snail的表达为阳性。

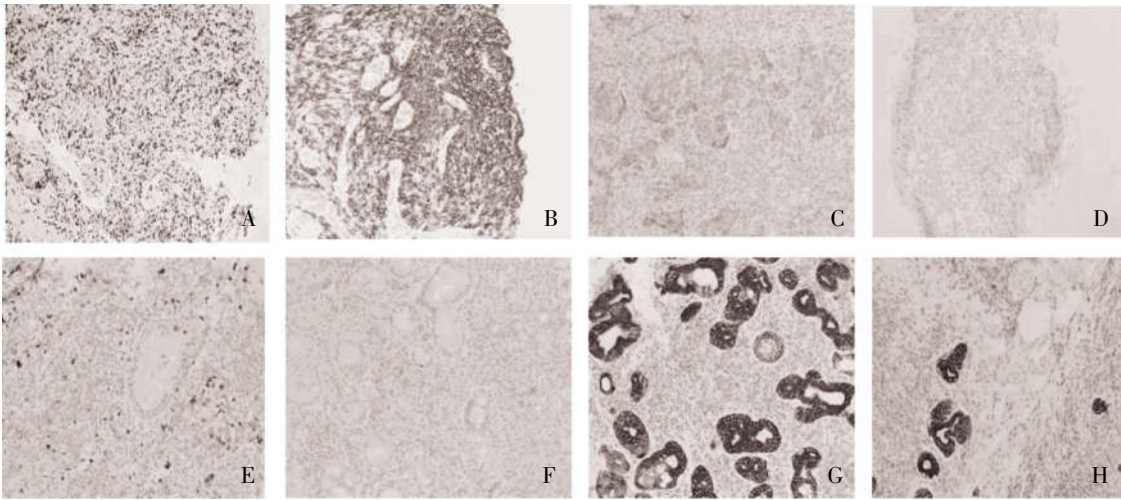
1.3 统计学分析 应用SPSS 20.0软件分析本实验数据,计量资料数据以采用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验;采用Fisher精确检验或 χ^2 比较临床特征与KAI1、Snail、Slug、E-cadherin的相关性;采用列联表资料的关联性分析比较KAI1与Snail、Slug与E-cadherin之间的关系;采用单因素和多因素分析确定KAI1、Snail、Slug或E-cadherin对生存率的影响;独立预后因素采用Cox回归模型进行多因素分析;采用Kaplan-Meier法结合Log-rank检验进行单因素总生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin在鼻咽癌组织中的表达及与临床特征的相关性 Snail阳性表达主要位

于细胞核,鼻咽癌组织中 Snail 表达阳性率[65.09% (138/212)]高于鼻咽部黏膜炎组织[34.00% (17/50)]和正常鼻咽上皮组织[5.00% (2/40)],差异有统计学意义($P<0.05$);Slug 阳性表达主要位于细胞质中,鼻咽癌组织中 Slug 阳性表达率 [65.09% (138/212)]高于鼻咽部黏膜炎组织[36.00% (18/50)]和正常鼻咽上皮组织[5.00% (2/40)],差异有统计学意义($P<0.05$);KAI1 的阳性表达主要位于细胞质和细胞膜,KAI1 在鼻咽癌组织中的表达阳性率 [25.94% (55/212)]低于鼻咽部黏膜炎组织[68.00% (34/50)]和正常鼻咽上皮组织 [90.00% (36/40)],差异有统计学意义 ($P<$

0.05)。E-cadherin 在鼻咽癌组织中的表达阳性率 [31.60% (67/212)] 低于鼻咽部黏膜炎组织[72.00% (36/50)]和正常鼻咽上皮组织[90.00% (36/40)],差异有统计学意义($P<0.05$);鼻咽癌中 Snail、Slug 表达阳性率与 EB-DNA 水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期呈正相关;鼻咽癌中 KAI1、E-cadherin 的表达阳性率与 EB-DNA 水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期呈负相关。鼻咽癌组织中 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 的表达与年龄、性别、组织分型无相关性($P>0.05$);见图 1、表 1。



注:A:Snail 在鼻咽癌细胞中的阳性表达;B:Snail 在鼻咽部黏膜炎细胞中的表达;C:Slug 在鼻咽癌细胞膜和细胞质中的阳性表达;D:Slug 在鼻咽部黏膜炎细胞膜和细胞质中的阳性表达;E:KAI1 在鼻咽癌细胞膜和细胞质中的阳性表达;F:KAI1 在鼻咽部黏膜炎细胞膜和细胞质中的阳性表达;G:E-cadherin 在鼻咽癌细胞中的阳性表达;H:E-cadherin 在鼻咽部黏膜炎细胞中的表达

图 1 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 在鼻咽癌组织中的表达 (DAB 染色×400)

表 1 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 与鼻咽癌临床病理特征的相关性 (n)

| 项目 | KAI1 | | χ^2 | P | Snail | | χ^2 | P | Slug | | χ^2 | P | E-cadherin | | χ^2 | P |
|---------------|------|----|----------|-------|-------|-----|----------|-------|------|-----|----------|-------|------------|----|----------|-------|
| | - | + | | | - | + | | | - | + | | | - | + | | |
| 性别 | | | 0.245 | 0.755 | | | 0.135 | 0.864 | | | 0.134 | 0.853 | | | 0.237 | 0.748 |
| 男 | 103 | 36 | | | 49 | 90 | | | 44 | 95 | | | 101 | 38 | | |
| 女 | 54 | 19 | | | 25 | 48 | | | 30 | 43 | | | 44 | 29 | | |
| 年龄(岁) | | | 0.376 | 0.574 | | | 0.136 | 0.854 | | | 0.264 | 0.753 | | | 0.353 | 0.587 |
| <60 | 56 | 21 | | | 34 | 43 | | | 31 | 46 | | | 58 | 19 | | |
| ≥60 | 101 | 34 | | | 40 | 95 | | | 43 | 92 | | | 87 | 48 | | |
| EB-DNA(拷贝/ml) | | | 9.564 | 0.002 | | | 12.965 | 0.001 | | | 12.865 | 0.001 | | | 8.536 | 0.003 |
| <500 | 22 | 2 | | | 18 | 6 | | | 20 | 4 | | | 20 | 4 | | |
| ≥500 | 135 | 53 | | | 56 | 132 | | | 54 | 134 | | | 125 | 63 | | |
| 肿瘤大小(cm) | | | 8.577 | 0.003 | | | 7.876 | 0.004 | | | 1.546 | 0.019 | | | 6.754 | 0.005 |
| <3.0 | 62 | 14 | | | 38 | 48 | | | 41 | 45 | | | 68 | 18 | | |
| ≥3.0 | 85 | 41 | | | 36 | 90 | | | 33 | 93 | | | 77 | 49 | | |
| 组织类型 | | | 0.378 | 0.575 | | | 0.365 | 0.579 | | | 0.364 | 0.595 | | | 0.375 | 0.564 |
| 角化型 | 8 | 6 | | | 4 | 10 | | | 5 | 9 | | | 9 | 5 | | |
| 非角化型 | 149 | 49 | | | 70 | 128 | | | 69 | 129 | | | 136 | 62 | | |

表1(续)

| 项目 | KAI1 | | χ^2 | <i>P</i> | Snail | | χ^2 | <i>P</i> | Slug | | χ^2 | <i>P</i> | E-cadherin | | χ^2 | <i>P</i> |
|--------|------|----|----------|----------|-------|-----|----------|----------|------|-----|----------|----------|------------|----|----------|----------|
| | - | + | | | - | + | | | - | + | | | - | + | | |
| 淋巴结转移 | | | 12.854 | 0.001 | | | 6.875 | 0.006 | | | 6.865 | 0.006 | | | 24.148 | 0.000 |
| 无 | 5 | 1 | | | 3 | 3 | | | 3 | 3 | | | 6 | 0 | | |
| 有 | 152 | 54 | | | 71 | 135 | | | 71 | 135 | | | 139 | 67 | | |
| 远处转移 | | | 9.644 | 0.002 | | | 5.754 | 0.008 | | | 7.864 | 0.004 | | | 12.549 | 0.001 |
| 无 | 132 | 50 | | | 57 | 125 | | | 53 | 129 | | | 119 | 63 | | |
| 有 | 25 | 5 | | | 17 | 13 | | | 21 | 9 | | | 26 | 4 | | |
| TNM 分期 | | | 12.548 | 0.001 | | | 12.648 | 0.001 | | | 12.758 | 0.001 | | | 12.753 | 0.001 |
| I+II | 4 | 12 | | | 13 | 3 | | | 12 | 4 | | | 4 | 12 | | |
| III+IV | 153 | 43 | | | 61 | 135 | | | 62 | 134 | | | 141 | 55 | | |

2.2 鼻咽癌中 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 的相关性
KAI1 表达与 Snail、Slug 呈负相关,与 E-cadherin 呈正相关;E-cadherin 表达与 Snail 和 Slug 呈负相关;Snail 与 Slug 表达呈正相关,见表 2。

2.3 单因素和多因素分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素
单因素分析显示,Snail(+)和 Slug(+)患者

的总生存时间短于 Snail(-)和 Slug(-)患者,KAI1(+)和 E-cadherin(+)患者的总生存期长于 KAI1(-)和 E-cadherin(-)患者($P<0.05$);多因素分析显示,KAI1、Snail、Slug、E-cadherin、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期是影响鼻咽癌患者预后的独立危险因素,见表 3、表 4。

表2 鼻咽癌中 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 的相关性(*n*)

| 项目 | KAI1 | | <i>r</i> | <i>P</i> | Snail | | <i>r</i> | <i>P</i> | Slug | | <i>r</i> | <i>P</i> |
|------------|------|----|----------|----------|-------|----|----------|----------|------|----|----------|----------|
| | - | + | | | - | + | | | - | + | | |
| Snail | | | -0.435 | 0.002 | | | | | | | 0.353 | 0.004 |
| - | 63 | 11 | | | | | | | 33 | 41 | | |
| + | 94 | 44 | | | | | | | 41 | 97 | | |
| KAI1 | | | | | | | | | | | -0.473 | 0.001 |
| - | | | | | | | | | 63 | 94 | | |
| + | | | | | | | | | 11 | 44 | | |
| E-cadherin | | | 0.325 | 0.001 | | | -0.424 | 0.001 | | | -0.416 | 0.001 |
| - | 102 | 43 | | | 52 | 93 | | | 52 | 93 | | |
| + | 55 | 12 | | | 22 | 45 | | | 22 | 45 | | |

表3 单因素分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素($\bar{x}\pm s$,个月)

| 项目 | <i>n</i> | 总生存期 | Log-rank | <i>P</i> |
|------------|----------|--------------|----------|----------|
| Snail | | | 13.343 | <0.05 |
| - | 74 | 102.30±11.30 | | |
| + | 138 | 88.30±12.50 | | |
| KAI1 | | | 10.559 | <0.05 |
| - | 157 | 90.32±14.90 | | |
| + | 55 | 100.14±13.10 | | |
| E-cadherin | | | 14.523 | <0.05 |
| - | 145 | 85.53±15.30 | | |
| + | 67 | 107.64±12.60 | | |
| Slug | | | 14.722 | <0.05 |
| - | 74 | 106.85±11.60 | | |
| + | 138 | 87.64±15.50 | | |

表 3(续)

| 项目 | n | 总生存期 | Log-rank | P |
|---------------|-----|--------------|----------|-------|
| 性别 | | | 1.311 | >0.05 |
| 男 | 139 | 93.56±13.40 | | |
| 女 | 73 | 95.64±12.60 | | |
| 年龄(岁) | | | 1.453 | >0.05 |
| <60 | 77 | 95.22±13.10 | | |
| ≥60 | 135 | 93.63±12.10 | | |
| 淋巴结转移 | | | 18.134 | <0.05 |
| 无 | 6 | 99.75±11.80 | | |
| 有 | 206 | 75.75±12.90 | | |
| 远处转移 | | | 25.244 | <0.05 |
| 无 | 30 | 97.74±12.80 | | |
| 有 | 182 | 55.64±13.80 | | |
| TNM 分期 | | | 27.454 | <0.05 |
| I + II | 66 | 98.33±13.20 | | |
| III + IV | 146 | 53.43±14.20 | | |
| EB-DNA(拷贝/ml) | | | 1.854 | >0.05 |
| <500 | 24 | 102.85±13.20 | | |
| ≥500 | 188 | 98.64±13.30 | | |
| 肿瘤大小(cm) | | | 1.878 | >0.05 |
| <3.0 | 86 | 101.24±12.10 | | |
| ≥3.0 | 126 | 97.32±12.90 | | |
| 组织类型 | | | 1.852 | >0.05 |
| 角化型 | 14 | 102.34±11.40 | | |
| 非角化型 | 198 | 98.58±11.30 | | |

表 4 多因素分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素

| 项目 | 分类 | | 多因素分析 | | |
|------------|--------|--------|-------|-------------|-------|
| | | | HR | 95%CI | P |
| Snail | - | + | 1.334 | 1.013~2.041 | <0.05 |
| KAI1 | - | + | 1.264 | 1.018~2.034 | <0.05 |
| E-cadherin | - | + | 1.454 | 1.135~2.764 | <0.05 |
| Slug | - | + | 1.463 | 1.135~2.792 | <0.05 |
| 淋巴结转移 | 无 | 有 | 1.853 | 1.163~2.943 | <0.05 |
| 远处转移 | 无 | 有 | 2.145 | 1.434~3.276 | <0.05 |
| TNM 分期 | I + II | I + II | 2.228 | 1.454~3.869 | <0.05 |

2.4 生存分析 Kaplan-Meier 生存分析显示,KAI1 蛋白表达阳性患者的平均生存时间高于阴性患者(Log-rank=10.559);Snail 表达阳性患者的平均生存时间短于 Snail 表达阴性患者(Log-rank=13.343);Slug 表达阳性患者的平均生存时间短于 Slug 阴性患者(Log-rank=14.722);E-cadherin 表达阳性患者的平均生存时间高于 E-cadherin 阴性患者(Log-rank=14.523),见图 2。

3 讨论

转移是鼻咽癌患者预后不良的主要原因,发现

特异性与稳定性较好的生物标志物来预测疾病的侵袭和转移具有重要意义。本研究主要评估 KAI1、Snail、Slug 和 E-cadherin 在鼻咽癌中的表达及相关性,以期确定为鼻咽癌的预后和转移提供新的方法。

既往研究表明^[12-15],KAI1 在胃癌、结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤中均能抑制肿瘤转移。这些发现表明 KAI1 可能是一个重要的生物标志物,可用于多种人类癌症的转移和预后。本研究发现,KAI1 的阳性表达在正常鼻咽上皮组织、鼻咽部黏膜炎组织、鼻咽癌组织中逐渐降低。此外,KAI1 的阳性表

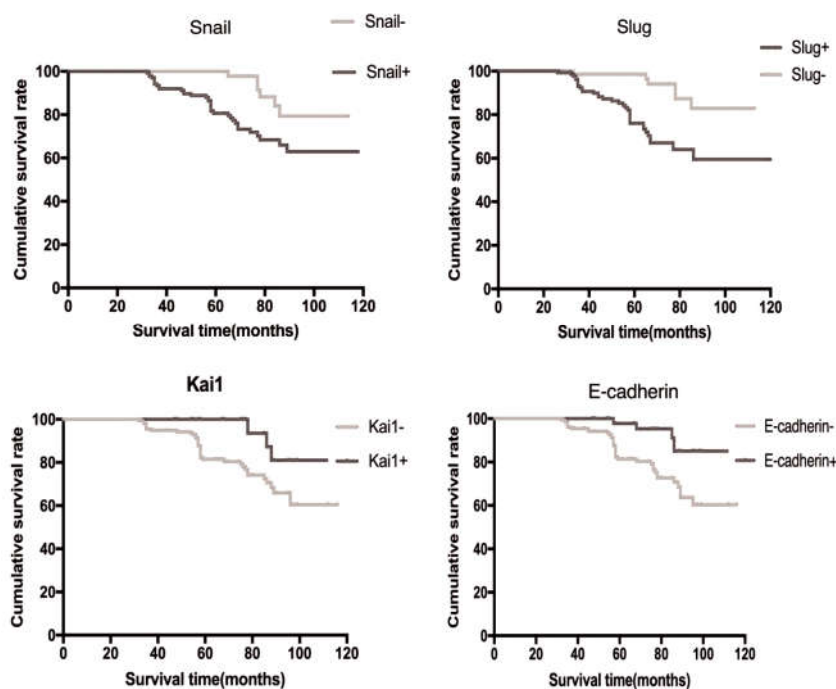


图2 鼻咽癌患者的Kaplan-Meier生存分析

达与EB-DNA水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及鼻咽癌预后有关,提示KAI1蛋白缺失可能参与鼻咽癌的发生、发展、侵袭和转移。Kaplan-Meier生存分析显示,KAI1蛋白表达阳性患者的生存时间高于阴性患者。

上皮间质转化是指上皮细胞极性丧失,黏附减少或丧失,形态由圆形或长方体变为梭形,运动能力增强,容易脱离母细胞,引起浸润和转移。此外,上皮相关标志物表达减少或丢失,而间质相关标志物表达增强。近年来研究发现,大多数上皮性恶性肿瘤在侵袭转移过程中可能伴有EMT。此外,最近的研究表明,Snail蛋白的异常表达参与了肿瘤细胞的侵袭和转移,其表达的增加可能提示预后不良。Snail可由TGF- β 、EGF、Wnt、Notch等多种刺激因子诱导。TGF- β 可调控PI3K/Akt信号通路,PI3K/Akt信号通路的激活是EMT过程的核心信号。因此,PI3K/Akt信号通路与TGF- β 可协同EMT诱导过程。这些结果表明,Snail与EMT过程存在一定的关系^[16-19]。本研究发现,鼻咽癌中Snail蛋白阳性表达率高于鼻咽部黏膜炎组织和正常鼻咽上皮组织。此外,Snail蛋白阳性表达与EB-DNA水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及鼻咽癌预后有关,提示Snail蛋白阳性表达的鼻咽癌细胞分化较差,易浸润转移,Snail蛋白的阳性表达可能参与了鼻咽癌的发生、发展、侵袭和转移。Kaplan-Meier生存曲线显示,Snail表达阳性患者生存时间短于Snail表达阴性患者,提示Snail表达阳性患者预后较差。

Slug和Snail都属于Snail家族,都含有锌指结

构,锌指结构是EMT的关键调控因子,能够抑制E-cadherin的表达。Slug在上皮恶性肿瘤中的表达增加通常表明EMT和侵袭易感性。近期研究发现,Slug蛋白在多种上皮性恶性肿瘤中均可异常表达,如头颈部鳞状细胞癌、子宫内膜癌、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等^[20,21]。本研究发现,Slug蛋白的阳性表达在鼻咽癌组高于鼻咽部黏膜炎组织和正常鼻咽上皮组织。Slug蛋白的阳性表达率与EB-DNA水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM分期及鼻咽癌的预后均相关。此外,Slug蛋白阳性表达的患者生存时间短于阴性表达的患者。这些结果提示Slug蛋白表达异常升高可能参与了鼻咽癌的发生、发展、浸润和转移。

E-cadherin是EMT过程中重要的上皮标志物。当E-cadherin表达减少时,各上皮细胞的粘附减少,细胞形态由圆形或扁平变为纺锤形,运动能力增强,分化为间质细胞^[22-24]。本研究发现,E-cadherin的阳性表达率在正常鼻咽上皮组织、鼻咽部黏膜炎组织、鼻咽癌组织中逐渐降低,E-cadherin的阳性表达与上述相同的临床特征均相关,提示E-cadherin与KAI1具有相同的作用。越来越多的研究表明,降低KAI1的表达可抑制E-cadherin的表达,从而降低E-cadherin/catenin复合物的稳定性,导致上皮性肿瘤的运动性增加,促进EMT的发生,促进肿瘤的侵袭转移。

在本研究中,Snail和Slug在正常鼻咽上皮组织中的表达较低,而在鼻咽部黏膜炎组织和鼻咽癌组织中表达逐渐升高。KAI1和E-cadherin在正常

鼻咽组织中表达较高,在鼻咽部黏膜炎组织和鼻咽癌组织中表达逐渐降低。相关性分析发现,随着鼻咽癌组织中 KAI1 和 E-cadherin 表达的降低,Snail 和 Slug 蛋白的表达增加,说明 KAI1 和 E-cadherin 蛋白表达的减少或丢失与 Snail 和 Slug 表达的增加可能存在一定的相关性。本研究还发现 KAI1 和 E-cadherin 与 Snail 和 Slug 之间存在负相关,且多因素分析显示 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 表达、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期是影响鼻咽癌患者预后的独立危险因素。

综上所述,Snail、Slug 和 E-cadherin 是 EMT 中关键的转录因子和生物标志物,可能参与了鼻咽癌的发生、发展、侵袭和转移。当它们在鼻咽癌中表达异常时,KAI1 的表达降低或检测不到,这可能进一步促进鼻咽癌的侵袭转移。KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 的表达与 EB-DNA 水平、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期及鼻咽癌预后有关。因此,早期进行 KAI1、Snail、Slug、E-cadherin 的联合检测可预测鼻咽癌的侵袭转移,也可作为预测鼻咽癌患者预后的有价值的指标。

参考文献:

[1]Chen YP,Chan ATC,Le QT,et al.Nasopharyngeal carcinoma[J].Lancet,2019,394(10192):64-80.
[2]Gioacchini FM,Tulli M,Kaleci S,et al.Prognostic aspects in the treatment of juvenile nasopharyngeal carcinoma: a systematic review[J].Eur Arch Otorhinolaryngol,2017,274(3):1205-1214.
[3]Zhang Y,Chen L,Hu GQ,et al.Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma[J].N Engl J Med,2019,381(12):1124-1135.
[4]Zhu J,Miao C,Liu S,et al.Prognostic role of CD82/KAI1 in multiple human malignant neoplasms: a meta-analysis of 31 studies[J].Onco Targets Ther,2017,10:5805-5816.
[5]Wang G,Zhang L,Zhou Y,et al.KAI1/CD82 Genetically Engineered Endothelial Progenitor Cells Inhibit Metastasis of Human Nasopharyngeal Carcinoma in a Mouse Model[J].Med Sci Monit,2018,24:3146-3152.
[6]Singh M,Yelle N,Venugopal C,et al.EMT: Mechanisms and therapeutic implications[J].Pharmacol Ther,2018,182:80-94.
[7]Lin X,Chai G,Wu Y,et al.RNA m6A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail[J].Nat Commun,2019,10(1):2065.
[8]Meng J,Li X,Lei Y,et al.USD5 promotes epithelial-mesenchymal transition by stabilizing SLUG in hepatocellular carcinoma[J].Theranostics,2019,9(2):573-587.
[9]Liu H,Ma Y,Heh W,et al.SPHK1 (sphingosine kinase 1) induces epithelial-mesenchymal transition by promoting the autophagy-linked lysosomal degradation of CDH1/E-cadherin in hepatoma cells[J].Autophagy,2017,13(5):900-913.
[10]World Medical Association.World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research in-

volving human subjects[J].JAMA,2013,310:2191-2194.

[11]Leslie HS,Mary KG,Christian W.TNM Classification of Malignant Tumours[M].New York:NY,2009.
[12]Tang Y,Cheng Y,Martinka M,et al.Prognostic significance of KAI1/CD82 in human melanoma and its role in cell migration and invasion through the regulation of ING4[J].Carcinogenesis,2014,35:86-135.
[13]Wang M,Wu Q,Jiang Y,et al.The correlation of KAI1, Slug and vasculogenic mimicry in the prediction of metastasis and prognosis in colorectal carcinoma[J].Int J Clin Exp Pathol,2018,11(10):5034-5043.
[14]Chai J,Du L,Ju J,et al.Overexpression of KAI1/CD82 suppresses invitro cell growth, migration, invasion and xenograft growth in oral cancer[J].Mol Med Rep,2017,15(4):1527-1532.
[15]Wang G,Jiang H,Xu H,et al.Clinical significance of KAI1/CD82 protein expression in nasopharyngeal carcinoma[J].Oncol Lett,2015,9:1681-1689.
[16]Dai C,Liu Y,Yang R,et al.Clinical significance of MACC1, Twist1, and KAI1 expressions in infiltrating urothelial carcinoma of the bladder[J].Int J Clin Exp Pathol,2019,12(10):3877-3885.
[17]Taki M,Abiko K,Baba T,et al.Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation[J].Nat Commun,2018,9(1):1685.
[18]Wang Y,Wu Z,Hu L.The regulatory effects of metformin on the [SNAIL/miR-34]:[ZEB/miR-200] system in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) for colorectal cancer (CRC)[J].Eur J Pharmacol,2018,834:45-53.
[19]Ota I,Masui T,Kurihara M,et al.Snail-induced EMT promotes cancer stem cell-like properties in head and neck cancer cells[J].Oncol Rep,2016,35(1):261-266.
[20]Grzegorzolka J,Biala M,Wojtyra P,et al.Expression of EMT Markers SLUG and TWIST in Breast Cancer[J].Anticancer Res,2015,35(7):3961-3968.
[21]Krstic M,Kolendowski B,Cecchini MJ,et al.TBX3 promotes progression of pre-invasive breast cancer cells by inducing EMT and directly up-regulating SLUG[J].J Pathol,2019,248(2):191-203.
[22]Feldkoren B,Hutchinson R,Rapoport Y,et al.Integrin signaling potentiates transforming growth factor-beta 1 (TGF-1) dependent down-regulation of E-Cadherin expression - Important implications for epithelial to mesenchymal transition (EMT) in renal cell carcinoma[J].Exp Cell Res,2017,355(2):57-66.
[23]Cui H,Hu Y,Guo D,et al.DNA methyltransferase 3A isoform b contributes to repressing E-cadherin through cooperation of DNA methylation and H3K27/H3K9 methylation in EMT-related metastasis of gastric cancer[J].Oncogene,2018,37(32):4358-4371.
[24]Yao X,Ireland SK,Pham T,et al.TLE1 promotes EMT in A549 lung cancer cells through suppression of E-cadherin[J].Biochem Biophys Res Commun,2014,455(3-4):277-284.

收稿日期:2021-12-05;修回日期:2021-12-27

编辑/成森