

肌成束蛋白-1 在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义

薛 玲, 岳丽娟

(汉中市中心医院, 陕西 汉中 723000)

摘要: [目的] 研究肌成束蛋白-1(FSCN1)在上皮性卵巢癌组织中的表达及与预后相关性。[方法] 选取 2010 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的 120 例卵巢肿瘤患者作为研究对象, 包括 80 例上皮性卵巢癌, 40 例卵巢良性上皮肿瘤。采用免疫组化检测 FSCN1 在癌组织、癌旁组织和良性组织中的表达水平。免疫组化检测上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 关键蛋白波形蛋白 (vimentin) 和 E 钙黏蛋白 (E-cadherin) 在卵巢癌组织中的表达水平。[结果] FSCN1 在卵巢癌组织中的高表达率 (67.5%, 54/80) 明显高于癌旁组织 (28.8%, 21/73) 和良性卵巢组织 (12.5%, 5/40) ($\chi^2=41.02, P<0.001$)。FSCN1 表达水平与临床病理分期、淋巴结转移具有相关性 ($P=0.023; P=0.026$), FSCN1 表达水平与 Vimentin 表达水平呈正相关 ($P=0.007$), 而与 E-cadherin 表达水平呈负相关 ($P=0.006$)。FSCN1 高表达水平患者总生存率 (27.5%) 明显低于 FSCN1 低表达水平的患者 (52.3%) ($P=0.007$), FSCN1 高表达是上皮性卵巢癌患者不良预后的独立危险因素 ($P=0.011$)。[结论] FSCN1 在上皮性卵巢癌中高表达, 且与卵巢癌的恶性程度密切和 EMT 相关, 对于预测卵巢癌的预后具有一定的价值。

关键词: FSCN1; 上皮性卵巢癌; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0220-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B011

Expression Fascin-1 in Epithelial Ovarian Cancer and Its Clinical Significance

XUE Ling, YUE Li-juan

(Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression and clinical significance of fascin-1(FSCN1) in epithelial ovarian cancer. [Methods] One hundred and twenty patients with ovarian lesions admitted in our hospital from January 2010 to December 2014 were enrolled, including 80 cases of epithelial ovarian cancer and 40 cases of benign ovarian tumor. The protein expression levels of FSCN1 were detected by immunohistochemistry (IHC) in the ovarian carcinoma tissue, adjacent tissue and benign tumor tissue. IHC was also used to detect the expression of vimentin and E-cadherin, the key epithelial mesenchymal transformation (EMT) molecules. The relationships between FSCN1 expression and clinicopathological features, EMT molecules and prognosis were analyzed. [Results] The expression rate of FSCN1 in ovarian cancer tissues (67.5%, 54/80) was significantly higher than that in adjacent tissues (28.8%, 21/73) and benign ovarian tissues (12.5%, 5/40) ($\chi^2=41.02, P<0.001$). FSCN1 expression was correlated with FIGO stage and lymphatic invasion ($P=0.023; P=0.026$). FSCN1 expression was positively correlated with vimentin expression ($P=0.007$) and negatively correlated with E-cadherin expression ($P=0.006$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rate of patients with high FSCN1 expression levels (27.5%) was significantly lower than that with low FSCN1 expression (52.3%, $P=0.007$) and FSCN1 was an independent risk factor for poor prognosis ($P=0.011$). [Conclusion] FSCN1 is highly expressed in epithelial ovarian carcinoma and it is correlated with malignant degree and EMT, indicating that FSCN1 may serve as an independent prognostic marker for epithelial ovarian cancer.

Subject words: fascin-1; epithelial ovarian cancer; prognosis

肌成束蛋白 (fascin-1, FSCN1) 是一类重要的微

丝结合蛋白, 能够稳定肌动蛋白束, 促进丝状伪足、片状伪足和微棘的形成, 进而改变细胞骨架结构, 提高细胞迁移和侵袭能力。FSCN1 在肺癌、结肠癌等多种肿瘤中高表达且提示预后不良^[1-2], 但在卵巢癌中的作用尚不清楚。上皮间质转化 (epithelial mes-

基金项目: 陕西省重点研发项目 (2017SF-074)

通信作者: 岳丽娟, 副主任医师, 硕士; 汉中市中心医院肿瘤内科, 陕西省汉中市汉台区劳动西路中段 557 号 (723000); E-mail: yuelijuan26@163.com

收稿日期: 2019-06-19; **修回日期:** 2019-09-03

enchymal transformation, EMT)与多种上皮来源的恶性肿瘤细胞侵袭转移密切相关,同时与肿瘤化疗耐药具有一定的相关性。研究报道,FSCN1在乳腺癌、结肠癌、肺癌等肿瘤中与 EMT 标志物波形蛋白(vimentin)和 E 钙黏蛋白(E-cadherin)的表达具有相关性^[3-4]。本研究将围绕对 FSCN1 在上皮性卵巢癌中的表达进行了对比分析,分析 FSCN1 蛋白表达水平与卵巢癌患者临床病理参数和 EMT 相关性,分析 FSCN1 表达水平与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的 120 例卵巢肿瘤患者作为研究对象。纳入标准:①卵巢癌均由病理活检确诊,有完整的临床资料和随访记录;②初次手术方案为卵巢癌分期手术或肿瘤细胞减灭术;③术后均辅以铂类为基础的联合化疗。排除标准:①术前接受过新辅助化疗或放疗;②合并有其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病的患者;③随访中断的患者。本研究经医院伦理委员会研究后批准。患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

研究共纳入 80 例上皮性卵巢癌和 40 例卵巢良性上皮肿瘤。80 例卵巢癌患者,年龄 33.2~75.6 岁,平均年龄(54.3±15.6)岁。根据国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期标准:I~II 期 16 例(20%),III~IV 期 64 例(80%)。用于对照的良性上皮性卵巢肿瘤病理类型均为良性浆液性或黏液性囊腺瘤。

1.2 观察指标

组织标本经均用 10%甲醛液固定并石蜡包埋,5μm 厚切片。免疫组织化学染色采用 SP 二步法,抗

体稀释液(1:100)稀释一抗 MPC2,4℃孵育过夜,室温下通用型二抗孵育 1h,DAB 显色 2min。单克隆抗体 FSCN1 购自美国 Santa Cruz 生物技术公司。单克隆抗体 E-cadherin 和 Vimentin 均购置福州迈新生物技术公司。FSCN1 判读标准如下,依据阳性细胞比例评分为 0 分(0)、1 分(1%~25%)、2 分(26%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(76%~100%),并依据着色强度为分 0 分(无着色)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)及 3 分(棕褐色)。两项相加得分(0~7),0 分为(-),1~2 分为(1+),3~4 分为(2+),5~6 分为(3+),(-)和(1+)划分为低表达,(2+)和(3+)划分为高表达。E-cadherin 和 Vimentin 判读:细胞膜或细胞浆出现棕黄色染色,阳性细胞<10%为阴性,≥10%为阳性。

1.3 随访

收集患者详细的临床资料,并定期电话随访其生存状态,起始时间为患者入院治疗时间,主要终点时间为患者死亡时间,次要终点时间为随访结束时间。随访时间为 1~60 个月,平均随访 36.5 个月。

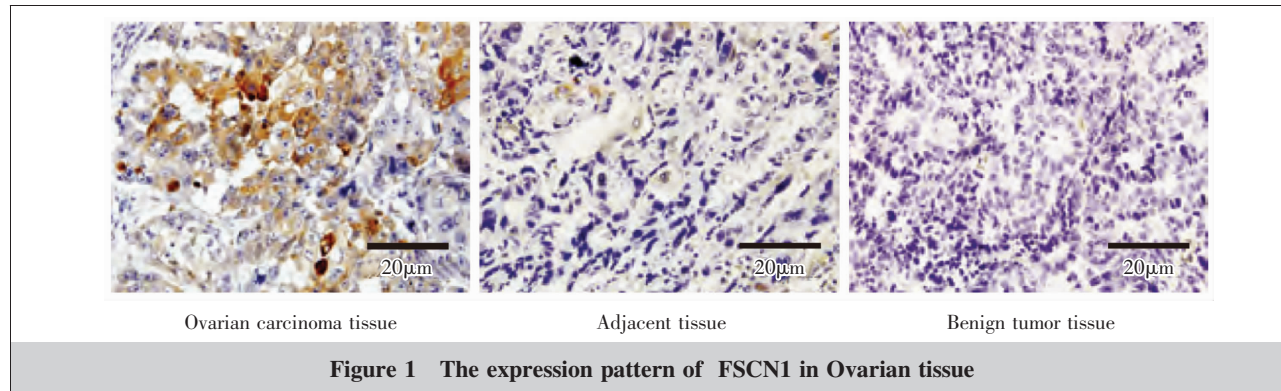
1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料比较使用独立 *t* 检验。FSCN1、E-cadherin 和 Vimentin 表达差异比较使用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法对卵巢癌患者进行生存分析,Cox 比例风险模型分析预后的危险因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FSCN1 在不同卵巢组织中的表达和分布

FSCN1 蛋白在卵巢癌组织中呈弥漫性分布,定位于胞浆和胞膜上,卵巢癌组织中的高表达率(67.5%,54/80)明显高于癌旁组织(28.8%,21/73)和良



性卵巢组织(12.5%,5/40),差异有统计意义($\chi^2=41.02, P<0.001$)(Figure 1, Table 1)。

2.2 FSCN1 表达水平与卵巢癌患者临床病理参数的相关性

FSCN1 表达水平与临床病理分期、淋巴结转移相关($P=0.023; P=0.026$), 临床分期高、有淋巴结转移的患者 FSCN1 表达较高;而与年龄、组织类型、分化程度无明显相关($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 FSCN1 表达水平与 EMT 相关性

FSCN1 表达水平与 Vimentin 表达水平呈正相关($r=0.504, P=0.007$), 而与 E-cadherin 表达水平呈负相关($r=-0.554, P=0.006$)(Table 3)。

2.4 FSCN1 表达水平对上皮性卵巢癌患者预后的影响

FSCN1 高表达水平患者 5 年累积总生存率(27.5%)和中位生存时间(35.8 个月)明显低于 FSCN1 低表达水平患者的总生存率 52.3%和中位生存时间 24.4 个月($P=0.007$)(Figure 2)。

Cox 比例风险模型多因素分析结果显示,FIGO 分期($P=0.003$)、分化程度($P=0.010$)、淋巴结转移($P=0.020$)、FSCN1 高表达($P=0.011$)是上皮性卵巢癌患者不良预后的独立风险因素(Table 4)。

3 讨 论

FSCN1, 又称 Fascin-1 蛋白, 是一种分子量为 55kD 的微丝结合蛋白, 含有两个肌动蛋白结合位点,其最基本功能是将肌动蛋白单体连接成有序、平行的肌动蛋白纤维。通过促进细胞膜丝状伪足、片状伪足和微棘的形成,从而改变细胞骨架结构,提高细胞的运动和迁移能力^[5]。黄必飞等^[6]发现 FSCN1 蛋白在正常宫颈上皮组织不表达,宫颈鳞癌和宫颈上皮内瘤变组织中 FSCN1 表达明显增强。Pelosi G 等^[7]研究发现,FSCN1 表达与区域淋巴结转移密切相关,可作为非小细胞肺癌独立的淋巴结转移预测指标。Kostopoulou E 等^[8]研究报道,FSCN1 在卵巢囊腺瘤表达较低,其次是交界性肿瘤,在卵巢恶性肿瘤中表

Table 1 The expression of FSCN1 in different ovarian tissues

Group	N	FSCN1 expression		High expression rate(%)	χ^2	P
		Low	high			
Ovarian carcinoma	80	26	54	67.5	41.02	<0.001
Adjacent tissue	73	52	21	28.8		
Benign tissue	40	35	5	12.5		

Table 2 Association between FSCN1 expression and clinicopathological characteristics in epithelial ovarian cancer patients[n(%)]

Parameters	N	FSCN1 low expression	FSCN1 high expression	χ^2	P
Age(years old)				0.001	0.991
≤55	37	12(32.4)	25(67.6)		
>55	43	14(32.6)	29(67.4)		
Type				0.286	0.535
Serous	65	22(33.8)	43(66.2)		
Mucinous	15	4(26.7)	11(73.3)		
FIGO stage				5.142	0.023
I ~ II	16	9(56.3)	7(43.7)		
III ~ IV	64	17(23.6)	47(73.4)		
Tumor differentiation				1.359	0.507
High	17	8(47.1)	9(52.9)		
Medium	22	9(40.9)	13(59.1)		
Low	41	13(31.7)	28(68.3)		
Lymphatic invasion				4.953	0.026
Yes	45	10(22.2)	35(77.8)		
No	35	16(45.7)	19(54.3)		

Table 3 Association between FSCN1 expression and vimentin and E-cadherin expression

FSCN1 expression	N	Vimentin expression				E-cadherin expression			
		Positive	Negative	χ^2	P	Positive	Negative	χ^2	P
High	54	36	18	7.326	0.007	24	30	7.480	0.006
Low	26	9	17			20	6		

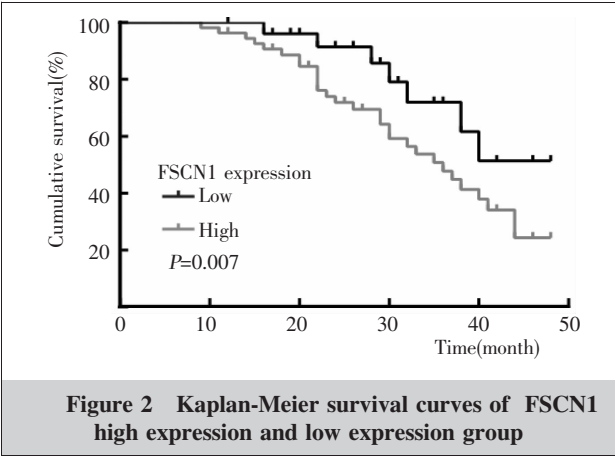


Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of FSCN1 high expression and low expression group

达最高,但 FSCN1 与卵巢癌患者预后的关系并不清楚。本研究从临床病理的角度,研究了 FSCN1 表达水平与卵巢癌生存预后的相关性,结果表明 FSCN1

Table 4 Cox multivariate analysis of prognosis in patients with epithelial ovarian cancer

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Age($\leq 55/>55$)	-0.135	0.330	1.236	0.874	0.526~1.956	0.964
Type(Serous / Mucinous)	-0.069	0.173	2.321	0.933	0.428~1.982	0.432
FIGO stage(I ~ II/III~IV)	0.677	0.316	6.765	1.967	1.058~2.730	0.003
Tumor differentiation(Low/Medium~high)	0.888	0.404	5.432	2.431	1.237~3.310	0.010
Lymphatic invasion(No/Yes)	0.491	0.370	3.586	1.634	1.065~1.734	0.020
FSCN1 expression(high/low)	0.689	0.375	4.898	1.992	1.097~2.876	0.011

表达水平显著性高于癌旁组织和良性卵巢组织, FSCN1 表达水平与病理分期和分化程度具有相关性, FSCN1 高表达的患者生存期明显较低, 是影响卵巢癌患者生存预后的独立危险因素, 有望成为肿瘤基因治疗的新靶点。以上研究提示, FSCN1 表达水平升高可能与上皮肿瘤细胞的发生具有普遍的相关性。

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT) 成为近几年来研究的热点, EMT 是指细胞由上皮表型向间质表型的转变。上皮组织来源的恶性肿瘤细胞通过 EMT 的发生从而导致细胞间的连接断裂, 形态发生改变, 迁移和侵袭的能力变强^[4,9]。在 EMT 发生过程中, 细胞上皮特征性分子如 E-cadherin、细胞角蛋白等表达减少, 而间质性分子 Vimentin、纤维连接蛋白等表达增加^[10]。研究报道, FSCN1 在乳腺癌、口腔鳞状细胞癌、胆管细胞癌表达上调, 与患者不良预后相关, 且与上皮标志物 E-cadherin 表达呈负相关^[11], 说明 FSCN1 可能通过促进肿瘤细胞 EMT 发生, 从而促进肿瘤细胞的恶性转化。本研究表明, FSCN1 与 EMT 分子 Vimentin 和 E-cadherin 表达具有相关性, 初步阐释了卵巢癌中 FSCN1 与 EMT 的关系, 具体的作用机制需要在分子和细胞水平上进一步研究。

综上所述, FSCN1 在上皮性卵巢癌中高表达, 与患者预后不良密切相关, 机制上可能通过 EMT 途径促进肿瘤的进展, 研究结果对于卵巢癌患者治疗疗效预测和预后判断具有重要的价值。

参考文献:

[1] Ma G, Ma SP, Bian F, et al. Expression and significance of fascin-1 mRNA and protein in colorectal adenocarcinoma [J]. Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018, 34(4): 383-387. [马桂, 马淑萍, 边芳, 等. 结直肠癌中 Fascin-1 mRNA 和蛋白的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(4): 383-387.]

[2] Yang L, Teng Y, Han TP, et al. Clinical significance of fascin-1 and laminin-5 in non-small cell lung cancer [J]. Genet Mol Res, 2017, 16(1): 63-76.

[3] Hayashi Y, Osanai M, Lee GH. Fascin-1 expression correlates with repression of E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma cells and augments their invasiveness in combination with matrix metalloproteinases [J]. Cancer Science, 2011, 102(6): 1228-1235.

[4] Mao X, Chen D, Wu J, et al. Differential expression of fascin, E-cadherin and vimentin: proteins associated with survival of cholangiocarcinoma patients [J]. Am J Med Sci, 2013, 346(4): 261-268.

[5] Chen DD, Li P, Ren LQ. Effects of fascin-1 on invasion and metastasis of gastric cancer [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Health Sciences), 2018, 47(2): 227-230. [陈丹丹, 李鹏, 任立权. Fascin-1 对胃癌侵袭与转移的影响 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2018, 47(2): 227-230.]

[6] Huang BF, Wang CQ, Zhao YM, et al. Expression and correlation of EGFR and FSCN1 in cervical cancer [J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2016, 46(1): 72-74. [黄必飞, 王超群, 赵永明, 等. 宫颈癌中 EGFR 和 FSCN1 的表达及其相关性 [J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(1): 72-74.]

[7] Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, et al. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 88(4): 537-547.

[8] Kostopoulou E, Daponte A, Terzis A, et al. Fascin in ovarian epithelial tumors [J]. Histology and Histopathology, 2008, 23(7-9): 935-944.

[9] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. Nat Rev Mol Biol, 2014, 15(3): 178-196.

[10] Wang L, Xu LY, Liu CW, et al. Clinical significance of detection of markers associated with epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma [J]. Zhejiang Medical Journal, 2018, 40(7): 696-700. [王烈, 续力云, 刘超武, 等. 肺腺癌上皮-间质转化相关标识基因检测的临床意义 [J]. 浙江医学, 2018, 40(7): 696-700.]

[11] Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors [J]. Trends in Molecular Medicine, 2008, 14(5): 199-209.