

胃癌组织中的 DAB2IP、Snail 表达及其与 临床病理特征和预后的关系*

秦虹¹ 宋金霞¹ 底玮¹ 李宏²

[摘要] **目的:**研究胃癌组织中 DAB2 相互作用蛋白(DAB2IP)和锌指蛋白(Snail)的表达,并分析两者与患者临床病理资料及预后的关系。**方法:**收集 2016 年 1 月—2017 年 12 月于我院住院治疗的胃癌患者 82 例,采用免疫组化技术检测胃癌和癌旁正常组织中 DAB2IP 和 Snail 的阳性表达率,分析两者的相关性及其与临床病理资料之间的关系。随访时间为 3 年,采用 Kaplan-Meier 检验分析 DAB2IP 和 Snail 的表达水平与胃癌患者预后关系。**结果:**胃癌组织中 DAB2IP 的阳性表达率明显低于癌旁正常组织,而 Snail 的阳性表达率则高于癌旁正常组织($P < 0.05$)。胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 的表达呈负相关($r = -0.747, P = 0.000$)。胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 阳性表达率与肿瘤 TNM 分期、细胞分化程度及淋巴转移有关($P < 0.05$)。DAB2IP 表达阳性患者 3 年生存率高于阴性患者,Snail 表达阳性患者 3 年生存率低于阴性患者($P < 0.05$)。**结论:**胃癌组织中 DAB2IP 阳性表达率下降,Snail 阳性表达率升高,与肿瘤 TNM 分期、细胞分化程度及淋巴转移有关。两者均参与胃癌的发生发展过程,有望成为胃癌诊断及治疗的新的生物学靶点。

[关键词] 胃癌;DAB2IP;Snail;预后

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.06.06

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A

Expression of DAB2IP and Snail in gastric cancer and its relationship with clinicopathological features and prognosis

QIN Hong¹ SONG Jinxia¹ DI wei¹ LI Hong²

¹Department of Oncology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, 266000, China;

²Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Qingdao University)

Corresponding author: DI wei, E-mail: qdly1259@126.com

Abstract Objective: To study the expression of DAB2 interacting protein(DAB2IP) and zinc finger protein (Snail) in gastric cancer, and analyze the relationship between the two and the clinicopathological data and prognosis of patients. **Methods:** A total of 82 gastric cancer patients who were hospitalized in our hospital from From January 2016 to December 2017 were collected. Immunohistochemical technique was used to detect the positive expression rates of DAB2IP and Snail in gastric cancer and normal tissues adjacent to the cancer, and to analyze the correlation between the two and the relationship with clinical pathological data. The follow-up period was 3 years. Kaplan-Meier test was used to analyze the relationship between the expression levels of DAB2IP and Snail and the prognosis of gastric cancer patients. **Results:** The expression of DAB2IP in gastric cancer was significantly lower than that in normal adjacent to cancer, while the expression of Snail was higher than that in normal adjacent to cancer. The expression of DAB2IP and Snail was negatively correlated in gastric cancer($r = -0.747, P = 0.000$). The expressions of DAB2IP and Snail in gastric cancer were related to tumor TNM stage, cell differentiation and lymphatic metastasis($P < 0.05$), but not to age, gender and tumor diameter($P > 0.05$). The 3-year survival rate of DAB2IP positive patients was higher than that of negative patients, and the 3-year survival rate of Snail positive patients was lower than that of negative patients($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of DAB2IP decreased and the expression of Snail increased in gastric cancer, which was related to tumor TNM stage, cell differentiation and lymphatic metastasis. Both are involved in the occurrence and development of gastric cancer, and are expected to become a new biological target for the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Key words gastric cancer; DAB2IP; Snail; prognosis

*基金项目:山东省科技发展计划项目(No:2017ZRC10070)

¹青岛市第八人民医院肿瘤科(山东青岛,266000)

²青岛大学附属医院病理科

通信作者:底玮,E-mail:qdly1259@126.com

胃癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一,因胃癌导致死亡在癌症中排名第二^[1]。在我国,胃癌的发病率位居癌症首位,且北方发病率高于南方^[2]。近几十年来,胃癌的发病率居高不下,且死亡率也不断上升,虽然医疗技术水平不断升高,胃癌患者的治疗取得了较大进步,但是患者的预后生存仍然不容乐观,因此,对于胃癌患者的发病机制及治疗手段仍需进一步研究。DAB2 相互作用蛋白(DAB2IP)是 RAS-GTPase 激活蛋白(RAS-GAP)家族的成员之一,在多种癌症中均表达下调,例如前列腺癌、膀胱癌等^[3-4]。DAB2IP 由 15 个外显子和 14 个内显子组成,可刺激 RAS 蛋白的 GTP 酶活性而使其失活,进而下调 PI3K-AKT 信号通路的表达^[5]。有研究证实,DAB2IP 的下调与肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和上皮-间质转化(EMT)等有关,表明 DAB2IP 的低表达有助于癌症的发生、发展过程^[6]。锌指蛋白(Snail)是 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的关键抑制因子,而 E-cadherin 表达的缺失会诱导 EMT 过程,在癌症进展中具有关键作用^[7]。目前已观察到 Snail 在宫颈癌、肝癌中表达上调,促进肿瘤的增殖分化及转移过程^[8-9]。以上得知 2 个指标在多种肿瘤组织中均有异常表达,但二者在胃癌中是否存在异常表达及其对疾病的评估、诊断价值尚不明确。本研究通过检测胃癌组织中 DAB2IP 与 Snail 的表达来分析两者与临床病理资料之间的关系,探讨 2 个指标在胃癌发生发展过程中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月于我院住院治疗的 82 例胃癌患者。胃癌患者纳入标准:①研究对象术后病理诊断为原发性胃癌;②从未做过抗肿瘤治疗;③患者初次确诊为胃癌,且之前未做过放化疗治疗。排除标准:①合并其他系统疾病恶性肿瘤;②合并重要脏器疾病;③免疫系统功能障碍。82 例胃癌患者,其中男 58 例,女 24 例;年龄 42~68 岁,平均(50.27±3.24)岁;≥50 岁 35 例,<50 岁 47 例;根据结直肠癌病理组织分化结果,中低分化患者 45 例,高分化患者 37 例;TNM 分期:Ⅰ期 66 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 5 例;肿瘤直径≥2.5 cm 21 例,<2.5 cm 61 例;有淋巴结转移患者 38 例。随访:门诊或电话随访,截止日期为 2020 年 12 月或者患者死亡。

1.2 方法

胃癌组织及癌旁组织(距离癌组织>5 cm 癌旁正常组织)DAB2IP 与 Snail 的表达采用免疫组化法检测。将组织石蜡包埋后切片,厚度 4 μm,二甲苯脱蜡、无水乙醇水化、枸橼酸缓冲液浸泡、3%

H₂O₂ 孵育后清洗,加 Snail 抗体稀释液(稀释比例为 1:100),DAB2IP 抗体稀释液(稀释比例 3:800),4℃ 过夜后清洗,加聚合物辅助剂后清洗,滴加辣根过氧化物酶,DAB 显色后苏木精-伊红复染,树脂封片。显微镜镜检(×400),选取切片的 5 个视野,计算 5 个视野阳性细胞平均百分比,然后根据细胞的染色强度和细胞阳性百分比综合计算分数:0~3 分为阴性,≥4 分为阳性^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 进行统计分析。计数资料采用 % 表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 线性相关分析 DAB2IP 和 Snail 的相关性,Kaplan-Meier 生存分析组间表达与预后之间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织与癌旁组织中 DAB2IP 和 Snail 的表达情况

经过免疫组化技术处理之后,DAB2IP 阳性表达细胞呈棕褐色染色,而癌旁组织无染色或染色较浅。统计分析结果表明,胃癌组织中 DAB2IP 阳性表达率为 39.02%(32/82),癌旁组织中 DAB2IP 阳性表达率为 81.71%(67/82),差异有统计学意义($\chi^2 = 31.220, P < 0.001$),见图 1。Snail 阳性表达细胞呈棕褐色染色,Snail 阳性表达率为 64.634%(53/82),癌旁组织中 DAB2IP 阳性表达率为 21.95%(18/82),差异有统计学意义($\chi^2 = 30.426, P < 0.001$),见图 2。

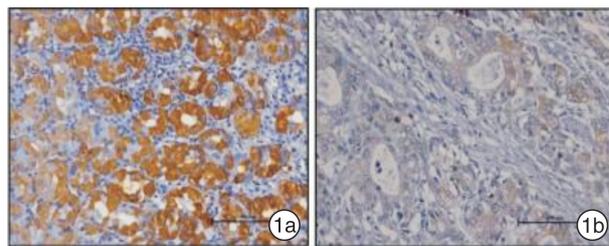


图 1 DAB2IP 在癌旁正常组织(1a)和胃癌组织(1b)和中的表达情况(×400)

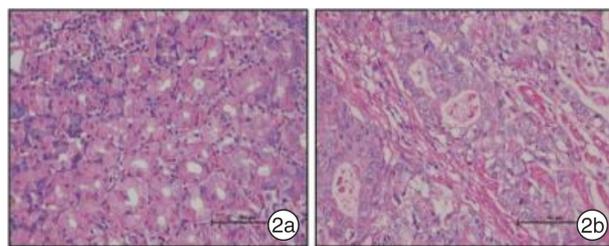


图 2 Snail 在癌旁正常组织(2a)胃癌组织(2b)和中的表达情况(×400)

2.2 胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 与临床病理资料之间的关系

胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 与的表达水平与肿瘤 TNM 分期、细胞分化程度及淋巴结转移有关 ($P < 0.05$),与患者年龄、性别及肿瘤直径无关。

见表 1。

2.3 胃癌组织 DAB2IP 和 Snail 表达的相关性

82 例胃癌患者 DAB2IP 和 Snail 的相对表达量经过 Spearman 相关分析结果表明,DAB2IP 和 Snail 的表达呈负相关($r = -0.747, P = 0.014$)。

表 1 胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 与的表达水平与患者临床资料之间的关系 例(%)

临床参数	例数	DAB2IP 阳性表达	χ^2	P	Snail 阳性表达	χ^2	P
年龄/岁							
<60	47	17(36.17)	0.377	0.539	32(68.09)	0.574	0.449
≥ 60	35	15(42.86)			21(60.00)		
性别							
男	58	21(36.21)	0.661	0.416	34(58.62)	3.135	0.077
女	24	11(45.83)			19(79.17)		
肿瘤直径/cm							
<2.5	61	23(37.70)	0.174	0.676	37(69.66)	1.649	0.199
≥ 2.5	21	9(42.86)			16(76.19)		
细胞分化程度							
低~中	45	22(48.89)	4.078	0.043	35(77.78)	7.537	0.006
高	37	10(27.03)			18(48.65)		
TNM 分期							
I~II	72	24(33.33)	8.036	0.005	50(69.44)	4.375	0.036
III~IV	10	8(80.00)			3(30.00)		
淋巴转移							
是	38	10(26.32)	4.807	0.028	29(76.32)	4.228	0.040
否	44	22(50.00)			24(54.55)		

2.4 胃癌组织中 DAB2IP 和 Snail 的表达水平与患者预后的关系

82 例胃癌患者 3 年内均随访成功。有 25 例患者死亡。其中,DAB2IP 表达阳性患者 32 例,死亡 6 例,3 年生存率为 81.25%;表达阴性患者 50 例,死亡 19 例,3 年生存率为 62.00%。经 Logrank 检验,Logrank $\chi^2 = 5.521, P = 0.039$ 。2 组 Kaplan-

Meier 生存曲线见图 3。

Snail 表达阳性患者 57 例,死亡 21 例,3 年生存率为 63.16%;表达阴性患者 25 例,死亡 4 例,3 年生存率为 84.00%。经 Logrank 检验,Logrank $\chi^2 = 6.616, P = 0.010$ 。2 组 Kaplan-Meier 生存曲线见图 4。

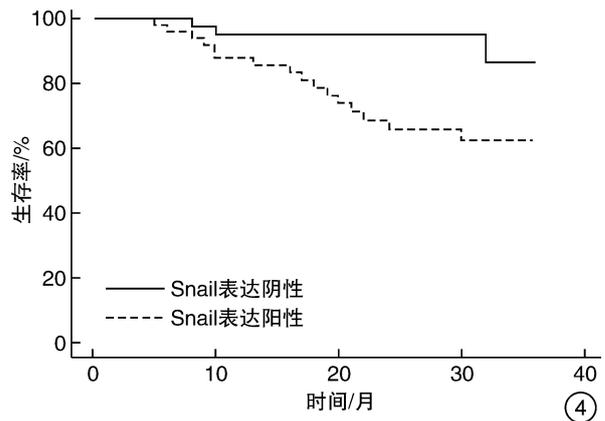
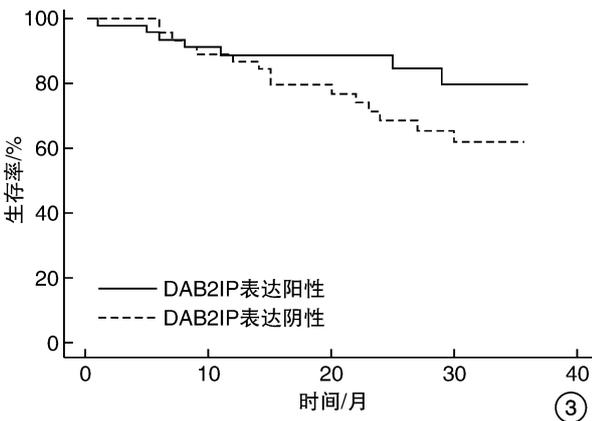


图 3 不同表达水平 DAB2IP 患者 3 年生存率; 图 4 不同表达水平 Snail 患者 3 年生存率

3 讨论

胃癌是常见的消化系统肿瘤,被认为是世界范围内第 4 大常见恶性肿瘤^[11]。通常情况下,胃癌早期临床症状并不明显,且治愈率高,部分患者在晚期阶段才被诊断,预后差、死亡率较高。胃癌的主要治疗手段包括手术切除、放疗化疗及靶向治疗等^[12]。尽管医疗技术得到了很大程度的提升,但晚期胃癌患者的预后及生存情况仍不容乐观,因此,研究胃癌发生发展的分子生物学机制显得尤为重要。

人 DAB2IP 基因定位于 9q33.1~9q33.3,在 2001 年在酵母双杂交实验中首次发现^[13]。DAB2IP 是 Ras GTPase 激活蛋白家族的成员,可参与调控细胞凋亡、血管生成、肿瘤生长及转移^[14]。DAB2IP 在许多侵袭性类型的癌症(如膀胱癌、肝癌)中表达下调^[15-16]。这与本研究结果有相似之处,本研究结果表明,DAB2IP 在 82 例胃癌组织中表达下调,并与胃癌患者的临床分期、淋巴转移及细胞分化程度相关,这说明了 DAB2IP 可能与胃癌的发生发展相关。DAB2IP 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的表达,进而抑制肿瘤细胞的增殖及分化,具有一定的抑癌基因的作用^[17]。DAB2IP 还可以通过其 Ras-鸟苷三磷酸酶激活蛋白(Ras-GAP)活性,抑制 Ras-Raf-MEK 信号通路,并增强凋亡激酶 ASK1-JUN 的活性,使癌细胞凋亡数量增加,抑制癌细胞的增殖、促进其凋亡过程^[13]。当胃癌组织中 DAB2IP 的表达下调,其抑制肿瘤细胞增殖的作用减弱,对肿瘤细胞的生长分化起到了一定程度的促进作用,提高了肿瘤的临床分期,增加了肿瘤的恶性程度。Snail 蛋白是一种非常重要的转录因子,在肿瘤的发生、发展中发挥了重要的调控作用^[18]。有研究表明,Snail 蛋白是 EMT 过程中的关键蛋白之一,在肿瘤的侵袭及转移过程中发挥了重要作用^[19]。Snail 在多种肿瘤组织中均呈高表达状态,如乳腺癌、肺癌等^[20-21],并且 Snail 与肿瘤恶性进展及不良预后有关。本研究结果表明,Snail 在 82 例胃癌组织中表达上调,并与胃癌患者的临床分期、淋巴转移及细胞分化程度相关,这说明了 Snail 可能与胃癌的发生、发展相关。Snail 过表达会抑制 E-cadherin 的转录水平,进而使得 E-cadherin 的表达降低,低水平的 E-cadherin 可引起上皮细胞的迁徙及侵袭过程,诱导上皮细胞转化为恶性肿瘤细胞,促进肿瘤的增殖及分化过程,提高了肿瘤的恶性程度,加快了肿瘤的发展速度^[22]。另一方面,Snail 可促进基质金属蛋白酶 9(MMP9)及 MMP14 的表达,降低细胞之间的黏附能力,促进肿瘤细胞侵袭转移,进一步促进肿瘤的恶性进展^[23]。

本研究结果显示,DAB2IP 阳性患者 3 年生存

率高于阴性组,而 Snail 则低于阴性组,说明 DAB2IP 和 Snail 的异常表达状态可能影响胃癌患者的预后,并有可能成为胃癌预后不良的肿瘤标志物。研究结果还显示 DAB2IP 和 Snail 表达存在负相关,2 个指标的具体作用的分子生物学机制还尚不清楚,需进行深入研究。

综上所述,胃癌组织中 DAB2IP 及 Snail 在不同细胞分化程度、临床分期及淋巴转移的表达差异显著,有望在胃癌诊断、治疗及预后评估中发挥指导的重要作用。但两者在胃癌的发生、发展过程中的具体作用机制还需要大样本多中心的研究来深入考究。

参考文献

- [1] Li Y, Yuan Y. Alternative RNA splicing and gastric cancer[J]. *Mutat Res*, 2017, 773: 263-273.
- [2] 田敏秀,沈磊. 早期胃癌的临床诊断进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(10): 1946-1950, 1955.
- [3] Shen YJ, Kong ZL, Wan FN, et al. Downregulation of DAB2IP results in cell proliferation and invasion and contributes to unfavorable outcomes in bladder cancer[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(6): 704-712.
- [4] 袁绍萍,温炬,秦思,等. DAB2IP 在多种肿瘤中的作用的研究进展[J]. *广东医学*, 2018, 39(1): 271-273, 277.
- [5] 王慧芳,金海红,王智文. ZEB1 与 DAB2IP 在子宫腺肌病中的表达及意义[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(5): 639-642.
- [6] Liu L, Xu C, Hsieh JT, et al. DAB2IP in cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 3766-3776.
- [7] 魏志强,齐战. GSK-3 β 和 Snail 在肺癌侵袭转移中的作用研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(14): 2122-2125.
- [8] 杨长俊,高兴军. Snail 蛋白和细胞外基质蛋白 1 在原发性肝癌中的表达及与其临床特征和预后的相关性[J]. *肝脏*, 2019, 24(4): 454-456.
- [9] 褚冬梅,赵振钊,刘荣霞,等. miR-410 通过靶向 Snail1 抑制宫颈癌细胞的迁移和侵袭[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(6): 510-515.
- [10] 齐永霞,薛英杰. Snail 和 serpinA1 表达水平在胃癌转移和浸润中的价值分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(2): 87-95.
- [11] 李光伟,曹芳,夏蕾,等. 中药复方干预胃癌作用机制研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2020, 42(1): 86-89.
- [12] 刘冬,廖成功,赵国宏,等. 阿帕替尼在晚期胃癌姑息治疗中的临床观察[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 893-897.
- [13] 黄梦君,王向阳,蔡威. 胃癌中 DAB2IP、Twist 的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(3): 354-356.
- [14] 王新锋,郭宏强,任莹坤,等. 结直肠癌组织中 DAB2IP 和 ZEB1 的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2020, 18(1): 58-61.
- [15] Chen S, Wang L, Yao B, et al. miR-1307-3p promotes

- tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by repressing DAB2 interacting protein[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117:109055.
- [16] Feng C, Sun P, Hu J, et al. miRNA-556-3p promotes human bladder cancer proliferation, migration and invasion by negatively regulating DAB2IP expression [J]. Int J Oncol, 2017, 50(6):2101-2112.
- [17] Ni QF, Zhang Y, Yu JW, et al. miR-92b promotes gastric cancer growth by activating the DAB2IP-mediated PI3K/AKT signalling pathway[J]. Cell Prolif, 2020, 53(1):e12630.
- [18] 杨长俊,高兴军. Snail蛋白和细胞外基质蛋白1在原发性肝癌中的表达及其临床特征和预后的相关性[J]. 肝脏, 2019, 24(4):454-456.
- [19] 朱勇,朱媛,鲁正学,等. Snail转录因子与ER- α 36介导的雌激素信号在胃癌肿瘤细胞成球作用中的研究[J]. 癌症进展, 2018, 16(1):32-35.
- [20] 申燕军,陈京龙,车娟娟,等. Snail与Claudin-3蛋白的表达与原发肝癌发生及预后的关联性研究[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(3):393-397.
- [21] 穆亚男,杜小明,熊世双,等. 乳腺癌变过程VDR和Snail表达的临床意义和预后关系[J]. 吉林医学, 2020, 41(5):1031-1036.
- [22] 高原,郑小玉. Twist和Snail在子宫腺肌病患者异位内膜组织中的表达及意义[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(14):1-3, 10.
- [23] 贾梦雪,李登欣,王涛. DJ-1, Snail和E-cadherin在食管癌中的表达及其临床意义[J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(1):54-56.

(收稿日期:2021-01-27)

《中国中西医结合消化杂志》征订启事

《中国中西医结合消化杂志》是由中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会、中华中医药学会脾胃病分会主办,向国内外公开发行的国家级学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊、中国科技论文核心期刊,已被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)等收录。

《中国中西医结合消化杂志》的宗旨是发掘祖国医学有关脾胃学说的精华,报道中西医结合消化系统疾病的理论研究与临床经验,重点着眼于国内外有关消化系统疾病的新成果、新技术、新进展、新经验。本刊设有共识与解读、专家笔谈、论著、名医经验、经验交流、病例报告和综述等栏目,突出中医与西医相结合、理论与临床相结合、提高与普及相结合三大特点,为促进国内外学术交流提供了平台。

本刊现为月刊,大16开本,彩图随文排版,2021年定价23元/册,全年276元,出刊时间为每月15日。国内统一刊号:CN 42-1612/R;国际标准刊号:ISSN 1671-038X。邮发代号:38-212(国内),NTE1065(国际)。全国各地邮局均可订阅。

地址:武汉解放大道1277号协和医院杂志社

邮政编码:430022

官方网站:www.whuhzss.com

电子信箱:zxyjhxhzz-whuhzss@163.com

电话:(027)85726342-8818

传真:(027)85727988