

• 论 著 •

SATB1 和 E-cad 在乳腺癌中的表达及其与淋巴结转移的关系

瞿丛新¹, 吴莹莹²

(湖北医药学院附属东风医院:1. 器官移植乳腺外科;2. 儿科,湖北十堰 442000)

摘要:目的 探究特异 AT 序列结合蛋白 1(SATB1)和 E-钙黏蛋白(E-cad)在乳腺癌中的表达及其临床意义。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 125 例乳腺癌组织和 47 例癌旁组织中 SATB1 和 E-cad 的表达,并对两者的相关性表达与患者临床病理特征进行分析。**结果** SATB1 蛋白在乳腺癌组织中阳性率为 73.6%,在癌旁组织中阳性表达率为 10.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$);E-cad 在乳腺癌组织中的阳性表达率为 57.6%,在癌旁组织中的阳性表达率为 91.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);乳腺癌组织中 SATB1 和 E-cad 的表达与患者肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期和雌激素受体(ER)的表达均存在显著相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$);乳腺癌组织中 SATB1 和 E-cad 的表达与患者的年龄、绝经与否、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)的表达差异无统计学意义($P > 0.05$);在乳腺癌组织中 SATB1 和 E-cad 的表达呈负相关($r = -0.582, P < 0.05$)。**结论** SATB1 和 E-cad 在乳腺癌的发生发展中起重要作用,两者的联合检测对临床判断乳腺癌患者的病情发生及预后具有重要意义。

关键词:特异 AT 序列结合蛋白 1; E-钙黏蛋白; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.026 **文章编号:**1672-9455(2017)08-1116-03

Expression of SATB1 and E-cad in breast cancer and its relationship with lymph node metastasis

QU Congxin¹, WU Yingying²

(1. Department of Organ Transplantation and Breast Surgery; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of SATB1 and E-cad in breast cancer and their clinical significance. **Methods** The expressions of SATB1 and E-cad were detected by immunohistochemical SP method in 125 cases of breast cancer tissues and 47 cases of adjacent non-cancerous tissues. Their correlation expression of SATB1 and E-cad and clinicopathological features were analyzed. **Results** The positive rate of SATB1 protein in breast cancer tissue was 73.6%, and which in adjacent non-cancerous tissues was 10.6%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rate of E-cad in breast cancer tissue was 57.6%, and which in adjacent non-cancerous tissues was 91.5%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of SATB1 and E-cad in breast cancer tissue was correlated with tumor size, histological grade, lymph node metastasis, TNM stage and ER expression, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no statistically significant correlation with age, menopause, PR and HER-2 expression ($P > 0.05$). In breast cancer tissues, SATB1 and HER-2 expression showed the negative correlation ($r = -0.582, P < 0.05$). **Conclusion** SATB1 and E-cad proteins play an important role in the occurrence and progression of breast cancer. Their combined detection has an important significance for the clinical judgment the occurrence and prognosis of breast cancer.

Key words: SATB1; e-cadherin; breast cancer

乳腺癌在女性恶性肿瘤中的发病率和病死率高居首位,其主要原因是其高转移率^[1]。特异 AT 序列结合蛋白 1(SATB1)是一种能够与富含 AT 序列碱基结合,调控下游基因表达的结合蛋白^[2-3]。以往研究发现, SATB1 在参与 T 细胞的分化中发挥着重要重要作用,同时 SATB1 在多种肿瘤中高表达,能够调节基因的表达,促进细胞增殖、侵袭与转移^[2,4]。E-钙黏蛋白(E-cad)是上皮间质转化(EMT)中的关键基因。有研究显示,组织中 E-cad 的下调促进了恶性肿瘤的侵袭与转移^[5-6]。本研究采用免疫组织化学 SP 法检测 125 例乳腺癌组织和 47 例癌旁组织中 SATB1 和 E-cad 的表达,并分析两者的表达与乳腺癌患者临床病理特征的相关性,进而探讨其对乳腺癌发生、转移的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014—2016 年本院乳腺癌手术切除标

本 125 例和癌旁组织 47 例;所有患者均为女性,术前均未接受化疗,放疗和生物靶向治疗等;年龄 25~62 岁,平均(42.1±13.7)岁;全部标本分别在无坏死癌灶、癌旁组织 4 cm 以内及远端正常黏膜组织处取材。经专业病理科老师诊断确诊为乳腺癌。标本采集经医院伦理委员会的审批和认可。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 兔抗人 SATB1 单克隆抗体和兔抗人 E-cad 单克隆抗体购于 ABCam 公司;免疫组织化学 SP 法试剂盒、DAB 显色试剂盒和苏木素均购于中杉金桥。

1.2.2 免疫组织化学 将乳腺癌患者组织蜡块连续切片 4 μm,再 65℃ 烤片 2 h,经过脱蜡水化,采用免疫组织化学 SP 法,严格按照试剂盒说明书操作。加入一抗 SATB1(1:500)或 E-cad(1:300)4℃ 过夜,二抗 37℃ 1 h, DAB 显色,苏木素复染。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为试验的阴性对照,

用已知各自的阳性切片作为阳性对照。

1.2.3 结果判定 SATB1 和 E-cad 阳性表达均呈棕黄色或黄色颗粒样物质。SATB1 阳性表达位于细胞核, E-cad 表达位于细胞质或细胞膜上。在 400 倍镜下随机选取 9 个不重复视野, 按阳性细胞所占百分比和着色深浅进行结果判定。(1)按细胞着色深浅评分: 阴性记为 0 分; 浅黄色记为 1 分; 棕黄色记为 2 分; 棕褐色记为 3 分。(2)按阳性细胞数占总细胞数的百分比进行评分: 0%~30% 为 1 分, 30%~70% 为 2 分, 70%~100% 为 3 分。2 项评分的乘积大于或等于 3 分记为阳性表达, 否则为阴性表达^[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计分析软件对数据进行统计分析, 计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SATB1 和 E-cad 在乳腺癌组织中的表达 镜下观察可见 SATB1 阳性表达定位于细胞核, 呈棕褐色或黄色颗粒。在乳腺癌组织中阳性表达例数 92 例, 阳性率为 73.6%, 在癌旁组织中阳性表达例数 5 例, 阳性率为 10.6%, 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 27.849, P < 0.05$); 镜下可见 E-cad 阳性表达定位于细胞的细胞质和细胞膜上, 呈棕褐色或黄色颗粒。在乳腺癌组织中的阳性表达例数 72 例, 阳性率为 57.6%, 在癌旁组织中的阳性表达例数 43 例, 阳性率为 91.5%, 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 7.516, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 SATB1 和 E-cad 在乳腺癌组织中的表达

组别	n	SATB1			E-cad		
		阴性 (n)	阳性 (n)	阳性率 (%)	阴性 (n)	阳性 (n)	阳性率 (%)
乳腺癌组织	125	33	92	73.6	53	72	57.6
癌旁组织	47	42	5	10.6	4	43	91.5

2.2 SATB1 和 E-cad 的表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的联系 在乳腺癌患者中, SATB1 和 E-cad 的表达与患者的年龄、绝经与否、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。SATB1 和 E-cad 的表达与患者肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期和雌激素受体(ER)的表达均存在显著相关性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 SATB1 与 E-cad 表达的相关性 在乳腺癌组织中, E-cad 阳性且 SATB1 阳性 39 例, E-cad 阳性且 SATB1 阴性 33 例, E-cad 阴性且 SATB1 阳性 42 例, E-cad 阴性且 SATB1 阴性 11 例, SATB1 与 E-cad 的表达呈负相关($r = -0.582, P < 0.05$)。

表 2 SATB1 和 E-cad 的表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的联系

项目	n	SATB1			E-cad		
		阳性(n)	χ^2	P	阳性(n)	χ^2	P
年龄(岁)							
≤50	49	38	0.140	0.458	27	0.920	0.752
>50	76	54			46		
绝经情况							
是	60	39	0.836	0.637	37	0.148	0.849

续表 2 SATB1 和 E-cad 的表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的联系

项目	n	SATB1			E-cad		
		阳性(n)	χ^2	P	阳性(n)	χ^2	P
否	65	48			34		
肿瘤大小(个)							
≤2	42	28	4.592	0.015	36	7.237	0.024
>2	83	66			42		
组织学分级							
I	28	11	12.573	0.002	19	9.325	0.024
II	56	42			36		
III	41	36			18		
淋巴结转移							
无	52	24	8.341	0.027	37	5.396	0.038
有	73	59			41		
TNM 分期							
I	24	9	11.593	0.005	16	8.362	0.035
II	42	34			24		
III、IV	59	52			22		
ER							
阴性	42	36	5.294	0.036	25	6.329	0.039
阳性	83	57			62		
PR							
阴性	47	34	1.532	0.168	23	0.943	0.471
阳性	78	42			41		
HER							
阴性	45	21	3.147	0.159	24	0.426	0.846
阳性	80	62			52		

3 结 论

SATB1 是一种组织特异性表达的核基质结合区结合蛋白, 位于 3 号染色体 3p23 区, 全长 763 个氨基酸^[8]。SATB1 蛋白包含一个具有高度碱基配对区域富含 AT 的 MARs 序列^[9]。有研究发现, SATB1 能够通过锚定于染色体环上, 促进 SATB1 与 MARs 序列的稳定结合, 从而参与染色体的结构重塑、甲基化、组蛋白乙酰化等过程^[10-11]。SATB1 可以通过上调 CDK4 的表达诱导细胞增殖, 促进细胞周期, 抑制 Fas 相关蛋白介导的细胞凋亡途径, 抑制细胞的凋亡^[12]。研究发现, SATB1 在胃癌、食管癌、肝癌等多种恶性肿瘤中均存在异常表达, 且与肿瘤的生长、发展及预后密切相关。Han 等^[13]研究发现, SATB1 mRNA 和蛋白在乳腺癌株中存在高表达, 且结合临床上 1 318 例乳腺癌患者的组织标本分析, 表明 SATB1 与患者的预后存在紧密联系, 高表达 SATB1 患者生存期短。同时发现, SATB1 能够上调与乳腺癌细胞侵袭转移相关基因的表达, 抑制抑癌基因的表达从而促进肿瘤的生长与转移。本研究结果显示, SATB1 在乳腺癌组织中阳性表达率为 73.6%, 与张英等^[14]研究报道的阳性表达率 71.8% 一致。SATB1 的表达与患者的肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期

和 ER 表达均存在显著相关性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果与国内外研究报道一致^[15]。

EMT 是肿瘤细胞获得侵袭力发生转移的关键。E-cad 是 EMT 中的关键因子, 基因定位于 16q22.1, 含 16 个外显子、15 个内含子。其包括 3 个区域: N 端细胞外区、跨膜区和 C 端细胞质区^[16-17]。其在维持细胞的正常形态、保持组织的完整性及抑制细胞离散等方面有十分重要的作用^[18-19]。在人体各种正常上皮细胞的细胞质和细胞膜上均有 E-cad 表达, 而 E-cad 表达下降能促进 EMT 的进展, 造成肿瘤细胞的侵袭与转移^[20]。因此, E-cad 表达的下调常常预示着上皮性肿瘤的发生发展。本研究结果发现, E-cad 在乳腺癌组织中阳性表达率为 57.6%, 在癌旁组织中阳性率为 91.5%, 与国内外学者的研究一致。在肿瘤大、组织分级高、淋巴结有转移、TNM 分期晚及 ER 表达阴性的乳腺癌患者中, E-cad 的阳性表达率低, 提示 E-cad 表达的下调导致肿瘤的侵袭与转移, 与 Yu 等^[20]报道的结果一致。

此外, 本研究结果还发现, 在乳腺癌组织中 SATB1 和 E-cad 的表达存在负相关, 与 Fang^[21]研究报道的敲减 SATB1 基因后的结直肠癌细胞 SW480 中 E-cad 表达降低的观点一致。因此, SATB1 和 E-cad 的联合检测对判断临床乳腺癌患者的病情发生及预后具有重要意义。

参考文献

[1] 陆向东, 张汀荣. CTEN 和 E-cad 在乳腺浸润性导管癌的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2016, 42(4): 420-422.

[2] Zhang Y, Tian X, Ji H, et al. Expression of SATB1 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100413.

[3] Zhang J, Zhang B, Zhang X, et al. SATB1 expression is associated with biologic behavior in colorectal carcinoma in vitro and in vivo[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e47902.

[4] 彭珂, 禹莉. SATB1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 淮海医药, 2014, 32(6): 620-622.

[5] 苏醒, 王华杰, 孙乐瑾. Snail 和 E-cadherin 蛋白在肝内胆管癌中的表达及其与临床病理因素的关系[J]. 广东医学, 2016, 37(14): 2123-2126.

[6] 赵鹏, 白鍊, 李启刚, 等. 梗阻性结直肠癌中 E-cadherin、CD44v6 的表达及与预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(6): 629-633.

[7] 蒋威华, 孙晓宏, 李涌涛, 等. 新疆地区维吾尔族乳腺癌患者 SATB1 表达与临床病理特征的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(12): 1084-1087.

[8] Nodin B, Hedner C, Uhlen M, et al. Expression of the global regulator SATB1 is an independent factor of poor prognosis in high grade epithelial ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2012, 5(1): 24-28.

[9] Ma X, Yan W, Dai Z, et al. Baicalein suppresses metastasis of breast cancer cells by inhibiting EMT via downregulation of SATB1 and Wnt/beta-catenin pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10(1): 1419-1441.

[10] Galande S, Purbey PK, Notani D, et al. The third dimension of gene regulation: organization of dynamic chromatin loopscape by SATB1[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(5): 408-414.

[11] Wen J, Huang S, Rogers H, et al. SATB1 family protein expressed during early erythroid differentiation modifies globin gene expression[J]. Blood, 2005, 105(8): 3330-3339.

[12] Tu W, Luo M, Wang Z, et al. Upregulation of SATB1 promotes tumor growth and metastasis in liver cancer[J]. Liver Int, 2012, 32(7): 1064-1078.

[13] Han H, Russo J, Kohwi Y, et al. SATB1 reprogrammes gene expression to promote breast tumour growth and metastasis[J]. Nature, 2008, 452(7184): 187-193.

[14] 张英, 胡刚琴, 刘永源. 核基质结合区结合蛋白质 1 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 徐州医学院学报, 2014(7): 421-425.

[15] 洪荫, 涂健, 朱旬, 等. 乳腺癌组织中 E-cad 表达与 EGFR、HER-2 表达的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(11): 1239-1241.

[16] 朱皓皞, 于晓红, 杜丽英, 等. 卵巢癌中 Twist 和 E-cadherin 的表达及预后意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(16): 4683-4688.

[17] 李伟, 熊正文, 李宏伟, 等. COX-2、VEGF 和 E-cad 在乳腺癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(10): 766-771.

[18] Kim S, Lee J, Jeon M, et al. Elevated TGF-beta1 and-beta2 expression accelerates the epithelial to mesenchymal transition in triple-negative breast cancer cells[J]. Cytokine, 2015, 75(1): 151-158.

[19] Kim S, Lee J, Oh S J, et al. Differential effect of EGFR inhibitors on tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2015, 34(3): 1613-1619.

[20] Yu Z, Sun M, Jin F, et al. Combined expression of ezrin and E-cadherin is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in breast cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 34(1): 165-174.

[21] Fang X. Special AT-rich sequence-binding protein 1 promotes cell growth and metastasis in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(15): 2331-2337.