

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.005

FTO 在胃腺癌患者癌组织中的表达及临床意义^{*}

刘 超

延安大学附属医院胃肠外科,陕西延安 716000

摘 要:**目的** 探讨脂肪和肥胖相关蛋白(FTO)在胃腺癌患者癌组织中的表达情况及其在临床中的价值。**方法** 采用免疫组织化学法(IHC)检测 102 例胃腺癌患者的癌组织及相匹配的癌旁组织中 FTO 表达水平,并分析其与胃腺癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** FTO 在 102 例胃腺癌患者的癌组织和癌旁组织中的高表达率分别为 67.6%和 37.3%,差异有统计学意义($\chi^2=18.889, P<0.001$)。FTO 高表达的预后显著差于 FTO 低表达,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox 回归分析显示 FTO 高表达是胃腺癌患者预后不良的独立危险因素($HR=1.846, 95\%CI:1.386-2.407; P=0.005$)。**结论** FTO 在胃腺癌患者的癌组织中呈高表达,可能促进了肿瘤的发展与转移,并且是潜在的预后预测标志物。

关键词:胃腺癌; 脂肪和肥胖相关蛋白; 免疫组织化学

中图法分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2022)21-2900-04

Expression and clinical significance of FTO in gastric adenocarcinoma cancer tissues^{*}

LIU Chao

Department of Gastrointestinal Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital,
Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of fat mass and obesity-associated protein (FTO) in gastric adenocarcinoma(GA)cancer tissues and its clinical value.**Methods** Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression level of FTO in 102 GA cancer tissues and matched paracancerous tissues, and its relationship with clinicopathological features and prognosis of GA patients was analyzed.**Results** The high expression rates of FTO in cancer tissues and paracancerous tissues of 102 patients with GA were 67.6% and 37.3%, respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2=18.889, P<0.001$). The prognosis of patients with FTO high expression was significantly worse than that with FTO low expression ($P<0.05$). Cox regression analysis revealed that FTO high expression was an independent predictor for poor prognosis in GA patients ($HR=1.846, 95\%CI:1.386-2.407; P=0.005$).**Conclusion** FTO is highly expressed in GA cancer tissues, which may promote tumor development and metastasis, and is a potential prognostic marker.

Key words:gastric adenocarcinoma; fat mass and obesity-associated protein; immunohistochemistry

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤,具有恶性程度高、侵袭性强和转移率高等临床特点,进展期胃癌患者的 5 年生存率常不及 30%^[1]。胃腺癌是胃癌中最常见的病理类型,由胃腺体细胞恶变而来,约占胃癌的 95%^[2]。脂肪和肥胖相关蛋白(FTO)起初被报道与肥胖性疾病关系密切,后来发现它还是一种 N6-甲基腺苷(m6A)去甲基化修饰酶,在细胞增殖、凋亡和分化等生物过程中发挥着重要作用^[3]。近年来的研究发现 FTO 参与了乳腺癌、子宫内膜癌和急性髓性白血病等多种癌症的发生与发展^[4-6]。但目前关于 FTO 在胃癌中的研究并不多见。本研究通过免疫组织化学法(IHC)检测 FTO 在胃腺癌患者癌组织中

的表达情况,并分析其表达水平与患者临床病理特征及预后的关系,旨在为胃癌的诊断和治疗提供新思路、新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2016 年 6 月在延安大学附属医院普外科行手术治疗的胃腺癌患者的癌组织及匹配的癌旁组织标本。纳入标准:(1)患者行根治性手术,不论术前是否接受过新辅助治疗;(2)术后病理确诊为 TNM I~Ⅲ期胃腺癌;(3)患者临床资料完善且随访依从性好。排除标准:(1)术前或术中发现肿瘤远处转移,或无法行根治性手术;(2)本研究涉及的相关指标缺乏;(3)患者术后不能配合

^{*} 基金项目:陕西省科技厅基金项目(2020SF-237)。

作者简介:刘超,男,副主任医师,主要从事胃肠肿瘤的诊治及科研工作研究。

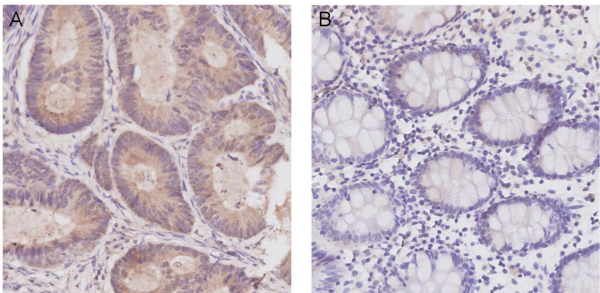
随访调查。本研究最终纳入 102 例胃腺癌患者作为研究对象,其中男 60 例、女 42 例,平均年龄(61.0 ± 5.8)岁。研究对象中远端胃切除术 84 例,近端胃切除术 8 例,全胃切除术 10 例;研究对象术后病理显示 TNM 分期Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 48 例,Ⅲ期 45 例。所有研究对象术后随访 5 年,计算总生存时间;并根据患者术后 5 年内是否死亡分为预后不良组和预后良组。

1.2 免疫组织化学检测 采用 IHC 方法检测 102 例胃腺癌患者的癌组织及匹配的癌旁组织标本中 FTO 水平。所有标本由石蜡包埋固定并连续切片,HE 染色和光镜下确认后行常规 IHC。SP 试剂盒和 DAB 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,兔抗 FTO 单克隆抗体(货架号为 ab124892,稀释比为 1 : 100)购自上海艾博抗贸易有限公司,各步骤严格按照试剂盒操作说明书进行操作。IHC 评判标准:高倍镜视野($\times 400$)下随机选择 5 个视野,观察每个视野中 100 个细胞。根据 FTO 染色强度分为 0(无色)、1(淡棕色)、2(棕黄色)及 3(棕褐色)分;根据染色阳性细胞比例分为 1($<25\%$)、2($25\% \sim <50\%$)、3($50\% \sim <75\%$)及 4($\geq 75\%$)分。两项得分相乘,分值 >4 分判定为高表达,分值 ≤ 4 分判定为低表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素分析预后不良组和预后良组间临床病理指标的差异,再将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入 Cox 回归模型进行多因素生存分析。用 Kaplan-Meier 曲线分析 FTO 高表达、低表达患者的预后。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃腺癌和癌旁组织中 FTO 的表达 IHC 显示,FTO 主要表达在细胞质中,部分表达在胞核内,在胃腺癌患者癌组织中染色以棕黄色多见,而在癌旁组织中主要呈淡棕色或不表达。102 例胃腺癌患者的癌组织和癌旁组织中 FTO 高表达率分别为 67.6%(69/102)和 37.3%(38/102),差异有统计学意义($\chi^2 = 18.889, P<0.001$),见图 1。



注:A 为胃腺癌患者癌组织;B 为胃腺癌患者癌旁组织。

图 1 FTO 在胃腺癌患者癌组织和癌旁组织中的表达情况($\times 20$)

2.2 FTO 高表达与胃腺癌临床病理特征的关系

FTO 高表达率在不同 TNM 分期、不同淋巴结转移情况、不同肿瘤分化程度或不同脉管侵犯情况的胃腺癌患者中比较差异有统计学意义($P<0.05$);但 FTO 高表达率在不同年龄、性别、肿瘤位置及幽门螺杆菌感染间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

表 1 FTO 高表达与胃腺癌临床病理特征的关系[n(%)]

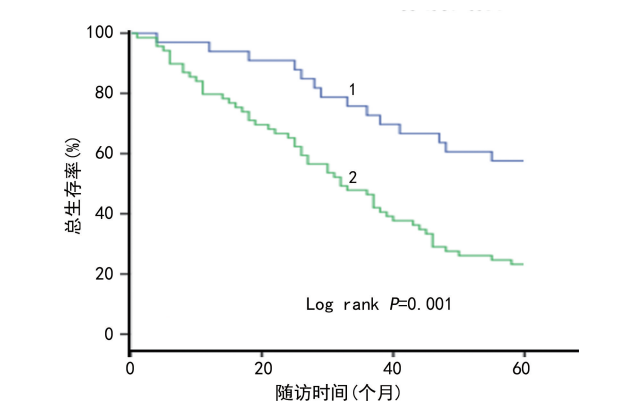
临床病理特征	n	FTO 高表达	χ^2	P
年龄(岁)				
<65	54	39(72.2)	1.097	0.397
≥ 65	48	30(62.5)		
性别				
男	60	37(61.7)	2.381	0.138
女	42	32(76.2)		
肿瘤位置				
胃窦	84	58(69.0)	0.427	0.582
胃体/胃底	18	11(61.1)		
TNM 分期				
Ⅰ/Ⅱ期	57	32(56.1)	7.816	0.006
Ⅲ期	45	37(82.2)		
淋巴结转移				
阴性	42	21(50.0)	10.160	0.002
阳性	60	48(80.0)		
肿瘤分化程度				
高/中分化	69	42(60.9)	4.476	0.042
低/未分化	33	27(81.8)		
脉管侵犯				
阴性	70	42(60.0)	5.962	0.022
阳性	32	27(84.4)		
幽门螺杆菌感染				
阴性	28	21(75.0)	0.953	0.356
阳性	74	48(64.9)		

2.3 FTO 表达与胃腺癌患者预后的关系 术后 5 年内有 67 例(65.7%)胃腺癌患者死亡,判定为预后不良组,仍存活的 35 例(34.3%)患者归为预后良组。单因素分析显示年龄、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度、脉管侵犯和 FTO 水平在预后不良组和预后良组的分布比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。将上述结果引入 Cox 多因素分析,显示高龄、TNM 分期晚、淋巴结转移阳性、肿瘤分化差及 FTO 高表达是患者预后不良的独立危险因素(均 $P<0.05$);FTO 高表达的死亡风险是 FTO 低表达的 1.95 倍(95%CI:1.39~2.41; $P=0.005$),见表 3。Kaplan-Meier 曲线也显示 FTO 高表达的患者预后显著差于 FTO 低表达,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

表 2 胃腺癌患者预后不良的单因素分析[n(%)]				
临床病理特征	预后不良组	预后良组	χ^2	P
年龄(岁)				
<65	29(43.3)	25(71.4)	7.310	0.012
≥65	38(56.7)	10(28.6)		
性别				
男	38(56.7)	22(62.9)	0.358	0.672
女	29(43.3)	13(37.1)		
肿瘤位置				
胃窦	54(80.6)	30(85.7)	0.414	0.594
胃体/胃底	13(19.4)	5(14.3)		
TNM 分期				
I / II 期	45(67.2)	12(34.3)	10.080	0.002
III 期	22(32.8)	23(65.7)		
淋巴结转移				
阴性	37(55.2)	5(14.3)	15.907	<0.001

续表 2 胃腺癌患者预后不良的单因素分析[n(%)]				
临床病理特征	预后不良组	预后良组	χ^2	P
阳性	30(44.8)	30(85.7)		
肿瘤分化程度				
高/中分化	52(77.6)	17(48.6)	8.759	0.004
低/未分化	15(22.4)	18(51.4)		
脉管侵犯				
阴性	51(76.1)	19(54.3)	5.090	0.028
阳性	16(23.9)	16(45.7)		
幽门螺杆菌感染				
阴性	16(23.9)	12(34.3)	1.250	0.350
阳性	51(76.1)	23(65.7)		
FTO 水平				
低表达	14(20.9)	19(54.3)	11.712	0.001
高表达	53(79.1)	16(45.7)		

表 3 胃腺癌患者预后不良的 Cox 多因素分析						
临床病理特征	β	SE	Wald	HR	95%CI	P
年龄(<65 岁 vs. ≥65 岁)	0.835	0.313	4.269	2.659	1.878~3.642	0.036
TNM 分期(I / II 期 vs. III 期)	0.899	0.280	8.298	2.024	1.754~2.308	0.007
淋巴结转移(阴性 vs. 阳性)	1.117	0.293	13.300	2.543	1.963~3.174	<0.001
肿瘤分化程度(高/中分化 vs. 低/未分化)	0.651	0.255	6.437	1.458	1.227~1.775	0.012
脉管侵犯(阴性 vs. 阳性)	0.251	0.247	2.158	1.372	0.910~1.842	0.062
FTO 水平(低表达 vs. 高表达)	0.942	0.282	9.003	1.846	1.386~2.407	0.005



注:1 为 FTO 低表达;2 为 FTO 高表达。
图 2 FTO 表达水平与胃腺癌患者预后的关系

3 讨 论

我国胃癌的发病率和病死率均高居恶性肿瘤第 2 位。尽管目前采用多学科诊疗模式,但近 50%的胃癌患者在治疗后仍会发生复发或远处转移,严重威胁着人类健康^[1-2]。FTO 可以通过降低原位癌和(或)抑癌基因 mRNA 的 m6A 甲基化水平以调节该蛋白的表达,在肿瘤发生、转移和耐药产生等方面均发挥着重要角色^[3]。既往有研究利用 TCGA 等数据库进行分析,显示

FTO mRNA 在胃腺癌患者癌组织中呈高表达^[7]。本研究结果显示,从蛋白层面进一步表明 FTO 在胃腺癌患者癌组织中的表达明显高于癌旁组织;FTO 高表达率在不同 TNM 分期、不同淋巴结转移情况、不同肿瘤分化程度或不同脉管侵犯情况的胃腺癌患者中比较差异有统计学意义($P<0.05$),这提示 FTO 可能参与了胃癌的发生、进展和转移,也揭示其作为诊断标志物的应用价值。另外,本研究结果显示,FTO 高表达是胃腺癌患者预后不良的独立危险因素,这有助于临床制订个体化治疗方案,以提高其生存率。NIU 等^[4]发现 FTO 高表达有助于增强乳腺癌细胞的增殖与迁移能力,并且是乳腺癌患者预后不佳的预测因子。LI 等^[6]报道 FTO 在急性髓性白血病中呈高表达,通过降低 ASB2 和 RARA 的 m6A 修饰水平阻止了全反式维甲酸介导的细胞分化,进而发挥促癌作用。有研究揭示 FTO 可以通过调控 caveolin-1 的 m6A 甲基化修饰和线粒体能量代谢来促进胃癌的生长和转移^[8]。但关于 FTO 在胃癌中的作用机制仍知之甚少,有待进一步研究,这也将为 FTO 作为胃癌治疗潜在新靶点提供依据。(下转第 2906 页)

标均明显低于 CRRT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),由此表明无创机械通气联合 CRRT 在改善患者心功能方面更有优势,随着通气时间的延长,其改善作用愈发明显。分析其原因在于无创机械通气通过调节肺泡内压,促进气体交换、降低吸气功耗,改善呼吸肌功能,减轻心脏前后负荷,而 CRRT 可连续、有效清除体内过多的水分、毒素等,纠正水电解质失衡,维持机体内环境稳定。二者联合使用可进一步改善患者机体内环境、降低心脏负荷,进而改善心力衰竭症状。除此之外,联合作用还可有效降低血液中炎性反应介质,发挥调节体内炎性反应水平的作用。预后方面,与 CRRT 组比较,联合组 ICU 住院时间明显缩短,气管插管率明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组 28 d 病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑与本研究样本量较少有关。陈世金等^[12]研究发现,对 AHF 合并急性肾衰竭患者实施无创正压通气联合连续血液净化可有效改善患者心功能及血浆 Na^+ 、 K^+ 、BNP 水平,降低再次住院风险,预后较好。

综上所述,无创机械通气联合 CRRT 是治疗 CKD 急性加重合并 AHF 患者的一种安全、有效的方法,有利于快速改善氧合和心肾功能指标,改善患者预后,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 钟瑞亨. 慢性肾衰竭患者合并急性左心衰的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,24(17):49-59.
[2] BENTO H A, MAYER K P. Active mobilization for patients requiring continuous renal replacement therapy: let us get moving[J]. Crit Care Med, 2021, 49(1): e117-

e118.

[3] 张炫. 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)急性左心衰并肾功能不全患者的疗效[J]. 中国社区医师,2021,37(6):92-93.
[4] 赵苗苗. 早期持续性肾脏替代治疗在心力衰竭合并急性肾损伤中的应用[D]. 青岛:青岛大学,2018.
[5] 王海燕,王梅. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:150-154.
[6] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
[7] CHENG Y L, SUNG S H, CHENG H M, et al. Prognostic comparison of the estimations of renal function in patients with acute heart failure[J]. Circ J, 2019, 83(4): 767-774.
[8] TANG W H, KIANG A. Acute cardiorenal syndrome in heart failure: from dogmas to advances[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(11):143-146.
[9] HARVEY A K, BURNS K, MCARTHUR E, et al. Short- and long-term outcomes of sustained low efficiency dialysis vs continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury[J]. J Crit Care, 2021, 62(6):76-81.
[10] 林泽辉,杜永明,陈国宁,等. 无创正压通气序贯治疗急性左心衰合并呼吸衰竭患者的时机选择[J]. 现代生物医学进展,2016,16(25):4919-4921.
[11] 程娟,王玉娟. 无创机械通气改善重度急性左心衰病人症状及氧合状态的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016,14(13):1556-1558.
[12] 陈世金,谭达安,邓舒然,等. 无创正压通气结合连续血液净化对心衰合并急性肾衰竭患者预后的影响[J]. 数理医药学杂志,2020,33(4):485-487.

(收稿日期:2022-06-24 修回日期:2022-09-30)

(上接第 2902 页)

综上所述,FTO 在胃腺癌患者癌组织中异常高表达,并与预后不良相关,对患者的预后判断和诊疗具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1):102-109.
[2] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(8): 67.
[3] HE L, LI H, WU A, et al. Functions of N6-methyladenosine and its role in cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 176.
[4] NIU Y, LIN Z, WAN A, et al. RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 46.

[5] ZHANG L, WAN Y, ZHANG Z, et al. FTO demethylates m6A modifications in HOXB13 mRNA and promotes endometrial cancer metastasis by activating the WNT signalling pathway[J]. RNA Biol, 2021, 18(9):1265-1278.
[6] LI Z, WENG H, SU R, et al. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N(6)-methyladenosine RNA demethylase[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1):127-141.
[7] LI Y, ZHENG D, WANG F, et al. Expression of demethylase genes, FTO and ALKBH1, is associated with prognosis of gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6):1503-1513.
[8] ZHOU Y, WANG Q, DENG H, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes growth and metastasis of gastric cancer via m6A modification of caveolin-1 and metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1):72.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-09-06)