

· 临床研究 ·

转录活化因子和表皮生长因子受体在非小细胞肺癌中表达的相关性研究

许学亮¹, 邵红玲²

(1. 山东省临沂市人民医院呼吸内科 276000; 2. 山东省临沂市交通医院呼吸内科 276000)

摘要:目的 探讨信号转导与转录活化因子 5(STAT5)和表皮生长因子受体(EGFR)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及关系。方法 选择 2010 年 1 月至 2011 年 9 月该院手术后经病理学检查证实为 NSCLC 的患者 68 例为 NSCLC 组。同时选取癌旁正常肺组织 26 例作为对照组。比较两组 STAT5 和 EGFR 在 NSCLC 组织中的表达情况并进行相关性分析。结果 STAT5 及 EGFR 在 NSCLC 组织中的阳性表达明显高于肺对照组($P < 0.05$); NSCLC 组中 STAT5 与 EGFR 的表达呈明显正相关($r_s = 0.430, P < 0.05$)。结论 STAT5 和 EGFR 可能在肺癌的发生、侵袭和转移中起重要作用, 抑制 STAT5 信号通路可望成为 NSCLC 的治疗靶点。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 转录活化因子; 表皮生长因子受体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)07-0757-02

Expression of STAT5 and EGFR in NSCLC and their correlation

Xu Xueliang¹, Shao Hongling²

(1. Department of Respiration, People's Hospital of Linyi City, Linyi, Shandong 276000, China;

2. Department of Respiration, Traffic Hospital of Linyi City, Linyi, Shandong 276000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of STAT5 and EGFR in non small cell lung cancer(NSCLC) and to study their relationship. Methods 68 samples of NSCLC tissues verified by operation and pathological examination from January 2010 to September 2011 were selected as the NSCLC group. At the same time, 26 samples of pericancerous normal tissues were as the control group. The expression levels of STAT5 and EGFR were compared between the two groups and their relationship were analyzed. Results The positive expression rates of STAT5 and EGFR in the NSCLC group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). There was significantly positive correlation between STAT5 and EGFR in the NSCLC group($r_s = 0.430, P < 0.05$). Conclusion STAT5 and EGFR play an important role in the occurrence, invasion and metastasis of NSCLC. Inhibiting the STAT5 signal path may be expected to become the target for treating NSCLC.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; STAT5; EGFR

肺癌是全世界癌症死亡的常见病因之一, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占原发性肺癌的 80%, 而其中 55% 的患者在诊断时就已经是局部晚期或远处转移^[1]。信号转导与转录活化因子 5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)是 STATs 蛋白家族的重要成员, 具有信号转导和激活转录双重功能。该信号通路接受生长因子、细胞因子等细胞外信号刺激, 作用于细胞核内特异的 DNA 片段, 调控靶基因转录, 影响细胞的增殖、分化和凋亡, 参与肿瘤的发生和演进^[2-4]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是癌基因 c-erbB-2 产物的同源物, 其基因突变或表达异常与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关, 在癌症发展过程中(如血管生成及肿瘤细胞转移、黏附和凋亡抑制等)起重要作用^[5-6]。现将 STAT5 和 EGFR 在 NSCLC 中表达的相关性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2011 年 9 月本院手术后经病理学检查证实为 NSCLC 的患者 68 例为 NSCLC 组。其中, 男 43 例, 女 25 例, 年龄 45~78 岁, 平均 56.33 岁。按 WHO 组织学分类、分期, 鳞癌 36 例, 腺癌 32 例; 有淋巴结转移 33 例, 无淋巴结转移 35 例; I~II 期者 39 例, III~IV 期者 29 例; 高~中分化 36 例, 低分化 32 例。同时选取癌旁正常肺组织 26 例作为对照组。患者术前均未接受任何化疗及其他

治疗。

1.2 实验方法

1.2.1 主要试剂 STAT5 兔抗人多克隆抗体和羊抗兔二抗、SABC 试剂盒、Poly-L-Lysine 及 DAB 显色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。EGFR 为鼠抗人单克隆抗体, 购自福州迈新公司。

1.2.2 标本及处理 所有标本经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 常规于 60 °C 温箱烘烤 2~3 h, 捞片后置于 60 °C 烤箱干燥 24 h, 室温下保存备用。

1.2.3 免疫组织化学 SBC 法 68 例 NSCLC 和 26 例正常肺组织标本经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 切片常规脱蜡水化后, 高温抗原修复, 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶活性, 并应用正常马血清封闭交叉反应。采用 EnVision 法行免疫组织化学染色, 再用 DAB 显色、苏木素复染, 检测 STAT5、EGFR 的表达情况。

1.2.4 阳性表达的判断标准 以肿瘤细胞和正常肺组织上皮细胞的胞质或胞核内出现明显的棕黄色或黄褐色颗粒为阳性细胞, 着色定位准确视为阳性结果。三者均采用半定量积分法判断结果, 根据细胞染色强度和染色细胞所占比例分别计分, 两积分之和来判断最后结果。按染色强度记为 0~3 分: 不着色为 0 分, 轻度着色为 1 分, 中度着色为 2 分, 强着色为 3 分。按阳性细胞数记为 0~4 分: 无着色为 0 分, <25% 为 1 分,

25%~50%为 2 分,50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。以上两个积分相加;0 分为(-),1~2 分为弱阳性,3~4 分为(+),5~6 分为(++);7 分为(+++)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析。组间比较采用 χ^2 检验和 t 检验,两者采用 Spearman 进行相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组 STAT5、EGFR 在 NSCLC 中的表达情况见表 1。Spearman 等级相关分析显示,NSCLC 组中 STAT5 与 EGFR 的表达呈明显正相关($r_s=0.430, P<0.05$)。STAT5 的阳性表达与 NSCLC 组织学类型有关,STAT5 在腺癌组织中的表达明显高于鳞癌($P<0.05$)。STAT5 的阳性表达与 NSCLC 分化程度、有(无)淋巴结转移及 TNM 分期无关($P>0.05$)。EGFR 的阳性表达与 NSCLC 有(无)淋巴结转移及 TNM 分期有关($P<0.05$)。伴有淋巴结转移的 NSCLC 组 EGFR 的阳性表达率明显高于不伴有淋巴结转移的 NSCLC 组;EGFR 的阳性表达在 NSCLC 中随 TNM 分期的增加而增加,其在 III+IV 期中的阳性表达率明显高于 I+II 期。EGFR 的阳性表达与 NSCLC 的分化程度和组织学分型无关($P>0.05$)。

表 1 两组 STAT5、EGFR 在 NSCLC 中的表达情况比较[n(%)]

组别	n	STAT5 阳性	EGFR 阳性
NSCLC 组	68	62(91.20)*	45(66.20)*
对照组	26	2(7.69)	6(23.10)

*: $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

STATs 是影响细胞增殖、分化、凋亡的一类潜在的转录因子。迄今为止,在哺乳动物中发现 STAT 家族包括 7 个成员,其中 STAT5 和 STAT3 与肿瘤发生关系最为密切。STAT5 是信号转导及转录激活因子家族中的重要一员,被认为是细胞增殖促进因子和凋亡抑制因子。它的异常激活和过度表达能诱发肿瘤的形成。在人类的多种恶性肿瘤中均发现了 STAT5 的异常激活,如乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、白血病、肺癌等^[7-9]。本实验结果显示,STAT5 在 NSCLC 组织中的阳性表达率为 91.2%,明显高于正常癌旁肺组织 7.69%的阳性表达率,提示 STAT5 的过表达促进了 NSCLC 的发生、发展。本研究结果还发现,STAT5 的阳性表达与组织学类型有关,在腺癌中的表达明显高于鳞癌,而与分化程度、有(无)淋巴结转移及 TNM 分期无关。这可能与腺癌的恶性程度高有关。

EGFR 是肿瘤细胞增殖、分化和抗凋亡过程中的重要调节因子,其高表达可以促进肿瘤细胞增殖、黏附、侵袭和转移,诱导肿瘤新生血管形成^[6]。EGFR 与配体结合后,发生二聚化,激活了受体中的酪氨酸激酶活性,导致其胞质区的酪氨酸残基发生磷酸化作用,并暴露了酪氨酸激酶作用靶蛋白的结合位点,进而激活下游的多条信号途径,并上调 VEGF 和 EGF 表达,最终影响细胞的增殖和分化^[10]。已发现 EGFR 在很多恶性肿瘤中过表达,如胃癌、结直肠癌、头颈鳞癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和脑胶质母细胞瘤等^[11-17]。本研究结果发现,EGFR 在 NSCLC 中的阳性表达率明显高于正常癌旁肺组织,且 EGFR 的阳性表达与 NSCLC 的分化程度、有(无)转移及 TNM 分期有关,说明 EGFR 是 NSCLC 发生、发展、侵袭和转移过程中的一个重要因子。Berghmans 等^[18]的研究结果也支

持这一观点。

肺癌是典型的血管依赖性肿瘤,肿瘤的生长离不开新生血管的形成,而新血管的生成又增加了肿瘤侵袭和转移的机会。EGFR 促进肿瘤的发展,加速肿瘤的侵袭和转移^[19]。本研究结果显示,STAT5 与 EGFR 的表达呈明显正相关($r_s=0.430, P<0.05$)。这说明 STAT5 与 EGFR 在 NSCLC 发生、发展中相互作用,共同促进 NSCLC 的侵袭和转移,STAT5 蛋白的激活虽然不会直接导致细胞的恶性转化,但它却是肿瘤发生的关键因子。

肿瘤的发生是多种癌基因激活,抑癌基因缺失以及其他外在因素共同作用的结果,STAT5 信号转导通路过度激活后,上调 EGFR 表达,促进肿瘤细胞的增殖、血管形成、侵袭和转移,抑制肿瘤细胞的凋亡,导致肿瘤发生早期转移,易引起肿瘤细胞耐药等。随着 JAKs/STATs 信号途径、EGFR 的深入研究,在肿瘤发生、发展过程中所起的作用越来越受到重视。虽然 STAT5 和 EGFR 导致肿瘤的研究已经取得了很大的进展,但是深入探讨 STAT5 和 EGFR 与各信号转导通路间的相互作用机制及其与肿瘤发生发展的关系还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Hua Y, Richard J. The STATs of cancer-new molecular targets come of age[J]. Nature (Review/Cancer), 2004, 2(4): 97-105.
- [3] Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT[J]. Science, 2003, 29(6): 1653-1655.
- [4] Rocha-Lina CM, Soares HP, Raez LE, et al. EGFR targeting of solid tumors[J]. Cancer Control, 2007, 14(3): 295-304.
- [5] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment[J]. N Engl J Med, 2008, 358(11): 1660-1674.
- [6] Lopez-Chavez A, Carter CA, Giaccone G. The role of KRAS-mutations in resistance to EGFR inhibition in the treatment of cancer[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(12): 1305-1314.
- [7] Hoelbl A, Schuster C, Kovacic B, et al. Stat5 is indispensable for the maintenance of bcr/abl-positive leukaemia[J]. EMBO Mol Med, 2010, 2(3): 98-110.
- [8] Gu L, Vogiatzi P, Puhf M, et al. Stat5 promotes metastatic behavior of human prostate cancer cells in vitro and in vivo[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(2): 481-493.
- [9] 许学亮, 王鸿程, 孙绍娟, 等. STAT5 和 Bcl-xl 在非小细胞肺癌组织中的表达及相关性分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22(6): 818-820.
- [10] Silvestris N, Tommasi S, Petriella D, et al. The dark side of the moon: the PI3K/Pten/AKT pathway in colorectal carcinoma[J]. Oncology, 2009, 77(Suppl 1): 69-74.
- [11] Watzka SB, Rauscher-Pötsch I, Nierlich P, et al. Concordance between epidermal growth factor receptor status in primary non-small cell lung cancer and metastases: a post-mortem study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(1): 34-37.

表 2 抗生素试验联合 PPD 试验与 PPD 试验诊断肺涂阴结核结果比较[n(%)]

方法	肺结核(阳性)	非肺结核(阴性)
抗生素试验联合 PPD 试验	25(35.0)*	81(70.0)*
PPD 试验	45(35.0)	61(70.0)

*: $P < 0.05$, 与 PPD 试验比较。

3 讨 论

本研究发现, 抗生素试验在辅助诊断下肺结核病方面优势明显。分析其原因: 上中肺野是结核病的好发部分, 下肺较上肺少见^[13-15]; 此外, 下肺是炎性疾病的好发部位, 在影像学特征及临床表现上肺结核与普通肺炎相比往往缺少特异性而导致鉴别困难。PPD 试验是诊断涂阴肺结核的重要辅助诊断工具, 在基层医疗机构中因其操作方便, 不良反应小, 费用少, 得到广泛应用。但其灵敏度和特异度不是太高, 大样本筛查发现 PPD 试验阳性^[7,16], 胸部放射线摄片检查发现活动性肺结核病的比例却不高, 单用 PPD 试验来诊断肺结核病存在不小的缺陷。本研究发现, PPD 试验阳性患者 45 例, 最终通过治疗得到确诊仅 24 例, 误诊率高达 46.66%。此外, 4 例被 PPD 试验排除的患者, 通过治疗被确诊为肺结核病; 与此同时, 最终的抗结核治疗结果显示, 32 例经过抗生素试验确诊的患者中有 28 例最终通过治疗得到了确诊, 其误诊率仅为 12.5%; 就提示对下肺结核病, 不能单凭 PPD 阳性就诊断, 在缺少其他辅助诊断依据时可用抗生素试验进一步验证。

总之, 抗生素试验在辅助诊断下肺涂阴肺结核病方面有价值。若能将抗生素试验与 PPD 试验联合使用, 其在辅助诊断下肺涂阴肺结核病的优势更明显。

参考文献:

- [1] 中华医学会结核病分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [2] 马巧, 朱莉贞, 潘敏莹. 结核病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3-21.
- [3] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 39-63.
- [4] Schuurmans MM. Diagnosing pulmonary tuberculosis[J]. Ther Umsch, 2011, 68(7): 369-375.

- [5] 屠德华, 刘玉清, 张立兴, 等. 大学生预防性治疗的结核菌素反应强度标准研究[J]. 中国防痨杂志, 2005, 27(3): 139-142.
- [6] 戚广洁, 马谢民, 周长山, 等. 北京市通州区大学新生预防性治疗结核病实施现状调查分析[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(2): 26-27.
- [7] 李海军, 杜天麟, 高重阳, 等. 西安市雁塔区高校新生结核感染与患病状况调查[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(5): 602-603.
- [8] Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2000, 4(2): 97-107.
- [9] O'Brien RJ, Talbot EA. The utility of an antibiotic trial for diagnosis of AFB-negative tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7(2): 198.
- [10] Wilkinson D, De Cock KM, Sturm AW. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting; the value of a trial of antibiotics[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997, 91(4): 422-424.
- [11] Delgado NJ, Castells CC, Garcia CM, et al. Comparative performance of QuantiFERON()-TB Gold IT versus tuberculin skin test among contact investigations for latent tuberculosis infection[J]. Med Clin(Barc), 2011, 137(7): 289-296.
- [12] 卫生部疾病预防控制司, 卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 全国结核防治规划实施工作指南(2008 年)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 1-125.
- [13] 蒋清川. 68 例肺下叶结核 X 线特点[J]. 现代临床医学, 2005, 31(2): 73.
- [14] 邓爱平, 杜冬贵, 邓启明. 38 例肺炎误诊肺结核临床 X 线分析[J]. 罕少疾病杂志, 2008, 15(5): 20.
- [15] 任宙辉. 下肺野结核 60 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(5): 611.
- [16] 马艳, 成诗明, 周林. 全国初治涂阴肺结核病例登记现状分析[J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(3): 207-211.

(收稿日期: 2012-08-16 修回日期: 2012-10-18)

(上接第 758 页)

- [12] Bergmann F, Breinig M, Höpfner M, et al. Expression pattern and functional relevance of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2; novel chemotherapeutic targets in pancreatic endocrine tumors[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(1): 171-181.
- [13] Rego RL, Foster NR, Smyrk TC, et al. Prognostic effect of activated EGFR expression in human colon carcinomas: comparison with EGFR status[J]. Br J Cancer, 2010, 102(1): 165-172.
- [14] Ratushny V, Astsaturov I, Burtneess BA, et al. Targeting EGFR resistance networks in head and neck cancer[J]. Cell Signal, 2009, 21(8): 1255-1268.
- [15] Kim SJ, Rabbani ZN, Dong F, et al. Phosphorylated epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 expression in localized non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2010, 27(1): 91-97.
- [16] Matkovic B, Juretic A, Separovic V, et al. Immunohisto-

chemical analysis of ER, PR, HER-2, CK5/6, p63 and EGFR antigen expression in medullary breast cancer[J]. Tumori, 2008, 94(6): 838-844.

- [17] Molaei M, Pejhan S, Nayer BN, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 family in colorectal adenocarcinoma; correlation with survival and clinicopathological findings[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(3): 289-293.
- [18] Berghmans T, Meert AP, Martin B, et al. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in stage III non-small cell lung cancer[J]. Eur Respir J, 2005, 25(2): 329-335.
- [19] Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(Suppl 2): 79-85.

(收稿日期: 2012-08-21 修回日期: 2012-10-18)