

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.009

结直肠癌患者外周血与肿瘤组织中 TAZ 表达的关系及临床意义研究*

王爱军¹,王红钰¹,徐晋珩²,郑宝军¹,吴肖¹,程健¹,张超¹,施华¹,冯俊伟¹

(河北医科大学附属唐山市工人医院:1.肿瘤外科;2.病理科 063000)

[摘要] **目的** 探讨转录共激活因子(TAZ)在结直肠癌患者外周血与肿瘤组织中表达,分析其关系及临床意义。**方法** 选取经病理确诊为结直肠癌并行根治性手术患者 85 例为手术组,手术后确诊复发的患者 35 例作为复发组,同时选取年龄性别相匹配的健康人 50 例为对照组。取结直肠癌患者肿瘤组织及正常黏膜组织石蜡标本,采用免疫组织化学染色检测 TAZ 表达,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组外周血中 TAZ 的水平。**结果** 手术组患者术前外周血中 TAZ 水平明显高于对照组($P<0.05$),手术后 TAZ 水平较对照组无明显变化($P>0.05$),复发组患者外周血 TAZ 水平明显高于手术组术前($P<0.05$)。手术组患者肿瘤组织中 TAZ 表达明显高于正常黏膜组织($P<0.05$),复发组患者肿瘤组织中 TAZ 表达高于手术组($P<0.05$)。手术组和复发组患者肿瘤组织与外周血 TAZ 水平呈正相关性($P<0.05$)。**结论** 监测 TAZ 水平对及时了解肿瘤复发有明显的参考价值。

[关键词] 结直肠肿瘤;TAZ;复发;肿瘤标志物**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)28-3915-02

Relationship of TAZ expression between peripheral blood and tumor tissue in patients with colorectal cancer and its clinical significance*

Wang Aijun¹, Wang Hongyu¹, Xu Jinheng², Zheng Baojun¹, Wu Xiao¹,Cheng Jian¹, Zhang Chao¹, Shi Hua¹, Feng Junwei¹

(1. Department of Oncology Surgery; 2. Department of Pathology, Affiliated Tangshan Municipal Worker's Hospital, Hebei Medical University, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of TAZ in peripheral blood and tumor tissue of the patients with colorectal cancer and to analyze their relationship and clinical significance. **Methods** Eighty-five cases of pathologically verified colorectal cancer treated by radical operation were selected as the operation group, and 35 cases with postoperative relapse served as the recurrent group. Meanwhile 50 age and sex-matched healthy persons were selected as the control group. The immunohistochemical (SP) technique was adopted to detect the expression of TAZ in tumor tissues and expression of TAZ in peripheral blood was tested with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The level of preoperative TAZ in peripheral blood of the operation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The level of peripheral blood TAZ after operation in the operation group had no significant change compared with the control group ($P>0.05$). The level of peripheral blood TAZ in the recurrent group was significantly higher than preoperative level of operation group ($P<0.05$). The expression of tumor tissue TAZ was significantly higher than that of normal mucosal tissue ($P<0.05$); the expression of tumor tissue TAZ in the recurrent group was higher than that in the operation group ($P<0.05$). The tumor tissue TAZ level in the operation group and recurrent group had obvious correlation with peripheral blood TAZ level ($P<0.05$). **Conclusion** Monitoring the TAZ level has obvious reference value for predicting colorectal cancer staging and timely understanding tumor recurrence.

[Key words] colorectal neoplasms; TAZ; recurrence; tumor markers

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,占我国恶性肿瘤的第四位,胃肠道肿瘤的第二位,近年来发病率不断升高,严重威胁了人们的健康。由于结直肠癌早期发现困难,因而手术之后患者仍有复发的风险,目前肿瘤复发的概率也有上升的趋势。虽然已有癌胚抗原(CEA)等指标用于复发预测,但效果并不能令人满意^[1]。因此,寻找新的肿瘤相关分子预测结直肠癌复发有重要临床意义。转录共激活因子(TAZ)是通过与转录因子和染色体重构蛋白相结合来调节下游基因的转录。有研究显示,TAZ在非小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤中表达增强,且与肿瘤的转移预后有关^[2-3]。但目前关于 TAZ 与结直肠癌复发的报道还不多见。本研究通过检测结直肠癌患者、复发患者外周血及肿瘤组织 TAZ 表达

情况,对不同组织中 TAZ 的关系进行分析,为结直肠癌复发转移的机制及预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014—2015 年于本院行根治性手术的结直肠癌患者 85 例为手术组,其中男 57 例,女 28 例,年龄 26~74 岁,平均(61.4±18.3)岁,均有术后病理确诊。同时选取性别、年龄相匹配的健康体检者 50 例为对照组,同期手术后复发结直肠癌患者 35 例为复发组,均有活检病理证实,并有影像学资料确定为复发。所有入选者均自愿签署知情同意书,并得到本院医学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂及仪器 全自动电化学发光免疫分析仪(罗氏 E601),TAZ 试剂盒购自美国 TPI 公司,酶免之星全自动免疫

* 基金项目:河北省科技计划基金资助项目(16277702D)。 作者简介:王爱军(1967—),主任医师,硕士,主要从事胃肠肿瘤的基础及临床研究。

分析仪。TAZ 兔抗人单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,其他免疫组化试剂及试剂盒均购自北京中山生物技术公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有入选者晨起空腹抽取静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后,3 500 r/min 离心 15 min,分离血清。手术组在术前 1 d、术后 1 个月各采血 1 次,复发组及对照组均采血 1 次。肿瘤组织石蜡标本取自本院病理科,标本均经 HE 染色确诊,连续 4 μm 切片后进行免疫组织化学检测;同时自病理科取结直肠癌患者正常黏膜组织标本 30 例作为 TAZ 组织检测的对照(标本来自结肠镜活检组织,证实无癌及不典型增生组织存在)。

1.3.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TAZ 在外周血中的表达 各组血清严格依据试剂盒的说明书操作,检测 TAZ 表达水平。板内、板间变异系数均小于 10%,用酶免之星全自动酶标仪检测读数。

1.3.3 免疫组织化学检测及结果判断 将石蜡标本进行 4 μm 连续切片,进一步脱蜡水化,按免疫组织化学试剂盒(SP 法)说明书进行染色操作,结果由病理专业医师判断。根据阳性细胞的百分率结合染色强度对免疫组织化学染色结果进行分析。TAZ 以细胞核出现黄色或棕黄色染色为阳性。在 400 倍显微镜下随机计数 10 个视野,每视野计数 100 个细胞,计算阳性率(0%~20%为 0 分,>20%~50%为 1 分,>50%~75%为 2 分, $\geq 76\%$ 为 3 分);再按染色强度进行计分:无阳性染色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,黄褐色为 3 分。阳性率及染色强度计分之和结果评分:0~1 分为(-),2~3 分为(+), ≥ 4 分为(++)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;指标相关性分析采用 Spearman。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组外周血 TAZ 表达水平 手术组患者术前外周血 TAZ 水平为 (3.69 ± 1.02) ng/mL,术后为 (0.13 ± 0.08) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组外周血 TAZ 水平为 (0.11 ± 0.09) ng/mL,明显低于手术组术前($P < 0.05$),而与手术组术后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。复发组外周血 TAZ 水平为 (5.94 ± 1.85) ng/mL,明显高于手术组术前($P < 0.05$)。

2.2 结直肠癌患者肿瘤组织与正常黏膜组织中 TAZ 表达水平 手术组患者肿瘤组织中 TAZ 表达阳性率为 78.82%(67/85),明显高于正常黏膜组织的阳性率 13.33%(4/30),差异有统计学意义($\chi^2 = 40.26, P < 0.01$);复发组患者肿瘤组织中 TAZ 表达阳性率为 94.29%(33/35),高于手术组($\chi^2 = 4.27, P = 0.039$)。

2.3 结直肠癌患者外周血与肿瘤组织中 TAZ 表达的关系 Spearman 相关分析显示,手术组外周血与肿瘤组织中 TAZ 表达呈正相关($r = 0.3046, P = 0.005$),复发组外周血与肿瘤组织中 TAZ 表达也呈明显正相关($r = 0.4228, P = 0.011$)。

3 讨论

结直肠癌是我国常见消化道恶性肿瘤,随着生活水平的提高,结直肠癌的发病率也逐渐上升,严重危害人民健康^[6-8]。由于结直肠癌早期并无特异性症状,确诊时患者多已处于进展期,即使经过手术、放疗等综合治疗,也存在较高的复发、转移概率,导致患者预后不良^[9-10]。因此,及时准确地预测患者

复发在结直肠癌的综合治疗中有重要意义。但目前常用的指标尚不能令人满意。由于 TAZ 在肿瘤中发挥较为广泛的作用,故本研究对 TAZ 与结直肠癌的关系进行了研究。

TAZ 是由 400 个氨基酸构成,内含 ww 结构域和 PDZ 结合序列。TAZ 在许多组织和器官中都存在表达^[11-12]。研究发现,TAZ 能够促进肿瘤细胞增殖、迁移、凋亡及诱导细胞的恶性转化^[13]。多项研究发现,TAZ 蛋白在肺癌、乳腺癌、胃癌等许多恶性肿瘤中高表达,可以促进肿瘤的侵袭、转移、耐药形成等过程^[2-5]。已有报道发现,TAZ 在结直肠癌中存在过表达现象^[14-15],但具体作用还不明确。本研究发现,TAZ 在肿瘤组织表达明显比正常黏膜组织增强,提示 TAZ 可能参与结直肠癌的发生。本研究结果还发现,复发患者的肿瘤组织 TAZ 表达更强,说明 TAZ 在复发过程中表达进一步增强,提示 TAZ 在结直肠癌的复发过程中可能发挥了促进作用。

本研究发现,术前结直肠癌患者外周血 TAZ 水平高于对照组,手术切除肿瘤后 TAZ 水平明显降低,说明外周血 TAZ 水平与患者体内的肿瘤负荷关系密切。对复发患者的外周血检测还发现 TAZ 水平最高,也提示 TAZ 对结直肠癌的复发有促进作用。相关分析还发现,手术前患者和复发患者的肿瘤组织和外周血 TAZ 水平存在明显相关性,说明外周血 TAZ 检测可以反映肿瘤状态。监测 TAZ 水平对及时了解肿瘤复发有明显的参考价值。

参考文献

- 常俊峰,李明,李虎林,等.联合检测血清肿瘤标志物在结直肠癌诊断和预后判断中的应用[J].检验医学与临床,2014,11(8):1082-1083.
- Xie M, Zhang L, He CS, et al. Prognostic significance of TAZ expression in resected non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5):799-807.
- Hiemer SE, Szymaniak AD, Varelas X. The transcriptional regulators TAZ and YAP direct transforming growth factor β -induced tumorigenic phenotypes in breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2014, 289(19):13461-13474.
- De Cristofaro T, Di Palma T, Ferraro AA, et al. TAZ/WWTR1 is overexpressed in papillary thyroid carcinoma [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(6):926-933.
- Eda H, Aoki K, Kato S, et al. The proteasome inhibitor bortezomib inhibits FGF-2-induced reduction of TAZ levels in osteoblast-like cells[J]. Eur J Haematol, 2010, 85(1):68-75.
- Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(1):1-11.
- Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG. Importance of organized screening and surveillance for colorectal cancer in China: epidemiological differences from Europe[J]. Eur J Cancer Prev, 2015, 24(6):459-460.
- Jin K, Wang J, Lan H, et al. Laparoscopic surgery for colorectal cancer in China: an overview[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):4635-4645.
- Yusup A, Wang HJ, Rahmutula A. Clinical features and prognosis in colorectal cancer patients with different ethnicities in Northwest China[J]. World (下转第 3919 页)

疗后,未发生感染性休克,恢复良好。术后感染多属于泌尿道感染,与术前结石表面存在细菌、术中灌注压过高和术中肾盂黏膜损伤有关。因此,术中需注意控制灌注压不宜过高,并尽量缩短手术时间(在 120 min 内),以减少相应并发症地发生。1 例患者术后出现腰痛,复查 CT 提示左肾包膜下血肿,予卧床,监测血红蛋白,预防性使用抗生素等,1 个月恢复后出院。FURL 术后肾包膜下血肿发生的具体病因仍不明确。有文献报道主要因素有:手术时间过长、术后输尿管结石残余、术前尿培养阳性,以及导丝对肾盂肾盏的损伤和灌注压过高等^[2-7,14]。虽然泌尿系结石手术后肾包膜下血肿少见,但仍不能忽视,术前应做好充分评估,控制尿路感染,在术中尽量降低灌注压,并缩短手术时间。

FRUL 同期治疗双侧肾和(或)输尿管结石,可达到满意的 SFR,尤其是结石负荷小于 30 mm,且未发生严重并发症。FURL 同期处理双侧上尿路结石,不仅在麻醉次数和费用上比分期手术具有优势,而且在适当选择病例的情况下,具有良好的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Turk C, Petrik A, Sarica K, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis [J]. *Euro Urol*, 2016, 69(3):475-482.
- [2] Watson JM, Chang C, Pattaras JG, et al. Same session bilateral ureteroscopy is safe and efficacious [J]. *J Urol*, 2011, 185(1):170-174.
- [3] Huang Z, Fu F, Zhong Z, et al. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for bilateral multiple intrarenal stones: is this a valuable choice? [J]. *Urology*, 2012, 80(4):800-804.
- [4] Atis G, Koyuncu H, Gurbuz C, et al. Bilateral single-session retrograde intrarenal surgery for the treatment of bilateral renal stones [J]. *Int Braz J Urol*, 2013, 39(3):387-392.
- [5] Alkan E, Avci E, Ozkanli AO, et al. Same-session bilateral retrograde intrarenal surgery for upper urinary system stones: safety and efficacy [J]. *J Endourol*, 2014, 28(7):

757-762.

- [6] 高小峰,张威,彭泳涵,等.同期双侧输尿管软镜钬激光碎石术安全性及疗效分析[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(12):1380-1383.
- [7] 郭佳,刘修恒,翁小东,等.一期输尿管软镜钬激光碎石术治疗双侧肾结石 20 例报告[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2013(5):345-347.
- [8] Perry KT, Smith ND, Weiser AC, et al. The efficacy and safety of synchronous bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Pt 1):644-647.
- [9] Proietti S, Sortino G, Giannantoni A, et al. Single-session supine bilateral percutaneous nephrolithotomy [J]. *Urology*, 2015, 85(2):304-309.
- [10] Zhang W, Zhou T, Wu T, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy for treatment of lower pole renal stones: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Endourol*, 2015, 29(7):745-759.
- [11] Bai Y, Wang X, Yang Y, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for the treatment of kidney stones up to 2 cm in patients with solitary kidney: a single centre experience [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1):9.
- [12] Zhao Z, Tuerxu A, Liu Y, et al. Super-mini PCNL (SMP): Material, indications, technique, advantages and results [J]. *Arch Esp Urol*, 2017, 70(1):211-216.
- [13] Breda A, Angerri O. Retrograde intrarenal surgery for kidney stones larger than 2.5 cm [J]. *Curr Opin Urol*, 2014, 24(2):179-183.
- [14] Salvado JA, Consigliere L, Gallegos H, et al. Subcapsular renal-infected hematoma after retrograde intrarenal surgery: a rare but serious complication [J]. *J Endourol Case Rep*, 2016, 2(1):2-4.

(收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-06-05)

(上接第 3916 页)

- J Gastroenterol, 2013, 19(41):7183-7188.
- [10] Preisser F, Giehl K, Rehm M, et al. Inhibitors of oxygen sensing prolyl hydroxylases regulate nuclear localization of the transcription factors Smad2 and YAP/TAZ involved in CTGF synthesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 186(8):2027-2036.
- [11] Hong AW, Meng Z, Guan KL. The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(6):324-337.
- [12] Zhang K, Qi HX, Hu ZM, et al. YAP and TAZ Take Center Stage in Cancer [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(43):6555-6566.

- [13] Azzolin L, Zanconato F, Bresolin S, et al. Role of TAZ as mediator of Wnt signaling [J]. *Cell*, 2012, 151(7):1443-1456.
- [14] Yuen HF, McCrudden CM, Huang YH, et al. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54211.
- [15] Wang L, Shi S, Guo Z, et al. Overexpression of YAP and TAZ is an Independent predictor of prognosis in colorectal cancer and related to the proliferation and metastasis of colon cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65539.

(收稿日期:2017-04-04 修回日期:2017-06-30)