

MAP1A、SKP2在前列腺癌中的表达及其与临床特征的关系

王洁 杨崇一 陈鹏鹏

[摘要] 目的 探讨微管相关蛋白1A(MAP1A)、细胞S相激酶相关蛋白2(SK P2)在前列腺癌中的表达及其与临床特征的关系。方法 选取85例前列腺癌患者为前列腺癌组,同期85例良性前列腺增生患者为良性增生组,检测两组患者的MAP1A蛋白和SKP2蛋白阳性率,并分析两者在前列腺癌中的表达及与临床特征的关系。结果 前列腺癌组的MAP1A蛋白和SKP2蛋白阳性率均高于良性增生组,差异有统计学意义(χ^2 分别=13.67、34.42, P 均 <0.05)。前列腺癌患者中的MAP1A蛋白在T3~T4期、N1期、M1期、血清前列腺特异性抗原(PSA) >20 ng/ml和Gleason评分为8~10分状态下的阳性表达率均高于T1~T2期、N0期、M0期、PSA ≤ 20 ng/ml和Gleason评分为2~7分状态下的阳性表达率,差异均有统计学意义(χ^2 分别=9.04、7.33、11.39、20.36、9.38, P 均 <0.05)。前列腺癌患者中的SKP2蛋白在T3~T4期、N1期、PSA水平 >20 ng/ml、Gleason评分为8~10分状态下的阳性表达率均高于T1~T2期、N0期、PSA水平 ≤ 20 ng/ml、Gleason评分为2~7分状态下的阳性表达率,差异均有统计学意义(χ^2 分别=15.96、15.11、13.89、35.38, P 均 <0.05),而不同M分期时SKP2蛋白的阳性表达率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.67, P>0.05$)。结论 前列腺癌患者前列腺癌组织中MAP1A、SKP2蛋白的阳性表达率明显升高,与前列腺癌的发生、发展密切相关。

[关键词] 前列腺癌; 微管相关蛋白1A; 细胞S相激酶相关蛋白2

Expressions of MAP1A and cell S-phase kinase-related protein 2 in prostate cancer and their relationship with clinical characteristics WANG Jie, YANG Chongyi, CHEN Pengpeng. Department of Urology, Ninghai First Hospital, Ninghai 315600, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of microtubule-associated protein 1A (MAP1A) and cell S-phase kinase-associated protein 2 (SKP2) in prostate cancer and their relationship with clinical features. **Methods** Totally 85 patients with prostate cancer were selected as prostate cancer group, and 85 patients with benign prostatic hyperplasia were selected as benign hyperplasia group. The positive rates of MAP1A and SKP2 protein in two groups were detected, and their expressions in prostate cancer and their relationship with clinical features were analyzed. **Results** The positive rates of MAP1A and SKP2 protein in prostate cancer group were higher than those in benign hyperplasia group ($\chi^2=13.67, 34.42, P<0.05$). The positive expression rates of MAP1A protein in prostate cancer tissues were significantly different among different T stage, N stage, M stage, PSA level and Gleason score ($\chi^2=9.04, 7.33, 11.39, 20.36, 9.38, P<0.05$). The positive expression rate of SKP2 protein in prostate cancer tissues were significantly different between different T stage, N stage, PSA level and Gleason score ($\chi^2=15.96, 15.11, 13.89, 35.38, P<0.05$), but there was no significant difference in the positive expression rate of SKP2 protein among different M stage ($\chi^2=2.67, P>0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of MAP1A and SKP2 protein in prostate cancer tissues of patients with prostate cancer are obviously increased, which are closely related to the occurrence and development of prostate cancer.

[Key words] prostate cancer; microtubule-associated protein 1A; cell S-phase kinase related protein 2

前列腺癌是指发生在前列腺上皮组织中的一

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.010.005

作者单位: 315600 浙江宁海, 宁海县第一医院泌尿外科

种恶性肿瘤, 虽然目前在我国发病率较低, 但严重危及病患的生命安全, 影响生活质量。研究发现, 微管相关蛋白1A (microtubule associated protein 1A,

MAP1A)和细胞S相激酶相关蛋白2(S-phase kinase-related protein 2,SKP2)在前列腺癌组织中的表达水平异常情况较明显,故本次研究探讨MAP1A、SKP2在前列腺癌中的表达及其与临床特征的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年1月宁海县第一医院收治的85例前列腺癌患者为前列腺癌组,年龄54~80岁,平均年龄为(68.05±8.53)岁;T分期:T1期25例、T2期27例、T3期26例、T4期7例;N分期:N0期55例、N1期30例;M分期:M0期59例、M1期26例;血清前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)水平>20 ng/ml的43例、≤20 ng/ml的42例;Gleason评分:2~6分51例、7分9例、≥8分25例;患者均为初治患者,经前列腺穿刺或手术后病理学检查确诊为前列腺癌^[1];排除:①接受过放射治疗、化学药物治疗或免疫学治疗等手术治疗者;②伴有其他部位的恶性肿瘤或尿路结石及感染者;③病史资料采集存疑、存漏及不完整者。选择同期85例良性前列腺增生患者为良性增生组,年龄55~80岁,平均年龄为(68.63±8.47)岁。全部患者及家属均签署知情同意书,本次研究经本院医学伦理委员会批准。两组患者年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 石蜡切成厚3 μm的薄片,置于60℃烤箱中烘烤1 h脱水;用乙二胺四乙酸进行抗原修复,加入10 μl蒸馏水和10%过氧化氢10 μl,室温下孵育30 min;磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution,PBS)洗涤3次,每次洗涤3 min,随后加入MAP1A、SKP2蛋白鼠抗人单克隆抗体(由上海罗氏制药有限公司生产),37℃孵育1 h,再用PBS洗涤3次,每次洗涤3 min;加入辣根过氧化物酶标记的1:1500稀释后的MAP1A、SKP2蛋白的鼠抗人单克隆抗体,37℃孵育20 min,再用PBS洗涤3次后加入显色剂,PBS冲洗和复染,脱水;所有切片均用高倍镜(×400倍)观察。

1.3 MAP1A和SKP2蛋白阳性判断标准 免疫组织染色显示细胞核出现棕黄或棕褐颗粒判定为阳性细胞。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MAP1A蛋白和SKP2蛋白阳性表达比较见表1

表1 两组MAP1A蛋白和SKP2蛋白阳性表达比较/例(%)

| 组别 | <i>n</i> | MAP1A蛋白阳性 | SKP2蛋白阳性 |
|-------|----------|------------|------------|
| 前列腺癌组 | 85 | 70(82.35)* | 57(67.06)* |
| 良性增生组 | 85 | 50(58.82) | 22(25.88) |

注:*与良性增生组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,前列腺癌组的MAP1A和SKP2蛋白阳性率均高于良性增生组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=13.67、34.42, P 均<0.05)。

2.2 不同临床特征前列腺癌患者前列腺癌组织中MAP1A蛋白、SKP2蛋白阳性表达情况见表2

表2 不同临床特征的前列腺癌患者前列腺癌组织中MAP1A、SKP2蛋白阳性表达/例(%)

| 临床特征 | <i>n</i> | MAP1A蛋白阳性 | SKP2蛋白阳性 | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| T分期 | T1~T2 | 52 | 34(65.38) | 26(50.00) |
| | T3~T4 | 33 | 28(84.85) | 25(75.76) |
| N分期 | N0 | 55 | 37(67.27) | 28(50.91) |
| | N1 | 30 | 26(86.67) | 23(76.67) |
| M分期 | M0 | 59 | 37(62.71) | 33(55.93) |
| | M1 | 26 | 22(84.62) | 18(69.23) |
| PSA | ≤20 ng/ml | 42 | 24(57.14) | 20(47.62) |
| | >20 ng/ml | 43 | 34(79.07) | 31(72.09) |
| Gleason评分 | 2~7分 | 60 | 37(61.67) | 30(50.00) |
| | 8~10分 | 25 | 22(88.00) | 22(88.07) |

由表2可见,病理分期为T3~T4期、N1期、M1期、PSA>20 ng/ml和Gleason评分为8~10分前列腺癌患者的MAP1A蛋白的阳性表达率均高于T1~T2期、N0期、M0期、PSA≤20 ng/ml和Gleason评分为2~7分的前列腺癌患者,差异均有统计学意义(χ^2 分别=9.04、7.33、11.39、20.36、9.38, P 均<0.05)。T3~T4期、N1期、PSA水平>20 ng/ml、Gleason评分为8~10分的SKP2蛋白阳性表达率均高于T1~T2期、N0期、PSA水平≤20 ng/ml、Gleason评分为2~7分的前列腺癌患者,差异均有统计学意义(χ^2 分别=15.96、15.11、13.89、35.38, P 均<0.05),而不同M分期时SKP2蛋白的阳性表达率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.67$, $P>0.05$)。

3 讨论

据统计,前列腺癌是发生率较高的一种恶性肿瘤^[2],发病率的地区分布并不均衡,发达国家前列腺癌占肿瘤新发病率19%,而发展中国家仅占5.3%^[3]。前列腺癌在我国男性泌尿、生殖系统恶性肿瘤中的发病率中排第三位,发病率随着年龄的增长逐渐升高,尤其是50岁以上的男性,发病率增加,高峰年龄是70~80岁^[4,5]。陈立等^[6]研究表明中前列腺癌的预后与确诊时前列腺癌的分期具有直接的相关性,因此前列腺癌的远期预后及生存率有赖于早期诊断和早期治疗。

MAP1A是微管相关蛋白家族中重要一员,附着于微管多聚体上,参与微管组装并增加微管稳定性,与肿瘤发生过程中细胞增生、分化、自噬、迁移和肿瘤的发生有着密切关系,王蔚等^[7]研究发现MAP1A可在前列腺癌发展过程中抑制肿瘤细胞增生,从而抑制肿瘤的生长、侵袭等作用,在临床上可作为肿瘤诊断与治疗的一个靶点。SKP2是一种与细胞周期调控相关的蛋白质,其在细胞的恶性转化、增殖、侵袭、转移以及信号传导^[8]的调控中扮演了十分重要的角色。本次研究显示,前列腺癌组的MAP1A蛋白和SKP2蛋白阳性率均高于良性增生组(P 均 <0.05),表明相比于良性前列腺组织,MAP1A蛋白在前列腺癌组织中的表达水平均明显下调,说明可将其视作前列腺癌诊断率的一种辅助标志物。SKP2表达水平的升高能够影响细胞周期依赖性蛋白激酶的激活,导致肿瘤细胞G1/S期细胞的比例上升。

本次研究通过探讨MAP1A蛋白、SKP2蛋白的表达情况与前列腺癌患者临床特征的关系发现,MAP1A蛋白在T3~T4期、N1期、M1期前列腺癌患者前列腺癌组织中的阳性表达率均高于其在T1~T2期、N0期、M0期的患者中的阳性表达率,且MAP1A蛋白阳性表达率在Gleason评分为8~10分阶段高于在Gleason评分为2~7分的阶段(P 均 <0.05),表明MAP1A蛋白表达在不同Gleason评分、临床病理分期的肿瘤组织中均表达不同。SKP2蛋白在T3~T4期、N1期、PSA >20 ng/ml、Gleason评分为8~10分的前列腺癌患者中的阳性表达率高于其在T1~T2期、N0期、PSA ≤ 20 ng/ml、

Gleason评分为2~7分的前列腺癌患者(P 均 <0.05),表明SKP2蛋白的表达情况可能与前列腺癌患者的TNM分期、PSA水平、Gleason评分有关。但MAP1A蛋白、SKP2蛋白与前列腺癌的具体作用机制仍有待更多的研究结果佐证。

综上所述,MAP1A蛋白、SKP2蛋白的阳性表达率在前列腺癌患者前列腺癌组织中均明显递增,且与该病的发生、发展、预后等密切相关,但具体作用机制如何仍有待更多的研究数据佐证。就本次研究而言,虽然在一定程度上弄清了MAP1A蛋白、SKP2蛋白与前列腺癌的相关性,但缺陷还是有的,如MAP1A蛋白、SKP2蛋白与前列腺癌的具体作用机制不明,样本纳入量偏低等。故期待未来有机会针对这些缺点进行改进,为前列腺癌的临床诊治提供更权威的理论依据。

参考文献

- 1 苏嘉明,刘章成,袁东波,等. COL4A2和ITGB3在前列腺癌组织中的表达及其与临床特征的关系[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2019, 26(2): 130-133, 138.
- 2 沈剑,孙利国. 638例前列腺癌患者临床流行病学特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(19): 3127-3129.
- 3 张能,苏鹏,陈书练,等. 前列腺癌中锌指蛋白ZIC2表达及对细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(4): 250-256.
- 4 黄耿,姜卫东,毛青,等. 微小RNA-206通过干扰CDK4和GAK的表达对前列腺癌细胞生长的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(7): 485-489.
- 5 徐锐,王莉,李满祥. 白细胞介素-17在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(7): 756-759.
- 6 陈立,叶文鑫,谢波,等. 前列腺癌上皮-间质转化与临床病理特征及预后的关系探讨[J]. 中国医刊, 2019, 54(4): 59-62.
- 7 王蔚,苏嘉明,袁东波,等. 微管相关蛋白1A在前列腺癌中的表达与其临床特征的关系[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(1): 71-77.
- 8 Jin L, Wang J, Liu G, et al. Abstract 2420: SKP2-mediated stabilization of MTH1 promotes survival of melanoma cells upon oxidative stress[J]. Cancer Research, 2018, 78(13 Supplement): 2420.

(收稿日期 2020-02-04)

(本文编辑 蔡华波)