

PFTAIRE 蛋白激酶 1 在直肠癌中的表达情况及其临床意义探讨

张宇博, 万圣云, 钱波, 汪泳, 贾彝黎, 魏凯凯

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(编号:1708085MH213); 安徽医科大学校科研基金项目(编号:2018xkj034)

作者单位: 230000 合肥, 安徽医科大学第二附属医院普外科

作者简介: 张宇博(1994-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 血管及胃肠肿瘤疾病的诊治。E-mail: 704419644@qq.com

通讯作者: 万圣云(1963-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道及血管疾病的诊治。

E-mail: wshy63@sina.com

[摘要] **目的** 探讨 PFTAIRE 蛋白激酶 1 (PFTK1) 在直肠癌中的表达情况及其与患者临床特征的关联性。**方法** 选择 2017-01 ~ 2018-08 于该院手术切除并明确诊断为直肠癌的组织样本 56 例, 并选择其对应的癌旁组织样本 56 例。采用免疫组化染色技术检测样本 PFTK1 的表达情况, 分析直肠癌组织 PFTK1 表达情况与患者临床特征的关联性。**结果** 直肠癌组织 PFTK1 高表达 40 例(71.43%), 癌旁组织 PFTK1 高表达 18 例(32.14%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。癌组织 PFTK1 高表达组(40 例)与 PFTK1 低表达组(16 例)在临床分期、N 分期及 T 分期的分布情况方面存在显著差异($P < 0.05$)。另外, 高表达组有淋巴结转移及术前癌胚抗原(CEA) $> 5 \text{ ng/ml}$ 的发生率高于低表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PFTK1 在人直肠癌中的表达升高, 并且 PFTK1 的高表达情况与患者的直肠癌的临床分期、N 分期、T 分期及淋巴结转移情况和术前 CEA 水平存在关联性。

[关键词] PFTAIRE 蛋白激酶 1; 直肠癌; 癌旁组织

[中图分类号] R 735.3⁺7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)03-0241-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.07

Expression of PFTAIRE protein kinase 1 in rectal cancer and its clinical significance ZHANG Yu-bo, WAN Sheng-yun, QIAN Bo, et al. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of PFTAIRE protein kinase 1 (PFTK1) in rectal cancer and its correlation with the clinical characteristics of rectal cancer patients. **Methods** Fifty-six rectal cancer tissue samples which were surgically resected in our hospital from January 2017 to August 2018 were selected, and 56 cases of matched paracancerous tissue samples were selected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of PFTK1 in the samples, and the correlation between PFTK1 expression in rectal cancer tissues and clinical characteristics of the patients was analyzed. **Results** Forty cases (71.43%) had high expression of PFTK1 in the rectal cancer tissues, and 18 cases (32.14%) in the paracancerous tissues, with a significant difference between the two tissues ($P < 0.05$). There were significant differences in the distributions of clinical staging, N staging and T staging between the PFTK1 high expression group ($n = 40$) and the PFTK1 low expression group ($n = 16$) ($P < 0.05$). In addition, the incidence of lymph node metastasis and preoperative carcino-embryonic antigen (CEA) $> 5 \text{ ng/ml}$ was higher in the high expression group than that in the low expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of PFTK1 in human rectal cancer is elevated, and the high expression of PFTK1 is correlated with the clinical stage, N staging, T staging and lymph node metastasis of the patients with rectal cancer and preoperative CEA level.

[Key words] PFTAIRE protein kinase 1 (PFTK1); Rectal cancer; Paracancerous tissues

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 位于我国肿瘤死亡人数的第四位, 并且随着社会发展和人们饮食习惯的改变, 直肠癌的发病率在我国呈

明显上升趋势^[1]。在过去的 20 年中, 直肠癌的诊疗方法有了极大的进步, 但是患者的复发及病死率并未得到显著改善, 因此对于直肠癌的发生发展机制

以及潜在的分子治疗方法开发的相关研究成为新的热点。近年来多项研究^[2~5]显示,PFTAIR 蛋白激酶 1(PFTAIR protein kinase 1,PFTK1)能促进癌细胞的迁移与侵袭能力,与癌症的不良预后关系密切。但是目前关于 PFTK1 与直肠癌的关联研究仍较少见。因此,本文旨在通过免疫组织化学染色的方法检测 PFTK1 在直肠癌及癌旁组织中的表达情况,分析 PFTK1 表达情况与直肠癌患者临床特征的关联性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017-01 ~ 2018-08 安徽医科大学第二附属医院手术切除并明确诊断为直肠癌患者的组织样本 56 例和对应的癌旁组织样本(距癌组织边缘 2 cm)56 例。收集患者性别、年龄、病理类型、临床分期^[1]、T 分期^[1]、N 分期^[1]等临床资料进行分析。纳入标准:(1)样本来源的所有患者在术前均未接受过放疗、化疗及其他相关治疗;(2)经病理检查明确诊断为直肠癌。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)转移性直肠癌。

1.2 免疫组化步骤 采用免疫组化法对标本切片进行染色。将组织切片脱蜡至水,0.3%双氧水溶液室温孵育 10 min 以去除内源性过氧化物酶。采用柠檬酸液高压法修复内抗原,滴加山羊血清室温封闭非特异性抗原 60 min,弃去未结合液体后滴加 PFTK1 一抗(购自美国 SANTA CRUZ 公司),4℃孵育过夜。第 2 天用 PBS 洗去未结合的一抗,滴加羊抗兔二抗(购自 ABCM 公司),室温孵育 1 h,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline,PBS)洗去未结合抗体,二氨基联苯胺(diaminobenzidine,DAB)液(购自福州迈新公司)显色。充分冲洗,再用苏木素复染,封片。

1.3 免疫组化结果判断 结果判定由 2 位专业的病理学医师单独进行,PFTK1 阳性染色为深黄色。结合阳性细胞百分率及阳性细胞染色程度评分进行 PFTK1 阳性判断。(1)阳性细胞百分率,每张切片在 400 倍镜下分别取 5 个视野,分别计算阳性细胞的百分率,取其平均值,≤5%、>5%~25%、>25%~50%、>50%~75%、>75%分别计为 0、1、2、3、4 分。(2)阳性细胞染色程度评分,无色为 0 分,浅黄色为 1 分,深黄色为 2 分,黄褐色为 3 分。根据两项评分

的乘积得出 PFTK1 阳性判断结果:<5 分为低表达,≥5 分为高表达^[6]。见图 1。

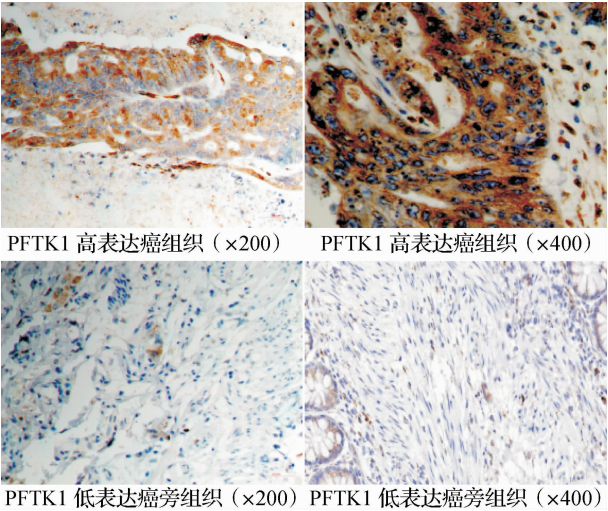


图 1 直肠癌组织、癌旁组织免疫组化结果图

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料的组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 直肠癌组织与癌旁组织 PFTK1 的表达情况比较 免疫组化结果显示,直肠癌组织 PFTK1 高表达 40 例(71.43%),癌旁组织 PFTK1 高表达 18 例(32.14%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 直肠癌组织与癌旁组织 PFTK1 的表达情况比较[n(%)]

样本来源	例数	阴性	阳性	χ^2	P
癌组织	56	16(28.57)	40(71.43)	17.308	0.000
癌旁组织	56	38(67.86)	18(32.14)		

2.2 直肠癌组织 PFTK1 表达情况与患者临床特征的关联性 根据直肠癌组织 PFTK1 表达情况将患者分为高表达组(40 例)和低表达组(16 例)。分析结果显示,两组在临床分期、N 分期及 T 分期的分布情况方面存在显著差异($P<0.05$)。另外,高表达组有淋巴结转移及术前癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)>5 ng/ml 的发生率高于低表达组(部分患者术前未查 CEA),差异有统计学意义[42.30%(11/26) vs 18.18%(2/11), $P<0.05$]。见表 2。

表 2 直肠癌组织 PFTK1 表达情况与患者临床特征的关联性[n(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)			病理类型		
		男	女	≤60	61~70	≥71	低分化腺癌	中分化腺癌	高分化腺癌
高表达组	40	26(65.00)	14(35.00)	15(37.50)	15(37.50)	10(25.00)	8(20.00)	18(45.00)	14(35.00)
低表达组	16	10(62.50)	6(37.50)	8(50.00)	4(25.00)	4(25.00)	2(12.50)	9(56.25)	5(31.25)
χ^2/Z	-	0.015		0.572			0.109		
P	-	0.902		0.568			0.914		

续表 2

组 别	例数	临床分期					T 分期			
		0 期	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
高表达组	40	0(0.00)	8(20.00)	11(27.50)	15(37.50)	6(15.00)	1(2.50)	7(17.50)	20(50.00)	12(30.00)
低表达组	16	0(0.00)	9(56.25)	4(25.00)	3(18.75)	0(0.00)	0(0.00)	10(62.50)	5(31.25)	1(6.25)
χ^2/Z	—	2.838					2.925			
<i>P</i>	—	0.005					0.003			

组 别	例数	N 分期				淋巴结转移	
		N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	未转移	有转移
高表达组	40	19(47.50)	16(40.00)	5(12.50)	0(0.00)	19(47.50)	21(52.50)
低表达组	16	13(81.25)	3(18.75)	0(0.00)	0(0.00)	13(81.25)	3(18.75)
χ^2/Z	—	2.371				5.691	
<i>P</i>	—	0.018				0.035	

组 别	例数	M 分期		肿瘤直径		
		M ₀	M ₁	≤4 cm	4 cm < x ≤6 cm	>6 cm
高表达组	40	34(85.00)	6(15.00)	10(25.00)	24(60.00)	6(15.00)
低表达组	16	15(93.75)	1(6.25)	5(31.25)	8(50.00)	3(18.75)
χ^2/Z	—	0.800		0.153		
<i>P</i>	—	0.660		0.878		

3 讨论

直肠癌是我国最为常见的恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势。目前,手术切除是治疗直肠癌的有效方法,但对于病程较晚者效果往往不佳。细胞周期调节紊乱是肿瘤发生、发展的重要影响因素,而细胞周期蛋白(cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDKs)抑制因子是调控细胞周期的重要因子^[7]。有研究^[8]显示,CDKs 调控异常与肿瘤发生过程中的非程序性增殖、基因组不稳定以及染色体不稳定密切相关。CDKs 家族以具有相同催化活性的蛋白序列为特点,其成员可参与调控细胞周期 G₁/S、G₂/M 期转化。有研究显示,CDK1^[9,10]、CDK4 和 CDK6^[11]对部分癌症具有诊断价值。PFTK1 又名 CDK14,是新发现的 CDKs 家族成员,对肿瘤的发生、发展也有影响^[12]。细胞周期蛋白 Y(Cyclin Y, CCNY)是一类含有 100 多个氨基酸残基的同源区域的蛋白,其与 PFTK1 结合可促进低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low density lipoprotein receptor-related protein 6,LRP6)磷酸化,进而激活 Wnt/β-catenin 信号通路,诱导肿瘤的发生^[13]。本研究发现,与癌旁组织比较,癌组织的 PFTK1 表达水平较高,其高表达与临床分期、N 分期、T 分期、淋巴结转移以及术前 CEA 水平具有关联。史琼琼和陈奎生^[4]的研究也发现,在食管癌组织的 PFTK1 阳性率显著高于其对应的癌旁组织,且 PFTK1 的阳性表达与肿瘤的分

化程度、浸润深度和淋巴结转移具有关联。钱佶等^[6]的研究发现食管癌组织 PFTK1 蛋白的表达情况与肿瘤大小具有关联性,但本研究结果并未得出此结论,可能与肿瘤组织的异质性有关,提示 PFTK1 在不同类型肿瘤中的影响作用可能不同。另外,也有实验研究从分子水平上验证了 PFTK1 与乳腺癌^[14]和肝癌^[15]间的关联。另外,Miyagaki 等^[16]的研究发现,对于接受一线药物化疗的食管癌患者,PFTK1 阳性者的病情进展情况更甚于阴性表达者,提示 PFTK1 可能是影响患者存活时间以及化疗效果的因素。而对于化疗耐药的患者,PFTK1 能否成为直肠癌基因治疗的潜在靶点因子仍有待进一步的研究。

综上所述,直肠癌组织的 PFTK1 表达水平高于其癌旁组织,且 PFTK1 的表达与肿瘤分期、N 分期、T 分期、淋巴结转移以及术前 CEA 水平存在关联。这为进一步完善直肠癌的诊断及治疗方案提供了参考,为靶向治疗的靶点开发提供了支持。

参考文献

1 顾 晋,汪建平. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2018,12(1):3-23.

2 Gu X, Wang Y, Wang H, et al. Upregulated PFTK1 promotes tumor cell proliferation, migration, and invasion in breast cancer[J]. Med Oncol, 2015,32(7):195.

3 Yang L, Zhu J, Huang H, et al. PFTK1 Promotes Gastric Cancer Progression by Regulating Proliferation, Migration and Invasion[J]. PLoS One, 2015,10(10):e140451.

- 4 史琼琼, 陈奎生. PFTK1 在食管鳞癌组织中的表达及意义[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(2): 97-100.
- 5 孙江涛, 楚旭, 陈建民, 等. CDC2 和 PFTK1 在食管鳞癌中的表达及其临床意义[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(12): 1142-1145.
- 6 钱 估, 王婧婵, 张学俭. CDK14 对人食管癌细胞增殖的影响及其可能机制研究[J]. 胃肠病学, 2016, 21(10): 585-591.
- 7 刘文虎, 常晋霞, 王仕宝. 细胞周期蛋白依赖性激酶及其抑制剂构效关系研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(1): 37-44, 56.
- 8 Yang HJ, Wang L, Wang M, et al. Serine/threonine-protein kinase PFTK1 modulates oligodendrocyte differentiation via PI3K/AKT pathway[J]. J Mol Neurosci, 2015, 55(4): 977-984.
- 9 李 丽, 李雪婷, 张振华, 等. 食管癌变过程中 CyclinB1, CDK1 及细胞周期调控因子 p53, Rb 的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(31): 4968-4974.
- 10 夏 丹. 胃癌组织中 Nek2, Plk1 和 Cdk1 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(11): 1266-1269.
- 11 邱丽演, 吴共发, 姚金科, 等. CDK4 和 CDK6 在甲状腺乳头状癌中的表达及其临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2018, 27(3): 251-255.
- 12 Pollack D, Xiao Y, Shrivastava V, et al. CDK14 expression is down-regulated by cigarette smoke in vivo and in vitro[J]. Toxicol Lett, 2015, 234(2): 120-130.
- 13 邵琳琳, 王拥军, 李 鹏, 等. PFTK1 在消化道肿瘤中的功能及机制回顾[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(19): 1877-1879.
- 14 孙炳芳, 李靖若, 王 燕, 等. PFTK1 与乳腺癌相关性的研究进展[J]. 河南外科学杂志, 2017, 23(3): 146-148.
- 15 Pang EY, Bai AH, To KF, et al. Identification of PFTK1 protein kinase 1, a novel cell division cycle-2 related gene, in the motile phenotype of hepatocellular carcinoma cells[J]. Hepatology, 2007, 46(2): 436-445.
- 16 Miyagaki H, Yamasaki M, Miyata H, et al. Overexpression of PFTK1 predicts resistance to chemotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2012, 106(5): 947-954.

[收稿日期 2019-11-21][本文编辑 余 军 吕文娟]

课题研究 · 论著

快速康复外科理念在老年患者全髋关节置换术中的应用效果探讨

欧阳鹏辉, 黄 宇, 刘文辉, 莫冰峰, 黄 晓, 尹 东

基金项目: 广西科技计划项目(编号:桂科 AB16380230); 广西卫健委科研课题(编号:Z2016574)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学, 广西生物医药协同创新中心(欧阳鹏辉, 尹 东); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科(欧阳鹏辉, 黄 宇, 刘文辉, 莫冰峰, 黄 晓, 尹 东)

作者简介: 欧阳鹏辉(1994-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 关节外科、骨与关节创伤。E-mail: 1298563407@qq.com

通讯作者: 尹 东(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 关节外科、骨与关节创伤。E-mail: tangin2002@163.com

[摘要] **目的** 探讨快速康复外科(ERAS)理念在老年患者全髋关节置换术中的应用效果。**方法** 回顾性分析该院 2017-01~2019-01 行全髋关节置换术的 80 例老年患者资料。其中接受 ERAS 理念指导治疗的 40 例患者为 ERAS 组, 接受传统治疗方案的 40 例患者为对照组。比较两组术后髋关节功能 Harris 评分, 术后疼痛视觉模拟评分(VAS)、术后并发症发生率、术后住院时间、住院费用及患者的满意度等情况。**结果** ERAS 组术中平均出血量为 (203.88 ± 54.92) ml, 对照组为 (386.75 ± 131.82) ml, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ERAS 组术后并发症发生率为 5.00% (2/40), 对照组为 35.00% (14/40), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ERAS 组术后疼痛 VAS 评分下降趋势较对照组显著($P < 0.05$), 而 ERAS 组术后髋关节 Harris 评分上升趋势较对照组显著($P < 0.05$)。ERAS 组术后住院时间短于对照组, 住院费用低于对照组, 满意率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在 ERAS 理念指导下老年患者行全髋关节置换术后髋关节功能恢复更快、更好, 院外指导的完善可降低患者再入院率。

[关键词] 快速康复外科; 老年; 全髋关节置换术

[中图分类号] R 493 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)03-0244-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.08