

• 论 著 •

SIRT6 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义研究

姜丽诗

大庆市第四医院 黑龙江大庆 163712

摘要: 目的 探讨沉默信息调节蛋白家族成员之一 SIRT6 在人不同非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织中的表达及其临床意义。**方法** 利用免疫组化法检测 121 例 NSCLC、33 例癌旁组织及 36 例良性病变组织中 SIRT6 的表达量, 并收集患者临床资料, 分析 SIRT6 与临床参数的关系。**结果** SIRT6 在 NSCLC 组织中低于癌旁组织及良性病变组织 ($P < 0.001$); 分化程度高者平均 IOD 高于分化程度中、低的患者 ($P < 0.05$)。发生淋巴结转移和未发生淋巴结转移的患者 SIRT6 的平均 IOD 之间存在显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论** SIRT6 在 NSCLC 组织中高表达, 可能是疾病治疗或诊断的靶因子。

关键词: 非小细胞肺癌; SIRT6; 免疫组织化学

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-6647 (2018) 06-012-02

Expression of SIRT6 in non-small cell lung cancer

Abstract: Objective to explore one of the members of the family of silent information regulator proteins SIRT6 in different expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. **Methods** by using immunohistochemical method to detect 121 cases of NSCLC, 33 cases of carcinoma adjacent tissues and the expression of 36 cases of benign lesions tissues SIRT6, and collect the patients clinical data, analysis of SIRT6 relationship with clinical parameters. **Results** SIRT6 in NSCLC tissues below the tissue adjacent to carcinoma and benign lesions ($P < 0.001$); Differentiation degree average IOD is higher than most high differentiation degree, low in patients ($P < 0.05$). Lymph node metastasis in patients with lymph node metastasis and not happen between the average IOD of SIRT6 significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** SIRT6 in NSCLC tissues increased, may be of therapeutic or diagnostic target disease factors.

MeSH: non-small cell lung cancer; SIRT6; immunohistochemistry

肺癌是目前中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 每年新发病约 70.5 万, 每年死亡约 56.9 万, 其中以男性为主^[1]。目前非小细胞肺癌的分子靶向药物治疗形成高潮, 但是, 已有的研究也充分说明肺癌的发生、发展是多病因、多危险因素并多种信号传导通路参与的结果, 因此, 发现更专有、更有效的信号传导靶位就更显迫在眉睫。SIRT6 是 Sirtuin 家族中重要的一份子, 目前被认为是一个新的肿瘤抑制基因, 现在研究认为, SIRT6 通过提升 DNA 损伤修复过程来实现基因组稳定的维持^[2], 针对人体每时每刻发生的基因装配错误、突变等, SIRT6 协调代谢供应和基因修复, 从而维护正常基因序列, 实现机体基因稳定性的维持。研究发现, SIRT6 在肿瘤组织中的表达与肿瘤转移、术后生存期以及术后复发率密切相关, 但是研究结果结论并不一致。本研究通过分析肺癌组织、癌旁正常组织中 SIRT6 的表达水平, 以期了解 SIRT6 在非小细胞肺癌发生发展过程中可能发挥的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月-2015 年 10 月成都中医药大学附属医院手术切除并经病理确诊的未经治疗且病理和临床资料完整的 NSCLC 组织标本 121 例, 其中男 81 例, 女 40 例, 诊断时年龄 33-78 岁, 平均年龄 62.17 岁。其中腺癌 61 例, 鳞癌 53 例, 大细胞癌 7 例; 按 ASLC (2009 年) 的 TNM 临床分期: Ia 期 14 例, Ib 期 21 例, IIa 期 7 例, IIb 期 17 例, IIIa 期 46 例, IIIb 期 7 例, IV 期 9 例。16 例高分化, 84 例中分化, 21 例低分化。取同期 33 例癌旁组织 (距肿瘤 > 5 cm, 取材经病理确诊为正常肺组织) 及同期手术切除的肺部良性病变组织 (炎性假瘤、结核等) 36 例为对照。

1.2 免疫组化法检测 SIRT6 的表达量

病理标本经 10% 中性福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片后 HE 染色、复核病理诊断; 常规二甲苯脱蜡, 常规

乙醇脱水, 抗原修复后正常滋养血清工作液封闭, 滴加鼠抗人 SIRT6 抗体, 而后滴加生物素标记二抗, 孵育、冲洗、复染、透明、封片。PBS 代替一抗作为阴性对照, 已经证实阳性表达的 NSCLC 切片作为阳性对照。每张切片随机选取 5 个高倍镜视野, 使用 Image-proPlus 图像分析系统测得每张切片的积分光密度 (IOD), 平均 IOD = 总 IOD / 测定部分的面积, 用均数 ± 标准差表示。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计学分析。定量资料采用方差分析, $P < 0.05$ 为统计有显著性差异。

2 结果

2.1 SIRT6 在 NSCLC 中的表达

SIRT6 阳性表达率在肺癌组织中低于良性病变组织和癌旁组织 ($P < 0.001$), 良性病变组织较癌旁组织表达量高 ($P < 0.001$)。见表 1。

表 1: NSCLC 和肺部良性病变及癌旁组织 B7-H3 的表达

组织类型	n	平均 IOD
NSCLC	121	0.26 ± 0.02
良性病变	36	17.55 ± 3.64
癌旁组织	33	1.67 ± 0.35

2.2 SIRT6 的表达与临床病理特征的关系

121 例 NSCLC 患者中, 分化程度高者平均 IOD (1.45 ± 0.25) 高于分化程度中、低的患者 (0.24 ± 0.02) ($P < 0.05$), 发生淋巴结转移和未发生淋巴结转移的患者 SIRT6 的平均 IOD 之间存在显著性差异 ($P < 0.05$)。SIRT6 的表达在患者性别、年龄、吸烟史、组织学类型、TNM 分期中不存在显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

3 讨论

Sirtuin 家族是近些年开始进入大家视野的生长调控基因, 包括 7 个成员 (SIRT1-SIRT7), 他们的表达蛋白在广泛的

表 2: NSCLC 中 SIRT6 的表达与临床病理特征的关系

病理特征	例数	平均 IOD	P
性别			
男	81	0.28±0.40	0.74
女	40	0.25±0.25	
年龄 (岁)			
≤ 65	83	0.27±0.12	0.87
> 65	38	0.26±0.32	
吸烟史			
有	62	0.22±0.15	0.12
无	59	0.27±0.24	
病理类型			
腺型	61	0.26±0.4	0.26
鳞型	53	0.27±0.21	
大细胞癌	7	0.25±0.78	
分化程度			
高分化	16	1.45±0.25	0.03
中、低分化	105	0.24±0.02	
淋巴结转移			
0	24	0.25±0.36	0.02
≥ 1	97	1.26±0.02	
T 分期			
T ₁ +T ₂	37	0.26±0.23	0.76
T ₃ +T ₄	83	0.26±0.26	
N 分期			
N ₀	40	0.25±0.36	0.27
N ₁ +N ₂ +N ₃	81	0.23±0.35	
M 分期			
M ₀	112	0.26±0.58	0.55
M ₁	9	0.24±0.79	

病理生理过程发挥关键影响,包括 DNA 修复,细胞的存活率,应激反应,代谢平衡和老化。虽然 SIRT1 在所有成员中,得

到的研究最多,功能揭示的最多,但是显然 SIRT2, SIRT6 在肿瘤生长调控中所占有的地位更加重要^[3],因为二者在结构功能上面更加接近些。在肿瘤发生发展的调控方面,针对不同肿瘤却出现了不同的结论。一方面,在对子宫内膜癌的样本进行基因表达筛查后,Colas^[9]等的研究显示 SIRT6 略有上调,对比正常组织,子宫内膜肿瘤组织内 SIRT6 mRNA 升高幅度达到 27%,而其相应蛋白表达量升高更高达正常组织的近 2 倍。另一方面,在最近的一项研究中,Carlos Sebastian^[4]等报告, SIRT6 位点在肿瘤细胞株中缺失 35%,而在胰腺癌和结肠癌细胞系中分别有 62.5% 及 29% 被删除。此外,该研究显示胰腺导管腺癌和大肠癌 SIRT6 表达下调。上述研究提示我们, SIRT6 在肿瘤中呈异质性表达,随肿瘤类型的不同、肿瘤发生发展的不同阶段, SIRT6 的表达也相差甚远, SIRT6 发挥的作用也有所不同。本研究利用免疫组化法检测 NSCLC 患者组织发现, SIRT6 阳性表达率在肺癌组织中低于良性病变组织和癌旁组织,良性病变组织较癌旁组织表达量高。由于细胞来源的多样性,非小细胞肺癌具有不同的组织学和生物学特性,治疗效果较差,在诊断时超过半数的病例已发生了转移,本研究发现,发生淋巴结转移和未发生淋巴结转移患者 SIRT6 的阳性表达率之间存在显著性差异。本研究结果表明, SIRT6 可在非小细胞肺癌组织中表达,他的表达强度与分化程度、淋巴结转移密切相关,可能与非小细胞肺癌进展相关, SIRT6 可能成为非小细胞肺癌诊断或免疫治疗的靶位点。

参考文献

[1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维等 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤杂志, 2016, 1:1-8.

[2] Tennen RI, Chua KF. Chromatin regulation and genome maintenance by mammalian SIRT6. Trends Biochem Sci 2011;36:39-46

[3] Kim HS, Vassilopoulos A, Wang RH, et al. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. Cancer Cell 2011 Oct 18; 20(4):487-99.

[4] Colas E, Perez C, Cabrera S, et al: Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. Int J Cancer 129: 2435-2444, 2011.

(上接第 11 页)

在局部发挥强大的抗炎、抗过敏、抗增生作用,因此皮损处注射对慢性湿疹能产生很好的疗效;利多卡因可阻断神经传导的恶性刺激,所以不会引起病人的搔抓欲望,减少对皮损的不良刺激,促进皮损的痊愈。复方氟米松软膏是由 0.02% 氟米松及 3% 水杨酸组成的外用糖皮质激素复方制剂,0.02% 氟米松为外用强效激素,有抗炎、抗过敏、免疫抑制作用;3% 水杨酸有促进表皮角质层正常化作用;基质是凡士林,能锁住皮肤水份的蒸发,保持皮肤滋润,对皮肤粗糙肥厚的慢性湿疹有很好的局部疗效。李莲花,金哲虎^[4]观察结果取得满意疗效。在随访的复发病例中,治疗组的 1 例是年纪 80 岁的男性,另一例 78 岁女性。2 例患者均是年纪比较大的病例,复发的原因可能是皮肤吸收功能减退,病程较长。不良反应发生的原因可能是单位面积用药量较大。对照组中 3 例不良反应的原因是搔抓有新鲜的皮损后用药,因为复方氟米松软膏内含水杨酸所致,而治疗组的病例没有烧灼感可能是因为注射了利多卡因的原因。本观察结果显示:治疗组痊愈率、有效率均明显优于对照组(看附表 1);复发率也明显优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.48$, $P<0.05$);且全身不良反应轻微。慢性湿疹因为皮损局限且呈慢性经过,部份患

者已经适应病情,所以系统性静脉或口服治疗,大部份患者不能接受。但是在受到食物或环境刺激时,自觉剧烈瘙痒而痛苦烦躁。而本法经济适用,易于操作,尤其适用于基层。缺点是皮损处色素脱失,轻度皮下脂肪萎缩,所以在治疗开始时要和患者沟通好,告知可能会出现不良反应,并尽量避免在面部等暴露部位用此方法,对于大龄患者告知复发的机率较大,避免不必要的医疗纠纷。

综上所述皮损内注射联合复方氟米松乳膏治疗局限性慢性湿疹,较单纯使用复方氟米松软膏治疗局限性慢性湿疹疗效确切,复发率低,技术操作简单,安全可靠。

参考文献

[1] 张建中, 顾恒, 李邻峰, 等. 湿疹诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5.

[2][5] 张有忠. 皮损内注射曲安奈德治疗小面积慢性湿疹 200 例[J]. 中外医疗, 2010, 26: 40.

[3] 高希明, 李增花. 皮损内注射曲安奈德治疗慢性湿疹、慢性单纯性苔藓 96 例疗效观察[J]. 吉林医学, 2004, 25(10): 86.

[4] 李莲花, 金哲虎. 复方氟米松软膏治疗皮炎湿疹疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(10): 687-688.