

前列腺癌患者癌组织中 TCF 12 表达水平及意义

陈清标 林靖波 陈大卫

(佛山市第二人民医院, 广东 佛山 528000)

[摘要] **目的:** 探讨前列腺癌患者组织中转录因子 12 (TCF 12) 表达水平及诊断价值。**方法:** 选取 2012 年 2 月至 2018 年 11 月佛山市第二人民医院行手术治疗的 86 例前列腺癌患者以及 50 例前列腺增生患者作为研究对象, 应用免疫组化技术检测 86 例前列腺癌组织以及 50 例前列腺增生组织中 TCF 12 表达水平, 并分析其与前列腺癌患者临床病理特征、预后的关系。**结果:** 前列腺癌组织 TCF 12 阳性率为 30.2%, 显著低于前列腺增生组织的 84.0%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); TCF 12 的表达水平与前列腺特异性抗原 (PSA)、Gleason 评分、TNM 分期、淋巴结转移有关, 组内差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但与年龄无关, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访 86 例患者, 共存活 67 例 (77.9%), 1 年、2 年生存率分别为 96.5%、81.4%; TCF 12 阳性患者 2 年生存率为 96.2%, 其显著高于 TCF 12 阴性患者 75.0%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** TCF 12 缺失可能参与前列腺癌发生及进展中, 对近期预后的预测也有一定价值。

[关键词] 前列腺癌; 转录因子 12; 前列腺特异性抗原; 前列腺增生

[中图分类号] R 737.25 **[文献标识码]** B

前列腺癌是临床上常见的男性恶性肿瘤之一。随着分子生物学的飞速发展, 多种与前列腺癌相关的靶向分子和蛋白相继被发现, 这为前列腺癌早期靶向诊断、治疗、预后评估提供了新途径^[1]。前列腺癌发生与癌基因激活、抑癌基因缺失及相关转录因子密切相关。作为转录因子家族的一员, 转录因子 12 (transcription factor 12, TCF 12) 可能在肿瘤发生、发展中起重要作用^[2]; 然而, 关于 TCF12 是否参与前列腺癌发生、发展的报道尚少。本研究分析前列腺癌组织中 TCF12 蛋白表达情况; 此外, 本研究将分析 TCF12 表达水平与临床病理的关系, 为寻找前列腺癌新相关靶向分子和蛋白提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 2 月至 2018 年 11 月本院行手术治疗的 86 例前列腺癌患者作为研究对象, 纳入标准: 行手术切除, 并经临床病理确诊为前列腺癌; 术前未接受过放化疗治疗; 病理资料及随访资料完整。排除标准: 入院前接受过放化疗治疗; 急慢性炎症; 病理资料不全。86 例患者均为男性, 年龄 45~77 岁, 平均 (57.8 ± 6.6) 岁。选取同期行手术治疗的前列腺增生患者 50 例, 年龄 46~78 岁, 平均 (57.2 ± 6.9) 岁。

1.2 免疫组化技术检测

收集手术切除前列腺癌手术标本 86 例和前列腺增生标

本 50 例, 常规固定于 4% 的多聚甲醛中, 12~24 h 后取出固定液, 常规脱水、透明、浸蜡、包埋、切片等处理。标本脱蜡后利用 0.01 mol·L⁻¹ 枸橼酸钠缓冲液进行抗原修复, 枸橼酸缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 冲洗 3 次, 每次 3 min; 每张切片滴加过氧化氢以清除组织内的内源性过氧化物酶; 血清封闭; 每张切片上滴加 1 滴 TCF 12 一抗, 4 °C 冰箱中孵育过夜, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min; 吸干水分后滴加生物素标记二抗, 37 °C 恒温反应 25 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min。甩去 PBS, 每张切片滴加 50 μL 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液, 孵育 15 min; DAB 显色, 镜下观察显色情况, 待出现棕黄色背景后用自来水冲洗, 苏木素复染, 封片。

1.3 观察指标

随机选取 5 个高倍镜视野以评价 TCF 12 的表达水平, 以细胞质和 (或) 细胞核出现棕黄色或棕褐色细胞为阳性细胞, 以阳性细胞的染色强度和阳性细胞在总细胞中所占比例共同判定结果^[3]。染色强度: 0 分为无着色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色。在 400 倍视野下观察切片, 随机选取 5 个视野, 每个视野内观察 100 个细胞, 计算阳性细胞所占比例, 0 分为无阳性细胞, 1 分为 ≤ 10%, 2 分为 11%~50%, 3 分为 51%~75%, 4 分为 ≥ 75%。将两项乘积得分作为最终结果, ≥ 5 分判断为阳性^[4]。

其次分析 TCF 12 表达水平与前列腺癌患者临床病理表

[收稿日期] 2020-08-16

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金项目资助课题 (B2020127); 佛山市科学技术局课题项目资助课题 (2017AB001701)

[作者简介] 陈清标, 男, 主治医师, 主要从事泌尿系肿瘤研究工作。

现的相关性，观察其 Gleason 评分^[1]、TNM 分期^[2]等指标，所有患者术后均定期接受门诊、电话、短信等随访，随访截止时间为 2019 年 2 月，共随访 3~84 个月，平均 42 个月，记录两组患者的生存率。最后根据记录的患者生存率数据，分析 TCF 12 表达水平与前列腺癌患者预后的关系。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，采用 Kaplan-Meier 法分析生存率，采用 Log-rank 法检验^[5]，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TCF 12 在前列腺癌及前列腺增生组织中的表达

前列腺癌组织 TCF 12 的阳性率为 30.2% (26/86)，显著低于前列腺增生组织的阳性率 84.0% (42/50)，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见封三图 1。

2.2 TCF 12 表达水平与前列腺癌患者临床病理的关系

TCF 12 的表达水平与前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA)、Gleason 评分、TNM 分期、淋巴结转移有关，组内差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，但与年龄无关，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。

表 1 TCF 12 表达与前列腺癌患者临床病理的关系 (n (%))

观察项目	n	TCF 12 阳性	χ^2	P
年龄 / 岁				
< 65	13	3(23.1)	0.372	0.542
≥ 65	73	23(31.5)		
PSA/ng · mL ⁻¹				
< 10	9	6(66.7)	4.544	0.033
≥ 10	77	20(26.0)		
Gleason 评分 / 分				
≤ 7	52	21(40.4)	6.427	0.011
> 7	34	5(14.7)		
TNM 分期				
I ~ II	47	19(40.4)	5.105	0.024
III ~ IV	39	7(18.0)		
淋巴结转移				
有	27	14(51.9)	8.721	0.003
无	59	12(20.3)		

注：PSA —前列腺特异性抗原；TCF 12 —转录因子 12

2.3 86 例患者生存情况

截止随访日期，共随访 86 例患者，共存活 67 例 (77.9%)，死亡 19 例 (22.1%)。1 年、2 年生存率分别为 96.5% (83/86)、81.4% (70/86)。

2.4 TCF 12 表达水平与前列腺癌患者预后的关系

两组患者 1 年生存率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，TCF 12 阳性患者 2 年生存率为 96.2%，显著高于 TCF 12 阴性患者的 2 年生存率 75.0%，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，

见表 2。

表 2 TCF 12 表达水平与前列腺癌患者预后的关系 (n (%))

组 别	n	1 年生存	2 年生存
TCF 12 阴性	60	57(95.0)	45(75.0)
TCF 12 阳性	26	26(100.0)	25(96.2) ^a

与 TCF 12 阴性比较，^a*P* < 0.05

注：TCF 12 —转录因子 12

3 讨论

前列腺癌是常见的男性恶性肿瘤之一，随着老龄化进程加快，发病率呈上升趋势。目前，临床上多通过临床分期、PSA、Gleason 评分等方面预测前列腺癌预后，但也有研究发现，即使临床分期、PSA、Gleason 评分等临床预后也可能存在差异^[6]。近年来，关于分子机制在肿瘤发生、发展中的作用备受关注，有学者认为，可从分子机制方面预测肿瘤患者预后，对决定患者的后续治疗方案有一定指导意义。

本研究中，采用免疫组化法检测前列腺癌组织和前列腺增生组织中 TCF 12 表达情况，结果发现，TCF 12 在前列腺癌组织中的阳性表达率显著低于前列腺增生组织，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)；此外，TCF 12 阳性率与 PSA、Gleason 评分、TNM 分期、淋巴结转移有关，说明 TCF 12 低表达可能参与前列腺癌发生、进展，但具体的机制尚未明确。任小强等^[7]对 42 例骨外黏液样软组织肉瘤标本进行反转录聚合酶链式反应 (reverse transcription-PCR, RT-PCR)，仅有 1 例为 TCF 12 NR4A3，可见 TCF 12 在骨外黏液样软组织肉瘤中也呈低表达。此外，本研究还分析 TCF 12 与前列腺癌患者预后的关系，发现随着 TCF 12 阳性患者 2 年生存率显著高于 TCF 12 阴性患者，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。一项关于 TCF 12 与前列腺癌关系的报道指出，TCF 12 阳性可与 PSA、短期无复发生存率有关，且可作为短期无复发生存率的预测因子。

本研究纳入样本量较少，有待扩大研究对象，进行大范围、多中心、前瞻性研究，进一步提高研究结果的客观性；受随访困难、研究经费等因素的影响，本研究仅观察 TCF 与近期预后的关系，有待延长随访时间，观察 TCF 低表达与远期预后的关系；有待进一步研究 TCF 12 抗癌的作用机制。找出灵敏度和特异度较高的分子标记物，能够预警早期病变，实现前列腺癌的早诊早治^[8]。延长前列腺癌患者的寿命，具有良好的应用前景。

综上所述，前列腺癌组织 TCF 12 阳性率显著低于前列腺增生组织，且其与前列腺癌患者 PSA、Gleason 评分、TNM 分期、淋巴结转移、预后有关。

[参考文献]

(1) 杨秋香, 邓实, 郭良芳, 等. 前列腺癌患者癌组织中 miR-21 表达水平及与预后的关系分析 (J). 转化医学杂志, 2018, 36(3): 11-13, 35.

- (2) 万跃平, 刁明, 万颂, 等. 前列腺癌组织中 TRIB1 基因和蛋白异常表达与患者不良预后的相关性 (J). 岭南现代临床外科, 2016, 16(1): 87-91.
- (3) 吴少芳. 前列腺癌组织 GRP78 和 GRIM-1 表达及其相关性分析 (J). 现代医学, 2018, 46(2): 162-167.
- (4) 郭佳, 刘修恒, 王敏, 等. 溶酶体相关 4 次跨膜蛋白质 β 基因在前列腺癌组织的表达及临床意义 (J). 中华实验外科杂志, 2015, 32(12): 2964-2966.
- (5) 杨祖佑, 黄玉华, 严春寅, 等. 前列腺癌患者血清 EPO 浓度和癌组织 EPOR 的表达及其临床意义 (J). 江苏医药, 2012, 38(17): 2055-2057.
- (6) 武有志. 前列腺癌组织 B7-H4 蛋白表达水平及其与患者不良预后的关系 (J). 东南大学学报 (医学版), 2019, 38(1): 103-108.
- (7) 任小强, 张鹏, 张建国. Kindlin-2 在前列腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系 (J). 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(5): 32-36.
- (8) 张再军, 徐成, 胡月珍. 乙酰肝素酶蛋白在前列腺癌中的表达及对患者预后的影响 (J). 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(2): 172-175.

〔文章编号〕 1007-0893(2020)21-0066-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.21.031

子宫颈脱落细胞 HPV 联合 TCT 检查在宫颈癌筛查中的应用

艾君 何裕 何春银 周平 蔡双明 李慧*

(广东省妇幼保健院, 广东 广州 511400)

〔摘要〕 **目的:** 探讨高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 检查联合宫颈液基薄层细胞学试验 (TCT) 在宫颈癌筛查中的应用效果。**方法:** 选取 2014 年 2 月至 2019 年 3 月在广东省妇幼保健院进行宫颈癌前病变筛查的患者 600 例为研究对象, 同时采用人乳头瘤病毒 (HPV) 检查, TCT 检查, HPV 联合 TCT 检查, 以病理学检查为金标准, 分析三种检查方法的应用价值。**结果:** HPV 联合 TCT 检查灵敏度 (95.28%)、特异度 (98.71%)、准确率 (97.50%) 显著高于 TCT、HPV 单独检查, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** HPV 与 TCT 联合检查在宫颈癌筛查中的应用价值高, 可有效提高病变检出率。

〔关键词〕 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; 液基薄层细胞学试验

〔中图分类号〕 R 737.33 〔文献标识码〕 B

宫颈癌是一种威胁广大女性健康的恶性肿瘤, 近年来, 宫颈癌的发病率明显上升, 因此建立完善的宫颈癌早期筛查是很重要的。研究证实, 高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 感染是宫颈癌发生的一个重要因素, 感染 HR-HPV 到发展成癌一般需要 7~10 年的时间, 由于历时较长, 如果在此期间及时发现并给予医学干预, 是可以控制癌变的, 有学者认为单一检查能够节省许多医疗资源, 但同时也存在很大的漏诊风险, 临床应采取联合筛查方式降低风险^[1]。本研究主要探讨人乳头状瘤病毒 (human papilloma viruses, HPV) 检查联合液基薄层细胞学试验 (thin-prep cytology test, TCT) 在宫颈癌筛查中的重要价值, 详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月至 2019 年 3 月在本院进行宫颈癌前病变筛查的患者 600 例为研究对象, 采用 HR-HPV 检查, TCT 检查, HR-HPV 联合 TCT 检查以及金标准病理学检查, 将前三种检查方法分别与金标准进行比较。患者均存在性生活史, 宫颈完整, 年龄 25~69 岁, 平均年龄 (46.85±8.56) 岁。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检查 月经干净 3 d 后进行检查, 检查前 24 h 内禁止性行为、阴道检查、灌洗及上药, 先拭净宫颈表面分泌物, 用液基细胞塑料取材刷置于宫颈外口上方 10 mm 左右, 在子宫颈管内旋转数圈后取出, 将取材刷洗脱于保存

〔收稿日期〕 2020-08-04

〔基金项目〕 广州市哲学社会科学“十三五”规划共建项目资助课题 (2020GZGJ263)

〔作者简介〕 艾君, 女, 主治医师, 主要研究方向是妇科肿瘤。

〔※ 通信作者〕 李慧 (E-mail: 4363974@qq.com; Tel: 13903011541)