

## Fascin 蛋白在食管癌中的表达及临床意义

张金添<sup>1\*</sup>, 黄汉兴<sup>2</sup>, 吴永康<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>莆田学院医学院病理教研室, 福建 莆田 351100; <sup>2</sup>莆田市第一医院病理科, 福建 莆田 351100)

**[摘要]** 目的:探讨成束蛋白(Fascin)在人食管癌组织中的表达及临床意义。方法:用免疫组化 MaxVision 法检测 Fascin 在食管癌和癌周正常食管组织的表达,Image-pro plus 图像分析软件对其表达强度进行定量分析,并用表达的阳性单位(positive unit, PU)反映其表达强度。结果:Fascin 蛋白在食管癌组织中的表达明显高于其在食管正常组织中的表达( $P < 0.05$ ),而其表达与食管癌临床分期( $P < 0.05$ )、浸润深度( $P < 0.05$ )、淋巴结转移( $P < 0.01$ )有关,同时与食管鳞状细胞癌的组织分化程度( $P < 0.05$ )有关。结论:Fascin 蛋白在食管癌中高表达,是食管癌分化差、恶性程度高的标志,并与浸润深度、淋巴结转移有关,以 Fascin 蛋白为靶点可能为食管癌的治疗提供新的思路。

**[关键词]** 食管癌; 成束蛋白

**[中图分类号]** R735.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)07-1000-04

### Expression of Fascin in esophagus carcinoma and its relationship with clinical significance

ZHANG Jin-tian<sup>1\*</sup>, HUANG Han-xing<sup>2</sup>, WU Yong-lian<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology, Medical School of Putian College, Putian 351100; <sup>2</sup>Department of Pathology, the First Hospital of Putian City, Putian 351100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical significance of Fascin expression in esophagus carcinoma. **Methods:** Fascin protein expression was detected by immunohistochemistry (MaxVision method) using the monoclonal antibody and its intensity was assessed quantitatively by Image-pro plus image analysis system. **Results:** The expression of Fascin in the tissues of esophagus carcinoma was higher than that in normal esophagus tissues ( $P < 0.05$ ), which correlated with clinical stage ( $P < 0.05$ ), infiltration degree ( $P < 0.05$ ), lymphatic metastasis ( $P < 0.01$ ). The expression of Fascin was also associated with histological grade of esophagus squamous carcinoma. **Conclusion:** The higher expression of Fascin is the marker of high invasive and low histological grade of esophagus carcinoma, and Fascin may become a target in the therapy of esophagus carcinoma.

**[Key words]** esophagus carcinoma; Fascin

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 1000-1003]

成束蛋白(Fascin)是一种肌动蛋白交联蛋白,它可通过增加细胞膜突起、改变细胞与细胞外基质的黏附以及通过细胞信号转导通路等途径促进肿瘤细胞侵袭转移<sup>[1]</sup>。实验表明 Fascin 在多种类型的上皮肿瘤中表达上调,并且与肿瘤的侵袭和转移相关<sup>[2-4]</sup>。目前 Fascin 在食管癌中表达的定量研究尚未见报道,同时 Fascin 在食管癌中的表达与食管癌组织学分型及浸润深度是否相关也未见报道<sup>[5-6]</sup>。本研究通过原位定量检测 Fascin 蛋白的表达,从量化角

度揭示其在食管癌中的表达特点及其与一些临床病理特征的关系,希望为食管癌的临床治疗提供一定的实验依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

##### 1.1.1 病例资料

收集福建省莆田市第一医院病理科病史资料完整的原发性食管癌手术切除标本 62 例,同时取 20 例癌周正常食管组织(距肿瘤 5 cm 以上)做为正常对照,入组标准为术前诊断为食管癌且术后病理证实,术前未经任何化疗和放疗。62 例食管癌

**[基金项目]** 福建省科技厅科研基金项目(2007F5086)

\*通讯作者, E-mail: ptblzhang@163.com

中男 38 例、女 24 例; 年龄 52~70 岁, 平均年龄 63 岁; WHO 分型: 食管鳞状细胞癌 54 例, 食管腺鳞癌 8 例; 根据美国癌症联合会 (AJCC) 的食管癌 TNM 分期标准 I~II 期 39 例, III~IV 期 23 例; 有浆膜浸润者 38 例, 无浆膜浸润者 24 例; 有淋巴结转移者 30 例, 无淋巴结转移者 32 例; 食管鳞状细胞癌组织分化程度 I 级 19 例, II 级 22 例, III 级 13 例。所有标本经 10% 福尔马林固定、常规石蜡包埋、切片 (厚度 4  $\mu\text{m}$ ), 分别进行 HE 染色和免疫组化检测。

### 1.1.2 试剂

鼠抗人 Fascin 单克隆抗体 (即用型)、MaxVision 试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学染色

免疫组化采用 MaxVision 法。主要步骤如下: 石蜡切片常规脱蜡至水; pH6.0 的柠檬酸盐缓冲液进行高压加热抗原修复; 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温孵育 10 min; 滴加一抗室温孵育 60 min; 滴加二抗室温孵育 15 min; DAB 显色 5 min; 用于定性观察的切片复染, 用于定量测试的切片不复染。脱水、透明、中性树胶封片。用已知阳性切片作为阳性对照, 用 PBS 缓冲液替代一抗作为阴性对照。

#### 1.2.2 显微图像定量分析

根据阴性和阳性对照的显色情况, 在确定无假阳性和假阴性的前提下, 以细胞质染成浅黄色、棕黄色或棕褐色为阳性。用 Image-pro plus 图像分析系统, 在 40 倍物镜下, 每个样本随机选取 10 个视野。每例样本共测试 200 个阳性细胞, 用交互式测试方法测试每个阳性细胞的灰度值为  $G\beta$ , 同时在相应的切片中测试背景灰度值  $G\alpha$ , 本图像分析系统中的  $G_{\text{max}}$  为 256, 按下式计算每个阳性细胞的阳性单位 (positive unit, PU) 值。

$$\text{PU} = \frac{|G\alpha - G\beta|}{G_{\text{max}}} \times 100$$

取每个样本中 200 个阳性细胞 PU 值的均值作为此样本表达的 PU 值。PU 值越大, 表达强度越高; 反之, 表达强度越低。若样本中无阳性细胞, 则该样本 PU 值为 0。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 软件进行统计分析, 两组计量资料的比较采用独立样本  $t$  检验, 多组计量资料的比较采用方差分析, 组间多重比较采用 LSD- $t$  法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

Fascin 阳性染色主要分布在细胞质内, 阳性细胞染色呈浅黄色、棕黄色或棕褐色 (图 1)。

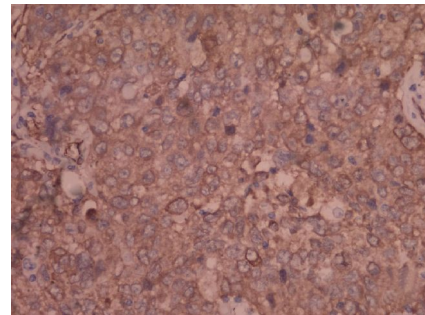


图 1 Fascin 在食管癌中的阳性表达 (免疫组化, MaxVision 法,  $\times 400$ )

Figure 1 Fascin expression in esophagus carcinoma (IHC, MaxVision staining,  $\times 400$ )

### 2.1 Fascin 在食管鳞状细胞癌、腺鳞癌及正常食管组织中的表达

Fascin 在 3 组中的表达比较, 差异有统计学意义 ( $F = 6.921, P < 0.05$ )。食管鳞状细胞癌及腺鳞癌组织中 Fascin 蛋白的表达均高于正常食管组织, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

表 1 Fascin 在食管鳞状细胞癌、腺鳞癌及正常食管组织中的表达

| 组别      | $n$ | Fascin PU 值<br>( $\bar{x} \pm s$ ) |
|---------|-----|------------------------------------|
| 鳞状细胞癌组织 | 54  | $10.82 \pm 4.78^*$                 |
| 腺鳞癌组织   | 8   | $13.79 \pm 4.76^*$                 |
| 正常食管组织  | 20  | $6.52 \pm 4.28$                    |

与正常食管组织相比,  $*P < 0.05$ 。

### 2.2 Fascin 蛋白的表达与临床病理特征的关系

Fascin 蛋白在食管癌组织中的表达与食管癌临床分期、浸润深度、淋巴结转移有关, 同时与食管鳞状细胞癌的组织分化程度有关 (表 2)。

## 3 讨论

食管癌是我国十大恶性肿瘤之一, 全世界每年约 30 万人死于食管癌, 其中一半是中国人。目前寻找与食管癌进展及预后有关的分子标志物, 帮助食管癌的早期诊断, 指导食管癌的治疗, 成为研究的热点。

人类 Fascin 基因于 1994 年从畸胎瘤中克隆,

表 2 Fascin 在食管癌中表达与临床病理特征的关系  
Table 2 Relationship between the expressions of Fascin and clinicopathological characteristics of esophagus squamous carcinoma ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | n  | Fascin PU 值  | P 值    |
|-----------|----|--------------|--------|
| 鳞状细胞癌分化程度 |    |              | < 0.05 |
| I         | 19 | 6.88 ± 2.02  |        |
| II        | 22 | 11.60 ± 1.95 |        |
| III       | 13 | 14.28 ± 5.12 |        |
| 食管癌临床分期   |    |              | < 0.05 |
| I~II      | 39 | 10.33 ± 4.22 |        |
| III~IV    | 23 | 16.23 ± 4.48 |        |
| 浆膜浸润      |    |              | < 0.05 |
| 有         | 38 | 13.22 ± 5.11 |        |
| 无         | 24 | 9.42 ± 3.70  |        |
| 食管癌淋巴结转移  |    |              | < 0.01 |
| 有         | 30 | 14.38 ± 5.42 |        |
| 无         | 32 | 8.90 ± 2.00  |        |

定位于染色体 7q22<sup>[7]</sup>, 编码一种分子量为 55 000 的细胞骨架蛋白, 它的主要功能是聚合肌动蛋白、催化其成束而增加上皮的运动性, 并使细胞膜表面突起增多, 降低细胞间联系的完整性, 从而加快细胞的迁移, 促进肿瘤细胞的侵袭与转移<sup>[8]</sup>, 其有望成为临床肿瘤基因治疗的新靶点。

近年来的研究发现, Fascin 基因在正常的上皮细胞中不表达或者仅在上皮的基层层表达, 但在多种人类恶性肿瘤中高表达, 如: 肺癌<sup>[2]</sup>、胰腺癌<sup>[4]</sup>、肝癌<sup>[9]</sup>、结肠癌<sup>[10]</sup>、卵巢癌<sup>[11]</sup>、脑神经胶质肉瘤<sup>[12]</sup>和皮肤癌<sup>[13]</sup>等。本研究也发现 Fascin 蛋白在食管鳞状细胞癌及腺鳞癌组织中的表达明显高于其在食管正常组织中的表达, 提示 Fascin 蛋白在肿瘤中的表达上调可能具有普遍性, 与肿瘤的组织起源无明显相关性, 但是 Fascin 蛋白在肿瘤细胞中表达上调的机制尚不清楚。有研究者认为, Fascin 蛋白可能是 c-erbB-2 在细胞骨架上的一种效应蛋白, c-erbB-2 在癌中的扩增激活 Fascin 的转录<sup>[14]</sup>; Tao 等<sup>[15]</sup>发现 Fascin 与  $\beta$ -catenin 关系密切, 而  $\beta$ -catenin 与上皮来源的肿瘤发生密切, Fascin 蛋白可能是  $\beta$ -catenin 在细胞骨架上的一种效应蛋白,  $\beta$ -catenin 具有酪氨酸蛋白激酶活性, 可通过核因子- $\kappa$ B 和斑疹伤寒伴随的透明质酸酶 A 核心因子激活 Fascin 基因的转录; 另外研究表明 Fascin 可能受 Wnt 途径和类胰岛素生长因子受体 I 等途径的调节<sup>[16]</sup>。因此, 本研究推测, 在食管癌细胞中可能存在某条或多条信号通路调控 Fascin 的异常高表达, 改变了细胞骨架结

构, 提高了细胞运动能力, 促使细胞产生各种恶性行为, 引起肿瘤的发生发展。本实验还发现 Fascin 蛋白在食管鳞状细胞癌和腺鳞癌中表达的 PU 值相近, 但由于本实验腺鳞癌样本量较少, 关于 Fascin 蛋白的高表达是否与食管癌的病理类型相关, 尚待进一步研究证实。

同时, 本研究发现 Fascin 蛋白在食管癌组织中的表达情况与肿瘤恶性程度相关的指标, 如食管鳞状细胞癌的分化程度有明显的联系, 食管鳞状细胞癌的分化程度越低, Fascin 蛋白的表达就越高, 提示 Fascin 蛋白的高表达可能预示着食管癌的高恶性程度; 同时, Fascin 蛋白在 III~IV 期食管癌中的表达高于其在 I~II 期食管癌中的表达; 在有浆膜浸润组的表达高于无浆膜浸润组, 有淋巴结转移组的表达明显高于无淋巴结转移组。这些均提示在恶性肿瘤的发展过程中, Fascin 积极地参与了肿瘤的生长侵袭及恶性转化, 在某种程度上提示了患者的预后情况。在临床实践中, 可能可以通过对食管癌组织中 Fascin 蛋白的检测对患者的预后做出判断, 以 Fascin 蛋白为靶点也许能为食管癌的治疗提供新的思路。但 Fascin 蛋白要真正应用于肿瘤的诊治, 还需要做更多、更深入的工作, 包括从癌发生初始阶段开始的大规模前瞻性研究及明确 Fascin 蛋白如何参与肿瘤的侵袭过程等机制研究。

#### [参考文献]

- [1] Alam H, Bhate AV, Gangadaran P, et al. Fascin overexpression promotes neoplastic progression in oral squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2012, 12:32
- [2] 张宁, 沈洋, 胡刚. Fascin 蛋白在人肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(3):309-323
- [3] Chen L, Yang S, Jakoncic J, et al. Migrastatin analogues target fascin to block tumour metastasis [J]. Nature, 2010, 464(7291):1062-1066
- [4] Xu YF, Yu SN, Lu ZH, et al. Fascin promotes the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells [J]. World J Gastroenterol, 2011, 7(40):4470-4478
- [5] Mikiko T, Hu N, Shou JZ, et al. Fascin and CK4 as biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2011, 31(3):945-952
- [6] Zhao Q, Shen JH, Shen JY, et al. Phosphorylation of Fascin decreases the risk of poor survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Histochem Cytochem, 2010, 58(11):979-988
- [7] Duh FM, Latif F, Weng Y, et al. cDNA cloning and ex-

- possible pathway for plaque activation [J]. *Circulation*, 2002,105(10):1158-1161
- [8] Choi PJ, Yang DK, Son CH, et al. Fascin immunoreactivity for preoperatively predicting lymph node metastases in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(3):538-542
- [9] Huang X, Ji J, Xue H, et al. Fascin and cortactin expression is correlated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(6):633-639
- [10] Oh SY, Kim YB, Suh KW, et al. Prognostic impact of fascin-1 expression is more significant in advanced colorectal cancer [J]. *J Surg Res*, 2012, 172(1):102-108
- [11] Alexandros D, Eve K, Marco M, et al. Prognostic significance of Fascin expression in advanced poorly differentiated serous ovarian cancer [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(38):1905-1910
- [12] Chen JH, Chen KY, Ma HI, et al. Cortactin, fascin and survivin expression associated with clinicopathological parameters in brain gliosarcoma [J]. *Chin J Physiol*, 2010, 53(4):234-244
- [13] 薛丽燕, 邹霜梅, 郑 闪, 等. 成束蛋白和细胞角蛋白14在多种肿瘤组织中的表达及其鉴别诊断意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(11):838-844
- [14] Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Rahman A, et al. Immunohistochemical validation of a novel epithelial and a novel stromal marker of pancreatic ductal adenocarcinoma identified by global expression microarrays: sea urchin fascin homolog and heat shock protein 47 [J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 118(1):52-59
- [15] Tao YS, Edwards RA, Tubb B, et al. Beta-Catenin associates with the actin-binding protein fascin in a noncadherin complex [J]. *Cell Biol*, 1996, 134(5):1271-1281
- [16] Guvakova MA, Boettigel D, Adams JC. Induction of fascin spikes in breast cancer cell by activation of the insulin-like growth factor-receptor [J]. *Int Biochem Cell Biol*, 2002, 34(6):685-698

[收稿日期] 2011-12-28

## 科技出版物中文字与标点符号的书写

1. 汉字的使用应严格执行国家的有关规定,除特殊需要外,不得使用已废除的繁体字、异体字等不规范汉字。
2. 标点符号的用法应以 GB/T 15834-1995《标点符号用法》为准,根据科技书刊的习惯,建议:
  - (1) 省略号用 2 个三连点,其后不写“等”字,外文字符只用 1 个三连点;
  - (2) 波浪号“~”用于表示数值范围;
  - (3) 一字线“—”用于表示地域范围、走向、相关、递进等;
  - (4) 半字线“-”用于表示复合名词等;
  - (5) 外文中的标点符号应遵循外文的习惯用法,如连字符“-”。

(本刊编辑:接雅俐)