

## FGFR4 mRNA 在我国南方地区肺腺癌组织中的表达及其临床意义

杨胜利<sup>1,2</sup>, 何建行<sup>3\*</sup>, 肖大凯<sup>3</sup>, 黄丽燕<sup>3</sup>, 何慧鸣<sup>3</sup>, 潘 辉<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>南方医科大学研究生院, 广东 广州 510515; <sup>2</sup>中山大学附属佛山医院, 佛山市第一人民医院胸外科, 广东 佛山 528000; <sup>3</sup>广州医科大学附属第一医院胸外科, 广州呼吸疾病研究所转化实验室, 广东 广州 510020)

**[摘要]** 目的:探讨 FGFR4 mRNA 在我国南方地区肺腺癌组织中的表达以及与肺腺癌患者术后生存和预后的相关性。方法:以实时荧光定量 RT-PCR 检测我国南方地区 126 例肺腺癌和正常肺组织中 FGFR4 mRNA 的表达量;应用 Kaplan-Meier 生存分析法分析 FGFR4 mRNA 的表达高低与肺腺癌患者术后生存时间的相关性。结果:实时荧光定量 RT-PCR 检测 126 例肺腺癌组织中 FGFR4 mRNA 相对表达量,发现癌组织中 FGFR4 mRNA 表达明显下调,两组比较有统计学意义( $P < 0.0001$ )。术后生存时间在高表达 FGFR4 mRNA 组的肺腺癌患者中比低表达 FGFR4 mRNA 组肺腺癌患者明显延长,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:FGFR4 mRNA 的表达与我国南方地区肺腺癌的发生和预后有一定的相关性,肺腺癌患者中 FGFR4 mRNA 表达下调,而 FGFR4 mRNA 高表达的肺腺癌患者可能有更好的生存期。

**[关键词]** FGFR4 mRNA;肺腺癌;RT-PCR;预后

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)12-1707-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20151207

## FGFR4 mRNA expression in lung adenocarcinoma of south China area

Yang Shengli<sup>1,2</sup>, He Jianxing<sup>3\*</sup>, Xiao Dakai<sup>3</sup>, Huang Liyan<sup>3</sup>, He Huiming<sup>3</sup>, Pan Hui

(<sup>1</sup>Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou 510515; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000; <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, State Key Laboratory of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of *FGFR4* mRNA in lung adenocarcinoma tissues and its association with prognosis. **Methods:** The quantitative expression of *FGFR4* mRNA in 126 lung adenocarcinoma tissues and normal lung tissues in south China area were detected by real-time fluorescence quantitative-PCR, and the relationship between the quantitative expression of *FGFR4* mRNA in lung adenocarcinoma and the prognosis were analyzed. **Results:** The expression of *FGFR4* mRNA in lung adenocarcinoma was significantly higher than that in normal lung tissues ( $P < 0.0001$ ). The survival time of patients with lung adenocarcinoma with higher expression of *FGFR4* mRNA was significantly longer than those with lower expression level of *FGFR4* mRNA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** *FGFR4* mRNA expression in lung adenocarcinoma of south China area was significantly down-regulated than that in tumor-adjacent normal lung tissue. Postoperative survival time of patients with lung adenocarcinoma in high *FGFR4* mRNA expression was significantly longer than that with low expression.

**[Key words]** *FGFR4* mRNA; lung adenocarcinoma; RT-PCR; prognosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1707-1709]

近年来,世界各国恶性肿瘤发病率和死亡人数排行榜中,肺癌均位居第一<sup>[1-2]</sup>。成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptors 4, FGFR4) 在乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌和肝癌等肿瘤

组织中,在组织修复及胚胎发育等重要过程中发挥作用,并且与早期淋巴结转移和肿瘤预后相关<sup>[3-5]</sup>。FGFR4 mRNA 在我国南方地区肺腺癌组织中的表达以及与肺腺癌患者术后生存和预后的相关性的研究尚未见报导。本研究采用 RT-PCR 检测 FGFR4 mRNA 在术后肺腺癌临床标本组织中的表达,并分析其与肺癌患者生存率和预后的相关性,为肺癌的

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81101681)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hejx@vip.163.com

早期诊断和预后肿瘤因子的筛选,为肺癌的治疗提供一个新思路 and 线索。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

本组收集 2007 年 1 月 1 日~2009 年 12 月 31 日广州医科大学附属第一医院在胸外科住院手术的术后病理为肺腺癌的肿瘤组织和远离肿瘤>5 cm 的正常肺组织 126 例,该组所有患者术前未行放疗和其他相关抗肿瘤治疗。其中男 66 例,女 60 例,中位年龄 60.5 岁 (42~77 岁)。根据 2009 年 UICC 分期包括: I 期 35 例, II 期 46 例, III 期 41 例, IV 期 4 例。

小型低速离心机(Eppendorf 公司,德国),高速冷冻离心机(Sigma 公司,美国),PCR 仪、荧光定量 PCR 仪(IQ5, Bio-Red 公司,美国),NanoDrop 2000、全波长扫描仪 (Varioskan Flash, Thermo 公司,美国)。荧光定量 PCR 试剂盒、逆转录试剂盒(Takara 公司, ), TRIzol(Invitrogen 公司,美国),引物合成(宝生物工程大连有限公司合成),DNA Mark(TaKaRa 公司,日本),75% 乙醇,氯仿,琼脂糖,异丙醇,溴化乙锭。

#### 1.2 方法

采用 TRIzol 试剂盒分别提取肺腺癌及远离肿瘤>5 cm 的正常肺组织总 RNA, 分析其完整性、纯度和浓度,并作 RT-PCR 检测。FGFR4 mRNA 上游引物 5'-AGGAGCCAGGAAGGCAGTT-3', 下游引物 5'-CCTCCAGGGACAAGACTGGA-3'; 内参照  $\beta$ -actin, 上游引物 5'-TCCTTCCTGGGCATGGAGTCCT-3', 下游引物 5'-TGCCAGGGCAGTGATCTCCT-3'。反应条件为: 95 °C 变性 10 min, 94 °C 15 s 和 57.5 °C 30 s, 共 40 个循环。收集各基因 PCR 扩增后的 Ct 值(基因扩增时荧光信号强度达到阈值的循环数), mRNA 相对表达量  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  = 目的基因的 Ct 值-看家基因的 Ct 值, 计算 FGFR4 mRNA 的相对表达水平。

#### 1.3 统计学方法

使用 GraphPad prism5.0 软件包进行, 计量资料表达采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 各组数据均进行正态性检验, mRNA 相对表达量数据不符合正态分布, 两组计量资料比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验), 采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验进行 FGFR4 mRNA 表达与患者术后生存时间的相关性检测。P  $\leq$  0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺腺癌组织和正常肺组织中 FGFR4 mRNA 的

表达

运用 Real-Time Quantitative PCR 技术对 FGFR4 基因在肺腺癌组织和正常肺组织中的表达进行了检测, 结果显示, 在 126 例患者肺癌组织中 FGFR4 mRNA 相对表达量( $10^3$ )为  $1.10 \pm 3.34$ , 而癌旁正常肺组织中 FGFR4 mRNA 相对表达量( $10^3$ )为  $3.23 \pm 5.83$ , 癌组织中 FGFR4 mRNA 表达明显下调, 两组比较有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 图 1)。

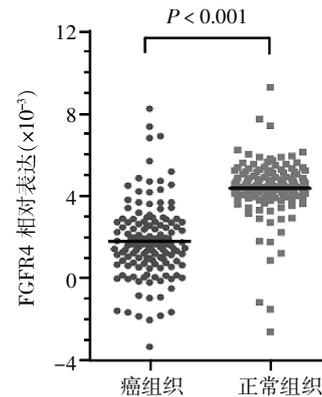


图1 肺腺癌组织和正常肺组织中 FGFR4 mRNA 相对表达量  
Figure 1 The FGFR4 mRNA expression in lung adenocarcinoma tissue and normal lung tissue

### 2.2 肺腺癌组织中 FGFR4 mRNA 的表达与患者生存率的关系

126 例肺腺癌患者根据 FGFR4 mRNA 相对表达量, 分为高表达组和低表达组, 各 63 例, 两组间患者年龄、性别、病理分级、临床分期等经统计学检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。应用 Kaplan-Meier 生存分析法分析 FGFR4 mRNA 的表达高低与肺腺癌患者术后 5 年生存时间的相关性, 结果见图 2。结果显示, 高表达 FGFR4 mRNA 组的肺腺癌患者的比低表达 FGFR4 mRNA 组肺腺癌患者的生存时间明显延长, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

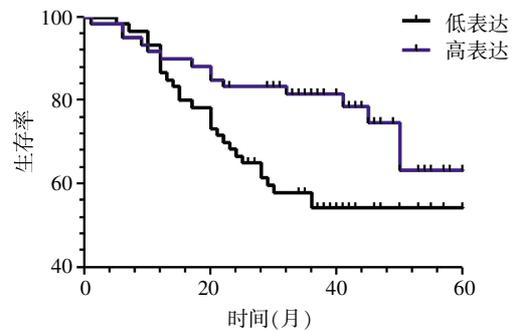


图2 FGFR4 mRNA 的表达高低与肺腺癌患者生存率的关系  
Figure 2 The correlation between FGFR4 mRNA expression and survival rate of lung adenocarcinoma patients

### 3 讨论

人成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)是一种酪氨酸激酶受体,它归类于免疫球蛋白基因相关的超家族中的一类。FGFR 家族由 FGFR1-4 组成,分别位于染色 8p12、10q26、4p16.3 和 5q35.1 的 4 个独立基因编码,结构高度保守。研究发现 FGFR 基因是在发育过程中起到非常重要作用的基因,多种细胞的增殖、分化都是 FGFR 基因在体内调控的作用。并且它的表达有着组织特异性及发育阶段特异性<sup>[6-7]</sup>。研究表明,FGFR4 在乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌和肝癌等肿瘤组织中,在组织修复及胚胎发育等重要过程中发挥作用,从而影响肿瘤组织中血管的生成和进一步分化。一项来自中国的 Meta 分析显示相对于 FGFR4 G388G 纯合子,FGFR4 A388G 基因型肿瘤的发病风险明显增加,肿瘤类型不同亚组分析显示,乳腺癌和前列腺癌的风险在 A388 等位基因中明显增加<sup>[3]</sup>。在亚洲和高加索人群中增加了前列腺癌的风险<sup>[4]</sup>。在乳腺癌中,无论是纯合子或杂合子 Arg388 的患者无病生存时间都有明显的下降,并且与早期淋巴结转移和晚期乳腺癌相关<sup>[8]</sup>。FGFR4 G388A 多态性与肿瘤预后关系的 Meta 分析表明<sup>[9]</sup>,在头颈部癌、肺癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤等肿瘤中,肿瘤淋巴结转移与 Arg388Arg 基因型有关。Matakidou 等<sup>[10]</sup>对包括 NSCLC 和 SCLC 的 619 名肺癌患者进行多态性研究显示,FGFR4 第 388 密码子上的多态性,总体生存期和 FGFR4 Gly388Arg 多态性无显著的相关性,不是肺癌预后的影响因素。但是肺腺癌患者总生存时间在 FGFR4 A388 等位基因携带者中明显降低了<sup>[11]</sup>。

本研究检测了 126 例我国南方地区肺腺癌患者癌组织和正常肺组织中 FGFR4 mRNA 的表达量,结果发现,在我国南方地区肺腺癌组织中 FGFR4 mRNA 比正常肺组织中 FGFR4 mRNA 明显下调,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。FGFR4 mRNA 的表达高低与肺腺癌患者术后生存时间的相关性研究结果表明,FGFR4 mRNA 高表达组患者的生存期较 FGFR4 mRNA 低表达组患者的生存期明显延长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

本研究结果提示,FGFR4 mRNA 的表达与我国南方地区肺腺癌的发生和预后有一定的相关性,肺

腺癌患者中 FGFR4 mRNA 表达下调,而 FGFR4 mRNA 高表达的肺腺癌患者可能有更好的生存期。FGFR4 mRNA 可能作为肺腺癌患者的一个预后标志物。

#### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29
- [3] Wei X, Yan L, Xue W, et al. FGFR4 transmembrane domain polymorphism and cancer risk: A meta-analysis including 8555 subjects [J]. European Journal of Cancer, 2010, 46(18):3332-3338
- [4] Bin X, Na T, Shu Q C, et al. FGFR4 Gly388Arg polymorphism contributes to prostate cancer development and progression: A meta-analysis of 2618 cases and 2305 controls [J]. BMC Cancer, 2011, (11):84-86
- [5] Elisa F, Carola B, Nadia H, et al. Meta and pooled analyses of FGFR4 Gly388Arg polymorphism as a cancer prognostic factor [J]. European Journal of Cancer Prevention, 2011, 20(4):340-347
- [6] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2):116-129
- [7] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(3):235-253
- [8] Johannes B, Dieter P, Yuri C, et al. Cancer Progression and Tumor Cell Motility Are Associated with the FGFR4 Arg388 Allele [J]. Cancer Research, 2002, 62(3):840-847
- [9] Elisa F, Carola B, Nadia H, et al. Meta and pooled analyses of FGFR4 Gly388Arg polymorphism as a cancer prognostic factor [J]. European Journal of Cancer Prevention, 2011, 20(4):340-347
- [10] Matakidou A, Galta R, Rudd MF, et al. Further observations on relationship between the FGFR4 Gly388Arg polymorphism and lung cancer prognosis [J]. British Journal of Cancer, 2007, 96(12):1904-1907
- [11] Christoph T, Jorg N, Sylvia S, et al. FGFR4 Gly388 Allele Is Associated with Resistance to Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(23):3747-3755

[收稿日期] 2015-06-07