

# 结直肠癌组织中吻素 -1、周期蛋白 E 的表达及其临床意义

陈文倩<sup>1</sup>, 丁晓璐<sup>2</sup>

(1. 常熟市第一人民医院肿瘤科; 2. 常州市第一人民医院病理科, 江苏 苏州 215500)

**【摘要】目的** 探讨吻素 -1 (Kiss-1)、周期蛋白 E (Cyclin E) 在结直肠癌组织中的表达情况, 分析其阳性表达与患者临床病理特征的关系, 以为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 回顾性分析常熟市第一人民医院 2016 年 1 月至 2020 年 3 月接受手术治疗的 85 例结直肠癌患者的临床资料, 并搜集其术后结直肠癌组织与癌旁组织石蜡标本, 分别作为结直肠癌组、癌旁组; 采用免疫组织化学染色法检测两组 Kiss-1、Cyclin E 蛋白表达情况; 分析 Kiss-1、Cyclin E 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系。**结果** 结直肠癌组中 Kiss-1 阳性表达患者占比显著低于癌旁组, Cyclin E 阳性表达患者占比显著高于癌旁组 (均  $P < 0.05$ ); Kiss-1 蛋白阳性表达中低分化、有淋巴结转移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著低于 Kiss-1 蛋白阴性表达; Cyclin E 蛋白阳性表达中有淋巴结转移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著高于 Cyclin E 蛋白阴性表达 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 结直肠癌组织中 Kiss-1 蛋白低表达, Cyclin E 蛋白高表达, 且两者阳性表达均与患者临床病理特征有关, 早期可通过检测上述指标对患者的病情进行判断。

**【关键词】** 结直肠癌; 吻素 -1; 周期蛋白 E

**【中图分类号】** R735.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.15.0036.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.011

结直肠癌是严重危害人类生命健康的常见消化系统恶性肿瘤, 虽然各种综合治疗手段不断发展, 但总体生存率依旧欠佳, 其原因主要是远处转移高发生率及肿瘤局部高复发率, 因此抑制和治疗结直肠癌远处转移是影响患者预后重要因素。结直肠癌的发生和进展呈多因素、多阶

段性, 与多个癌基因的激活和过度表达、抑癌基因及脱氧核糖核酸 (DNA) 修复基因突变或功能缺失密切相关。目前, 肿瘤细胞形成的分子机制及其与癌基因和抑癌基因的关系已成为研究热点。吻素 -1 (Kiss-1) 是从黑色素瘤细胞株中发现的一种肿瘤转移抑制基因, 具有抑制肿瘤

**作者简介:** 陈文倩, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤。

而且还可以使狭窄后的肾动脉恢复正常血运。此外, 狭窄 7 d 内 SBP 均容易恢复, 而狭窄 14 d 及 21 d 组的 SBP 很难恢复到术前的水平, 说明狭窄时间越长, 大鼠的 SBP 越不容易恢复。因此 RAS 后应该尽早干预, 不应该单纯将狭窄程度作为手术标准。

综上, 对于 2K1C-RHR 模型大鼠, 在狭窄 7 d 内解除 RAS 其 SBP 容易恢复, 狭窄时间越长, 大鼠的 SBP 越不容易恢复, 因此建立可逆性肾动脉狭窄大鼠模型是可行的, 此模型的建立为今后探索最佳肾动脉血运重建的时机奠定了基础。本研究不足之处是无法真正模拟临床中 RAS 形成的过程, 在 RAS 的病因中最常见的 ARAS 形成是一个缓慢的过程, 今后的实验中我们拟使用一种可以缓慢膨胀的材料, 使大鼠的肾动脉呈一种缓慢狭窄的状态。

## 参考文献

- [1] 郝炎, 杨乔岚, 余翼, 等. 肾动脉狭窄合并动脉粥样硬化大鼠模型的建立 [J]. 重庆医学, 2012, 41(6): 581-583, 626.
- [2] 陈津, 周颖玲, 罗德谋, 等. 肾动脉狭窄大鼠模型的心脏结构及微循环改变 [J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(4): 539-543.

- [3] CHELKO S P, SCHMIEDT C W, LEWIS T H, et al. A novel vascular clip design for the reliable induction of 2-kidney, 1-clip hypertension in the rat [J]. J Appl Physiol, 2012, 112(3): 362-366.
- [4] 秦秋华, 蒋伟哲, 施晓霞, 等. 肾性高血压大鼠模型制备方法的改进 [J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(5): 671-673.
- [5] 吴浩, 陈清枝, 邢淑华, 等. Pyk2 介导的细胞信号转导在两肾一夹肾性高血压大鼠心肌肥大时的变化 [J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(2): 102-106.
- [6] 黄朝晖, 吴雄飞, 赵洪雯, 等. ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠肾动脉狭窄及肾损害特点观察 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(19): 1844-1847.
- [7] 杨学伟, 陈军, 崇卓, 等. 肾血管性高血压大鼠模型的建立和评测 (英文) [J]. 中国临床康复, 2006, 10(40): 165-167.
- [8] 戴勇, 彭武建, 徐卓佳. “两肾一夹”肾性高血压大鼠模型的改进 [J]. 实验动物科学与管理, 2006, 23(2): 60-62.
- [9] 毛晓燕, 胡东旭, 冉兵. 肾性高血压模型建立法: 从“两肾一夹”到“单肾可控结扎” [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(2): 172-174.
- [10] 李悦梅, 万载阳, 杨保堂, 等. 两肾一夹肾血管性高血压大鼠 (2K1C-RHR) 肾脏内的血管重构 [J]. 高血压杂志, 2003, 11(2): 147-150.

细胞增殖的作用,正常情况下 Kiss-1 在正常组织中表达较多,但在肿瘤组织,特别是消化系统肿瘤,如在胃癌、食管癌中等表达常常缺失,表明 Kiss-1 参与了肿瘤的发生、发展过程<sup>[1-2]</sup>,但其具体作用尚不明确。Cyclin E 属于细胞周期蛋白家族,在正常组织中该蛋白表达较低或不表达,有报道称,Cyclin E 与恶性肿瘤有关,如乳腺癌中 Cyclin E 过量表达与肿瘤发生及其恶性表型和不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。本研究旨在探究 Kiss-1、Cyclin E 在结直肠癌组织中的表达情况,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析常熟市第一人民医院 2016 年 1 月至 2020 年 3 月收治的 85 例结直肠癌患者的临床资料,取其结直肠癌组织标本与结直肠癌旁正常组织标本,分别作为结直肠癌组、癌旁组。诊断标准:参照《结直肠癌诊疗规范(2015 年版)》<sup>[4]</sup>中的相关诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准,并经电子结肠镜检查取活检病理、影像学检查及术后标本送病理检查等确诊者;年龄 $\geq 18$ 岁;术前无放化疗、免疫治疗、靶向治疗、中医治疗等治疗史者;临床资料完整者等。排除标准:多源性肿瘤或多发癌者;存在炎症性肠病、家族性腺瘤性息肉病者;合并血液系统、免疫系统疾病者等。院内医学伦理委员会已批准此研究实施。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 标本采集** 所有手术切除标本包括肿瘤组织和癌旁正常组织。癌旁正常组织为距癌组织边缘 5 cm 以上的正常组织,常规进行石蜡阻滞连续切片,切片厚度为 4  $\mu\text{m}$ 。  
**1.2.2 免疫组化检测** 采用柠檬酸高温高压对切片进行抗原修复,加入封闭血清,室温孵育 30 min,随后弃去血清,加入抗 Kiss-1 或抗 Cyclin E 一抗进行 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜孵育,磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)漂洗 3 次,5 min/次,加入二抗室温孵育 1 h,PBS 漂洗 3 次,5 min/次,最后采用 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,镜下控制反应时间。获得满意染色效果后,切片自然晾干,采用酒精、二甲苯梯度脱水透明,中性树脂封片。显微镜下观察 Kiss-1、Cyclin E 的阳性表达情况。免疫组化试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。以 PBS 代替一抗作阴性对照。

**1.2.3 结果判定标准** Kiss-1 表达定位于细胞质和细胞膜,呈浅黄色、黄色、棕黄色或棕褐色颗粒。Cyclin E 主要表达于细胞核内,均表现为棕黄色或黄色颗粒。以染色强度作半定量评分,Kiss-1 免疫阳性反应物主要着色于胞浆,Cyclin E 主要着色于胞核,根据染色强度分为:无染色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分。根据阳性细胞所占比例进行评分:阳性细胞所占比例小于 5% 计为 0

分,5% $\leq$ 阳性细胞所占比例 $<25\%$ 计为 1 分;25% $\leq$ 阳性细胞所占比例 $<50\%$ 计为 2 分;50% $\leq$ 阳性细胞所占比例 $<75\%$ 计为 3 分;阳性细胞所占比例 $\geq 75\%$ 计为 4 分。结合染色强度分数和阳性细胞所占比例分数,两者相加, $>3$  分为阳性表达, $\leq 3$  分为阴性表达<sup>[5]</sup>。

**1.3 观察指标** ①观察结直肠癌组织与结直肠癌旁组织 Kiss-1、Cyclin E 表达情况。②分析结直肠癌组织 Kiss-1、Cyclin E 阳性表达与患者临床病理特征的关系。其中临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤直径( $<3$  cm 或 $\geq 3$  cm)、分化程度<sup>[6]</sup>(高分化:75%以上癌细胞分化良好,呈低度恶性;中分化:25%~75%的癌细胞分化良好,呈中度恶性;低分化:分化良好的癌细胞小于 25%,呈高度恶性)、浸润深度、神经侵犯(有或无)、脉管侵犯(有或无)、淋巴结转移(有或无)、远处转移(有或无)、临床分期<sup>[6]</sup>[根据 T、N、M 分期综合评估,T 分期( $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_{4a}$ )、N 分期( $N_0$ 、 $N_1$ 、 $N_2$ )、M 分期( $M_0$ 、 $M_1$ ),包括 I 期( $T_{1-2}$ 、 $N_0$ 、 $M_0$ )、II 期( $T_{3-4b}$ 、 $N_0$ 、 $M_0$ )、III 期( $T_{1-4b}$ 、 $N_{1-2}$ 、 $M_0$ )、IV 期(任何 T、任何 N、 $M_{1a-1b}$ )]

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量资料经 K-S 法检验均符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验;计数资料以[例(%)]表示,两组间比较行 $\chi^2$ 检验,多组间比较行 $\chi^2$ 趋势分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结直肠癌与癌旁正常组织中 Kiss-1、Cyclin E 蛋白阳性表达情况比较** 结直肠癌组中 Kiss-1 阳性表达患者占比显著低于癌旁组,Cyclin E 阳性表达患者占比显著高于癌旁组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表 1。免疫组化染色显示,Kiss-1 阳性免疫反应物主要表达在细胞胞浆,呈现深棕色反应,阳性反应细胞比例约 35%,见图 1-A;Cyclin E 的阳性免疫反应物主要表达在细胞核,呈现深棕色反应,细胞核染色较深,阳性反应细胞比例约 60%,见图 1-B。

表 1 结直肠癌与癌旁正常组织中 Kiss-1、Cyclin E 蛋白阳性表达情况比较[例(%)]

组别	例数	Kiss-1 阳性表达	Cyclin E 阳性表达
结直肠癌组	85	41(48.24)	55(64.71)
癌旁组	85	83(97.65)	16(18.82)
$\chi^2$ 值		52.574	36.786
$P$ 值		$<0.05$	$<0.05$

注: Kiss-1: 吻素 -1; Cyclin E: 周期蛋白 E。

**2.2 结直肠癌组织 Kiss-1、Cyclin E 表达与患者临床病理特征的关系** Kiss-1 蛋白阳性表达中低分化、有淋巴结转

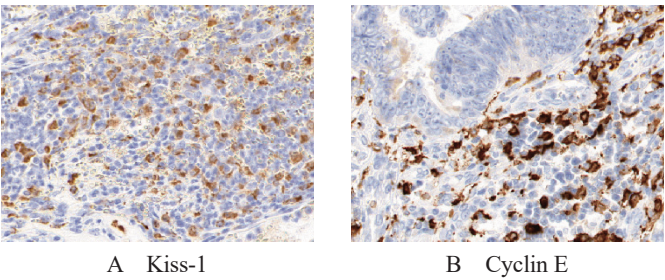


图 1 结直肠癌组织 Kiss-1、Cyclin E 免疫组织化学染色  
阳性图片 (×400)

移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著低于 Kiss-1 蛋白阴性表达;Cyclin E 蛋白阳性表达中有淋巴结转移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著高于 Cyclin E 蛋白阴性表达,差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ),见表 2。

3 讨论

结直肠癌的发病机制众多,临床治疗靶点有限,探究新兴研究靶点与已知治疗靶点的相关性,有利于结直肠癌的精准靶向治疗,因此,在结直肠癌发病早期制定特异性的诊疗方案和找出能预测患者预后的特异性标志物已成为癌症治疗的研究热点。

Kiss-1 作为人类肿瘤转移抑制基因,编码 145 个氨基酸的蛋白质和 19 个氨基酸的信号肽,定位于 1 号染色体短臂 3 区 2 带。Kiss-1 可大量表达于正常组织中,包括中枢神经系统、消化系统等部位,其中以胎盘组织中的表达水平最高,而表达缺失主要在多种存在转移的肿瘤组织中,临床研究已经表明, Kiss-1 与黑色素瘤、甲状腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌等的转移密切相关<sup>[7]</sup>。Kiss-1 基因首先在黑色素瘤细胞株中发现,其基因表达产物可显著抑制肿瘤细胞的增殖,同时诱导肿瘤细胞的分化和凋亡<sup>[8]</sup>。当结直肠癌组织 Kiss-1 表达降低时,其编码产物多肽与配体 GPR54 的结合减少,导致肿瘤细胞的基质金属蛋白酶活性增强,肿瘤细胞增殖、集落形成能力提高,肿瘤进一步发生侵袭、转移,导致患者预后较差<sup>[9]</sup>。本研究中,结直肠癌组中 Kiss-1 阳性表达患者占比显著低于癌旁组; Kiss-1 蛋白阳性表达中低分化、有淋巴结转移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著低于 Kiss-1 蛋白阴性表达,提示 Kiss-1 蛋白在结直肠癌组织中呈低表达,且 Kiss-1 的表达水平与肿瘤分化程度、淋巴结转移、临床分期有关。因此,监测 Kiss-1 蛋白表达有望成为评估结直肠癌高危因素和恶性生物学行为的标志物。

Cyclin E 主要表达于细胞核,是细胞周期 G<sub>1</sub> 期的正向调节因子,其调控细胞增殖主要是通过缩短 G<sub>1</sub> 期,引起中心体过增殖,干扰有丝分裂,形成不稳定的染色体,从而诱发肿瘤形成<sup>[10]</sup>。本研究中,结直肠癌组中 Cyclin E 阳性

表 2 结直肠癌组织 Kiss-1、Cyclin E 表达  
与患者临床病理特征的关系 [例 (%)]

临床病理特征	Kiss-1 蛋白表达		Cyclin E 蛋白表达	
	阴性 (44 例)	阳性 (41 例)	阴性 (30 例)	阳性 (55 例)
年龄				
<56 岁	12(27.27)	8(19.51)	6(20.00)	14(25.45)
≥56 岁	32(72.73)	33(80.49)	24(80.00)	41(74.55)
性别				
男	29(65.91)	24(58.54)	20(66.67)	33(60.00)
女	15(34.09)	17(41.46)	10(33.33)	22(40.00)
肿瘤直径				
<3 cm	25(56.82)	26(63.41)	11(36.67)	23(41.82)
≥3 cm	19(43.18)	15(36.59)	19(63.33)	32(58.18)
分化程度				
高、中分化	13(29.55)	39(95.12)	24(80.00)	46(83.64)
低分化	31(70.45)	2(4.88)	6(20.00)	9(16.36)
浸润深度				
T <sub>1</sub>	1(2.27)	7(17.07)	1(3.33)	1(1.82)
T <sub>2</sub>	12(27.27)	11(26.83)	9(30.00)	11(20.00)
T <sub>3</sub>	10(22.73)	9(21.95)	11(36.67)	11(20.00)
T <sub>4</sub>	21(47.73)	14(34.15)	9(30.00)	32(58.18)
神经侵犯				
无	41(93.18)	39(95.12)	3(10.00)	2(3.64)
有	3(6.82)	2(4.88)	27(90.00)	53(96.36)
脉管侵犯				
无	41(93.18)	37(90.24)	2(6.67)	5(9.09)
有	3(6.82)	4(9.76)	28(93.33)	50(90.91)
淋巴结转移				
无	18(40.91)	36(87.80)	24(80.00)	25(45.45)
有	26(59.09)	5(12.20)	6(20.00)	30(54.55)
远处转移				
无	37(84.09)	32(78.05)	4(13.33)	12(21.82)
有	9(15.91)	9(21.95)	26(86.67)	43(78.18)
临床分期				
I + II	19(43.18)	33(80.49)	28(93.33)	24(43.64)
III + IV	25(56.82)	8(19.51)	2(6.67)	31(56.36)

表达患者占比显著高于癌旁组; Cyclin E 蛋白阳性表达中有淋巴结转移、Ⅲ + Ⅳ分期患者占比均显著高于 Cyclin E 蛋白阴性表达,提示 Cyclin E 蛋白在结直肠癌组织中呈高表达,且 Cyclin E 的表达水平与淋巴结转移、临床分期有关。相关研究中, Cyclin E 的高表达对细胞的凋亡产生抑制作用,不仅提高结直肠癌细胞的生存能力,还参与结直肠癌的侵袭和转移,其表达水平可能成为判断结直肠癌预后的潜在指标<sup>[11]</sup>。张庚等<sup>[12]</sup>研究结果显示,在结肠镜所取结直肠癌组织中 Cyclin E 阳性率为 66.3%,而邻近正常黏



# 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留型心力衰竭的临床疗效及预后的影响

杨小刚, 赵月琛, 王文彬, 刘秀玲

(南京市高淳人民医院心内科, 江苏 南京 211300)

**【摘要】目的** 研究沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的临床疗效及对患者预后的影响,旨在为HFpEF的治疗提供临床依据。**方法** 以随机数字表法将2022年3月至6月南京市高淳人民医院收治100例HFpEF患者分为两组,各50例。患者均予以利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、扩血管及醛固酮受体拮抗剂等常规对症治疗,同时对照组患者接受缬沙坦治疗,观察组患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗,两组患者均治疗6个月。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗3、6个月后的血压水平,治疗前、治疗6个月后氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(Scr)及血钾水平,以及治疗期间不良事件发生情况。**结果** 对照组与观察组患者临床总有效率比较(84.00% vs 98.00%),观察组更高;相较于治疗前,治疗3、6个月后两组患者血压降低,且观察组降低幅度更大;相较于治疗前,两组患者治疗6个月后血清NT-proBNP、hs-CRP水平均降低,且观察组降低幅度更大(均 $P<0.05$ );而两组患者Scr及血钾水平组内和组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );观察组患者不良事件总发生率为4.00%,显著低于对照组的16.00%( $P<0.05$ )。**结论** 沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗疗效显著,可有效降低血压及NT-proBNP水平,改善心功能,并减轻机体炎症反应,未引起肾功能损伤及高钾血症,同时还可降低心血管不良反应发生率。

**【关键词】**射血分数保留型心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;血压;氨基末端脑钠肽前体;超敏-C反应蛋白;血肌酐;血钾

**【中图分类号】**R541.6+1

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-3718.2023.15.0039.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.012

**基金项目:**江苏卫生健康职业学院校级科研项目(编号:JKB2021014)

**作者简介:**杨小刚,硕士研究生,住院医师,研究方向:心内科相关临床研究。

膜组织中Cyclin E阳性率仅为23.7%,并且结直肠癌组织中其表达与原发灶组织分化、临床分期呈显著正相关,说明Cyclin E过度表达可能与结直肠癌的发生及进展有关。

综上,Kiss-1蛋白在结直肠癌组织中呈低表达,Cyclin E蛋白在结直肠癌组织中呈高表达,且Kiss-1、Cyclin E的表达水平与患者临床病理特征有关,早期可通过检测上述指标对患者的病情进行判断,为临床后续治疗提供一定的参考依据。

## 参考文献

[1] 李超,韩双双,吕璐,等.结直肠癌组织Kiss-1蛋白表达观察[J].山东医药,2016,56(23):74-76.  
[2] 惠菲菲,刘凯,杨家和,等.同时性结直肠癌肝转移结直肠癌组织中Kiss-1蛋白和基质金属蛋白酶9蛋白的表达及意义[J].中华消化外科杂志,2016,15(2):153-160.  
[3] 张劲远,何磊,刘远成,等.结直肠癌周期蛋白E和生存素的表达及临床意义[J].医学综述,2022,28(3):610-614.  
[4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J].中华外科杂志,2015,53(12):881-894.

[5] 任玉峰,王凯,黄璐.结直肠癌组织中KiSS-1表达水平与患者临床病理特征及预后的关系[J].中国医刊,2019,54(5):555-558.  
[6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J/CD].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(6):506-523.  
[7] 吕志强,丁厚中.KISS-1基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2007,17(5):457-460.  
[8] 李文会,辛彦.KiSS-1基因与肿瘤关系的研究进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(21):3201-3204.  
[9] 陈志华,林素勇,陈绍勤,等.结直肠癌组织中Kiss-1基因启动子甲基化对其表达水平的影响及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2014,40(5):1074-1079.  
[10] 陈楚杰.细胞周期相关蛋白在人结肠癌组织中的表达及其临床意义的探讨[D].南宁:广西医科大学,2017.  
[11] 祁艳娟,秦爱萍,龙启福,等.结直肠癌癌术后组织中细胞周期素A1、E与磷酸酶及张力蛋白同源蛋白的关系[J].中国老年学杂志,2018,38(3):576-578.  
[12] 张庚,李伟,姜国胜.结肠镜取组织联合检测CyclinE、p27kip1和Ki67的表达在结直肠癌中的临床意义[J].河北医药,2012,34(20):3077-3079.