

## TRAP1、EGF在食管癌中的表达及其与临床病理的相关性

王凯斌,贺伯伟,徐军,王志斌

陕西省核工业二一五医院肿瘤科,陕西 咸阳 712000

**【摘要】** 目的 探讨肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (TRAP1)、表皮生长因子(EGF)在食管癌中的表达水平及其与临床病理的相关性。**方法** 选择2013年3月至2017年3月在陕西省核工业二一五医院肿瘤科治疗的50例食管癌患者作为观察组,收集所有患者手术切除病理组织制作石蜡切片,并选择同期体检的健康人群50例标本作为对照组。采用免疫组化法检测两组受检者组织中的TRAP1、EGF水平,并分析其与临床病理因素之间的关系。**结果** 观察组患者的血清TRAP1、EGF阳性表达率分别为66.0%、64.0%,明显高于对照组的12.0%、20.0%,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );食管癌组织中的TRAP1、EGF表达水平与发病部位、分化程度、淋巴转移及TNM分期均有密切关系( $P<0.05$ );相关性分析结果显示,血清TRAP1、EGF与肿瘤的发病部位、分化程度、临床分期及淋巴转移之间均呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** 食管癌组织中TRAP1、EGF的高表达与临床病理之间存在密切关系,可促使疾病进展,为靶向药物治疗食管癌提供了新思路。

**【关键词】** 食管癌;肿瘤坏死因子受体相关蛋白1;表皮生长因子;病理

**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)08-0983-04

**Expression of TRAP1 and EGF in esophageal cancer and their correlation with clinicopathology.** WANG Kai-bin, HE Bo-wei, XU Jun, WANG Zhi-bin. Department of Oncology, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xi'an Yang 712000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of tumor necrosis factor receptor associated protein 1 (TRAP1) and epidermal growth factor (EGF) in esophageal cancer and their correlation with clinicopathology. **Methods** From March 2013 to March 2017, 50 patients with esophageal cancer who were treated in the Department of Oncology, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry were selected as the observation group, and all patients were collected for surgical resection of pathological tissues to make paraffin sections. Fifty samples of healthy people who had physical examination at the same time were selected as the control group. The levels of TRAP1 and EGF in the tissues of the two groups were detected by immunohistochemistry, and the relationship between them and clinicopathological factors were analyzed. **Results** The positive expression rates of TRAP1 and EGF in serum of the observation group were 66.0%, 64.0%, which were significantly higher than 12.0%, 20.0% in the control group ( $P<0.05$ ); the expression level of TRAP1 and EGF in esophageal cancer was closely related to the location, differentiation, lymph node metastasis, and TNM stage ( $P<0.05$ ); the correlation analysis showed that serum TRAP1 and EGF were positively related to the degree of differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The high expression of TRAP1 and EGF in esophageal cancer tissue is closely related to the clinicopathology, which can promote the progress of the disease and provide a new idea for targeted drug treatment of esophageal cancer.

**【Key words】** Esophageal cancer; Tumor necrosis factor receptor-related protein 1; Epidermal growth factor; Pathology

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率各国间差异较大,而我国是食管癌的高发地区,据流行病学调查显示,2012年我国食管癌的死亡病例高达29.7万例,占全球死亡人数的一半,严重威胁我国人群的生命<sup>[1]</sup>。食管癌的临床表现无明显症状,通常发现已是中晚期,预后较差,因此,早期预测食管癌的发生,提早采取干预措施,在临床中具有十分重要的意义<sup>[2-3]</sup>。研究显示,干扰肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (tumor necrosis factor receptor-associated protein 1, TRAP1)可导致肿瘤细胞凋亡,对正常细胞无影响,对

肿瘤细胞发挥重要作用<sup>[4]</sup>。TRAP1是热休克蛋白90家族的重要成员,具有抗氧化和抗凋亡的作用,可以避免细胞的氧化损伤以及凋亡<sup>[5]</sup>。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是一种强有力的有丝分裂剂,具有广泛的生物学活性,能够刺激多种组织细胞分裂和增生,促进肿瘤细胞浸润和转移,提高细胞内代谢水平。EGF已在多种肿瘤中过度表达,但在食管癌中的相关报道较少<sup>[6]</sup>。以上两种指标与食管癌的发生密切相关,但其具体临床意义还需进一步探讨。本研究通过观察TRAP1、EGF在食管癌中的表达

水平及其与临床病理的相关性,旨在为临床治疗食管癌提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2017 年 3 月在陕西省核工业二一五医院肿瘤科治疗的 50 例食管癌患者进行研究(观察组)。纳入标准:(1)符合早期食管癌诊断与治疗进展诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)预计生存期 $\geq 3$ 个月;(3)认知功能无障碍。排除标准:(1)过敏体质或治疗药物过敏者;(2)合并心、肝、肾及造血功能障碍患者;(3)不能配合本次研究样品采集者。观察组患者中男性 31 例,女性 19 例;年龄 38~69 岁,平均(48.67 $\pm$ 7.35)岁。选择同期于我院体检的健康人群 50 例作为对照组,其中男性 30 例,女性 20 例;年龄 39~70 岁,平均(48.72 $\pm$ 7.43)岁。两组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有受检者均知情并签署同意书。

1.2 方法 收集食管癌患者的手术切除组织,制作石蜡切片,使用 10%福尔马林固定标本后,石蜡包埋,得到 4  $\mu$ m 厚度的切片,并使用 SP 免疫组织化学法观察染色结果,SP 免疫组化通用试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。收集健康人群的正常食管黏膜组织,采用上述方法进行处理。

1.3 结果判断标准 于高倍镜观察下,选择 10

个视野观察 1 000 个细胞<sup>[8]</sup>,首先观察肿瘤细胞着色的深浅程度,0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为黄色,3 分为棕黄色;再观察阳性细胞所占百分比,0 分为 $<10\%$ ,1 分为 $10\% \sim 30\%$ ,2 分为 $31\% \sim 60\%$ ,3 分为 $>60\%$ ;两项结果相加,总分 $>2$ 为阳性,反之为阴性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计数资料比较以率表示,采用 $\chi^2$ 检验,相关性采用 Spearman 相关性分析法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组受检者的血清 TRAP1、EGF 水平比较 观察组患者的血清 TRAP1、EGF 阳性表达率明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受检者血清 TRAP1、EGF 水平比较[例(%)]

组别	例数	TRAP1		EGF	
		阳性	阴性	阳性	阴性
观察组	50	33 (66.00)	17 (34.00)	32 (64.00)	18 (36.00)
对照组	50	6 (12.00)	44 (88.00)	10 (20.00)	40 (80.00)
$\chi^2$ 值		30.643		19.869	
P值		$<0.05$		$<0.05$	

2.2 观察组 TRAP1、EGF 表达水平与临床病理的关系 在食管癌组织中,TRAP1、EGF 表达水平与发病部位、分化程度、淋巴转移及 TNM 分期均有密切关系( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 观察组 TRAP1、EGF 表达水平与临床病理的关系[例(%)]

临床病理	分类	例数	TRAP1		$\chi^2$ 值	P值	EGF		$\chi^2$ 值	P值
			阳性(n=33)	阴性(n=17)			阳性(n=32)	阴性(n=18)		
性别	男	31	20 (64.52)	11 (35.48)	0.080	0.777	21 (67.74)	10 (32.26)	0.496	0.481
	女	19	13 (68.42)	6 (31.58)			11 (57.89)	8 (42.11)		
年龄(岁)	$<60$	35	23 (65.71)	12 (34.29)	0.004	0.948	24 (68.57)	11 (31.43)	1.058	0.304
	$\geq 60$	15	10 (66.67)	5 (33.33)			8 (53.33)	7 (46.67)		
发病部位	上段	7	2 (28.57)	5 (71.43)	15.654	$<0.05$	1 (14.29)	6 (85.71)	23.752	$<0.05$
	中段	15	6 (40.00)	9 (60.00)			5 (33.33)	10 (66.67)		
	下段	28	25 (89.29)	3 (10.71)			26 (92.86)	2 (7.14)		
分化程度	低	27	13 (48.15)	14 (51.85)	8.336	$<0.01$	13 (48.15)	14 (51.85)	6.402	$<0.05$
	中+高	23	20 (86.96)	3 (13.04)			19 (82.61)	4 (17.39)		
病理类型	鳞癌	41	17 (65.85)	14 (34.15)	0.117	0.732	25 (60.98)	16 (39.02)	0.322	0.570
	非鳞癌	9	6 (66.67)	3 (33.33)			7 (77.78)	2 (22.22)		
淋巴结转移	是	9	0 (0)	9 (100.00)	17.870	$<0.05$	1 (11.11)	8 (88.89)	10.673	$<0.01$
	否	41	33 (80.49)	8 (19.51)			31 (75.61)	10 (24.39)		
TNM分期	I	7	2 (28.57)	5 (71.43)	15.654	$<0.05$	2 (28.57)	5 (71.43)	29.198	$<0.05$
	II	15	6 (40.00)	9 (60.00)			3 (20.00)	12 (80.00)		
	III	28	25 (89.29)	3 (10.71)			27 (96.43)	1 (3.57)		

2.3 TRAP1、EGF 表达水平与临床病理的相关性 将发病部位、分化程度、淋巴转移及 TNM 分期作为因变量,将血清 TRAP1、EGF 分别作为自变量,Spearman 相关性分析结果显示,血清 TRAP1、EGF 表达水平与肿瘤的发病部位、分化程度、临床分期及淋巴转移之间均呈正相关( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 血清 TRAP1、EGF 水平与临床病理的相关性

临床病理	TRAP1		EGF	
	r值	P值	r值	P值
发病部位	0.427	$<0.01$	0.528	$<0.01$
分化程度	0.389	$<0.01$	0.416	$<0.01$
淋巴转移	0.412	$<0.01$	0.456	$<0.01$
TNM分期	0.524	$<0.01$	0.513	$<0.01$

### 3 讨论

食管癌是临床常见的恶性肿瘤,发病率较高,多发生于40岁以上的男性。发病机制较为复杂,可能与多种因素有关。患者早期无特异性症状,仅在吞咽食物时有不同程度的不适,且进展缓慢,中晚期癌已侵犯食管外组织,出现肝、脑等脏器转移等恶病质状态<sup>[9-10]</sup>。近年来,食管癌早期诊断方面取得了很大进步,但患者预后仍然较差,因此,研究食管癌病情进展机制,寻找新的治疗靶点是改善患者预后的关键<sup>[11]</sup>。近年来,随着医疗技术的发展,靶向药物对点治疗肿瘤快速发展,研究肿瘤组织中突变靶向已成为近年来治疗肿瘤的热点。

TRAP1可导致肿瘤细胞凋亡,对正常细胞无影响,在肿瘤细胞中可以发挥重要作用,因此靶向抑制TRAP1的表达有望成为治疗或干预肿瘤生长的重要靶点。EGF作为一种强力的有丝分裂剂,其受体在多种肿瘤组织中被发现。EGF靶向药物对EGF突变的肿瘤患者疗效显著,但其在食管癌中的相关报道较少<sup>[12-13]</sup>。两种指标均是靶向药物对点治疗,但其与食管癌的具体意义还需进一步探讨。

TRAP1由645个氨基酸构成,包含ATP结合区域,能够阻止受损蛋白解折叠,抑制活性氧簇ROS功能,维持线粒体的完整,其在肿瘤细胞中过度表达能影响患者肿瘤的进展,已被证实在多种肿瘤中表达异常<sup>[14]</sup>。有研究显示,TRAP1在食管癌组织中表达过量,与疾病的发生关系密切<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,食管癌患者TRAP1阳性表达率明显高于健康体检者,TRAP1和发病部位、分化程度、淋巴转移及TNM分期均关系密切,且其与分化程度、临床分期及淋巴转移之间呈正相关。HAQUE等<sup>[16]</sup>研究也表明,TRAP1在食管癌的表达过量。说明,当患者发生食管癌时,血清TRAP1阳性率升高,在食管癌的发生过程中具有重要作用,可作为食管癌预后的标志物。分析是因为TRAP1能够抑制AMP依赖的蛋白激酶的活化,克服代谢应激,从而促进肿瘤细胞的转移,激活氨酸/苏氨酸蛋白激酶,增强TRAP1丝氨酸磷酸化,同时其水平的下调能够增加活性氧簇ROS的产生,导致线粒体功能性损伤,从而发挥其抗肿瘤细胞凋亡的作用,导致食管癌发生转移。

EGF是一种强烈的促细胞有丝分裂剂,其受体被发生得益于肿瘤组织的诸多报道,肿瘤细胞株受到EGF的刺激而生长,从而分裂,促进肿瘤细胞的生长,其在肿瘤中的突变已成为近年来研究肿瘤发展的热点。将EGF加入细胞培养液内,能加速致癌作用的转化,恶性肿瘤细胞能够分泌EGF的生长<sup>[17-18]</sup>。有研究显示,EGF在食管癌中呈高表达,与食管癌的发生、发展关系密切<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,食管癌患者EGF阳性表达率明显高于健康体检者,EGF和发病部位、分化程度、淋巴转移及TNM分期均有密切关系,且其与

分化程度、临床分期及淋巴转移之间呈正相关。国外研究显示,EGF在食管癌中表达过量,与疾病的发生、发展关系密切<sup>[20]</sup>,与本次研究结果相似,说明EGF可预测早期癌发生,并参与了肿瘤细胞向恶性转化的过程。这可能是因为EGF的高表达能减弱细胞间黏附能力,使癌细胞侵袭能力相对增加,促使细胞向基底膜转移,从淋巴管进入淋巴结,进一步发生转移,还能通过与跨膜表皮生长因子受体相结合,控制细胞的代谢与癌变。但本次研究样本较少时间较短,且未分析治疗前后各项指标的变化,为更深入探讨其机制,今后仍需扩大样本量,延长实验时间进一步深入研究。

综上所述,在食管癌组织中TRAP1、EGF的高表达与临床病理存在着密切关系,可促使疾病进展,为靶向药物治疗食管癌提供了新思路。

#### 参考文献

- [1] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊疗指南[S]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- [2] 闫雪梅, 马衣努尔·托合提, 王益兰, 等. 胸腹腔镜食管癌根治术围手术期患者护理结局及指标类目的构建[J]. 护理管理杂志, 2017, 17(12): 902-905.
- [3] 李纯, 刘静, 关正元, 等. TRAP1在食管癌中的表达及对预后的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(2): 135-139.
- [4] 于芳, 赵培. TRAP1在食管癌发展中的作用及机制研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(6): 39-43.
- [5] FUCCIO L, MANDOLESI D, FARIOLI A, et al. Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Radiation Oncology*, 2017, 12(3): 332-339.
- [6] 陈亮, 景娜, 孙蓓, 等. 健脾化痰解毒中药复方对溃疡性结肠炎患者血清细胞因子EGF、TGF- $\beta_1$ 及TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(5): 352-355.
- [7] 姜庆玲, 沈双双, 张扬, 等. 早期食管癌诊断与治疗进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(29): 6403-6405.
- [8] 齐宗利, 霍霞, 张宝, 等. 食管癌EC109细胞属人类乳头状瘤病毒18型阳性细胞株[J]. 汕头大学医学院学报, 2006, 19(3): 136-138.
- [9] 金灵莉, 杜致远, 卢光新, 等. 同步放疗对食管癌患者免疫功能及肿瘤标志物SCC-Ag、CYFRA21-1的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2251-2254.
- [10] 卢星照, 周建平, 杜巍, 等. 快速康复外科理念在胸腔镜联合腹腔镜食管癌切除术患者中的应用[J]. 海南医学, 2018, 29(3): 349-351.
- [11] YAMASHITA H, JINGU K, NIIBE Y, et al. Definitive salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for lymph node oligo-recurrence of esophageal cancer: a Japanese multi-institutional study of 237 patients [J]. *Radiation Oncology*, 2017, 12(1): 38.
- [12] NING B, ABDELFAH MM, OTHMAN MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2): 88-98.
- [13] 袁萌. TRAP1与恶性肿瘤的关系及研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 31(4): 371-375.
- [14] 梁慧玲, 贺晓燕, 杨文秀, 等. 甲状腺乳头状癌组织中TRAP1表达、BRAFV600E基因突变情况观察及其相关性分析[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 22-25.
- [15] VAN VULPEN JK, SIERSEMA PD, VAN HILLEGERSBERG R, et al. Physical exercise following esophageal cancer treatment (PER-



# 功能性内镜鼻窦手术联合药物综合治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效观察

冯先权,冯国权,李少华

阳江市人民医院耳鼻咽喉科,广东 阳江 529500

**【摘要】** **目的** 观察功能性内镜鼻窦手术联合药物综合治疗慢性鼻-鼻窦炎(CRS)的临床疗效。**方法** 选取阳江市人民医院耳鼻咽喉科2017年1月至2018年2月收治的52例CRS患者为研究对象,按随机数表法分为对照组和观察组各26例。对照组给予加强药物治疗,观察组在对照组治疗的基础上联合功能性内镜鼻窦手术治疗。1年后采用鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)量表评价患者主观病情,采用鼻内镜鼻腔评分(Lund-Kennedy)评价鼻内镜检查情况,采用三级评价指标评价病情控制情况。**结果** 两组患者治疗前的SNOT-20评分与Lund-Kennedy评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3个月、6个月、12个月后,观察组患者的SNOT-20评分[(9.04±3.59)分、(6.64±2.25)分、(2.03±0.58)分]与Lund-Kennedy评分[(10.04±2.01)分、(6.14±1.54)分、(2.18±0.64)分]明显低于对照组[(23.17±4.34)分、(15.27±4.02)分、(9.37±2.07)分]和[(14.17±2.25)分、(11.63±2.03)分、(7.36±1.83)分],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗12个月后,观察组患者的病情完全控制率为65.38%,明显高于对照组的26.92%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 功能性内镜鼻窦手术联合药物综合治疗能够改善慢性鼻-鼻窦炎患者的临床症状,提高其生活质量,远期疗效更佳。

**【关键词】** 慢性鼻炎;鼻窦炎;功能性内镜鼻窦手术;内镜;疗效

**【中图分类号】** R765.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)08-0986-03

**Curative effect of functional endoscopic sinus surgery plus drug therapy for chronic rhinosinusitis.** FENG Xian-quan, FENG Guo-quan, LI Shao-hua. Department of Otolaryngology, Yangjiang People's Hospital, Yangjiang 529500, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of functional endoscopic sinus surgery combined with drug therapy on chronic rhinosinusitis (CRS). **Methods** A total of 52 patients with CRS, who admitted to Department of Otolaryngology of Yangjiang People's Hospital from January 2017 to February 2018, were selected and divided into the control group and observation group according to random number table method, with 26 patients in each group. The control group was treated with intensive drug therapy, while the observation group was treated with functional endoscopic sinus surgery plus intensive drug. One year later, the subjective condition of the patients was evaluated by the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20), the endoscopic examination was evaluated by the Lund-Kennedy endoscopic scoring system, and the condition control was evaluated by the three-level evaluation index. **Results** There was no significant difference in SNOT-20 score and Lund-Kennedy score between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ); after 3, 6 and 12 months of treatment, the SNOT-20 scores and Lund-Kennedy scores of the observation group were (9.04±3.59) points, (6.64±2.25) points, (2.03±0.58) points and (10.04±2.01) points, (6.14±1.54) points, (2.18±0.64) points, respectively, which were significantly lower than corresponding (23.17±4.34) points, (15.27±4.02) points, (9.37±2.07) points and (14.17±2.25) points, (11.63±2.03) points, (7.36±1.83) points of the control group (all  $P<0.05$ ); after 12 months of treatment, the complete control rate of the observation group was 65.38%, which was significantly higher than 26.92% of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Functional endoscopic sinus surgery combined with drug therapy can improve the clinical symptoms and quality of life of patients with chronic rhinosinusitis, and the long-term effect is better.

**【Key words】** Chronic rhinitis; Sinusitis; Functional endoscopic sinus surgery; Endoscopy; Curative effect

基金项目:广东省阳江市科技计划项目(编号:社发[2018]42)

通讯作者:冯先权, E-mail: 13719859559@139.com

\*\*\*\*\*

FECT) study: design of a randomized controlled trial [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 552.

[16] HAQUE W, VERMA V, BERNICKER E, et al. Management of pathologic node-positive disease following initial surgery for clinical T<sub>1-2</sub> N<sub>0</sub> esophageal cancer: patterns of care and outcomes from the national cancer data base [J]. Acta Oncol, 2017, 57(6): 782-789.

[17] 原强, 兰胜民, 郭汝元, 等. 尼妥珠单抗增强食管鳞癌放疗敏感性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(4): 135-140.

[18] MOTOORI M, YANO M, MIYATA H, et al. Randomized study of

the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients [J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 93-99.

[19] 罗永刚, 吕俊杰, 赵铭, 等. 康莱特注射液联合多西他赛治疗晚期食管癌对老年患者肿瘤标志物、血管新生以及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 23(6): 37-40.

[20] 赵得富, 梁少杰, 张克, 等. 食管腺癌中EGF的表达及临床意义和预后的关系[J]. 现代预防医学, 2017, 44(23): 4377-4380.

(收稿日期:2019-09-02)