

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.040

膀胱尿路上皮癌组织 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达与临床病理参数和预后的关系研究 *

胡焯进¹ 邓旭¹ 周阿德¹ 旷驰¹ 袁力^{2Δ}

(1 湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院 / 湖南省直中医医院泌尿外科 湖南 株洲 412000;

2 中南大学湘雅三医院核医学科 湖南 长沙 410013)

摘要 目的:探讨膀胱尿路上皮癌组织坍塌反应调节蛋白 2(CRMP2)、核仁和纺锤体相关蛋白 1(NUSAP1)、人类错配修复基因 2(hMSH2)表达与临床病理参数和预后的关系。**方法:**选取 2018 年 2 月至 2020 年 3 月我院收治的 85 例膀胱尿路上皮癌患者,比较手术切除的癌组织和癌旁粘膜组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达情况。比较不同病理参数癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率差异,分析 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 与膀胱尿路上皮癌患者预后的关系。**结果:**与癌旁组织比较,膀胱尿路上皮癌患者癌组织中 CRMP2、NUSAP1 阳性表达率增高($P<0.05$),hMSH2 降低($P<0.05$)。T2-T4、高级别肿瘤患者癌组织中 CRMP2、NUSAP1 阳性表达率高于 Tis-T1、低级别肿瘤患者($P<0.05$),多发癌组织中 CRMP2 阳性表达率高于单发($P<0.05$),T2-T4 癌组织中 hMSH2 阳性表达率低于 Tis-T1($P<0.05$)。总生存率、无复发生存率、无进展生存率比较,CRMP2 阳性表达者低于 CRMP2 阴性表达者($P<0.05$),hMSH2 阴性表达者低于 hMSH2 阳性表达者($P<0.05$),NUSAP1 阳性表达者无复发生存率、无进展生存率低于 NUSAP1 阴性表达者($P<0.05$)。Cox 风险比例回归分析结果显示复发、进展、CRMP2 阳性表达、NUSAP1 阳性表达、hMSH2 阴性表达是膀胱尿路上皮癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**CRMP2、NUSAP1 阳性表达,hMSH2 阴性表达与膀胱尿路上皮癌临床病理参数、复发转移以及不良预后有关。

关键词:膀胱尿路上皮癌;CRMP2;NUSAP1;hMSH2;病理参数;预后**中图分类号:**R737.14;R363 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-178-06

The Study of Relationship between CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 Expression and Clinicopathological Parameters and Prognosis in Bladder Urothelial Carcinoma*

HU Ye-jin¹, DENG Xu¹, ZHOU A-de¹, KUANG Chi¹, YUAN Li^{2Δ}

(1 Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan, 412000, China;

2 Department of Nuclear Medicine, Xiangya Third Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the collapse response mediator proteins 2 (CRMP2), nucleolar and spindle-associated protein 1 (NUSAP1) and human mismatch repair gene2 (hMSH2) expression and clinicopathological parameters and prognosis in bladder urothelial carcinoma. **Methods:** From February 2018 to March 2020, 85 patients with bladder urothelial carcinoma who were admitted to our hospital were selected, and the CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 expressions in the surgically resected cancer tissues and para-cancer mucosal tissues were compared. The positive expression rates of CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 in cancer tissues with different pathological parameters were compared, and the relationship between CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 and the prognosis of patients with bladder uroepithelial carcinoma were analyzed. **Results:** Compared with the para-cancer tissues, the positive expression rates of CRMP2 and NUSAP1 in the carcinoma tissues of bladder uroepithelial carcinoma patients were increased ($P<0.05$), while hMSH2 was decreased ($P<0.05$). The positive expression rates of CRMP2 and NUSAP1 in the cancer tissues of patients with T2-T4 and high-grade tumors were higher than those of Tis-T1 and low-grade tumors ($P<0.05$), the positive expression rate of CRMP2 in multiple cancer tissues was higher than that of single cancer ($P<0.05$), and the positive expression rate of hMSH2 in T2-T4 cancer tissues was lower than that of Tis-T1 ($P<0.05$). In comparison of overall survival rate, relapse-free survival rate and progression-free survival rate, patients with CRMP2 positive expression was lower than patients with CRMP2 negative expression ($P<0.05$), and patients with hMSH2 negative expression was lower than patients with hMSH2 positive expression ($P<0.05$). The relapse-free and progression-free survival rate of patients with NUSAP1 positive expression was lower than those of patients with NUSAP1 negative expression ($P<0.05$). Cox

* 基金项目:湖南省卫生计生委科研计划项目(C2017156)

作者简介:胡焯进(1981-),男,本科,主治医师,研究方向:泌尿系统疾病,E-mail:lievta@163.com

Δ 通讯作者:袁力(1983-),男,博士,助理研究员,研究方向:恶性肿瘤综合诊治,E-mail:7581746@qq.com

(收稿日期:2020-07-23 接受日期:2020-08-18)

proportional hazard regression analysis showed that recurrence, progress, CRMP2 positive expression, NUSAP1 positive expression and hMSH2 negative expression were risk factors for poor prognosis in bladder urothelial carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** CRMP2, NUSAP1 positive expression, and hMSH2 negative expression are related to clinicopathological parameters, recurrence and metastasis and poor prognosis of bladder urothelial carcinoma.

Key words: Bladder urothelial carcinoma; CRMP2; NUSAP1; hMSH2; Pathological parameters; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.14; R363 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-178-06

前言

膀胱尿路上皮癌是膀胱癌最常见的一种,发病率在世界范围内位居第九,在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中发病率和死亡率仅次于前列腺癌^[1]。大多数膀胱尿路上皮癌表现为非肌层浸润性、低度乳头状癌,预后良好,但是治疗后易复发和进展为肌层浸润性膀胱尿路上皮癌^[2,3]。恶性肿瘤分子标志物有望为临床靶向治疗和预后评估提供帮助,坍塌反应调节蛋白2 (collapse response mediator protein 2, CRMP2)是坍塌反应调节蛋白(collapse response mediator proteins, CRMPs)家族成员中重要成员,早期研究显示 CRMP2 在海马锥体神经元高度表达,参与调节树突发育以及维持神经元顶端树突的正常分叉,在神经分化过程发挥重要作用^[4]。近年来研究发现 CRMP2 在非小细胞肺癌中高度表达,与病理分级、化疗耐药以及预后均存在密切关系^[5]。核仁和纺锤体相关蛋白1 (nucleolar and spindle-associated protein 1, NUSAP1)是一种微管相关蛋白,在有丝分裂进展、纺锤体形成和稳定性中发挥作用^[6]。NUSAP1 过表达可激活 AKT/mTOR 信号通路促使细胞恶性增殖、迁移和侵袭,抑制肺癌细胞凋亡,发挥致癌基因作用^[7]。人类错配修复基因2 (human mismatch repair gene2, hMSH2)是一组核酶,参与所有增殖细胞 DNA 复制过程中的碱基错配的修复^[8], hMSH2 在正常组织高表达, hMSH2 表达缺失可导致增殖细胞中 DNA 复制错误,诱导细胞癌变生物学行为^[9]。可见 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 均参与恶性肿瘤进展,但在膀胱尿路上皮癌的表达特点和临床意义尚不清楚,鉴于此本研究拟检测膀胱尿路上皮癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达,分析其与临床病理参数以及预后的关系,以期为临床治疗、病情分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 2 月至 2020 年 3 月我院收治的 85 例膀胱尿路上皮癌患者为研究对象,纳入标准:①经病理学证实为膀胱尿路上皮癌;②组织标本保存完好。排除标准:①合并其它部分恶性肿瘤;②未能定时复查,配合电话随访;③临床或病理资料缺失。男 62 例,女 23 例,年龄 53-72 岁,平均(65.56±4.15)岁,肿瘤分期:Tis-T1 39 例,T2-T4 46 例,肿瘤级别:低级别肿瘤 37 例,高级别肿瘤 48 例,肿瘤数目:单发 51 例,多发 34 例。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学法检测 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达

取 85 例膀胱尿路上皮癌患者手术切除的癌组织(癌组)和癌旁组织(癌旁组,距离癌组织>5 cm)标本,经 3.7%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,RM2255 全自动轮转式切片机(德国

Leica)制作 4 μm 切片。二甲苯脱蜡,乙醇梯度水化,蒸馏水洗漂,108℃高压 2 min, PBS 冲洗 3 次。3%过氧化氢/甲醇溶液室温下阻断内源性过氧化物酶活性 15 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗 3 次。1%稀释正常马血清(北京太阳红科技有限公司)37℃下孵育 30 min,阻断非特异性抗体结合, PBS 冲洗后加入兔抗人 CRMP2 单克隆抗体、NUSAP1 多克隆抗体、兔抗人 hMSH2 单克隆抗体(均购自 Abcam 公司), 37℃孵育 60 min, 4℃冰箱孵育过夜。PBS 冲洗 3 次加二抗, 37℃孵育 10 min, PBS 冲洗 3 次,加入链霉素抗生物素-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)显色 3~5 min, 37℃孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次。加入二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色 3~5 min。自来水冲洗,再经苏木素复染、乙醇梯度脱水干燥、二甲苯透明,中性树胶封固,光学显微镜随机选取 5 个高倍视野进行观察,放大倍数为 400 倍。以 PBS 代替一抗为阴性对照。

1.3 结果判读

随机从各组选择 3 个切片,每个切片随机选取 5 个高倍视野观察,以细胞质或细胞浆或细胞核中的淡黄色至棕褐色颗粒被定义为阳性,评价标准:先进行染色密度评分,无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分,再进行阳性细胞百分比评分,≤25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分^[10]。染色密度评分与阳性细胞百分比评分相乘的积为免疫反应评分(immuno-reactive score, IRS)。IRS 评分≥4 分阳性,<4 分为阴性^[11]。以上由我院病理科 2 名具有副主任职称的病理医师在双盲条件下独立采用半定量法进行评定。

1.4 随访

膀胱尿路上皮癌患者术后两年内每 3 个月检查 1 次膀胱镜。膀胱镜提示肿瘤切除干净后膀胱内再次出现菜花状结节,经黏膜活检证实为膀胱尿路上皮癌为复发。非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌进展为肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,或首次发现肌层浸润性膀胱尿路上皮癌向更高 TNM 分期进展为肿瘤进展。所有患者术后电话随访,每 3 个月一次,随访截止 2020 年 11 月,记录随访期间患者生存情况,生存时间定义为自病理确诊至各种原因引起的死亡时间或随访截止时间。复发生存期定义为自病理确诊至复发的时间,进展生存期定义为自病理确诊至病情进展的时间。

1.5 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析, CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率以例(%)表示,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 绘制生存曲线, Log-Rank 检验生存率的差异, Cox 风险比例回归分析影响膀胱尿路上皮癌患者预后的因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 膀胱尿路上皮癌患者癌组、癌旁组中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率比较 高于癌旁组织 ($P<0.05$), hMSH2 阳性表达率低于癌旁组 ($P<0.05$), 见表 1。

膀胱尿路上皮癌患者癌组 CRMP2、NUSAP1 阳性表达率

表 1 膀胱尿路上皮癌患者癌组织、癌旁组织 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率差异【例(%)】

Table 1 Differences in the positive expression rates of CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 in the carcinoma tissues and para-cancer tissues of patients with bladder uleopithelial carcinoma[n(%)]

Groups	n	CRMP2		NUSAP1		hMSH2	
		Negative expression	Positive expression	Negative expression	Positive expression	Negative expression	Positive expression
Cancer tissues	85	44(51.76)	41(48.24)	23(27.06)	62(72.94)	59(69.41)	26(30.59)
Para-cancer tissues	85	73(85.88)	12(14.12)	65(76.47)	20(23.53)	8(9.41)	77(90.59)
χ^2		23.056		41.558		64.073	
P		0.000		0.000		0.000	

2.2 不同病理参数膀胱尿路上皮癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率比较 癌组织中 NUSAP1 阳性表达率高于 Tis-T1、低级别肿瘤膀胱尿路上皮癌患者 ($P<0.05$)。T2-T4 膀胱尿路上皮癌患者癌组织中 hMSH2 阳性表达率低于 Tis-T1 膀胱尿路上皮癌患者 ($P<0.05$)。其它临床病理参数膀胱尿路上皮癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 2。

T2-T4、高级别肿瘤、多发膀胱尿路上皮癌患者癌组织中 CRMP2 阳性表达率高于 Tis-T1、低级别肿瘤、单发膀胱尿路上皮癌患者 ($P<0.05$)。T2-T4、高级别肿瘤膀胱尿路上皮癌患者

癌组织中 NUSAP1 阳性表达率高于 Tis-T1、低级别肿瘤膀胱尿路上皮癌患者 ($P<0.05$)。T2-T4 膀胱尿路上皮癌患者癌组织中 hMSH2 阳性表达率低于 Tis-T1 膀胱尿路上皮癌患者 ($P<0.05$)。其它临床病理参数膀胱尿路上皮癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 不同临床病理参数膀胱尿路上皮癌组织中 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 阳性表达率差异【例(%)】

Table 2 Differences in positive expression rates of CRMP2, NUSAP1 and hMSH2 in bladder uleopithelial carcinoma with different clinicopathological parameters[n(%)]

Clinicopathological parameters	n	CRMP2 positive expression			NUSAP1 positive expression			hMSH2 positive expression		
			χ^2	P		χ^2	P		χ^2	P
Age										
<60 years old	35	19(54.29)	0.872	0.350	26(74.29)	0.055	0.815	14(40.00)	2.482	0.115
≥ 60 years old	50	22(44.00)			36(72.00)			12(24.00)		
Gender										
Male	62	29(46.77)	0.196	0.658	48(77.42)	2.328	0.127	16(25.81)	2.468	0.116
Female	23	12(52.17)			14(60.87)			10(43.48)		
Tumor staging										
Tis-T1	39	12(30.77)	8.805	0.003	21(53.85)	13.313	0.000	21(53.85)	18.360	0.000
T2-T4	46	29(63.04)			41(89.13)			5(17.24)		
Tumor grade										
Low grade	37	13(35.14)	4.503	0.034	22(59.46)	4.896	0.027	12(32.43)	0.105	0.746
High-grade	48	28(58.33)			39(81.25)			14(29.17)		
Number of tumors										
Single shot	51	16(31.37)	14.520	0.000	35(68.63)	1.202	0.273	17(33.33)	0.453	0.501
Multiple	34	25(73.53)			27(79.41)			9(26.47)		

2.3 不同 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达下膀胱尿路上皮癌患者生存率差异

所有患者均完成随访, 中位随访时间 20(8~45)个月。随访期间复发 34 例(40.00%), 进展 15 例(17.65%)、死亡 9 例(10.59%)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, CRMP2 阳性表达者无复发生存率、无进展生存率、总生存率分别为 46.34%

(19/41)、70.73%(29/41)、80.49%(33/41), 低于 CRMP2 阴性表达者的 72.73%(32/44)、93.18%(41/44)、97.73%(43/44)(Log-Rank $\chi^2=5.597$ 、7.443、6.632, $P=0.018$ 、0.006、0.010)。NUSAP1 阳性表达者无复发生存率、无进展生存率分别为 53.23%(33/62)、75.8%(47/62), 低于 NUSAP1 阴性表达者的 78.26%(18/23)、100.00%(23/23)(Log-Rank $\chi^2=3.869$ 、6.325, $P=0.049$ 、0.012), 总

生存率为 85.48%(53/62), 与 NUSAP1 阴性表达者的 100.00% (23/23)无差异(Log-Rank $\chi^2=3.582, P=0.058$)。hMSH2 阴性表达者无复发生存率、无进展生存率、总生存率分别为 52.54% (31/59)、76.27%(45/59)、84.74%(50/59), 低于 hMSH2 阳性表达者的 76.92% (20/26)、96.15% (25/26)、100.00% (26/26) (Log-Rank $\chi^2=5.358, 4.810, 4.269, P=0.021, 0.028, 0.039$), 见图 1。

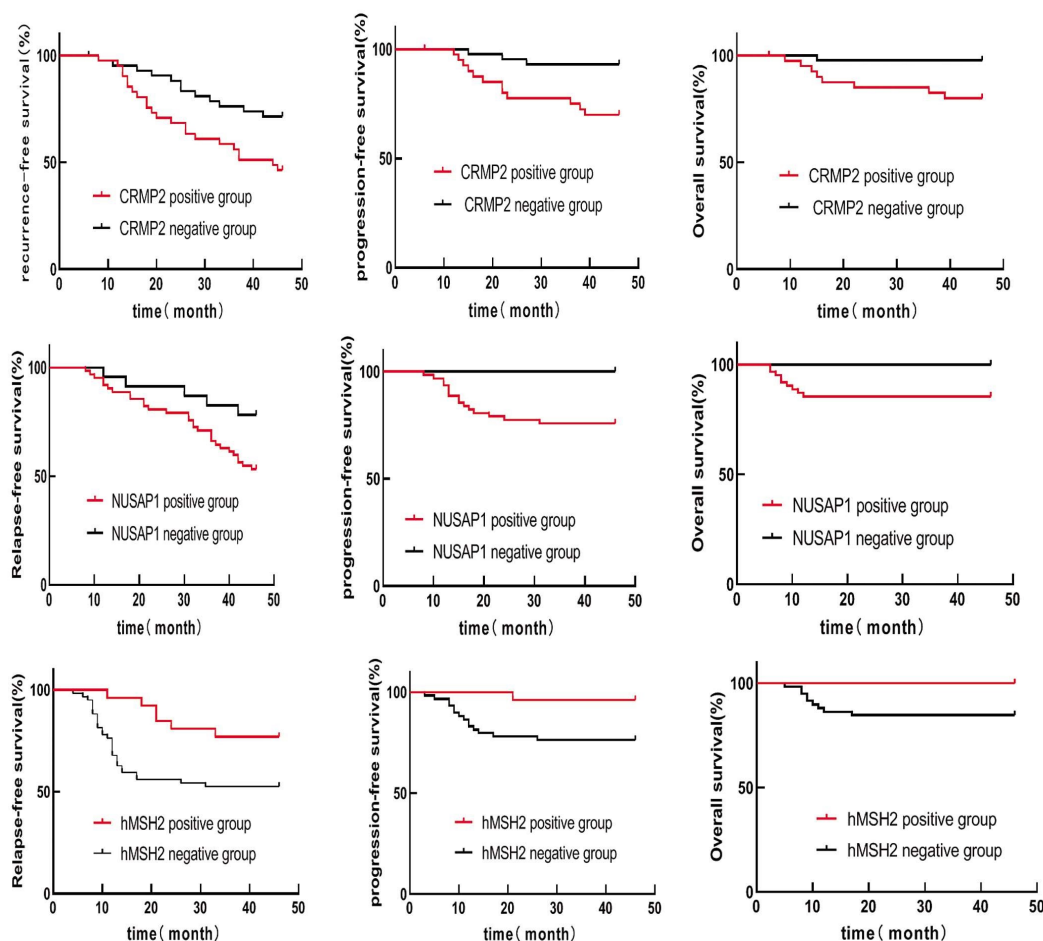


图 1 不同 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达下膀胱尿路上皮癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of bladder urothelial carcinoma patients with different CRMP2, NUSAP1, hMSH2 expression

2.4 影响膀胱尿路上皮癌患者预后的影响因素

以膀胱尿路上皮癌患者随访期间预后生存情况为因变量(1=死亡,0=存活,t=生存期),纳入年龄(赋值:连续性变量)、性别(赋值:1=男,2=女)、肿瘤级别(赋值:1=低级别,2=高级别)、肿瘤分期(赋值:1=Tis-T1,2=T2-T4)、肿瘤数目(赋值:1=单发,2=多发)、复发(赋值:0=否,1=是)、进展(赋值:0=否,1=是)、CRMP2(赋值:1=阴性,2=阳性)、NUSAP1(赋值:1=阴性,2=阳性)、hMSH2(赋值:1=阴性,2=阳性)为自变量。单因素 Cox 风险比例回归分析结果显示肿瘤高级别、肿瘤分期 T2-4、复发、进展、CRMP2 阳性表达、NUSAP1 阳性表达、hMSH2 阴性表达与膀胱尿路上皮癌患者不良预后发生有关($P<0.05$),多因素 Cox 风险比例回归分析(逐步后退法, α 保留=0.05, α 退出=0.10)显示复发、进展、CRMP2 阳性表达、NUSAP1 阳性表达、hMSH2 阴性表达是膀胱尿路上皮癌患者不良预后的危险因素($P<0.01$),见表 3 和 4。

3 讨论

膀胱尿路上皮癌约占膀胱癌的 95%,是泌尿系统导致患者死亡的首位病因^[12]。尽管膀胱镜手术、新辅助放化疗、免疫治疗

等新型疗法在膀胱癌治疗中得到广泛应用,但是术后仍有较高的复发率,文献报道显示膀胱尿路上皮癌患者在术后 5 年内复发率近高达 70%,复发患者中约 30%左右肿瘤恶性程度明显增强并有浸润能力^[13]。随着对肿瘤分子机制研究的不断深入,肿瘤分子标志物逐渐被人们熟知,肿瘤分子标志物被证实可在膀胱癌进展、复发和预后评估中均有重要作用^[14-16]。

CRMP2 作为骨架相关蛋白在恶性肿瘤中异常表达,磷酸化 CRMP2 通过激活 caspase 3 诱导 p53 表达,调控细胞周期,导致细胞凋亡失控^[17,18]。既往有研究显示 CRMP2 在乳腺癌组织中表达降低^[19],高水平 CRMP2 与结肠癌细胞淋巴结转移^[20],与肿瘤患者不良预后有关,但 CRMP2 在膀胱尿路上皮癌的表达特点以及临床意义尚不清楚。本研究发现 CRMP2 在膀胱尿路上皮癌组织中阳性表达率高于癌旁组织,且与肿瘤分期、级别、数目以及复发转移有关,CRMP2 阳性表达患者无复发生存率、无进展生存率和总生存率均低于 CRMP2 阴性表达患者,CRMP2 阳性表达是膀胱尿路上皮癌患者死亡的危险因素。本研究结果提示 CRMP2 可能参与了膀胱尿路上皮癌发生和进展,分析机制为:CRMP2 作为微管相关蛋白,可介导微管蛋白二聚体不断生长和解聚,调节细胞骨架重排、细胞内物质

表 3 影响膀胱尿路上皮癌患者预后的单因素 Cox 风险比例回归模型

Table 3 Regression model of Cox risk of single factor influencing prognosis of patients with bladder urothelial carcinoma

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
Age	-0.009	0.020	0.202	0.991	0.952~1.031	0.654
Gender	0.034	0.051	0.444	1.035	0.937~1.143	0.496
Tumor grade	0.285	0.192	2.203	1.330	0.902~1.408	0.511
Tumor staging	0.312	0.265	1.386	1.366	0.917~1.493	0.607
Number of tumors	0.265	0.189	1.966	1.303	0.879~1.412	0.805
Relapse	0.629	0.209	9.058	1.876	1.727~1.959	0.001
Progression	0.749	0.151	24.604	2.115	1.989~2.227	<0.001
CRMP2	0.611	0.218	7.855	1.842	1.728~1.920	0.004
NUSAP1	0.522	0.197	7.021	1.685	1.545~1.779	0.005
hMSH2	-0.162	0.063	6.612	0.841	0.715~0.953	0.008

表 4 影响膀胱尿路上皮癌患者预后的多因素 Cox 风险比例回归模型

Table 4 Multivariate Cox risk proportional regression model affecting the prognosis of patients with bladder urothelial carcinoma

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
Relapse	0.563	0.196	8.281	1.756	1.197~2.577	0.004
Progression	0.531	0.179	8.793	1.701	1.197~2.417	0.003
CRMP2	0.524	0.156	11.154	1.684	1.524~1.735	<0.001
NUSAP1	0.404	0.199	12.473	2.022	1.368~2.989	<0.001
hMSH2	-0.152	0.052	8.544	0.859	0.785~0.932	0.002

运输以及有丝分裂,CRMP2 表达异常可促使微管组装,细胞的骨架动力学异常,诱导细胞增殖,进而促进肿瘤复发和进展^[21]。

NUSAP1 是有丝分裂过程中重要的功能蛋白,主要作用于中央纺锤体,参与纺锤体组装。在有丝分裂 G2/M 期 NUSAP1 表达达峰值,NUSAP1 表达下调可引起纺锤体异常、细胞质分裂,NUSAP1 过表达则可促使细胞质微管聚集成束^[22]。现有报道显示 NUSAP1 表达与胶质瘤级别、患者预后有关,NUSAP1 表达缺失可通过诱导胶质瘤细胞周期阻滞在 G2/M 期,抑制细胞增殖,促使细胞凋亡,降低 U251 细胞迁移能力^[23]。NuSAP1 沉默显著抑制 DNA 甲基转移酶 mRNA 表达,降低肝癌细胞株 HepG2 和 Huh-7 细胞增殖和侵袭能力^[24]。本研究发现 NUSAP1 阳性表达患者膀胱尿路上皮癌复发和进展生存率较 NUSAP1 阴性表达患者降低,这可能是因为 NUSAP1 参与纺锤体组装,NUSAP1 过高表达会导致细胞质微管聚集成束,引起多种细胞 M 期阻滞,造成病灶微转移,进而导致肿瘤复发和进展^[25]。

hMSH2 作为重要的 DNA 错配修复基因之一,当基因出现异常时,hMSH2 参与 DNA 复制过程中参与所有增殖细胞中碱基-碱基不匹配的修复,降低自发突变、增强 DNA 复制稳定性。hMSH2 功能缺陷可导致抑癌基因突变和遗传不稳定,诱导恶性肿瘤的发生^[26]。现有报道显示 hMSH2 表达缺失与胃癌患者淋巴结转移和低生存率有关^[27],上调 hMSH2 表达可促进非小细胞肺癌患者对辐射敏感性^[28],促进结肠癌细胞凋亡^[29]。本研究发现 hMSH2 在膀胱尿路上皮癌阳性表达率较癌旁组织明显下降,hMSH2 阴性表达膀胱尿路上皮癌患者的生存率降低,推测可能与 hMSH2 表达缺失导致膀胱尿路上皮癌抑癌基因表达

缺失,致癌基因表达上调,诱导 p53 表达和抑制线粒体凋亡通路,增强癌细胞增殖和侵袭行为有关^[30]。

综上,膀胱尿路上皮癌组织 CRMP2、NUSAP1 表达升高,hMSH2 表达降低,CRMP2、NUSAP1 阳性表达,hMSH2 阴性表达与膀胱尿路上皮癌复发转移有关,是患者预后不良的危险因素。CRMP2、NUSAP1、hMSH2 有望成为膀胱尿路上皮癌预后评估潜在生物学指标和未来治疗的新靶点。

参考文献(References)

- [1] Chandrasekar T, Evans CP. Autophagy and urothelial carcinoma of the bladder: A review[J]. *Investig Clin Urol*, 2016, 57(Suppl 1): S89-S97
- [2] Barth I, Schneider U, Grimm T, et al. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications [J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 749-758
- [3] Liaw CC, Chuang CK, Chang YH, et al. Under-stage and Overlook of Peritoneal Spread from Bladder Urothelial Carcinoma [J]. *In Vivo*, 2018, 32(4): 905-910
- [4] Niisato E, Nagai J, Yamashita N, et al. Phosphorylation of CRMP2 is involved in proper bifurcation of the apical dendrite of hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Dev Neurobiol*, 2013, 73(2): 142-151
- [5] 胡立红, 俞芳, 田欢栋, 等. 老年人非小细胞肺癌组织中 III β 微管蛋白和磷酸化塌陷反应介导蛋白 2 表达与化疗预后的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36 (10): 1069-1074
- [6] Li H, Zhang W, Yan M, et al. Nucleolar and spindle associated protein 1 promotes metastasis of cervical carcinoma cells by activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 33

- [7] 于哲, 李晓敏, 槐梅, 等. 核仁纺锤体相关蛋白 1 激活 AKT/mTOR 信号通路促进肺癌进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 551-555
- [8] Tian H, Yan L, Xiao-Fei L, et al. Hypermethylation of mismatch repair gene hMSH2 associates with platinum-resistant disease in epithelial ovarian cancer[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 153
- [9] Bologna-Molina R, Pereira-Prado V, Sánchez-Romero C, et al. Expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in ameloblastomas and tooth germs[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2018, 23(2): e126- e131
- [10] Shih JY, Yang SC, Hong TM, et al. Collapsin response mediator protein-1 and the invasion and metastasis of cancer cells [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(18): 1392-1400
- [11] 程倩, 杨建昆, 杜晓媛, 等. 坍塌反应调节蛋白 2 在膀胱尿路上皮癌中的表达及其与预后的相关性[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2018, 39(3): 250-255
- [12] 刘俊江, 张蕴霞, 李瑾宜, 等. p16, survivin, cyclin D1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(7): 1309-1311, 1305
- [13] 刘彦军, 景治安, 毛长青, 等. 吉西他滨与表柔比星对中高危非浸润性膀胱尿路上皮癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 2059-2061
- [14] Balci MG, Tayfur M. Loss of E-cadherin expression in recurrent non-invasive urothelial carcinoma of the bladder [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(8): 4163-4168
- [15] Wang L, Zhang Q, Wu P, et al. SLC12A5 interacts and enhances SOX18 activity to promote bladder urothelial carcinoma progression via upregulating MMP7[J]. Cancer Sci, 2020, 111(7): 2349-2360
- [16] Zhou Y, Chu X, Deng F, et al. The adenosine A2b receptor promotes tumor progression of bladder urothelial carcinoma by enhancing MAPK signaling pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 48755-48768
- [17] Moutal A, Villa LS, Yeon SK, et al. CRMP2 Phosphorylation Drives Glioblastoma Cell Proliferation [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55 (5): 4403-4416
- [18] Oliemuller E, Pelá ez R, Garasa S, et al. Phosphorylated tubulin adaptor protein CRMP-2 as prognostic marker and candidate therapeutic target for NSCLC[J]. Int J Cancer, 2013, 132(9): 1986-1995
- [19] Shimada K, Ishikawa T, Nakamura F, et al. Collapsin response mediator protein 2 is involved in regulating breast cancer progression [J]. Breast Cancer, 2014, 1(6): 715-723
- [20] Wu CC, Chen HC, Chen SJ, et al. Identification of collapsin response mediator protein-2 as a potential marker of colorectal carcinoma by comparative analysis of cancer cell secretomes [J]. Proteomics, 2008, 8(2): 316-332
- [21] Zheng Y, Sethi R, Mangala LS, et al. Tuning microtubule dynamics to enhance cancer therapy by modulating FER-mediated CRMP2 phosphorylation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 476
- [22] Mills CA, Suzuki A, Arceci A, et al. Nucleolar and spindle-associated protein 1 (NUSAP1) interacts with a SUMO E3 ligase complex during chromosome segregation[J]. J Biol Chem, 2017, 292(42): 17178-17189
- [23] Zhu T, Xie P, Gao YF, et al. Nucleolar and spindle-associated protein 1 is a tumor grade correlated prognosis marker for glioma patients[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(3): 178-186
- [24] Wang Y, Ju L, Xiao F, et al. Downregulation of nucleolar and spindle-associated protein 1 expression suppresses liver cancer cell function[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2969-2978
- [25] 阳凯, 董丰铭, 刘屹立. NUSAP1 在膀胱尿路上皮癌中的表达及对预后评估的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(13): 2330-2334
- [26] Smolarz B, Michalska MM, Samulak D, et al. Polymorphism of DNA repair genes in breast cancer[J]. Oncotarget, 2019, 10(4): 527-535
- [27] Zhu X, Wang Y, Li H, et al. Deficiency of hMLH1 and hMSH2 expression is a poor prognostic factor in Early Gastric Cancer (EGC) [J]. J Cancer, 2017, 8(8): 1477-1483
- [28] Song Y, Zuo Y, Qian XL, et al. Inhibition of MicroRNA-21-5p Promotes the Radiation Sensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer Through HMSH2[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(3): 1258-1272
- [29] Jin P, Wang DZ, Lyu CX, et al. Mismatch Repair Protein hMLH1, but not hMSH2, Enhances Estrogen-Induced Apoptosis of Colon Cancer Cells[J]. J Cancer, 2017, 8(16): 3232-3241
- [30] 孙伟杰, 徐莹, 杨静, 等. 散发性结直肠癌 DNA 错配修复系统蛋白表达及其临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 759-763