

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.027

肺鳞状细胞癌组织 FOXA1、UCHL1 表达与临床病理参数和预后的关系*

王雅楠¹ 李晓靖¹ 王美玲² 张庆³ 李冰荣³

(1 内蒙古医科大学附属医院病理科 内蒙古 呼和浩特 010010; 2 内蒙古医科大学附属医院呼吸科 内蒙古 呼和浩特 010010;
3 内蒙古自治区人民医院呼吸科 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要 目的:探讨肺鳞状细胞癌(LSCC)组织叉头框蛋白 A1(FOXA1)、泛素羧基端水解酶 L1(UCHL1)表达与临床病理参数和预后的关系。**方法:**选取接受手术切除的 100 例 LSCC 患者,采用免疫组织化学法检测 LSCC 组织及对应癌旁组织 FOXA1、UCHL1 表达。分析 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 表达与临床病理参数的关系,采用 Kaplan-Meier 法绘制 FOXA1、UCHL1 阳性/阴性表达 LSCC 患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)曲线。**结果:**与癌旁组织比较,癌组织 FOXA1、UCHL1 阳性表达率更高($P<0.05$)。不同肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 阳性表达率比较有差异($P<0.05$)。100 例 LSCC 患者 3 年 OS 为 56.00%(56/100)、DFS 为 49.00%(49/100)。FOXA1、UCHL1 阳性表达患者 3 年 OS 和 DFS 低于 FOXA1、UCHL1 阴性表达患者($P<0.05$)。**结论:**FOXA1、UCHL1 在 LSCC 组织中表达上调,与不良预后密切相关。

关键词:肺鳞状细胞癌;FOXA1;UCHL1;临床病理参数;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3704-03

Relationship between the Expression of FOXA1 and UCHL1 in Lung Squamous Cell Carcinoma Tissues and Clinicopathological Parameters and Prognosis*

WANG Ya-nan¹, LI Xiao-jing¹, WANG Mei-ling², ZHANG Qing³, LI Bing-rong³

(1 Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China;

2 Department of Respiratory, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China;

3 Department of Respiratory, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of forkhead box protein A1 (FOXA1) and ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1 (UCHL1) in lung squamous cell carcinoma (LSCC) tissues and clinicopathological parameters and prognosis. **Methods:** 100 LSCC patients who underwent surgical resection were selected, the expression of FOXA1 and UCHL1 in LSCC tissues and corresponding adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of FOXA1 and UCHL1 in LSCC tissues and clinicopathological parameters was analyzed, the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) curves of LSCC patients with positive/negative expression of FOXA1 and UCHL1 were drawn by Kaplan-Meier method. **Results:** Compared with adjacent tissues, the positive expression rates of FOXA1 and UCHL1 in cancer tissues were higher ($P<0.05$). The positive expression rates of FOXA1 and UCHL1 in LSCC tissues with different tumor size, differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis were different ($P<0.05$). The 3-year OS and DFS of 100 LSCC patients were 56.00% (56/100) and 49.00% (49/100) respectively. The 3-year OS and DFS of FOXA1 and UCHL1 positive expression patients were lower than those of FOXA1 and UCHL1 negative expression patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of FOXA1 and UCHL1 is up-regulated in LSCC tissues, which is closely related to poor prognosis.

Key words: Lung squamous cell carcinoma; FOXA1; UCHL1; Clinicopathological parameters; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3704-03

前言

目前临床主要依据 TNM 分期和癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段等肿瘤标记物预测肺鳞状细胞癌(LSCC)患者预后,但 TNM 分期仅考虑了肿瘤本身的因素,肿瘤标记物也缺乏特异

性,预测价值有限^[1]。因此还需进一步探索 LSCC 患者的预后相关因素。叉头框蛋白(FOX)A1/肝核因子 3a(HNF3a)是一种转录因子,能通过调节基因和转录因子的转录参与肿瘤细胞增殖、转移、侵袭^[2]。泛素羧基端水解酶 L1(UCHL1)是一种泛素 C 末端水解酶,能通过介导底物蛋白质去泛素化调节肿瘤细胞各

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2018MS08094)

作者简介:王雅楠(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:病理诊断学,E-mail:wangyanan_198702@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-11)

种生物学行为^①。本研究探讨 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 表达与临床病理参数和预后的关系,以期改善 LSCC 患者预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2018 年 1 月~2020 年 5 月接受手术切除的 100 例 LSCC 患者,符合诊断标准^②经影像学检查和病理检查确诊,本研究经本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)初次诊断为 LSCC;(3)TNM 分期 I~III 期;(4)接受肺癌切除术。排除标准:(1)合并严重心肝肾功能损害;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)合并其他部位恶性肿瘤;(4)入组前已接受过抗肿瘤治疗;(5)资料不全、不能接受随访;(6)合并严重感染;(7)合并自身免疫性疾病;(8)不能耐受手术;(9)精神病患者。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测 取部分手术中采集的组织用福尔马林固定,按照常规程序进行石蜡包埋、切片、脱蜡和水化处理,接着使用 pH 6.0 柠檬酸钠缓冲液进行高压热修复 30 min,然后在室温自然冷却。切片放置于 3%过氧化氢避光 15 min,随后用磷酸盐缓冲液洗涤 3 次(5 min/次)。隔夜后,滴加一抗[兔抗人 FOXA1 (1:100)、UCHL1 (1:100),编号:106658-T34、201111-T02]到切片上,4℃下过夜,隔夜后再滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,再次用磷酸盐缓冲液洗涤 3 次(5 min/次),用二氨基联苯胺显色,然后进行苏木精复染,乙醇梯度脱水(0%、50%、70%、90%、100%),最后用中性树脂封片。使用倒置显微镜观察并拍照。染色强度:无染色、淡黄色、棕黄色、褐色分别为 0 分、1 分、2 分、3 分;阳性细胞百分率的标准:≤10%、11%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%分别为 0 分、1 分、2 分、3 分、4 分^③。分别以磷酸盐缓冲液与阳性切片为阴性和阳性对照,计算免疫组化评分(染色强度与阳性细胞比例的乘积),免疫评分≥6 分为表示阳性表达。

1.2.2 分组方法 根据 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 表达将 LSCC 患者分为阳性/阴性 FOXA1、UCHL1 表达组。

1.3 随访

LSCC 患者进行术后随访,方式包括电话、门诊和互联网,持续 3 年,截止 2023 年 5 月出现死亡情况,统计 3 年总生存期(OS)(至随访结束因任何原因死亡的时间)和无病生存期(DFS)(至随访结束因任何原因死亡或疾病复发/转移的时间)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件。例(%)表示计数资料行 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制 OS 和 DFS 曲线,组间生存率 Log-rank 检验;检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 FOXA1、UCHL1 在 LSCC 组织和癌旁组织中表达比较

与癌旁组织比较 29.00%(29/100)、23.00%(23/100),癌组织 FOXA1、UCHL1 阳性表达率 68.00%(68/100)、59.00%(59/100)更高($\chi^2=30.447$ 、 26.788 , P 均 <0.001)。

2.2 FOXA1、UCHL1 表达与 LSCC 临床病理参数的关系

不同肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移的 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 阳性表达率比较有差异($P<0.05$),不同性别、年龄和有无吸烟的 LSCC 组织 FOXA1、UCHL1 阳性表达率比较无差异($P>0.05$)。见表 1。

2.3 阳性/阴性 FOXA1、UCHL1 表达 LSCC 患者 OS 和 DFS 的关系

随访 3 年,100 例 LSCC 患者无失访病例,死亡 44 例,3 年 OS 为 56.00%(56/100);无病生存 49 例,DFS 为 49.00%(49/100)。FOXA1 阳性表达患者 3 年 OS、DFS 分别为 45.59%(31/68)、39.71%(27/68),FOXA1 阴性表达患者 3 年 OS、DFS 分别为 78.13%(25/32)、68.75%(22/32),FOXA1 阳性表达患者 3 年 OS、DFS 低于 FOXA1 阴性表达患者(Log-rank $\chi^2=9.766$ 、 8.406 , $P=0.002$ 、 0.004)。UCHL1 阳性表达患者 3 年 OS、DFS 分别为 44.07%(26/59)、38.98%(23/59),UCHL1 阴性表达患者 3 年 OS、DFS 分别为 73.17%(30/41)、63.41%(26/41),UCHL1 阳性表达患者 3 年 OS、DFS 低于 UCHL1 阴性表达患者(Log-rank $\chi^2=9.764$ 、 7.410 , $P=0.002$ 、 0.006)。

3 讨论

FOX 是一类核内定位的转录调节因子,能通过结合染色体释放 DNA 结合区"叉头区",与 DNA 相互作用以识别和结合,从而实现信号转导的调控,进而参与肿瘤发生发展^④。FOXA1 是 FOX 家族 A 亚族首位成员,主要作用是结合染色质并改变其结构,募集其他转录因子实现对下靶基因的调控^⑤。研究表明,FOXA1 在 NSCLC 中高度表达,并影响 NSCLC 细胞周期进程^⑥。本研究结果显示,LSCC 组织 FOXA1 阳性表达率高于癌旁组织,且与肿瘤大小增加、分化程度降低、TNM 分期增加、淋巴结转移和 OS、DFS 降低有关,提示 FOXA1 参与了 LSCC 发生发展。FOXA1 能上调细胞分裂周期 5 样基因和激活细胞外信号调节激酶 1/2、Janus 激酶 2 信号通路,延长 LSCC 细胞周期进展,促进 LSCC 细胞增殖^⑦;同时,FOXA1 能结合 X 射线修复交叉互补基因 1 促进 LSCC 细胞 DNA 损伤修复,从而增强 LSCC 细胞增殖、迁移、侵袭能力^⑧;进而导致 LSCC 细胞恶性进展和预后降低。

UCHL1 是去泛素化酶"泛素 C 末端水解酶"家族一员,通过水解多聚泛素链、竞争性抑制泛素链与异常蛋白结合、稳定泛素分子单体等作用调控泛素化修饰过程,从而调控肿瘤发生发展^⑨。有学者报道,NSCLC 细胞 UCHL1 表达上调,并影响癌细胞 DNA 损伤修复和细胞周期进展^⑩。本研究结果显示,LSCC 组织 UCHL1 阳性表达率高于癌旁组织,且与肿瘤大小增加、分化程度降低、TNM 分期增加、淋巴结转移和 OS、DFS 降低有关,提示 UCHL1 参与了 LSCC 发生发展。UCHL1 能上调胸苷酸酶促进 LSCC 细胞 DNA 损伤后修复,导致 LSCC 细胞持续进展^⑪;同时,UCHL1 能上调程序性细胞死亡配体 1 表达,诱导 LSCC 细胞免疫逃逸,从而促进 LSCC 细胞迁移、侵袭^⑫;进而导致 LSCC 细胞恶性进展和预后降低。

综上所述,FOXA1、UCHL1 在 LSCC 组织中表达上调,与不良预后密切相关,未来可能成为 LSCC 治疗的新靶点和预后预测新指标。

表 1 FOXA1、UCHL1 表达与 LSCC 临床病理参数的关系[例(%)]

Table 1 Relationship between FOXA1, UCHL1 expression and clinicopathological parameters of LSCC [n(%)]

Pathological factors	n	FOXA1	χ^2	P	UCHL1	χ^2	P
Gender							
Male	72	50(69.44)	0.247	0.620	45(62.50)	1.302	0.254
Female	28	18(64.29)			14(50.00)		
Age							
≥60 years	56	40(71.43)	0.688	0.407	35(62.50)	0.645	0.422
<60 years	44	28(63.64)			24(54.55)		
Smoking							
Yes	44	32(72.73)	0.807	0.369	28(63.64)	0.698	0.403
No	56	36(64.29)			31(55.36)		
Tumor size							
≥5 cm	39	31(79.49)	3.877	0.049	28(71.79)	4.327	0.038
<5 cm	61	37(60.66)			31(50.82)		
Differentiation degree							
Poorly differentiated	39	33(84.62)	8.111	0.004	30(76.92)	8.490	0.004
Middle to well differentiated	61	35(57.38)			29(47.54)		
TNM stage							
Stage I ~ II	48	26(54.17)	8.118	0.004	21(43.75)	8.874	0.003
Stage III	52	42(80.77)			38(73.08)		
Lymph node metastasis							
Yes	55	45(81.82)	10.725	0.001	40(72.73)	9.521	0.002
No	45	23(51.11)			19(42.22)		

参 考 文 献(References)

[1] Meira DD, de Castro E, Caetano MC, et al. Prognostic factors and markers in non-small cell lung cancer: recent progress and future challenges[J]. Genes (Basel), 2023, 14(10): 1906.

[2] Castaneda M, Hollander PD, Mani SA. Forkhead box transcription factors: double-edged swords in cancer[J]. Cancer Res, 2022, 82(11): 2057-2065.

[3] Grethe C, Schmidt M, Kipka GM, et al. Structural basis for specific inhibition of the deubiquitinase UCHL1 [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5950.

[4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120.

[5] Akakura S, Ostrakhovitch E, Sanokawa-Akakura R, et al. Cancer cells recovering from damage exhibit mitochondrial restructuring and increased aerobic glycolysis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 448(4): 461-466.

[6] 柴效科, 程晓成, 卫翀羿, 等. FOXA1 在乳腺癌中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(7): 642-647.

[7] Dorso M, Patel PT, Pankov A, et al. A druggable FOXA1-glucocorticoid receptor transcriptional axis drives tumor growth in a subset of non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res Commun, 2023, 3(9): 1788-1799.

[8] Chen G, Wei RS, Ma J, et al. FOXA1 prolongs S phase and promotes cancer progression in non-small cell lung cancer through upregulation of CDC5L and activation of the ERK1/2 and JAK2 pathways [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(11): 1077-1086.

[9] Xu C, Li Y, Pan J, et al. XRCC1 rs1799782 Promotes DNA Damage Repair in Lung Cancer Cells by Enhancing Its Binding to FOXA1 to Facilitate FOXA1-Mediated Transcription of XRCC1[J]. Discov Med, 2024, 36(180): 82-90.

[10] 阿布都色麦尔·热依木, 戴京京, 邢应如, 等. 肺癌组织 UCHL1 高表达与不良预后相关[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1366-1372.

[11] Ding X, Gu Y, Jin M, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL1 promotes resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase [J]. Theranostics, 2020, 10(13): 6048-6060.

[12] Mao R, Tan X, Xiao Y, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 promotes expression of programmed cell death-ligand 1 in non-small-cell lung cancer cells [J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3174-3183.