

# 接头蛋白SH2B1和RhoA蛋白在食管癌患者中的表达及临床病理意义

姜齐宏, 陈艳, 王爱祥

## ■背景资料

食管癌为常见恶性肿瘤,世界范围内其发病率及死亡率在常见癌症中分别排第8位及第6位,在消化系统恶性肿瘤中均排第2位,仅次于胃癌。研究表明RhoA及SH2B1蛋白在肝癌、卵巢癌、肺癌中表达量较高,提示该蛋白也在肿瘤的发生发展及转移中有较大作用。本文研究了食管癌组织中接头蛋白SH2B1和RhoA的表达及临床病理意义。

姜齐宏, 陈艳, 王爱祥, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科 湖北省武汉市 430034

姜齐宏, 副主任医师, 主要从事消化内科及内镜的相关研究。

作者贡献分布: 此课题由姜齐宏设计; 研究过程由姜齐宏与陈艳实施完成; 数据分析由陈艳与王爱祥完成; 本论文写作由姜齐宏、陈艳及王爱祥共同完成。

通讯作者: 陈艳, 主治医师, 430034, 湖北省武汉市硚口区古田三路50号, 华中科技大学同济医学院附属普爱医院消化内科。

cy0226@163.com

电话: 027-83750309

收稿日期: 2013-09-11 修回日期: 2013-10-21

接受日期: 2013-10-31 在线出版日期: 2013-11-28

## Clinicopathologic significance of SH2B1 and RhoA expression in esophageal cancer

Qi-Hong Jiang, Yan Chen, Ai-Xiang Wang

Qi-Hong Jiang, Yan Chen, Ai-Xiang Wang, Department of Gastroenterology, Pu'ai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Pu'ai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 50 Gutian Three Road, Qiaokou District, Wuhan 430034, Hubei Province, China. cy0226@163.com

Received: 2013-09-11 Revised: 2013-10-21

Accepted: 2013-10-31 Published online: 2013-11-28

## Abstract

**AIM:** To detect the expression of SH2B1 and RhoA in esophageal cancer and to analyze their clinicopathologic significance.

**METHODS:** The expression of SH2B1 and RhoA in esophageal cancer tissues and normal tissues was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** The positive rates of SH2B1 and RhoA expression were significantly higher in esophageal cancer tissues than in the normal tissues (84.2% vs 33.6%,  $P = 0.028$ ; 79.8% vs 22.4%,  $P = 0.022$ ). SH2B1 and RhoA expression levels were correlated with depth of invasion, TNM stage and lymph node metastasis (all  $P < 0.05$ ), but not with gender, age, tumor type or histological grade (all  $P > 0.05$ ).

## ■同行评议者

陈洪, 医学博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科

**CONCLUSION:** High expression of SH2B1 and RhoA is detectable in esophageal cancer tissues. The expression of SH2B1 and RhoA has close associations with clinicopathologic characteristics of esophageal cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Word: Esophageal cancer; SH2B1; RhoA

Jiang QH, Chen Y, Wang AX. Clinicopathologic significance of SH2B1 and RhoA expression in esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(33): 3706-3709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3706.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3706>

## 摘要

**目的:** 研究食管癌组织中接头蛋白SH2B1和RhoA的表达及临床病理意义。

**方法:** 应用免疫组织化学方法检测SH2B1和RhoA在食管癌组织及正常组织中的表达情况。

**结果:** 134例食管癌组织中SH2B1和RhoA阳性表达率显著性高于正常组织(84.2% vs 33.6%,  $P = 0.028 < 0.05$ ; 79.8% vs 22.4%,  $P = 0.022 < 0.05$ ), 且SH2B1, RhoA表达与浸润程度, TNM分期及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ), 与患者性别、年龄、肿瘤类型、分化程度无关( $P > 0.05$ )。

**结论:** SH2B1、RhoA在食管癌组织中高表达, 且与食管癌临床病理学特征有着密切关系。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; SH2B1; RhoA

**核心提示:** 食管癌组织中SH2B1和RhoA阳性表达率显著性高于正常组织, 且SH2B1、RhoA表达与浸润程度, TNM分期及淋巴结转移有关。

姜齐宏, 陈艳, 王爱祥. 接头蛋白SH2B1和RhoA蛋白在食管癌患

者中的表达及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(33): 3706-3709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3706.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i33.3706>

## 0 引言

食管癌为常见恶性肿瘤, 世界范围内其发病率及死亡率在常见癌症中分别排第8位及第3位, 在消化系统恶性肿瘤中均排第2位, 仅次于胃癌<sup>[1]</sup>. 食管癌按组织学分类一般可分为腺癌、鳞癌、癌肉瘤级小细胞未分化癌, 其中鳞癌、腺癌占多数(97%)<sup>[2]</sup>. 目前认为食管癌为多因素疾病, 其发病往往由遗传及环境共同作用的结果. 主要危险因素集中在膳食失衡、饮酒、吸烟、消化系统等疾病. 目前针对食管癌的治疗方法主要有化学疗法, 放射疗法及手术疗法, 但预后效果较差, 5%-10%患者生存率可达5年, 但75%患者生存率仅1年. 故早诊断早治疗为目前唯一能有效提高食管癌患者长期生存率的方法. SH2B1为SH2蛋白家族新成员, 主要介导酪氨酸磷酸化信号转导途径. 研究表明SH2B1在非小细胞肺癌<sup>[3]</sup>, 结肠癌中表达量较高<sup>[4]</sup>, 提示该蛋白可能参与癌症的发生及转移. RhoA为小分子G蛋白Rho家族一员, 广泛参与肿瘤细胞的增殖, 凋亡级转移<sup>[5,6]</sup>. 研究表明RhoA在肝癌、卵巢癌、肺癌中表达量较高, 提示该蛋白也在肿瘤的发生发展及转移中有较大作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 本研究所有食管癌标本均来自2010-06/2013-06我院心胸外科住院手术食管癌患者134例, 距癌组织8 cm以外取正常组织. 所有食管癌组织均经临床及病理证实, 且收集术前均经患者同意且获得我院医学伦理委员会批准. 134例食管癌患者中男94例, 女40例, 年龄37-76岁, 平均59.2岁±3.1岁; 其中腺癌47例, 鳞癌87例; 根据食管癌最新国际分期标准进行分期(UICC, 2009), I A: 19例; I B: 15例; II A: 21例; II B: 34例; IIIA: 31例; IIIB: 8例; IIIC: 6例. 其中23例术前诊断为淋巴结转移, 放疗后行手术治疗. 鼠抗人RhoA、SH2B1单克隆抗体均购自美国Santa Cruz公司; DAB染色试剂盒及辣根过氧化物酶标记二抗均购自武汉博士德公司.

### 1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学: 采用SABC法染色检测, 将标本用4%多聚甲醛固定24 h, 脱水, 包埋. 4 μm连续切片, 50 °C烤片30 min. 脱蜡处理后用

表 1 食管癌组织及正常组织中SH2B1与RhoA的表达差异的比较 (n = 134)

类型	SH2B1		P值	RhoA		P值
	+	-		+	-	
食管癌组织	113	21	0.028	107	27	0.022
正常组织	45	89		30	104	

3% $H_2O_2$ 室温孵育5-10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性. 用枸橼酸钠-微波修复抗原, 再用5%正常山羊血清室温孵育20 min, 以封闭荷电点及消除非特异性着色. 余下步骤按SABC试剂盒说明书操作.

1.2.2 结果判定: 切片制作完成后先观察整体染色, 然后在400倍镜下随机选取5个视野, 固定窗口面积, 再用细胞计数软件计数. SH2B1阳性着色主要以细胞质为主, 呈深棕色颗粒. RhoA阳性着色表现为细胞质内棕黄色颗粒. “-”表示为阴性无表达, 阳性表达细胞比率<10%; “+”表示为弱阳性表达, 阳性细胞比率在10%-30%之间; “++”表示阳性表达, 阳性细胞比率>30%.

统计学处理 采用SPSS19.0进行数据统计与分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 SH2B1与RhoA在食管癌组织中表达情况 食管癌组织中SH2B1阳性表达率为84.2%(113/134), RhoA阳性表达率为79.8%(107/134), 正常组织中SH2B1阳性表达率为33.6%(45/134), RhoA阳性表达率为22.4%(30/134), 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1, 图1).

2.2 SH2B1、RhoA表达与食管癌临床病理因素关系 SH2B1、RhoA表达与浸润程度, TNM分期及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ), 与患者性别、年龄、肿瘤类型、分化程度无关( $P > 0.05$ )(表2).

## 3 讨论

SH2B1是由Osborne等<sup>[7]</sup>利用双酵母杂交筛选系统分离鉴定得出的蛋白. SH2B1为SH2B家族成员, 包含SH2及PH结构域, 在生长发育, 免疫调节及代谢平衡中发挥着重要调控作用<sup>[8]</sup>. SH2B1为酪氨酸激酶受体A(tyrosine kinase receptor, TrkA)与细胞膜相连的结合蛋白, 主要介导酪氨酸磷酸化信号转导途径, 大量存在于下丘脑、肌肉、肝脏、胰脏等细胞和组织中. 研究表明

### ■ 研究前沿

食管癌为常见恶性肿瘤, 发病机制尚未完全明确. 本文研究了食管癌组织中接头蛋白SH2B1和RhoA的表达及临床病理意义, 目的是进一步阐明食管癌的发病机制.

## ■ 相关报道

杨辉等在RhoA在食管癌中的表达及机制研究一文中对RhoA蛋白在食管癌的机制已做了相关研究。

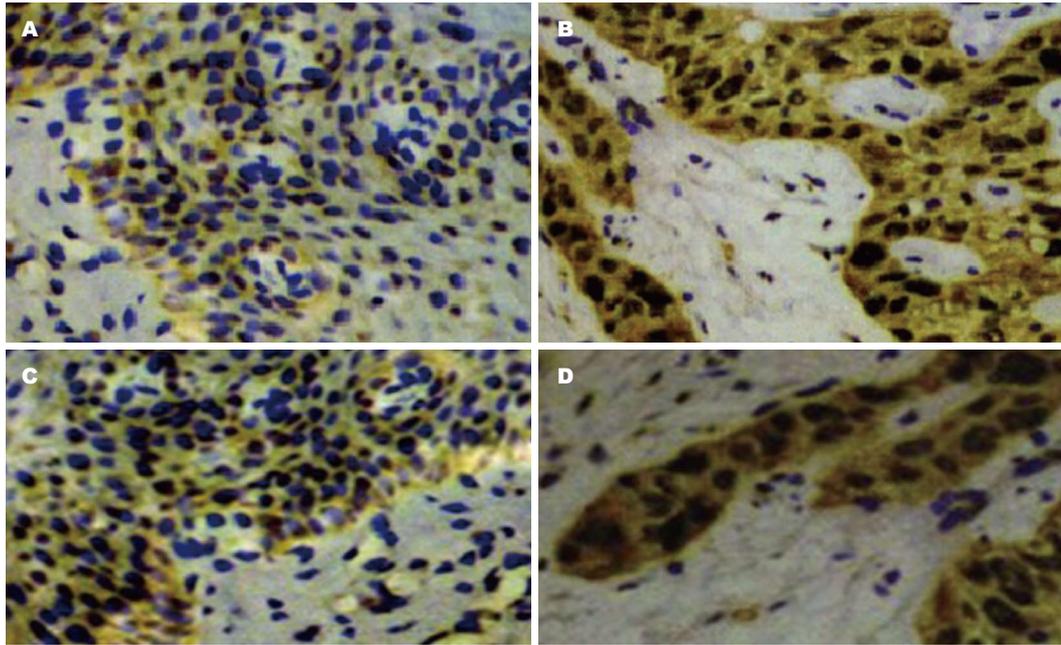


图 1 SH2B1及RhoA蛋白表达情况(SABC × 400). A: SH2B1蛋白在正常组织中表达; B: SH2B1蛋白食管癌组织中表达; C: RhoA蛋白在正常组织中表达; D: RhoA蛋白食管癌组织表达。

表 2 SH2B1、RhoA表达与食管癌临床病理因素关系

病例因素	SH2B1		P值	RhoA		P值
	+	-		+	-	
性别			0.784			0.843
男	81	13		62	32	
女	33	7		23	17	
年龄(岁)			0.764			0.787
≤50	69	15		72	12	
>50	44	6		43	7	
肿瘤类型			0.698			0.721
腺癌	42	5		27	20	
鳞癌	73	14		59	28	
分化程度(G)			0.761			0.812
G1+G2	79	15		64	30	
G3+G4	34	6		25	15	
浸润程度(T)			0.021			0.032
T1	15	9		13	11	
T2	27	10		25	12	
T3	33	9		30	12	
T4	28	3		16	15	
TNM分期			0.011			0.254
I	20	14		19	15	
II	38	17		35	20	
III	38	7		31	14	
淋巴结转移(N)			0.021			0.032
有	20	3		16	7	
无	90	21		62	49	

SH2B1不仅与胰岛素敏感性及血糖平衡调节,增强神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导

的神经分化有关,还与调节体质量及能量代谢有关.研究发现脑中SH2B1主要控制肥胖,利用IRS1、JAK2、瘦素等调节酪氨酸酶信号转导途径,从而调节机体正常能量代谢<sup>[9]</sup>.也有研究表明SH2B1蛋白参与小鼠哮喘的发病.由于SH2B1蛋白参与血糖平衡及能量代谢等调节,提示该蛋白可能为一种细胞周期正性调控因子.研究发现SH2B1蛋白在结肠癌、结肠腺癌、非小细胞肺癌中表达增强,提示SH2B1在细胞癌变过程中异常活化,可能通过促进细胞异常增值参与细胞癌变.本研究利用免疫组织化学检测食管癌组织及正常组织中SH2B1表达,结果发现食管癌组织中SH2B1阳性表达率显著性高于正常组织( $P<0.05$ ),说明该蛋白在食管癌组织中表达异常升高.这些结果与SH2B1在结肠癌、非细胞肺癌表达异常升高相一致,提示SH2B1在细胞及组织癌变中发挥重要作用.

RhoA为小分子G蛋白Rho家族一员,具有GTP酶活性,通过对细胞骨架作用,调节细胞与细胞,或细胞与基质间的相互作用,调控细胞迁移<sup>[10]</sup>.Rho GTPases作为一种分子开关<sup>[11]</sup>,参与非活化GDP结合形式及活化GTP结合形式间循环,与下游分子相互作用,参与多种细胞生理活动调节.RhoA为Rho家族成员,与GTP结合而激活下游ROCK蛋白,从而调节细胞收缩<sup>[12,13]</sup>,迁移及分裂等.因RhoA广泛参与细胞骨架重组,细胞运动,细胞黏附等过程,故其可能在肿瘤的增殖、

凋亡, 血管形成, 转移等过程有关<sup>[4,15]</sup>. 研究表明在人类许多肿瘤如卵巢癌、肺癌、肝癌及睾丸癌等肿瘤中均有异常高表达. 而且也有研究表明RhoA在食管鳞癌的转移及侵袭中发挥重要作用. 本研究利用免疫组织化学检测了其在食管癌组织及正常组织中的表达情况, 结果发现在食管癌组织中RhoA阳性表达率显著性高于正常组织( $P<0.05$ ), 这表明RhoA在食管癌发生发展及转移中发挥重要作用.

本研究发现SH2B1与RhoA的表达与患者年龄、性别、肿瘤类型及分化程度无关, 但与肿瘤的浸润程度、分期及是否淋巴结转移相关, 这说明该两种蛋白在食管癌的转移及侵袭中发挥重要作用.

总之, SH2B1、RhoA在食管癌组织中高表达, 且与食管癌临床病理学特征有着密切关系.

#### 4 参考文献

- 林称意, 郭家龙, 左顺庆, 张军, 谢斌生. 食管鳞状细胞癌中PTTG和bFGF的表达与临床病理因素的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2399-2403
- 张航, 段朝军, 张恒, 程远大, 张春芳. 接头蛋白SH2B1在食管癌中的表达及意义. 中南大学学报(医学版) 2013; 38: 125-131
- 张春芳, 陈伟, 黄琼辉. SH2-B在非小细胞肺癌中的表达. 中华实验外科杂志 2009; 10: 1360-1362
- 李建国, 华建江, 黄大毛. SH2-B在结肠癌组织中表达及临床意义. 中国现代医学杂志 2010; 13: 2004-2007
- Rathinam R, Berrier A, Alahari SK. Role of Rho GTPases and their regulators in cancer progression. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 2561-2571 [PMID: 21622195 DOI: 10.2741/3872]
- Reymond N, Riou P, Ridley AJ. Rho GTPases and cancer cell transendothelial migration. *Methods Mol Biol* 2012; 827: 123-142 [PMID: 22144272 DOI: 10.1007/978-1-61779-442-1\_9]
- Osborne MA, Dalton S, Kochan JP. The yeast tribrid system--genetic detection of trans-phosphorylated ITAM-SH2-interactions. *Biotechnology (N Y)* 1995; 13: 1474-1478 [PMID: 9636306 DOI: 10.1038/nbt1295-1474]
- Song W, Ren D, Li W, Jiang L, Cho KW, Huang P, Fan C, Song Y, Liu Y, Rui L. SH2B regulation of growth, metabolism, and longevity in both insects and mammals. *Cell Metab* 2010; 11: 427-437 [PMID: 20417156 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.002]
- 王湘冀, 吴静, 刘炜芳. SH2B1, SOCS3和PTPIB在高脂性肥胖小鼠下丘脑中的动态变化. 中国实用医药 2010; 28: 70-71
- Arpaia E, Blaser H, Quintela-Fandino M, Duncan G, Leong HS, Ablack A, Nambiar SC, Lind EF, Silvester J, Fleming CK, Rufini A, Tusche MW, Brüstle A, Ohashi PS, Lewis JD, Mak TW. The interaction between caveolin-1 and Rho-GTPases promotes metastasis by controlling the expression of alpha5-integrin and the activation of Src, Ras and Erk. *Oncogene* 2012; 31: 884-896 [PMID: 21765460 DOI: 10.1038/onc.2011.288]
- 何桂钧, 朱宏, 唐娜娜, 丁宗励, 郝波, 施瑞华. Wortmannin阻断P13K/AKT途径对食管癌缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及糖酵解的影响. 中华消化杂志 2012; 32: 164-169
- 刘飞, 刘芳, 孙玉琳, 赵晓航. 微管不稳定蛋白在食管癌细胞和组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1306-1312
- 刘相萍, 王海波, 刘延军. RhoA, RhoC基因在结肠直肠癌组织中的表达及其意义. 中华实验外科杂志 2008; 25: 888-890
- 李涛, 明佳, 徐竞. RhoA对失血性休克大鼠血管反应性的调节作用. 中华实验外科杂志 2009; 26: 281-283
- 唐发清, 李建国, 陈宇. SH2B与结肠癌细胞运动和迁移相关性的研究. 中华肿瘤防治杂志 2011; 18: 1-4

#### 同行评价

本文设计合理, 方法可靠, 对食管癌的治疗有一定参考意义.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

