

## II A分泌型磷脂酶A2与胃癌病理特征及预后的关系

陈 晖, 王承党, 庄则豪, 吴 婷, 陈玉丽

陈晖, 王承党, 庄则豪, 吴婷, 陈玉丽, 福建医科大学附属第一医院消化内科 福建省福州市 350004  
陈晖, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤及炎症性疾病的临床和基础研究.

福建省卫生计生厅青年科研课题基金资助项目, No. 2009-2-20  
作者贡献分布: 此课题由陈晖与王承党设计; 研究过程由陈晖、王承党、庄则豪、吴婷及陈玉丽完成; 数据分析与本论文写作由陈晖完成.

通讯作者: 陈晖, 主治医师, 350004, 福建省福州市台江区茶中  
路20号, 福建医科大学附属第一医院消化内科.

drchenhui123@126.com

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-08-02

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-09-28

### Relationship between expression of secretory phospholipase A2 group II A and clinicopathologic characteristics and prognosis in gastric carcinoma

Hui Chen, Cheng-Dang Wang, Ze-Hao Zhuang, Ting Wu, Yu-Li Chen

Hui Chen, Cheng-Dang Wang, Ze-Hao Zhuang, Ting Wu, Yu-Li Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian Province, China

Supported by: Youth Scientific Research Foundation of Health Department of Fujian Province, No. 2009-2-20.

Correspondence to: Hui Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Taijiang District, Fuzhou 350004, Fujian Province, China. drchenhui123@126.com

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-08-02

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-09-28

### Abstract

**AIM:** To detect the expression of secretory phospholipase A2 group II A (II A sPLA2) in gastric carcinoma, and to analyze its correlation with clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with gastric carcinoma.

**METHODS:** One hundred gastric carcinoma specimens were collected from patients who underwent surgery at the First Affiliated Hospital of Fujian Provincial University from January 2004 to January 2005. The expression of II A

sPLA2 protein in these specimens was detected by immunohistochemistry. The prognosis of patients with gastric cancer was analyzed using the Kaplan-Meier curve. The risk factors influencing prognosis were evaluated by Cox regression analysis.

**RESULTS:** The positive rate of II A sPLA2 expression decreased remarkably in gastric carcinoma with pelvic lymph node metastasis or serosal invasion ( $P < 0.05$ ). The expression of II A sPLA2 in gastric carcinoma was not correlated with age, gender, tumor location or histological grade ( $P > 0.05$ ). Patients with higher levels of II A sPLA2 expression had significantly extended survival ( $P < 0.05$ ). Serosal invasion, gender and lower II A sPLA2 expression were independent prognostic factors for patients with gastric cancer.

**CONCLUSION:** II A sPLA2 expression level is related with clinicopathologic characteristics and survival in patients with gastric cancer, and II A sPLA2 may be an ideal marker for prognosis evaluation in patients with gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; Phospholipase; Pathology; Prognosis; Risk factors

Chen H, Wang CD, Zhuang ZH, Wu T, Chen YL. Relationship between expression of secretory phospholipase A2 group II A and clinicopathologic characteristics and prognosis in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4135-4139 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4135>

### 摘要

**目的:** 分析 II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)在胃癌组织中的表达, 研究 II A sPLA2表达与胃癌临床病理特征以及预后间的相关性.

**背景资料**  
胃癌是我国最常见的消化系统肿瘤, 占恶性肿瘤死亡率的第1位. II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)是体内1种重要的磷脂代谢酶, 在机体代谢、免疫防御以及炎症反应等多种病理生理过程中发挥着重要的作用. 近年来研究发现 II A sPLA2与消化系统肿瘤的关系十分密切.

**同行评议者**  
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

### 研究前沿

研究显示 II A sPLA2与消化系统肿瘤的发生及演化的密切相关。然而,研究亦显示对于不同类型的消化系统肿瘤,II A sPLA2对肿瘤所发挥出的作用还存在着一定的差异。

**方法:** 收集因进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)于2004-01/2005-01在福建医科大学附属第一医院行胃癌根治术的病理组织标本100例;采用MaxVision免疫组织化学法检测标本中 II A sPLA2的表达情况。Kaplan-Meier法分析胃癌患者的生存率,并通过Cox风险模型进行预后危险因素分析。

**结果:** II A sPLA2的表达水平与AGC的浸润深度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),而与AGC患者的年龄、性别比例、发生部位、分化程度无关( $P>0.05$ )。II A sPLA2高表达的患者术后生存率明显高于低表达的患者( $P<0.05$ )。性别、肿瘤浸润深度以及 II A sPLA2低表达是影响AGC患者术后生存率的独立危险因素。

**结论:** II A sPLA2表达水平下调与胃癌的临床病理特征以及胃癌患者的预后生存情况相关,II A sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌; 磷脂酶; 病理; 预后; 危险因素

**核心提示:** 本研究结果显示, II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)的表达水平与胃癌的浸润深度、淋巴结转移有关,而与胃癌患者的年龄、性别比例、发生部位、分化程度无关。II A sPLA2高表达的患者术后生存率明显高于低表达的患者。性别、肿瘤浸润深度以及 II A sPLA2低表达是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素。

陈晖, 王承党, 庄则豪, 吴婷, 陈玉丽. II A分泌型磷脂酶A2与胃癌病理特征及预后的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4135-4139 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4135>

### 相关报道

Yanaru-Fujisawa等研究发现 II A sPLA2多态性与家族性腺瘤样息肉有关,而家族性腺瘤样息肉是一种重要的结肠癌前病变。Fijneman等研究发现, II A sPLA2表达可以降低家族性腺瘤样息肉基因突变诱发的Muc2缺陷小鼠肠道肿瘤的发生率。

sPLA2的表达与胃癌侵袭、转移等病理特征以及预后间的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2004-01/2005-01在福建医科大学附属第一医院行手术治疗的进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)患者100例,纳入标准: (1)术前均未行放疗和化疗; (2)均接受标准的D1/D2胃癌根治术; (3)术后均接受1-6个周期的包含氟尿嘧啶类和/或铂类的辅助化疗,且均未接受放疗。所取病理蜡块标本均经4  $\mu$ m连续切片、修复备用。所有病理组织切片标本均经4  $\mu$ m连续切片、修复,且经苏木素-依红染色及两位病理学专家确认。全部胃癌患者均从手术当日起到2010-01-31止,进行追踪随访。浓缩型鼠抗人 II A sPLA2单克隆抗体(克隆号160500)购自美国Cayman公司;即用型快捷免疫组织化学MaxVision试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 II A sPLA2的免疫组织化学检测:** 采用免疫组织化学MaxVision法检测胃癌组织中的 II A sPLA2蛋白,主要步骤按MaxVision试剂盒说明进行,一抗工作浓度为1:200。阳性判断标准综合染色强度及阳性细胞数对结果进行分析: II A sPLA2蛋白以细胞胞浆中呈现棕黄色为阳性,染色强度(A)分为不着色(0分)、淡黄色(1分)、黄色(2分)和棕黄色(3分);并以阳性细胞百分比计分(B),每片随机观察5个视野,计数500个细胞中染色阳性细胞数 $\leq 5\%$ 、6%-25%、26%-50%、51%-75%和 $>75\%$ 分别计0、1、2、3和4分。A和B相乘0分为阴性(-),1-4分为弱阳性(+),5-8分为中等阳性(++),9-12分为强阳性(+++),同时将阴性及弱阳性定义为低表达,中等阳性及强阳性定义为高表达。

**统计学处理** 用SPSS14.0软件包进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,生存情况采用Kaplan-Meier曲线表示,并进行Log rank检验,预后危险因素采用Cox风险比例模型进行单因素和多因素生存分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 II A sPLA2表达水平和胃癌临床病理特征的关系** II A sPLA2的表达水平与AGC浸润深度、有无伴有淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),而与AGC患者的年龄、性别比例、肿瘤发生部位及分化程

## 0 引言

胃癌是我国最常见的消化系统肿瘤,占恶性肿瘤死亡率的第1位<sup>[1]</sup>。II A分泌型磷脂酶A2(secretory phospholipase A2 group II A, II A sPLA2)是体内一种重要的磷脂代谢酶,在脂质代谢、炎症反应以及免疫防御等多种病理生理过程中发挥着重要的作用,研究发现 II A sPLA2与消化系统肿瘤的发生及演化密切相关<sup>[2-4]</sup>。本研究通过免疫组织化学法分析胃癌组织中 II A sPLA2蛋白的表达情况,研究胃癌组织中 II A

表 1 II A sPLA2表达水平与胃癌临床病理特征间的关系

病理因素	n	II A sPLA2高表达n(%)	P值
年龄(岁)			0.847
50	21	4(19.0)	
51	79	19(24.1)	
性别			0.595
男	74	18(24.3)	
女	26	5(19.2)	
分化程度			0.297
高、中分化	47	13(27.7)	
低、未分化	53	10(18.9)	
淋巴结转移			0.019
无	36	13(36.1)	
有	64	10(15.6)	
浸润深度			0.043
无伴浆膜浸润	27	10(37.0)	
伴有浆膜浸润	73	13(17.8)	
发生部位			0.772
贲门	25	7(28.0)	
胃体	31	7(22.6)	
胃窦	44	9(20.5)	

II A sPLA2: II A分泌型磷脂酶A2.

度等因素无明显关系( $P>0.05$ )(表1).

**2.2 II A sPLA2表达与胃癌患者预后间的关系** 100例胃癌患者中失访10例, 共随访到90例, 随访率90.00%, 随访时间2-72 mo, 平均50.41 mo  $\pm$  23.04 mo. 在随访到的90例中死亡33例, 中位生存时间为54 mo  $\pm$  3 mo, 3年生存率为72.2%(65/90), 5年生存率为63.3%(57/90). 将胃癌患者按照II A sPLA2表达高低分为高表达组和低表达组, 两组Kaplan-Meier生存曲线存在差异(图1).

**2.3 Cox风险比例模型生存因素分析** Cox风险比例模型的单因素生存分析, 结果显示患者性别、肿瘤浸润深度及II A sPLA2低表达是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素(表2). 而Cox风险比例模型的多因素生存分析, 结果显示浸润深度、性别仍然是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素( $P<0.05$ ), 而II A sPLA2低表达不是影响胃癌患者术后生存率的独立危险因素( $P>0.05$ ).

### 3 讨论

**3.1 II A sPLA2表达与胃癌临床病理特征间的关系** PLA2在生物界中分布广泛, 是一类能催化水解甘油磷脂的立体定向编码二位(stereo-

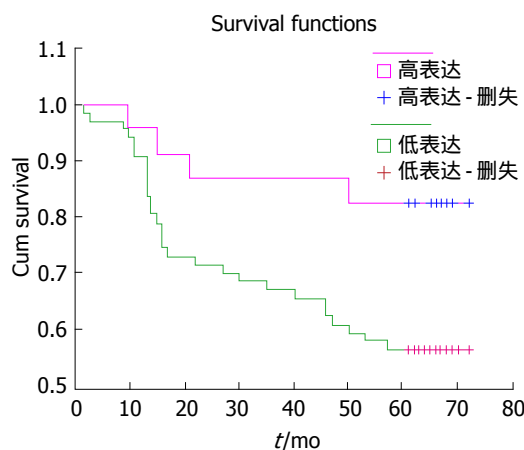


图 1 II A分泌型磷脂酶A2高表达及低表达患者的生存曲线.

specific numbering, sn-2)的酰基酯键形成自由脂肪酸和溶血磷脂的酶族<sup>[5]</sup>. II A sPLA2是sPLA2家族中的一员, 在哺乳动物天然免疫中扮演着重要角色, 近年来越来越多的研究显示II A sPLA2与消化系肿瘤间的关系密切<sup>[2,6,7]</sup>. 目前的研究认为sPLA2 II A抗消化系肿瘤的机制主要包括以下3种方面. 首先, 保护胃肠道黏膜免受细菌伤害, 抑制黏膜的慢性炎症反应<sup>[8]</sup>. 其次, sPLA2 II A可以促进胃肠道肿瘤细胞的凋亡, 花生四烯酸是sPLA2 II A的主要水解产物, 而花生四烯酸可以诱导肿瘤细胞凋亡, 在这一过程中, 神经磷脂酶及其产物神经酰胺可能发挥了重要作用<sup>[9,10]</sup>; 最后, sPLA2 II A能够通过Wnt、Notch等信号通路的调节, 维持胃肠道黏膜代谢的动态平衡<sup>[10-13]</sup>.

II A sPLA2与消化系肿瘤的侵袭及转移密切相关. Ganesan等<sup>[14]</sup>通过胃癌细胞株模型及大体标本研究II A sPLA2对胃癌侵袭及转移的影响, 他们注意到通过静默II A sPLA2的表达, 可以提高II A sPLA2表达阳性的胃癌细胞AGS的侵袭力; 而通过基因转染技术高表达II A sPLA2, 可以抑制II A sPLA2表达阴性的胃癌细胞N87的迁移, 这种转移调节作用可能与II A sPLA2下调包括*S100A4*在内的多种转移调节基因有关. 而Fijne-man等<sup>[6]</sup>和Chen等<sup>[15]</sup>通过基因芯片技术, 比较存在血管浸润和非血管浸润的肝细胞癌的mRNA表达谱差异, 发现包括II A sPLA2在内的91种基因在血管浸润和非血管浸润的肝细胞癌中表达差异具有显著性, 提示II A sPLA2可能与肝细胞癌的血管浸润有关.

本研究结果显示伴有浆膜层浸润的AGC标本中II A sPLA2的阳性表达水平明显低于仅有

#### 创新盘点

本研究应用免疫组织化学方法分析II A sPLA2在胃癌组织中的表达情况, 探讨II A sPLA2表达变化与胃癌侵袭、转移等病理特征以及预后间的关系. 研究结果显示II A sPLA2表达下调与胃癌的侵袭以及转移间存在着一定的关系, 且II A sPLA2的表达水平与胃癌患者的预后生存情况显著相关, II A sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标.



## 应用要点

本研究结果为IIA sPLA2应用于胃癌的临床诊治及预后监测提供了客观依据,有望丰富胃癌的临床诊治策略。

表 2 胃癌预后影响因素的Cox风险比例模型的单因素分析

影响因素	回归系数(B)	标准误(SE)	OR	P值
年龄	0.126	0.426	1.134	0.768
性别	0.783	0.354	2.188	0.027
浸润深度	1.224	0.534	3.399	0.022
分化程度	0.642	0.362	1.901	0.076
淋巴结转移	0.232	0.369	1.261	0.530
发生部位	-0.160	0.217	0.852	0.461
A sPLA2	-1.075	0.534	0.341	0.044

IIA sPLA2: IIA分泌型磷脂酶A2。

黏膜层或肌层浸润的AGC标本,而伴有淋巴结转移的AGC标本中IIA sPLA2的阳性表达水平亦明显低于不伴有淋巴结转移的AGC标本,研究结果提示IIA sPLA2的表达水平下调可能与胃癌的侵袭以及转移间存在有一定的关系。

**3.2 IIA sPLA2表达与胃癌患者预后间的关系** 肿瘤复发及预后评估指标的研究一直受到人们的重视。Leung等<sup>[16]</sup>应用cDNA微阵列对人胃癌的基因表达谱进行分析,发现IIA sPLA2 mRNA的表达与患者的预后生存情况显著相关,IIA sPLA2 mRNA高表达的患者,其5年生存率约为低表达患者的3倍,分析结果显示IIA sPLA2是胃癌预后评估的一个潜在有效监测指标。

本研究对全部100例胃癌患者进行术后追踪随访,并对随访到的90例患者进行生存分析,Kaplan-Meier曲线显示IIA sPLA2的表达水平与患者的预后生存情况显著相关,IIA sPLA2高表达的胃癌患者术后肿瘤特异性生存时间明显优于IIA sPLA2低表达的胃癌患者。而通过Cox风险比例模型进行预后生存的影响因素分析,单因素分析结果显示性别、肿瘤浸润深度、IIA sPLA2低表达是影响AGC患者术后生存率的独立危险因素。但是Cox风险比例模型多因素生存分析的结果显示,仅有性别及肿瘤浸润深度是影响胃癌患者预后生存率的独立危险因素,而IIA sPLA2低表达不是影响胃癌患者预后生存率的独立危险因素。我们分析这可能是IIA sPLA2与胃癌肿瘤浸润间存在着一定关系有关,我们的研究结果显示伴有浆膜层浸润的胃癌中IIA sPLA2的表达水平明显低于不伴有浆膜层浸润的胃癌标本,提示IIA sPLA2的表达水平有胃癌浸润有关。Cox风险比例模型多因素生存分析结果显示肿瘤浸润深度是

影响胃癌预后的最重要危险因素之一,而IIA sPLA2的表达水平又与胃癌肿瘤浸润有关,这可能部分抵消了IIA sPLA2表达水平对胃癌患者预后的影响。

总之,本研究显示IIA sPLA2的表达下调可能对胃癌的侵袭、转移以及预后有一定的影响,IIA sPLA2低表达是胃癌预后评估的一个潜在的有效指标。

## 4 参考文献

- 1 李诚,周健,袁炯良. 胃癌流行病学与分子生物学病因的研究进展. 肿瘤防治研究 2004; 31: 115-118
- 2 陈晖,王承党. A分泌型磷脂酶A2与消化道肿瘤关系的研究进展. 肿瘤 2010; 30: 802-805
- 3 Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Kukita Y, Nakamura S, Yao T, Hayashi K, Iida M. Impact of Phospholipase A2 group IIA gene polymorphism on phenotypic features of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 223-231 [PMID: 17164967]
- 4 赵久达,贺菊香,耿排力. PLA2G2A基因在胃癌组织中的表达及意义. 山东医药 2006; 46: 24-25
- 5 Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488: 1-19 [PMID: 11080672]
- 6 Fijneman RJ, Peham JR, van de Wiel MA, Meijer GA, Matise I, Velcich A, Cormier RT. Expression of Pla2g2a prevents carcinogenesis in Muc2-deficient mice. *Cancer Sci* 2008; 99: 2113-2119 [PMID: 19037975 DOI: 10.1111/j.1349-7006]
- 7 Tribler L, Jensen LT, Jørgensen K, Brünner N, Gelb MH, Nielsen HJ, Jensen SS. Increased expression and activity of group IIA and X secretory phospholipase A2 in peritumoral versus central colon carcinoma tissue. *Anticancer Res* 2007; 27: 3179-3185 [PMID: 17970059]
- 8 Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. Recent progress in phospholipase A<sub>2</sub> research: from cells to animals to humans. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 152-192 [PMID: 21185866 DOI: 10.1016/j.plipres.2010.12.001]
- 9 Monjazebe AM, High KP, Connoy A, Hart LS, Koumenis C, Chilton FH. Arachidonic acid-induced

- gene expression in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1950-1960 [PMID: 16704987]
- 10 Fijneman RJ, Cormier RT. The roles of sPLA2-IIA (Pla2g2a) in cancer of the small and large intestine. *Front Biosci* 2008; 13: 4144-4174 [PMID: 18508504]
- 11 van Es JH, Clevers H. Notch and Wnt inhibitors as potential new drugs for intestinal neoplastic disease. *Trends Mol Med* 2005; 11: 496-502 [PMID: 16214417]
- 12 Guezguez A, Paré F, Benoit YD, Basora N, Beaulieu JF. Modulation of stemness in a human normal intestinal epithelial crypt cell line by activation of the WNT signaling pathway. *Exp Cell Res* 2014; 322: 355-364 [PMID: 24534551 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.009]
- 13 de Lau W, Barker N, Clevers H. WNT signaling in the normal intestine and colorectal cancer. *Front Biosci* 2007; 12: 471-491 [PMID: 17127311]
- 14 Ganesan K, Ivanova T, Wu Y, Rajasegaran V, Wu J, Lee MH, Yu K, Rha SY, Chung HC, Ylstra B, Meijer G, Lian KO, Grabsch H, Tan P. Inhibition of gastric cancer invasion and metastasis by PLA2G2A, a novel beta-catenin/TCF target gene. *Cancer Res* 2008; 68: 4277-4286 [PMID: 18519687 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 15 Chen X, Cheung ST, So S, Fan ST, Barry C, Higgins J, Lai KM, Ji J, Dudoit S, Ng IO, Van De Rijn M, Botstein D, Brown PO. Gene expression patterns in human liver cancers. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 1929-1939 [PMID: 12058060]
- 16 Leung SY, Chen X, Chu KM, Yuen ST, Mathy J, Ji J, Chan AS, Li R, Law S, Troyanskaya OG, Tu IP, Wong J, So S, Botstein D, Brown PO. Phospholipase A2 group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16203-16208 [PMID: 12456890]

同行评价  
本文创新性明显,  
实验方法科学合理,  
结果可靠,学术  
价值较高。

编辑 田滢 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)是第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)