

结直肠癌中 YRDC 表达水平及其预后价值

周信阳 蓝旭丽 雷桃英 钟发明

[摘要] 目的 明确 YRDC 基因是否在结直肠癌中具有原癌基因的表达特性,其与患者临床病例资料的相关性及其对远期预后的影响。方法 选择确诊为结直肠癌的 156 例患者,采用免疫组织化学法检测其癌组织及癌旁组织样本中的 YRDC 的表达水平。分析患者的临床参数与 YRDC 表达的相关性。并采用 Kaplan-Meier 法评估绘制患者的生存曲线,用 COX 模型对结直肠癌患者的预后进行多因素分析。结果 YRDC 蛋白在结直肠癌组织中的表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=143.22, P<0.05$)。YRDC 高表达患者的生存期明显短于低表达患者,1 年存活率、末次随访存活率均低于低表达患者,复发转移率高于低表达患者,差异均有统计学意义($t=40.13, \chi^2$ 分别=6.91、7.81、8.12, P 均 <0.05)。COX 回归分析显示,远处转移、癌胚抗原、YRDC 表达是结直肠癌患者生存结局的独立影响因素(OR 分别=3.13、34.75、2.22, P 均 <0.05)。结论 YRDC 的高水平表达往往预示着不良的预后, YRDC 基因可能成为判断结直肠癌患者预后的潜在生物标志物,这有助于进一步找到结直肠癌分子治疗的作用靶点。

[关键词] 结直肠癌; YRDC; 表达; 预后

Expression level of YRDC in colorectal cancer and its prognostic value ZHOU Xinyang, LAN Xuli, LEI Taoying, et al. Department of General Surgery, The First People's Hospital of Wuyi County, Jinhua 321200, China.

[Abstract] **Objective** To analyze whether YRDC gene has the expression characteristics of proto oncogene in colorectal cancer, its correlation with clinicopathological parameters and its influence on prognosis. **Methods** A total of 156 patients diagnosed with colorectal cancer were selected. The expression level of YRDC in cancer tissue and adjacent tissue samples was detected by immunohistochemistry. The correlation between clinical parameters and YRDC expression was analyzed. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve of patients, and COX model was used to analyze the factors of the prognosis of patients with colorectal cancer. **Results** The expression of YRDC protein in colorectal cancer tissue was significantly higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($\chi^2=143.22, P<0.05$). The survival period of patients with high expression of YRDC was significantly shorter than that of patients with low expression, and the 1-year survival rate and last follow-up survival rate were lower than those of patients with low expression. The recurrence and metastasis rate was higher than that of patients with low expression, and the differences were statistically significant ($t=40.13, \chi^2=6.91, 7.81, 8.12, P<0.05$). COX regression analysis showed that distant metastasis, carcinoembryonic antigen, and YRDC expression were independent influencing factors of the survival outcome of colorectal cancer patients ($OR=3.13, 34.75, 2.22, P<0.05$). **Conclusion** The high level expression of YRDC often predicts poor prognosis and may become a potential biomarker to judge the prognosis of colorectal cancer patients, which is helpful to further find the target of molecular therapy for colorectal cancer.

[Key words] colorectal cancer; YRDC; expression; prognosis

结直肠癌属于我国常见的恶性肿瘤之一,发病

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.001.004

基金项目:金华市科学技术研究计划项目(2021-4-209)

作者单位:321200 浙江金华,武义县第一人民医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院武义院区普外科

率仅次于肺癌^[1]。近年来,我国结直肠癌的发病率逐渐上升且呈年轻化^[2]。随着医学的发展,结直肠癌的诊断与治疗已经取得了明显进步,但其疗效及预后仍不容乐观^[3]。目前临床上主要以病理 TNM 分期作为预后预测的主要指标^[4],但循证医学证据

不够充分,因此临床亟需找到一种可靠的生物学指标来预测结直肠癌的发展、转移、复发风险及生存时间等。Chen等^[5]通过酵母双杂交技术分离了YRDC基因,并证实了YRDC基因可能与肿瘤的发生发展有关。本次研究旨在明确YRDC基因在结直肠癌中是否具有原癌基因的表达特性,并分析其与患者临床资料的相关性及其对远期预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年4月至2020年12月期间武义县第一人民医院住院接受手术治疗并确诊为结直肠癌的156例患者的临床资料,其中男性110例、女性46例;年龄36~93岁,平均(68.96±12.78)岁;疾病类型:结肠癌112例、直肠癌44例。纳入标准包括:①符合结直肠癌的诊断标准,并经病理证实;②未合并急性肠梗阻,可行外科手术治疗;③术前未行射频消融术、介入、放疗或免疫治疗等;④均签署知情同意书;⑤均行根治性肿瘤切除;⑥临床资料完整;排除标准包括:①合并有其他恶性肿瘤;②手术未达到R0切除,术后有严重并发症;③存在心肝肾肺功能障碍,预计生存期不足6个月;④合并超过两种基础疾病。本次研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法 156例结直肠癌患者均行结直肠癌根治术,取患者的切除癌组织为样本,取距离癌组织5 cm以上的癌旁组织作为对照样本,采用免疫组织化学法检测其癌组织及癌旁组织样本中的YRDC的表达水平。

按照免疫组化常规流程制作切片,用光学显微镜进行阳性染色的观察、记录和分析。免疫组化染色结果提示YRDC蛋白主要呈现为黄褐色或棕黄色颗粒,主要定位于结直肠癌细胞的胞浆。本次评分时只将胞浆染色细胞定义为阳性染色。根据阳性细胞百分比:<5%计“-”,5%~25%计“+”,26%~50%计“++”,>50%计“+++”。本次研究将记录“++”和“+++”的切片定义为YRDC高表达,而“-”和“+”的切片则认为是YRDC低表达。

1.3 收集患者的临床参数 临床参数包括:性别、年龄、肿瘤部位(右半结肠、横结肠、左半结肠、乙状结肠、直肠)、肿瘤直径、临床分期^[6]、淋巴结转移情况、远处转移、癌胚抗原。

1.4 随访 随访方式主要采用电话随访,随访内容主要是患者的预后情况,不良预后为患者死亡。生

存时间以病理确诊结直肠癌当日到患者死亡或最后一次随访结束时间为准。末次随访时间为2023年10月30日。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。并采用Kaplan-Meier法评估绘制患者的生存曲线,用COX模型对结直肠癌患者的预后进行多因素分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织及癌旁组织中YRDC蛋白表达情况见封三图1、2

由封三图1可见,结直肠癌细胞中的YRDC呈现高度阳性+++。

由封三图2可见,结直肠癌旁正常细胞中YRDC表达弱阳性+。

2.2 癌组织和癌旁组织的YRDC蛋白表达水平比较 癌组织中高表达者有112例,占71.79%(112/156)。而癌旁组织中有9例呈现高表达,占5.77%(9/156)。YRDC蛋白在结直肠癌组织中的表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=143.22, P<0.05$)。

2.3 结直肠癌组织中YRDC表达与预后的相关性见表1

表1 不同YRDC表达患者的存活率及复发转移比较

组别	n	1年存活率/例(%)	末次随访存活率/例(%)	生存期/月	复发转移/例(%)
高表达	112	73(65.17)*	46(41.07)*	35.53±2.62*	69(61.61)*
低表达	44	38(86.36)	29(65.91)	53.33±2.13	15(36.36)

注:*:与低表达比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,YRDC高表达患者的生存期明显短于低表达患者,1年存活率、末次随访存活率均低于低表达患者,复发转移率高于低表达患者,差异均有统计学意义($t=40.13, \chi^2$ 分别=6.91、7.81、8.12, P 均<0.05)。

2.4 结直肠癌组织中YRDC表达与临床参数的相关性见表2

由表2可见,两组之间的肿瘤大小、临床分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、癌胚抗原比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=10.58、7.81、15.00、5.94、

5.16、5.88, P 均 <0.05)。两组的年龄、性别比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.62、1.60, P 均 <0.05)。

表2 不同YRDC表达的结直肠癌患者的临床参数分析

临床特征		<i>n</i>	低表达 (<i>n</i> =44)	高表达 (<i>n</i> =112)
年龄	≤60岁	26	10(27.73)	16(14.29)
	>60岁	130	34(77.27)	96(85.71)
性别	男	109	34(77.27)	75(66.96)
	女	47	10(22.73)	37(32.04)
TNM分期	I ~ II期	75	29(65.91)	46(41.07)
	III ~ IV期	81	15(34.09)	66(58.93)
分化程度	低	9	0	9(8.04)
	中	74	13(29.55)	61(54.46)
	高	73	31(70.45)	42(37.50)
肿瘤大小	≤3 cm	74	30(68.18)	44(39.28)
	>3 cm	82	14(31.82)	68(60.72)
淋巴结转移	有	81	16(36.36)	65(58.04)
	无	75	28(63.64)	47(41.96)
远处转移	有	18	1(2.27)	17(15.18)
	无	138	43(97.73)	95(84.82)
癌胚抗原	≤5 ng/mL	101	35(79.55)	66(58.93)
	>5 ng/mL	55	9(20.45)	46(41.07)

2.5 结直肠癌患者预后的COX回归分析 COX分析发现,部分因素,如肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移存在多重共线性,COX回归分析见表3。

表3 结直肠癌患者预后的COX回归分析结果

因素	β	S.E	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
分化程度	0.22	0.48	0.21	1.24	0.49 ~ 3.17	>0.05
远处转移	0.41	0.39	8.61	3.13	1.46 ~ 6.71	<0.05
YRDC表达	0.80	0.33	5.52	2.22	1.14 ~ 4.32	<0.05
癌胚抗原	3.55	0.39	82.93	34.75	16.19 ~ 74.56	<0.05

由表3可见,COX回归分析显示,远处转移、癌胚抗原、YRDC表达是结直肠癌患者生存结局的独立影响因素(OR分别=3.13、34.75、2.22, P 均 <0.05)。

3 讨论

YRDC基因具有与c1orf109基因类似的表达特性,其在结直肠癌中的表达量明显增高,提示其可能与结直肠癌的发生发展有关。本次研究结果发现YRDC在结直肠癌组织中呈现高表达,明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明YRDC在结直肠癌组织内转录量较高,绝大部分呈

现强阳性表达。Yang等^[7]报道,YRDC基因可能具有促进胃癌细胞增殖的作用,通过siRNA技术特异性抑制了YRDC表达,结果发现,肿瘤细胞生长下降。李元龙等^[8]研究表明,YRDC在肺腺癌中的表达明显高于正常群体。唐晓军^[9]研究也表明,胃癌中YRDC表达量明显偏高,提示该基因可能与胃癌的发展有关联。陶国强等^[10]研究证实,过度表达YRDC的结肠癌细胞增殖速度变快,而抑制该基因表达可能延缓结肠癌细胞的增殖,提示该基因有可能参与到结肠癌的发生、发展过程。朱宏亮等^[11]研究发现,抑制YRDC蛋白表达后,裸鼠肿瘤生长减慢,凋亡增加,肿瘤体积与质量减小,其认为下调YRDC表达可能影响了肿瘤核糖体的装配和成熟。Kaczanowska等^[12]在对细菌和酵母的研究中发现,YRDC基因表达可能与细胞内核糖体的形成有关。

Yang等^[7]研究发现YRDC的表达下调时,肿瘤的增殖、迁移和侵袭均能受到抑制,而过量表达则会促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭。Huang等^[13]实验结果都表明,YRDC的表达与肝癌细胞的增殖和转移呈正相关,机制探索表明YRDC可能激活MEK/ERK信号通路。Huang等^[14]研究显示,YRDC表达的失调与膀胱癌的进展有关,与邻近的非癌组织相比YRDC表达在膀胱癌样本中上调,并且YRDC的敲除明显抑制了膀胱癌细胞增殖,这提示YRDC促进膀胱癌中癌细胞的生长和转移。本次研究对YRDC不同表达程度进行分组,结果显示两组之间的肿瘤大小、临床分期、分化程度、淋巴结转移比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。本次研究结果还显示,YRDC高表达组的1年存活率、末次随访存活率均明显低于低表达组,平均生存期明显短于低表达组(P 均 <0.05),这提示YRDC的高表达往往预示着结直肠癌患者较差的预后,通过降低YRDC的表达可能在一定程度上改善结直肠癌患者的预后。Shen等^[15]研究揭示了与邻近的非癌组织相比,非小细胞肺癌样本中的YRDC上调,其研究还表明YRDC的高表达与非小细胞肺癌患者的总生存时间和无病生存时间相关,尤其是在肺腺癌患者中。以上研究结果都提示YRDC基因对恶性肿瘤预后的预测作用。

本次研究COX回归分析显示,远处转移、癌胚抗原、YRDC表达是结直肠癌患者生存结局的独立影响因素(P 均 <0.05)。李光辉等^[16]指出,年龄、Dukes分期、病理类型、肿瘤病灶位置、淋巴结转移

等是结肠癌患者全结肠系膜切除术后生存状况及预后的危险因素。董雯等^[17]的一项结肠癌远期预后预测模型结果显示, TNM分期、淋巴结转移与否、癌胚抗原等结肠癌预后的独立影响因素。

本次研究收集的病例存在一定的局限性,且纳入病例数量较少,研究结果存在一定的局限性。而且本次研究并未比对结直肠良性疾病患者的YRDC表达情况。下一步将采取多中心研究,扩大样本量,以明确YRDC对预后的预测作用。

综上所述, YRDC在结直肠癌组织中呈现高表达,主要在细胞质中表达。YRDC表达水平一定程度上与患者的肿瘤大小、临床分期、分化程度、淋巴结转移存在一定的相关性,这提示YRDC基因在结直肠癌的发生、发展过程中发挥了重要作用。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- 2 Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 164.
- 3 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J LA, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- 4 张利飞, 裴海平. 结直肠癌预后预测研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(4): 581-588.
- 5 Chen J, Ji C, Gu S, et al. Isolation and identification of a novel cDNA that encodes human YRDC protein[J]. *J Hum Genet*, 2003, 48(4): 164-169.
- 6 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 美国癌症联合委员会第八版结直肠分期更新及其“预后和预测”评价体系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 24-27.
- 7 Yang TS, Shen XJ, Bi J, et al. Expression of human YRDC gene promotes proliferation of gastric carcinoma cells[J]. *Sino German J Clin Oncol*, 2009, 8(8): 433-437.
- 8 李元龙. YRDC在肺癌中的表达及其功能分析[D]. 黑龙江: 哈尔滨工业大学, 2018.
- 9 唐晓军. 人类肿瘤相关蛋白hyrdC在胃癌中的表达及意义[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- 10 陶国强, 杨明, 姜宏华, 等. 人YRDC基因表达促进人结肠癌SW-480细胞增殖的实验研究[J]. *上海医学*, 2008, 31(8): 596-598.
- 11 朱宏亮, 毕建威, 黄盛东, 等. YRDC靶向RNA干扰抑制BGC-823细胞裸鼠体内成瘤的实验研究[J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(11): 1-5.
- 12 Kaczanowska M, Rydén-Aulin M. The YRDC protein - a putative ribosome maturation factor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1727(2): 87-96.
- 13 Huang S, Zhu P, Sun B, et al. Modulation of YRDC promotes hepatocellular carcinoma progression via MEK/ERK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108859.
- 14 Huang B, Zhai W, Hu G, et al. MicroRNA-206 acts as a tumor suppressor in bladder cancer via targeting YRDC [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4705-4715.
- 15 Shen H, Zheng E, Yang Z, et al. YRDC is upregulated in non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation by decreasing cell apoptosis[J]. *Oncology letters*, 2020, 20(1): 43-52.
- 16 李光辉, 许妍. 结肠癌患者全结肠系膜切除术后的生存状况及预后影响因素分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(2): 305-308.
- 17 董雯, 边冬梅, 田晓娟, 等. 结肠癌远期预后的影响因素分析及Nomogram预测模型的建立[J]. *结直肠肛门外科*, 2021, 27(4): 356-359.

(收稿日期 2023-12-24)

(本文编辑 高金莲)