

NCOA5 在进展期胃腺癌组织中的表达及其临床意义

孙艺菲 李宏 邹玉玮 曲婷婷 周璇 蒋艳霞

(青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛 266003)

[摘要] **目的** 分析进展期胃腺癌组织中 NCOA5 的表达与患者临床病理特征及预后的关系,探讨 NCOA5 在胃腺癌进展中的作用。**方法** 对本院 2014—2018 年采集的 105 例患者的进展期胃腺癌组织、癌旁组织及淋巴结转移灶进行免疫组化染色,依据癌组织 NCOA5 表达水平将患者分为高表达组(49 例)和低表达组(56 例)。比较两组患者的临床病理特征,比较 NCOA5 在癌组织、癌旁组织及淋巴结转移灶中的表达情况,分析 NCOA5 表达与胃腺癌组织 E-Cadherin 表达和患者术后生存期的相关性,并采用 Cox 回归模型分析胃腺癌患者术后生存期的影响因素。从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中获取进展期胃腺癌组织中 NCOA5 及上皮-间质转化(EMT)相关基因 *E-Cadherin*、*VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2* 的表达水平并分析其相关性。**结果** 高表达与低表达组在肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移以及有无脉管侵犯方面差异显著($\chi^2 = 4.219 \sim 12.315, P < 0.05$);胃腺癌组织 NCOA5 高表达患者构成比显著高于癌旁组织 NCOA5 高表达患者构成比($P < 0.001$),原发灶中 NCOA5 高表达患者构成比显著高于淋巴结转移灶 NCOA5 高表达患者构成比($P < 0.001$),且非印戒细胞型低黏附性癌组织 NCOA5 高表达患者构成比显著低于管状腺癌组织 NCOA5 高表达患者构成比($P < 0.001$)。进展期胃腺癌组织中 NCOA5 与 E-Cadherin 的表达呈正相关($r = 0.218, P < 0.05$)。NCOA5 低表达组患者的总体生存期(OS)和无病生存期(DFS)显著短于高表达组($\chi^2 = 6.074, 6.943, P < 0.05$)。Cox 回归分析结果显示,NCOA5 表达水平、TNM 分期和淋巴结转移为胃腺癌患者 OS 及 DFS 的独立影响因素($P < 0.05$)。TCGA 数据库资料分析示,胃腺癌组织 NCOA5 与 *E-Cadherin* mRNA 表达水平呈正相关($r = 0.168, P < 0.05$),与 *VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2* mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.248 \sim -0.131, P < 0.05$)。**结论** 进展期胃腺癌患者癌组织 NCOA5 呈高表达,但 NCOA5 低表达患者预后更差;NCOA5 可能通过抑制肿瘤细胞的 EMT 过程抑制胃腺癌转移。

[关键词] 胃肿瘤;腺癌;核受体共激活因子类;上皮-间质转化;影响因素分析;预后

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A

Expression and clinical significance of NCOA5 in advanced gastric adenocarcinoma tissue SUN Yifei,

LI Hong, ZOU Yuwei, QU Tingting, ZHOU Xuan, JIANG Yanxia (Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of the expression of NCOA5 in advanced gastric adenocarcinoma tissue with the clinicopathological features and prognosis of patients, as well as the role of NCOA5 in the progression of gastric adenocarcinoma. **Methods** Advanced gastric adenocarcinoma tissue samples, paracancerous tissue samples, and metastatic lymph node lesion were collected from 105 patients who were treated in our hospital from 2014 to 2018, and according to the expression level of NCOA5 in cancerous tissue, the patients were divided into high expression group with 49 patients and low expression group with 56 patients. The two groups were compared in terms of clinicopathological features and the expression of NCOA5 in cancerous tissue, paracancerous tissue, and metastatic lymph node lesion. The expression of NCOA5 was analyzed in terms of its association with the expression of E-Cadherin in cancerous tissue and the postoperative survival time of patients, and the Cox regression model was used to investigate the influencing factors for postoperative survival time of patients with advanced gastric adenocarcinoma. The Cancer Genome Atlas (TCGA) database was used to obtain the mRNA expression levels of NCOA5 and epithelial-mesenchymal transition-related genes *E-Cadherin*, *VIM*, *ZEB1*, *SNAIL2*, *TWIST1*, and *TWIST2* in advanced gastric adenocarcinoma tissue, and a correlation analysis was performed. **Results** There were significant differences between the high expression group and the low expression group in the depth of tumor infiltration and the presence or absence of lymph node metastasis and vascular invasion ($\chi^2 = 4.219 \sim 12.315, P < 0.05$). The constituent ratio of the patients with high expression of NCOA5 in gastric adenocarcinoma tissue was significantly higher than that of the patients with high expression of NCOA5 in paracancerous tissue ($P < 0.001$), and the constituent ratio of the patients with high expression of NCOA5 in primary lesion was significantly higher than that of the patients with high expression of NCOA5 in metastatic lymph node lesion ($P < 0.001$). Moreover, the constituent ratio of patients with high expression of NCOA5 in non-signet ring cell poorly cohesive carcinoma tissue was significantly lower than that of patients with high expression of NCOA5 in tubular adenocarcinoma ($P < 0.05$). The expression of NCOA5 was positively correlated with that of E-Cadherin in advanced gastric adenocarcinoma tissue ($r =$

[收稿日期] 2024-11-27; **[修订日期]** 2025-01-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81502388);山东省自然科学基金项目(ZR2022MH148);青岛大学附属医院科研基金项目(QDFY2020Q23)

[通信作者] 蒋艳霞, Email: chingyx93@126.com; 周璇, Email: zhouxuan_35@163.com

patients with high expression of NCOA5 in non-signet ring cell poorly cohesive carcinoma tissue was significantly lower than that of patients with high expression of NCOA5 in tubular adenocarcinoma ($P < 0.05$). The expression of NCOA5 was positively correlated with that of E-Cadherin in advanced gastric adenocarcinoma tissue ($r =$

0.218, $P < 0.05$). The low NCOA5 expression group had significantly shorter overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) than the high NCOA5 expression group ($\chi^2 = 6.074, 6.943, P < 0.05$). The Cox regression analysis showed that the expression level of NCOA5, TNM staging, and lymph node metastasis were independent influencing factors for OS and DFS in patients with gastric adenocarcinoma ($P < 0.05$). Data in the TCGA database showed that the mRNA expression level of NCOA5 in gastric adenocarcinoma tissue was positively correlated with the mRNA expression level of *E-Cadherin* ($r = 0.168, P < 0.05$) and was negatively correlated with the mRNA expression levels of *VIM*, *ZEB1*, *SNAIL2*, *Twist1*, and *Twist2* ($r = -0.248 - -0.131, P < 0.05$).

Conclusion There is a high expression level of NCOA5 in cancerous tissue of patients with advanced gastric adenocarcinoma, but patients with a low expression level of NCOA5 tend to have a poorer prognosis. NCOA5 may inhibit the metastasis of gastric adenocarcinoma by inhibiting the process of epithelial-mesenchymal transition in tumor cells.

[KEY WORDS] Stomach neoplasms; Adenocarcinoma; Nuclear receptor coactivators; Epithelial-mesenchymal transition; Root cause analysis; Prognosis

胃癌在全球常见恶性肿瘤中发病率居第五位,死亡率居第四位,对人类健康构成极大威胁^[1-2]。早期胃癌通常无明显临床症状,多数患者确诊时已至进展期。进展期胃癌确诊后常规治疗包括根治性胃大部或全胃切除术,辅以全身性化疗,病人通常预后不佳^[3-4],复发和远处转移是胃癌患者主要死因^[5]。目前,关于胃癌发病的进展过程及分子机制尚未完全阐明,探讨胃癌发生发展的分子机制,对提高胃癌的诊断率、确认治疗靶点及评估患者预后具有重要的临床意义。核受体共激活因子 5(NCOA5)是一种新近发现的核受体辅助调节因子,由 579 个氨基酸残基组成,其基因位于染色体 20q13.12 区域,作为其他转录因子的共调节因子,参与肿瘤的发生发展^[6]。根据已有研究报道,NCOA5 在食管癌^[7]、肠癌^[8]、肝癌^[9]、甲状腺癌^[10]、乳腺癌^[11]、肺癌^[12]等多种肿瘤组织中存在异常表达,其异常表达与肿瘤的增殖、侵袭、转移以及不良预后密切相关。目前关于 NCOA5 在胃癌组织中的表达情况鲜有报道^[13],其在胃癌发生发展过程中的作用尚待深入探讨。本研究通过分析胃腺癌组织中 NCOA5 表达水平与患者临床病理特征及预后间的关系,旨在探讨 NCOA5 在胃癌发展过程当中的作用,及其对患者预后评估的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014—2018 年于本院手术治疗的胃腺癌患者 105 例。患者纳入标准:①病理诊断为进展期胃腺癌者;②行根治性胃切除术者;③手术前未进行放、化疗等干预者;④自手术日期至 2023 年 12 月 31 日接受定期生存随访者。患者排除标准:①合并有其他肿瘤者;②心、肝、肾等重要脏器严重功能受损者;③临床资料不完整者。收集患者的性别、年龄、肿瘤大小及分化程度、临床分期、肿瘤浸润深度、

淋巴结转移情况、术后 5 年总生存期(OS)及无病生存期(DFS)等资料,并分析患者术后生存期的影响因素。

收集患者的胃腺癌组织、癌旁组织(要求距肿瘤边缘 ≥ 5 cm)及淋巴结转移灶的石蜡包埋标本制作组织芯片并进行免疫组化染色,根据免疫组化检测的癌组织 NCOA5 表达情况将患者分为 NCOA5 低表达组和高表达组;比较胃腺癌组织与相应癌旁组织中、相应淋巴结转移灶中,以及不同组织学类型胃腺癌组织中 NCOA5 高表达患者构成比,并且对胃腺癌组织当中 NCOA5 与 E-Cadherin 表达情况,以及 NCOA5 表达情况与患者术后生存期进行相关性分析。

1.2 肿瘤及非肿瘤典型区域组织芯片制作

由 2 位病理医师在显微镜下观察所有患者的胃腺癌组织、癌旁组织及淋巴结转移灶切片,并识别出肿瘤和非肿瘤典型区域;随后在蜡块标本上选取对应部位,使用直径 2 mm 细针从石蜡包埋标本中预先标记的区域采集组织样本,并将这些样本嵌入组织芯片蜡块孔中。将 105 例标本的肿瘤和非肿瘤典型区域构建的组织芯片微阵列按 4 μ m 厚连续切片,经苏木精-伊红(HE)染色后,再次由病理医师确认染色质量。

1.3 组织芯片免疫组化染色及结果判读

将 4 μ m 厚组织芯片脱蜡水化后以 3%的 H_2O_2 灭活内源性酶,使用 EDTA 微波加热修复,滴加一抗 NCOA5(购自美国 Affinity 公司,1 : 100)以后 37 $^{\circ}C$ 孵育 2 h,应用通用性(小鼠/兔聚合物法检测系统)PV-6000 二步法检测试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)进行二抗染色后 37 $^{\circ}C$ 孵育 0.5 h,二氨基联苯胺显色,苏木精复染,中性树胶固封,于显微镜下进行观察。采用已知 NCOA5 表达阳性的乳腺组织(购自美国 Affinity 公司)作为阳性对照,将磷酸盐缓冲液代替一抗作为空白对照。

NCOA5 表达定位于细胞核,表达水平判读标准参考相关文献[14];E-Cadherin 表达定位于细胞膜,表达水平判读标准参考相关文献[15]。

1.4 癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析胃腺癌组织 NCOA5 表达情况

通过基于基因表达水平值的交互式分析平台 (GEPIA) 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)检索并提取来自 TCGA 数据库中胃腺癌 (STAD)子数据集下的胃腺癌组织中 NCOA5 及胃腺癌组织上皮-间质转化 (EMT) 相关基因 *E-Cadherin*、*VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2* mRNA 表达水平的资料,使用 R 语言“Corrplot”包分析进展期胃腺癌组织 NCOA5 与 EMT 相关基因 mRNA 表达水平的相关性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例(率)表示,多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,进一步两两比较采用 Bonferroni 校正 P 值;两组间比较采用 McNemar 配对检验。绘制 Kaplan-Meier 曲线评估患者生存期,采用 Log-rank 检验比较两组患者生存时间;采用 Cox 回归模型对影响患者术后生存时间的因素进行多因素分析;采用 Spearman 相关性检验分析胃腺癌组织中 NCOA5 与 E-Cadherin 表达的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 进展期胃腺癌组织中 NCOA5 的表达与患者临床病理特征关系

两组患者的肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况及脉管侵犯情况差异显著($\chi^2=4.219\sim12.315, P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同组织学类型进展期胃腺癌组织中 NCOA5 高表达患者构成比比较

所有胃腺癌患者中,管状腺癌 44 例(NCOA5 高表达者占 63.0%),乳头状腺癌 19 例(NCOA5 高表达者占 42.1%),黏液腺癌 5 例(NCOA5 高表达者占 40.0%),印戒细胞癌 7 例(NCOA5 高表达者占 28.6%),非印戒细胞型低黏附性癌 30 例(NCOA5 高表达者占 23.3%)。Fisher 精确检验结果显示,上述各组织学类型中 NCOA5 高表达患者构成比差异具有显著性,其中非印戒细胞型低黏附性癌组织中 NCOA5 高表达患者构成比显著低于管状腺癌组织 ($P<0.001$)。见图 1。

2.3 进展期胃腺癌组织与相应癌旁组织 NCOA5 高表达患者构成比比较

免疫组化染色结果显示,在 105 例患者的进展期胃腺癌组织中,NCOA5 高表达者 49 例,低表达者 56 例;而在相应癌旁组织中,高表达者 11 例,低表达者 94 例。McNemar 配对检验结果显示,胃腺癌组织 NCOA5 高表达患者构成比显著高于相应癌旁组织 NCOA5 高表达患者 ($P<0.001$)。

表 1 进展期胃腺癌组织中 NCOA5 的表达与患者临床病理特征的关系[例(χ/%)]

临床特征	NCOA5 低表达组 (n=56)	NCOA5 高表达组 (n=49)	χ^2	P
性别				
男	42(75.0)	36(73.5)		
女	14(25.0)	13(26.5)	0.032	0.858
年龄				
≥60 岁	31(55.4)	31(63.3)		
<60 岁	25(44.6)	18(36.7)	0.676	0.411
分化程度				
高-中分化	25(44.6)	27(55.1)		
低分化	31(55.4)	22(44.9)	1.144	0.285
肿瘤大小				
≥5 cm	36(64.3)	35(71.4)		
<5 cm	20(35.7)	14(28.6)	0.609	0.435
浸润深度				
T ₂	7(12.5)	14(28.6)		
T ₃ ~T ₄	49(87.5)	35(71.4)	4.219	0.040
淋巴结转移				
有	48(85.7)	28(57.1)		
无	8(14.3)	21(42.9)	10.672	<0.001
脉管侵犯				
有	49(87.5)	28(57.1)		
无	7(12.5)	21(42.9)	12.315	<0.001
TNM 分期				
Ⅱ 期	14(25.0)	21(42.9)		
Ⅲ~Ⅳ 期	42(75.0)	28(57.1)	3.750	0.053

2.4 进展期胃腺癌原发灶与相应淋巴结转移灶中 NCOA5 高表达患者构成比比较

共对 27 例淋巴结转移患者测定了转移灶中的 NCOA5 表达水平,其中 21 例存在原发灶 NCOA5 高表达,6 例低表达;9 例淋巴结转移灶 NCOA5 高表达,18 例低表达。McNemar 配对检验结果显示,胃腺癌原发灶中 NCOA5 高表达患者构成比显著高于相应淋巴结转移灶 ($P<0.001$)。

2.5 进展期胃腺癌组织中 NCOA5 与 E-Cadherin 表达水平的相关性分析

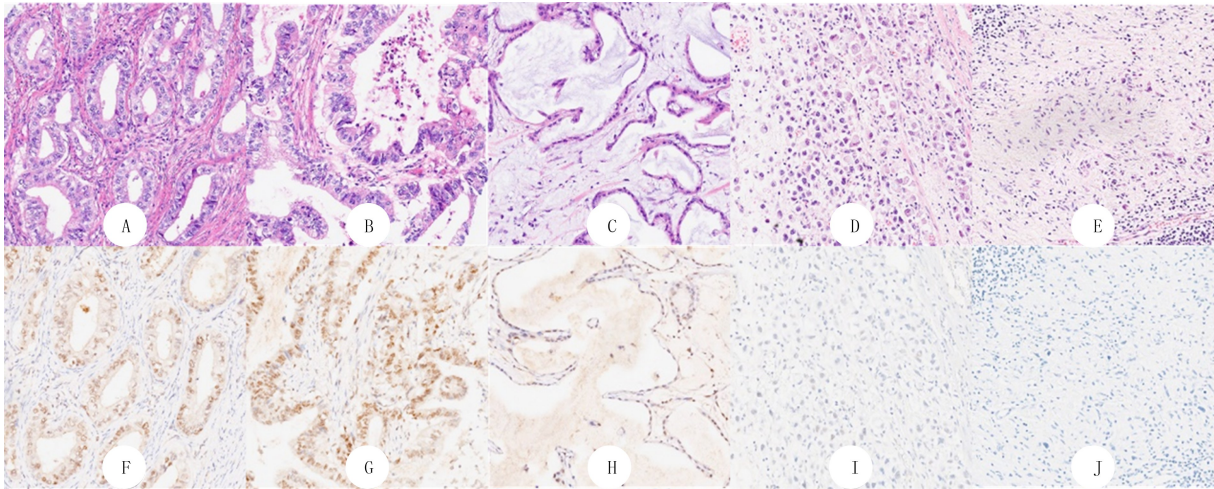
全部患者中,有 35 例患者癌组织中同时存在 NCOA5 及 E-Cadherin 高表达,14 例患者 NCOA5 高表达、E-Cadherin 低表达,28 例患者 NCOA5 低

表达、E-Cadherin 高表达,还有 28 例患者 NCOA5 及 E-Cadherin 均低表达。Spearman 相关性分析结果显示,进展期胃腺癌组织当中 NCOA5 与 E-Cadherin 的表达呈正相关($r=0.218,P<0.05$)。

2.6 进展期胃腺癌组织中 NCOA5 表达情况与患者术后生存期的关系

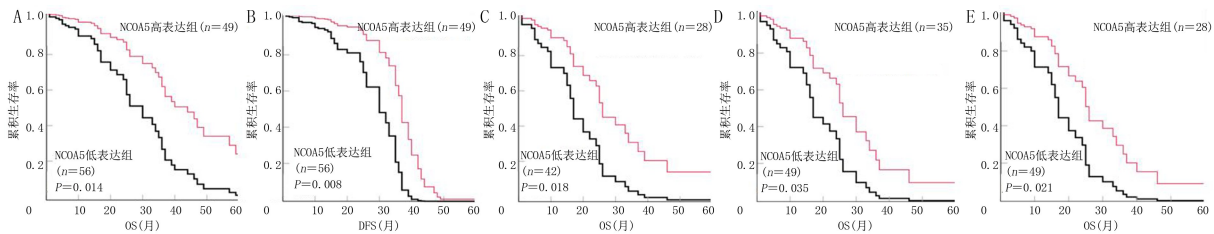
NCOA5 高表达组和低表达组患者的 OS 中位数分别为 42、34 个月,DFS 中位数分别为 35、29 个月;Log-rank 检验结果显示,NCOA5 高表达组患者术后 OS、DFS 显著长于 NCOA5 低表达组($\chi^2 =$

6.074、6.943, $P<0.05$),见图 2A、B。TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期患者中,NCOA5 高表达组和低表达组 OS 中位数分别为 36、27 个月;浸润深度为 $T_3\sim T_4$ 患者中,NCOA5 高表达组和低表达组 OS 中位数分别为 32、25 个月;脉管侵犯阳性患者中,NCOA5 高表达组和低表达组 OS 中位数分别为 34、26 个月;Log-rank 检验结果显示,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、浸润深度 $T_3\sim T_4$ 及脉管侵犯阳性患者中,NCOA5 高表达组 OS 长于 NCOA5 低表达组($\chi^2 =4.468\sim 5.629,P<0.05$),见图 2C~E。



A~E:管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌及非印戒细胞型低黏附性癌组织(HE 染色,200 倍);F~J:A~E 对应组织中 NCOA5 染色结果(免疫组化染色,200 倍)

图 1 不同组织学类型进展期胃腺癌组织 HE 染色及 NCOA5 表达情况



A:NCOA5 的表达与全部胃腺癌患者 OS 关系,B:NCOA5 的表达与全部胃腺癌患者 DFS 关系,C:NCOA5 的表达与Ⅲ~Ⅳ期胃腺癌患者 OS 关系,D:NCOA5 的表达与浸润深度 $T_3\sim T_4$ 胃腺癌患者 OS 关系,E:NCOA5 的表达与脉管侵犯阳性胃腺癌患者 OS 关系

图 2 进展期胃腺癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.7 进展期胃腺癌患者术后生存时间的影响因素分析

将进展期胃腺癌组织中 NCOA5 表达情况及可能影响胃腺癌术后生存期的临床病理特征参数作为自变量,将患者术后 5 年 OS 及 DFS 作为因变量,纳入 Cox 回归模型进行影响因素分析。自变量(赋值)如下:性别(男性=参照)、年龄(<60 岁=参照)、分化程度(高-中分化=参照)、肿瘤浸润深度(T_2 =参照)、TNM 分期(Ⅱ期=参照)、淋巴结转移(阴性=参照)、脉管侵犯(阴性=参照)、癌组织中

NCOA5 的表达(低表达=参照)。Cox 回归分析结果显示,肿瘤浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移、脉管侵犯、癌组织 NCOA5 的表达均为进展期胃腺癌患者术后 5 年 OS 的影响因素($P<0.05$),上述各指标以及肿瘤大小则为进展期胃腺癌病人术后 5 年 DFS 的影响因素($P<0.05$)。多因素回归分析结果显示,癌组织 NCOA5 的表达、TNM 分期和淋巴结转移是进展期胃腺癌病人术后 OS 和 DFS 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 2、3。

2.8 进展期胃腺癌组织 NCOA5 与 EMT 相关基因

表达水平的相关性分析

R 语言分析结果显示,进展期胃腺癌组织当中 *NCOA5* 与 *E-Cadherin* mRNA 表达水平呈正相关

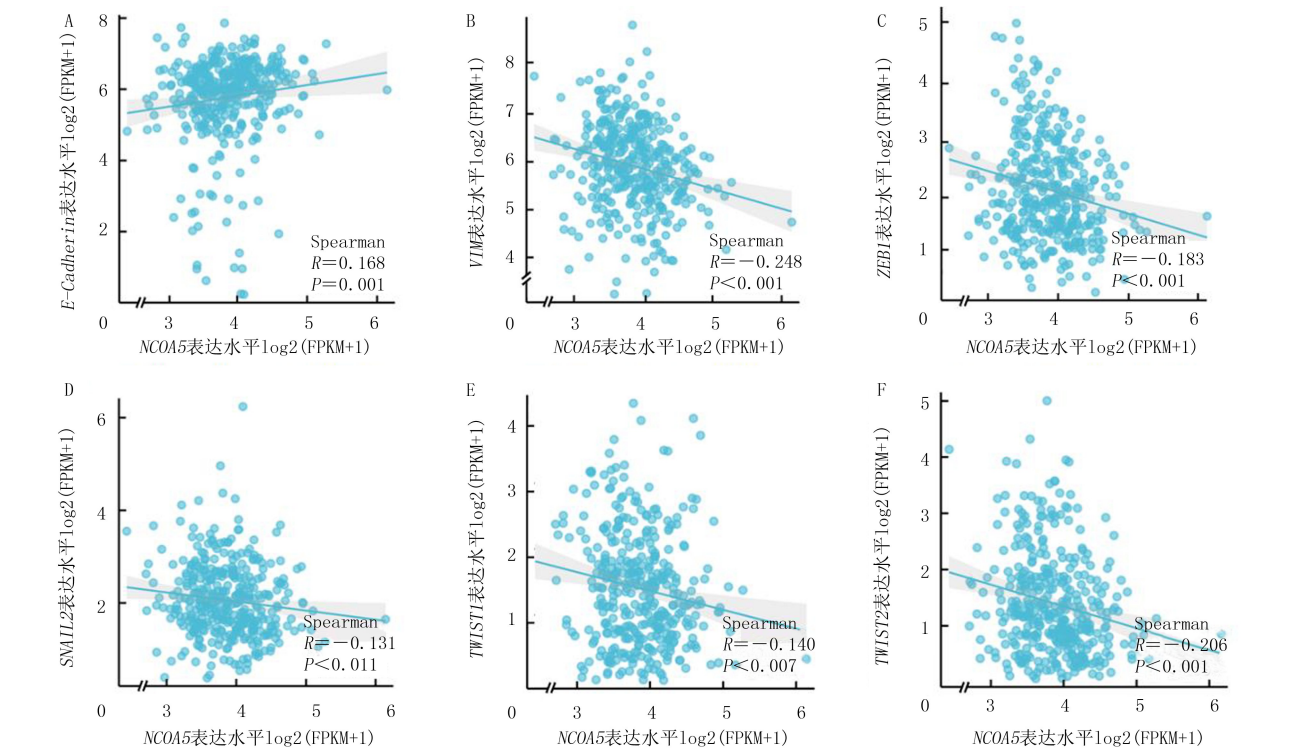
($r=0.168, P<0.05$),而与 *VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1* 和 *TWIST2* mRNA 的表达水平均呈负相关($r=-0.248\sim-0.131, P<0.05$)。见图 3。

表 2 进展期胃腺癌患者 OS 影响因素分析

变量	单因素				多因素			
	β	$SE(\beta)$	HR(95%CI)	P	β	$SE(\beta)$	HR(95%CI)	P
性别	-0.535	0.339	0.586(0.301~ 1.139)	0.115				
年龄	0.300	0.289	1.350(0.766~ 2.380)	0.299				
肿瘤大小	0.646	0.329	1.909(1.001~ 3.641)	0.050				
分化程度	-0.327	0.281	0.721(0.416~ 1.250)	0.244				
浸润深度	0.674	0.330	1.962(1.028~ 3.743)	0.041				
TNM 分期	1.432	0.357	4.189(2.097~ 8.438)	<0.001	1.192	0.527	3.293(1.173~ 9.248)	0.024
淋巴结转移	2.354	0.375	10.524(5.044~21.956)	<0.001	1.812	0.485	6.121(2.366~15.834)	<0.001
脉管侵犯	1.244	0.307	3.468(1.899~ 6.335)	<0.001				
NCOA5 表达情况	-1.636	0.324	0.195(0.103~ 0.367)	<0.001	-1.401	0.407	0.246(0.111~ 0.548)	<0.001

表 3 进展期胃腺癌患者 DFS 影响因素分析

变量	单因素				多因素			
	β	$SE(\beta)$	HR(95%CI)	P	β	$SE(\beta)$	HR(95%CI)	P
性别	-0.592	0.341	0.553(0.284~ 1.078)	0.082				
年龄	0.234	0.291	1.264(0.715~ 2.235)	0.420				
肿瘤大小	0.736	0.341	2.088(1.069~ 4.078)	0.031				
分化程度	-0.234	0.280	0.791(0.457~ 1.368)	0.402				
浸润深度	0.778	0.343	2.177(1.112~ 4.261)	0.023				
TNM 分期	1.591	0.377	4.911(2.344~10.288)	<0.001	1.041	0.502	2.832(1.059~ 7.577)	0.038
淋巴结转移	2.662	0.439	14.324(6.064~33.835)	<0.001	1.969	0.486	7.163(2.761~18.584)	<0.001
脉管侵犯	1.369	0.317	3.930(2.109~ 7.321)	<0.001				
NCOA5 表达情况	-1.568	0.322	0.208(0.111~ 0.391)	<0.001	-1.357	0.404	0.257(0.117~ 0.568)	<0.001



A~F 依次为 *NCOA5* 与 *E-Cadherin*、*ZEB1*、*VIM*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2* mRNA 表达水平的相关性

图 3 进展期胃腺癌组织 *NCOA5* 与 EMT 相关基因表达水平的相关性

3 讨 论

NCOA5 是一种细胞内核受体辅助调节因子,可以对核受体的转录活性进行调控,从而发挥转录抑制或者激活的作用^[16-17]。目前已有许多研究表明,NCOA5 在肿瘤中的异常表达与肿瘤的发生、发展和患者预后密切相关。研究报道,结直肠癌组织中 NCOA5 表达上调,并促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[8];HE 等^[18]的研究也发现,敲低肝癌细胞中的 NCOA5 可抑制 EMT 过程,从而降低肿瘤细胞的增殖和迁移能力。上述研究均表明 NCOA5 在肿瘤进展中发挥促癌基因功能。另有研究发现,NCOA5 在食管鳞状细胞癌组织中多呈低表达,且与该类患者预后不良相关^[7];而 NCOA5 在甲状腺乳头状癌及宫颈癌组织中低表达且促进癌转移^[19-20]。这些研究提示,NCOA5 在肿瘤进展中也可发挥抑癌基因功能。

胃腺癌是胃癌中最常见的病理类型,其起源于胃黏膜上皮细胞,发病比例约占胃癌的 90%^[21]。胃腺癌发病的危险因素包括幽门螺杆菌感染、遗传变异等多种因素^[22]。目前有关 NCOA5 与胃腺癌关系的研究较少,有研究认为 NCOA5 低表达可能促进胃癌的发生、发展^[13]。本研究中 NCOA5 高、低表达组胃腺癌患者的肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况及脉管侵犯情况差异显著,表明 NCOA5 的表达可能与肿瘤的侵袭及转移密切相关。进一步检测不同组织学亚型胃腺癌组织中 NCOA5 的表达情况,发现非印戒细胞型低黏附性癌组织中 NCOA5 高表达患者构成比显著低于管状腺癌组织;另外,进展期胃腺癌相应癌旁组织及淋巴结转移灶中 NCOA5 高表达患者构成比显著低于癌组织。上述结果提示胃腺癌侵袭和转移过程中可能会伴有 NCOA5 低表达,且 NCOA5 低表达可能与肿瘤细胞的黏附性降低相关。这与 NCOA5 在食管癌^[7]、甲状腺癌^[19]以及宫颈癌^[20]中表达情况的相关研究结果一致,提示 NCOA5 在胃腺癌发展过程中可能扮演着“抑癌基因”的角色,但其具体生物学作用及分子机制尚待进一步探讨。

EMT 是上皮来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程^[23-24]。鉴于 NCOA5 可能在胃腺癌侵袭和转移过程中发挥作用,而细胞之间黏附性降低往往对应 E-Cadherin 蛋白低表达,本研究通过免疫组化染色对 NCOA5 及 E-Cadherin 的表达情况进行了相关性分析,结果表明进展期胃

腺癌组织中 NCOA5 与 E-Cadherin 表达呈正相关。为从分子水平进一步验证和补充免疫组化染色结果,本研究又分析了 TCGA 数据库胃腺癌组织中 NCOA5 与 EMT 相关基因表达水平之间关系的相关资料。EMT 相关基因主要包括了 *E-Cadherin*、*VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2*,其中 *E-Cadherin* 能够抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[25],其他几种基因则通过抑制 *E-Cadherin* 表达以增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[26-27]。TCGA 数据库分析结果显示,NCOA5 与 *E-Cadherin* 表达水平呈正相关,与免疫组化染色的结果一致,同时提示了 NCOA5 可能通过抑制 EMT 从而抑制胃腺癌的转移;此外,NCOA5 与 *VIM*、*ZEB1*、*SNAIL2*、*TWIST1*、*TWIST2* mRNA 表达水平呈负相关也支持了上述结论。

本研究中胃腺癌患者生存预后分析结果显示,NCOA5 高表达组患者的 OS 及 DFS 长于低表达组,提示 NCOA5 低表达与患者较差的预后有关。进一步对患者分层分析发现,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、浸润程度 T₃~T₄及脉管侵犯阳性的 NCOA5 高表达组患者的 OS 也均长于低表达组,表明 NCOA5 低表达与不良预后的关系在高 TNM 分期、深浸润和脉管侵犯患者当中尤为相关。本研究还显示,NCOA5 表达水平、TNM 分期及淋巴结转移情况是进展期胃腺癌患者术后 5 年 OS 及 DFS 的独立影响因素。依据 TNM 分期及淋巴结转移可从解剖学层面评估胃腺癌患者预后,而依据 NCOA5 表达水平可从分子层面评估患者预后,NCOA5 有望成为预测进展期胃腺癌患者预后的生物标志物,未来研究可进一步探讨其作为该病治疗靶点的可行性。

综上所述,进展期胃腺癌患者癌组织 NCOA5 呈高表达,但 NCOA5 低表达患者的术后生存期更短,NCOA5 可能通过抑制肿瘤细胞的 EMT 过程抑制胃腺癌转移。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZZLL29132)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则守则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:所有作者均参与了研究设计;孙艺菲、蒋艳霞、周璇参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer sta-

tistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.

[2] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024,46(3):221-231.

[3] 汤华晓,宋连连. 胃上皮内瘤变及早期胃癌内镜切除术前病理结果对比分析[J]. 中国实用医药, 2020,15(1):57-58.

[4] 解亦斌,田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略[J]. 中华医学杂志, 2018,98(24):1897-1898.

[5] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019,144(8):1941-1953.

[6] LIU C Y, FENG G S. NCOA5, a molecular link between type 2 diabetes and liver cancer[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(3):106-108.

[7] CHEN G Q, TIAN H, YUE W M, et al. NCOA5 low expression correlates with survival in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Med Oncol, 2014,31(12):376.

[8] SUN K L, WANG S, HE J, et al. NCOA5 promotes proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells via activation of PI3K/AKT pathway[J]. Oncotarget, 2017,8(64): 107932-107946.

[9] GAO S L, LI A M, LIU F Y, et al. NCOA5 haploinsufficiency results in glucose intolerance and subsequent hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2013, 24(6):725-737.

[10] 季晓亮,杨国建,王旭文,等. 甲状腺乳头状癌组织 NCOA5 表达及临床意义[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021,31(1):47-49.

[11] XIA E J, HU W J, BHANDARI A, et al. Nuclear receptor coactivator 5 is correlated with progression in breast carcinoma [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(18):2520-2524.

[12] LI G Q, SHAO Y H, GUO H C, et al. microRNA-27b-3p down-regulates FGF1 and aggravates pathological cardiac remodelling[J]. Cardiovasc Res, 2022,118(9):2139-2151.

[13] 刘松杰,闫东红,徐兵. 胃癌组织核受体辅激活蛋白 5 的表达变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2016,56(40):67-69.

[14] 李军,王宏坤,万海玉,等. COX-2 和 NCOA5 在甲状腺乳头状癌淋巴结转移灶中的表达及应用[J]. 医学研究杂志, 2021,50(10):133-137,21.

[15] UHEYAMA H, YAO T, AKAZAWA Y, et al. Gastric epithelial neoplasm of fundic-gland mucosa lineage: Proposal for a new classification in association with gastric adenocarcinoma of fundic-gland type[J]. J Gastroenterol, 2021,56(9):814-828.

[16] SAUVÉ F, MCBROOM L D, GALLANT J, et al. CIA, a novel estrogen receptor coactivator with a bifunctional nuclear receptor interacting determinant[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(1):343-353.

[17] ILIEV D B, SKJÆVELAND I, JØRGENSEN J B. CpG oligonucleotides bind TLR9 and RRM-containing proteins in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. BMC Immunol, 2013,14:12.

[18] HE J C, ZHANG W, LI A M, et al. Knockout of NCOA5 impairs proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018,500(2):177-183.

[19] ZHENG Z C, WANG Q X, ZHANG W, et al. A novel tumor suppressor gene NCOA5 is correlated with progression in papillary thyroid carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2018,11: 307-311.

[20] LIANG Y, ZHANG T L, SHI M D, et al. Low expression of NCOA5 predicts poor prognosis in human cervical cancer and promotes proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cell lines by regulating Notch3 signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019,120(4):6237-6249.

[21] 赵红岩,李红. 胃腺癌组织中 LRIG1 蛋白的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2016,43(6):489-491.

[22] 马乾宸,张本炎,芮炜玮,等. 中国 3071 例胃癌病理分型分析 [J]. 诊断学理论与实践, 2022,21(5):560-566.

[23] 潘琦璐,马礼兵. 上皮-间质转化在恶性肿瘤发病和侵袭转移中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020,36(17):2443-2447.

[24] 张彦璐,陈影,应国清. 上皮间质转化在肿瘤侵袭转移中的研究进展[J]. 浙江化工, 2019,50(7):11-15.

[25] FITZGERALD R C, CALDAS C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer[J]. Gut, 2004,53(6):775-778.

[26] BUSTAMANTE A, BARITAKI S, ZARAVINOS A, et al. Relationship of signaling pathways between RKIP expression and the inhibition of EMT-inducing transcription factors SNAIL1/2, TWIST1/2 and ZEB1/2 [J]. Cancers, 2024, 16(18):3180.

[27] LI B, LOU G C, ZHOU J Y. MT1-MMP promotes the proliferation and invasion of gastric carcinoma cells via regulating vimentin and E-cadherin [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 2519-2526.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

作者书写论文分类号须知

为便于论文分类索引,本刊增设论文分类号。按《中国图书馆分类法》(第 5 版)标注,一般只标注 1 个即可,若一篇论文涉及多个学科,在主干分类号之后还可以标注 1~3 个相关学科的分类号。论文分类号放在中文关键词的下方,单独起行,不需标注英文分类号。例如:“骨质疏松病人腰背痛情况的临床调查”一文,在关键词下方标注:中图分类号 R681.55。请作者来稿时遵照执行。