

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.15.014  
文章编号: 1005-8982 (2021) 15-0081-07

临床研究·论著

## 肢体脂肪肉瘤组织中沉默信息调节因子2相关酶1的表达及其与预后的关系\*

徐凤周<sup>1</sup>, 吴宏增<sup>2</sup>, 刘永强<sup>1</sup>, 张进明<sup>2</sup>, 何红艳<sup>2</sup>

(1. 石家庄市人民医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

**摘要:** **目的** 探讨沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)在肢体脂肪肉瘤组织中的表达及其与预后的关系。**方法** 采取回顾性病例对照研究方法。使用免疫组织化学SP法检测67例肢体脂肪肉瘤患者脂肪肉瘤组织中SIRT1蛋白的表达, 并与其中11例肢体脂肪肉瘤肺转移组织和30例正常肢体脂肪瘤组织比较。比较不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者SIRT1蛋白的阳性表达率。多因素Cox逐步回归模型分析影响肢体脂肪肉瘤患者生存预后的危险因素。**结果** 正常肢体脂肪瘤组织、肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率分别为10.00%、59.70%及90.91%, 3组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率均高于正常肢体脂肪瘤组织( $P < 0.014$ ), 肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率高于肢体脂肪肉瘤组织( $P < 0.014$ )。肢体脂肪肉瘤患者不同性别、年龄、肿瘤大小及发病部位的SIRT1蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 不同肿瘤深度、Enneking外科分期、病理学类型及有无肺转移患者的SIRT1蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。40例SIRT1蛋白阳性表达者中存活13例, 死亡27例, 最短总生存期为2个月, 最长总生存期为74个月。27例SIRT1蛋白阴性表达者中存活20例, 死亡7例, 最短总生存期为5个月, 最长总生存期为81个月。SIRT1蛋白阳性表达者的总生存期短于SIRT1蛋白阴性表达者( $P < 0.05$ )。不同年龄、Enneking外科分期、SIRT1蛋白表达、病理学类型及有无肺转移患者的生存预后比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同性别、肿瘤大小、发病部位及肿瘤深度患者的生存预后比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Cox逐步回归模型结果显示, SIRT1蛋白阳性表达者的死亡风险是SIRT1蛋白阴性表达者的1.403倍( $P < 0.05$ )。**结论** SIRT1蛋白的异常表达可能与肢体脂肪肉瘤的发生发展和侵袭转移有关, SIRT1蛋白不仅在肢体脂肪肉瘤组织和肢体脂肪肉瘤肺转移组织中高度表达, 且与患者预后显著相关, 可作为临床判断肢体脂肪肉瘤预后的一个潜在标志物。

**关键词:** 肢体脂肪肉瘤; 沉默信息调节因子2相关酶1; 病理特征; 侵袭转移; 预后  
**中图分类号:** R738.6 **文献标识码:** A

## Expression of silencing information regulator 2-associated enzyme 1 in liposarcoma of extremities and its relationship with prognosis\*

Feng-zhou Xu<sup>1</sup>, Hong-zeng Wu<sup>2</sup>, Yong-qiang Liu<sup>1</sup>, Jin-ming Zhang<sup>2</sup>, Hong-yan He<sup>2</sup>

(1. Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Hebei Medical University Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of SIRT1 in liposarcomas of extremities and its relationship with prognosis. **Methods** A retrospective case-control study was used. The expression of SIRT1 protein in liposarcomas of 67 patients with limb liposarcoma was detected by immunohistochemical SP method, and

收稿日期: 2021-02-08

\* 基金项目: 2018年度河北省医学科学研究重点课题计划 (No: 20180564)

compared with 11 cases of lung metastases and 30 cases of normal lipoma. In addition, the clinical pathology features and prognosis of patients with Liposarcoma of extremities were analyzed. **Results** The positive expression rates of SIRT1 protein were 10.00%, 59.70%, and 90.91% in lipoma, liposarcoma, liposarcoma with lung metastases, respectively, with significant difference ( $P < 0.05$ ), and the positive expression rate of SIRT1 protein in liposarcomas and liposarcomas with lung metastasis was significantly higher than that in lipomas of Limbs ( $P < 0.014$ ), the positive expression rate of SIRT1 protein in liposarcomas with lung metastasis was higher than that in liposarcomas ( $P < 0.014$ ). There were no significant differences in the expression of SIRT1 protein in different sex, age, tumor size, and location ( $P > 0.05$ ). There were significant differences in the expression of SIRT1 protein among different tumor depths, Enneking stage, pathological types, and patients with or without Pulmonary Metastasis ( $P < 0.05$ ). Among 40 SIRT1 positive patients, 13 survived, 27 died, the minimum total survival time was 2 months, the longest total survival time was 74 months. Among the 27 SIRT1 negative patients, 20 survived and 7 died. The minimum overall survival time was 5 months and the maximum overall survival time was 81 months. The Kaplan-Meier survival curve showed that the total survival time of SIRT1 positive subjects was significantly shorter than that of SIRT1 negative subjects ( $P < 0.05$ ). The results of Log-rank test showed that there were significant differences in age, Enneking stage, expression of SIRT1 protein, pathological type, and survival prognosis of patients with or without pulmonary metastasis ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in survival outcome among different sex, tumor size, location, and depth of tumor ( $P < 0.05$ ). Cox stepwise regression model showed that the mortality risk of SIRT1 positive was 1.403 times higher than that of SIRT1 negative ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The abnormal expression of SIRT1 protein may be related to the development, invasion, and metastasis of liposarcomas. SIRT1 protein is highly expressed not only in liposarcomas of limbs but also in lung metastases, with potential as a prognostic marker of limb liposarcomas.

**Keywords:** liposarcoma, limb; silencing information regulator 2-associated Enzyme 1; pathology; invasion and metastasis; prognosis

软组织肉瘤 (soft tissue sarcoma, STS) 属于恶性肿瘤, 占成人实性恶性肿瘤的 1%<sup>[1]</sup>。而脂肪肉瘤是最常见的 STS 之一, 亦可见于儿童和青少年。脂肪肉瘤主要起源于原始间充质细胞, 占恶性软组织肿瘤的 16% ~ 18%<sup>[2]</sup>, 好发于深部软组织, 通常见于肢体和腹膜后等位置, 其中肢体脂肪肉瘤约占肢体 STS 的 24%。手术根治性切除是目前肢体脂肪肉瘤最有效的治疗手段, 但由于缺乏有效的术后辅助治疗, 肢体脂肪肉瘤的长期疗效欠佳。不断复发和多次手术不仅使患者身心承受着极大的痛苦, 同时也给患者家庭和社会带来沉重的经济负担<sup>[3]</sup>。因此加强对肢体脂肪肉瘤的临床和基础研究, 积极寻找新的治疗靶点具有重要意义。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silencing information regulator 2-associated enzyme 1, SIRT1) 是一种组蛋白去乙酰化酶, 可通过对组蛋白去乙酰化修饰, 实现调控细胞生长、分化与新陈代谢等生物学功能<sup>[4-6]</sup>。既往研究表明<sup>[7-9]</sup>, SIRT1 在多数恶性肿瘤组织中均有异常表达, 且与肿瘤恶性程度相关。SIRT1 既有癌基因作用, 又有抑癌基因作用, 对癌基因与抑癌基因平衡

关系起着重要调控作用。目前随着医学界对 SIRT1 研究的不断深入, SIRT1 可能作为治疗恶性肿瘤的靶点逐渐受到临床重视。本研究通过分析 SIRT1 在肢体脂肪肉瘤组织中的表达及其对患者预后的影响, 为肢体脂肪肉瘤的临床诊治及预后评估提供指导依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2019 年 1 月于河北医科大学附属第四医院择期行手术治疗的肢体脂肪肉瘤的患者资料, 并随访预后。纳入标准: ①术前未接受新辅助放、化疗; ②经手术病理检查确诊为原发性肢体脂肪肉瘤; ③未合并其他恶性肿瘤或严重伴发疾病; ④手术切缘均为阴性。排除标准: ①临床病历资料不完整; ②围手术期死亡。最终 67 例肢体脂肪肉瘤患者纳入本研究。其中, 男性 37 例, 女性 30 例; 年龄 38 ~ 80 岁, 平均 (54.6 ± 9.4) 岁; 肿瘤最大径线 3 ~ 25 cm, 平均最大径线 (12.7 ± 6.1) cm; 11 例有肺转移。同时选取同期 30 例正常肢体脂肪瘤组织

作对照,纳入者经术后病理学检查确诊为肢体脂肪瘤。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属术前自愿签署知情同意书。

## 1.2 主要试剂

一抗鼠抗人 SIRT1 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司 (1:500),二抗兔抗鼠 IgG 抗体购自北京碧云天生物公司 (1:1000)。抗体外试剂购自武汉博士德生物工程有限公司。

## 1.3 方法

采用免疫组织化学法检测 30 例正常肢体脂肪瘤组织、67 例肢体脂肪肉瘤组织及 11 例肢体脂肪肉瘤肺转移组织中 SIRT1 蛋白的表达,分析 SIRT1 蛋白表达与肢体脂肪肉瘤患者临床病理特征的关系,以及 SIRT1 蛋白表达对肢体脂肪肉瘤患者生存预后的影响。

### 1.3.1 链菌素亲生物素-过氧化酶连接法(SP法)

①病理组织石蜡切片,68℃烘烤固片,20 min;②常规二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水;③阻断内源性过氧化物酶:0.3%过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),37℃孵育 10 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗3次,每次5 min;④抗原修复:置于枸橼酸钠缓冲液(pH值为6.0)修复;⑤封闭:加1:20正常山羊血清,室温下封闭10 min;⑥一抗:封闭后吸去正常羊血清,不洗,直接加一抗,4℃冰箱孵育过夜;⑦PBS冲洗3次,5 min/次;⑧二抗:37℃,30 min,PBS冲洗3次,5 min/次;⑨滴加过氧化物酶标记的链霉素卵白素工作液,37℃孵育30 min,PBS冲洗3次,5 min/次;⑩二氨基联苯胺(DAB)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>反应染色,自来水充分冲洗后,苏木精复染,常规脱水、透明、干燥、封片,光镜下观察。

1.3.2 结果判定<sup>[10]</sup> ①按照染色强度:无色计0分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分。②按照阳性细胞数:总数<5%计0分,5%~25%计1分,>25%~50%计2分,>50%计3分。以①×②为最终得分,得分0~3分为阴性(-),≥4分为阳性(+)

## 1.4 随访

通过电话和门诊方式进行随访,以了解患者生存情况。从手术当天至死亡或最近1次随访的间隔为“随访时间”。从手术当天至任何因素所致死亡或最近1次随访时间为“总生存期”。“截断”事件即患者在最近1次随访仍然存活。随访至2019年10月31日。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以构成比或率表示,比较做 $\chi^2$ 检验,进一步两两比较采用 $\chi^2$ 分割法(检验水准 $\alpha=0.014$ );Kaplan-Meier法绘制生存曲线,比较用Log-rank $\chi^2$ 检验;影响因素的分析用多因素Cox逐步回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

67例肢体脂肪肉瘤患者均获得术后随访,随访时间为2~81个月,中位随访时间为39个月。至随访结束,67例肢体脂肪肉瘤患者中死亡34例,死因均为肿瘤复发。

### 2.2 正常肢体脂肪瘤组织、肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率的比较

正常肢体脂肪瘤组织、肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步两两比较,肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率高于正常肢体脂肪瘤组织( $P<0.014$ ),肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率高于肢体脂肪肉瘤组织( $P<0.014$ )。见表1和图1。

表1 正常肢体脂肪瘤组织、肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白表达阳性率的比较

组别	n	SIRT1蛋白阳性 例(%)
正常肢体脂肪瘤组织	30	3(10.00)
肢体脂肪肉瘤组织	67	40(59.70) <sup>①</sup>
肢体脂肪肉瘤肺转移组织	11	10(90.91) <sup>①②</sup>
$\chi^2$ 值		29.059
P值		0.000

注:①与正常肢体脂肪瘤组织比较, $P<0.014$ ;②与肢体脂肪肉瘤组织比较, $P<0.014$ 。

### 2.3 不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者SIRT1蛋白阳性表达率的比较

不同性别、年龄、肿瘤大小及发病部位的肢体脂肪肉瘤患者SIRT1蛋白阳性表达率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同肿瘤深度、Enneking

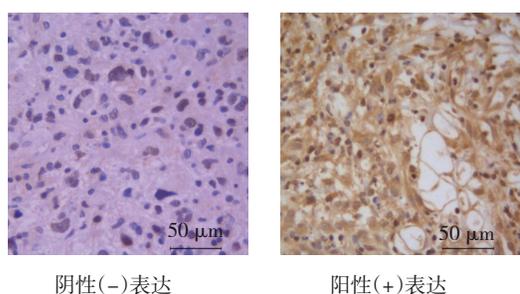


图 1 SIRT1 蛋白在肢体脂肪肉瘤组织中的表达

外科分期、病理学类型及有无肺转移肢体脂肪肉瘤患者的 SIRT1 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者 SIRT1 蛋白阳性表达率比较

临床病理特征	n	阳性表达 例(%)	$\chi^2$ 值	P值
<b>性别</b>				
男	37	23(62.16)	0.208	0.648
女	30	17(56.67)		
<b>年龄</b>				
≥ 50 岁	46	30(65.22)	1.856	0.173
< 50 岁	21	10(47.62)		
<b>肿瘤最大直径</b>				
≥ 5 cm	54	33(61.11)	0.230	0.632
< 5 cm	13	7(53.85)		
<b>发病部位</b>				
上肢	13	7(53.85)	1.344	0.511
下肢	47	30(63.83)		
躯干	7	3(42.86)		
<b>肿瘤深度</b>				
浅表	7	1(14.29)	4.759	0.029
深部	60	39(65.00)		
<b>Enneking 外科分期</b>				
I 期	31	13(41.94)	9.235	0.010
II 期	25	17(68.00)		
III 期	11	10(90.91)		
<b>病理学类型</b>				
高分化型/去分化型	34	15(44.12)	7.220	0.027
黏液样/圆细胞型	22	16(72.73)		
多形性型	11	9(81.82)		
<b>肺转移</b>				
有	11	10(90.91)	3.889	0.049
无	56	30(53.57)		

## 2.4 SIRT1 蛋白阳性表达者和阴性表达者总体生存分析

随访期间, 40 例 SIRT1 蛋白阳性表达者中存活 13 例, 死亡 27 例; 最短总生存期为 2 个月, 最长总生存期为 74 个月。27 例 SIRT1 蛋白阴性表达者中存活 20 例, 死亡 7 例; 最短总生存期为 5 个月, 最长总生存期为 81 个月。两组生存曲线比较, 采用 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 15.796$ ,  $P = 0.000$ )。见图 2。

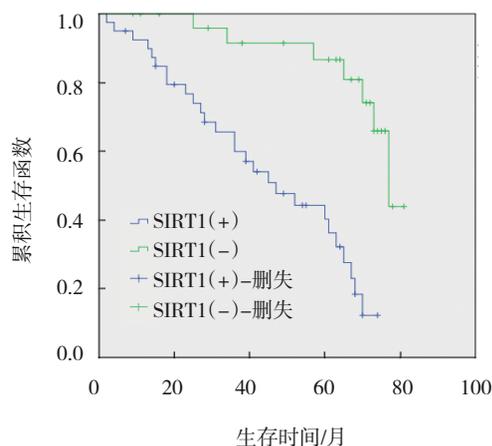


图 2 SIRT1 蛋白阳性表达者和阴性表达者总体生存曲线

## 2.5 不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者 1 年、3 年、5 年生存率的比较

不同年龄、Enneking 外科分期、SIRT1 蛋白表达、病理学类型及有无肺转移患者的 1 年、3 年、5 年生存率比较, 采用 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 不同性别、肿瘤大小、发病部位及肿瘤深度患者的 1 年、3 年、5 年生存率比较, 采用 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 2.6 肢体脂肪肉瘤患者生存预后的影响因素

将单因素分析中有统计学意义的年龄、Enneking 外科分期、SIRT1 蛋白表达、病理学类型及肺转移纳入多因素 Cox 逐步回归模型, 结果: 年龄 [ $\hat{R}R = 1.724$  (95% CI: 1.180, 3.075)]、Enneking 外科分期 [ $\hat{R}R = 1.379$  (95% CI: 1.015, 2.952)]、SIRT1 蛋白表达 [ $\hat{R}R = 1.403$  (95% CI: 1.068, 2.494)]、病理学类型 [ $\hat{R}R = 4.620$  (95% CI: 1.517, 10.325)] 及肺转移 [ $\hat{R}R = 6.641$  (95% CI: 1.655, 17.808)] 是影响肢体脂肪肉瘤患者生存预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者 1 年、3 年、5 年生存率的比较 (%)

临床病理特征	n	1 年生存率	3 年生存率	5 年生存率	$\chi^2$ 值	P 值
性别						
男	37	91.89	62.16	37.84	1.334	0.248
女	30	90.00	70.00	50.00		
年龄						
≥ 50 岁	46	89.13	58.70	34.78	4.654	0.031
< 50 岁	21	95.24	80.95	61.90		
肿瘤最大径线						
≥ 5 cm	54	90.74	64.81	40.74	0.639	0.424
< 5 cm	13	92.31	69.23	53.85		
发病部位						
上肢	13	92.31	76.92	53.85	2.653	0.109
下肢	47	91.49	63.83	42.55		
躯干	7	85.71	57.14	28.57		
肿瘤深度						
浅表	7	100.00	71.43	57.14	0.831	0.362
深部	60	90.00	65.00	41.67		
Enneking 外科分期						
I 期	31	96.77	80.65	64.52	10.537	0.001
II 期	25	88.00	63.64	40.91		
III 期	11	72.73	45.45	0.00		
病理学类型						
高分化型/去分化型	34	100.00	82.35	67.65	16.759	0.000
黏液样/圆细胞型	22	90.91	59.09	27.27		
多形性型	11	54.55	27.27	0.00		
肺转移						
有	11	54.55	27.27	0.00	21.849	0.000
无	56	98.21	73.21	51.79		
SIRT1 蛋白表达						
+	40	90.00	57.50	27.50	13.193	0.000
-	27	92.59	77.78	66.67		

表 4 影响肢体脂肪肉瘤患者生存预后的多因素 Cox 逐步回归分析参数

变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	P 值	$\hat{RR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.416	0.015	6.593	0.009	1.724	1.180	3.075
SIRT1 蛋白表达	0.725	0.353	5.225	0.014	1.403	1.068	2.494
Enneking 外科分期	0.384	0.122	3.019	0.021	1.379	1.015	2.952
病理学类型	-1.138	0.269	15.275	0.000	4.620	1.517	10.325
肺转移	1.308	0.418	32.542	0.000	6.641	1.655	17.808

### 3 讨论

脂肪肉瘤是一种由异型程度和分化程度不等

的脂肪细胞所组成的罕见的恶性肿瘤, 具有局部侵袭性强(呈局部浸润性或破坏性生长)、可多次

复发及可远处转移(血行转移至肺部是其最常见的转移方式)等特点<sup>[11-13]</sup>。该病患者一般主诉无明显诱因发现包块或肿物,本研究中67例肢体脂肪肉瘤患者中因无痛性肿块就诊者有51例,占76.12%。同时本研究中 $\geq 50$ 岁的患者有46例,占68.66%,说明此恶性肿瘤好发于高龄人群;男性略多于女性。由于肢体是脂肪肉瘤的常见发病部位之一,故本研究以肢体脂肪肉瘤为重点,且在67例肢体脂肪肉瘤患者中下肢发病占70.15%,与朱刚等<sup>[14]</sup>研究结果的下肢发病者占69.77%相似。另外本研究中下肢发病者主要发生于大腿部位,占85.11%;提示肢体脂肪肉瘤最常见的发病部位是大腿。世界卫生组织(WHO)软组织肿瘤分类(2002年版)中将脂肪肉瘤分为高分化型、去分化型、多形性型、黏液样/圆细胞型和混合型<sup>[15]</sup>。在本研究67例肢体脂肪肉瘤患者中高分化型/去分化型最为常见,占50.75%,其次为黏液样/圆细胞型,占32.84%,多形性型则相对较少,占16.42%,这与既往报道<sup>[16]</sup>结果大致相同。但不管是哪种病理分型,手术治疗仍是肢体脂肪肉瘤最主要的治疗手段,且应尽量做到广泛切除,保持切缘距离 $>1$  cm。不过多数肢体脂肪肉瘤发病部位位于深层肌肉间隙,与重要神经、血管临近,故很多情况下无法达到广泛切除的要求,加之术后尚无特效的辅助治疗方法,因此长期疗效并不理想。

SIRT1基因定位于人类染色体10q21.3,有8个内含子与9个外显子,长约33 kb,编码747个氨基酸,SIRT1蛋白质相对分子量120 kD,细胞核是其分布区域。SIRT1是第Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸( $\text{NAD}^+$ )具有依赖性,与组织细胞生长、衰老、凋亡以及能量代谢等有关<sup>[17-19]</sup>。SIRT1不仅能对组蛋白进行去乙酰化修饰,还可与多种非组蛋白质进行相互作用,共同参与基因沉默、能量代谢调节、细胞衰老、抗氧化应激、脱氧核糖核酸(DNA)损伤修复等多种生理、病理过程<sup>[20-21]</sup>。SIRT1在进行细胞自我修复与调整,增加细胞存活机会的同时,也可能会增加肿瘤细胞的存活机会,导致肿瘤细胞异常生长,使其凋亡受到抑制<sup>[22-23]</sup>。研究显示<sup>[24-25]</sup>,SIRT1在多种肿瘤细胞中的表达均有异常增加,如甲状腺癌、胃癌、胰腺癌等,SIRT1可能起着肿瘤促进作用。东星等<sup>[26]</sup>通过研究SIRT1蛋白在大肠癌组织中的表达得出,SIRT1蛋白表达随着大肠癌浸润深度的加

深、TNM分期的增加及淋巴结转移而升高,且SIRT1蛋白阳性表达者术后5年生存率低于SIRT1蛋白阴性表达者,该研究指出SIRT1蛋白表达的增加引发了大肠癌细胞浸润与转移。可见随着对SIRT1研究的不断深入,其在大肠癌和胃癌等多种恶性肿瘤中所扮演的角色逐渐被人们认识并争论,以SIRT1作为靶点来治疗甲状腺癌、消化系癌症等恶性肿瘤正逐渐成为研究的热点<sup>[27]</sup>。

笔者所在省份是肿瘤高发区,近年来肢体脂肪肉瘤的发病率、诊断率逐年升高,且部分患者已出现肺转移,大部分患者需采取外科手术联合新辅助化疗的方案进行治疗,手术和化疗给患者及家属造成了巨大的痛苦和经济损失,故而针对肢体脂肪肉瘤的早期干预性治疗是医生及患者非常关注的问题。为此本研究旨在检测肢体脂肪肉瘤及肢体脂肪肉瘤肺转移病灶中SIRT1蛋白的表达特征,并分析SIRT1蛋白表达水平与患者临床病理特征及预后的关系,以期为本省及全国的肢体脂肪肉瘤患者提供诊治依据。

本研究结果发现,正常肢体脂肪瘤组织、肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率分别为10.00%、59.70%及90.91%,肢体脂肪肉瘤组织及肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率均高于正常肢体脂肪瘤组织,而肢体脂肪肉瘤肺转移组织中SIRT1蛋白阳性表达率又高于肢体脂肪肉瘤组织。这提示SIRT1蛋白的异常表达在肢体脂肪肉瘤的发生、发展及侵袭转移中发挥着重要作用。本研究比较不同临床病理特征肢体脂肪肉瘤患者SIRT1蛋白阳性表达率发现,SIRT1蛋白的表达与肢体脂肪肉瘤患者的性别、年龄、肿瘤大小和发病部位均无关。但SIRT1蛋白表达强弱与肢体脂肪肉瘤患者的肿瘤深度、Enneking外科分期、病理学类型和肺转移有关,并呈现出SIRT1蛋白表达强者肿瘤侵袭能力和恶性程度往往较高,肺转移多见。同时本研究比较40例SIRT1阳性表达的肢体脂肪肉瘤患者与27例SIRT1阴性表达者的生存情况得出,SIRT1蛋白阳性表达者的总生存期短于SIRT1蛋白阴性表达者,SIRT1蛋白阳性表达者的1年、3年和5年生存率低于阴性表达者。说明SIRT1蛋白的表达强弱与肢体脂肪肉瘤患者的预后密切相关,SIRT1阳性表达者的预后较差。本研究发现,SIRT1阳性表达是影响肢体脂肪肉瘤患者预后的独立危险因素之一,SIRT1蛋

白阳性表达者的死亡风险是阴性表达者的 1.403 倍。针对 SIRT1 蛋白相关生物学行为, 采取沉默 *SIRT1* 基因表达、阻断 SIRT1 相关信号通路或干扰 SIRT1 蛋白合成的方法, 可能达到抑制肢体脂肪肉瘤发生发展及侵袭转移的目的。

综上所述, SIRT1 蛋白在肢体脂肪肉瘤中高表达, 其表达与肿瘤深度、Enneking 外科分期、病理学类型及肺转移有关, 影响患者预后。随着肿瘤分子生物学研究的不断深入, 本研究为今后肢体脂肪肉瘤患者采用以 SIRT1 蛋白作为靶点的分子靶向治疗提供了一定的参考价值。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 高天, 樊征夫, 方志伟. 软组织肉瘤分子靶向治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 7-13.
- [2] LEE A T J, THWAY K, HUANG P H, et al. Clinical and molecular spectrum of liposarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(2): 151-159.
- [3] NUKADA S, AOYAMA T, KAMIYA M, et al. A case of retroperitoneal liposarcoma resected 6 times in 24 years [J]. *Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 2018, 45(1): 106-108.
- [4] KARBASFOROOSHAN H, ROOHBAKHSH A, KARIMI G. SIRT1 and microRNAs: the role in breast, lung and prostate cancers[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 1-6.
- [5] QU H B, LI T Y, JIN H T, et al. Silent mating type information regulation 2 homolog (SIRT1) influences osteogenic proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells via regulation of miR-132-3p[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(3): 2289-2295.
- [6] BO S, TOGLIATTO G, GAMBINO R, et al. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(4): 331-340.
- [7] 党树伟, 李国东, 刘明. 沉默信息调节因子 1 在肝细胞癌中的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(11): 781-785.
- [8] 刘效锋. Fibulin-5 和 SIRT1 蛋白表达与胃癌预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(9): 738-740.
- [9] KUMARIA P, POPESCUA D, YUE S J, et al. Sirt7 inhibits Sirt1-mediated activation of Suv39h1[J]. *Cellcycle*, 2018, 17(3): 1403-1412.
- [10] JOO H J, OH D K, KIM Y S, et al. Increased expression of caveolin-1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BJU Int*, 2004, 93(3): 291-296.
- [11] 袁晓露, 刘原, 向婉柳, 等. 102 例脂肪肉瘤病理学特征及复发病例分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1628-1633.
- [12] 冯元春, 李晶英, 王波, 等. 不同分化类型的腹膜后脂肪肉瘤病理及影像学特征分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9): 4124-4131.
- [13] 侯建芳, 丁伟, 孙卫国. 原发性腹膜后脂肪肉瘤 27 例[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(4): 314-316.
- [14] 朱刚, 孙海斌, 汪浒, 等. MRI、CT 和病理检查对肢体脂肪肉瘤诊断价值的比较[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(6): 1215-1219.
- [15] FLETCHER C D M, UNNI K K, MERTENS F. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*[M]. Lyon: IARC Press, 2002: 225-367.
- [16] 杨洁, 陈涛, 赵一冰, 等. 肢体脂肪肉瘤的超声表现和病理分析[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(2): 164-167.
- [17] ROSS J A, LEVY Y, SVENSSON K, et al. SIRT1 regulates nuclear number and domain size in skeletal muscle fibers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7157-7163.
- [18] 邹正, 赵忠惠, 董玉书, 等. SIRT1 通过促进 eIF2 $\alpha$  去乙酰化抑制 PC12 细胞氧化应激反应[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(3): 288-292.
- [19] 顾海伦, 徐小磊, 刘旭丹, 等. 白藜芦醇通过失活 FoxO1 及激活 Sirt1 在 IL-1 $\beta$  处理的 SW1353 细胞中发挥抗骨关节炎效应[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(4): 311-317.
- [20] FUSI J, BIANCHI S, DANIELE S, et al. An in vitro comparative study of the antioxidant activity and SIRT1 modulation of natural compounds[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 805-819.
- [21] ZHANG Z Q, XU J, LIU Y, et al. Mouse macrophage specific knockout of SIRT1 influences macrophage polarization and promotes angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation [J]. *J Genet Genomics*, 2018, 45(1): 25-32.
- [22] 孙玲, 赵军, 滕昊林, 等. SIRT1 在膀胱癌组织中的表达及临床意义分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(12): 946-948.
- [23] 刘远航, 吴淑华, 许晓阳, 等. 结直肠癌中 HSF1、SIRT1 与 MDR1 蛋白表达的相关性及其临床病理意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(10): 1135-1141.
- [24] LI S, HONG H, LV H, et al. SIRT 1 overexpression is associated with metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and promotes migration and growth of PDAC cells[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22(5): 1593-1600.
- [25] 李明辉, 董永杰, 赵静雅, 等. SIRT-1 及 E-cadherin 在胃癌组织中表达的相关研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(1): 42-47.
- [26] 东星, 王晶, 吕远. Beclin-1 和 SIRT-1 在大肠癌组织中的表达及意义[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(5): 515-517.
- [27] 梁明月, 金燕, 朴成钢. 沉默信息调节因子 1 在消化系统肿瘤中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(6): 617-621.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 徐凤周, 吴宏增, 刘永强, 等. 肢体脂肪肉瘤组织中沉默信息调节因子 2 相关酶 1 的表达及其与预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(15): 81-87.

Cite this article as: XU F Z, WU H Z, LIU Y Q, et al. Expression of silencing information regulator 2-associated enzyme 1 in liposarcoma of extremities and its relationship with prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 81-87.