

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.20.015
文章编号: 1005-8982 (2022) 20-0090-06

临床研究·论著

SATB1、CBX7表达预测结直肠癌患者术后复发的价值

马博¹, 周军², 李建刚¹, 王俊¹

[1. 新疆医科大学第二附属医院 普外科, 新疆 乌鲁木齐 830063; 2. 中山大学第二附属医院(孙逸仙纪念医院)普外科, 广东 广州 510120]

摘要: **目的** 探究核基质结合区结合蛋白1(SATB1)与色素框蛋白7(CBX7)表达预测结直肠癌患者术后复发的价值。**方法** 回顾性分析2018年4月—2021年2月新疆医科大学第二附属医院收治的104例结直肠癌根治术患者的临床资料, 取其留存的癌组织蜡块进行分析。采用免疫组织化学法检测癌组织SATB1、CBX7的表达, 两组患者均随访12个月, 按照术后复发、淋巴结远端转移将患者分为复发组和未复发组。采用多因素Logistic回归模型分析结直肠癌术后复发的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估SATB1、CBX7表达预测结直肠癌术后复发的价值。**结果** 104例结直肠癌患者中73例复发, 复发率为70.19%。复发组临床分期Ⅲ和Ⅳ期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、SATB1阳性表达、CBX7阳性表达、SATB1和CBX7均阳性表达占比均高于未复发组($P < 0.05$), SATB1、CBX7均阴性表达占比低于未复发组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 临床分期Ⅲ和Ⅳ期、肿瘤低分化、淋巴结转移、SATB1阳性表达及CBX7阳性表达均为结直肠癌术后复发的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示, SATB1阳性、CBX7阳性、SATB1和CBX7均阳性、SATB1和CBX7均阴性预测结直肠癌术后复发的曲线下面积分别为0.640(95% CI: 0.524, 0.756)、0.659(95% CI: 0.546, 0.771)、0.739(95% CI: 0.641, 0.837)和0.743(95% CI: 0.633, 0.853)。**结论** SATB1、CBX7表达预测结直肠癌术后复发效能较高。

关键词: 结直肠癌; 核基质结合区结合蛋白1; 色素框蛋白7; 术后复发; 预测价值

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Predictive values of SATB1 and CBX7 expressions for postoperative recurrence of colorectal cancer

Bo Ma¹, Jun Zhou², Jian-gang Li¹, Jun Wang¹

(1. Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 2. Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Sun Yat-sen Memorial Hospital), Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To explore the values of special AT-rich binding protein 1 (SATB1) and Chromobox protein homolog 7 (CBX7) expressions in predicting the postoperative recurrence of colorectal cancer. **Methods** The clinical data and cancer tissues of 104 patients who underwent radical resection of colorectal cancer from April 2018 to February 2021 were retrospectively analyzed. The expressions of SATB1 and CBX7 in the cancer tissues were detected by immunohistochemistry. The patients in both groups were followed up for 12 months and were divided into recurrence group and non-recurrence group based on whether postoperative relapse and lymph node

收稿日期: 2022-03-31

metastasis occurred. The multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the factors affecting the postoperative recurrence of colorectal cancer. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to evaluate the predictive values of SATB1 and CBX7 expressions for postoperative recurrence of colorectal cancer. **Results** Among 104 patients with colorectal cancer, 73 cases recurred, with the recurrence rate being 70.19%. The proportions of stage III and IV tumors, poorly-differentiated tumors, lymph node metastasis, positivity for SATB1 expression, positivity for CBX7 expression, and positivity for both SATB1 and CBX7 expressions in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, while the proportions of negativity for both SATB1 and CBX7 expressions in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis showed that stage III and IV tumors, poorly-differentiated tumors, lymph node metastasis, positive SATB1 expression and positive CBX7 expression were the risk factors for postoperative recurrence of colorectal cancer ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUCs of positivity for SATB1 expression, positivity for CBX7 expression, positivity for both SATB1 and CBX7 expressions and negativity for both SATB1 and CBX7 expressions in predicting the postoperative recurrence of colorectal cancer were 0.640 (95% CI: 0.524, 0.756), 0.659 (95% CI: 0.546, 0.771), 0.739 (95% CI: 0.641, 0.837) and 0.743 (95% CI: 0.633, 0.853), respectively. **Conclusions** The expressions of SATB1 and CBX7 exhibit high predictive values for the postoperative recurrence of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; SATB1; CBX7; postoperative recurrence; predictive value

结直肠癌是一种源于大肠腺上皮的下消化道恶性肿瘤,发病率及病死率居高不下^[1-2]。目前结直肠癌的临床治疗方案中以根治术应用较广泛,通过切除肉眼可见癌变病灶及部分相邻癌旁组织,以提高治愈率或延长生存期。但近年来研究结果显示,结直肠癌术后复发率较高,多数患者无法达到临床预期^[3]。相关研究认为,肿瘤的发生、发展涉及遗传或表观遗传等多种基因变异层面,因此寻找一项或多项上游调控因素,对预测肿瘤进展具有重要的参考价值^[4]。

核基质结合区结合蛋白 1 (special A-T rich sequence binding protein 1, SATB1) 是 SATB 家族成员之一,可通过结合特定序列 DNA,诱导形成染色质环,为基因表达调控的染色质空间相互作用提供平台。SATB1 还可介导染色质重塑因子和蛋白修饰酶,改变对应染色质区段的染色质构象,调控基因组功能。既往研究表明,SATB1 在实体瘤生成、转移中发挥重要的调控作用^[5]。色素框蛋白 7 (chromobox 7, CBX7) 是表观遗传调控复合物多梳蛋白家族 (polycomb group, PcG) 中的成员之一,与其他家族成员具有共同结构域 N 端的染色质区,可参与基因表达和异染色质的调控,在结直肠癌患者中表达下调^[6]。近年来,SATB1、CBX7 表达与实体瘤进展的关系一直是临床研究的热题,但其能否准确预测结直肠癌患者术后复发尚处于求证阶段。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 4 月—2021 年 2 月新疆医科大学第二附属医院收治的 104 例行结直肠癌根治术患者的临床资料,取其留存的癌组织蜡块进行分析。其中,女性 47 例,男性 57 例;年龄 47 ~ 76 岁,平均 (63.15 ± 4.02) 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[7]结直肠癌临床诊断标准;②行结直肠癌根治术,并保留癌组织;③年龄 > 18 岁;④临床分期 I、IV 期;⑤卡氏功能状态评分 ≥ 60 分;⑥临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①肝脏、骨骼等远处转移或合并其他恶性肿瘤;②合并结肠息肉等良性疾病;③肝、肾衰竭;④自身免疫性疾病;⑤术前接受化疗等标准化抗肿瘤治疗方案;⑥预期生存期 < 6 个月。

1.3 临床资料收集

在患者术后住院期间收集并整理患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、合并症 (糖尿病、高血压等)、肿瘤部位、临床分期、肿瘤分化类型、肿瘤生长方式、淋巴结转移、

神经侵犯、脉管侵犯等。

1.4 免疫组织化学法检测SATB1、CBX7的表达

术中留存标本石蜡包埋,4 μm 厚切片。将切片放置恒温箱中60 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤30 min后取出,二甲苯梯度浸泡,10 min/次,依次用95%、75%乙醇浸泡,5 min/次,然后蒸馏水浸泡5 min。在切片上滴加适量3%双氧水溶液,维持10 min消除内源性过氧化物酶活性。PBS冲洗3次,5 min/次。置于pH=6.0的枸橼酸缓冲液中,水浴煮沸5 min,保温10 min修复抗原。冷却后PBS冲洗3次,5 min/次。加入羊血清孵育10 min后,分别添加CBX7一抗(1:100)和SATB1一抗(1:1 000)2滴,4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温过夜。PBS冲洗3次,5 min/次。加入辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素工作液,维持10 min。PBS冲洗3次,5 min/次。切片中滴加1滴DBA显色液,室温显色1 min,待切片呈中度棕褐色后用自来水冲洗。苏木精复染、脱水、透明、封片、镜检。

结果评估: SATB1、CBX7均定位于细胞核,阳性信号为棕黄色或棕褐色,由2位临床经验丰富的病理医师共同阅片。

阳性细胞范围得分: 阳性细胞范围为0%计0分、<25%计1分、25%~<50%计2分、50%~75%计3分、>75%计4分;染色强度得分: 不着色计0分、淡黄色计1分、黄色计2分、黄褐色计3分。阳性细胞范围得分 \times 染色强度得分 ≥ 1 分为阳性,<1分为阴性。

1.5 随访及预后分组

两组患者均随访12个月,每3个月复查1次,随访时间截至2022年2月1日,期间经影像学或病理检查发现术后复发、淋巴结远端转移均记录为术后复发,作为复发组;预后良好无复发者作为未复发组。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析结直肠癌术后复发的相关因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估SATB1、CBX7表达对结直肠癌术后复发的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后复发结局

104例结直肠癌患者中73例复发,复发率为70.19%。

2.2 影响结直肠癌患者术后复发的单因素分析

复发组与未复发组性别、年龄、BMI、合并症(糖尿病、高血压)、肿瘤部位、肿瘤生长方式、神经侵犯、脉管侵犯比较,经 t 或 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组临床分期、肿瘤分化类型、是否淋巴结转移、SATB1和CBX7表达情况比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$),复发组临床分期Ⅲ和Ⅳ期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、SATB1阳性表达、CBX7阳性表达、SATB1和CBX7均阳性表达占比均高于未复发组,SATB1、CBX7均阴性表达占比低于未复发组。见表1。

2.3 影响结直肠癌术后复发的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,临床分期Ⅲ和Ⅳ期、肿瘤低分化、淋巴结转移、SATB1阳性表达及CBX7阳性表达均为结直肠癌术后复发的危险因素($P<0.05$)。见表2、3。

2.4 SATB1、CBX7表达对结直肠癌术后复发的预

表1 影响结直肠癌患者术后复发的单因素分析

组别	n	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	糖尿病 例(%)	高血压 例(%)	肿瘤部位 例(%)		
							结肠	直肠	直肠乙状结肠交界
复发组	73	40/33	63.23 \pm 3.79	24.75 \pm 1.33	5(6.85)	9(12.33)	24(32.88)	45(61.64)	4(5.48)
未复发组	31	17/14	63.07 \pm 3.15	24.28 \pm 1.16	1(3.23)	7(22.58)	10(32.26)	19(61.29)	2(6.45)
t/χ^2 值		0.192	0.207	1.709	0.526	1.757	0.004	0.026	0.055
P值		0.662	0.837	0.090	0.468	0.185	0.951	0.872	0.815

续表 1

组别	临床分期 例(%)		肿瘤分化类型 例(%)		肿瘤生长方式 例(%)		淋巴结转移 例(%)		神经侵犯 例(%)	
	I、II期	III、IV期	低分化	中、高分化	浸润型	推进型或其他	是	否	是	否
复发组	22(30.14)	21(67.74)	47(64.38)	26(35.62)	62(84.93)	11(15.07)	47(64.38)	26(35.62)	21(28.77)	52(71.23)
未复发组	51(69.86)	10(32.26)	13(41.94)	18(58.06)	23(74.19)	8(25.81)	12(38.71)	19(61.29)	7(9.59)	24(90.41)
t/χ^2 值	12.688		4.492		1.680		5.843		0.423	
P 值	0.001		0.034		0.195		0.016		0.515	

组别	脉管侵犯 例(%)		SATB1 表达 例(%)		CBX7 表达 例(%)		SATB1、CBX7 均阳性 例(%)		SATB1、CBX7 均阴性 例(%)	
	是	否	阳性	阴性	阳性	阴性	是	否	是	否
复发组	16(21.92)	57(78.08)	44(60.27)	29(39.73)	42(57.53)	31(42.47)	42(57.53)	31(42.47)	14(19.18)	59(80.82)
未复发组	3(9.68)	28(90.32)	10(32.26)	21(67.74)	8(25.81)	23(74.19)	3(9.68)	28(90.32)	21(67.74)	10(32.26)
t/χ^2 值	2.183		6.842		8.775		20.302		22.984	
P 值	0.140		0.009		0.003		0.001		0.001	

表 2 赋值表

因素	变量	赋值
结直肠癌术后复发	Y	是=1, 否=0
临床分期	X1	III、IV期=1, I、II期=0
肿瘤分化类型	X2	低分化=1, 中高分化=0
淋巴结转移	X3	是=1, 否=0
SATB1 表达	X4	阳性=1, 阴性=0
CBX7 表达	X5	阳性=1, 阴性=0

测分析

ROC 曲线结果显示, SATB1 阳性、CBX7 阳性、SATB1 和 CBX7 均阳性、SATB1 和 CBX7 均阴性预测结直肠癌术后复发的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.640 (95% CI: 0.524, 0.756)、0.659 (95% CI: 0.546, 0.771)、0.739 (95% CI: 0.641, 0.837) 和 0.743 (95% CI: 0.633, 0.853)。见表 4 和图 1。

表 3 影响结直肠癌术后复发的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
临床分期	1.433	0.609	5.537	0.004	4.191	1.433	12.262
肿瘤分化类型	1.579	0.751	4.421	0.009	4.850	1.658	14.189
淋巴结转移	1.564	0.737	4.503	0.009	4.778	1.633	13.978
SATB1 表达	1.602	0.713	5.048	0.007	4.963	1.696	14.521
CBX7 表达	1.562	0.716	4.759	0.008	4.768	1.629	13.951

表 4 SATB1、CBX7 表达预测结直肠癌术后复发的效能分析

指标	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
SATB1 阳性	60.27	0.481	0.713	67.74	0.485	0.827	0.640	0.524	0.756
CBX7 阳性	57.35	0.454	0.688	74.19	0.551	0.875	0.659	0.546	0.771
SATB1、CBX7 均阳性	57.35	0.454	0.688	90.32	0.731	0.975	0.739	0.641	0.837
SATB1、CBX7 均阴性	80.82	0.696	0.786	67.74	0.485	0.827	0.743	0.633	0.853

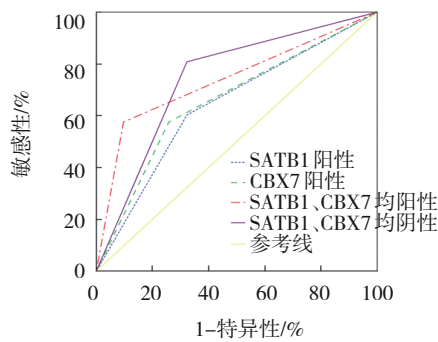


图1 SATB1、CBX7预测结直肠癌术后复发的ROC曲线

3 讨论

随着现代生活节奏的加快及人们饮食习惯的改变,结直肠癌发病率呈逐年递增趋势,且病死率极高,严重危及患者的生命安全^[8-9]。根治性切除术虽然可有效提高部分早期结直肠癌治愈率,但是临床上以中晚期结直肠癌患者占比较多,预后不佳^[10-11]。因此如何进一步监测结直肠癌患者的病情进展或预后复发,成为改善患者预后、延长生存期的治疗方向。部分病理学及遗传学学者研究得出,恶性肿瘤的进展极大可能取决于环境、基因等相关因素的联合调控,因此可通过甄别基因变异上游的相关生物学指标,间接评估肿瘤进展^[12-13]。相关研究报道,实体瘤中SATB1、CBX7蛋白特异性表达,且SATB1、CBX7均参与遗传或表观遗传的表达过程^[14-15]。

本研究结果显示,结直肠癌患者术后复发率为70.19%,提示结直肠癌患者术后仍存在较高的复发风险,应定期复诊。多因素Logistic回归分析结果显示,SATB1阳性表达、CBX7阳性表达均为结直肠癌术后复发的危险因素。SATB1表达水平可影响结直肠癌的预后,可能与SATB1调控下游靶基因有关。有研究发现,T细胞中SATB1可复合细胞膜中黏附因子 β -catenin,从而乙酰化组蛋白H3赖氨酸9(histone H3 lysine9, H3K9),调控下游靶基因^[16]。还有研究发现SATB1除可调控H3K9的乙酰化过程外,还可从表观遗传层面参与招募核转录因子等过程,干预肿瘤相关蛋白表达,增强促癌基因活性,下调抑癌基因,导致肿瘤细胞转移及复发率增加^[17]。而CBX7可影响结直肠癌患者复发可能与其参与胚胎干细胞分化途径有关。在胚胎干细胞增殖阶段,CBX7表达可动态维持胚胎干细胞的自我更新及多

向分化等多功能特性;当胚胎干细胞进入分化阶段后,CBX7被家族中CBX4、CBX2等同类取代,而CBX家族中此类调控循环对维持细胞持续分化和肿瘤形成具有重要推动作用^[18]。有研究报道,CBX7与高迁移率蛋白A1发挥协同作用,加速癌前病变进展至结肠癌^[19]。本研究结果显示,临床分期Ⅲ和Ⅳ期、肿瘤低分化、淋巴结转移均提示结直肠癌患者病情进展较快,可增加患者术后复发风险。且本研究Ⅰ、Ⅱ期患者术后复发率略高于既往研究,笔者认为可能与患者神经侵犯、脉管侵犯等有关。ROC曲线结果显示,SATB1、CBX7表达对结直肠癌术后复发具有较高的预测效能,且SATB1、CBX7均阴性及SATB1、CBX7均阳性预测效能更高,进一步证实SATB1、CBX7表达与结直肠癌的预后进展密切相关。

本研究的不足之处:未对结直肠癌患者的癌旁组织进行分析筛查,其是否同样存在SATB1、CBX7异常表达暂未可知;其次,本研究纳入样本量有限,后续可开展大样本随机对照研究证实本结论。综上所述,SATB1、CBX7表达预测结直肠癌术后复发效能较高,且联合预测效能更高。

参 考 文 献 :

- [1] 汤红,雷秀兵,柴秀丽.腹腔镜结直肠癌根治术患者血清CYFRA21-1、CA724水平变化与复发转移的关系[J].中国实验诊断学,2021,25(5):709-712.
- [2] 张帆,邸泰霖,韩克松.外周血T淋巴细胞亚群水平对结直肠癌患者术后复发的影响及预测价值分析[J].中国内镜杂志,2020,26(11):8-14.
- [3] 陈鹏举,孙婷婷,姚云峰,等.根治性手术切除结直肠癌肺转移灶的临床疗效及预后影响因素分析[J].中华消化外科杂志,2021,20(3):301-305.
- [4] MIR R, PRADHAN S J, PATIL P, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulated SATB1 promotes colorectal cancer tumorigenesis and progression[J]. Oncogene, 2016, 35(13): 1679-1691.
- [5] ZHAO J, TUO Y J, LUO W, et al. Prognostic and clinicopathological significance of SATB1 in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Front Physiol, 2018, 9: 535.
- [6] 罗琪明,杨向东.结肠癌组织CBX7表达及其对SW480细胞侵袭影响机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(17):1201-1205.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
- [8] 于军辉,金岚,王今,等.循环肿瘤细胞对Ⅱ期结直肠癌根治术预

- 后的预测价值 73 例分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(3): 230-234.
- [9] 赵雅霞. 血浆 SEPT9 基因甲基化在结直肠癌根治术后复发监测中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 352-355.
- [10] 孙国钢, 宋新江. 转化生长因子- β 1、缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖类抗原 199 在结直肠癌根治术后复发转移中的预测价值[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12): 1888-1892.
- [11] 苑萌. 腹腔镜根治术与开放手术治疗 TNM II、III 期结肠直肠癌患者的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(2): 83-86.
- [12] YALCIN G S, GONULTAS M A, HUCUMENOGLU S, et al. SATB1 expression of colorectal adenomatous polyps is higher than that of colorectal carcinomas[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(7): 532-537.
- [13] LV J H, WANG F, SHEN M H, et al. SATB1 expression is correlated with β -catenin associated epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(3): 254-261.
- [14] MANSOUR M A, HYODO T, AKTER K A, et al. SATB1 and SATB2 play opposing roles in c-Myc expression and progression of colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4993-5006.
- [15] 宗华, 秦杰, 李红春, 等. 胃癌中高表达的 CBX7 对细胞迁移、侵袭的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(16): 40-43.
- [16] BABA H, ISHIKAWA T, MOGUSHI K, et al. Identification of SATB1 as a specific biomarker for lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(8): 4069-4076.
- [17] SHADEMAN M, NASERI SALANGHUCH A, ZARE K, et al. Expression profile analysis of two antisense lncRNAs to improve prognosis prediction of colorectal adenocarcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 278.
- [18] LIU Y T, YU J, XIE Y, et al. EZH2 regulates sFRP4 expression without affecting the methylation of sFRP4 promoter DNA in colorectal cancer cell lines[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5): 33.
- [19] E M P, LIU T, ZHANG X, et al. High-mobility group A1 (*HMGAI*) gene expressions in various colorectal cancer cell lines and correlation with prognosis[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(2): 763-773.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 马博, 周军, 李建刚, 等. SATB1、CBX7 表达预测结直肠癌患者术后复发的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(20): 90-95.

Cite this article as: MA B, ZHOU J, LI J G, et al. Predictive values of SATB1 and CBX7 expressions for postoperative recurrence of colorectal cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(20): 90-95.