

## · 论 著 ·

## 高尔基体磷蛋白 3 在卵巢癌中的表达及临床意义

洪丽君, 曾清芳, 卢昆林, 戴凤英

**[摘要]** **目的** 探讨高尔基体磷蛋白 3(GOLPH3)在卵巢癌中的表达及其与卵巢癌的临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2007 年 1 月至 2012 年 1 月在解放军第 180 医院行手术治疗的 132 例卵巢癌患者组织标本及 80 例卵巢良性肿瘤组织标本,用免疫组织化学法检测标本中 GOLPH3 的表达水平,并分析其表达量与卵巢癌临床病理参数的关系,同时采用 Kaplan-Meier 法分析 GOLPH3 的表达水平与患者生存时间的关系。**结果** 卵巢癌中 GOLPH3 的阳性表达率为 72.7%,高于卵巢良性肿瘤(38.8%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。GOLPH3 在Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌患者中的表达显著高于Ⅰ期和Ⅱ期患者,在高分化患者中的表达显著低于中低分化患者( $P<0.05$ ),而与年龄及有无淋巴结转移无关( $P>0.05$ )。生存曲线显示 GOLPH3 低表达患者与高表达患者相比总生存期更长( $P<0.05$ )。**结论** GOLPH3 在卵巢癌中高表达,其高表达可能提示肿瘤恶性程度高,患者生存时间短、预后差。

**[关键词]** 卵巢癌;高尔基体磷蛋白 3;免疫组化;预后

**[中图分类号]** R737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)04-0357-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.04.006

## Expression and clinical significance of Golgi phosphoprotein 3 in ovarian cancer

HONG Li-jun, ZENG Qing-fang, LU Kun-lin, DAI Feng-ying

(Department of Obstetrics and Gynecology, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) in ovarian cancer. **Methods** Make a retrospective study of 132 patients with ovarian cancer and 80 patients with benign ovarian tumor, who were surgically treated in our hospital between January 2007 and January 2012. Expressions of GOLPH3 were detected in their tissue specimens by immunohistochemistry. The association of GOLPH3 expression with clinicopathologic parameters and overall survival of ovarian cancer was analyzed. **Results** The positive expression rate of ovarian cancer (72.7%) was higher than that of benign ovarian tumor (38.8%), the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In ovarian cancer, the expression of GOLPH3 was related with FIGO stage and pathologic grade with statistical significance ( $P<0.05$ ). The expression of GOLPH3 in stage Ⅲ and Ⅳ was significantly higher than that in stage Ⅰ and Ⅱ patients, and the expression of patients with high differentiation was significantly lower than that of patients with low differentiation ( $P<0.05$ ). However, it was not related with age and lymph node metastasis ( $P>0.05$ ). Survival curve showed that low GOLPH3 expression levels were associated with significantly longer overall survival than high expression levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of GOLPH3 was up-regulated in ovarian cancer, which was correlated with less differentiation, shorter survival time and poor prognosis.

**[Key words]** Ovarian cancer; Golgi phosphoprotein 3; Immunohistochemistry; Prognosis

卵巢癌是死亡率最高的女性生殖系统恶性肿瘤,发病隐匿,进展迅速,严重威胁世界范围内妇女的健康。尽管近年来随着肿瘤细胞减灭术和化疗药物的不断发展,卵巢癌患者的预后有所改善,但

是Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌患者的 5 年生存率仍处于较低水平<sup>[1]</sup>。因此,寻找卵巢癌治疗的新靶点成为国内外学者研究的热点。高尔基体是蛋白和脂质的加工平台,参与细胞内多种生理过程,在维持细胞内环境平衡方面起重要作用。研究发现高尔基体功能障碍可能导致肿瘤的发生,这成为近年来抗癌治疗的重要靶点。高尔基体磷蛋白 3(Golgi phosphoprotein 3, GOLPH3)是一种癌相关蛋白,研究表明其高表达于食管癌、肺癌、胃癌、卵巢癌及乳腺癌

作者单位: 362000 泉州,解放军第 180 医院妇产科

通信作者: 戴凤英, E-mail: daifengying180@126.com

引用格式: 洪丽君, 曾清芳, 卢昆林, 等. 高尔基体磷蛋白 3 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 东南国防医药, 2017, 19(4): 357-360.

等多种实体肿瘤中,并与肿瘤的侵袭、转移及预后密切相关<sup>[2]</sup>。本研究通过分析卵巢癌中 GOLPH3 的表达水平及其与卵巢癌临床病理参数的关系,探讨 GOLPH3 在卵巢癌中的生物学功能。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2007 年 1 月至 2012 年 1 月于解放军第 180 医院接受手术治疗且术后病理证实为卵巢癌的病理组织标本 132 例,患者年龄为 31~72 岁,平均(48.6±4.1)岁;手术病理分期(FIGO 2006):I 期 19 例,II 期 41 例,III 期 58 例,IV 期 14 例;组织学分级(WHO 2003):高分化 36 例,中分化 54 例,低分化 42 例;有淋巴结转移 73 例,无淋巴结转移 59 例。所有患者均为初治,既往未接受放化疗。选取同期卵巢良性肿瘤标本 80 例。2 组患者的年龄、身高、体重等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会批准(批准号:2007 伦审第 16 号),所有患者均知情同意并签署同意书。

**1.2 检测方法** 采用免疫组织化学 SP 法。石蜡组织标本做 4  $\mu\text{m}$  连续切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,PBS 冲洗 3 次,将切片浸泡于柠檬酸钠缓冲液中行抗原修复,再用蒸馏水和 PBS 各冲洗 3 次;切片放入 3%过氧化氢溶液中,室温避光孵育 25 min;PBS 冲洗后滴加 1:10 正常小牛血清,室温下放置 30 min;PBS 冲洗后,加兔抗人 GOLPH3 多克隆抗体(购自英国 Abcam 公司,稀释 1:200),4℃冰箱内孵育过夜;PBS 洗涤,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 聚合物,室温孵育 15 min;PBS 冲洗,加入链霉素亲和素-过氧化物酶溶液,再行冲洗;滴加 DAB 显色液,显微镜下观察显色程度,阳性为棕黄色或棕褐色,自来水冲洗终止反应;苏木精复染,盐酸分化,氨水返蓝,乙醇梯度脱水,中性树胶封固,显微镜下观察并分析结果。

**1.3 结果判定标准** 所有标本均由 2 位经验丰富的病理科医师分别双盲阅片。免疫组化结果判定:每张切片随机选取 5 个高倍镜视野,根据染色强度与阳性细胞百分比进行半定量分析<sup>[3]</sup>:①染色强度:未染色计 0 分,染色强度弱计 1 分,染色强度中等计 2 分,染色强度强计 3 分;②阳性细胞百分比: $\leq 25\%$ 计 1 分,25%~50%计 2 分,50%~75%计 3 分, $\geq 75\%$ 计 4 分。2 项指标得分相乘,得出结果

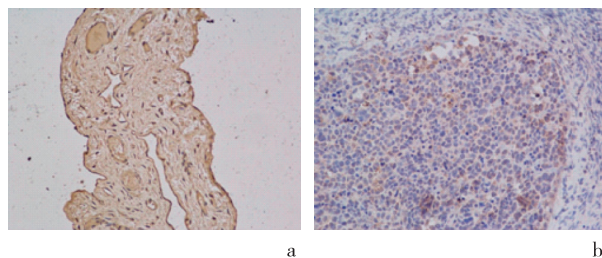
作为 GOLPH3 免疫组化染色的评分结果,将 0~8 分定义为 GOLPH3 低表达,9~12 分定义为 GOLPH3 高表达(阳性表达)。

**1.4 随访** 全部病例均获随访,随访时间为自患者手术至死亡或者 2017 年 1 月,随访期限为 6~79 个月,中位数为 47 个月。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验进行比较,计数资料以百分率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 GOLPH3 在卵巢良恶性肿瘤中的表达比较** 免疫组化结果显示卵巢癌组织中 GOLPH3 的阳性表达率为 72.7%(96/132),而卵巢良性肿瘤组织中的阳性表达率为 38.8%(31/80),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 1。



a:卵巢癌;b:卵巢良性肿瘤

图 1 GOLPH3 在卵巢良恶性肿瘤中的表达(SP ×400)

**2.2 GOLPH3 表达水平与卵巢癌临床病理参数的关系** GOLPH3 表达水平与卵巢癌的 FIGO 分期和组织学分级有关,晚期(III 期和 IV 期)患者中 GOLPH3 阳性表达率(82.4%)显著高于 I 期和 II 期患者(60.3%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高分化患者的表达水平(61.2%)显著低于中低分化患者(79.5%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此外,GOLPH3 表达水平与年龄及有无淋巴结转移无明显相关( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.3 GOLPH3 表达水平与卵巢癌患者生存预后的关系** GOLPH3 高表达的患者 5 年生存率为 21.9%(21/96),显著低于 GOLPH3 低表达的患者的 38.9%(14/36),差异有统计学意义( $P<0.05$ );高表达 GOLPH3 的患者生存时间比低表达患者明显缩短,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 2。

表 1 GOLPH3 表达与卵巢癌临床病理参数的关系[*n*(%) ]

临床病理参数	<i>n</i>	GOLPH3 表达水平		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		高表达	低表达		
年龄				2.362	>0.05
≤50 岁	45	29(64.4)	16(35.6)		
>50 岁	87	67(77.0)	20(23.0)		
组织学分级				5.198	<0.05
G1	49	30(61.2)	19(38.8)		
G2/G3	83	66(79.5)	17(20.5)		
淋巴结转移				1.874	>0.05
有	80	52(65.0)	28(35.0)		
无	52	44(84.6)	8(15.4)		
FIGO 分期				9.884	<0.05
I ~ II 期	58	35(60.3)	23(39.7)		
III ~ IV 期	74	61(82.4)	13(17.6)		

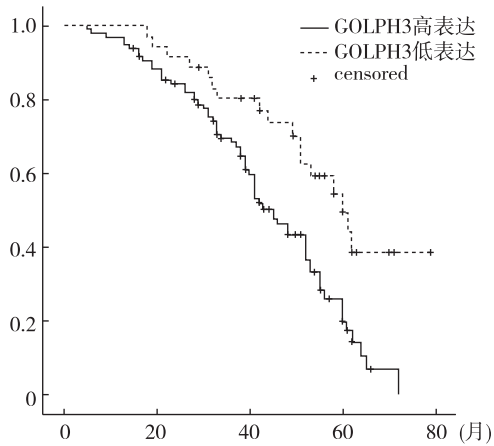


图 2 GOLPH3 表达与卵巢癌患者生存期的关系

3 讨论

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,在女性生殖系统肿瘤中发病率占第 3 位,而死亡率则高居首位。据统计,全球每年有超过 22 万新发卵巢癌病例,每年约有 1.4 万女性死于卵巢癌<sup>[4]</sup>。中国女性卵巢癌的发病率约为 8.28/10 万,每年约 1.5 万人死于卵巢癌<sup>[5]</sup>。由于卵巢位于盆腔深部,且早期卵巢癌患者没有明显症状及有效的检查手段,因此 70% ~ 75% 的患者诊断时已处于 III ~ IV 期,严重影响了治疗效果和预后<sup>[1]</sup>。近年来随着手术技术和化疗药物的进步,卵巢癌患者的治疗效果有了一定的改善,但是由于复发、耐药及放化疗毒副反应等因素,中晚期患者的生存时间和预后仍然处于较低的水平<sup>[6]</sup>。因此,深入探讨卵巢癌发生发展的机制,为卵巢癌的诊断和治疗提供新的靶点是当前研究的热点。

GOLPH3 是一种新发现的特异癌基因蛋白,属于高尔基体基质蛋白,由 5p13 基因编码,参与执行高尔基体的蛋白质分选功能,从酵母到人类高度保守<sup>[7-8]</sup>。GOLPH3 最初是在对小鼠高尔基体进行蛋白质组学分析时发现的,存在  $\alpha$ 、 $\beta$  两种异构体,与高尔基体反面的网络结构相连,主要分布于细胞质膜和高尔基体,可影响高尔基体的分泌与转运功能。GOLPH3 可与磷酸化磷脂酰肌醇 4 (Phosphorylation phosphatidyl inositol 4, PI4-P) 结合,调控细胞内囊泡的分泌,而囊泡的分泌已被证实在肿瘤中发挥重要作用<sup>[9-10]</sup>。

研究发现 GOLPH3 可参与细胞内的受体循环、蛋白转运和糖基化等多种反应,而这些反应与肿瘤的发生发展有潜在的联系。Scott 等<sup>[11]</sup>在多种实体肿瘤中对 GOLPH3 进行基因组分析,发现 GOLPH3 在乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌及黑色素瘤等多种恶性肿瘤中表达异常增高,且其生物学功能与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路有关。mTOR 信号通路可以通过多种途径促进肿瘤的发展,如抑制细胞凋亡、参与血管形成及促进肿瘤细胞增殖等<sup>[12-13]</sup>。Zeng 等<sup>[14]</sup>研究发现 GOLPH3 在乳腺癌中的表达显著高于正常乳腺组织,且表达越高的乳腺癌患者预后越差,生存时间越短。吕希利等<sup>[15]</sup>对比非小细胞肺癌组织与癌旁肺组织中 GOLPH3 的表达差异,结果发现 GOLPH3 在癌组织中的表达水平显著高于正常组织,且高表达的患者生存期较短,较早出现复发或死亡,认为 GOLPH3 高表达可以作为判断非小细胞肺癌患者不良预后的独立因素。黄素真等<sup>[16]</sup>研究发现子宫内膜癌组织中 GOLPH3 高表达,且其表达水平与临床分期及预后呈正相关,认为 GOLPH3 的表达与子宫内膜癌的恶性程度有关,可作为判断该肿瘤生物学特性的指标。此外,他们还发现 GOLPH3 的表达与 Ki67 增殖指数呈正相关,说明 GOLPH3 可促进肿瘤细胞的增殖。本研究对比卵巢良恶性肿瘤组织中 GOLPH3 的表达,结果显示 GOLPH3 在卵巢癌组织中存在过表达,且在晚期患者中的表达显著高于早期患者,在高分化患者中的表达显著低于中低分化患者,生存曲线显示 GOLPH3 高表达的患者生存时间较短,预后较差,与上述学者的研究结果相符。

综上所述,GOLPH3 在卵巢癌组织中高表达,其表达水平与卵巢癌的恶性程度呈正相关,GOLPH3

高表达可能预示着该肿瘤分化程度低、恶性程度高,患者生存时间较短,预后较差。GOLPH3 有望成为卵巢癌治疗的新靶点,但其具体机制还有待进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, *et al.* Ovarian cancer[J]. Lancet, 2014,384(9951):1376-1388.
- [2] Buschman MD, Rahajeng J, Field SJ. GOLPH3 links the Golgi, DNA damage, and cancer[J]. Cancer Res, 2015, 75(4): 624-627.
- [3] 贺宏勇,陈伟东,汪学非,等.胃癌分化程度与 $\beta$ 1,6 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 V 的关系[J].中华实验外科杂志,2012, 29(12):2569-2571.
- [4] Siegel RL, Milier KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(1):5-29.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
- [6] 刘琦.卵巢癌治疗的决策[J].医学研究生学报,2010,23(11):1123-1126.
- [7] 段堃,李岩岩,赵艳,等.高尔基体磷蛋白 3 在前列腺癌中的表达及意义[J].实用医学杂志,2016,32(12): 2004-2006.
- [8] Ma Y, Wang X, Wu Y, *et al.* Overexpression of GOLPH3 protein is associated with worse prognosis in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 11845-11849.
- [9] 余外市,邱成志,王春晓,等.结直肠癌组织中 Golph3 的表达与细胞凋亡的相关性[J].中国肿瘤临床,2013,40(18): 1094-1097.
- [10] Zhou B, Wang G, Gao S, *et al.* Expression of GOLPH3 protein in colon cancer tissues and its association with the prognosis of patients[J]. Oncol Lett, 2016,12(5):3936-3940.
- [11] Scott KL, Kabbarah O, Liang MC, *et al.* GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer[J]. Nature, 2009,459(7250):1085-1090.
- [12] Abraham RT. GOLPH3 links the Golgi network to mTOR signaling and human cancer[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2009,22(4):378-379.
- [13] 廖和和,李俊海,王凯斌,等. GOLPH3 蛋白在食管癌中的表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2014,22(9):2112-2114.
- [14] Zeng Z, Lin H, Zhao X, *et al.* Overexpression of GOLPH3 promotes proliferation and tumorigenicity in breast cancer via suppression of the FOXO1 transcription factor[J]. Clin Cancer Res, 2012,18(15):4059-4069.
- [15] 吕希利,田辉,鲁铭,等.高尔基磷蛋白 3 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2014,21(5):554-558.
- [16] 黄素真,黄双英.子宫内膜癌组织中 GOLPH 3 的表达及其临床意义[J].医学分子生物学杂志,2013,10(2):144-147.

(收稿日期:2017-03-21; 修回日期:2017-05-20)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)