

乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 在前列腺癌中的表达及临床意义

吴磊¹, 罗志刚^{1*}, 徐兵²

(1. 南华大学附属第二医院泌尿外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第三医院泌尿外科)

摘要: **目的** 探讨乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 (ACAT1) 在前列腺癌中的表达情况及临床意义。 **方法** 采用免疫组化染色, 检测 63 例前列腺癌组织及癌旁正常组织中 ACAT1 的表达情况。 **结果** ACAT1 在前列腺癌组织及正常前列腺组织中的表达阳性率分别 81.0% 和 20.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且与前列腺癌患者年龄、前列腺特异性抗原 (PSA) 水平无关 ($P > 0.05$), 但与 Gleason score (GS) 及肿瘤病理分期有关 ($P < 0.05$)。 **结论** ACAT1 的表达在前列腺癌组织中显著高于癌旁正常组织, 与前列腺癌 GS 评分和肿瘤病理分期有关。ACAT1 可能是早期前列腺癌的标志。

关键词: ACAT1; 前列腺癌; 标志物

中图分类号: R737.25 文献标识码: A

Clinical Significance of Acetyl-CoA Acetyltransferase 1 in Prostate Cancer

WU Lei, LUO Zhigang, XU Bing

(Dept. Urinary Surgery, the Second Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of ACAT1 in prostate cancer tissue and its clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect ACAT1 expression in 63 cases of prostate cancer and normal tissues. **Results** ACAT1 expressed in prostate cancer tissue and normal prostate tissues were 81.0%, 20.6%, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of ACAT1 was not correlated with age and PSA ($P > 0.05$), but it was correlated with Gleason score and pathological stage ($P < 0.05$). **Conclusion** Expression of ACAT1 elevated significantly in prostate cancer tissues than that in normal tissues, and it was significantly correlated with Gleason score and pathological stage. ACAT1 expression could serve as an earlier potential marker of prostate cancer.

Key words: ACAT1; prostate cancer; marker

前列腺癌是北美男性死亡率居第二位的癌症, 西方国家发病率高, 但近年来亚洲国家患者明显增多, 发病率迅速上升^[1]。虽然大多数前列腺癌进展缓慢, 但少部分患者也会发展为侵袭性前列腺癌而导致死亡^[2]。目前的检测方法包括直肠指诊和血清前列腺特异抗原 (PSA) 检测。然而 PSA 缺乏特异性, 因此无法准确区分惰性和侵袭性前列腺癌。乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 (acetyl-coenzyme A acetyltransferase 1, ACAT1) 是一种胆固醇催化酶, 在细胞

内游离胆固醇酯化为胆固醇酯的过程中发挥关键酶的作用, 有研究表明, 生酮途径的关键酶对肿瘤的生长有重要作用, ACAT1 在侵袭性前列腺癌中升高, 然而其在前列腺癌病理生理学的作用机制尚未阐明。本文旨在应用免疫组化技术探讨前列腺癌中 ACAT1 的表达与前列腺癌的相关性, 验证 ACAT1 作为前列腺癌进展标志物的可行性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2013 年 4 月~2015 年 6 月来本院收治的诊断局限性前列腺癌并行前列腺癌根治术的 63 例患者的临床资料。患者年龄 60~70 岁, 平均 64 ± 1.3 岁, 组织学类型全为腺癌; 行

收稿日期: 2016-01-28; 修回日期: 2016-04-20

基金项目: 衡阳市科学技术发展计划项目基金资助项目 (ACAT1 作为前列腺癌进展中的诊断及预后因子的前瞻性研究, 编号: 2014KJ51)。

* 通讯作者, E-mail: luo6398@sina.com.

DRE、CT、MRI、骨扫描及 PSA 等检查后,依据 2010 版的 AJCC 的 TNM 分期^[3]确定肿瘤的病理分期。

1.2 免疫组化检测 手术切除肿瘤标本及距肿瘤边缘 2 cm 以上(镜下未见癌)的癌旁组织,采用 4%多聚甲醛固定,用石蜡包埋制成蜡块,行免疫组化。将标本切片,置于载玻片脱蜡、水化,加入 ACAT1 多克隆抗体(1:500, Sigma)孵育过夜。PBS 冲洗 10 min 后,试剂盒内滴加二抗在室温下孵育 30 min, PBS 再次冲洗 10 min 后,采用 DAB 使底物显色,苏木精作为复染剂,脱水,封片。

1.3 结果判定 根据双盲原则进行计数,阳性标准:胞质细胞浆及细胞膜中出现棕黄色或棕色颗粒。随机选择 5 个高倍视野进行观察,每个视野对 100 个细胞进行计数,按各个视野中阳性细胞数的比例进行评分:≤5%计 0 分,5%~25%计 1 分,25%~50%计 2 分,>50%计 3 分;细胞染色强度按无、弱(浅黄色)、中等(棕黄色)和强(黄褐色)染色分别计 0、1、2 和 3 分。ACAT1 表达以细胞阳性百分率及细胞染色强度得分之和进行判定。相加后得到最终评分。0 分、1~2 分、3~4 分和 5~6 分分别列为阴性(-)、弱阳性(+)、中度阳性(++)和强阳性(+++)。

1.4 统计方法 使用统计软件 SPSS18.0 对各组实验数据进行处理,用 $\bar{x} \pm s$ 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACAT1 在不同组织中的阳性表达 ACAT1 在前列腺癌组织的阳性表达率为 81.0% (51/63),癌旁正常组织的阳性表达率为 20.6% (13/63),两组相比,差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 45.85, P < 0.01$)。癌组织及癌旁组织中 ACAT1 表达见表 1 和图 1。

表 1 ACAT1 在前列腺癌组织和正常前列腺组织的表达

组别	n	ACAT1 的表达				χ^2	P
		-	+	++	+++		
前列腺癌组织	63	12	14	19	18	45.85	<0.01
正常前列腺组织	63	50	5	4	4		

2.2 ACAT1 与前列腺癌临床病理参数的关系

如表 2 所示,ACAT1 表达与前列腺癌患者年龄以及外周血 PSA 水平无关 ($P > 0.05$);与不同的病理分级和肿瘤病理分期存在相关性 ($P < 0.05$, 表 2)。

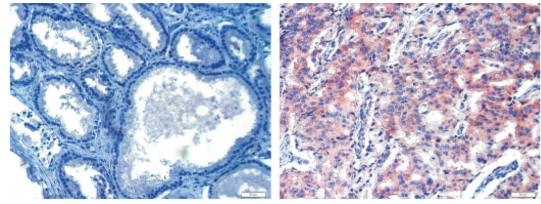


图 1 ACAT1 在前列腺癌组织和正常前列腺组织的表达图(400×)

Gleason 评分显示,63 例前列腺癌组织不同病理分级中,ACAT1 的表达有统计学差异 ($P < 0.05$),随着病理分化程度的降低,ACAT1 表达增高。在不同的病理分期中,pT2 中 ACAT1 阳性率明显低于 pT3 (65.0% vs 95.5%),差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 ACAT1 与前列腺癌临床病理参数的关系

因素	例数	ACAT1 的表达		χ^2	P
		-	+ ~ +++		
年龄(岁)					
≤65	23	4	19	0.06	>0.05
>65	40	8	32		
PSA 浓度(ng/mL)					
<10	20	3	17	0.02	>0.05
≥10	43	7	36		
Gleason 评分					
2~4	9	1	8	9.87	<0.01
5~6	15	3	12		
7~10	39	22	17		
病理分期					
pT2	41	14	27	6.92	<0.01
pT3	22	1	21		

3 讨 论

ACAT 是位于细胞内质网上的一种膜蛋白,是胆固醇和长链脂酰 CoA 合成的限速酶,它也能影响脂蛋白组装及饮食胆固醇吸收。ACAT1 作为其亚型,是酮体合成的限速酶,在肿瘤研究中鲜有报道。近年来,有国外学者使用体外定量蛋白组学方法,发现在侵袭性前列腺癌中,ACAT 浓度显著升高^[4]。小样本临床队列研究发现 ACAT1 作为这个通路的限速酶,与低分化(GS ≥ 8)和雄激素去势抵抗型前列腺癌密切相关。

目前国内外尚缺乏 ACAT1 与前列腺癌病人临床病理关系的详细资料,本文采用免疫组化技术对前列腺癌组织及癌旁正常前列腺组织中的 ACAT1 表达进行分析,对其能否作为前列腺癌进展的潜在

标志物进行评估。结果显示相比正常前列腺组织, ACAT1 显著高表达于前列腺癌组织中。这一研究与 ACAT1 在乳腺癌组织中的表达水平明显高于其正常组织的结果一致^[5-6]。临床因素分析显示, ACAT1 的表达水平与 Gleason score 分级和肿瘤病理分期有关, 而与前列腺癌患者年龄、外周血 PSA 水平无关。相比中/高分化肿瘤, ACAT1 在低分化 ($GS \geq 7$) 前列腺癌中表达升高。同样, 与器官局限性 pT2 肿瘤比, ACAT1 在晚期 pT3 肿瘤中表达明显升高, 而这些通常与不良预后是联系在一起的^[7]。但是, ACAT1 在前列腺癌中的具体作用及作用机制有待于进一步研究。在后续的研究中, 本文作者将进一步验证 ACAT1 的功能, 揭示 ACAT1 在前列腺癌中的作用及其作用机制。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(1): 5-29.
 - [2] Saraon P, Jarvi K, Diamandis EP. Molecular alterations during progression of prostate cancer to androgen independence [J]. Clin Chem, 2011, 57(10): 1366-1375.
 - [3] 梁寒. 第 7 版 UICC-AJCC 胃癌 TNM 分期及日本胃癌新分期胃癌治疗指南的临床应用前景 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(20): 1466-1471.
 - [4] Saraon P, Cretu D, Musrap N, et al. Quantitative proteomics reveals that enzymes of the ketogenic pathway are associated with prostate cancer progression [J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(6): 1589-1601.
 - [5] Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Whitaker-Menezes D, et al. Ketone bodies and two-compartment tumor metabolism: stromal ketone production fuels mitochondrial biogenesis in epithelial cancer cells [J]. Cell Cycle, 2012, 11(21): 3956-3963.
 - [6] Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Whitaker-Menezes D, et al. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis [J]. Cell Cycle, 2012, 11(21): 3964-3971.
 - [7] Brimo F, Montironi R, Egevad L, et al. Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care [J]. Eur Urol, 2013, 63(5): 892-901.
- (本文编辑: 蒋湘莲)
-
- (上接第 266 页)
- [2] Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, et al. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs [J]. Sex Transm Infect, 1998, 74(Suppl 1): S12-16.
 - [3] Tucker JD, Cohen MS. China's syphilis epidemic: epidemiology, proximate determinants of spread, and control responses [J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(1): 50-55.
 - [4] Stephenson J. Syphilis outbreak sparks concerns [J]. JAMA, 2003, 289(8): 974.
 - [5] Peacock SJ, Foster TJ, Cameron BJ, et al. Bacterial fibronectin-binding proteins and endothelial cell surface fibronectin mediate adherence of Staphylococcus aureus to resting human endothelial cells [J]. Microbiology, 1999, 145(Pt 12): 3477-3486.
 - [6] Rivera J, Vannakambadi G, Hook M, et al. Fibrinogen-binding proteins of Gram-positive bacteria [J]. Thromb Haemost, 2007, 98(3): 503-511.
 - [7] Brinkman MB, McGill MA, Pettersson J, et al. A novel Treponema pallidum antigen, TP0136, is an outer membrane protein that binds human fibronectin [J]. Infect Immun, 2008, 76(5): 1848-1857.
 - [8] Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(1): 29-49.
 - [9] Liu S, Wang S, Wu Y, et al. Production of proinflammatory cytokines in the human THP-1 monocyte cell line following induction by Tp0751, a recombinant protein of Treponema pallidum [J]. Sci China Life Sci, 2010, 53(2): 229-233.
 - [10] 刘小军, 张跃军, 吴移谋, 等. 梅毒螺旋体重组蛋白 Tp0663 前炎症活性的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, (28): 15-19.
 - [11] Brinkman MB, McKevitt M, McLoughlin M, et al. Reactivity of antibodies from syphilis patients to a protein array representing the Treponema pallidum proteome [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 888-891.
 - [12] Ke W, Molini BJ, Lukehart SA, et al. Treponema pallidum subsp. pallidum TP0136 protein is heterogeneous among isolates and binds cellular and plasma fibronectin via its NH2-terminal end [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(3): e0003662.
 - [13] May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF-kappa B [J]. Immunol Today, 1998, 19(2): 80-88.
- (本文编辑: 蒋湘莲)