

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.007

## PRR11 和 SKA2 在食管鳞癌中的表达及与临床预后的关系

陈洁<sup>1</sup>, 亢春彦<sup>1</sup>, 杨红梅<sup>1</sup>, 牛朝霞<sup>1</sup>, 彭蕊蕊<sup>1</sup>, 周慧聪<sup>2</sup>

(1. 河南医学高等专科学校病理生理学教研室, 郑州 451191; 2. 郑州大学第二附属医院消化内科, 郑州 450000)

**[摘要]** 目的: 观察脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)和动粒相关蛋白2(spindle and kinetochore associated 2, SKA2)在食管鳞癌组织中的表达, 并分析与食管鳞癌临床病理参数、预后间的关系。方法: 采用免疫组织化学方法检测PRR11和SKA2在100例食管鳞癌组织及其癌旁正常组织标本中的表达, 统计学分析二者与食管鳞癌临床病理参数、预后间的关系。结果: PRR11在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为60.00%(60/100)和17.00%(17/100), SKA2在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为70.00%(70/100)和37.00%(37/100), 食管鳞癌组织中PRR11和SKA2阳性表达率明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); PRR11和SKA2蛋白在不同TNM分期、组织分化程度及淋巴结是否转移中的表达差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在不同性别、年龄、肿瘤直径、不同肌层浸润、脉管浸润中表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); Spearman相关分析结果显示PRR11和SKA2蛋白在食管鳞癌组织中呈明显正相关( $r = 0.725$ ,  $P < 0.001$ ); 患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)在PRR11和SKA2阳性表达与阴性表达之间差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); Cox多因素回归分析结果显示TNM分期、组织分化程度、淋巴结转移、PRR11和SKA2表达是影响食管鳞癌预后的风险因素(均 $P < 0.05$ )。结论: PRR11和SKA2过表达可促进食管鳞癌的发生发展, 降低食管鳞癌患者的生存期, 联合监测PRR11和SKA2的表达对食管鳞癌预后的判断具有一定的临床价值。

**[关键词]** 食管鳞癌; 脯氨酸蛋白11; 动粒相关蛋白2; 预后

## Expression of PRR11 and SKA2 in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with prognosis

CHEN Jie<sup>1</sup>, KANG Chunyan<sup>1</sup>, YANG Hongmei<sup>1</sup>, NIU Zhaoxia<sup>1</sup>, PENG Ruirui<sup>1</sup>, ZHOU Huicong<sup>2</sup>

(1. Department of Pathophysiology, Henan Medical College, Zhengzhou 451191; 2. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the expression of proline-rich protein 11 (PRR11) and spindle and kinetochore associated 2 (SKA2) protein in esophageal squamous cell carcinoma, and to analyze the relationship between PRR11 and SKA2 protein and the clinical pathological parameters and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma.

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-15

通信作者 (Corresponding author): 亢春彦, Email: liuruixuankk@163.com

基金项目 (Foundation item): 河南省科技攻关资助项目 (192102310103); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划资助项目 (2016GGJS-261)。

This work was supported by the Project supported by the Science and Technology Research Funding of Henan Province (192102310103) and Youth Backbone Teacher Training Program of Colleges and Universities in Henan Province (2016GGJS-261), China.

**Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expressions of PRR11 and SKA2 in 100 cases of esophageal squamous cell carcinoma and its adjacent normal tissue samples, and the relationship between them and the clinicopathological parameters and prognosis of esophageal cancer was statistically analyzed. **Results:** PRR11 in esophageal squamous cell cancer tissue and normal tissue adjacent to carcinoma in the positive expression rate was 60.00% (60/100) and 17.00% (17/100), SKA2 in esophageal squamous cell cancer tissues and in normal tissue adjacent to carcinoma positive expression rate was 70.00% (70/100) and 37.00% (37/100), esophageal tissues PRR11 and SKA2 positive expression rate is significantly higher than tissue adjacent to carcinoma, statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The expression differences of PRR11 and SKA2 proteins in different TNM stages, tissue differentiation degree and lymph node metastasis were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the expression of different gender, age, tumor diameter, muscle infiltration and vascular infiltration ( $P>0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that PRR11 and SKA2 protein presented significant positive correlation in esophageal squamous cell cancer ( $r=0.725$ ,  $P<0.001$ ). Cox multivariate regression analysis showed that TNM staging, tissue differentiation, lymph node metastasis, PRR11 and SKA2 expression were risk factors affecting the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Overexpression of PRR11 and SKA2 can promote the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma and reduce the survival time of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

**Keywords** esophageal squamous cell carcinoma; proline-rich protein 11; spindle and kinetochore associated 2; prognosis

作为临床常见的消化道肿瘤类型, 食管癌病死率高居恶性肿瘤的第6位<sup>[1]</sup>。在我国, 食管癌的发病率呈逐年增加的趋势。食管癌细胞的侵袭、转移是一个复杂的过程, 也是导致患者治疗失败和死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。癌症的发生具有一定的规律性, 疾病的发生发展及预后与机体相关蛋白密切相关, 因此筛选肿瘤相关蛋白有助于理解食管癌的发生机制, 并对食管癌的早期诊断、靶向治疗及预后评价具有重要价值<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现: 肿瘤相关蛋白脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11, PRR11)和动粒相关蛋白2(spindle and kinetochore associated 2, SKA2)共享一个典型的双向启动子。PRR11在癌细胞中周期性表达, 并与多种肿瘤的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。SKA2基因位于PRR11上游, SKA2可通过糖皮质激素受体等途径参与肿瘤的发生发展, 在多种肿瘤细胞中SKA2表达上调且影响患者预后<sup>[6]</sup>。目前国内外关于PRR11和SKA2的研究多集中在肺癌领域, 其与食管鳞癌之间的关系鲜见报道, 因此本研究通过分析PRR11和SKA2蛋白在食管鳞癌组织中的表达, 旨在探讨其与临床病理参数、预后的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2010年1月至2013年12月在郑州大学第二附属医院手术切除的100例经病理学证实为食管鳞状细胞癌患者的癌组织标本及其癌旁2 cm处正常

组织标本。入选患者在术前均未进行放射治疗(以下简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗)和其他治疗且3年随访资料完整。依据TNM分期标准, I期48例, II期32例, III期19例, IV期1例; 低分化18例, 中分化68例, 高分化14例; 出现淋巴结转移45例, 未出现淋巴结转移55例。患者男53例, 女47例, 年龄28~68(44.7±7.1)岁, <45岁患者42例, ≥45岁患者58例。患者及家属均签署知情同意书, 本研究经郑州大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 主要抗体和试剂盒

兔抗人PRR11多克隆抗体(克隆号18-10A1)、兔抗人SKA2单克隆抗体(克隆号18-10C3)均采购自上海长岛生物技术有限公司; 辣根过氧化物标记的羊抗兔IgG购自上海沪峰化工有限公司; 链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶(streptavidin peroxidase conjugated method, SP)试剂盒购自美国Abcam公司; 二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒采购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.3 免疫组织化学检测 PRR11 和 SKA2 蛋白表达

将收集的组织样本固定包埋并切片, 用二甲苯和梯度乙醇脱蜡后置于柠檬酸盐缓冲液中进行修复, 以充分暴露抗原决定簇。然后用3%的双氧水室温下浸泡10 min, 封闭, 分别加稀释好的一抗

且在4℃过夜孵育,次日冲洗干净,分别加入适量生物素标记的二抗室温孵育30 min,清洗。加适量DAB作用2~5 min后用去离子水终止反应,苏木精复染1.5~2 min,清洗后于乙醇梯度脱水,二甲苯浸泡并干燥后用中性树胶封片,镜检观察并记录实验结果。

#### 1.4 PRR11 和 SKA2 蛋白表达阳性判定标准

由2位经验丰富的病理医师对病理切片进行盲评。每张切片随机选5个高倍视野,每个视野随机取200个细胞进行计数。细胞出现黄色或棕黄色颗粒为阳性表达,最终染色结果以阳性细胞在组织样本中的比例及阳性细胞染色强度来综合判定。染色强度计分依据:无着色计0分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分。阳性细胞数计分:无阳性细胞计0分,<25%计1分,25%~50%计2分,51%~75%计3分,>75%计4分。结果为以上2项计分的乘积,9~12分判强阳性(+++),5~8分为阳性(++),1~4分判弱阳性(+),0分则为阴性(-)。

#### 1.5 随访

采用定期复查和电话相结合的方式随访5年,统计患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)。PFS定义为从病理学确诊日期至疾病进展或尚未进展的末次随访日期,OS定义为患者从病理学确诊日期开始至死亡或末次随访日期。

#### 1.6 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析,PRR11和SKA2在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中表达的差异性,二者在不同临床病理特征中的表达差异性用Mann-Whitney *U*秩和检验;等级变量之间的相关性采用Spearman相关分析;Kaplan-Meier分析PRR11和SKA2蛋白与食管鳞癌患者生存率之间的相关性;Cox回归比例风险模型分析预后影响因素,以双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 食管鳞癌患者生存情况

100例纳入研究的食管鳞癌患者的随访时限为6~63个月,中位随访时间30个月,平均随访时间34.38个月。第1年OS和PFS分别为92.0%和90.0%,第2年分别为71.0%和66.0%,第3年分别为52.0%和50.0%,第4年分别为45.4%和42.0%,第5年分别为

22.0%和20.0%。

### 2.2 PRR11 和 SKA2 蛋白在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中的表达

PRR11和SKA2蛋白主要表达于细胞质中(图1),PRR11在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为60.0%(60/100)和17.0%(17/100),SKA2在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中阳性表达率分别为70.0%(70/100)和37.0%(37/100),食管鳞癌组织中PRR11和SKA2阳性表达率明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P<0.001$ ;表1,表2)。

### 2.3 PRR11 和 SKA2 蛋白在食管鳞癌临床病理分组中表达的差异

PRR11和SKA2蛋白在不同TNM分期、组织分化程度及淋巴结是否转移中的表达的差异均有统计学意义( $P<0.05$ );在不同性别、年龄、肿瘤直径、不同肌层浸润、脉管浸润中表达的差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表3)。

### 2.4 PRR11 和 SKA2 蛋白在食管鳞癌组织中表达的相关性

在30例SKA2表达阴性病例中,PRR11阴性表达14例;在60例PRR11表达阳性病例中,SKA2表达阳性44例。Spearman相关分析显示:在食管鳞癌组织中,PRR11和SKA2表达之间呈高度正相关( $r=0.725$ , $P<0.001$ ;表4)。

### 2.5 PRR11 和 SKA2 表达程度与食管鳞癌患者的生存分析

PRR11表达阳性时患者5年OS和PFS生存率分别为21.0%和18.0%,阴性时患者5年OS和PFS生存率为41.0%和40.0%,差异有统计学意义( $P<0.001$ );SKA2表达阳性时患者5年OS和PFS生存率分别为19.0%和16.0%,阴性时患者5年OS和PFS生存率为40.0%和37.0%,差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图2)。

### 2.6 Cox 比例风险回归模型分析影响食管鳞癌临床预后的因素

采用Cox比例风险回归模型分析临床病理因素、PRR11及SKA2的表达对食管鳞癌临床预后的影响,结果显示:TNM分期、组织分化程度、淋巴结转移、PRR11及SKA2的表达是影响食管鳞癌预后的关键风险因素( $P<0.05$ ,表5)。



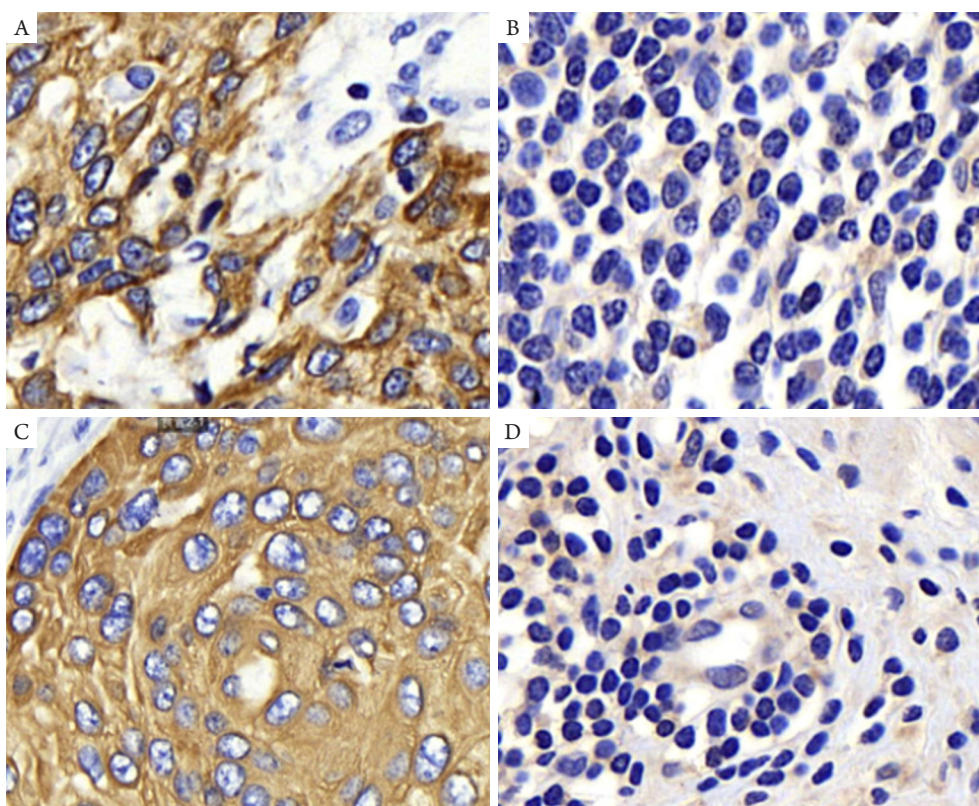


图1 PRR11和SKA2蛋白在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中的表达(SP, × 400)

Figure 1 expression of PRR11 and SKA2 proteins in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent normal tissues (SP, × 400)

(A)癌组织中PRR11蛋白的表达; (B)癌旁正常组织中PRR11蛋白的表达; (C)癌组织中SKA2蛋白的表达; (D)癌旁正常组织中SKA2蛋白的表达。

(A) Expression of PRR11 protein in cancer tissues; (B) Expression of PRR11 protein in normal tissues adjacent to cancer; (C) Expression of SKA2 protein in cancer tissues; (D) Expression of SKA2 protein in normal tissues adjacent to cancer.

表1 PRR11蛋白在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中的表达(n=100)

Table 1 Expression of PRR11 protein in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent normal tissues (n=100)

组别	PRR11表达/[例(%)]				阳性率/%
	-	+	++	+++	
食管鳞癌组织	40 (40.0)	24 (24.0)	33 (33.0)	3 (3.0)	60.0
癌旁正常组织	83 (83.0)	16 (16.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	17.0
Z					-18.901
P					0.001

表2 SKA2蛋白在食管鳞癌组织和癌旁正常组织中的表达(n=100)

Table 2 Expression of SKA2 protein in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent normal tissues (n=100)

组别	SKA2表达/[例(%)]				阳性率/%
	-	+	++	+++	
食管鳞癌组织	30 (30.0)	29 (29.0)	37 (37.0)	4 (4.0)	70.0
癌旁正常组织	63 (63.0)	34 (34.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	37.0
Z					-20.186
P					<0.001

表3 PRR11和SKA2在不同临床病理特征中的表达

Table 3 Expression of PRR11 and SKA2 in different clinicopathological features

临床病理特征	n	PRR11/[例(%)]					SKA2/[例(%)]							
		-	+	++	+++	Z	P	-	+	++	+++	Z	P	
性别						0.458	0.523						0.758	0.492
男	53	22 (41.5)	13 (24.5)	17 (32.1)	1 (1.9)			16 (30.2)	15 (28.3)	20 (37.7)	2 (3.8)			
女	47	18 (38.3)	11 (23.4)	16 (34.0)	2 (4.3)			14 (29.8)	14 (29.8)	17 (36.2)	2 (4.3)			
年龄/岁						0.781	0.447						-0.776	0.452
<45	42	17 (40.5)	10 (23.8)	14 (33.3)	1 (2.4)			13 (31.0)	12 (28.6)	15 (35.7)	2 (4.8)			
≥45	58	23 (39.7)	14 (24.1)	19 (32.8)	2 (3.4)			17 (29.3)	17 (29.3)	22 (37.9)	2 (3.4)			
TNM分期						33.719	<0.001						51.219	<0.001
I	48	24 (50.0)	16 (33.3)	8 (16.7)	0 (0.0)			18 (37.5)	20 (41.7)	9 (18.8)	0 (0.0)			
II	32	13 (40.6)	5 (15.6)	13 (40.6)	1 (3.1)			9 (28.1)	8 (25.0)	15 (46.9)	1 (3.1)			
III	19	3 (15.8)	3 (15.8)	12 (63.2)	1 (5.3)			3 (15.8)	1 (5.3)	13 (68.4)	2 (10.5)			
IV	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	17.143	<0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	26.182	<0.001	
组织分化														
高	14	10 (71.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)			8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	0 (0.0)			
中	68	27 (39.7)	16 (23.5)	24 (35.3)	1 (1.5)			20 (29.4)	19 (27.9)	28 (41.2)	1 (1.5)			
低	18	3 (16.7)	5 (27.8)	8 (44.4)	2 (11.1)			2 (11.1)	5 (27.8)	8 (44.4)	3 (16.7)			
淋巴结转移						12.897	0.003						7.198	<0.001
是	45	4 (8.9)	16 (35.6)	23 (51.1)	2 (4.4)			3 (6.7)	15 (33.3)	24 (53.3)	3 (6.7)			
否	55	36 (65.5)	8 (14.5)	10 (18.2)	1 (1.8)			27 (49.1)	14 (25.5)	13 (23.6)	1 (1.8)			
肿瘤直径/cm						0.658	0.549						3.539	0.316
≥2	34	14 (41.2)	8 (23.5)	10 (29.4)	2 (5.9)			10 (29.4)	9 (26.5)	13 (38.2)	2 (5.9)			
<2	66	26 (39.4)	16 (24.2)	23 (34.8)	1 (1.5)			20 (30.3)	20 (30.3)	24 (36.4)	2 (3.0)			
肌层浸润						0.856	0.143						5.811	0.121
≥1/2	48	17 (35.4)	11 (22.9)	19 (39.6)	1 (2.1)			12 (25.0)	13 (27.1)	21 (43.8)	2 (4.2)			
<1/2	52	23 (44.2)	13 (25.0)	14 (26.9)	2 (3.8)			18 (34.6)	16 (30.8)	16 (30.8)	2 (3.8)			
脉管浸润						0.863	0.126						6.549	0.088
有	43	14 (32.6)	11 (25.6)	17 (39.5)	1 (2.3)			11 (25.6)	11 (25.6)	19 (44.2)	2 (4.7)			
无	57	26 (45.6)	13 (22.8)	16 (28.1)	2 (3.5)			20 (35.1)	18 (31.6)	17 (29.8)	2 (3.5)			

表4 PRR11和SKA2在食管鳞癌组织中表达的相关性

Table 4 Correlation between PRR11 and SKA2 expression in esophageal squamous cell carcinoma

蛋白表达	SKA2的表达/[例(%)]			
	-	+	++	+++
PRR11的表达				
-	14 (14.0)	18 (18.0)	7 (7.0)	1 (1.0)
+	2 (2.0)	9 (9.0)	13 (13.0)	0 (0.0)
++	14 (14.0)	2 (2.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
+++	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
r	0.725			
P	<0.001			

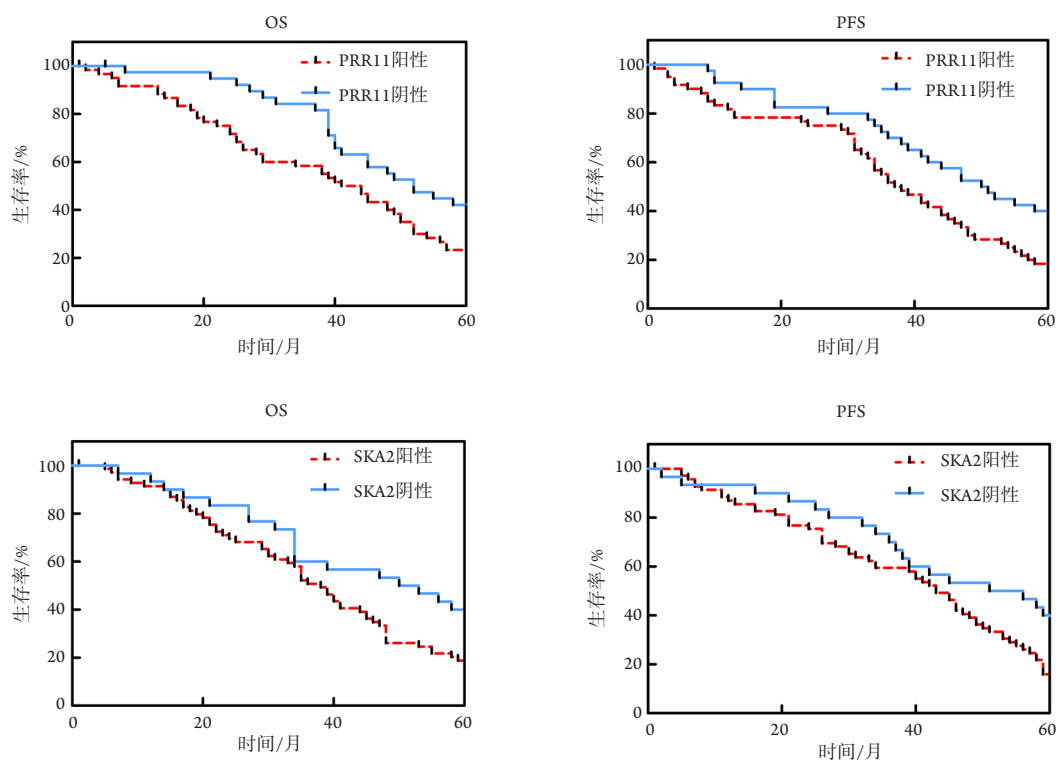


图2 PRR11和SKA2的表达程度与食管鳞癌患者生存时间的相关性

Figure 2 Correlation between PRR11 and SKA2 expression and survival time of patients with esophageal squamous cell carcinoma

表5 Cox多因素回归分析食管鳞癌患者的OS和PFS

Table 5 Cox multivariate regression analysis of OS and PFS in patients with esophageal squamous cell carcinoma

变量	OS		PFS	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
TNM分期(I-II/III-IV)	1.698 (1.369~2.876)	<0.001	1.325 (1.273~1.796)	0.007
组织分化程度(高~中/低)	2.752 (1.369~3.257)	0.005	1.254 (1.141~1.934)	0.009
淋巴结是否转移	1.612 (1.268~5.758)	0.008	1.216 (1.739~2.654)	0.002
PRR11表达	1.418 (1.224~4.714)	<0.001	1.493 (1.285~3.861)	<0.001
SKA2表达	1.626 (1.437~1.915)	<0.001	1.977 (1.348~2.519)	<0.001

### 3 讨论

癌症已经仅次于心血管疾病, 成为人类健康的第二大杀手<sup>[7]</sup>。近年来, 虽然临床上采用手术、放疗或化疗等多种手段综合治疗食管鳞癌, 但由于大多数患者发现时已为晚期, 故大部分患者仍会很快复发或者转移。食管鳞癌的患病机制尚不清楚, 饮食、运动与肥胖等是众多环境致病条件中的主要因素, 接近一半的患病诱因可能与膳食结构或营养因素有关<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>表明: 有多个肿瘤相关基因参与了癌症的发生发展, 深入探讨相关

蛋白的表达有利于进一步明确肿瘤的发病机制, 同时可提高临床分子诊断的准确性, 有助于改善患者预后。

人类基因组超过10%的基因转录起始位点间隔小于1 000 bp碱基, 共享一个双向启动子<sup>[10]</sup>。目前, 双向启动子的结构和生物学功能有了初步了解, 双向启动子参与了DNA损伤修复, 可维持基因组稳定性。双向启动子与癌症发生发展关系密切, 其中基因对PRR11-SKA2的表达已被证实与多种肿瘤相关<sup>[11]</sup>。本研究发现食管鳞癌组织中PRR11和SKA2的表达率高于癌旁正常组织, 说明PRR11

和SKA2可能参与食管鳞癌的发生发展。分化程度、TNM分期、淋巴结转移是评估食管鳞癌恶性程度的重要指标,进一步分析显示食管鳞癌组织中PRR11和SKA2蛋白的表达随着TNM分期和分化程度的增加而增加,有淋巴结转移患者PRR11和SKA2高表达率亦增加明显,说明PRR11和SKA2高表达能够间接反映食管鳞癌恶性生物学行为。

本研究采用Spearman相关性分析评价PRR11和SKA2之间的相关性,结果显示:食管鳞癌组织中PRR11和SKA2表达呈正相关,提示二者之间在食管鳞癌的发生发展中存在一定的联系。Cai等<sup>[12]</sup>研究发现:在乳腺癌细胞MCF-7中PRR11与SKA2基因在单独沉默或联合沉默时,都能抑制癌细胞的增殖活性,但在联合沉默条件下,抑制作用明显增强。在肺非黏液性侵袭性腺癌中,SKA2可增强HIF-1的表达,而早期已知PRR11是HIF-1的靶基因之一,PRR11的启动子区域与HIF-1直接结合进而调节PRR11的表达,最终使肿瘤细胞适应缺氧环境,促进肿瘤血管新生及成熟,从而促进肿瘤发展侵袭及转移<sup>[13]</sup>,因此可以理解PRR11与SKA2在食管鳞癌中的表达呈正相关。有学者<sup>[14]</sup>称:作为PRR11的上游基因,SKA2敲除后能够降低肺癌细胞中PRR11的活性,导致细胞的S期阻滞并延缓细胞周期进程,但二者之间具体的作用机制的具体机制仍需进一步深入的研究,这也很有可能成为食管鳞癌治疗的有效途径之一。

PRR11和SKA2对多种肿瘤患者的预后具有预测价值。Tan等<sup>[15]</sup>采用免疫组织化学方法检测268例胰腺癌组织中PRR11的表达,发现其与分化程度及转移等密切相关,并提示肺癌患者较差的预后。Zhang等<sup>[16]</sup>在一项有关非小细胞肺癌患者的研究中发现:PRR11呈高阳性表达,可作为判断非小细胞肺癌患者预后的指标之一。黄蓉等<sup>[17]</sup>发现SKA2的高表达是乳腺癌患者不良预后的危险因素。Gonsalves等<sup>[18]</sup>通过细胞实验发现:上调SKA2基因可对结直肠癌细胞的增殖、侵袭起到促进作用,细胞凋亡明显减少,沉默SKA2基因后,增殖恶化侵袭能力均显著降低,临床观察发现升高的SKA2水平与直肠癌患者较差的预后相关。由此可见,PRR11和SKA2可以作为多种肿瘤预后判断的指标。本研究中生存分析结果显示:PRR11和SKA2的表达与患者的OS和PFS均相关,提示PRR11和SKA2在食管鳞癌组织中的高表达预示着会导致患者较差的OS和PFS。此外,本研究采用COX多因素回归分析模型进一步分析影响患者OS和PFS的风险因素,结果显示:组织分化程度、淋

巴结转移、TNM分期、PRR11表达、SKA2表达是食管鳞癌患者的OS和PFS的危险因素,提示PRR11和SKA2可能是食管鳞癌的相关基因。本研究为单中心研究,纳入的病例数为较少,研究结果可能存在偏倚,需要进行大规模的多中心临床研究,对上述结论进行验证。

综上,PRR11和SKA2在食管鳞癌中均高表达且呈正相关,对肿瘤的发生发展共同发挥促进作用,降低食管鳞癌患者的生存期。联合监测PRR11和SKA2的表达对食管鳞癌的发生发展有一定的临床预测价值。

## 参考文献

1. 郑玮薇, 韩敏. 单纯放疗与同步放化疗治疗无法手术的食管癌患者的疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(5): 844-846.  
ZHENG Weiwei, HAN Min. Efficacy comparison between radiotherapy alone and concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable esophageal cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(5): 844-846.
2. Turato C, Scarpa M, Kotsafti A, et al. Squamous cell carcinoma antigen 1 is associated to poor prognosis in esophageal cancer through immune surveillance impairment and reduced chemosensitivity[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1552-1563.
3. 路璐, 徐洪雨. 早期食管癌的筛查诊断及治疗的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(11): 1299-1303.  
LU Lu, XU Hongyu. Screening, diagnosis and treatment of early esophageal cancer[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 27(11): 1299-1303.
4. Wang Y, Weng H, Zhang Y, et al. The PRR11-SKA2 bidirectional transcription unit is negatively regulated by p53 through NF-Y in lung cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3). pii: E534.
5. 宋宗昌, 郭春亮, 唐家宏, 等. PRR11对肝内胆管细胞癌患者预后的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(4): 409-412.  
SONG Zongchang, GUO Chunliang, TNAG Jiahong, et al. Effect of PRR11 on prognosis of patients with intrahepatic bile duct cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 27(4): 409-412.
6. He XJ, Bian EB, Ma CC, et al. Long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes the proliferation and invasion of U251 cells through upregulation of SKA2[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3977-3984.
7. 郑荣寿, 陈万青. 癌症发病年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 673-674.  
ZHENG Rongshou, CHEN Wanqing. Analysis of age change of cancer incidence[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 52(6):



- 673-674.
8. Honjo H, Toh Y, Sohda M, et al. Clinical significance and phenotype of MTA1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4147-4155.
  9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *New Engl J Med*, 2018, 378(7): 615-624.
  10. Liu X, Yang W, Mu B, et al. Engineering of 'Purple Embryo Maize' with a multigene expression system derived from a bidirectional promoter and self-cleaving 2A peptides[J]. *Plant Biotechnol J*, 2018, 16(6): 1107-1109.
  11. Wang Y, Zhang Y, Zhang C, et al. The gene pair PRR11 and SKA2 shares a NF-Y-regulated bidirectional promoter and contributes to lung cancer development[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(9): 1133-1144.
  12. Cai C, He H, Duan X, et al. miR-195 inhibits cell proliferation and angiogenesis in human prostate cancer by downregulating PRR11 expression[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1658-1670.
  13. 李慧娟, 张黎, 姜姗, 等. 抑制PRR11基因对胰腺癌细胞SW1990行为的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(12): 1469-1472.  
LI Huijuan, ZHANG Li, JIANG Shan, et al. Inhibition of PRR11 gene on the behavior of pancreatic cancer cell SW1990[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(12): 1469-1472.
  14. Sakai Y, Ohbayashi C, Yanagita E, et al. PRR11 immunoreactivity is a weak prognostic factor in non-mucinous invasive adenocarcinoma of the lung[J]. *Pathologica*, 2017, 109(3): 133-139.
  15. Tan S, Jiang Z, Hou A, et al. Expression of PRR11 protein and its correlation with pancreatic cancer and effect on survival[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4117-4122.
  16. Zhang L, Lei Y, Zhang Y, et al. Silencing of PRR11 suppresses cell proliferation and induces autophagy in NSCLC cells[J]. *Genes Dis*, 2018, 5(2): 158-166.
  17. 黄蓉, 夏朝霞, 杨峰, 等. 乳腺癌组织中SKA2 mRNA和蛋白的表达水平及其与临床病理特征的相关性[J]. *浙江医学*, 2018, 40(17): 1922-1925.  
HUANG Rong, XIA Zhaoxia, YANG Tong, et al. In breast cancer tissue SKA2 mRNA and protein expression level and its correlation with clinical pathological features [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2018, 40(17): 1922-1925.
  18. Gonsalves CS, Li C, Malik P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ -mediated transcription of miR-301a and miR-454 and their host gene SKA2 regulates endothelin-1 and PAI-1 expression in sickle cell disease[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(6). pii: e00275.

**本文引用:** 陈洁, 亢春彦, 杨红梅, 牛朝霞, 彭蕤蕤, 周慧聪. PRR11和SKA2在食管鳞癌中的表达及与临床预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 302-309. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.007

**Cite this article as:** CHEN Jie, KANG Chunyan, YANG Hongmei, NIU Zhaoxia, PENG Ruirui, ZHOU Huicong. Expression of PRR11 and SKA2 in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with prognosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 302-309. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.007