

· 肺癌专题研究 ·

不同病理类型肺癌组织中 S100A6 的表达情况及其临床意义

扫描二维码
查看更多

张奕, 王婷, 刘蕊

【摘要】 目的 探讨S100A6在不同病理类型肺癌组织中的表达情况及其临床意义。**方法** 回顾性选取2019年1月至2022年1月就诊于西安市人民医院的98例经病理学明确诊断的肺癌患者的肺癌组织标本, 其中腺癌48例、鳞癌40例、小细胞肺癌(SCLC)8例、大细胞肺癌2例, 同时选取8例肺癌患者的癌旁正常组织。收集患者的性别、年龄、有无吸烟史、病理类型、临床分期、分化程度、肿瘤直径、有无淋巴结转移、临床疗效。采用免疫组化检测S100A6表达情况。**结果** 不同性别、不同年龄、有无吸烟史、不同肿瘤直径、有无淋巴结转移、不同临床疗效的肺癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 不同病理类型、临床分期、分化程度的肺癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、不同年龄、有无吸烟史、不同分化程度、不同肿瘤直径、有无淋巴结转移、不同临床疗效的腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 不同临床分期的腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** S100A6表达阳性率在不同病理类型、临床分期、分化程度肺癌患者肺癌组织中不同, S100A6表达阳性率在腺癌及鳞癌患者肺癌组织中表达升高, 这可能与临床分期相关。

【关键词】 肺肿瘤; 小细胞肺癌; 癌, 非小细胞肺; 鳞癌; 肺腺癌; S100A6

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.028

Expression and Clinical Significance of S100A6 in Different Pathological Types of Lung Cancer Tissue ZHANG Yi, WANG Ting, LIU Rui

Department of Respiratory Medicine, Xi'an People's Hospital/Xi'an No.4 Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: LIU Rui, E-mail: mafada@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of S100A6 in different pathological types of lung cancer tissue. **Methods** The lung cancer tissue samples of 98 patients with lung cancer confirmed by pathology in Xi'an People's Hospital from January 2019 to January 2022 were retrospectively selected, including 48 cases of adenocarcinoma, 40 cases of squamous cell carcinoma, 8 cases of small cell lung cancer (SCLC), and 2 cases of large cell lung cancer. At the same time, normal tissues adjacent to cancer of 8 lung cancer patients were selected. The gender, age, smoking history, pathological type, clinical stage, differentiation degree, tumor diameter, lymph node metastasis and clinical efficacy of the patients were collected. The expression of S100A6 was detected by immunohistochemistry. **Results** There was no significant difference in the positive rate of S100A6 expression of lung tissues among lung cancer patients with different gender, different age, smoking history, different tumor diameter, lymph node metastasis and different clinical efficacy ($P > 0.05$); the positive rate of S100A6 expression of lung tissues in lung cancer patients with different pathological types, clinical stages and differentiation degrees was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of S100A6 expression of lung tissues in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with different gender, age, smoking history, differentiation degree, tumor diameter, lymph node metastasis and clinical efficacy ($P > 0.05$); the positive rate of S100A6 expression of lung tissues in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with different clinical stages was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rate of S100A6 expression of lung tissues in lung cancer patients with different pathological types, clinical stages and differentiation degrees is statistically significant, the positive rate of S100A6 expression of lung tissues is elevated in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients, which may be related to clinical stage.

【Key words】 Lung neoplasms; Small cell lung carcinoma; Carcinoma, non-small-cell lung; Squamous cell carcinoma; Adenocarcinoma of lung; S100A6

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2022SF-539); 西安市人民医院(西安市第四医院)孵化基金项目(授权号: FZ-75)

作者单位: 710004陕西省西安市人民医院 西安市第四医院呼吸内科

通信作者: 刘蕊, E-mail: mafada@126.com

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，无论是在城市地区还是在农村地区，肺癌的发病率均位于恶性肿瘤的第一位^[1]。从病理类型角度来看，肺癌可分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）两大类，其中NSCLC占80%~85%，可进一步分为腺癌、鳞癌、大细胞肺癌等组织学亚型^[2]。除少数早期肺癌患者外，临床上对于大多数肺癌患者的治疗策略为化疗和放疗相结合的综合治疗。对处于进展期的肺癌患者，即使积极给予综合治疗，疗效仍不佳，疾病无进展生存期及总生存期均较短^[3]。近年，针对肺癌基因突变点及免疫检查点开展的靶向治疗及免疫治疗已被证实可明显改善患者生存率，并被广泛用于肺癌治疗中^[4]。因此，积极探索肺癌发生及发展的分子机制进而研发相关靶向药物成为当前的研究热点。

S100A6是S100蛋白家族中的重要成员，具有胞内钙离子传感器的功能，可通过与相关受体结合而参与调节细胞分裂、周期、分化等生物学行为^[5]。既往研究显示，S100A6在包括肺癌在内的多种肿瘤中明显升高，其可参与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及细胞周期^[6]。本研究拟在组织学层面探讨S100A6在肺癌中的表达情况，分析其在不同病理类型肺癌组织中的表达差异及其临床意义，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究材料 回顾性选取2019年1月至2022年1月就诊于西安市人民医院的98例经病理学明确诊断的肺癌患者的肺癌组织标本，其中腺癌48例、鳞癌40例、SCLC 8例、大细胞肺癌2例，同时选取8例肺癌患者的癌旁正常组织标本。纳入标准：首次病理诊断明确，未接受放化疗的肺癌患者，临床资料完整。排除标准：合并其他急性疾病者；不能耐受支气管镜检查者；继发性肺癌者。本研究经西安市人民医院伦理委员会批准（编号：20210026）。

1.2 资料收集 收集患者的性别、年龄、有无吸烟史、病理类型、临床分期、分化程度、肿瘤直径、有无淋巴结转移、临床疗效。

1.3 免疫组化 气管镜或经皮肺穿刺检查获得肺癌组织或癌旁正常组织后，立即进行石蜡包膜、苏木素染色及进一步的S100A6免疫组化分析。首先将组织使用3%双氧水去除内源性过氧化物酶活性，后使用S100A6一抗孵育，所选抗体为兔单抗，进行1:250稀释，于4℃过夜，同时用PBS处理癌旁正常组织作为对照。然后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二

抗，使用二氨基联苯胺（diaminobenzidine, DAB）染色液显色，再用苏木素染色。染色强度评分标准为：0分，无染色；1分，弱染色；2分，中等程度染色；3分，强染色。表达程度评分标准如下：1分，25%细胞表达阳性；2分，26%~50%细胞表达阳性；3分，51%~75%细胞表达阳性；4分，>75%细胞表达阳性。最终评分为强度评分+表达程度评分，最终评分<4分为S100A6表达阴性，≥4分为S100A6表达阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化结果 显微镜下可见SCLC组织、大细胞肺癌组织及癌旁正常组织S100A6表达阴性，细胞核、细胞质染色均为蓝色；鳞癌组织及腺癌组织S100A6表达阳性，细胞质、细胞核可见棕色改变，见图1。

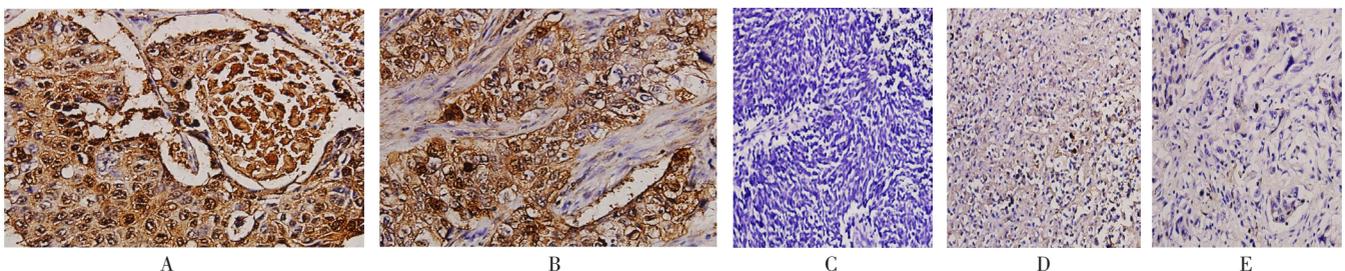
2.2 不同临床特征患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较 不同性别、不同年龄、有无吸烟史、不同肿瘤直径、有无淋巴结转移、不同临床疗效的肺癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；不同病理类型、临床分期、分化程度的肺癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.3 不同临床特征腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较 不同性别、不同年龄、有无吸烟史、不同分化程度、不同肿瘤直径、有无淋巴结转移、不同临床疗效的腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；不同临床分期的腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

3 讨论

本研究纳入98例肺癌患者（48例腺癌、40例鳞癌、8例SCLC、2例大细胞肺癌）的肺癌组织标本及8例肺癌患者的癌旁正常组织标本，采用免疫组化检测S100A6表达情况，结果显示，S100A6表达阳性率在鳞癌及腺癌、临床分期为Ⅲ+Ⅳ期及低分化患者的肺癌组织标本中明显升高。

在临床上，因大多数肺癌患者确诊时处于疾病进展期，一直将含铂药物化疗作为肺癌患者的一线治疗^[7]。然而，肺癌的主要类型腺癌、鳞癌对化疗并不敏感，对化疗敏感的SCLC因恶性程度高，在疾病缓解后会迅速复发、耐药，故疾病进展期的肺癌患者因缺乏有效治疗预后很差^[8]。近年来，



注：A为鳞癌组织，B为腺癌组织，C为小细胞肺癌（SCLC）组织，D为大细胞肺癌组织，E为癌旁正常组织

图1 不同病理类型肺癌患者肺癌组织及癌旁正常组织S100A6免疫组化结果（苏木素染色，×200）

Figure 1 S100A6 immunohistochemistry result of lung cancer tissues and normal tissues adjacent to cancer in lung cancer patients with different pathological types

表1 不同临床特征肺癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of positive rate of S100A6 expression of lung tissues in lung cancer patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	S100A6表达阳性	χ^2 值	P值
性别			0.465	0.495
男	61	34 (55.7)		
女	37	18 (48.6)		
年龄			0.001	0.971
≤60岁	30	16 (53.3)		
>60岁	68	36 (52.9)		
吸烟史			0.014	0.907
无	42	22 (52.4)		
有	56	30 (53.6)		
病理类型			14.904	0.002
腺癌	48	30 (62.5)		
鳞癌	40	26 (65.0)		
SCLC	8	0 ^{ab}		
大细胞肺癌	2	0		
临床分期			5.565	0.018
I+II期	36	15 (41.7)		
III+IV期	62	41 (66.1)		
分化程度			6.409	0.041
高分化	17	7/17		
中分化	21	12 (57.1)		
低分化	50	37 (74.0) ^c		
肿瘤直径			0.144	0.704
≤3 cm	30	18 (60.0)		
>3 cm	68	38 (55.9)		
淋巴结转移			3.747	0.053
有	62	40 (64.5)		
无	36	16 (44.4)		
临床疗效			1.413	0.234
完全缓解+部分缓解+疾病稳定	91	50 (54.9)		
疾病进展	7	6/7		

注: SCLC=小细胞肺癌; ^a表示与腺癌比较, $P<0.05$; ^b表示与鳞癌比较, $P<0.05$; ^c表示与高分化比较, $P<0.05$

靶向药物的出现已明显改善了驱动基因明确的肺癌患者的预后。然而, 靶向药物耐药、寻找新的驱动靶点也成为亟须解决的问题^[9]。

S100蛋白是最早由MOORE等从牛脑中分离出的一种高度酸性钙结合蛋白, 已知有25个成员^[10]。其中, 16个成员基因位于1号染色体长臂2区1带(1q21)。因该区域易发生染色体重排, 故多项研究显示, 这些成员与肿瘤的发生、发展相关^[11-12]。S100A6作为S100蛋白家族中的重要一员, 也被证实多种肿瘤中表达升高, 并可参与肿瘤细胞的生长、增殖^[6]。如在鼻咽癌及宫颈癌中, 有学者证实, 过表达的S100A6可促进癌细胞的增殖和迁移, 而下调S100A6后癌细胞增殖能力明显下降^[13]。在肝内胆管癌中, S100A6被证实组织和细胞系中表达均增加, 并且可通过激活p38/MAPK通路而促进癌细胞增殖^[14]。研究发现, S100A6在NSCLC患

表2 不同临床特征腺癌及鳞癌患者肺癌组织S100A6表达阳性率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of positive rate of S100A6 expression of lung tissues in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with different clinical characteristics

临床特征	腺癌				鳞癌			
	例数	S100A6表达阳性	χ^2 值	P值	例数	S100A6表达阳性	χ^2 值	P值
性别			3.213	0.073			0	1.000
男	22	15 (68.2)			30	19 (63.3)		
女	26	11 (42.3)			10	7/10		
年龄			0	1.000			0.807	0.494
≤60岁	13	9/13			12	7/12		
>60岁	35	24 (68.6)			28	12 (42.9)		
吸烟史			0.010	0.922			1.778	0.182
无	26	15 (57.7)			15	7/15		
有	22	13 (59.1)			25	17 (68.0)		
临床分期			6.146	0.013			6.593	0.010
I+II期	21	9 (42.9)			15	6/15		
III+IV期	27	21 (77.8)			25	20 (80.0)		
分化程度			5.745	0.054			2.642	0.281
高分化	7	2/7			10	5/10		
中分化	10	5/10			11	7/11		
低分化	31	23 (74.2)			19	15/19		
肿瘤直径			0.152	0.697			0.101	0.750
≤3 cm	17	10/17			13	8/13		
>3 cm	31	20 (64.5)			27	18 (66.7)		
淋巴结转移			1.318	0.251			0.005	0.945
有	34	23 (67.6)			26	17 (65.4)		
无	14	7/14			14	9/14		
临床疗效			0.134	0.714			-	0.533
完全缓解+部分缓解+疾病稳定	43	26 (60.5)			38	24 (63.2)		
疾病进展	5	4/5			2	2/2		

注: -表示采用Fisher's确切概率法

者血清中表达明显升高^[15]。还有一些研究发现, S100A6可能在不同病理类型肺癌中呈差异表达。如一项研究纳入92例肺腺癌患者, 结果显示, 相较于癌旁正常组织, S100A6在腺癌组织, 尤其在含有细支气管肺泡细胞癌成分的肺腺癌组织中呈高表达。在A549肺腺癌细胞株中, S100A6被证实可通过抑制p53基因而促进肿瘤细胞的侵袭、迁移^[16]。而在未分化Calu-6肺癌细胞株中, 过表达S100A6的细胞分裂、侵袭、迁移能力下降, 细胞凋亡增多, 在小鼠体内致瘤能力减弱^[17-18]。这提示S100A6可能在不同病理类型肺癌中的表达情况存在差异。本研究结果显示, 相比于SCLC, S100A6在鳞癌和腺癌组织中表达明显升高。目前, S100A6在不同病理类型肺癌中差异表达的机制尚缺乏相关研究证实, 笔者猜测因肺鳞癌、腺癌、SCLC致病的驱动基因不同^[19], 可能存在S100A6选择参与了不同的致病通路, 但这需要更为详实的相关机制的基础研究。

此外, HE等^[20]使用免疫组化分析了177例肺鳞癌组织中

S100A6的表达情况,并根据结果将研究人群分为S100A6高表达组和S100A6低表达组,结果显示,S100A6高表达组患者预后不良。研究也证实,S100A6作为8种肿瘤标志物之一,与肺腺癌患者淋巴结转移,即更高级别的N临床分期有关^[16]。上述研究均发现,S100A6高表达与疾病进展存在相关性,提示S100A6可能参与NSCLC疾病进展。本研究结果显示,临床分期较晚、低分化肺癌患者的肺癌组织中S100A6表达升高,提示S100A6可能与更差的细胞学行为存在相关性;本研究并未发现S100A6表达与临床疗效相关。除了此前在A549肺腺癌细胞株中,S100A6被证实可通过抑制p53基因促进肿瘤细胞的侵袭、迁移之外,目前尚缺乏S100A6在肺癌中发挥促癌作用的具体机制学研究^[21]。

综上所述,S100A6在鳞癌及腺癌组织中表达升高,S100A6表达与肺癌临床分期及分化程度相关,提示S100A6可能在肺鳞癌和腺癌的发生及发展中发挥着重要作用,有望成为新的治疗靶点。然而,本研究也有不足之处:样本量较小,尤其是SCLC及大细胞肺癌患者太少;本研究仅分析了S100A6与肺癌生物学行为的表层关系,后续还需要进行更深入的基础研究来探索其具体机制。

作者贡献:张奕进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,撰写论文;王婷进行资料收集,统计学处理,论文的修订;刘蕊负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陆琴,张映辉,王仙凤.非小细胞肺癌免疫治疗的临床研究现状[J].中外医学研究,2019,17(6):184-186.DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2019.06.088.
- [2] 孙岑玲,黄云超,赵光强,等.多原发性肺癌诊疗的研究进展[J].中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(1):127-132.DOI:10.7507/1007-4848.202010094.
- [3] 邵楚楚,王婉莹,任胜祥.CSCO非小细胞肺癌诊疗指南(2021版)解读[J].同济大学学报(医学版),2022,43(1):1-9.DOI:10.12289/j.issn.1008-0392.21532.
- [4] 张绪超,陆舜,张力,等.中国间变性淋巴瘤激酶阳性、ROS1阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J].中华病理学杂志,2018,47(4):241-247.DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.04.003.
- [5] 郎红娟,姜华,金发光,等.肿瘤相关基因S100A6在肺腺癌组织中的表达及临床意义[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(5):33-36.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2015.05.009.
- [6] 姜华,南岩东,房延凤,等.S100A6基因过表达促进肺腺癌裸鼠移植瘤生长及其机制研究[J].现代肿瘤医学,2017,25(6):837-843.DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.06.001.
- [7] 袁菱玲,赵君慧.驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].现代肿瘤医学,2022,30(16):3037-3040.DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.16.035.
- [8] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al.Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389 (10066) : 299-311.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
- [9] RUIZ-CORDERO R, DEVINE W P.Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer [J].Surg Pathol Clin, 2020, 13 (1) : 17-33.DOI: 10.1016/j.path.2019.11.002.
- [10] BRESNICK A R, WEBER D J, ZIMMER D B.S100 proteins in cancer [J].Nat Rev Cancer, 2015, 15 (2) : 96-109.DOI: 10.1038/nrc3893.
- [11] ZHANG Y, YANG X, ZHU X L, et al.S100A gene family: immune-related prognostic biomarkers and therapeutic targets for low-grade glioma [J].Aging (Albany NY), 2021, 13 (11) : 15459-15478.DOI: 10.18632/aging.203103.
- [12] WANG T, DU G, WANG D.The S100 protein family in lung cancer [J].Clin Chim Acta, 2021, 520: 67-70.DOI: 10.1016/j.cca.2021.05.028.
- [13] LI A F, GU Y, LI X R, et al.S100A6 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway [J].Oncol Lett, 2018, 15 (4) : 5685-5693.DOI: 10.3892/ol.2018.8018.
- [14] ZHENG S S, SHEN H J, JIA Q G, et al.S100A6 promotes proliferation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells via the activation of the p38/MAPK pathway [J].Future Oncol, 2017, 13 (23) : 2053-2063.DOI: 10.2217/fon-2017-0199.
- [15] WANG T, LIANG Y Q, THAKUR A, et al.Diagnostic significance of S100A2 and S100A6 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer [J].Tumour Biol, 2016, 37 (2) : 2299-2304.DOI: 10.1007/s13277-015-4057-z.
- [16] LI P, LV X D, ZHANG Z Q, et al.S100A6/miR193a regulates the proliferation, invasion, migration and angiogenesis of lung cancer cells through the P53 acetylation [J].Am J Transl Res, 2019, 11 (8) : 4634-4649.
- [17] WANG T, HAN S L, DU G.S100A6 represses Calu-6 lung cancer cells growth via inhibiting cell proliferation, migration, invasion and enhancing apoptosis [J].Cell Biochem Funct, 2021, 39 (6) : 771-779.DOI: 10.1002/cbf.3639.
- [18] 王婷,牛蔓,张奕.S100A6对人肺癌细胞株Calu-6分化的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(9):76-79.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.253.
- [19] TANIGUCHI H, SEN T, RUDIN C M.Targeted therapies and biomarkers in small cell lung cancer [J].Front Oncol, 2020, 10: 741.DOI: 10.3389/fonc.2020.00741.
- [20] HE X G, XU X L, KHAN A Q, et al.High expression of S100A6 predicts unfavorable prognosis of lung squamous cell cancer [J].Med Sci Monit, 2017, 23: 5011-5017.DOI: 10.12659/msm.904279.
- [21] JIA R, SUI Z L, ZHANG H D, et al.Identification and validation of immune-related gene signature for predicting lymph node metastasis and prognosis in lung adenocarcinoma [J].Front Mol Biosci, 2021, 8: 679031.DOI: 10.3389/fmolb.2021.679031.

(收稿日期:2022-10-07;修回日期:2022-12-12)

(本文编辑:陈素芳)