

## • 临床研究 •

## 肺腺癌患者癌组织中 SMC2 的表达及其对预后影响的分析

福建省立医院 (福州 350001) 吴 芸 徐怡伶<sup>1</sup> 林 瀛<sup>2</sup>

**【摘 要】 目的** 探讨 SMC2 在肺腺癌中的表达情况以及其在临床预后中的价值。**方法** 收集我院 207 例肺腺癌患者的石蜡包埋组织样本进行免疫组织化学分析,检测 SMC2 蛋白的表达情况。利用 TCGA 数据库分析肺腺癌样本及癌旁组织 SMC2 mRNA 的表达数据。分析且探讨 SMC 表达与临床分期和生存预后的关系。**结果** 免疫组化分析确认,肺腺癌组织中 SMC2 蛋白高表达,且与肿瘤分期密切相关,是不良预后的危险因素。肺腺癌组织中 SMC2 mRNA 表达亦显著增高且高于癌旁正常组织,并与肿瘤的 TNM 分期正相关;Kaplan-Meier 分析显示 SMC2 mRNA 表达较高的患者生存期明显较短。**结论** SMC2 高表达可能作为肺腺癌患者的危险预测因子,为肺腺癌的诊断和治疗提供了新的研究方向。

**【关键词】** 肺腺癌; SMC2 表达; 临床预后

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)05-0005-04

**Analysis of SMC2 expression in lung adenocarcinoma tumor tissues and its prognostic implications** WU Yun, XU Yiquan, LIN Ying, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of SMC2 in lung adenocarcinoma and its clinical prognostic value. **Methods** Paraffin-embedded tissue samples from 207 patients with lung adenocarcinoma were collected for immunohistochemical analysis to examine the expression of SMC2 protein. The expression data of SMC2 mRNA in lung adenocarcinoma samples and adjacent normal tissues were analyzed using the TCGA database. The relationship between SMC2 expression and clinical staging as well as survival prognosis was analyzed. **Results** Immunohistochemical analysis confirmed the high expression of SMC2 protein in lung adenocarcinoma tissues was closely associated with tumor staging and indicated poor prognosis. Moreover, SMC2 mRNA expression was significantly elevated in lung adenocarcinoma tissues compared to adjacent normal tissues and positively correlated with the TNM staging of the tumors. Kaplan-Meier analysis demonstrated that patients with higher SMC2 mRNA expression had significantly shorter overall survival. **Conclusion** High expression of SMC2 may serve as a potential prognostic factor for lung adenocarcinoma patients, providing a new research direction for the diagnosis and treatment of this disease.

**【Key words】** lung adenocarcinoma; SMC2 expression; clinical prognosis

目前,肺癌仍是全球肿瘤死亡率最高的肿瘤之一,对人民的身体健康造成严重危害<sup>[1]</sup>。肺腺癌在肺癌病例中占比最高(40%~70%),对于大多数患者来说,早期的肺腺癌可以通过根治性手术切除;但大约 70% 的患者在被诊断时已经进入晚期<sup>[2]</sup>,因此,肺腺癌的 5 年生存率及预后改善并不理想<sup>[3]</sup>。这样,就更突显了肿瘤早期诊断的重要性。凝缩蛋白复合物(condensin complex)可以介导染色体凝缩,其中的 SMC2 (structural maintenance of chromosome 2) 是其核心亚基之一<sup>[4]</sup>。研究表明,SMC2 在癌症的发展中扮演着重要作用,但有关肺腺癌 SMC2 蛋白表达的研究尚未见报道。本文探讨 SMC2 在肺腺癌中的表达及其临床预后价值,旨在为肺腺癌的诊断和治疗提供新的研究方向。

## 1 对象与方法

**1.1 对象:** 收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在我院接受外科手术切除的 207 例肺腺癌患者的石蜡包埋组织样本。所有患者均具有完整的临床和病理资料。对所有样本进行 SMC2 蛋白表达的免疫组化分析,且样本数据采用匿名处理方式,并由两名高年资病理科医师进行双盲评估免疫组化染色结果。本研究经我院伦理委员会审查通过(K2020-09-028)。

**1.2 方法:** 1) 制备组织切片厚度为 0.5  $\mu\text{m}$  的玻璃片,进行脱蜡和水化处理,并在 4  $^{\circ}\text{C}$  的湿盒中加 SMC2 抗体(1:200,英国 Abcam 公司,ab10399)孵育。去除抗体后,将组织与辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(福州迈新公司,KIT9901)一起孵育;随后加 DAB 溶液显色,孵育 1 min 后用磷酸盐缓冲液洗涤。根据细胞染色的百分比和染色程

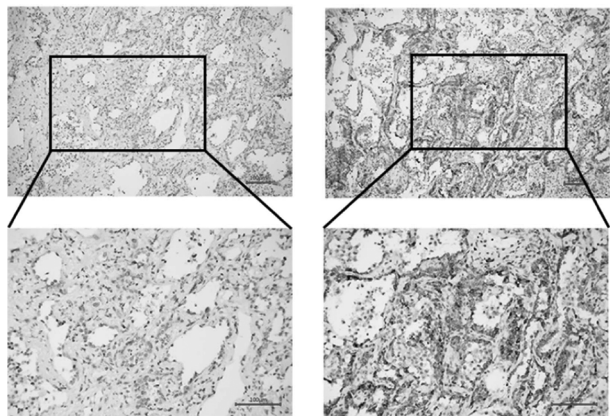
1 福建省肿瘤医院; 2 通信作者, Email: linying0323@163.com

度进行评分。细胞染色百分比评分：0 表示染色细胞  $\leq 10\%$ ，1、2、3 和 4 分别表示染色细胞占  $11\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$  和  $> 75\%$ 。染色程度评分：0 表示无染色，1、2 和 3 分别表示浅黄、黄色和褐黄色染色。将两个评分相乘得到每个样本的最终定量结果。根据评分，染色强度分为阴性（0~3）、弱阳性（4~6）、中度阳性（7~9）和强阳性（10~12）。阴性和弱阳性评分被视为低表达，而中度和强阳性评分被视为高表达。2) 从 TCGA 数据库下载 478 例肺腺癌样本的 SMC2 mRNA 表达数据与临床资料，分析 SMC2 mRNA 表达水平与临床分期、生存预后之间的关系。

**1.3 统计学分析：**使用 SPSS 22.0 统计软件分析。卡方检验分析 SMC2 蛋白表达与临床病理参数之间的关联。单因素回归分析 SMC2 蛋白表达、性别、年龄、临床病理参数与生存资料之间的关系。计量资料以均数  $\pm$  标准差表示，配对样本计量资料采用配对  $t$  检验，两组计量资料比较采用非配对  $t$  检验，大于两组的计量资料比较采用 ANOVA 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料：**207 例肺腺癌样本：女 111 例（53.6%），男 96 例（46.4%）；年龄  $< 60$  岁的 53 例（25.6%）， $> 60$  岁的 154 例（74.4%）；术后病理分期结果，I 期 107 例（51.7%），II 期 49 例（23.7%），III 期 38 例（18.4%），IV 期 13 例（6.3%）；SMC2 蛋白低表达 99 例（47.8%），高表达 108 例患者（52.2%）。SMC2 蛋白主要定位于细胞浆中。图 1 为 SMC2 蛋白高表达和低表达的典型代表图片。



注：左图低表达；右图高表达。

图 1 SMC2 蛋白的免疫组化染色图片

**2.2 SMC2 蛋白表达与肺腺癌病理指标的关系：**SMC2 蛋白表达与 N 分期（ $P = 0.000$ ）、T 分期（ $P = 0.000$ ）和临床 TNM 分期（ $P = 0.000$ ）有密切关系，与年龄（ $P = 0.598$ ）、性别（ $P = 0.170$ ）和 M 分期（ $P = 0.135$ ）无关联。见表 1。

表 1 SMC2 蛋白表达与年龄、性别及肺腺癌临床病理指标之间的关系

指标	SMC2		P 值
	低表达	高表达	
年龄 / 岁			
$\geq 60$	72	82	0.598
$< 60$	27	26	
性别			
男	41	55	0.170
女	58	53	
临床分期			
I	70	37	0.000
II	14	35	
III & IV	15	36	
T 分期			
T <sub>1</sub>	55	15	0.000
T <sub>2</sub>	34	74	
T <sub>3</sub> & T <sub>4</sub>	10	19	
N 分期			
N <sub>0</sub>	76	52	0.000
N <sub>1</sub> & N <sub>2</sub> & N <sub>3</sub>	23	56	
M 分期			
M <sub>0</sub>	95	98	0.135
M <sub>1</sub>	4	10	

**2.3 单因素 Cox 回归分析：**分析表明，SMC2 蛋白表达水平、临床分期和 N 分期是肺腺癌患者不良预后的危险因素（表 2）。

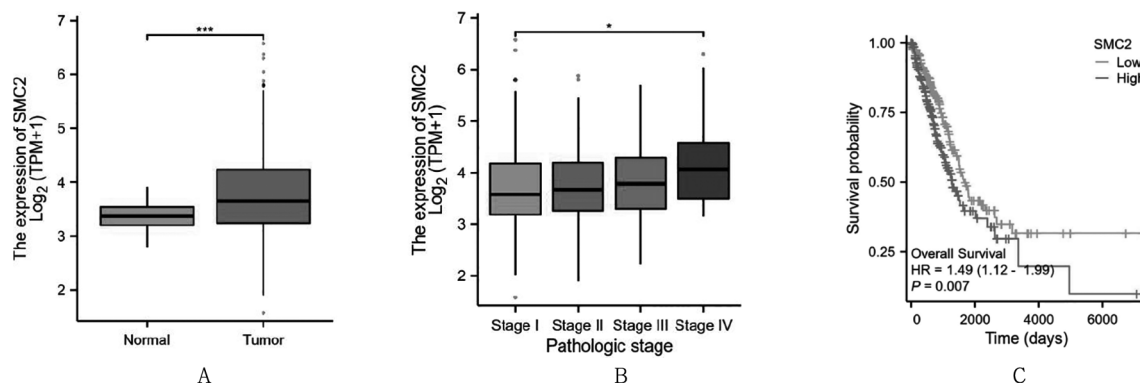
表 2 Cox 单因素分析预后相关因素

变量	单因素分析		
	相对风险系数	95%CI	P 值
年龄	0.827	0.468, 1.461	0.514
性别	1.029	0.637, 1.663	0.905
临床分期	1.616	1.293, 2.021	0.000
T 分期	1.311	0.994, 1.730	0.055
N 分期	1.732	1.339, 2.241	0.000
M 分期	2.046	0.967, 4.329	0.061
SMC2 蛋白	1.882	1.144, 3.093	0.013

**2.4 肺腺癌 SMC2 mRNA 表达与预后的关系：**应用 TCGA 数据库分析表明，478 例肺腺癌样本中 SMC2 mRNA 表达显著高于癌旁正常组织（ $P <$

0.001, 图 2A), 且随肿瘤 TNM 分期升高表达水平逐渐增加 ( $P < 0.05$ , 图 2B)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 在肺腺癌患者中, SMC2 mRNA

高表达较低表达的生存期明显缩短 ( $P < 0.01$ , 图 2C)。图 2 来自 TCGA 数据库。



注: A) 肿瘤组织表达水平明显增高; B) 随肿瘤 TNM 分期增加表达逐渐增高; C) 肿瘤患者的生存期较短。

图 2 肺腺癌 SMC2 mRNA 表达与预后关系的分析图

### 3 讨论

在人类个体的生长发育过程中, 正常的有丝分裂起着至关重要的作用<sup>[5]</sup>。染色质的凝缩及姐妹染色单体的正常分离是有丝分裂中的关键步骤, 而凝缩蛋白复合物在其中扮演着重要角色<sup>[6]</sup>。其中, SMC2 作为凝缩蛋白复合物的主要亚基之一, 发挥着重要的功能<sup>[7]</sup>。

之前的研究已经报道了 SMC2 在癌症发展中的重要作用。如人胰腺癌组织中 SMC2 mRNA 表达明显高于相应的非肿瘤组织<sup>[8]</sup>。也有研究指出,  $\beta$ -catenin-TCF4 转录因子可以直接与 SMC2 启动子结合, 从而调控 SMC2 蛋白的转录, 这使得 SMC2 成为 WNT 信号通路的新的治疗靶点<sup>[9]</sup>。此外, 携带 SMC2 突变的细胞表现出染色体不稳定的特征<sup>[10]</sup>, 这表明 SMC2 的体细胞突变对凝缩蛋白功能的损害可能会导致基因组不稳定并促进肿瘤的进展。本研究对 TCGA 数据库中肺腺癌患者的临床资料进行分析, 发现 SMC2 mRNA 在肺腺癌的表达显著高于癌旁组织, 且高表达的 SMC2 mRNA 与预后不良关系密切, 提示 SMC2 mRNA 可能是肺腺癌的危险预测因子。为了进一步研究肺腺癌与 SMC2 表达的关系, 我们采用免疫组化染色技术检测肺腺癌患者 SMC2 蛋白的表达水平, 并结合临床资料进行单因素回归分析。结果证实了 SMC2 蛋白亦可作为肺腺癌的危险预测因子。

本研究对肺腺癌中 SMC2 蛋白表达与预后关系作了初步研究, 但仍存在一些局限性。首先, 部分资料来源于公共数据库, 且样本的数量相对较小。

进一步的研究可以扩大样本规模, 增加数据的可靠性和代表性。其次, 本研究仅通过免疫组化染色技术分析 SMC2 蛋白表达水平, 未涉及其具体的分子机制和功能研究。因此, 将来的研究可以利用细胞实验和动物模型进一步验证和探究 SMC2 在肺腺癌中的作用机制。

综合而言, 本研究初步表明 SMC2 蛋白和其 mRNA 在肺腺癌中均呈高表达, 并与较差的生存预后相关。这为进一步研究 SMC2 在肺腺癌发展中的作用机制和潜在治疗靶点提供了线索, 为个体化的肺腺癌治疗策略的开发提供了新的方向。

### 参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview [J]. International journal of cancer, 2021, 149 (4): 778-789.
- [2] Hagopian G, Grant C, Nagasaka M. Proteolysis targeting chimeras in non-small cell lung cancer [J]. Cancer treatment reviews, 2023, 117: 102561.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Di C V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391 (10125): 1023-1075.
- [4] Houliard M, Cutts E E, Shamim M S, et al. MCPH1 inhibits Condensin II during interphase by regulating its SMC2-Kleisin interface [J]. Elife, 2021, 10: e73348.
- [5] Piskadlo E, Oliveira R A. Novel insights into mitotic chromosome condensation [J]. F1000 Research, 2016, 5: 1807.
- [6] Tane S, Shintomi K, Kinoshita K, et al. Cell cycle-specific loading of condensin I is regulated by the N-terminal tail of its

- kleisin subunit [J]. *Elife*, 2022, 11: e84694.
- [7] Wang H, Liu Y, Yuan J, et al. The condensin subunits SMC2 and SMC4 interact for correct condensation and segregation of mitotic maize chromosomes [J]. *The Plant journal : for cell and molecular biology*, 2020, 102 (3): 467-479.
- [8] Feng Y, Liu H, Duan B, et al. Potential functional variants in SMC2 and TP53 in the AURORA pathway genes and risk of pancreatic cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40 (4): 521-528.
- [9] Dávalos V, Suárez-López L, Castaño J, et al. Human SMC2 protein, a core subunit of human condensin complex, is a novel transcriptional target of the WNT signaling pathway and a new therapeutic target [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2012, 287 (52): 43472-43481.
- [10] Je E M, Yoo N J, Lee S. Mutational and expressional analysis of SMC 2 gene in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability [J]. *Apmis*, 2014, 122 (6): 499-504.

## • 临床研究 •

# 动态监测循环肿瘤细胞对寡转移非小细胞肺癌联合治疗预后的价值

福建省立医院肿瘤内科 (福州 350001) 黄 阳 陈静波 林贵山<sup>1</sup>

**【摘 要】 目的** 探讨动态监测循环肿瘤细胞 (CTC) 在预测寡转移非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者全身治疗及局部放射治疗预后的潜在应用价值。**方法** 2019 年 1 月至 2020 年 12 月确诊为无 EGFR、ALK 和 ROS1 突变的寡转移 NSCLC 患者 52 例, 经全身治疗后, 40 例影像学评估为部分缓解或疾病稳定的患者纳入研究。所有患者接受帕博利珠单抗维持治疗, 其中 20 例 (50.0%) 还接受所有转移病灶的放射治疗。收集所有患者维持治疗前、治疗后 12 个月的 CTC 及其生存资料。据患者维持治疗前至治疗后 12 个月 CTC 值的变化, 将 40 例患者分为 CTC 下降组、稳定组和上升组, 进行生存分析。**结果** Kaplan-Meier 生存分析显示, CTC 不同变化组中位无进展生存期 (PFS) 分别为 30.86、23.80、17.49 个月 ( $\chi^2=8.616$ ,  $P=0.013$ )。CTC 不同变化组中位总生存期分别为 32.23、26.64、19.66 个月 ( $\chi^2=10.809$ ,  $P=0.004$ )。在单因素及多因素 Cox 回归中, 对转移灶进行放疗 ( $HR=1.863$ , 95%CI: 1.263, 2.749,  $P=0.002$ )、不同 CTC 变化 ( $HR=2.562$ , 95%CI: 1.452, 4.522,  $P=0.001$ ) 为 PFS 的独立预后因素。**结论** 动态监测 CTC 可以预测无 EGFR、ALK、ROS1 突变的寡转移 NSCLC 患者联合治疗的预后, 具有一定的临床应用价值。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 寡转移; 循环肿瘤细胞; 预后

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)05-0008-05

**Prognostic value of dynamic monitoring of circulating tumor cells in combination therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer**

HUANG Yang, CHEN Jingbo, LIN Guishan. Department of Medical oncology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian, 350001, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the potential application value of dynamic monitoring of circulating tumor cell (CTC) in predicting the prognosis of systemic treatment and local radiotherapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From January 2019 to December 2020, 52 patients diagnosed with oligometastatic NSCLC without EGFR, ALK, and ROS1 mutations were included in the study. After systemic treatment, 40 patients with partial response or stable disease evaluated by imaging examination were included in the study. All patients received Pembrolizumab maintenance treatment, of which 20 patients (50.0%) also received radiotherapy for all metastasis. Collect CTC values of all patients before and 12 months after maintenance treatment and survival data. According to the changes in CTC values between before and 12 months after maintenance treatment, 40 patients were divided into a decreasing group (with a decrease in CTC count), a stable group (with no change in CTC count), and an increasing group (with an increase in CTC count) for survival analysis. **Results** Kaplan-Meier survival analysis showed that the median progress free survival (PFS) of different CTC change groups was 30.86, 23.80, and 17.49 months ( $\chi^2=8.616$ ,  $P=0.013$ ). The median overall survival (OS) of different groups of CTC change groups were 32.23, 26.64, and 19.66 months ( $\chi^2=10.809$ ,  $P=0.004$ ). The result of univariate and multiva-

基金项目: 福建省科技厅重点项目 (2019Y0055)

<sup>1</sup> 通信作者, Email: lingsh70@163.com