

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525085

· 头颈肿瘤专栏 ·

MTA2 在鼻咽癌中的表达及临床意义

唐艳华¹, 周小表², 夏欣³, 周军校³, 杨枝芳¹

(邵阳市中心医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 病理科; 3. 医学影像中心, 湖南 邵阳 422000)

摘要: **目的** 探索转移相关蛋白 2 (MTA2) 在鼻咽癌中的表达及临床意义。**方法** 选取 96 例临床资料完整的鼻咽癌癌组织石蜡标本, 使用兔抗人重组 Anti-MTA2 抗体、即用型快捷免疫组化 MaxVision™ 试剂盒及采用聚合物技术检测鼻咽癌组织中 MTA2 的表达情况, 统计 MTA2 表达情况与鼻咽癌临床病理参数之间的关系。**结果** MTA2 的阳性表达主要集中于癌细胞的细胞核, 在癌巢与癌巢之间的周围基质中和血管内皮细胞中也有少量的阳性表达。在伴有远处转移的鼻咽癌患者中, MTA2 在其癌组织中的总积分 $M(P_{25}, P_{75})$ 均高于不伴有远处转移的鼻咽癌患者。存活时间不足 5 年的鼻咽癌患者癌组织中, MTA2 总积分 $M(P_{25}, P_{75})$ 均高于存活时间超过 5 年者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。MTA2 的高低与患者的一般情况如发病年龄、性别、是否吸烟等无关 ($P > 0.05$), 与肿瘤的 T 分期、N 分期、临床分期无关 ($P > 0.05$)。**结论** MTA2 在鼻咽癌中可能具有促进癌症发生、发展的作用, 充分探索 MTA2 在鼻咽癌中的表达对于鼻咽癌患者预后及生存具有一定临床意义。

关键词: 鼻咽癌; 转移相关蛋白 2; 临床病理参数

中图分类号: R739.63

Expression and clinical significance of MTA2 in nasopharyngeal carcinoma

TANG Yanhua¹, ZHOU Xiaobiao², XIA Xin³, ZHOU Junxiao³, YANG Zhifang¹

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, China;
2. Department of Pathology, the Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, China; 3. Medical Imaging Center, the Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of metastasis associated protein 2 (MTA2) in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** A total of 96 paraffin-embedded tissue specimens of NPC with complete clinical data were selected. Anti-MTA2 antibody of rabbit anti-human recombinant type, MaxVision™ ready-to-use rapid immunohistochemical kit and polymer technology were used to detect the expression of MTA2 in NPC tissues. The relationship between the expression of MTA2 and the clinicopathological parameters of NPC was statistically analyzed. **Results** The positive expression of MTA2 was mainly concentrated in the nuclei of cancer cells. There was also a small amount of positive expression in the surrounding stroma between cancer nests and in vascular endothelial cells. In the NPC patients with distant metastasis, the median total score, 25th percentile, and 75th percentile of MTA2 in the cancer tissues were all higher than those in the NPC patients without distant metastasis. For the NPC patients who survived less than 5 years, the median total score, 25th percentile, and 75th percentile of MTA2 in the cancer tissues were all higher than those of the patients who survived for 5 years or more. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of MTA2 were not related to the general condition of patients, such as age at onset, gender, and smoking status ($P > 0.05$), nor were they related to the T stage, N stage, or clinical stage of the tumors ($P > 0.05$). **Conclusions** MTA2 may play a role in promoting the occurrence and development of NPC. A thorough exploration of the expression of MTA2 has certain clinical significance for the prognosis and survival of NPC patients.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Metastasis associated protein 2; Clinicopathological parameters

基金项目: 邵阳市科技计划项目 (2021GZ035)。

第一作者简介: 唐艳华, 女, 硕士, 主治医师。

通信作者简介: 杨枝芳, 男, 硕士, 主任医师。

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是国际上第六大常见恶性肿瘤,发病率高^[1]。鼻咽癌是头颈部恶性肿瘤中最常见的一种,我国为世界鼻咽癌高发区,鼻咽癌的局部复发与远处转移仍是造成患者预后不良的主要原因^[2]。据报道,转移相关蛋白 2(metastasis associated protein 2, MTA2)与肿瘤的远处转移关系非常密切,在肿瘤的远处转移过程中扮演着重要的角色,是肿瘤转移相关的转录调控家族中的成员之一。在肝癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等方面研究比较广泛^[3-6],在头颈部恶性肿瘤方面研究相对较少。因此,研究 MTA2 在鼻咽癌中的表达有一定的临床意义。本研究采用免疫组化的方法检测 MTA2 在鼻咽癌中的表达情况,并分析其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月在我院行鼻咽部活检、临床资料完整的鼻咽癌癌组织石蜡包埋标本 96 例,其中男 69 例,女 27 例;年龄 16~78 岁,中位数年龄 52 岁,按照 AJCC 第 8 版分期标准,Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 25 例,Ⅲ期 46 例,Ⅳ期 17 例。依据伦理学标准,本组研究在启动前取得了邵阳市中心医院伦理委员会的批准(批号:KY2023-002-012)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料的获取 调阅患者的病历资料,了解患者的性别、年龄、吸烟史等一般情况,肿瘤相关情况(TNM 分期、临床分期),并通过电话随访了解其生存状态。

1.2.2 免疫组化检查 使用兔抗人重组 Anti-MTA2 抗体、即用型快捷免疫组化 MaxVision™ 试剂盒,采用聚合物技术,敏感性高,可以避免由于组织内源性生物素引起的非特异性背景染色法,具体染色过程:试验步骤按照试剂盒说明书进行,石蜡切片脱蜡至水,以高温高压 EDTA pH9.0 进行抗原修复 6 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗后加内源性过氧化物酶阻断剂室温作用 10 min, PBS 冲洗后加一抗,4℃孵育过夜;PBS 冲洗后滴加过氧化物酶标记的二抗 37℃孵育 10 min, PBS 冲洗后 DAB 显色,苏木精复染,脱水,透明封片,显微镜下观察并拍照。用 PBS 代替一抗、二抗,作为阴性对照,以试剂盒内阳性切片作为阳性对照。

1.2.3 结果判读 细胞核内出现棕黄色颗粒为阳

性染色。采用盲法计数法,选择染色良好区域,随机计数 5 个高倍视野($\times 100$),计算阳性细胞百分比的平均值为阳性细胞百分比,先将出现特异性染色的细胞和背景染色相对比打分:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;再按阳性细胞 $\leq 10\%$ 为 1 分,11%~50%为 2 分,51%~80%为 3 分, $\geq 81\%$ 为 4 分,染色强度分数和阳性细胞百分比分数的乘积作为最后的总积分。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析,数据正态性检验采用单样本柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫检验以及 P-P 图, Q-Q 图分析。癌组织中 MTA2 的表达与患者临床、病理、预后各项参数之间的分析如呈正态分布则采用行列表的 χ^2 检验,期望值 <5 则使用 Fisher 确切概率法;如不呈正态分布则采用独立样本非参数曼-惠特尼 U 检验,集中趋势采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MTA2 在鼻咽癌组织中的表达

MTA2 的阳性表达主要集中于癌巢内癌细胞的细胞核,镜下见细胞核被染成棕黄色,在癌巢与癌巢之间的周围基质中和血管内皮细胞中也有少量的阳性表达(图 1)。

96 例鼻咽癌癌组织中总积分最低分数值为 0 分,最高分 12 分,经单样本柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫检验,不符合正态分布($Z = 0.162, P = 0.000$),其正态性分布见 P-P 图和 Q-Q 图(图 2、3)。

2.2 MTA2 表达与鼻咽癌临床、病理、预后参数的关系

鼻咽癌癌组织中 MTA2 表达与鼻咽癌临床、病理以及预后参数的关系如表 1 所示。总积分的高低与患者的一般情况如发病年龄、性别、是否吸烟等无关,与肿瘤的 T 分期、N 分期、临床分期无关,与肿瘤的 M 分期以及 5 年生存率的预后相关($P < 0.05$)。

3 讨论

本组研究发现 MTA2 在鼻咽癌的癌组织中呈高表达,与文献报道 MTA2 在头颈部其他恶性肿瘤如喉癌^[7]、口腔癌^[8]中高表达一致。

在本研究中,发现 MTA2 的阳性表达主要集中

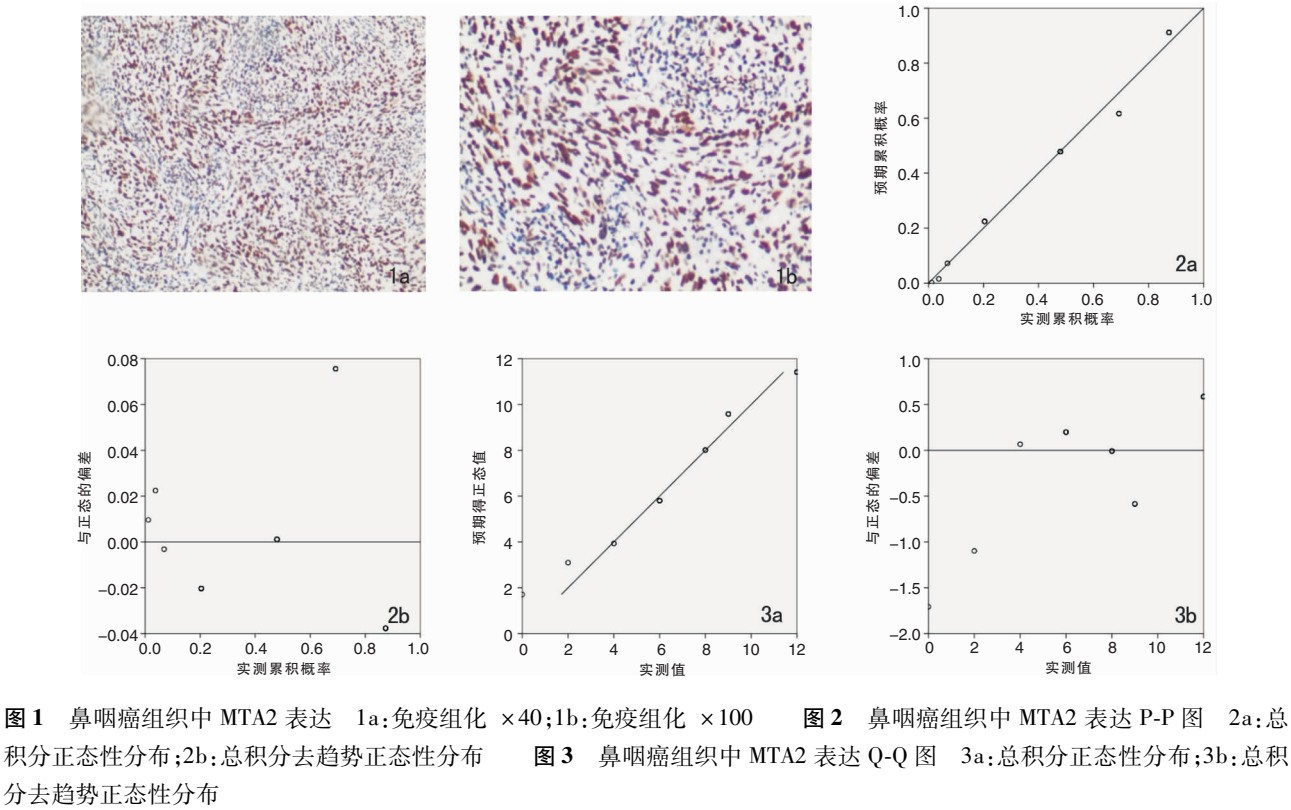


图 1 鼻咽癌组织中 MTA2 表达 1a:免疫组化 ×40;1b:免疫组化 ×100 图 2 鼻咽癌组织中 MTA2 表达 P-P 图 2a:总积分正态性分布;2b:总积分去趋势正态性分布 图 3 鼻咽癌组织中 MTA2 表达 Q-Q 图 3a:总积分正态性分布;3b:总积分去趋势正态性分布

表 1 MTA2 表达与鼻咽癌临床、病理、预后参数的关系 [例, $M(P_{25},P_{75})$]

项目	例数	总积分	Z	P	项目	例数	总积分	Z	P
发病年龄(岁)					N 分期				
≥60	34	8(6,9)	-0.447	0.655	N0	21	8(6,9)	-1.368	0.171
<60	62	8(6,12)			N1~3	75	8(6,12)		
性别					M 分期				
男	69	8(6,12)	-0.193	0.847	M0	91	8(6,9)	-2.170	0.030
女	27	8(6,9)			M1	5	9(9,12)		
是否吸烟					临床分期				
是	67	8(6,12)	-0.185	0.853	I、II	33	8(8,10.5)	-0.840	0.401
否	29	8(6,10.5)			III、IV	63	8(6,12)		
T 分期					存活时间(年)				
T1、T2	53	8(6,9)	-0.122	0.903	≥5	72	8(6,9)	-2.681	0.007
T3、T4	43	8(6,12)			<5	24	8.5(8,12)		

于癌巢内癌细胞的细胞核,镜下见胞核被染成棕黄色,在癌巢与癌巢之间的周围基质中和血管内皮细胞中也有少量的阳性表达(图 1)。因为 MTA2 作为核小体重塑和去乙酰化酶复合物(nucleosome remodeling and deacetylase, NuRD)的核心组件^[9],主要集中表达在细胞核内,因此用免疫组化的方法检查时,表达主要集中于细胞核,镜下见细胞核被染成棕黄色。

如表 1 数据,可见 MTA2 的高表达与患者的 M 分期相关,出现远处转移的患者组织标本中,MTA2 总积分中位数为 9 分,未出现远处转移的总积分中位数为 8 分,而且在出现远处转移的患者组织标本

中,MTA2 总积分(P_{25},P_{75})值也均高于未出现远处转移患者的组织标本中的 MTA2 总积分,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而且存活时间在 5 年以上者和 5 年以内者两组患者的组织标本中,MTA2 总积分差异具有统计学意义($P<0.05$),存活时间 5 年以上患者的组织标本中 MTA2 总积分低于存活时间 5 年以内患者。以上表明 MTA2 在鼻咽癌中起着促癌作用。

到目前为止、MTA2 对肿瘤调控的潜在分子机制尚未被完全揭示,据报道可能主要是 MTA2 能激活 Rho 信号通路,从而改变肿瘤细胞的细胞形态、使细胞骨架重组、提供转移所需动力,从而促进肿瘤

的增殖、侵袭、转移^[10]。

亦有 MTA 家族蛋白被证明与其他的调控蛋白如 p53、ER α 、缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1 α ^[11] 等相互作用对肿瘤进行调控。通过 E 钙黏蛋白对肿瘤进行调控可能是其分子机制之一, E 钙黏蛋白在细胞极性、分化、迁移和干细胞样特性等方面发挥重要调节作用, 如: 细胞内的 E 钙黏蛋白通过细胞外结构域与体内邻近细胞相结合, 形成细胞间复合体, 从而形成上皮保护屏障, 进而对肿瘤的发展起抑制作用^[12]。刘玉东等^[11] 通过研究发现 MTA2 的表达和 E 钙黏蛋白表达呈负相关, 并且用沉默 RNA 干扰癌细胞 MTA2 的表达后, 发现 E 钙黏蛋白水平随之上调。Dai 等^[13] 认为 MTA2 蛋白与真核起始因子 (eukaryotic initiation factor, eIF) 4E 两者之间存在相互作用。如: Twist 被 eIF4E 激活后将 MTA2 招募到 E 钙黏蛋白的启动子区域, MTA2 作为 NuRD 的核心组件之一明显降低了 E 钙黏蛋白启动子区域组蛋白的乙酰化水平。组蛋白带正电荷, 核酸带负电荷, 两者之间相互结合连接紧密, 当组蛋白被乙酰化修饰后乙酰基团会中和部分组蛋白正电荷, 从而使得组蛋白与 DNA 的结合紧密性降低、转录因子与 DNA 结合可及性加强, 当 E 钙黏蛋白启动子区域组蛋白的乙酰化水平降低后, 其转录可及性降低, 从而对肿瘤的发展起抑制作用的 E 钙黏蛋白合成减少, 从而促进肿瘤的侵袭转移。

据 Cao 等^[14] 研究报道, HIF-1 α 对肿瘤细胞增殖及生长具有促进作用。Jin 等^[15] 通过研究发现, HIF-1 α 通过募集转 MTA2/HDAC1 复合物与 E 钙黏蛋白启动子结合, 从而抑制 E 钙黏蛋白的表达, 诱导癌细胞发生上皮间质转化, 进而促进肿瘤发生及发展。综上所述, Twist、eIF4E、HIF-1 α 的促癌作用均与 MTA2 有关。MTA2 作为重要的转录调节因子在肿瘤的增殖、分化等过程中扮演重要的角色。

在本研究中发现, 在存在远处转移的患者的鼻咽癌组织中, MTA2 总积分升高, 表明 MTA2 可能对鼻咽癌的远处转移起着促进作用。鼻咽部的上皮主要为典型的呼吸上皮即假复层纤毛柱状上皮, 上皮细胞存在极性、细胞间存在各种连接均是癌变的上皮细胞进行深部浸润以及远处转移的阻碍因素。上皮间质转化是癌进行侵袭、转移的首要环节, 据报道 E 钙黏蛋白与 EMT 呈负相关^[16], 而据报道 MTA2 的表达和 E 钙黏蛋白表达呈负相关, 那么 MTA2 促进鼻咽癌的远处转移是否可能与其促进上皮间质转化相关。

此外, 存活时间在 5 年以上患者的组织标本中 MTA2 总积分低于存活时间在 5 年以内的患者, 表明 MTA2 在增加了鼻咽癌患者远处转移的同时, 亦可能降低了 5 年生存率。这与文献报道的 MTA2 高表达可能与头颈部恶性肿瘤患者的不良预后相关是一致的^[17]。

当然, 文献报道 MTA2 亦能增加肿瘤的增殖。而本研究中, 肿瘤的 T 分期、N 分期、临床分期不同, 其 MTA2 总积分差异却无统计学意义。从表 1 可以看出, 虽然在不同 T 分期、N 分期的鼻咽癌组织中, MTA2 总积分差异性无统计学意义, 但是可以看出肿瘤的分期越高, 总积分中位数也越高。在不同临床分期的鼻咽癌组织中, 虽然中位数相同, 但是临床分期更高的患者, 其 MTA2 的 75 分位数更高, 差异无统计学意义可能与样本量过小有关。

据 Zhang 等^[18] 报道 MTA2 在恶性肿瘤中的表达与患者的民族存在一定的相关性, 在汉族人群中, MTA2 的表达与鼻咽癌患者年龄相关, 在壮族人群中, MTA2 的表达与患者年龄、复发和转移无关; 同时还发现“卡铂联合氟尿嘧啶”化疗方案对汉族鼻咽癌患者的总生存期无明显影响, 但可以提高壮族患者的总生存期, 尤其是 MTA2 低表达的壮族患者在接受化疗后其预后较好。本组研究入组病例以汉族为主, 亦存在部分回族和苗族患者, 入组病例不多, 所以未分析 MTA2 在不同民族之间的表达差异情况。

当然, 本组研究还存在一些不足。如未进行细胞实验, 增强或沉默 MTA2 的表达是否能促进或抑制癌细胞的增殖和侵袭能力。没有进行多中心大样本研究, 没有对患者进行生存分析等。

由此可见, MTA2 在鼻咽癌中可能具有促进癌症发生、发展的作用, 更多更高质量研究有待我们进一步开展, 分析 MTA2 在鼻咽癌中的表达对于鼻咽癌患者预后及生存具有一定临床意义。

参考文献:

- [1] 张雅丽, 崔晓波. 泛素特异性蛋白酶在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9596-9604.
- [2] 孙虹, 张罗. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 296-298.
- [3] Hsu WH, Chiou HL, Lin CL, et al. Metastasis-associated protein 2 regulates human hepatocellular carcinoma metastasis progression through modulating p38MAPK/MMP2 pathways[J]. J Cancer, 2019, 10(26): 6716-6725.

[4] Si W, Liu X, Wei R, et al. MTA2-mediated inhibition of PTEN leads to pancreatic ductal adenocarcinoma carcinogenicity[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3) : 206.

[5] Zhou Z, Yang P, Zhang B, et al. Long noncoding RNA TTC39A-AS1 promotes breast cancer tumorigenicity by sponging microRNA-483-3p and thereby upregulating MTA2[J]. Pharmacology, 2021, 106(11 - 12) : 573 - 587.

[6] El-Nikhely N, Karger A, Sarode P, et al. Metastasis-associated protein 2 represses NF-κB to reduce lung tumor growth and inflammation[J]. Cancer Res, 2020, 80(19) : 4199 - 4211.

[7] 刘玉东, 甄娟, 韩晓丽, 等. 转移相关蛋白 2、锌指转录蛋白与基质金属蛋白酶 9 在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(9) : 507 - 511.

[8] Tseng TY, Chiou HL, Lin CW, et al. Repression of metastasis-associated protein 2 for inhibiting metastasis of human oral cancer cells by promoting the p-cofilin-1/ LC3-II expression[J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(10) : 959 - 966.

[9] Lai AY, Wade PA. Cancer biology and NuRD: a multifaceted chromatin remodelling complex [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(8) : 588 - 596.

[10] Covington KR, Brusco L, Barone I, et al. Metastasis tumor-associated protein 2 enhances metastatic behavior and is associated with poor outcomes in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 141(3) : 375 - 384.

[11] 刘玉东, 甄娟, 韩晓丽, 等. MTA2, HIF-1α 和 E-cadherin 在喉鳞状细胞癌组织及转染 MTA2siRNA 喉癌细胞中的表达观察[J]. 山东医药, 2020, 60(6) : 40 - 44.

[12] 张屹, 杨枝芳. 转移相关蛋白 2 在头颈部恶性肿瘤中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(3) : 52 - 55.

[13] Dai SL, Wei SS, Zhang C, et al. MTA2 promotes the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via EIF4E-Twist feedback loop[J]. Cancer Sci, 2021, 112(3) : 1060 - 1074.

[14] Cao L, Wang M, Dong Y, et al. Circular RNA circRNF20 promotes breast cancer tumorigenesis and Warburg effect through miR-487a/HIF-1α/HK2[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2) : 145.

[15] Jin X, Dai L, Ma Y, et al. Implications of HIF-1α in the tumorigenesis and progression of pancreatic cancer[J]. Cancer Cell International, 2020, 20 : 273.

[16] 吴沛龙, 张景斌. 不同信号通路对于 E 钙黏蛋白参与甲状腺癌上皮间充质化作用的研究进展[J]. 吉林医学, 2023, 44(2) : 473 - 477.

[17] 马鹏, 冯俊, 杜经纬. 转移相关基因 2 对喉癌细胞系 Hep-2 的增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(2) : 172 - 174.

[18] Zhang BJ, Lan GP, Si JY, et al. Correlation of metastasis-associated protein expression with prognosis and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5) : 2537 - 2549.

(收稿日期: 2025 - 02 - 26)

本文引用格式:唐艳华, 周小表, 夏欣, 等. MTA2 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(4) : 36 - 40. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202525085

Cite this article as:TANG Yanhua, ZHOU Xiaobiao, XIA Xin, et al. Expression and clinical significance of MTA2 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025, 31(4) : 36 - 40. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202525085