

• 研究报告 •

# FAK 和 FGF-2 在鼻咽癌中的表达及其临床意义

张娟<sup>1</sup> 李文光<sup>2</sup> 陈永平<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究黏着斑激酶(FAK)及成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)在鼻咽癌中的表达及其临床意义。方法:应用免疫组织化学法检测鼻咽癌及鼻咽炎组织中 FAK 及 FGF-2 蛋白表达情况,并分析其与临床病理参数的关系。结果:在鼻咽癌组织中 FAK、FGF-2 蛋白阳性表达率与鼻咽炎组织中的表达率比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );FAK、FGF-2 蛋白的表达与淋巴结转移有关(分别  $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),与其他病理参数无关( $P > 0.05$ );FAK 的表达与 FGF-2 的表达呈正相关( $r = 0.350, P < 0.01$ )。结论:FAK、FGF-2 的高表达在鼻咽癌的发生、发展中具有一定的相关性。

**[关键词]** 鼻咽肿瘤;黏着斑激酶;成纤维细胞生长因子-2

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.12.020

**[中图分类号]** R739.63 **[文献标志码]** A

## Expression of FAK and FGF-2 in nasopharyngeal carcinoma and their clinical significance

ZHANG Juan<sup>1</sup> LI Wenguang<sup>2</sup> CHEN Yongping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology, the 5th People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, 518001, China; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, the 5th People's Hospital of Shenzhen City)

Corresponding author: ZHANG Juan, E-mail: zjfour4@163.com

**Abstract Objective:** To explore the expressions of focal adhesion kinase (FAK) and the fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in nasopharyngeal carcinoma and their clinical significances. **Method:** The expressions of FAK protein and FGF-2 protein in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngitis were detected by immunohistochemical method, and their correlations with clinicopathological parameters were analyzed. **Result:** There were statistically significant differences in expression rates of FAK and FGF-2 protein between nasopharyngeal carcinoma group and nasopharyngitis group ( $P < 0.05$ ). The expression of FAK and FGF-2 protein were correlated with lymph node metastasis ( $P < 0.01, P < 0.05$ ). There were no correlation between expression of FAK and FGF-2 protein and other pathological parameters ( $P > 0.05$ ). There was a positive correlation between FAK expression and FGF-2 expression ( $r = 0.350, P < 0.01$ ). **Conclusion:** The high expressions of FAK and FGF-2 protein correlate with the oncogenesis and development of nasopharyngeal carcinoma.

**Key words** nasopharyngeal neoplasms; focal adhesion kinase; fibroblast growth factor-2

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一。鼻咽部固有膜内淋巴管网丰富,易早期发生淋巴道转移,预后较差,因此研究鼻咽癌发生发展的机制,探讨鼻咽癌转移的指标是当前研究的热点。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是胞质内非受体蛋白酪氨酸激酶的一种,有研究表明 FAK 异常表达可激活多种信号分子,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[1]</sup>。成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)是成纤维细胞生长因子家族中的重要一员,具有促进肿瘤血管生成和细胞增殖,促进肿瘤的发生发展的作用。本研究拟采用免疫组织化学检测 FAK 与 FGF-2 在鼻咽癌中的表达,探讨其与肿瘤发生、发展的相关性。

### 1 材料与方法

#### 1.1 研究对象

本研究所用标本取自我院 2009-05-2012-08 就诊患者,均经鼻咽部活检病理确诊,共 81 例,男 47 例,女 34 例;年龄 16~76 岁,平均(47.11 ± 10.20)岁,≥60 岁 27 例, <60 岁 54 例;有淋巴结转移 49 例,无淋巴结转移 32 例;低分化鳞状细胞癌 52 例,未分化鳞状细胞癌 29 例;按福州鼻咽癌 2008 年分期:Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 13 例。同时选取 43 例经病理证实为鼻咽慢性炎组织作为对照。本项研究得到深圳市第五人民医院伦理委员会的批准,且征得所有研究对象知情签字同意。

#### 1.2 试剂及方法

所有标本均经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片。采用免疫组织化学 SP 法,即用

<sup>1</sup>深圳市第五人民医院病理科(广东深圳,518001)

<sup>2</sup>深圳市第五人民医院耳鼻咽喉科

通信作者:张娟, E-mail: zjfour4@163.com

型兔抗人 FAK 多克隆抗体、兔抗人 FGF-2 多克隆抗体、SP 试剂盒、DAB 显色剂均购自北京中杉生物公司。严格按试剂盒说明书方法染色,所有切片染色均在相同条件下进行。用 PBS 液代替一抗做阴性对照,采用已知强阳性表达的组织做阳性对照。

1.3 结果判断

所有免疫组织化学染色结果均由两位病理医师在不知病例资料的情况下盲法阅片判断。每张切片至少在高倍镜( $\times 400$ )下观察 10 个不重复视野来判断结果。FAK 与 FGF-2 均主要表达于肿瘤细胞的胞质。参照 Salvesen 等的标准采用半定量的方法将染色强度分为 4 级:不着色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,黄褐色为 3 分。将阳性细胞的比例也分为 4 级:阳性细胞数  $< 10\%$  为 0 分,  $10\% \sim 40\%$  为 1 分,  $40\% \sim 70\%$  为 2 分,  $> 70\%$  为 3 分。两种评分相加,  $0 \sim 1$  分为(-),  $2$  分为(+),  $3 \sim 4$  分为(++),  $5 \sim 6$  分为(+++)。统计时(-)为阴性,其余为阳性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;两个变量相关性采用 Spearman's 等级相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FAK、FGF-2 在鼻咽癌中的表达

FAK 的阳性表达均位于细胞质,呈棕黄色颗粒(图 1)。鼻咽癌组织中 FAK 蛋白阳性表达 63 例(77.78%),鼻咽炎组织中 FAK 蛋白阳性表达 7 例(16.28%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 43.213, P < 0.05$ );FGF-2 的阳性表达均位于细胞质,呈棕黄色颗粒(图 2)。鼻咽癌组织中 FGF-2 蛋白阳性表达 56 例(69.14%),鼻咽炎组织中 FGF-2 蛋白阳性表达 6 例(13.95%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.213, P < 0.05$ )。

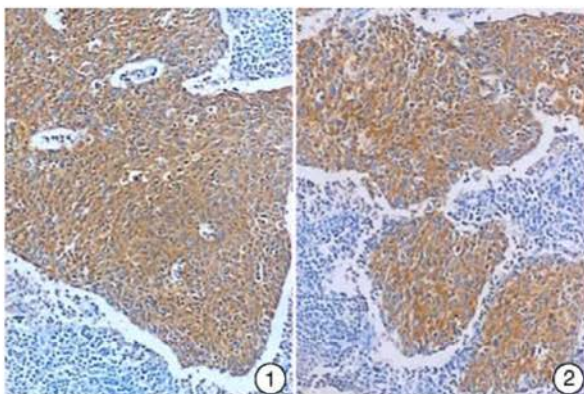


图 1 FAK 在鼻咽癌细胞中的阳性表达(SP $\times 200$ );  
图 2 FGF-2 在鼻咽癌细胞中的阳性表达(SP $\times 200$ )

2.2 鼻咽癌组织中 FAK、FGF-2 表达与临床病理特征的关系

FAK 与 FGF-2 在鼻咽癌各临床病理特征之间的关系见表 1。FAK 和 FGF-2 与患者年龄、性别、组织学类型及临床分期无关( $P > 0.05$ ),仅与淋巴结转移有关( $P < 0.05$ )。

表 1 FAK 与 FGF-2 在鼻咽癌各临床病理特征之间的关系

临床病理特征	例数	FAK		阳性率 /%	FGF-2		阳性率 /%
		-	+		-	+	
性别							
男	47	8	39	82.98	13	34	70.37
女	34	10	24	70.59	12	22	66.67
年龄/岁							
$< 60$	54	11	43	79.63	16	38	70.37
$\geq 60$	27	7	20	74.07	9	18	66.67
组织学类型							
低分化	52	13	39	75.00	15	37	71.15
未分化	29	5	24	82.76	10	19	65.52
临床分期							
I~II	33	8	25	75.76	12	21	63.64
III~IV	48	10	38	79.17	13	35	72.92
淋巴结转移							
无	32	13	19	59.38	14	18	56.25
有	49	5	44	89.80 <sup>2)</sup>	11	38	77.55 <sup>1)</sup>

与无淋巴结转移比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

2.3 FAK 和 FGF-2 蛋白在鼻咽癌组织中表达的相关性

63 例 FAK 蛋白表达阳性的鼻咽癌组织中,有 49 例 FGF-2 蛋白表达阳性,14 例表达阴性;18 例 FAK 蛋白表达阴性的鼻咽癌组织中,有 7 例 FGF-2 蛋白表达阳性,11 例表达阴性。通过对鼻咽癌 FAK、FGF-2 蛋白表达的半定量数据进行相关分析,显示 FAK 与 FGF-2 在鼻咽癌中的表达呈正相关,相关系数为 0.350,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

3 讨论

肿瘤的发生是一个多基因、多步骤的过程,侵袭和转移是导致肿瘤难以治愈的重要因素。FAK 是一种非受体酪氨酸激酶,是整合素介导信号通路的主要成分和调节因子,对细胞迁移和黏附起调节作用<sup>[2-3]</sup>。FAK 作为内源性 Src 蛋白酪氨酸激酶的主要底物,参与黏着斑的形成。当黏附分子整合素与其配体结合后,便可激活 FAK,引起细胞质内多种分子的磷酸化和信号传递,参与调控细胞的黏附、迁移、生长、增殖及凋亡,在多种肿瘤如肺癌、乳腺癌、膀胱癌等中均发现其表达上调<sup>[4-5]</sup>。肿瘤组织中细胞外基质蛋白能促进整合素与蛋白的有效结合,激活 FAK。活化的 FAK 可以与 Src 家族蛋

白酪氨酸激酶(Src-PTKs)暂时形成复合物,使细胞外存活信号通过 FAK 黏着斑及 Src-PTKs 形成的传导网络传入细胞内,促进细胞增殖。同时活化的 FAK 还可促进肿瘤组织中新生血管形成并介导肿瘤细胞与胞外基质的黏附<sup>[6]</sup>。有研究发现,FAK 与细胞的黏附和迁移密不可分,细胞通过 FAK 的磷酸化水平调节自身黏附和迁移能力<sup>[7]</sup>,在肿瘤向恶性侵袭表型演进过程中起着重要作用。本实验显示鼻咽癌组织中 FAK 阳性表达率明显高于鼻咽炎组织( $P < 0.05$ ),通过分析其与临床病理学的关系发现,FAK 的阳性表达率在有淋巴结转移组中显著高于无淋巴结转移组( $P < 0.01$ ),与患者年龄、性别、组织学类型及临床分期无关( $P > 0.05$ )。提示 FAK 的过度表达与鼻咽癌发生、发展过程关系密切。FAK 可能使细胞外存活信号不断放大,参与肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭过程。该结果与文献报道头颈部鳞状细胞癌研究结果基本一致<sup>[8]</sup>。

FGF-2 是体内非常重要的促进血管生长的因子之一,广泛分布于人体的多种组织,具有多种生物学功能。有研究表明,FGF-2 可通过促进肿瘤细胞增殖,血管生成,抑制肿瘤凋亡,利于肿瘤侵袭和转移,在肿瘤的发生发展中起着重要作用<sup>[8-10]</sup>。本研究表明鼻咽癌组织中 FGF-2 的阳性表达率明显高于鼻咽炎组织( $P < 0.05$ );同时发现,FGF-2 的阳性表达与患者淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),与患者年龄、性别、组织学类型及临床分期无关( $P > 0.05$ ),提示 FGF-2 在鼻咽癌的发生、发展过程中可能发挥重要作用。FGF-2 可能通过纤维母细胞生长因子受体信号传导通路,促进淋巴管增生、增加淋巴管通透性或通过改变淋巴管内皮细胞黏附性及表面趋化因子的表达等途径,促进鼻咽癌细胞的淋巴结转移。

本研究初步探讨了 FAK 和 FGF-2 在鼻咽癌中的关系,在对 FAK 与 FGF-2 表达的相关性分析中发现,二者呈正相关性( $r = 0.350, P < 0.01$ )。这一现象说明两者之间可能存在共同通路,从而产生协同或相加作用,共同参与了鼻咽癌的发生、发展和转移。FAK 与 FGF-2 的高表达可能通过多种胞内信号转导分子活化相关转导途径,产生多种

生物学效应,来增加肿瘤的迁移能力,促进脉管生长,提高鼻咽癌组织的恶性侵袭性,是鼻咽癌淋巴结转移的重要影响因素之一。因此,通过免疫组织化学方法联合检测 FAK 及 FGF-2 的表达,对鼻咽癌的诊断、临床分期以及临床预后判断具有一定的积极意义。

#### 参考文献

- [1] SCHWOCK J, DHANI N, HEDLEY D W. Targeting focal adhesion kinase signaling in tumor growth and metastasis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14: 77-94.
- [2] ZHAO X, GUAN J L. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63: 610-615.
- [3] MCLEAN G W, CARRAGHER N O, AVIZIENYTE E, et al. The role of focal-adhesion kinase in cancer—a new therapeutic opportunity[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 505-515.
- [4] 阎红娥, 袁鲁娜, 鲍文华 等. EphA2 和 KAI-1 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 黑龙江医学科学, 2010, 33(1): 26-27.
- [5] SHIEH J M, CHENG T H, SHI M D, et al.  $\alpha$ -Tomatine suppresses invasion and migration of human non-small cell lung cancer NCI-H460 cells through inactivating FAK/PI3K/Akt signaling pathway and reducing binding activity of NF- $\kappa$ B[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 60: 297-310.
- [6] 李树裕, 王志钢. 粘着斑(FAK)及其信号通路研究进展[J]. 生物技术通报, 2009, 12(1): 6-10.
- [7] HAO H, NAOMOTO Y, BAO X, et al. Focal adhesion kinase as potential target for cancer therapy (Review)[J]. Oncol Rep, 2009, 22: 973-979.
- [8] 翁成荫, 刘国龙, 关明媚 等. 鼻咽癌组织中 FAK 的表达与临床意义[J]. 临床合理用药, 2012, 8(5): 34-35.
- [9] OKADA-BAN M, THIERY J P, JOUANNEAU J. Fibroblast growth factor-2[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32: 263-267.
- [10] TAO J, XIANG J J, LI D, et al. Selection and characterization of a human neutralizing antibody to human fibroblast growth factor-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394: 767-773.

(收稿日期:2013-10-28)