

Napsin A 在肺癌表达中的临床相关性研究进展

张爱丽 王文普 刘亮洪

作者单位:300456 天津市,天津港口医院病理科

【摘要】 原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率仍在不断上升。Napsin A 是天门冬氨酸蛋白酶家族的新成员,具有蛋白水解酶的活性,参与表面活性物质蛋白 B 的 N 末端和 C 末端的蛋白水解过程,起到诱导蛋白前体成熟、维持肺的形态及正常功能的作用。Napsin A 在正常肺组织内主要表达于 II 型肺泡上皮细胞和肺泡内巨噬细胞,是原发性肺腺癌的一种较为特异的标志物。Napsin A 基因表达的减少和缺失可能是导致原发性肺腺癌发生发展的原因,缺少该基因表达的腺癌细胞可能更具有侵袭性。另外,Napsin A 可用于原发性肺腺癌与其他类型原发性肺癌的鉴别诊断,也可用于鉴别原发性肺腺癌与来自其他器官的转移性腺癌。本文就 Napsin A 的分子结构、在正常肺组织内的分布和功能、与原发性肺癌的关系以及在原发性肺癌和肺转移癌的鉴别诊断中的作用研究进展作一综述。

【关键词】 Napsin A;腺癌;原发性肺癌;转移癌

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.014

原发性肺癌的发病率在全球实体瘤中排名第一,亦居癌症相关死亡的首位,其中肺腺癌约占原发性肺癌的 30%,其起病隐匿、侵袭性强、预后差。在过去,所有的非小细胞肺癌治疗方法是一样的,然而,新的生物靶向治疗药物的出现,要求对非小细胞肺癌必须进一步分类,如鳞状细胞癌、腺癌或大细胞癌,然后进行治疗。另外,原发性肺腺癌常为周围型肺癌,而来自其他器官的转移性病变也常见于外周肺,由于原发性肺腺癌和转移性腺癌的治疗方案不同,二者的鉴别诊断非常重要。Napsin A 是天门冬氨酸蛋白酶家族的新成员,由 Tatnell 等^[1]于 1998 年首次报道,是原发性肺腺癌的一种较为特异的标志物。Napsin A 在人体内主要表达于 II 型肺泡上皮、肺泡内巨噬细胞和部分肾小管上皮细胞,表达减少和缺失可能导致原发性肺腺癌的发生发展^[2]。

1 Napsin A 的分子结构

Napsin A 又称天门冬氨酸蛋白酶 4, 相对分子质量为 35×10^3 , 等电点为 5.29, 是由两条肽链组成的同质二聚体, 是一种功能性天门冬氨酸蛋白酶, 多表达于肺和肾^[1]。Napsin A 基因含有 5 个外显子, 其转录产物长度为 1263 bp, 编码 420 个氨基酸的多肽, Napsin A 基因的一级结构由信号肽、前肽区、功能区和 C 末端四部分组成^[2]。

2 Napsin A 在肺组织内的分布和功能

在正常肺组织内, Napsin A 表达于 II 型肺泡上皮细胞的胞浆内, 电镜下定位于表面活性物质蛋白 (surfactant protein,

SP)B 前体, 具有蛋白水解酶的活性, 其参与 SP-B 的 N 末端和 C 末端的蛋白水解过程, 起到诱导蛋白前体成熟、维持肺的形态及正常功能的作用^[3]。Brasch 等^[3]通过免疫电镜观察到, Napsin A、SP-B 和前体 SP-B 在 II 型肺泡上皮细胞内定位于同一位置 (板层小体)。在试管内, Napsin A 和游离的板层小体可导致三种相同的前体 SP-B 的裂解, 这些裂解产物的光谱测定肽图表明, 几个裂解位点在 C 末端、N 末端的前肽部位和一个成熟肽部位。Napsin A 和游离的板层小体所致的前体 SP-B 的裂解过程可被天门冬氨酸蛋白酶抑制剂完全阻滞。其中的一种相对分子质量约 9×10^3 的裂解产物也见于生理条件下 II 型肺泡上皮细胞内, 而这种裂解产物在加入半胱氨酸蛋白酶抑制剂时会在 II 型肺泡上皮细胞内聚集。然而, Napsin A 在试管内不能诱导产生成熟 SP-B, 说明至少有另外一种酶参与了 SP-B 的 N 末端和 C 末端的最后重建^[3,4]。Napsin A 也见于肺泡内巨噬细胞中, 这可能是细胞吞噬作用的结果^[5]。

3 Napsin A 与原发性肺癌

原发性肺癌分为非小细胞癌和小细胞癌。Napsin A 是原发性肺腺癌的一个较为特异的标志物。有研究^[6,7]表明, Napsin A 仅表达于肺腺癌, 而在肺鳞状细胞癌和大细胞癌中不表达。Suzuki 等^[6]发现, Napsin A 在大多数原发性肺腺癌中表达 (84.3%), 而在鳞状细胞癌、小细胞癌和大细胞癌中均不表达。Zhang 等^[7]对原发性肺癌的免疫组化研究发现, Napsin

A 表达于 84.9% 的原发性肺腺癌,而在肺鳞状细胞癌、小细胞癌和大细胞癌中均呈阴性表达,另外在腺鳞癌的腺癌成分中呈阳性表达,在鳞癌成分中呈阴性表达。Ordóñez^[8]通过免疫组化方法研究了 90 例肺原发性鳞状细胞癌、64 例肺外鳞状细胞癌(包括皮肤、食管、子宫颈、喉、扁桃体和淋巴结转移性宫颈癌的组织)和正常食管、扁桃体、子宫颈、皮肤组织,这些组织均不表达 Napsin A。另有研究^[5,9-12]表明,Napsin A 除了在原发性肺腺癌中表达外,也在一小部分原发性肺大细胞癌、鳞状细胞癌和肉瘤样癌中表达。Bishop 等^[5]对 153 例原发性肺癌的组织芯片进行 Napsin A 免疫组化染色,其中腺癌的阳性率为 83%,大细胞癌阳性率为 33%,而所有鳞状细胞癌和小细胞癌均为阴性。Turner 等^[13]对 555 例原发性肺癌患者的研究发现,Napsin A 在腺癌中的阳性率为 87.0%,在鳞状细胞癌中表达的阳性率为 2.5%,而在小细胞癌中均为阴性。Warth 等^[10]对 1124 例非小细胞肺癌免疫组化研究表明,腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌和肉瘤样癌 Napsin A 的阳性率分别为 73.77% (391/530)、0.65% (3/356)、42.55% (20/47)、31.66% (19/60) 和 16.12% (5/31)。

Zhang 等^[7]研究发现,Napsin A 的表达明显多见于女性、无吸烟史、无淋巴结转移、原发肿瘤直径小于 3 cm、分化较高的腺癌,认为 Napsin A 表达的缺失可能增加肺癌的侵袭性,从而影响疾病的预后。Suzuki 等^[6]发现,Napsin A 在肺腺癌的原发部位和淋巴结转移部位均有表达,虽然后者的表达较低,但仍认为 Napsin A 可用于伴有淋巴结转移的原发性肺腺癌与其他未知部位腺癌的鉴别诊断。Hirano 等^[11]研究了 43 例原发性肺腺癌,Napsin A 在所有高分化和中分化腺癌均呈阳性表达,而在低分化腺癌的阳性表达率为 66.7%,另外,在 4 例不典型腺瘤样增生结节也均呈阳性表达。郭峰等^[14]对 47 例原发性肺腺癌手术切除标本 Napsin A mRNA 进行 PCR 研究,发现 Napsin A 基因在原发性肺腺癌中的表达显著低于癌旁正常肺组织,常见于分化较高、临床分期较早、无淋巴结转移者,认为 Napsin A 基因表达的减少和缺失可能是导致原发性肺腺癌发生发展的原因,缺少表达的腺癌细胞可能更具有侵袭性。

以上研究表明,在原发性肺癌中,Napsin A 主要表达于腺癌(阳性率在 73.77% 至 87% 之间),以及少部分大细胞癌和极少数鳞状细胞癌、肉瘤样癌中。Napsin A 是原发性肺腺癌一个较为特异的标志物,可用于原发性肺腺癌的诊断和鉴别诊断。另外,在原发性肺腺癌中,Napsin A 多见于分化较好、临床分期较早、无淋巴结转移者,可用于评估预后。

4 Napsin A 与肺转移癌

肺是转移癌常发生的器官之一,且常常表现为首发症状。来自其他器官的转移性病变和原发性肺腺癌均常见于外周肺。组织学上,肺内转移癌多为腺癌,其生物学行为与原发性

性肺腺癌相似,因此二者的鉴别比较困难,尤其是低分化癌。

Hirano 等^[11]研究了 33 例肺转移性腺癌,均不表达 Napsin A,而在原发性肺腺癌中其阳性率为 90.7%。Suzuki 等^[6]研究了 32 例肺转移癌,原始病灶包括来自大肠、胃、乳腺、子宫、甲状腺,均不表达 Napsin A。Kim 等^[15]对 129 例原发性肺腺癌的手术切除标本进行免疫组化研究发现,Napsin A 在 81 例肺腺癌中的阳性率为 81%,而在 48 例肺鳞状细胞癌和 10 例肺转移癌(包括 7 例大肠癌、2 例胃癌和 1 例阴道癌)中均不表达。Ueno 等^[16]通过原位杂交技术研究了 102 例原发性肺癌(包括腺癌 39 例、鳞状细胞癌 31 例、大细胞癌 11 例、小细胞癌 15 例和类癌 6 例)和 16 例肺转移癌(来自恶性黑色素瘤、肾细胞癌、胃癌、大肠癌、前列腺癌、中线生殖细胞胚胎癌、基底细胞癌和肉瘤),结果表明,84.6% 的肺原发性腺癌、18.2% 的肺大细胞癌和 1 例转移性肾细胞癌表达 Napsin A mRNA,而其他肿瘤均不表达。

Bishop 等^[5]对肺外肿瘤进行 Napsin A 染色,发现肾细胞癌阳性率为 41%,甲状腺乳头状癌阳性率为 5%,15 例甲状腺滤泡癌和 28 例滤泡性腺瘤均为阴性,另外,5 例大肠癌、31 例胰腺癌、17 例乳腺癌和 38 例恶性间皮瘤均不表达 Napsin A。乳腺癌患者发生第二部位原发性癌的危险性比普通入明显增加,且肺是常发部位之一,同时肺是乳腺癌的主要转移部位,二者的鉴别非常重要。Yang 等^[17]对 158 例原发性肺腺癌、39 例原发性肺鳞状细胞癌和 115 例浸润性乳腺癌进行免疫组化染色发现,原发性肺腺癌中有 112 例表达 Napsin A,而肺鳞癌和乳腺癌均不表达 Napsin A。因此,认为 Napsin A 可用于原发性肺腺癌和肺转移性乳腺癌的鉴别诊断。Turner 等^[13]对原发性肺癌和肺外肿瘤的免疫组化研究发现,Napsin A 除了在部分肺腺癌、肾癌(56.6%)和甲状腺癌(7.3%)中表达外,也在部分其他部位的肿瘤中表达,如卵巢(6.7%)、胰腺(4.2%)、子宫(8.3%)、胆道(2.2%)、乳腺(3.2%)、大肠(2.1%)、肝脏(5.2%),但是,该研究也指出,所有阳性染色的肺腺癌均为强阳性,而表达 Napsin A 的肺外肿瘤均为弱阳性,实验中多数阴性对照也有微弱着色,因此认为可能过高评估了肺外肿瘤的阳性数量。

总之,Napsin A 在原发性肺腺癌中高表达,而在绝大多数肺转移癌中不表达,在少部分肺外肿瘤如肾癌、甲状腺癌等有弱阳性表达,Napsin A 可用于原发性肺腺癌和转移性腺癌的鉴别诊断。

5 展望

Napsin A 作为一种天冬氨酸蛋白酶,是肺腺癌的一种非常有价值的标志物,可用于原发性肺腺癌与其他类型原发性肺癌和肺转移癌的鉴别诊断。Napsin A 在大部分细胞癌、极少数鳞状细胞癌和肉瘤样癌中也有表达,这将会影响 Napsin A 作为原发性肺腺癌肿瘤标志物的特异性。因此,需要进一步

步研究明确 Napsin A 在部分大细胞癌和极少数鳞状细胞癌、肉瘤样癌也有表达的原因。另外, Napsin A 在肺腺癌发生发展中的作用机制和在少数肺鳞状细胞癌、大细胞癌和肉瘤样癌中表达的机制还不十分明确, 需要进一步深入研究。

6 参考文献

- 1 Tatnell PJ, Powell DJ, Hill J, et al. Napsins: new human aspartic proteinases. Distinction between two closely related genes. FEBS Lett, 1998, 441:43-48.
- 2 Chuman Y, Bergman A, Ueno T, et al. Napsin A, a member of the aspartic protease family, is abundantly expressed in normal lung and kidney tissue and is expressed in lung adenocarcinomas. FEBS Lett, 1999, 462:129-134.
- 3 Brasch F, Ochs M, Kahne T, et al. Involvement of napsin A in the C- and N-terminal processing of surfactant protein B in type-II pneumocytes of the human lung. J Biol Chem, 2003, 278:49006-49014.
- 4 Ueno T, Linder S, Na CL, et al. Processing of pulmonary surfactant protein B by napsin and cathepsin H. J Biol Chem, 2004, 279:16178-16184.
- 5 Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. Hum Pathol, 2010, 41:20-25.
- 6 Suzuki A, Shijubo N, Yamada G, et al. Napsin A is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. Pathol Res Pract, 2005, 201:579-586.
- 7 Zhang P, Han YP, Huang L, et al. Value of napsin A and thyroid transcription factor-1 in the identification of primary lung adenocarcinoma. Oncol Lett, 2010, 1:899-903.
- 8 Ordóñez NG. A word of caution regarding napsin A expression in squamous cell carcinomas of the lung. Am J Surg Pathol, 2012, 36:396-401.
- 9 Noh S, Shim H. Optimal combination of immunohistochemical markers for subclassification of non-small cell lung carcinomas: A tissue microarray study of poorly differentiated areas. Lung Cancer, 2012, 76:51-55.
- 10 Warth A, Muley T, Herpel E, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. Histopathology, 2012, 61:1017-1025.
- 11 Hirano T, Gong Y, Yoshida K, et al. Usefulness of TA02 (napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma. Lung Cancer, 2003, 41:155-162.
- 12 Terry J, Leung S, Laskin J, et al. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. Am J Surg Pathol, 2010, 34:1805-1811.
- 13 Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136:163-171.
- 14 郭峰, 卢兆桐, 耿明, 等. Napsin A mRNA 在原发性肺腺癌中表达的临床意义. 中华实验外科杂志, 2007, 24:250.
- 15 Kim MJ, Shin HC, Shin KC, et al. Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. Ann Diagn Pathol, 2013, 17:85-90.
- 16 Ueno T, Linder S, Elmberger G. Aspartic proteinase napsin is a useful marker for diagnosis of primary lung adenocarcinoma. Br J Cancer, 2003, 88:1229-1233.
- 17 Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. Mod Pathol, 2010, 23:654-661.

(收稿日期:2013-10-08)

(本文编辑:李霖)

(上接第 62 页)

- and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Third edition, 2001, 31-37.
- 4 中华人民共和国卫生部, 中国国家标准化管理委员会. GB16006-

2008 碘缺乏病消除标准. 北京: 中国标准出版社, 2008, 1-10.

- 5 徐秀云, 肖金光, 刘思强, 等. 广东省梅县重点人群碘营养状况调查分析. 中国地方病学杂志, 2009, 29:322-324.

(收稿日期:2013-11-15)

(本文编辑:陈淑莲)