

TIPE2、TGF- β 1在非小细胞肺癌中的表达和意义

齐宏峰¹,刘金香²,庞大斌¹,陈丽倩³

(1.昌邑市人民医院胸心外科,山东 昌邑 261300;

2.昌邑市人民医院特检科,山东 昌邑 261300;

3.潍坊市人民医院病理科,山东 潍坊 261041)

摘要:目的 分析 TIPE2、TGF- β 1 在非小细胞肺癌组织中的表达情况,并探讨 TIPE2 与 TGF- β 1 的关系及其与临床病理参数的关系。**方法** 收集 2016 年 1 月-2021 年 12 月昌邑市人民医院术前未经放疗化疗且经病理确诊的非小细胞肺癌组织 50 例和 50 例肿瘤旁的正常肺组织(距离肿瘤 ≥ 5 cm)。采取免疫组织化学方法检测 TIPE2、TGF- β 1 的表达,并分析其与各临床病理参数的关系。**结果** 与正常肺组织相比,TIPE2 在非小细胞肺癌组织中的表达降低($P<0.05$);与正常肺组织相比,TGF- β 1 在非小细胞肺癌组织中的表达升高($P<0.05$)。TIPE2 低表达、TGF- β 1 高表达与淋巴结转移、TNM 分期、分化程度有关($P<0.05$),而与组织学分型、肿瘤大小、年龄、性别无关($P>0.05$)。Pearson 相关性分析显示,TIPE2 表达与 TGF- β 1 表达呈负相关($r=-0.298, P=0.018$)。**结论** TIPE2、TGF- β 1 参与非小细胞肺癌的发生、发展,并且 TIPE2 低表达、TGF- β 1 高表达与淋巴结转移、TNM 分期、分化程度等恶性行为相关。**关键词:** TIPE2; TGF- β 1; 非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.020

文章编号:1006-1959(2023)20-0109-04

The Expression and Significance of TIPE2 and TGF- β 1 in Non-small Cell Lung Cancer

QI Hong-feng¹, LIU Jin-xiang², PANG Da-bin¹, CHEN Li-qian³

(1.Department of Cardiothoracic Surgery, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

2.Department of Special Inspection Section, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

3.Department of Pathology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To analyze the expression of TIPE2 and TGF- β 1 in non-small cell lung cancer tissues, and to explore the relationship between TIPE2 and TGF- β 1, and its relationship with clinicopathological parameters. **Methods** From January 2016 to December 2021, 50 cases of non-small cell lung cancer tissues and 50 cases of normal lung tissues adjacent to tumors (distance from tumors ≥ 5 cm) were collected from Changyi People's Hospital without preoperative radiotherapy and chemotherapy and confirmed by pathology. The expression of TIPE2 and TGF- β 1 was detected by immunohistochemistry, and their relationship with clinicopathological parameters was analyzed. **Results** Compared with normal lung tissues, the expression of TIPE2 in non-small cell lung cancer tissues was decreased ($P<0.05$). Compared with normal lung tissues, the expression of TGF- β 1 in non-small cell lung cancer tissues was increased ($P<0.05$). The low expression of TIPE2 and the high expression of TGF- β 1 were related to lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree ($P<0.05$), and the low expression of TIPE2 and the high expression of TGF- β 1 were not related to histological type, tumor size, age and gender ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that TIPE2 expression was negatively correlated with TGF- β 1 expression ($r=-0.298, P=0.018$). **Conclusion** TIPE2 and TGF- β 1 are involved in the occurrence and development of non-small cell lung cancer, and low expression of TIPE2 and high expression of TGF- β 1 are related to malignant behaviors such as lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree.

Key words: TIPE2; TGF- β 1; Non-small cell lung cancer

人口老龄化在很大程度上导致了全世界新增癌症病例的增加,据报道^[1],到 2035 年,新增癌症病例将达到 1400 万例,占全球癌症发病率的近 60%。肺癌(lung cancer)是最常见的癌症之一,也是全世界

癌症相关死亡的主要原因^[2]。非小细胞肺癌占肺癌的 80%以上,常见的亚型包括腺癌(约 40%)和鳞状细胞癌(约 30%)^[3]。手术治疗对肺癌仍然是最有效的治疗方式,随着医学技术的发展,非小细胞肺癌的分子靶向治疗和免疫治疗显著延长了患者的生存期。然而,绝大多数晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer)对目前的治疗产生耐药性,尚无有效的治疗手段,生存率仍然很低^[4,5]。因此,寻求可用于早期诊断、评估预后的生物标志物是当前研究的热点。TIPE2,也称为 TNFAIP8L2,是 TNF- α 诱导的蛋白 8(TNFAIP8, TIPE)家族成员,主要参与维持机

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWSJK-2022-077)

作者简介:齐宏峰(1982.5-),男,山东昌邑人,硕士,主治医师,主要从事肺癌的发病机制研究

通讯作者:陈丽倩(1986.1-),女,山东潍坊人,硕士,主治医师,主要从事基础病理研究

体免疫平衡^[6]。TIPE2 与炎症、自身免疫性疾病、肿瘤等的发生、发展密切相关^[7-9]。有文献报道^[10-13],TIPE2 在胰腺癌、结肠癌、膀胱癌等肿瘤组织中明显呈异常表达,并且其异常表达多与肿瘤的低分化、淋巴结转移、预后不良等恶性行为相关。TGF- β 1 位于染色体 19q13.1-q13.3,是一种分子量为 25 KDa 的细胞因子,具有广泛的生物学活性,可以调节机体的免疫应答、炎症反应,调节细胞的凋亡、增殖和分化^[14,15]。本研究中通过免疫组织化学染色分析了 TIPE2、TGF- β 1 在非小细胞肺癌组织中的表达情况并分析其与肿瘤分化程度、淋巴结转移、组织学类型、TNM 分期等非小细胞肺癌临床病理因素的关系,以期为非小细胞肺癌的诊断和治疗研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月-2021 年 12 月昌邑市人民医院术前未经放化疗且经病理确诊的非小细胞肺癌组织 50 例和 50 例肿瘤旁的正常肺组织(距离肿瘤 ≥ 5 cm),排除临床病理资料不完整者。患者年龄 38~84 岁,中位年龄 55 岁;年龄 ≥ 55 岁者 26 例,<55 岁者 24 例;男 22 例,女 28 例;WHO 分类:高分化者 21 例,中、低分化者 29 例;国际抗癌联盟第八版 TNM 分期:Ⅰ期 35 例,Ⅱ~Ⅲ期 15 例;伴有淋巴结转移 17 例,无淋巴结转移 33 例;肿瘤大小:>2 cm 22 例, ≤ 2 cm 28 例;病理组织学分型:肺鳞状细胞癌患者 19 例,肺腺癌患者 31 例。所有参与者均签署知情同意书,经昌邑市人民医院伦理审查委员会批准。

1.2 方法 免疫组织化学染色方法及判读标准:手术切除的标本放入 10%的中性福尔马林固定 12 h,经常规石蜡包埋、梯度酒精脱水、二甲苯透明然后行 HE 染色。TIPE2、TGF- β 1 兔抗人单克隆抗体(工作液浓度 1:150),购买于武汉三鹰生物科技有限公司。3~4 μ m 切片,步骤如下:烤片、脱蜡、脱水;柠檬酸修复,羊血清孵育;滴加一抗;滴生物素标记的二抗抗体;加链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶;滴 DAB 显色液显色。滴加一抗时用 PBS 液替代一抗做阴性

对照。依据美国临床肿瘤学会 ASCO 分级判读染色结果,染色阳性的细胞面积<5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%分别记为 0、1、2、3、4 分。细胞着色强度-、+、++、+++分别记为 0、1、2、3 分。将染色阳性的细胞面积评分和细胞着色强度评分相乘,<6 分归为低表达, ≥ 6 分归为高表达。所有结果由 2 名病理诊断医师独立作出诊断。

1.3 观察指标 比较肺癌组织及正常肺组织中 TIPE2、TGF- β 1 的表达水平;分析肺癌患者癌组织中 TIPE2、TGF- β 1 表达与临床病理参数的关系,并探讨 TIPE2 和 TGF- β 1 的关系。

1.4 统计学方法 使用统计软件 SPSS 20.0、GraphPad Prism 6.0 对所得数据进行分析。计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;参数之间的相关性分析采用 Pearson 分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组织及正常肺组织中 TIPE2、TGF- β 1 的表达水平 与正常肺组织相比,TIPE2 在非小细胞肺癌组织中的表达降低 ($P < 0.05$);与正常肺组织相比,TGF- β 1 在非小细胞肺癌组织中的表达升高 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 肺癌组织及正常肺组织中 TIPE2、TGF- β 1 的表达水平[n(%)]

组织	n	TIPE2 低表达	TGF- β 1 高表达
正常肺组织	50	11(22.00)	13(26.00)
肺癌组织	50	27(54.00)	28(56.00)
χ^2		10.866	9.301
P		0.001	0.002

2.2 TIPE2、TGF- β 1 表达与临床病理参数的关系 TIPE2 低表达与淋巴结转移、TNM 分期、分化程度有关 ($P < 0.05$),而与组织学分型、肿瘤大小、年龄、性别无关 ($P > 0.05$);TGF- β 1 高表达与淋巴结转移、TNM 分期、分化程度有关 ($P < 0.05$),而与组织学分型、肿瘤大小、年龄、性别无关 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 TIPE2、TGF- β 1 的表达与临床病理参数的关系(n)

临床参数	n	TIPE2 低表达(n=27)	χ^2	P	TGF- β 1 高表达(n=28)	χ^2	P
淋巴结转移			4.777	0.029		5.104	0.024
有	17	3			3		
无	33	24			25		
TNM 分期			4.815	0.028		4.213	0.040
Ⅰ	35	12			13		
Ⅱ、Ⅲ	15	15			15		

表 2(续)

临床参数	<i>n</i>	TIPE2 低表达(<i>n</i> =27)	χ^2	<i>P</i>	TGF-β1 高表达(<i>n</i> =28)	χ^2	<i>P</i>
分化程度			4.322	0.038		4.708	0.030
高分化	21	5			5		
中低分化	29	22			23		
组织学分型			3.102	0.078		2.263	0.132
鳞状细胞癌	19	5			6		
腺癌	31	22			22		
肿瘤大小(cm)			2.439	0.118		0.774	0.096
>2	22	7			7		
≤2	28	20			21		
性别			1.522	0.217		1.805	0.179
男	22	8			8		
女	28	19			20		
年龄(岁)			3.552	0.059		2.800	0.094
≥55	26	24			22		
<55	24	8			7		

2.3 TIPE2、TGF-β1 的相关性分析 TIPE2 表达与 TGF-β1 表达呈负相关($r=-0.298, P=0.018$),见图 1。

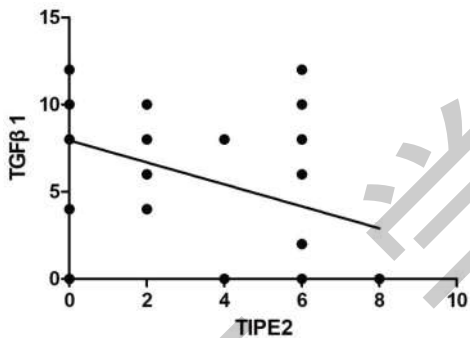


图 1 肺癌组织中 TIPE2 表达与 TGF-β1 表达的相关性

3 讨论

肺癌是全世界范围内危害人类健康的主要恶性肿瘤之一，手术治疗是目前肺癌的首选治疗方法，但肺癌患者的 5 年生存率仍然不高。随着基因治疗和化疗技术的发展，肺癌的治疗有了新的方向。但化疗药物的耐药和靶向治疗的效果欠佳仍然是肺癌治疗的难点^[4,5]。因此，急需研究发现肺癌新的分子标记物。

TIPE 家族是新发现的参与免疫调节、炎症和肿瘤发生的基因家族。TIPE2 选择性高表达于淋巴细胞中，是维持免疫内环境稳态和适应性免疫的新型调节因子，参与维持机体的免疫稳态，在肿瘤的发生、发展过程中也发挥着重要的作用^[7-9]。TIPE2 缺失可引起多种疾病，例如炎症、系统性红斑狼疮、哮喘

等免疫性疾病^[16-18]。既往研究已经证实^[19]，TIPE2 可能通过抑制 Akt 磷酸化，进而激活死亡受体途径、线粒体途径和内质网应激途径，促进 LPS 活化的巨噬细胞凋亡。TIPE2 在不同癌症中所起的不同作用可能与肿瘤类型、肿瘤的发展阶段及肿瘤微环境相关。肿瘤微环境就是肿瘤细胞生活的内环境，包括肿瘤细胞及周围的细胞间质、免疫细胞、血管、炎细胞、成纤维细胞等，其具备缺氧、慢性炎症及免疫抑制等特征，对肿瘤的生长和发生发展有重要的作用^[20]。TGF-β 超家族由 32 个配体组成，分为 TGF-βs 和骨形态发生蛋白(BMP)的 2 个亚家族^[21]。TGF-β 亚家族包括 3 种 TGF-β1、-β2 和-β3、激活素 A 和 B、淋巴结和几种生长和分化因子(GDF)。TGF-β1、-β2 和-β3 由 3 个不同的基因编码，在三种 TGF-β 中，TGF-β1 在免疫细胞中表达最广泛，在血清中表达最丰富，通常是肿瘤微环境中的主要亚型。研究表明^[22,23]，TGF-β1 是调节细胞和组织分化、血管生成、免疫稳态等许多生物学过程的关键因子。本研究通过免疫组化方法检测 TIPE2、TGF-β1 在非小细胞肺癌组织中的表达，结果显示与正常肺组织相比，TIPE2 在非小细胞肺癌组织中的表达降低 ($P<0.05$)；与正常肺组织相比，TGF-β1 在非小细胞肺癌组织中的表达升高 ($P<0.05$)；并且 TIPE2 低表达、TGF-β1 高表达与淋巴结转移、TNM 分期、分化程度等恶性行为相关。另外，Pearson 相关性分析显示，TIPE2 表达与 TGF-β1 表达呈负相关($P<0.05$)。研

究报道^[24],TIPE2异常表达能够影响肺癌细胞的凋亡、生长能力。并且TIPE2的异常表达可能通过以mTOR依赖的方式干扰非小细胞肺癌中的自噬而导致化疗耐药的发生,TIPE2可作为顺铂耐药非小细胞肺癌的新治疗靶点^[25-27]。而TIPE2在肺癌发生发展中的作用可能与TGF- β 1有关。

综上所述,TIPE2、TGF- β 1参与非小细胞肺癌的发生、发展,并且TIPE2低表达、TGF- β 1高表达与淋巴结转移、TNM分期、分化程度等恶性行为密切相关。

参考文献:

- [1]Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer Statistics, 2021[J].CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.
- [2]Choi HK,Mazzone PJ.Lung Cancer Screening [J].Surg Oncol Clin N Am,2020,29(4):509-524.
- [3]Jakobsen E,Olsen KE,Bliddal M,et al.Forecasting lung cancer incidence,mortality,and prevalence to year 2030[J].BMC Cancer, 2021,21(1):985.
- [4]Pastorino U,Silva M,Sestini S,et al.Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy [J].Ann Oncol, 2019,30(7):1162-1169.
- [5]Simeone JC,Nordstrom BL,Patel K,et al.Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world,US setting[J].Future Oncol,2019,15(30):3491-3502.
- [6]Shi B,Hao Y,Li W,et al.The enigmatic role of TIPE2 in asthma [J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,319(1):L163-L172.
- [7]Bi J,Cheng C,Zheng C,et al.TIPE2 is a checkpoint of natural killer cell maturation and antitumor immunity[J].Sci Adv,2021,7(38):eabi6515.
- [8]Ji J,Zhang YY,Fan YC.TIPE2 as a potential therapeutic target in chronic viral hepatitis [J].Expert Opin Ther Targets,2019,23(6):485-493.
- [9]Zhou J,Chen P,Li Z,et al.Gene delivery of TIPE2 attenuates collagen-induced arthritis by modulating inflammation [J].Int Immunopharmacol,2020,79:106044.
- [10]Feng F,Liu C,Bian H,et al.TIPE2 Suppresses Malignancy of Pancreatic Cancer Through Inhibiting TGF β 1 Mediated Signaling Pathway[J].Front Oncol,2021,11:680985.
- [11]Etwebi Z,Goldsmith JR,Bou-Dargham M,et al.TIPE2 Promotes Tumor Initiation But Inhibits Tumor Progression in Murine Colitis-Associated Colon Cancer[J].Inflamm Bowel Dis, 2022,28(5):764-774.
- [12]Jiang Y,Zhang Z,Wang X,et al.A Novel Prognostic Factor TIPE2 in Bladder Cancer[J].Pathol Oncol Res,2022,28:1610282.
- [13]Huang LQ,Zheng B,He Y.Immune Negative Regulator TIPE2 Inhibits Cervical Squamous Cancer Progression Through Erk1/2 Signaling[J].Open Life Sci,2019,14:528-536.
- [14]de Streel G,Lucas S.Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy [J].Biochem Pharmacol,2021,192: 114697.
- [15]杨军,石韶华,董塬,等.TGF β 1-Smad/p38 MAPK 信号通路 与肾移植患者术后肾功能指标的相关性[J].川北医学院学报, 2021,36(12):1557-1560.
- [16]蒋丽娜,张红,翟嘉怡,等.TIPE2及其在炎症相关疾病中的作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(19):2410-2413,2418.
- [17]杨大伟,刘晓飞,钱娟娟.TIPE2、IP-10、miR-570在肝癌患者外周血单个核细胞中的表达及意义[J].国际检验医学杂志, 2022,43(18):2196-2200.
- [18]丛丽,谢小林,刘素娟,等.TIPE2通过抑制Akt磷酸化促进 LPS活化的巨噬细胞凋亡 [J].中国免疫学杂志,2022,38(2): 135-141.
- [19]吴迎春,许泽川,甘俊,等.肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8型-2 在原发性骨质疏松症中的表达及意义 [J].解放军医药杂志, 2021,33(6):71-74.
- [20]姜文艺,雷清扬,刘莎莎,等.同源盒基因C10对脑胶质瘤细胞生物学行为的影响及在肿瘤微环境中的作用机制[J].中华肿瘤杂志,2022,44(3):228-237.
- [21]Nolte M,Margadant C.Controlling Immunity and Inflammation through Integrin-Dependent Regulation of TGF- β [J]. Trends Cell Biol,2020,30(1):49-59.
- [22]Fabregat I,Herrera B,Sánchez A.Editorial Special Issue TGF-beta/BMP Signaling Pathway[J].Cells,2020,9(11):2363.
- [23]Park J,Lee S,Choi J,et al.Extra- and Intracellular Monitoring of TGF- β Using Single Immunoplasmonic Nanoprobes[J].ACS Sens,2021,6(5):1823-1830.
- [24]Bordoloi D,Banik K,Padmavathi G,et al.TIPE2 Induced the Proliferation,Survival,and Migration of Lung Cancer Cells Through Modulation of Akt/mTOR/NF- κ B Signaling Cascade[J].Biomolecules,2019,9(12):836.
- [25]Guo H,Ren H,Li J,et al.TIPE2 suppressed cisplatin resistance by inducing autophagy via mTOR signalling pathway [J]. Exp Mol Pathol,2020,113:104367.
- [26]Cheng G,Huang X,You P,et al.TIPE2 protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion-induced apoptosis by decreasing cell autophagy via the mTORC1 signaling pathway [J].Exp Ther Med,2022,24(4):613.
- [27]Padmavathi G,Monisha J,Bordoloi D,et al.Tumor necrosis factor- α induced protein 8 (TNFAIP8/TIPE) family is differentially expressed in oral cancer and regulates tumorigenesis through Akt/mTOR/STAT3 signaling cascade [J].Life Sci, 2021,287:120118.

收稿日期:2022-11-26;修回日期:2022-12-21

编辑/杜帆