

# TIPE2、TGF-β1在非小细胞肺癌中的表达和意义

齐宏峰<sup>1</sup>,刘金香<sup>2</sup>,庞大斌<sup>1</sup>,陈丽倩<sup>3</sup>

(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-β1 在非小细胞肺癌组织中的表达情况,并探讨 TIPE2 与 TGF-β1 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-β1 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-β1 在非小细胞肺癌组织中的表达升高( $P<0.05$ )。TIPE2 低表达、TGF-β1 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-β1 表达呈负相关( $r=-0.298, P=0.018$ )。结论 TIPE2、TGF-β1 参与非小细胞肺癌的发生、发展,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。

**关键词:** TIPE2; TGF-β1; 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-β1 in Non-small Cell Lung Cancer

QI Hong-feng<sup>1</sup>, LIU Jin-xiang<sup>2</sup>, PANG Da-bin<sup>1</sup>, CHEN Li-qian<sup>3</sup>

(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-β1 in non-small cell lung cancer tissues, and to explore the relationship between TIPE2 and TGF-β1, 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-β1 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-β1 in non-small cell lung cancer tissues was increased ( $P<0.05$ ). The low expression of TIPE2 and the high expression of TGF-β1 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-β1 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-β1 expression ( $r=-0.298, P=0.018$ ). **Conclusion** TIPE2 and TGF-β1 are involved in the occurrence and development of non-small cell lung cancer, and low expression of TIPE2 and high expression of TGF-β1 are related to malignant behaviors such as lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree.

**Key words:** TIPE2; TGF-β1; 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<sup>[1]</sup>,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<sup>[2]</sup>。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%)<sup>[3]</sup>。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<sup>[4,5]</sup>。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<sup>[6]</sup>。TIPE2 与炎症、自身免疫性疾病、肿瘤等的发生、发展密切相关<sup>[7-9]</sup>。有文献报道<sup>[10-13]</sup>,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- $\beta$ 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<sup>[14,15]</sup>。本研究中通过免疫组织化学染色分析了 TIPE2、TGF- $\beta$ 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 $\geq 5$  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 $\geq 55$  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, $\leq 2$  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- $\beta$ 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  $\mu$ 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, $\geq 6$  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- $\beta$ 1 的表达水平;分析肺癌患者癌组织中 TIPE2、TGF- $\beta$ 1 表达与临床病理参数的关系,并探讨 TIPE2 和 TGF- $\beta$ 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  $\chi^2$  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- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 的表达水平[n(%)]

组织	n	TIPE2 低表达	TGF- $\beta$ 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)
$\chi^2$		10.866	9.301
P		0.001	0.002

2.2 TIPE2、TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 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- $\beta$ 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)	$\chi^2$	P	TGF- $\beta$ 1 高表达(n=28)	$\chi^2$	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	n	TIPE2 低表达(n=27)	$\chi^2$	P	TGF- $\beta$ 1 高表达(n=28)	$\chi^2$	P
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- $\beta$ 1 的相关性分析 TIPE2 表达与 TGF- $\beta$ 1 表达呈负相关( $r=-0.298, P=0.018$ ),见图 1。

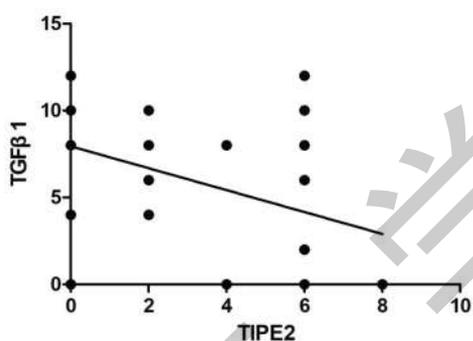


图 1 肺癌组织中 TIPE2 表达与 TGF- $\beta$ 1 表达的相关性

### 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<sup>[4-5]</sup>。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<sup>[7-9]</sup>。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<sup>[16-18]</sup>。既往研究已经证实<sup>[19]</sup>,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<sup>[20]</sup>。TGF- $\beta$  超家族由 32 个配体组成,分为 TGF- $\beta$ s 和骨形态发生蛋白(BMP)的 2 个亚家族<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$  亚家族包括 3 种 TGF- $\beta$ 1、- $\beta$ 2 和- $\beta$ 3、激活素 A 和 B、淋巴结和几种生长和分化因子(GDF)。TGF- $\beta$ 1、- $\beta$ 2 和- $\beta$ 3 由 3 个不同的基因编码,在三种 TGF- $\beta$  中,TGF- $\beta$ 1 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<sup>[22,23]</sup>,TGF- $\beta$ 1 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- $\beta$ 1 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- $\beta$ 1 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- $\beta$ 1 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- $\beta$ 1 表达呈负相关( $P<0.05$ )。研

究报道<sup>[24]</sup>,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<sup>[25-27]</sup>。而TIPE2在肺癌发生发展中的作用可能与TGF- $\beta$ 1有关。

综上所述,TIPE2、TGF- $\beta$ 1参与非小细胞肺癌的发生、发展,并且TIPE2低表达、TGF- $\beta$ 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,Biddal 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 re-al-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 $\beta$ 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- $\beta$ 1 for cancer immunotherapy [J].Biochem Pharmacol,2021,192: 114697.
- [15]杨军,石韶华,董塬,等.TGF $\beta$ 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 $\alpha$ 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- $\beta$  [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- $\beta$  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- $\kappa$ 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- $\alpha$  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