

# TNNT1 在晚期非小细胞肺癌中的表达及与患者预后的关系

邓浩,朱洪斌,朱楠,王瑞

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸与危重症医学科,安徽 巢湖 238000)

**摘要:**目的 探讨肌钙蛋白 T1(TNNT1)在晚期非小细胞肺癌中的表达情况及其临床价值。方法 首先使用 Ualcan 在线分析网站对肿瘤基因组计划(TCGA)中非小细胞肺癌基因表达谱数据和临床数据进行挖掘,探讨 TNNT1 mRNA 在非小细胞肺癌中的表达情况,分析其与预后的关系;进一步选取安徽医科大学附属巢湖医院 2018 年 1 月-2019 年 9 月收治并经病理确诊的晚期非小细胞肺癌 80 例,采用免疫组织化学染色方法(IHC)检测患者病理样本及正常肺组织中 TNNT1 蛋白的表达,分析其与临床病理特征及预后的关系。结果 TCGA 数据库分析显示,非小细胞肺癌组织中 TNNT1 mRNA 表达较癌旁正常组织高( $P<0.05$ ),肺腺癌中 TNNT1 mRNA 高表达的总生存时间较 TNNT1 mRNA 中低表达的患者短( $P<0.05$ );IHC 检测显示,TNNT1 蛋白在晚期非小细胞肺癌组织中呈高表达,在正常肺组织中呈低表达;TNNT1 蛋白的表达水平与淋巴结转移以及 TNM 分期有关( $P<0.05$ );Kaplan-Meier 生存分析显示,TNNT1 高表达患者的预后不良;Cox 回归分析显示,TNNT1 的表达水平和 TNM 分期是影响患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)的独立危险因素。结论 TNNT1 蛋白在晚期非小细胞肺癌中呈异常高表达,并与患者不良预后相关,是影响患者预后的独立危险因素。

**关键词:**肌钙蛋白 T1;非小细胞肺癌;总生存期;淋巴结转移

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.05.019

文章编号:1006-1959(2023)05-0102-06

## The Expression of TNNT1 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer and its Relationship with the Prognosis

DENG Hao,ZHU Hong-bin,ZHU Nan,WANG Rui

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,Chaochu Hospital of Anhui Medical University,Chaochu 238000,Anhui,China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and clinical value of troponin T1 (TNNT1) in advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Firstly, the Ualcan online analysis website was used to mine the gene expression profile data and clinical data of non-small cell lung cancer in the Cancer Genome Atlas (TCGA) to explore the expression of TNNT1 mRNA in non-small cell lung cancer and analyze its relationship with prognosis. Further, 80 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to Chaochu Hospital of Anhui Medical University from January 2018 to September 2019 were selected. Immunohistochemical staining (IHC) was used to detect the expression of TNNT1 protein in pathological samples and normal lung tissues, and its relationship with clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** TCGA database analysis showed that the expression of TNNT1 mRNA in non-small cell lung cancer tissues was higher than that in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). The overall survival time of patients with high expression of TNNT1 mRNA in lung adenocarcinoma was shorter than that of patients with low expression of TNNT1 mRNA ( $P<0.05$ ). IHC detection showed that TNNT1 protein was highly expressed in advanced non-small cell lung cancer tissues and lowly expressed in normal lung tissues, the expression level of TNNT1 protein was related to lymph node metastasis and TNM stage ( $P<0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with high expression of TNNT1 had poor prognosis. Cox regression analysis showed that TNNT1 expression and TNM stage were independent risk factors for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Conclusion** TNNT1 protein is abnormally high expressed in advanced non-small cell lung cancer, which is associated with poor prognosis and is an independent risk factor affecting the prognosis of patients.

**Key words:** Troponin T1;Non-small cell lung cancer;Overall survival;Lymph node metastasis

肺癌(lung cancer)是近年来世界范围内发病率和死亡率高居首位的恶性肿瘤,而大部分的肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

NSCLC),NSCLC 是肺癌的主要组织学类型,包括肺腺癌、肺鳞癌等<sup>[1]</sup>。近年来肺癌的诊治技术不断进步,靶向治疗及免疫治疗在肺癌诊治中得到广泛应用,但是 NSCLC 的 5 年生存率仍然低于 20%<sup>[2]</sup>。这主要是由于肺癌具有极其复杂的生物学特性,而且因为缺乏早期诊断,患者在确诊时多已处于病程的晚期,寻找有效的治疗靶点一直是临床工作的重点<sup>[3]</sup>。肌钙蛋白 T1(slow skeletal muscle troponin T, TNNT1)已经被报道在宫颈癌、卵巢癌、结肠癌等多种癌症组织中存在过度表达<sup>[4]</sup>,并且已被证实与肿

基金项目:2021 年安徽高校自然科学研究重点项目(编号:KJ2021A0336)

作者简介:邓浩(1995.2-),男,安徽庐江县人,硕士研究生,主要从事呼吸内科疾病研究

通讯作者:朱洪斌(1978.1-),男,安徽巢湖人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事呼吸内科疾病诊治研究

瘤细胞的增殖和迁移能力等相关<sup>[9]</sup>,然而目前还没有与 NSCLC 相关的研究。本研究首先通过对公共数据库中 NSCLC 的数据进行挖掘,分析 TNNT1 mRNA 在 NSCLC 中的表达情况及其与预后的关系;进一步通过免疫组化方法检测我院 2018 年 1 月-2019 年 9 月收治的 80 例晚期 NSCLC 患者 TNNT1 蛋白的表达水平,分析其与患者临床病理参数和预后的关系,以期对 NSCLC 患者的治疗和预后研究提供理论依据和思路。

## 1 资料与方法

1.1 肿瘤基因组计划(The Cancer Genome Atlas,TCGA)数据库分析 登录 Ualcan 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/>)在线分析网站,选择“TCGA”选项,在检索框中输入关键词“TNNT1”:点击“expression”得到 TNNT1 mRNA 在各种肿瘤中的表达数据,切换至“Lung adenocarcinoma”选项导出 TNNT1 mRNA 在肺腺癌中的表达情况,切换至“Lung squamous cell carcinoma”选项导出 TNNT1 mRNA 在肺鳞癌中的表达情况;点击“survival”进行生存分析,切换至“Lung adenocarcinoma”选项导出 TNNT1 表达与肺腺癌患者预后的生存曲线图,切换至“Lung squamous cell carcinoma”选项导出 TNNT1 表达与肺鳞癌患者预后的生存曲线图。

1.2 一般资料 选取安徽医科大学附属巢湖医院 2018 年 1 月-2019 年 9 月收治并经病理诊断确诊的 80 例晚期 NSCLC 患者为研究对象,其中鳞状细胞癌 38 例(47.50%),腺癌 42 例(52.50%);男 57 例(71.25%),女 23 例(28.75%);年龄 53~86 岁;高分化 40 例(50.00%),中低分化 40 例(50.00%);Ⅲ期 32 例(40.00%),Ⅳ期 48 例(60.00%);无淋巴结转移者 22 例(27.50%),转移至淋巴结者 58 例(72.50%)。纳入标准:①初次诊断,入院前未经放化疗,未经手术治疗,经临床和病理诊断确诊为晚期 NSCLC;②临床资料完整,病理分型分期及随访信息完整;③未经靶向治疗及免疫治疗,基因检测结果为阴性。排除标准:①继发性肿瘤;②数据不完全的患者;③失访患者。本研究所选取的组织均通过病理学认证,对照组织来源于同期我院心胸外科手术切除的良性肺部病变组织,共 20 例。

1.3 免疫组织化学染色法检测 TNNT1 蛋白在肺癌及正常组织表达

1.3.1 免疫组化步骤与方法 ①石蜡切片常规脱蜡、

水化;②煮沸 EDTA 抗原修复液至沸腾,将功率调至最小进行保温,将切片置于耐高温染片架上,放入已沸腾的修复液中,盖上锅盖,继续加热 20 min 后,离开热源,自然冷却 10 min;自来水冲淋不锈钢锅外壁使之冷却,待锅中液体冷却至室温后取出切片;蒸馏水冲洗及 PBS 溶液冲洗;③阻断内源性过氧化物酶:加 100  $\mu$ l 内源性过氧化物酶阻断剂,室温下孵育 10 min;PBS 溶液冲洗;④加一抗:加 100  $\mu$ l 的一抗,室温下孵育 10 min;PBS 溶液冲洗;⑤加酶标聚合物:加 100  $\mu$ l 酶标羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物,室温下孵育 15 min;PBS 溶液冲洗;⑥显色:加 100~200  $\mu$ l 新鲜配制的 DAB 显色液,孵育 3~5 min,光镜观察染色结果;⑦复染:自来水冲洗,苏木素染色液孵育 10~30 s;⑧脱水封片。

1.3.2 免疫组化评分 由我院病理科经验丰富的两位病理诊断医师进行双盲阅片。在光学显微镜下观察切片,以细胞染色强度及阳性细胞的百分比进行评分。出现黄色或棕褐色为阳性染色:无着色为 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分。阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为 1 分,10%~50%为 2 分,>50%为 3 分。两组评分结果相乘结果 $\geq 3$ 分即为高表达,<3 分即为低表达。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学处理,计数资料采用[n(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验,采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TCGA 数据库分析 TNNT1 mRNA 在 NSCLC 中的表达及与预后的关系 Ualcan 在线网站分析 TCGA 数据库中肺腺癌和肺鳞癌数据集,其中肺腺癌数据集包含 515 例癌组织和 59 例癌旁正常组织,肺鳞癌数据集包含 503 例癌组织和 52 例癌旁正常组织,NSCLC 组织的 TNNT1 mRNA 表达水平均较癌旁正常组织水平升高( $P<0.05$ ),见图 1、图 2;进一步利用 TCGA 数据库中的临床资料进行生存分析,结果显示在肺腺癌患者中,TNNT1 mRNA 高表达组总生存时间较 TNNT1 mRNA 中低表达组的总生存时间短( $P<0.05$ ),见图 3、图 4。

2.2 免疫组织化学染色检测 TNNT1 蛋白在晚期 NSCLC 中的表达情况 TNNT1 蛋白在癌组织中主要呈现高表达,在正常组织中主要呈低表达;在 80

例晚期 NSCLC 组织中, TNNT1 蛋白高表达共 54 例 (67.50%), 低表达为 26 例 (32.50%); 在 20 例正常肺组织中, TNNT1 蛋白高表达共 5 例 (25.00%), 低

表达共 15 例 (75.00%)。TNNT1 蛋白定位于细胞浆, 阳性表达呈黄色或棕褐色弥漫染色, 见图 5。

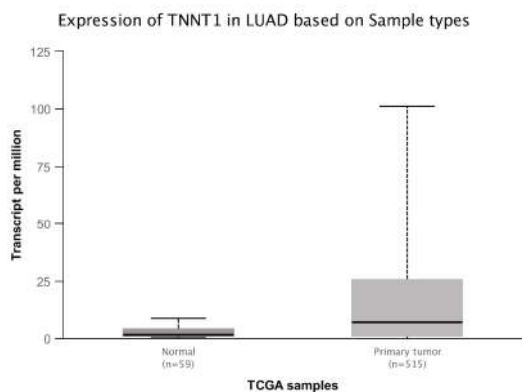


图 1 TNNT1 在肺腺癌及癌旁组织中的表达水平

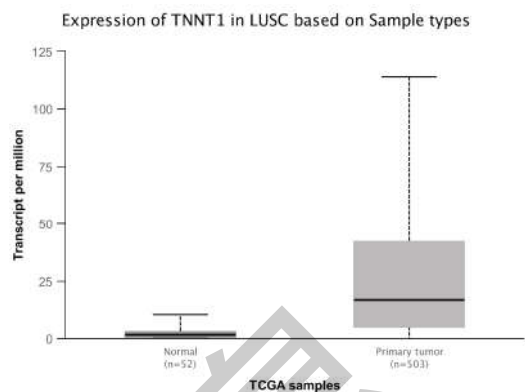


图 2 TNNT1 在肺鳞癌及癌旁组织中的表达水平

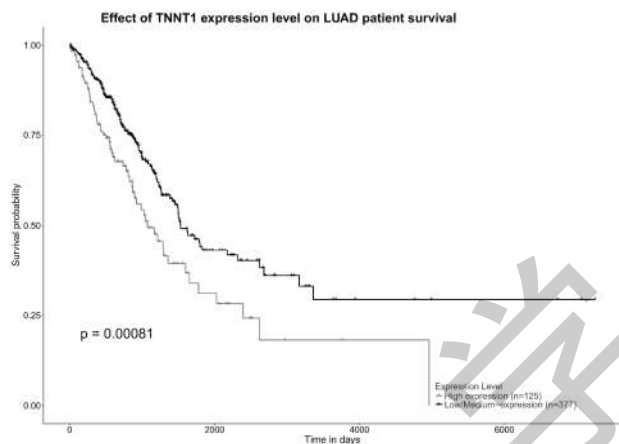


图 3 TCGA 数据库中肺腺癌患者生存曲线图

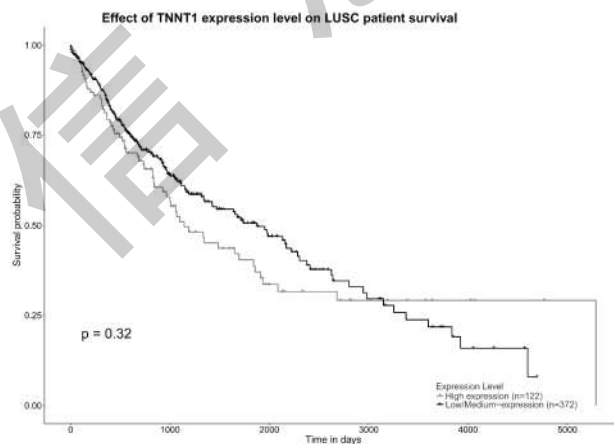
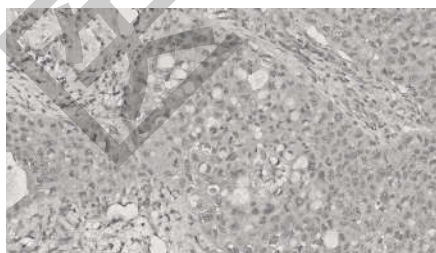
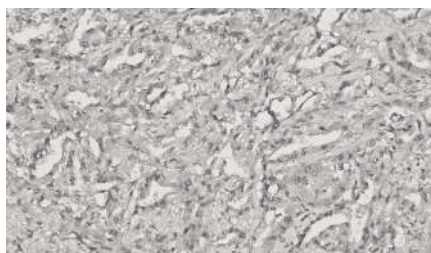


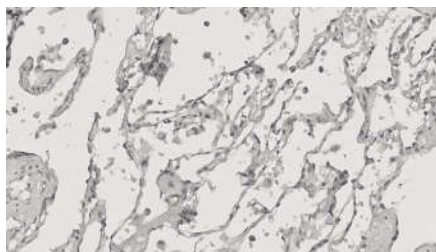
图 4 TCGA 数据库中肺鳞癌患者生存曲线图



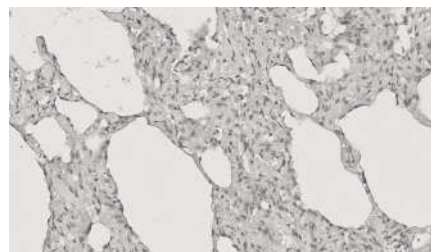
肺鳞癌组织



肺腺癌组织



正常肺组织



正常肺组织

图 5 免疫组织化学染色检测 TNNT1 蛋白在肺腺癌、肺鳞癌和正常组织中的表达情况 (×200)

2.3 TNNT1 蛋白的表达水平与临床病理参数特征的关系 TNNT1 蛋白的表达与患者淋巴结转移、TNM 分期相关,而与年龄、性别、病理类型、肿瘤分化程度、肿瘤大小无关,见表 1。

2.4 TNNT1 蛋白的表达水平与晚期 NSCLC 患者预后的关系 Kaplan-Meier 生存曲线分析表明,TNNT1 蛋白高表达的晚期 NSCLC 患者其 3 年总生存期及 3 年无进展生存期低于 TNNT1 蛋白低表达患者;TNNT1 高表达组的 mOS 为 9.5 个月,mPFS 为 4.5 个月;TNNT1 低表达的 mOS 为 34.5 个月,mPFS 为 10.9 个月。TNNT1 蛋白高表达的患者的总生存期及

无进展生存期更短,预后较差,见图 6 和图 7。

2.5 Cox 单因素和多因素回归分析 单因素分析表明,TNNT1 蛋白的表达水平和 TNM 分期是影响晚期 NSCLC 患者总生存期的重要因素;多因素分析表明,TNNT1 蛋白的表达水平和 TNM 分期是晚期 NSCLC 患者总生存期的独立危险因素。单因素分析表明 TNNT1 蛋白的表达水平和 TNM 分期是影响晚期 NSCLC 患者无进展生存期的重要因素;多因素分析同样表明 TNNT1 蛋白的表达水平和 TNM 分期是晚期 NSCLC 患者无进展生存期的独立危险因素,见表 2。

表 1 TNNT1 表达与晚期 NSCLC 患者临床病理参数特征的关系 (n)

项目	n	TNNT1 的表达水平		$\chi^2$	P	项目	n	TNNT1 的表达水平		$\chi^2$	P
		高表达	低表达					高表达	低表达		
分化程度				0.000	1.000	年龄(岁)				1.689	0.194
高分化	40	27	13			<70	26	15	11		
中低分化	40	27	13			>70	54	39	15		
TNM 分期				21.880	0.000	性别				0.063	0.802
Ⅲ	32	12	20			男	57	38	19		
Ⅳ	48	42	6			女	23	16	7		
淋巴结转移				5.321	0.018	病理类型				0.097	0.756
无	22	12	10			鳞癌	38	25	13		
有	58	42	16			腺癌	42	29	13		
肿瘤大小(cm)				0.000	0.990						
<5	36	24	12								
>5	44	30	14								

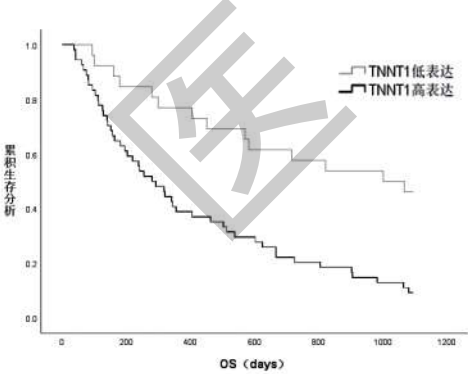


图 6 TNNT1 表达与晚期 NSCLC 患者 OS 的关系

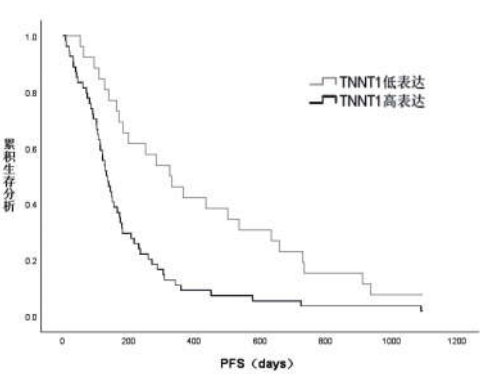


图 7 TNNT1 表达与晚期 NSCLC 患者 PFS 的关系

表 2 单因素及多因素分析 TNNT1 的表达与晚期 NSCLC 患者总生存期和无进展生存期的关系

项目	总生存期(OS)		无进展生存期(PFS)	
	风险比值 HR(95%CI)	P	风险比值 HR(95%CI)	P
单因素分析				
年龄	0.973(0.572~1.654)	0.919	0.920(0.570~1.484)	0.733
性别	0.675(0.396~1.149)	0.147	0.719(0.437~1.183)	0.195

表2(续)

项目	总生存期(OS)		无进展生存期(PFS)	
	风险比值 HR(95%CI)	P	风险比值 HR(95%CI)	P
病理类型	1.041(0.635~1.708)	0.872	1.178(0.750~1.849)	0.477
分化程度	1.183(0.720~1.942)	0.507	1.035(0.661~1.619)	0.882
TNM 分期	2.421(1.402~4.179)	0.002	1.903(1.189~3.044)	0.007
淋巴结转移	1.366(0.828~2.252)	0.222	1.294(0.824~2.033)	0.264
肿瘤大小	1.726(1.011~2.946)	0.055	1.217(0.766~1.933)	0.406
TNNT1 表达水平	3.015(1.650~5.511)	0.000	2.257(1.373~3.709)	0.001
多因素分析				
TNM 分期	1.581(0.846~2.954)	0.005	1.357(0.783~2.351)	0.027
TNNT1 表达水平	2.346(1.174~4.686)	0.016	1.908(1.066~3.416)	0.030

### 3 讨论

肌钙蛋白 T(Troponin T, TnT)是一种分子量大小为 30~35 kDa 的蛋白质,其包含 220~300 个氨基酸单位,脊椎动物存在 3 种类型特异性的同源 TnT 亚型:TNNT1、TNNT2 和 TNNT3<sup>[6]</sup>。该蛋白家族成员在结构上都具有保守的 C 端区域,但也具有特异的 N 端区域<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>,这 3 种同源基因在不同的组织区域中存在差异表达,TNNT1 在慢骨骼肌中表达,TNNT2 在心肌中表达,而 TNNT3 在快骨骼肌中表达,TnT 的 3 种亚型都通过钙调节机制在肌肉收缩和舒张的生理过程中起重要作用。TNNT1 是包括杆状体肌病(Nemaline myopathy)在内的多种神经肌肉疾病的重要致病基因<sup>[9]</sup>。值得注意的是,近年来 TNNT1 在肿瘤发生中的作用也开始逐渐成为研究的热点,TNNT1 已被证实在乳腺癌<sup>[10]</sup>、结肠癌等多种癌症组织中存在高表达,并与肿瘤的细胞学行为以及预后和生存等相关。

本研究结果显示,TNNT1 mRNA 在肺腺癌和肺鳞癌中存在高表达,而在癌旁组织中低表达( $P<0.05$ ),生存分析结果显示,TNNT1 mRNA 高表达组相比于低表达组的总生存时间缩短( $P<0.05$ ),这初步提示 TNNT1 可能在 NSCLC 的发生和进展中发挥作用。免疫组化实验结果表明,TNNT1 蛋白在晚期 NSCLC 组织中存在高表达,而在正常组织中低表达。TNNT1 的表达水平与患者的淋巴结转移及 TNM 分期相关,而与年龄、性别、病理类型、肿瘤分化程度、肿瘤大小无关,说明 TNNT1 与晚期 NSCLC 的发生发展有一定关系。生存分析结果表明,TNNT1 高表达组患者的总生存期和无进展生存期较低表达组

短( $P<0.05$ ),预后较差。有研究<sup>[11]</sup>通过免疫组化证实 TNNT1 在结肠癌组织中高表达,高表达 TNNT1 的结肠癌患者与低表达组的患者相比,总生存时间缩短,TNNT1 可作为结肠癌的不良预后指标。本研究在晚期 NSCLC 中也得到了相同的结果。Cox 单因素和多因素回归分析结果表明,TNNT1 的表达水平和 TNM 分期是晚期 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素( $P<0.05$ ),TNNT1 高表达及 TNM 分期更晚的 NSCLC 患者的预后较差,总生存期更短,并且更早发生肿瘤进展,这进一步表明 TNNT1 可能在晚期 NSCLC 的发生发展过程中发挥重要作用。

肿瘤细胞的生长是由细胞周期稳态的破坏和维持肿瘤细胞的慢性增殖引起的。在真核细胞中,细胞周期由 G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M 期 4 个连续阶段组成<sup>[12]</sup>。TNNT1 的过表达可以促进细胞周期蛋白 D 和细胞周期蛋白 E 的表达,进而增强细胞周期的 G<sub>1</sub>/S 过渡,促进肿瘤细胞的进展,可作为乳腺癌治疗的新的靶点<sup>[10]</sup>。上皮细胞-间充质转换(EMT)在肿瘤发生中起重要作用,EMT 通过调节细胞-细胞粘附、迁移和侵袭能力与癌症转移相互作用<sup>[13]</sup>。发现 TNNT1 的过表达可使肿瘤细胞中 E-钙粘蛋白的表达显著升高,而 TNNT1 的表达下调则会产生相反的作用<sup>[14]</sup>。TNNT1 的缺失和功能获得证实了 TNNT1 可通过调控 EMT 相关因子,包括 E-钙粘蛋白、N-钙粘蛋白的表达促进细胞增殖、迁移和侵袭。Gu X 等<sup>[15]</sup>报道胆囊癌的术后复发与 TNNT1 的表达水平相关,高表达 TNNT1 的患者的术后复发率上升,同时 TNNT1 的表达水平与血清 CA199 的水平存在正相关,TNNT1 已被确定为该疾病良好预后的生物标志物。本研究结果同样

显示了 TNNT1 在晚期 NSCLC 中的预后价值,高表达 TNNT1 患者存在不良预后。研究表明<sup>[16,17]</sup>,TNNT1 可能参与 TGF- $\beta$  通路的信号调节,该通路是肿瘤已被证实是肺癌等多种癌症进展的关键通路,提示了 TNNT1 在肺癌肿瘤机制中的潜在作用。

TCGA 数据库目前广泛用于癌症相关基因的高通量基因组分析,筛选癌症相关基因<sup>[18]</sup>。已有多位学者的生信研究将 TNNT1 筛选为尤因氏肉瘤<sup>[19]</sup>、胰腺癌<sup>[20]</sup>等癌症的预后相关基因,本研究前期通过数据挖掘筛选出了目标基因 TNNT1,发现 TNNT1 mRNA 在肺癌中存在高表达并与不良预后相关。进一步通过免疫组化实验证实 TNNT1 蛋白在晚期 NSCLC 组织中存在高表达,高表达组患者的总生存期和无进展生存期较低表达组短,并且与患者的临床病理参数特征相关,COX 回归分析结果表明 TNNT1 的表达水平和 TNM 分期是晚期 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素。

综上所述,TNNT1 可能作为 NSCLC 治疗的新靶点。但研究仍有许多不足,纳入研究的样本量较小,并且仍局限在 mRNA 和蛋白水平对 TNNT1 在 NSCLC 中的临床价值进行探讨,TNNT1 在 NSCLC 中的具作用机制研究仍有待基础实验证实。

#### 参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623–1640.
- [3] Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103194.
- [4] Kuroda T, Yasuda S, Nakashima H, et al. Identification of a Gene Encoding Slow Skeletal Muscle Troponin T as a Novel Marker for Immortalization of Retinal Pigment Epithelial Cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8163.
- [5] 赵敏超, 郭栋, 杨于冰, 等. TNNT1 在骨肉瘤中的表达及其对 HOS 细胞增殖和迁移的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(8): 975–980.
- [6] Wei B, Jin JP. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: Isoform genes, regulation, and structure-function relationships [J]. *Gene*, 2016, 582(1): 1–13.
- [7] Jin JP, Zhang Z, Bautista JA. Isoform diversity, regulation, and functional adaptation of troponin and calponin [J]. *Crit Rev Eu-*

*karyot Gene Expr*, 2008, 18(2): 93–124.

- [8] Barton PJ, Townsend PJ, Brand NJ, et al. Localization of the fast skeletal muscle troponin I gene (TNNT2) to 11p15.5: genes for troponin I and T are organized in pairs [J]. *Ann Hum Genet*, 1997, 61(Pt 6): 519–523.
- [9] Géraud J, Dieterich K, Rendu J, et al. Clinical phenotype and loss of the slow skeletal muscle troponin T in three new patients with recessive TNNT1 nemaline myopathy [J]. *J Med Genet*, 2021, 58(9): 602–608.
- [10] Shi Y, Zhao Y, Zhang Y, et al. TNNT1 facilitates proliferation of breast cancer cells by promoting G1/S phase transition [J]. *Life Sci*, 2018, 208: 161–166.
- [11] Chen Y, Wang J, Wang D, et al. TNNT1, negatively regulated by miR-873, promotes the progression of colorectal cancer [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(2): e3152.
- [12] Witkiewicz AK, Kumarasamy V, Sanidas I, et al. Cancer cell cycle dystopia: heterogeneity, plasticity, and therapy [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(9): 711–725.
- [13] Kim BN, Ahn DH, Kang N, et al. TGF- $\beta$  induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10597.
- [14] Hao YH, Yu SY, Tu RS, et al. TNNT1, a prognostic indicator in colon adenocarcinoma, regulates cell behaviors and mediates EMT process [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(1): 111–117.
- [15] Gu X, Li B, Jiang M, et al. RNA sequencing reveals differentially expressed genes as potential diagnostic and prognostic indicators of gallbladder carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20661–20671.
- [16] Dyavar SR, Potts LF, Beck G, et al. Transcriptomic approach predicts a major role for transforming growth factor beta type 1 pathway in L-Dopa-induced dyskinesia in parkinsonian rats [J]. *Genes Brain Behav*, 2020, 19(8): e12690.
- [17] Lee YS, Choi H, Cho HR, et al. Downregulation of NKG2DLs by TGF- $\beta$  in human lung cancer cells [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1): 44.
- [18] Meng Z, Yuan Q, Zhao J, et al. The m6A-Related mRNA Signature Predicts the Prognosis of Pancreatic Cancer Patients [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 460–470.
- [19] Deng Y, Xie Q, Zhang G, et al. Slow skeletal muscle troponin T, titin and myosin light chain 3 are candidate prognostic biomarkers for Ewing's sarcoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6431–6442.
- [20] Fei X, Kong L, Shi C, et al. Identification of Prognosis-Related Molecular Subgroups and Construction of a Prognostic Prediction Model Using Immune-Related Genes in Pancreatic Cancer [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 7117014.

收稿日期: 2022-10-20; 修回日期: 2022-11-26

编辑/成森