

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.09.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 09-0070-08

临床研究·论著

PEG3、STMN1 基因在非小细胞肺癌的表达及其与临床病理特征、血管生成相关性研究*

訾瑞, 胡萍

(宁夏医科大学总医院肿瘤医院 肿瘤内科, 宁夏 银川 750004)

摘要: **目的** 探讨父系表达基因3(PEG3)、抑微管装配蛋白1(STMN1)基因在非小细胞肺癌(NSCLC)的表达及其与临床病理特征和血管生成的关系。**方法** 收集宁夏医科大学总医院肿瘤医院2021年1月—2023年1月经病理证实的96例NSCLC患者癌组织及癌旁组织,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测和免疫组织化学检测癌组织与癌旁组织PEG3、STMN1、VEGF及CD105 mRNA的表达;比较不同临床病理特征NSCLC患者癌组织PEG3、STMN1的阳性表达率;采用Pearson法分析PEG3、STMN1与VEGF及CD105关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析PEG3、STMN1对NSCLC的诊断价值。**结果** 与癌旁组织比较,PEG3在NSCLC组织中表达降低($P < 0.05$),STMN1、VEGF及CD105在NSCLC组织中表达升高($P < 0.05$);NSCLC组织中STMN1、VEGF及CD105阳性率分别为62.50%、69.79%和72.92%,分别高于癌旁组织5.21%、10.42%和13.54% ($P < 0.05$),NSCLC组织中PEG3阳性率为8.33%低于癌旁组织73.96% ($P < 0.05$);不同年龄、性别及肿瘤类型NSCLC患者的PEG3及STMN1表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),不同TNM分期、淋巴结转移及分化程度NSCLC患者的PEG3及STMN1表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);NSCLC组织的PEG3与STMN1、VEGF及CD105均呈负相关($P < 0.05$),NSCLC组织的STMN1与PEG3呈负相关($P < 0.05$),与VEGF及CD105均呈正相关($P < 0.05$);PEG3诊断NSCLC的曲线下面积为0.750(95% CI:0.453,0.936)、敏感性为73.66%(95% CI:0.650,0.937)、特异性为79.62%(95% CI:0.590,0.956);STMN1诊断NSCLC的曲线下面积为0.796(95% CI:0.540,0.942)、敏感性为80.30%(95% CI:0.744,0.978)、特异性为81.12%(95% CI:0.612,0.996);PEG3+STMN1联合诊断的曲线下面积为0.935(95% CI:0.753,0.995)、敏感性为92.33%(95% CI:0.751,0.930)、特异性为77.12%(95% CI:0.735,0.948)。**结论** NSCLC组织PEG3降低、STMN1升高,与肺癌TNM分期、分化程度相关,其可以加快肿瘤血管生成,能够一定程度提高疾病诊断价值。

关键词: 非小细胞肺癌;父系表达基因3;抑微管装配蛋白1;血管内皮生长因子;临床病理特征

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Expression of PEG3 and STMN1 genes in non-small cell lung cancer and their association with clinicopathological features and angiogenesis*

Zi Rui, Hu Ping

(Department of Oncology, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Paternally Expressed Gene 3 (PEG3) and Stathmin 1 (STMN1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their correlation with clinicopathological features and angiogenesis. **Methods** A total of 96 NSCLC patients diagnosed by pathology from January 2021 to January 2023

收稿日期: 2023-12-05

* 基金项目: 宁夏自然科学基金项目(No:2022AAC03540);宁夏医科大学2021年校级科研项目(No:XM2021014)

[通信作者] 胡萍, E-mail: huping8782810@163.com

at the General Hospital of Ningxia Medical University were included. cancerous and adjacent non-cancerous tissues were collected for real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and immunohistochemistry to assess the expression of PEG3, STMN1, VEGF, and CD105 mRNA. The positive expression rates of PEG3 and STMN1 in NSCLC tissues with different clinicopathological characteristics were compared. Pearson correlation analysis was used to assess the relationships between PEG3, STMN1, VEGF, and CD105. Receiver operating characteristic (ROC) curves analyzed the diagnostic value of PEG3 and STMN1 for NSCLC. **Results** Compared with adjacent non-cancerous tissues, PEG3 expression was decreased in NSCLC tissues ($P < 0.05$), whereas STMN1, VEGF, and CD105 expressions were increased ($P < 0.05$). Positive rates of STMN1, VEGF, and CD105 in NSCLC tissues were 62.50%, 69.79%, and 72.92%, respectively, significantly higher than in adjacent tissues ($P < 0.05$), whereas the positive rate of PEG3 was 8.33%, significantly lower than in adjacent tissues (73.96%, $P < 0.05$). No significant differences were found in the expression levels of PEG3 and STMN1 across different ages, genders, and tumor types ($P > 0.05$), while significant differences were observed in different TNM stages, lymph node metastasis statuses, and differentiation degrees ($P < 0.05$). PEG3 showed a negative correlation with STMN1, VEGF, and CD105 in NSCLC tissues ($P < 0.05$). STMN1 was negatively correlated with PEG3 ($P < 0.05$) and positively correlated with VEGF and CD105 ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for diagnosing NSCLC using PEG3 was 0.750 (95% CI: 0.453, 0.936) with a sensitivity of 73.66% (95% CI: 0.650, 0.937) and a specificity of 79.62% (95% CI: 0.590, 0.956); for STMN1, the AUC was 0.796 (95% CI: 0.540, 0.942) with a sensitivity of 80.30% (95% CI: 0.744, 0.978) and a specificity of 81.12% (95% CI: 0.612, 0.996). The combined diagnosis of PEG3+STMN1 had an AUC of 0.935 (95% CI: 0.753, 0.995), with a sensitivity of 92.33% (95% CI: 0.751, 0.930) and a specificity of 77.12% (95% CI: 0.735, 0.948). **Conclusion** The decreased expression of PEG3 and increased expression of STMN1 in NSCLC tissues are associated with tumor TNM stage and differentiation degree, correlating with enhanced tumor angiogenesis and improving diagnostic accuracy to some extent.

Keywords: non-small cell lung cancer; paternally expressed gene 3; stathmin 1; vascular endothelial growth factor; clinicopathological features

肺癌是亚洲女性及45岁以下人群最易发生的恶性肿瘤, 常见影响因素包含遗传、吸烟及被动吸烟等^[1]。肺癌仍是恶性肿瘤死亡的主要原因, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 的发生率占肺癌的80%。NSCLC早期临床症状隐匿性较强, 确诊时易发生血行转移, 多数患者错过最佳治疗时机, 5年生存率较低^[2]。肺癌细胞的增殖、分化及转移过程均依赖血管生成, 肿瘤新生血管导致患者预后不佳。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是当前公认的肿瘤血管生成的刺激因子, 在肺癌中过表达, 能加快肿瘤细胞侵袭及转移, 恶化病情^[3]。现有的肿瘤标志物在肺癌早期筛查中效果不佳, 敏感性和特异性较低, 往往达不到早发现、早诊断的要求^[4]。现阶段, 有学者提出采用基因检测技术可提高对肿瘤的诊断价值, 进而有利于进行针对性治疗, 提高治疗准确性, 降低患者痛苦。肺癌组织的父系表达基因3 (paternally expressed gene 3, PEG3) 表达下调, 抑微管装配蛋白1 (Stathmin

1, STMN1) 表达上调^[5], 猜测这两种基因联合可能会增加NSCLC诊断的敏感性与特异性。

PEG3位于人体染色体19q13.43上, 包含一些非编码区域, 可参与调控多种信号通路表达, 例如能够通过抑制Wnt信号而遏制胶质瘤生长, 且通过调控核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 水平而调节糖尿病肾脏功能^[6]。肺腺癌、胶质瘤、乳腺癌及子宫内膜癌组织中PEG3表达缺失, 显著低于癌旁组织, 富集分析认为PEG3的DNA甲基化发生改善可导致染色体结构改变, 可通过关闭抑癌基因活性而促进肿瘤细胞发生发展^[7]。STMN1定位于人基因染色体1p35-36中, 全长6.3 kb, 具有高度保守性, 与肿瘤发生、发展密切相关。STMN1在肺癌组织中表达升高, 采用化疗药物长春瑞滨干预后表达降低, 患者中位生存期增加, 反之, 其表达升高, 患者生存率降低^[8]。本文探讨PEG3、STMN1基因在NSCLC中的表达及其与临床病理特征和血管生成的关系, 期望为相关研究提供有利依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取宁夏医科大学总医院肿瘤医院2021年1月—2023年1月收治的经组织学确诊的96例NSCLC患者作为研究对象,经手术切除后保留NSCLC患者癌组织及癌旁正常组织(距癌组织边缘>5 cm)放入液氮中低温保存。纳入标准:①未接受放化疗或免疫治疗等;②术前经支气管镜或肿块穿刺标本病理检查确诊;③所有研究对象均根据第8版TNM标准进行分期^[9];④组织样本均由患者或家属知情同意获取;⑤病理资料齐全。排除标准:①合并严重纤维化;②肿瘤发生转移;③合并其他部位恶性肿瘤;④妊娠和哺乳期;⑤参与其他临床项目研究者。96例NSCLC患者男性55例,女性41例;年龄34~74岁,平均(63.25±9.80)岁;TNM分期I期20例、II期46例、III期30例;腺癌25例,鳞癌71例;高分化24例;中分化38例,低分化34例;淋巴结转移45例,未转移51例。本研究经医院医学伦理委员会审核标准(伦理编号: KYLL-2021-698),患者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器

兔抗人PEG3单抗(上海易汇生物科技有限公司,货号:sc-102056),兔抗人STMN1多抗(武汉博欧特生物科技有限公司,货号:orb512182),兔抗人VEGF多抗(北京义翘神州股份有限公司,货号:10542-RP01),兔抗人CD105单抗(北京义翘神州股份有限公司,货号:10149-R103-A),兔抗人VEGF多抗(上海碧云天生物技术有限公司,货号:AV202),CD105(上海莼试生物技术有限公司,货号:CS-K99816),免疫组织化学SP试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司,货号:CDLG-4852);TRIzol试剂盒(上海尚宝生物科技有限公司,货号:11131-100),Nano-Drop 2000c紫外可见分光光度计(美国ThermoFishe公司),CFX型号荧光定量仪(美国伯乐公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料采集 收集所有研究对象的临床资料,包括性别、年龄、TNM分期、分化程度及淋巴结转移等。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测PEG3、STMN1、VEGF及CD105 mRNA表达 取NSCLC患

者癌组织及癌旁组织,TRIzol法提取组织中RNA。紫外分光光度计测定RNA浓度、纯度及完整性,经鉴定RNA无降解符合后续实验标准。按照转录试剂盒说明书进行逆转录。反应体系为20 μL,分别为总RNA 1.5 μL、特异性茎环逆转录引物2.0 μL、RNA酶抑制剂1.0 μL、缓冲液4.0 μL、逆转录酶1.0 μL、10 mmol/L dNTP Mix 2.0 μL、DECP水8.5 μL。PEG3正向序列:5'-TAATGAAAGTGTTTGAGATTG TTC-3',反向序列:5'-CCTATAACAACCCACAC CTATAC-3';STMN1正向序列:5'-TGAAAGACGCA AGTCCCAT-3',反向序列:5'-GGTAGCCCTAAAA CAACAT-3';VEGF正向序列:5'-CAGCACGAGCTA CCTCAGCAAG-3',反向序列:5'-TTTAGACATGCA TCGGCAGGAA-3';CD105正向序列:5'-GTCTTGC GCAGTGCTTACTC-3',反向序列:5'-AGTGTGGCC TGAGGTAGAGG-3';β-actin正向序列:5'-GGCATC GTGATGGACTCCG-3',反向序列:5'-GCTGGAAGG TGGACAGCGA-3'。反应条件:42℃ 60 min,25℃ 5 min,70℃ 5 min。合成cDNA,低温保存。PEG3、STMN1均由中国北京赛百盛基因技术有限公司合成。按照TaqMan PCR说明书进行PCR。反应体系20 μL:正反向引物分别0.6 μL,cDNA模板2.0 μL,2×Taqman PCR Master Mix为10.0 μL,DECP水6.8 μL。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,55℃退火30 s,72℃延伸30 s,72℃延伸7 min,40个循环。样本为3个复孔,反应过程中荧光信号达到所设定值所经历的循环数为Ct值。所有实验重复3次,以β-actin为内参,2^{-ΔΔCt}法计算mRNA相对表达量。

1.3.3 免疫组织化学SP法检测PEG3、STMN1、VEGF及CD105蛋白表达 NSCLC患者癌组织及癌旁组织石蜡包埋,连续4 μm切片,脱蜡、二甲苯水花,微波炉修复,3%的H₂O₂失活,低火加热1 min修复抗原加血清封闭,加一抗PEG3(1:200)、STMN1(1:200)、VEGF(1:100)及CD105(1:100),磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,再加入辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG(1:1000),最后加入DAB显色剂染色。苏木精复染,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。染色结果由本院病理科两位高年资病理医师共同评估,每张切片对100个观察细胞数的高倍镜视野进行评估,高倍镜视野至少10个。PEG3、VEGF蛋白阳性物质定位于细胞浆中,棕黄

色或棕褐色颗粒。STMN1、CD105蛋白阳性物质定位于细胞膜和细胞浆着色,呈棕褐色颗粒状。评分标准:①以阳性细胞数在同类细胞数中占比进行评分:无为0分,<20%为1分,20%~60%为2分,>60%为3分;②按切片中细胞着色深度进行评分:无着色0分,浅黄色1分,棕黄色2分,棕褐色3分;两项乘积为最终的得分。<4分定义为低表达,≥4分定义为高表达。

1.4 统计学方法

数据分析采用 Graph Pad Prism 8.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较做 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验

或方差分析;相关性分析用 Pearson 法;绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC组织与癌旁组织的PEG3、STMN1、VEGF和CD105 mRNA相对表达量的比较

NSCLC组织与癌旁组织的PEG3、STMN1、VEGF和CD105 mRNA相对表达量的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与癌旁组织相比,NSCLC组织的PEG3表达降低,STMN1、VEGF及CD105表达升高。见表1。

表1 NSCLC组织与癌旁组织的PEG3、STMN1、VEGF和CD105 mRNA相对表达量的比较 (n=96)

组别	PEG3 mRNA	STMN1 mRNA	VEGF mRNA	CD105 mRNA
NSCLC组织	0.37 ± 0.08	1.60 ± 0.10	2.03 ± 0.28	1.96 ± 0.22
癌旁组织	1.00 ± 0.00	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01	0.98 ± 0.04
t 值	77.160	58.79	36.040	44.790
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 NSCLC组织及癌旁组织的PEG3、STMN1、VEGF及CD105阳性表达

NSCLC组织的STMN1、VEGF及CD105阳性率分别为62.50%(60/96)、69.79%(67/96)、72.92%(70/96),癌旁组织的分别为5.21%(5/96)、10.42%(10/96)、13.54%(13/96),经 χ^2 检验,差异有统计学意义

($\chi^2 = 70.360, 70.450$ 和 68.950 ,均 $P = 0.000$);NSCLC组织高于癌旁组织。NSCLC组织的PEG3阳性率为8.33%(8/96),癌旁组织为73.96%(71/96),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 85.360, P = 0.000$),NSCLC组织低于癌旁组织。见图1。

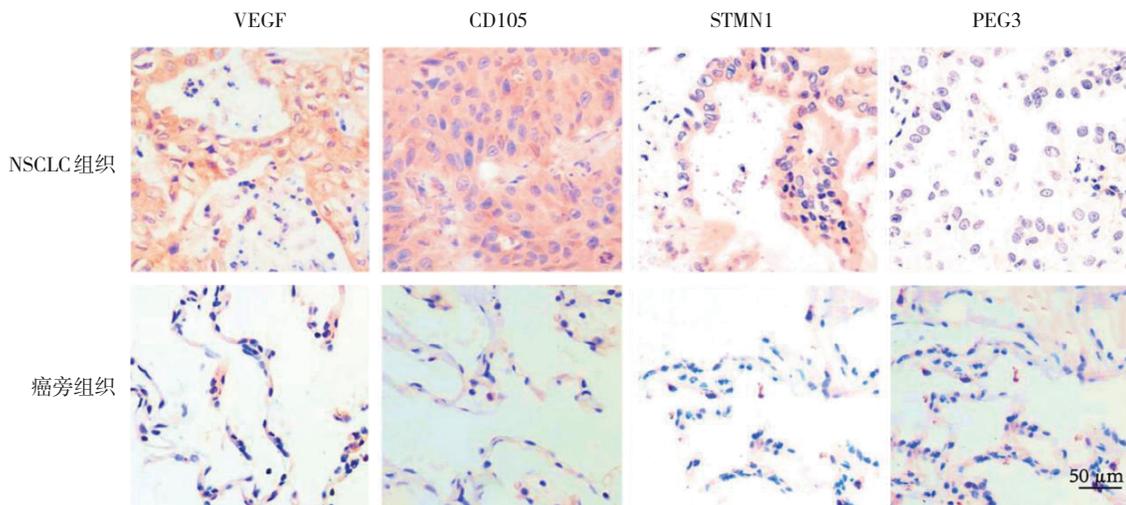


图1 NSCLC组织及癌旁组织的PEG3、STMN1、VEGF及CD105阳性表达 (免疫组织化学×400)

2.3 不同临床病理特征 NSCLC 患者的 PEG3、STMN1 mRNA 相对表达量的比较

不同年龄、性别及肿瘤类型 NSCLC 患者的 PEG3、STMN1 mRNA 相对表达量的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 TNM 分期 NSCLC 患者中, I 期 20 例, II 期 46 例, III 期 30 例, PEG3 及 STMN1 mRNA 相对表达量的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

45 例有淋巴结转移与 51 例无淋巴结转移 NSCLC 患者的 PEG3、STMN1 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同分化程度 NSCLC 患者中, 高分化 24 例, 中分化 38 例, 低分化 34 例, PEG3 及 STMN1 mRNA 相对表达量的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征 NSCLC 患者的 PEG3、STMN1 mRNA 相对表达量的比较

临床病理特征	n	PEG3 mRNA	t / F 值	P 值	STMN1 mRNA	t / F 值	P 值
年龄							
< 60 岁	38	0.36 ± 0.07	1.159	0.249	1.58 ± 0.12	1.961	0.053
≥ 60 岁	58	0.38 ± 0.09			1.62 ± 0.08		
性别							
男	55	0.38 ± 0.10	1.225	0.223	1.61 ± 0.11	0.974	0.332
女	41	0.36 ± 0.06			1.59 ± 0.09		
TNM 分期							
I 期	20	0.45 ± 0.08	35.780	0.000	1.45 ± 0.06	37.760	0.000
II 期	46	0.39 ± 0.07			1.63 ± 0.10		
III 期	30	0.27 ± 0.09			1.72 ± 0.14		
肿瘤类型							
鳞癌	25	0.39 ± 0.04	1.981	0.051	1.61 ± 0.08	0.903	0.369
腺癌	71	0.35 ± 0.12			1.59 ± 0.12		
淋巴结转移							
无	51	0.40 ± 0.11	3.628	0.001	1.58 ± 0.10	1.917	0.058
有	45	0.34 ± 0.05			1.62 ± 0.10		
分化程度							
高分化	24	0.41 ± 0.08	13.150	0.000	1.34 ± 0.07	11.800	0.000
中分化	38	0.39 ± 0.05			1.66 ± 0.09		
低分化	34	0.31 ± 0.11			1.80 ± 0.14		

2.4 NSCLC 组织的 PEG3、STMN1 与 VEGF 及 CD105 相关性

经 Pearson 相关分析, NSCLC 组织的 PEG3 与 STMN1 ($r = -0.338, P = 0.011$)、与 VEGF ($r = -0.405, P = 0.001$) 及 CD105 ($r = -0.358, P = 0.008$) 均呈负相关, NSCLC 组织的 STMN1 与 VEGF ($r = 0.305, P = 0.028$) 及 CD105 ($r = 0.380, P = 0.004$) 均呈正相关。见图 2。

2.5 PEG3、STMN1 对 NSCLC 的诊断价值

PEG3 诊断 NSCLC 的曲线下面积为 0.750

(95% CI: 0.453, 0.936)、敏感性为 73.66% (95% CI: 0.650, 0.937)、特异性为 79.62% (95% CI: 0.590, 0.956); STMN1 诊断 NSCLC 的曲线下面积为 0.796 (95% CI: 0.540, 0.942)、敏感性为 80.30% (95% CI: 0.744, 0.978)、特异性为 81.12% (95% CI: 0.612, 0.996); PEG3+STMN1 联合诊断的曲线下面积为 0.935 (95% CI: 0.753, 0.995)、敏感性为 92.33% (95% CI: 0.751, 0.930)、特异性为 77.12% (95% CI: 0.735, 0.948)。见表 3 和图 3。

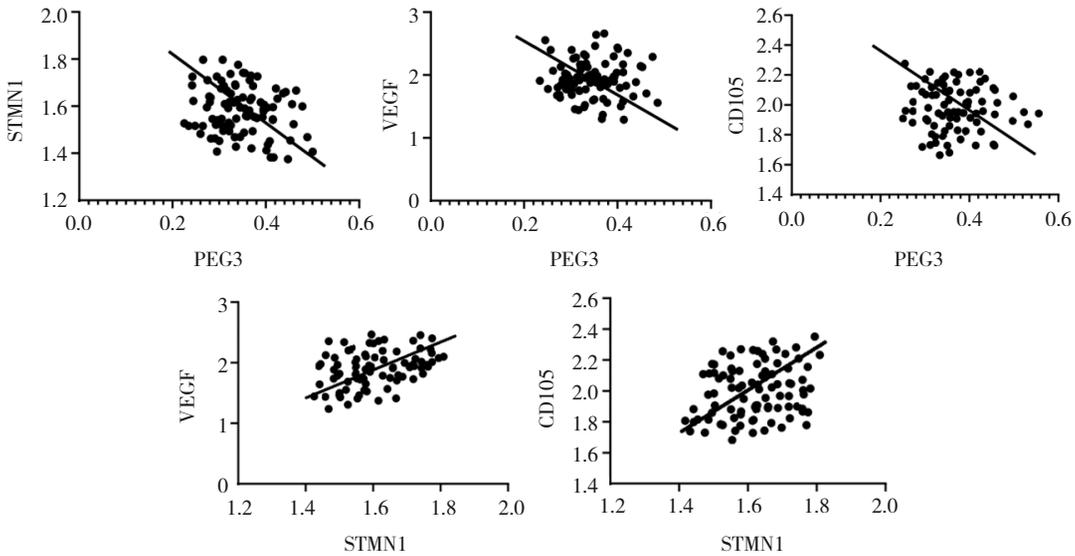


图2 NSCLC组织的PEG3、STMN1与VEGF及CD105相关性散点图

表3 PEG3、STMN1对NSCLC的诊断价值分析

指标	曲线下面积	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
PEG3	0.750	0.453	0.936	73.66	0.650	0.937	79.62	0.590	0.956
STMN1	0.796	0.540	0.942	80.30	0.744	0.978	81.12	0.612	0.996
PEG3 + STMN1	0.935	0.753	0.995	92.33	0.751	0.930	77.12	0.735	0.948

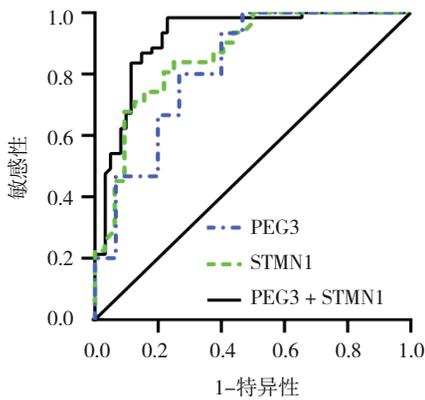


图3 PEG3、STMN1诊断NSCLC的ROC曲线

3 讨论

NSCLC是呼吸系统最常见的恶性肿瘤之一,其发生、发展涉及到致癌基因激活、抑癌基因缺失、环境及遗传等因素,但随着研究的深入,其生存率及治愈率未见明显改善,因此,提高其诊断的准确性对改善患者预后具有重要作用^[10]。

PEG3是1996年外国学者KUROIWA在母系及父系二体胚胎中发现的印记基因^[11]。PEG3被鉴定

为锌指基因,参与多种信号通路表达进而调控机体代谢^[11]。PEG3可以调控Siah1信号通路促进其从细胞浆至线粒体中移位,可以抑制Wnt活性,提高抑癌基因p53活性进而促进肿瘤细胞凋亡。国外学者研究表明,在PEG3在肿瘤细胞中表达缺失的原因与启动子甲基化及丢失杂合性相关^[12]。STMN1已经证实在卵巢癌及乳腺癌中呈高表达^[13-14],可作为细胞信号传导分子在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。本研究结果表明,NSCLC组织中PEG3表达下调,STMN1表达上调,并与患者TNM分期及分化程度有关,前者同时与淋巴结转移有关。PEG3在NSCLC组织表达下调,其表达缺失导致患者预后较差,推测其表达缺失后导致抑癌因子失活,可加快肿瘤细胞淋巴结转移而降低患者生存期。有研究探讨STMN1与肺癌的关系,证实其在肺癌组织中高表达,与患者的性别、吸烟史、肿瘤病理等无关,但是与肿瘤分化程度相关^[5]。本研究结果与之相似,均证实STMN1作为致癌因子促进肺癌的发生、发展。STMN1在肺腺癌中表达升

高，并与患者分化程度相关，认为可以将其作为疾病诊断相关指标^[15]。但是关于两者与肺癌血管生成关系的研究较少，本文以此作为创新点，探讨 PEG3、STMN1 基因在 NSCLC 组织的表达，及其与临床病理特征的关系，以及与血管生成的相关性。

肺癌的发生、发展是一个多步骤过程，其中肿瘤微血管是肿瘤发生浸润及转移的主要过程，VEGF 及 CD105 均为肿瘤血管生成的主要因子。VEGF 是促血管活性因子，与受体结合后可加快血管内皮细胞增殖而加快肿瘤血管新生^[16]。CD105 又称内皮糖蛋白，可在细胞膜上表达，转化生长因子- β (transform growth factor- β , TGF- β) 受体是其主要活性成分，具有加快血管生成的作用^[17]。肺癌组织中 VEGF 及 CD105 均表达升高，且复发性肺癌患者中表达水平高于未复发患者，认为两者均以调节相关信号通路加快肿瘤血管及淋巴结新生，进而加快肿瘤侵袭及转移^[18]。本研究结果表明，NSCLC 组织的 STMN1、VEGF 及 CD105 表达升高，PEG3 表达降低；PEG3 与 VEGF 及 CD105 均呈负相关，STMN1 与 VEGF 及 CD105 均呈正相关。这说明上调 STMN1 表达可以增加肺癌组织的侵袭及转移，而 VEGF 及 CD105 能够为肿瘤细胞侵袭及转移提供有利条件，NSCLC 组织的 STMN1、VEGF 及 CD105 均可以加快肿瘤进程；上调 PEG3 表达可以改善患者预后，降低肿瘤细胞侵袭及转移，与 VEGF 及 CD105 呈负相关。目前，临床上常见的肺癌标志物为血清学检查，有 CEA、CYFRA21-1、SCCA、NSE、ProPR 等^[4]。其中，CEA、CYFRA21-1、SCCA 主要用于小细胞肺癌检测。但是这些指标在肺癌早期诊断中效果欠佳，敏感性和特异性均不高。近些年，随着基因生物技术的发展，肺癌疾病发现多种基因活性发生改变，因此通过对异常基因进行针对性治疗，对降低患者的病死率及提高诊断率意义重大^[19]。本研究 ROC 曲线分析结果表明，PEG3 对 NSCLC 的诊断敏感性、特异性分别为 73.66%、79.62%，STMN1 对 NSCLC 的诊断敏感性、特异性分别为 80.30%、81.12%，PEG3+STMN1 联合诊断的敏感性、特异性分别 92.33%、77.12%，联合诊断价值显著提高。

综上所述，NSCLC 组织 PEG3 降低、STMN1 升

高，与肺癌 TNM 分期、分化程度有关，其可以加快肿瘤血管生成。PEG3+STMN1 联合诊断有望于成为肺癌的新的诊断参考指标，有助于疾病的早期诊断和提高临床疗效。本研究的不足之处是本研究样本量小，还需进一步更多研究证实本研究结论。

参 考 文 献：

- [1] LV Y K, CAO Z, PAN J W, et al. Pemetrexed-based first-line chemotherapy had particularly prominent objective response rate for advanced NSCLC: a network meta-analysis[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 183-191.
- [2] ZHU F, SHOGAN J, WANG H, et al. Racial disparities in treatment and outcome of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients across different facility types[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(2): E16.
- [3] RUAN T Y, JIANG L P, XU J Y, et al. Abiraterone suppresses irradiated lung cancer cells-induced angiogenic capacities of endothelial cells[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(3): 343-349.
- [4] TARRO G, PERNA A, ESPOSITO C. Early diagnosis of lung cancer by detection of tumor liberated protein[J]. *J Cell Physiol*, 2005, 203(1): 1-5.
- [5] 崔海靖, 窦珊珊, 张秀霞, 等. 晚期非小细胞肺癌组织中 BRCA1、STMN1、RRM1 的表达及其临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(29): 5719-5722.
- [6] JANSSEN A B, TUNSTER S J, SAVORY N, et al. Placental expression of imprinted genes varies with sampling site and mode of delivery[J]. *Placenta*, 2015, 36(8): 790-795.
- [7] YANG F, WANG T C, DU P, et al. M2 bone marrow-derived macrophage-derived exosomes shuffle microRNA-21 to accelerate immune escape of glioma by modulating PEG3[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 93.
- [8] 崔玉, 运涛, 赵国刚. 基于生物信息学分析 STMN1 基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2022, 30(9): 411-419.
- [9] GOPINATH D, ATTARBASHI S, REID F, et al. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis complicated by vesicovaginal fistula[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33(8): 910-912.
- [10] VASHISTHA V, ARMSTRONG J, WINSKI D, et al. Barriers to prescribing targeted therapies for patients with NSCLC with highly actionable gene variants in the veterans affairs national precision oncology program[J]. *JCO Oncol Pract*, 2021, 17(7): e1012-e1020.
- [11] 陈展, 崔强, 齐闯, 等. 基于数据挖掘分析 PEG3 基因在肾透明细胞癌中的表达及预后意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 548-553.
- [12] BOSIRE C, VIDAL A C, SMITH J S, et al. Association between

- PEG3 DNA methylation and high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 42.
- [13] 巫梦雪, 王曼, 熊国平, 等. miRNA-4766-5p 在卵巢癌组织中的表达及其对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(12): 885-890.
- [14] 金优萍, 李录英, 周平. 长链非编码 RNA STMN1P2 在乳腺癌中的作用及机制研究[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7): 596-604.
- [15] 胡星明, 陈跃军, 王子尧, 等. 肺腺癌组织中抑微管装配蛋白 1 和葡萄糖调节蛋白 78 的表达情况及与患者临床特征的关系[J]. *癌症进展*, 2020, 18(14): 1431-1433.
- [16] ZHANG J, WANG Q, WANG Q, et al. Retraction note to: chrysophanol exhibits anti-cancer activities in lung cancer cell through regulating ROS/HIF-1 α /VEGF signaling pathway[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(3): 577-578.
- [17] 刘婷婷, 王江, 崔鹏飞, 等. 循环血内皮细胞微粒对晚期肺癌疗效的预测价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(9): 723-728.
- [18] 侯静朴, 孟宪春, 杨永辉, 等. TIP30、VEGF 及 CD105 表达水平与非小细胞肺癌浸润性发展的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(22): 2392-2395.
- [19] CHEN J Y, CHEN H J, CHEN P F. Association of expression and genotypes of thymidylate synthase in non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological characteristics[J]. *Pteridines*, 2021, 32(1): 39-47.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 訾瑞, 胡萍. PEG3、STMN1 基因在非小细胞肺癌的表达及其与临床病理特征、血管生成相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(9): 70-77.

Cite this article as: ZI R, HU P. Expression of PEG3 and STMN1 genes in non-small cell lung cancer and their association with clinicopathological features and angiogenesis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(9): 70-77.