

肿瘤转移相关基因 1、血管内皮生长因子 C 在肺癌术前评估中的价值分析

许峰,陈一彪,居冠军

江苏省南通市肿瘤医院/南通大学附属肿瘤医院,江苏 南通 226361

【摘要】 目的 探讨肿瘤转移相关基因 1(MTA1)、血管内皮生长因子 C(VEGF-C)检测在肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的评估价值。方法 我院收治的 203 例接受手术治疗的肺癌患者,比较肿瘤组织及癌周正常组织 MTA1、VEGF-C 表达阳性率,采用 Spearman 相关性分析 MTA1 与 VEGF-C 表达的关系,不同临床资料患者 MTA1、VEGF-C 阳性表达率,采用 Logistics 回归分析肺癌患者淋巴结转移影响因素,比较不同淋巴结转移情况肺癌患者肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达量,采用 ROC 曲线获取 MTA1、VEGF-C 诊断肺癌淋巴结转移表达量截断值并判断诊断价值。结果 肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达阳性率高于癌周正常组织 ($P < 0.05$),MTA1 与 VEGF-C 表达阳性正相关 ($P < 0.05$),肿瘤中低分化的 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均高于肿瘤高分化,术前 IIIA 期 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均高于术前 I 期,淋巴结转移的 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均淋巴结未转移 ($P < 0.05$)。MTA1、VEGF-C 表达阳性为肺癌患者淋巴结转移的独立危险因素 ($P < 0.05$),淋巴结转移患者肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达量高于淋巴结未转移患者 ($P < 0.05$)。MTA1、VEGF-C 对肺癌淋巴结转移 AUC 为 0.837、0.819,均具有良好的诊断效能 ($P < 0.05$)。结论 MTA1 与 VEGF-C 互相影响,在肺癌组织发生发展过程中发挥重要作用,MTA1、VEGF-C 表达阳性提示患者存在较高淋巴结转移风险,通过检测 MTA1、VEGF-C 表达量有助于判断肺癌患者淋巴结转移。

【关键词】 肿瘤转移相关基因 1;血管内皮生长因子 C;术前分期;淋巴结转移

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0116-04

Analysis of the value of tumor metastasis-related gene 1 and vascular endothelial growth factor C in preoperative assessment of lung cancer XU Feng, CHEN Yi-biao, JU Guan-jun Nantong Tumor Hospital/Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226361, China

【Corresponding author】 JU Guan-jun

【Abstract】 **Objective** To explore the appraisal value of tumor metastasis-associated gene 1 (MTA1) and vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) for preoperative staging and lymph node metastasis in patients with lung cancer. **Methods** Two hundred and three patients with lung cancer received surgical treatment in our hospital were selected. The positive expression rates of MTA1 and VEGF-C in tumor tissues and adjacent normal tissues were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between MTA1 and VEGF-C expressions. The positive expression rates of MTA1 and VEGF-C were compared among patients with different clinical data. Logistics regression analysis was applied to analyze the influencing factors of lymph node metastasis in lung cancer patients. The expressions of MTA1 and VEGF-C in tumor tissues of lung cancer patients with different lymph node metastasis were compared. ROC curve analysis was used to obtain the cut-off values of MTA1 and VEGF-C in the diagnosis of lymph node metastasis of lung cancer and to judge the diagnostic value. **Results** The positive expression rates of MTA1 and VEGF-C in tumor tissues were higher than those in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). MTA1 was positively correlated with positive expression of VEGF-C ($P < 0.05$). The proportions of positive expressions of MTA1 and VEGF-C in poorly differentiated tumors were higher than those in highly

[6] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2007:153-159.

[7] 时冬梅,邵红刚.食管癌患者术后病灶转移流行病学调查及相关危险因素分析[J].河北医药,2023,45(3):451-454.

[8] 杨金华,赵天增,张岭.食管癌根治术患者血清 microRNA-27a、microRNA-203a-3p 表达及与预后的关系[J].中国现代医学杂志,2023,33(2):78-83.

[9] 南海峰,何明,李海霞,等. STAT3 调控 P13K/Akt 信号通路对食管癌细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J].中国免疫学杂志,2023,39(11):2343-2347.

[10] 王培伟,翁一鸣,崔雪,等.外周血生物标志物与免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌疗效的相关性[J].肿瘤防治研究,2023,50(1):58-62.

[11] 师路,何家杰,王聆宇,等.胸腔镜食管癌切除术患者术后血清 Stathmin VEGF-C 表达与复发转移的相关性分析[J].河北医学,2021,27(1):97-101.

[12] 何喜,王志强,林韬.食管癌及其淋巴结转移组织中血清应答因子与 α -平滑肌肌动蛋白差异表达的意义[J].安徽医药,2020,24(8):1561-1563,1700.

[13] 华月帆,何珂瑶,张家豪,等.具核梭杆菌诱导缺氧诱导因子及血管生成因子高表达对食管鳞癌患者生存预后的影响[J].山东大学学报(医学版),2023,61(11):59-67.

[14] 罗楠,钟萍,凌华,等.食管癌患者放疗前后血清 Stathmin、VEGF-C 及 SCCAg 变化及临床意义[J].贵州医科大学学报,2021,46(10):1236-1240.

[15] 郑阿秀,袁建玲,罗泊涛,等.血清反应因子与肿瘤关系的研究进展[J].现代肿瘤医学,2023,31(13):2552-2557.

[16] 郭葶,石林林,程月月,等.牙龈卟啉单胞菌通过上调 HIF-1 α 抑制食管鳞癌细胞铁死亡[J].华中科技大学学报(医学版),2023,52(6):749-755.

(收稿日期:2024-03-14;修回日期:2024-05-15)

(本文编辑:林 赞)

differentiated tumors, and the proportions in preoperative stage IIIA were higher than those in preoperative stage I, and the proportions in lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive expressions of MTA1 and VEGF-C were independent risk factors for lymph node metastasis in patients with lung cancer ($P < 0.05$). The expression levels of MTA1 and VEGF-C in tumor tissues of patients with lymph node metastasis were higher than those of patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The AUCs of MTA1 and VEGF-C for lymph node metastasis of lung cancer were 0.837 and 0.819, and both had good diagnostic efficiency ($P < 0.05$). **Conclusions** MTA1 and VEGF-C interact with each other and play an important role in the occurrence and development of lung cancer. The positive expressions of MTA1 and VEGF-C suggest that patients have a higher risk of lymph node metastasis. The detection of MTA1 and VEGF-C is helpful to determine lymph node metastasis in patients with lung cancer.

【Key words】 Tumor metastasis-associated gene 1; Vascular endothelial growth factor C; Preoperative staging; Lymph node metastasis

肺癌是我国癌症发病率及死亡率均排首位的癌症类型,对于伤残调整生命年的影响仅次于脑卒中和缺血性心脏病,是严重危害居民健康及社会发展的重大公共卫生问题^[1]。肺癌患者早期无特异性症状,临床确诊多为中晚期,存在淋巴结转移情况,预后普遍较差,预期生存时间较短^[2]。手术切除是肺癌治疗基础方法之一,能通过切除病灶、清扫周围淋巴结抑制癌细胞生长扩散。但手术治疗选择受肺癌患者病情限制,普遍推荐早中期患者行手术切除,而对于中晚期患者选择放疗、化疗、免疫疗法等保守治疗,因此明确淋巴结转移,进行术前准确病情分期,对指导诊疗方案有积极作用^[3]。临床存在多种血清学肺癌生物学指标,对癌组织较为敏感,但普遍缺乏特异性,易造成临床评估错误,耽误治疗。肿瘤转移相关基因 1 (MTA1) 是 MTA 家族成员,位于染色体 14q32,广泛参与免疫调节、炎症反应、基因损伤修复等环节,有动物实验表明 MTA1 可通过激活 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号传导促进肺癌组向细胞上皮间充质转化和转移^[4]。血管生成是肿瘤组织生长重要环节,肺癌组织内部功能不足环境下促进缺氧诱导因子-1 诱导激活血管生成相关基因表达,诱导所得蛋白以血管内皮生长因子 (VEGF) 常见,有调节血管屏障通透性的作用。血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 是促淋巴管生成作用的因子。VEGF-C 过表达可激活 VEGF 受体-3 (VEGFR-3) 与之结合,通过 VEGF-C/VEGFR-3 信号转导,促进肿瘤内部和周围的淋巴管生成和血管生成来增强病灶转移^[5]。本研究分析 MTA1、VEGF-C 对肺癌患者术前分期及淋巴结转移评估价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 10 月至 2023 年 10 月我院收治的 203 例接受手术治疗的肺癌患者。纳入标

准:①年龄 18 岁以上;②符合非小细胞肺癌诊断标准^[6],临床首诊;③由 2 名以上肿瘤科医生判断预计生存期 6 个月以上,接受手术治疗;④留存病理样本,临床资料完整。排除标准:①肺转移性肿瘤;②术前接受肺癌相关治疗;③无法耐受手术治疗;④合并其他肺部疾病、其他器官严重器质性病变、凝血功能异常、全身感染、精神异常、免疫系统疾病等。

1.2 收集资料 收集患者一般资料包括性别、年龄、肿瘤大小;病理参数包括肿瘤类型、术前分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移;免疫学指标包括 MTA1、VEGF-C 表达水平。

1.3 检测方法 术中取肺部肿瘤组织样本及周围 2 cm 左右正常组织样本,保存在 10 倍样本体积的甲醛中 48 h 内送检;送检样本经石蜡包埋后连续切片 (4 μ m),烤片 60 min 后常规脱蜡、脱苯;石蜡切片滴加 3% 双氧水避光室温修复 10 min、高温高压修复 10 min;滴加一抗 (VEGF-C、MTA1 多克隆抗体),4 $^{\circ}$ C 过夜孵育,PBS 液反复冲洗,滴加二抗 (VEGF-C、MTA1 多克隆抗体),室温孵育 30 min;DAB 显色液 10 min,观察染色程度;PBS 液反复冲洗,10% 苏木素复染 2 min 后冲洗 10 min,经脱水、透明、封层固定后可镜检。由 2 名资深检验技师双盲判读,有歧义时介入另外的资深检验技师判读。显微镜下观察肿瘤组织及癌周正常组织染色情况,从染色强度和阳性细胞占比评判阳性表达,染色强度:无色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分,阳性细胞占比 $\leq 25\%$ 、26% ~ 50%、51% ~ 75%、>75% 分别计 1、2、3、4 分,积分 = 染色强度 \times 阳性细胞占比,积分 ≥ 3 分判定为阳性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;相关性分析采用 Spearman 分析;采用 Logistics 回归分析肺癌患者淋巴结转移的影响因素;采用 ROC 曲线分析 MTA1、VEGF-C 表达量诊断肺癌患者淋巴结转移的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

【基金项目】江苏省卫生健康委科研基金资助项目(编号:K2019021)

【通讯作者】居冠军

2 结果

2.1 肿瘤组织及癌周正常组织 MTA1、VEGF-C 表达阳性率比较 肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达阳性率高于癌周正常组织($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肿瘤组织及癌周正常组织 MTA1、VEGF-C 表达阳性率比较 [n(%)]

标本	MTA1	VEGF-C
肿瘤组织	103(50.74)	115(56.65)
癌周正常组织	67(33.00)	61(30.05)
χ^2	13.115	29.246
P	<0.001	<0.001

2.2 肿瘤组织 MTA1 与 VEGF-C 表达的相关性分析 MTA1 与 VEGF-C 表达阳性呈正相关($r=0.705, P<0.001$)。

2.3 不同临床资料患者 MTA1、VEGF-C 阳性表达率的比较 肿瘤中低分化的 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均高于肿瘤高分化,术前 III A 期 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均高于术前 I 期,淋巴结转移的 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比均高于淋巴结未转移($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床资料患者 MTA1、VEGF-C 阳性表达率的比较 [n(%)]

项目	n	MTA1 阳性($n=103$)	VEGF-C 阳性($n=115$)
年龄	<60 岁	36(43.90)	41(50.00)
	≥ 60 岁	67(55.37)	74(61.16)
性别	男	76(55.47)	82(59.85)
	女	27(40.91)	33(50.00)
肿瘤大小	<5 cm	45(45.45)	50(50.51)
	≥ 5 cm	58(55.77)	65(62.50)
分化程度	高	20(25.32)	26(32.91)
	中	52(66.67)*	55(70.51)*
	低	31(67.39)*	34(73.91)*
术前分期	I 期	16(35.56)	21(46.67)
	II 期	45(50.56)	47(52.81)
	III A 期	42(60.87)#	47(68.12)#
肿瘤类型	鳞癌	42(47.73)	49(55.68)
	腺癌	46(40.00)	66(57.39)
淋巴结转移	有	62(67.39)&	69(75.00)&
	无	41(36.94)	36(41.44)

* 与高分化比较, $P<0.05$; # 与术前 I 期比较, $P<0.05$; & 与未淋巴结转移比较, $P<0.05$

2.4 肺癌患者淋巴结转移的影响因素分析

Logistics 回归分析结果显示, MTA1、VEGF-C 表达阳性为肺癌患者淋巴结转移的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 肺癌患者淋巴结转移的影响因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
MTA1	0.865	0.212	16.648	<0.001	2.375	1.567~3.599
VEGF-C	0.758	0.203	13.943	<0.001	2.134	1.434~3.177

2.5 不同淋巴结转移情况肺癌患者肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达量比较 淋巴结转移患者肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达量高于淋巴结未转移患者($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同淋巴结转移情况肺癌患者肿瘤组织 MTA1、VEGF-C 表达量比较

组别	n	MTA1	VEGF-C
淋巴结转移	92	0.81 \pm 0.20	1.39 \pm 0.33
淋巴结未转移	111	0.59 \pm 0.12	1.02 \pm 0.15
t		9.679	10.572
P		<0.001	<0.001

2.6 MTA1、VEGF-C 诊断肺癌患者淋巴结转移的效能分析 ROC 曲线显示 MTA1、VEGF-C 对肺癌淋巴结转移 AUC 为 0.837、0.819, 均具有良好诊断效能($P<0.05$)。见图 1, 表 5。

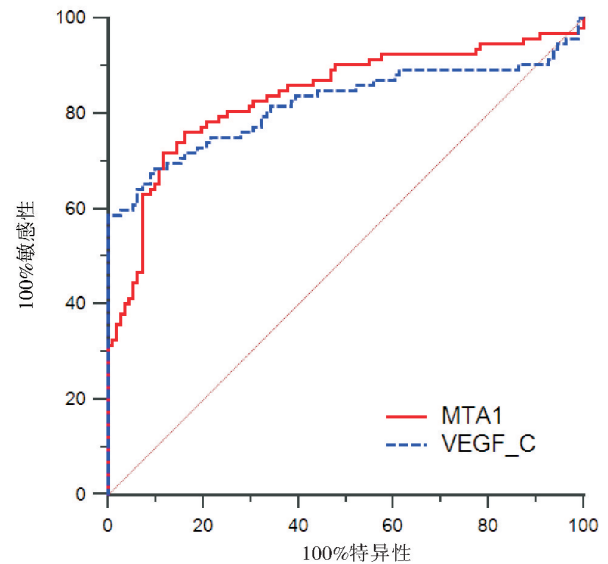


图 1 MTA1、VEGF-C 诊断肺癌患者淋巴结转移的 ROC 曲线

表 5 MTA1、VEGF-C 诊断肺癌患者淋巴结转移的 ROC 曲线参数

指标	AUC	Cut-off	95% CI	Youden 指数	敏感性(%)	特异性(%)
MTA1	0.837	>0.695	0.779~0.885	0.600	71.74	88.29
VEGF-C	0.819	>1.309	0.759~0.869	0.587	58.70	100.00

3 讨论

肿瘤组织生长需要大量营养,血管生成环节可有效提高其能量传输效率,促进癌细胞增殖生长。MTA1 是内皮细胞中的一种转移相关蛋白,可参与血管生成环节,被认为是促进肿瘤组织迁移分化重要参与者。Qian 等^[7]使用纤维化大鼠模型阐明促纤维化作用是通过激活 Snail 启动子活性,提升 Snail 表达水平,从而促进肺组织上皮-间充质转化。本研究显示肿瘤组织 MTA1 表达阳性率明显高于周围正常组织,可见有 MTA1 可在肺癌组织中特异性表达,存在临床检测价值。不同术前分期、淋巴结转移、肿瘤分化患者肺癌组织中 MTA1 表达阳性率存在差异,结果可见术前分期更高、存在淋巴结转移及分化程度更低的患者阳性率更高,与邓万生等^[8]研究结论一致。临床分期通过肿瘤部位及大小、局部淋巴结转移、肿瘤远端转移评价病情严重程度,用于指导后续治疗方案。MTA1 特征性结构域 ELM2-SANT 可使其在肌醇磷酸存在下激活组蛋白去乙酰化酶 1 发挥抑制胞内组蛋白乙酰化程度和肿瘤抑制基因的表达的作用,从而增强肺癌组织侵袭能力^[9]。Wang 等^[10]研究认为作为一种新型 ATP 合酶复合调节剂,可通过驱动线粒体代谢重编程来增强肿瘤远端转移。

VEGF 超家族具有血管内皮增殖调控、免疫调节、神经保护等多种功能,在癌症发生发展过程中发挥关键作用,是临床常见肿瘤标志物^[11]。VEGF-C 是 VEGF 家族成员,既往研究认为其广泛分布于肿瘤组织中,承担促进淋巴管新生及淋巴转移作用^[12]。本研究中肿瘤组织 VEGF-C 表达阳性率明显高于周围正常组织,与既往研究一致^[13],可见其参与肺癌组织发生发展。此外肿瘤中低分化、术前 IIIA 期、淋巴结转移患者 MTA1、VEGF-C 阳性表达占比更高,可见 VEGF-C 存在一定病情评估价值。Varney 等^[14]报道指出 VEGF-C-VEGFR3/Flt4 自分泌信号通路与肿瘤细胞增殖和存活密切相关。

结果显示肺癌组织中 MTA1 与 VEGF-C 阳性表达存在关联,提醒二者可能协同作用以促进癌症发展。Du 等^[15]研究认为 MTA1 可诱导 VEGF-C 高表达,从而促进淋巴管生成。此外,研究结果显示 MTA1、VEGF-C 阳性表达是肺癌患者淋巴结转移危险因素,且检测 MTA1、VEGF-C 表达量具有较高肺癌患者淋巴结转移诊断效能。

综上所述,MTA1 与 VEGF-C 共同参与肺癌组织发生发展过程,二者在肿瘤组织中高表达提醒患者存在淋巴结转移,治疗早期检测 MTA1 与 VEGF-

C 有助于精确判断病情分期,指导后续治疗安排。

【参考文献】

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [2] 王华寿, 卢陈嘉, 黄俊文, 等. 肺癌组织环指蛋白 181、转移相关基因 1、血管内皮生长因子 C 表达及与患者临床病理特征和预后相关性分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(1): 110-113.
- [3] 王现生, 于红艳, 郭小燕, 等. *twist1* 和 *c-Myc* 在肺癌组织中表达水平及其与淋巴结转移的相关性 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23 (5): 672-677.
- [4] Ma K, Fan Y, Dong X, et al. MTA1 promotes epithelial to mesenchymal transition and metastasis in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38825-38840.
- [5] Vimalraj S, Hariprabu KNG, Rahaman M, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor-3 signaling in tumorigenesis [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(10): 326.
- [6] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [7] Qian W, Cai X, Qian Q, et al. Metastasis-associated protein 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in idiopathic pulmonary fibrosis by up-regulating Snail expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 5998-6007.
- [8] 邓万生, 孙振, 王伟, 等. 非小细胞肺癌组织 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与临床病理参数及复发转移的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 945-949.
- [9] Millard CJ, Fairall L, Schwabe JW. Towards an understanding of the structure and function of MTA1 [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33 (4): 857-867.
- [10] Wang T, Sun F, Li C, et al. MTA1, a Novel ATP Synthase Complex Modulator, Enhances Colon Cancer Liver Metastasis by Driving Mitochondrial Metabolism Reprogramming [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25): e2300756.
- [11] Patel SA, Nilsson MB, Le X, et al. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.
- [12] 李杨, 李启松, 丁聪玲, 等. VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(07): 1252-1255+1260.
- [13] Jiang H, Shao W, Zhao W. VEGF-C in non-small cell lung cancer: meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 427: 94-99.
- [14] Varney ML, Singh RK. VEGF-C-VEGFR3/Flt4 axis regulates mammary tumor growth and metastasis in an autocrine manner [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2): 616-628.
- [15] Du B, Yang ZY, Zhong XY, et al. Metastasis-associated protein 1 induces VEGF-C and facilitates lymphangiogenesis in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(9): 1219-1226.

(收稿日期: 2024-02-01; 修回日期: 2024-04-02)

(本文编辑: 林 贇)