

• 论 著 •

TRPM7 和 GATA 6 蛋白在卵巢浆液性腺癌中的表达及意义*

刘 怡¹, 奚 卫¹, 许 鹏², 谈宗国², 薛佩佩^{1△}

1. 重庆市人口和计划生育科学技术研究院/国家卫生计生委出生缺陷与生殖健康重点实验室, 重庆 400020; 2. 重庆大学附属三峡医院, 重庆 404000

摘 要:目的 探讨卵巢浆液性腺癌中瞬时受体电位 M7 通道(TRPM7)蛋白和 GATA 结合蛋白 6(GATA 6)的表达水平及意义。方法 选取 2012 年 3 月至 2015 年 7 月重庆大学附属三峡医院收治的卵巢浆液性腺癌患者 79 例为卵巢浆液性腺癌组,另选取同期因子宫肌瘤或子宫腺肌病行子宫及卵巢切除术的患者 56 例为对照组。采用免疫组织化学染色法检测组织中 TRPM7 和 GATA 6 蛋白表达水平。对卵巢浆液性腺癌患者进行 5 年随访, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Cox 回归模型进行预后影响因素分析。结果 卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA 6 蛋白高表达率均明显高于正常卵巢组织($P<0.05$)。FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、病理分级高级别、有大网膜转移、有淋巴结转移、有远处转移的患者癌组织中 TRPM7、GATA 6 蛋白高表达率均明显高于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、病理分级低级别、无大网膜转移、无淋巴结转移、无远处转移的患者($P<0.05$)。卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 蛋白表达与 GATA 6 蛋白表达呈正相关($r=0.427, P<0.05$)。TRPM7、GATA 6 蛋白高表达组患者 5 年总生存率分别低于 TRPM7、GATA 6 蛋白低表达组患者($P<0.05$)。FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、有远处转移、TRPM7 蛋白高表达、GATA 6 蛋白高表达是卵巢浆液性腺癌患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA 6 蛋白表达上调,二者可作为生物标志物为临床评估卵巢浆液性腺癌患者预后提供一定帮助。

关键词:瞬时受体电位通道蛋白 7; GATA 结合蛋白 6; 卵巢浆液性腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.009

中图法分类号: R737.31

文章编号: 1673-4130(2021)21-2596-06

文献标志码: A

Expressions and significance of TRPM7 and GATA 6 protein in ovarian serous adenocarcinoma*

LIU Yi¹, XI Wei¹, XU Peng², TAN Zongguo², XUE Peipei^{1△}

1. Chongqing Municipal Population and Family Planning Science and Technology

Research Institute Key Lab of Birth Defects and Reproductive Health of

National Health and Family Planning Commission, Chongqing 400020, China;

2. Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and significance of transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) and GATA binding protein 6 (GATA 6) in ovarian serous adenocarcinoma. **Methods** Seventy-nine patients with ovarian serous adenocarcinoma treated in Chongqing University Three Gorges Hospital from March 2012 to July 2015 were selected as the ovarian serous adenocarcinoma group, and contemporaneous 56 patients with hysterectomy and ovariectomy due to hysteromyoma or adenomyosis were selected as the control group. The expression levels of TRPM7 and GATA 6 protein were detected by immunohistochemistry. The ovarian serous adenocarcinoma patients were followed up for 5 years, the survival curve was drawn by Kaplan Meier method, and the prognostic influencing factors were analyzed by Cox regression model. **Results** The high expression rates of TRPM7 and GATA 6 proteins in ovarian serous adenocarcinoma were significantly higher than those in normal ovarian tissue ($P<0.05$). The high expression rates of TRPM7 and GATA 6 proteins in the cancer tissues of the patients with the FIGO stage Ⅲ-Ⅳ, high pathological grade, omentum majus metastasis, lymph node metastasis and distant metastasis were significantly higher than those in the patients with the FIGO stage Ⅰ-Ⅱ, low pathological grade, no omentum majus metastasis, no lymph node metastasis and no distant metastasis ($P<0.05$). There was a positive correlation between TRPM7 and GATA 6 protein expressions in ovarian serous adenocarcinoma tissue ($r=0.427, P<0.05$). The 5-year survival rate of the patients with high expressions of TRPM7 and GATA 6 was significantly lower than that of the patients with low expres-

* 基金项目: 重庆市科研院所绩效激励引导专项项目(cstc2017jxjl130002)。

作者简介: 刘怡, 女, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: 26435180@qq.com。

本文引用格式: 刘怡, 奚卫, 许鹏, 等. TRPM7 和 GATA 6 蛋白在卵巢浆液性腺癌中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2596-

sions of TRPM7 and GATA 6 ($P < 0.05$). The FIGO stage III—IV stage, lymph node metastasis, distant metastasis, high expression of TRPM7 and high expression of GATA 6 were the independent risk factors affecting the poor prognosis in the patients with ovarian serous adenocarcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of TRPM7 and GATA 6 are up-regulated in ovarian serous adenocarcinoma tissue, and TRPM7 and GATA 6 as the biomarkers may provide a certain help for clinical evaluation of the prognosis in the patients with ovarian serous adenocarcinoma.

Key words: transient receptor potential melastatin type 7; GATA binding protein 6; ovarian serous adenocarcinoma

卵巢癌是一种常见的恶性肿瘤,多发于不孕不育、有家族史及绝经后女性。近年来,对卵巢癌的发病机制及诊断治疗已有较多研究,但由于人口基数大,以及生活环境、生活压力等改变,卵巢癌发病率和病死率仍保持较高水平^[1],其中卵巢浆液性腺癌是卵巢癌中最常见的组织学类型^[2]。探讨新的卵巢浆液性腺癌生物标志物对提高治疗效果及改善患者预后具有重要意义。LEE 等^[3]研究报道,膀胱癌组织中瞬时受体电位 M7 通道 (TRPM7) 蛋白表达明显高于癌旁组织,与患者复发、肿瘤转移等预后显著相关,TRPM7 下调在膀胱癌细胞凋亡中起重要作用。DENG 等^[4]研究发现,GATA 结合蛋白 6 (GATA 6) 在胆管癌中高表达,可促进癌细胞转移,与肿瘤淋巴结转移和远处转移有关。由于 TRPM7 与 GATA 6 在卵巢浆液性腺癌中表达水平及相关性研究鲜有报道,本研究通过检测卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 与 GATA 6 蛋白表达水平,并分析二者的相关性,探讨二者在卵巢浆液性腺癌进展中的意义,以期为临床提高患者生存率提供一定的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2015 年 7 月重庆大学附属三峡医院收治的卵巢浆液性腺癌患者 79 例为卵巢浆液性腺癌组,患者年龄 33~75 岁,平均(50.36±16.32)岁。根据国际妇产科联盟(FIGO)分期标准^[5],将入组卵巢浆液性腺癌患者分为 I~II 期 31 例,III~IV 期 48 例;根据病理分级分为低级别 27 例,高级别 52 例;根据是否发生大网膜转移分为无大网膜转移 33 例,有大网膜转移 46 例;根据是否发生淋巴结转移分为无淋巴结转移 31 例,有淋巴结转移 48 例;根据是否发生远处转移分为无远处转移 60 例,有远处转移 19 例。纳入标准:(1)经病理组织切片及临床检查,确诊为卵巢浆液性腺癌;(2)临床及随访资料完整。排除标准:(1)继发性肿瘤患者;(2)合并患有其他部位肿瘤者;(3)心、肾、肝脏功能严重不足及精神疾病患者。另选取同期因子宫肌瘤或子宫腺肌病行子宫及卵巢切除术的患者 56 例为对照组,经病理切片证实无癌变。对照组年龄 32~73 岁,平均(49.82±14.73)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经重庆大学附属三峡医院伦理委员会批准同意。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器 免疫组织化学染色试剂盒(货号:GMS80101.2,美国 Genmed 公司);鼠抗人 TRPM7 多克隆抗体、鼠抗人 GATA 6 多克隆抗体(货号:

H00054822-A01、H00047627-A09,台湾 Abnova 公司);羊抗鼠 IgG 二抗(货号:170-6516,深圳市安提生物科技有限公司);光学显微镜(型号:DMI3000,德国徕卡公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 分别于术中收集卵巢浆液性腺癌患者癌组织和对照组正常卵巢组织,经 10% 甲醛溶液固定后常规石蜡包埋,制成 4 μm 厚切片,备用。

1.3.2 组织中 TRPM7 和 GATA 6 蛋白表达水平检测 采用免疫组织化学染色法检测组织中 TRPM7 和 GATA 6 蛋白表达水平。严格按照免疫组织化学染色试剂盒说明书进行操作。最终所得切片在 400 倍光学显微镜下观察,并采集图像信息。选取 5 个视野进行阳性细胞计数。细胞核或细胞质中呈棕黄色或棕褐色细胞为 TRPM7、GATA 6 阳性表达细胞。

根据阳性细胞百分比和染色强度进行评分。阳性细胞百分比:≤5% 计 0 分,5%~25% 计 1 分,≥25%~50% 计 2 分,≥50%~75% 计 3 分,≥75% 计 4 分。染色强度:无染色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。两种记分相乘为染色指数,据此进行分级:0 分为阴性(-);1~4 分为弱阳性(+);5~8 分为阳性(++);9~12 分为强阳性(+++)。其中,定义一、+ 为低表达,++、+++ 为高表达。

1.4 随访 所有入组的卵巢浆液性腺癌患者经治疗出院后,以电话或复查形式对其进行 5 年随访,每 3 个月 1 次,随访时间截止至 2020 年 7 月。随访期间观察并记录患者生存情况。随访期间有 2 例患者失访,随访率为 97.47%。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法进行相关性分析;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,行 Log-rank 检验;采用 Cox 回归模型进行卵巢浆液性腺癌患者预后影响因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 TRPM7 和 GATA6 蛋白表达情况比较 TRPM7 蛋白主要表达在细胞质中,GATA6 蛋白主要表达在细胞核中。卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA6 蛋白高表达率均明显高于正常卵巢组织($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

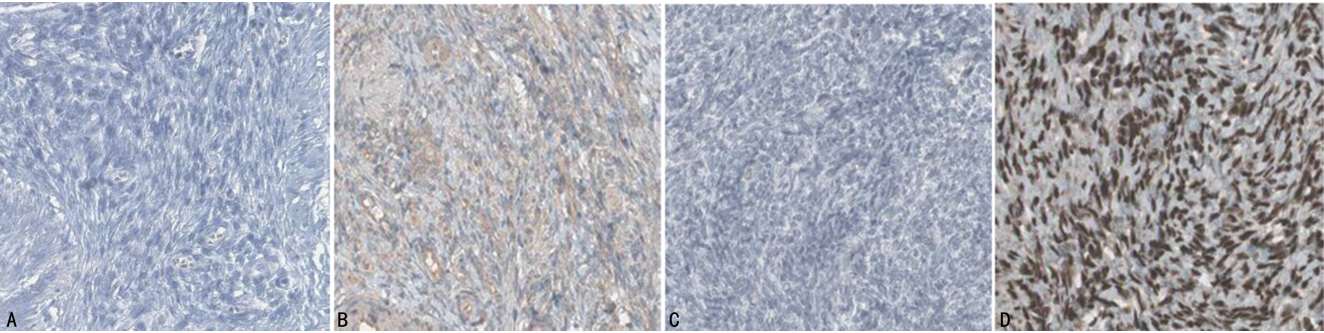
2.2 TRPM7、GATA6 蛋白表达与卵巢浆液性腺癌

患者临床病理特征的关系 不同年龄的卵巢浆液性腺癌患者癌组织中 TRPM7、GATA6 蛋白表达情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、病理分级高级别、有大网膜转移、有淋巴结

转移、有远处转移的患者癌组织中 TRPM7、GATA6 蛋白高表达率分别明显高于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、病理分级低级别、无大网膜转移、无淋巴结转移、无远处转移的患者($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 TRPM7 和 GATA6 蛋白表达情况比较

组别	n	TRPM7 蛋白			GATA6 蛋白		
		低表达(n)	高表达(n)	高表达率(%)	低表达(n)	高表达(n)	高表达率(%)
卵巢浆液性腺癌组织	79	25	54	68.35	22	57	72.15
正常卵巢组织	56	49	7	12.50	45	11	19.64
χ^2			39.052			34.074	
P			<0.001			<0.001	



注:A 显示正常卵巢组织中 TRPM7 蛋白呈阴性;B 显示卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 蛋白呈阳性;C 显示正常卵巢组织中 GATA6 蛋白呈阴性;D 显示卵巢浆液性腺癌组织中 GATA6 蛋白呈阳性。

图 1 卵巢浆液性腺癌组织和正常卵巢组织中 TRPM7 和 GATA6 蛋白的表达(免疫组织化学染色,×400)

表 2 TRPM7、GATA6 蛋白表达与卵巢浆液性腺癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	TRPM7				GATA6			
		高表达(n=54)	低表达(n=25)	χ^2	P	高表达(n=57)	低表达(n=22)	χ^2	P
年龄(岁)									
<50	35	20(57.14)	15(42.86)	2.780	0.095	25(71.43)	10(28.57)	0.016	0.901
≥50	44	34(77.27)	10(22.73)			32(72.73)	12(27.27)		
FIGO 分期									
I ~ II 期	31	9(29.03)	22(70.97)	33.540	<0.001	16(51.61)	15(48.39)	9.095	<0.001
III ~ IV 期	48	45(93.75)	3(6.25)			41(85.42)	7(14.58)		
病理分级									
低级别	27	11(40.74)	16(59.26)	12.585	<0.001	13(48.15)	14(51.85)	10.018	0.002
高级别	52	43(82.69)	9(17.31)			44(84.62)	8(15.38)		
大网膜转移									
无	33	15(45.45)	18(54.55)	11.982	0.001	17(51.52)	16(48.48)	10.313	0.001
有	46	39(84.78)	7(15.22)			40(86.96)	6(13.04)		
淋巴结转移									
无	31	10(32.26)	21(67.74)	28.047	<0.001	11(35.48)	20(64.52)	31.204	<0.001
有	48	44(91.67)	4(8.33)			46(95.83)	2(4.17)		
远处转移									
无	60	37(61.67)	23(38.33)	3.953	0.043	39(65.00)	21(35.00)	4.957	0.026
有	19	17(89.47)	2(10.53)			18(94.74)	1(5.26)		

2.3 卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA6 蛋白表达水平相关性 卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 蛋白表达与 GATA6 蛋白表达呈正相关($r=0.427$, $P<0.001$)。

2.4 TRPM7、GATA6 蛋白表达与卵巢浆液性腺癌患者预后关系 TRPM7 蛋白高表达组患者 5 年累积生存 14 例,死亡 38 例,失访 2 例;TRPM7 蛋白低表达组患者 5 年累积生存 15 例,死亡 10 例。TRPM7 蛋白高表达组患者的 5 年总生存率为 26.92%,明显低于 TRPM7 蛋白低表达组患者的 5 年总生存率(60.00%),差异有统计学意义($\chi^2=5.830$, $P=0.016$)。GATA6 蛋白高表达组患者 5 年累积生存 13 例,死亡 43 例,失访 1 例;GATA6 蛋白低表达组患者 5 年累积生存 16 例,死亡 5 例,失访 1 例。GATA6 蛋白高表达组患者的 5 年总生存率为 23.21%,明显低于 GATA6 蛋白低表达组的患者 5 年总生存率(76.19%),差异有统计学意义($\chi^2=16.150$, $P<0.001$)。见图 2。

2.5 卵巢浆液性腺癌患者不良预后危险因素分析 Cox 回归模型单因素分析结果显示,病理分级高级别、FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、有远处转移、TRPM7 蛋白高表达、GATA6 蛋白高表达是影响卵巢浆液性腺癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。

多因素分析结果显示,FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、有远处转移、TRPM7 蛋白高表达、GATA6 蛋白高表达是卵巢浆液性腺癌患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

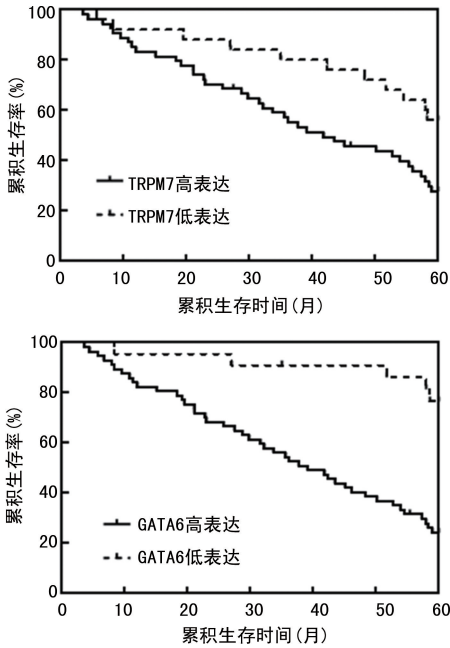


图 2 卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA6 蛋白不同表达患者 Kaplan-Meier 生存分析

表 3 卵巢浆液性腺癌患者不良预后的危险因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(<50 岁 vs. ≥50 岁)	2.529	0.676~9.458	0.168	2.432	0.643~9.203	0.191
病理分级(低级别 vs. 高级别)	3.316	1.257~8.749	0.037	2.947	0.920~9.441	0.069
FIGO 分期(I~II 期 vs. III~IV 期)	3.497	1.514~8.075	0.003	3.412	1.203~9.680	0.021
大网膜转移(无 vs. 有)	3.058	0.898~10.410	0.074	2.864	0.863~9.504	0.086
淋巴结转移(无 vs. 有)	3.751	1.587~8.851	0.003	3.649	1.490~8.937	0.005
远处转移(无 vs. 有)	4.621	2.013~10.608	<0.001	4.535	2.107~9.759	<0.001
TRPM7 蛋白(低表达 vs. 高表达)	3.964	1.875~8.381	<0.001	3.907	1.859~8.212	<0.001
GATA 6 蛋白(低表达 vs. 高表达)	4.168	1.819~9.550	0.001	4.091	1.775~9.429	0.001

3 讨 论

卵巢癌患者早期无明显症状,可出现腹围增大、便秘、间歇性腹胀、背痛等症状。当患者出现持续性腹痛、腹胀和消瘦时,卵巢癌多已进展至中晚期,而此时多已转移至其他盆腹腔器官,使其他器官功能异常,严重影响患者生活质量和威胁患者生存^[6]。故而探寻预后标志物有助于患者病情评估和临床治疗方案的确定。

Mg²⁺ 是一种在肿瘤发生、进展和转移中起重要作用的阳离子。研究表明,TRPM7 作为 Mg²⁺ 转运体,能够促进结肠癌细胞转移,可作为结直肠癌治疗靶点^[7-8]。也有研究发现,肺癌组织中较高的 TRPM7

表达与较大肿瘤直径、淋巴结转移和较高肿瘤恶性程度有关^[9]。本研究结果显示,卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 蛋白高表达率明显高于正常卵巢组织,且与 FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、病理分级高级别、有大网膜转移、有淋巴结转移、有远处转移相关,与 LIU 等^[9] 研究结果相似,提示 TRPM7 蛋白可能参与卵巢浆液性腺癌的发生、发展。SONG 等^[10] 研究发现,TRPM7 激酶抑制剂 TG100-115 能显著减少乳腺癌细胞迁移和侵袭,但对癌细胞增殖影响不大。但 TRPM7 在肾细胞癌细胞中过表达,可能通过影响 AKT/FOX1 信号转导途径促进癌细胞生长、增殖^[11]。这提示卵巢浆液性腺癌中 TRPM7 亦可能影响癌细胞转移,促进肿瘤

进展。

GATA6 蛋白属于 GATA 蛋白家族,有研究报道,结肠癌组织中 GATA6 蛋白表达水平明显高于癌旁组织,可能影响肿瘤发生、发展^[12]。刁艺等^[13]研究显示,GATA6 在垂体瘤组织中的阳性率高于正常组织,与 TNM 分期、病理分级、浸润深度、转移等临床病理特征明显相关。本研究结果显示,与正常卵巢组织相比,卵巢浆液性腺癌组织中 GATA6 蛋白呈高表达,推测 GATA6 高表达与卵巢浆液性腺癌发生有关。本研究分析其与临床病理特征的关系显示,癌组织中 GATA6 蛋白高表达率与 FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、病理分级高级别、有大网膜转移、有淋巴结转移、有远处转移相关,结果提示 GATA6 蛋白高表达可能预示 FIGO 分期和病理分级升高、肿瘤转移。

上皮间充质转化过程是影响癌细胞转移的关键因素^[14-15]。对前列腺癌的研究显示,转化生长因子-β(TGF-β)可诱导 TRPM7 蛋白在前列腺癌细胞和组织中表达,TRPM7 缺乏可通过影响 Mg²⁺ 水平和逆转上皮间充质转化状态,抑制癌细胞的迁移和侵袭^[16]。还有研究发现,胃癌中 GATA6 表达水平升高,过表达 GATA6 可增加上皮间充质转化,与癌细胞转移呈正相关^[17]。本研究结果发现,卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7 蛋白表达与 GATA6 蛋白表达呈正相关,提示 TRPM7 与 GATA6 蛋白表达可能均与 TGF-β 诱导有关,二者可能通过促进上皮间充质转化过程,影响癌细胞转移,参与卵巢浆液性腺癌的进展。

国内外研究显示,TRPM7、GATA6 在肺癌中高表达,是影响患者预后的危险因素,可作为肺癌患者预后的标志物^[18-19]。本研究结果显示,TRPM7、GATA6 蛋白高表达组患者 5 年总生存率均低于二者的低表达组,提示临床应密切关注 TRPM7、GATA6 蛋白高表达患者的异常表现,以采取有效治疗措施,改善预后。研究进一步分析显示,FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、有远处转移、TRPM7 蛋白高表达、GATA6 蛋白高表达是卵巢浆液性腺癌患者不良预后的独立危险因素。这充分提示 TRPM7、GATA6 蛋白高表达可能与卵巢浆液性腺癌进展有关,可能作为预后标志物,为临床评估患者预后提供一定理论依据。但二者在该肿瘤中的具体作用机制尚需进一步实验验证,且本研究未选取癌旁组织作为对照,后续将进一步开展研究。

综上所述,卵巢浆液性腺癌组织中 TRPM7、GATA6 表达上调,与 FIGO 分期升高、淋巴结转移、远处转移及患者不良预后有关,TRPM7、GATA6 可作为卵巢浆液性腺癌患者预后评估的生物标志物。

参考文献

[1] 卢锦,王金华. 卵巢癌的发病机制与分子靶向治疗研究进

展[J]. 肿瘤研究与临床,2018,30(3):204-207.
[2] 陈颖,刘鑫慧,毕芳芳,等. MMSET 在卵巢高级别浆液性癌组织中表达及其对癌细胞侵袭迁移的影响[J]. 山东医药,2018,58(25):29-32.
[3] LEE E H, CHUN S Y, KIM B, et al. Knockdown of TRPM7 prevents tumor growth, migration, and invasion through the Src, Akt, and JNK pathway in bladder cancer[J]. BMC Urology, 2020, 20(1):145-156.
[4] DENG X, JIANG P, CHEN J, et al. GATA6 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis through MUC1/β-catenin pathway in cholangiocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):860-870.
[5] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六):卵巢癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(6):459-461.
[6] 狄文,胡媛. 卵巢癌的大数据研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1):18-22.
[7] WON J, KIM J H, OH S B. Molecular expression of Mg²⁺ regulator TRPM7 and CNNM4 in rat odontoblasts[J]. Arch Oral Biol, 2018, 96(1):182-188.
[8] PUGLIESE D, ARMUZZI A, CASTRI F, et al. TRPM7 is overexpressed in human IBD-related and sporadic colorectal cancer and correlates with tumor grade[J]. Digest Liver Dis, 2020, 52(10):1188-1194.
[9] LIU K, XU S H, CHEN Z, et al. TRPM7 overexpression enhances the cancer stem cell-like and metastatic phenotypes of lung cancer through modulation of the Hsp90α/uPA/MMP2 signaling pathway[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):1167-1169.
[10] SONG C, CHOI S, OH K B, et al. Suppression of TRPM7 enhances TRAIL-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(12):10037-10050.
[11] ZHAO Z, ZHANG M, DUAN X, et al. TRPM7 regulates AKT/FOXO1-dependent tumor growth and is an independent prognostic indicator in renal cell carcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(6):1013-1023.
[12] HUA Y, YIN F, YANG Y, et al. MiR-455 functions as a tumor suppressor through targeting GATA6 in colorectal cancer[J]. Oncol Res, 2019, 27(3):311-316.
[13] 刁艺,董楠,杨阳,等. GATA-6 和 Dickkopf-1 在垂体瘤中的表达及临床意义[J]. 河北医学, 2019, 25(3):537-542.
[14] ZHANG X, BAI J, YIN H, et al. Exosomal miR-1255b-5p targets human telomerase reverse transcriptase in colorectal cancer cells to suppress epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mol Oncol, 2020, 14(10):2589-2608.
[15] LIU X, SUN L, ZHANG S, et al. GINS2 facilitates epithelial-to-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer through modulating PI3K/Akt and MEK/ERK signaling[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11):7747-7756.
[16] SUN Y, SCHAAR A, SUKUMARAN P, et al. TGF β-induced epithelial-to-mesenchymal transition(下转第 2605 页)

因素影响,包括营养水平、日照情况、遗传、活动强度等^[22]。因此,临床需考虑上述因素对患儿骨密度的影响,为纠正骨密度异常提供依据。

综上所述,单纯性肥胖患儿存在维生素 D 缺失以及骨密度下降,其中 25(OH)D₃ 与患儿的炎症指标(IL-6、TNF-α、CRP)及 TG 存在不同程度相关性,但骨密度与其炎症指标(IL-6、TNF-α、CRP)、糖脂代谢指标(FBG、HOMA-IR、TC、TG)无相关性。本研究局限性在于,仅选择 80 例单纯性肥胖病例,且仅以儿童为研究对象,未来还需扩大样本量与受试者的年龄范围对此进行探讨。

参考文献

[1] NEELAND I J, POIRIER P, DESPRÉS J P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management[J]. *Circulation*, 2018, 137(13): 1391-1406.

[2] ZHANG R Q, TAN J, LI F Y, et al. Acupuncture for the treatment of obesity in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1106): 743-751.

[3] CHANDLER M, CUNNINGHAM S, LUND E M, et al. Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: a one health perspective[J]. *J Comp Pathol*, 2017, 156(4): 296-309.

[4] 黄蕾, 南楠, 岳莉, 等. 儿童骨密度及相关因素的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 4070-4073.

[5] 魏祺, 李卓, 郭蔚莹. 维生素 D 与肥胖的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 182-187.

[6] 葛秋霞, 蒋理, 唐未名, 等. 血清 25-羟维生素 D₃ 水平与肥胖的相关性研究[J]. *国际免疫学杂志*, 2019, 42(1): 32-37.

[7] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97-102.

[8] 翟屹, 沈冲, 李伟荣, 等. 我国 26558 名学龄儿童体重指数及肥胖调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(8): 669-673.

[9] 杨玺. 强健骨骼拒绝骨质疏松[M]. 北京: 人民军医出版

社, 2008: 102.

[10] 孙薇. 肥胖儿童维生素 D 缺乏与糖脂代谢、胰岛素抵抗的关系研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(13): 1438-1441.

[11] KIM H, CHANDLER P, NG K, et al. Obesity and efficacy of vitamin D₃ supplementation in healthy black adults[J]. *Cancer Cause Control*, 2020, 31(4): 303-307.

[12] 蒋秀琳. 肥胖儿童血清上皮型脂肪酸结合蛋白与体内糖脂代谢、微炎症反应的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(3): 233-236.

[13] 刘媛, 李世昌, 徐帅. 成骨细胞分泌的新型厌食因子: 脂质运载蛋白 2[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(2): 184-190.

[14] 董虹宇, 闫银坤, 米杰. 儿童肥胖与骨量的双重性关系[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4): 406-412.

[15] 刘晓静, 潘道香, 王佩琪, 等. 超重或肥胖儿童维生素 D 水平与静息代谢率的相关性分析[J]. *安徽医学*, 2020, 41(3): 269-272.

[16] AL-KHALIDI B, KIMBALL S M, KUK J L, et al. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III[J]. *Clin Nutr*, 2018, 38(2): 820-828.

[17] BOTELLA-CARRETERO J I, LAFUENTE C, MONTES-NIETO R, et al. Serum bioavailable vitamin D concentrations and bone mineral density in women after obesity surgery[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(11): 1-6.

[18] 周玲丽, 杨浩瑾, 沈雯, 等. 青少年肥胖与糖代谢异常发生的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(5): 626-628.

[19] 赵筱汐, 麻微微. 肥胖、炎症与认知功能的相关性研究进展[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(4): 61-66.

[20] 李源渊, 刘莉, 钟勇. 学龄期肥胖与体质量正常儿童血清 25 羟维生素 D 水平及其与儿童肥胖程度及糖脂代谢的关系[J]. *安徽医药*, 2018, 22(1): 88-91.

[21] 黄慧, 毕颖薇. 儿童血清中 25 羟-维生素 D₃ 水平与骨密度及脂代谢异常发生的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2018, 20(6): 513-515.

[22] 黄蕾, 南楠, 岳莉, 等. 儿童骨密度及相关因素的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 4070-4073.

(收稿日期: 2020-12-21 修回日期: 2021-08-16)

(上接第 2600 页)

in prostate cancer cells is mediated via TRPM7 expression; TRPM7 and cell migration[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(6): 752-761.

[17] LIU H, DU F, SUN L, et al. GATA6 suppresses migration and metastasis by regulating the miR-520b/CREB1 axis in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 7-30.

[18] LUANPITPONG S, RODBOON N, SAMART P, et al. A

novel TRPM7/O-GlcNAc axis mediates tumour cell motility and metastasis by stabilising c-Myc and caveolin-1 in lung carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(8): 1289-1301.

[19] 郝登荣, 张宇祥. GATA6 和 TPM1 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(1): 52-57.

(收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-08-13)