

• 论 著 •

TNFAIP3 和 LINC00887 在透明细胞肾细胞癌中的表达及临床预后意义*

王海荣, 刘 威, 周大鹏, 孙 乐, 董大鹏[△]

吉林大学第一医院乐群院区检验科, 吉林长春 130031

摘要:目的 检测肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (TNFAIP3) 和 LINC00887 在透明细胞肾细胞癌 (ccRCC) 组织中的表达水平, 并研究其表达水平与临床病理参数和预后的关系。方法 选取 2013 年 1 月至 2018 年 10 月该院收治的 101 例 ccRCC 患者, 检测 TNFAIP3 和 LINC00887 分别在 ccRCC 癌组织和配对的癌旁组织中的表达水平, 分析 TNFAIP3、LINC00887 表达水平与 ccRCC 患者临床病理参数和预后关系, 并分析 ccRCC 患者预后不良的影响因素。采用 Spearman 相关系数分析 TNFAIP3、LINC00887 表达水平的相关性。结果 TNFAIP3 在 ccRCC 中的阳性率 (37.62%) 显著低于癌旁组织 (52.48%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.500, P = 0.034$)。LINC00887 在 ccRCC 中表达水平 (1.38 ± 0.61) 显著高于在癌旁组织中的表达水平 (1.03 ± 0.43), 差异有统计学意义 ($t = 5.396, P < 0.001$)。TNFAIP3 蛋白阳性率在肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、TNM 分期 III ~ IV 期患者中低于在肿瘤最大径 < 4.5 cm、TNM 分期 I ~ II 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。LINC00887 在肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、病理分级 III ~ IV 级、TNM 分期 III ~ IV 期患者中表达高于肿瘤最大径 < 4.5 cm、病理分级 I ~ II 级、TNM 分期 I ~ II 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 TNFAIP3 高表达组相比, TNFAIP3 低表达组 ccRCC 患者预后较差, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.118, P = 0.024$); 与 LINC00887 低表达组相比, LINC00887 高表达组 ccRCC 患者预后较差, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.638, P = 0.031$)。TNFAIP3 低表达, LINC00887 高表达, 病理分级 III ~ IV 级和 TNM 分期 III ~ IV 期是 ccRCC 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析结果, TNFAIP3、LINC00887 表达水平在 ccRCC 中呈负相关 ($r = -0.638, P = 0.012$)。结论 ccRCC 癌组织中 TNFAIP3 表达水平下调、LINC00887 表达水平上调, 且呈负相关性, 二者可能共同调控 ccRCC 发生发展, 具有成为评估 ccRCC 患者预后肿瘤标志物的潜力。

关键词:透明细胞肾细胞癌; 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3; LINC00887; 临床参数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.008

中图法分类号:R737.11

文章编号:1673-4130(2024)22-2726-06

文献标志码:A

Expression and clinical prognostic significance of TNFAIP3 and LINC00887 in clear cell renal cell carcinoma*

WANG Hairong, LIU Wei, ZHOU Dapeng, SUN Le, DONG Dapeng[△]

Department of Clinical Laboratory, Lequn Campus of Jilin University First Hospital, Changchun, Jilin 130031, China

Abstract: **Objective** To detect the expression levels of tumor necrosis factor alpha induced protein 3 (TNFAIP3) and LINC00887 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) tissue, and to study their relationship with clinical pathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 101 ccRCC patients admitted to the hospital from January 2013 to October 2018 were selected. The expression levels of TNFAIP3 and LINC00887 were detected in ccRCC cancer tissue and paired adjacent tissues, respectively. The relationship between TNFAIP3 and LINC00887 expression and clinical pathological parameters and prognosis of ccRCC patients was analyzed, and the influencing factors of poor prognosis in ccRCC patients were also analyzed. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between TNFAIP3 and LINC00887 expression. **Results** The positive rate of TNFAIP3 expression in ccRCC (37.62%) was significantly lower than that in adjacent tissues (52.48%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.500, P = 0.034$). The expression level of LINC00887 in ccRCC (1.38 ± 0.61) was significantly higher than that in adjacent tissues (1.03 ± 0.43), and the difference was statistically significant ($t = 5.396, P < 0.001$). The positive rates of TNFAIP3 protein in patients with maximum tumor diameter ≥ 4.5 cm and TNM stage III - IV were lower than those in patients with

* 基金项目: 吉林省教育厅“十三五”科学研究规划项目 (JJKH20190840KJ)。

作者简介: 王海荣, 女, 主管技师, 主要从事肿瘤检验、病理方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: hongling232@163.com。

maximum tumor diameter <4.5 cm and TNM stage I – II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of LINC00887 in patients with maximum tumor diameter ≥ 4.5 cm, pathological grading III – IV, and TNM stage III – IV were higher than those in patients with maximum tumor diameter <4.5 cm, pathological grading I – II, and TNM stage I – II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the TNFAIP3 high expression group, the TNFAIP3 low expression group had a poorer prognosis, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.118, P = 0.024$). Compared with the LINC00887 low expression group of, the LINC00887 high expression group had a poorer prognosis, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.638, P = 0.031$). Low expression of TNFAIP3, high expression of LINC00887, pathological grade III – IV, and TNM stage III – IV were risk factors for poor prognosis in ccRCC patients ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that there was a negative correlation between TNFAIP3 and LINC00887 expression in ccRCC tissue ($r = -0.638, P = 0.012$). **Conclusion** TNFAIP3 expression is down-regulated and LINC00887 expression is up-regulated in ccRCC tissue, and there is a negative correlation. They may jointly regulate the occurrence and development of ccRCC, and have the potential to become tumor markers for evaluating the prognosis of ccRCC patients.

Key words: clear cell renal cell carcinoma; tumor necrosis factor α Inducing protein 3; LINC00887; clinical parameters

肾细胞癌约占所有成人恶性肿瘤的 2%, 是泌尿系统恶性肿瘤相关死亡的第二大原因^[1]。透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是最常见的类型, 并且与其他肾细胞癌亚型相比, 其具有更高的侵袭能力和更高的复发率^[2]。ccRCC 的治疗包括手术切除、靶向治疗和免疫治疗等, 虽然其治疗手段在不断发展, 但是 ccRCC 患者的预后仍然不理想, 转移的 ccRCC 患者的 5 年生存率仅约 10%^[3]。因此, 探索潜在的生物标志物和治疗靶点对于 cRCC 的临床诊断和治疗具有重要意义。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(TNFAIP3) 是炎症和免疫的关键调节因子, 并具有泛素酶编辑活性^[4]。尽管 TNFAIP3 在炎症和免疫反应中的作用已被充分了解, 但其在癌症中的作用仍不清楚。研究显示 TNFAIP3 在乳腺癌和胶质瘤等肿瘤中发挥促癌作用^[5-6], 在结直肠癌和肺腺癌中发挥抑癌作用^[7-8], 提示 TNFAIP3 具有“双面性”, 可能与在不同肿瘤中调控的分子机制不同相关。此外, 有研究报道 TNFAIP3 丢失通过减弱 CD8⁺ T 细胞介导的免疫监视促进肿瘤的发生^[8], 而在 ccRCC 中 LINC00887 通过抑制 CD8⁺ T 细胞免疫浸润促进肿瘤的发生发展^[9], LINC00887 在胶质瘤和鼻咽癌等肿瘤中被报道为促癌分子, 可促进肿瘤的恶性增殖^[10-11]。本文通过检测 TNFAIP3 和 LINC00887 在 ccRCC 中的表达水平, 初步研究 TNFAIP3 和 LINC00887 在 ccRCC 中发挥的潜在功能, 旨在获得其作为 ccRCC 预后和治疗分子靶点的实验室依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2018 年 10 月入住本院 ccRCC 患者 101 例, 其中男 66 例, 女 35 例; <60 岁 47 例, ≥ 60 岁 54 例; 肿瘤最大径: <4.5 cm 44 例, ≥ 4.5 cm 57 例; 病理分级(世界卫生组织/ISUP 2016 分级系统): I 级 18 例, II 级 42 例, III 级 25 例, IV 级 16 例; 肿瘤 T 分期: T1 53 例, T2 39 例, T3 8

例, T4 1 例; 肿瘤 N 分期: N0 95 例, N1 6 例; TNM 分期: I 期 53 例, II 期 34 例, III 期 13 例, IV 期 1 例。纳入标准: (1) 所有患者的病理诊断由两名经验丰富的病理学专家确定, 所有样本均被确认为 ccRCC; (2) 手术前未经放化疗或免疫治疗等任何形式的治疗; (3) 临床病理参数包括性别、年龄、肿瘤最大径、TNM 分期等完整; (4) 从手术后到随访截止时间的随访数据完整。排除标准: (1) 发生远处转移; (2) 合并其他类型的恶性肿瘤; (3) 合并严重的慢性肾病。本研究通过本院伦理委员会的批准, 且患者或者家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 4% 多聚甲醛固定液购自上海歌凡生物科技有限公司, 二甲苯和无水乙醇购自天津风船化工试剂有限公司, TRIZOL 试剂、LINC00887 和 GAPDH 引物均购自美国 Invitrogen 公司, 包埋石蜡和组织切片购自德国 Leica 公司, H₂O₂、羊血清、苏木素和抗原修复液均购自北京索莱宝试剂公司, TNFAIP3 一抗(ab13597)购自英国 Abcam 试剂公司, DAB 显色液包含兔二抗购自丹麦 Dako 试剂公司, 逆转录试剂盒 PrimeScript RT Reagent Kit 和 SYBR Green PCR 试剂盒购自日本 Takara 试剂公司, 购自包埋机和切片机购自德国 Leica 公司, Tecan's Infinite M200 Pro RNA 浓度检测仪、逆转录 PCR 仪购自美国 Thermo 公司, 定量 PCR 仪购自美国 ABI 试剂公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学 肿瘤组织和配对的癌旁组织样本经固定、脱水、浸蜡、包埋成石蜡蜡块, 并由两名经验丰富的病理学专家进行苏木精-伊红(HE)染色, 以确定需要观察的区域。然后制作 4 μ m 的切片, 放置烤箱中 70 $^{\circ}$ C 烤片 2 h, 浸入二甲苯中脱蜡 15 min; 并依次放入无水、95%、90%、80%、70% 的梯度乙醇中水化各 5 min; 然后放入抗原修复液中高温高压 3

min, PBS 洗涤 5 min 后, 置于 3% H₂O₂ 中阻断内源性过氧化物酶 30 min; PBS 洗涤 2 次后, 滴加羊血清室温孵育 30 min 后, 加入稀释的 TNFAIP3 一抗(稀释浓度: 1 : 500) 4 ℃ 孵育过夜; PBS 洗 3 次, 山羊抗兔二抗 37 ℃ 孵育 2 h; PBS 洗 3 次后显色液镜下显色 1 min; 终止显色后苏木素染核 1 min; 流动水反蓝 10 min 后, 依次放入 70%、80%、90%、95%、无水的梯度乙醇中脱水, 中性树脂胶封片。

1.3.2 免疫组织化学结果判定 由两名不知道患者信息的病理学专家独立分析免疫组织化学结果。在高放大倍数(×200)下进行评估。阳性细胞的百分比被评分为: 1 分(0%~25%)、2 分(>25%~50%)、3 分(>50%~75%)、4 分(>75%)。阳性染色强度评分: 0 分(无着色)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)或 3 分(褐色)。综合评分 = 染色百分比 × 阳性染色强度评分。将 TNFAIP3 的表达水平定义为: ≤3 分为低表达/阴性表达, >3 为高表达/阳性表达^[12]。

1.3.3 PCR 检测 根据试剂说明书, 采用 TRIZOL 试剂提取组织样品中的总 RNA, 并检测 RNA 的浓度和纯度。并应用 PrimeScript™ 试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA, 使用 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒进行 RT-qPCR 分析。反应条件为 96 ℃ 预变性 1 min, 96 ℃ 持续 10 s、60 ℃ 持续 5 s, 循环 40 次。以 GAPDH 作为内源性对照, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 LINC00887 的相对表达量。根据癌组织中 LINC00887 表达均值分为 LINC00887 高、低表达组。用于 RT-qPCR 的引物序

列为: LINC00887 正向引物 5'-GAGGTGAAATTGTCTGAAGTC-3', 反向引物 5'-ATTCGCAAGAGGGTGACAG-3'; GAPDH 正向引物 5'-CGTGGAAGGACTCATGACCA-3', 反向引物 5'-GCCATCACGCCACAGTTT C-3'。

1.3.4 患者随访 随访截至 2023 年 10 月 31 日或患者死亡, 以门诊、住院及打电话的形式进行每半年随访一次。计算从手术日期到随访截止或患者死亡的总生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用百分率表示, 两组间采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间采用 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验比较两组患者生存率的差异。Cox 回归分析影响 ccRCC 患者预后不良的危险因素。采用 Spearman 相关系数分析 TNFAIP3 与 LINC00887 表达的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TNFAIP3、LINC00887 在 ccRCC 癌组织及癌旁组织中表达情况 ccRCC 癌组织中 TNFAIP3 蛋白阳性率为 37.62%(38/101), 低于癌旁组织的 TNFAIP3 蛋白的阳性表达率 52.48%(53/101), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.50, P = 0.034$)。ccRCC 癌组织中 LINC00887 相对表达量为(1.38±0.61), 高于癌旁组织中 LINC00887 的相对表达量为(1.03±0.43), 差异有统计学意义(*t* = 5.396, *P* < 0.001)。见图 1。

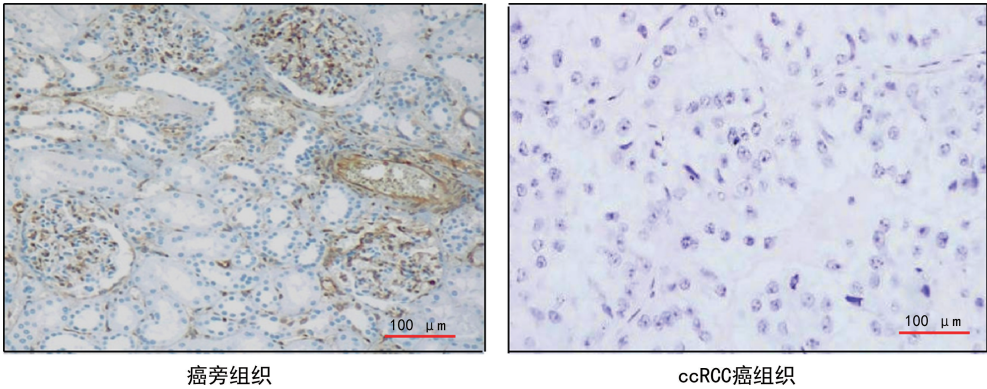


图 1 免疫组化检测 TNFAIP3 蛋白在癌旁组织和 ccRCC 癌组织中的表达水平

2.2 TNFAIP3、LINC00887 表达水平与 ccRCC 患者临床病理特征的关系 不同性别、年龄、病理分级、肿瘤 T 分期和 N 分期的 ccRCC 患者 TNFAIP3 表达水平比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), TNFAIP3 蛋白在肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、TNM 分期 III~IV 期的 ccRCC 患者中的表达阳性率分别低于在肿瘤最大径 < 4.5 cm、TNM 分期 I~II 期患者中的表达阳性率, 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。不同性别、年龄、T 分期和 N 分期的 ccRCC 患者 LINC00887 表达水平比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), LINC00887 在肿瘤最大径 ≥ 4.5 cm、病理分级 III~IV、TNM 分期

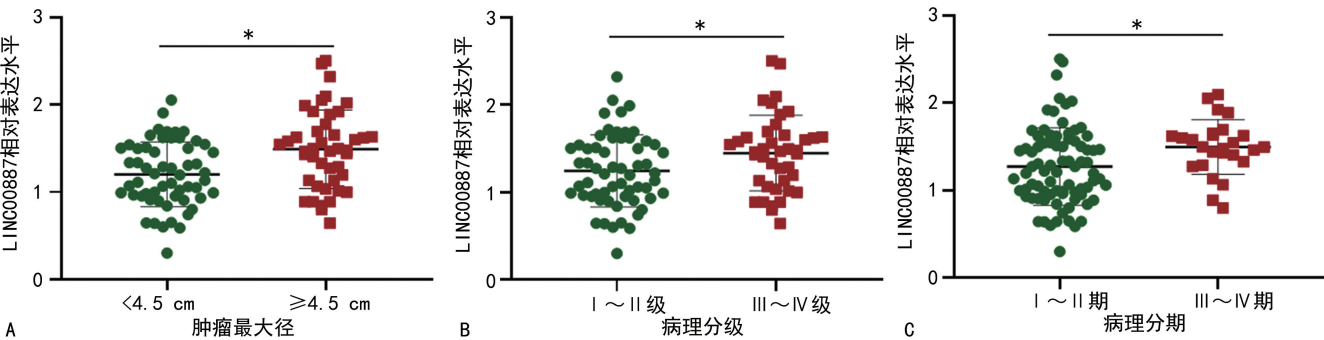
III~IV 期的 ccRCC 患者中的表达水平分别高于在肿瘤最大径 < 4.5 cm、病理分级 I~II、TNM 分期 I~II 期患者中表达, 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 1 和图 2。

2.3 TNFAIP3、LINC00887 表达水平对 ccRCC 患者预后的影响 所有患者随访 8~60 个月, 平均(32.8±16.5)个月, 死亡 39 例。5 年总生存率为 61.39%。TNFAIP3 低表达组 5 年生存率为 34.21%(13/38), 低于 TNFAIP3 高表达组的 77.78%(49/63), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.118, P = 0.024$); LINC00887 高表达组 5 年生存率为 45.83%(22/48),

低于 LINC00887 低表达组的 75.47%(40/53),差异有统计学意义($\chi^2=4.638,P=0.031$)。见图 3。

表 1 ccRCC 癌组织中 TNFAIP3, LINC00887 表达与临床病理特征的关系[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

临床病理特征	<i>n</i>	TNFAIP3 蛋白阳性率	χ^2	<i>P</i>	LINC00887 相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.129	0.720		1.657	0.101
男	66	24(536.36)			1.44±0.48		
女	35	14(40.00)			1.27±0.51		
年龄(岁)			0.910	0.340		1.933	0.056
<60	47	20(42.55)			1.30±0.42		
≥60	54	18(33.33)			1.45±0.36		
肿瘤最大径(cm)			7.129	0.008		2.634	0.010
<4.5	44	23(52.27)			1.24±0.45		
≥4.5	57	15(26.32)			1.49±0.49		
病理分级			1.029	0.310		2.005	0.048
I~II级	60	25(41.67)			1.33±0.18		
III~IV级	41	13(31.71)			1.45±0.41		
T分期			0.999	0.318		1.667	0.099
T1~T2期	92	36(39.13)			1.37±0.21		
T3~T4期	9	2(22.22)			1.50±0.24		
N分期			0.050	0.823		1.752	0.083
N0期	95	36(37.89)			1.37±0.24		
N1~N2期	6	2(33.33)			1.55±0.31		
TNM分期			6.434	0.011		2.119	0.037
I~II期	87	37(42.53)			1.36±0.27		
III~IV期	14	1(7.14)			1.53±0.33		



注：* *P*<0.05。

图 2 LINC00887 在不同肿瘤最大径、不同病理分级和不同病理分期患者中的表达差异

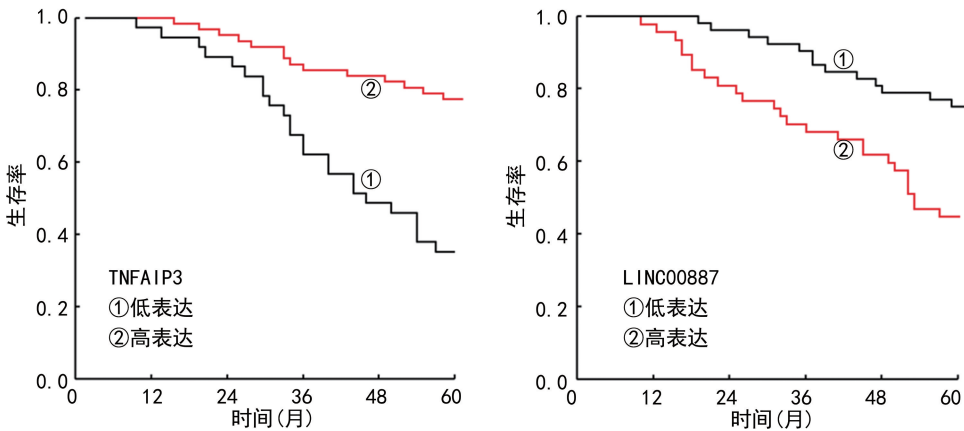


图 3 TNFAIP3, LINC00887 表达情况对 ccRCC 患者预后影响

2.4 Cox 回归分析影响 ccRCC 患者预后不良因素

以 ccRCC 患者预后为因变量(1=不良,0=良好),纳入 TNFAIP3, LINC00887, 性别、年龄、肿瘤最大径、病理分级、T 分期、N 分期和 TNM 分期为自变量。Cox 回归分析显示 TNFAIP3 低表达, LINC00887 高表达, 病理分级Ⅲ~Ⅳ级和 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期是

ccRCC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 TNFAIP3 和 LINC00887 之间相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示, ccRCC 癌组织中 TNFAIP3 与 LINC00887 蛋白表达呈负相关($r=-0.638, P=0.012$)。

表 3 单因素和多因素 Cox 回归分析影响 ccRCC 患者预后不良因素

变量	赋值	单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
TNFAIP3	1=低表达,0=高表达	0.493	0.266~0.913	0.024	0.481	0.252~0.917	0.026
LINC00887	1=高表达,0=低表达	1.503	1.041~2.167	0.029	1.512	1.073~2.130	0.018
性别	1=男,0=女	0.881	0.468~1.660	1.154	—	—	—
年龄	1= ≥ 60 岁,0= <60 岁	1.309	0.719~2.384	0.774	—	—	—
肿瘤最大径	1= ≥ 4.5 cm,0= <4.5 cm	0.640	0.349~1.173	0.130	—	—	—
病理分级	1=Ⅲ~Ⅳ级,0=Ⅰ~Ⅱ级	2.353	1.291~4.287	0.002	2.413	1.336~4.357	0.005
T 分期	1=T3~T4期,0=T1~T2期	2.138	0.647~7.063	0.213	—	—	—
N 分期	1=N1~N2期,0=N0期	2.094	0.457~9.591	0.341	—	—	—
TNM 分期	1=Ⅲ~Ⅳ期,0=Ⅰ~Ⅱ期	3.324	1.154~9.571	2.301	1.247	0.153~1.233	0.026

注:—表示无数据。

3 讨 论

ccRCC 是肾细胞癌最常见的类型,且发病率具有逐年生长趋势,由于 ccRCC 患者早期缺乏典型临床症状,导致患者确诊时已处于晚期,但是目前 ccRCC 的治疗手段仍不能满足患者临床预后的改善,尤其是晚期患者^[2-3]。同时 ccRCC 发病机制尚未完全阐明,因此,研究 ccRCC 发生发展中表达异常的分子,是探索 ccRCC 患者预后生物标志物和治疗靶点的重要途径。

TNFAIP3 可通过抑制 TNF 信号通路而刺激抗凋亡信号通路,并调节核因子- κ B 信号,具有抗炎作用。同时 TNFAIP3 具有去泛素化酶和 E3 泛素连接酶活性,并可作为泛素结合蛋白发挥作用^[4]。近几十年来 TNFAIP3 在肿瘤中的作用逐渐被报道,其在胶质瘤中 TNFAIP3 表达升高,并可提高胶质瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力^[6]。YOON 等^[13]报道 TNFAIP3 的高表达与患者晚期和年轻有关,是患者预后不良的独立标志物。而在结直肠癌组织中 TNFAIP3 几乎不表达, TNFAIP3 过表达显著抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移, TNFAIP3 作为确定结直肠预后重要参考指标具有很好的潜力^[7]。这提示 TNFAIP3 在不同的肿瘤中发挥的作用并不一致,甚至相反。本文研究显示与癌旁组织相比, TNFAIP3 在 ccRCC 癌组织中的表达水平显著降低,这与周彩婷等^[14]报道的 TNFAIP3 在 ccRCC 中表达水平升高的结论不一致,分析原因可能与样本的来源及数量不同有关,后续会继续加大样本量进行验证。虽然周彩婷等^[14]报道 TNFAIP3 在 ccRCC 中表达水平升高,但是 TN-

FAIP3 表达水平升高的 ccRCC 患者肿瘤分级较低、肿瘤最大径较小、分期较早期、无淋巴结转移及预后较好,这提示 TNFAIP3 在 ccRCC 中发挥抑癌作用,本文研究同样发现 TNFAIP3 低表达与患者肿瘤最大径较大和 TNM 分期晚期相关, TNFAIP3 低表达的 ccRCC 患者预后较差,提示 TNFAIP3 抑制 ccRCC 的进展。同时,有学者发现 TNFAIP3 的表达缺失增加了肺肿瘤的发生风险,并通过调节 TBK1-STAT1-PD-L1 轴,改善肺腺癌的免疫检查点治疗^[8],因此, TNFAIP3 可能作为一种抑癌因子,抑制 ccRCC 的恶性进展。本研究采用多因素回归分析发现, TNFAIP3 低表达是 ccRCC 预后不良的独立预后因素,表明 ccRCC 癌组织中 TNFAIP3 可能作为新的肿瘤标志物,有助于监测 ccRCC 患者预后。

ccRCC 的发病机理错综复杂,通常伴随着众多分子的改变。随着高通量测序的发展,越来越多的参与肿瘤发生发展的长链非编码 RNA(lncRNA)被发现^[15]。LINC00887 是新近发现的 lncRNA 之一,有文献报道 LINC00887 在早期肾细胞癌组织和患者的血清中表达水平平均升高,可能是检测早期肾细胞癌的潜在生物标志物^[16]。WU 等^[9]报道, LINC00887 在 TCGA 数据库中及 10 例 ccRCC 组织中表达增加,提示 LINC00887 在 ccRCC 中可能具有重要作用,但是 LINC00887 表达水平的具体临床意义未知,本研究结果显示 LINC00887 在 101 例 ccRCC 癌组织中表达水平显著上调,与 WU 等^[9]的报道一致。在神经胶质瘤中 LINC00887 表达水平上调,尤其是在Ⅲ~Ⅳ期或

转移性胶质瘤患者中,高表达 LINC00887 的神经胶质瘤患者的总生存率明显降低,LINC00887 的敲低抑制胶质瘤细胞的增殖,发挥促癌因子的作用^[10]。本研究显示,LINC00887 表达水平上调与肿瘤最大径大小、病理分级和 TNM 分期相关,提示 LINC00887 在 ccRCC 中发挥促癌因子的作用,促进 ccRCC 的恶性进展。但是 LI 等^[17]报道 Linc00887 在宫颈癌组织或细胞系中表达水平下调,LINC00887 的过表达抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭,发挥抑癌因子的作用。表明 LINC00887 在不同的肿瘤中可能发挥相反的作用。并且本文发现 LINC00887 高表达的 ccRCC 患者预后较差,多因素回归分析结果显示 LINC00887 高表达是 ccRCC 预后不良的独立预后因素,提示 LINC00887 具有作为监测 ccRCC 患者预后生物标志物的潜力。

此外,LINC00887 表达增加与 ccRCC 免疫抑制分子的表达有关,LINC00887 对组织中 CD8⁺T 细胞的免疫浸润具有抑制作用,以促进 ccRCC 的进展,表明 LINC00887 是具有潜力的 ccRCC 免疫治疗靶点^[9]。同时研究显示 TNFAIP3 也参与肿瘤的免疫调控,肿瘤细胞内 TNFAIP3 的丢失显著增加肺肿瘤的发生风险^[8],并与 CD8⁺T 细胞介导的免疫监视减少相关以及在黑素瘤中 TNFAIP3 表达缺失与接受抗程序性细胞死亡蛋白 1 治疗的黑色素瘤患者的存活率呈正相关,靶向 TNFAIP3 通过调节 PD-L1 激活浸润的 CD8⁺T 细胞,提高免疫疗法疗效^[18],表明 TNFAIP3 是肿瘤免疫治疗的潜在靶标。本文统计分析结果显示,TNFAIP3 与 LINC00887 在 ccRCC 癌组织中表达水平呈负相关,提示 TNFAIP3 与 LINC00887 共同调控 ccRCC 的发生发展,由此猜测 TNFAIP3 表达水平下调和 LINC00887 表达水平上调可能通过参与免疫调控促进 ccRCC 恶性进展,但是具体的分子机制仍需后续深入探讨。

综上所述,TNFAIP3 在 ccRCC 组织中表达水平下调,LINC00887 在 ccRCC 组织中表达水平上调,并且二者表达呈负相关。ccRCC 组织中 TNFAIP3 低表达和 LINC00887 高表达均与 ccRCC 患者不良病理参数相关。TNFAIP3 和 LINC00887 均具有作为 ccRCC 患者不良分子标志物和治疗靶标的潜力。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [3] MO D C, HUANG J F, LUO P H, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized con-

- trolled trials[J]. Clin Immunol, 2021, 232: 108876.
- [4] SJI Y, WANG X, WANG J, et al. The dual roles of A20 in cancer[J]. Cancer Let, 2021, 511: 26-35.
- [5] FENG W, GAO M, YANG M, et al. TNFAIP3 promotes ALDH-positive breast cancer stem cells through FGFR1/MEK/ERK pathway[J]. Med Oncol, 2022, 39(12): 230.
- [6] 余凤, 李良, 李鸿雁, 等. 非小细胞肺癌组织中 miR-605-5p、TNFAIP3 表达水平及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 673-678.
- [7] LI J, REN S, ZHANG Y, et al. Clinical and basic evaluation of the effects of upregulated TNFAIP3 expression on colorectal cancer[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 1263530.
- [8] BREITENECKERR K, HOMOLYA M, LUCA A C, et al. Down-regulation of A20 promotes immune escape of lung adenocarcinomas[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(601): eabc3911.
- [9] WU J, LIN R, ZHANG L, et al. LINC00887 fosters development of clear cell renal cell carcinoma via inhibiting CD8⁺T cell immune infiltration[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 2582474.
- [10] SHEN X M, HAN S, LIU N, et al. LINC00887 aggravates the malignant progression of glioma via upregulating CCND1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(4): 1928-1935.
- [11] YUE W J, WANG Y, LI W Y, et al. LINC00887 regulates the proliferation of nasopharyngeal carcinoma via targeting miRNA-203b-3p to upregulate NUP205[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(17): 8863-8870.
- [12] 李莉娜, 马丽莉, 王金胜. 食管鳞癌组织中 TNFAIP3 的表达及其预后意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(2): 144-148.
- [13] YOON C I, AHN S G, BAE S J, et al. High A20 expression negatively impacts survival in patients with breast cancer[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0221721.
- [14] 周彩婷, 韩微, 马怡君, 等. TNFAIP3 在透明细胞肾细胞癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(6): 1094-1098.
- [15] 许竞泽, 曹志飞, 张永胜. 长链非编码 RNA 在肾细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(10): 1069-1072.
- [16] XIE J, ZHONG Y, CHEN R, et al. Serum long non-coding RNA LINC00887 as a potential biomarker for diagnosis of renal cell carcinoma[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(9): 1802-1809.
- [17] LI P, WANG J, ZHI L, et al. Linc00887 suppresses tumorigenesis of cervical cancer through regulating the miR-454-3p/FRMD6-Hippo axis [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 33.
- [18] GUO W, MA J, GUO S, et al. A20 regulates the therapeutic effect of anti-PD-1 immunotherapy in melanoma [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001866.