

• 论 著 •

# 幽门螺杆菌感染性胃癌组织 TPM1、WASF3 的表达水平及其与患者临床病理特征及预后的关系\*

王 鹏<sup>1</sup>, 冯纳欣<sup>1</sup>, 刘泽阳<sup>1</sup>, 庞 新<sup>2△</sup>

1. 保定市第二医院肿瘤内科血液科, 河北保定 071000; 2. 河北大学附属医院全科医学科, 河北保定 071000

**摘要:**目的 探讨幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染性胃癌组织原肌球蛋白 1(TPM1)、Wiskott-Aldrich 综合征蛋白家族成员 3(WASF3)的表达水平及其与患者临床病理特征及预后的关系。方法 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月保定市第二医院收治的 163 例 *H. pylori* 阳性(*H. pylori* 阳性胃癌组)及 117 例阴性胃癌患者(*H. pylori* 阴性胃癌组)的组织标本,采用免疫组化法检测 TPM1 和 WASF3 表达水平,分析其与患者临床病理参数及生存预后的关联,并构建预测模型。结果 *H. pylori* 阳性胃癌组织中 WASF3 表达率显著升高,TPM1 降低(均  $P < 0.05$ ),二者均与低分化、深浸润、晚期 TNM 分期及淋巴结转移相关( $P < 0.05$ )。*H. pylori* 阳性胃癌患者中 TPM1 阴性、WASF3 阳性者总生存率(OS)较差( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,TPM1 阳性是 *H. pylori* 阳性胃癌患者预后不良的保护因素,而 TNM III 期、淋巴结转移和 WASF3 阳性是危险因素( $P < 0.05$ )。列线图模型及 TPM1+WASF3 联合指标均显示较高的预测价值(曲线下面积分别为 0.845 和 0.811)。结论 TPM1 低表达与 WASF3 高表达与 *H. pylori* 阳性胃癌的不良病理特征及预后密切相关,对应的列线图模型有较高的预后评估价值。

**关键词:**胃癌; 幽门螺杆菌感染; 原肌球蛋白 1; Wiskott-Aldrich 综合征蛋白家族成员 3; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.009

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2026)08-0943-08

文献标志码:A

## Expression levels of TPM1 and WASF3 in gastric cancer tissue with helicobacter pylori infection and their relationship between clinical pathological characteristics and prognosis of patients\*

WANG Peng<sup>1</sup>, FENG Naxin<sup>1</sup>, LIU Zeyang<sup>1</sup>, PANG Xin<sup>2△</sup>

1. Department of Oncology and Hematology, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of General Practice, Hebei University Affiliated Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of tropomyosin 1 (TPM1) and Wiskott-Aldrich syndrome protein family member 3 (WASF3) in gastric cancer tissue with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and their relationship between clinical pathological characteristics and prognosis of patients. **Methods** Tissue samples were collected from totally 163 patients with *H. pylori*-positive gastric cancer (*H. pylori*-positive gastric cancer group) and 117 *H. pylori*-negative patients (*H. pylori*-negative gastric cancer group) between January 2018 and December 2019. The expression levels of TPM1 and WASF3 was detected using immunohistochemistry. Their associations with clinicopathological features and survival prognosis were analyzed, and a predictive model was constructed. **Results** WASF3 expression was significantly higher, while TPM1 expression was lower in *H. pylori*-positive gastric cancer tissues (all  $P < 0.05$ ). Both markers were associated with poor differentiation, deep invasion, advanced TNM stage, and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). Among *H. pylori*-positive patients, those with TPM1-negative or WASF3-positive expression exhibited lower overall survival (OS) rates ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic analysis identified TPM1 positivity as a protective factor against poor prognosis, while TNM stage III, lymph node metastasis, and WASF3 positivity were risk factors ( $P < 0.05$ ). The nomogram model and the combination of TPM1 and WASF3 both demonstrated high predictive value, with area under the curve of 0.845 and 0.811, respectively. **Conclusion** Low TPM1 expression and high WASF3 expression are closely associated with adverse clinicopathological features

\* 基金项目:2022 年度河北省医学科学研究项目(20220293)。

作者简介:王鹏,男,副主任医师,主要从事肿瘤学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:PX963963@126.com。

and poor prognosis in *H. pylori*-positive gastric cancer. The constructed nomogram model shows relatively high prognostic evaluation value.

**Key words:** gastric cancer; *Helicobacter pylori* infection; tropomyosin 1; Wiskott-Aldrich syndrome protein family member 3; clinical pathological characteristics; prognosis

胃癌是全球范围内高发的恶性肿瘤,其疾病负担显著,根据 2022 年全球癌症统计数据,胃癌发病率在所有癌症中位列第 5 位,年新增病例数约达 97 万例,其病死率也高居第 5 位,年死亡病例数约 66 万例,仅次于肺癌、结直肠癌、肝癌和乳腺癌<sup>[1-2]</sup>。幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染是胃癌发生和发展的危险因素之一,*H. pylori* 感染通过引发慢性炎症、调控细胞增殖与侵袭、诱导表观遗传改变及遗传学异常等多种机制,激活癌基因并抑制抑癌基因,从而驱动胃癌的发生与发展<sup>[3]</sup>。但 *H. pylori* 阳性胃癌预后的相关标志物较少,探寻相关标志物有助于指导临床治疗和改善患者预后。原肌球蛋白 1(TPM1)属于原肌球蛋白家族的一员,在肝细胞癌中 TPM1 发挥抑癌基因作用,TPM1 表达缺失可抑制肿瘤细胞凋亡,促使其增殖、侵袭和转移<sup>[4]</sup>。研究显示,TPM1 表达水平与胃癌患者生存率有关,且 TPM1 对于胃癌具有一定的预测价值<sup>[5]</sup>。Wiskott-Aldrich 综合征蛋白家族成员 3(WASF3)是一种肿瘤因子,其在癌细胞侵袭/转移中也发挥重要作用<sup>[6]</sup>。既往报道显示沉默 WASF3 可促进胃癌细胞凋亡,而 *H. pylori* 感染可通过细胞增殖、侵袭介导

胃癌的发生发展<sup>[7-8]</sup>。基于此,本研究拟探讨 *H. pylori* 感染胃癌组织 TPM1、WASF3 的表达及其与患者临床病理特征及预后的关系,旨在为临床预后评估和治疗提供参考。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月保定市第二医院(下称本院)收治的 163 例 *H. pylori* 阳性胃癌患者。纳入标准:(1) 13C-呼气试验检测 *H. pylori* 阳性;(2)行根治性胃癌切除术,病理学证实为胃癌;(3)年龄 18 周岁以上;(4)术前未进行放疗和化疗。排除标准:(1)合并其他实体肿瘤、血液肿瘤;(2)胃癌根治术禁忌证;(3)合并严重心血管疾病、免疫疾病、感染性疾病;(4)临床资料不完整、石蜡包埋肿瘤组织不能满足检测需求;(5)患者及其家属书面知情同意。另选择同期本院收治的 117 例 *H. pylori* 阴性胃癌患者,均病理学证实为胃癌,13C-呼气试验证实为 *H. pylori* 阴性。*H. pylori* 阳性胃癌和 *H. pylori* 阴性胃癌一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究获得本院医学伦理会批准(2018009)。

表 1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	<i>H. pylori</i> 阳性胃癌组(n=163)	<i>H. pylori</i> 阴性胃癌组(n=117)	$\chi^2$	P
年龄(岁)			2.687	0.101
≥60	105(64.42)	64(54.70)		
<60	58(35.58)	53(45.30)		
性别			0.103	0.748
男	93(57.06)	69(58.97)		
女	70(42.94)	48(41.03)		
病理类型			2.357	0.670
腺癌	105(64.42)	83(70.94)		
腺鳞癌	32(19.63)	19(16.24)		
印戒细胞癌	13(7.98)	10(8.55)		
未分化细胞癌	10(6.13)	4(3.42)		
髓样癌	3(1.84)	1(0.85)		
肿瘤最大径(cm)			0.117	0.732
≥4	83(50.92)	62(52.99)		
<4	80(49.08)	55(47.01)		
分化程度			0.484	0.785
低度分化	65(39.88)	51(43.59)		
中度分化	54(33.13)	38(32.48)		
高度分化	44(26.99)	28(23.93)		

续表 1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	H. pylori 阳性胃癌组(n=163)	H. pylori 阴性胃癌组(n=117)	$\chi^2$	P
浸润深度			1.410	0.235
黏膜及黏膜下层	93(57.06)	75(54.10)		
肌层、浆膜下以及其外	70(42.94)	42(35.90)		
TNM 分期			1.932	0.165
I~II 期	91(55.83)	75(64.10)		
III 期	72(44.17)	42(35.90)		
淋巴转移			3.298	0.069
是	63(38.65)	33(28.21)		
否	100(61.35)	84(71.79)		

**1.2 TPM1、WASF3 检测** 取手术切除的 H. pylori 阳性胃癌组织、H. pylori 阴性胃癌组织、H. pylori 阳性和 H. pylori 阴性胃癌癌旁组织(距离癌组织至少 5 cm),制作石蜡包埋切片。石蜡切片经常规脱蜡和水化处理,用 3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性,置于含枸橼酸缓冲液的高压锅中进行抗原修复,室温孵育 30 min。加入购自英国 Abcam 公司的一抗兔抗人 TPM1、WASF3 单克隆抗体(1:100 稀释)4℃过夜,加入二抗羊抗人 IgG(1:400),37℃孵育 30 min 洗涤。37℃链霉亲和素化辣根过氧化物酶中孵育 15 min,加入 3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐显色,蒸馏水洗涤终止显色反应,苏木精染色,乙醇梯度中脱水,二甲苯清除,中性胶密封载玻片。由本院病理科两名经验丰富的资深病理学家进行结果,以细胞质或细胞核中出现棕黄色颗粒阳性,结合阳性细胞百分比(0 分为≤5%,1 分为>5%~25%,2 分为>25%~50%,3 分为>50%~75%,4 分为>75%~100%)和染色强度(无染色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分)评价,2 个评分相乘积分 0~7 分为阴性表达,8~12 分为阳性表达<sup>[9]</sup>。

**1.3 随访** 出院后通过门诊复查和电话形式对所有 H. pylori 阳性胃癌患者随访 5 年,截止时间为 2024 年 12 月。统计总生存情况,总生存时间为自病理确诊至全因死亡日的时间间隔。对随访截止时仍存活或失访的患者,生存时间按末次随访日计算并标记为删失数据。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,TPM1、WASF3 等计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,采用多因素 Cox 回归方程分析 H. pylori 阳性胃癌患者预后的因素,并据以构建预后预测的 Nomogram 列线图模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测评估价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TPM1、WASF3 阳性表达率比较** H. pylori 阳

性胃癌组织 TPM1 阳性表达率低于 H. pylori 阴性胃癌组织( $P<0.05$ ),H. pylori 阳性胃癌组织 WASF3 阳性表达率高于 H. pylori 阴性胃癌组织( $P<0.05$ );H. pylori 阳性癌旁组织 TPM1 阳性表达率与 H. pylori 阴性癌旁组织比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ ),H. pylori 阴性癌旁组织 WASF3 阳性表达率高于 H. pylori 阴性癌旁组织( $P<0.05$ )。H. pylori 阳性胃癌组织 TPM1 阳性表达率低于 H. pylori 阳性癌旁组织( $P<0.05$ ),H. pylori 阳性胃癌组织 WASF3 阳性表达率高于 H. pylori 阳性癌旁组织( $P<0.05$ );H. pylori 阴性胃癌组织 TPM1 阳性表达率低于 H. pylori 阴性癌旁组织( $P<0.05$ ),H. pylori 阴性胃癌组织 WASF3 阳性表达率高于 H. pylori 阴性癌旁组织( $P<0.05$ )。见图 1、表 2。

表 2 TPM1、WASF3 阳性表达率比较[n(%)]

组别	n	TPM1		WASF3	
		胃癌组织	癌旁组织	胃癌组织	癌旁组织
H. pylori 阳性	163	68(41.72)	119(73.01)*	91(55.83)	32(19.63)*
H. pylori 阴性	117	69(58.97)	84(71.79)*	45(38.46)	12(10.26)*
$\chi^2$		8.117	0.050	8.224	4.520
P		0.004	0.823	0.004	0.033

注:与同组胃癌组织比较,\* $P<0.05$ 。

**2.2 TPM1、WASF3 表达与临床病理特征的关系** TPM1、WASF3 与 TNM 分期、浸润深度、分化程度、淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),与其他临床资料无关( $P>0.05$ )。见表 3。

**2.3 TPM1、WASF3 表达与 H. pylori 阳性胃癌患者预后的关系** 5 年随访期间 3 例失访,98 例死亡,62 例存活。TPM1 阴性表达的 H. pylori 阳性胃癌患者 5 年累积生存率(OS)低于 TPM1 阳性表达的 H. pylori 阳性胃癌(30.11% vs. 50.75%, $\chi^2=4.073$ , $P=0.044$ )。WASF3 阴性表达的 H. pylori 阳性胃癌患者 5 年 OS 高于 WASF3 阳性表达的 H. pylori 阳性胃癌(49.30% vs. 30.34%, $\chi^2=4.586$ , $P=0.032$ )。见表 4、图 2。

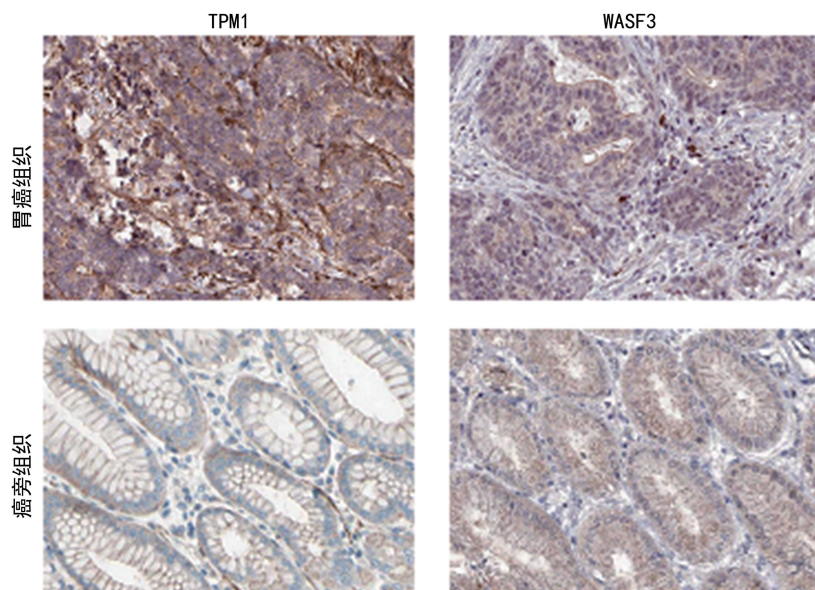


图 1 免疫组化法检测 TPM1、WASF3 阳性表达(×400)

表 3 TPM1、WASF3 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	TPM1			WASF3		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
年龄(岁)			0.158	0.691		0.745	0.388
≥60	105	45(66.18)			56(61.54)		
<60	58	23(33.82)			35(38.46)		
性别			0.066	0.798		2.458	0.117
男	93	38(55.88)			47(51.65)		
女	70	30(44.12)			44(48.35)		
病理类型			5.121	0.275		5.986	0.200
腺癌	105	39(57.35)			59(64.84)		
腺鳞癌	32	18(26.47)			22(24.18)		
印戒细胞癌	13	7(10.29)			6(6.59)		
未分化细胞癌	10	3(4.41)			3(3.30)		
髓样癌	3	1(1.47)			1(1.10)		
肿瘤最大径(cm)			1.932	0.165		0.044	0.834
≥4	83	39(57.35)			47(51.65)		
<4	80	29(42.65)			44(48.35)		
分化程度			16.678	<0.001		16.224	<0.001
高度分化	44	28(41.18)			14(15.38)		
中度分化	54	24(35.29)			31(34.07)		
低度分化	65	16(23.53)			46(50.55)		
浸润深度			6.928	0.008		6.369	0.012
黏膜及黏膜下层	93	47(69.12)			44(48.35)		
肌层、浆膜下及以外	70	21(30.88)			47(51.65)		
TNM 分期			12.464	<0.001		16.538	<0.001
I ~ II 期	91	49(72.06)			38(41.76)		
III 期	72	19(27.94)			53(58.24)		
淋巴结转移			9.168	0.002		6.429	0.011
是	63	17(25.00)			43(47.25)		
否	100	51(75.00)			48(52.75)		

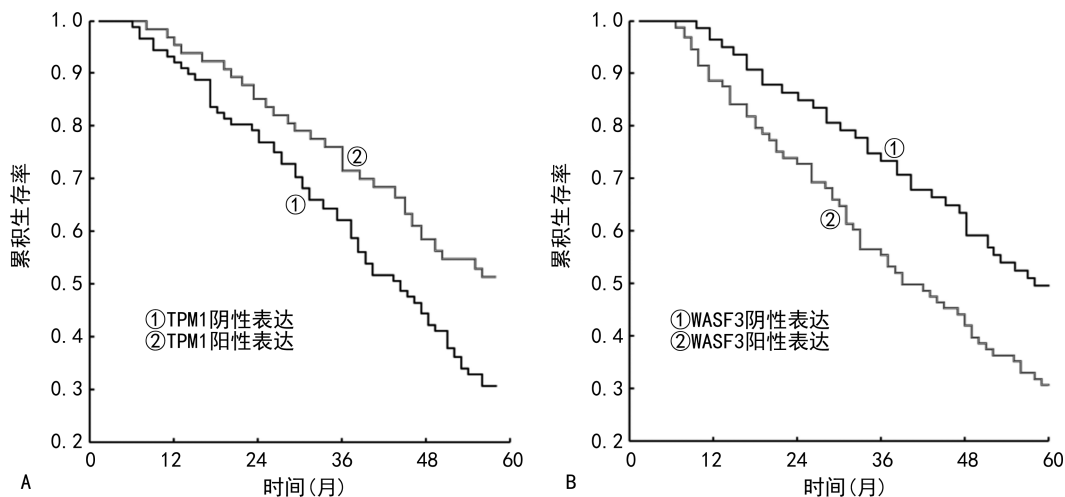
2.4 单因素和多因素 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归:建立 Cox 比例风险回归模型,以 H. pylori 阳性胃

癌患者预后为因变量(赋值:0=存活,1=死亡,t=生存期),以病理类型、肿瘤最大径、年龄、TNM 分期、分

化程度、性别、浸润深度、淋巴结转移、TPM1、WASF3 为自变量。单因素 Cox 回归显示：TNM 分期、分化程度、TPM1、浸润深度、WASF3、淋巴结转移与 H. pylori 阳性胃癌患者预后不良有关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。以单因素分析中呈现显著意义的指标作为自变量，并采用逐步后退法 ( $\alpha_{进} = 0.05, \alpha_{退} = 0.10$ )。多因素 Cox 回归结果显示：TPM1 阳性表达是 H. pylori 阳性胃癌患者预后不良的保护因素，TNM 分期 III 期、淋巴结转移、WASF3 阳性表达是危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 4 TPM1、WASF3 表达与 H. pylori 阳性胃癌患者预后的关系

组别	总数 (n=163)	未失访 (n=160)	5 年生存 [n(%)]	$\chi^2$	P
TPM1 阴性表达	95	93	28(30.11)	4.073	0.044
TPM1 阳性表达	68	67	34(50.75)		
WASF3 阴性表达	72	71	35(49.30)	4.586	0.032
WASF3 阳性表达	91	89	27(30.34)		



注：A 为 TPM1 表达与 H. pylori 阳性胃癌患者 5 年累积生存率的关系；B 为 WASF3 阴性表达与 H. pylori 阳性胃癌患者 5 年累积生存率的关系。

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线图

表 5 单因素 Cox 回归分析

影响因素	哑变量赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	HR (95%CI)
年龄	0 = <60 岁, 1 = $\geq 60$ 岁	0.136	0.148	0.850	0.356	1.146(0.859~1.528)
性别	0 = 女, 1 = 男	0.143	0.180	0.633	0.426	1.154(0.811~1.642)
病理类型	0 = 其他, 1 = 腺癌	0.104	0.097	1.156	0.282	1.11(0.917~1.342)
肿瘤最大径	0 = <4 cm, 1 = $\geq 4$ cm	0.153	0.323	0.225	0.635	1.165(0.619~2.195)
分化程度	0 = 中高度分化, 1 = 低度分化	0.506	0.182	7.748	0.005	1.658(1.161~2.370)
浸润深度	0 = 黏膜及黏膜下层, 1 = 肌层、浆膜下以及其外	0.405	0.151	7.202	0.007	1.499(1.115~2.016)
TNM 分期	0 = I-II 期, 1 = III 期	0.579	0.164	12.459	<0.001	1.784(1.294~2.461)
淋巴结转移	0 = 否, 1 = 是	0.419	0.095	19.277	<0.001	1.52(1.262~1.832)
TPM1	0 = 阴性, 1 = 阳性	-0.386	0.104	13.696	<0.001	0.680(0.554~0.833)
WASF3	0 = 阴性, 1 = 阳性	0.351	0.115	9.368	0.002	1.421(1.134~1.780)

表 6 多因素 Cox 回归分析

影响因素	哑变量赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
常数	—	-0.335	0.157	4.533	—	—
TNM 分期	III 期 = 1, I-II 期 = 0	0.415	0.157	6.967	0.008	1.515(1.113~2.060)
淋巴结转移	是 = 1, 否 = 0	0.503	0.180	7.799	0.005	1.653(1.162~2.353)
TPM1	阳性 = 1, 阴性 = 0	-0.457	0.129	12.465	<0.001	0.633(0.492~0.815)
WASF3	阳性 = 1, 阴性 = 0	0.516	0.199	6.735	0.009	1.675(1.134~2.475)

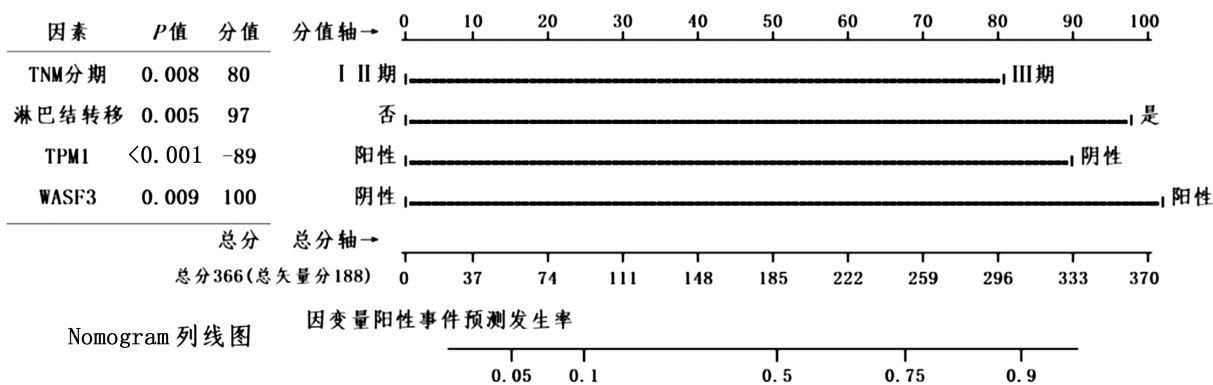
注：—表示无数据。

2.5 TPM1、WASF3 等对 H. pylori 阳性胃癌患者预后的预测评估价值分析 由上多因素回归得 H. pylori

阳性胃癌患者预后的风险概率表达式： $\text{Logit}(P/(1-P)) = -0.335 + 0.415 \times \text{TNM 分期} + 0.503 \times \text{淋}$

巴结转移-0.457×TPM1+0.516×WASF3。以其构建 Nomogram 列线图预测模型(图 3),以 98 例死亡资料为阳性样本,62 例存活资料为阴性样本,行 ROC 曲线分析(图 4),结果发现:由 TPM1、WASF3 及 TNM 分期、淋巴转移指征构建的 4 因子联合预测

模型,有较高的对 H. pylori 阳性胃癌患者预后的预测评估价值 AUC 达 0.845(95%CI:0.715~0.966)。另也对 TPM1+WASF3(即该两因子联合应用)进行了应用评估,其 AUC 达 0.811(95%CI:0.634~0.958),提示其对预后的预测价值亦较高。见表 7。



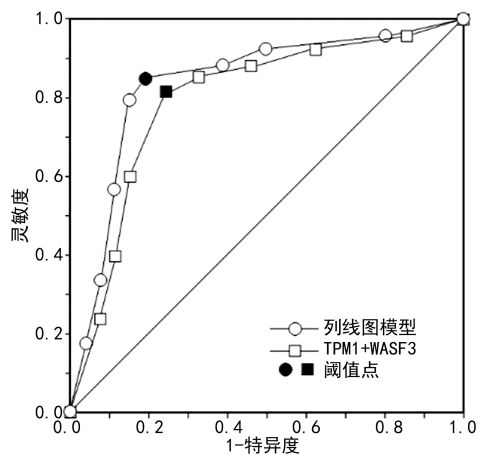
回归风险模型:  $\text{Logit}(P/1-P) = -0.335 + 0.415 \times \text{TNM分期} + 0.503 \times \text{淋巴结转移} - 0.457 \times \text{TPM1} + 0.516 \times \text{WASF3}$

图 3 H. pylori 阳性胃癌患者预后的列线图风险概率预测模型

表 7 TPM1、WASF3 等对 H. pylori 阳性胃癌患者预后的预测评估价值分析

指标	AUC(95%CI)	阈值	灵敏度(n/n)	特异度(n/n)	约登指数	准确度(n/n)
列线图模型	0.845(0.715~0.966)	0.49	0.847(83/98)	0.810(34/42)	0.657	0.836(117/140)
TPM1+WASF3	0.811(0.634~0.958)	0.03	0.816(80/98)	0.762(32/42)	0.578	0.800(112/140)

注:阈值为列线图模型值计算的虚拟参数。



### 3 讨论

胃癌是全球高发病率和死亡率的恶性肿瘤, H. pylori 感染被认为与慢性萎缩性胃炎、胃肠道化生、异型增生等胃癌癌前病变的发展有关, H. pylori 可产生细胞毒素相关基因 a<sup>[10]</sup> 和空泡化细胞毒素 A<sup>[11]</sup>, 其中细胞毒素相关基因 a 进入胃上皮细胞产生一种可诱导癌变的癌蛋白, 空泡化细胞毒素 A 可干扰线粒体膜、阻断 T 淋巴细胞增殖和诱发炎症反应, 增加胃癌的患病风险; 此外 H. pylori 的毒力因子可通过诱导炎症反应以及诱导细胞形态学变化, 造成细胞异常运动和增殖进而诱发胃癌癌变<sup>[12-13]</sup>。但临床目前对于 H. pylori 所致的阳性胃癌缺乏预后相关标志

物, 因而寻找新的标志物对于患者预后的改善具有重要意义。

TPM1 是一种广泛表达的肌动蛋白结合蛋白, 对肌动蛋白的调控和稳定至关重要。TPM1 基因表达异常会直接影响细胞形态的变化, 在肿瘤发生发展中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。研究表明, TPM1 缺失可促进前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[16]</sup>; 其表达下调还能增强结直肠癌的增殖与血管生成<sup>[17]</sup>; 在膀胱癌中, TPM1 呈低表达, 而上调其表达可抑制增殖并促进凋亡<sup>[18]</sup>。本研究发现胃癌组织中 TPM1 阳性表达率降低, 且 TPM1 在 H. pylori 阳性胃癌组织中表达率更低, GAMAL 等<sup>[19]</sup>报道也指出 TPM1 在 H. pylori 阳性胃癌患者中表达低于 H. pylori 阴性患者, H. pylori 可能通过 DNA 甲基化和表观遗传下调抑癌基因表达, 介导胃癌发生<sup>[20]</sup>。本研究进一步分析表明, TPM1 低表达与 H. pylori 阳性胃癌的低分化、深浸润、晚期 TNM 分期及淋巴结转移密切相关, 而 TPM1 高表达则是该类患者生存率的保护因素。其机制可能涉及以下多个方面: 首先, TPM1 作为一种重要的细胞骨架蛋白, 在多种细胞中与肌动蛋白结合, 增强非肌肉细胞的机械功能并维持细胞骨架稳定性。TPM1 的表达下调会破坏肌动蛋白丝的组装与稳定性, 导致由血管内皮、组织层和细胞外基质构成的生理屏障完整性受损。这种结构紊乱为胃癌细胞突破组织限制、发生侵袭和迁移创造了条件, 从而促进肿

瘤恶性进展<sup>[21]</sup>。其次,TPM1 的缺失还可通过影响关键信号通路加剧胃癌发展。研究表明,TPM1 表达不足可使 B 淋巴细胞瘤-2 与 P53 信号通路失活,削弱细胞凋亡控制能力,进而促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭行为<sup>[22]</sup>。总之,TPM1 在 *H. pylori* 阳性胃癌中可能通过维持细胞骨架完整性和调控凋亡相关信号通路发挥抑癌作用。因此,上调 TPM1 表达有望成为抑制胃癌细胞增殖与迁移、改善患者预后的潜在策略。

WASF3 是一个关键的支架蛋白,可促进细胞运动和基质重塑,以保护组织免受破坏和损害,但是在恶性肿瘤背景下,癌细胞利用这一过程局部侵入并转移到全身<sup>[23]</sup>。研究表明,WASF3 在乳腺癌中高表达并可增强癌细胞的侵袭与远处转移能力<sup>[24]</sup>;在胃癌中,WASF3 则与 PIWIL1 协同作用,共同促进癌细胞迁移和侵袭等恶性行为<sup>[25]</sup>。本研究发现,在 *H. pylori* 阳性胃癌组织中 WASF3 的阳性表达率显著升高,提示 WASF3 可能在 *H. pylori* 相关胃癌的发生机制中发挥促癌作用,且 *H. pylori* 感染可能诱导其表达上调。进一步分析显示,WASF3 的高表达与 *H. pylori* 阳性胃癌的恶性临床病理特征,如低分化、深浸润、晚期 TNM 分期及淋巴结转移,及较低生存率显著相关。分析机制为,WASF3 作为调控肿瘤细胞运动、侵袭及转移的关键蛋白,主要通过以下途径促进胃癌进展:一方面,WASF3 通过与 Arp2/3 复合物、小 GTP 酶形成功能复合体,精准调控肌动蛋白丝的聚合、分支及排列,为胃癌细胞迁移提供结构支撑与动力来源;另一方面,上皮-间质转化是胃癌细胞摆脱上皮特性、获得间质特性的关键,WASF3 是上皮-间质转化程序的重要调控者,WASF3 通过激活 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  信号通路,抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$  的激酶活性,导致其下游的转录因子锌指转录因子磷酸化受阻,未磷酸化的锌指转录因子可稳定进入细胞核,结合 E-钙黏蛋白基因的启动子区,抑制其转录表达;同时,锌指转录因子还可上调 N-钙黏蛋白、波形蛋白的表达,促使上皮-间质转化,从而促进细胞获得侵袭与转移特性<sup>[26-27]</sup>。此外,肿瘤血管是胃癌细胞进入循环系统血行转移的主要通道,WASF3 表达上调还可能通过增强肿瘤血管侵犯能力,进一步促进胃癌进展与转移,导致患者预后不良<sup>[28]</sup>。

本研究有以下不足之处:(1)本研究属于单中心研究,样本来源单一,有待后续加大样本量开展多中心研究以进一步验证。(2)*H. pylori* 感染性胃癌发病机制复杂,涉及遗传、炎症反应和表观遗传等,本研究仅初步探讨了 TPM1、WASF3 与 *H. pylori* 阳性胃癌患者临床病理特征及预后的关系,对于 TPM1、WASF3 二者是否存在相互作用以及二者相互作用是否促进肿瘤的发生发展尚待进一步深入研究。

综上所述,在 *H. pylori* 阳性胃癌组织中,WASF3 表达上调而 TPM1 表达下调,二者均与肿瘤的低分化、晚期 TNM 分期、深浸润、淋巴结转移及不良预后显著相关。本研究 ROC 曲线分析结果提示,TPM1 与 WASF3 表达水平显示出较好的预后判别能力,表明其有望作为 *H. pylori* 阳性胃癌潜在的预后分子标志物,但仍需更大样本及进一步功能实验加以验证。

## 参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 侯健, 李静. NR6A1 与胃癌预后免疫调节的生物信息学分析[J]. 锦州医科大学学报, 2025, 46(1): 56-64.
- [3] CAO L, ZHU S, LU H, et al. Helicobacter pylori-induced rasal2 through activation of nuclear factor- $\kappa$ B promotes gastric tumorigenesis via  $\beta$ -catenin signaling axis[J]. Gastroenterology, 2022, 162(6): 1716-1731.
- [4] TIAN Z, ZHAO J, WANG Y. The prognostic value of TPM1-4 in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Med, 2022, 11(2): 433-446.
- [5] 关晓英. ARHGAP11A 通过 TPM1 调控肌动蛋白微丝形成促进胃癌迁移和侵袭的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [6] CHANDNANI N, MANDAL A, GUPTA I, et al. Association of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) in epigenetic regulation of B cell differentiation in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Med Oncol, 2023, 41(1): 28.
- [7] SILVA J, OMAR N, SITTARAMANE V, et al. Identification of small molecules that suppress cell invasion and metastasis promoted by WASF3 activation[J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20662.
- [8] REYES V E. Helicobacter pylori and its role in gastric cancer[J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1312.
- [9] FEDCHENKO N, REIFENRATH J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry results in the bone tissue - a review [J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 221.
- [10] WANG J, DENG R, CHEN S, et al. Helicobacter pylori CagA promotes immune evasion of gastric cancer by up-regulating PD-L1 level in exosomes[J]. iScience, 2023, 26(12): 108414.
- [11] KARBALAEI M, TALEBI BEZMIN ABADI A, KEIKHA M. Clinical relevance of the cagA and vacA s1m1 status and antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 573.
- [12] 李宁, 李晓, 高伟芳, 等. 血清 PGR、G-17、TK1、RHBDD1 联合幽门螺杆菌抗体对萎缩性胃炎与早期胃癌的鉴别价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 918-921.
- [13] 尹硕鑫, 李舒萍, 李安过, 等. 根除幽门螺杆菌预防胃癌发生的研究进展[J]. 广西医学, 2023, 45(2): 212-214.

- [14] 赵阳,常富江,葛雷,等.膀胱癌诊断与预后相关基因 TPM1 和 CALD1 的筛选及验证[J]. 肿瘤防治研究, 2021,48(9):827-832.
- [15] 金燕,宋启斌. TPM1 在食管鳞癌预后和免疫浸润中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2023,43(11):1937-1947.
- [16] DAI Y,GAO X. Inhibition of cancer cell-derived exosomal microRNA-183 suppresses cell growth and metastasis in prostate cancer by upregulating TPM1[J]. *Cancer Cell Int*, 2021,21(1):145.
- [17] LI C,HONG S,HU H, et al. MYC-induced upregulation of Lncrna ELFN1-AS1 contributes to tumor growth in colorectal cancer via epigenetically silencing TPM1 [J]. *Mol Cancer Res*, 2022,20(11):1697-1708.
- [18] JIANG S,MA J,WEI S, et al. Identification of hub genes associated with progression and prognosis of bladder cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. *Arch Esp Urol*, 2022,75(9):779-790.
- [19] GAMAL N S,ASHRAF S,HESHAM N, et al. Immunohistochemical expression of cd90, cd133, and tpml in relation to gastric cancer and h. pylori association[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023,24(6):2121-2127.
- [20] SALVATORI S,MARAFINI I,LAUDISI F, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2895.
- [21] WILKEN M B,FONAR G,QIU R, et al. Tropomyosin 1 deficiency facilitates cell state transitions and enhances hemogenic endothelial cell specification during hematopoiesis[J]. *Stem Cell Reports*, 2024,19(9):1264-1276.
- [22] MENDEZ-FLORES R G,MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ D E,VEGA-DE LA TORRE D E, et al. Role of Bcl-2, p53, and Ki-67 expression in basal cell carcinoma and their association with aggressive and non-aggressive histological phenotypes[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022,39(3):517-523.
- [23] LIMAYE A J,BENDZUNAS G N,WHITTAKER M K, et al. In silico optimized stapled peptides targeting wasf3 in breast cancer[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022,13(4):570-576.
- [24] MOKHTARI M,KHOSHBAKHT S,ESMAEIL AK-BARI M, et al. WASF3 overexpression affects the expression of circular RNA hsa-circ-0100153, which promotes breast cancer progression by sponging hsa-miR-31, hsa-miR-767-3p, and hsa-miR-935 [J]. *Heliyon*, 2023,9(12):e22874.
- [25] HU D,WANG L,CHEN X, et al. Impact of piwil1 single nucleotide polymorphisms on gastric cancer risk in a chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023,27(6):185-192.
- [26] WU S,LIU Y,WANG X, et al. PSIP1 promotes gefitinib resistance in lung adenocarcinoma by inducing the expression of WASF3 and its downstream ITGB3/AKT signaling[J]. *Clin Transl Oncol*, 2025,27(2):507-517.
- [27] KANSAKAR U,WANG W,MARKOVIC V, et al. Phosphorylation of the proline-rich domain of WAVE3 drives its oncogenic activity in breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):3868.
- [28] NIE Y,LIANG X,LIU S, et al. WASF3 knockdown sensitizes gastric cancer cells to oxaliplatin by inhibiting atg12-mediated autophagy[J]. *Am J Med Sci*, 2020,359(5):287-295.

(收稿日期:2025-09-11 修回日期:2025-11-29)

(上接第 942 页)

- [12] WANG L,KOELINK P J,GARSSSEN J, et al. Gut microbiome and transcriptomic changes in cigarette smoke-exposed mice compared to COPD and CD patient datasets [J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(7):4058.
- [13] 王洁英,韩田田,刘娜,等. 支气管哮喘合并 MP 感染患儿血清 sCD40L 和 Ficolin-3 及 MDC 水平及与免疫功能的关系[J]. *热带医学杂志*, 2023,23(11):1533-1536.
- [14] 朱芳丽,马厉英,马晓莹,等. 急性胰腺炎患者血清 CXC 趋化因子配体 10 和 CC 类趋化因子 22 水平与疾病严重程度关系及临床诊断价值研究[J]. *陕西医学杂志*, 2024,53(6):788-792.
- [15] 周艳阳,陈立平,郭海霞,等. 血清 Th1/Th2 趋化因子 CXCL10,CCL22 水平与溃疡性结肠炎患者疾病活动度的关系[J]. *海南医学*, 2024,35(4):527-531.
- [16] WANG Z,JIANG L,ZHANG D, et al. USP13-mediated IRAK4 deubiquitination disrupts the pathological symptoms of lipopolysaccharides-induced sepsis[J]. *Microbes Infect*, 2021,23(9-10):1-6.
- [17] WOHNHAAS C T,BABLER K,WATSON C K, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced lung inflammation and tissue remodeling [J]. *Front Immunol*, 2024,15(1):1-24.
- [18] 周丽霞,蔡冬,许花芬. 血清 IRAK4、FOXO3a 水平与新生儿支气管肺发育不良的关系[J]. *发育医学电子杂志*, 2023,11(6):428-433.
- [19] 王刚,王欢,高飞. 血清 IL-33, IRAK4, CCR5 表达水平与创伤性脑出血患者并发急性缺血性脑卒中的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2025,25(10):1641-1648.
- [20] 柴景伟,薛洪刚,李丹. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 Clara 细胞蛋白-16 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达与病情严重程度的相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023,22(18):1946-1950.
- [21] 崔丽平,辛大永,李霞. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 MCP-4、TRPC6 水平与肺功能及病情严重程度的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2024,29(9):1340-1344.
- [22] 郝春艳,吉泽,成苏杭,等. 血清 miR-155 联合 sCD14 水平判断慢性阻塞性肺疾病预后的临床分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2024,17(1):87-90.

(收稿日期:2025-09-02 修回日期:2025-11-15)