

· 论 著 ·

## I ~ II 期 NSCLC 患者手术切除组织中 MNAT1 蛋白表达及意义

陈 琳, 唐桂莹<sup>△</sup>

南京市江宁医院病理科, 江苏南京 210000

**摘要:**目的 检测 I ~ II 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者手术切除组织中细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶组成因子 1(MNAT1)蛋白表达,并探讨其意义。方法 对南京市江宁医院 2018 年 1 月至 2020 年 10 月收治的 96 例 I ~ II 期 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性分析,均实施手术切除,癌组织、癌旁组织均采用免疫组化法检测其 MNAT1 蛋白表达。患者均随访 2 年。结果 癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织( $P < 0.05$ ); I ~ II 期 NSCLC 患者术后 1 年复发率为 30.21%,术后 2 年复发率为 79.17%;癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与临床分期、淋巴结转移、分化程度、胸膜浸润、气道内播散、复发有关;术后 2 年生存与癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达有关( $P < 0.05$ )。结论 I ~ II 期 NSCLC 患者癌组织中 MNAT1 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,与临床分期、淋巴结转移、分化程度、胸膜浸润、气道内播散、复发及术后 2 年生存均有关。

**关键词:**非小细胞肺癌; 细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶组成因子 1; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.018

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)14-1752-04

文献标志码:A

Detection of MNAT1 expression in the surgically resected tissues of I - II stage NSCLC patients and its significance

CHEN Lin, TANG Guiying<sup>△</sup>

Department of Pathology of Nanjing Jiangning hospital, Nanjing, Jiangsu 210000 China

**Abstract: Objective** To detect the expression of menage a trois 1 (MNAT1) in the surgically resected tissues of patients with I - II stage non-small cell lung cancer(NSCLC)and to explore its significance. **Methods** The clinical data of 96 patients with I - II stage NSCLC admitted to the Nanjing Jiangning hospital from January 2018 to October 2020 were reviewed and analyzed. All patients were surgically excised. Immunohistochemical method was used to detect the relative expression of MNAT1 protein. All of the patients were followed up for 2 years. **Results** The positive expression rate of MNAT1 protein in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The 1-year recurrence rate of patients with stage I - II NSCLC was 30.21%, and the 2-year recurrence rate was 79.17%. The positive expression of MNAT1 protein in cancer tissues was related to clinical stage, lymph node metastasis, degree of differentiation, pleural infiltration, intra-airway dissemination and recurrence. The 2-year survival was related to the positive expression of MNAT1 protein in cancer tissues. **Conclusion** The positive expression rate of MNAT1 protein in cancer tissues of patients with stage I - II NSCLC is higher than that in adjacent tissues, which is related to clinical stage, lymph node metastasis, degree of differentiation, pleural infiltration, intra-airway dissemination, recurrence and 2-year survival.

**Key words:** non-small cell lung cancer; menage a trois 1; recurrence

肺癌是我国发病率、死亡率最高的恶性肿瘤,相关资料显示,我国肺癌的年发病率约为 35/10 万人,严重威胁了人们的身体健康与生命安全<sup>[1]</sup>。据统计,全部肺癌病例类型中有将近 80% 为非小细胞肺癌(NSCLC)<sup>[2]</sup>。虽然目前临床已发现多种肺癌分子标志物,如细胞角蛋白-19、组织蛋白酶 D、谷胱甘肽 S-转氨酶等在肺癌的发生、发展中具有重大影响,但是临床治疗疗效仍需提高,迫切需要寻找新的分子标志

物。细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶(CAK)是细胞生长、增殖事件中级联反应的重要调节因子,可参与癌细胞形成。细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶组成因子 1(MNAT1)对 CAK 起到“开关作用”<sup>[3-4]</sup>。已有研究表明,MNAT1 可能参与了 NSCLC 的发生发展过程<sup>[5]</sup>。本研究探讨早期 NSCLC 组织中 MNAT1 表达及其与临床病理特征及患者预后的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将南京市江宁医院 2018 年 1 月至 2020 年 10 月收治的 96 例 I ~ II 期 NSCLC 患者纳入研究,男 59 例,女 37 例;年龄 31 ~ 77 岁,平均(50.34 ± 7.12);29 例发生淋巴结转移;41 例发生胸膜浸润;38 例发生气道内扩散;肿瘤最大径 1.1 ~ 6.8 cm,平均(3.68 ± 0.53)cm。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为 NSCLC<sup>[6]</sup>;(2)临床分期 I ~ II B 期;(3)符合手术切除指征,且实施该术式;(4)随访至少 2 年。排除标准:(1)手术切除前接受放化疗等抗肿瘤治疗者;(2)复发 NSCLC 患者或其他部位恶性肿瘤转移至肺部者;(3)失访者;(4)随访期间意外死亡者;(5)有精神障碍或诊疗依从性差者;(6)临床资料不完整者。的临床资料进行回顾性分析,见表 1。本研究经本院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

**1.2.1 取材与处理** 所有患者均于手术中切取病变及其周围组织,距癌组织边缘 ≥ 2 cm 的组织为癌旁组织。

**1.2.2 MNAT1 蛋白表达检测** 采取免疫组化法对 MNAT1 蛋白表达检测。标本首先 4% 甲醛溶液固定,经石蜡包埋后切片,微波抗原修复,抗体均由 Leica Novocastra 公司提供,严格按照试剂说明书进行操作。添加鼠抗人单克隆抗体,4 °C 孵育过夜,冲洗,滴加兔抗鼠多克隆抗体,室温孵育 40 min,冲洗,滴入二氨基联苯胺(DAB)显色液(四川海诺威科技有限公司),复染、脱水、封片。MNAT1 主要表达于细胞核,将淡棕色、棕色、棕褐色记为阳性染色,将阳性染色细胞 ≥ 20% 记为蛋白阳性表达。

**1.2.3 随访** 所有患者术后均随访 2 年。

**1.3 观察指标** 观察癌组织 MNAT1 蛋白表达的变化,探讨 MNAT1 蛋白阳性表达与不同临床病理特征

以及患者预后的关系。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件做统计学分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

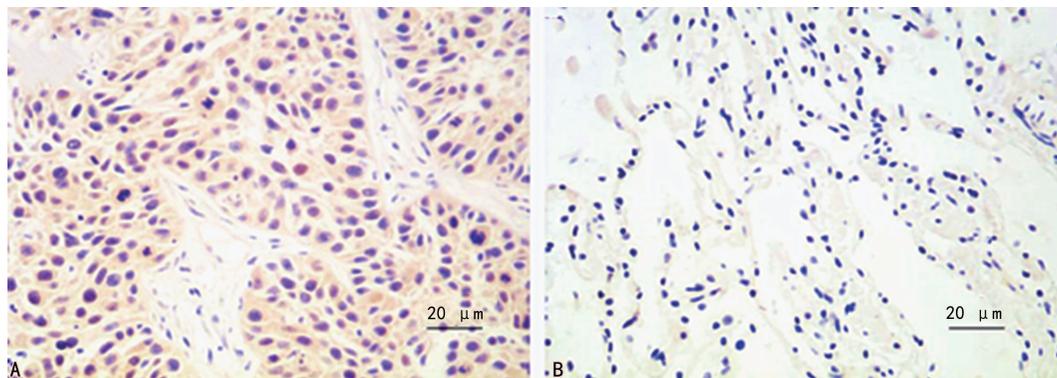
表 1 入选患者的基本资料

项目		<i>n</i>
术前 TNM 分期	I 期	15
	II A 期	60
	II B 期	21
分化程度	低分化/未分化	26
	中高分化	70
病理类型	鳞癌	64
	腺癌	32
病变部位	左肺上叶	19
	左肺下叶	20
	右肺上叶	26
	右肺中叶	10
生长方式	管外型	73
	管内型	16
	管壁型	7

注:生长方式的分类参照文献<sup>[7]</sup>,管外型为肿瘤突破向管外生长,可导致肺门肿块,中心型多;管内型为肿瘤向管腔内生长,可导致管腔阻塞;管壁型为肿瘤沿管壁浸润,可导致管腔狭窄,多见于肺段以上。

## 2 结果

**2.1 癌组织和癌旁组织中 MNAT1 蛋白阳性表达率的比较** 癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达率为 51.04% (49/96),癌旁组织为 10.42% (10/96),前者高于后者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 37.216, P < 0.001$ ,见图 1)。



注:A 为癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达;B 为癌旁组织 MNAT1 蛋白阴性表达。

图 1 癌组织和癌旁组织 MNAT1 蛋白表达检测(×400)

**2.2 MNAT1 蛋白阳性表达与患者临床病理特征的关系** 癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与临床分期、淋

巴结转移、分化程度、胸膜浸润和气道内播散有关,而与患者性别、年龄、最大肿瘤直径、病理类型、生长类

型无关( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达率对比结果[n(%)]

临床、病理特征	n	MNAT1 蛋白阳性表达	$\chi^2$	P
性别				
男性	59	33(55.93)	1.465	0.226
女性	37	16(43.24)		
年龄				
≤60 岁	54	24(44.44)	2.150	0.143
>60 岁	42	25(59.52)		
肿瘤最大径				
≤5 cm	67	32(47.76)	0.955	0.328
>5 cm	29	17(58.62)		
临床分期				
I 期	15	4(26.67)	4.227	0.040
II 期	81	45(55.56)		
淋巴结转移				
有	29	20(68.97)	5.342	0.021
无	67	29(43.28)		
分化程度				
低分化/未分化	26	18(69.23)	4.721	0.030
中高分化	70	31(44.29)		
病理类型				
鳞癌	64	30(46.88)	1.334	0.248
腺癌	32	19(59.38)		
生长方式				
管外型	73	39(53.42)	1.173	0.192
管内型	16	10(62.50)		
管壁型	7	0(0.00)		
胸膜浸润				
有	41	34(82.93)	29.115	<0.001
无	55	15(27.27)		
气道内播散				
是	38	32(84.21)	27.691	<0.001
否	58	17(29.31)		

2.3 癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与患者预后的关系

医院收治的 96 例 I ~ II 期 NSCLC 患者术后 1 年内有 29 例 (30.21%) 复发, 2 年内有 76 例 (79.17%) 复发。癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达患者术后 1 年内和 2 年内复发率均高于癌组织 MNAT1 蛋白阴性表达患者( $\chi^2 = 29.418, 17.029, P < 0.001$ )。

2.4 癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与患者术后死亡的关系

96 例患者中术后 2 年内共有 11 例死亡, 病死率为 11.46%。死亡患者癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达率为 100.00% (11/11), 生存患者为 44.71%

(38/85), 提示癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与患者术后 2 年生存有关( $\chi^2 = 11.795, P = 0.001$ ), 生存曲线见图 3。

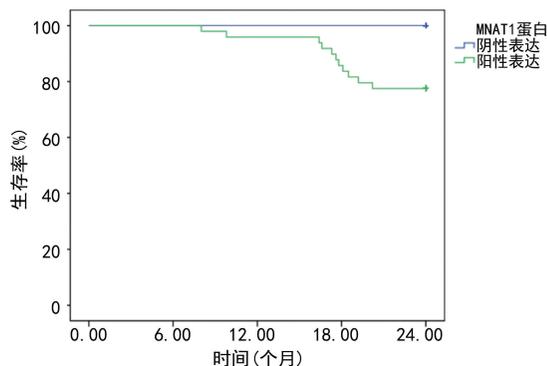


图 3 癌组织 MNAT1 蛋白阳性与阴性表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

MNAT1 是 CAK 的组配因子, 也是 CAK 的重要组成部分, 对 CAK 的活性起到重要作用, CAK 可通过磷酸化调控机体细胞周期进程<sup>[8-9]</sup>。故 MNAT1 对细胞周期进展具有重大作用, 推测很可能能够影响恶性肿瘤的发生和发展。

本次研究旨在探讨早期 NSCLC 癌组织中 MNAT1 的表达及其临床意义, 发现 I ~ II 期 NSCLC 患者手术切除的癌组织中存在 MNAT1 蛋白表达偏高。相关研究表明<sup>[10-11]</sup>, CAK 可通过磷酸化 CDK 上的残基, 进而控制机体细胞周期进程, 对细胞的增殖、代谢、存活、转录调控等生物过程具有重要作用, 也与肿瘤细胞的生长、增殖紧密相关。siRNA 沉默肺癌细胞株 A549 的 MNAT1 表达, 发现其增殖、迁移活性均下降, 且 Akt/p21 信号传导通路被抑制, 推测 MNAT1 表达升高可能是通过激活 Akt/p21 通路促进肺癌的发展, 增强肿瘤的浸润与转移能力的<sup>[12]</sup>。本研究中癌组织中 MNAT1 蛋白阳性表达率高, 推测很可能是通过调控细胞生长、增殖等途径参与 NSCLC 的发生。

另外, 本研究还发现, 96 例 I ~ II 期 NSCLC 患者术后 1 年复发率为 30.21%、术后 2 年复发率为 79.17%, 证实 I ~ II 期 NSCLC 患者术后存在极大复发风险; I ~ II 期 NSCLC 患者癌组织 MNAT 蛋白阳性表达与临床分期、淋巴结转移、分化程度、胸膜浸润、气道内播散均有关, 可知该蛋白阳性表达很可能参与 NSCLC 病情进展。MNAT1 蛋白阳性表达可通过增强细胞的增殖能力促进恶性肿瘤的发生和发展, 与恶性肿瘤的部分临床特征、预后紧密相关<sup>[13-14]</sup>。相关研究发现<sup>[9]</sup>, 在 NSCLC 患者的癌组织中 MNAT1 表达高于正常肺组织, MNAT1 表达水平与淋巴结转移成正相关。此外, 本研究中癌组织 MNAT1 蛋白阳

性表达与 I ~ II 期 NSCLC 患者术后 1 年复发有关,提示该蛋白阳性表达很可能能够增加患者术后复发的风险。相关研究表明<sup>[15]</sup>,低 MNAT1 表达可对细胞迁移产生抑制作用,高 MNAT1 表达可促进细胞的迁移,降低 MNAT1 表达可降低使癌细胞的增殖能力,使细胞周期处于 G1 期,高表达则出现相反情况,即 MNAT1 可通过对 Akt 磷酸化的促进,进而抑制 p21 表达,使细胞增殖加快,导致细胞周期进展加快,患者易复发。另外,本研究中癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与 I ~ II 期 NSCLC 患者术后 2 年生存有关,与上述分析一致,这也印证了癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与 I ~ II 期 NSCLC 患者预后有关的结论。

综上所述,在 NSCLC 癌组织中 MNAT1 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,且癌组织 MNAT1 蛋白阳性表达与临床分期、淋巴结转移、分化程度、胸膜浸润、气道内播散、术后复发和术后 2 年生存均有关,与术后 1 年生存无关。MNAT1 能否成为 NSCLC 防控的新靶点需要进一步研究。

### 参考文献

[1] 孙可欣,郑荣寿,曾红梅,等. 2014 年中国肺癌发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(11):805-811.

[2] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2020,383(18):1711-1723.

[3] 丁伯勇,王玮,咎瑛. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 AG1478 对卵巢癌细胞生物活性及纤溶酶原激活物抑制物 1 的作用机制研究[J]. 癌症进展,2021,19(10):1002-1006.

[4] 刘珍,罗永金,胡晓霞. 基于生物信息学研究细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A 基因与宫颈癌的关系及调控机制[J]. 广西医学,2022,44(12):1378-1383.

[5] ZHANG H, ZENG L, LIU Q, et al. CVB3 VP1 interacts with

MAT1 to inhibit cell proliferation by interfering with Cdk-activating kinase complex activity in CVB3-induced acute pancreatitis[J]. PLoS Pathog,2021,17(2):e1008992.

[6] 赖斯. 肺癌实用指南[M]. 北京:人民军医出版社,2010.

[7] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 2007 中国肺癌临床指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.

[8] QIU C, SU W, SHEN N, et al. MNAT1 promotes proliferation and the chemo-resistance of osteosarcoma cell to cisplatin through regulating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. BMC Cancer,2020,20(1):1187.

[9] 马宁,邢怡桥. 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 的生物学功能与相关疾病治疗[J]. 医学综述,2020,26(2):246-251.

[10] BERNARD M, YANG B, MIGNEAULT F, et al. Autophagy drives fibroblast senescence through MTORC2 regulation[J]. Autophagy,2020,16(11):2004-2016.

[11] HOFFMANN H H, SCHNEIDER W M, ROZEN-GAGNON K, et al. TMEM41B is a pan-flavivirus host factor[J]. Cell,2021,184(1):133-148.

[12] MARTINEZ-REYES I, CARDONA L R, KONG H, et al. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth[J]. Nature,2020,585(7824):288-292.

[13] LI M, JIN S, CAO Y, et al. Emodin regulates cell cycle of non-small lung cancer (NSCLC) cells through hyaluronan synthase 2 (HA2)-HA-CD44/receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM) interaction-dependent signaling pathway[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1):19.

[14] 陈雅,关结霞,申洪. MNAT1 在非小细胞肺癌的表达及其细胞生物学行为的影响[J]. 中华病理学杂志,2019,48(8):626-632.

[15] LI L, SUN D, LI X, et al. Identification of key circRNAs in non-small cell lung cancer[J]. Am J Med Sci,2021,361(1):98-105.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-04-12)

(上接第 1751 页)

[10] 马彦鹏,彭瑜,吴增颖,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 PCI 术后 AMI 患者死亡的关系及其预测价值[J]. 心血管康复医学杂志,2021,30(1):1-5.

[11] 邹婷婷,张频,李利,等. AMI 患者 PCI 术预后及评价的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版),2021,61(1):83-87.

[12] 徐志鸿,张艳飞,杨玉豪,等. D-二聚体对伴肌钙蛋白 I 升高的急性主动脉夹层和急性心肌梗死的鉴别诊断意义[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(5):581-585.

[13] 余雯静,王大新. 急性感染诱发急性心肌梗死的临床特点及炎症指标相关分析[J]. 临床心血管病杂志,2021,37

(7):615-619.

[14] 卫兵艳,尚小森,冯涛,等. GDF-15 对急性心肌梗死小鼠心脏血管新生及心功能的影响[J]. 山西医科大学学报,2020,51(2):134-140.

[15] 占文明,闫旭. NT-proBNP、GDF-15 水平变化与老年冠心病患者 PCI 术后发生心力衰竭的关系[J]. 检验医学与临床,2021,18(23):3439-3442.

[16] 刘锋瑞,高红艳,王丽,等. 热休克蛋白 70 基因多态性与慢性心力衰竭患者预后的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(6):572-577.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-04-08)