

• 论 著 •

胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 表达与患者临床病理特征及预后的关系*

朱加娣, 吴 宏, 陈玲玲, 张 晶
如皋市人民医院普外科, 江苏如皋 226599

摘 要:**目的** 研究胰腺癌中 Mindbomb 同源物 1(MIB1)、T 细胞分化蛋白 2(MAL2)的表达与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院诊治的 82 例胰腺癌患者为研究对象。荧光定量 PCR 及免疫组化染色检测胰腺癌组织和癌旁组织中 MIB1、MAL2 mRNA 及蛋白表达。比较 MIB1、MAL2 mRNA 表达与胰腺癌患者临床病理特征的关系。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 MIB1、MAL2 mRNA 表达与生存预后的关系。单因素和多因素 Cox 回归分析影响胰腺癌患者预后的因素。**结果** 胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 阳性表达率 95.12%(78/82)、97.56%(80/82),明显高于癌旁组织 7.32%(6/82)、9.76%(8/82),差异有统计学意义($P<0.05$)。胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 表达分别为 (3.02 ± 0.66) 、 (6.65 ± 1.19) ,明显高于癌旁组织 (1.83 ± 0.40) 、 (3.56 ± 0.68) ,差异有统计学意义($P<0.05$)。胰腺癌组织中 MIB1 与 MAL2 mRNA 表达呈显著正相关($r=0.427, P<0.05$)。不同肿瘤分期及淋巴结转移胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 表达比较差异有统计学意义($P<0.05$)。MIB1 mRNA 高表达组患者累积生存率显著低于低表达组患者($\chi^2=39.338, P<0.001$)。MAL2 mRNA 高表达组患者累积生存率显著低于低表达组患者($\chi^2=50.306, P<0.001$)。肿瘤分期ⅡB~Ⅲ期、伴淋巴结转移、MIB1 mRNA 高表达、MAL2 mRNA 高表达是影响胰腺癌患者不良生存预后的独立危险因素。**结论** 胰腺癌中 MIB1、MAL2 表达升高,两者表达与不良临床病理特征有关,是新的胰腺癌预后相关肿瘤标志物。

关键词:胰腺癌; Mindbomb 同源物 1; T 细胞分化蛋白 2; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.008 **中图法分类号:**R735.9
文章编号:1673-4130(2023)15-1832-06 **文献标志码:**A

Expression of MIB1 and MAL2 in pancreatic cancer and their relationship with
clinicopathological features and prognosis*

ZHU Jiadi, WU Hong, CHEN Lingling, ZHANG Jing

Department of General Surgery, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu 226599, China

Abstract:**Objective** To study the expression of Mindbomb Homolog 1 (MIB1), T cell differentiation protein 2 (MAL2) in pancreatic cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis.**Methods** A total of 82 patients with pancreatic cancer diagnosed and treated in a hospital from January 2018 to January 2020 were collected as research objects. The expressions of MIB1, MAL2 mRNA and protein in cancer and adjacent tissues were detected by fluorescent quantitative PCR and immunohistochemical staining. The relationship between MIB1, MAL2 mRNA expression and clinicopathological characteristics were compared. Correlation analysis was performed by Pearson correlation analysis. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between MIB1 and MAL2 mRNA expression and survival prognosis. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze prognostic factors in pancreatic cancer patients.**Results** The positive expression rates of MIB1 and MAL2 in pancreatic cancer tissues were 95.12%(78/82) and 97.56%(80/82), which were significantly higher than those in adjacent tissues 7.32%(6/82) and 9.76%(8/82), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The mRNA expressions of MIB1 and MAL2 in pancreatic cancer tissues were (3.02 ± 0.66) and (6.65 ± 1.19) , which were significantly higher than those in adjacent tissues (1.83 ± 0.40) and (3.56 ± 0.68) , the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between MIB1 and MAL2 mRNA expression in pancreatic cancer tissues ($r=0.427, P<0.05$). There were significant differences in MIB1 and MAL2 mRNA ex-

* 基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(M2020048)。
作者简介:朱加娣,女,住院医师,主要从事胰腺癌研究。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230629.1225.002.html\(2023-06-30\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230629.1225.002.html(2023-06-30))

pressions in pancreatic cancer tissues with different tumor stages and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The cumulative survival of patients in high MIB1 mRNA expression group was significantly lower than that in low expression group ($\chi^2 = 39.338, P < 0.001$). The cumulative survival of patients with high MAL2 mRNA expression was significantly lower than that of patients with low MAL2 mRNA expression ($\chi^2 = 50.306, P < 0.001$). Tumor stage IIB-III, lymph node metastasis, high expression of MIB1 mRNA and high expression of MAL2 mRNA were independent risk factors for poor survival and prognosis of pancreatic cancer patients.

Conclusion MIB1 and MAL2 in pancreatic cancer are elevated, which are related to poor clinicopathological characteristics and are new prognostic tumor markers for pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer; Mindbomb Homolog 1; T cell differentiation protein 2; prognosis

胰腺癌是侵袭性较高的恶性肿瘤,是癌症相关死亡的第七大原因^[1]。由于解剖位置隐匿,临床早期症状不典型,发现时多已为晚期,生存预后较差,5 年生存率仅 10%^[2]。深入研究胰腺癌的生物标志物,有利于胰腺癌早期诊治及预后判断。Mindbomb 同源物 1 (MIB1) 基因编码蛋白含多个锚蛋白重复序列和 RING 指结构域,具有 E3 泛素连接酶的活性,参与 Notch 信号传导的调节。近年来发现, MIB1 在多形性腺瘤, 颅脑恶性肿瘤等肿瘤中表达上调, 其能通过影响肿瘤的增殖及转移, 参与肿瘤的发生发展过程^[3-4]。T 细胞分化蛋白 2 (MAL2) 基因编码蛋白是一种多跨膜蛋白, 是参与构成脂筏的一种成分, 能够将膜结合蛋白和外源性物质从细胞基底外侧传递到顶端表面。近年来发现, MAL2 在乳腺癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中表达升高, 通过内吞降解细胞表面肿瘤抗原, 导致免疫细胞不能识别肿瘤细胞, 介导肿瘤免疫逃逸^[5-6]。本研究通过检测 MIB1、MAL2 在胰腺癌中的表达, 探讨两者的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月本院诊治的 82 例胰腺癌患者作为研究对象。研究对象中男 44 例、女 38 例, 平均(56.47±3.47)岁, 肿瘤最大径为 1.8~7.2 cm, 平均(3.56±1.18)cm。研究对象按照肿瘤部位分为胰头部 57 例, 胰体尾部 25 例; 按照分化程度分为高中分化 52 例, 低分化 30 例; 按照临床分期分为 I~IIA 期 42 例, IIB~III 期 40 例; 按照有无淋巴结转移分为淋巴结转移 51 例, 无淋巴结转移 31 例。纳入标准: (1) 经病理学检查明确诊断为胰腺癌, 由两位病理医师共同阅片诊断; (2) 既往无放化疗等肿瘤治疗史; (3) 患者能够配合相关检查及治疗, 临床和随访资料完整。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 伴有严重心肺功能衰竭; (3) 患者存在精神障碍性疾病, 不能配合相关治疗及随访。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 MIB1、MAL2 蛋白表达检测 采用免疫组织化学染色法检测癌及癌旁组织中 MIB1、MAL2 蛋白表达。实验步骤按照免疫组化两步法试剂盒说明书进行操作(北京中杉金桥, 货号 PV6000)。兔抗人 MIB1、MAL2 单克隆抗体购自英国 abcam 公司(货号

ab124929、ab1217919), 一抗稀释工作浓度均为 1:100。根据镜下免疫组化染色强度评分与染色面积评分的乘积进行半定量免疫组化染色评分。免疫组化染色强度评分: 无染色 0 分, 浅黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分; 染色面积评分: 阳性面积<25% 计 1 分, 25%~<50% 计 2 分, 50%~<75% 计 3 分, ≥75% 计 4 分。染色深度评分与染色面积评分的乘积≥2 分为阳性, 染色深度评分与染色面积评分的乘积<2 分为阴性。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测组织 MIB1、MAL2 mRNA 表达 用 Trizol 法提取组织中总 RNA, 将总 RNA 反转录合成 cDNA, 进行荧光定量 PCR 反应。引物序列由上海华大公司设计合成。引物序列为 MIB1 正向: 5'-ATGAGTAACTCCCGGAATAACCG-3', 反向: 5'-GCCGTTGTCCACACTACC-3'; MAL2 正向: 5'-ATCATTGGCATTTCGATGGAAGT-3', 反向: 5'-CCCGGTGTAGTAATTCGGTAAAA-3'; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 正向: 5'-CAGCCAGAGGAATCTTTGCAG-3', 反向: 5'-CCTTTCCCCTACGTCCATTTC-3'。反应条件为 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 30 s, 62℃ 退火 30 s, 70℃ 延伸 30 s, 共 35 个循环。反应体系: SYBR Green premix 10 μL, 上下游引物各 1 μL, cDNA 模板 2 μL 和 ddH₂O 6 mL。以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法表示 MIB1、MAL2 mRNA 的相对表达量。分别以 MIB1、MAL2 mRNA 相对表达量的平均值 3.02、6.65 作为阈值, 分为 MIB1 mRNA 高表达 (MIB1 mRNA ≥ 3.02) 患者 40 例 (MIB1 mRNA 高表达组) 和 MIB1 mRNA 低表达 (MIB1 mRNA < 3.02) 患者 42 例 (MIB1 mRNA 低表达组), MAL2 mRNA 高表达 (MAL2 mRNA ≥ 6.65) 患者 43 例 (MAL2 mRNA 高表达组) 和 MAL2 mRNA 低表达 (MAL2 mRNA < 6.65) 患者 39 例 (MAL2 mRNA 低表达组)。

1.4 随访 所有患者出院后开始进行定期随访, 以门诊复查随访或电话随访, 每个月随访一次, 随访内容为患者生存状态。所有患者随访两年, 随访截至 2022 年 2 月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组

间比较采用 t 检验,不符合正态性分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 MIB1、MAL2 mRNA 高、低表达组间生存预后的差异。单因素及多因素 Cox 回归分析影响胰腺癌患者生存预后的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胰腺癌组织及癌旁组织 MIB1、MAL2 蛋白表达 胰腺癌组织中 MIB1 及 MAL2 蛋白黄褐色阳性表达主要位于细胞膜和细胞浆。胰腺癌组织中 MIB1 阳性表达率为 95.12%(78/82),显著高于癌旁组织 7.32%(6/82),差异有统计学意义($\chi^2=126.514, P<0.05$)。胰腺癌组织中 MAL2 阳性表达率 97.56%(80/82),显著高于癌旁组织 9.76%(8/82),差异有统计学意义($\chi^2=127.120, P<0.05$)。见图 1。

2.2 胰腺癌及癌旁组织 MIB1、MAL2 mRNA 表达及相关性 胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 的相对表达量分别为(3.02±0.66)、(6.65±1.19),明显高于癌旁组织(1.83±0.40)、(3.56±0.68),差异有统计学意义($t=13.963, 20.415, P<0.05$)。见图 2。Pearson 相关性分析结果显示,胰腺癌组织中 MIB1 与 MAL2 mRNA 表达呈显著正相关($r=0.427, P<0.05$)。

2.3 胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系 不同肿瘤分期及淋巴结转移胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 表达比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$) ,不同年龄、性别、

分化程度、肿瘤最大径及肿瘤部位癌组织中 MIB1、MAL2 mRNA 表达比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

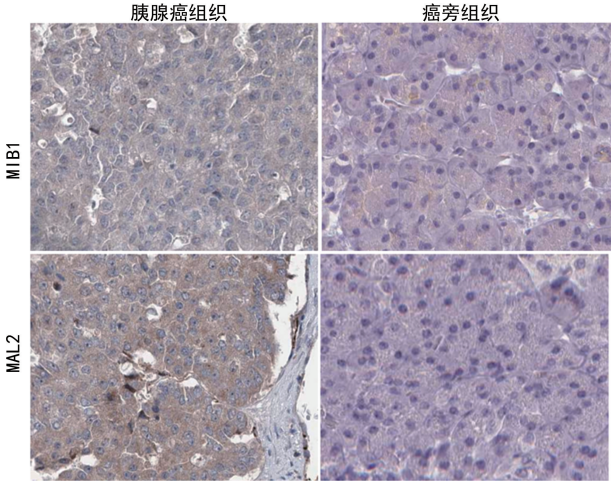
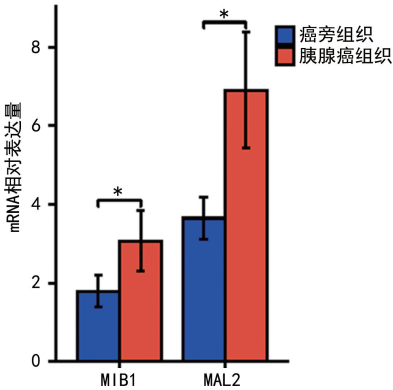


图 1 胰腺癌组织及癌旁组织中 MIB1、MAL2 蛋白表达(×200)



注:与癌旁组织比较,* $P<0.05$ 。

图 2 胰腺癌组织及癌旁组织中 MIB1、MAL2 mRNA 比较

表 1 MIB1、MAL2 mRNA 表达与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床参数	<i>n</i>	MIB1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	MAL2 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			1.651	0.103		1.405	0.164
<60 岁	48	2.92±0.61			6.50±1.07		
≥60 岁	34	3.16±0.70			6.86±1.24		
性别			1.633	0.106		1.337	0.185
男	44	3.13±0.64			6.49±1.12		
女	38	2.89±0.69			6.84±1.25		
分化程度			1.595	0.115		1.006	0.317
高中分化	52	2.94±0.53			6.55±1.11		
低分化	30	3.16±0.71			6.82±1.27		
肿瘤最大径(cm)			1.421	0.159		1.877	0.064
<4	54	2.95±0.61			6.48±1.08		
≥4	28	3.16±0.68			6.98±1.26		
肿瘤部位			1.778	0.052		0.578	0.565
胰头部	57	3.10±0.52			6.70±1.12		
胰体尾部	25	2.84±0.78			6.54±1.23		

续表 1 MIB1、MAL2 mRNA 表达与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)							
临床参数	<i>n</i>	MIB1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	MAL2 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
肿瘤分期			7.548	<0.001		18.011	<0.001
I ~ II A 期	42	2.52±0.54			4.38±1.04		
II B~III 期	40	3.55±0.69			9.03±1.29		
淋巴结转移			6.311	<0.001		11.632	<0.001
有	51	3.39±0.63			7.85±1.15		
无	31	2.41±0.76			4.67±1.28		

2.4 MIB1、MAL2 mRNA 表达与胰腺癌患者预后的关系 MIB1 mRNA 高表达组和低表达组中位生存时间分别为 8.62(7.40,9.84)个月、17.86(15.73,19.99)个月。Kaplan-Meier 生存曲线结果, MIB1 mRNA 高表达组患者累积生存率显著低于低表达组患者($\chi^2=39.338,P<0.001$)。MAL2 mRNA 低表达组和高表达组中位生存时间分别为 7.14(6.94,8.53)个月、18.63(15.34,20.50)个月。MAL2 mRNA 高表达组患者累积生存率显著低于低表达组患者($\chi^2=50.306,P<0.001$)。见图 3。

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响胰腺癌患者预后的因素 以胰腺癌患者的生存状态为因变量(赋值:1=死亡,0=存活),纳入年龄(赋值:1= ≥ 60

岁,0= ≤ 60 岁)、性别(赋值:1=男,0=女)、肿瘤最大径(赋值:1= ≥ 4 cm,0= ≤ 4 cm)、肿瘤位置(赋值:1=胰头部,0=胰体尾部)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、肿瘤分期(赋值:1=II B~III 期,0=I ~ II A 期)、分化程度(赋值:1=低分化,0=高中分化)、MIB1 mRNA(赋值:1=高表达,0=低表达)、MAL2 mRNA(赋值:1=高表达,0=低表达)为自变量,进行单因素 COX 回归分析。结果肿瘤分期、淋巴结转移、MIB1 mRNA、MAL2 mRNA 与胰腺癌患者预后有关。多因素 COX 回归分析,结果肿瘤分期 II B~III 期、伴淋巴结转移、MIB1 mRNA 高表达、MAL2 mRNA 高表达是影响胰腺癌患者不良生存预后的独立危险因素。见表 2、3。

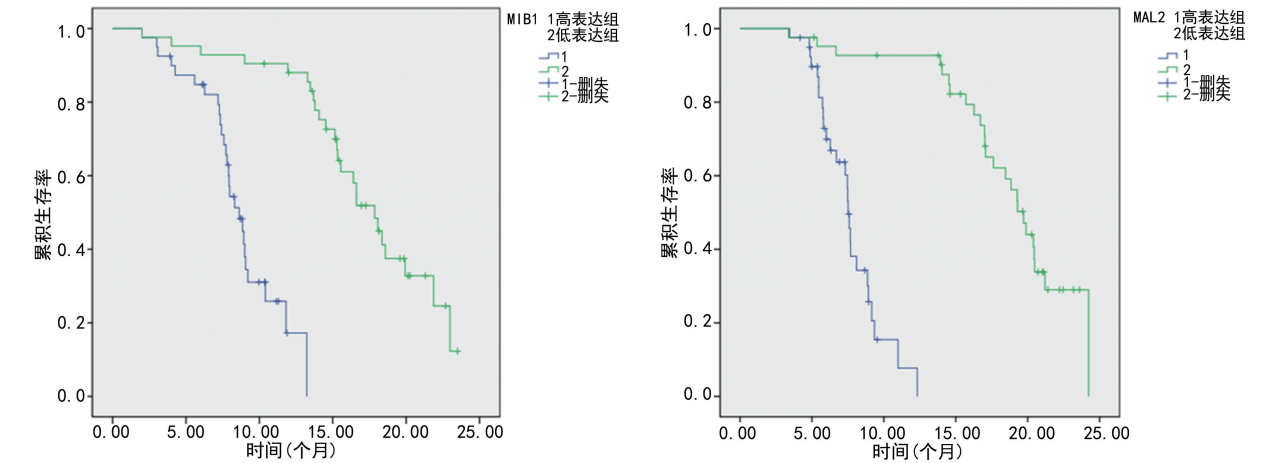


图 3 Kaplan-Meier 生存曲线分析 MIB1、MAL2 mRNA 表达与胰腺癌患者预后的关系

表 2 影响胰腺癌患者预后的单因素 Cox 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄	0.142	0.113	1.579	0.342	1.153	0.924~1.438
性别	0.161	0.130	1.534	0.368	1.201	0.849~1.699
肿瘤最大径	0.266	0.183	2.113	0.291	1.305	0.911~1.868
肿瘤位置	0.248	0.207	1.435	0.348	1.281	0.653~1.923
分化程度	0.381	0.251	2.304	0.261	1.464	0.893~2.394
淋巴结转移	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175~2.209
肿瘤分期	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238~2.526
MIB1 mRNA	0.620	0.171	13.146	<0.001	1.859	1.330~2.599
MAL2 mRNA	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275~2.473

表 3 影响胰腺癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.674	0.263	6.568	<0.001	1.962	1.172~3.285
肿瘤分期	0.577	0.202	8.159	<0.001	1.781	1.199~2.646
MIB1 mRNA	0.909	0.276	10.847	<0.001	2.482	1.445~4.263
MAL2 mRNA	0.550	0.178	9.547	<0.001	1.733	1.223~2.457

3 讨 论

胰腺癌肿瘤异质性高,具有生长速度快、转移潜能高、容易产生化疗耐药等特点^[7]。尽管最近在癌症治疗方面取得了进展,但胰腺癌患者的预后仍然极差。近年来,临床上采用肿瘤分期,分化程度等对胰腺癌临床预后进行评估,但仍然难以预测不同胰腺癌患者个体的临床预后结果^[8]。因此,揭示胰腺癌的发病机制,寻找新的有效的肿瘤分子标志物,有助于胰腺癌患者的临床诊治及改善患者的临床预后。

MIB1 是一种 E3 泛素连接酶,可以泛素化 Notch 配体 Delta 蛋白,调节 Notch 信号通路,进而调控细胞增殖、迁移或细胞衰老等生物学过程^[9]。本研究通过免疫组化发现,MIB1 阳性染色主要位于细胞质和细胞膜,其原因与 MIB1 的 E3 泛素连接酶功能有关,MIB1 能够泛素化细胞膜表面的 Notch 受体,并促进其内吞,发挥激活 Notch 下游通路的效应^[10]。本研究中,胰腺癌组织中 MIB1 mRNA 及蛋白表达均显著升高,这与 FU 等^[11]利用人类肿瘤基因组图谱数据库中分析的研究结果报道一致,提示 MIB1 可能参与胰腺癌的疾病发生。胰腺癌中 MIB1 表达上调的机制可能与非编码 RNA 表达调控有关。研究表明,微小 RNA-198 能够靶向调节 MIB1 mRNA 的稳定性,肿瘤细胞中微小 RNA-198 的表达下调引起 MIB1 mRNA 的稳定性增加,促进 MIB1 的蛋白表达,促进肿瘤的增殖^[12]。本研究中,MIB1 表达与胰腺癌肿瘤分期及淋巴结转移有关,提示 MIB1 促进胰腺癌的肿瘤进展。ZHANG 等^[13]在体外实验中发现,胰腺癌肿瘤细胞中 MIB1 的表达上调能够促进抑癌因子致瘤蛋白 7 的泛素化降解,激活含 IQ 结构域的 GTP 激酶活化蛋白 1 的表达,导致胰腺癌肿瘤细胞的过度增殖。尚有学者发现,MIB1 能够通过激活 β 连环蛋白的表达,增强胰腺癌细胞的过度增殖及淋巴转移能力,导致肿瘤进展^[11]。因此,胰腺癌中 MIB1 是一种致癌因子,其表达升高参与促进胰腺癌的肿瘤进展。研究表明,胰腺癌中 Wnt/ β -连环蛋白通路的过度激活能够促进细胞自噬,促进肿瘤细胞对吉西他滨的耐药性形成^[14]。因此,推测 MIB1 的表达可能与胰腺癌的临床预后有关。本研究中证实,MIB1 mRNA 高表达是胰腺癌患者生存预后较差,是患者不良预后的独立危险因素。临床上,医师可以利用胰腺癌组织中 MIB1 的表达对患者的临床预后进行评估,对高危患者进行个体化的治疗,以改善患者的生存预后。

MAL2 编码基因位于 8q24.12,属于蛋白质家族成员^[15]。MAL2 是一种多跨膜蛋白,是脂筏成分,参与 MAL2 蛋白的胞吞及胞内转运膜结合蛋白的生物学功能,这与本研究中 MAL2 蛋白黄褐色阳性染色定位于细胞膜和细胞质结果一致。近年来发现,MAL2 在乳腺癌及肺癌等恶性肿瘤中表达上调,通过激活胰岛素生长因子 1 受体等癌基因的表达,促进肿瘤的恶性进展^[16-17]。WANG 等^[18]对胰腺癌中影响患者预后的 RNA 网络进行大数据分析发现,MAL2mRNA 表达明显升高,这与本研究报道结果一致,但本研究进一步在蛋白水平证实胰腺癌中 MAL2 表达升高,提示 MAL2 表达可能参与胰腺癌的发生发展。BHANDARI 等^[19]研究发现,MAL2 能够促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞的侵袭和转移能力,导致肿瘤进展。本研究中,MAL2 表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,提示 MAL2 表达升高参与促进胰腺癌肿瘤进展。FANG 等^[5]报道,MAL2 的表达增加能够通过促进如 MHC-I 复合物和肿瘤相关抗原等细胞表面蛋白抗原的内吞降解,抑制肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞的细胞毒性,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进肿瘤细胞的增殖。本研究中,MAL2 mRNA 高表达的胰腺癌患者临床预后较差,是患者不良预后的危险因素,表明 MAL2 可能是新的胰腺癌预后的肿瘤标志物。本研究进一步分析 MIB1 与 MAL2 表达的相关性,结果两者表达呈显著正相关,提示两者在胰腺癌中可能存在相互作用。研究发现,胰腺癌肿瘤细胞中 MAL2 能够与 IQGAP1 结合后促进细胞外信号调节激酶 ERK1/2 的磷酸化,促进肿瘤进展^[20],而胰腺癌中 MIB1 能促进 IQGAP1 的表达^[12]。因此,胰腺癌中 MIB1 与 MAL2 可能是通过调控 IQGAP1 的表达,共同促进胰腺癌的肿瘤进展。但具体作用机制有待深入研究。

综上所述,胰腺癌中 MIB1、MAL2 mRNA 和蛋白表达均升高,两者表达与临床分期及淋巴结转移有关,是影响胰腺癌患者不良预后的独立危险因素。临床上可根据胰腺癌组织中 MIB1、MAL2 的表达情况,对患者的临床预后进行评估,并采取相应的治疗及随访方案,以改善患者的临床预后。但本研究由于样本量有限,并且未对两者的分子生物学机制进行深入探讨,有待今后扩大样本含量,尚需大样本及纳入更多因素的研究予以进一步验证。

参考文献

[1] KHALAF N, EL-SERAG H B, ABRAMS H R, et al.

Burden of pancreatic cancer; from epidemiology to practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19 (5): 876-884.

[2] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.

[3] MARKKANEN A, ARO K, LAURY A R, et al. Increased MIB-1 expression in salivary gland pleomorphic adenoma that recurs and undergoes malignant transformation[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9029-9036.

[4] QUACH P, EL SHERIF R, GOMES J, et al. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours[J]. Neurotoxicology, 2017, 61(7): 214-232.

[5] FANG Y, WANG L, WAN C, et al. MAL2 drives immune evasion in breast cancer by suppressing tumor antigen presentation[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): 1408-1037.

[6] HUANG Y, LING J, CHANG A, et al. Identification of an immune-related key gene, PPARGC1A, in the development of anaplastic thyroid carcinoma: in-silico study and in-vitro evaluation [J]. Minerva Endocrinol (Torino), 2022, 47(2): 150-159.

[7] HU J, ZHAO C, CHEN W, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(27): 4298-4321.

[8] 卢畅畅. KRAS 突变与胰腺癌个体化免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 746-750.

[9] LI M, LIU B, YI J, et al. MIB1-mediated degradation of WRN promotes cellular senescence in response to camptothecin treatment [J]. FASEB J, 2020, 34 (9): 11488-11497.

[10] ČAJANEK L, GLATTER T, NIGG E A. The E3 ubiquitin ligase Mib1 regulates Plk4 and centriole biogenesis[J]. J Cell Sci, 2015, 128(9): 1674-1682.

[11] FU X, TANG N, XIE W, et al. Mind bomb 1 promotes pancreatic cancer Proliferation by activating-catenin signaling[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20 (12): 7276-7282.

[12] RAY J, HOEY C, HUANG X, et al. MicroRNA-198 suppresses prostate tumorigenesis by targeting MIB1 [J]. Oncol Rep, 2019, 42(3): 1047-1056.

[13] ZHANG B, CHENG X, ZHAN S, et al. MIB1 upregulates IQGAP1 and promotes pancreatic cancer progression by inducing ST7 degradation[J]. Mol Oncol, 2021, 15(11): 3062-3075.

[14] ZHOU C, YI C, YI Y, et al. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 118-124.

[15] IN J G, STRIZ A C, BERNAD A, et al. Serine/threonine kinase 16 and MAL2 regulate constitutive secretion of soluble cargo in hepatic cells[J]. Biochem J, 2014, 463 (2): 201-213.

[16] 刘晓鑫, 白春峡, 伏玉. 乳腺癌组织 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达与病理特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(03): 43-46.

[17] 闫红江, 任红欣, 高伟年, 等. MAL2 调控 SGK1 通路活性促进肺癌细胞的增殖和转移[J]. 河北医药, 2021, 43 (21): 3205-3209.

[18] WANG W, LOU W, DING B, et al. A novel mRNA-miRNA-lncRNA competing endogenous RNA triple sub-network associated with prognosis of pancreatic cancer[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(9): 2610-2627.

[19] BHANDARI A, SHEN Y, SINDAN N, et al. MAL2 promotes proliferation, migration, and invasion through regulating epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504 (2): 434-439.

[20] ZHANG B, XIAO J, CHENG X, et al. MAL2 interacts with IQGAP1 to promote pancreatic cancer progression by increasing ERK1/2 phosphorylation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 554(6): 63-70.

(收稿日期: 2022-11-04 修回日期: 2023-06-06)

(上接第 1831 页)

factor-2 to biodegradable gelatin/magnesium-doped calcium silicate hybrid 3D-printed scaffold with enhanced osteogenic capabilities for critical bone defect restoration [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 712.

[14] MOLLAHOSSEINI M, AHMADIRAD H, GOUJANI R, et al. The association between traumatic brain injury and accelerated fracture healing: a study on the effects of growth factors and cytokines[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(1): 162-168.

[15] 郑海亮, 刘晶. 血清 CYR61, IGF-1 水平对胫骨平台骨折术后愈合延迟的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1108-1111.

[16] CARY R L, WADDELL S, RACIOPPI L, et al. Inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 stimulates osteoblast formation and inhibits osteoclast differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(7): 1599-1610.

[17] 于小奎, 赵勇, 申才佳, 等. 胫骨远端骨折内固定术后骨折不愈合的影响因素分析[J]. 创伤外科杂志, 2022, 24(5): 366-368.

[18] 王瑞, 郜振武, 冯皓宇, 等. 髓内钉治疗肱骨干骨折不愈合的影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(19): 3221-3223.

[19] 曹进, 胡珊珊, 郑华江, 等. 闭合复位弹性髓内钉内固定与切开复位锁定加压钢板内固定治疗青少年肱骨干骨折的疗效比较[J]. 中医正骨, 2015, 27(1): 9-12.

(收稿日期: 2022-10-20 修回日期: 2023-06-20)