

· 论 著 ·

非小细胞肺癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP 表达与上皮间质化相关性及临床意义*

陈丽萍¹, 籍 强², 陈艳红¹, 史永兴³, 冯 平¹, 林卫佳¹, 项保利¹, 赵建清¹

河北北方学院附属第一医院: 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 胸心血管外科;

3. 病案管理科, 河北张家口 075000

摘 要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者癌组织中长链非编码核糖核酸生长抑制特异性基因 5(lncRNA GAS5)、磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶(LHPP)表达与上皮间质化(EMT)相关性及其临床意义。 **方法** 收集 2018 年 6 月至 2020 年 1 月在河北北方学院附属第一医院行手术切除的 NSCLC 90 例患者的癌组织及癌旁组织, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 lncRNA GAS5、LHPP 和 EMT 相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-Cad)、N-钙黏蛋白(N-Cad)和波形蛋白(VIM)]表达。分析 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 与临床病理特征的关系, 并通过 Pearson 相关性分析 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 与 EMT 相关蛋白表达的相关性。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达的 NSCLC 患者生存曲线, 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。 **结果** NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA、E-Cad mRNA 表达低于癌旁组织, N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5 与 E-Cad mRNA 表达呈正相关($r = 0.724, P < 0.001$), 与 N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达呈负相关($r = -0.699, -0.689, P < 0.001$); lncRNA GAS5 与 LHPP mRNA 表达呈正相关($r = 0.651, P < 0.001$)。不同分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, lncRNA GAS5 高表达组的 3 年总生存率[68.18%(30/44)]高于 lncRNA GAS5 低表达组的 3 年总生存率[36.96%(17/46)]; LHPP mRNA 高表达组的 3 年总生存率[67.39%(31/46)]高于 LHPP mRNA 低表达组的 3 年总生存率[36.36%(16/44)], 差异有统计学意义($\chi^2 = 10.274, 10.322, P < 0.05$)。低分化、肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移为 NSCLC 患者死亡的独立危险因素, lncRNA GAS5 ≥ 1.32 、LHPP mRNA ≥ 1.12 为独立保护因素($P < 0.05$)。 **结论** NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 低表达, 与 EMT 相关蛋白表达、分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移和预后有关, 可能成为 NSCLC 诊治的新靶点。

关键词: 非小细胞肺癌; 长链非编码核糖核酸生长抑制特异性基因 5; 磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶; 上皮间质化; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.009

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2024)03-0301-08

文献标志码: A

Correlation between lncRNA GAS5 and LHPP expression and epithelial-mesenchymal transformation in non-small cell lung cancer tissues and clinical significance*

CHEN Liping¹, JI Qiang², CHEN Yanhong¹, SHI Yongxing³, FENG Ping¹,

LIN Weijia¹, XIANG Baoli¹, ZHAO Jianqing¹

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 3. Department of Case Management, the First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression of long non-coding ribonucleic acid growth arrest specific 5(lncRNA GAS5), phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase(LHPP) and epithelial-mesenchymal transition(EMT) in cancer tissues of patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) and its clinical significance. **Methods** Cancer tissues and adjacent tissues of 90 patients

* 基金项目: 河北省卫生健康委员会 2021 年度医学科学研究课题计划项目(20210266)。

作者简介: 陈丽萍, 女, 主治医师, 主要从事肺恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病研究。

with NSCLC who underwent surgical resection in the First Hospital Affiliated to Hebei North College from June 2018 to January 2020 were collected. The expressions of lncRNA GAS5, LHPH and EMT-associated proteins [E-cadmodulin(E-Cad), N-calmodulin(N-Cad), and vimentin(VIM)] were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The relationship between lncRNA GAS5 and LHPH mRNA and clinicopathological features in cancer tissues of NSCLC patients was analyzed, and the correlation between lncRNA GAS5 and LHPH mRNA and EMT-associated proteins expression in cancer tissues of NSCLC patients was analyzed by Pearson correlation. Kaplan-Meier method was used to plot the survival curves of NSCLC patients with different lncRNA GAS5 and LHPH mRNA expressions, and multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of NSCLC patients. **Results** The expressions of lncRNA GAS5, LHPH mRNA and E-Cad mRNA in cancer tissues of NSCLC patients were lower than those in adjacent tissues, while the expressions of N-Cad mRNA and VIM mRNA were higher than those in adjacent tissues, with statistical significance($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that lncRNA GAS5 in cancer tissues of NSCLC patients was positively correlated with E-Cad mRNA expression($r=0.724, P<0.001$), and negatively correlated with N-Cad mRNA and VIM mRNA expression($r=-0.699, -0.689, P<0.001$); lncRNA GAS5 was positively correlated with LHPH mRNA expression($r=0.651, P<0.001$). The mRNA expressions of lncRNA GAS5 and LHPH in cancer tissues of NSCLC patients with different degrees of differentiation, tumor TNM stage and lymph node metastasis were significantly different($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 3-year overall survival rate in the lncRNA GAS5 high expression group [68.18%(30/44)] was higher than that in the lncRNA GAS5 low expression group [36.96%(17/46)]. The 3-year overall survival rate in the high LHPH mRNA expression group [67.39%(31/46)] was higher than that in the low LHPH mRNA expression group [36.36%(16/44)], and the difference was statistically significant($\chi^2=10.274, 10.322, P<0.05$). Low differentiation, TNM stage III and lymph node metastasis were independent risk factors for death in NSCLC patients, and lncRNA GAS5 ≥ 1.32 and LHPH mRNA ≥ 1.12 were independent protective factors($P<0.05$). **Conclusion** The low expression of lncRNA GAS5 and LHPH mRNA in cancer tissues of patients with NSCLC is related to EMT-associated proteins expression, differentiation degree, tumor TNM stage, lymph node metastasis and prognosis, and may become a new target for the diagnosis and treatment of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; long non-coding ribonucleic acid growth arrest specific 5; phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase; epithelial-mesenchymal transition; prognosis

非小细胞肺癌(NSCLC)占有原发性支气管肺癌 85.00%以上,是肺癌最常见类型,据国际癌症研究机构报道,2020 年我国肺癌新发病例 815 563 例,占全球肺癌新发病例的 36.96%,死亡 714 699 例^[1]。因此针对 NSCLC 患者预后评估是当前研究热点。实验证实,上皮间质转化(EMT)在 NSCLC 发生、发展中起着重要作用^[2]。寻找 EMT 相关影响因素有利于 NSCLC 患者预后评估。研究表明,长链非编码核糖核酸(LncRNA)能通过调控 EMT 等机制参与 NSCLC 发生、发展^[3]。生长抑制特异性基因 5(GAS5)是新近发现的一种 LncRNA,与乳腺癌 EMT 和胶质瘤患者预后有关^[4-5]。磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶(LHPH)是一种组氨酸磷酸酶,能通过调控多种蛋白磷酸化和信号通路参与肿瘤 EMT 和细胞恶性进展^[6]。基于此,本研究拟探讨 NSCLC 组织中 lncRNA GAS5、LHPH 表达与 EMT

相关性及其临床意义,旨在为改善 NSCLC 患者预后提供更多思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 6 月至 2020 年 1 月在河北北方学院附属第一医院行手术切除的 NSCLC 90 例患者的癌组织及距离癌组织大于 3 cm 的癌旁组织。NSCLC 90 例患者中女 31 例、男 59 例,年龄 25~74 岁,平均(60.54±7.65)岁,47 例吸烟,53 例有淋巴结转移。NSCLC 90 例患者病理类型:25 例腺癌、54 例鳞癌、11 例腺鳞癌;肿瘤最大径:≥3 cm 者 57 例、<3 cm 者 33 例;分化程度:33 例低分化、57 例中高分化;肿瘤 TNM 分期^[7]:46 例 I~II 期、44 例 III 期。纳入标准:(1)NSCLC 经病理检查确诊;(2)年龄≥18 岁;(3)接受根治性或姑息性切除;排除标准:(1)合并精神疾病;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)非初诊患者;(4)合并其他肺部疾病;(5)入院前已接受

抗肿瘤治疗;(6)合并急慢性感染;(7)不可手术切除或术前接受化疗;(8)合并自身免疫性疾病;(9)不能耐受手术。本研究经医院伦理委员会批准(伦理编号:K2020298),患者或家属签署同意书。

1.2 方法 NSCLC 患者癌组织和癌旁组织使用总 RNA 提取试剂盒(广州威佳科技有限公司,货号:R0016)提取总 RNA,紫外分光光度计鉴定 RNA 纯度和完整性合格后[吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.8~2.0],通过逆转录酶试剂盒(北京祥生兴业科技有限公司,货号:RR001B)将 RNA 逆转录为 cRNA。按照聚合酶链反应试剂盒(上海翌圣生物科技股份有限公司,

货号:10102ES03)说明书,使用实时荧光定量聚合酶链反应系统进行扩增。反应总体积共 20 μL,其中 cRNA 模板 1 μL、2×Hieff® PCR Master Mix 10 μL、上游引物 1 μL、下游引物 1 μL、去离子水 7 μL;循环参数:95 ℃预变性 5 min 1 次,94 ℃变性 30 s、58 ℃退火 30 s、72 ℃延伸 30 s 35 次,终延伸 72 ℃ 10 min。基因引物序列见表 1,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶为内参,2^{-ΔΔCt} 法计算 NSCLC 患者癌组织和癌旁组织中 lncRNA GAS5、LHPP 和 EMT 相关蛋白[E-钙黏蛋白(E-Cad)、N-钙黏蛋白(N-Cad)和波形蛋白(VIM)]的相对表达量。

表 1 基因引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
lncRNA GAS5	TGGTTCTGCTCCTGGTAACG	AGGATAACAGGTCTGCCTGC
LHPP	CAAACGTGTGTGGTAATTGCAGA	CCAGAGGTCTCCTTGTAGTAAC
E-Cad	TGCCCAGAAAATGAAAAAGG	GTGTATGTGGCAATGCGTTC
N-Cad	ACAGTGGCCACCTACAAAGG	CCGAGATGGGGTTGATAATGN
VIM	GAGAACTTTGCCGTTGAAGC	GCTTCCTGTAGGTGGCAATC
甘油醛-3-磷酸脱氢酶	GTCAAGGCTGAGAACGGGAA	AAATGAGCCCCAGCCTTCTC

1.3 预后分组 NSCLC 患者术后通过电话或门诊方式随访 3 年(每次 3~6 个月),统计 3 年总生存率,随访终止事件为患者死亡或 2023 年 1 月。根据 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达均值分为高表达组、低表达组。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 或 *F* 检验;Pearson 相关性分析 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 与 EMT 相关蛋白表达的相关性;Kaplan-Meier 法绘制 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达的 NSCLC 患者生存曲线;多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素;*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者癌组织和癌旁组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 和 EMT 相关蛋白表达比较 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA、E-Cad mRNA 表达低于癌旁组织,N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达高于癌旁组织,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2、图 1。

2.2 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 与 EMT 相关蛋白表达的相关性 Pearson 相关性分析显示,NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5 与 E-Cad mRNA 表达呈正相关(*r* = 0.724, *P* <

0.001),与 N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达呈负相关(*r* = -0.699、-0.689, *P* < 0.001);LHPP mRNA 与 E-Cad mRNA 表达呈正相关(*r* = 0.751, *P* < 0.001),与 N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达呈负相关(*r* = -0.718、-0.731, *P* < 0.001);lncRNA GAS5 与 LHPP mRNA 表达呈正相关(*r* = 0.651, *P* < 0.001)。见图 2。

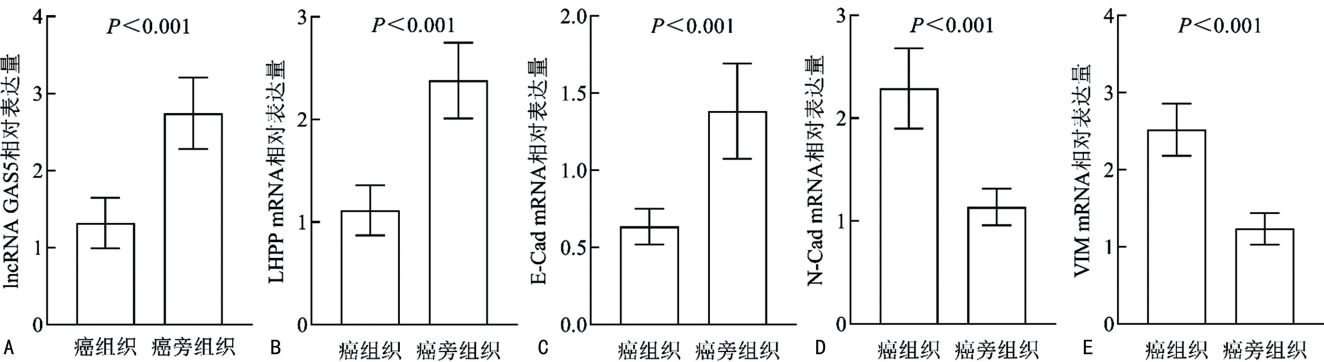
2.3 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 不同分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);不同性别、年龄、吸烟、病理类型、肿瘤最大径的 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

2.4 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达与 NSCLC 患者 3 年总生存率的关系 随访 3 年,90 例 NSCLC 患者失访 4 例,死亡 43 例,3 年总生存率为 52.22% (47/90)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,lncRNA GAS5 高表达组(lncRNA GAS5 ≥ 1.32, 44 例)的 3 年总生存率[68.18% (30/44)]高于 lncRNA GAS5 低表达组(lncRNA GAS5 < 1.32, 46 例)的 3 年总生存率[36.96% (17/46)];LHPP mRNA 高表达组(LHPP mRNA ≥ 1.12, 46 例)的 3 年总生存率[67.39% (31/46)]高于 LHPP mRNA 低表达组(LHPP mRNA

NA<1.12,44 例)的 3 年总生存率[36.36%(16/44)],差异有统计学意义($\chi^2=10.274,10.322,P<$

表 2 NSCLC 患者癌组织和癌旁组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 和 EMT 相关蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	lncRNA GAS5	LHPP mRNA	E-Cad mRNA	N-Cad mRNA	VIM mRNA
癌组织	90	1.32±0.33	1.12±0.25	0.64±0.11	2.29±0.39	2.52±0.34
癌旁组织	90	2.74±0.47	2.38±0.37	1.38±0.31	1.14±0.18	1.24±0.20
t		23.655	27.037	21.584	25.550	30.606
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A 为 NSCLC 组织和癌旁组织中 lncRNA GAS5 表达比较;B 为 NSCLC 组织和癌旁组织中 LHPP mRNA 表达比较;C 为 NSCLC 组织和癌旁组织中 E-Cad mRNA 表达比较;D 为 NSCLC 组织和癌旁组织中 N-Cad mRNA 表达比较;E 为 NSCLC 组织和癌旁组织中 VIM mRNA 表达比较。

图 1 NSCLC 组织和癌旁组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 和 EMT 相关蛋白表达比较

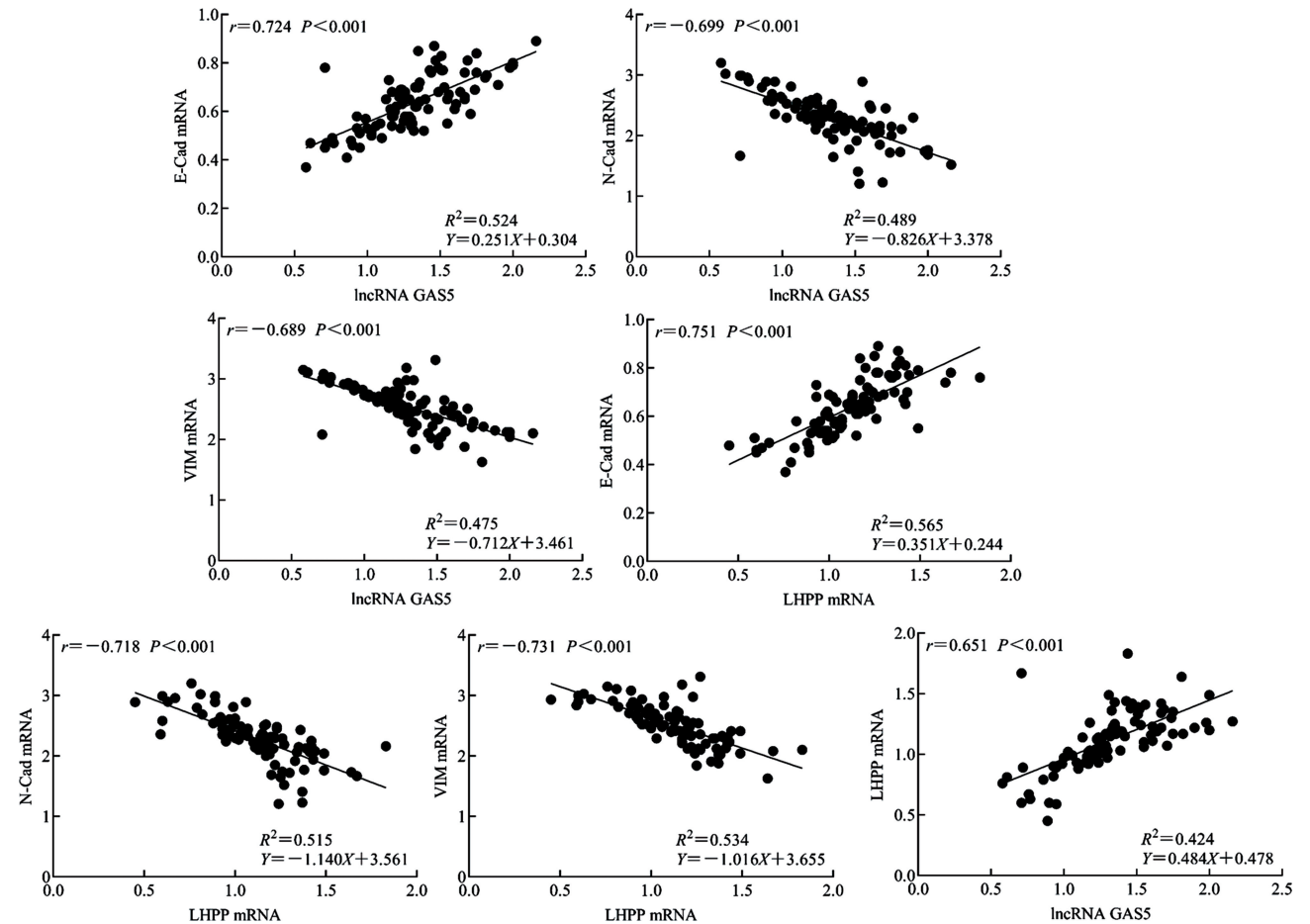


图 2 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 与 EMT 相关蛋白表达的相关性分析

2.5 NSCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析 将 3 例失访患者排除,以性别、年龄、吸烟、病理类型、肿瘤最大径、分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、lncRNA GAS5、LHPP mRNA 为自变量,随访时间为时间变量,生存状态(死亡/存活=1/0)为

因变量,建立 NSCLC 患者预后的 Cox 回归模型。结果显示:低分化、肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移为 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,lncRNA GAS5 ≥ 1.32 、LHPP mRNA ≥ 1.12 为独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	lncRNA GAS5	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	LHPP mRNA	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别							
男	59	1.32±0.31	0.154	0.878	1.11±0.24	0.177	0.860
女	31	1.33±0.38			1.12±0.26		
年龄							
≥60 岁	52	1.30±0.31	0.584	0.561	1.30±0.31	0.556	0.580
<60 岁	38	1.34±0.36			1.13±0.25		
吸烟							
是	47	1.29±0.31	0.765	0.446	1.10±0.21	0.762	0.448
否	43	1.35±0.35			1.14±0.28		
病理类型							
腺癌	25	1.32±0.29	0.106	0.900	1.12±0.26	0.028	0.972
鳞癌	54	1.33±0.36			1.12±0.25		
腺鳞癌	11	1.28±0.29			1.10±0.22		
肿瘤最大径							
≥3 cm	57	1.27±0.29	1.870	0.065	1.08±0.25	1.735	0.086
<3 cm	33	1.40±0.38			1.17±0.23		
分化程度							
低分化	33	1.20±0.29	2.650	0.010	1.03±0.25	2.611	0.011
中高分化	57	1.39±0.33			1.17±0.23		
肿瘤 TNM 分期							
I~Ⅱ期	46	1.41±0.34	2.879	0.005	1.19±0.22	2.810	0.006
Ⅲ期	44	1.22±0.29			1.05±0.25		
淋巴结转移							
有	53	1.23±0.31	3.196	0.002	1.05±0.24	3.078	0.003
无	37	1.45±0.32			1.21±0.23		

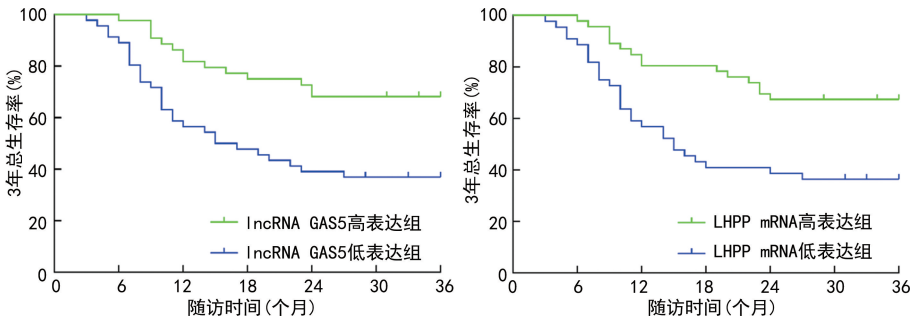


图 3 不同 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达的 NSCLC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

表 4 NSCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	赋值	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别	男/女=1/0	1.432	0.596~3.444	0.422	—	—	—
年龄	≥60 岁/<60 岁=1/0	2.622	1.102~6.241	0.029	1.996	0.637~6.252	0.236

续表 4 NSCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	赋值	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
吸烟	是/否=1/0	1.578	0.686~3.634	0.283	—	—	—
病理类型	腺鳞癌/鳞癌/腺癌=3/2/1	—	—	—	—	—	—
	腺癌	—	—	—	—	—	—
	鳞癌	0.750	0.197~2.861	0.674	—	—	—
	腺鳞癌	1.909	0.720~5.065	0.194	—	—	—
肿瘤最大径	≥3 cm/<3 cm=1/0	2.560	1.048~6.253	0.039	1.622	0.524~5.026	0.102
分化程度	低分化/中高分化=1/0	3.056	1.258~7.421	0.014	2.626	0.869~7.937	0.087
肿瘤 TNM 分期	Ⅲ期/Ⅰ~Ⅱ期=1/0	4.419	1.824~10.706	0.001	4.448	1.331~14.862	0.015
淋巴结转移	是/否=1/0	4.455	1.787~11.109	0.001	5.071	1.636~15.719	0.010
lncRNA GAS5	≥1.32/<1.32=1/0	0.333	0.141~0.786	0.012	0.292	0.093~0.712	0.034
LHPP mRNA	≥1.12/<1.12=1/0	0.246	0.102~0.593	0.002	0.173	0.054~0.557	0.003

注：—表示无数据。

3 讨 论

NSCLC 是全球癌症相关死亡的主要原因,随着我国居民健康素养水平的稳步提升和低剂量螺旋 CT 筛查的开展,我国 NSCLC 高危人群筛查、管理和早期诊断取得较大进展,但仍有 75% 的患者在初次诊断时处于晚期阶段^[8-11]。EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为间质表型细胞的过程,为胚胎正常发育所必需的过程,但在 NSCLC 细胞中 EMT 异常激活会增强其侵袭和转移能力,促进 NSCLC 细胞向周围或其他组织侵袭、转移,以促进 NSCLC 细胞增殖、侵袭、转移、存活和耐药等恶性进展^[12]。研究 NSCLC 患者 EMT 和预后相关影响因素,对指导其个体化治疗和预后评估具有重要的意义。

E-Cad 和 N-Cad 作为上皮细胞间连接的重要蛋白,前者能抑制上皮细胞运动性抑制其向间质表型转化,以保持上皮细胞结构稳态而抑制 EMT,后者能促进细胞-细胞间黏附进而促进 EMT;VIM 作为中间丝蛋白能增强细胞强度、韧性、弹性、拉伸性促进 EMT^[13]。本研究结果显示,NSCLC 患者癌组织中 E-Cad mRNA 表达降低,N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达升高,说明 NSCLC 存在明显的 EMT,符合其进展机制。NSCLC 是多种因素参与的复杂过程,表观遗传改变通过影响多种机制参与 NSCLC 过程^[14]。lncRNA 是一类新兴表观遗传改变调控分子,能通过海绵吸附微小 RNA,竞争性干扰其与 mRNA 结合或直接与蛋白质相互作用参与 NSCLC 进程^[3]。lncRNA GAS5 是位于人染色体 1q25.1 上的一种 lncRNA,最初研究发现 lncRNA GAS5 过表达时能诱导 T 细胞周期阻滞和凋亡,而低表达时能促进 T 细胞周期进展和生长,近年有研究发现 lncRNA GAS5 也对其他多种细胞具有生长抑制作用^[15]。有研究报

道,lncRNA GAS5 能靶向 miR-26a 抑制蛋白酪氨酸激酶 1/信号转导和转录活化因子 3 信号通路抑制子宫内膜样癌细胞侵袭和凋亡;lncRNA GAS5 能靶向 miR-424 抑制宫颈癌增殖^[16-17]。这些研究提示,lncRNA GAS5 在恶性肿瘤中发挥抑制作用。有研究报道,lncRNA GAS5 低表达与卵巢癌预后不良有关^[18]。有研究指出,lncRNA GAS5 低表达与 NSCLC 细胞周期进展和生长有关^[19]。本研究结果显示,NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5 表达低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$),不同分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5 表达比较差异有统计学意义($P<0.05$),lncRNA GAS5 ≥ 1.32 为独立保护因素($P<0.05$),进一步说明 lncRNA GAS5 参与 NSCLC 发生、发展。分析原因可能是 lncRNA GAS5 高表达能靶向 miR-205 上调磷酸酶和张力蛋白同系物,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路激活,进而抑制 NSCLC 细胞增殖、分化、迁移、侵袭和存活,进而提高患者预后^[20]。

组氨酸磷酸酶是一类具有磷酸化或去磷酸化的酶,其异常障碍可导致细胞信号传导通路和蛋白表达异常,与肿瘤发生发展密切相关^[21]。LHPP 是新近被证实的一种组氨酸磷酸酶,位于人染色体 10q26.13 处,能与组氨酸磷酸酶共同发挥磷酸化和去磷酸化作用,LHPP 缺失将导致磷酸化与去磷酸化失衡,进而激活 Wnt/ β -连环蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路,促进肿瘤发生发展^[22]。已有研究报道,LHPP 低表达与肝癌、脑胶质瘤、肾癌、前列腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤进展有关,提示 LHPP 是种抑癌基因^[22]。有研究报道,LHPP 低表达与胃癌、鼻咽癌患者预后不良有关^[23-24]。有研究指出,LHPP 低表达

与 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭有关^[25]。本研究结果显示, NSCLC 患者癌组织中 LHPP mRNA 表达低于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$), LHPP mRNA 高表达组的 3 年总生存率高于 LHPP mRNA 低表达组的 3 年总生存率, LHPP mRNA ≥ 1.12 为独立保护因素($P < 0.05$), 进一步也说明 LHPP 参与 NSCLC 发生、发展。分析原因可能是 LHPP 高表达能抑制 Wnt/ β -连环蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路激活, 抑制 NSCLC 细胞增殖、分化、迁移、侵袭和促进凋亡, 进而促进患者预后改善^[22]。

有研究报道, lncRNA GAS5 与乳腺癌细胞 EMT 有关, LHPP 与肝细胞癌细胞 EMT 有关^[26-27]。本研究结果显示, NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5 与 E-Cad mRNA 表达呈正相关($r = 0.724, P < 0.001$), 与 N-Cad mRNA、VIM mRNA 表达呈负相关($r = -0.699, -0.689, P < 0.001$), 提示 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 表达升高可能通过 EMT 促进 NSCLC 细胞恶性进展。有研究报道, 上调 lncRNA GAS5、LHPP 能通过抑制 EMT 以抑制 NSCLC 细胞恶性进展^[19, 25]。此外本研究结果显示, lncRNA GAS5 与 LHPP mRNA 表达呈正相关($r = 0.651, P < 0.001$), 提示 lncRNA GAS5 和 LHPP 可能共同通过 EMT 参与 NSCLC 发生、发展。最近 YANG 等^[25]通过双荧光素酶报告基因检测也发现, 上调 lncRNA GAS5 能靶向 miR-217 上调 LHPP 表达, 进而抑制 NSCLC 细胞 EMT、迁移和侵袭。但本研究结果还需多中心研究验证, 关于 lncRNA GAS5、LHPP 参与 NSCLC 的机制也有待进一步实验发现。

综上所述, NSCLC 患者癌组织中 lncRNA GAS5、LHPP mRNA 低表达, 与 EMT 相关蛋白表达、分化程度、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移和预后有关, 可能成为 NSCLC 诊治的新靶点。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李明阳, 方方, 李春生, 等. 上皮-间质转化发生机制的研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(6): 649-652.
- [3] 张源媛, 吴彦阳, 钟佳宁等. lncRNA 与上皮-间质转化的调控机制[J]. 生命的化学, 2022, 42(5): 943-949.
- [4] 李娟, 高青山, 牟成金, 等. lncRNA GAS5 通过抑制 MAPK/ERK 信号通路阻断乳腺癌细胞的上皮-间质转化过程[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1343-1348.
- [5] 朱潇鹏, 刘超, 陈泽波, 等. 胶质母细胞瘤中 lncRNA GAS5 相关 m6A 基因的生物信息学分析[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(1): 44-49.

- [6] 李田田, 陈敏, 刘怡晨, 等. LHPP 在恶性肿瘤中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(7): 420-423.
- [7] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1-18.
- [9] 中国肺癌早诊早治专家组, 中国西部肺癌研究协作中心. 中国肺癌低剂量 CT 筛查指南(2023 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(1): 1-9.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌专业委员会, 国家病理质控中心. 非小细胞肺癌融合基因检测临床实践中国专家共识(2023 版)[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(6): 565-573.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组. 晚期驱动基因阳性非小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1047-1065.
- [12] ANCEL J, DEWOLF M, DESLÉE G, et al. Clinical impact of the epithelial-mesenchymal transition in lung cancer as a biomarker assisting in therapeutic decisions [J]. Cells Tissues Organs, 2022, 211(2): 91-109.
- [13] 刘扬, 王金佩, 黄国友, 等. 肿瘤上皮-间质转化(EMT)的生物力学特性研究进展[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2020, 46(6): 571-577.
- [14] YANG S, HUANG Y, ZHAO Q. Epigenetic alterations and inflammation as emerging use for the advancement of treatment in non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2022, 4(13): 878740.
- [15] 徐静纯, 王聪. 长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录因子 5 在宫颈癌中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(12): 1196-1200.
- [16] 李坤, 王静, 金春亭, 等. lncRNA GAS5 通过 miR-26a 靶向调控 JAK1/STAT3 信号通路对子宫内膜样癌细胞凋亡及侵袭的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(3): 357-363.
- [17] 周勇, 徐志渊, 王骞. 长链非编码 RNA GAS5 靶向调控 miR-424 表达抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 691-695.
- [18] ZHOU L, JIANG H, LIN L, et al. lncRNA GAS5 suppression of the malignant phenotype of ovarian cancer via the miR-23a-WT1 axis[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(2): 119.
- [19] 陈晓, 汤金星, 魏立. 长链非编码 RNA GAS5 对非小细胞肺癌细胞周期和凋亡的影响及其分子机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(5): 945-948.
- [20] DONG L, LI G, LI Y, et al. Upregulation of long noncoding RNA GAS5 inhibits lung cancer cell proliferation and metastasis via miR-205/PTEN axis[J]. Med Sci Monit, 2019, 5(25): 2311-2319.
- [21] 国鸽, 刘春蕾. 组氨酸磷酸酶在某些疾病发病中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(5): 817-821.
- [22] 汤翔, 王景芝, 刘娜, 等. 磷酸赖氨酸磷酸(下转第 313 页)

- [6] 林江涛,王文巧,周新,等.我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(7):494-498.
- [7] 蒋沈华,虞坚尔,薛征,等.哮喘发病机制中起调控作用的 miRNA 研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(17):1913-1918.
- [8] 陈淑娟,周丽明,李明政,等. lncRNA ANRIL/miR-122-5p 轴在高糖诱导足细胞炎症及氧化应激中的作用及机制[J].国际免疫学杂志,2022,45(5):464-469.
- [9] 董善武,陈咏丽,陈玲,等.长链非编码 RNA INK4 位点反义非编码 RNA 与微 RNA-125a 在支气管哮喘患儿血浆中的表达及临床意义[J].第二军医大学学报,2020,41(5):540-545.
- [10] 周芳,谭小武,蔡佳,等. lncRNA PVT1 靶向 miR-423-5p 对 LPS 诱导的支气管上皮细胞凋亡和哮喘相关炎症因子分泌的影响[J].免疫学杂志,2021,37(12):1086-1093.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [12] BERGMANN K C. Bronchial asthma-many types, different therapies[J]. Dtsch Med Wochenschr,2016,141(10):687-692.
- [13] VAN HULST G, BUREAU F, DESMET C J. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: endotypes or plasticity? [J]. Int J Mol Sci,2021,22(18):10150.
- [14] 李晓娜,赵和萌,周进进,等.支气管哮喘患儿血清 lncRNA TUG1,miR-326 水平与气道炎症的关系[J].山东医药,2022,62(34):31-35.
- [15] HOMBACH S, KRETZ M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning [J]. Adv Exp Med Biol, 2016,50(937):3-17.
- [16] WANG W L, LUO X M, ZHANG Q, et al. The lncRNA PVT1/miR-590-5p/FSTL1 axis modulates the proliferation and migration of airway smooth muscle cells in asthma[J]. Autoimmunity,2021,54(3):138-147.
- [17] YE S, ZHU S, FENG L. lncRNA ANRIL/miR-125a axis exhibits potential as a biomarker for disease exacerbation, severity, and inflammation in bronchial asthma[J]. J Clin Lab Anal,2020,34(3):e23092.
- [18] NIE F Q, SUN M, YANG J S, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by silencing KLF2 and P21 expression[J]. Mol Cancer Ther,2015,14(1):268-277.
- [19] QIU J, ZHANG K, LIU J, et al. The lncRNA PVT1/miR-423-5p axis is positively correlated with the severity of bronchial asthma[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2022,50(1):108-115.
- [20] CHENG J, HAO J, JIANG X, et al. Ameliorative effects of miR-423-5p against polarization of microglial cells of the M1 phenotype by targeting a NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 21(99):108006.
- [21] 李晓霞,杨春,高光强,等. IL-13 在支气管哮喘中的作用机制及治疗靶点[J].现代生物医学进展,2017,17(5):971-974.
- [22] YUAN J, ZHANG W. Expression and significance of TGF- β 1 in infant asthma model [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022,68(7):51-55.
- [23] ZHANG Y, LIN J, REN Z, et al. Predictive effect of exhaled NO and VEGF expression levels on the severity of bronchial asthma and airway inflammation [J]. Int J Clin Exp Pathol,2018,11(11):5401-5406.
- [24] 李骞,李秀研,林丽丽,等. lncRNA DANCER 靶向 miR-423-5p 调控 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞凋亡、炎症反应[J].中国免疫学杂志,2021,37(18):2187-2193.
- (收稿日期:2023-06-14 修回日期:2023-11-10)
- (上接第 307 页)
- 组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶在肿瘤中作用的研究进展[J].中国医药导报,2022,19(19):34-40.
- [23] LIN J X, LIAN N Z, GAO Y X, et al. m6A methylation mediates LHPP acetylation as a tumour aerobic glycolysis suppressor to improve the prognosis of gastric cancer[J]. Cell Death Dis,2022,13(5):463.
- [24] LIU Z J, ZHENG L S, LI C Z, et al. Correlated with better prognosis, CSTA inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells via suppressing AKT signaling through promoting METTL3 degradation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2023,1869(5):166696.
- [25] YANG X, MENG L, ZHONG Y, et al. The long intergenic noncoding RNA GAS5 reduces cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer through the miR-217/LHPP axis[J]. Aging (Albany NY),2021,13(2):2864-2884.
- [26] 李娟,高青山,牟成金,等. lncRNA GAS5 通过抑制 MAPK/ERK 信号通路阻断乳腺癌细胞的上皮-间质转化过程[J].中国免疫学杂志,2020,36(11):1343-1348.
- [27] MA L, SUN H, XU X, et al. Tumor suppressor LHPP suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cell lines [J]. J Physiol Biochem,2022,78(4):807-817.
- (收稿日期:2023-07-12 修回日期:2023-12-01)