

• 论 著 •

胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 的表达
水平与肺腺癌恶性生物学行为间的关系*张月馨¹, 周 聪², 谭义炫², 王 微³

儋州市人民医院: 1. 肿瘤内科; 2. 肝胆外科; 3. 超声科, 海南儋州 571700

摘要:目的 探讨胸腔积液沉渣包埋组织甲状腺转录因子 1(TTF-1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)的表达水平与肺腺癌恶性生物学行为间的关系。方法 选取 2020 年 10 月至 2023 年 3 月在该院就诊的肺腺癌患者 163 例, 根据分化程度分为高分化组(26 例)、中分化组(78 例)、低分化组(59 例)。对比 3 组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 及恶性生物学行为相关基因(p16 基因 mRNA)表达水平, Spearman 秩相关系数分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平的相关性, 多元线性回归分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的依存关系, 限制性立方样条图分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的剂量-效应关系。结果 低分化组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平高于中分化组、高分化组, p16 基因 mRNA 表达水平低于中分化组、高分化组, 中分化组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平高于高分化组, p16 基因 mRNA 表达水平低于高分化组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1($r = -0.752, P < 0.001$)、Galectin-3($r = -0.811, P < 0.001$)表达水平与 p16 基因 mRNA 表达水平呈负相关; 胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平与 p16 基因 mRNA 表达水平间无线性依存关系($P > 0.05$), 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平与 p16 基因 mRNA 表达水平间有线性依存关系($P = 0.049$); 当胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平 < 4 分、胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平 < 3 分时, 对 p16 基因 mRNA 表达作用最显著。结论 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平与肺腺癌恶性生物学行为关系密切, 早期检测对临床实现精准干预避免病情恶化具有重要意义。

关键词: 胸腔积液; 沉渣包埋组织; 甲状腺转录因子 1; 半乳糖凝集素-3; 肺腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.002

中图法分类号: R734.2; R446.1

文章编号: 1673-4130(2024)09-1031-07

文献标志码: A

Relationship between the expression levels of TTF-1 and Galectin-3 in sediment embedded tissues
in pleural effusion and malignant biological behavior of lung adenocarcinoma*ZHANG Yuexin¹, ZHOU Cong², TAN Yixuan², WANG Wei³1. Department of Oncology; 2. Department of Hepatobiliary; 3. Department of
Ultrasound, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of thyroid transcription factor 1 (TTF-1) and Galectin-3 (Galectin-3) in sediment embedded tissues in pleural effusion and the malignant biological behavior of lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 163 patients with lung adenocarcinoma in the hospital from October 2020 to March 2023 were selected and divided into highly differentiated group (26 cases), moderately differentiated group (78 cases) and poorly differentiated group (59 cases) according to the degree of differentiation. The expression levels of TTF-1, Galectin-3 and p16 mRNA in sediment embedded tissues in pleural effusion in the three groups were compared. Spearman rank correlation coefficient was used to analyze the correlation between TTF-1, Galectin-3 expression and p16 mRNA expression in sediment embedded tissues in pleural effusion. Multiple linear regression analysis was performed to determine the dependence of TTF-1, Galectin-3 expression and p16 mRNA expression in sediment embedded tissues in pleural effusion. The dose-effect relationship between the expression of TTF-1, Galectin-3 and p16 mRNA in sediment embedded tissues in pleural effusion was analyzed by restricted cubic spline diagram. **Results** The expression

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200509)。

作者简介: 张月馨, 女, 主治医师, 主要从事肺癌方面的研究。

levels of TTF-1 and Galectin-3 in the low-differentiation group were higher than those in the medium-differentiation group and the high-differentiation group, the expression of p16 gene mRNA was lower than that in the medium-differentiation group and the high-differentiation group, and the expression levels of TTF-1 and Galectin-3 in the medium-differentiation group were higher than that in the high-differentiation group, and the expression levels of p16 gene mRNA was lower than that in highly differentiated group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of TTF-1 ($r=-0.752, P<0.001$) and Galectin-3 ($r=-0.811, P<0.001$) were negatively correlated with p16 mRNA expression in pleural sludge embedding tissues. There was no significant linear dependence between Galectin-3 expression and p16 gene mRNA expression levels in sediment embedded tissues in pleural effusion ($P>0.05$), but there was a linear dependence between TTF-1 expression and p16 gene mRNA expression levels in sediment embedded tissues in pleural effusion ($P=0.049$). When the expression level of TTF-1 in sediment embedded tissues in pleural effusion was less than 4 points, and the expression level of Galectin-3 in sediment embedded tissues in pleural effusion was less than 3 points, the effect on p16 mRNA expression was the most significant. **Conclusion** The expression levels of TTF-1 and Galectin-3 in sediment embedded tissues in pleural effusion is closely related to the malignant biological behavior of lung adenocarcinoma. Early detection is of great significance for clinical intervention to avoid disease deterioration.

Key words: pleural effusion; sediment embedded tissues; thyroid transcription factor 1; Galactose lectin 3; lung adenocarcinoma

非小细胞肺癌属威胁人类生命健康的重大疾病，在世界范围内发病率及病死率均呈上升趋势，且 85% 的非小细胞肺癌病理分型为肺腺癌^[1]。尽管近年来随靶向及免疫治疗药物等在治疗转移性或局部晚期肺腺癌中显示出较好疗效，但仅 15%~30% 的晚期患者可获得持续缓解和长期生存^[2]。因此，探索肺腺癌发生发展的驱动因素，对提升肺腺癌治疗效果具有重要意义。肺腺癌高度浸润和破坏性生长的生物学行为的内部因素与基因表达差异关系密切，其中 p16 基因已被研究证实，其缺失及突变是肺腺癌发生的晚期事件^[3]，而具体的分子机制尚未得到广泛研究。甲状腺转录因子-1(TTF-1)是调控基因表达的一种转录因子，有研究表明，在肺腺癌中 TTF-1 染色强度与病灶分化程度及组织学类型关系密切^[4]；半乳糖凝集素-3(Galectin-3)参与生物体细胞黏附、迁移、上皮组织的修复等多种生理活动，是一种潜在的肺癌肿瘤标志物^[5]。肺癌以胸腔积液为首发症状时，其病理类型不明确，可通过胸腔积液沉渣包埋及标记免疫蛋白确定肿瘤病理类型，能减少穿刺活检带来的痛苦，基于此，本研究旨在探讨胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达在与肺腺癌恶性生物学行为中的关系，为临床完善相关诊疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2023 年 3 月在本院就诊的肺腺癌患者 163 例，根据分化程度分为高分化组(26 例)、中分化组(78 例)、低分化组(59 例)。其中高分化组男 12 例，女 14 例，年龄 43~78 岁，平均(59.87±6.45)岁；体重指数(BMI)18~27 kg/m²，平均(22.38±1.86)kg/m²；吸烟 6 例。中分化组男

37 例，女 41 例，年龄 42~77 岁，平均(59.31±5.86)岁；BMI 18~27 kg/m²，平均(22.57±1.29)kg/m²；吸烟 15 例。低分化组男 28 例，女 31 例，年龄 42~79 岁，平均(60.43±7.06)岁；BMI 18~28 kg/m²，平均(22.64±1.53)kg/m²；吸烟 14 例。3 组性别、年龄、BMI、吸烟人数基线资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准：(1)根据《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)》^[6]诊断确诊，且行手术切除，病理结果证实；(2)原发性肺腺癌；(3)年龄≥18 岁；(4)TNM 分期Ⅰ~Ⅲ期；(5)知情本研究内容，签署同意书。排除标准：(1)合并其他肿瘤疾病；(2)入组前已接受放化疗、免疫治疗等；(3)肿瘤多发转移；(4)预计生存期不足 6 个月或自愿放弃治疗。本研究已通过本院伦理委员会审批(审批号：20200911026)，所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平 患者入组后均在治疗前采取胸腔穿刺术采集胸腔积液样本 100 mL，置肝素抗凝离心管内，3 000 r/min 离心 5 min，弃上清液，用软吸管将细胞块移至包埋纸，石蜡包埋，切片，苏木精-伊红染色，光镜观察。M020 苏木素伊红(HE)染色试剂盒由上海歌凡生物科技有限公司提供。胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 蛋白阳性信号均为棕黄色颗粒。高倍镜下随机取 5 个视野(每个视野至少观察细胞数 200 个)，根据阳性细胞所占比率及染色深浅判断：(1)阳性细胞所占比率评分为不足 30% 计 1 分，30%~70% 计 2 分，>70% 计 3 分；(2)染色深浅评分为无染色计 0 分，浅黄色计 1 分，棕黄色计 2 分，棕褐色计 3 分。

(1)、(2)两项评分的乘积作为总分,进行定量分析。

1.2.2 p16 基因 mRNA 表达 另取胸腔积液样本 100 mL,置肝素抗凝离心管内,3 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,加 Trizol 裂解液提取细胞总 RNA,紫外线吸收法测 RNA 纯度,SuperRTcDNA 第一链合成试剂盒反转录 RNA,获得 cDNA,UltraSYBR Mixture 试剂对 p16 基因扩增(条件:95 ℃ 10 s,72 ℃ 15 s,55 ℃ 10 s,40 个循环),参照扩增反应曲线计算 p16 基因 mRNA 表达量。正向引物:5'-TAGCTAT-AGCTAGCTAGCT-3';反向引物:5'-GCGTACA TCGTAGCTAGCT-3'。上海信裕生物科技有限公司提供 mRNA 提取试剂盒。上述实验均由相同资深检验科技师参照试剂盒说明书步骤规范完成。

1.3 观察指标 (1)对比 3 组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 及 p16 基因 mRNA 表达水平。(2)分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平的相关性。(3)分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的依存关系。(4)分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的剂量-效应关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料服从正态分布,Bartlett 检验方差齐,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本采用 *t* 检验组间差异,单因素方差检验多组间差异,进一步两两比较 LSD-*t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,Spearman 秩相关系数分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平的相关性,多元线性回归模型分析变量间依存关系。R 语言 rms 包绘制限制性立方样条图分析变量间剂量-效应关系。双侧检验, $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 及 p16 基因 mRNA 表达水平的比较 163 例肺腺癌患者胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1(4.31 ± 1.41)分, Galectin-3(4.00 ± 1.59)分,p16 基因 mRNA(1.59 ± 0.50)。3 组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 及 p16 基因 mRNA 表达经单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$),两两对比,低分化组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平高于中分化组、高分化组,p16 基因 mRNA 表达水平低于中分化组、高分化组,中分化组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平高于高分化组,p16 基因 mRNA 表达水平低于高分化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平的相关性分析 经

Spearman 秩相关系数分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1($r=-0.752, P<0.001$)、Galectin-3($r=-0.811, P<0.001$)与 p16 基因 mRNA 表达水平呈负相关。见图 1、2。

表 1 3 组胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 及 p16 基因 mRNA 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	TTF-1(分)	p16 基因 mRNA
低分化组	59	5.17 ± 1.23	1.18 ± 0.26
中分化组	78	3.97 ± 1.23	1.67 ± 0.38
高分化组	26	3.35 ± 1.10	2.26 ± 0.40
<i>F</i>		26.137	92.804
<i>P</i>		<0.001	<0.001

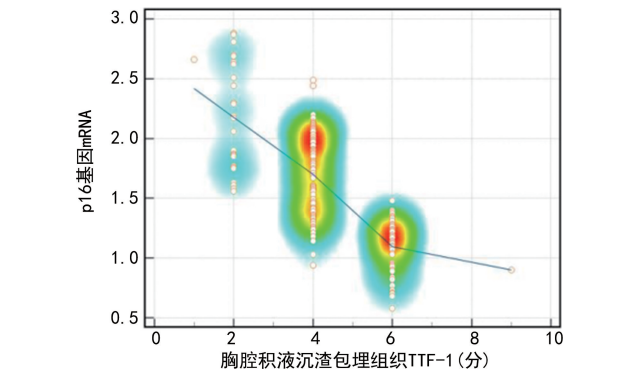


图 1 胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 与 p16 基因 mRNA 表达水平相关性分析

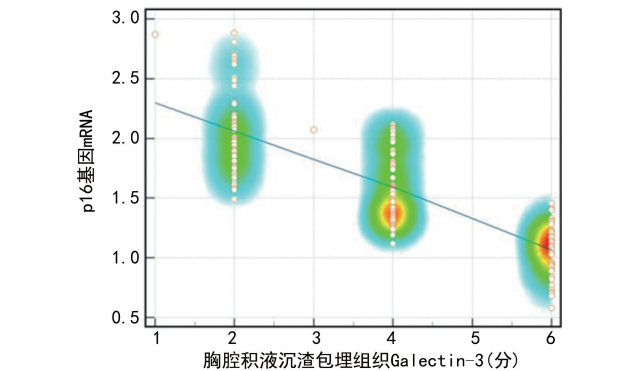


图 2 胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平相关性分析

2.3 肺腺癌患者 p16 基因 mRNA 表达的单因素分析 单因素分析结果显示,性别、年龄、BMI、吸烟情况、表皮生长因子受体基因是否突变、家族史、病灶分布与肺腺癌患者 p16 基因 mRNA 表达水平无关($P>0.05$)。血清癌胚抗原、血清细胞角蛋白 19 片段、胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平均与肺腺癌患者 p16 基因 mRNA 表达有关($P<0.05$)。见表 2。

2.4 分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的依存关系 将 2.3 中 $P<0.05$ 项目作为自变量,将 p16 基因 mRNA 表

达水平作为因变量,赋值见表 3,首先进行多重共线性检验,TNM 分期、淋巴结转移与肿瘤最大径、血清癌胚抗原、血清细胞角蛋白 19 片段、胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 存在多重共线性($VIF>5$),移除混杂因素,仅保留肿瘤最大径、血清癌胚抗原、血清细胞角蛋白 19 片段水平、胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平、胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平纳入多元线性回归分析,结果显示,胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的线性依存关系无统计学意义($P>0.05$),胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 与 p16 基因 mRNA 表达水平间有线性依存关系($P=0.049$),但检验结果处于边界水平,尚无法判断胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的线性依存关系。见表 4。

表 2 肺腺癌患者 p16 基因 mRNA 表达水平的单因素分析($\bar{x}\pm s$)				
因素	<i>n</i>	p16 基因 mRNA	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			0.506	0.614
男	77	1.61±0.53		
女	86	1.57±0.48		
年龄(岁)			0.119	0.906
≥59.80	78	1.57±0.48		
<59.80	85	1.61±0.53		
BMI(kg/m ²)			0.251	0.802
≥22.57	71	1.60±0.51		
<22.57	92	1.58±0.50		
吸烟情况			0.314	0.754
是	35	1.61±0.42		
否	128	1.58±0.52		
TNM 分期(期)			202.270	<0.001
I	30	2.29±0.35		
II	79	1.67±0.28		
III	54	1.07±0.20		
淋巴结转移			12.788	<0.001
是	101	1.31±0.35		
否	62	2.04±0.36		
表皮生长因子受体基因是否突变			0.505	0.615
是	86	1.61±0.51		
否	77	1.57±0.50		
肿瘤最大径(cm)			12.924	<0.001
≥3	102	1.31±0.35		
<3	61	2.05±0.36		
家族史			0.549	0.584
是	13	1.66±0.43		
否	150	1.58±0.51		
病灶分布			0.121	0.975
右上肺	58	1.57±0.50		
右中肺	5	1.65±0.54		

续表 2 肺腺癌患者 p16 基因 mRNA 表达水平的单因素分析($\bar{x}\pm s$)				
因素	<i>n</i>	p16 基因 mRNA	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
右下肺	9	1.68±0.55		
左上肺	63	1.58±0.52		
左下肺	28	1.60±0.45		
血清癌胚抗原(ng/mL)			14.445	<0.001
≥5	91	1.25±0.32		
<5	72	2.01±0.35		
血清细胞角蛋白 19 片段(ng/mL)			17.295	<0.001
≥3.80	74	1.14±0.21		
<3.80	89	1.96±0.36		
胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1(分)			12.725	<0.001
≥4.31	51	1.06±0.20		
<4.31	112	1.83±0.41		
胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3(分)			11.899	<0.001
≥4.00	112	1.35±0.37		
<4.00	51	2.10±0.38		

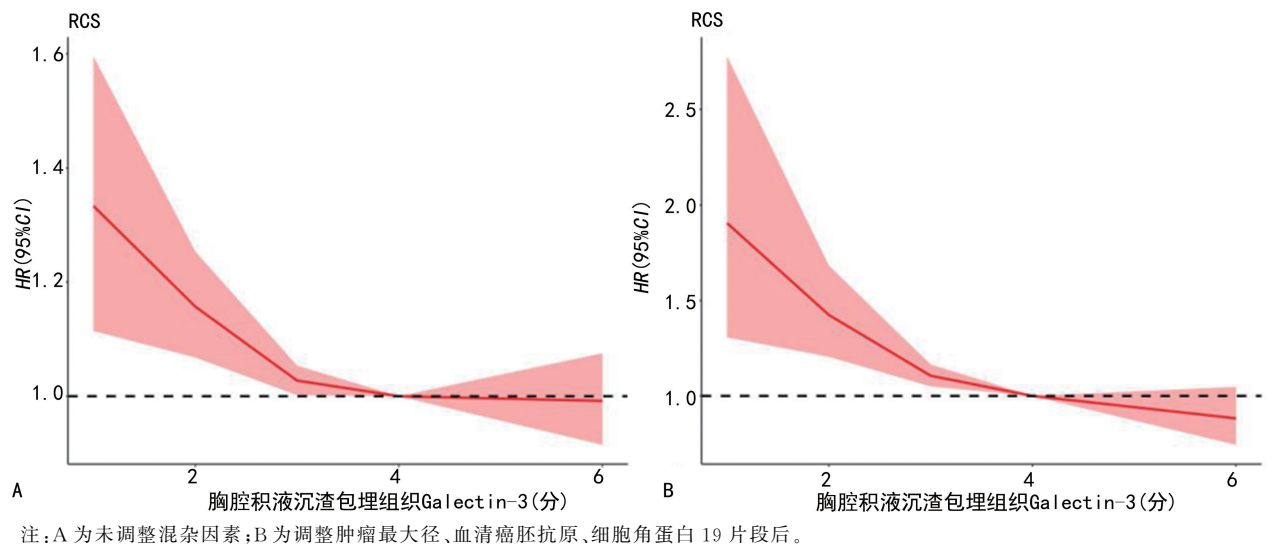
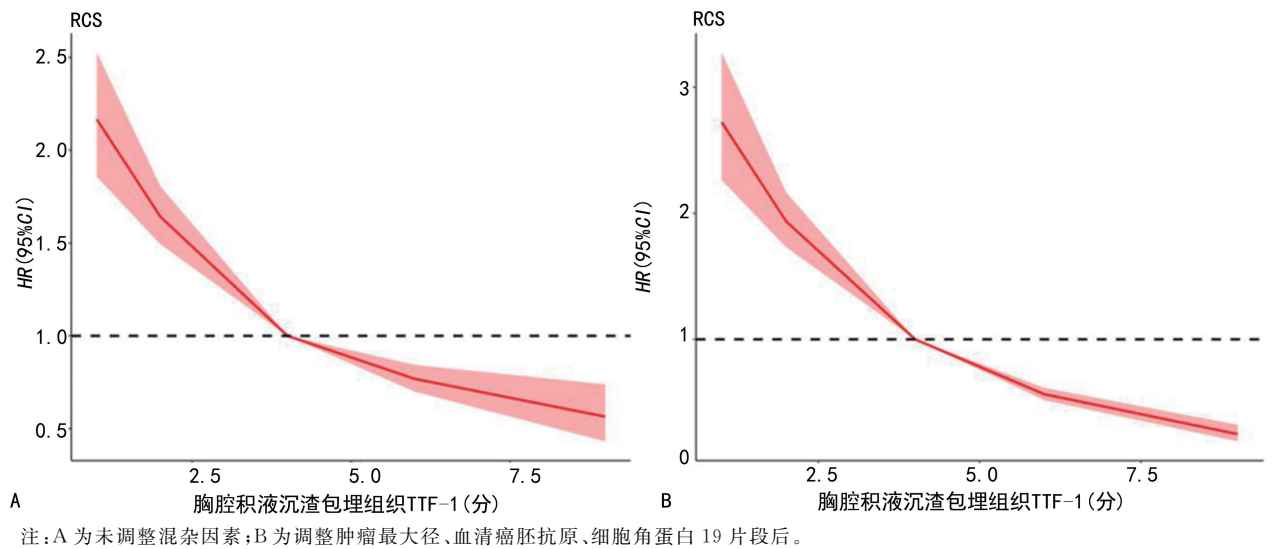
2.5 分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的剂量-效应关系 限制性立方样条图分析显示,胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平存在非线性剂量-效应关系(均 $P<0.05$),胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平均大致呈“L”型,拐点处胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平大致为 4 分,胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平大致为 3 分,当胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平<4 分、胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平<3 分时,对 p16 基因 mRNA 表达水平作用最显著。进一步控制肿瘤最大径、血清癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段后胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平仍均大致呈“L”型。见图 3、4。

表 3 赋值说明	
变量	赋值
因变量	
p16 基因 mRNA 表达	具体值
自变量	
TNM 分期	I期=1,II期=2,III期=3
淋巴结转移	是=1,否=0
肿瘤最大径	≥3 cm=2,<3 cm=1
血清癌胚抗原	≥5 ng/mL=2,<5 ng/mL=1
血清细胞角蛋白 19 片段	≥3.80 ng/mL=2,<3.80 ng/mL=1
胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1	具体值
胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3	具体值

表 4 分析胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的依存关系

因素	β	SE	β'	t	P	95%CI	
						下限	上限
肿瘤最大径	-0.602	0.427	-0.282	-1.410	0.096	-0.101	3.588
血清癌胚抗原	-0.189	0.018	-0.528	-10.546	<0.001	-0.224	-0.153
细胞角蛋白 19 片段	-0.039	0.011	-0.122	-3.392	0.001	-0.061	-0.016
TTF-1	-0.110	0.055	-0.106	-1.984	0.049	-0.219	-0.001
Galectin-3	-0.108	0.061	-0.107	-1.769	0.079	-0.229	0.013
常量	3.134	—	—	—	—	—	—

注： $R=0.902,R^2=0.813$,调整 $R^2=0.809,F=30.092,P<0.001$ ；—表示无数据。



3 讨 论

近年来,随着人们对肺腺癌分子标记物研究的不断深入,这些分子定向疗法及以此为基础的经验性治疗方案能在一定程度上提升肺腺癌患者的总生存期。但肺腺癌常有区域性淋巴结及血行转移,其进展不可控,患者病死率仍然很高。因此,研究肺腺癌发生发展机制,继续寻找高灵敏度及特异度分子标志物对指

导临床完善治疗方案具有重大意义。

转移是造成肿瘤患者病死的重要恶性生物学行为,转移的每个阶段均受基因及其表达产物的瞬时或持续调控,相关基因的激活或过度表达及失活或表达不足均是肿瘤细胞转移的关键因素^[7]。p16 基因是细胞周期中的一种基本基因,主要通过抑制细胞周期素依赖性激酶 4 和细胞周期素依赖性激酶 6 活性而负

调节细胞增殖及分裂,当 p16 基因异常时会使细胞停止于 G1 期,继而影响细胞的增殖及分化^[8]。近年来多项研究已证实,p16 基因种系失活或表达不足与多种肿瘤相关,包括胰腺癌、肺腺癌等,p16 基因是肿瘤恶性生物学行为的重要调控基因^[9-10]。本研究检测肺腺癌患者胸腔积液细胞发现,随分化程度降低,p16 基因 mRNA 表达呈降低趋势,主要是因细胞分化发生于细胞分裂的 G1 期,当 p16 基因失活或表达不足时致使细胞异常增生,此时细胞分化减慢,结论与上述研究一致,但与调控肺腺癌 p16 基因表达相关的分子机制尚未明确。另外,胸腔积液细胞学是临床诊断肿瘤的常用方法,与常规细胞学涂片对比,胸腔积液沉渣包埋组织能显著增加细胞的观察数量,且结构清晰,染色清楚,能显著提高诊断准确性。TTF-1 是生理状态下主要分布在甲状腺及部分大脑前腹侧核,在肺组织中表达于 II 型肺泡、终末细支气管及肺 Clara 细胞。有研究表明,肺腺癌组织 TTF-1 阳性是肺腺癌出现表皮生长因子受体基因突变的独立危险因素,其在肺腺癌诊断及鉴别诊断中具有重要意义^[11]。本研究通过半定量法分析显示,肺腺癌患者胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达随细胞分化程度降低而升高。继续分析发现,胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达与细胞 p16 基因 mRNA 表达呈负相关。分析机制可能是正常情况下 TTF-1 主要生理功能是维持终末呼吸单位细胞的功能稳定性,而 TTF-1 过表达则可能会过度激活细胞增殖相关基因,同时细胞增殖抑制基因活性减弱,p16 基因作为负调节细胞增殖、分裂的基因,当 TTF-1 过表达时,p16 基因活性可能随之降低^[12]。上述研究提示,胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平情况或可同样用于肺腺癌恶性程度的评估。

Galectin-3 是 Galectin 家族重要成员。研究已证实,Galectin-3 表达阳性与宫颈癌、甲状腺癌等多种肿瘤的恶性程度有关^[13-14]。本研究对肺腺癌患者胸腔积液沉渣包埋组织进行检测发现,细胞分化程度越高,Galectin-3 表达越低,且 Galectin-3 表达与 p16 基因 mRNA 表达水平呈负相关。结合现有研究分析可能机制是:(1)Galectin-3 的糖亲和性能促进平滑肌细胞与内皮细胞的有丝分裂。杨柳等^[15]研究显示,下调 Galectin-3 有助于抑制肺癌 H460 细胞增殖。(2)Galectin-3 具有抗凋亡活性。肖正红等^[16]研究表明,沉默 Galectin-3 可抑制卵巢癌细胞生长,诱导卵巢癌细胞凋亡。上述研究说明,Galectin-3 表达水平可能与肺腺癌恶性生物学行为有关,但 Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的直接关系尚未得到证实。本研究进行多元线性回归分析发现,胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的线性依存关系比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而胸

腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 与 p16 基因 mRNA 表达水平间的线性依存关系处于边界水平($P=0.049$),进一步从限制性立方样条图得出,胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 与 p16 基因 mRNA 表达水平间存在非线性剂量-效应关系,二者均与 p16 基因 mRNA 表达水平大致呈“L”型,当胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1 表达水平 <4 分、胸腔积液沉渣包埋组织 Galectin-3 表达水平 <3 分时,对 p16 基因 mRNA 表达水平作用最显著。分析机制可能是生理情况下 TTF-1、Galectin-3 及 p16 基因 mRNA 正常表达,各自协同作用共同维持细胞正常的分裂、分化活动,早期病理改变 TTF-1、Galectin-3 对 p16 基因 mRNA 表达水平的调节作用较强,但随病情进展,肿瘤细胞 G1 到 S 期的控制被破坏,增殖失控迫使抑制细胞增殖的 p16 基因 mRNA 表达水平降低^[17-18]。但本研究的不足在于首次通过半定量法对肺腺癌患者胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平情况进行研究,所得界值在人群中的广泛代表性仍需继续探讨。

综上所述,胸腔积液沉渣包埋组织 TTF-1、Galectin-3 表达水平与肺腺癌恶性生物学行为关系密切,早期检测对临床实现精准干预避免病情恶化具有重要意义。

参考文献

- [1] SUCCONY L,RASSL D M,BARKER A P,et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung:detection,pathology and treatment strategies[J]. Cancer Treat Rev,2021,99(1):102237.
- [2] 孙晓静,陈颖,阮婷,等. EGFR 突变和 CIP2A 表达与肺腺癌临床特征的关系及相关性[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(12):1445-1451.
- [3] TACHIBANA M,SAITO M,KOBAYASHI J,et al. Distal-type bronchiolar adenoma of the lung expressing p16INK4a-morphologic, immunohistochemical, ultrastructural and genomic analysis - report of a case and review of the literature[J]. Pathol Int,2020,70(3):179-185.
- [4] 杨燕君,张晓丽,董跃华,等. 肿瘤标志物 TTF-1 预测肺腺癌 EGFR 突变模型的构建及初步评估[J]. 河北医学,2020,26(12):1999-2004.
- [5] MAMMADOVA-BACH E,GIL-PULIDO J,SARUKHANYAN E,et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3[J]. Blood,2020,135(14):1146-1160.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(23):1725-1757.
- [7] 郭振辉,茆文莉,陈文雅,等. MAP3K3 基因过表达通过多条信号通路激活 CREB 促进入肺腺癌细胞增殖及上皮-间质转化[J]. 广东医学,2022,43(8):939-944. (下转第 1043 页)

- 1588.
- [11] TANG B M, LI Z W, WANG Z Y. PERK activator CC T020312 prevents inflammation-mediated osteoporosis in the ovariectomized rats[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(4):342-348.
- [12] 赵雪薇, 陈珮琪, 牛延翔, 等. 帕金森病的病因及发病机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(4):378-381.
- [13] 王肖莹, 张颖颖, 高晴, 等. 帕金森病疼痛的神经机制和治疗进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1):105-107.
- [14] 李玉旺, 董萌, 陈学姣, 等. 帕金森病初始药物治疗对患者症状和生活质量的影响[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(4):278-282.
- [15] ARMSTRONG J M, OKUN M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6):548-560.
- [16] COSTA C A, MANAA W E, DUPLAN E, et al. The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response and their contributions to parkinson's disease physiopathology[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2495.
- [17] 李莉莉, 利慧华, 贾亚楠, 等. 内质网应激在帕金森病发病机制中的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(2):523-530.
- [18] QI Y, CHEN L, SHAN S, et al. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(1):135-145.
- [19] KRISHNAN M, KANG S C. Vitexin inhibits acrylamide-induced neuroinflammation and improves behavioral changes in zebrafish larvae [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2019, 74(8):106811.
- [20] QI Y, CHEN L, SHAN S, et al. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(1):135-145.
- [21] ROZPEDEK-KAMIŃSKA W, SIWECKA N, WAWRZYNKIEWICZ A, et al. The PERK-dependent molecular mechanisms as a novel therapeutic target for neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2108.
- [22] XU W, LI T, GAO L, et al. Apelin-13/APJ system attenuates early brain injury via suppression of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammatory activation and oxidative stress in a AMPK-dependent manner after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):247.
- [23] 李彪, 台勇, 迟正锁, 等. 基于内质网应激 PERK-ATF4-CHOP 信号通路探讨白藜芦醇对 AD 大鼠脑神经细胞凋亡的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(20):2443-2446.
- [24] GUNDU C, ARRURI V K, SHERKHANE B, et al. GS K2606414 attenuates PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP axis and augments mitochondrial function to mitigate high glucose induced neurotoxicity in N2A cells[J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2022, 24(7):100087.
- [25] GE B, LI S L, LI F R. Astragaloside-IV regulates endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis in a murine model of parkinson's disease via the lincRNA-p21/CHOP pathway[J]. *Exp Mol Pathol*, 2022, 115(9):104478.
- (收稿日期:2023-09-22 修回日期:2023-12-25)
-
- (上接第 1036 页)
- [8] LI Y, ZHANG T, ZHANG H, et al. Clinical Significance of P16 gene methylation in lung cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1255:133-142.
- [9] 余双, 蔡芳, 冯云路, 等. 胰岛素瘤中 p16 基因甲基化和表达下降与临床病理特征的关系[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(14):1028-1033.
- [10] 杨燕, 张利绒. 肺鳞状细胞癌和肺腺癌差异表达基因[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2020, 51(4):392-401.
- [11] 白文文, 张若辉, 甄婵军, 等. 7 例肺腺癌转化小细胞癌患者的临床病理特征分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(15):776-779.
- [12] MA T, CHAI M, SHOU H, et al. Mesonephric-Like adenocarcinoma of uterine corpus: a clinicopathological and targeted genomic profiling study in a single institution [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1):911695.
- [13] 沐超, 胡新荣. Galectin-3 与宫颈组织癌变关系的 Meta 分析[J]. *海南医学*, 2021, 32(3):377-381.
- [14] 刘星, 霍占江. 甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 与 miR-375 水平表达意义及相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1):49-52.
- [15] 杨柳, 戴明, 方杏华. 下调 Galectin-3 对肺癌 H460 细胞生长及 NF- κ B 信号通路和细胞免疫因子的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(8):960-964.
- [16] 肖正红, 谢广伦, 翟焕阁, 等. 沉默半乳糖凝集素-3 体外诱导卵巢癌细胞凋亡和内质网应激的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(10):1638-1642.
- [17] KUMAR R, MANDAL S, ARORA P, et al. The expression of p16 and galectin-3 in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and squamous cell carcinoma (SCC) uterine cervix[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(5):785-790.
- [18] ŠVAJDLER M, MEZENCEV R, ŠAŠKOVÁ B, et al. Triple marker composed of p16, CD56, and TTF1 shows higher sensitivity than INSM1 for diagnosis of pulmonary small cell carcinoma: proposal for a rational immunohistochemical algorithm for diagnosis of small cell carcinoma in small biopsy and cytology specimens[J]. *Hum Pathol*, 2019, 85(1):58-64.
- (收稿日期:2023-09-16 修回日期:2023-12-25)