

〔文章编号〕 1007-0893(2021)03-0024-02

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.03.011

非小细胞肺癌 TNC、USP22、Ki-67 表达的临床意义

许学宗 刘培培 孙 滂 张轩斌 崔艳红

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨非小细胞肺癌中肌腱蛋白 C (TNC)、泛素特异性酶 22 (USP22)、Ki-67 蛋白表达意义。**方法:** 收集 2017 年 4 月至 2020 年 4 月南阳市中心医院收治的 150 例非小细胞肺癌患者手术切除的新鲜肿瘤组织标本及癌旁组织标本, 采用免疫组织化学法检测 TNC、USP22、Ki-67 的表达, 分析检测结果。**结果:** TNC 主要表达于非小细胞肺癌巢周围细胞外基质、基膜表达, USP22 主要表达于胞核, Ki-67 主要表达于胞核, 部分表达于细胞胞质, 呈棕褐色或棕黄色区。肿瘤组织中 TNC、USP22、Ki-67 表达阳性率高于癌旁组织 ($P < 0.05$); 随 TNM 分期增加, TNC 阳性率降低, USP22、Ki-67 阳性率提升; 随分化程度增加, TNC 阳性率提升, USP22、Ki-67 阳性率降低; 淋巴结转移者 TNC、USP22、Ki-67 阳性率高于未转移者, 上述指标的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 非小细胞肺癌患者肿瘤组织中存在 TNC、USP22、Ki-67 高表达, 且与临床病理特征有一定相关性。

〔关键词〕 非小细胞肺癌; 肌腱蛋白 C; 泛素特异性酶 22; Ki-67

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

非小细胞肺癌在临床上较常见, 肿瘤细胞浸润、转移为引发治疗失败、死亡的重要因素。研究发现, 肺癌肿瘤生长、发展及转移中, 细胞外基质发挥重要作用^[1]。肌腱蛋白 C (tenascin-C, TNC) 属于大分子细胞外基质糖蛋白, 参与细胞发生、增殖、分化等。泛素特异性酶 22 (ubiquitin-specific protease 22, USP22) 是一种常见肿瘤标志基因, 而 Ki-67 蛋白为单克隆抗体 Ki-67 抗原标志物, 与肿瘤发生、发展及转移有一定关系。本研究选取 150 例非小细胞肺癌患者, 检测肿瘤组织中 TNC、USP22、Ki-67 表达, 并分析其与临床病理特征关系, 以探讨非小细胞肺癌发生、发展机制, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 4 月至 2020 年 4 月本院收治的 150 例非小细胞肺癌患者手术切除的新鲜肿瘤组织标本及癌旁组织标本。150 例患者中, 男 87 例, 女 63 例; 年龄 25 ~ 75 岁, 平均 (43.65 ± 8.15) 岁; 鳞癌 86 例, 腺癌 64 例; TNM 分期: I 期 38 例, II 期 56 例, III 期 50 例, IV 期 6 例; 高分化 9 例, 中分化 102 例, 低分化 39 例; 存在淋巴结转移 83 例。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合《非小细胞肺癌诊疗指南: 循证医学与治疗学基础》^[2] 中非小细胞肺癌诊断标准, 经手术病理检查确诊; (2) 有完整肿瘤组织、癌旁组织标本; (3) 临床资料完整。

1.1.2 排除标准 (1) 患有其他恶性肿瘤; (2) 患有

严重精神疾病、神经系统疾病; (3) 术前接受放疗、化疗及其他抗癌治疗。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 采用美国 Fpitomics 公司兔抗人 TNC 多克隆抗体、Abcam 公司一抗兔抗人 USP22、赛默飞世尔科技公司 Ki-67 商品化兔源性抗体等。

1.2.2 标本采集、处理 术中分别取患者手术切除的新鲜肿瘤组织标本及癌旁组织标本, 置于 -80 °C 冰箱保存。标本以 10 % 中性甲醛水溶液固定, 脱水, 透明, 浸蜡, 石蜡包埋。

1.2.3 免疫组织化学染色 取标本, 切片, 脱蜡, 尿素消化, 过氧化氢封闭。加入柠檬酸缓冲液, 微波修复, 滴入一抗, 4 °C 条件下, 过夜; 37 °C 条件下, 复温, 滴入二抗, 37 °C 条件下进行恒温反应; DAB 显色, 苏木精复染, 脱水, 透明封片。显微镜下观察, 阳性对照为阳性非小细胞肺癌切片, 采用 PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.2.4 免疫组织化学结果判定 TNC: 光学显微镜 (400 倍) 下显示细胞外基质存在黄色颗粒或棕色颗粒, 为 TNC 表达阳性; (+) 为 TNC 染色在细胞外基质局部分布, (++) 为基质内明显表达且形成网格状或条索状特异性染色, (+++) 为基质内大量表达且形成明显网格状或条索状特异性染色。USP22、Ki-67: 200 倍镜下观察 5 个视野, 各视野计数 200 个细胞, 对镜下细胞中阳性细胞所占比进行计算。(-) 为阳性细胞占比 < 10 %, (+) 为 10 % ~ 25 %, (++) 为 26 % ~ 50 %, (+++) 为 > 50 %。阳性为 (+)、(++), 阴性为 (-)。

〔收稿日期〕 2020 - 11 - 04

〔作者简介〕 许学宗, 男, 主治医师, 主要研究方向是肺癌的诊断治疗。

1.3 观察指标

(1) 观察肿瘤组织标本及癌旁组织标本中 TNC、USP22、Ki-67 表达阳性率；(2) 分析非小细胞肺癌 TNC、USP22、Ki-67 表达与临床病理特征的关系。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计数资料采用百分比表示，以 χ^2/Z 检验比较， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TNC、USP22、Ki-67 的表达情况

TNC 主要在非小细胞肺癌周围细胞外基质、基膜表达，USP22 主要表达于胞核，Ki-67 主要表达于胞核，部分表达于细胞胞质，呈棕褐色或棕黄色区。肿瘤组织中 TNC、USP22、Ki-67 表达阳性率高于癌旁组织 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 肿瘤组织、癌旁组织中 TNC、USP22、Ki-67 表达阳性率比较 (n (%))

组别	TNC	USP22	Ki-67
肿瘤组织	105(70.00)	102(68.00)	95(63.33)
癌旁组织	16(10.67) ^a	13(8.67) ^a	8(5.33) ^a

与肿瘤组织比较，^a $P < 0.05$

注：TNC 一肌腱蛋白 C；USP22 一泛素特异性酶 22

2.2 非小细胞肺癌 TNC、USP22、Ki-67 表达与临床病理特征的关系

随 TNM 分期增加，TNC 阳性率降低，USP22、Ki-67 阳性率提升；随分化程度增加，TNC 阳性率提升，USP22、Ki-67 阳性率降低；淋巴结转移者 TNC、USP22、Ki-67 阳性率高于未转移者，上述指标的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 非小细胞肺癌 TNC、USP22、Ki-67 表达与临床病理特征关系 (n (%))

指标	病理类型		TNM 分期		分化程度			淋巴结转移	
	鳞癌	腺癌	I + II	III + IV	高分化	中分化	低分化	无	有
TNC 阳性	58(67.44)	47(73.44)	77(81.91)	28(50.00) ^a	8(88.89)	84(82.35) ^b	13(33.33) ^{bc}	34(50.75)	70(84.34) ^d
USP22 阳性	55(63.95)	47(73.44)	56(59.57)	46(82.14) ^a	3(33.33)	68(66.67) ^b	31(79.49) ^{bc}	30(44.78)	72(86.75) ^d
Ki-67 阳性	52(60.47)	43(67.19)	51(54.26)	44(78.57) ^a	3(33.33)	60(58.82) ^b	32(82.05) ^{bc}	21(31.34)	74(89.16) ^d

与同指标 I + II 比较，^a $P < 0.05$ ；与同指标高分化比较，^b $P < 0.05$ ；与同指标中分化比较，^c $P < 0.05$ ；与无淋巴结转移比较，^d $P < 0.05$

注：TNC 一肌腱蛋白 C；USP22 一泛素特异性酶 22

3 讨论

TNC 是一种细胞外基质寡聚糖蛋白，具有独特六臂结构，在肿瘤细胞生长、增殖、分化等方面发挥重要作用。研究发现，多种恶性肿瘤患者肿瘤组织中存在 TNC 高表达，且表达程度与肿瘤浸润、转移相关^[1]。本研究中，与癌旁组织相比，非小细胞肺癌肿瘤组织中 TNC 表达阳性率较高，说明非小细胞肺癌患者肿瘤组织内存在 TNC 高表达。此外，随 TNM 分期增加，TNC 阳性率降低；随分化程度增加，TNC 阳性率提升；淋巴结转移者 TNC 阳性率高于未转移者，说明非小细胞肺癌患者 TNC 阳性表达与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移密切相关，分化程度越高、临床分期越早，TNC 表达越高，提示 TNC 表达提升可能对非小细胞肺癌患者的肿瘤浸润转移有一定抑制效应。

USP22 是一种常见去泛素化酶，在多种肿瘤细胞内存在高表达，且其表达异常升高还预示肿瘤扩散。研究发现，USP22 可能作为一种癌基因，参与多种癌症的发生、发展及预后，但其具体作用机制仍未明确，尤其是在非小细胞肺癌患者中^[4]。Ki-67 蛋白为单克隆抗体 Ki-67 抗原标志物，其表达与细胞有丝分裂密切相关，能对细胞增殖状态进行反映，细胞增殖越活跃，Ki-67 表达越高。单彬彬等^[5]提出多种肿瘤组织中存在 Ki-67 高表达，且与肿瘤转移、预后有一定相关性。本研究发现，与癌旁组织相比，非小细胞肺癌肿瘤组织中 USP22、Ki-67 表达阳性率较高，且随 TNM 分期增加，USP22、Ki-67 阳性率提升；随分化程度增加，USP22、

Ki-67 阳性率降低；淋巴结转移者 USP22、Ki-67 阳性率高于未转移者，与马礼鸿等^[6]研究相符。这说明非小细胞肺癌患者存在 USP22、Ki-67 高表达，且表达阳性与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有一定相关性，提示 USP22、Ki-67 表达升高可能影响非小细胞肺癌患者肿瘤细胞增殖调控，引发肿瘤细胞异常增殖。

综上所述，非小细胞肺癌患者肿瘤组织中存在 TNC、USP22、Ki-67 高表达，且与临床病理特征有一定相关性。

[参考文献]

- (1) 张玉洁, 孙怡琳, 朱苹, 等. 非小细胞肺癌中 IGFBP-3、P53、Ki-67 的表达及临床意义 (J). 贵州医药, 2020, 44(1): 6-9.
- (2) 陈文俊. 非小细胞肺癌诊疗指南: 循证医学与治疗学基础 (M). 西安: 陕西科学技术出版社, 2011.
- (3) 刘睿敏, 关慧, 董立娜, 等. Tenascin-C 表达与卵巢上皮性癌分化、浸润及转移的关系 (J). 现代肿瘤医学, 2017, 25(8): 1279-1282.
- (4) 李志杰, 韦海涛, 张伟华, 等. USP9X shRNA 对非小细胞肺癌 A549 细胞侵袭和凋亡影响 (J). 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(4): 460-465.
- (5) 单彬彬, 李媛, 杜凤兰, 等. 血小板与淋巴细胞比值及 Ki-67 表达对晚期非小细胞肺癌化疗效果及预后判断的意义 (J). 肿瘤研究与临床, 2019, 31(5): 300-304.
- (6) 马礼鸿, 高静, 王凯, 等. 非小细胞肺癌中 TNC、USP22 和 Ki-67 的表达及临床意义 (J). 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(2): 195-198.