



B细胞易位基因1在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

王霞, 姜润学, 王会志

引用本文:

王霞, 姜润学, 王会志. B细胞易位基因1在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1695-1697.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.013>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

SPINK1和Vimentin在非小细胞肺癌中的表达及意义

Expression levels of SPINK1 and Vimentin in non-small cell lung cancer and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 211-214 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.020>

WWOX与ERK1在食管鳞状细胞癌中表达及其临床病理意义

Expression levels of WWOX and ERK1 in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathologic significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1313-1316 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.001>

非小细胞肺癌病人PD-L1表达与临床及影像学特征关系

Relationship between PD-L1 expression and clinical and imaging features in patients with non-small cell lung cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(7): 878-883 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.07.010>

高迁移率族蛋白B1在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及其与预后的关系

Expression of high mobility group protein B1 in breast invasive ductal carcinoma tissues and its relationship with prognosis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1360-1364 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.009>

STC2蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系

Expression of STC2 protein in endometrial cancer and its relationship with prognosis

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1384-1386,1391 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.018>

B 细胞易位基因 1 在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

王 霞¹, 姜润学², 王会志²

[摘要]目的:探讨 B 细胞易位基因 1 (BTG1)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达情况及与预后的相关性。方法:采用免疫组织化学法检测不同临床病理参数 NSCLC 病人 BTG1 蛋白表达水平,绘制生存曲线分析 BTG1 与病人 5 年生存率之间的关系。结果:NSCLC 组织中 BTG1 蛋白的阳性表达率为 38.4%,BTG1 蛋白表达阳性组与阴性组淋巴结转移率、病理分期、组织学分级差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$);BTG1 表达阳性组 5 年生存率高于阴性组($P < 0.05$);BTG1 阳性与阴性病人生存曲线的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:检测 BTG1 的表达情况对判断 NSCLC 的预后存在一定的参考价值,BTG1 阳性病人预后较好。

[关键词] 非小细胞肺癌;B 细胞易位基因 1;免疫组织化学

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.013

Expression of BTG1 in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis

WANG Xia¹, JIANG Run-xue², WANG Hui-zhi²

(1. Department of Oncology, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan Hebei 063009;

2. Department of Oncology, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of B-cell translocation gene 1 (BTG1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue and its correlation with prognosis. **Methods:** Immunohistochemical method was applied to detect the level of BTG1 protein expression in patients with different clinical pathological parameters of NSCLC. The survival curve was plotted to analyze the relationship between BTG1 and the patient's 5-year survival rate. **Results:** The positive rate of BTG1 protein expression was 38.4% in NSCLC tissues, the lymph node metastasis, clinic stage and histological grade in positive and negative group of BTG1 protein expression were statistically significant ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The 5-year survival rate in BTG1 positive group was higher than that in BTG1 negative group, the difference of survival curves in BTG1 positive and negative patients were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** Detection of BTG1 expression may be useful in predicting prognosis of NSCLC. BTG1-positive patients have a better prognosis.

[Key words] non-small cell lung cancer; B-cell translocation gene 1; immunohistochemistry

肺癌为高发病率、高致死率的恶性肿瘤,严重威胁着人类健康,在我国每年新检出病人人数约占世界总检出病人数的 1/2^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占据所有肺癌病理类型的主导地位,近年来随着分子生物学的飞速发展,NSCLC 的分子靶向治疗领域得到极大的推进,新型靶向药物不断涌现,但当前对 NSCLC 发生发展分子机制仍不完全清楚,有待我们进一步的研究,寻找新的基因治疗靶点、判断及影响预后的分子标志物有着重要意义。B 细胞易位基因 1 (B-cell translocation gene 1, BTG1) 是 BTG/TOB 基因家族之一,参与调控细胞周期进程,是新型肿瘤抑

制基因^[2-3]。在本实验中,我们应用免疫组织化学法检测 NSCLC 中 BTG1 的表达,旨在探讨 NSCLC 预后与 BTG1 表达之间的关系。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6-12 月,在我院行手术切除的 73 例 NSCLC 病人资料进行本项研究。纳入病例均由病理学确诊为 NSCLC,随访和临床资料完整,在手术前未施行化疗、放疗,其中,男 40 例,女 33 例;年龄 38~74 岁,中位年龄 59 岁。待术后即从标本肿瘤组织取材,用 4% 甲醛固定后再应用石蜡包埋,拟行免疫组织化学检测。依据 2017 年国际抗癌联盟(UICC)颁布第八版肺癌分期,Ⅰ+Ⅱ期 31 例,Ⅲ期 42 例;肺癌组织学分级Ⅰ级 26 例,Ⅱ+Ⅲ级 47 例。术后以电话、门诊复诊和再次住院治疗相结合方式随访病人≥5 年或至病人死亡。

1.2 主要抗体和试剂 DAB 显色试剂盒与 SP 免

[收稿日期] 2019-10-13 [修回日期] 2020-01-14

[基金项目] 河北省科技计划项目(182777136)

[作者单位] 1. 河北省唐山弘慈医院 肿瘤科,河北唐山 063009;
2. 河北省唐山市人民医院 肿瘤科,063000

[作者简介] 王 霞(1980-),女,副主任医师。

[通信作者] 姜润学,副主任医师。E-mail:tangshanwann@163.com

疫组织化学染色试剂盒均购买来自北京中杉金桥生物公司。

1.3 免疫组织化学检测及结果判读 制作 4 μm 标本石蜡切片,将其脱蜡至水,内源性过氧化物酶由 3% 过氧化氢阻断 10 min,20 min 修复胰酶,山羊血清 10% 室温 20 min 封闭,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱湿盒加入 BTG1 抗体(1:100)过夜。滴入二抗、三抗,湿盒内室温下 20 min 孵育,DAB 显色,苏木精复染,然后脱水,封片。2 名高年资病理科医生在双盲情况下进行判定染色结果。高倍显微镜($\times 400$)下计数细胞,每标本取 3 张切片每切片随机计数 5 个视野。BTG1 蛋白的表达以阳性细胞百分率与染色强度得分之和进行综合判读:阴性(-),阳性细胞数百分比 $< 5\%$,细胞未染色或染色极弱;阳性(+),阳性细胞数百分比 $\geq 5\%$,细胞被染成淡黄色、黄色乃至棕黄色。用 PBS 取代一抗为阴性对照。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验、log-rank 检验,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

2 结果

2.1 BTG1 表达与 NSCLC 病人临床病理参数之间关系 在 73 例 NSCLC 中 BTG1 蛋白阳性表达病人 28 例,阳性率为 38.4%,BTG1 表达阳性组与阴性组病人肿瘤直径、病理类型、性别、年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$);BTG1 蛋白表达阳性组与阴性组淋巴结转移率、病理分期、组织学分级差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 1)。

2.2 BTG1 表达与 NSCLC 病人 5 年生存之间关系 病人 5 年生存 20 例,生存率 27.4%,BTG1 表达阳性组 5 年生存率高于表达阴性组($P < 0.05$)(见表 2)。

2.3 不同 BTG1 表达情况病人生存分析 Kaplan-Meier 法分析显示 BTG1 表达阴性病人的生存曲线较 BTG1 阳性病人下降更为陡峭,log-rank 检验显示 BTG1 阳性与阴性病人生存曲线的差异存在统计学意义($\chi^2 = 4.50, P < 0.05$)(见图 1)。

3 讨论

NSCLC 发病率约占所有肺癌的 80%^[4],并且 NSCLC 发病程逐年上升趋势,具体的发病因素并不完全清楚,一般情况认为肺癌的发生发展有着众多因素参与及调控,其中包括癌症抑制基因失活、癌基因突变、修复 DNA 基因及调节凋亡基因改变等,是一个长时期的恶变过程。当抑癌基因出现突变或缺

失等异常改变时,其会发生非正常的表达,从而对某些细胞增殖的调控作用常常会减弱或消失,这一作用机制的异常往往是导致恶性肿瘤发生发展的重要原因。NSCLC 恶性程度高、侵袭力强,并且容易发生转移,对病人的预后产生严重影响。外科学、放射治疗学技术不断更新,化疗、生物治疗、分子靶向治疗等多种治疗方法及药物不断出现,NSCLC 病人生存质量得到了一定提高,预后有所改善,但其治疗效果并不十分理想^[5],局部复发及远处转移是影响病人预后的决定性因素,本研究中发现 73 例 NSCLC 病人中 5 年内死亡 53 例,死亡率为 72.6%,所以寻求能够预示 NSCLC 预后的生物学指标相当重要。

表 1 BTG1 表达与 NSCLC 病人临床病理参数之间关系 [n;百分率(%)]

参数	n	BTG1 蛋白表达情况		χ^2	P
		阴性	阳性		
性别					
男	40	24(60.0)	16(40.0)	0.10	> 0.05
女	33	21(63.6)	12(36.4)		
年龄/岁					
≤ 60	50	32(64.0)	18(36.0)	0.37	> 0.05
> 60	23	13(56.5)	10(43.5)		
病理类型					
鳞癌	24	17(70.8)	7(29.2)	1.27	> 0.05
腺癌	49	28(57.1)	21(42.9)		
肿瘤直径/cm					
≤ 3	29	17(58.6)	12(41.4)	0.19	> 0.05
> 3	44	28(63.6)	16(36.4)		
淋巴结转移					
N0	27	12(44.4)	15(55.6)	5.36	< 0.05
N+	46	33(71.7)	13(28.3)		
分期					
I ~ II	31	15(48.4)	16(51.6)	4.01	< 0.05
III	42	30(71.4)	12(28.6)		
组织学分级					
I	26	10(38.5)	16(61.5)	9.18	< 0.01
II ~ III	47	35(74.5)	12(25.5)		

表 2 BTG1 表达与 NSCLC 病人 5 年生存之间关系 [n;百分率(%)]

BTG1 表达	n	死亡	生存	χ^2	P
阴性	45	37(82.2)	8(17.8)	5.46	< 0.05
阳性	28	16(57.1)	12(42.9)		
合计	73	53(72.6)	20(27.4)		

BTG1 基因的发现最初源于慢性 B 淋巴细胞白

血病病人的易位基因之中, BTG1 是髓系白血病治疗缓解的重要标志物^[6]。众多研究^[7-11]结果显示, BTG1 表达量在喉癌、乳腺癌和卵巢癌组织中要显著低于正常对照组织, 并且病人的肿瘤临床分期、组织学分级越差, BTG1 蛋白的表达程度越低, BTG1 在抗细胞增殖、诱导细胞凋亡、细胞周期演进的调节中扮演了重要的角色, 在研究其分子机制体外实验中, 通过调高 BTG1 在肿瘤细胞中的表达水平从而能够降低 CyclinD1、CyclinB1、CyclinE1 等细胞周期调节蛋白的表达, 使抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL、PI3K、survivin、AKT 的表达减少、凋亡促进蛋白 Bax、caspase-3 表达增加, 下调 MMP-2、MMP-9、VEGF 等的表达。BTG1 高表达可以阻止或延缓肿瘤的发生及发展, 其异常表达与恶性肿瘤发生和演进关系密切。精氨酸 N-甲基转移酶 1 (PRMT1) 能够通过结合 BTG1 而导致自身的激活^[12], 激活后的 PRMT1 能够调控基因的甲基化, 使相关基因的表达受到显著影响, 与肿瘤的发生存在关联^[13]。BTG1 还参与脂多糖和 γ -干扰素作用, 通过 JAK/STAT1 通路诱导的细胞凋亡^[14]。

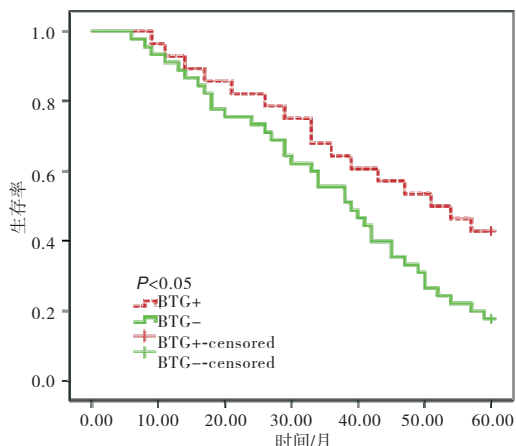


图1 NSCLC病人生存曲线

本实验分析显示, 病人 BTG1 蛋白表达水平与 NSCLC 的肿瘤直径、病理类型及该病人的性别、年龄无关, 而与肿瘤病理分期、组织学分级、区域淋巴结转移情况呈负相关, 提示 BTG1 可能在降低 NSCLC 细胞的恶性侵袭能力发挥着重要作用, 从而延缓 NSCLC 的发生和发展。有体外实验研究^[15]显示, 经转染而明显提高了 BTG1 表达量的肺癌 H1299 细胞株抗凋亡蛋白 Bcl-2、基质金属蛋白酶 MMP-9 表达显著减少, 从而使得转基因的 H1299 细胞增殖受到抑制, 生长增殖显著受抑制, 凋亡明显增多, 侵袭及转移能力减弱。综合以上的研究显示 BTG1 是 NSCLC 的抑制基因。本研究显示 NSCLC

病人 5 年生存率与 BTG1 表达状态明显相关, 在 BTG1 阳性表达的病人中其 5 年生存率达到 42.9%, 明显优于 BTG1 阴性表达病人, 其差异存在统计学意义, 遂可以将其用作指示病人预后的指标。

综上所述, 本研究显示 BTG1 表达高低差异与病人预后紧密相关, BTG1 低表达或不表达可以作病人预后的不良指标, 可考虑对高危病人密切随访, 从而及时给予干预, 有助于延长病人总生存期。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHANG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115.
- [2] MAO B, ZHANG Z, WANG G. BTG2: a rising star of tumor suppressors [J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 459.
- [3] WINKLER GS. The mammalian antiproliferative BTG/Tob protein family [J]. Cell Physiol, 2009, 222(1): 66.
- [4] LI H, JIANG Z, LENG Q, *et al.* A prediction model for distinguishing lung squamous cell carcinoma from adenocarcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 50704.
- [5] RIOS J, GOSAIN R, GOULART BH, *et al.* Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 167.
- [6] ZHAO S, CHEN SR, YANG XF, *et al.* BTG1 might be employed as a biomarker for carcinogenesis and a target for gene therapy in colorectal cancers [J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 7502.
- [7] 姜润学, 胡万宁, 孙国贵, 等. BTG1 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(16): 1447.
- [8] 姜润学, 胡万宁, 孙国贵, 等. BTG1 对喉癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(12): 959.
- [9] ZHU R, ZOU ST, WAN JM, *et al.* BTG1 inhibits breast cancer cell growth through induction of cell cycle arrest and apoptosis [J]. Oncol Rep, 2013, 30(5): 2137.
- [10] SHENG SH, ZHAO CM, SUN GG. BTG1 expression correlates with the pathogenesis and progression of breast carcinomas [J]. Tumour Biol, 2014, 35(4): 3317.
- [11] ZHAO Y, GOU WF, CHEN S, *et al.* BTG1 Expression correlates with the pathogenesis and progression of ovarian carcinomas [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 19670.
- [12] HATA K, NISHIJIMA K, MIZUGUCHI J. Role for Btg1 and BTG2 in growth arrest of WEHI-231 cells through arginine methylation following membrane immunoglobulin engagement [J]. Exp Cell Res, 2007, 313(11): 2356.
- [13] GUENDEL I, CARPIO L, PEDATI C, *et al.* Methylation of the tumor suppressor protein, BRCA1, influences its transcriptional cofactor function [J]. PLoS One, 2010, 5(6): e11379.
- [14] LEE H, CHA S, LEE MS, *et al.* Role of antiproliferative B-cell translocation gene-1 as an apoptotic sensitizer in activation-induced cell death of brain microglia [J]. J Immunol, 2003, 171(11): 5802.
- [15] 孙国贵, 张洁, 崔大为, 等. BTG1 在非小细胞肺癌中的表达及其对肺癌细胞增殖、凋亡和侵袭转移的作用 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(11): 972.