

• 论 著 •

非小细胞肺癌组织 PRRX1、HOXC8 表达及其临床意义*

邹裕海,符仕康,刘 雨,梁必雄

海南西部中心医院胸外科,海南儋州 571700

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织配对相关同源框 1(PRRX1)、同源盒 C8(HOXC8)表达及其临床意义。方法 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月该院收治的 120 例行手术切除的 NSCLC 患者为研究对象,检测 NSCLC 患者癌组织及癌旁组织 PRRX1、HOXC8、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达情况,分析 PRRX1、HOXC8 表达与 E-cadherin、Vimentin 表达及患者临床病理特征的关系。随访 5 年,采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析不同 PRRX1、HOXC8 表达情况的患者的累积生存率。经 COX 风险回归模型分析 NSCLC 患者预后的影响因素。结果 NSCLC 患者癌组织中 PRRX1、E-cadherin 阳性表达率低于癌旁组织,HOXC8、Vimentin 阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PRRX1 表达与 E-cadherin 表达呈正相关($P < 0.05$),与 Vimentin 表达呈负相关($P < 0.05$)。HOXC8 表达与 E-cadherin 表达呈负相关($P < 0.05$),与 Vimentin 表达呈正相关($P < 0.05$)。PRRX1 阳性表达患者肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移占比低于阴性表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HOXC8 阳性表达患者肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移占比高于阴性表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析显示,PRRX1 阳性表达患者 5 年总体生存率[69.05%(29/42)]高于阴性表达患者[36.99%(27/73)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.956, P = 0.026$)。HOXC8 阳性表达患者 5 年总体生存率[39.47%(30/76)]低于阴性表达患者[66.67%(26/39)],差异有统计学意义($\chi^2 = 6.974, P = 0.008$)。多因素 COX 风险回归模型分析提示肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期 III A、淋巴结转移、HOXC8 阳性表达为预后不良的危险因素($P < 0.05$),PRRX1 阳性表达是预后不良的保护因素($P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者癌组织中 PRRX1 阳性表达率下降,HOXC8 阳性表达率升高,且与临床病理特征、上皮间质转化相关标志物、疾病预后密切相关,有望作为判断 NSCLC 预后的潜在标志物。

关键词:非小细胞肺癌; 配对相关同源框 1; 同源盒 C8; 上皮间质转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.018 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2023)16-2007-06 **文献标志码:**A

Expression of PRRX1 and HOXC8 in non-small cell lung cancer tissue and its clinical significance*

ZOU Yuhai, FU Shikang, LIU Yu, LIANG Bixiong

Department of Thoracic Surgery, Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of paired related homeobox 1 (PRRX1) and homeobox C8 (HOXC8) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue. **Methods** 120 patients with NSCLC who underwent surgical resection in a hospital from May 2015 to May 2017 were selected as the research objects. The expressions of PRRX1, HOXC8, E-cadherin and Vimentin in cancer tissues and adjacent tissues of NSCLC patients were detected. The relationship between the expression of PRRX1, HOXC8 and the expression of E-cadherin, Vimentin and clinicopathological characteristics of patients was analyzed. After 5 years of follow-up, Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to analyze the cumulative survival rate of patients with different PRRX1 and HOXC8 expression. COX hazard regression model was used to analyze the prognostic factors of patients with NSCLC. **Results** The positive expression rates of PRRX1 and E-cad-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200552)。

作者简介:邹裕海,男,主治医师,主要从事肺癌、食管癌研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230728.1359.002.html\(2023-07-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230728.1359.002.html(2023-07-28))

herin in cancer tissues of NSCLC patients were lower than those in the adjacent tissues, while the positive expression rates of HOXC8 and Vimentin were higher than those in the adjacent tissues, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The expression of PRRX1 was positively correlated with the expression of E-cadherin ($P < 0.05$) and negatively correlated with the expression of Vimentin ($P < 0.05$). The expression of HOXC8 was negatively correlated with the expression of E-cadherin ($P < 0.05$), and positively correlated with the expression of Vimentin ($P < 0.05$). The maximum tumor diameter ≥ 5 cm, TNM stage III A, and the proportion of lymph node metastasis in the PRRX1 positive expression patients were lower than those in the negative expression patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The maximum tumor diameter ≥ 5 cm, TNM stage III A and the proportion of lymph node metastasis in the HOXC8 positive expression patients were higher than those in the negative expression patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the 5-year overall survival rate of PRRX1 positive expression patients was 69.05% (29/42) higher than that of negative expression patients [36.99% (27/73)], with a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.956, P = 0.026$). The 5-year overall survival rate of HOXC8 positive expression patients was 39.47% (30/76) lower than that of negative expression patients [66.67% (26/39)], with a statistically significant difference ($\chi^2 = 6.974, P = 0.008$). Multivariate COX risk regression model analysis showed that maximum tumor diameter ≥ 5 cm, TNM stage III A, lymph node metastasis, HOXC8 positive expression were risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$), and PRRX1 positive expression was protective factor for poor prognosis ($P < 0.05$).

Conclusion The positive expression rate of PRRX1 in cancer tissue of NSCLC patients decreases, while the positive expression rate of HOXC8 increases, which are closely related to the clinicopathological characteristics, epithelial mesenchymal transformation related markers, and disease prognosis, and they can be expected to be a potential marker to judge the prognosis of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; paired related homeobox 1; homeobox C8; epithelial mesenchymal transformation; prognosis

非小细胞肺癌(NSCLC)包括肺腺癌、肺鳞状细胞癌和大细胞癌, 占有肺癌的 80% 以上^[1]。目前, NSCLC 的发病率正在增加, 由于肺癌细胞的侵袭和转移, NSCLC 患者的生存率仍然很低^[2-3]。有研究显示, NSCLC 的侵袭和转移与上皮间质转化(EMT)密切相关, EMT 与多种信号通路有关, 在肿瘤发生发展中起着决定性作用^[4]。配对相关同源框蛋白 1 (PRRX1) 属于配对同源框家族, PRRX1 可作为转录因子调控多种基因表达。目前研究显示, PRRX1 表达下调后, 上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达降低, 削弱了细胞间接黏附性, 有利于促进癌细胞从原发部位脱离, 促进了恶性肿瘤中 EMT 作用及肿瘤转移^[5]。有研究表明, 多种实体肿瘤侵袭和转移均与 HOX 基因表达有关^[6]。同源盒 C8 (HOXC8) 属于 HOX 基因簇的重要成员, 是恶性肿瘤进展中 EMT 的标志物^[7]。本研究旨在探讨 NSCLC 患者癌组织中 PRRX1、HOXC8 的表达及其临床意义, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的 120 例 NSCLC 患者为研究对象, 癌组织及

癌旁组织(距离肿瘤 3~5 cm)标本在手术切除后保存于 10% 的中性福尔马林溶液中固定 24 h, 然后进行组织脱水, 制备石蜡包埋切片。120 例 NSCLC 患者中男 83 例, 女 37 例; 年龄 38~80 岁, 平均(65.75 ± 9.16)岁; 肿瘤最大径 1.3~7.0 cm, 平均(5.21 ± 1.75)cm; 肺鳞状细胞癌 75 例, 肺腺癌 45 例; 高/中分化 55 例, 低分化 65 例; TNM 分期 I~II 期 86 例, III A 期 34 例; 淋巴结转移 63 例。纳入标准: (1) 经手术切除后病理证实为 NSCLC, 且为首次确诊患者; (2) 年龄 18 周岁或以上, 自愿签署知情同意书者。排除标准: (1) 严重心肝肾功能障碍; (2) 患免疫系统、血液系统疾病; (3) 入院前近 6 个月内有大手手术史; (4) 患其他部位的原发性肿瘤; (5) 既往有精神障碍史。本研究方案获本院伦理委员会批准。

1.2 方法 采用免疫组化法测定 NSCLC 组织、癌旁组织中 PRRX1、HOXC8、EMT 相关标志物 E-cadherin 和波形蛋白(Vimentin)表达情况。所有组织标本均经 10% 的中性福尔马林溶液固定, 液体石蜡包埋标本置于模具中。将代表性蜡块切成 4 μ m 厚连续切片, 所有病理组织切片用二甲苯和梯度酒精脱蜡, 然后用蒸馏水冲洗这些切片 10 min。将组织切片浸入

柠檬酸钠缓冲液 (pH 6.0) 中, 高压锅煮沸后冷却至 37 °C 进行抗原修复。为了抑制内源性过氧化物酶并进行组织抗原修复, 将 3% 过氧化氢溶液逐滴加入到所有切片中, 然后将切片在室温下孵育 15 min。用磷酸盐缓冲盐水 (PBS, pH 7.2) 清洗载玻片 3 次, 每次 3 min。将切片置于孵育箱中, 加入几滴小鼠单克隆抗 PRRX1 (稀释比例 1 : 150, 北京傲锐东源生物科技有限公司), 小鼠单克隆抗 HOXC8 (稀释比例 1 : 150, 北京傲锐东源生物科技有限公司), 兔单克隆抗 E-cadherin (稀释比例 1 : 200, 西格玛奥德里奇公司) 和抗 Vimentin (稀释比例 1 : 200, 英国 Abcam 公司) 抗体, 然后将其置于 37 °C 培养箱中 1 h。之后 PBS 洗涤切片 3 次, 每次 9 min, 滴加二抗羊抗兔/小鼠 IgG-HRP, 室温放置 30 min。将所有切片浸入新制备的 DAB 溶液中, 用苏木精复染, 用蒸馏水冲洗, 用梯度酒精脱水并用中性树脂密封。免疫组化结果由两位病理科医师判定, 每个组织标本须至少观察 1 000 个肿瘤细胞。阳性染色均为淡黄色、棕黄色或棕褐色, 定位于细胞质。评分采用二级计分法^[8]: (1) 按阳性细胞所占比例计数, 其中阳性细胞数 < 5% 计 0 分, 5% ~ < 25% 计 1 分, 25% ~ < 50% 计 2 分, 50% ~ < 75% 计 3 分, ≥ 75% 计 4 分; (2) 按染色强度分类, 其

中无着色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 黄或深黄色计 2 分, 褐或棕褐色计 3 分。将两者计分相乘, 乘积 ≥ 3 分为阳性表达, 反之则为阴性表达。

1.3 预后随访 出院后随访 5 年, 随访截止时间为 2022 年 5 月。术后 1 年内每 3 个月复查一次, 1 年以后改为 6 个月复查一次。出院后同时通过电话、短信、微信等多种形式随访。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS20.0 进行数据分析, 计数资料用百分比 (%) 表示, 行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较行独立样本 *t* 检验。Pearson 相关性分析 PRRX1、HOXC8 表达情况与 E-cadherin、Vimentin 之间的关系。患者的生存曲线使用 Kaplan-Meier 生存法, 曲线之间的差异应用 log-rank 法检测; 采用 COX 比例风险回归模型分析预后的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 患者癌组织、癌旁组织中 PRRX1、HOXC8 及 EMT 相关标志物表达率比较 NSCLC 患者癌组织 PRRX1、E-cadherin 阳性表达率低于癌旁组织, HOXC8、Vimentin 阳性表达率高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NSCLC 患者癌组织、癌旁组织中 PRRX1、HOXC8 及 EMT 相关标志物表达率比较 [n (%)]

项目	n	PRRX1		HOXC8		E-cadherin		Vimentin	
		阴性表达率	阳性表达率	阴性表达率	阳性表达率	阴性表达率	阳性表达率	阴性表达率	阳性表达率
NSCLC 癌组织	120	76(63.33)	44(36.67)	41(34.17)	79(65.83)	71(59.17)	49(40.83)	53(44.17)	67(55.83)
癌旁组织	120	12(10.00)	108(90.00)	69(57.50)	51(42.50)	22(18.33)	98(81.67)	113(94.17)	7(5.83)
χ^2		73.493		13.158		42.151		70.335	
<i>P</i>		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

2.2 NSCLC 患者 PRRX1、HOXC8 表达与 E-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达的相关性分析 PRRX1 表达与 E-cadherin 表达呈正相关 ($P < 0.05$), 与 Vimentin 表达呈负相关 ($P < 0.05$)。HOXC8 表达与 E-cadherin 表达呈负相关 ($P < 0.05$), 与 Vimentin 表达呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 PRRX1、HOXC8 表达与 E-cadherin 和 Vimentin 蛋白表达的相关性分析

指标	PRRX1		HOXC8	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
E-cadherin	0.581	0.003	-0.597	<0.001
Vimentin	-0.632	<0.001	0.612	<0.001

2.3 NSCLC 患者 PRRX1 表达与临床病理特征的关系

系 PRRX1 阳性表达患者肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移占比低于 PRRX1 阴性表达患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 NSCLC 患者 PRRX1 表达与临床病理特征的关系 [n (%)]

临床病理特征	n	阴性 (n=76)	阳性 (n=44)	χ^2	<i>P</i>
性别					
男	83	54(71.05)	29(65.91)	0.346	0.557
女	37	22(28.95)	15(34.09)		
年龄					
≥ 60 岁	78	50(65.79)	28(63.64)	0.057	0.812
< 60 岁	42	26(34.21)	16(36.36)		
肿瘤最大径					

续表 3 NSCLC 患者 PRRX1 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	阴性 (n=76)	阳性 (n=44)	χ^2	P
<5 cm	35	15(19.74)	20(45.45)	8.921	0.003
≥5 cm	85	61(80.26)	24(54.54)		
组织病理类型					
肺鳞状细胞癌	75	43(56.58)	32(72.73)	3.101	0.078
肺腺癌	45	33(43.42)	12(27.27)		
分化程度					
高/中分化	55	35(46.05)	23(52.27)	0.432	0.511
低分化	65	41(53.95)	21(47.72)		
TNM 分期					
I ~ II 期	86	49(64.47)	37(84.09)	5.281	0.022
III A 期	34	27(35.53)	7(15.91)		
淋巴结转移					
有	63	50(65.79)	13(29.55)	14.679	<0.001
无	57	26(34.21)	31(70.45)		

2.4 NSCLC 患者 HOXC8 表达与临床病理特征的关系 HOXC8 阳性表达患者肿瘤最大径 ≥5 cm、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移占比高于 HOXC8 阴性表达患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HOXC8 阳性表达患者性别、年龄、组织病理类型、分化程度与 HOXC8 阴性表达患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 NSCLC 患者 HOXC8 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	阴性 (n=41)	阳性 (n=79)	χ^2	P
性别					
男	83	29(70.73)	54(68.35)	0.072	0.789
女	37	12(29.27)	25(31.65)		
年龄					
≥60 岁	78	28(68.29)	50(63.29)	0.297	0.586
<60 岁	42	13(31.71)	29(36.71)		
肿瘤最大径					
<5 cm	35	18(43.90)	17(21.52)	6.546	0.011
≥5 cm	85	23(56.10)	62(78.48)		
组织病理类型					
肺鳞状细胞癌	75	28(68.29)	47(54.49)	0.892	0.345
肺腺癌	45	13(31.71)	32(40.51)		
分化程度					
高/中分化	55	21(51.22)	34(43.04)	0.728	0.934
低分化	65	20(48.78)	45(56.96)		

续表 4 NSCLC 患者 HOXC8 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	阴性 (n=41)	阳性 (n=79)	χ^2	P
TNM 分期					
I ~ II 期	86	35(85.37)	51(64.56)	5.756	0.016
III A 期	34	6(14.63)	28(35.44)		
淋巴结转移					
有	63	5(12.20)	58(73.42)	40.570	<0.001
无	57	36(87.80)	21(26.58)		

2.5 不同 PRRX1、HOXC8 表达患者的预后比较 随访 5 年, 随访期间失访 5 例, 其中 PRRX1 阳性表达患者失访 2 例, 阴性表达患者失访 3 例。HOXC8 阳性表达患者失访 3 例, HOXC8 阴性表达患者失访 2 例。PRRX1 阳性表达患者 5 年总体生存率 [69.05% (29/42)] 高于阴性表达患者 [36.99% (27/73)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.956, P = 0.026$)。HOXC8 阳性表达患者 5 年总体生存率 [39.47% (30/76)] 低于阴性表达患者 [66.67% (26/39)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.974, P = 0.008$)。见图 1、2。

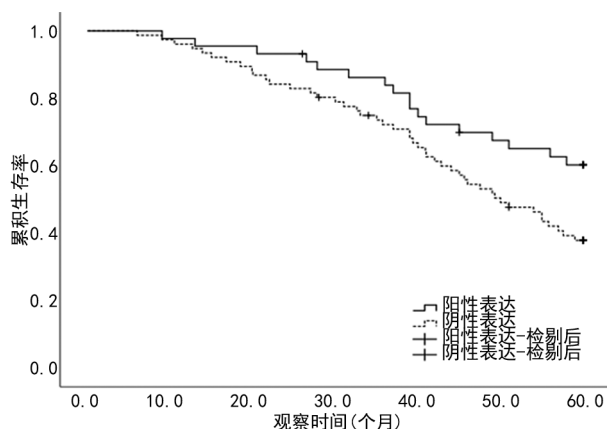


图 1 不同 PRRX1 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线图

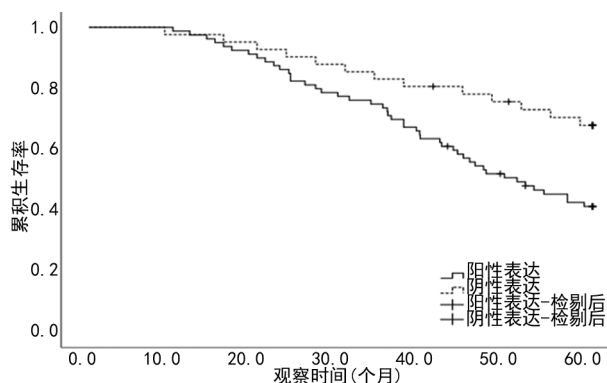


图 2 不同 HOXC8 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线图

2.6 NSCLC 患者预后的 COX 风险回归模型分析 将相关变量纳入 COX 风险回归模型, 以 NSCLC 患者

预后为因变量 X(生存=0,死亡=1),多因素 COX 风险回归结果提示肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期 III A 期、淋巴结转移、HOXC8 阳性表达为预后的危险因素

($P < 0.05$), PRRX1 阳性表达是预后的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 NSCLC 患者预后的 COX 风险回归模型分析

变量	赋值	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
肿瘤最大径	<5 cm=0, ≥ 5 cm=1	2.567(1.659~4.753)	0.004	2.795(1.514~9.126)	0.010
淋巴结转移	无=0,有=1	3.756(1.743~6.532)	<0.001	3.815(1.479~9.682)	0.005
TNM 分期	I~II 期=0, III A 期=1	3.541(1.719~5.989)	<0.001	3.805(1.457~9.725)	0.008
PRRX1	阴性=0,阳性=1	0.915(0.908~0.991)	0.009	0.982(0.935~0.998)	0.017
HOXC8	阴性=0,阳性=1	2.792(1.672~4.946)	0.006	2.798(1.532~9.235)	0.021

3 讨 论

NSCLC 是呼吸系统最常见的原发性肿瘤,整个疾病发展涉及复杂多变的基因网络调控,会导致一系列基因或蛋白表达的结构或者功能异常^[9]。尽管该疾病的多学科诊断和治疗方法显著提高,但 NSCLC 的早期诊断率和预后仍不理想。因此充分了解其中的分子机制对于指导临床诊断和治疗有重要意义。癌症发展过程中,癌细胞可能重新激活处于休眠状态的胚胎程序性 EMT,EMT 是肿瘤侵袭、转移的关键所在,可从多方面介入和促进肿瘤的疾病进程^[10]。经历 EMT 后,肿瘤细胞能够穿透 Matrigel 胶进行浸润性生长,并诱导细胞微环境促进肿瘤生长,还可能导致免疫抑制,提高肿瘤干细胞表面标志物表达,促进肿瘤进展^[11]。在 NSCLC 中,癌细胞转移也与 EMT 相关,EMT 程序主要调节因子是通过激活或抑制启动子来控制 EMT 相关基因转录^[12]。

PRRX1 属于配对同源盒家族,可作为转录因子调控各种基因。PRRX1 作为新的 EMT 诱导剂,可通过调节 E-cadherin、Vimentin 诱导细胞 EMT^[13]。FELDMANN 等^[14]研究显示,PRRX1 高基质表达的胰腺癌患者最具侵袭性。BLOCK 等^[15]在三阴性乳腺癌模型中的研究发现,RNA 结合基序单链相互作用蛋白 3 (RBMS3)与乳腺癌中的 EMT 转录程序显著相关,而 PRRX1 是 RBMS3 介导的 EMT 所必需蛋白,这也提示 PRRX1 与乳腺癌中的 EMT 转录程序有关。本次研究中,NSCLC 癌组织中 PRRX1 阳性表达低于癌旁组织,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移患者 PRRX1 阳性表达率占比更低,提示 NSCLC 组织中 PRRX1 阳性表达下降,且 PRRX1 阳性表达可能与抑制淋巴结转移有关。目前已有研究证实,E-cadherin、Vimentin 与 NSCLC 疾病进展及预后密切相关^[16]。E-cadherin 表达缺失、Vi-

mentin 表达上调是肿瘤进展中 EMT 的标志。本研究结果显示,PRRX1 表达与 E-cadherin 表达呈正相关,与 Vimentin 表达呈负相关,这也进一步提示 PRRX1 表达可能通过 EMT 参与 NSCLC 进展。在不同的恶性肿瘤中,PRRX1 的表达水平与患者预后的关系有明显差异。在胃癌的相关研究中,PRRX1 的高表达预示着预后较差^[17]。然而,FAN 等^[18]在肝细胞癌的研究中却显示,PRRX1 表达下调可通过 p53 依赖的信号通路,导致预后不良。本研究 Kaplan-Meier 分析也发现,PRRX1 阳性表达患者 5 年总体生存率高于阴性表达患者。COX 风险回归模型分析也显示,PRRX1 阳性表达是预后的保护因素。PRRX1 阳性表达与 E-cadherin 阳性表达呈正相关,与 Vimentin 阴性表达呈负相关,提示 PRRX1 阳性表达可促进 E-cadherin 再表达,抑制 Vimentin 表达,进而影响 EMT 过程,抑制癌细胞侵袭和迁移。

HOXC8 是 HOX 家族的一员,已被发现在多种癌症中表达失调,并作为转录激活因子或抑制因子调节许多基因转录^[19]。有研究表明,HOXC8 与 E-cadherin 启动子结合,并作为转录抑制因子调节肺癌中的 E-cadherin 转录,E-cadherin 的缺失导致肺癌癌细胞锚定非依赖性生长和迁移的增加^[20]。本研究结果显示,NSCLC 患者癌组织 HOXC8 阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而且 HOXC8 阳性表达与肿瘤最大径、TNM 分期为 III A 期、淋巴结转移有关。HOXC8 表达与 E-cadherin 表达呈负相关,与 Vimentin 表达呈正相关。Kaplan-Meier 分析发现,HOXC8 阳性表达患者 5 年总体生存率低于阴性表达患者,COX 风险回归模型分析也显示,HOXC8 阳性表达、肿瘤最大径增大、TNM 分期越高、淋巴结转移为预后的危险因素。分析可能与 HOXC8 调节 EMT 相关基因的表达促进 NSCLC 增

殖、迁移有关。E-cadherin 表达缺失是 EMT 的关键一环,可增加癌症患者肿瘤细胞的迁移和侵袭。Vimentin 是间充质细胞的标志物之一,与癌细胞侵袭和迁移能力增强密切相关,可作为肿瘤发生转移的标志之一^[21]。HOXC8 阳性表达,可抑制 E-cadherin 阳性表达,促进 Vimentin 阴性表达,预示患者预后不良,进一步表明 HOXC8 与 NSCLC 肿瘤转移、侵袭有关,或可作为预测患者生存预后的指标。

综上所述,NSCLC 患者癌组织中 PRRX1 阳性表达率下降,HOXC8 阳性表达率升高,且与 EMT 有一定相关性。HOXC8 阳性表达为预后的危险因素,PRRX1 阳性表达是预后的保护因素,有望作为判断 NSCLC 预后的标志物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王书航,王洁.2018 年 V3 版 NCCN 非小细胞肺癌指南更新要点解读[J].华西医学,2018,33(4):388-392.
- [3] 张语涵,张耀帅,牛雯雯,等.阿美替尼对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J].中南大学学报(医学版),2021,46(10):1045-1053.
- [4] 高健,敖永强,张领先,等. PROX1 通过上皮间质转化促进非小细胞肺癌进展[J].中国临床医学,2021,28(5):802-807.
- [5] YAO J, ZHANG Y, XIA Y, et al. PRRX1 promotes lymph node metastasis of gastric cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(6):e24674.
- [6] PAÇO A, APARECIDA DE BESSA GARCIA S, CASTRO J L, et al. Roles of the HOX proteins in cancer invasion and metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1):10.
- [7] GONG C, ZOU J, ZHANG M S, et al. Upregulation of MGP by HOXC8 promotes the proliferation, migration, and EMT processes of triple-negative breast cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(10):1863-1875.
- [8] 陈杰.病理诊断免疫组化手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,2014:77.
- [9] 郭金云,王玉伟,孙伟民,等. miRNA-126 对非小细胞肺癌细胞功能的影响及相关机制研究[J].疑难病杂志,2019,18(2):191-196.
- [10] 朱博文,虞海惠,罗静,等.分泌蛋白 YKL-40 增强肿瘤细胞的上皮间质样转化[J].现代生物医学进展,2022,22(2):201-206.
- [11] 朱小辉,王嘉健,唐磊,等.肿瘤微环境中上皮-间质转化与肿瘤干细胞的调控[J].中国细胞生物学学报,2021,43(1):63-72.
- [12] 曹勤琛,赵路军,王平.非小细胞肺癌中 EMT 的发生机制及预后价值的研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17(7):6.
- [13] DU W, LIU X, YANG M, et al. The regulatory role of PRRX1 in cancer epithelial-mesenchymal transition[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14(1):4223-4229.
- [14] FELDMANN K, MAURER C, PESCHKE K, et al. Mesenchymal plasticity regulated by PRRX1 drives aggressive pancreatic cancer biology [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):346-361.
- [15] BLOCK C J, MITCHELL A V, WU L, et al. RNA binding protein RBMS3 is a common EMT effector that modulates triple-negative breast cancer progression via stabilizing PRRX1 mRNA[J]. *Oncogene*, 2021, 40(46):6430-6442.
- [16] 郭宁宁.非小细胞肺癌 EGFR 基因突变与 E-cadherin、Vimentin 表达的相关性[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(3):257-260.
- [17] YANG Z, HUANG W X, WANG S, et al. Expression and clinical significance of paired-related homeobox 1 and Smad2 in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(2):154-160.
- [18] FAN M, SHEN J, LIU H, et al. Downregulation of PRRX1 via the p53-dependent signaling pathway predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2):1083-1090.
- [19] 徐冬云,王娟,李可,等. HOXC8 在人肝门部胆管癌中的表达及临床意义[J].中国癌症防治杂志,2017,11(2):116-120.
- [20] ZHANG J, YANG M, LI D, et al. Homeobox C8 is a transcriptional repressor of E-cadherin gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114(1):105557.
- [21] 张继朋,卢强,陈鹏,等.雌激素对肺腺癌 SPC-A-1 细胞上皮间质转化标志物 Vimentin、E-cadherin 表达量的影响[J].医学临床研究,2020,37(10):1450-1453.

(收稿日期:2022-11-01 修回日期:2023-07-06)