

HIF-1 α 、TIMP-1在非小细胞肺癌中的表达及意义研究

高洁¹ 王芳² 王红梅³ 张伟伟⁴

1.河北工程大学附属医院影像科; 2.河北工程大学附属医院; 3.邯郸钢铁集团有限责任公司职工医院; 4.邯郸市妇幼保健院

【摘要】目的: 分析在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)中, 低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)、金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP1)的表达和意义。方法: 通过免疫组化法测定 192 例 NSCLC 和癌旁正常组织中的 HIF-1 α 以及 TIMP-1 表达, 记录这两种因子和病理参数的关联性。结果: HIF-1 α 在 NSCLC (160/192) 中的阳性表达高于癌旁正常组织 (56/192), 组间对比 $p < 0.05$; TIMP-1 在 NSCLC (142/192) 中的阳性表达高于癌旁正常组织 (30/192), 两组比较存在差异性 ($p < 0.05$); 低分化中, HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达高于癌旁正常组织, 组间对比存在统计学意义 ($p < 0.05$); III-IV 期中 HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率高于 I-II 期, 组间比较存在差异性 ($p < 0.05$); 存在淋巴结转移 HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率高于无淋巴结转移。NSCLC 中的, HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率和患者的基本数据没有关联。经过 Pearson 相关性测定, NSCLC 中 HIF-1 α 和 TIMP-1 表达呈现为正相关。结论: HIF-1 α 以及 TIMP-1 在 NSCLC 中的发生以及转移起到关键效果, 为 NSCLC 治疗的主要靶点。

【关键词】 HIF-1 α ; TIMP-1; NSCLC; 表达; 效果

前言

文章将对我院 192 例经过病理诊断确诊的患者进行分析, 评定因子的表达意义。

1 数据、方法

1.1 基本数据

在 2014 年 6 月到 2015 年 7 月, 我院接收行病理诊断为非小细胞肺癌(NSCLC)^[1]的患者 192 例。男女比例为 136:56, 其中 76 例 ≤ 60 岁, 96 例 > 60 岁, 年龄区间 (46-71) 岁, 平均年龄 (55.30 \pm 0.5) 岁。

其中吸烟 104 例, 无吸烟 88 例。依据肿瘤分化程度^[2]分为高、中、分化, 分别为 60 例、56 例、76 例。依据肿瘤大小程度分为 ≤ 3.0 厘米 50 例, > 3.0 厘米 142 例。依据国际肺癌协会颁发的 TNM 分期^[3], 患者均在 I-IV 级。淋巴结转移患者 112 例, 无淋巴结转移 80 例。同时选取距离癌组织 > 10 毫米的癌旁正常组织 170 例为本次对照。

1.2 方法

应用石蜡进行包埋处理, 在二甲苯、100%、95%、85%、75% 酒精中脱蜡处理, 应用 3% 过氧化氢灭活半小时, 放置在柠檬酸盐缓冲液在微波炉中进行修复 10 分钟。

1.3 观察标准

HIF-1 α 、TIMP-1 经过检验后, 出现棕黄色或者棕褐色, 判定为阳性^[4]。经过显微镜观察, 细胞染色, 没有着色不计分, 浅黄色记录为 1 分, 棕黄色记录为 2 分, 棕褐色记录为 3 分。依据阳性细胞占据视野细胞总数百分率进行评定^[5], 没有着色不计分, 25% 记录为 1 分, $\geq 25\%$ 记录为 2 分, $\geq 50\%$ 记录为 3 分, $\geq 75\%$ 记录为 4 分。

1.4 统计学分析

192 例数据采用 SPSS21.0 软件测定, 计数资料用率 (%) 表示, 行卡方检验, 组间 $p < 0.05$ 判定存在差异性。

2 结果

2.1 HIF-1 α 、TIMP-1 在 NSCLC 和癌旁组织的表达

HIF-1 α 在 NSCLC (160/192) 中的阳性表达高于癌旁正常组织 (56/192), 组间对比 $X^2 = 5.0241, p = 0.0249$ 。TIMP-1 在 NSCLC (142/192) 中的阳性表达高于癌旁正常组织 (30/192), 两组比较 $X^2 = 132.1000, p < 0.05$ 。

2.2 HIF-1 α 、TIMP-1 表达和 NSCLC 临床病理参数

低分化中, HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达高于癌旁正常组织,

组间对比存在统计学意义 ($p < 0.05$); III-IV 期中 HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率高于 I-II 期, 组间比较存在差异性 ($p < 0.05$); 存在淋巴结转移 HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率高于无淋巴结转移。NSCLC 中的, HIF-1 α 、TIMP-1 阳性表达率和患者的基本数据没有关联。

2.3 NSCLC 中 HIF-1 α 和 TIMP-1 表达相关性

经过 Pearson 相关性测定, NSCLC 中 HIF-1 α 和 TIMP-1 表达呈现为正相关。

3 讨论

作为临床多发恶性肿瘤, 肺癌发病率中, 男性高于女性, 其中非小细胞肺癌占据肺癌中的 80% 比例。数据证实, 吸烟, 职业因素以及遗传, 甚至是肺部感染均为导致肺癌发生的原因。多数肺癌患者因早期无明显反应, 经过确诊时均已经到达肺癌晚期阶段, 无法治疗。所以对于肺癌的早期诊断意义极大。肺癌细胞因子和其余肿瘤细胞均处于缺氧微环境下, 癌细胞在低氧诱导因子-1 α 的调控, 导致人体环境受到侵袭, 甚至是细胞转移, 其中 TIMP-1 能够和金

属蛋白酶调控。综合上述数据证实, HIF-1 α 和 TIMP-1 在非小细胞肺癌中存在高表达趋势, 同时和肿瘤的分化情况, 分期情况以及淋巴结转移情况有显著关联, 因此如果免疫组化测定中, HIF-1 α 和 TIMP-1 呈现为阳性, 则肿瘤细胞侵袭转移较强, 可以作为肿瘤预后判定标准。

参考文献:

[1] 生土凤, 苟蓉, 陈军童, 等. 缺氧诱导因子 1 α -肾损伤分子 1 信号通路对高糖环境下人肾小管上皮细胞细胞外基质降解的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(2): 126-131.

[2] 苏洲, 田小军, 王玉梅, 等. 依达拉奉对急性缺血性脑卒中患者丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路蛋白表达的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(12): 1372-1375.

[3] 梁乃超, 万晓年. 基质金属蛋白酶 MMP-9、TIMP-1 及 VEGF 的表达情况与非小细胞肺癌组织侵袭的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(10): 67-70.

[4] 王国华, 刘凤玲, 张振山, 等. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察与血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 896-901.

[5] 张乐. 非小细胞肺癌组织中抑癌基因 RUNX3 启动子甲基化与肿瘤侵袭相关基因 E-Cad、MMP-7 和 TIMP-1 蛋白表达的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 316-319, 324.