

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.012

## 肺鳞状细胞癌组织 PCBP1、GPSM2 表达与 EMT、临床病理特征和预后的关系\*

王衍颜 张军 毛沛 尹立辉 陈晶<sup>△</sup>

(康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院)全科医学科 山东 青岛 266042)

**摘要 目的:**探讨肺鳞状细胞癌组织多聚胞嘧啶结合蛋白-1(PCBP1)、G 蛋白信号调节蛋白 2(GPSM2)表达与上皮-间质转化(EMT)、临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月到 2020 年 6 月我院行手术切除的 80 例肺鳞状细胞癌患者作为研究对象,分析肺鳞状细胞癌患者癌组织 PCBP1、GPSM2 与 EMT 标志物、临床病理特征和预后的关系。**结果:**癌组织 PCBP1、GPSM2、E-cadherin 的阳性表达率与癌旁组织比较均下降,vimentin 阳性表达率上升 ( $P<0.05$ )。PCBP1、GPSM2 阳性表达与 vimentin 呈负相关,与 E-cadherin 呈正相关 ( $P<0.05$ )。PCBP1、GPSM2 阳性表达率与低分化、TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移有关 ( $P<0.05$ )。PCBP1、GPSM2 阳性表达患者的生存率高于 PCBP1、GPSM2 阴性表达患者 ( $P<0.05$ )。**结论:**肺鳞状细胞癌患者癌组织中 PCBP1、GPSM2 低表达与低分化、TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移有关,可促进肺鳞状细胞癌 EMT,并导致不良预后。

**关键词:**肺鳞状细胞癌;多聚胞嘧啶结合蛋白-1;G 蛋白信号调节蛋白 2;上皮-间质转化;临床病理特征;预后

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3654-03

## Relationship between Expression of PCBP1 and GPSM2 in Lung Squamous Cell Carcinoma Tissue and EMT, Clinical Pathological Features, and Prognosis\*

WANG Yan-yan, ZHANG Jun, MAO Pei, YIN Li-hui, CHEN Jing<sup>△</sup>

(Department of General Medicine, Qingdao Central Hospital, University of Rehabilitation (Qingdao Central Hospital), Qingdao, Shandong, 266042, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the relationship between the expression of poly C binding protein-1 (PCBP1) and G-protein signaling modulator 2 (GPSM2) in lung squamous cell carcinoma tissue and epithelial mesenchymal transition (EMT), clinical pathological features, and prognosis. **Methods:** 80 patients with lung squamous cell carcinoma who underwent surgical resection in our hospital from January 2018 to June 2020 were selected as the study objects, analysis of the relationship between cancer tissue PCBP1, GPSM2, EMT markers, clinical pathological characteristics and prognosis in patients with lung squamous cell carcinoma tissue. **Results:** The positive expression rates of PCBP1, GPSM2 and E-cadherin in cancer tissues decreased compared to paracancer tissues, while the positive expression rate of vimentin was increased ( $P<0.05$ ). The positive expression of PCBP and GPSM2 were negatively correlated with vimentin, and positively correlated with E-cadherin ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of PCBP1 and GPSM2 were correlated with low differentiation, TNM stage IIIA and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The survival rate of patients with positive expression of PCBP1 and GPSM2 is higher than that of patients with negative expression ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The positive expression rates of PCBP1 and GPSM2 in cancer tissues of patients with lung squamous cell carcinoma decrease. The low expression of PCBP1 and GPSM2 is related to low differentiation, TNM stage IIIA, and lymph node metastasis, which can promote EMT of lung squamous cell carcinoma and lead to poor prognosis.

**Key words:** Lung squamous cell carcinoma; Poly C binding protein-1; G-protein signaling modulator 2; Epithelial-mesenchymal transition; Clinical pathological features; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R734.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)19-3654-03

### 前言

上皮-间质转化(EMT)是上皮细胞一种生物学过程,可参

与肺鳞状细胞癌细胞的转移和侵袭<sup>[1]</sup>。多聚胞嘧啶结合蛋白-1(PCBP1)为核糖核酸(RNA)结合蛋白,在机体内肿瘤细胞的侵袭转移、转录调控、EMT、肌肉发育中具有重要作用,当

\* 基金项目:山东省自然科学基金项目(2019052)

作者简介:王衍颜(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:全科医学,E-mail: jmcyx0331@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:陈晶(1976-),女,硕士,副主任医师,研究方向:全科医学,E-mail: chenaimo@sina.com

(收稿日期:2024-03-25 接受日期:2024-04-21)

PCBP1 翻译受到抑制时,可促进非小细胞肺癌病情进展,并与不良预后的发生有关<sup>[2]</sup>。G 蛋白信号调节蛋白 2(GPSM2)为内源性调节因子,可参与细胞的增殖分化,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,相关研究显示,GPSM2 低表达可促进非小细胞肺癌疾病进展,并导致不良预后<sup>[3]</sup>。本研究探讨肺鳞状细胞癌组织中PCBP1、GPSM2 表达与临床病理特征、EMT 和预后的关系,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月到 2020 年 6 月我院行手术切除的 80 例肺鳞状细胞癌患者作为研究对象。年龄范围 35-80 岁,平均年龄(56.26± 6.29)岁;男 34 例,女 46 例;淋巴结转移 45 例;分化程度:高分化、中分化、低分化分别为 21 例、20 例、39 例;TNM 分期:IIIA 期、II 期、I 期分别为 36 例、25 例、19 例。本研究经我院伦理委员会审核通过。纳入标准:(1)术后病理检查确诊为肺鳞状细胞癌;(2)患者临床病理资料完整;(3)患者或其家属对本研究内容知情并签署同意书;(4)术前未进行放化疗。排除标准:(1)患者处于妊娠、哺乳期;(2)患有其他恶性肿瘤;(3)近期服用抗生素治疗;(4)合并心肝肾功能障碍;(5)患有血液系统疾病;(6)合并其他感染性疾病;(7)存在包括中枢神经系统在内的其他器官转移。

### 1.2 免疫组化法检测 PCBP1、GPSM2、E- 钙黏素(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)表达

于术中获取所有患者癌组织及癌旁组织(距离癌组织 2 cm 以上),各 80 份,将 PCBP1、GPSM2、E-cadherin、vimentin 多克隆抗体进行稀释,比例 1:100,经脱水、包埋处理所采集的组织标本;制作组织切片(3 脆),用二甲苯浸泡,经梯度酒精水化处

理,采用磷酸盐缓冲溶液(PBS)进行清洗后,分别滴加 E-cadherin、PCBP1、vimentin、GPSM2 抗体(1:200),4℃下过夜后取出,常温放置 1 h,使用 PBS 清洗。加入二氨基联苯胺显色处理,1 min 后加入蒸馏水,终止反应。复染采用苏木素,分化处理使用盐酸乙醇,脱水处理使用梯度酒精,并使用 PBS 清洗至透明,封片,以显微镜观察情况。高倍下随机选择视野 5 个,根据染色强度、阳性细胞百分比进行评价。阳性细胞率(%)=每视野阳性细胞数/每视野细胞总数×100%。阳性细胞率≥10%为阳性,<10%为阴性,阳性细胞数>75%为(+++),26-75%为(++),10-25%为(+),<10%为(-)<sup>[4]</sup>。

### 1.3 随访

所有患者出院后进行为期 3 年的随访,通过门诊复查、电话询问等方式进行随访,观察并记录患者的预后情况。随访截止时间为 2023 年 6 月。预后良好为肿瘤未再度复发,肿瘤未发生转移,预后不良为肿瘤复发且转移,出现新病灶,患者死亡<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析数据。以 n(%)表示计数资料,组间比较采用  $\chi^2$  检验(非等级资料)或秩检验(等级资料)。采用 Spearman 相关性分析肺鳞状细胞癌患者癌组织 PCBP1、GPSM2 与 EMT 标志物的相关性,分析不同 PCBP1、GPSM2 表达肺鳞状细胞癌患者的预后。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PCBP1、GPSM2、EMT 标志物阳性表达率对比

癌组织中 PCBP1、GPSM2、E-cadherin 的阳性表达率比癌旁组织低,vimentin 阳性表达率则高于癌旁组织( $P<0.05$ ),如表 1 所示。

表 1 比较 PCBP1、GPSM2、EMT 标志物阳性表达率(例,%)

Table 1 Comparison of positive expression rates of PCBP1, GPSM2, and EMT markers(n, %)

| Groups            | n  | PCBP1     |           | GPSM2     |           | E-cadherin |           | Vimentin  |           |
|-------------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
|                   |    | -         | +         | -         | +         | -          | +         | -         | +         |
| Paracancer tissue | 80 | 21(26.25) | 59(73.75) | 25(31.25) | 55(68.75) | 2(2.50)    | 78(97.50) | 72(90.00) | 8(10.00)  |
| Cancer tissue     | 80 | 65(81.25) | 15(18.75) | 67(83.75) | 13(16.25) | 64(80.00)  | 16(20.00) | 18(22.50) | 62(77.50) |
| $\chi^2$          |    | 48.674    |           | 45.115    |           | 99.136     |           | 74.057    |           |
| $P$               |    | 0.000     |           | 0.000     |           | 0.000      |           | 0.000     |           |

### 2.2 肺鳞状细胞癌患者癌组织 PCBP1、GPSM2 与 EMT 标志物的相关性

PCBP1、GPSM2 阳性表达与 vimentin 呈负相关( $rs=-0.481$ 、 $-0.556$ ),与 E-cadherin 呈正相关( $rs=0.535$ 、 $0.601$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 不同 PCBP1、GPSM2 表达与肺鳞状细胞癌患者临床特征的关系

PCBP1、GPSM2 阳性表达率与淋巴结转移、低分化、TNM 分期 IIIA 期有关( $P<0.05$ ),而与患者吸烟史、性别、年龄无关( $P>0.05$ );如表 2 所示。

### 2.4 癌组织不同 PCBP1、GPSM2 表达与肺鳞状细胞癌患者预后的关系

随访 3 年,失访 3 例,77 例肺鳞状细胞癌患者 3 年生存率

为 62.34%(48/77),PCBP1、GPSM2 阳性表达患者生存率分别为 86.67%(13/15)、84.62%(11/13),分别高于 PCBP1、GPSM2 阴性表达患者的 53.85%(35/65)、52.22%(37/67),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

PCBP1 为多聚胞嘧啶结合蛋白家族成员,主要通过多聚胞嘧啶结合特性参与肿瘤细胞的转录、EMT、侵袭转移等病理过程<sup>[6]</sup>。PCBP1 主要表达于细胞核及胞浆,其表达降低可促使难治性肺癌的发生、发展;相关研究显示,PCBP1 在非小细胞肺癌的转移、侵袭过程中具有负调节作用<sup>[7]</sup>。另有研究显示<sup>[8,9]</sup>,PCBP1 为抑癌因子,可对 EMT 过程进行调节,激活相关信使

表 2 不同 PCBP1、GPSM2 表达与肺鳞状细胞癌患者临床特征的关系(例,%)

Table 2 Relationship between different expressions of PCBP1 and GPSM2 and clinical pathological features of patients with lung squamous cell carcinoma(n, %)

| Project                   | n                         | PCBP1 |           | $\chi^2$  | P     | GPSM2 |           | $\chi^2$  | P     |       |
|---------------------------|---------------------------|-------|-----------|-----------|-------|-------|-----------|-----------|-------|-------|
|                           |                           | -     | +         |           |       | -     | +         |           |       |       |
| Age                       | < 56 years                | 35    | 30(85.71) | 5(14.29)  | 0.814 | 0.367 | 32(91.43) | 3(8.57)   | 2.696 | 0.101 |
|                           | ≥ 56 years                | 45    | 35(77.78) | 10(22.22) |       |       | 35(77.78) | 10(22.22) |       |       |
| Gender                    | Male                      | 34    | 27(79.41) | 7(20.59)  | 0.131 | 0.717 | 26(76.47) | 8(23.53)  | 2.302 | 0.129 |
|                           | Female                    | 46    | 38(82.61) | 8(17.39)  |       |       | 41(89.13) | 5(10.87)  |       |       |
| TNM stage                 | Stage I                   | 19    | 12(63.16) | 7(36.84)  | 6.672 | 0.036 | 12(63.16) | 7(36.84)  | 8.946 | 0.011 |
|                           | Stage II                  | 25    | 20(80.00) | 5(20.00)  |       |       | 21(84.00) | 4(16.00)  |       |       |
|                           | Stage IIIA                | 36    | 33(91.67) | 3(8.33)   |       |       | 34(94.44) | 2(5.56)   |       |       |
| Degree of differentiation | Poorly differentiated     | 39    | 36(92.31) | 3(7.69)   | 2.807 | 0.005 | 37(94.87) | 2(5.13)   | 2.247 | 0.025 |
|                           | Moderately differentiated | 20    | 16(80.00) | 4(20.00)  |       |       | 17(85.00) | 3(15.00)  |       |       |
|                           | Well differentiated       | 21    | 13(61.90) | 8(38.10)  |       |       | 18(85.71) | 6(28.57)  |       |       |
| Lymph node metastasis     | Yes                       | 45    | 40(88.89) | 5(11.11)  | 3.940 | 0.047 | 41(91.11) | 4(8.89)   | 4.095 | 0.043 |
|                           | No                        | 35    | 5(11.11)  | 10(28.57) |       |       | 26(74.29) | 9(25.71)  |       |       |
| Smoking history           | Yes                       | 44    | 35(79.55) | 9(20.45)  | 0.186 | 0.666 | 37(84.09) | 7(15.91)  | 0.008 | 0.927 |
|                           | No                        | 36    | 30(83.33) | 6(16.67)  |       |       | 30(83.33) | 6(16.67)  |       |       |

核糖核酸(mRNA),诱导细胞 EMT 的转移,且 PCBP1 可调控 EMT 相关基因表达,促进 EMT 细胞的转移、侵袭。本研究显示,PCBP1 在癌组织中阳性表达率较低,且与 E-cadherin 呈正相关,与 vimentin 呈负相关;进一步研究结果显示,PCBP1 阳性表达与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,且 PCBP1 阳性表达生存率高于阴性患者,分析原因可能为 PCBP1 通常以多聚胞嘧啶结合特性参与细胞的运输、rRNA 剪接调节子,PCBP1 也是负性调节因子,其表达降低可导致蛋白激酶 B (AKT)活化,延长癌细胞周期,促进癌细胞的增殖,导致上皮间质转化,促进肺鳞状细胞癌的侵袭转移。PCBP1 表达降低可使 mRNA 稳定性下降,导致自噬抑制,并下调抗凋亡基因,抑制肺鳞状细胞癌的凋亡,从而促进癌细胞发生转移、侵袭,导致患者不良预后。

研究显示<sup>[10,11]</sup>,GPSM2 可参与细胞周期以及细胞有丝分裂的调节,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。GPSM2 为高度保守基因,机体内细胞外基质黏多糖发生异常可促进上皮间质转化,GPSM2 下降可对 EMT 过程进行调节,促进肿瘤细胞的转移,促进肿瘤细胞的血管侵犯,增加肿瘤细胞的血管转移风险<sup>[12,13]</sup>。本研究显示,GPSM2 在肺鳞状细胞癌中阳性表达率较低,且与 E-cadherin 呈正相关,与 vimentin 呈负相关,进一步分析结果显示,GPSM2 阳性表达与恶性临床病理特征有关,分析原因可能为 GPSM2 阳性率下降可与 G 蛋白偶联受体特异性结合,导致 EMT,从而促进肺鳞状细胞癌的发展,且 GPSM2 表达下降可导致肿瘤细胞血管侵犯,使肿瘤浸润深度增加,肿瘤转移风险增加。GPSM2 阳性表达降低的预后更差,分析原因为 GPSM2 阳性表达降低可促使肿瘤生长微环境的形成,加速癌细胞的生长、代谢,促进肿瘤新生血管的生成以及肿瘤转移、侵袭,促进

肺鳞状细胞癌的发展,进而影响患者预后。

综上所述,肺鳞状细胞癌患者癌组织中 PCBP1、GPSM2 阳性表达率降低,与淋巴结转移、分化程度、TNM 分期有关,可促进肺鳞状细胞癌 EMT,并导致不良预后。

#### 参考文献(References)

- [1] 吴迪,陈英华,杨彦. Tatarinan O 通过 SMAD 信号通路抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的非小细胞肺癌 A549 细胞上皮间质转化的研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(1): 65-69.
- [2] 李瑞芳,南欣荣,闫星泉. 长链非编码 RNA PCBP1-AS1 下调 miRNA-196a 抑制口腔鳞癌细胞增殖、迁移及侵袭[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(1): 62-65.
- [3] DENG M, LIU B, ZHANG Z, et al. Knockdown of G-protein-signaling modulator 2 promotes metastasis of non-small-cell lung cancer by inducing the expression of Snail [J]. Cancer Sci, 2020, 111 (9): 3210-3221.
- [4] 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.
- [5] 黄伟,郑继坤,杨燕,等. MSCT 参数、CA199、NSE 在早期肺癌诊断及预后中的应用[J]. 河北医药, 2023, 45(4): 500-503, 508.
- [6] 纳璐,唐娅娅,周艳,等. 多聚胞嘧啶结合蛋白 PCBP1 在轮状病毒复制中的作用研究[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(1): 15-20.
- [7] HUANG S, LUO K, JIANG L, et al. PCBP1 regulates the transcription and alternative splicing of metastasis related genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23-25.
- [8] ZHENG Y, ZHOU Z, WEI R, et al. The RNA-binding protein PCBP1 represses lung adenocarcinoma progression by stabilizing DKK1 mRNA and subsequently downregulating  $\beta$ -catenin [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 343.

表 3 两组术后水肿情况( $\bar{x} \pm s$ , 分)  
Table 3 Postoperative edema in two groups( $\bar{x} \pm s$ , scores)

| Groups                | Edema score         |                        |                         |
|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
|                       | 1 d after operation | 1 week after operation | 2 weeks after operation |
| Control group(n=49)   | 2.17± 0.23          | 1.76± 0.24*            | 1.37± 0.23*#            |
| Treatment group(n=49) | 2.13± 0.35          | 1.42± 0.29*            | 1.01± 0.29*#            |
| t                     | 0.669               | 6.323                  | 6.808                   |
| P                     | 0.505               | 0.000                  | 0.000                   |

Note: Compared with 1 day after operation, \* $P < 0.05$ ; Compared with 1 week after operation, # $P < 0.05$ .

黄柏、白芷、皂角刺等组成,具有消肿排脓、活血通络、收湿敛疮、清热解毒、软坚散结等功能<sup>[8]</sup>。

本次研究结果显示,生肌促愈汤联合揸针二白穴可有效改善混合痔术后疼痛、水肿,促进创面愈合。揸针二白穴是将揸针埋藏于二白穴,给予穴位持续且柔和的良性刺激,发挥行气止痛、通经活血的功效<sup>[9]</sup>。生肌促愈汤方中黄柏、苦参可清热燥湿、泻火解毒;皂角刺可消肿托毒、活血通络;白芷可以解表散寒;连翘、金银花、白花蛇舌草具有疏风散热、散痈消肿之功效。在坐浴过程中,可通过中药和蒸汽直接作用于肛周,促进气血运行,从而促进创面愈合<sup>[10]</sup>。生肌促愈汤联合揸针二白穴共行清热燥湿之功效,疏通气血经络,增强疗效作用。此外,通过超声雾化将生肌促愈汤均匀渗入病灶部位,有利于控制肛周炎症的发展,促进患者术后恢复<sup>[11]</sup>。

综上所述,生肌促愈汤联合揸针二白穴可有效改善混合痔术后疼痛、水肿,促进创面愈合。

参考文献(References)

[1] 周浩忠, 史月凡, 张如洁, 等. 中西医结合治疗混合痔术后肛缘水肿的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(3): 393-397.  
[2] 彭军良, 姚向阳, 杨君君, 等. 中药治疗混合痔术后进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(34): 3868-3872.

[3] 郑祖艳, 孟宪宇, 苗永新. 揸针二白穴联合中药熏洗治疗痔疮术后疼痛临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(2): 216-219.  
[4] 单隽, 肖瑜, 孙文平. 生肌促愈汤对湿热下注型环状混合痔术后患者的影响及相关机制研究 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41(11): 1180-1185.  
[5] 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会. 中国痔病诊疗指南(2020)[J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(5): 519-533.  
[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 61-62.  
[7] 陶凤杰, 王波. 艾灸二白穴对混合痔术后疼痛的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2197-2198.  
[8] 姜铁铮, 赵奕钧, 王海林, 等. 生肌促愈汤治疗湿热下注型环状混合痔的临床疗效及对创面愈合、血管形成因子的影响[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(7): 79-80.  
[9] 宋扬, 徐天舒, 钱海华. 电针大肠俞、承山、二白穴对混合痔术后并发症的疗效观察[J]. 针刺研究, 2017, 42(6): 533-536.  
[10] 叶宇飞, 徐慧岩, 曹科, 等. 分期中药熏洗对混合痔术后创面愈合的干预研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(6): 945-949.  
[11] 彭军良, 张华, 罗正高, 等. 中药超声雾化熏洗用于环状混合痔术后疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(7): 700-704.

(上接第 3656 页)

[9] LUO T, GAO Y, ZHANGYUAN G, et al. lncRNA PCBPI-AS1 Aggravates the Progression of Hepatocellular Carcinoma via Regulating PCBPI/PRL-3/AKT Pathway [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(7): 5395-5408.  
[10] 张继方, 吕庆杰. 浆液性卵巢癌中 GPSM2 的表达与化疗耐药及预后的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(11): 1307-1312.  
[11] 易华, 袁宏伟, 孙勤暖, 等. 肝细胞肝癌组织 GPSM2、GFPT2、SNO-

RA51 mRNA 表达与临床病理特征的关系及对预后的影响研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 733-738, 791.  
[12] 林海敏, 党胜春, 郝吟吟, 等. 基于 GPSM2 的 PDTX 模型在胰腺癌个体化诊治中的应用[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(1): 99-104.  
[13] SHI Y, LIN L, WANG C, et al. Promotion of row 1-specific tip complex condensates by Gpsm2-Gai provides insights into row identity of the tallest stereocilia[J]. Sci Adv, 2022, 8(23): 45-56.