

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.015

VSTM2A、MICA 基因多态性与非小细胞肺癌发病风险及患者临床病理特征的关系

王英英¹, 朱 娇^{2△}, 赵 燕³, 叶 倩³, 刘 花⁴

1. 陕西中医药大学附属医院肿瘤二科, 陕西咸阳 712000; 2. 兵器工业五二一医院肿瘤血液病科, 陕西西安 710065; 3. 陕西中医药大学附属医院肿瘤医院二病区, 陕西咸阳 712000; 4. 陕西中医药大学研究生学院, 陕西咸阳 712046

摘 要:目的 探讨 V-组跨膜结构域包含物 2A (VSTM2A)、主要组织相容性复合体 I 类相关基因 A (MICA) 的基因多态性与非小细胞肺癌(NSCLC)发病风险及患者临床病理特征的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月陕西中医药大学附属医院收治的 90 例 NSCLC 患者为肺癌组,另选取同期 90 例健康志愿者为对照组,检测两组 VSTM2A-rs7457728 和 MICA-rs2516448 位点的基因多态性,比较两组患者上述位点的基因型及等位基因分布情况,采用 Logistic 回归分析上述位点基因型对 NSCLC 发病的影响,并分析上述位点基因多态性与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。结果 肺癌组 VSTM2A-rs7457728 位点 C 等位基因、CC 基因型频率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 MICA-rs2516448 位点 T 等位基因、TT 基因型频率明显低于肺癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析发现,携带 VSTM2A-rs7457728 位点 CC 基因型、MICA-rs2516448 位点 TT 基因型是 NSCLC 发病的危险因素($P < 0.05$)。腺癌患者 MICA-rs2516448 位点 TT 基因型频率明显高于鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 VSTM2A-rs7457728 位点 C 等位基因突变和 MICA-rs2516448 位点 T 等位基因突变可增加 NSCLC 的发病风险,并且 MICA-rs2516448 位点 TT 基因型与 NSCLC 的病理类型有关。

关键词:非小细胞肺癌; V-组跨膜结构域包含物 2A; 主要组织相容性复合体 I 类相关基因 A; 基因多态性

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2220-04

Relationship between VSTM2A, MICA gene polymorphisms and the risk of non-small cell lung cancer and the clinicopathological characteristics of patients

WANG Yingying¹, ZHU Jiao^{2△}, ZHAO Yan³, YE Qian³, LIU Hua⁴

1. The Second Department of Oncology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Oncology and Hematology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an, Shaanxi 710065, China; 3. Ward II, Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 4. Graduate School of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between genetic polymorphisms of V-group transmembrane domain inclusion 2A (VSTM2A) and major histocompatibility complex class I associated gene A (MICA) and the risk of non-small cell lung cancer (NSCLC) and the clinicopathological characteristics of patients. **Methods** A total of 90 NSCLC patients admitted to the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to January 2020 were selected as the lung cancer group, and 90 healthy volunteers during the same period were selected as the control group. The gene polymorphisms of VSTM2A-rs7457728 and MICA-rs2516448 locus in the two groups were detected. Compared the genotype and allele distribution of the above locus in the two groups of patients. Logistic regression was used to analyze the influence of the above locus genotypes on the incidence of NSCLC. The relationship between the gene polymorphisms of the above locus and the clinicopathological characteristics of NSCLC patients was also analyzed. **Results** The frequency of C allele and CC genotype of VSTM2A-rs7457728 locus in the lung cancer group was significantly higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The frequency of T allele and TT genotype of MICA-rs2516448 locus in the control group was signifi-

cantly lower than that in the lung cancer group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that carrying VSTM2A-rs7457728 locus CC genotype and MICA-rs2516448 locus TT genotype were risk factors for NSCLC ($P < 0.05$). The TT genotype frequency of MICA-rs2516448 locus in adenocarcinoma patients was significantly higher than that in squamous cell carcinoma patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** VSTM2A-rs7457728 locus C allele mutation and MICA-rs2516448 locus T allele mutation can increase the risk of NSCLC, and MICA-rs2516448 locus TT genotype was associated with the pathological type of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; V-group transmembrane domain inclusion 2A; major histocompatibility complex class I associated gene A; gene polymorphism

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,2018 年新发肺癌人数约 210 万,预计死亡人数约 180 万^[1-3]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要病理组织类型,占肺癌的 80%^[4-6]。NSCLC 早期无明显临床表现,大多数患者确诊时已发生转移。尽管近年来治疗技术快速发展,但 NSCLC 患者的预后仍然较差,5 年生存率仅为 20%左右^[7-8]。因此,早期诊断 NSCLC 对于改善患者预后具有重要意义。V-组跨膜结构域包含物 2A (VSTM2A)由 240 个氨基酸组成,包含一个 N 端信号肽、两个糖基化位点和一个免疫球蛋白 V 组结构域^[9-10]。既往研究表明,VSTM2A 在调节前脂肪细胞分化中发挥作用,VSTM2A-rs7457728 位点的基因多态性参与结肠癌、宫颈癌和前列腺癌的发生、发展^[11]。主要组织相容性复合体 I 类相关基因 A (MICA)位于 6 号染色体上,编码一种跨膜蛋白,除中枢神经系统外,几乎在所有人体的组织中都表达^[12-13]。研究报道,MICA 具有高度的基因多态性,MICA-rs2516448 位点的基因多态性参与胃癌、肝癌和乳腺癌等多种癌症的发生^[14]。然而,VSTM2A 和 MICA 在 NSCLC 中的作用尚不清楚。因此,本研究对 VSTM2A-rs7457728 和 MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 发病风险及临床病理特征的关系进行探讨,以期对 NSCLC 的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月陕西中医药大学附属医院收治的 90 例 NSCLC 患者为肺癌组,另选取同期 90 例健康志愿者为对照组。肺癌组男 43 例,女 47 例;年龄 39~68 岁,平均(54.32±6.57)岁。对照组男 45 例,女 45 例;年龄 37~70 岁,平均(55.88±7.21)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。肺癌组纳入标准:病理学检查证实为 NSCLC;未接受放化疗;患者临床资料完整。排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并重要器官严重器质性病变;病理诊断为小细胞肺癌或不明确者。对照组纳入标准:体检显示身体健康;无 NSCLC 家族史。排除标准:拒绝参与本研究;临床资料不完善。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,研究对象签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Mass ARRAY 质谱仪购自美国 Sequenom 公司;DNA 提取试剂盒购自美国赛默飞世尔科技公司;引物由上海生工生物工程有限公司设计合成,引物序列如下,VSTM2A-rs7457728 上游引物:5'-AGTTCTTCTTCAATTTCTTTCA-3',下游引物:5'-TTCATGCAACACTGTAGAGCT-3'; MICA-rs2516448 上游引物:5'-TATAATT GGGCCCCAATT-TACAGAT-3',下游引物:5'-ATTTCCGGGTAGCA GTTTAGACCA-3'。

1.3 方法 受试者于清晨空腹采集静脉血 3 mL,抗凝后置于-80℃保存。按照试剂盒说明书操作,离心后提取静脉血中的 DNA,采用 Sequenom Mass ARRAY 质谱仪对 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点进行基因分型检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点等位基因及基因型分布比较 经验证,肺癌组和对照组 VSTM2A-rs7457728 和 MICA-rs2516448 位点的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,具有群体代表性。肺癌组 VSTM2A-rs7457728 位点 C 等位基因、CC 基因型频率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 MICA-rs2516448 位点 T 等位基因、TT 基因型频率明显低于肺癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 发病风险的关系 Logistic 回归分析发现,携带 VSTM2A-rs7457728 位点 CC 基因型、MICA-rs2516448 位点 TT 基因型是 NSCLC 发病的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

2.3 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 分化程度、临床分期和是否发生淋巴

结转移无关($P>0.05$)。腺癌患者 MICA-rs2516448 位点 TT 基因型频率明显高于鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$);VSTM2A-rs7457728 位点基因多态性与 NSCLC 病理类型无关($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点等位基因及基因型分布比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	VSTM2A-rs7457728 基因型			VSTM2A-rs7457728 等位基因	
		GG	GC	CC	G	C
肺癌组	90	16(17.78)	46(51.11)	28(31.11)	78(43.33)	102(56.67)
对照组	90	33(36.67)	46(51.11)	11(12.22)	112(62.22)	68(37.78)
χ^2			13.308			12.884
<i>P</i>			<0.001			<0.001

组别	<i>n</i>	MICA-rs2516448 基因型			MICA-rs2516448 等位基因	
		TT	CT	CC	T	C
肺癌组	90	35(38.89)	42(46.67)	13(14.44)	112(62.22)	68(37.78)
对照组	90	20(22.22)	45(50.00)	25(27.78)	85(47.22)	95(52.78)
χ^2			7.984			24.586
<i>P</i>			0.018			<0.001

表 2 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点基因多态性对 NSCLC 发病风险影响的 Logistic 回归分析

基因型	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
VSTM2A-rs7457728 CC	1.658	0.468	12.531	5.250(2.096~13.149)	<0.05
MICA-rs2516448 TT	1.214	0.442	7.533	3.365(1.415~8.006)	<0.05

表 3 VSTM2A-rs7457728、MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 患者临床病理特征的关系(*n*)

临床病理特征	<i>n</i>	VSTM2A-rs7457728 基因型					MICA-rs2516448 基因型				
		GG	GC	CC	χ^2	<i>P</i>	TT	TC	CC	χ^2	<i>P</i>
分化程度					4.722	0.317				2.195	0.700
高分化	32	7	19	6			10	16	6		
中分化	28	4	15	9			13	11	4		
低分化	30	5	12	13			12	15	3		
临床分期					5.001	0.544				6.776	0.342
I 期	8	2	3	3			2	5	1		
II 期	38	5	23	10			18	13	7		
III 期	29	6	11	12			9	18	2		
IV 期	15	3	9	3			6	6	3		
病理类型					3.450	0.178				7.314	0.027
鳞癌	23	6	8	9			4	13	6		
腺癌	67	10	38	19			31	29	7		
淋巴结转移					3.319	0.190				0.160	0.923
是	38	10	17	11			14	18	6		
否	52	6	29	17			21	24	7		

3 讨 论

本研究分析了 VSTM2A-rs7457728 和 MICA-rs2516448 位点基因多态性与 NSCLC 发病风险的关联性,发现 VSTM2A-rs7457728 位点 CC 基因型和 MICA-rs2516448 位点 TT 基因型是 NSCLC 发病的

危险因素($P<0.05$);此外,腺癌患者 MICA-rs2516448 位点 TT 基因型频率高于鳞癌患者($P<0.05$),这些结果表明,VSTM2A-rs7457728 和 MICA-rs2516448 位点的基因多态性与 NSCLC 发病风险之间存在关联,且 MICA-rs2516448 位点的基因多

态性与 NSCLC 患者的病理类型有关。

VSTM2A 基因在人类基因组中的位置位于染色体 7p11.2, 编码的 VSTM2A 属于分泌性蛋白^[15]。既往研究发现, VSTM2A 参与多种癌症的发生, 如结肠癌、前列腺癌及宫颈癌等^[16]。然而, 关于其在 NSCLC 中的作用研究较少。1 项对宫颈癌的全基因组关联研究显示, VSTM2A-rs7457728 位点的基因多态性可导致宫颈癌发病风险升高, 提示 VSTM2A-rs7457728 位点可能是与癌症易感性有关的重要位点^[17]。本研究结果表明, VSTM2A-rs7457728 位点中 C 等位基因突变显著增加了 NSCLC 的发病风险, 这与许冰霜等^[16]对宫颈癌的研究结果一致。

MICA 在正常组织细胞中表达较少, 其高表达于乳腺癌、卵巢癌、结肠癌和肝癌等多种恶性肿瘤中。人类 MICA 基因位于染色体 6p21.3, 基因具有高度多态性^[18]。既往研究发现, MICA 基因多态性与多发性骨髓瘤、胃癌和口腔鳞癌发病风险增加有关^[19]。蒋丽琴等^[20]发现, MICA-rs2516448 位点的基因多态性可导致卵巢癌发病风险增高, 本研究也发现 MICA-rs2516448 位点中 T 等位基因突变显著增加了 NSCLC 的发病风险, 且腺癌中 TT 基因型频率高于鳞癌。

综上所述, VSTM2A 和 MICA 基因多态性与 NSCLC 的发病风险有关, 然而, 本研究纳入样本量有限, 仍需进行大样本量的多中心研究对结果进行验证。

参考文献

- [1] 李辉, 汪春新, 秦明明, 等. 肺癌患者血清 7 项肿瘤标志物联合检测在病理分型及临床分期中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 5-9.
- [2] 毛俊, 王柯. 老年肺癌患者肺切除术后血液 CRP、D-二聚体、IL-17 水平与并发急性呼吸衰竭的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 83-87.
- [3] 王旋, 崔立春, 党升强. 非小细胞肺癌放化疗联合靶向治疗对血清肿瘤标志物、免疫功能及 Cyclin D3 水平影响的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 25-30.
- [4] 彭琦, 程少鹏, 陈辅萍. 非小细胞肺癌组织中 NSE 的基因表达及与患者临床特征的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 36-38.
- [5] 孙静. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的效果及安全性[J]. 中国医药指南, 2022, 20(3): 77-80.
- [6] 沈佳, 徐晴. 解毒养阴清肺汤联合化疗在非小细胞肺癌术后应用效果观察[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 79-80.
- [7] 张静, 刘爽, 王洁, 等. 非小细胞肺癌组织 miR-139-5p 和 CTNNB1 蛋白表达与放射敏感性的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 1-6.
- [8] 罗楠, 钟萍, 张军, 等. 恩度联合同步放化疗治疗非小细胞肺癌疗效及对外周血 CTC、VEGF 和 3 年生存期的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 84-87.
- [9] SECCO B, CAMIRÉE, BRIÈRE M A, et al. Amplification of adipogenic commitment by VSTM2A[J]. Cell Reports, 2017, 18(1): 93-101.
- [10] WANG L, ZHANG Y, CHEN Y B, et al. VSTM2A overexpression is a sensitive and specific biomarker for mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(12): 1571-1584.
- [11] 敖梅红. ADGRV1、VSTM2A 多态性和环境因素与中国汉族子宫颈癌发生风险关联性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [12] 陈淑萍, 周智锋, 林万松, 等. MICA 基因多态性与乳腺癌细胞对 NK 细胞杀伤的敏感性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(1): 73-78.
- [13] 刘娜, 王东梅, 王洁, 等. MICA 多态性与白血病易感性的关联研究[J]. 北京医学, 2021, 43(2): 161-164.
- [14] 郑庆丰, 周智锋, 柳硕岩, 等. MICA 第 5 外显子微卫星多态性与食管癌相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5): 738-741.
- [15] DONG Y, ZHANG Y, KANG W, et al. VSTM2A suppresses colorectal cancer and antagonizes Wnt signaling receptor LRP6[J]. Theranostics, 2019, 9(22): 6517-6531.
- [16] 许冰霜, 鲁希, 李东豫. VSTM2A、MICA 基因多态性与宫颈癌发病风险的关联性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(5): 736-739.
- [17] TAKEUCHI F, KUKIMOTO I, LI Z Q, et al. Genome-wide association study of cervical cancer suggests a role for ARRDC3 gene in human papillomavirus infection[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(2): 341-348.
- [18] 王振芳. MICA 基因多态性与宫颈癌的关联性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [19] 冯智慧, 迟晓云, 胡彬, 等. MICA 基因多态性与乳腺癌的相关性研究[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(9): 920-922.
- [20] 蒋丽琴, 陈恩, 王超. MICA 基因多态性及单倍型多样性与卵巢癌的易感关联性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(15): 47-52.

(收稿日期: 2021-12-05 修回日期: 2022-03-28)