

前列腺素合成酶D2与非小细胞肺癌及肺癌相关性分析

王亚平¹, 周丽华², 张卿³, 朱淑芬², 张利鹏², 段培林², 贺利平^{2*}

(1. 内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

3. 内蒙古医科大学附属医院呼吸内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 探讨前列腺素合成酶D2在肺癌发生发展和淋巴细胞浸润相关免疫反应中的作用。**方法** 通过生物信息学分析和肺癌组织芯片中前列腺素合成酶D2在不同临床分期表达水平进行检测。**结果** 前列腺素合成酶D2(PTGDS)在肺鳞癌和肺腺癌中的低表达($P < 0.05$);肺腺癌以及肺鳞癌中DC细胞浸润程度较高,肺腺癌中B细胞以及CD4⁺T细胞浸润程度与PTGDS表达量呈正相关。**结论** PTGDS在肺癌中的表达情况提示,PTGDS可能有促进淋巴细胞免疫反应及肺癌发生发展的作用。

【关键词】 前列腺素合成酶D2;非小细胞肺癌;生物信息学;肿瘤微环境;肿瘤浸润性免疫细胞

中图分类号: R437.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)04-0422-04

前列腺素合成酶D2(prostaglandin D2 synthase, PTGDS),是前列腺素合成酶系中非常重要的组成成员之一,PTGDS在组织细胞中的合成与分泌具有非常关键的作用^[1]。有研究显示,PTGDS在多种疾病中,包括精神疾病双相情感障碍、增生性玻璃体视网膜病变、代谢综合征、糖尿病,都发挥着其特有的功能^[2-4]。而有关PTGDS在肿瘤中的作用机制研究较少,并且主要集中在睾丸癌和小儿髓母细胞瘤^[5]。目前有少量关于PTGDS在非小细胞肺癌肿瘤组织中的表达情况的报道^[6,7],揭示PTGDS的异常表达,但就其在肿瘤发生发展中所起的作用,阐述尚不明确。

目前,不管是在国外还是国内的科研工作中,挖掘在线数据库,并灵活运用其中的相关数据,是一个十分重要、并且也是非常高效的分析手段。尤其是对于在肿瘤相关的研究,对数据库的数据进行挖掘已经成为一个应用十分广泛的方法。在本研究中通过对GEO数据库中的相关数据,进行数据分析以及数据挖掘,研究PTGDS在非小细胞肺癌中的蛋白表达情况。此外,随着高通量基因组技术的快速发展,新兴的生物信息学工具为肿瘤免疫学研究带来了新的机遇。不同的细胞类型有其特定的基因表达谱,这为预测免疫细胞的丰度提供了可能性。近

年来,免疫细胞在肿瘤微环境中的作用引起了人们的广泛关注,为了稳定地计算肿瘤组织中免疫细胞亚群的丰度和相对比例,研究人员已经开发了一系列生物信息学工具,如Cibersor和TIMER。本研究使用TIMER数据库中的Gene模块分析肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)的肿瘤组织中免疫细胞浸润情况以及PTGDS与肿瘤组织中免疫细胞浸润水平相关性,为进一步分析PTGDS在肺癌微环境中发挥作用的机制提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析

通过分析在UALCAN数据库中的TCGA-LUAD以及数据集中PTGDS在LAC和正常对照组织表达水平的差异性。在HPA数据库中分析PTGDS在肺癌组织中的蛋白表达水平。采用GEPIA分析LC和PTGDS预后的相关性分析。使用TIMER数据库中的Gene模块分析肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)的肿瘤组织中免疫细胞浸润情况以及PTGDS与肿瘤组织中免疫细胞浸润水平相关性。

收稿日期:2022-05-12;修回日期:2022-07-15

基金项目:内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2017KJBW(LH)012);内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS(LH)0832)

第一作者:王亚平(1980-),男,医学博士,副主任医师。研究方向:头颈部肿瘤的基础研究。E-mail:wyp1688@126.com

*通信作者:贺利平,女,博士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:呼吸重症。E-mail:nmgplp@126.com

1.2 免疫组化芯片分析

肿瘤组织芯片(BC041115c)购买于西安艾丽娜生物科技有限公司。非小细胞肺癌肿瘤组织芯片详细信息见表1(公司官方网址为: <https://www.alen-abio.com>)。

表1 肿瘤组织芯片的患者详细信息

组织信息 <i>n</i> = 98	性别(例)		年龄(岁)		肿瘤分期		
	男 性	女 性	年龄 范围	平均 年龄	I期	II期	III期
非小细胞肺 腺癌 <i>n</i> = 48	29	19	34 ~ 76	57.8	21	15	12
非小细胞肺 鳞癌 <i>n</i> = 40	37	3	38 ~ 71	56.4	21	6	13
肺部正常组 织 <i>n</i> = 10	7	3	15 ~ 47	31.3	0	0	0

免疫组织化学检测的方法采用SABC法。免疫组织化学检测的结果综合评分(composit expression score, CES)按照公式: $CES = Intensity \times Frequency$ 进行计算。按照CES的最终得分的不同,免疫组织化学检测的结果也分为4种程度:阴性(0)、弱阳性(1-4)、阳性(5-8)以及强阳性(9-12)。

1.3 统计学方法

使用SPSS 20.0进行统计学分析,两组数据比较采用 *t* 检验,3组或以上的数据比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA),检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PTGDS在LC中的mRNA表达分析

用UALCAN数据库中的TCGA-LUAD和数据集分析PTGDS在LAC和正常对照组织中的表达差异。结果显示PTGDS在(lung adenocarcinoma, LUAD)和(lung squamous cell carcinoma, LUSC)中低表达($P<0.001$)(见图1)。

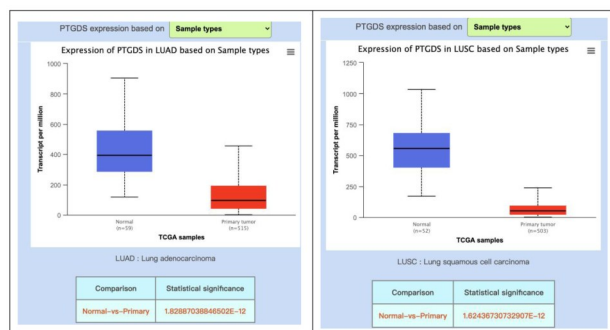


图1 PTGDS在LC中的mRNA表达下调

2.2 PTGDS在肺癌中的蛋白表达水平分析

在HPA数据库中看PTGDS在肺癌组织中的蛋白表达水平。结果显示HPA数据库中12个LC病人,大部分中或低表达($P<0.001$)(见图1)。

2.3 PTGDS与LC预后的相关性分析

采用GEPIA分析PTGDS与LC预后相关性。结果显示PTGDS对LUAD的总生存率没有显著影响(见图2左);对LUSC的总生存率有影响(见图2右)。

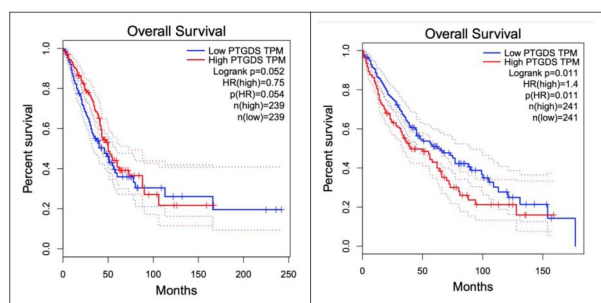


图2 PTGDS对LUAD的总生存率无显著影响(左);对LUSC的总生存率有影响(右)

2.4 PTGDS与免疫细胞浸润比例相关性分析

肺腺癌以及肺鳞癌中DC细胞浸润程度较高。肺腺癌中PTGDS表达量与B细胞(partial cor=0.521)和CD4⁺T细胞(partial cor=0.506)浸润程度呈正相关,差异均有统计学意义(6种免疫细胞分析浸润相关性差异均有统计学意义,这里选择partial cor>0.5的示例)。肺鳞癌中PTGDS表达量与B细胞(partial cor=0.516)、CD4⁺T细胞(partial cor=0.536)及DC细胞(partial cor=0.596)浸润程度呈正相关,差异均有统计学意义(6种免疫细胞浸润相关性分析差异均有统计学意义,这里选择partial cor>0.5的示例)(见图3)。

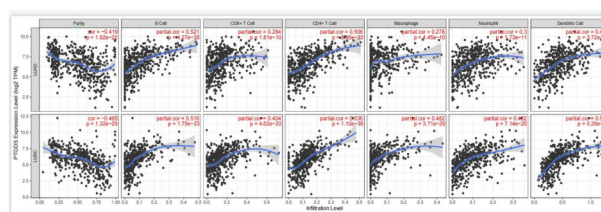


图3 PTGDS与非小细胞肺癌微环境相关性分析

2.5 免疫组织化学检测所有组织的PTGDS蛋白表达情况

PTGDS在非小细胞肺癌肿瘤组织中的蛋白表达水平明显低于对照组,二者差异具有统计学意义(见图4)。

2.6 PTGDS在非小细胞肺腺癌不同临床肿瘤分期的组织芯片中的蛋白表达水平比较

在临床肿瘤分期为I期、II期、III期的非小细胞肺癌肿瘤组织中的蛋白表达水平逐次减低,三者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图5)。

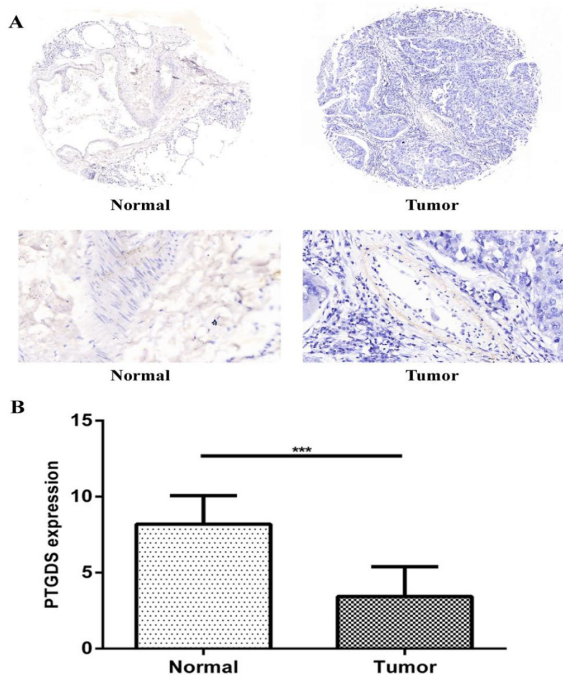


图4 PTGDS非小细胞肺癌组织芯片表达显示下调

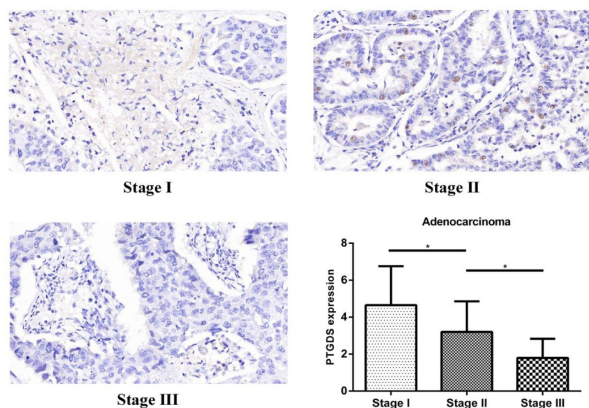


图5 非小细胞肺癌组织芯片中PTGDS不同临床分期表达差异

3 讨论

PTGDS在非小细胞肺癌肿瘤组织中的蛋白表达水平明显低于对照组,GEO数据库的相关数据分析显示,PTGDS仅与非小细胞肺癌患者的总生存期以及无复发生存率具有显著的相关性,使用免疫组织化学染色的方法处理组织芯片后也发现,PTGDS在临床肿瘤分期为I期、II期、III期的非小细胞肺癌肿瘤组织中的蛋白表达水平逐次减低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通过生物信息学分析以及实验验证,PTGDS在非小细胞肺癌发生发展

中可能发挥了关键作用。

PTGDS主要的功能是把前列腺素H2(PGH2)转化为前列腺素D2(PGD2)。在本研究中,使用TIMER数据库中的Gene模块分析肺腺癌和肺鳞癌的肿瘤组织中免疫细胞浸润情况显示,肺腺癌和鳞癌中DC细胞浸润程度较高,而PTGDS和肿瘤中免疫细胞浸润水平相关性结果也得出同样的结论。PTGDS在肺腺癌中表达水平、B细胞和CD4⁺T细胞浸润程度,三者呈正相关。有学者报道,PTGDS可通过PGD2介导肥大细胞成熟^[8]。有研究表明PGD2可以促进淋巴细胞聚集进而发挥促炎作用^[9],也有研究报道通过抑制中性粒细胞和树突状细胞聚集,PGD2发挥了抗炎作用^[10]。此外,有研究表明PGD2可以通过抑制肿瘤微环境中的血管生成进而抑制肿瘤细胞的生长^[11]。PTGDS是PGD2的主要合成酶,在胃癌、宫颈癌、前列腺癌中表达下调,但具体的分子机制尚不清楚^[12,13]。PTGDS在转移淋巴结中高表达,提示PTGDS与免疫应答相关^[14]。本研究也通过生物信息学分析探讨了PTGDS与免疫应答的相关性。在进一步的研究中,拟检测PTGDS的表达与TIL的表达是否一致,并开展进一步的共定位实验,验证其与B细胞和T细胞的相关性是否与抗肿瘤作用相关。

PTGDS在肺癌微环境中的表达模式,提示PTGDS在肺癌发生发展和淋巴细胞相关免疫反应中发挥重要作用的相关性,有望成为肺癌治疗的新的潜在靶点。

参考文献

- [1]Li WJ, Tao R, Zhang X, et al. A family-based study of genetic association of the PTGDS gene with schizophrenia in a Chinese population [J]. *Psychiatric Genetics*, 2008, 18 : 99-99
- [2]Marin MA, Patino GV, Segura, et al. Differential expression of prostaglandin D2 synthase (PTGDS) in patients with attention deficit-hyperactivity disorder and bipolar disorder[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2012, 13(8):479-484
- [3]Munkholm KL, Peijs, Kessing LV, et al. Reduced mRNA expression of PTGDS in peripheral blood mononuclear cells of rapid-cycling bipolar disorder patients compared with healthy control subjects[J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, 18(6): 101
- [4]Philibert PB, Boizet BA, Bashamboo, et al. Unilateral cryptorchidism in mice mutant for ptgds[J]. *Human Mutation*, 2013, 34(11):278-282

(下转第428页)

要来自耳后动脉及颞浅动脉分支^[13]。欧阳芬等^[14]认为 Warthin 瘤常伴血管贴边征,而多形性腺瘤大多无血管贴边征,两者间的差异有统计学意义。梁久平等^[15]研究发现,在这两类肿瘤的最大直径小于 2.0 cm 时,二者之间血管贴边征出现率的差异有统计学意义;而在肿瘤最大径大于 2.0 cm 时,二者之间血管贴边征的出现率差异无统计学意义。这与本次研究结果一致,但是关于肿瘤直径大小的分级还需要更多样本量的支持。

因此,参考临床病例特点中的发病年龄、性别、吸烟史,结合 MSCT 影像特点包括平均密度值、“快进快出”的强化特点及贴边血管征是鉴别腮腺 Warthin 瘤与多形性腺瘤的要点,可以辅助临床医生做出正确的诊断。

参考文献

- [1]文荣,高瑞智,林鹏,等.超声组学在腮腺混合瘤和 Warthin 瘤鉴别诊断的应用研究[J].中国超声医学杂志,2021,37(7):733-736
- [2]刘海洋,任英红,敬丹涛,等.腮腺良性肿瘤 CT 诊断与鉴别诊断[J].实用放射学杂志,2018,34(10):1506-1508
- [3]蒋丽萍,周爱云,吴开志. SWE 及 CEUS 对腮腺腺瘤和恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J].中国超声医学杂志,2020,36(7):603-605
- [4]Shreedevi S, Bobati BV, Patil VD. Histopathological study of salivary gland tumors[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2017, 21(1): 46-50
- [5]潘为领,王学廷,尹冬雪,等. MSCT 对腮腺多结节病变的诊断价值[J].医学影像学杂志,2019,29(2):41-44
- [6]宁佳羽,包伟晶,郭华,等.腮腺腺淋巴瘤的临床病理研究[J].临床与病理杂志,2016,36(4):375-377
- [7]符菁,平飞云.吸烟与腮腺 Warthin 瘤发病的相关性研究[J].浙江预防医学,2013,25(2):7-9
- [8]Patel DK, Morton RP. Demographics of benign parotid tumors: warthin's tumour versus other benign salivary tumours[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136(1): 83-86
- [9]赵树立,季学兵.多层螺旋 CT 在诊断腮腺多形性腺瘤中的价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2017,15(7):24-26
- [10]王明杰,李旭丹,梁峰,等.腮腺腺淋巴瘤与多形性腺瘤的 MSCT 征象对比分析[J].医学影像学杂志,2018,28(5):721-723
- [11]Niazi M, Mohammadzadeh M, Aghazadeh K, et al. Perfusion computed tomography scan imaging in differentiation of benign from malignant parotid lesions[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2020, 24(1): 86-95
- [12]Ogawa T, Suzuki T, Sakamoto M, et al. Correct diagnosis of warthin tumor in the parotid gland with dynamic MRI [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 227(1): 53-57
- [13]李儒,廖明壮,郭兴.腮腺 Warthin 瘤的 CT 贴边血管征再认识[J].海南医学,2018,29(10):7-9
- [14]欧阳芬,赵洪利,朱新进,等. MSCT 在腮腺混合瘤与腺淋巴瘤诊断及鉴别诊断中的应用价值[J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(5):534-540
- [15]梁久平,胡钰,陈惠枚,等.腮腺多形性腺瘤和腺淋巴瘤 MSCT 征象分析[J].放射学实践杂志,2021,36(2):181-185

(上接第 424 页)

- [5]Zou RY, Zheng MJ, Tan MZ, et al. Decreased PTGDS expression predicting poor survival of endometrial cancer by integrating weighted gene co-expression network analysis and immunohistochemical validation[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 5057-5075
- [6]He LP, Chen YF, Yang J. Investigation on the role and mechanism of prostaglandin synthase in non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97(38):3022-3027
- [7]Yoshimoto A, Kasahara K, Kawashima A, et al. Characterization of the prostaglandin biosynthetic pathway in non-small cell lung cancer: a comparison with small cell lung cancer and correlation with angiogenesis [J]. Oncol Rep, 2005, 13(6): 1049-1057
- [8]Ainooson GK, Gourain V, Stassen M, et al. Transcriptomic data on the role of PEST-domain-enriched tyrosine phosphatase in the regulation of antigen-mediated activation and antiallergic action of glucocorticoids in mast cells[J]. Data in Brief, 2018, 20: 1177-1183
- [9]Lee HS, Yun SJ, Ha JM, et al. Prostaglandin D-2 stimulates phenotypic changes in vascular smooth muscle cells[J]. Experimental and Molecular Medicine, 2019, 51(11):1-10
- [10]Murata T, Maehara T. Discovery of anti-inflammatory role of prostaglandin D-2[J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2016, 78(12):1643-1647
- [11]Murata T, Aritake K, Matsumoto S, et al. Prostaglandin D-2 is a mast cell-derived antiangiogenic factor in lung carcinoma[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(8):e19802-e19807
- [12]Bie QL, Li XZ, Liu SQ, et al. YAP promotes self-renewal of gastric cancer cells by inhibiting expression of L-PTGDS and PTGDR2[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(7):2055-2065
- [13]Hu SF, Zhou XX, Yang J, et al. Targeting glycosylated ptgds displays anti-tumor activities in diffuse large B-cell lymphoma through down-regulation of wnt pathway[J]. Blood, 2020, 136(6):13-15
- [14]Zheng J, Sariol A, Meyerholz D, et al. Prostaglandin D2 signaling in dendritic cells is critical for the development of EAE[J]. Journal of Autoimmunity, 2020, 11(4):e102508