

弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者病理组织中 IQGAP2 和 CDC42 表达及临床价值研究

陈铁桥¹, 易小明¹, 王云², 王明明¹, 张雨相¹ (1. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院 / 湖南省直中医医院检验科, 湖南株洲 412000; 2. 岳阳市中医医院检验科, 湖南岳阳 414021)

摘要: 目的 研究弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 患者病理组织中含有 IQ 基序 GTPase 激活蛋白 2 (IQ motif containing GTPase activating protein 2, IQGAP2) 和细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42) 的表达及临床意义。方法 选取 2017 年 2 月 ~ 2019 年 2 月期间湖南省直中医医院诊治的 83 例初诊 DLBCL 患者为研究对象, 以同期诊治的 50 例反应性淋巴结增生 (reactive lymph node hyperplasia, RHL) 患者为 RLH 组。应用免疫组织化学法及免疫印迹法检测组织中 IQGAP2 和 CDC42 的表达。比较不同临床病理特征患者 DLBCL 组织中 IQGAP2 和 CDC42 的表达差异。Kaplan-Meier 生存分析 IQGAP2 和 CDC42 表达对 DLBCL 患者生存预后的影响。单因素和多因素 COX 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素。结果 DLBCL 组中 IQGAP2 (83.13%), CDC42 (85.54%) 蛋白阳性率高于 RLH 组 (8.00%, 12.00%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=57.016, 69.230$, 均 $P<0.05$)。DLBCL 组织中 IQGAP2 (1.21 ± 0.23), CDC42 (1.34 ± 0.25) 蛋白相对表达量高于 RLH 组织 ($0.61 \pm 0.18, 0.75 \pm 0.21$), 差异具有统计学意义 ($t=15.759, 14.377$, 均 $P<0.05$)。Hans 分型非 GCB 型, Ann Arbor 临床分期 III ~ IV 期组织中 IQGAP2 (90.00% vs 69.70%, 91.67% vs 71.43%), CDC42 (92.00% vs 75.76%, 93.75% vs 74.29%) 蛋白阳性率大于 GCB 型, I ~ II 期, 差异具有统计学意义 ($t=4.241 \sim 6.200$, 均 $P<0.05$)。IQGAP2 阳性组 (50.72% vs 85.71%), CDC42 阳性组 (50.70% vs 91.67%) 完全缓解率分别低于 IQGAP2 阴性组, CDC42 阴性组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.801, 7.013$, 均 $P<0.05$)。IQGAP2 阳性组 (56.52% vs 85.71%), CDC42 阳性组 (56.34% vs 91.67%) 三年总体生存率分别低于 IQGAP2 阴性组和 CDC42 阴性组患者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.318, 4.963$, 均 $P<0.05$)。Ann Arbor 分期 III ~ IV 期 (OR=1.618, 95%CI: 1.019 ~ 2.569), IQGAP2 阳性 (OR=2.036, 95%CI: 1.174 ~ 3.532), CDC42 阳性 (OR=1.763, 95%CI: 1.114 ~ 2.789) 是影响 DLBCL 患者生存预后的独立危险因素。结论 DLBCL 组织中 IQGAP2, CDC42 表达升高, 是影响 DLBCL 患者不良预后的独立因素, 是新的 DLBCL 肿瘤标志物。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 含有 IQ 基序的 GTPase 激活蛋白 2; 细胞分裂周期蛋白 42;

中图分类号: R733.4; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 03-072-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.013

Study on the Expression and Clinical Value of IQGAP2 and CDC42 in Pathological Tissues of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma

CHEN Tie-qiao¹, YI Xiao-ming¹, WANG Yun², WANG Ming-ming¹, ZHANG Yu-xiang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine / Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hunan Zhuzhou 412000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yueyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hunan Yueyang 414021, China)

Abstract: Objective To study the expression and clinical significance of GTPase-activating protein 2 (IQGAP2) and mitotic cyclin 42 (CDC42) in the pathological tissues of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 83 newly diagnosed DLBCL patients diagnosed and treated in Hunan Provincial Directly Affiliated of Traditional Chinese Medicine Hospital from February 2017 to February 2019 were selected as the research objects, 50 patients with reactive lymph node hyperplasia diagnosed and treated at the same time were taken as RLH group. The expressions of IQGAP2 and CDC42 in tissues were detected by immunohistochemistry and immunoblotting. The expression differences of IQGAP2 and CDC42 in DLBCL tissues of patients with different clinicopathological characteristics were compared. The effects of IQGAP2 and CDC42 expression on survival prognosis of DLBCL patients were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. Univariate and multivariate COX regression analysis were used to analyze factors affecting the prognosis of DLBCL patients. **Results** The

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (编号: 2019JJ80064): 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中含有 IQ 基序 GTPase 激活蛋白 2, 细胞分裂周期蛋白 42 的表达。

作者简介: 陈铁桥 (1990-), 男, 硕士, 主管检验师, 从事细胞形态学、临床病理检验诊断研究, E-mail: chentieqiao1990@163.com。

positive rate of IQGAP2 (83.13%) and CDC42 (85.54%) protein in DLBCL group were higher than that in RLH group (8.00%, 12.00%), the differences were statistically significant ($\chi^2=57.016, 69.230$, all $P<0.05$). The relative expression of IQGAP2 (1.21 ± 0.23) and CDC42 (1.34 ± 0.25) protein bands in DLBCL tissue was higher than that in RLH tissue ($0.61 \pm 0.18, 0.75 \pm 0.21$), and the differences were statistically significant ($t=15.759, 14.377$, all $P<0.05$). The positive rate of IQGAP2 (90.00% vs 69.70%, 91.67% vs 71.43%) and CDC42 (92.00% vs 75.76%, 93.75% vs 74.29%) in not GCB Hans type, Ann Arbor clinical stage III to IV were higher than that of GCB type, stage I to II, with statistically significant difference ($t=4.241 \sim 6.200$, all $P<0.05$). The complete remission rate of IQGAP2 (50.72% vs 85.71%) and CDC42 (50.70% vs 91.67%) positive group were significantly lower than that of IQGAP2 and CDC42 negative group, respectively ($\chi^2=5.801, 7.013$, all $P<0.05$). The 3-year overall survival rate of IQGAP2 (56.52% vs 85.71%), CDC42 (56.34% vs 91.67%) positive group were significantly lower than that of IQGAP2, and CDC42 negative group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=4.318, 4.963$, all $P<0.05$). IQGAP2 positive (OR=2.036, 95% CI: 1.174 ~ 3.532) and CDC42 positive (OR=1.763, 95% CI: 1.114 ~ 2.789) were independent risk factors affecting the survival and prognosis of patients with DLBCL. **Conclusion** The increased expression of IQGAP2 and CDC42 in DLBCL tissue are independent factors affecting the poor prognosis of DLBCL patients and are new DLBCL tumor marker.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma; GTPase-activating protein 2 containing IQ motif; cyclin 42

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤^[1]。DLBCL 的临床治疗以利妥昔单抗与环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及泼尼松联合化疗方案为主, 但 DLBCL 是一种异质性肿瘤, 部分患者仍可发生进展, 导致不良预后^[2]。含有 IQ 基序的 GTPase 激活蛋白 2 (IQ motif containing GTPase activating protein 2, IQGAP2) 包含钙调蛋白结构域, 参与细胞黏附、细胞骨架重排及细胞内信号传导^[3]。近年来发现, 在乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]等恶性肿瘤中异常表达上调, 其通过促进肿瘤细胞的增殖和转移, 促进肿瘤的发生发展。细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42) 是 Rho 家族成员, 参与调控细胞形态、迁移及内吞等多种生理过程。研究表明, 乳腺癌^[6]、胃癌^[7]等恶性肿瘤中 CDC42 异常表达上调, 其促进肿瘤细胞 G2 期向 S 期转换, 导致肿瘤细胞过度增殖。目前 DLBCL 中 IQGAP2, CDC42 的表达及临床意义报道较少。本研究通过检测 DLBCL 中 IQGAP2, CDC42 的表达, 探讨二者的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月 ~ 2019 年 2 月期间湖南省直中医医院诊治的 83 例初诊 DLBCL 患者为 DLBCL 组。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②经病理组织学检查明确诊断为 DLBCL; ③临床和随访资料完整。排除标准: ①并发自身免疫性疾病、急性感染性疾病等; ②并发其它恶性肿瘤; ③并发凝血功能障碍等疾病。其中男性 43 例, 女性 40 例; 年龄 31 ~ 80 (55.19 ± 4.24) 岁; Hans 标准分型: 生发中心 B 细胞型 (germinal center B cell like, GCB) 33 例, 非 GCB 型 50 例; Ann Arbor 临床分期: I ~ II 期 35 例, III ~ IV 期 48 例; B 症状: 有 44 例,

无 39 例; 国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分: 0 ~ 2 分 33 例, 3 ~ 5 分 50 例; 伴有结外侵犯 54 例; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) ≥ 245 U/L 41 例, < 245 U/L 42 例。选取同期反应性淋巴结增生 (reactive lymph node hyperplasia, RHL) 患者 50 例为 RLH 组, 其中男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 29 ~ 84 (53.14 ± 4.63) 岁。两组在性别、年龄之间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.220, t=1.794$, 均 $P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准, 所有研究对象已签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 石蜡切片机 (德国徕卡公司, 型号 RM2016), 光学显微镜 (日本 Olympus 公司, 型号 CX23), 两步法免疫组化染色试剂盒 (上海塞维尔生物公司, 货号 G1216)。IQGAP2, CDC42 单克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab187153, ab41429), 彩色预染蛋白、化学发光试剂 (北京酷来博科技公司), RIPA 细胞裂解液 (碧云天生物公司), GeneSens2100 凝胶成像分析系统 (上海勤翔公司), ECLIPSE Ci-L 型光学显微镜 (日本 Nikon 公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法: 均接受 6 ~ 8 个周期的 R-CHOP 化疗方案。第一天予以利妥昔单抗 (美罗华, 上海罗氏制药有限公司, 批号: SH0051) 静脉滴注, 375 mg/m^2 。第二天予以环磷酰胺 (山西泰盛制药有限公司, 批号: 0901311) 750 mg/m^2 + 多柔比星 (广东岭南制药有限公司, 批号: H20063155) 50 mg/m^2 + 长春新碱 (辽宁卫星制药厂, 批号: H20068151) 1.4 mg/m^2 , 泼尼松 (中华药业公司, 批号: H42021394) 100 mg/m^2 。第 3 ~ 6 天继续予以泼尼松 100 mg/m^2 。三周为一周期, 6 ~ 8 周期, 化疗结束后进行疗效评估。

1.3.2 疗效评估: 根据非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准对化疗疗效进行评价^[8], 完全缓解 (complete remission, CR): 病灶完全消失, 维持时间 ≥ 4 周。CR 率为 CR/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 标本采集及 IQGAP2, CDC42 蛋白检测: 标本采集: 留取 DLBCL 患者淋巴瘤病理组织及反应性淋巴结增生组织 (经组织病理学检查明确诊断) 约 50mg, 置于 10g/dl 的福尔马林中固定过夜。采用免疫组织化学法检测组织中 IQGAP2, CDC42 蛋白表达。组织常规石蜡包埋切片, 按照常规步骤进行免疫组化染色。封片后镜检, 进行染色强度评分 (0: 无染色, 1: 浅黄色, 2: 棕褐色) 和染色面积评分 (0: $\leq 25\%$, 1: $25\% \sim 50\%$, 2: $\geq 50\%$), 两者乘积 < 2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.3.4 免疫印迹检测 IQGAP2, CDC42 蛋白表达: 取 DLBCL 及 RLH 组织约 50mg, 液氮中研磨, 加入 RIPA 裂解液冰上裂解 30min, 离心取上清。金属浴 100°C 15min 蛋白变性。每孔 25mg 蛋白量上样, 浓缩胶 80V, 30min, 分离胶 110V, 90min。湿转法 90V 转膜 90min。5g/dl 脱脂奶封闭 2h。一抗 4°C 孵育过夜 (稀释比均为 1 : 2 000), 二抗室温孵

育 1h。用化学发光法显影, 凝胶成像软件扫描条带灰度。以 GAPDH 作为内参, 计算各蛋白条带的相对灰度值, 表示蛋白的相对表达量。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析 (Log-Rank 检验)。单因素及多因素 COX 回归分析影响 DLBCL 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IQGAP2, CDC42 蛋白表达比较 免疫组织化学结果见图 1。DLBCL 中 IQGAP2 蛋白阳性染色主要位于细胞膜和细胞浆, CDC42 蛋白主要位于细胞核和细胞浆。DLBCL 组中 IQGAP2, CDC42 蛋白阳性率分别为 83.13% (69/83) 和 85.54% (71/83), 高于 RLH 组的 8.00% (4/50) 和 12.00% (6/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2=57.016, 69.230$, 均 $P=0.000$)。免疫印迹结果见图 2。DLBCL 组织中 IQGAP2, CDC42 蛋白相对表达量分别为 $1.21 \pm 0.23, 1.34 \pm 0.25$, 高于 RLH 组织的 $0.61 \pm 0.18, 0.75 \pm 0.21$, 差异具有统计学意义 ($t=15.759, 14.377$, 均 $P=0.000$)。

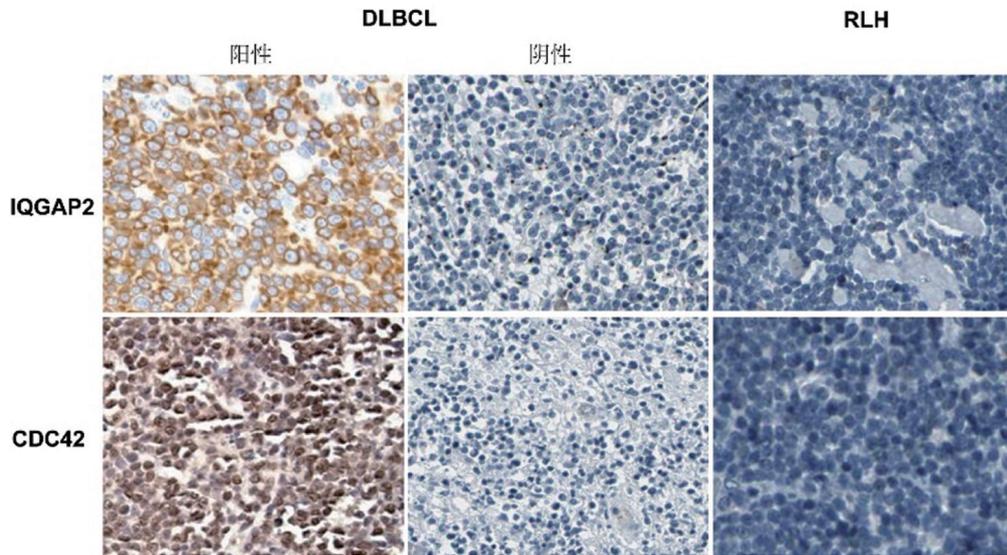


图 1 免疫组化检测组织中 IQGAP2, CDC42 蛋白表达 (200 \times)

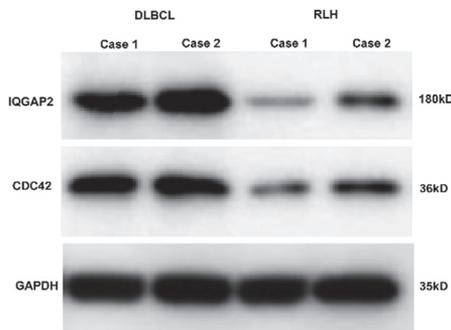


图 2 免疫印迹检测组织中 IQGAP2, CDC42 蛋白表达

2.2 IQGAP2, CDC42 表达与 DLBCL 组患者临床病理特征的关系 见表 1。Hans 分型非 GCB 型、Ann Arbor 临床分期 III ~ IV 期组织中 IQGAP2, CDC42 蛋白阳性率大于 GCB 型, I ~ II 期, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 IQGAP2, CDC42 表达与 DLBCL 患者短期化疗疗效及预后的关系 见表 2, 图 3。本研究中, 83 例 DLBCL 中, CR 者 47 例。IQGAP2, CDC42 阳性表达组 CR 率明显低于 IQGAP2, CDC42 阴性表达组 (均 $P < 0.05$)。随访过程中, 死亡 31 例,

失访1例。IQGAP2, CDC42 阳性表达组三年总体生存率均明显低于 IQGAP2, CDC42 阴性表达组患者 (均 $P < 0.05$)。

表 1 IQGAP2, CDC42 表达与 DLBCL 组患者临床病理特征的关系 [n(%)]

类别	n	IQGAP2 阳性	χ^2	P	CDC42 阳性	χ^2	P	
性别	男	43	39 (90.70)	3.642	0.056	39 (90.70)	1.918	0.166
	女	40	30 (75.00)			32 (80.00)		
年龄 (岁)	> 60	32	28 (87.50)	0.708	0.400	29 (90.63)	1.088	0.297
	≤ 60	51	41 (80.39)			42 (82.35)		
B 症状	有	44	36 (81.82)	0.115	0.734	36 (81.82)	1.050	0.306
	无	39	33 (84.62)			35 (89.74)		
节外侵犯	有	54	48 (88.89)	3.652	0.056	47 (87.04)	0.279	0.597
	无	29	21 (72.41)			24 (82.76)		
Hans 分型	GCB 型	33	23 (69.70)	5.535	0.019	25 (75.76)	4.241	0.039
	非 GCB 型	50	45 (90.00)			46 (92.00)		
Ann Arbor 分期	I ~ II	35	25 (71.43)	5.912	0.015	26 (74.29)	6.200	0.013
	III ~ IV	48	44 (91.67)			45 (93.75)		
IPI 评分 (分)	0 ~ 2	33	29 (87.88)	0.880	0.348	26 (78.79)	2.021	0.155
	3 ~ 5	50	40 (80.00)			45 (90.00)		
LDH (U/L)	≥ 245	41	36 (87.80)	1.261	0.261	37 (90.24)	1.448	0.229
	< 245	42	33 (78.57)			34 (80.95)		

表 2 IQGAP2, CDC42 表达与 DLBCL 患者短期化疗疗效及预后的关系 [% (n)]

类别	IQGAP2		χ^2	P	CDC42		χ^2	P
	阳性组 (n=69)	阴性组 (n=14)			阳性组 (n=71)	阴性组 (n=12)		
CR 率 (%)	50.72 (35/69)	85.71 (12/14)	5.801	0.016	50.70 (36/71)	91.67 (11/12)	7.013	0.008
3 年总体生存率 (%)	56.52 (39/69)	85.71 (12/14)	4.318	0.035	56.34 (40/71)	91.67 (11/12)	4.963	0.017

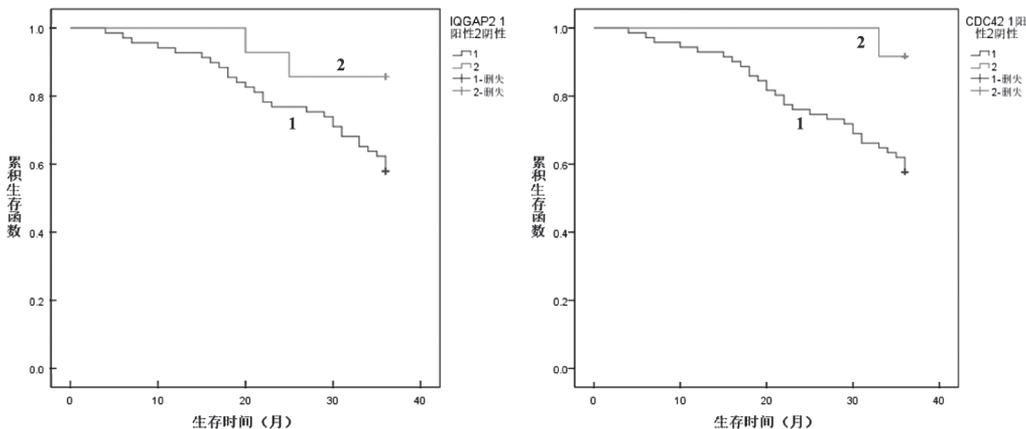


图 3 IQGAP2, CDC42 蛋白表达对 DLBCL 患者预后的影响

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响 DLBCL 预后的因素 见表 3, 4。以 DLBCL 患者的生存预后为因变量 (1=死亡, 0=存活, t=时间), 进

行单因素及多因素 COX 分析, 结果 Ann Arbor 分期 III ~ IV 期、IQGAP2 阳性、CDC42 阳性是影响 DLBCL 患者生存预后的独立危险因素。

表3 单因素 COX 比例风险回归模型

类别	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	> 60 岁 vs \leq 60 岁	0.154	0.146	1.056	0.642	1.162	0.873 ~ 1.547
性别	男 vs 女	0.188	0.176	1.141	0.581	1.207	0.855 ~ 1.704
B 症状	有 vs 无	0.168	0.132	1.620	0.409	1.183	0.913 ~ 1.532
结外侵犯	有 vs 无	0.251	0.202	1.544	0.514	1.285	0.865 ~ 1.910
IPI 评分	3 ~ 5 分 vs 0 ~ 2 分	0.171	0.151	1.282	0.566	1.186	0.883 ~ 1.595
Ann Arbor 分期	III ~ IV 期 vs I ~ II 期	0.566	0.196	8.339	0.000	1.761	1.199 ~ 2.586
LDH	\geq 245 U/L vs <245 U/L	0.349	0.182	3.677	0.135	1.418	0.992 ~ 2.025
IQGAP2	阳性 vs 阴性	0.641	0.181	12.542	0.000	1.898	1.331 ~ 2.707
CDC42	阳性 vs 阴性	0.717	0.214	11.226	0.000	2.048	1.347 ~ 3.116

表4 多因素 COX 比例风险回归模型

类别	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
Ann Arbor 分期	0.481	0.236	4.154	0.030	1.618	1.019 ~ 2.569
IQGAP2	0.711	0.281	6.402	0.001	2.036	1.174 ~ 3.532
CDC42	0.567	0.234	5.871	0.006	1.763	1.114 ~ 2.789

3 讨论

DLBCL 属于 B 细胞淋巴瘤, 中老年人群多见, 主要表现为快速增大的淋巴结, 结外肿块及全身症状, 特点为高侵袭性、强异质性, 往往导致正常淋巴结结构的弥漫性破坏^[9]。DLBCL 治疗以化疗为主, 近年来随着新的治疗方法的出现, 很多患者得到长期持续缓解, 但由于 DLBCL 是恶性程度较高的肿瘤, 仍有 30% ~ 40% 的患者出现肿瘤复发、难治和肿瘤进展^[3, 10]。深入研究 DLBCL 的疾病机制, 寻找能够评估化疗疗效及预测临床生存预后的肿瘤标志物, 具有重要的临床意义。

IQGAP2 是一种 GTP 酶活化蛋白, 结构上包含 IQ 结构域及多聚脯氨酸结构域, 参与细胞骨架重构、胞质分裂和恶性肿瘤等病理生理学过程^[11-12]。本研究中, DLBCL 中 IQGAP2 蛋白表达升高, 与不良临床病理特征有关, 提示 IQGAP2 参与 DLBCL 的肿瘤发生发展。既往研究发现, DLBCL 中 IQGAP2 mRNA 明显升高, 与本研究报道一致^[13]。DLBCL 中 IQGAP2 的表达升高与微小 RNA 的调控异常有关。研究表明, miR-10b-5p 结合 IQGAP2 mRNA 的 3' 非编码区, 降低 IQGAP2 mRNA 的稳定性, 而肿瘤发生时 miR-10b-5p 显著下调, 导致 IQGAP2 mRNA 稳定性增加, IQGAP2 的蛋白表达上调促进肿瘤细胞的增殖及侵袭^[4]。此外, IQGAP2 的表达能够调控肿瘤免疫微环境, 促进肿瘤免疫逃逸, 导致肿瘤进展。有学者报道, DLBCL 中 IQGAP2 的表达升高能够促进肿瘤微环境中免疫抑制细胞如调节性 T 细胞及 M2 型巨噬细胞的免疫浸润, 上调免

疫抑制分子如程序性死亡因子 1、程序性死亡因子配体 1 的表达, 引起肿瘤微环境中 CD8⁺T 淋巴细胞数目减少, CD8⁺T 分泌穿孔素及颗粒酶减少, 肿瘤发生免疫逃逸^[13]。尚有研究表明, IQGAP2 可通过促进细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶 /mTOR 通路的活化, 促进非 GCB 型 DLBCL 肿瘤细胞的过度增殖, 肿瘤细胞凋亡减少, 促进 DLBCL 肿瘤的恶性进展^[14]。这与本研究中非 GCB 型 DLBCL 中 IQGAP2 的表达较高的结果一致。本研究中, IQGAP2 阳性的 DLBCL 患者 CR 率明显较低, 表明检测 DLBCL 中 IQGAP2 表达有助于评估联合化疗的有效性。分析其原因, IQGAP2 表达升高能够增加 DLBCL 肿瘤细胞化疗治疗的耐药性, 降低联合化疗治疗的 CR 率。KUMAR 等^[15]报道, IQGAP2 能够激活血管内皮生长因子受体 2 及下游 AKT 通路, 诱导肿瘤细胞上皮间质转化的发生及肿瘤血管生成, 促进肿瘤对化疗药物抵抗的发生。本研究中, IQGAP2 阳性表达 DLBCL 患者生存预后较差, 是影响 DLBCL 不良预后的独立因素。笔者分析, 一方面是 IQGAP2 阳性表达肿瘤细胞恶性程度高, 肿瘤增殖及侵袭转移能力较强, 预后较差。另一方面, IQGAP2 表达升高参与促进化疗耐药性形成, 降低化疗治疗效果, 导致患者不良预后。因此, IQGAP2 可能是一种新的化疗疗效评估和预后判断的肿瘤标志物, 有利于辅助临床医生对 DLBCL 的临床治疗及预后判断。

CDC42 是 Rho 家族的一种小 G 蛋白, 具有 GTP 酶活性, 是重要的信号传导分子。CDC42 能

够在表皮生长因子等刺激下,促进肌动蛋白富集于细胞膜,导致细胞极化状态的形成^[16-17]。近年来发现,在胰腺癌、胃癌等恶性肿瘤中CDC42表达上调,其作为一种肿瘤促进因子,抑制细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子p21,促进肿瘤细胞由G1期向S期转换,导致肿瘤过度增殖^[18]。本研究中,DLBCL中CDC42表达明显上调,与DLBCL不良临床病理特征有关,提示CDC42的表达参与促进DLBCL的肿瘤发生及疾病进展。分析其机制,肿瘤的无限增殖导致细胞处于缺血缺氧的微环境中,引起缺氧诱导因子1A表达升高,缺氧诱导因子1A能够直接进入细胞核,结合CDC42基因的启动子区域,促进CDC42基因的mRNA及蛋白表达,导致肿瘤的恶性增殖和转移^[19]。此外,CDC42作为GTP酶信号通路的分子开关,能激活下游丝裂原活化的蛋白激酶、c-Jun氨基端激酶等信号通路,促进肿瘤细胞骨架重排、细胞迁移及细胞增殖^[16-18]。尚有研究报道,CDC42的过度表达能够通过促进基质金属蛋白酶9的表达,诱导细胞外基质降解,增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[16]。本研究中,CDC42阳性患者联合化疗的CR率明显较低,提示CDC42的表达影响DLBCL患者化疗治疗的敏感性。研究表明,化疗耐药的肿瘤细胞中CDC42表达明显升高,CDC42通过激活信号转导子和转录激活子3,促进多药耐药基因的表达,促进化疗药物的排出,降低化疗药物治疗的有效性,导致化疗耐药性形成^[20]。此外,本研究中,CDC42阳性表达DLBCL患者预后较差,表明CDC42为新的评估DLBCL患者预后的肿瘤标志物。分析其原因,CDC42阳性表达的DLBCL患者对联合化疗治疗的敏感性较差,导致患者不良生存预后。临床上,医师可根据CDC42的表达,对DLBCL临床预后进行评估,在化疗期间及时调整化疗方案及化疗药物的剂量,从而提高化疗治疗的效果,延长DLBCL患者的生存时间。

综上所述,DLBCL中IQGAP2, CDC42表达升高,两者表达与Ann Arbor临床分期、Hans分型有关,共同参与DLBCL的肿瘤进展。DLBCL中IQGAP2, CDC42阳性表达患者联合化疗的CR率明显较低,是影响DLBCL患者不良生存预后的独立危险因素。本研究也存在一定的不足,首先,本研究样本量有限,未能对不同病理亚型患者进行分层分析,有待今后扩大样本含量,进一步研究。此外,目前IQGAP2, CDC42在DLBCL中的具体作用的分子机制尚不明确,两者是否能够成为新的潜在治疗靶点,有待今后进行深入的机制研究。

参考文献:

[1] ZELENETZ A D, GORDON L I, ABRAMSON J S, et

- al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, Version 3.2019[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019, 17(6): 650-661.
- [2] 陈思言, 张伶俐, 杨丽华. 弥漫性大B细胞淋巴瘤组织中miR-448和KDM2B的水平表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 128-133.
- CHEN Siyan, ZHANG Lingli, YANG Lihua. Expression levels and clinical significance of miR-448 and KDM2B in diffuse large B-cell lymphoma tissues[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 128-133.
- [3] ZHANG Li, YANG Shengye, QI-LI Fengrong, et al. Administration of isoliquiritigenin prevents nonalcoholic fatty liver disease through a novel IQGAP2-CREB-SIRT1 axis[J]. Phytotherapy Research, 2021, 35(7): 3898-3915.
- [4] WANG Daoliang, WANG Zhuo, ZHANG Lijun, et al. LncRNA PDCD4-AS1 alleviates triple negative breast cancer by increasing expression of IQGAP2 via miR-10b-5p[J]. Translational Oncology, 2021, 14(1): 100958.
- [5] XIE Yanyun, ZHENG Linfeng, TAO Lijian. Downregulation of IQGAP2 correlates with prostate cancer recurrence and metastasis[J]. Translational Oncology, 2019, 12(2): 236-244.
- [6] ZHANG Yu, LI Jun, LAI Xingning, et al. Focus on CDC42 in breast cancer: new insights, target therapy development and non-coding RNAs[J]. Cells, 2019, 8(2): 146.
- [7] ZHU Zhonglin, YU Zhilong, RONG Zeyin, et al. The novel GINS4 axis promotes gastric cancer growth and progression by activating Rac1 and CDC42[J]. Theranostics, 2019, 9(26): 8294-8311.
- [8] CHESON B D, HORNING S J, COIFFIER B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas[J]. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17(4): 1244-1257.
- [9] 薛妞艳, 孙凤玲, 刘文博. 弥漫大B细胞淋巴瘤骨髓侵犯的异质性与病理特征[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(2): 1448-1451.
- XUE Niuyan, SUN Fengling, LIU Wenbo. Heterogeneity and pathological features of bone marrow invasion in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2019, 26(12): 1448-1451.
- [10] CHAPUY B, STEWART C, DUNFORD A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. Nature Medicine, 2018, 24(5): 679-690.
- [11] KUMAR D, PATEL S A, HASSAN M K, et al. Reduced IQGAP2 expression promotes EMT and inhibits apoptosis by modulating the MEK-ERK and p38 signaling in breast cancer irrespective of ER status[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 389.
- [12] 刘飞能, 夏成兴, 欧译天, 等. 支架蛋白家族IQGAP在肿瘤中的生物学功能研究进展[J]. 生物技术通讯, 2020, 31(6): 775-780.
- LIU Feineng, XIA Chengxing, OU Yitian, et al.

- Research progress on the biological function of scaffold protein family IQGAP in tumor[J]. *Letters in Biotechnology*, 2020, 31(6): 775-780.
- [13] TANG Tianjiao, WANG Jing, ZHANG Lidan, et al. IQGAP2 acts as an independent prognostic factor and is related to immunosuppression in DLBCL[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 603.
- [14] SONG Fei, KOTOLLOSHI R, GAJDA M, et al. Reduced IQGAP2 promotes bladder cancer through regulation of MAPK/ERK pathway and cytokines[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(21): 13508.
- [15] KUMAR D, PATEL S A, KHAN R, et al. IQ motif-containing GTPase-activating protein 2 inhibits breast cancer angiogenesis by suppressing VEGFR2-AKT signaling[J]. *Molecular Cancer Research*, 2022, 20(1): 77-91.
- [16] MURPHY N P, BINTI AHMAD MOKHTAR A M, MOTT H R, et al. Molecular subversion of CDC42 signalling in cancer[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2021, 49(3): 1425-1442.
- [17] MILLER K E, KANG P J, PARK H O. Regulation of Cdc42 for polarized growth in budding yeast[J]. *Microbial Cell*, 2020, 7(7): 175-189.
- [18] RAMOS-ÁLVAREZ I, LEE L, JENSEN R T. Group II p21-activated kinase, PAK4, is needed for activation of focal adhesion kinases, MAPK, GSK3, and β -catenin in rat pancreatic acinar cells[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020, 318(3): G490-G503.
- [19] YAN Shushan, REN Xiaoxia, YANG Jinghan, et al. Exosomal miR-548c-5p regulates colorectal cancer cell growth and invasion through HIF1A/CDC42 axis[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2020, 13: 9875-9885.
- [20] NGUYEN P, CHAKRABARTI J, LI Yuan, et al. Rational targeting of CDC42 overcomes drug resistance of multiple myeloma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 958.
- 收稿日期: 2023-02-19
修回日期: 2023-03-16

(上接第 57 页)

- [8] GARCIA J S. Prospects for venetoclax in myelodysplastic syndromes[J]. *Hematology-Oncology Clinics of North America*, 2020, 34(2): 441-448.
- [9] LIU Jin, LIANG Long, LI Xin, et al. AICAR suppresses cell proliferation and synergizes with decitabine in myelodysplastic syndrome via DNA damage induction[J]. *Biotechnology Letters*, 2021, 43(6): 1131-1142.
- [10] ZHAO Fang, WANG Jie, YAO Liu, et al. Synergistic inhibitory effect of Smo inhibitor jervine and its combination with decitabine can target Hedgehog signaling pathway to inhibit myelodysplastic syndrome cell line[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 518-528.
- [11] SHARMA P, POLLYEA D A. Shutting down acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with BCL-2 family protein inhibition[J]. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 2018, 13(4): 256-264.
- [12] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 白血病专家委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则 (2021 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(12): 710-718. Leukemia Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Clinical practice guideline principles for treatment of hematologic malignancies with venetoclax (2021 edition) [J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2021, 30(12): 710-718.
- [13] CHOI J H, BOGENBERGER J M, TIBES R. Targeting apoptosis in acute myeloid leukemia: current status and future directions of BCL-2 inhibition with venetoclax and beyond[J]. *Targeted Oncology*, 2020, 15(2): 147-162.
- [14] MORADIPOUR A, DARIUSHNEJAD H, AHMADIZADEH C, et al. Dietary flavonoid carvacrol triggers the apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells via the p53/Bax/Bcl-2 axis[J]. *Medical Oncology*, 2022, 40(1): 46.
- [15] 张丽丽, 欧亚, 元小冬, 等. 脂肪基质细胞诱导分化为星形胶质细胞过程中 Bax/Bcl-2 蛋白与细胞凋亡 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(31): 4982-4987. ZHANG Lili, OU Ya, YUAN Xiaodong, et al. Bax/Bcl-2 protein and apoptosis during adipose-derived stromal cell differentiation into astrocytes[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(31): 4982-4987.
- [16] LUO Zhen, XU Xue, SHO T, et al. ROS-induced autophagy regulates porcine trophectoderm cell apoptosis, proliferation, and differentiation[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2019, 316(2): C198-C209.
- [17] NGUYEN L X T, TROADEC E, KALVALA A, et al. The Bcl-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(8): 14040-14049.
- [18] YUN H R, JO Y H, KIM J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3289.
- [19] 王冬琴, 许鸣, 陆嘉惠. 细胞自噬在骨髓增生异常综合征发病机制中的作用 [J]. *医学综述*, 2019, 25(14): 2837-2841, 2849. WANG Dongqin, XU Ming, LU Jiahui. Role of autophagy in pathogenesis of myelodysplastic syndrome[J]. *Medical Recapitulate*, 2019, 25(14): 2837-2841, 2849.
- [20] VISHNUPRIYA S, PRIYA DHARSHINI L C, SAKTHIVEL K M, et al. Autophagy markers as mediators of lung injury-implication for therapeutic intervention[J]. *Life Sciences*, 2020, 260: 118308.
- 收稿日期: 2022-09-26
修回日期: 2023-03-08