

TIMP-2 基因 418 C>G 位点多态性与非小细胞肺癌易感性的相关性研究

刘雪梅, 沈娜 (遂宁市中心医院肿瘤内科, 四川遂宁 629000)

摘要: 目的 探讨组织金属蛋白酶抑制剂-2 (TIMP-2) 基因 418 C>G 位点多态性与非小细胞肺癌 (NSCLC) 易感性的关系。方法 选择 2021 年 5 月~2023 年 5 月于遂宁市中心医院收治的 167 例 NSCLC 患者作为观察组, 选择同期于该院进行体检的 183 例健康者作为对照组。比较两组的一般资料及分析 TIMP-2 基因多态性。检测并比较两组 TIMP-2 基因多态性位点基因型及等位基因频率分布。再通过 Logistic 回归分析 TIMP-2 基因 418 C>G 位点与 NSCLC 的相关性。结果 观察组的 BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$ 占比 (67.07%) 和吸烟人数占比 (61.08%) 高于对照组 (44.26% 和 40.44%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=18.356, 14.881$, 均 $P < 0.001$)。变异型 GG 纯合子产生的 3 个长度为 230bp, 51bp 和 23bp 的片段, 野生型 CC 纯合子产生长度为 253bp 和 51bp 的片段, 杂合子 GC 产生的 4 个长度为 253bp, 230bp, 51bp 和 23bp 的片段, 其中 51bp 和 23bp 片段不显示, TIMP-2 418 C>G 基因一致性为 100%。基因分型频率满足 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($P > 0.05$)。观察组 TIMP-2 基因型 CC, GC, GG 基因频率分别为 10.18%, 41.92% 和 47.90%, 对照组分别为 4.37%, 37.70% 和 57.92%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.163, P=0.046$)。观察组 TIMP-2 等位基因 C, G 频率分别为 31.14%, 68.86%, 对照组分别为 23.22%, 76.78%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.549, P=0.018$)。与对照组比较, Logistic 回归分析发现携带 C 等位基因明显增加人群患 NSCLC 的发病风险 (OR=2.669, 95%CI: 1.478 ~ 2.936, $P < 0.01$); 与 GG+GC 型组相比, CC 型基因患者的染色体核型预后不良占比、国际预后积分系统 (IPSS) 危险分组中高危占比、C 反应蛋白 (CRP) 以及降钙素原 (PCT) 水平升高, 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=3.633 \sim 11.249$, 均 $P < 0.001$); 中性粒细胞绝对计数 (ANC)、血红蛋白 (HGB)、血小板 (PLT) 水平降低, 差异具有统计学意义 ($t=4.760, 2.015, 2.212$, 均 $P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析结果显示, CC 型基因、染色体核型、IPSS 危险分组、ANC, HGB, PLT, CRP, PCT 均为 NSCLC 患者预后不良的危险因素 (Wald $\chi^2=3.072 \sim 17.611$, 均 $P < 0.05$)。多因子降维法 (MDR) 结果显示, 对于 NSCLC 发生风险, 具有 ANC, HGB, PLT, CRP 以及 PCT 水平异常和 TIMP-2 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群的 2.650 倍。结论 TIMP-2 基因 418 C>G 位点的 CC 基因型和 C 等位基因携带与 NSCLC 的发病风险有显著相关性, 是 NSCLC 的独立危险因素。

关键词: 组织金属蛋白酶抑制剂-2 基因; 基因多态性; 非小细胞肺癌; 易感性

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-041-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.008

Study on the Correlation between Polymorphism of TIMP-2 Gene 418 C>G Locus and Susceptibility to NSCLC

LIU Xuemei, SHEN Na (Department of Oncology, Suining Central Hospital, Sichuan Suining 629000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between 418 C>G polymorphism of tissue metalloproteinase inhibitor-2 (TIMP-2) gene and susceptibility to non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 167 patients with NSCLC admitted to Suining Central Hospital from May 2021 to May 2023 were selected as the observation group, and 183 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The general data of the two groups were compared and the polymorphism of the TIMP-2 gene was analyzed. The genotype and allele frequency distribution of the polymorphic locus of the TIMP-2 gene were detected and compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the correlation between TIMP-2 gene 418 C>G site and NSCLC. **Results** The proportion of BMI $\geq 24\text{kg/m}^2$ and smoking in the observation group were 67.07% and 61.08%, respectively, which were 44.26% and 40.44% in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=18.356, 14.881$, all $P < 0.001$). The variant GG homozygote produced three fragments of 230bp, 51bp and 23bp in length, the wild-type CC homozygote produced 253bp and 51bp in length, and the heterozygous GC produced four pieces of 253bp, 230bp, 51bp and 23bp in length. The 51bp and 23bp fragments were not shown, and the TIMP-2 418 C>G gene identity was 100%. The genotype frequencies met the

作者简介: 刘雪梅 (1990-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤综合治疗, E-mail:327790460@qq.com。

通讯作者: 沈娜 (1987-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤综合治疗, E-mail:9205858266@qq.com。

Hardy-Weinberg genetic equilibrium ($P>0.05$). The frequencies of CC, GC and GG of the TIMP-2 genotype in the observation group were 10.18%, 41.92% and 47.90%, respectively, and those in the control group were 4.37%, 37.70% and 57.92%, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.163$, $P=0.046$). The frequencies of the C and G alleles of TIMP-2 in the observation group were 31.14% and 68.86%, respectively, and those in the control group were 23.22% and 76.78%, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.549$, $P=0.018$). Compared with the control group Logistic regression analysis showed that genotype carrying the C allele significantly increased the risk of NSCLC (OR=2.669, 95%CI: 1.478 ~ 2.936, $P<0.01$). Compared with the GG+GC group, the proportion of patients with CC genotype who had poor chromosome karyotype prognosis, the proportion of high-risk group in the International Prognostic Scoring System (IPSS) risk group and the levels of CRP and PCT were increased, and the differences were statistically significant ($t=3.633 \sim 11.249$, all $P<0.001$). Absolute neutrophil count (ANC), Haemoglobin (HGB) and Platelet (PLT) decreased, and the differences were statistically significant ($t=4.760, 2.015, 2.212$, all $P<0.05$). Multivariate COX regression analysis showed that CC genotype, chromosome karyotype, IPSS risk group, ANC, HGB, PLT, CRP, and PCT were risk factors for poor prognosis in NSCLC (Wald $\chi^2=3.072 \sim 17.611$, all $P<0.05$). The results of the multifactor dimensionality reduction (MDR) method showed that the interaction combination of abnormal ANC, HGB, PLT, CRP, and PCT levels and TIMP-2 gene polymorphism was 2.650 times higher than that of NSCLC. **Conclusion** The CC genotype and C allele of the 418 C>G locus of TIMP-2 gene are significantly associated with the risk of NSCLC and are independent risk factors for NSCLC.

Keywords: tissue metalloproteinase inhibitor-2 gene; gene polymorphism; non-small cell lung cancer; susceptibility

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,严重危害着人类的生命健康。从组织学上看,分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),后者占肺癌的85%^[1]。NSCLC是一种常见的致死性肺癌,其发病率和死亡率在全球范围内呈现不断上升趋势。其发病原因目前仍未完全了解,但长期吸烟被认为是NSCLC的主要致病因素之一^[2]。此外,空气污染、职业暴露、遗传因素等也与NSCLC发病有一定关联。对于NSCLC的常规治疗方式包括手术切除、放疗和化疗,但这些治疗方法的效果依赖于患者的病情、年龄、性别、身体状况、肿瘤的大小、位置和扩散程度等多种因素,因此需要制定个性化的治疗方案^[3]。近年来,越来越多的研究表明,基因多态性在NSCLC的易感性中发挥着重要作用^[4]。组织金属蛋白酶抑制剂-2(tissue metalloproteinase inhibitor-2, TIMP-2)基因编码的蛋白是一种重要的金属蛋白酶抑制剂,在许多细胞活动过程中发挥着重要的调控作用^[5]。已经有研究表明,TIMP-2基因的多态性与多种肿瘤的发病和发展有关^[6]。然而,TIMP-2基因在NSCLC易感性方面的作用尚不清楚。因此,本研究旨在探讨TIMP-2基因418 C>G位点多态性与NSCLC的关系,并为揭示NSCLC的发病机制提供新的线索,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择2021年5月~2023年5月于遂宁市中心医院收治的167例NSCLC患者作为观察组。纳入标准:①经病理学/细胞学确诊为NSCLC;②年龄18~75岁;③肺功能可耐受手术、放疗、化疗;④首次确诊或既往治疗与研究无关;

⑤影像学显示肺部原发或复发肿瘤。排除标准:①其他恶性肿瘤或在治疗中;②有严重肝、肾、心衰等疾病;③肺不张、纤维化等影响手术情况;④无法遵循研究协议或曾参与过类似试验;⑤妊娠或哺乳期女性。同期选183例健康体检者为对照组。收集临床信息,包括性别、年龄、体重指数(BMI)值、国际预后积分系统(international prognostic scoring system, IPSS)危险分极及肿瘤标志物检查结果等。观察组的BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ [67.07% (112/167)],吸烟人数占比[61.07% (102/167)]高于对照组[44.26% (81/183), 40.44% (74/183)],差异具有统计学意义($\chi^2=18.356, 14.881$, 均 $P<0.001$);观察组与对照组在年龄(61.23 ± 12.56 岁 vs 59.65 ± 11.78 岁)、性别(男:女:132:35 vs 136:47)、饮酒(89例 vs 96例)、遗传病史(17例 vs 9例)方面差异无统计学意义($t=1.214$, $\chi^2=1.087, 0.024, 3.515$, 均 $P>0.05$);其中鳞状细胞癌91例、腺癌53例、其他癌23例。本研究经遂宁市中心医院伦理委员会审核批准(审批号:23VD4564HG),患者及患者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 全自动血液细胞分析仪(迈瑞BC-5180), ABI7500多重聚合酶链式反应(PCR)基因扩增仪(美国ABI公司), JY600+电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司), JS-780A全自动凝胶成像分析仪(上海培清科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 DNA提取: 采集受试者空腹静脉血5ml(EDTA抗凝),用Wizard genomic DNA purification kit

(Promega)提取单核细胞中的基因组DNA,并低温保存。通过Haploview 4.3软件,基于 $r^2 \geq 0.8$ 和最小等位基因频率 >0.1 标准,从基因分型结果中筛选出TIMP-2的标签SNP位点。

1.3.2 基因型检测:利用PCR扩增目的基因。PCR扩增的总体积为35 μ l,其中每个引物、Master Mix和模板DNA各为10pmol。热循环条件为94 $^{\circ}$ C 2min,然后在94 $^{\circ}$ C 1min,52 $^{\circ}$ C 1min,72 $^{\circ}$ C 31min下进行35次循环,最后在72 $^{\circ}$ C 5min下延伸。PCR产物用2~4个单位的Hinf I限制性内切酶在10 \times Fast Digest Buffer中37 $^{\circ}$ C 1h,最终体积为30 μ l。通过3g/dl溴化乙锭琼脂糖凝胶分离确定PCR产物的酶切模式。15g/L琼脂糖凝胶电泳:180V 20min。使用ABI 3500测序仪对扩增产物进行测序,并与标准序列进行比对,基因突变结果采用Sequencing Analysis 5.4版软件进行结果分析。

1.3.3 外周血细胞检测:取空腹静脉血3~4ml置于EDTA抗凝管中,8h内完成检测,采用全自动血液细胞分析仪(仪器定期校准)检测中性粒细胞绝对计数(ANC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT),严格按照标准操作流程,取三次平均值。

1.3.4 随访:通过电话或病历查询形式进行随访,随访时间截止至2023年5月。预后不良:转化为重症或死亡。

1.4 统计学分析 应用SPSS 25.0软件数据分析,使用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,采用 t 检验和比值比(OR)计算风险比例与95%可信区间(CI)。使用 n (%)表示计数资料,采用 χ^2 检验进行组间比较。以二元Logistic回归分析结果进行相乘及多因子降维法(multiplication and dimensionality reduction, MDR)的交互作用分析。 $P<0.05$ 为

表1 两组TIMP-2基因多态性位点基因型及等位基因频率分布[%(n)]

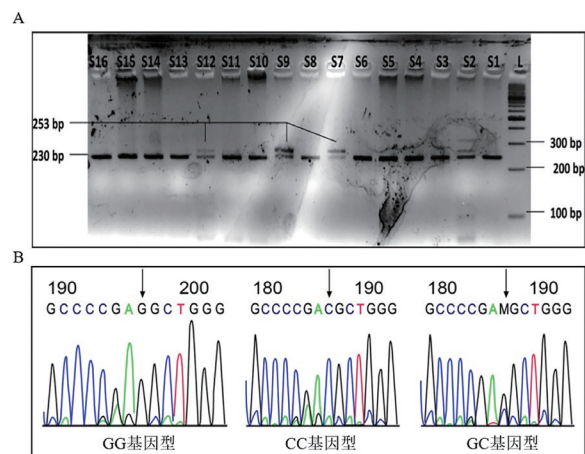
组别	n	基因型			χ^2	P	等位基因		χ^2	P
		CC	GC	GG			C	G		
观察组	167	10.18 (17)	41.92 (70)	47.90 (80)	6.163	0.046	31.14 (104)	68.86 (230)	5.549	0.018
对照组	183	4.37 (8)	37.70 (69)	57.92 (106)			23.22 (85)	76.78 (281)		

2.3 TIMP-2基因型与NSCLC发病风险的关系 见表2。Logistic回归分析TIMP-2基因型在不同基因模型下的结果显示,共显性模型中,TIMP-2的CC基因型增加NSCLC的发病风险,校正性别、年龄、吸烟因素后,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。显性基因模型中,TIMP-2的GC+CC基因型使NSCLC的患病风险增加4.668倍,校正混杂因素后,差异具有统计学意义($P<0.01$)。隐性基因模型中,TIMP-2的CC基因型患NSCLC的风险是GG+GC

差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TIMP2基因多态性分析及HardyWeinberg遗传平衡检验 变异型GG纯合子产生3个长度为230bp,51bp和23bp的片段,野生型CC纯合子产生2个长度为253bp和51bp的片段,杂合子GC产生4个长度为253bp,230bp,51bp和23bp的片段,其中51bp和23bp片段不显示,见图1A。测序结果用Sequencing Analysis 5.4版软件进行对比,共发现1个SNP位点,TIMP-2 418 C>G基因一致性为100%,见图1B。经Hardy-Weinberg平衡检验,TIMP-2 418 C>G各基因型分布符合Hardy-Weinberg定律($P>0.05$),这提示TIMP-2 418 C>G各基因型具有良好的代表性。



A: TIMP-2 418 C>G基因型电泳图; B: TIMP-2 418 C>G基因DNA测序结果。

图1 TIMP-2 418 C>G基因多态性分析

2.2 两组TIMP-2基因多态性位点基因型及等位基因频率分布比较 见表1。观察组与对照组基因型、等位基因型比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

基因型的2.403倍,校正性别、年龄、吸烟因素后,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。等位基因模型中C等位基因明显增加人群患NSCLC的风险,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 观察组中TIMP-2显性基因模型与NSCLC临床特征之间的关系 根据NSCLC患者的肿瘤特征分组,通过Logistic回归分析显性基因模型与NSCLC临床特征的关系。结果显示,TIMP-2的GG基因型($n=80$)及CC+GC基因型($n=87$)与

NSCLC 的临床 III+IV 期（57 例 vs 56 例）、病理类型腺癌（51 例 vs 35 例）及淋巴结转移（67 例 vs 72 例）、遗传病史（7 例 vs 10 例）、饮酒（30 例 vs 59 例）、肿瘤大小> 3cm（40 例 vs 42 例）和肿瘤高分化（47 例 vs 41 例）无明显相关性，差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。

表 2 TIMP-2 基因型与 NSCLC 发病风险的关系 [n (%)]							
模型	基因型	观察组 ($n=167$)	对照组 ($n=183$)	OR (95%CI)	P	OR (95%CI) *	P^*
共显性模型	GG	80 (47.90)	106 (57.92)	1.000		1.000	
	GC	70 (41.92)	69 (37.70)	4.744 (4.478 ~ 5.157)	< 0.01	4.754 (4.513 ~ 5.236)	< 0.01
	CC	17 (10.18)	8 (4.37)	6.816 (6.157 ~ 7.850)	< 0.01	6.413 (5.865 ~ 7.423)	< 0.01
显性模型	GG	80 (47.90)	106 (57.92)	1.000		1.000	
	CC+GC	87 (52.10)	77 (42.08)	4.668 (3.438 ~ 5.019)	< 0.01	4.568 (3.336 ~ 5.001)	< 0.01
隐性模型	GC+GG	150 (89.82)	175 (95.63)	1.000		1.000	
	CC	17 (10.18)	8 (4.37)	2.403 (1.169 ~ 2.961)	< 0.01	2.213 (1.032 ~ 2.765)	< 0.01
等位基因模型	G	230 (68.86)	281 (76.78)	1.000		1.000	
	C	104 (31.14)	85 (23.22)	2.669 (1.478 ~ 2.936)	< 0.01	-	-

注：* 是校正年龄、性别、吸烟等混杂因素后。

2.5 TIMP-2 不同等位基因型 NSCLC 患者的临床特征比较 见表 3。CC 型基因患者与 GG+GC 型基因患者的染色体核型、IPSS 危险分组、ANC，HGB，PLT，CRP 以及 PCT 水平的差异具有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。两组患者年龄、性别、病理分期的差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。

表 3 TIMP-2 不同等位基因型 NSCLC 患者的临床特征比较 [$\bar{x}\pm s$, n (%)]					
类 别		CC ($n=17$)	GG+GC ($n=150$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)		63.09 \pm 8.58	64.31 \pm 9.28	0.517	0.606
性别	男	11 (64.71)	121 (80.67)	2.348	0.125
	女	6 (35.29)	29 (19.33)		
病理分期	I	7 (41.18)	65 (43.33)	0.522	0.914
	II	5 (29.41)	52 (34.67)		
	III	3 (17.65)	19 (12.67)		
	IV	2 (11.76)	14 (9.33)		
染色体核型	预后良好	9 (52.93)	87 (58.00)	11.185	0.011
	预后不良	5 (29.41)	14 (9.33)		
	预后中等	2 (11.76)	5 (3.33)		
	未获得	1 (5.90)	44 (29.34)		
IPSS 危险分组	低危	4 (23.53)	83 (55.33)	11.249	0.010
	中危 -I	2 (11.76)	26 (17.33)		
	中危 -II	4 (23.53)	10 (6.67)		
	高危	4 (23.53)	13 (8.67)		
IPSS-R 危险分组	未获得	3 (17.65)	18 (12.00)	5.027	0.170
	极低危	2 (11.76)	53 (35.33)		
	低危	2 (11.76)	22 (14.66)		
	中危	2 (11.76)	16 (10.67)		
	高危	5 (29.41)	10 (6.67)		
	极高危	5 (29.41)	0 (0.00)		
ANC ($\times 10^9/L$)		1.36 \pm 0.26	1.97 \pm 0.52	4.760	<0.001
HGB (g/L)		65.02 \pm 20.10	75.86 \pm 21.12	2.015	0.046
PLT ($\times 10^9/L$)		86.36 \pm 26.65	100.48 \pm 24.75	2.212	0.028
CRP (mg/ml)		26.36 \pm 6.89	20.23 \pm 6.56	3.633	<0.001
PCT (ng/ml)		0.76 \pm 0.26	0.60 \pm 0.13	4.233	<0.001

2.6 NSCLC 患者预后不良的多因素 COX 回归分析 见表 4。以 NSCLC 患者预后情况为因变量，将表 3 中两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$) 的指标作为自变量，纳

入多因素 COX 回归分析。结果显示，CC 型基因、染色体核型、IPSS 危险分组、ANC，HGB，PLT，CRP，PCT 均为 NSCLC 患者预后不良的危险因素 (均 $P<0.05$)。

表 4 多因素 COX 回归分析					
因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
TIMP-2 (418 C>G) 基因型	1.196	0.285	17.611	3.307(1.018 ~ 4.537)	<0.001
染色体核型	1.693	0.466	13.199	3.635(1.458 ~ 9.066)	0.006
IPSS 危险分组	0.855	0.372	5.283	2.352(1.172 ~ 5.730)	0.005
ANC	1.013	0.256	15.658	2.753(1.014 ~ 3.031)	0.041
HGB	1.032	0.287	12.929	2.808(1.056 ~ 3.782)	0.036
PLT	0.985	0.321	9.415	2.677(1.125 ~ 6.801)	0.045
CRP	0.641	0.275	5.433	1.898(1.023 ~ 4.392)	0.033
PCT	0.624	0.356	3.072	1.867(1.405 ~ 6.801)	0.023

2.7 CRP，PCT，ANC，HGB 及 PLT 与 NSCLC 的关系 见表 5、6。校正年龄和性别后，分析 ANC，HGB，PLT，CRP 及 PCT 与 TIMP-2 (418 C>G) 多态性的交互作用。变量赋值情况： X_1 =ANC， X_2 =HGB， X_3 =PLT， X_4 =CRP， X_5 =PCT， X_6 =TIMP-2(418 C>G)。6 因子模型检验样本准确度为 69.19%，交叉验证一致性为 100%，模型交互效应显著性检验结果显示差异显著 ($P<0.05$)。可见，具有 ANC，HGB 以及 PLT 水平异常和 TIMP-2 (418 C>G) 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群 NSCLC 发生风险的 2.650 倍，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 5 多因子降维法交互模型			
模型	训练样本准确度	检验样本准确度	交叉验证一次性
X_1	0.577 5	0.576 6	8/10
X_1, X_2	0.588 5	0.554 2	5/10
X_1, X_2, X_3	0.727 5	0.563 2	6/10
X_1, X_2, X_3, X_4	0.586 3	0.553 0	9/10
X_1, X_2, X_3, X_4, X_5	0.724 5	0.562 1	4/10
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$	0.692 3	0.738 6	10/10

表 6 模型交互效应					
数据样本	敏感度	特异度	χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
训练样本	0.73	0.72	54.360	<0.001	2.859(2.043 ~ 3.925)
检验样本	0.69	0.76	5.564	0.032	2.645(1.431 ~ 5.540)
全数据集	0.78	0.69	58.536	<0.001	2.650(2.066 ~ 3.562)

3 讨论

NSCLC 是一种常见的肺癌类型，占据肺癌的 80% 以上^[7]。TIMP-2 是一种抑制金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMP) 的蛋白质，MMP 参与肺癌细胞的侵袭和转移^[8]。TIMP-2 基因的多态性可能影响 TIMP-2 的功能，从而影响肺癌的发生和发展^[9]。本研究通过对观察组和对照组的基因型频率、基因型分布、逻辑回归分析等方法，探讨了 TIMP-2 基因在 NSCLC 发病中的作用。

本研究观察组中 BMI ≥ 24 kg/m² 和吸烟人数的占比显著高于对照组，这与 NSCLC 的发病风险增加有关。肥胖和吸烟都是已知的肺癌危险因素，而本研究的发现进一步支持了这一点。TIMP-2 是一种重要的内源性金属蛋白酶抑制剂，位于 17q25 上，它可以抑制 MMP-2 的活性，防止 MMP-2 引起的基质降解和细胞浸润^[10]。TIMP-2 418 C>G 位点多态性位于启动子区域，已知对肿瘤的转录活性和发生有影响^[11]。在本研究中，TIMP-2 基因 CC 基因型频率分布在 NSCLC 患者中存在显著差异，说明 TIMP-2 基因的多态性与 NSCLC 的发病有密切联系，携带 C 等位基因的基因型是 NSCLC 发病风险增加的独立危险因素。这一发现与之前的研究^[12]相吻合，强调了基因多态性在肺癌易感性中的重要作用。TIMP-2 418G/C 多态性改变了基因的表达和空间构象^[13]。进一步的分析显示，与 GG+GC 型相比，CC 型基因患者的多项临床指标均表现出显著差异。这些患者染色体核型预后不良占比、IPSS 危险分组中高危占比、CRP 以及 PCT 水平均升高，而 ANC，HGB，PLT 水平则降低。这些差异反映了 CC 基因型患者在疾病进程中的特殊生理和病理变化，为我们理解 NSCLC 的发病机制提供了重要线索。多因素 COX 回归分析进一步证实了 CC 基因型以及其他多个因素均为 NSCLC 患者预后不良的危险因素。这提示在临床实践中应更加关注这些高危因素，以便更早地识别出预后不良的患者，并采取更有效的治疗措施。关于 CC 型基因对于 NSCLC 患者预后的影响，C 型基因表达量明显高于正常对照组，其与肺癌的发展和转移相关；另外，CC 型基因表达增加，同时伴随着 NF- κ B 信号通路的激活，导致肺癌细胞增殖能力提高^[14]。染色体核型是患者评估重要的因素之一，染色体异常是多数肿瘤的重要分子遗传学基础之一。IPSS 危险分组是评估骨髓增生异常综合征患者预后的重要指标，高风险组患者预后不良的可能性更大^[15]。ANC，

HGB, PLT 是血液学指标, 对于 NSCLC 患者的进展和预后有影响。ANC, HGB 以及 PLT 的降低与患者体内炎症的程度有关, 也可能是肿瘤的化疗抑制了造血的细胞系所致^[16]。CRP 和 PCT 都是炎症指标, 研究表明它们可以反映 NSCLC 患者的炎症水平。本研究结果显示, ANC, HGB, PLT, CRP 以及 PCT 均与 TIMP-2 418 C>G SNP 存在交互作用。于 NSCLC 发生风险, 具有 ANC, HGB, PLT, CRP 以及 PCT 水平异常和 TIMP-2 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群的 2.650 倍。本研究还存在一些不足之处, 例如研究样本容量较小, 需要进一步扩大研究样本量来提高研究数据的可靠性; 同时还需要对 TIMP-2 基因在 NSCLC 中的作用做进一步的分子水平和细胞水平的研究, 以更好地阐明 TIMP-2 基因对 NSCLC 发病机制的影响。

本研究也存在一定的局限性。首先, 样本量相对较小, 可能影响了结果的稳定性和广泛适用性。未来需要在更大的样本中进行验证。其次, 虽然我们发现了 TIMP-2 基因多态性与 NSCLC 易感性的关联, 但具体的作用机制尚不清楚。未来需要进行的功能研究来揭示这种关联背后的生物学基础。尽管如此, 本研究的结果仍具有一定的推广性。首先, TIMP-2 作为细胞外基质降解的关键调节因子, 在多种肿瘤中都发挥了重要作用。因此, 对 TIMP-2 基因多态性的研究可能为 NSCLC 等肿瘤的预防和治疗提供新的思路。其次, 本研究所采用的方法和技术相对成熟, 可以在其他人群中进行复制和推广, 以进一步验证本研究的发现。

综上所述, 本研究揭示了 TIMP-2 基因 418 C>G 位点多态性与 NSCLC 易感性的关联, 为 NSCLC 的风险评估和预后判断提供了新的遗传标记。

参考文献:

- [1] STRAVOPODIS D J, PAPAVALASSILOU K A, PAPAVALASSILOU A G. Vistas in non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment of kinome and signaling networks[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(7): 2002-2005.
- [2] MIYABE S, ITO S, SATO I, et al. Clinical and genomic features of non-small cell lung cancer occurring in families[J]. Thoracic Cancer, 2023, 14(10): 940-952.
- [3] WANG Xinan, ROMERO-GUTIERREZ C W, KOTHARI J, et al. Prediagnosis smoking cessation and overall survival among patients with non-small cell lung cancer[J]. JAMA Network Open, 2023, 6(5): e2311966.
- [4] PEREIRA E EB, MODESTO A AC, FERNANDES B M, et al. Association between polymorphism of genes IL-1A, NFKB1, PAR1, TP53, and UCP2 and susceptibility to non-small cell lung cancer in the Brazilian Amazon[J]. Genes(Base1), 2023, 14(2): 461.
- [5] 李卫玲, 金笑平, 虞丹, 等. TIMP-2 基因 -418G/C 多态性与房颤性脑梗死的关系研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(3): 411-414.
- [6] LI Weiling, JIN Xiaoping, YU Dan, et al. Association between matrix metalloproteinase inhibitor-2 gene-418G/C polymorphisms and cerebral infarction with atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of General Practice, 2022, 20(3): 411-414.
- [7] WU Peiliang, LING Xiao, KANG E Y, et al. Effects of TIMP-2 polymorphisms on retinopathy of prematurity risk, severity, recurrence, and treatment response[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(22): 14199.
- [8] 刘捷, 杨玲玲, 程秋霞, 等. NSCLC 患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达水平及其与免疫微环境及预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 23-28.
- [9] LIU Jie, YANG Lingling, CHENG Qiuxia, et al. Analysis of the relationship between serum miR-873 and miR-138-5p expression and immune microenvironment and prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 23-28.
- [10] 白建云, 张菁, 刘小静. E-cad, TIMP-2 及 OPN 对甲状腺癌患者病情进展及预后的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1536-1540.
- [11] BAI Jianyun, ZHANG Jing, LIU Xiaojing. The value of E-cad, TIMP-2 and OPN on disease progression and prognosis in patients with thyroid cancer[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2022, 14(9): 1536-1540.
- [12] CAO Chao, XU Ning, ZHENG Xiaoxia, et al. Elevated expression of MMP-2 and TIMP-2 cooperatively correlates with risk of lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 80560-80567.
- [13] XUE Aiying, FENG Guoxing, ZHU Changchun, et al. Prokaryotic expression, purification and characterization of tissue inhibitor of metalloproteinase-2[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2020, 36(12): 2868-2876.
- [14] BARABÁS L, HRITZ I, ISTVÁN G, et al. The behavior of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in Adenoma-Colorectal cancer sequence[J]. Digestive Diseases (Basel, Switzerland), 2021, 39(3): 217-224.
- [15] BAJBOUJ K, RAMAKRISHNAN R K, ALKETBI H, et al. Targeting KDM4B attenuates IL-13-mediated fibrosis in bronchial fibroblasts of severe asthmatics[J]. Advances in Biomedical and Health Sciences, 2023, 2(1): 13.
- [16] SINGH H O, JADHAV S, SAMANI D, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 polymorphisms and risk for HIV-associated neurocognitive disorder [J]. Mediators of Inflammation, 2019, 2019: 8278095.
- [17] WU Peiliang, LING Xiaochun, KANG E Y C, et al. Effects of TIMP-2 polymorphisms on retinopathy of prematurity risk, severity, recurrence, and treatment response[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(22): 14199.
- [18] KUTLUEV M M, SAFIULLIN R I. Our experience of holmium laser enucleation of the prostate[J]. Urologiia (Moscow, Russia : 1999), 2022(1): 67-71.
- [19] KRISTIAN KUR D, THØGERSEN D, KJELDSEN L, et al. The HemoScreen hematology point-of-care device is suitable for rapid evaluation of acute leukemia patients[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2021, 43(1): 52-60.

收稿日期: 2024-04-16

修回日期: 2024-06-25