

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.040

肺癌合并肺结核患者 AIM2、NLRP3 基因表达及其临床意义*

廉政君¹ 叶红伟² 闫修友¹ 王英¹ 米热古丽·阿不都热合曼^{1Δ}

(1 新疆医科大学第八附属医院肿瘤科 新疆 乌鲁木齐 830063; 2 新疆医科大学第八附属医院病理科 新疆 乌鲁木齐 830063)

摘要 目的:探讨肺癌合并肺结核患者黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)基因表达及其临床意义。**方法:**选取 69 例肺癌合并肺结核患者(合并组), 65 例单纯肺癌患者(肺癌组), 65 例单纯肺结核患者(肺结核组)。对比三组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)水平。分析合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AIM2、NLRP3 预测肺癌合并肺结核的价值。**结果:**合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平高于肺癌组、肺结核组($P<0.05$), 肺癌组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平高于肺结核组($P<0.05$)。合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达与 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关($P<0.05$)。AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 单独及联合预测肺癌合并肺结核的曲线下面积(AUC)分别为 0.838、0.814、0.957, 联合检测的预测效能高于各指标单独应用。**结论:**肺癌合并肺结核患者血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达显著升高, 且与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关, 二者联合检测对肺癌合并肺结核具有较高的预测价值。

关键词:肺癌; 肺结核; 黑色素瘤缺乏因子 2; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; 预测价值

中图分类号: R734.2; R521 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)22-4336-03

Expression and Clinical Significance of AIM2 and NLRP3 Genes in Patients with Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis*

LIAN Zheng-jun¹, YE Hong-wei², YAN Xiu-you¹, WANG Ying¹, Mireguli·Abudureheman^{1Δ}

(1 Department of Oncology, The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830063, China;

2 Department of Pathology, The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830063, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the gene expression and clinical significance of absent in melanoma 2 (AIM2) and NOD-like receptor hot protein domain-related protein 3 (NLRP3) in patients with lung cancer and pulmonary tuberculosis. **Methods:** 69 patients with lung cancer and pulmonary tuberculosis (combined group), 65 patients with simple lung cancer (lung cancer group) and 65 patients with simple pulmonary tuberculosis (pulmonary tuberculosis group) in our hospital were selected. The levels of serum AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA expression, carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE) and cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1) were compared in three groups. The correlation between serum AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA expression and serum CEA, NSE and CYFRA21-1 levels in combined group was analyzed. The value of serum AIM2 and NLRP3 in predicting lung cancer and pulmonary tuberculosis was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The expression of serum AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA, serum CEA, NSE and CYFRA21-1 in combined group were higher than that in lung cancer group and pulmonary tuberculosis group ($P<0.05$), and the expression of serum AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA, CEA, NSE and CYFRA21-1 in lung cancer group were higher than that in pulmonary tuberculosis group ($P<0.05$). The expression of serum AIM2 mRNA and NLRP3 mRNA in combined group was positively correlated with the levels of CEA, NSE and CYFRA21-1 ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA alone and combined prediction of lung cancer and pulmonary tuberculosis were 0.838, 0.814 and 0.957 respectively, the predictive efficacy of combined detection was higher than that of each index alone. **Conclusion:** The expression of serum AIM2 mRNA and NLRP3 mRNA in patients with lung cancer and pulmonary tuberculosis was significantly increase, and positively correlate with serum CEA, NSE and CYFRA21-1 levels, the combine detection of the two has a high predictive value for lung cancer and pulmonary tuberculosis.

Key words: Lung cancer; Pulmonary tuberculosis; Absent in melanoma 2; NOD-like receptor hot protein domain-related protein 3; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R734.2; R521 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4336-03

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01B88)

作者简介: 廉政君(1986-), 女, 硕士, 副主任医师, 从事肺部肿瘤的早期诊断及肺癌精准化治疗方向的研究, E-mail: lzjlzj34@163.com

Δ 通讯作者: 米热古丽·阿不都热合曼(1973-), 女, 本科, 主任医师, 从事肺癌与肺结核的相关性研究, E-mail: 2423665282@qq.com

(收稿日期: 2024-07-02 接受日期: 2024-08-05)

前言

肺癌和肺结核均为呼吸系统常见疾病,且肺结核是肺癌发生的主要危险因素之一,肺癌合并肺结核的发病率不断增加,炎症反应在肺癌和肺结核发病过程中发挥重要作用^[1]。黑色素瘤缺乏因子 2(AIM2)是一种胞质先天免疫受体,可形成 AIM2 炎症小体,驱动促炎细胞因子白细胞介素(IL)-18 和 IL-1 β 的产生,AIM2 可参与调控对结核分枝杆菌的免疫应答,影响肺结核的发生发展^[2]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)可促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,NLRP3 炎症小体激活后有助于结核分枝杆菌繁殖和生存,参与肺结核发生发展,NLRP3 炎症小体通路激活与慢性阻塞性肺疾病合并肺癌有关^[3]。本研究拟探讨肺癌合并肺结核患者血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究获得我院医学伦理委员会批准。选取 2020 年 3 月至 2023 年 12 月期间我院收治的 69 例肺癌合并肺结核患者(合并组),男 43 例,女 26 例;年龄 45~70 岁,平均(57.09 \pm 8.02)岁;吸烟史 44 例。纳入标准:(1)符合肺结核^[4]和肺癌^[5]诊断标准;(2)年龄 18 周岁以上;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他肺部疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并心、脑、肾疾病;(4)合并自身免疫、感染疾病;(5)已接受抗肿瘤治疗。另选取同期我院收治的 65 例单纯肺癌患者(肺癌组)和 65 例单纯肺结核患者(肺结核组)。肺癌组:男 41 例,女 24 例;年龄 43~71 岁,平均(56.72 \pm 7.23)岁;吸烟史 46 例。肺结核组:男 40 例,女 25 例;年龄 45~75 岁,平均(57.19 \pm 8.46)岁;吸烟史

41 例。三组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达检测 受试者入院次日清晨采集静脉血 3mL 离心后取上清液,Trizol 试剂提取总 RNA,采用 High-Capacity cDNA 反转录试剂盒将总 RNA 反向转录为 cDNA。以 GAPDH 为内参,反应体系:2.0 μ L 上游和下游引物,0.8 μ L cDNA,12.2 μ L 无 RNase H₂O 和 10 μ L SYBR Premix Ex TaqTM,共 25 μ L。反应步骤:95 $^{\circ}$ C 下预变性 30 秒,95 $^{\circ}$ C 下变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 下退火 30 s,70 $^{\circ}$ C 下延伸 10 s,40 个循环。2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 相对表达量。

1.2.2 肿瘤标志物检测 采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 28.0 分析数据。计量资料以 " $\bar{x}\pm s$ " 表示,行 t 检验或 F 检验。计数资料以 "n(%)" 表示,行 χ^2 检验。Pearson 法分析血清 AIM2、NLRP3 mRNA 表达与 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 AIM2、NLRP3 预测肺癌合并肺结核的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较

合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平高于肺癌组、肺结核组($P<0.05$),肺癌组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平高于肺结核组($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达、CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of AIM2 mRNA and NLRP3 mRNA expression and CEA, NSE and CYFRA21-1 levels in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	AIM2 mRNA	NLRP3 mRNA	CEA(μ g/L)	NSE(μ g/L)	CYFRA21-1(μ g/L)
Combined group	69	5.12 \pm 1.41 ^{ab}	4.72 \pm 1.02 ^{ab}	15.32 \pm 3.09 ^{ab}	35.06 \pm 8.09 ^{ab}	8.45 \pm 2.67 ^{ab}
Lung cancer group	65	3.02 \pm 0.86 ^b	2.68 \pm 0.71 ^b	12.30 \pm 2.47 ^b	28.34 \pm 6.17 ^b	7.35 \pm 2.14 ^b
Pulmonary tuberculosis group	65	1.51 \pm 0.53	1.35 \pm 0.46	1.35 \pm 0.23	13.32 \pm 2.03	1.23 \pm 0.16
F		215.799	325.658	671.710	225.579	251.108
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with lung cancer group, ^a $P<0.05$; Compared with pulmonary tuberculosis group, ^b $P<0.05$.

2.2 合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平的相关性

Pearson 法分析结果显示,合并组血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关($r=0.319$ 、 0.435 、 $0.342/0.437$ 、 0.506 、 0.312 , P 均 <0.05)。

2.3 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 单独及联合对肺癌合并肺结核的预测价值

AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 单独及联合预测肺癌合并肺结核的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为 0.838 (0.780~0.887)、0.814 (0.753~0.866)、0.957 (0.919~0.981),联合检测的预测效能高于各指标单独应用,见图 1。

3 讨论

肺癌和肺结核都是常见的呼吸系统疾病,肺结核患者痊愈后的钙化病灶和钙化淋巴结作为局部机械刺激物,可刺激邻近支气管并引起癌变^[6]。肺结核介导的肺部炎症反应可诱导上皮间充质转化,形成肿瘤微环境,促使肺癌进展,同时肺部局部癌变,激发炎症反应,诱发潜伏性结核病感染,加重肺癌合并肺结核病情进展。

AIM2 是一种胞质 DNA 感受器,可激活半胱天冬酶-1(Caspase-1)促进炎症反应,AIM2 能调控细胞增殖、细胞周期和侵袭转移相关信号通路参与肿瘤发生发展,AIM2 还可激活

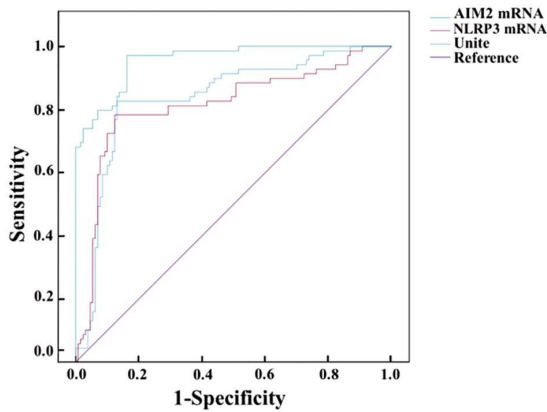


图1 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 单独及联合预测肺癌合并肺结核的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of AIM2 mRNA, NLRP3 mRNA alone and combined in predicting lung cancer and pulmonary tuberculosis

炎症小体,促进炎症因子 IL-1 β 及 IL-18 的成熟和分泌,参与肺癌炎症微环境形成^[7]。本研究显示,合并组血清 AIM2 mRNA 呈异常高表达,且与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关。分析原因为 AIM2 激活诱导肺癌细胞 G2/M 期转换并促使上皮-间充质转化,导致肺癌细胞增殖,AIM2 还可与肺癌细胞中的线粒体共定位,其过表达可激活有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路,促使线粒体融合减弱,增加肺癌发生风险^[8]。此外,AIM2 炎症小体激活可促使结核分枝杆菌感染介导的炎症反应引起结核分枝杆菌增殖,促使肺结核的进展^[9]。

NLRP3 是一种细胞质模式识别受体,触发促炎细胞因子释放诱发炎症反应,结核分枝杆菌感染可引起炎症小体的组装和激活^[10]。NLRP3 炎症小体的激活与肺腺癌细胞的侵袭能力增强有关^[11]。本研究显示,合并组血清 NLRP3 mRNA 呈异常高表达,NLRP3 mRNA 表达与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关。分析其原因为 NLRP3 炎症小体激活通过分泌促炎细胞因子 IL-1 β 来诱导肺癌的进展^[12]。同时 NLRP3 激活转录因子- κ B/ NLRP3 信号通路可加速上皮间充质转化,促进肺癌细胞的增殖转移,NLRP3 信号还可诱导过度炎症反应,加剧结核分枝杆菌感染期间肺细胞凋亡,加重肺结核病情进展^[13]。

ROC 曲线显示,AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 单独及联合预测肺癌合并肺结核的 AUC 分别为 0.838、0.814、0.957,联合检测的预测效能高于各指标单独应用。提示联合检测血清 AIM2 mRNA、NLRP3 mRNA 表达有助于临床诊断肺癌合并肺结核。

综上所述,肺癌合并肺结核患者血清 AIM2、NLRP3 呈异常高表达,AIM2、NLRP3 表达与 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平呈正相关。

参考文献(References)

- [1] Moon SM, Choi H, Kim SH, et al. Increased Lung Cancer Risk and Associated Risk Factors in Tuberculosis Survivors: A Korean Population-Based Study[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(9): 1329-1339.
- [2] Ning B, Shen J, Liu F, et al. Baicalein Suppresses NLRP3 and AIM2 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in Macrophages Infected by Mycobacterium tuberculosis via Induced Autophagy [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3): e0471122.
- [3] 赵明,宋勇,戴伟,等. NLRP3 炎症小体表达与慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(8): 1436-1440.
- [4] 王黎霞,成诗明,周林,等. 中华人民共和国卫生行业标准肺结核诊断:WS288-2017[J].中国感染控制杂志,2018,17(7): 642-652.
- [5] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(4): 257-287.
- [6] 胡瑛,杨新杰,聂理会,等. 405 例肺癌合并肺结核患者临床特征及驱动基因检测分析[J].中国肺癌杂志,2020,23(5): 337-342.
- [7] Zhang M, Jin C, Yang Y, et al. AIM2 promotes non-small-cell lung cancer cell growth through inflammasome-dependent pathway [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 20161-20173.
- [8] Qi M, Dai D, Liu J, et al. AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics[J]. Oncogene, 2020, 39(13): 2707-2723.
- [9] Ma J, Zhao S, Gao X, et al. The Roles of Inflammasomes in Host Defense against Mycobacterium tuberculosis [J]. Pathogens, 2021, 10(2): 120.
- [10] Faria SS, Costantini S, de Lima VCC, et al. NLRP3 inflammasome-mediated cytokine production and pyroptosis cell death in breast cancer[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 26.
- [11] 李久康,陈虹. 烟草烟雾提取物激活 NLRP3 炎症小体促进肺腺癌 PC-9 细胞侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(20): 2214-2219.
- [12] Liang M, Chen X, Wang L, et al. Cancer-derived exosomal TRIM59 regulates macrophage NLRP3 inflammasome activation to promote lung cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 176.
- [13] Palma Albornoz SP, Fraga-Silva TF, de Carvalho RV, et al. Cell death induced by NLRP3-palmitate axis impairs pulmonary damage tolerance and aggravates immunopathology during obesity-tuberculosis comorbidity[J]. J Pathol, 2023, 259(3): 291-303.