

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.041

膀胱尿路上皮癌组织 TRPM7、TRPM8 表达与临床病理特征 和预后的关系分析*

范元枫 王 维 朱大金 周云峰 张 军[△]

(南京大学医学院附属盐城第一医院泌尿外科 江苏 盐城 224000)

摘要 目的:探究膀胱尿路上皮癌(BUC)组织瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 7(TRPM7)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8(TRPM8)表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 127 例 BUC 患者并取术中癌组织及癌旁组织。比较癌组织及癌旁组织中 TRPM7、TRPM8 表达情况,分析癌组织中 TRPM7、TRPM8 表达与临床病理特征的关系。随访 3 年,分析不同 TRPM7、TRPM8 表达患者的预后及预后的影响因素。**结果:**癌组织 TRPM7、TRPM8 阳性表达率显著高于癌旁组织($P<0.05$)。TRPM7、TRPM8 阳性表达患者病理分期 T2~T4 期、淋巴结转移占比显著高于 TRPM7、TRPM8 阴性表达患者($P<0.05$)。TRPM7、TRPM8 阳性表达患者 3 年生存率显著低于 TRPM7、TRPM8 阴性表达患者($P<0.05$)。淋巴结转移、TRPM7 阳性表达、TRPM8 阳性表达是 BUC 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**BUC 组织中 TRPM7 和 TRPM8 的阳性表达与病理分期和淋巴结转移密切相关,且 TRPM7、TRPM8 阳性表达是 BUC 患者预后不良的独立危险因素。

关键词:膀胱尿路上皮癌;TRPM7;TRPM8;临床病理特征;预后;影响因素

中图分类号:R737 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4339-03

Analysis of the Relationship between the Expression of TRPM7 and TRPM8 in Bladder Urothelial Carcinoma Tissue and Clinicopathological Features and Prognosis*

FAN Yuan-feng, WANG Wei, ZHU Da-jin, ZHOU Yun-feng, ZHANG Jun[△](Department of Urology Surgery, Yancheng First Hospital Affiliated to Medicine School of Nanjing University,
Yancheng, Jiangsu, 224000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of transient receptor potential cation channel subfamily M member 7 (TRPM7) and transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 (TRPM8) in bladder urothelial carcinoma (BUC) and clinicopathological features and prognosis. **Methods:** 127 BUC patients were selected and collect cancer tissues and adjacent tissues during the operation. The expression of TRPM7 and TRPM8 in cancer tissues and adjacent tissues were compared, and the relationship between the expression of TRPM7 and TRPM8 in cancer tissues and clinicopathological features was analyzed. Followed up for 3 years, the prognosis of patients and the influencing factors of death with difference TRPM7 and TRPM8 expression were analyzed. **Results:** The positive expression rates of TRPM7 and TRPM8 in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The proportion of pathological stage T2~T4, and lymph node metastasis in patients with positive expression of TRPM7 and TRPM8 was significantly higher than that in patients with negative expression of TRPM7 and TRPM8 ($P<0.05$). The 3-year survival rate of patients with positive expression of TRPM7 and TRPM8 was significantly lower than that of patients with negative expression of TRPM7 and TRPM8 ($P<0.05$). lymph node metastasis, TRPM7 positive expression and TRPM8 positive expression were independent risk factors for poor prognosis in BUC patients($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression of TRPM7 and TRPM8 in BUC tissues are closely relate to pathological stage, and lymph node metastasis, and the positive expression of TRPM7 and TRPM8 are independent risk factors for poor prognosis in BUC patients.

Key words: Bladder urothelial carcinoma; TRPM7; TRPM8; Clinicopathological features; Prognosis; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R737 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4339-03

前言

膀胱尿路上皮癌(BUC)发病率较高,尽管手术、化疗、放疗等综合治疗手段不断进步,但患者的生存率的提升仍面临挑战^[1]。

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(H2023095)

作者简介:范元枫(1986-),男,本科,主治医师,研究方向:泌尿系统肿瘤基础与临床,E-mail: fanyuanfeng1106@163.com

△ 通讯作者:张军(1976-),男,硕士,副主任医师,研究方向:泌尿系统肿瘤基础与临床,E-mail: 13921871992@163.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

相关研究发现,离子通道蛋白在肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用^[2]。瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 7 (TRPM7) 和瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8 (TRPM8) 作为离子通道蛋白,参与肿瘤发生发展。TRPM7 是一种非选择性阳离子通道,具有通道和激酶双重活性,使其可影响肿瘤细胞生存、增殖及迁移等多种生物学过程,冬凌草甲素可通过靶向失活 TRPM7 发挥对膀胱癌细胞的抗增殖和抗迁移作用^[3]。TRPM8 可通过影响膀胱癌细胞增殖、活性氧代谢和迁移进而影响膀胱癌的进展^[4]。本研究探讨 TRPM7、TRPM8 与 BUC 的关系,并进一步分析与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 12 月我院收治的 127 例 BUC 患者。纳入标准:① 经病理检查确诊 BUC;② 均接受 BUC 相关手术治疗;③ 术前均未接受任何抗肿瘤治疗;④ 临床资料完整。排除标准:① 其他恶性肿瘤;② 伴有自身免疫性疾病;③ 合并严重精神类疾病;④ 合并肝肾等脏器功能障碍。本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 TRPM7、TRPM8 蛋白阳性表达检测 术中留取癌组织和癌旁组织样本(距癌组织 3 cm 以上)。免疫组织化学法测定组织 TRPM7、TRPM8 蛋白阳性表达情况。待染色完成后,封片镜检,视野中出现棕褐色或者棕黄色颗粒则为 TRPM7、TRPM8 蛋白阳性表达。对镜下阳性细胞百分比与染色强度进行评分。

阳性着色细胞占比:每张切片上选取 5 个 400× 倍视野,计算阳性细胞百分比。阳性细胞百分比:>75%,50%~75%,25%~50%,5%~25%,<5%分别记为 4 分、3 分、2 分、1 分、0 分。染色强度:染色程度由浅到深,无色、浅黄、棕黄、棕色分别记为 0 分、1 分、2 分、3 分。两项分数计算乘积,乘积分数≤3 分判定为阴性表达,乘积分数>4 分判定为阳性表达。

1.2.2 预后 患者术后以复查、电话的方式完成 3 年随访,统计累积生存率。前 2 年每 3 个月随访 1 次,第 3 年每 6 个月随访一次,随访截止 2023 年 12 月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件。计数资料表示为 n(%),行 χ^2 检验;计量资料表示为($\bar{x} \pm s$),行 t 检验。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 TRPM7、TRPM8 表达患者的预后,多因素 Cox 分析 BUC 患者死亡的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TRPM7、TRPM8 阳性表达情况比较

与癌旁组织 TRPM7、TRPM8 阳性表达率 13.39% (17/127)、14.96%(19/127) 相比,癌组织的 36.22%(46/127)、34.65%(44/127) 更高($P < 0.05$)。

2.2 TRPM7、TRPM8 表达与临床病理特征的关系

TRPM7、TRPM8 阳性表达患者淋巴结转移、病理分期 T2~T4 期占比显著高于 TRPM7、TRPM8 阴性表达患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 TRPM7、TRPM8 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Table 1 Relationship between TRPM7 and TRPM8 expression and clinicopathological features[n(%)]

Indexes	Category	TRPM7	TRPM7	χ^2	P	TRPM8	TRPM8	χ^2	P
		negative expression (n=81)	positive expression (n=46)			negative expression (n=83)	positive expression (n=44)		
Gender	Male	51(62.96)	28(60.87)	0.055	0.815	49(59.04)	30(68.18)	1.023	0.312
	Female	30(37.04)	18(39.13)			34(40.96)	14(31.82)		
Age(years)	<60	18(22.22)	15(32.61)	1.646	0.200	21(25.30)	12(27.27)	0.058	0.809
	≥60	63(77.78)	31(67.39)			62(74.70)	32(72.73)		
Organizational classification	Low	56(69.14)	26(56.52)	2.040	0.153	58(69.88)	24(54.55)	2.955	0.086
	High	25(30.86)	20(43.48)			25(30.12)	20(45.45)		
Number of tumors	Single	51(62.96)	23(50.00)	2.027	0.154	53(63.86)	21(47.73)	3.076	0.079
	Multiple	30(37.04)	23(50.00)			30(36.14)	23(52.27)		
Pathologic stage	Ta~T1	51(62.96)	18(39.13)	6.716	0.010	51(61.45)	18(40.91)	4.888	0.027
	T2~T4	30(37.04)	28(60.87)			32(38.55)	26(59.09)		
Lymph node metastasis	Yes	5(6.17)	15(32.61)	15.453	0.000	4(4.82)	16(36.36)	21.566	0.000
	No	76(93.83)	31(67.39)			79(95.18)	28(63.64)		
Maximum diameter of tumor(cm)	≥3	37(45.68)	23(50.00)	0.220	0.639	35(42.17)	25(56.82)	2.476	0.116
	<3	44(54.32)	23(50.00)			48(57.83)	19(43.18)		

2.3 Kaplan-Meier 生存曲线分析

随访期间,127 例患者中 38 例患者出现死亡,作为死亡

组,余下 89 例作为生存组。随访结果发现:46 例 TRPM7 阳性表达者,3 年生存率为 45.65%(21/46),低于 81 例阴性表达者 3

年生存率 83.95%(68/81)(Logrank $\chi^2=10.447, P=0.001$)。44 例 TRPM8 阳性表达者 3 年生存率为 45.45%(20/44), 低于 83 例阴性表达者 3 年生存率 83.13%(69/83)(Logrank $\chi^2=8.076, P=0.004$)。

2.4 单因素和多因素 Cox 分析 BUC 患者预后影响因素

单因素分析: 两组病理分期、淋巴结转移、TRPM7 表达、TRPM8 表达等比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。将上述相关因素作为自变量[(病理分期: 0=Ta-T1, 1=T3-T4)、(淋巴结转移: 0=无, 1=有)、(TRPM7: 0=阴性表达, 1=阳性表达)、(TRPM8: 0=阴性表达, 1=阳性表达)], 将 BUC 患者 3 年预后情况作为因变量, 多因素 Cox 回归模型结果发现, BUC 患者死亡的独立危险因素包括 TRPM7 阳性表达 (HR/0.95CI=1.877/1.220~2.890)、淋巴结转移 (HR/0.95CI=2.034/1.802~5.160)、TRPM8 阳性 (HR/0.95CI=1.596/1.142~2.233) 表达 ($P<0.05$)。

3 讨论

BUC 是一种起源于尿路上皮细胞的恶性肿瘤, 尽管随着医学的进步, BUC 的诊断和治疗手段不断更新, 但其死亡率仍然较高^[5]。多种基因和蛋白的异常表达参与 BUC 的发生和发展, 研究显示, TRPM7 可促进膀胱癌细胞株 T24 细胞增殖, 抑制细胞凋亡。TRPM8 过表达可增强人膀胱癌 T24 细胞增殖以及侵袭功能, 促进膀胱癌病情进展。因此有必要探讨 TRPM7 和 TRPM8 在 BUC 中的作用。

本研究结果显示, 癌组织中 TRPM7 和 TRPM8 阳性表达率显著高于癌旁组织, 提示 TRPM7 和 TRPM8 可能与 BUC 的发生发展有关。TRPM7 和 TRPM8 均参与细胞内外离子平衡和信号转导^[6]。TRPM7 的高表达可导致 BUC 细胞增殖、迁移和侵袭能力增强, 从而促进癌症的发展^[7]。TRPM8 还可能参与肿瘤细胞的代谢调控, 使其能够在缺氧或营养受限的环境中生存和增殖^[8]。

本研究还发现, TRPM7 和 TRPM8 表达阳性 BUC 患者的病理分期 T3~T4 期比例以及淋巴结转移的发生率均显著高于表达阴性的患者, 表明 TRPM7 和 TRPM8 的高表达与 BUC 进展有关。且 TRPM7 和 TRPM8 阳性表达患者的 3 年内生存率显著低于阴性表达的患者。分析原因为 TRPM7 可参与细胞内的镁离子和钙离子调节, 促进肿瘤细胞生长和存活^[9]; TRPM8 则可参与温度感知和痛觉传递等过程, 影响肿瘤细胞侵袭和转移^[10]。多因素 Cox 分析结果显示, TRPM7、TRPM8 均为阳性表达、淋巴结转移为 BUC 预后不良的独立危险因素。TRPM7 和 TRPM8 的异常表达还可能影响肿瘤细胞的凋亡过程, TRPM7 可调节细胞内镁离子浓度抑制凋亡信号传导, 从而抑制肿瘤细胞的凋亡; TRPM8 则通过影响细胞内的钙离子浓度调控凋亡过程。二者可导致肿瘤细胞对凋亡信号的抵抗性增强, 导致 BUC 患者生存率降低^[11]。此外 TRPM8 的异常表达还可能与肿瘤免疫逃逸相关, 肿瘤细胞通过避免免疫系统的识别和攻击, 实现持续生长和扩散, 影响患者生存。TRPM8 可能通过影响肿瘤细胞的免疫原性或调控免疫细胞功能, 帮助肿瘤细胞逃避免

疫系统的攻击^[12]。TRPM7 和 TRPM8 的异常表达还可能导致肿瘤细胞对化疗药物的耐药性增强。TRPM7 和 TRPM8 可能通过影响药物在细胞内的浓度、分布或者代谢, 降低化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。使得肿瘤细胞对化疗药物产生抵抗, 增加治疗难度和死亡发生风险^[13]。有淋巴结转移可导致肿瘤恶性进展, 增加治疗难度, 使得 BUC 患者预后不良风险增加。

综上所述, BUC 组织中 TRPM7 和 TRPM8 阳性表达显著上升, 且与病理分期、和淋巴结转移密切相关。TRPM7 和 TRPM8 阳性表达是 BUC 患者预后不良的独立危险因素。

参考文献 (References)

- [1] Goodstein T, Wang SJ, Lee CT. Bladder preservation in urothelial carcinoma: current trends and future directions[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2021, 15(4): 253-259.
- [2] 王咪咪, 崔杰峰. 机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 在肿瘤研究中新进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(14): 758-764.
- [3] Köles L, Ribiczey P, Szebeni A, et al. The Role of TRPM7 in Oncogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 719.
- [4] 赵经纬, 黄渊, 唐景峰. 瞬时受体电位 M8 离子通道功能及其翻译后修饰调节机制 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(11): 1458-1466.
- [5] 胡焯进, 邓旭, 周阿德, 等. 膀胱尿路上皮癌组织 CRMP2、NUSAP1、hMSH2 表达与临床病理参数和预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(1): 178-183.
- [6] 付婷, 熊毅. TRPM8 通道介导的自噬调节可能通过 JNK 信号通路影响肾癌细胞的存活 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2020, 39(3): 348-353.
- [7] Shimura H, Mitsui T, Tsuchiya S, et al. Development of novel and non-invasive diagnostic markers for lower urinary tract symptoms using urothelial cells in voided urine [J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(3): 1137-1143.
- [8] Xiao N, Jiang LM, Ge B, et al. Over-expression of TRPM8 is associated with poor prognosis in urothelial carcinoma of bladder[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11499-504.
- [9] 王云起, 官子月, 高召兵, 等. TRPM7 生理病理学功能及其小分子调节剂的发现 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(12): 2856-2868.
- [10] Bilecik T, Karateke F, Elkan H, et al. The effects of TRPM2, TRPM6, TRPM7 and TRPM8 gene expression in hepatic ischemia reperfusion injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 3088-3095.
- [11] Hantute-Ghesquier A, Haustrate A, Prevarskaya N, et al. TRPM Family Channels in Cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(2): 58.
- [12] Chubanov V, Köttgen M, Touyz RM, et al. TRPM channels in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(3): 175-187.
- [13] Öz A, Çelik Ö. Downregulation of TRPM7, TRPM8, and TRPV1 channels modulate apoptotic parameters and neurodegenerative markers: Focus on neuronal differentiation and Parkinson's disease model[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(9): 1502-1518.