

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.008

消化系统肿瘤专题

结肠癌组织中 IRS1、Notch2 表达与患者临床病理特征及术后预后生存的关系

方芳, 湛达河, 潘婷, 孙立力, 达世俭, 徐锐



基金项目: 湖南省卫生健康委科研立项课题(20221525)

作者单位: 414020 湖南省岳阳市中心医院肿瘤科

通信作者: 方芳, E-mail: fangfang9427@163.com

【摘要】目的 探究结肠癌组织中胰岛素受体底物 1 (IRS1)、跨膜受体蛋白 2 (Notch2) 表达与患者临床病理特征及术后预后生存的关系。**方法** 选择 2017 年 2 月—2019 年 7 月在岳阳市中心医院肿瘤科诊治的结肠癌患者 95 例, 收集其结肠癌组织与癌旁组织, 术后随访 5 年, 观察生存和死亡情况。荧光定量 PCR 和免疫组织化学染色法检测 IRS1、Notch2 信使 RNA (mRNA) 和蛋白表达; 比较 IRS1、Notch2 mRNA 和蛋白在癌旁和癌组织中的差异, 不同临床病理特征结肠癌患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 差异, IRS1、Notch2 mRNA 在生存组和死亡组中的差异; 分析结肠癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 的相关性, IRS1、Notch2 mRNA 与 5 年内生存的关系, 影响结肠癌患者 5 年内生存的因素, 结肠癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 对 5 年内生存的预测效能。**结果** 与癌旁组织比较, 癌组织 IRS1 mRNA 和蛋白阳性表达率均升高, Notch2 mRNA 和蛋白阳性表达率均降低 (IRS1: $t/P = 13.325 / < 0.001$, $\chi^2/P = 21.579 / < 0.001$; Notch2: $t/P = 17.436 / < 0.001$, $\chi^2/P = 10.200 / 0.001$); 癌组织 IRS1 mRNA 水平在 TNM 分期 I ~ II 期、肿瘤中高分化、浸润深度 T1 ~ T2、无淋巴结转移的患者中低于 TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移的患者, 而 Notch2 mRNA 水平则升高 (IRS1: $t/P = 9.565 / < 0.001$, $4.882 / < 0.001$, $3.199 / 0.002$, $3.335 / 0.001$; Notch2: $t/P = 8.112 / < 0.001$, $6.506 / < 0.001$, $5.925 / < 0.001$, $4.979 / < 0.001$); 癌组织 IRS1 与 Notch2 mRNA 呈负相关 ($r/P = -0.603 / < 0.001$); IRS1 mRNA 低表达组 5 年总生存率较 IRS1 mRNA 高表达组升高 [67.39% (31/46) vs. 40.82% (20/49), $\chi^2/P = 6.739 / 0.009$]; Notch2 mRNA 高表达组较 Notch2 mRNA 低表达组升高 [68.18% (30/44) vs. 41.18% (21/51), $\chi^2/P = 6.928 / 0.008$]。与生存组比较, 死亡组癌组织 IRS1 mRNA 升高, Notch2 mRNA 降低 ($t/P = 4.237 / < 0.001$, $7.086 / < 0.001$); TNM 分期 III 期、肿瘤分化程度低、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移、IRS1 mRNA 高是影响结肠癌患者 5 年内生存的危险因素 [HR(95% CI) = 2.494 (1.380 ~ 4.508), 2.282 (1.272 ~ 4.092), 2.875 (1.282 ~ 6.446), 2.385 (1.337 ~ 4.251), 3.228 (1.607 ~ 6.487)], Notch2 mRNA 高是保护因素 [HR(95% CI) = 0.451 (0.293 ~ 0.692)]; IRS1、Notch2 mRNA 及二者联合预测结肠癌患者 5 年内生存的曲线下面积分别为 0.830、0.836、0.925, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.240 / 0.025$, $2.099 / 0.035$)。**结论** 结肠癌组织中 IRS1 呈高表达、Notch2 呈低表达, 两者与临床病理特征相关并可影响预后, 两者联合预测 5 年内生存效能较好。

【关键词】 结肠癌; 胰岛素受体底物 1; 跨膜受体蛋白 2; 5 年生存率**【中图分类号】** R735.3⁺5**【文献标识码】** A

The relationship between the expression of IRS1 and Notch2 in colon cancer tissues and clinicopathological features and postoperative prognosis survival of patients

Fang Fang, Zhan Dahe, Pan Ting, Sun Lili, Da Shijian, Xu Rui. Department of Oncology, Yueyang Central Hospital, Hunan, Yueyang 414020, China

Funding program: Research Project of Hunan Provincial Health Commission (20221525)

Corresponding author: Fang Fang, E-mail: fangfang9427@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between the expression of insulin receptor substrate 1 (IRS1) and transmembrane receptor protein 2 (Notch2) in colon cancer tissues and clinicopathological features and postoperative prognosis survival of patients. **Methods** A total of 95 colon cancer patients who received treatment in Oncology Department of Yueyang Central Hospital from February 2017 to July 2019 were selected, and their colon cancer tissues and paracancer tissues were collected. Fluorescence quantitative PCR and immunohistochemical staining were used to detect the expression of IRS1, Notch2 messenger RNA (mRNA) and protein; the survival and death were observed follow up for 5 years after surgery. The differences of IRS1 and Notch2 mRNA and protein in paracancer and cancer tissues were compared, and the differences of IRS1 and Notch2 mRNA in cancer tissues of colon cancer patients with different clinicopathological characteristics were com-

pared, as well as the differences of IRS1 and Notch2 mRNA in survival group and death group. The correlation of IRS1 and Notch2 mRNA in colon cancer tissues, the relationship between IRS1 and Notch2 mRNA and 5-year survival, the factors affecting 5-year survival in patients with colon cancer, and the predictive efficacy of IRS1 and Notch2 mRNA in colon cancer tissues for 5-year survival were analyzed. **Results** Compared with paracancer tissues, the IRS1 mRNA and protein positive expression rates in cancer tissues were increased, and Notch2 mRNA and protein positive expression rates were decreased ($t/\chi^2/P=13.325/<0.001, 21.579/<0.001, 17.436/<0.001, 10.200/0.001$). The level of IRS1 mRNA in cancer tissues in patients with TNM stage I to II, tumors with moderate and high differentiation, invasion depth T1 to T2, and no lymph node metastasis was lower than that in patients with TNM stage III, low tumor differentiation, invasion depth T3 to T4, and lymph node metastasis, while the level of Notch2 mRNA was increased ($t/P=9.565/<0.001, 4.882/<0.001, 3.199/0.002, 3.335/0.001, 8.112/<0.001, 6.506/<0.001, 5.925/<0.001, 4.979/<0.001$). The IRS1 and Notch2 mRNA were negatively correlated of cancer tissues ($r/P=-0.603/<0.001$). 5-year overall survival rate: IRS1 mRNA low expression group was higher than IRS1 mRNA high expression group [67.39% (31/46) vs 40.82% (20/49), $\chi^2/P=6.739/0.009$]; Notch2 mRNA high expression group was higher than Notch2 mRNA low expression group [68.18% (30/44) vs 41.18% (21/51), $\chi^2/P=6.928/0.008$]. Compared with survival group, IRS1 mRNA of cancer tissues in death group was significantly increased, and Notch2 mRNA was significantly decreased ($t/P=4.237/<0.001, 7.086/<0.001$). TNM stage III, low degree of tumor differentiation, invasion depth T3 to T4, lymph node metastasis and high IRS1 mRNA were the risk factors for 5-year survival of colon cancer patients, and high Notch2 mRNA was the protective factor [$HR(95\% CI)=2.494 (1.380-4.508), 2.282 (1.272-4.092), 2.875 (1.282-6.446), 2.385 (1.337-4.251), 3.228 (1.607-6.487), 0.451 (0.293-0.692)$]. The area under curve of IRS1, Notch2 mRNA and their combined prediction of 5-year survival of colon cancer patients was 0.830, 0.836 and 0.925, respectively, the combined prediction of the two was superior to their individual prediction efficacy (and the difference was compared using the DeLong method) ($Z/P=2.240/0.025, 2.099/0.035$). **Conclusion** The IRS1 is highly expressed and Notch2 is lowly expressed in colon cancer tissues, both of which are associated with clinical pathological features and can affect prognosis, the combination of the two predicts better survival efficacy within 5 years.

【Key words】 Colon cancer; Insulin receptor substrate 1; Transmembrane receptor protein 2; 5 years survival rate

目前手术结合放化疗依旧是结肠癌的主要治疗方法, 尽管结肠癌的总治疗效果有所改善, 但预后仍然不能令人满意^[1-2]。探究影响结肠癌预后的生物指标对于改善患者预后具有重要价值。胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 是胰岛素和胰岛素样生长因子信号通路的介体, 其表达下调与胰岛素抵抗有关, 研究表明, IRS1 与多种肿瘤的发生发展相关, 可作为疾病诊断和肿瘤标志物^[3-4]。Kaewlert 等^[5]研究发现, IRS1 过表达能够促进胆管癌的增殖、迁移和氧化应激抵抗, 导致胆管癌患者不良预后的发生。跨膜受体蛋白 (Notch) 信号通路在肿瘤发生、胚胎发育及血管损伤修复中具有重要作用, Notch2 是 Notch 信号通路中的受体蛋白^[6-7]。Wang 等^[8]报道发现, 胃癌组织 Notch2 表达降低, Notch2 低表达会参与胃癌的发病和恶化, 且低水平的 Notch2 会提示胃癌患者预后不良。然而, 尚未发现 IRS1 和 Notch2 对结肠癌患者预后影响的相关报道。故本研究检测结肠癌组织中 IRS1、Notch2 表达, 探讨 IRS1、Notch2 与结肠癌患者预后生存的关系, 以期帮助改善结肠癌患者生存状况, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 2 月—2019 年 7 月在岳阳市中心医院肿瘤科诊治的结肠癌患者 95 例, 男 50

例, 女 45 例, 年龄 38 ~ 85 (68.17 ± 9.71) 岁; 肿瘤直径: < 3 cm 44 例, ≥ 3 cm 51 例; TNM 分期^[9]: I 期 20 例, II 期 41 例, III 期 34 例; 肿瘤分化程度: 高分化 24 例, 中分化 32 例, 低分化 39 例; 浸润深度 T1 ~ T2 47 例, T3 ~ T4 48 例; 淋巴结转移 40 例, 无淋巴结转移 55 例。所有患者均行根治性切除术, 术中收集患者结肠癌组织、癌旁组织, 保存于 -70℃ 备用。本研究经医院伦理委员会批准 (2017LCSH 第 8 号), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合结肠癌诊断标准^[9]且首次确诊; ②纳入本试验前没有进行过抗肿瘤治疗; ③术后服从随访要求者。(2) 排除标准: ①存在其他部位恶性肿瘤; ②存在精神疾病; ③合并免疫性疾病或重要器官存在器质性损伤者; ④哺乳期或妊娠期的女性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 IRS1、Notch2 的 mRNA 表达水平检测: 制作结肠癌组织和癌旁组织匀浆, 总 RNA 用 Trizol 试剂 (北京索莱宝生物公司, 批号 R1100) 提取, 进行逆转录 (北京索莱宝生物公司, 试剂盒批号 R1914) 操作, 合成 cDNA; 用荧光定量 PCR 法结合 PCR 试剂 (长沙博优生物科技有限公司, 批号 ABK-113) 对 IRS1、Notch2

mRNA 进行检测。用 PCR 试剂 8 μ l、正向引物 1.5 μ l、反向引物 1.5 μ l、ddH₂O 12 μ l 以及 cDNA 4 μ l 配制成总反应体系 27 μ l。反应条件:96 $^{\circ}$ C 预变性处理 190 s, 95 $^{\circ}$ C 变性处理 27 s, 66 $^{\circ}$ C 退火处理 18 s, 78 $^{\circ}$ C 延伸处理 15 s, 共计 36 个循环。长沙博优生物科技公司对引物进行合成, 引物序列见表 1。以 GAPDH 为内参, 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法对 IRS1、Notch2 mRNA 相对表达水平进行计算。

表 1 IRS1、Notch2 mRNA 引物序列

Tab. 1 Primer sequences for IRS1 mRNA and Notch2 mRNA

基因	正向引物	反向引物
IRS1 mRNA	5'-TGGTATACCAAGTCG-TCGC-3'	5'-AACGCCAGGCCAAT-AACA-3'
Notch2 mRNA	5'-CCAACAGCTTGAGTC-TGT-3'	5'-AATGTTAACAATTCA-ATA-3'
GAPDH	5'-GGTACAAATGAGCAG-CCAT-3'	5'-ACCTGTGTGATAAGC-ATCG-3'

1.3.2 IRS1、Notch2 蛋白表达检测: 用 4% 多聚甲醛对组织进行固定, 然后石蜡包埋, 行 5 μ m 切片, 用免疫组织化学法染色, 经过脱蜡、抗原修复和去除内源性过氧化物酶活性后, 加 10% 山羊血清封闭, 分别加入相应的 IRS1、Notch2 一抗 (稀释比 1:1 000, 江西联博科生物科技公司, 批号 AF2587、AF7591), 于 4 $^{\circ}$ C 过夜, 再加入相应二抗 (稀释比 1:2 900, 江西联博科生物科技公司, 批号 AF3829), 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, 二氨基联苯胺显色试剂盒 (北京索莱宝生物公司, 批号 R2683) 染色, 细胞核用苏木精进行复染, 封片, 显微镜 (型号 Mateo TL, 德国徕卡公司) 下观察并进行评分。IRS1、Notch2 阳性表达为出现棕黄、棕褐色颗粒。(1) 阳性细胞百分数: 0 ~ 25% (1 分)、26% ~ 50% (2 分)、51% ~ 75% (3 分)、>75% (4 分)。(2) 阳性细胞染色强度: 无着色为 0 分; 淡黄色为 1 分, 即为弱阳性; 棕黄色为 2 分, 为阳性; 棕褐色为 3 分, 即为强阳性。将阳性细胞百分数和阳性细胞染色强度两者积分的乘积作为评判标准: 得分 0 ~ 1 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.3.3 预后随访: 术后随访 5 年, 从术后第 1 天开始,

截止到 5 年随访期满或期间内患者死亡, 以住院、门诊复查、电话为随访方法。随访频率为 3 个月 1 次, 观察生存和死亡情况, 无失访病例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 *t* 检验; 癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 的相关性用 Pearson 法分析; Cox 回归模型对影响结肠癌患者 5 年内生存的因素进行分析; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估结肠癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 对患者术后 5 年内生存的预测价值, 曲线下面积 (AUC) 比较用 *Z* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IRS1、Notch2 mRNA 在癌旁和癌组织中的差异比较 与癌旁组织比较, 癌组织 IRS1 mRNA 升高, Notch2 mRNA 降低 (*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 癌旁和癌组织中 IRS1、Notch2 mRNA 差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of IRS1 and Notch2 mRNA differences between adjacent and cancerous tissues

组别	例数	IRS1 mRNA	Notch2 mRNA
癌旁组织	95	1.00 \pm 0.06	1.00 \pm 0.08
癌组织	95	1.58 \pm 0.42	0.68 \pm 0.16
<i>t</i> 值		13.325	17.436
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 IRS1、Notch2 蛋白在癌旁和癌组织中的差异比较 与癌旁组织比较, 癌组织 IRS1 蛋白阳性表达率升高, Notch2 蛋白阳性表达率降低 (*P* < 0.01), 见表 3 和图 1。

2.3 不同临床病理特征结肠癌患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 差异比较 患者癌组织 IRS1 mRNA 水平在 TNM 分期 I ~ II 期、肿瘤中高分化、浸润深度 T1 ~ T2、无淋巴结转移中低于 TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移者, 而 Notch2 mRNA 升高 (*P* < 0.01), 见表 4。

表 3 癌旁和癌组织中 IRS1、Notch2 蛋白差异比较 [例(%)]

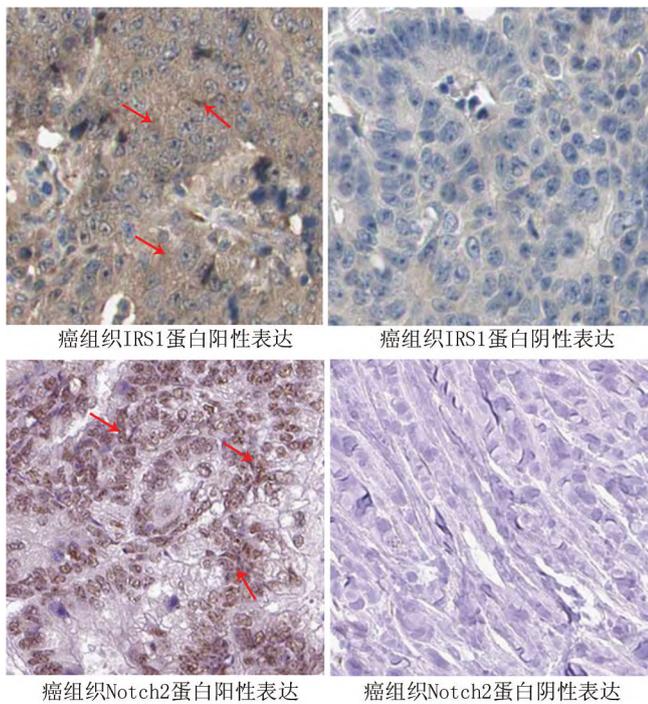
Tab. 3 Comparison of IRS1 and Notch2 protein differences between adjacent and cancerous tissues

组别	例数	IRS1 蛋白			Notch2 蛋白		
		阳性	阴性	阳性表达率 (%)	阳性	阴性	阳性表达率 (%)
癌旁组织	95	30	65	31.58	57	38	60.00
癌组织	95	62	33	65.26	35	60	36.84
χ^2 值				21.579			10.200
<i>P</i> 值				<0.001			0.001

表 4 结肠癌患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 表达水平在不同临床病理特征中的差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of differences in IRS1 and Notch2 mRNA expression levels in cancer tissues of colon cancer patients with different clinical pathological features

项目	例数	IRS1 mRNA	t 值	P 值	Notch2 mRNA	t 值	P 值	
性别	男	50	1.55 ± 0.40	0.696	0.488	0.71 ± 0.19	1.777	0.789
	女	45	1.61 ± 0.44			0.65 ± 0.13		
年龄	<68 岁	46	1.57 ± 0.45	0.232	0.817	0.69 ± 0.21	0.587	0.559
	≥68 岁	49	1.59 ± 0.39			0.67 ± 0.11		
肿瘤直径	<3 cm	44	1.56 ± 0.43	0.464	0.644	0.70 ± 0.22	1.144	0.256
	≥3 cm	51	1.60 ± 0.41			0.66 ± 0.11		
TNM 分期	I ~ II 期	61	1.27 ± 0.37	9.565	<0.001	0.78 ± 0.15	8.112	<0.001
	III 期	34	2.14 ± 0.51			0.50 ± 0.18		
肿瘤分化程度	中高分化	56	1.40 ± 0.32	4.882	<0.001	0.77 ± 0.17	6.506	<0.001
	低分化	39	1.84 ± 0.56			0.55 ± 0.15		
浸润深度	T1 ~ T2	47	1.44 ± 0.35	3.199	0.002	0.78 ± 0.20	5.925	<0.001
	T3 ~ T4	48	1.72 ± 0.49			0.58 ± 0.12		
淋巴结转移	无	55	1.46 ± 0.41	3.335	0.001	0.75 ± 0.19	4.979	<0.001
	有	40	1.75 ± 0.43			0.58 ± 0.12		



注:红色箭头指示为 IRS1、Notch2 蛋白阳性表达

图 1 癌组织中 IRS1、Notch2 蛋白表达(免疫组织化学染色, × 200)

Fig. 1 Expression of IRS1 and Notch2 proteins in cancer tissue (immunohistochemistry staining, × 200)

2.4 结肠癌组织中 IRS1、Notch2 mRNA 表达水平的相关性 结肠癌组织中 IRS1、Notch2 mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.603, P < 0.001$)。

2.5 IRS1、Notch2 mRNA 与 5 年内生存的关系 分别以癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 表达水平平均值 1.58、

0.68 为界值,将患者分为 IRS1 mRNA 高表达组 49 例 (≥ 1.58) 和 IRS1 mRNA 低表达组 46 例 (< 1.58), Notch2 mRNA 高表达组 44 例 (≥ 0.68) 和 Notch2 mRNA 低表达组 51 例 (< 0.68)。5 年随访生存 51 例(生存组),死亡 44 例(死亡组);5 年总生存率:IRS1 mRNA 低表达组高于 IRS1 mRNA 高表达组 [67.39% (31/46) vs. 40.82% (20/49) ($\chi^2 = 6.739, P = 0.009$)] ; Notch2 mRNA 高表达组高于 Notch2 mRNA 低表达组 [68.18% (30/44) vs. 41.18% (21/51) ($\chi^2 = 6.928, P = 0.008$)]。

2.6 IRS1、Notch2 mRNA 在生存组和死亡组中的差异比较 与生存组比较,死亡组癌组织 IRS1 mRNA 升高,Notch2 mRNA 降低($P < 0.01$),见表 5。

表 5 生存组和死亡组患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of IRS1 and Notch2 mRNA differences in cancer tissues between survival and death groups

组别	例数	IRS1 mRNA	Notch2 mRNA
生存组	51	1.41 ± 0.37	0.79 ± 0.20
死亡组	44	1.78 ± 0.48	0.55 ± 0.11
t 值		4.237	7.086
P 值		<0.001	<0.001

2.7 Cox 回归模型分析结肠癌患者术后 5 年内生存的影响因素 以结肠癌患者术后 5 年内是否生存为因变量(赋值:是为“0”;否为“1”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目 [TNM 分期(I ~ II 期赋值为 0, III 期赋值为 1)、肿瘤分化程度(中高分化赋值为 0,低分化赋值为 1)、浸润深度(T1 ~ T2 赋值为 0, T3 ~ T4 赋值为 1)、淋巴结转移(无

赋值为 0,有赋值为 1)、癌组织 IRS1 mRNA(实测值)、Notch2 mRNA(实测值)]为自变量进行多因素 Cox 回归模型分析,结果显示:TNM 分期Ⅲ期、肿瘤分化程度低、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移、IRS1 mRNA 高是影响结肠癌患者术后 5 年内生存的危险因素,Notch2 mRNA 高是保护因素($P < 0.05$),见表 6。

表 6 影响结肠癌患者术后 5 年内生存的 Cox 回归模型分析

Tab. 6 Cox regression model analysis of the impact on 5-year survival of colon cancer patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期Ⅲ期	0.914	0.302	9.160	0.002	2.494	1.380 ~ 4.508
肿瘤分化程度低	0.825	0.298	7.664	0.006	2.282	1.272 ~ 4.092
浸润深度 T3 ~ T4	1.056	0.412	6.570	0.010	2.875	1.282 ~ 6.446
淋巴结转移	0.869	0.295	8.678	0.003	2.385	1.337 ~ 4.251
IRS1 mRNA 高	1.172	0.356	10.838	0.001	3.228	1.607 ~ 6.487
Notch2 mRNA 高	-0.797	0.219	13.244	<0.001	0.451	0.293 ~ 0.692

2.8 结肠癌患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 预测患者术后 5 年内生存的价值 绘制结肠癌患者癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 及二者联合对患者 5 年内生存的预测价值 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:IRS1、Notch2 mRNA 及二者联合预测结肠癌患者术后 5 年内生存的 AUC 分别为 0.830、0.836、0.925,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.240/0.025, 2.099/0.035$),见图 2 和表 7。

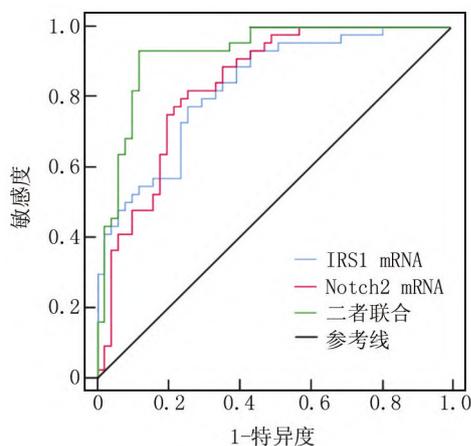


图 2 癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 及二者联合预测结肠癌患者术后 5 年内生存的 ROC 曲线

Fig. 2 Cancer tissue IRS1 Notch2 mRNA, ROC curve for predicting 5-year survival of colon cancer patients using a combination of the two methods

3 讨论

结肠癌的术后复发转移情况直接会影响患者生存预后,分析与预后相关的标志物有重要临床意

表 7 癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 及二者联合对结肠癌患者术后 5 年内生存的预测价值比较

Tab. 7 Cancer tissue IRS1 Notch2 mRNA, Comparison of the predictive value of the combination of the two for the 5-year survival of colon cancer patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
IRS1 mRNA	1.52	0.830	0.739 ~ 0.899	0.734	0.766	0.500
Notch2 mRNA	0.64	0.836	0.746 ~ 0.904	0.758	0.805	0.563
二者联合		0.925	0.852 ~ 0.969	0.931	0.761	0.692

义^[10-11]。IRS1 属于胰岛素受体底物家族中的一员,是胰岛素信号转导系统中的关键中介分子,并参与信号通路调节、胰岛素抵抗、血管生成,与肿瘤的发生、发展有重要关系^[12-13]。Lu 等^[14]研究表明,高表达的 IRS1 能够促进胰腺癌细胞的增殖和迁移,诱导胰腺癌的发病和恶性进展,并可影响胰腺癌患者预后。Lei 等^[15]报道发现,食管鳞状细胞癌患者癌组织中 IRS1 呈高表达,其水平与淋巴结转移及预后相关。本研究结果显示,结肠癌患者癌组织 IRS1 mRNA 和蛋白阳性表达率较癌旁组织更高;且分别与 TNM 分期 I ~ II 期、肿瘤中高分化、浸润深度 T1 ~ T2、无淋巴结转移的患者相比,TNM 分期Ⅲ期、肿瘤低分化、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移的患者癌组织 IRS1 mRNA 更高,与 Lu 等^[14]和 Lei 等^[15]报道一致,表明高水平的 IRS1 可能参与结肠癌的发病,并且会影响结肠癌的病情恶化。可能原因是高表达的 IRS1 能够促进结肠癌细胞繁殖和转移,进而使得结肠癌的病情进展。

Notch 信号通路参与胚胎发育、细胞形成、肿瘤发生等生理病理过程。Notch2 是 Notch 信号通路中重要的受体蛋白,能参与多种癌症的发病,影响肿瘤生长和化疗敏感性^[16]。Yu 等^[17]研究发现,肺癌组织中 Notch2 表达较癌旁组织更低,Notch2 低表达会进一步加重肺癌病情,促使肿瘤恶化。有研究显示,Notch2 表达在结直肠癌组织中下调,可影响肿瘤生长和进展,Notch2 水平低的结直肠癌患者预后生存率较低^[18]。本研究发现,结肠癌患者癌组织 Notch2 mRNA 和蛋白阳性表达率较癌旁组织更低;且分别与 TNM 分期 I ~ II 期、肿瘤中高分化、浸润深度 T1 ~ T2、无淋巴结转移的患者比较,TNM 分期Ⅲ期、肿瘤低分化、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移的患者癌组织 Notch2 mRNA 更低,与 Yu 等^[17]和 Kajiwara 等^[18]研究结果相似,提示低表达的 Notch2 能够影响结肠癌的发生及恶化。推测其原因可能为 Notch2 下调可促进结肠癌肿瘤生长,促进癌细胞扩散转移。

本研究进一步发现,结肠癌组织中 IRS1 与 Notch2 mRNA 呈负相关;IRS1 mRNA 高表达和 Notch2 mRNA 低表达结肠癌患者术后表现出较低的 5 年总生存率;表明 IRS1 与 Notch2 可能存在靶向作用关系,二者共同影响结肠癌患者 5 年内预后。5 年内死亡的结肠癌患者癌组织中 IRS1 mRNA 高于 5 年内生存的患者,Notch2 mRNA 低于 5 年内生存的患者;提示癌组织 IRS1 mRNA 较高及 Notch2 mRNA 较低的结肠癌患者 5 年内死亡风险较高。本研究还发现,影响结肠癌患者 5 年内生存的危险因素是 TNM 分期Ⅲ期、肿瘤分化程度低、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移、IRS1 mRNA 高,Notch2 mRNA 高是保护因素;癌组织 IRS1、Notch2 mRNA 两者联合对结肠癌患者 5 年内生存有较好的预测效果;提示对于伴有上述危险因素的结肠癌患者要定期随访,给予重点关注和干预治疗,以延长其生存期,IRS1、Notch2 mRNA 有可能成为评价结肠癌患者术后 5 年内预后的生物指标。

4 结 论

综上所述,IRS1 在结肠癌组织中呈高表达、Notch2 呈低表达,两者与临床病理特征相关并可影响预后,两者联合预测 5 年内生存效能较好,有成为评价预后生物指标的潜力。本研究尚存在不足,IRS1、Notch2 对结肠癌的具体作用机制及靶向关系尚不清楚,仍需做进一步探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

方芳、湛达河:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;潘婷:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙立力、达世俭:资料搜集整理,论文修改;徐锐:进行统计学分析

参考文献

[1] Jiang W, Wang H, Dong X, et al. Pathomics signature for prognosis and chemotherapy benefits in stage III colon cancer[J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(5):519-528. DOI:10.1001/jamasurg.2023.8015.

[2] 杨长江, 赵龙, 林易霖, 等. 结肠直肠癌免疫检查点抑制剂治疗相关预测性标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(6):296-301. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221111.

[3] Morel M, Long W. FBXL16 promotes cell growth and drug resistance in lung adenocarcinomas with KRAS mutation by stabilizing IRS1 and upregulating IRS1/AKT signaling[J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(3):762-777. DOI:10.1002/1878-0261.13554.

[4] 李捷, 刘紫蒙, 郑一琼, 等. 乳腺浸润性导管癌组织 IRS1、PRSS3 蛋白表达与磷酸化蛋白激酶 B 表达和预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(24):4617-4622. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.003.

[5] Kaewlert W, Sakonsinsiri C, Lert-Itthiporn W, et al. Overexpression of insulin receptor substrate 1 (IRS1) relates to poor prognosis and promotes proliferation, stemness, migration, and oxidative stress resistance in cholangiocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):

2428-2446. DOI:10.3390/ijms24032428.

[6] Wang B, Min W, Zhang W, et al. PIK3R3 missense and NOTCH2 synonymous single nucleotide polymorphisms are associated with liver cancer [J]. *Dig Dis*, 2023, 41(3):458-467. DOI:10.1159/000528469.

[7] 卜晓芬, 李骏, 朱虹. 甘草甜素调节 Notch 信号通路对肝细胞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(22):3370-3374. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.22.002.

[8] Wang F, Zhang J, Tang H, et al. Nup54-induced CARM1 nuclear importation promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis through transcriptional activation and methylation of Notch2[J]. *Oncogene*, 2022, 41(2):246-259. DOI:10.1038/s41388-021-02078-9.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结肠癌规范化诊疗指南(试行)[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2013, 5(8):50-55. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2013.08.011.

[10] 刘军, 乔锴, 高小鹏, 等. 血清 MIP-3 α 、CCR3 对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(11):1303-1307,1312. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.005.

[11] Zwanenburg ES, El Klaver C, Wisselink DD, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): 5-year results of a randomized multicenter trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(2):140-145. DOI:10.1200/JCO.22.02644.

[12] Ustianowski P, Malinowski D, Czerewaty M, et al. COBLI1 and IRS1 gene polymorphisms and placental expression in women with gestational diabetes[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1933-1944. DOI:10.3390/biomedicines10081933.

[13] Li CX, Men CD, Yang WH, et al. Repressing IRS1/2 by NT157 inhibits the malignant behaviors of ovarian cancer through inactivating PI3K/AKT/mTOR pathway and inducing autophagy [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(4):377-389. DOI:10.1002/kjm2.12652.

[14] Lu Y, Zhou XY, Zhou CL, et al. Insulin receptor tyrosine kinase substrate (IRTKS) promotes the tumorigenesis of pancreatic cancer via PI3K/AKT signaling[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(6):1885-1899. DOI:10.1007/s13577-022-00770-w.

[15] Lei Y, Jamal M, Zeng X, et al. Insulin receptor substrate 1 (IRS1) is related with lymph node metastases and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gene*, 2022, 835:146651. DOI:10.1016/j.gene.2022.146651.

[16] 王雪梅, 程玉, 齐洁敏. PRMT7 通过调控 Notch 信号转导通路抑制膀胱癌细胞增殖和迁移[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(5):437-444. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.003.

[17] Yu M, Yi J, Qiu Q, et al. Pan-cancer tRNA-derived fragment CAT1 coordinates RBPMs to stabilize NOTCH2 mRNA to promote tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11):113408. DOI:10.1016/j.celrep.2023.113408.

[18] Kajiwara T, Nishina T, Nakasya A, et al. NOTCH gene alterations in metastatic colorectal cancer in the nationwide cancer genome screening project in Japan (SCRUM-Japan GI-SCREEN) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(10):2841-2854. DOI:10.1007/s00432-022-04064-4.

(收稿日期:2024-12-05)