



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.13

文章编号: 2095-1264(2022)02-0221-07

Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化与老年非小细胞肺癌患者放疗敏感性的相关性研究

胡 翔, 陈 猛*, 吴承骏, 郝大为
(徐州市中心医院 放疗科, 江苏 徐州, 221000)

摘要: **目的** 探讨 Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化水平与老年非小细胞肺癌(NSCLC)患者放疗敏感性的相关性。**方法** 选取 2013 年 6 月—2015 年 4 月于我院行手术切除、经病理确诊并接受术后放疗的老年 NSCLC 患者 102 例,根据疗效分为放疗敏感组(55 例)和放疗抵抗组(47 例),检测 Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化蛋白 Cofilin1(phospho S3)的表达,并记录患者的生存时间和生存率。**结果** 放疗抵抗组 Cofilin1 阳性表达组织的 TNM 分期和淋巴结转移率均显著升高,而 Cofilin1(phospho S3)阳性表达组织显著降低($P<0.05$)。放疗抵抗组的 Cofilin1 阳性表达率显著高于放疗敏感组,而放疗敏感组的 Cofilin1(phospho S3)阳性表达率显著高于放疗抵抗组($P<0.05$)。淋巴结转移、Cofilin1 高表达、Cofilin1(phospho S3)低表达是放疗抵抗的独立预测因素($P<0.05$)。放疗敏感组、Cofilin1 阴性患者、Cofilin1(phospho S3)阳性患者的无进展生存时间(PFS)较长、5 年生存率较高($P<0.05$);放疗敏感组中, Cofilin1 阴性和 Cofilin1(phospho S3)阳性患者 PFS 最长、5 年生存率最高($P<0.05$);放疗抵抗组中, Cofilin1 阳性和 Cofilin1(phospho S3)阴性患者 PFS 最短、5 年生存率最低($P<0.05$)。**结论** 老年 NSCLC 患者的放疗敏感性与 Cofilin1 表达呈明显负相关,与 Cofilin1 的 Ser3 位点磷酸化水平呈显著正相关。Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化是放疗敏感性的独立预测因素,对老年 NSCLC 患者的预后评估具有重要意义。

关键词: 老年; 非小细胞肺癌; 放疗敏感性; Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化; 相关性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Correlation of cofilin1 and its phosphorylation at Ser3 with the radiotherapy sensitivity in elderly patients with non-small cell lung cancer

HU Xiang, CHEN Meng*, WU Chengjun, HAO Dawei
(Radiotherapy Department, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of cofilin1 and its phosphorylation at serine-3 (Ser3) with the radiotherapy sensitivity of elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 102 elderly patients pathologically confirmed NSCLC, who were treated with surgical resection and postoperative radiotherapy in our hospital between June 2013 and April 2015, were selected in this study. According to their efficacy, patients were divided into radiotherapy-sensitive group (55 cases) and radiotherapy-resistant group (47 cases). The expression of cofilin1 and its Ser3-phosphorylated protein—cofilin1 (phospho S3) were detected. The survival time and survival rate of all patients were recorded. **Results** The radiotherapy-resistant group had higher TNM staging and rate of lymph node metastasis than the radiotherapy-sensitive group ($P<0.05$). The cofilin1-positive group also had higher TNM staging and lymph node metastasis rate than the cofilin1-negative group ($P<0.05$), while the cofilin1 (phospho S3)-positive group had lower TNM staging and

作者简介:胡翔,副主任医师,研究方向:肿瘤放射治疗。

*通信作者:陈猛,硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤学。

lymph node metastasis rate than the cofilin1 (phospho S3)-negative group ($P<0.05$). The positive expression rate of cofilin1 was higher in the radiotherapy-resistant group than in the radiotherapy-sensitive group, and the positive expression rate of cofilin1 (phospho S3) was higher in the radiotherapy-sensitive group than in the radiotherapy-resistant group ($P<0.05$). Lymph node metastasis, high expression of cofilin1, and low expression of cofilin1 (phospho S3) were independent predictors of radiotherapy resistance ($P<0.05$). The progression-free survival (PFS) was longer and the 5-year survival rate was higher in the radiotherapy-sensitive group, cofilin1-negative group, and cofilin1 (phospho S3)-positive group ($P<0.05$). In the radiotherapy-sensitive group, patients with negative cofilin1 and positive cofilin1 (phospho S3) had the longest PFS and the highest 5-year survival rate ($P<0.05$). In the radiotherapy-resistant group, patients with positive cofilin1 and negative cofilin1 (phospho S3) had the shortest PFS and the lowest 5-year survival rate ($P<0.05$). **Conclusion** The radiotherapy sensitivity of elderly NSCLC patients is significantly negatively correlated with cofilin1 and positively correlated with the phosphorylation level at Ser3 of cofilin1. Cofilin1 and its phosphorylation at Ser3 are independent predictors of the sensitivity to radiotherapy, and they are of great significance in the prognosis assessment of elderly NSCLC patients.

Keywords: Elderly patients; Non-small cell lung cancer; Radiotherapy sensitivity; Cofilin1 and its phosphorylation at Ser3; Correlation

前言

近年来,肺癌已成为全球发病率最高的恶性肿瘤,且约 85% 的病例为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。手术、化疗、放疗是目前常用的 NSCLC 治疗方法,其中放疗占主导地位。尽管放疗技术已非常成熟,但仍易发生局部复发或转移,导致患者死亡率居高不下,而放疗抵抗被认为是局部复发或转移的主要原因之一^[1]。随着分子生物学的发展,肿瘤细胞的放射敏感性被认为与诸多因素有关。有文献报道,丝切蛋白 1(Cofilin1)在肺癌组织中呈高表达,并与肿瘤的侵袭转移关系密切^[2];而在胶质瘤和星形细胞瘤的研究中发现,产生放射抵抗性的肿瘤组织中 Cofilin1 蛋白表达水平显著升高^[3]。Cofilin1 蛋白 N 末端第 3 位丝氨酸残基 Ser3 位点可发生磷酸化,其自身磷酸化和去磷酸化可决定 Cofilin1 的活性^[4]。目前,尚未见 Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化与老年 NSCLC 患者放疗敏感性关系的相关报道。因此,本研究拟通过检测老年 NSCLC 患者手术切除组织中 Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化蛋白 Cofilin1 (phospho S3) 的表达水平,探讨其与患者放疗敏感性的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 6 月—2015 年 4 月于我院行手术切除、经病理确诊并接受术后放疗的老年 NSCLC 患者 102 例为研究对象。所有患者均为初诊且未接受过抗肿瘤治疗;组织标本经病理检查确诊为 NSCLC,其余组织标本于手术切除后迅速冷冻保存于液氮中;患者可耐受放疗,未见淋巴结肿大;

未合并其他器质性疾病;临床资料和随访记录完整;患者及家属均知情同意并签字确认。本研究已通过我院医学伦理委员会审核批准。102 例患者中,男 60 例、女 42 例;年龄 65~85 岁,平均年龄(73.18 ± 7.46)岁;病理类型:鳞癌 56 例、腺癌 46 例;参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)癌症分期系统标准,TNM 分期:I 期 23 例、II 期 31 例、III A 期 48 例;组织分化程度:低分化 34 例、中分化 49 例、高分化 19 例;淋巴结转移:有 37 例、无 65 例;吸烟史:有 61 例、无 41 例。

1.2 手术治疗 心肺功能等身体状况良好的患者,行肺叶或一侧肺切除;解剖条件允许、手术切缘干净的患者,优先行袖状肺叶切除;肺功能严重减退的患者,行肺段或楔形切除等较局限手术,至少清扫 3 组 N2 淋巴结。

1.3 放疗和疗效评价 对于手术切缘距离肿瘤较近或有纵隔淋巴结转移的患者,术后 3 周左右行三维适形放疗或调强放疗,2.0 Gy/次,1 次/天,5 次/周,总剂量 60 Gy,放疗结束后 1 个月参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行疗效评价。完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶完全消失,病理淋巴结短直径减少至 10 mm 以下;部分缓解(partial response, PR):靶病灶直径之和减少 30% 以上;疾病进展(progressive disease, PD):靶病灶直径之和增加 20% 以上或出现新病灶;疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶变化范围在 PD 与 PR 之间。根据疗效将 CR 和 PR 患者记为放疗敏感组,SD 和 PD 患者记为放疗抵抗组。

1.4 NSCLC 组织中 Cofilin1 及 Cofilin1 (phospho S3) 的表达 用 4% 中性甲醛溶液将 NSCLC 组织标本

固定,依次进行脱水、透明、常规石蜡包埋,5 μm 连续切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇浸泡水化,3 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 尿素消化;加入枸橼酸钠溶液修复抗原,3% 双氧水室温封闭 10 min;弃封闭液,分别加入适量稀释好的 Anti-Cofilin 抗体(兔多克隆抗体 to Cofilin,货号 ab42824,Abcam 公司)和 Anti-Cofilin(phospho S3)抗体[兔多克隆抗体 to Cofilin(phospho S3),货号 ab12866,Abcam 公司],4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜;次日取出复温,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤,分别加入适量稀释好的山羊抗兔 IgG H&L(HRP)(货号 ab205718,Abcam 公司),室温孵育 30 min;PBS 洗涤,加入适量 DAB(货号 ZLI-9017,北京中杉金桥生物技术有限公司)显色 5 min,加去离子水,苏木素复染,1% 盐酸酒精分化,自来水清洗,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,干燥封片,显微镜下观察。

由两位资深专业病理科医师对病理切片进行盲评。先在低倍镜下观察染色强度,按照棕褐色、棕黄色、淡黄色、无着色的顺序分别计 3 分、2 分、1 分、0 分;再随机选取 5 个高倍镜视野观察阳性细胞百分比,按照阳性细胞比例>75%、51%~75%、26%~50%、<25% 分别计 4 分、3 分、2 分、1 分、0 分,两项评

分相加, ≥ 3 分为阳性表达,<3 分为阴性表达。

1.5 预后随访 术后每 3~6 个月复查一次,以患者入院就诊或电话方式进行随访,随访时间 6~60 个月,记录患者的生存时间和生存率。总生存时间(overall survival, OS)定义为从手术至患者死亡或随访截止时间;无进展生存时间(progression-free survival, PFS)定义为从放疗结束至患者复发的时间。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验;放疗敏感性的影响因素采用 Logistic 多因素回归分析;组间生存率和生存时间比较采用 GraphPad Prism 软件的 Log-rank (Mantel-Cox) 检验,利用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 放疗敏感组和放疗抵抗组的临床病理特征 放疗敏感组 55 例,放疗抵抗组 47 例,两组患者年龄、性别、病理类型、组织分化程度和吸烟史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。放疗抵抗组 TNM 分期和淋巴结转移率显著高于放疗敏感组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 放疗敏感组和抵抗组的临床病理特征

Tab. 1 Clinicopathological features of radiotherapy-sensitive and radiotherapy-resistant groups

临床病理特征		例数	放疗敏感组($n=55$)	放疗抵抗组($n=47$)	χ^2	P
年龄/岁	<75	52	29	23	0.146	0.703
	≥ 75	50	26	24		
性别	男	60	32	28	0.020	0.887
	女	42	23	19		
病理类型	鳞癌	56	31	25	0.103	0.748
	腺癌	46	24	22		
TNM 分期	I 期	23	18	5	16.056	0.000
	II 期	31	21	10		
	III A 期	48	16	32		
组织分化程度	低分化	34	19	15	0.080	0.961
	中分化	49	26	23		
	高分化	19	10	9		
淋巴结转移	有	37	7	30	28.631	0.000
	无	65	48	17		
吸烟史	有	61	33	28	0.002	0.965
	无	41	22	19		

2.2 Cofilin1、Cofilin1 (phospho S3) 与 NSCLC 临床病理特征的关系 102 例患者中,Cofilin1 阳性表

达率为 70.59%,Cofilin1 (phospho S3) 阳性表达率为 80.39%,二者共同阳性表达率为 45.10%。Cofilin1、

Cofilin1(phospho S3)在 NSCLC 组织中的表达与患者的年龄、性别、病理类型、组织分化程度和吸烟史均无明显相关性($P>0.05$); Cofilin1 阳性表达组织的 TNM 分期和淋巴结转移率均较高,而 Cofilin1(phos-

pho S3)阳性表达组织的 TNM 分期和淋巴结转移率均较低,与阴性组织相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 2 Cofilin1、Cofilin1(phospho S3)与患者临床病理特征的相关性

Tab. 2 Relationship of the cofilin1 and cofilin1 (phospho S3) with the clinicopathological characteristics of patients

临床病理特征		例数	Cofilin1				Cofilin1(phospho S3)			
			阴性(<i>n</i> =49)	阳性(<i>n</i> =53)	χ^2	<i>P</i>	阴性(<i>n</i> =34)	阳性(<i>n</i> =68)	χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	<75	52	21	31	2.490	0.115	18	34	0.079	0.779
	≥75	50	28	22			16	34		
性别	男	60	27	33	0.539	0.463	21	39	0.182	0.670
	女	42	22	20			13	29		
病理类型	鳞癌	56	29	27	0.698	0.403	19	37	0.020	0.888
	腺癌	46	20	26			15	31		
TNM 分期	I 期	23	18	5	27.470	0.000	5	18	8.711	0.013
	II 期	31	21	10			6	25		
	III A 期	48	10	38			23	25		
组织分化程度	低分化	34	19	15	1.816	0.403	12	22	0.521	0.771
	中分化	49	23	26			17	32		
	高分化	19	7	12			5	14		
淋巴结转移	有	37	6	31	23.556	0.000	29	8	53.015	0.000
	无	65	43	22			5	60		
吸烟史	有	61	30	31	0.079	0.778	22	39	0.510	0.475
	无	41	19	22			12	29		

2.3 Cofilin1、Cofilin1(phospho S3)在放疗敏感组和放疗抵抗组中的表达 放疗敏感组和放疗抵抗组的 Cofilin1 阳性表达率分别为 26.64%、85.11%, Cofilin1 (phospho S3) 阳性表达率分别为 81.82%、48.94%, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$) (图 1、表 3)。

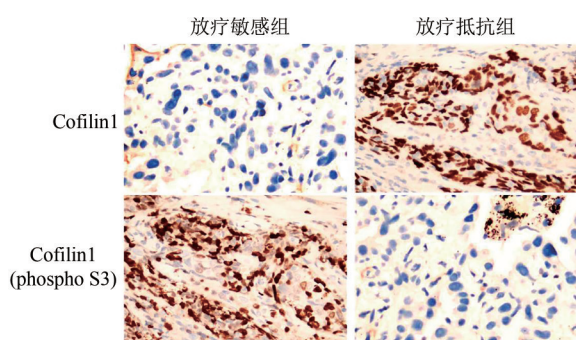


图 1 Cofilin1 和 Cofilin1(phospho S3)在放疗敏感组和放疗抵抗组 NSCLC 组织中的表达 (SP×400)

Fig. 1 Expression of cofilin1 and cofilin1 (phospho S3) in NSCLC tissues of radiotherapy-sensitive and radiotherapy-resistant group (SP×400)

2.4 NSCLC 患者放疗敏感性的影响因素 将 NSCLC 的临床病理特征作为自变量,放疗抵抗(不敏感)作为因变量,Logistic 多因素回归分析结果显示,淋巴结转移、Cofilin1 高表达、Cofilin1 (phospho S3) 低表达是放疗抵抗的独立预测因素 ($P<0.05$)(表 4)。

2.5 Cofilin1、Cofilin1 (phospho S3) 对 NSCLC 患者的预后价值 放疗敏感组患者 PFS 显著长于放疗抵抗组 (20.5 个月 vs. 3.0 个月, $\chi^2=13.267$, $P=0.000$); Cofilin1 阳性患者 PFS 明显短于阴性患者 (3.5 个月 vs. 18.0 个月, $\chi^2=15.458$, $P=0.000$); Cofilin1 (phospho S3) 阳性患者 PFS 显著长于阴性患者 (19.0 个月 vs. 3.0 个月, $\chi^2=23.617$, $P=0.000$)。放疗敏感组 Cofilin1 阳性患者 PFS 明显短于阴性患者 (12.0 个月 vs. 23.0 个月, $\chi^2=10.593$, $P=0.000$); 放疗抵抗组 Cofilin1 阳性患者 PFS 与阴性患者比较,差异无统计学意义 (1.5 个月 vs. 4.0 个月, $\chi^2=0.286$, $P=0.735$)。放疗敏感组 Cofilin1 (phospho S3) 阳性患者 PFS 显著长于阴性患者 (20.0 个月 vs. 3.5 个月, $\chi^2=26.843$, $P=0.000$); 放疗

表3 Cofilin1、Cofilin1(phospho S3)在放疗敏感组和放疗抵抗组 NSCLC 组织中的表达

Tab. 3 Expression of cofilin1 and cofilin1 (phospho S3) in NSCLC tissues of radiotherapy-sensitive and radiotherapy-resistant group

组别	例数	Cofilin1		Cofilin1 (phospho S3)	
		-(n=49)	+(n=53)	-(n=34)	+(n=68)
放疗敏感组	55	42(76.36%)	13(26.64%)	10(18.18%)	45(81.82%)
放疗抵抗组	47	7(14.89%)	40(85.11%)	24(51.06%)	23(48.94%)
χ^2		38.363		12.331	
P		0.000		0.000	

表4 放疗敏感性的影响因素分析

Tab. 4 Analysis of influencing factors of radiotherapy sensitivity

影响因素	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
年龄	0.583	0.416	2.749	0.125	2.054(0.638~3.425)
性别	0.695	0.573	3.286	0.078	1.432(0.501~2.167)
吸烟史	2.152	0.968	2.371	0.083	1.025(0.826~1.574)
病理类型	1.237	0.849	3.658	0.314	0.761(0.249~1.352)
组织分化程度	0.846	0.735	4.192	0.267	3.538(0.975~4.093)
TNM 分期	0.738	0.657	1.469	0.136	1.657(0.759~2.861)
淋巴结转移	1.145	0.892	1.738	0.001	3.182(1.614~4.739)
Cofilin1 表达	2.834	0.687	6.459	0.006	2.356(1.769~3.841)
Cofilin1(phospho S3)表达	-1.453	0.632	4.725	0.003	0.345(0.163~0.739)

注:自变量赋值:年龄:≥75 岁=1, <75 岁=0;性别:男=1, 女=0;病理类型:鳞癌=1, 腺癌=0;组织分化程度:低分化=1, 中、高分化=0;吸烟史:有=1, 无=0;TNM 分期:Ⅱ+ⅢA 期=1, I 期=0;淋巴结转移:有=1, 无=0;Cofilin1 表达:高=1, 低=0;Cofilin1(phospho S3)表达:高=1, 低=0。

Note: Independent variable assignment: age (years): ≥75=1, <75=0; Gender: male=1, female=0; Pathological type: squamous cell carcinoma=1, adenocarcinoma=0; The degree of tissue differentiation: low differentiation=1, medium and high differentiation=0; Smoking history: yes=1, no=0; TNM staging: Ⅱ+ⅢA=1, I=0; Lymph node metastasis: yes=1, no=0; Cofilin1 expression: high=1, low=0; Cofilin1 (phospho S3) expression: high=1, low=0.

抵抗组 Cofilin1(phospho S3)阳性患者 PFS 与阴性患者比较,差异无统计学意义(5.0 个月 vs. 2.0 个月, $\chi^2=0.724$, $P=0.319$)。

102 例患者 5 年 OS 率为 36.27%。放疗敏感组患者 5 年 OS 率显著高于放疗抵抗组(61.82% vs. 6.38%, $\chi^2=7.908$, $P=0.005$); Cofilin1 阳性患者 5 年 OS 率显著低于阴性患者(11.32% vs. 63.27%, $\chi^2=9.869$, $P=0.002$); Cofilin1(phospho S3)阳性患者 5 年 OS 率显著高于阴性患者(45.59% vs. 17.65%, $\chi^2=4.314$, $P=0.038$)。放疗敏感组 Cofilin1 阴性患者 5 年 OS 率最高,放疗抵抗组 Cofilin1 阳性患者 5 年 OS 率最低,差异有统计学意义(69.05% vs. 2.50%, $\chi^2=39.108$, $P=0.000$);放疗敏感组 Cofilin1 阳性患者 5 年 OS 率为 38.46%,放疗抵抗组 Cofilin1 阴性患者为 28.57%。放疗敏感组 Cofilin1(phospho S3)阳性患者 5 年 OS 率最高,放疗抵抗组 Cofilin1(phospho S3)阴性患者 5 年 OS 率最低,差异有统计学意义(64.44% vs.

4.17%, $\chi^2=23.142$, $P=0.000$);放疗敏感组 Cofilin1(phospho S3)阴性患者 5 年 OS 率为 50.00%,放疗抵抗组 Cofilin1(phospho S3)阳性患者为 8.70%(图2)。

3 讨论

临床上常发现,患有相同类型肿瘤的患者即使接受同样的放疗方案,其放疗反应和疗效也存在一定差异。近年来,随着分子生物学和细胞生物学的发展,对放疗疗效的研究也不断深入。资料显示,辐射诱导的 DNA 损伤、细胞周期再分配、细胞再增殖以及细胞再氧化是决定放疗疗效的重要因素^[5]。本研究结果显示,放疗抵抗组患者的 TNM 分期和淋巴结转移率均明显高于放疗敏感组,符合早期多项关于肿瘤放疗敏感性影响因素的报道^[6]。NSCLC 患者的 TNM 分期主要与肿瘤直径、淋巴结转移及远处转移有关^[7]。据此推测,与本研究结果相关的原因

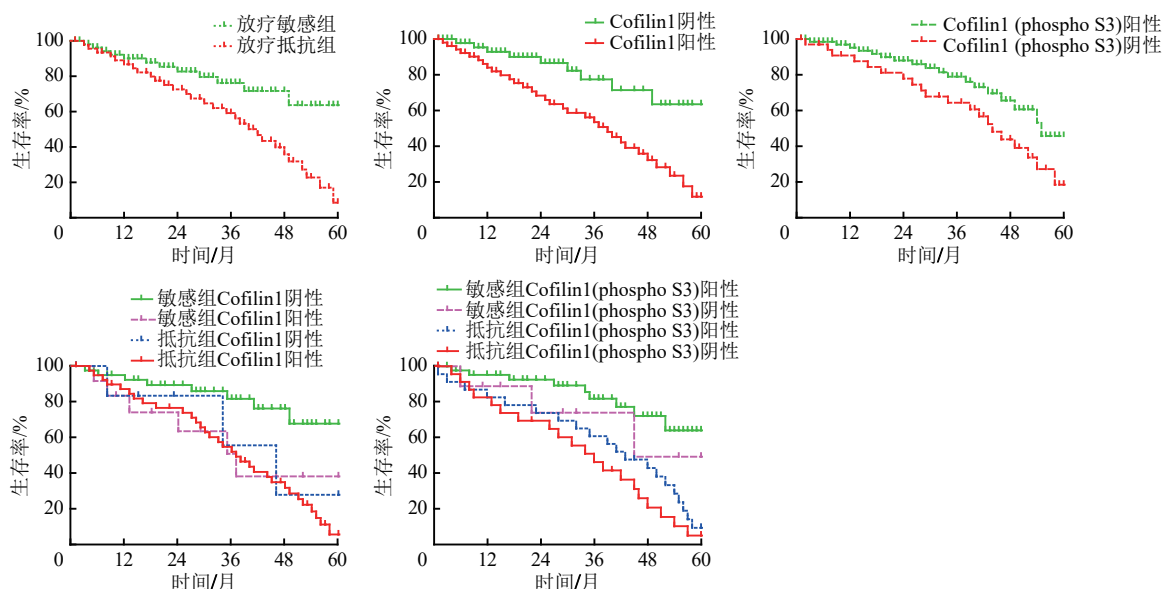


图2 Cofilin1、Cofilin1(phospho S3)对 NSCLC 患者的预后价值
Fig. 2 Prognostic value of cofilin1 and cofilin1 (phospho S3) for NSCLC patients

可能有以下两个方面:一是放疗诱导的肿瘤细胞 DNA 损伤可激活 DNA 损伤修复机制,进而抑制细胞凋亡,使得细胞再增殖,最终导致放疗抵抗性增加;二是上皮-间质转化使肿瘤细胞的运动能力大大增强并处于低氧微环境,获得干细胞特性,进而增加其放疗抵抗性。

Cofilin1 是肌动蛋白结合蛋白家族成员之一,在哺乳动物的多种非肌肉组织中表达,主要功能为使肌动蛋白单体从肌动蛋白微丝末端加速解离,并将后者分解,最终影响肌动蛋白骨架重组,而肌动蛋白骨架参与了细胞的生长、分化、细胞膜重组以及细胞动力学改变等生理过程^[8]。Cofilin1 蛋白 N 末端第 3 位丝氨酸残基 Ser3 位点可与 LIM 激酶 1、2 和 TES 激酶 1、2 相互作用而发生磷酸化,导致 Cofilin1 失活,无法与肌动蛋白丝结合,从而使 F-肌动蛋白的稳定性提高。然而,在磷酸酯酶的作用下 Ser3 位点去磷酸化,可激活 Cofilin1 并促进其与 F-肌动蛋白结合,有利于肌动蛋白丝解聚。因此, Cofilin1 蛋白的磷酸化和去磷酸化水平决定了其自身活性^[9]。孙文博等^[10]报道, Cofilin1 在放疗抵抗的胶质瘤 U251 细胞和胶质瘤患者中均呈高表达,并与肿瘤细胞的侵袭、迁移和活力增强关系密切。Li 等^[11]发现,敲除 Cofilin1 基因的乳腺癌细胞侵袭能力明显降低。Wang 等^[12]证实, Cofilin1 去磷酸化途径被激活后,胰腺癌细胞的侵袭能力更强。以上报道均支持本研究结果,即 Cofilin1 阳性 NSCLC 组织的 TNM 分

期和淋巴结转移率较高,而 Cofilin1(phospho S3)阳性 NSCLC 组织的 TNM 分期和淋巴结转移率较低。

仲钰婕等^[3]研究认为,过表达 Cofilin1 可明显逆转 U251 细胞周期停滞,提示 Cofilin1 对胶质瘤细胞的放射抵抗性具有促进作用;此外, Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 II 被抑制后, Cofilin1 水平随之降低,人胶质瘤细胞特别是放射抵抗性胶质瘤细胞的放射敏感性明显提高。齐雪松等^[13]发现,随着 γ 射线照射剂量的增加, BALB/c 小鼠胸腺淋巴细胞内的 Cofilin1 水平升高,其 Ser3 位点磷酸化水平降低,细胞迁移能力增强。本研究结果显示, Cofilin1 在放疗抵抗组的阳性表达率较高,而 Cofilin1(phospho S3)在放疗敏感组的阳性表达率较高;此外,淋巴结转移、 Cofilin1 高表达以及 Cofilin1(phospho S3)低表达是放疗抵抗的独立预测因素($P < 0.05$),与上述研究报道一致。 Cofilin1 阳性表达率高,说明其处于活化状态,磷酸化水平低,可促进肌动蛋白丝解聚,使细胞黏附力减弱,运动性增强;此外, Cofilin1 对血管生成具有抑制作用,其高表达可导致肿瘤微血管数量减少,这些均使微环境处于低氧状态,进而增强 NSCLC 患者的放疗抵抗性。相反的, Cofilin1(phospho S3)阳性表达率高,说明 Cofilin1 处于失活状态,磷酸化水平高,从而导致患者的放疗敏感性增强。

大量文献显示,放疗敏感组 NSCLC 患者的预后均明显优于放疗抵抗组^[14]。 Cofilin1 在口腔鳞状细胞癌、肾癌、乳腺癌及卵巢癌等恶性肿瘤中高表达,

提示患者生存时间短及预后不良^[15]。本研究中,放疗敏感组、Cofilin1 阴性患者、Cofilin1 (phospho S3) 阳性患者 PFS 更长、5 年 OS 率更高;放疗敏感组 Cofilin1 阴性患者 PFS 最长、5 年 OS 率最高,放疗抵抗组 Cofilin1 阳性患者 PFS 最短、5 年 OS 率最低;放疗敏感组 Cofilin1 (phospho S3) 阳性患者 PFS 最长、5 年 OS 率最高,放疗抵抗组 Cofilin1 (phospho S3) 阴性患者 PFS 最短、5 年 OS 率最低,与早期国内外有关放疗敏感性、Cofilin1 及其磷酸化水平与患者预后关系的研究结果相符^[16]。

综上所述,老年 NSCLC 患者的放疗敏感性与 Cofilin1 表达水平呈显著负相关,与 Cofilin1 的 Ser3 位点磷酸化水平呈明显正相关,Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化是放疗敏感性的独立预测因素,对老年 NSCLC 患者的预后评估具有重要意义。今后我们将进一步研究 Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化参与 NSCLC 放疗敏感性的相关信号通路及调控机制,并扩大样本量进行验证,以期为实现 NSCLC 患者的个体化治疗奠定基础。

参考文献

- [1] PATEL A R, FLORES B C, BAN V S, et al. Intracranial hemangiopericytomas: recurrence, metastasis, and radiotherapy [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017, 78(4): 324-330. DOI: 10.1055/s-0037-1599073.
- [2] 马桂林. HHEX 调控非小细胞肺癌细胞迁移的分子机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [3] 仲钰婕, 尤为, 赵梦洁, 等. 抑制 ROCK II 下调丝切蛋白 1 表达提高胶质瘤细胞的放射敏感性[J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(5): 420-424. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-7770.2019.05.011.
- [4] RODÍÑO-JANEIRO B K, MARTÍNEZ C, FORTEA M, et al. Decreased TESK1-mediated cofilin 1 phosphorylation in the jejunum of IBS-D patients may explain increased female predisposition to epithelial dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2255. DOI: 10.1038/s41598-018-20540-9.
- [5] KUZNETSOV M B, GUBERNOV V V, KOLOBOV A V. Analysis of anticancer efficiency of combined fractionated radiotherapy and antiangiogenic therapy via mathematical modeling [J]. *Russ J Numer Anal Math Model*, 2018, 33(4): 225-242. DOI: 10.1515/rnam-2018-0019.
- [6] HASLETT K, ASHCROFT L, BAYMAN N, et al. Isotoxic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a feasibility study [J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: S62-S63. DOI: 10.1016/S0169-5002(18)30172-7.
- [7] CHEN S L, LAI Y Z, HE Z Q, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram model for non-small cell lung cancer patients with chronic hepatitis B viral infection [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 116. DOI: 10.1186/s12967-018-1496-5.
- [8] LIU J, ZHANG Z F, LIU J M, et al. LIM kinase 1 mediates estradiol effects on the phosphorylation of cofilin1 in eutopic endometrial stromal cells during the invasion and proliferation of endometriosis [J]. *Reproductive Sci Thousand Oaks Calif*, 2019, 26(11): 1499-1505. DOI: 10.1177/1933719119828076.
- [9] LI D F, WANG H, SONG H M, et al. The microRNAs miR-200b-3p and miR-429-5p target the LIMK1/CFL1 pathway to inhibit growth and motility of breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85276-85289. DOI: 10.18632/oncotarget.19205.
- [10] 孙文博. CFL1 和 PGK1 与人脑胶质细胞瘤放射敏感性及其预后的关系研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [11] LI D F, SONG H M, WU T Q, et al. miR-519d-3p suppresses breast cancer cell growth and motility via targeting LIM domain kinase 1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 444(1/2): 169-178. DOI: 10.1007/s11010-017-3241-4.
- [12] WANG L X, XIONG L, WU Z C, et al. Expression of UGP2 and CFL1 expression levels in benign and malignant pancreatic lesions and their clinicopathological significance [J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 11. DOI: 10.1186/s12957-018-1316-7.
- [13] 齐雪松, 王春燕, 李辰, 等. Y 射线对小鼠胸腺淋巴细胞微丝形态及丝切蛋白磷酸化的影响[J]. *癌变·畸变·突变*, 2018, 30(4): 249-253. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-616x.2018.04.001.
- [14] 张惠娜, 王捷忠, 张伟, 等. 局部晚期非小细胞肺癌患者放疗化疗的预后相关因素分析[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(4): 235-240.
- [15] 左玉, 李庆伟, 李莹莹. 丝切蛋白-1 作为肿瘤治疗生物标记分子的作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 921-926. DOI: 10.13865/j. cnki. cjbmb.2018.09.02.
- [16] WANG L M, BUCKLEY A F, SPURNEY R F. Regulation of cofilin phosphorylation in glomerular podocytes by testis specific kinase 1 (TESK1) [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12286. DOI: 10.1038/s41598-018-30115-3.

收稿日期: 2020-05-22 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 胡翔, 陈猛, 吴承骏, 等. Cofilin1 及其 Ser3 位点磷酸化与老年非小细胞肺癌患者放疗敏感性的相关性研究[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(2): 221-227. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2022.02.13.

Cite this article as: HU Xiang, CHEN Meng, WU Chengjun, et al. Correlation of cofilin1 and its phosphorylation at Ser3 with the radiotherapy sensitivity in elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 221-227. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2022.02.13.