

SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化在非小细胞癌价值

晏兴波

西昌市人民医院，四川西昌，615000；

摘要：目的：探讨 SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化在非小细胞肺癌（NSCLC）早期诊断中的价值。方法：本研究选取了 2023 年 1 月至 12 月间在我院接受治疗的 50 例非小细胞肺癌患者作为实验组，同时选取 50 例良性肿瘤患者作为对照组，对两组患者的病变组织样本进行 DNA 提取、亚硫酸氢钠化学转化及甲基化特异性 PCR（MSP）扩增，并通过电泳检测甲基化状态。结果：实验组中甲基化阳性的比例为 70%，其高于对照组的 20%， $P<0.05$ ，差异有统计学意义。结论：SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化在 NSCLC 患者中的高出现率，表明其在早期诊断中具有重要的临床价值，有助于疾病的早期发现和个性化治疗策略的及时制定。

关键词：SHOX；RASSF1A；甲基化；非小细胞癌；

DOI:10.69979/3029-2808.24.5.041

近年来，非小细胞肺癌（NSCLC）由于其具有高发病率和致死率而备受关注，因此探索有效的早期诊断成为该领域的研究热点。SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化的调控异常与多种癌症的发生有一定的相关性，尤其在 NSCLC 的诊断中具有重要潜力。甲基化作为一种表观遗传修饰，其会导致基因转录失活，从而影响细胞的增殖和凋亡的调控，SHOX 基因的过度甲基化会导致肿瘤细胞的异常生长，而 RASSF1A 基因的甲基化与抑癌功能失活相关，检测这些基因的甲基化状态不仅有助于早期及时诊断 NSCLC，还为评估疾病预后和个性化的治疗提供依据。因此深入研究 SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化在 NSCLC 中的具体机制有临床意义，进而提高临床管理水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在 2023 年 1 月至 2023 年 12 月在我院接受治疗的 50 例非小细胞肺癌患者，为实验组，另外选取 50 例良性肿瘤患者为对照组，对照组采用常规的诊断方法，记录两组患者甲基化阳性和阴性样本的比例，并将对照组作为基线数据与实验组进行比较，两组患者一般资料对比， $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

1.2 方法

所有患者在知情同意下均通过支气管镜活检获取病变组织样本，样本在采集后即置于液氮中进行保存以待后续处理。

首先进行 DNA 提取，即从冷冻保存的组织样本中提取两组患者的基因组 DNA。使用 QIAamp DNA Mini Kit 进行 DNA 提取，并严格按照操作说明进行以确保 DNA 的纯度和质量。而后进行化学转化工作，使用亚硫酸氢钠对提取的 DNA 进行化学转化，特异性地将未甲基化的胞嘧啶转化为尿嘧啶，而甲基化的胞嘧啶保持不变。最后进行 PCR 扩增及测序，采用甲基化特异性 PCR（MSP）技术对转化后的 DNA 样本进行扩增。使用针对特定基因启动子区甲基化位点的引物，以区分甲基化阳性与阴性样本。

1.3 评价指标

甲基化状态判定：根据 PCR 产物在电泳中的表现判定样本的甲基化状态，结果以阳性和阴性表示，并记录两组患者中甲基化阳性样本的比例。

1.4 统计学方法

采用 spss20.0 软件对数据进行整理分析，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行表示，行 t 检验，计数资料采用%进行表示，行 χ^2 检验， $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲基化阳性率对比

如表 1 所示，实验组中甲基化阳性的患者数量为 35 例，占实验组总数的 70%，而在对照组中，甲基化阳性的患者数量为 10 例，占对照组总数的 20%，且 $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

表 1 两组患者甲基化阳性率对比

组别	总例数	甲基化阳性 (n)	甲基化阳性百分比 (%)	甲基化阴性 (n)	甲基化阴性百分比 (%)
实验组	50	35	70%	15	30%
对照组	50	10	20%	40	80%
χ^2			50.221		51.223
p			0.000		0.000

3 讨论

尽管非小细胞肺癌的增长速度相对较慢,但其危害性不容小觑。首先 NSCLC 往往在早期没有明显的症状,很多患者在确诊时已经进入晚期,错过了最佳的手术治疗时机,随着病情的发展癌细胞亦会逐渐扩散到淋巴结、骨骼、肝脏和大脑等患者身体的其他部位,导致患者病情更加复杂化,极大的增加了患者的治疗难度。此外非小细胞肺癌患者常常面临呼吸困难、慢性咳嗽、胸痛和体重下降等症状,这不仅影响了患者的生活质量,还导致患者出现营养不良、疲乏和免疫系统的进一步削弱的状况。在医学经济负担方面,由于会涉及手术、放疗、化疗和靶向药物等多种治疗方式进而导致非小细胞肺癌患者的治疗费用高昂,这对患者家庭及社会来说都是巨大的经济负担。即便如此 NSCLC 患者的预后仍不甚理想,生存率较低。此外心理压力也是不可忽视的,确诊为非小细胞肺癌亦导致患者及其家属产生焦虑、抑郁等心理障碍,进一步影响最终的康复效果。环境因素如吸烟、空气污染以及职业暴露等亦是 NSCLC 的重要诱因,其中吸烟是最主要的风险因素,与非小细胞肺癌的发生密切相关,烟草中的致癌物质会损伤肺部的细胞 DNA,进而导致细胞癌变。此外二手烟也被证明是重要的致病因素,非吸烟者长期暴露在烟草烟雾中,其患病风险亦会显著增加,当前社会普遍存在的吸烟行为使得肺癌的发病率居高不下,对公共卫生构成严重威胁^[1]。

虽然近年来医学技术有所进步,靶向治疗和免疫治疗为部分非小细胞肺癌患者提供了新的治疗选项,延长了其生存时间,改善了其生活质量,但并非所有患者都对这些新型治疗方案有良好反应,同时这些治疗通常伴随着高昂的费用和潜在的副作用,难以普及。因此加强非小细胞肺癌的早期筛查和预防显得尤为重要^[2]。

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,其诊断的重要性在于其可以直接影响患者的治疗选择和预后。早期诊断常可以使患者及时受到更有效的治疗,从而提高其生存率。对于早期阶段的 NSCLC 患者手术切除通常是首选疗法,可以显著改善患者的预后。然而许多患者在诊断时已处于晚期阶段,此时他们可能需要接受化疗、放疗或靶向治疗等全面治疗。因此及时有效的诊断能够帮助患者确定疾病的具体阶段,并选择最适合的治疗方案。此外 NSCLC 的组织学亚型具有各自不同的生物学特性和对治疗的反应,也需通过准确的病理诊断加以区分。近年来随着分子生物学技术的进步,基因检测在 NSCLC 的诊断中也扮演了至关重要的角色,PD-L1 表达水平的检测亦会影响免疫疗法的选择,因此全面、准确的诊断不仅涉及传统的影像学检查和组织病理学分析,还依赖于分子水平的深层次检测。NSCLC 患者的

诊断延迟或不明确亦会错失最佳的治疗时机,导致患者病情进一步恶化,降低其生存机会^[3]。

在本文的研究中,发现 SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化检测在非小细胞肺癌中的应用具有有效性,分析其原因,首先本研究通过精确的样本采集和处理方法为实验结果的准确性奠定了基础,对患者采用支气管镜活检技术获取病变组织,进一步确保样本来源的可靠性,同时使用液氮保存样本能够保证基因组 DNA 的完整性。其次通过使用 QIAamp DNA Mini Kit 进行 DNA 的提取,一定程度上确保了提取的 DNA 具有高纯度和高质量的特点,这为进行后续甲基化检测提供的基础。化学转化步骤中使用亚硫酸氢钠实现对未甲基化胞嘧啶的转化,从而为甲基化敏感性检测提供了特异性背景,这种高特异性的化学处理方法有助于有效地区分甲基化和未甲基化的基因位点,从而提高检测的准确度。同时在 PCR 扩增步骤中,采用甲基化特异性 PCR(MSP)技术通过设计针对 SHOX 和 RASSF1A 基因启动子区甲基化位点的特异性引物,进一步提高了检测的灵敏度和特异性,MSP 技术能够明显识别甲基化差异,精确区分甲基化阳性与阴性样本,这同样是佐证技术有效性的关键。实验组患者 SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化阳性率显著高于对照组,表明甲基化状态在非小细胞肺癌患者中具有重要的价值,体现了 SHOX 和 RASSF1A 基因甲基化检测对该疾病的诊断价值。另外由于样本容量和基因选择的合理性,研究结果具有较好的适用性,为临床非小细胞肺癌的早期诊断、预后评估及个性化治疗提供了重要的参考依据。

小结

综上所述,本研究在技术细节处理、实验设计、数据分析等方面都严格遵循科学研究的原则,保障了研究结果的有效性和可信度,为非小细胞肺癌的基因甲基化研究提供了新的视角和研究基础。

参考文献

- [1] 黎欣,庄仕龙,刘芸,等.高分辨 CT 三维重建联合肺泡灌洗液中 SHOX2、RASSF1A 基因甲基化检测诊断早期肺结节的价值[J].淮海医药,2024,42(04):351-354+359.
- [2] 唐路遥,付卫争,于瀚卿.阿帕替尼靶向治疗联合 TACE 对晚期原发性肝癌患者的疗效及外周血 RASSF1A 基因甲基化的影响[J].贵州医科大学学报,2024,49(06):894-900.
- [3] 王光,王朝杰,吕晓丽,等.槲皮素拮抗 BaP 对大鼠气管-支气管上皮细胞 p16、RASSF1A 基因甲基化的作用[J].内蒙古医科大学学报,2023,45(06):566-569+574.