

SGPP2在肺腺癌发生发展中的作用

李溪*, 周雨*, 朱翠敏#

承德医学院附属医院肿瘤科, 河北 承德

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

肺腺癌的靶向治疗在肺腺癌的治疗手段中有着举足轻重的地位, 多年来人们一直在致力于寻找新的治疗靶点, 鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶2 (SGPP2)是一种与血管生成以及肿瘤发生发展密切相关的蛋白, 因此本文旨在通过研究探明SGPP2与肺癌的相关性以及潜在治疗靶点的可能性。目的: 1) 探究SGPP2在肺腺癌以及配对癌旁组织中的表达差异; 2) 揭示SGPP2与肺腺癌的发生发展以及预后的相关性。方法: 1) 收集承德医学院附属医院60例肺腺癌手术患者肺癌组织和配对癌旁组织样本, 应用免疫组织化学染色技术(IHC)检测SGPP2蛋白的表达差异; 2) 系统收集纳入病例的临床病理特征并进行统计学分析。结果: 1) 免疫组化结果显示, SGPP2在71.67% (43/60)的肺腺癌组织中为高表达, 在28.33% (17/60)的肺腺癌组织种低表达, 而癌旁组织中SGPP2蛋白均为低表达(60/60), 分析得到SGPP2基因在肺腺癌组织中表达水平高于癌旁组织($P < 0.05$); 2) 在肺腺癌组织中, SGPP2的表达水平与肿瘤直径呈正相关($P < 0.05$)。生存曲线分析结果显示SGPP2低表达组的中位无进展生存期(mPFS)显著高于高表达组($P < 0.05$)。单因素Cox回归分析显示肺腺癌患者的预后与TNM分期是否为早期以及SGPP2是否高表达关系密切($P < 0.05$), 多因素Cox回归分析提示SGPP2的表达水平是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 1) SGPP2在肺腺癌组织及其细胞系中的表达水平高于癌旁组织; 2) SGPP2的表达水平不仅与肿瘤直径具有相关性, 而且是影响肺腺癌患者中位无进展生存期(mPFS)的独立危险因素, SGPP2高表达患者预后更差。

关键词

肺腺癌, 鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶2, 靶向治疗

The Role of SGPP2 in the Occurrence and Development of Lung Adenocarcinoma

Xi Li*, Yu Zhou*, Cuimin Zhu#

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 14, 2026

*共一作者。

#通讯作者。

Abstract

Targeted therapy for lung adenocarcinoma holds a crucial position in the treatment methods for lung adenocarcinoma. Over the years, efforts have been made to discover new therapeutic targets. Sphingosine-1-phosphate phosphatase 2 (SGPP2) is a protein closely related to angiogenesis and tumor occurrence and development. Therefore, this study aims to explore the correlation between SGPP2 and lung adenocarcinoma as well as the possibility of potential therapeutic targets. Objective: 1) To investigate the expression differences of SGPP2 in lung adenocarcinoma and paired adjacent tissues; 2) To reveal the correlation between SGPP2 and the occurrence, development, and prognosis of lung adenocarcinoma. Methods: 1) 60 surgical patients with lung adenocarcinoma from the Affiliated Hospital of Chengde Medical University and their paired adjacent tissues were collected. The expression difference of SGPP2 protein was detected by immunohistochemical staining (IHC); 2) The clinical pathological characteristics of the included cases were systematically collected and statistically analyzed. Results: 1) The immunohistochemical results showed that SGPP2 was highly expressed in 71.67% (43/60) of lung adenocarcinoma tissues, and lowly expressed in 28.33% (17/60) of lung adenocarcinoma tissues. In contrast, the SGPP2 protein was all lowly expressed in the adjacent tissues (60/60). The analysis revealed that the expression level of the SGPP2 gene in lung adenocarcinoma tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$); 2) In lung adenocarcinoma tissues, the expression level of SGPP2 was positively correlated with tumor diameter ($P < 0.05$). The survival curve analysis showed that the median progression-free survival (mPFS) of the low-expression group of SGPP2 was significantly higher than that of the high-expression group ($P < 0.05$). Univariate Cox regression analysis showed that the prognosis of lung adenocarcinoma patients was closely related to whether the TNM stage was early and whether SGPP2 was highly expressed ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis suggested that the expression level of SGPP2 was an independent risk factor for poor prognosis in lung adenocarcinoma patients ($P < 0.05$). Conclusion: 1) The expression level of SGPP2 in lung adenocarcinoma tissues and cell lines is higher than that in adjacent tissues; 2) The expression level of SGPP2 is not only correlated with tumor diameter, but also an independent risk factor affecting the median progression-free survival (mPFS) of lung adenocarcinoma patients. Patients with high SGPP2 expression have a worse prognosis.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Sphingosine-1-Phosphate Phosphatase 2, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率以及死亡率最高的癌症[1], 对人类的健康具有极大的威胁, 其中肺腺癌(Adenocarcinoma of lung, LUAD)是肺癌中占比最高的病理类型, 占肺癌总数的40%以上[2]。流行病学显示: 近年来肺腺癌患者中的非吸烟比例逐年升高、女性占比逐年升高, 尤其年轻女性的占比显著增加[3]。在肺腺癌的临床治疗过程中, 无法手术治疗的中晚期患者多采用综合性治疗[4][5], 靶向治疗因其治疗针对性强、成功率高、副反应小以及患者依存性强等特点成为肺腺癌的一线治疗手段[6], 因此寻找更多肺腺癌治疗相关的靶点具有十分重要的意义。

鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 2 (sphingosine-1-phosphate phosphatase 2, SGPP2), 其亲本基因位于人类 2 号染色体长臂 36.1 区, 它是使 1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine-1-Phosphate, S1P)去磷酸化成为鞘氨醇从而降解的关

键磷酸酶。多项研究证明, SGPP2 的异常高表达与炎症、血管生成、肿瘤的发生发展有着密不可分的关系[7]-[10]。本文主要对承德医学院附属医院 60 名肺腺癌手术患者的肺癌组织及其癌旁组织进行免疫组化实验以及结合临床病理特征进行统计学分析, 揭示 SGPP2 与肺癌的发生发展以及预后的关系。

2. 资料与方法

2.1. 基线资料

收集承德医学院附属医院 60 名肺腺癌手术患者的临床资料, 所有患者的基线情况见表 1。所有患者均经病理确诊为肺腺癌, 无其它类型肿瘤合并且研究结束前未接受任何形式的抗肿瘤治疗。排除标准: 1) 合并其它肿瘤; 2) KPS 评分小于 70; 3) 合并严重的心、肝、肾等重要脏器疾病; 4) 有全身性免疫系统疾病史; 5) 随访中断造成数据缺失者。

Table 1. Baseline distribution of 60 patients with lung adenocarcinoma tissues
表 1. 60 例肺腺癌组织患者的基线分布情况

分类	质量
年龄	
≥60 岁	39 (65.0)
<60 岁	21 (35.0)
性别	
男	26 (43.3)
女	34 (56.7)
吸烟史	
吸烟	18 (30.0)
非吸烟	42 (70.0)
肿瘤直径	
>2 cm	47 (78.3)
≤2 cm	13 (21.7)
淋巴结转移	
阴性	46 (76.7)
阳性	14 (23.3)
远处转移	
M0	53 (88.3)
M1	7 (11.7)
TNM 分期	
I~II 期	47 (78.3)
III~IV 期	13 (21.7)

注: 7 名 M1 患者均为独立的脑转移, 家属同意后进行治疗。

2.2. 免疫组化

包埋与制片：取新鲜病理组织浸润于固定液中固定 3~4 小时后取出并清洗，经梯度乙醇脱水以及梯度二甲苯透明后转移至石蜡处理装置，三次浸蜡处理后取出，向膜具注入液态石蜡制成组织蜡块。将组织蜡块固定在切片机上按厚度 5 μm /张进行连续切片。将切片于摊片机上摊片，取出后置于载玻片上。将载玻片于烤片机中 80 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 30 min，烘烤后的切片于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥保存并用于后续实验。

免疫组化：将切片放入 75 $^{\circ}\text{C}$ 的烤箱中复烤 1 h 后使用二甲苯脱蜡以及浓度梯度浸泡乙醇中水化。流动水轻轻冲洗 10 min 后使用 PBS 清洗 3 次，5 min/次。向清洗后的切片加入 1 \times 抗原修复液，于微波炉中 80 $^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min 后降温至 50 $^{\circ}\text{C}$ 后继续加热 20 min。冷却后 PBS 清洗 5 min \times 3 次。加入过氧化氢溶液静置 15 min 后 PBS 洗 5 min \times 3 次，使用吸水纸擦干切片。使用免疫组化笔在组织周围确定染色范围，滴加山羊血清后将切片放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中封闭 30 min 后取出。向封闭好的切片滴加 SGPP2 一抗(稀释比例：1:100)，4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日取出切片，使用 PBS 清洗切片 5 min \times 3 次后滴加二抗，于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中孵育 1 h 后 PBS 清洗 5 min \times 3 次。现配 DAB 染色液显色 15 min 后 PBS 清洗 5 min \times 3 次，苏木素复染 20 s。接着使用 1% 盐酸分化液分化后置于梯度酒精脱水后在二甲苯 I 和 II 中透明，最后使用中性树脂对切片封片。完成后，使用显微镜拍照采集图像。

结果判读：SGPP2 定位于细胞质，细胞质内出现黄色、棕褐色定义为阳性细胞。本研究使用半定量计数法分析阳性表达率。于高倍镜下($\times 400$)，统计阳性细胞百分比和染色强度并评分。阳性细胞评分标准：阳性细胞占比小于 5% 为 0 分，5% 至 24% 为 1 分，25% 至 49% 为 2 分，50% 至 74% 为 3 分，75% 至 100% 为 4 分。然后对染色的颜色深浅程度进行评分：阴性记 0 分，弱阳性记 1 分，阳性记 2 分，强阳性记 3 分。最终分数是两项得分的乘积。最后根据分数确定阳性表达程度：得分 0~2 分为阴性(-)，3~4 分为弱阳性(+)，5~8 分为阳性(++)，9~12 分为强阳性(+++)。本实验中阳性表达率 = (弱阳性、阳性及强阳性例数之和) \div (总样本数) \times 100%。总分小于 6 分的为低表达组，总分大于或等于 6 分的为高表达组。

2.3. 随访

本实验通过医院病历系统及电话随访收集数据，随访截止时间于 2025 年 11 月 30 日，随访结束时间定义为：若患者死亡则以死亡时间为准；若患者存活则以最后一次联系时间为准。无进展生存期(PFS)定义为患者确诊日期到肿瘤出现客观进展或因任何原因死亡的时间。

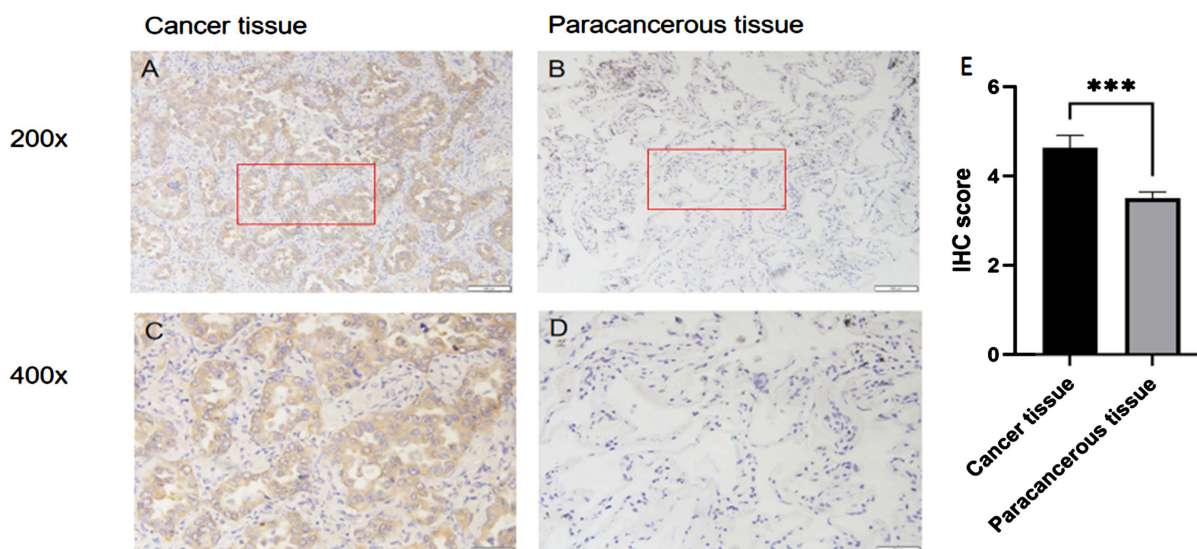
2.4. 统计学分析

本研究使用 SPSS 27.0 和 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计学分析以及绘图。计量资料使用均值 \pm 标准差表示。使用独立样本 t 检验分析两组间差异，使用单因素方差分析分析多组差异。使用百分率表示计数资料，使用卡方检验进行统计分析。使用 Cox 比例风险回归模型进行生存分析。 $P < 0.05$ 时认为具有统计学差异。

3. 结果

3.1. SGPP2 蛋白在肺腺癌组织和癌旁组织中的表达情况

对 60 例肺腺癌患者的癌组织及配对的癌旁组织使用免疫组化以检测 SGPP2 的表达情况。使用显微镜在 200 \times 和 400 \times 的放大倍数观察 SGPP2 的表达情况并评分。结果显示，SGPP2 的免疫阳性反应主要位于肺腺癌组织的细胞浆中(见图 1(A)~(D))，肺腺癌组织内 SGPP2 表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$) (见图 1(E))。



A: 癌组织中 SGPP2 高表达(200 倍放大); B: 癌旁组织中 SGPP2 低表达(200 倍放大); C: 癌组织中 SGPP2 高表达(400 倍放大); D: 癌旁组织中 SGPP2 低表达(400 倍放大); E: 400 倍放大下 SGPP2 在癌及癌旁组织间的表达差异。

Figure 1. Expression of SGPP2 protein in lung adenocarcinoma tissues and adjacent tissues

图 1. SGPP2 蛋白在肺腺癌组织和癌旁组织中的表达情况

3.2. SGPP2 与肺腺癌临床病理特征的相关性

根据免疫组化评分标准, 我们将肺腺癌组织中 SGPP2 表达分为高表达组(≥ 6 分)和低表达组(< 6 分)。我们发现, 在肺腺癌组织中, 高表达组占 71.7% (43/60), 低表达组占 28.30% (17/60)。而在癌旁组织中, 所有样本均为低表达组 100% (60/60)。

对患者的临床病理特征进行统计学分析, 结果显示, 肺腺癌患者的 SGPP2 表达水平与患者肿瘤直径显著正相关($P < 0.05$), 而与年龄、性别、吸烟史、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移没有统计学差异(见表 2)。

Table 2. Clinical and pathological characteristics of patients and the expression of SGPP2

表 2. 患者临床病理特征以及 SGPP2 的表达情况

分类	n	SGPP2 表达		χ^2	P 值
		高表达	低表达		
年龄				1.516	0.218
≥60 岁	39	30 (77.0)	9 (23.0)		
<60 岁	21	13 (62.0)	8 (38.0)		
性别				0.134	0.714
男	26	18 (69.2)	8 (30.8)		
女	34	25 (73.5)	9 (26.5)		
吸烟史				1.940	0.164
有	18	10 (55.6)	8 (44.4)		
无	42	31 (73.8)	11 (26.2)		

续表

肿瘤直径			5.320	0.021
>2 cm	47	37 (78.7)	10 (21.3)	
≤2 cm	13	6 (46.2)	7 (53.8)	
淋巴结转移			0.001	0.982
阴性	46	33 (71.7)	13 (28.3)	
阳性	14	10 (71.4)	4 (28.6)	
远处转移			0.001	0.982
M0	53	38 (71.7)	15 (28.3)	
M1	7	5 (85.7)	2 (14.3)	
TNM 分期			0.226	0.635
I~II期	47	33 (70.2)	14 (29.8)	
III~IV期	13	10 (76.9)	3 (23.1)	

3.3. SGPP2 与肺腺癌患者 mPFS 的相关性

我们对收集的 60 例肺腺癌组织和癌旁组织的患者进行随访, 随访终点为无进展生存期(PFS), 即患者肿瘤进展/死亡或无进展生存至 2025 年 11 月 30 日。使用 Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线, Log-rank 检验分析 SGPP2 蛋白表达水平与患者中位无进展生存期(mPFS)的相关性。

在随访过程中有 17 例患者出现病情进展, 比例为 28.3%, 其中 SGPP2 高表达组 15 例(25.0%)以及低表达组 2 例(3.3%)。结果表明, SGPP2 高表达组患者和低表达组在 mPFS 存在差异($P=0.015$), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。SGPP2 高表达组的中位生存期为 32 个月, 而低表达组的中位生存期未达到。进行风险比分析表明, SGPP2 高表达是肺腺癌患者不良预后的独立危险因素($HR=3.719$, 95% CI: 1.293~10.70, $P=0.015$) (见图 2)。

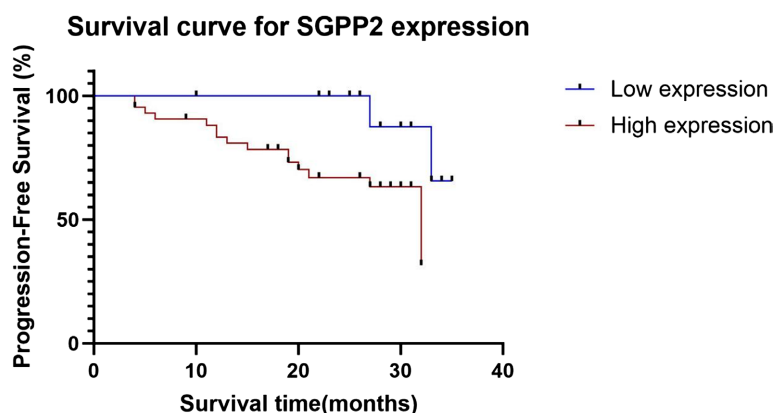


Figure 2. The influence of the SGPP2 level on the mPFS of lung adenocarcinoma patients

图 2. SGPP2 水平对肺腺癌患者 mPFS 的影响

为了明确 SGPP2 表达水平及其临床病理特征对肺腺癌患者 mPFS 的影响, 本研究对肺腺癌患者的

mPFS 进行 Cox 比例风险模型的单因素和多因素回归分析。Cox 回归单因素模型中, 淋巴结转移、TNM 分期和 SGPP2 的表达量与肺腺癌患者的 mPFS 具有显著相关性。根据单因素 COX 回归分析的结果, 将淋巴结、TNM 分期和 SGPP2 高表达组纳入多因素 COX 回归分析, 结果显示, SGPP2 的表达量与肺腺癌患者的 mPFS 具有显著相关性。这表明 SGPP2 基因的表达量是影响肺腺癌患者 mPFS 的独立预后因素(见表 3)。

Table 3. The COX analysis results of patients with lung adenocarcinoma

表 3. 肺腺癌患者的 COX 分析结果

分类	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
年龄	0.740 (0.281~1.951)	0.542		
性别	0.460 (0.172~1.225)	0.120		
吸烟史	0.803 (0.281~2.298)	0.683		
肿瘤直径	0.690 (0.195~2.448)	0.566		
淋巴结转移	0.311 (0.115~0.838)	0.021		
远处转移	0.290 (0.079~1.072)	0.064		
TNM 分期是否为早期	0.365 (0.134~0.992)	0.048	0.423 (0.155~1.154)	0.093
SGPP2	1.201 (1.025~1.406)	0.023	1.185 (1.009~1.392)	0.039

4. 结果与讨论

肺腺癌是肺癌中患病率最高的病理类型, 靶向治疗对于肺腺癌的治疗有着十分重要的地位, 寻找以及开发更多的靶点在临床上有着极大的需求。我们在前期的研究中发现 SGPP2 与肺腺癌的发生发展有关 [11], 但并未进行临床验证。因此本研究收集了近几年承德医学院附属医院的 60 名肺腺癌手术患者的肺腺癌组织及配对的癌旁组织, 制作病理切片后行免疫组化实验并拍照统计。本次实验发现, 肺腺癌组织细胞中的 SGPP2 蛋白表达显著高于配对癌旁组织。这在临床上揭示了 SGPP2 的高表达与肺腺癌的发生发展呈正相关。

接下来我们通过随访收集该 60 名患者的临床病理特征, 结合免疫组化的结果进行乐统计学分析。统计学结果显示 SGPP2 蛋白的表达水平与肿瘤直径具有显著正相关性, 这可能与 SGPP2 可以促进血管生成等作用有关 [7] [9]。生存曲线的结果进一步表明 SGPP2 高表达组的 mPFS 显著低于低表达组, 提示 SGPP2 高表达的肺腺癌患者预后不良。进行 Cox 单因素回归分析发现 TNM 分期是否为早期和 SGPP2 是否高表达与肺腺癌患者无进展生存期具有显著相关性, 进一步进行 Cox 多因素回归分析发现 SGPP2 高表

达是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素。

综上所述, 本次研究揭示了 SGPP2 在肺腺癌组织中的表达水平高于其配对癌旁组织, 且与临床肿瘤的直径正相关。同时证明了 SGPP2 高表达是肺腺癌的独立预后不良危险因素, 揭示了 SGPP2 的表达在肺癌发生以及进展的过程中的地位, 同时为肺腺癌的靶向治疗的新靶点提供了有力的证据支持。但本研究仍有不足, 首先本研究作为单中心研究, 所有的病例均来自于承德医学院附属医院, 可能具有地域性差异。其次本研究仅发现 SGPP2 是与肺腺癌之间有着正相关关系, 但并未探究更加具体的实验机理。总之, SGPP2 作为肺腺癌的肿瘤发生发展相关的生物学标志, 有着有力理论支撑, 未来有着庞大的挖掘潜力。

声明

本研究获得承德医学院附属医院伦理委员会批准(审批号: CYFYLL2025089), 患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Tamanna, M.T. and Egbune, C. (2023) Traditional Treatment Approaches and Role of Immunotherapy in Lung Malignancy and Mesothelioma. In: Qazi, A.S. and Tariq, K., Eds., *Therapeutic Approaches in Cancer Treatment*, Springer, 79-89. https://doi.org/10.1007/978-3-031-27156-4_5
- [3] Huang, C., Qu, X. and Du, J. (2019) Proportion of Lung Adenocarcinoma in Female Never-Smokers Has Increased Dramatically over the Past 28 Years. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, 2685-2688. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.08>
- [4] Wang, C., Shao, J., Song, L., Ren, P., Liu, D. and Li, W. (2023) Persistent Increase and Improved Survival of Stage I Lung Cancer Based on a Large-Scale Real-World Sample of 26,226 Cases. *Chinese Medical Journal*, **136**, 1937-1948. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002729>
- [5] Wang, T., Nelson, R.A., Bogardus, A. and Grannis, F.W. (2010) Five-Year Lung Cancer Survival: Which Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Attain Long-Term Survival? *Cancer*, **116**, 1518-1525. <https://doi.org/10.1002/cncr.24871>
- [6] Meyer, M., Fitzgerald, B.G., Paz-Ares, L., Cappuzzo, F., Jänne, P.A., Peters, S., *et al.* (2024) New Promises and Challenges in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Lancet*, **404**, 803-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01029-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01029-8)
- [7] Wang, Y., Chen, X., You, G., Yu, S., Chen, C., Lian, R., *et al.* (2025) CEBPD-Mediated SGPP2 Upregulation via PERK/ER Stress in Endothelial Cells Disrupts S1P Homeostasis and Impairs Angiogenesis in Chronic Endometritis. *Journal of Translational Medicine*, **24**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07558-0>
- [8] Singto, T., Sergeeva, A., Filor, V., Vidak, J., Kleuser, B., Belik, V., *et al.* (2025) Immune Cells in Dorsal Root Ganglia Are Associated with Pruritus in a Mouse Model of Allergic Contact Dermatitis and Co-Culture Study. *Journal of Neuroimmunology*, **404**, Article ID: 578617. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578617>
- [9] Abuhusain, H.J., Matin, A., Qiao, Q., Shen, H., Kain, N., Day, B.W., *et al.* (2013) A Metabolic Shift Favoring Sphingosine 1-Phosphate at the Expense of Ceramide Controls Glioblastoma Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 37355-37364. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.494740>
- [10] Mechtcheriakova, D., Wlachos, A., Sobanov, J., Kopp, T., Reuschel, R., Bornancin, F., *et al.* (2007) Sphingosine 1-Phosphate Phosphatase 2 Is Induced during Inflammatory Responses. *Cellular Signalling*, **19**, 748-760. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.09.004>
- [11] 穆蝶. ZC3H7B 调控 circ_0058429 靶向 miR145-5p 在非小细胞肺癌中的作用[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2024.