

ELMO1和MTA1在肺癌中的水平及其临床意义

慕玉东¹, 贺林¹, 张涛^{2*}

¹西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院, 陕西 西安

²西安交通大学医学院附属西安市中心医院, 陕西 西安

收稿日期: 2025年7月25日; 录用日期: 2025年8月17日; 发布日期: 2025年8月25日

摘要

目的: 探讨ELMO1和MTA1在肺癌中的水平及其临床意义。方法: 选取从2023年1月至2023年12月在我院就诊的100例肺癌患者和100健康体检人员。测定血清及组织ELMO1和MTA1水平, 分析在肺癌中的相关性。结果: 肺癌患者的血清ELMO1和MTA1水平明显高于对照组($P < 0.05$); 肺癌组织中ELMO1和MTA1表达水平高于癌旁组织, 差异无统计学意义; ELMO1和MTA1表达在肺癌中呈正相关。结论: 血清ELMO1和MTA1水平与肺癌相关, 而且ELMO1表达与MTA1表达在肺癌中呈正相关, 检测ELMO1和MTA1可为肺癌的筛查、早期诊断及精准治疗提供新的依据。

关键词

ELMO1, MTA1, 肺癌

Serum Level and Clinical Significance of ELMO1 and MTA1 in Lung Cancer

Yudong Mu¹, Lin He¹, Tao Zhang^{2*}

¹Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Affiliated to the Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Central Hospital, Affiliated to the Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 25th, 2025; accepted: Aug. 17th, 2025; published: Aug. 25th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the relationship between the level of ELMO1 and MTA1 and Lung cancer. **Methods:** From January 2023 to December 2023, 100 lung cancer patients after surgery and 100

*通讯作者。

文章引用: 慕玉东, 贺林, 张涛. ELMO1 和 MTA1 在肺癌中的水平及其临床意义[J]. 医学诊断, 2025, 15(4): 453-458.
DOI: 10.12677/md.2025.154061

health people as control group were elected. The levels of engulfment and cell motility proteins 1 (ELMO1) and metastasis-associated gene 1 (MTA1) were measured, and analyzed the relationship in lung cancer. Results: The serum levels of ELMO1 and MTA1 in lung cancer patients were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The tissue levels of ELMO1 and MTA1 in lung cancer patients were significantly higher than paraneoplastic tissue of lung cancer patients, but the difference was not statistically significant. ELMO1 levels correlated positively with MTA1 levels in lung cancer tissue. Conclusion: The levels of ELMO1 and MTA1 were related to lung cancer, and ELMO1 levels correlated positively with serum MTA1 levels. Through monitoring the levels of ELMO1 and MTA1, the methods should provide a new theoretical basis for early diagnosis and screening of lung cancer and accurate treatment.

Keywords

ELMO1, MTA1, Lung Cancer

Copyright © 2025 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

近年来,肺癌病人逐年增加,患病年龄也逐渐的年轻化,肺癌已成为全球范围内常见的恶性肿瘤之一。2020年世界肺癌大会的数据报告显示中国肺癌新发病例约占全球的37%,中国病例约占全球因肺癌死亡的病例中的39.8% [1]。在我国男性中肺癌是最常见的癌症,肺癌已成为恶性肿瘤致死的首要原因[2]。恶性肿瘤患者多死于肿瘤的转移,它是多种因素作用参与,肿瘤的侵袭与转移是肿瘤研究的热点。

吞噬细胞运动蛋白1 (engulfment and cell mobility, ELMO1)是一种非常保守的蛋白质,主要介导细胞的吞噬、移动和形态改变,与肿瘤细胞侵袭、转移,以及与肿瘤临床分期及预后的关系密切。ELMO1通过与Dock180的SH结构域竞争性结合,增强其GEF活性,抑制Dock180泛素化,导致细胞的趋化、迁移[3] [4]。转移相关基因1 (metastasis-associated gene 1, MAT1)是最近发现的一类重要参与肿瘤转移的相关基因,它能够指导合成组蛋白去乙酰基酶,抑制肿瘤抑制基因的转录,并通过调节细胞凋亡、细胞骨架、雄激素通路等途径促进肿瘤的侵袭与进一步转移[5]。本研究旨在了解肺癌中ELMO1和MTA1的关系,明确其在肺癌的筛查、早期诊断及精准治疗中的应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集2023年1月至2023年12月在我院就诊的病人及体检人员,其中100例肺癌患者作为病例组,年龄42~75岁,中位年龄65.7岁;100健康体检人员作为对照组,年龄41~73岁,中位年龄63.5岁。TNM分期I~II级者46例,III~IV级者54例。纳入标准:临床已确诊为肺癌;我院病理科留存标本。排除标准:病理及临床资料不全者;存在多种肿瘤者;患有全身感染性或免疫性障碍者。

2.2. 血清样本的采集及检测

收集患者的临床资料,采集空腹外周静脉血,离心处理后保留血清,分装试管中,−80℃低温冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中ELMO1和MTA1的水平。

2.3. 组织样本检测

采用免疫组化方法测定组织中 ELMO1 和 MTA1 的表达水平,操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

2.3.1. 组织石蜡切片制作

术中采集的癌组织及癌旁组织样本依次经过组织固定、组织酒精脱水、组织透明、石蜡包埋、组织切片、展片、烤片。

2.3.2. 免疫组化检测及结果判定

经过烤片、石蜡切片脱蜡、洗涤、抗原修复、清除过氧化物酶、封闭、加入一抗、二抗、显色、镜检。结果判定以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,反之为阴性。

2.4. 统计学方法

使用 SPSS23.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析选择 Spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组血清 ELMO1 水平比较

肺癌组的血清 ELMO1 水平为 519.3 ± 57.8 ng/ml,对照组的血清 ELMO1 水平为 375.6 ± 49.3 ng/ml,肺癌组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1)。

Table 1. The level of ELMO1 in two groups
表 1. 两组血清 ELMO1 水平的比较

组别	n	ELMO1 (ng/ml)	t	P
肺癌	100	519.3 ± 57.8	18.9	<0.05
对照组	100	375.6 ± 49.3		

3.2. 两组血清 MTA1 水平比较

肺癌组的血清 MIF 水平为 34.2 ± 7.5 ng/ml,对照组的血清 MTA1 水平为 19.7 ± 5.3 ng/ml,肺癌组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. The level of MTA1 in two groups
表 2. 两组 MTA1 水平的比较

组别	n	MTA1 (ng/ml)	t	P
肺癌	100	34.2 ± 7.5	17.7	<0.05
对照组	100	19.7 ± 5.3		

3.3. 肺癌组织中 ELMO1 表达水平

ELMO1 在肺癌和癌旁组织表达阳性率分别为 43.3%和 26.6%,ELMO1 在肺癌组织者中的表达高于癌旁组织,但差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 3)。

3.4. 肺癌组织中 MTA1 表达水平

MTA1 在肺癌和癌旁组织表达阳性率分别为 36.7%和 23.3%,MTA1 在肺癌组织中的表达高于癌旁

组织, 但差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 4)。

Table 3. The expression of ELMO1 in two groups

表 3. 两组患者组织中 ELMO1 表达

组别	n	ELMO1		χ^2	P
		阳性	阴性		
肺癌	30	13	17	1.83	>0.05
癌旁组织	30	8	22		

Table 4. The expression of MTA1 in two groups

表 4. 两组患者组织中 MTA1 表达

组别	n	MTA1		χ^2	P
		阳性	阴性		
肺癌	30	11	19	1.27	>0.05
癌旁组织	30	7	23		

3.5. 肺癌组织中 ELMO1 和 MTA1 表达相关性

13 例 ELMO1 蛋白表达阳性的肺癌中 MTA1 蛋白阳性表达 7 例, 17 例 ELMO1 蛋白表达阴性的肺癌组织中 MTA1 蛋白阴性表达 13 例, 经 Spearman 等级相关分析显示, 肺癌组织中 ELMO1 表达与 MTA1 表达呈正相关($r = 0.377$, $P = 0.026$) (见表 5)。

Table 5. The correlation of expression of ELMO1 and MTA1 MIF in breast cancer group

表 5. 肺癌组织中 ELMO1 和 MTA1 表达的相关性

组别	n	ELMO1		r	P
		+	-		
MTA1	+	11	8	0.411	<0.05
	-	19	5		

4. 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤, 在我国男性中肺癌是最常见的癌症, 约占男性癌症患者的 24.17%, 在女性中患肺癌病例约占整体癌症患者的 15.02%, 是第二大常见癌症, 仅次于女性乳腺癌[6]。肿瘤的发生发展是多种因素的作用结果, 在各种致癌因子的作用下, 机体局部组织增生形成的隆起物, 导致肿瘤发生。肿瘤在机体中呈侵袭转移性、非控制性生长。肿瘤转移是一个具有高度组织性、非随机性和具器官选择性的多步骤过程, 包括细胞增殖、细胞趋化、细胞黏附及迁移, 侵犯到周围组织的。肿瘤细胞远处转移并侵袭周围组织是决定患者预后的重要病理因素。因此, 研究肿瘤转移侵袭机制一直都是肿瘤研究的热点。

ELMO1 基因是 ELMO 蛋白家族成员之一, 其生理功能在吞噬和运动细胞信号网络中起关键作用[7]。ELMO 蛋白家族分子量约 70 kd, 主要定位于细胞质、细胞骨架和质膜上[8]。ELMO 蛋白家族在哺乳动物细胞中包括 ELMO1、ELMO2 和 ELMO3 三种[9]。ELMO 蛋白在机体中发挥多种生物学功能, 如参与细胞迁移、粘附、细胞凋亡及吞噬等过程。有研究发现趋化因子与 G 蛋白偶联受体(G-PCR)结合后诱导

G 蛋白解离,同时催化 ELMO1 形成并介导 ELMO1 膜转运,在胞膜上形成 ELMO1/Dock180 复合物且激活小 GTP 酶 Rac,通过调节肌动蛋白细胞骨架以实现细胞的趋化、迁移。Li 等[10]研究通过趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 结合,触发异体三聚体 Gi 蛋白激活,建立 Gai2-ELMO1/Dock180-Rac1/Rac2 层联网络通路,促进肌动蛋白聚合、迁移和侵袭。Zhang 等[11]人对胶质瘤组织和细胞研究中发现 IL-8 在肿瘤组织中明显高表达,IL-8 通过与 CXCR1 受体结合激活 Rac1 促进肿瘤细胞侵袭,进一步还发现 IL-8 通过 ELMO1-NF- κ B-Snail 信号通路激活胶质瘤的上皮-间质化,也强化了肿瘤细胞的侵袭性。因此,ELMO1 在细胞增殖、细胞趋化、细胞黏附及迁移等多条通路中发挥作用,与肿瘤的发生、发展过程密切相关。

肿瘤微环境是肿瘤生长的内部环境,在肿瘤的发生、增值、侵袭、转移等病理生理过程中起着非常重要的作用。MTA1 是肿瘤转移相关基因家族成员之一,是肿瘤转移相关的基因位点,在肿瘤细胞中呈阳性表达[12]。MTA1 具有 BAH 同源结构域、ELM2 同源结构域、SANT 结构域以及 GATA 锌指结构域,参与合成组蛋白去乙酰基酶,抑制肿瘤抑制基因的转录,并通过调节细胞凋亡、细胞骨架、雄激素通路等途径促进肿瘤的侵袭与进一步转移。Gururaj 等研究发现,雌激素受体(ER)阳性乳腺癌细胞中过表达 MTA1,而 MTA1 可进一步促进乳腺癌扩增序列 3 的转录活化,通过乙酰化改变,导致乳腺癌细胞转移和耐药的发生[13]。Liu 等研究发现在 MTA1 过表达的恶性肿瘤细胞中表达普遍增加,更多的干细胞球在肿瘤细胞中被富集,并在小鼠模型中产生更多的瘤灶,侵袭和转移能力更强,提示 MTA1 具有肿瘤干性的调控能力[14]。Sasaki 等人对晚期肺癌的研究中,通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法对 MTA1-mRNA 水平进行分析,结果随着 TNM 分期的增加、肿瘤大小的增加以及淋巴结转移的发生,MTA1-mRNA 在肿瘤组织中的表达水平升高[15]。多项 Meta 研究分析发现在非小细胞肺癌中,MTA1 的表达与临床特征和预后具有明显的相关性,进一步提示 MTA1 是非小细胞肺癌的一种生物标志物,对非小细胞癌的诊断和预后有重要的预测价值[16] [17]。

本研究中,我们发现肺癌患者血清 ELMO1 和 MTA1 明显高于健康组,差异有统计学意义。多项研究表明,ELMO1 在肿瘤中如何作用及其机制成为研究的热点,包括神经胶质瘤、乳腺癌、肝癌、肺癌等[18]-[20]。在不同种类的肿瘤中 ELMO1 通过调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移以及放疗耐受性等过程起着促进肿瘤进展的作用。本研究结果也显示肺癌组织中 ELMO1 和 MTA1 高于癌旁组织,但差异无统计学意义,这可能与我们的研究样本量少有关系。患者肿瘤进展趋势与高水平的 ELMO1 密切相关,反应了肿瘤恶性生物学行为的一个重要特征。肿瘤微环境是肿瘤生长的内部环境,在肿瘤的发生、增值、侵袭、转移等病理生理过程中起着非常重要的作用。MTA1 是其重要的组成部分,抑制肿瘤抑制基因的转录,并通过调节细胞凋亡、细胞骨架、雄激素通路等途径促进肿瘤的侵袭与进一步转移。在本研究中我们还发现肺癌组 ELMO1 和 MTA1 表达呈正相关($r = 0.411$),进一步提示 ELMO1 可能通过 MTA1 促进肿瘤的发生发展。

综上所述,肺癌患者 ELMO1 和 MTA1 明显升高,提示 ELMO1 和 MTA1 可能参与了肺癌疾病进展过程,明确其在肺癌的筛查、早期诊断及治疗中的应用价值。

基金项目

陕西省重点研发计划项目: ELMO1 在肺癌侵袭与转移中的作用及机制研究(项目编号: 2023-YBSF-080)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [3] Wang, Y., Xu, X., Pan, M. and Jin, T. (2016) ELMO1 Directly Interacts with Gβγ Subunit to Transduce GPCR Signaling to Rac1 Activation in Chemotaxis. *Journal of Cancer*, **7**, 973-983. <https://doi.org/10.7150/jca.15118>
- [4] Makino, Y., Tsuda, M., Ichihara, S., Watanabe, T., Sakai, M., Sawa, H., *et al.* (2006) Elmo1 Inhibits Ubiquitylation of Dock180. *Journal of Cell Science*, **119**, 923-932. <https://doi.org/10.1242/jcs.02797>
- [5] 谢海健. MTA1 基因的研究概况[J]. 包头医学, 2013, 37(3): 136-139.
- [6] Gao, S., Li, N., Wang, S., Zhang, F., Wei, W., Li, N., *et al.* (2020) Lung Cancer in People's Republic of China. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1567-1576. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.028>
- [7] Gumieny, T.L., Brugnera, E., Tosello-Trampont, A., Kinchen, J.M., Haney, L.B., Nishiwaki, K., *et al.* (2001) CED-12/ELMO, a Novel Member of the CrkII/Dock180/Rac Pathway, Is Required for Phagocytosis and Cell Migration. *Cell*, **107**, 27-41. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00520-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00520-7)
- [8] East, M.P., Bowzard, J.B., Dacks, J.B. and Kahn, R.A. (2012) ELMO Domains, Evolutionary and Functional Characterization of a Novel GTPase-Activating Protein (GAP) Domain for Arf Protein Family GTPases. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 39538-39553. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.417477>
- [9] Brzostowski, J.A., Fey, P., Yan, J., Isik, N. and Jin, T. (2009) The Elmo Family Forms an Ancient Group of Actin-Regulating Proteins. *Communicative & Integrative Biology*, **2**, 337-340. <https://doi.org/10.4161/cib.2.4.8549>
- [10] Li, H., Yang, L., Fu, H., Yan, J., Wang, Y., Guo, H., *et al.* (2013) Association between Gai2 and Elmo1/Dock180 Connects Chemokine Signalling with Rac Activation and Metastasis. *Nature Communications*, **4**, Article No. 1706. <https://doi.org/10.1038/ncomms2680>
- [11] Zhang, B., Shi, L., Lu, S., Sun, X., Liu, Y., Li, H., *et al.* (2015) Autocrine IL-8 Promotes F-Actin Polymerization and Mediate Mesenchymal Transition via ELMO1-NF-Kb-Snail Signaling in Glioma. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 898-911. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1028702>
- [12] Kong, D., Zhou, H., Neelakantan, D., Hughes, C.J., Hsu, J.Y., Srinivasan, R.R., *et al.* (2020) VEGF-C Mediates Tumor Growth and Metastasis through Promoting EMT-Epithelial Breast Cancer Cell Crosstalk. *Oncogene*, **40**, 964-979. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01539-x>
- [13] Gururaj, A.E., Singh, R.R., Rayala, S.K., Holm, C., den Hollander, P., Zhang, H., *et al.* (2006) MTA1, a Transcriptional Activator of Breast Cancer Amplified Sequence 3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 6670-6675. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601989103>
- [14] Liu, J., Li, C., Wang, J., Xu, D., Wang, H., Wang, T., *et al.* (2020) Chromatin Modifier MTA1 Regulates Mitotic Transition and Tumorigenesis by Orchestrating Mitotic mRNA Processing. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4455. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18259-1>
- [15] Sasaki, H., Moriyama, S., Nakashima, Y., Kobayashi, Y., Yukiue, H., Kaji, M., *et al.* (2002) Expression of the MTA1 mRNA in Advanced Lung Cancer. *Lung Cancer*, **35**, 149-154. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(01\)00329-4](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(01)00329-4)
- [16] Zhu, W., Li, G., Guo, H., *et al.* (2017) Clinicopathological Significance of MTA1 Expression in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **18**, 2903-2909.
- [17] Deng, Y. and Yu, J. (2020) MTA1 Is an Indicator of Prognosis in Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma. *Translational Cancer Research*, **9**, 1625-1629. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.68>
- [18] Abu-Thuraia, A., Gauthier, R., Chidiac, R., Fukui, Y., Sreaton, R.A., Gratton, J., *et al.* (2015) Axl Phosphorylates Elmo Scaffold Proteins to Promote Rac Activation and Cell Invasion. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 76-87. <https://doi.org/10.1128/mcb.00764-14>
- [19] Zhong, J., Ma, L. and Li, L. (2014) Postoperative Therapy Options for Hepatocellular Carcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **49**, 649-661. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.905626>
- [20] Søres, S., Daugaard, I.L., Sørensen, B.S., Carus, A., Mattheisen, M., Alsner, J., *et al.* (2014) Hypomethylation and Increased Expression of the Putative Oncogene ELMO3 Are Associated with Lung Cancer Development and Metastases Formation. *Oncoscience*, **1**, 367-374. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.42>