

· 论 著 ·

非小细胞肺癌患者六种血清指标的变化及其检测价值

王维飞, 何广思, 胡加海

安徽医科大学附属滁州医院 滁州市第一人民医院肿瘤内二科, 安徽 滁州 239000

摘要: **目的** 探讨血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)、高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)、神经纤毛蛋白-1(NRP-1)、癌胚抗原(CEA)、鳞癌相关抗原(SCC-Ag)及细胞角蛋白-19片段(CYFRA 21-1)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的水平变化及临床意义。**方法** 回顾性选取2019年3月至2022年3月滁州市第一人民医院诊治或检查的79例NSCLC患者(NSCLC组)、39例良性肺部疾病患者(良性对照组)及50例健康体检者(健康对照组),比较三组血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag及CYFRA 21-1水平的差异,分析Galectin-3、HMGA2、NRP-1和常规肿瘤标志物与NSCLC临床病理特征关系及对淋巴结转移、临床分期预测价值。**结果** NSCLC组血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag、CYFRA 21-1表达高于良性对照组、健康对照组($P<0.05$)。血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CYFRA 21-1、CEA水平与NSCLC患者的肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、临床分期,呈全部或部分相关($P<0.05$),SCC-Ag与病理类型有关($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、CYFRA 21-1是影响NSCLC淋巴结转移、临床分期Ⅲ~Ⅳ期的独立危险因素($P<0.05$)。血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、CYFRA 21-1预测NSCLC淋巴结转移的AUC分别为0.950、0.878、0.745、0.771和0.706,预测NSCLC临床分期Ⅲ~Ⅳ期的AUC分别为0.934、0.865、0.755、0.695和0.698。**结论** NSCLC患者血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1及常规肿瘤标志物CEA、SCC-Ag、CYFRA 21-1水平均明显升高,且Galectin-3、HMGA2、NRP-1均与淋巴结转移、临床分期有关,可作为NSCLC淋巴结转移及临床分期的新型预测指标。

关键词: 非小细胞肺癌;半乳糖凝集素-3;高迁移率族蛋白 A2;神经纤毛蛋白-1;癌胚抗原;鳞癌相关抗原;细胞角蛋白-19片段;淋巴结转移;临床分期

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)06-0849-07

Detection value of six serum indicators in non-small cell lung cancer patients

WANG Weifei, HE Guangsi, HU Jiahai

*The Second Department of Medical Oncology, The Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University,**The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China**Corresponding author: HU Jiahai, E-mail: 2579309340@qq.com*

Abstract: Objective To explore the changes and clinical significance of serum levels of Galectin-3, high mobility group protein A2 (HMGA2), neuropilin-1 (NRP-1), carcino-embryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG) and cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective study was conducted on 79 patients with NSCLC (NSCLC group), 39 patients with benign lung diseases (benign control group) and 50 healthy examinees (healthy control group) treated or examined in Chuzhou First People's Hospital from March 2019 to March 2022. The serum levels of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA, SCC-Ag and CYFRA 21-1 were compared among three groups to analyze the associations of Galectin-3, HMGA2 and NRP-1 with clinicopathological characteristics of NSCLC and their predictive value on lymph node metastasis and clinical staging of NSCLC. **Results** The serum levels of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA, SCC-Ag and CYFRA 21-1 in NSCLC group were significantly higher than those in benign control group and healthy control group ($P<0.05$). The serum levels of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 were all or partially correlated with tumor diameter,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.010

通信作者: 胡加海, E-mail: 2579309340@qq.com

出版日期: 2023-06-20

differentiation, lymph node metastasis and clinical stage in NSCLC patients ($P<0.05$), and SCC-Ag level was related to pathological type ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 were the independent risk factors influencing lymph node metastasis and clinical stage III-IV of NSCLC ($P<0.05$). The AUCs of serum Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 in predicting lymph node metastasis in NSCLC were 0.950, 0.878, 0.745, 0.771 and 0.706, respectively, and the AUCs in predicting clinical stage III-IV were 0.934, 0.865, 0.755, 0.695 and 0.698, respectively. **Conclusion** In the patients with NSCLC, the serum levels of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA, SCC-Ag and CYFRA 21-1 are significantly increased, and Galectin-3, HMGA2 and NRP-1 are related to lymph node metastasis and clinical staging. They can be used as new predictive indicators of lymph node metastasis and clinical staging of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Galectin-3; High mobility group protein A2; Neuropilin-1; Carcino-embryonic antigen; Squamous cell carcinoma antigen; Cytokeratin-19 fragment; Lymph node metastasis; Clinical staging

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%,淋巴结转移是常见转移方式,其治疗难度更大、预后更差,早期明确诊断是关键^[1-2]。肿瘤转移在出现明显影像学变化之前,其病理生理已发生改变,常规肿瘤标志物如癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)和鳞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)等对NSCLC有一定辅助诊断价值,但缺乏特异性^[3]。半乳糖凝集素-3(Galectin-3)与炎症反应、血管生成、肿瘤发生及转移等有关^[4]。高迁移率族蛋白A2(high mobility group protein A2, HMGA2)可参与基因表达调节,在肿瘤演变中起作用^[5]。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)与肿瘤血管新生有关^[6]。目前关于血清Galectin-3、HMGA2和NRP-1在NSCLC中表达的报道较少。本研究探究NSCLC患者血清Galectin-3、HMGA2及NRP-1和常规肿瘤标志物CEA、SCC-Ag及细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19 fragment, CYFRA 21-1)的变化,以及其对淋巴结转移、分期预测价值,旨在为NSCLC诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年3月至2022年3月滁州市第一人民医院收治的79例NSCLC患者临床资料。纳入标准:(1)均经术前穿刺活检,或纤维支气管镜活检,或术后病理证实NSCLC诊断,且为首次确诊;(2)年龄>18岁;(3)入院前无任何相关治疗,如手术、免疫调节等。排除标准:(1)合并其他部位原发性肿瘤或恶性肿瘤病史;(2)合并重要脏器功能不全、活动性感染、免疫系统疾病、内分泌疾病、神经系统疾病;(3)近3个月有免疫抑制剂、激素类药物应用;(4)存在精神疾病或认知功能障碍。NSCLC患者作为NSCLC组,选取同期39例良性肺部疾病患者为良性对照组,50例健康体检者为健康对

照组。本研究通过滁州市第一人民医院医学伦理委员会审核(2022LLSC-005)。

1.2 临床资料收集 收集所有受试对象一般资料,包括性别、年龄、BMI、吸烟史、合并基础疾病;收集NSCLC患者临床病理特征,包括肿瘤直径、病理类型、分化程度、有无淋巴结转移、临床分期,其中临床分期参考第八版国际肺癌TNM分期标准^[7]。

1.3 血清学检测 采集入院次日(健康对照组为体检当日)清晨空腹肘静脉血5 mL,离心后分离上层血,分装后,留存于-80℃冰箱备用;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清Galectin-3、HMGA2和NRP-1水平,采用化学发光法检测血清CEA、SCC-Ag和CYFRA 21-1水平;试剂盒由江莱生物科技提供,操作步骤遵试剂盒说明书进行,检测完成后,根据标准品浓度及450 nm下吸光度值绘制标准曲线,并以此计算样本浓度。

1.4 统计学方法 数据处理应用SPSS 22.0软件。符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组比较行单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验;采用Pearson法分析相关性;采用多因素logistic回归分析影响因素;以受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评估诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 三组性别、年龄、BMI、吸烟史、合并基础疾病、肿瘤家族史及文化程度等差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 三组血清肿瘤指标水平比较 NSCLC组血清Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag和CYFRA 21-1水平均分别高于良性对照组、健康对照组($P<0.05$),良性对照组血清Galectin-3和HMGA2均显著高于健康对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 NSCLC 患者血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag 及 CYFRA 21-1 与临床特征的关系 血清 Galectin-3、HMGA2 和 CYFRA 21-1 水平均与 NSCLC 患者肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移和临床分期有关($P<0.05$);NRP-1 水平与 NSCLC 患者淋巴结转移和临床分期有关($P<0.05$);CEA 水平与吸烟、肿瘤直径、淋巴结转移和临床分期有关($P<0.05$); SCC-Ag 与病理类型有关($P<0.05$)。见表 3。

表 1 三组一般资料比较
Tab. 1 Comparison of general data among the three groups

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	吸烟史 (例)	合并基础疾病(例)		肿瘤家族史 (例)	文化程度(例)		
						高血压	糖尿病		初中及 以下	高中及 中专	大专及 以上
NSCLC 组	79	61/18	59.99±9.98	23.47±2.94	38	16	10	9	30	33	16
良性对照组	39	17/12	58.26±8.28	23.57±2.71	16	9	7	4	14	18	7
健康对照组	50	30/20	58.30±6.52	23.94±2.96	20	12	8	3	17	23	10
χ^2/F 值		4.366	0.808	0.416	1.004	0.283	0.647	1.065			0.386
P 值		0.113	0.448	0.660	0.605	0.868	0.723	0.587			0.984

表 2 三组血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag、CYFRA 21-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Comparison of serum Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA, SCC-Ag and CYFRA 21-1 among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Galectin-3(ng/mL)	HMGA2(ng/mL)	NRP-1(ng/mL)	CEA(μ g/L)	SCC-Ag(ng/mL)	CYFRA 21-1(ng/mL)
NSCLC 组	79	30.36±12.60 ^{ab}	1.97±0.78 ^{ab}	3.25±1.08 ^{ab}	6.51±2.23 ^{ab}	2.02±1.08 ^{ab}	12.79±4.64 ^{ab}
良性对照组	39	13.50±5.06 ^a	1.07±0.57 ^a	1.83±0.60	2.01±0.62	0.89±0.37	2.15±0.57
健康对照组	50	9.82±3.06	0.75±0.41	1.72±0.54	1.91±0.54	0.82±0.39	1.98±0.44
F 值		91.307	61.887	63.920	172.014	45.640	233.950
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与良性对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 NSCLC 患者血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA、SCC-Ag 及 CYFRA 21-1 水平与临床特征的关系 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Relationship between levels of serum Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA, SCC-Ag and CYFRA 21-1 and clinical characteristics in patients with NSCLC ($\bar{x}\pm s$)

临床特征	例数	Galectin-3(ng/mL)	HMGA2(ng/mL)	NRP-1(ng/mL)	CEA(μ g/L)	SCC-Ag(ng/mL)	CYFRA 21-1(ng/mL)
性别							
男	61	31.15±11.46	1.97±0.75	3.16±1.10	6.58±2.31	2.07±1.08	12.87±4.83
女	18	27.66±15.97	1.97±0.88	3.53±0.97	6.28±1.98	1.84±1.09	12.54±4.06
年龄							
<60 岁	37	31.93±12.75	2.05±0.74	3.40±1.14	6.70±2.36	2.04±1.12	12.63±4.57
≥60 岁	42	28.97±12.46	1.89±0.81	3.11±1.02	6.34±2.12	1.99±1.05	12.94±4.78
吸烟							
是	38	32.37±12.81	2.00±0.83	3.19±1.13	7.10±2.54	1.92±1.12	13.13±4.70
否	41	28.49±12.27	1.94±0.74	3.30±1.04	5.96±1.76 ^a	2.10±1.04	12.48±4.62
肿瘤直径							
<3 cm	35	19.46±8.83	1.52±0.72	3.01±1.00	5.55±1.39	1.85±0.98	11.32±3.96
≥3 cm	44	39.02±7.29 ^b	2.32±0.63 ^b	3.44±1.11	7.27±2.48 ^b	2.15±1.14	13.96±4.85 ^a
病理类型							
腺癌	45	31.10±13.21	1.90±0.84	3.10±1.17	6.71±2.15	1.31±0.41	12.46±4.95
鳞癌	34	29.37±11.88	2.06±0.69	3.45±0.91	6.24±2.33	2.95±0.96 ^b	13.24±4.22
分化程度							
低分化	31	41.51±6.63	2.34±0.59	3.50±1.04	7.09±2.03	2.16±1.18	14.90±5.00
中高分化	48	23.15±10.03 ^b	1.73±0.80 ^b	3.08±1.08	6.13±2.29	1.92±1.01	11.43±3.87 ^b
淋巴结转移							
是	33	41.10±6.81	2.54±0.54	3.79±0.97	7.84±2.52	2.19±1.26	14.80±4.85
否	46	22.65±9.85 ^b	1.56±0.66 ^b	2.86±0.99 ^b	5.56±1.37 ^b	1.89±0.92	11.35±3.94 ^b
临床分期							
I~II 期	52	24.31±10.59	1.65±0.68	2.92±0.98	7.72±2.71	2.08±1.23	14.98±4.69
III~IV 期	27	42.01±6.52 ^b	2.59±0.54 ^b	3.88±0.98 ^b	5.88±1.64 ^b	1.98±1.00	11.66±4.23 ^b

注:与对应临床特征比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

2.4 影响 NSCLC 淋巴结转移的多因素 logistic 回归分析 将单因素分析(表3)中 $P < 0.05$ 因素纳入多因素 logistic 回归分析,变量赋值如下,因变量:无转移=0、转移=1;自变量:Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 均代入连续变量。结果显示,Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 均是影响 NSCLC 淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

2.5 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 对 NSCLC 淋巴结转移的预测价值 以淋巴结转移为状态变量,以血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 预测 NSCLC 淋巴结转移的 AUC 分别为 0.950、0.878、0.745、0.771 和 0.706。见图1、表5。

表4 影响 NSCLC 淋巴结转移的多因素 logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of influencing lymph node metastasis in NSCLC

因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
Galectin-3	0.468	0.191	6.004	0.014	1.597	1.098~2.322
HMGA2	0.391	0.179	4.771	0.029	1.478	1.041~2.100
NRP-1	0.217	0.104	4.354	0.037	1.242	1.013~1.523
CEA	0.357	0.168	4.516	0.034	1.429	1.028~1.986
CYFRA 21-1	0.254	0.124	4.196	0.041	1.289	1.011~1.644

表5 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 水平对 NSCLC 淋巴结转移预测价值

Tab. 5 Predictive value of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 levels on lymph node metastasis in NSCLC

指标	截断值	敏感度	特异度	P 值	AUC	95% CI
Galectin-3	34.85 ng/mL	0.909	0.957	<0.001	0.950	0.901~0.999
HMGA2	1.95 ng/mL	0.909	0.696	<0.001	0.878	0.805~0.951
NRP-1	4.20 ng/mL	0.455	0.935	<0.001	0.745	0.635~0.855
CEA	6.95 μ g/L	0.636	0.891	<0.001	0.771	0.654~0.887
CYFRA 21-1	14.45 ng/mL	0.606	0.783	0.002	0.706	0.587~0.825

表6 影响 NSCLC 临床分期的多因素 logistic 回归分析

Tab. 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing clinical staging of NSCLC

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
Galectin-3	0.247	0.091	7.404	0.007	1.280	1.072~1.530
HMGA2	0.159	0.064	6.172	0.013	1.172	1.034~1.329
NRP-1	0.162	0.072	5.063	0.024	1.176	1.021~1.354
CEA	0.123	0.058	4.497	0.034	1.131	1.009~1.267
CYFRA 21-1	0.139	0.061	5.118	0.024	1.148	1.019~1.294

2.7 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 及 CYFRA 21-1 对 NSCLC 临床分期的预测价值 以临床分期为 III ~ IV 期状态变量,以血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 及 CYFRA 21-1 为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 预测 NSCLC 临床分期 III ~ IV 期的 AUC 分别为 0.934、0.865、0.755、0.695 和 0.698。见图2、表7。

2.6 影响 NSCLC 临床分期的多因素 logistic 回归分析 将单因素分析(表4)中 $P < 0.05$ 因素纳入多因素 logistic 回归分析,变量赋值如下,因变量:临床分期 I ~ II 期 = 0、III ~ IV 期 = 1;自变量:Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 均代入连续变量,结果显示, Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 均是影响 NSCLC 临床分期 III ~ IV 期的独立危险因素($P < 0.05$)。见表6。

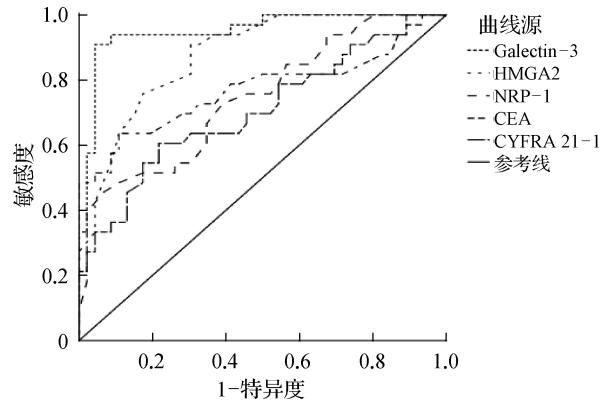


图1 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 及 CYFRA 21-1 预测 NSCLC 淋巴结转移的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 on predicting lymph node metastasis in NSCLC

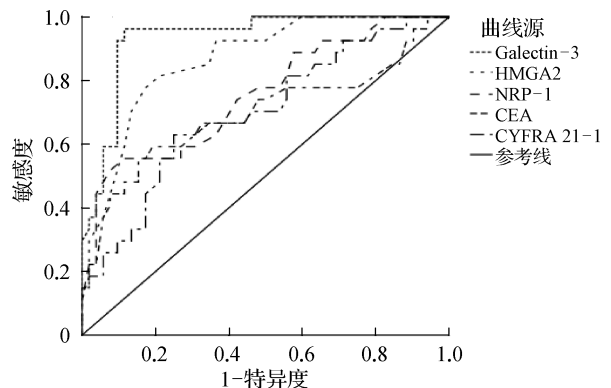


图2 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 及 CYFRA 21-1 预测 NSCLC 临床分期的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 on predicting the clinical staging of NSCLC

表7 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA和CYFRA 21-1水平对NSCLC临床分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值
Tab. 7 Predictive value of Galectin-3, HMGA2, NRP-1, CEA and CYFRA 21-1 levels on clinical stage Ⅲ-Ⅳ NSCLC

指标	截断值	敏感度	特异度	AUC	SE	P值	95%CI
Galectin-3	34.85 ng/mL	0.963	0.885	0.934	0.028	<0.001	0.879~0.989
HMGA2	2.25 ng/mL	0.778	0.827	0.865	0.041	<0.001	0.785~0.946
NRP-1	4.20 ng/mL	0.519	0.923	0.755	0.059	<0.001	0.639~0.870
CEA	7.25 μg/L	0.556	0.846	0.695	0.070	0.005	0.559~0.831
CYFRA 21-1	14.45 ng/mL	0.630	0.750	0.698	0.063	0.004	0.576~0.821

3 讨论

NSCLC 病因病机迄今未完全阐明,一般认为与感染、吸烟、空气污染、电离辐射、职业致癌因子等有关,此外遗传、社会心理、免疫、营养因素等也可能参与 NSCLC 的发生^[8]。当前手术仍是治疗 NSCLC 的首选,也是唯一可能治愈的方案,但主要适用于早期患者;对于已发生淋巴结转移者,则需结合淋巴结位置、数目等评估能否行手术治疗,可见早期评估患者有无淋巴结转移十分重要^[9-10]。近年来,随着分子生物学研究进展,肿瘤相关生物标志物在恶性肿瘤诊疗研究中越来越受关注,利用血清敏感标志物指导 NSCLC 诊疗是当前研究热点之一^[11-14]。

Galectin-3 是半乳糖凝集素家族成员中仅有的一种嵌合型蛋白,在巨噬细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等多种细胞中有表达,正常情况下细胞质 Galectin-3 以无活性酶原形式存在,当细胞受到炎症、凋亡等刺激时, Galectin-3 被激活并大量表达,与细胞内其他蛋白质发生相互作用,参与多种信号通路调控,进而影响细胞生长、黏附、分化、凋亡等病理生理过程,如 Galectin-3 可经凝集素途径参与单核/巨噬细胞活化,还可通过裂解抑制凋亡蛋白质,促进细胞凋亡^[15-16]。目前已发现, Galectin-3 在多种肿瘤组织如甲状腺癌、宫颈癌等中呈高表达,且与肿瘤恶性程度有关,被认为对肿瘤发生、转移、复发等过程有促进作用^[17-19]。本研究显示, Galectin-3 在 NSCLC 患者血清中水平明显高于良性对照组、健康对照组,其在肿瘤直径 ≥ 3 cm、低分化程度、伴淋巴结转移、临床分期Ⅲ~Ⅳ期患者中水平更高,提示 Galectin-3 与 NSCLC 形成、病情进展有关,与齐德林等^[20]报道相似。不过目前关于 Galectin-3 对 NSCLC 促进机制报道并不多。其在肿瘤进展中的作用可能与 Galectin-3 的抗凋亡活性、促进肿瘤细胞黏附、促进新生血管形成等作用有关^[21]。

HMGA2 是高迁移率族蛋白成员之一,其结构中包含 3 个 AT-hook 结构域,与 DNA 结合后可使后者空间结构转变,参与下游靶基因转录调控,被认为与多细胞周期调节、细胞生长、分化、凋亡等过程有关,

可影响胚胎形成、组织发育、血管生成、致瘤性转化等过程^[22]。正常情况下 HMGA2 仅表达于人体胚胎发育期,随着细胞分化成熟,其在成熟组织中表达极低甚至缺失,但当发生瘤性转化时,其表达可明显升高,因此 HMGA2 在人类多种恶性肿瘤研究中受到重视^[23]。本研究显示, HMGA2 在 NSCLC 患者血清中水平明显高于良性对照组、健康对照组,且与肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、临床分期有关,说明其可参与 NSCLC 形成、发展。分析可能机制, HMGA2 通过调节基因转录,在肿瘤演变过程中,可参与调控细胞周期、抑制 DNA 修复,在促进肿瘤细胞增殖、破坏机体抑瘤机制发面方挥重要作用^[24]。有文献显示, HMGA2 可通过细胞凋亡信号通路如 Caspase3/9、Bcl2 途径抑制细胞凋亡,通过参与 Twist1、Id2 蛋白转录调控可诱导上皮-间质转化、肿瘤血管生成,与肿瘤细胞迁移、侵袭有关^[25]。项保利等^[26]研究发现,环状 RNA (Circ_0001666) 可通过靶向调控微小 RNA330-5p/HMGA2 轴,促进 NSCLC 细胞增殖、抑制其凋亡,也间接表明了 HMGA2 在 NSCLC 中的促进作用。

既往研究认为 NRP-1 主要表达于神经纤维轴突,参与其生长、修复,而随着研究进展, NRP-1 被发现可作为一种新型血管内皮生长因子 (VEGF) 共受体,参与 VEGF 介导的血管内皮细胞增殖、迁移过程,与肿瘤组织血管新生关联密切^[27]。还有研究指出, NRP-1 可促进 M2 型巨噬细胞激活,参与肿瘤微环境形成,并可通过参与肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞恶性行为两条既独立又相互影响的途径在肿瘤发展中起作用^[28]。已有报道显示, NRP-1 在乳腺癌、胃癌等多个实体肿瘤中呈高表达,且与患者临床病理特征及预后有关^[29-30]。本研究结果显示, NSCLC 患者血清 NRP-1 水平明显高于良性对照组、健康对照组,且与肿瘤淋巴结转移、临床分期有关,提示 NRP-1 表达可参与 NSCLC 发生、发展,这可能与 NRP-1 参与肿瘤血管生成有关。王金爽等^[31]通过免疫组化分析发现, NRP-1 在 NSCLC 患者肿瘤组织中表达明显高于癌旁组织,且与患者肿瘤最大直径、淋巴结转移、TNM

分期及预后有关,本研究结果与其一致。

CEA、SCC-Ag 和 CYFRA 21-1 均为常见肿瘤标志物,本研究发现,NSCLC 患者 CEA、SCC-Ag 和 CYFRA 21-1 水平均较良性对照组、健康对照组升高,其中 CEA 和 CYFRA 21-1 均与 NSCLC 患者肿瘤直径、淋巴结转移、临床分期有关,而 SCC-Ag 主要与病理类型有关,与既往报道一致^[32-33]。此外,本研究还发现,血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1、CEA 和 CYFRA 21-1 均是 NSCLC 淋巴结转移、临床分期 III ~ IV 期的独立危险因素,其中血清 Galectin-3 预测 NSCLC 淋巴结转移、临床分期 III ~ IV 期的 AUC 分别为 0.950、0.934, HMGA2 预测 NSCLC 淋巴结转移、临床分期 III ~ IV 期的 AUC 分别为 0.878、0.865, 均优于常规肿瘤标志物 CEA、CYFRA 21-1,提示血清 Galectin-3、HMGA2 可作为 NSCLC 淋巴结转移及临床分期预测的新指标,不过 NRP-1 对 NSCLC 淋巴结转移的预测价值相比常规肿瘤标志物 CEA 并未展现出明显优势。

综上所述,NSCLC 患者血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1 及常规肿瘤标志物 CEA、SCC-Ag、CYFRA 21-1 水平均明显升高,其中 Galectin-3、HMGA2、NRP-1 及常规肿瘤标志物 CEA、CYFRA 21-1 与患者淋巴结转移、临床分期表现出相关性, Galectin-3、HMGA2 和 NRP-1 可作为 NSCLC 淋巴结转移、临床分期预测的新型分子生物学指标。不过本研究为单中心研究,样本量偏少,且受研究时间限制,缺乏对患者远期预后随访,后期可扩大样本、加强随访,进一步探讨血清 Galectin-3、HMGA2、NRP-1 水平对患者预后的评估价值。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 高雄,唐震,贡会源,等.cTNM-I A 期非小细胞肺癌肺门淋巴结转移的规律及临床意义[J].中华全科医学,2022,20(8):1307-1310.
Gao X, Tang Z, Gong HY, et al. Exploration of the pattern of lung hilar lymph node metastasis in cTNM-stage I A non-small cell lung cancer and its clinical significance[J]. Chin J Gen Pract, 2022, 20(8): 1307-1310.
- [2] Saw SPL, Ong BH, Chua KLM, et al. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11): e501-e516.
- [3] Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe[J]. Lung Cancer, 2021, 154: 161-175.
- [4] Capalbo C, Scafetta G, Filetti M, et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy: the galectin-3 signature in NSCLCs[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1607.
- [5] Wang LH, Weng WM, Yang SH, et al. Circle RNA circ_0007331 promotes colorectal carcinoma by targeting miR-205-5p/high-mobility group A2 axis [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 9312-9321.
- [6] 周金和,叶志青.血清神经纤毛蛋白 1 在早期老年非小细胞肺癌患者中改变及临床价值[J].中国老年学杂志,2021,41(8):1625-1628.
Zhou JH, Ye ZQ. Change and clinical value of serum neurocilian-1 in early elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(8): 1625-1628.
- [7] 叶波,赵珩.第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J].中国肺癌杂志,2016,19(6):337-342.
Ye B, Zhao H. Revision of the TNM stage grouping in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(6): 337-342.
- [8] Zhu HZ, Zhou L, Guo Y, et al. Factors for incidence risk and prognosis in non-small-cell lung cancer patients with synchronous brain metastasis: a population-based study[J]. Future Oncol, 2021, 17(19): 2461-2473.
- [9] 王丽萍.非小细胞肺癌的靶向和免疫治疗进展[J].郑州大学学报(医学版),2020,55(2):176-182.
Wang LP. Progress in targeting and immunotherapy of non-small cell lung cancer [J]. J Zhengzhou Univ Med Sci, 2020, 55(2): 176-182.
- [10] 李燕舞,殷俊,梁秋萍,等.肺癌血清肿瘤标志物与病理特征及转移的关系[J].热带医学杂志,2021,21(7):883-887,949.
Li YW, Yin J, Liang QP, et al. Relationship between serum tumor markers and pathological characteristics and metastasis of lung cancer[J]. J Trop Med, 2021, 21(7): 883-887, 949.
- [11] 唐玲玲,陈萍,周天磊,等.非小细胞肺癌患者血浆 lncRNATUG1 与 lncRNAUCA1 的表达及诊断价值[J].中国临床研究,2021,34(1):7-12.
Tang LL, Chen P, Zhou TL, et al. Plasma expression levels and diagnostic value of lncRNA TUG1 and lncRNA UCA1 in non-small cell lung cancer patients [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(1): 7-12.
- [12] 刘小小,陈秀红,吕梦,等.非小细胞肺癌组织中溶血卵磷脂脂胆碱酰基转移酶 1 表达与临床病理特征及预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(6):572-575.
Liu XX, Chen XH, Lyu M, et al. Relationship of lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 with clinicopathological characteristics and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(6): 572-575.
- [13] 徐亚来,邵润霞,张长玉.非小细胞肺癌患者血清 UCHL1 和 HIF-1 α 表达水平及其与预后的相关性[J].热带医学杂志,2022,22(3):368-372,386.
Xu YL, Shao RX, Zhang CY. Expression of serum UCHL1 and HIF-1 α in patients with non-small cell lung cancer and their correlation with prognosis[J]. J Trop Med, 2022, 22(3): 368-372, 386.
- [14] VanderLaan PA, Roy-Chowdhuri S. Current and future trends in non-small cell lung cancer biomarker testing: the American experi-

- ence[J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(9): 629-636.
- [15] Rahimian R, B eland LC, Sato S, et al. Microglia-derived galectin-3 in neuroinflammation; a bittersweet ligand? [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(4): 2582-2589.
- [16]  akır Y, Talu CK, Mermut  , et al. The expression of galectin-3 in tumor and cancer-associated fibroblasts in invasive micropapillary breast carcinomas; relationship with clinicopathologic parameters [J]. *Eur J Breast Health*, 2021, 17(4): 341-351.
- [17] 阿衣夏木古丽·艾则孜,刘洪柏,马丽丽,等.血清甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2和半乳糖凝集素-3水平与老年肺癌患者淋巴结转移的相关性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(12): 1198-1201.
- Ayixiamuguli Aizezi, Liu HB, Ma LL, et al. Correlations of serum mannose-binding lectin associated serine protease-2 and galectin-3 levels with lymph node metastasis in elderly patients with lung adenocarcinoma [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2021, 35(12): 1198-1201.
- [18] 何时知,房居高,陈佳铭,等.分化型甲状腺癌中 CyclinD1, Galectin-3 和 ki-67 的表达及其与侵袭的关系[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2020, 48(2): 113-117.
- He SZ, Fang JG, Chen JM, et al. Expression of Cyclin D1, Galectin-3 and ki-67 in differentiated thyroid cancer and its relation with invasion [J]. *J Henan Norm Univ Nat Sci Ed*, 2020, 48(2): 113-117.
- [19] 沐超,胡新荣.Galectin-3 与宫颈组织癌变关系的 Meta 分析[J]. *海南医学*, 2021, 32(3): 377-381.
- Mu C, Hu XR. Meta-analysis of the relationship between Galectin-3 and cervical tissue canceration [J]. *Hainan Med J*, 2021, 32(3): 377-381.
- [20] 齐德林,张毅,李洪利,等.Galectin-3 在非小细胞肺癌患者血清中的表达及其临床意义 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(5): 333-336.
- Qi DL, Zhang Y, Li HL, et al. Expression and clinical significance of galectin-3 in the serum of non-small cell lung cancer patients [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2020, 23(5): 333-336.
- [21] Kim SJ, Kang HG, Kim K, et al. Crosstalk between WNT and STAT3 is mediated by galectin-3 in tumor progression [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(5): 1050-1062.
- [22] Gundlach JP, Hauser C, Schlegel FM, et al. Prognostic significance of high mobility group A2(HMGA2) in pancreatic ductal adenocarcinoma; malignant functions of cytoplasmic HMGA2 expression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(11): 3313-3324.
- [23] 孙伟,郝迎学,张荣杰,等.高迁移率族蛋白 A2 促进胃癌细胞侵袭转移及其可能机制 [J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(10): 1028-1034.
- Sun W, Hao YX, Zhang RJ, et al. Promotive effect and possible mechanism of high-mobility group protein A2 on invasion and metastasis of gastric cancer cells [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2020, 42(10): 1028-1034.
- [24] Lee H, Lee HH, Lim CY, et al. The utility of high-mobility group A2 overexpression for predicting the prognosis of gastric cancer patients and its contribution to poor prognosis via chemoresistance and the propensity for the occurrence of carcinomatosis peritonei [J]. *Surgery*, 2021, 169(5): 1213-1220.
- [25] Heilmann T, Vondung F, Borzikowsky C, et al. Cytoplasmic levels of high mobility group A2 determine survival prognoses in breast cancer patients [J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(2): 20-28.
- [26] 项保利,苏菁,刘洋.Circ_0001666 通过靶向 miR-330-5p/HMGA2 轴促进非小细胞肺癌细胞的增殖并抑制凋亡 [J]. *生理学报*, 2021, 73(3): 491-500.
- Xiang BL, Su J, Liu Y. Circ_0001666 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of non-small cell lung cancer cells by targeting the miR-330-5p/HMGA2 axis [J]. *Acta Physiol Sin*, 2021, 73(3): 491-500.
- [27] Domingues A, Fantin A. Neuropilin 1 regulation of vascular permeability signaling [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 666.
- [28] Chen XJ, Wu S, Yan RM, et al. The role of the hypoxia-Nrp-1 axis in the activation of M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of cervical cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3): 388-397.
- [29] Rachner TD, Kasimir-Bauer S, Goebel A, et al. Soluble Neuropilin-1 is an independent marker of poor prognosis in early breast cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(8): 2233-2238.
- [30] Wu C, Zeng MH, Liao G, et al. Neuropilin-1 interacts with fibronectin-1 to promote epithelial-mesenchymal transition progress in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10677-10687.
- [31] 王金爽,黄建国,张建华,等.人非小细胞肺癌中神经纤蛋白 1 表达及其与临床病理特征和预后的关系 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(5): 452-459.
- Wang JS, Huang JG, Zhang JH, et al. Expression of neuropilin-1 in human non-small cell lung cancer and its associations with clinicopathological features and prognosis [J]. *Tumor*, 2018, 38(5): 452-459.
- [32] 常文龙,赵静,蔡会欣,等.血清 CEA、CYFRA 21-1、TPS 和 IL-33 在老年非小细胞肺癌病人中的表达水平及临床意义 [J]. *实用老年医学*, 2020, 34(3): 241-245.
- Chang WL, Zhao J, Cai HX, et al. Expression and clinical significance of serum CEA, CYFRA 21-1, TPS and IL-33 in elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. *Pract Geriatr*, 2020, 34(3): 241-245.
- [33] 高洁,张伦军,彭珂,等.血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA 21-1、SCCAg、NSE、ProGRP 在不同病理分型肺癌诊断中的应用价值 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 886-891.
- Gao J, Zhang LJ, Peng K, et al. Diagnostic value of serum tumor markers CEA, CYFRA 21-1, SCCAg, NSE and ProGRP for lung cancers of different pathological types [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(6): 886-891.