

· 肺癌专题研究 ·

微小RNA-155和免疫球蛋白G及CD44在非小细胞肺癌中的表达情况及其对患者预后的预测价值研究



扫描二维码
查看更多

王凯¹, 辛鑫²

【摘要】 **目的** 探讨微小RNA-155 (miRNA-155)、免疫球蛋白G (IgG)、CD44在非小细胞肺癌中的表达情况及其对患者预后的预测价值。**方法** 选取2019年6月至2021年6月呼伦贝尔市人民医院收治的非小细胞肺癌患者110例为观察组,另选取同期该院收治的支气管肺部良性病变患者110例为对照组,采用实时荧光定量PCR检测组织中miRNA-155表达水平,采用单向免疫扩散法检测血清IgG表达水平,采用免疫组织学检测组织中CD44表达水平。对非小细胞肺癌患者随访时间1年,随访日期截至2022-07-31,根据患者生存情况将其分为生存亚组和死亡亚组。比较对照组与观察组miRNA-155、IgG、CD44表达水平,生存亚组与死亡亚组临床资料及miRNA-155、IgG、CD44表达水平,非小细胞肺癌患者预后影响因素分析采用多元Cox比例风险回归分析;绘制ROC曲线以分析miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测对非小细胞肺癌患者预后的预测价值;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,不同miRNA-155、IgG、CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存时间比较采用Log-rank检验。**结果** 观察组miRNA-155、IgG、CD44表达水平高于对照组 ($P < 0.05$)。生存亚组85例,死亡亚组25例,两组肿瘤直径、淋巴结转移情况及miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多元Cox比例风险回归分析结果显示,miRNA-155、IgG、CD44表达水平是非小细胞肺癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测预测非小细胞肺癌患者预后的AUC分别为0.856、0.925、0.841、0.955。Log-rank检验结果显示,不同miRNA-155、IgG、CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存时间比较,差异有统计学意义 (χ^2 值分别为28.980、21.540、3.919, P 值均 < 0.05)。**结论** 非小细胞肺癌患者miRNA-155、IgG、CD44表达水平升高,miRNA-155、IgG、CD44表达水平升高是患者预后的独立危险因素,三者可作为非小细胞肺癌患者预后不良评估的潜在标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; 微小RNA-155; 免疫球蛋白G; CD44; 预后

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.059

Expression of MicroRNA-155, Immunoglobulin G and CD44 in Non-small Cell Lung Cancer and Their Predictive Value on Patients' Prognosis

WANG Kai¹, XIN Xin²

1. Chest, Heart and Breast Surgery, Hulunbuir People's Hospital, Hulunbuir 021000, China

2. Department of Intervention, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: WANG Kai, E-mail: flmj888@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of microRNA-155 (miRNA-155), immunoglobulin G (IgG) and CD44 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their predictive value on patients' prognosis. **Methods** A total of 110 patients with NSCLC admitted to Hulunbuir People's Hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the observation group, and another 110 patients with bronchial and pulmonary benign diseases admitted to the same hospital during the same period were selected as the control group. The miRNA-155 expression level in tissues was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the serum IgG expression level was detected by single immunodiffusion method, the CD44 expression level in tissues was detected by immunohistochemistry. NSCLC patients were followed up for one year, and the follow-up date was up to July 31, 2022. The NSCLC patients were divided into survival subgroup and death subgroup according to survival conditions. The expression levels of miRNA-155, IgG and CD44 were compared between the control group and the observation group. The clinical data and expression levels of miRNA-155, IgG and CD44 were compared between the survival subgroup and the death subgroup. Multivariate Cox proportional risk regression analysis was used to explore the prognostic factors in patients with NSCLC, ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of miRNA-155, IgG, CD44 expression levels and their combination detection

基金项目: 2022年度河北省医学科学研究课题计划项目 (20221663)

作者单位: 1.021000内蒙古自治区呼伦贝尔市人民医院胸心乳腺外科 2.050000河北省石家庄市第三医院介入科

通信作者: 王凯, E-mail: flmj888@163.com

on the prognosis of patients with NSCLC. Kaplan–Meier method was used to draw the survival curve. Log–rank test was used to compare the survival time of NSCLC patients with different miRNA–155, IgG and CD44 expression levels. **Results** The expression levels of miRNA–155, IgG and CD44 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were 85 cases in survival subgroup and 25 cases in death subgroup. There were statistically significant differences in tumor diameter, lymph node metastasis and the expression levels of miRNA–155, IgG and CD44 between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that miRNA–155, IgG, CD44 expression levels were independent prognostic factors in patients with NSCLC ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of miRNA–155, IgG, CD44 expression levels and their combination detection in predicting prognosis of patients with NSCLC were 0.856, 0.925, 0.841, 0.955, respectively. Log–rank test showed that there were statistically significant differences in survival time of NSCLC patients with different miRNA–155, IgG and CD44 expression levels (χ^2 values were 28.980, 21.540, 3.919 respectively, all P values were < 0.05). **Conclusion** The expression levels of miRNA–155, IgG and CD44 in patients with NSCLC are increased, and the increased expression levels of miRNA–155, IgG and CD44 are independent risk factors for the poor prognosis of patients. They can be used as a potential marker for the prognosis evaluation of patients with NSCLC.

【Key words】 Non–small cell lung cancer; MicroRNA–155; Immunoglobulin G; CD44; Prognosis

肺癌是起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 临床表现复杂, 其中非小细胞肺癌约占80%^[1]。随着肺癌筛查技术的进步, 非小细胞肺癌常在早期即可诊断, 治愈率和成活率均可达到80%^[2]。晚期非小细胞肺癌患者无法采取手术治疗, 生存期较短, 因此早期诊断对患者具有重要意义。微小RNA–155 (microRNA–155, miRNA–155) 是一种内源性小分子单链RNA, 在细胞增殖、凋亡等病理过程中发挥着重要作用^[3–4]。免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 是血清中免疫球蛋白的主要成分, 研究证实, IgG在多种疾病中表达升高^[5–7]。CD44是一种细胞表面跨膜糖蛋白分子, 具有多种形态及功能, 与细胞迁移有关^[8]。目前关于miRNA–155、IgG、CD44在非小细胞肺癌中的表达及其与患者预后的关系未见报道, 本研究旨在探讨三者在非小细胞肺癌中的表达及其对患者预后的预测价值, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[9]中非小细胞肺癌的诊断标准; (2) 年龄28~78岁; (3) 无重要器官功能障碍者; (4) 心、肝、肾功能和血常规检查正常者; (5) 行肺癌完全切除术者。排除标准: (1) 近期有创伤史或大手术史者; (2) 合并其他类型恶性肿瘤者; (3) 合并肺部感染、血液系统疾病者; (4) 合并自身免疫性疾病者; (5) 存在肺外远处转移、恶性胸腔积液而无法开展手术治疗者; (6) 临床资料不全者。

1.2 研究对象 选取2019年6月至2021年6月呼伦贝尔市人民医院收治的非小细胞肺癌患者110例为观察组, 其中男87例, 女23例; 年龄28~75岁, 平均(42.3±5.8)岁; 体质指数16~26 kg/m², 平均(22.4±2.2) kg/m²; 有吸烟史60例; 有饮酒史61例。另选取同期该院收治的支气管肺部良性病变患者110例为对照组, 其中男75例, 女35例; 年龄30~78岁, 平均(42.3±5.9)岁; 体质指数17~25 kg/m², 平均(22.3±2.2) kg/m²; 有吸烟史52例; 有饮酒史58例。两组性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义($\chi^2_{\text{性别}}=3.372$, $P_{\text{性别}}$

$=0.060$; $t_{\text{年龄}}=0.050$, $P_{\text{年龄}}=0.960$; $t_{\text{体质指数}}=0.337$, $P_{\text{体质指数}}=0.736$; $\chi^2_{\text{吸烟史}}=1.164$, $P_{\text{吸烟史}}=0.281$; $\chi^2_{\text{饮酒史}}=0.165$, $P_{\text{饮酒史}}=0.685$)。本研究经呼伦贝尔市人民医院伦理委员会批准。

1.3 临床资料收集 收集观察组患者的性别、年龄、体质指数、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史、饮酒史、化疗情况、放疗情况、肿瘤直径、组织分型、临床分期、淋巴结转移情况、肿瘤位置及入院时PLT、WBC、Hb; 收集对照组患者的性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史。

1.4 miRNA–155、IgG、CD44表达水平检测 (1) 经纤维支气管镜活检取材, 使用10%甲醛溶液固定后进行常规石蜡包埋, 于4℃环境中保存待测。采用实时荧光定量PCR检测仪及配套试剂盒检测miRNA–155表达水平。(2) 采集患者清晨空腹静脉血2 ml, 静置2 h后, 3 000 r/min离心5 min (离心半径10 cm), 分离血清, 使用单向免疫扩散法, 选用NGH彩色IgG单扩散板检测IgG表达水平。(3) 取组织石蜡包埋切片, 用烤箱烘烤90 min, 将其浸入二甲苯中, 脱蜡10 min, 逐级放入100%、90%、70%乙醇及纯水中浸泡5 min, 冲洗3次, 浸泡在0.01 mmol/L EDTA抗原修复液中, 高温高压修复3 min, 静置30 min, 反复冲洗3次, 滴加山羊血清封闭20 min, 滴加50 μ l经PBS溶液以1:100倍稀释的CD44一抗, 于4℃冰箱中孵育过夜, PBS冲洗3次, 二抗孵育完成后冲洗3次, 盐酸乙醇分化, 其余免疫组织学步骤按试剂盒说明进行, 观察显色情况, 滴加苏木素染色1 min, 冲洗、脱水, 中性树脂封固。使用计算机图像分析仪定量分析免疫组化切片, 测定每张切片随机选取的CD44染色阳性细胞的平均光密度值, 即为CD44表达水平。

1.5 随访 通过门诊、微信、电话、邮件形式对非小细胞肺癌患者进行随访, 记录患者生存情况, 随访时间为1年, 随访日期截至2022–07–31, 死亡定义为因肺癌或其转移造成的疾病或并发症而死亡。根据患者生存情况将其分为生存亚组和死亡亚组。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验;

非小细胞肺癌患者预后影响因素分析采用多元Cox比例风险回归分析; 绘制ROC曲线以分析miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测对非小细胞肺癌患者预后的预测价值; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 不同miRNA-155、IgG、CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存时间比较采用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较

观察组miRNA-155、IgG、CD44表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

表1 对照组与观察组miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of miRNA-155, IgG, CD44 expression levels between the control group and the observation group

| 组别 | 例数 | miRNA-155 | IgG (g/L) | CD44 |
|-----|-----|-------------|-------------|---------------|
| 对照组 | 110 | 1.77 ± 0.52 | 7.80 ± 1.82 | 90.74 ± 11.34 |
| 观察组 | 110 | 2.15 ± 0.27 | 8.33 ± 2.00 | 94.83 ± 14.65 |
| t值 | | 6.802 | 2.056 | 2.315 |
| P值 | | <0.001 | 0.041 | 0.022 |

注: miRNA-155=微小RNA-155, IgG=免疫球蛋白G

2.2 生存亚组与死亡亚组临床资料及miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较 生存亚组85例, 死亡亚组25例。两组性别、年龄、体质指数、有高血压史者占比、有糖尿病史者占比、有高血脂症史者占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、化疗者占比、放疗者占比、组织分型、临床分期、肿瘤位置、PLT、WBC、Hb比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组肿瘤直径、淋巴结转移情况及miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 非小细胞肺癌患者预后的影响因素分析 以非小细胞肺癌患者预后为因变量 (赋值: 生存=0, 死亡=1), 以单因素分析差异有统计学意义的指标 [肿瘤直径 (赋值: $< 3 \text{ cm}=0, \geq 3 \text{ cm}=1$)、淋巴结转移情况 (赋值: 无=0, 有=1)、miRNA-155表达水平 (实测值)、IgG表达水平 (实测值)、CD44表达水平 (实测值)] 为自变量, 进行多元Cox比例风险回归分析, 结果显示, miRNA-155、IgG、CD44表达水平是非小细胞肺癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测对非小细胞肺癌患者预后的预测价值 miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测预测非小细胞肺癌患者预后的AUC分别为0.856、0.925、0.841、0.955, 见表4、图1。

2.5 不同miRNA-155、IgG、CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存时间比较 根据miRNA-155、IgG、CD44表达水平预测非小细胞肺癌患者预后的最佳截断值将患者分类, 其中miRNA-155表达水平 < 2.12 者68例, miRNA-155表达水平 ≥ 2.12 者42例; IgG表达水平 $< 8.92 \text{ g/L}$ 者78例, IgG表达水平 $\geq 8.92 \text{ g/L}$ 者32例; CD44表达水平 < 111.85 者90例, CD44表达水平 ≥ 111.85 者20例。Log-rank检验结果显示, 不同

表2 生存亚组与死亡亚组临床资料及miRNA-155、IgG、CD44表达水平比较

Table 2 Comparison of clinical data and expression levels of miRNA-155, IgG and CD44 between survival subgroup and death subgroup

| 项目 | 生存亚组 (n=85) | 死亡亚组 (n=25) | $\chi^2 (t)$ 值 | P值 |
|--|---------------|----------------|--------------------|--------|
| 性别 [n (%)] | | | 2.407 | 0.121 |
| 男性 | 70 (82.4) | 17 (68.0) | | |
| 女性 | 15 (17.6) | 8 (32.0) | | |
| 年龄 [n (%)] | | | 0.137 | 0.711 |
| ≥ 60 岁 | 65 (76.5) | 20 (80.0) | | |
| < 60 | 20 (23.5) | 5 (20.0) | | |
| 体质指数 [n (%)] | | | 3.099 | 0.078 |
| $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ | 66 (77.6) | 15 (60.0) | | |
| $< 24 \text{ kg/m}^2$ | 19 (22.4) | 10 (40.0) | | |
| 高血压史 [n (%)] | 30 (35.3) | 12 (48.0) | 1.321 | 0.250 |
| 糖尿病史 [n (%)] | 40 (47.1) | 16 (64.0) | 2.218 | 0.136 |
| 高血脂症史 [n (%)] | 40 (47.1) | 17 (68.0) | 3.393 | 0.065 |
| 吸烟史 [n (%)] | 45 (52.9) | 15 (60.0) | 0.388 | 0.533 |
| 饮酒史 [n (%)] | 45 (52.9) | 16 (64.0) | 0.956 | 0.328 |
| 化疗 [n (%)] | 50 (58.8) | 17 (68.0) | 0.683 | 0.408 |
| 放疗 [n (%)] | 48 (56.5) | 16 (64.0) | 0.450 | 0.502 |
| 肿瘤直径 [n (%)] | | | 8.455 | 0.004 |
| $\geq 3 \text{ cm}$ | 45 (76.5) | 20 (80.0) | | |
| $< 3 \text{ cm}$ | 40 (23.5) | 5 (20.0) | | |
| 组织分型 [n (%)] | | | 3.814 | 0.051 |
| 腺癌 | 70 (82.4) | 16 (64.0) | | |
| 鳞癌 | 15 (17.6) | 9 (36.0) | | |
| 临床分期 [n (%)] | | | 0.819 | 0.664 |
| I期 | 20 (23.5) | 6 (24.0) | | |
| II期 | 22 (25.9) | 8 (32.0) | | |
| III期 | 43 (50.6) | 11 (44.0) | | |
| 淋巴结转移 [n (%)] | | | 15.944 | <0.001 |
| 有 | 40 (47.1) | 23 (92.0) | | |
| 无 | 45 (52.9) | 2 (8.0) | | |
| 肿瘤位置 [n (%)] | | | 3.871 | 0.144 |
| 周围型 | 18 (21.2) | 5 (20.0) | | |
| 弥漫型 | 22 (25.9) | 10 (40.0) | | |
| 中央型 | 45 (52.9) | 10 (40.0) | | |
| PLT ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$) | 237 ± 24 | 231 ± 20 | 1.175 ^a | 0.243 |
| WBC ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$) | 8.64 ± 1.13 | 8.92 ± 1.10 | 1.115 ^a | 0.267 |
| Hb ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$) | 130 ± 12 | 132 ± 12 | 0.824 ^a | 0.411 |
| miRNA-155 ($\bar{x} \pm s$) | 2.04 ± 0.25 | 2.72 ± 0.63 | 7.946 ^a | <0.001 |
| IgG ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$) | 7.79 ± 1.86 | 11.38 ± 2.18 | 8.153 ^a | <0.001 |
| CD44 ($\bar{x} \pm s$) | 91.95 ± 12.19 | 116.62 ± 19.94 | 7.596 ^a | <0.001 |

注: ^a表示t值

miRNA-155、IgG、CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存时间比较, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为28.980、21.540、3.919, P 值均 < 0.05), 见图2~4。

3 讨论

肿瘤侵袭和转移是肺癌患者死亡的主要原因,患者术后5年生存率仅为70%,死亡原因多为远处转移或复发^[10],故研究肺癌侵袭和转移的分子机制对制定治疗策略具有重要意义。目前临床关于肺癌侵袭和转移的机制尚不明确,涉及肿瘤细胞外基质降解、肿瘤细胞侵入淋巴管、肿瘤细胞间黏附力降低、向外诱导血管生成等^[11-12]。理论上,阻断上述任一环节均可能阻断肿瘤的侵袭和转移。

miRNA是调控肿瘤发生、发展的信号通路,但不同miRNA作用不同,部分miRNA属于抑癌基因,部分miRNA属

表3 非小细胞肺癌患者预后影响因素的多元Cox比例风险回归分析

Table 3 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis of prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer

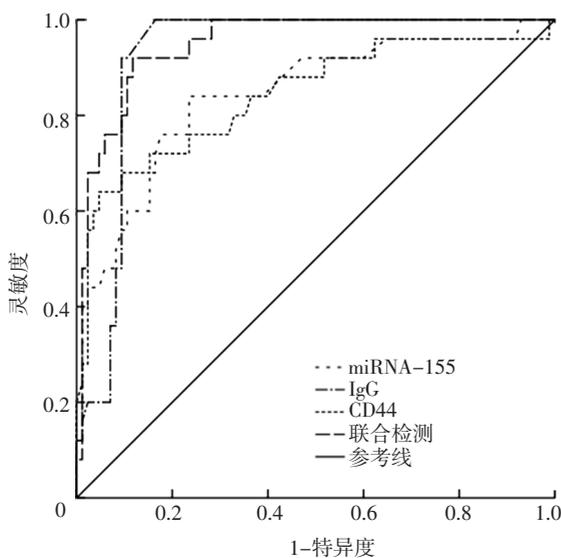
| 变量 | β | SE | Wald χ^2 值 | P值 | HR值 | 95%CI |
|-----------|---------|-------|-----------------|-------|--------|-----------------|
| miRNA-155 | 2.332 | 0.943 | 6.112 | 0.013 | 10.297 | (1.621, 65.400) |
| IgG | 0.530 | 0.153 | 12.067 | 0.001 | 1.699 | (1.260, 2.291) |
| CD44 | 0.048 | 0.024 | 26.921 | 0.042 | 1.049 | (1.002, 1.009) |

表4 miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测对非小细胞肺癌患者预后的预测价值

Table 4 Prognostic value of miRNA-155, IgG, CD44 expression levels and their combined detection in patients with non-small cell lung cancer

| 指标 | AUC | 95%CI | SE | P值 | 最佳截断值 | 约登指数 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) |
|-----------|-------|----------------|-------|--------|----------|------|---------|---------|
| miRNA-155 | 0.856 | (0.762, 0.951) | 0.048 | <0.001 | 2.12 | 76.5 | 0.605 | 84.0 |
| IgG | 0.925 | (0.875, 0.975) | 0.026 | <0.001 | 8.92 g/L | 83.5 | 0.835 | 100.0 |
| CD44 | 0.841 | (0.740, 0.943) | 0.052 | <0.001 | 111.85 | 95.3 | 0.593 | 64.0 |
| 联合检测 | 0.955 | (0.918, 0.992) | 0.019 | <0.001 | - | 87.1 | 0.791 | 92.0 |

注: -表示无此项数据



注: miRNA-155=微小RNA-155, IgG=免疫球蛋白G

图1 miRNA-155、IgG、CD44表达水平及其联合检测预测非小细胞肺癌患者预后的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of miRNA-155, IgG, CD44 expression levels and their combined detection in predicting the prognosis of patients with non-small cell lung cancer

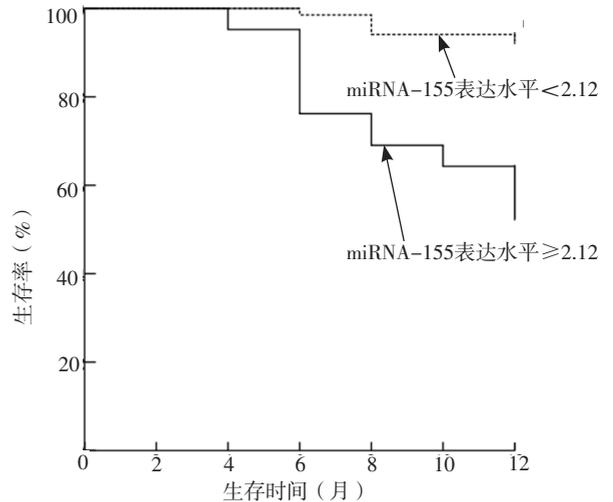


图2 不同miRNA-155表达水平的非小细胞肺癌患者生存曲线

Figure 2 Survival curves of non-small cell lung cancer patients with different miRNA-155 expression levels

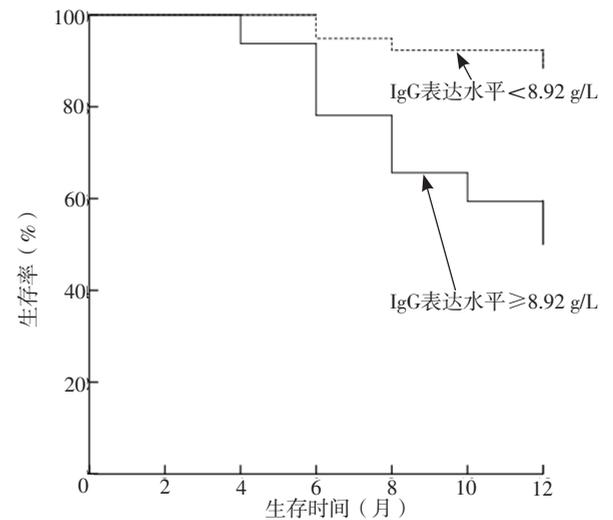


图3 不同IgG表达水平的非小细胞肺癌患者生存曲线

Figure 3 Survival curves of non-small cell lung cancer patients with different IgG expression levels

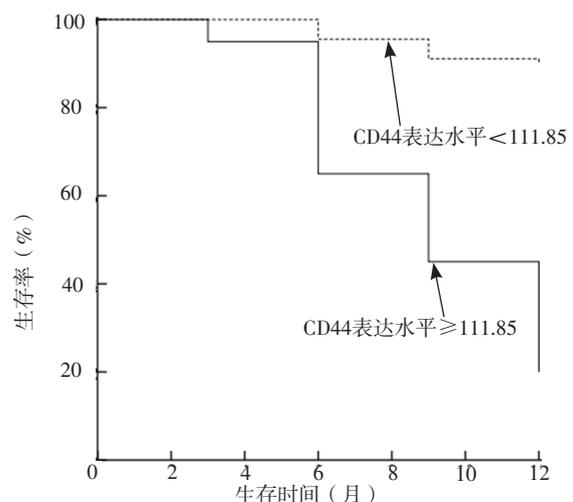


图4 不同CD44表达水平的非小细胞肺癌患者生存曲线

Figure 4 Survival curves of non-small cell lung cancer patients with different CD44 expression levels

于癌基因,其中miRNA-155是miRNA家族的重要成员^[13]。miRNA-155可通过抑制多种抑癌基因的表达,促使肿瘤侵袭和转移,从而影响肿瘤生物学行为和进展^[14]。张淑雯^[15]研究发现,miRNA-155可通过抑制凋亡基因caspase-3的表达,抑制肿瘤细胞凋亡,促使肿瘤细胞生长。刘淮涛等^[16]研究发现,结肠癌组织中miRNA-155表达与错配修复蛋白表达呈负相关,调控错配修复蛋白表达可促进结肠癌的发生、发展。本研究结果显示,观察组miRNA-155表达水平高于对照组,miRNA-155表达水平升高是非小细胞肺癌患者预后不良的独立危险因素,提示miRNA-155在非小细胞肺癌发生及预后中起着关键作用。主要原因为miRNA-155参与内皮细胞向间充质细胞转化的过程,且可促使肿瘤细胞侵袭和转移^[17]。因此,miRNA-155表达水平可用于评估非小细胞肺癌患者死亡风险,为患者的三级预防提供参考,而调节miRNA-155表达水平可能成为非小细胞肺癌可行的治疗措施。

免疫调节改变是肿瘤发生、发展的重要因素之一,晚期非小细胞肺癌患者免疫调节功能多会出现紊乱,T淋巴细胞和B淋巴细胞之间协作功能下降,T淋巴细胞亚群占比下降,免疫调节紊乱^[18]。经典免疫学理论认为,浆细胞和B淋巴细胞可产生免疫球蛋白^[19],但近年研究显示,除了这两种细胞外,胃癌、乳腺癌、结肠直肠癌组织及相应细胞系均能产生IgG^[20-22]。曾月等^[23]在多种癌组织中发现IgG的细胞外分泌形式,在无血清培养的宫颈癌细胞培养基中检测出IgG,说明IgG能够被癌细胞分泌到细胞外。本研究结果显示,观察组血清IgG表达水平高于对照组,IgG表达水平升高是非小细胞肺癌患者预后不良的独立危险因素,提示血清IgG异常表达与非小细胞肺癌发生及预后有关。IgG抑制免疫细胞活力的方式可能有以下几种:(1)癌组织分泌的IgG与B淋巴细胞受体结合可抑制体液免疫;(2)IgG可干扰T淋巴细胞和B淋巴细胞之间的协作,进而影响机体抗肿瘤的免疫应答;(3)癌组织表达的IgG与其自身抗原结合后可起到“封闭因子”的作用^[24]。

细胞黏附因子是众多介导细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触和结合分子的统称,随着临床对细胞膜表面分子研究的深入,越来越多的细胞黏附因子被发现,其参与细胞生长、分化以及肿瘤转移等病理生理过程^[25]。细胞黏附因子CD44的作用主要有介导信号间转导、激活淋巴细胞、参与细胞与细胞之间的相互作用、介导淋巴细胞与高内皮微静脉结合、调节细胞对药物的敏感性等^[26-27]。既往研究显示,CD44可介导肿瘤细胞和宿主细胞的相互作用,与肿瘤细胞的增殖和转移有关^[28]。本研究结果显示,观察组CD44表达水平高于对照组,CD44表达水平升高是非小细胞肺癌患者预后不良的独立危险因素,提示CD44与非小细胞肺癌发生及预后有关。CD44作为一种透明质酸受体,可调节肿瘤细胞运动和形态,并与细胞外间质和基底膜结合,使其定位在细胞外间质和基底膜上,另外,CD44阳性细胞更容易进入淋巴和循环系统,这为肿瘤侵袭、转移奠定了物质基础^[29]。有研究证实,CD44可通过模仿淋巴细胞的再循环过程而参与肿瘤淋巴转移^[30]。同时本研究结果还显示,miRNA-155表达水平<2.12、IgG表达水平<8.92 g/L、CD44表达水平<111.85患

者生存时间分别长于miRNA-155表达水平 ≥ 2.12 、IgG表达水平 ≥ 8.92 g/L、CD44表达水平 ≥ 111.85 患者。

综上所述,非小细胞肺癌患者miRNA-155、IgG、CD44表达水平升高,miRNA-155、IgG、CD44表达水平升高是非小细胞肺癌患者预后不良的独立危险因素;miRNA-155、IgG、CD44表达水平可作为非小细胞肺癌患者预后评估的潜在标志物;miRNA-155表达水平<2.12、IgG表达水平<8.92 g/L、CD44表达水平<111.85患者生存时间分别长于miRNA-155表达水平 ≥ 2.12 、IgG表达水平 ≥ 8.92 g/L、CD44表达水平 ≥ 111.85 患者。但本研究样本量较小,随访时间较短,后续需要进行多中心、大样本量及前瞻性的长期随访研究进一步证实此结论。

作者贡献:王凯进行文章的构思与设计、资料收集、论文撰写及修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;王凯、辛鑫进行研究的实施与可行性分析,资料整理,统计学处理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 杨维维,漆静.非小细胞肺癌患者年龄与临床病理特征、预后的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(6):63-67.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.127.
- [2] 许春伟,吕镗烽,宋勇.机遇与挑战并存,希望与荣耀同在——不可切除局部晚期/转移性非小细胞肺癌的起始治疗策略[J].循证医学,2020,20(1):1-5.DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.2020.01.001.
- [3] 何荣琦,许荣誉.非小细胞肺癌患者肺组织中miRNA-155和miRNA-221的表达情况及其与预后的相关性[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(1):57-60.DOI:10.16386/j.ejpced.issn.1004-6194.2020.01.014.
- [4] 刘新博.微小RNA-155对消化系统肿瘤的调控作用及机制研究进展[J].疑难病杂志,2021,20(7):736-739.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.021.
- [5] 王国辉,杨雄涛,朱广迎.利用生物信息学、免疫组化分析肿瘤来源免疫球蛋白在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J].中国肺癌杂志,2019,22(6):341-348.DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.06.03.
- [6] 戎凤敏,秦海霞,张景航,等.宫颈病变患者外周血免疫球蛋白及阴道灌洗液中免疫细胞因子水平变化及临床意义[J].实验与检验医学,2021,39(3):599-602.DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2021.03.029.
- [7] 傅珏,周月平,余莎莎,等.吉兰-巴雷综合征患者血-脑脊液屏障损伤与24小时鞘内免疫球蛋白G合成率的关系及其临床意义[J].中国全科医学,2016,19(14):1638-1641.DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.14.007.
- [8] 王志强.sFRP、WIF-1、CD133、CD44在肺癌组织中的表达及其临床意义[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(2):8-9.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2014.02.004.
- [9] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.DOI:10.3760/cma.

- j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [10] 王秋桐, 周玮玮, 安跃震, 等. 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (10): 70-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.214.
- [11] GAO L, YAN S B, YANG J, et al. MiR-182-5p and its target HOXA9 in non-small cell lung cancer: a clinical and in-silico exploration with the combination of RT-qPCR, miRNA-seq and miRNA-chip [J]. BMC Med Genomics, 2020, 13 (1): 3. DOI: 10.1186/s12920-019-0648-7.
- [12] 饶紫琦, 刘菁, 陈炳林, 等. 热疗对巨噬细胞M2极化作用及其对肺癌细胞侵袭、迁移影响的体外实验研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (17): 2207-2213. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.518.
- [13] 张婷, 王凌伟. 非小细胞肺癌患者外周血分泌体中差异表达的微小RNAs研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (11): 54-58. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.012.
- [14] 苏群, 李益民, 韩鹏柄, 等. MicroRNA-155表达与非小细胞肺癌放疗敏感度关系的研究 [J]. 中国医药指南, 2018, 16 (17): 50-51. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2018.17.034.
- [15] 张淑雯. 非小细胞肺癌患者癌组织中miRNA-221、miRNA-155表达情况与其预后的关系 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18 (20): 5-6. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2020.20.004.
- [16] 刘淮涛, 孙国欣, 杨然, 等. MicroRNA-155在结直肠癌癌中的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2020, 20 (19): 152-153. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2020.19.070.
- [17] 刘洋, 贾永森, 秦丽娟. MicroRNA-155在缺氧肺癌脑转移中的作用 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2019, 50 (6): 835-839. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.06.010.
- [18] 刘云鹤, 李文涛, 于建春. 非小细胞肺癌患者外周血初始T细胞及记忆T细胞亚群分布 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47 (9): 524-529. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20200113-00071.
- [19] 谭江峡. 外周血T淋巴细胞亚群与免疫球蛋白检测对肺癌病情监测及预后评价意义 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21 (3): 90-92. DOI: 10.11876/mimt201503033.
- [20] 王居平, 赵静, 周青宏, 等. 下调肿瘤源性免疫球蛋白G表达及对胃癌细胞增殖的影响及其机制研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43 (1): 1-5, 16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.001.
- [21] 姜丹丹, 张跃, 赵兴亮, 等. 免疫球蛋白G4相关性疾病与恶性肿瘤的鉴别和相关性 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40 (10): 712-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20180828-00436.
- [22] 师千与, 刘燕鹰. 免疫球蛋白G4相关疾病的诊治进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25 (8): 564-569. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20201120-00438.
- [23] 曾月, 陈梦捷, 覃露, 等. 体液免疫水平与宫颈上皮内病变及早期宫颈癌的相关性 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (12): 1857-1860. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.12.020.
- [24] 李续亮. 恶性肿瘤患者血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM的检验分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7 (58): 118-119.
- [25] 张春节, 张志远. 免疫组化法检测非小细胞肺癌组织中CD44v6、Ki-67的表达与患者临床病理特征及转移的关系 [J]. 内蒙古师范大学学报 (自然科学汉文版), 2020, 49 (1): 72-77. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8735.2020.01.014.
- [26] 刘荣耀, 李吉平. 喉鳞癌组织中G3BP及CD44v6蛋白表达与血管新生相关性研究 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47 (1): 62-63. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.01.21.
- [27] 陈伟荣, 李平, 李社方, 等. CD44、NGAL、MIC-1在结直肠癌诊断及远期预后中的应用价值 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16 (5): 485-488. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.014.
- [28] 袁明, 王琼, 吴丹, 等. 小细胞肺癌患者癌组织中CD44v6及血清血管内皮生长因子的表达及临床意义 [J]. 中国综合临床, 2017, 33 (7): 625-627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.07.013.
- [29] 唐洽蓉, 龙琼先, 刘欣雅, 等. CD133及CD44在肺癌组织中表达及其与临床病理学特征和预后的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23 (12): 2108-2112. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.12.018.
- [30] 王莹, 郭毅, 林海峰, 等. 小细胞肺癌肿瘤组织及血清CD44表达及临床预后意义 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24 (8): 583-590. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.104.10.

(收稿日期: 2022-09-13; 修回日期: 2023-01-23)

(本文编辑: 陈素芳)