

• 短篇论著 •

circIGF2BP3 及 PKP3 在非小细胞肺癌组织中的表达及其对其预后的评价意义*

冯 媛¹, 张 洁^{2△}, 殷国庆¹, 周 锋¹

1. 延安大学咸阳医院肿瘤内科一病区, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学附属医院肿瘤肿瘤病院五病区, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中环状 RNA(circ)IGF2BP3、桥粒斑菲素蛋白(PKP)3 的表达, 分析二者的临床意义。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月延安大学咸阳医院收治的 98 例 NSCLC 患者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 及免疫组化法检测 NSCLC 癌和癌旁组织中 circIGF2BP3、PKP3 的表达。采用 Pearson 相关分析 circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存曲线分析 circIGF2BP3、PKP3 对 NSCLC 患者术后复发转移的影响。Cox 回归分析影响 NSCLC 术后复发转移的因素。结果 NSCLC 癌组织中 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 相对表达量为 $(3.14 \pm 0.33, 2.78 \pm 0.29)$, 高于癌旁组织 $(1.02 \pm 0.23, 0.84 \pm 0.26)$, 差异有统计学意义 ($t = 52.175, 49.309, P < 0.001, 0.001$)。癌组织 PKP3 阳性率为 65.31% (62/98), 高于癌旁组织的 6.12% (8/98), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 64.800, P < 0.001$)。NSCLC 癌组织中 circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 表达呈显著正相关 ($r = 0.720, P < 0.001$)。淋巴结转移、TNM 分期 III A 期 NSCLC 癌组织 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。circIGF2BP3 高表达组 3 年总无进展生存率为 25.00% (12/48), 低于低表达组的 52.00% (26/50), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 11.270, P = 0.001$)。PKP3 mRNA 高表达组 3 年总无进展生存率为 27.66% (13/47), 低于低表达组的 49.02% (25/51), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 10.010, P = 0.002$)。circIGF2BP3 高表达、PKP3 mRNA 高表达、淋巴结转移、TNM 分期 III A 期是 NSCLC 术后复发转移的危险因素。结论 circIGF2BP3、PKP3 在 NSCLC 组织中表达升高, 二者与 NSCLC 患者淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期有关, 是评估 NSCLC 患者预后的标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 环状 RNA IGF2BP3; 桥粒斑菲素蛋白 3; 临床病理特征; 复发转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.021

中图分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2025)10-1261-06

文献标志码: A

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 每年死亡患者例数达 159 万例^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要病理类型, 临床治疗以手术、放化疗及靶向治疗等综合治疗为主, 但术后复发转移仍是导致 NSCLC 患者高病死率的重要原因^[2]。环状 RNA (circ)IGF2BP3 是一种具有基因调控功能的新型非编码 RNA, 编码基因定位于 7p15.3 染色体, 参与调控脑组织发育、血管平滑肌的增殖和迁移等过程^[3-4]。研究发现, circIGF2BP3 能作为微小 RNA 的分子海绵, 影响微小 RNA 介导的靶基因和相关细胞信号通路的调节, 调控细胞增殖、分化、侵袭及自噬过程, 参与炎症、免疫及肿瘤等疾病的发生发展过程^[5]。桥粒斑菲素蛋白(PKP)3 属于 PKP 基因家族成员, 定位于细胞桥粒, 参与钙黏蛋白与细胞骨架中的中间丝连接, 在细胞桥粒依赖性黏附和信号通路中发挥作用^[6]。研究表明, 胰腺癌中 PKP3 的异常表达上调能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 和丝裂原活化蛋白激

酶信号通路, 促进肿瘤细胞的恶性增殖及侵袭^[7]。目前 NSCLC 中 circIGF2BP3、PKP3 的表达及意义尚不清楚。本研究旨在探讨 circIGF2BP3、PKP3 表达与 NSCLC 临床病理特征及术后复发转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月延安大学咸阳医院收治的 98 例 NSCLC 患者。其中男 57 例、女 41 例; 年龄 31~85 岁, 平均 (64.22 ± 7.23) 岁; 肺腺癌 60 例, 肺鳞癌 38 例; 肿瘤最大径: < 3 cm 者 57 例, ≥ 3 cm 者 41 例; TNM 分期: I ~ II 期 62 例, III A 期 36 例; 高中分化 59 例, 低分化 39 例; 淋巴结转移 34 例。纳入标准: (1) NSCLC 患者均接受肺叶切除、纵隔淋巴结采样术或系统性淋巴结清扫术, 所有切缘为阴性, 术中病灶无肉眼残留, 经术后组织病理学检查确诊为 NSCLC 者; (2) 第 8 版国际抗癌联盟肺癌分期^[8]为 I 期、II 期及 III A 期患者, 经外科医生评估可手术者; (3) 术后预计生存期大于 3 个月者;

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(S2022-YF-YBSF-0071)。

△ 通信作者, E-mail: zhang461567556@163.com。

(4)患者和家属已签署本研究的知情同意书;(5)一般临床资料及影像学资料完整者。排除标准:(1)术前接受新辅助化疗或靶向治疗等;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并心、肝、肾等脏器功能异常;(4)围术期并发症死亡。本研究符合医院伦理相关要求(伦理批号:JCRGYY-EC-KY-2018-04)。

1.2 实时荧光定量 PCR 检测 留取术中获得的癌和癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上),加入 RIPA 裂解液后,于液氮中研磨后,3 000 r/min 离心取上清液,采用 Trizol 试剂提取组织中总 RNA。将总 RNA 反转录为 cDNA 后,进行荧光定量 PCR 反应。引物由北京天一辉远生物公司设计合成。circIGF2BP3 上游序列:5'-GCAGTTGGACGGCTCTCTT-3',下游序列:5'-CACCTTCCCAGCTTGATTATTCC-3';PKP3 上游序列:5'-TGGAGATTCGCATGAGAGGG-3',下游序列:5'-TCCTTGTCATAAGAGACCACA-3';GAPDH 上游序列:5'-GACAGTGGCCGACATGCTAC-3',下游序列:5'-AGGCAAGTCTTCCAACCTTTGAA-3'的表达。总体系 10 μ L;模板 cDNA 0.5 μ L, 2 \times SYBR Green 5 μ L,引物 1 μ L(上游和下游分别 0.5 μ L),DEPC 水 3.5 μ L。程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 34 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,35 个循环。2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法分析组织中 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 的相对表达量。

1.3 免疫组化法检测 将癌和癌旁组织(距离癌边缘 2 cm 以上)固定液中固定 16 h,石蜡包埋切片,60 $^{\circ}$ C 恒温箱烘烤 20 min,二甲苯脱蜡 10 min,梯度乙醇水化,3%的双氧水室温孵育 20 min,0.01 mol/L 枸橼酸盐溶液中 100 $^{\circ}$ C 5 min,冷却到室温后,3%羊血清封闭 2 h。滴加 PKP3 一抗后(购自美国 abcam 公司,货号 ab109441,浓度为 1:100),以不加抗体的 PBS 溶液为空白对照,4 $^{\circ}$ C 孵育 12 h。二抗室温孵育 1 h。显色后封片,镜下拍照(日本 Olympus 公司,型号:DX31),观察染色结果。PKP3 阳性染色位于细胞质与细胞膜。阳性染色占比计分:阳性染色占比 < 30%记为 1 分;30%~60%为 2 分;>60%为 3 分。

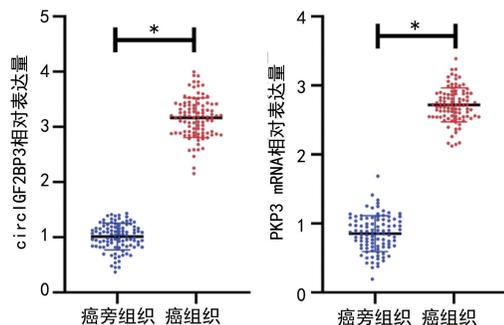
染色程度计分:浅黄色 1 分;深黄色 2 分;黄褐色 3 分。两计分乘积 ≥ 2 分为阳性,<2 分为阴性。

1.4 随访 患者出院后开始进行回访,每 3~6 个月门诊随访 1 次,随访 3 年。随访终点为随访期间患者出现肿瘤复发、转移或死亡。无进展生存为从患者出院到肿瘤局部复发、远处转移或肿瘤引起死亡的时间。随访终点为发生肿瘤进展或随访结束。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用四格表 χ^2 检验比较。相关性采用 Pearson 相关性分析。Kaplan-Meier 生存曲线分析 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达与 NSCLC 患者预后的关系。Cox 回归分析 NSCLC 无进展生存预后的影响因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 中 circIGF2BP3、PKP3 表达 癌组织 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 相对表达量分别为 (3.14 \pm 0.33、2.78 \pm 0.29),高于癌旁组织 (1.02 \pm 0.23、0.84 \pm 0.26),差异具有统计学意义 (*t* = 52.175,49.309,均 *P* < 0.001)。见图 1。癌组织 PKP3 阳性率 [62(65.31%) vs. 8(6.12%)] 高于癌旁组织,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 64.800, P < 0.001$)。见图 2。



注:与癌旁组织比较,* *P* < 0.05。

图 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达

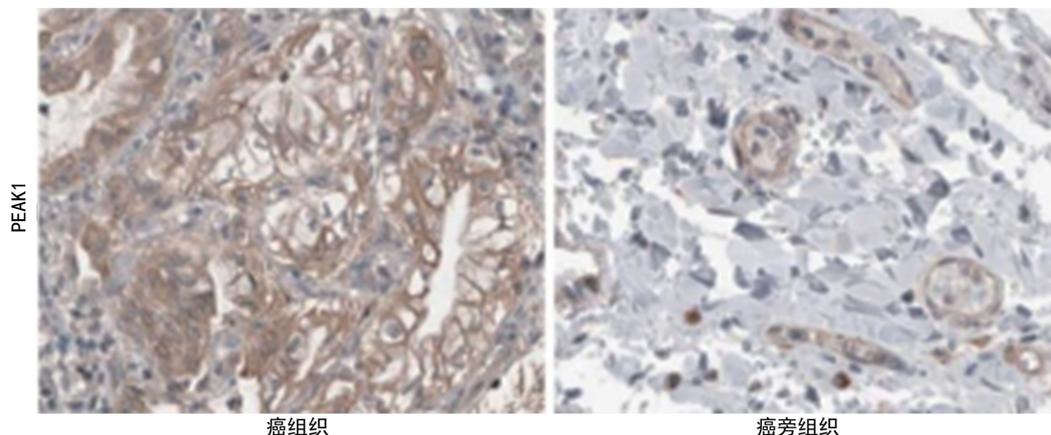


图 2 癌和癌旁组织中 PKP3 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

2.2 NSCLC 中 circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 的相关性 癌组织中 circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 呈正相关($r=0.720, P<0.001$)。见图 3。

2.3 不同临床病理特征患者 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达比较 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期 NSCLC 癌组织 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.4 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达对 NSCLC 患者术后复发转移的影响 随访中无失访, 复发转移 60 例, 3 年总无进展生存率为 38.78% (38/98)。circIGF2BP3 高表达组(≥ 3.14)、低表达组(< 3.14) 3 年总无进展生存率分别为 25.00% (12/48)、52.00% (26/50)。PKP3 mRNA 高表达组(≥ 2.78)、低表达组(< 2.78) 3 年总无进展生存率分别为 27.66% (13/

47)、49.02% (25/51)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果, circIGF2BP3 高表达组、PKP3 mRNA 高表达组 NSCLC 患者 3 年累积无进展生存率分别低于 circIGF2BP3 低表达组、PKP3 mRNA 低表达组患者, 差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 11.270, 10.010, P=0.001, 0.002$)。见图 4。

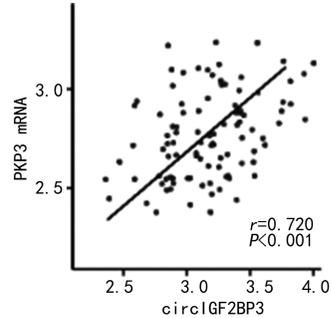


图 3 NSCLC 中 circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 的相关性

表 1 不同临床病理特征患者 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

参数	n	circIGF2BP3			PKP3 mRNA		
		表达	t	P	表达	t	P
年龄(岁)			1.336	0.185		1.666	0.099
<60	45	3.09±0.31			2.72±0.25		
≥60	53	3.18±0.35			2.83±0.33		
性别			1.723	0.088		1.661	0.100
男	57	3.19±0.36			2.82±0.31		
女	41	3.07±0.31			2.72±0.27		
病理类型			1.552	0.124		1.871	0.064
腺癌	60	3.10±0.33			2.74±0.25		
鳞癌	38	3.21±0.36			2.85±0.33		
肿瘤分化程度			1.491	0.139		0.814	0.418
高中分化	59	3.10±0.30			2.78±0.32		
低分化	39	3.20±0.36			2.83±0.26		
肿瘤最大径(cm)			1.045	0.299		0.854	0.395
<3	57	3.11±0.31			2.76±0.25		
≥3	41	3.18±0.35			2.81±0.33		
淋巴结转移			22.332	<0.001		22.170	<0.001
有	34	4.20±0.41			3.65±0.35		
无	64	2.58±0.30			2.32±0.24		
TNM 分期			22.280	<0.001		24.069	<0.001
I ~ II 期	62	2.54±0.32			2.25±0.26		
III A 期	36	4.18±0.40			3.70±0.33		

2.5 单因素和多因素 Cox 回归分析 以随访期内是否存在复发转移为因变量(1=有, 0=无), 结果 circIGF2BP3 高表达, PKP3 mRNA 高表达、淋巴结转

移、TNM 分期 III A 期均是患者术后复发转移的危险因素。见表 2、3。

表 2 单因素 Cox 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	男=1, 女=0	0.379	0.250	2.298	0.261	1.461	0.895~2.385
年龄	≥60 岁=1, <60 岁=0	0.311	0.247	1.585	0.448	1.365	0.841~2.215

续表 2 单因素 Cox 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
肿瘤最大径	≥ 3 cm=1, <3 cm=0	0.287	0.210	1.868	0.313	1.332	0.883~2.011
肿瘤类型	腺癌=1, 鳞癌=0	0.303	0.225	1.814	0.339	1.354	0.871~2.104
淋巴结转移	有=1, 无=0	0.620	0.182	11.605	<0.001	1.859	1.301~2.656
分化程度	低分化=1, 高中分化=0	0.344	0.191	3.244	0.074	1.411	0.970~2.051
TNM 分期	ⅢA 期=1, I~Ⅱ期=0	0.476	0.141	11.397	<0.001	1.610	1.221~2.122
circIGF2BP3	高表达=1, 低表达=0	0.607	0.205	8.767	<0.001	1.835	1.228~2.742
PKP3 mRNA	高表达=1, 低表达=0	0.556	0.172	10.449	<0.001	1.744	1.245~2.443

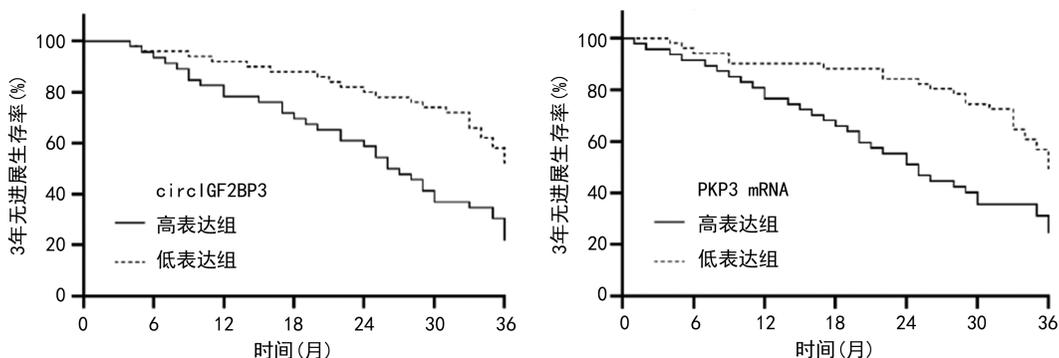


图 4 Kaplan-Meier 生存曲线分析 circIGF2BP3、PKP3 mRNA 表达对 NSCLC 患者术后复发转移的影响

表 3 多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
淋巴结转移	0.535	0.162	10.906	<0.001	1.707	1.243~2.346
TNM 分期	0.462	0.150	9.486	<0.001	1.587	1.183~2.130
circIGF2BP3	0.517	0.185	7.810	<0.001	1.677	1.167~2.410
PKP3 mRNA	0.503	0.169	8.859	<0.001	1.654	1.187~2.303

3 讨 论

NSCLC 是起源于支气管黏膜的恶性肿瘤,发病率和病死率均居我国癌症的首位^[9]。近年来,随着人们生活水平的提高以及定期体检的健康意识增强,提高了肺癌的早期发现率和手术率,但术后复发和转移仍是导致 NSCLC 患者高病死率的重要原因^[10]。TNM 分期是目前临床上较为常用的 NSCLC 患者随访和预后评估的重要因素,但仍有 25%~50% 患者即使在广泛的肿瘤切除后发生肿瘤复发或转移^[11]。因此,研究能评估肿瘤复发转移发生的标志物,临床意义重大。

circRNA 是具有 5'-3' 磷酸二酯键环状结构的非编码 RNA,具有较高的稳定性,广泛参与真核生物分化发育、炎症及免疫等病理生理过程。circIGF2BP3 是近年来发现的新的 circRNA,其能够作为分子海绵结合微小 RNA,在肿瘤免疫中发挥重要的调控作用,与患者的预后关系密切,是潜在的 NSCLC 肿瘤标志物^[12]。本研究中,NSCLC 中 circIGF2BP3 表达升高。分析其原因,NSCLC 中 tRNA 剪接核酸内切酶复合物能够诱导胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3

基因外显子 4 和 13 之间的反向剪接形成的 circIGF2BP3^[13]。此外,NSCLC 中 circIGF2BP3 的表达升高与 RNA 的 N6 甲基腺苷修饰增强有关。研究表明,NSCLC 肿瘤细胞中甲基化转移酶样蛋白 3 表达升高,其作为甲基转移酶促进癌细胞中 circIGF2BP3 的 N6 甲基腺苷修饰,增加 circIGF2BP3 的稳定性,导致 NSCLC 中 circIGF2BP3 的表达升高^[13]。本研究也证实,淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期 NSCLC 癌组织 circIGF2BP3 表达显著上调,提示 circIGF2BP3 在进展性 NSCLC 中发挥重要作用。研究表明,NSCLC 肿瘤细胞 A549、NCI-H1650 中 circIGF2BP3 表达显著上调,其能作为分子海绵,结合微小 RNA-328-3p,增加 PKP3 mRNA 的稳定性,导致 PKP3 蛋白的表达上调,进而促进肿瘤细胞的恶性增殖和侵袭,导致肿瘤恶性进展^[13-14]。本研究中,circIGF2BP3 高表达组 NSCLC 患者无进展生存预后较差,提示检测 NSCLC 癌组织中 circIGF2BP3 的表达有助于评估患者术后复发转移情况。分析其机制,NSCLC 癌组织中 circIGF2BP3 的表达与肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞浸润呈负相关,并证实 circIGF2BP3 通过上调 PKP3 的表

达,促进肿瘤泛素异肽酶 1 介导的程序性死亡因子配体 1 去泛素化,程序性死亡因子配体 1 与 CD8⁺T 细胞上的程序性死亡因子-1 相互作用,导致 CD8⁺T 细胞的失活和衰竭,肿瘤细胞发生免疫逃逸,导致患者不良预后^[15-16]。

PKP3 属于 Plakophilin 亚家族成员,促进桥粒的组装、桥粒连接复合体与中间丝的跨细胞连接,在维持组织机械应力、皮肤炎症反应等病理生理学过程中均发挥重要的调控作用。研究表明,PKP3 在包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等多种癌症中异常上调,其通过直接与桥粒蛋白结合并相互作用,促进桥粒聚集和稳定性,促进肿瘤细胞的转移、侵袭、形成、自噬和增殖等多个细胞过程^[16]。NSCLC 癌组织中 PKP3 mRNA 和蛋白的表达上调与较差的临床病理特征相关,提示 PKP3 促进肿瘤的发展。NSCLC 中 PKP3 的表达上调与其转录水平表达升高有关。研究表明,NSCLC 癌细胞中 Fermitin 家族成员 1 能够在转录水平上调 PKP3 的表达,激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进癌细胞迁移和侵袭,导致肿瘤进展^[17-18]。此外,PKP3 还能激活细胞外信号激酶及其靶蛋白核糖体 S6 蛋白激酶 1 的活性,上调并磷酸化激活细胞周期依赖蛋白激酶的表达,促进癌细胞由 G1 期向 S 期转化,诱导细胞恶性增殖,同时促进 DNA 合成和相关转录因子 E2F1 的转录活性,增强癌细胞的自我更新能力和侵袭转移能力^[19]。本研究中,PKP3 mRNA 高表达患者的预后较差,提示检测 NSCLC 癌组织中 PKP3 mRNA 的表达有助于评估 NSCLC 患者术后复发转移。分析其原因,NSCLC 中 PKP3 的过表达不仅能够促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移,还能够通过抑制细胞自噬,增强肿瘤细胞对放疗治疗的抵抗性,降低术后辅助放疗疗效,造成术中残留的微小肿瘤灶术后出现复发转移,而通过抑制 PKP3 的表达后,细胞自噬增加,活性氧清除能力增强,肿瘤细胞对放疗敏感性增加,降低肿瘤复发和转移的风险^[19]。另有学者在转移性结直肠癌患者中发现,5 氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂联合化疗抵抗的患者癌组织中 PKP3 的表达明显上调,提示 PKP3 的表达水平有助于反映化疗治疗的疗效,是潜在的预后评估的肿瘤标志物^[20]。

本项研究中,circIGF2BP3 与 PKP3 mRNA 呈正相关,二者可能具有协同促癌的生物效应。分析其原因,circIGF2BP3 能够作为分子海绵结合微小 RNA,间接调控 PKP3 mRNA 的稳定性及蛋白表达。有研究证实,NSCLC 癌细胞中 circIGF2BP3 能作为分子支架结合微小 RNA-328-3p 和微小 RNA-3173-5p,增强微小 RNA-328-3p 和 miR-3173-5p 的下游靶基因 PKP3 mRNA 的稳定性,促进 PKP3 的蛋白表达,PKP3 进而结合 RNA 结合蛋白 FXR1,引起程序性死亡因子配体 1 的去泛素化,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[15]。

综上所述,circIGF2BP3、PKP3 mRNA 在 NSCLC 组织中表达升高,二者与 NSCLC 患者淋巴结转移,肿瘤 TNM 分期有关,在 NSCLC 中均发挥重要的肿瘤促进效应。circIGF2BP3、PKP3 mRNA、淋巴结转移、TNM 分期均是 NSCLC 术后复发转移的影响因素,检测 NSCLC 癌组织中 circIGF2BP3、PKP3 的表达有利于辅助临床医生评估 NSCLC 患者术后复发转移风险。本项研究的局限在于缺乏对 circIGF2BP3、PKP3 作用的分子机制的实验研究,今后将继续进行研究。

参考文献

- [1] BADE B C,DELA C C. Lung cancer 2020:epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med,2020,41(1): 1-24.
- [2] CHANG J Y,LIN S H,DONG W,et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet,2023,402(10405):871-881.
- [3] PAUDEL P,PIEROTTI C,LOZANO E,et al. Prenatal alcohol exposure results in sex-specific alterations in circular rna expression in the developing mouse brain[J]. Front Neurosci,2020,14(5):5818-5835.
- [4] PU Z,LU J,YANG X. Emerging roles of circular RNAs in vascular smooth muscle cell dysfunction [J]. Front Genet,2021,12(5):7492-7499.
- [5] WANG X,LIN J,JIAO Z,et al. Circular RNA circIGF2BP3 promotes the proliferation and differentiation of chicken primary myoblasts[J]. Int J Mol Sci,2023,24(21):15545.
- [6] RUAN S,SHI J,WANG M,et al. Analysis of multiple human tumor cases reveals the carcinogenic effects of PKP3[J]. J Healthc Eng,2021,20(5):9391-9404.
- [7] DU Y,HOU S,CHEN Z,et al. Comprehensive analysis identifies pkp3 overexpression in pancreatic cancer related to unfavorable prognosis [J]. Biomedicines,2023,11(9): 2472-2488.
- [8] ABDEL-RAHMAN O. Validation of the AJCC 8th lung cancer staging system among patients with small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol,2018,20(4):550-556.
- [9] 李翔,高申. 1990—2019 年中国居民肺癌发病、患病和死亡趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2021,29(11): 821-826.
- [10] DEZUBE A R,JAKLITSCH M T. Minimizing residual occult nodal metastasis in NSCLC: recent advances, current status and controversies [J]. Expert Rev Anticancer Ther,2020,20(2):117-130.
- [11] 姬生威,王萍. NSCLC 根治性切除术后复发转移多因素 Logistic 分析及预测模型的构建与验证 [J]. 中国现代手术学杂志,2022,26(5):360-364.
- [12] SUN Z,MAI H,XUE C,et al. Hsa-LINC02418/mmu-4930573I07Rik regulated by METTL3 dictates anti-PD-L1 immunotherapeutic efficacy via enhancement of Trim21-mediated PD-L1 ubiquitination [J]. J Immunoth-

- er Cancer, 2023, 11(12): 7415-7426.
- [13] LIU Z, WANG T, SHE Y, et al. N6-methyladenosine-modified circIGF2BP3 inhibits CD8⁺ T-cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 105-117.
- [14] CHEN X, ZHU X, SHEN X, et al. IGF2BP3 aggravates lung adenocarcinoma progression by modulation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(3): 370-377.
- [15] LI H, CAI L, PAN Q, et al. N6-methyladenosine-modified VGLL1 promotes ovarian cancer metastasis through high-mobility group AT-hook 1/Wnt/ β -catenin signaling [J]. iScience, 2024, 27(3): 1092-1105.
- [16] ZHANG Y, CHEN J, TIAN J, et al. Role and function of plakophilin 3 in cancer progression and skin disease[J]. Cancer Sci, 2024, 115(1): 17-23.
- [17] LIU B, FENG Y, XIE N, et al. FERMT1 promotes cell

migration and invasion in non-small cell lung cancer via regulating PKP3-mediated activation of p38 MAPK signaling[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 58-67.

- [18] MÜLLER L, KEIL R, HATZFELD M. Plakophilin 3 facilitates G1/S phase transition and enhances proliferation by capturing RB protein in the cytoplasm and promoting EGFR signaling[J]. Cell Rep, 2023, 42(1): 1120-1131.
- [19] CHAUDHARY N, JOSHI N, DOLOI R, et al. Plakophilin3 loss leads to an increase in autophagy and radio-resistance[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 620(8): 1-7.
- [20] LU W, FU D, KONG X, et al. FOLFOX treatment response prediction in metastatic or recurrent colorectal cancer patients via machine learning algorithms[J]. Cancer Med, 2020, 9(4): 1419-1429.

(收稿日期: 2024-09-22 修回日期: 2024-12-22)

• 短篇论著 •

慢性心力衰竭患者血清 CXCL-16、MMP-5 水平与心功能、近期预后的关系*

李克凡¹, 白现英², 薛云¹, 刘向芹¹, 张凯^{1△}

邢台市中心医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 河北邢台 054000

摘要:目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清趋化因子 16(CXCL-16)、基质金属蛋白酶 5(MMP-5)水平与心功能、近期预后的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 2 月该院收治的 128 例 CHF 患者作为研究对象, 采用酶联免疫吸附试验检测所有患者血清 CXCL-16、MMP-5 水平。出院后根据随访将 CHF 患者分为预后良好组(35 例)和预后不良组(93 例)。比较各组 CHF 患者血清 CXCL-16、MMP-5 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL-16、MMP-5 水平对 CHF 患者近期预后的评估价值, 采用多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者近期预后的影响因素。结果 心功能 II 级患者血清 CXCL-16、MMP-5 水平均低于心功能 III 级、IV 级患者, 心功能 III 级患者血清 CXCL-16、MMP-5 水平均低于心功能 IV 级患者(均 $P < 0.05$)。预后不良组患者的血清 CXCL-16、MMP-5 水平均显著高于预后良好组(均 $P < 0.05$)。血清 CXCL-16、MMP-5 评估 CHF 患者近期预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.759(95%CI: 0.714~0.809)、0.823(95%CI: 0.773~0.868), 二者联合评估的 AUC 为 0.917(95%CI: 0.872~0.962)。预后不良组左室射血分数、舒张压低于预后良好组, 左心室质量指数、脑钠肽、肌钙蛋白 T 水平高于预后良好组(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 低左室射血分数($OR = 1.972, 95\%CI: 1.178 \sim 3.302$)、高脑钠肽($OR = 2.143, 95\%CI: 1.113 \sim 4.123$)、血清 CXCL-16 ≥ 14.96 pg/mL($OR = 3.241, 95\%CI: 1.698 \sim 6.189$)、血清 MMP-5 ≥ 63.52 ng/mL($OR = 4.486, 95\%CI: 2.040 \sim 9.864$)是 CHF 患者近期预后的影响因素(均 $P < 0.05$)。结论 血清 CXCL-16、MMP-5 在 CHF 患者中高表达, 并与其患者心功能关系密切, 可作为评估 CHF 患者近期预后的潜在生物标志物。

关键词:慢性心力衰竭; 趋化因子 16; 基质金属蛋白酶 5; 心功能; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.022

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2025)10-1266-06

文献标志码:A

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病严重阶段或终末期的临床表现, 由于心脏结构或功能异常导致心脏无法满足机体代谢需求, 易出现不良心血管事

件^[1]。随着人口老龄化和心血管疾病发病率的上升, CHF 已成为全球重要的公共卫生问题, 严重影响患者生活质量并增加医疗负担^[2]。尽管近年来 CHF 的

* 基金项目: 河北省卫健委 2023 年度医学科学研究课题计划项目(20232164); 邢台市重点研发计划项目(2023ZC096)。

△ 通信作者, E-mail: 37044209@qq.com。