

• 论 著 •

CTC、ECT2、miR-411 在非小细胞肺癌 中的表达及相关性研究^{*}

薛庆丽, 李延玲, 郭瑞霞

河北省邯郸市人民医院呼吸内科, 河北邯郸 056601

摘 要:**目的** 研究循环肿瘤细胞(CTC)、上皮细胞转化序列 2(ECT2)、微小核糖核酸-411(miR-411)在非小细胞肺癌中的表达及相关性。**方法** 选择 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在该院进行肺切除术的 53 例非小细胞肺癌患者的肺癌组织以及配对癌旁组织, 以及同期在该院进行气管镜活检或者 CT 引导穿刺术的 52 例肺良性病变患者的肺组织。采用荧光定量 PCR 检测肺组织中 miR-411 表达水平, 采用免疫印迹技术检测肺组织中 ECT2 表达水平。同时采集非小细胞肺癌患者和肺良性病变患者的外周血, 检测 CTC。**结果** 非小细胞肺癌组织 ECT2 和 miR-411 表达水平均高于其配对癌旁组织和肺良性病变肺组织($P<0.05$); 癌旁组织 ECT2、miR-411 水平低于肺良性病变肺组织($P<0.05$)。非小细胞肺癌患者 CTC 数量明显高于肺良性病变患者($P<0.05$)。临床分期高、分化程度低的非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 ECT2、miR-41 表达水平均高于临床分期低、分化程度高的患者($P<0.05$); 有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 ECT2 和 miR-411 表达水平均高于无淋巴结转移的患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析, CTC、ECT2、miR-411 单项及联合检测诊断非小细胞肺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.542、0.531、0.589、0.748。**结论** CTC 及肺癌组织 ECT2、miR-411 在非小细胞肺癌患者中高表达, 且三者具有相关性。

关键词:微小核糖核酸-411; 上皮细胞转化序列 2; 循环肿瘤细胞; 非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.020 **中图法分类号:**R446

文章编号:1673-4130(2022)11-1374-05 **文献标志码:**A

Expressions of CTC, ECT2 and miR-411 in non-small cell lung cancer and their correlation research^{*}

XUE Qingli, LI Yanling, GUO Ruixia

Department of Respiratory Medicine, Handan Municipal People's Hospital,
Handan, Hebei 056601, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression and correlation of circulating tumor cell(CTC), epithelial cell transforming sequence 2(ECT2) and microRNA-411(miR-411) in the patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** The lung cancer tissues and matched pair paracancerous tissues of 53 patients with NSCLC undergoing pneumonectomy in this hospital from February 2020 to February 2021 were selected, as well as the lung tissues of 52 patients with benign lung diseases undergoing tracheoscopic biopsy or CT guided puncture in this hospital during the same period. The expression of miR-411 in lung tissues were detected by fluorescence quantitative PCR. The expression of ECT2 in lung tissues were detected by Western blotting method. At the same time, the peripheral blood of the patients with NSCLC and patients with benign lung disease were collected to detect serum CTC. **Results** The expression levels of ECT2, miR-411 and CTC in the NSCLC tissues were higher than those in the matched pair paracancerous tissues and benign lesion lung tissues($P<0.05$). The expression levels of ECT2, miR-411 and CTC in paracancerous tissues were lower than those in benign lesion lung tissues($P<0.05$). The CTC quantity in the patients with NSCLC was significantly higher than that in the patients with benign lung lesions ($P<0.05$). The CTC quantity and expression levels of ECT2 and miR-411 in lung cancer tissues of the NSCLC patients with high clinical stage and low differentiation degree were higher than those of the patients with low clinical stage and high differentiation degree($P<0.05$); the expression levels of ECT2 and miR-411 in lung cancer tissues, and CTC quantity in NSCLC patients with lymph node metastasis were higher than those in the patients without lymph node metastasis($P<0.05$). The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that the areas under the curve(AUC) of

^{*} 基金项目:河北省中医药科研计划项目(2019389)。

作者简介:薛庆丽,女,副主任医师,主要从事呼吸内科方面的研究。

single or combined detection of CTC, ECT2 and miR-411 in diagnosing NSCLC were 0.542, 0.531, 0.589, 0.748, respectively. **Conclusion** CTC and lung cancer tissue ECT2 and miR-411 are highly expressed in the patients with NSCLC, moreover the three have the correlation.

Key words: microRNA-411; epithelial cell transforming sequence 2; circulating tumor cell; non-small cell lung cancer

肺癌是成人中最常见的呼吸系统恶性肿瘤,据中国临床肿瘤学会(CSCO) 2020 年统计,肺癌新增病例数和死亡人数仍然是处于高速增长状态^[1]。非小细胞肺癌是肺癌的主要类型,约占肺癌总数的 85%。大多数肺癌患者在首次确诊时已经处于疾病晚期,失去手术的机会^[2]。早发现、早治疗仍然是提高肺癌患者远期生存的关键。黄祥奇等^[3]研究得出,循环肿瘤细胞(CTC)在非小细胞肺癌中的检出率较高,并且与临床病理有一定关系,可为非小细胞肺癌筛查提供一种参考手段,也可作为临床分期的一个潜在附加指标。CTC 是指自发地或因医源性原因存在于外周血液中的肿瘤细胞^[4]。朱洪斌等^[5]研究结果显示,上皮细胞转化序列 2(ECT2)通过改变组织架构激活肿瘤通道和 DNA 损坏参与肿瘤进程。ECT2 已被证实在多种恶性肿瘤中表达异常,如胃癌、乳腺癌、骨癌等,但是,其在肺癌患者血液中的表达情况及与患者临床病理资料之间的关系尚未阐明。ECT2 主要参与鸟嘌呤核苷酸交换,诱导细胞有丝分裂和增殖^[6]。谢景臣等^[7]研究表明,微小核糖核酸-411(miR-411)表达在肺癌中显著上调,通过生存分析,他们发现具有较高 miR-411 表达水平的患者与较差的总体存活率相关。此外,姜贻乾等^[8]研究表明,miR-411 的表达通过靶向肿瘤抑制基因 FOXO1 促进肺癌的细胞增殖。目前临床中鲜见 CTC、ECT2、miR-411 联合检测诊断非小细胞肺癌的相关研究,所以本研究旨在探讨非小细胞肺癌患者 CTC 及肺癌组织中 ECT2、miR-411 的表达及各指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在本院进行肺切除术的非小细胞肺癌患者 53 例。53 例非小细胞肺癌患者中男 28 例,女 25 例;年龄 22~79 岁,平均(49.89±9.70)岁;有吸烟史 33 例,无吸烟史 20 例;病程 0.8~3.0 年;体质指数(BMI)19~27 kg/m²;病理分期:按国际 TNM 分期 I 期 21 例,II 期 19 例,III 期 13 例;肿瘤最大径:≤2 cm 28 例,>2 cm 25 例;伴有淋巴结转移 32 例,无淋巴结转移 21 例。全部非小细胞肺癌患者病例均经病理证实,并且有细胞学诊断和影像学诊断证明。选择同期在本院进行气管镜活检或者 CT 引导穿刺术诊断为肺良性病变的患者 52 例。52 例肺良性病变患者中男 29 例,女 23 例;年龄 23~80 岁,平均(52.57±12.20)岁;病程 0.7~3.0 年;BMI 20~27 kg/m²;有吸烟史 33 例,无

吸烟史 19 例;结核瘤 29 例,炎性假瘤 17 例,机化肺炎 6 例。非小细胞肺癌和肺良性病变患者的性别、年龄、病程、BMI、吸烟情况差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究所有患者及其家属均知情同意。本研究经过本院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)非小细胞肺癌符合《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》^[9]中相关诊断标准,且病理及临床诊断为非小细胞肺癌;(2)肺良性病变通过气管镜活检或 CT 引导穿刺术等病理及临床诊断排除恶性肿瘤;(3)气管镜活检、CT 引导穿刺术或者手术前未接受任何放射治疗和化学治疗。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)精神异常;(3)妊娠期、哺乳期女性;(4)进行肺癌切除手术前接受放射治疗、化学治疗以及生物学疗法。

1.2 方法

1.2.1 采集肺组织 非小细胞肺癌患者均接受肺癌切除术治疗,术中标本离体后,横切肿瘤组织,分别取 1 cm×1 cm×1 cm 的癌中心组织,以及距离肿瘤边缘 5 cm 以上的离体癌旁正常肺组织(1 cm×1 cm×1 cm)。组织切取后放入液氮中冷冻并一直保存在液氮中待用。肺良性病变患者通过气管镜活检,CT 引导穿刺术取的标本后也放入液氮中冷冻并一直保存在液氮中待用。

1.2.2 荧光定量 PCR 检测 miR-411 表达量 分别取 0.1 cm×0.1 cm 非小细胞肺癌组织标本及其配对的癌旁组织和肺良性病变肺组织在组织匀浆器研碎后,利用 Trizol 提取 RNA 的方法分别提取 3 种组织标本的总 RNA,利用酶标仪(Beckman 公司生产)测定其水平。将总 RNA 按反转录试剂盒(北京全式金生物技术股份有限公司生产)说明书反转为 cDNA。反转录反应条件:30 ℃ 20 min,35 ℃ 30 min,75 ℃ 10 min。使用 Primer 5.0 软件设计引物。正向引物序列为 5'-UAGUAGACCGUAUAGCGUACG-3',反向引物序列为 5'-GAAGTTCGTGGAGCTCCACCTT-3',内参为 U6 序列。利用荧光定量 PCR 仪(杭州晶格科学仪器有限公司生产),设置扩增条件:95 ℃ 30 s,85 ℃ 35 s,75 ℃ 20 s,40 个循环,分析各样品的循环阈值(Ct 值);其余步骤按试剂盒说明书[miRcute 增强型 miRNA 荧光定量检测试剂盒,天根生化科技(北京)有限公司生产]进行操作。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 miR-411 的相对表达量。

1.2.3 免疫印迹技术检测 ECT2 表达量 分别取非

小细胞肺癌组织及其配对的癌旁组织和肺良性病变组织在匀浆器研碎,利用蛋白提取试剂盒(Solarbio)提取各个组织的总蛋白,并将总蛋白溶于 SDS 凝胶加样缓冲液,4 ℃,13 000×g 离心 15 min,取上清液作为上样样品,同时以 β -actin 作为内参样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)。电泳结束后,取出凝胶并用转膜缓冲液平衡 3 次。通过转膜仪将凝胶中的蛋白质转移到 NC 膜上,转染完成后将 NC 膜放入膜染色液中 50 s 后,在 50%甲醇中脱色,然后用双蒸水洗,保存,与显色结果作对比。被转印到膜上的靶抗原与抗体反应、与酶标第二抗体反应,用酶相应的蛋白信号进行检测,具体步骤按照说明书进行操作。然后分析 ECT2 在各肺组织中的表达量。

1.2.4 CTC 测定 分别采集非小细胞肺癌患者和肺良性病变患者的外周血 10 mL,将其置于专门的 CTC 采集管中,并进行标记。将 7.5 mL 血液标本加入 Cell Tracks Auto Prep 锥形管当中,继续加入 6.5 mL 稀释的 1×hCTC 缓冲液,均匀摇晃后进行离心操作。CTC 检测试剂盒购自赛特公司,严格按照试剂盒说明书检测 CTC。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析,组间两两对比采用 LSD- t 检验。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-411、ECT2、CTC 对非小细胞肺癌的诊断价值;采用 Pearson 相关分析肺癌组织中 miR-411、ECT2 和 CTC 之间的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-411、ECT2 在不同肺组织中表达水平的比较 非小细胞肺癌组织 miR-411、ECT2 表达水平均高于癌旁组织、肺良性病变肺组织($P<0.05$)。癌旁组织 miR-411、ECT2 表达水平均低于肺良性病变肺

组织($P<0.05$)。见表 1。

表 1 miR-411、ECT2 在不同肺组织中表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-411	ECT2
非小细胞肺癌组织	53	4.56±0.18* [#]	0.89±0.07* [#]
癌旁组织	53	2.01±0.13 [#]	0.44±0.06 [#]
肺良性病变肺组织	52	3.12±0.21*	0.76±0.08*
<i>F</i>		125.414	31.950
<i>P</i>		0.001	0.001

注:与癌旁组织相比,* $P<0.05$;与肺良性病变肺组织相比,[#] $P<0.05$ 。

2.2 CTC 在非小细胞肺癌患者和肺良性病变患者血液中的数量 53 例非小细胞肺癌患者每 7.5 mL 血液 CTC 数量为(7.90±0.64)个,明显高于肺良性病变患者的(1.00±0.73)个,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 CTC 及肺组织 miR-411、ECT2 水平在不同临床病理特征的非小细胞肺癌患者中的差异 不同性别、年龄(≤ 50 、 >50 岁)、肿瘤最大径(≤ 2 cm、 >2 cm)的非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 miR-411、ECT2 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。临床分期Ⅲ期的非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 miR-411、ECT2 表达水平均高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期的患者($P<0.05$);低分化非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 miR-411、ECT2 表达水平均低于高分化患者($P<0.05$);有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者 CTC 数量及肺癌组织 miR-411、ECT2 表达水平均高于无淋巴结转移的非小细胞肺癌患者($P<0.05$)。见表 2。

2.4 miR-411、ECT2、CTC 对非小细胞肺癌的诊断价值 ROC 曲线分析显示,CTC、ECT2、miR-411 单项及联合检测诊断非小细胞肺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.542、0.531、0.589、0.748。见表 3。

表 2 miR-411、ECT2 及 CTC 在不同临床病理特征的非小细胞肺癌患者中的表达($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-411	ECT2	CTC(个/7.5 mL)
年龄(岁)				
≤ 50	27	4.60±0.25	0.86±0.06	7.75±0.65
>50	26	4.34±0.27	0.92±0.06	8.35±0.69
<i>t</i>		1.680	1.200	0.641
<i>P</i>		0.099	0.210	0.521
临床分期				
Ⅰ期	21	2.78±0.16	0.75±0.06	4.13±0.59
Ⅱ期	19	3.98±0.24* [#]	0.90±0.08* [#]	8.14±0.62* [#]
Ⅲ期	13	4.95±0.26*	1.10±0.09*	10.16±0.68*
<i>F</i>		37.833	6.930	22.125
<i>P</i>		0.001	<0.001	0.001

续表 2 miR-411、ECT2 及 CTC 在不同临床病理特征的非小细胞肺癌患者中的表达($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-411	ECT2	CTC(个/7.5 mL)
分化程度				
低分化	15	4.87±0.25	1.05±0.06	10.90±0.37
中分化	18	3.98±0.23 [△]	0.87±0.06 [△]	7.90±0.32 [△]
高分化	20	2.32±0.19 [△]	0.79±0.06 [△]	5.71±0.57 [△]
<i>F</i>		31.298	7.535	25.620
<i>P</i>		0.001	<0.001	0.001
肿瘤最大径(cm)				
≤2	28	4.62±0.27	0.89±0.08	7.54±0.32
>2	25	4.40±0.25	0.88±0.09	8.43±0.75
<i>t</i>		1.115	1.072	1.124
<i>P</i>		0.270	0.276	0.115
淋巴结转移				
是	32	4.80±0.17	0.96±0.06	8.43±0.55
否	21	3.12±0.23	0.82±0.06	7.45±0.52
<i>t</i>		26.380	3.214	5.183
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001
性别				
男	28	4.58±0.21	0.88±0.08	7.66±0.21
女	25	4.54±0.23	0.89±0.08	8.41±0.32
<i>t</i>		0.166	0.335	1.624
<i>P</i>		0.869	0.731	0.082

注:与Ⅰ期相比,**P*<0.05;与Ⅲ期相比,#*P*<0.05;与低分化相比,[△]*P*<0.05。

表 3 miR-411、ECT2、CTC 诊断非小细胞肺癌的效能分析

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>	<i>Z</i>	AUC	AUC 的 95%CI	最佳临界值
miR-411	78.68	83.49	<0.001	2.564	0.542	0.392~0.693	4.38
ECT2	81.76	78.34	0.004	2.349	0.531	0.383~0.679	0.92 ng/L
CTC	83.49	75.65	0.001	2.541	0.589	0.439~0.739	7.90 个/7.5 mL
3 项联合	85.87	73.84	0.001	2.610	0.748	0.625~0.870	—

注:—表示无数据。

2.5 非小细胞肺癌患者 CTC 与肺癌组织 miR-411、ECT2 水平的相关性分析 结果显示,CTC 与肺癌组织 ECT2 水平呈正相关($r=0.773,P=0.001$);肺癌组织 miR-411 与 ECT2 水平呈正相关($r=0.779,P=0.001$);CTC 与肺癌组织 miR-411 水平呈正相关($r=0.667,P=0.001$)。

3 讨 论

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位^[10]。引起非小细胞肺癌的主要因素有吸烟(最重要的高危因素)、职业环境(长期处在工业废气中易引起)、电离辐射、既往肺部慢性感染(如肺结核、支气管扩张,但是较为少见)、遗传因素(家族聚集、遗传易感性以及免疫功能降低,代谢、内分泌失调等均有可能)、大气污染(石油、煤、内燃机等燃烧产生的有毒物质)^[11]。非小细胞肺癌是肺癌的主要类型,按照组织病理学分型主要为腺癌和鳞癌,但是患者在确诊的时候大多已经是晚

期,失去了手术的最佳时期^[12]。
CTC 是从肿瘤组织中脱离出来的肿瘤细胞,通过血管内壁进入血液循环,进行远处播散和转移^[13]。近年的多项研究表明,干细胞特性的 CTC 具有上皮-间质转化(EMT)的能力,是肝癌、乳腺癌、结直肠、肺癌等恶性肿瘤复发转移的主要始动因素,在临床分期中具有潜在应用价值,可预测多种实体瘤的预后^[14-15]。本研究显示,非小细胞肺癌患者 CTC 数量明显高于肺良性病变患者。非小细胞肺癌患者 CTC 数量与患者的临床分期、分化程度、淋巴转移有关。临床分期高、分化程度低的非小细胞肺癌患者 CTC 数量高于临床分期低、分化程度高的患者,有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者 CTC 数量高于无淋巴结转移的患者,CTC 诊断非小细胞肺癌的 AUC 为 0.589,可以作为诊断非小细胞肺癌的指标。
ECT2 蛋白 C 端含有 2 个结构域,即具有催化活性的 DH 结构域和行使功能的 PH 结构域^[16]。研究

表明, ECT2 是一种鸟嘌呤核苷酸解离交换因子(RhoGEF), 能促进结合状态的 GDP 解离以及 GTP 对 CDP 的替换, 从而激活细胞信号转导通路的 Ras 相似物 CTP 酶, 影响恶性转型以及肿瘤细胞的生长、侵袭、转移等方面^[17-18]。本研究结果显示, 非小细胞肺癌患者肺癌组织中 ECT2 水平高于其配对的癌旁组织和肺良性病变肺组织中的 ECT2 水平。ECT2 水平与非小细胞肺癌患者临床分期有关, 临床分期高的患者 ECT2 水平高于临床分期低的患者。同样, ECT2 在非小细胞肺癌组织中的水平在不同分化程度、淋巴是否转移的非小细胞肺癌患者中有差异。分化程度低、有淋巴结转移的非小细胞肺癌患者肺癌组织 ECT2 表达水平高于分化程度高、无淋巴结转移的患者。

miRNA 在细胞发育、分化、增殖和凋亡起着重要作用, miRNA 可作为肿瘤抑癌基因, 亦可作为肿瘤启动子^[19]。本研究结果显示, 非小细胞肺癌组织中 miR-411 水平高于其配对癌旁组织和肺良性病变肺组织, 在不同临床分期、不同分化程度、是否淋巴结转移的非小细胞肺癌患者中存在差异。ROC 曲线分析显示, miR-411 可用于非小细胞肺癌的诊断。miR-411 参与了非小细胞肺癌的发生、发展过程, 可以作为临床血清肿瘤标志物^[20]。

综上所述, miR-411、ECT2 在非小细胞肺癌组织中的水平均高于其配对癌旁组织和肺良性病变肺组织, 非小细胞肺癌患者 CTC 数量明显高于肺良性病变患者, CTC 及非小细胞肺癌组织中 miR-411、ECT2 水平在不同临床分期、不同分化程度、是否淋巴转移的患者中有差异, 本研究为临床非小细胞肺癌早期诊断提供临床依据。但是本研究样本量较少, 还需进一步研究。

参考文献

- [1] 余涛, 俞万钧, 王华英. PI3K/AKT 信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 248-250.
- [2] 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.
- [3] 黄祥奇, 李文娟, 梁静, 等. 循环肿瘤细胞分型与非小细胞肺癌临床病理特征相关性研究[J]. 新医学, 2020, 51(12): 933-938.
- [4] 王亚东, 杨笑盈, 贾梓淇, 等. 循环肿瘤细胞 PD-L1 表达在非小细胞肺癌免疫治疗中的应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(1): 110-115.
- [5] 朱洪斌, 叶亚兰, 颜刚林. ECT2 蛋白在非小细胞肺癌的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6): 912-914.
- [6] 王熙凯, 孟庆贺, 高燕鲁. miR-223-3p 通过调控 ECT2 诱导非小细胞肺癌细胞凋亡的实验研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(3): 187-192.
- [7] 谢景臣, 谢五菊, 王成存. miR-411 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1411-1414.
- [8] 姜貽乾, 郭庆敏, 朱春兰, 等. miR-1269a 表达对 H460 干细胞样细胞放疗敏感性的影响[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(9): 922-928.
- [9] 张家豪, 张亚杰, 李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 614-618.
- [10] XIA L H, YAN Q H, SUN Q D, et al. MiR-411-5p acts as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer through targeting PUM1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5546-5553.
- [11] 吴通, 孔天东, 张彦华, 等. 临床药师对非小细胞肺癌患者门诊口服靶向药物的患者教育及不良反应管理[J]. 中南药学, 2021, 19(4): 776-780.
- [12] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [13] 姜忠于, 胡春秀, 刘学武, 等. CTC-EGFR 对 EGFR-TKIs 一线治疗非小细胞肺癌的预后评价[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(10): 1369-1370.
- [14] TAYOUN T, FAUGEROUX V, OULHEN M, et al. CTC-derived models: a window into the seeding capacity of circulating tumor cells(CTCs)[J]. Cells, 2019, 8(10): 1145.
- [15] XIE N, HU Z, TIAN C, et al. In vivo detection of CTC and CTC plakoglobin status helps predict prognosis in patients with metastatic breast cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(4): 2435-2442.
- [16] BAI X, YI M, XIA X, et al. Progression and prognostic value of ECT2 in non-small-cell lung cancer and its correlation with PCNA[J]. Cancer Manag Res, 2018, 28(10): 4039-4050.
- [17] JUSTILIE V, LEWIS K C, MENESES K M, et al. Promotes UBF1-ECT2 binding on ribosomal DNA to drive rRNA synthesis and transformed growth of non-small-cell lung cancer cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(24): 8214-8226.
- [18] XIU Y, LIU W, WANG T, et al. Overexpression of ECT2 is a strong poor prognostic factor in ER(+) breast cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2019, 10(5): 497-505.
- [19] ZHAO W X, TANG Y L, WANG W H, et al. Up-regulation of circ_0000353 impedes the proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer cells via adsorbing miR-411-5p and increasing forkhead box O1[J]. Cancer Biomark, 2020, 29(1): 25-37.
- [20] ZHANG X, ZHANG M, CHENG J, et al. MiR-411 functions as a tumor suppressor in renal cell cancer[J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(4): e454-e460.