

• 论 著 •

MAGE-As 蛋白及 mRNA 在肺癌中的表达水平变化及其临床意义*

杨 晨,单长凤

安徽理工大学第一附属医院病理科,安徽淮南 232007

摘 要:**目的** 探讨黑色素瘤相关抗原(MAGE)-As 蛋白及 mRNA 在肺癌中的表达水平变化及其临床意义,旨在为临床预后预测提供指导。**方法** 回顾性选取 2018 年 7 月至 2020 年 12 月于该院经手术病理组织检查确诊的 91 例肺癌患者作为研究对象,比较癌组织、癌旁正常组织及不同临床病理特征肺癌的患者 MAGE-As 蛋白、mRNA,分析 MAGE-As 蛋白、MAGE-As mRNA 与临床病理特征的预后相关性,探讨肺癌预后的影响因素。**结果** 肺癌组织 MAGE-As 蛋白及 mRNA 高于癌旁正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$);MAGE-As 蛋白及 mRNA 与淋巴结转移、临床分期、远处转移均呈正相关,与分化程度呈负相关性($P<0.05$);MAGE-As 蛋白阳性表达、MAGE-As mRNA 高水平表达者 3 年生存率低于 MAGE-As 蛋白阴性表达、MAGE-As mRNA 低水平表达者($P<0.05$);临床分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、MAGE-As 蛋白及 mRNA 是肺癌预后的重要影响因素($P<0.05$)。**结论** MAGE-As 蛋白阳性表达及 mRNA 高水平表达可能与肺癌发生、发展相关,可为临床评估肺癌病理特征,改善预后提供指导。

关键词:黑色素瘤相关抗原-As; 肺癌; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.009

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2023)02-0177-06

文献标志码:A

Changes in the expression levels of MAGE-As protein and mRNA in patients with lung cancer and their clinical significance*

YANG Chen, SHAN Changfeng

Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui 232007, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression level of melanoma-associated antigen (MAGE)-As protein and mRNA in lung cancer patients and its clinical significance, in order to provide guidance for clinical prognosis prediction. **Methods** Ninety-one lung cancer patients confirmed by surgical pathological examination in First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology from July 2018 to December 2020 were selected as the research object. The results showed that MAGE-As protein, MAGE-As mRNA were compared among cancer tissues, normal tissues near cancer and different clinicopathological characteristics of lung cancer patients. The correlation between MAGE-As protein, MAGE-As mRNA and clinicopathological characteristics and prognosis were analyzed, so as to explore the factors influencing the prognosis of lung cancer. **Results** The expression of MAGE-As protein and mRNA in lung cancer tissues were higher than those in adjacent normal tissues, the differences were statistically significant ($P<0.05$). MAGE-As protein and mRNA were positively correlated with lymph node metastasis, clinical stage and distant metastasis, and negatively correlated with the degree of differentiation, the differences were statistically significant ($P<0.05$); The 3-year survival rate of patients with positive MAGE-As protein expression and high MAGE-As mRNA expression was lower than that of patients with negative MAGE-As protein expression and low MAGE-As mRNA expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Clinical stage, degree of differentiation, lymph node metastasis, distant metastasis, MAGE-As protein and mRNA were important prognostic factors of lung cancer, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expression of MAGE-As protein and the high expression of mRNA may be related to the occurrence and development of lung cancer, which can provide guidance for clinical evaluation of lung cancer pathological characteristics and improve prognosis.

Key words: melanoma-associated antigen-As; lung cancer; clinicopathological characteristics; prognosis

* 基金项目:安徽省卫生厅医药科研计划项目(12925KJ2017B32)。

作者简介:杨晨,男,主治医师,主要从事临床病理方面的研究。

全球肺癌发生率及病死率均位于恶性肿瘤的第 1 位,由于早期症状不具有典型性,肺癌的早期检出率较低,多数患者确诊时已处于中晚期,丧失最佳手术时机,5 年生存率仅为 4.7%~29.7%^[1-3]。因此,寻找一种有效的早期标志物对肺癌临床治疗方案制订及预后预测具有重要价值。黑色素瘤抗原(MAGE)属分化良好的癌/睾丸抗原(CTL)家族,包含 MAGE-I 类抗原与 MAGE-II 类抗原,临床研究已证实,MAGE-A3 在 I 期、II 期的非小细胞肺癌中的表达率为 39.2%,MAGE-A4 的表达率为 48.0%^[4-5],在肺鳞癌中的表达率为 98.0%^[6],而 MAGE-As 为 MAGE-A 家族成员,关于其在肺癌中的表达水平仍缺乏研究。为进一步探讨 MAGE-As 蛋白及 mRNA 在肺癌组织中的表达模式及其预后中的价值,本研究对 91 例肺癌组织及其相应癌旁正常组织 MAGE-As 蛋白及 mRNA 进行检测,并探讨其与临床病理特征及预后的关系,旨在为临床提供指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2018 年 7 月至 2020 年 12 月于本院经手术病理组织检查证实的 91 例肺癌患者作为研究对象,其中男 59 例,女 32 例,年龄 45~69 岁,平均(57.62±3.28)岁;病理类型:52 例腺癌,31 例鳞癌,8 例混合癌;肿瘤最大径:<5 cm 57 例,≥5 cm 34 例;临床分期:I~II 期 49 例,III~IV 期 42 例;分化程度:高分化 39 例,中分化 35 例,低分化 17 例;淋巴血管间隙浸润 37 例;淋巴结转移 35 例;远处转移 29 例。本研究方案获取本院医学伦理委员会批准。所有研究对象均签署知情同意书。纳入标准:符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》中相关诊断标准^[7],且经手术病理组织学检查证实为肺癌排除标准:(1)术前有放化疗及内分泌治疗史者;(3)合并肺心病、支气管哮喘等其他肺部疾病者;(4)病变与邻近结构分界不清晰者;(5)存在严重听力障碍、语言功能障碍或精神性疾病者。

1.2 方法 选取手术切除的肺癌组织及距离癌组织边缘>5 cm 的相应癌旁正常组织进行 MAGE-As 蛋白及 mRNA 检测。(1)MAGE-As 蛋白检测:福尔马林固定,石蜡包埋、切片,脱水,染色,采用北京百奥莱博科技有限公司免疫组化 SP 法试剂盒检测 MAGE-As 蛋白表达水平。阳性判定标准:高倍显微镜下发现细胞质或细胞核中存在棕黄色颗粒。按染色强度记为 0 分(无)、1 分(淡黄色)、2 分(棕黄色)、3 分(棕褐色);按染色范围记为 0 分(高倍镜视野中阳性细胞数<5%)、1 分(5%≤高倍镜视野中阳性细胞数<25%)、2 分(25%≤高倍镜视野中阳性细胞数<50%)、3 分(50%≤高倍镜视野中阳性细胞数<75%)、4 分(高倍镜视野中阳性细胞数≥25%)。二者

乘积≥3 分定义为阳性;(2)MAGE-As mRNA 检测:采用赛默飞世尔科技(中国)有限公司 TRIzol 试剂提取肺癌组织及癌旁组织中总 RNA,以北京普析通用仪器有限责任公司 TU-1810S 型紫外分光光度计测定 RNA 浓度。反转录试剂盒反转录合成 cDNA,实时荧光定量 PCR 扩增,扩增条件:95 ℃ 5 min,95 ℃ 45 s,65 ℃ 45 s,72℃ 90 s,共 31 个循环,72 ℃ 6 min。琼脂糖凝胶(1.5%)电泳 PCR 产物。最后,以 2^{-ΔΔCt} 公式计算 MAGE-As mRNA 相对表达量(单位为 1)。第一轮 PCR MAGE-1 引物,F:5'-ACT GGC CCT GGC TGC AAC-3';R:5'-GCC CTG ACC AGA GTC ATC AT-3'(扩增长度 993 bp);MAGE-1-1 引物,F:5'-ACT GGC CTT GGC TGC AAC-3';R:5'-CCC TGA CGA GAG TCA TCA TG-3'(扩增长度 965 bp)。第二轮 MAGE-2 PCR 引物,F:5'-ACT GGC CCT GGC TGC AAC-3';R:5'-AGG CCC TGG GCC TGG TG-3'(扩增长度 914 bp);MAGE-2-2 引物,F:5'-ACT GGC CTT GGC TGC AAC-3';R:5'-AGG CCC TGG GCT TGG TG-3'(扩增长度 893 bp)。内参 GAPDH 引物,F:5'-ACC TGA CCT GCC GTC TAG AA-3';R:5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3'。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;肺癌预后的影响因素采用 Cox 多因素回归分析;MAGE-As 蛋白及 mRNA 与肺癌临床病理特征相关性分析采用 Spearman 相关系数模型;不同 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平与肺癌预后的关系采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁正常组织 MAGE-As 蛋白阳性率及 mRNA 表达水平 肺癌组织 MAGE-As 蛋白阳性率及 mRNA 表达水平高于癌旁正常组织,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1、图 1~2。

表 1 比较癌组织及癌旁正常组织 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平

项目	<i>n</i>	MAGE-As 蛋白 阳性率[<i>n</i> (%)]	MAGE-As mRNA ($\bar{x} \pm s$)
癌组织	91	42(46.15)	4.59±0.42
癌旁正常组织	91	0(0.00)	1.12±0.35
χ^2		54.600	60.546
<i>P</i>		<0.001	<0.001

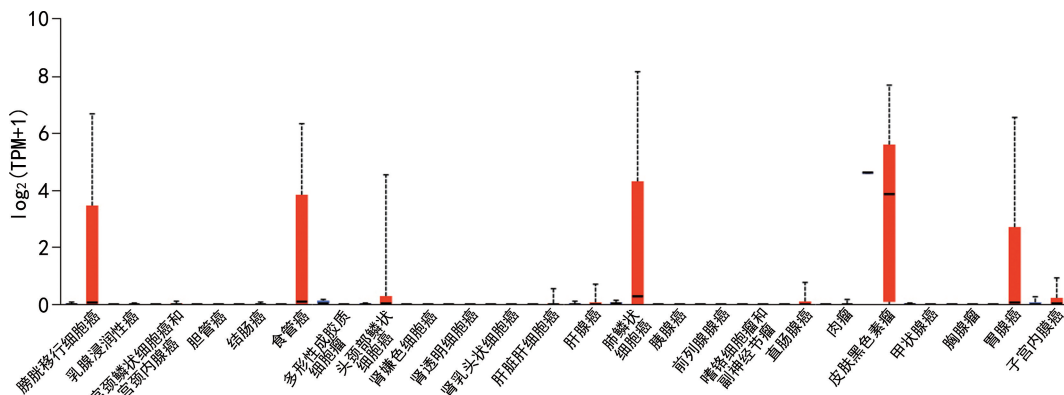
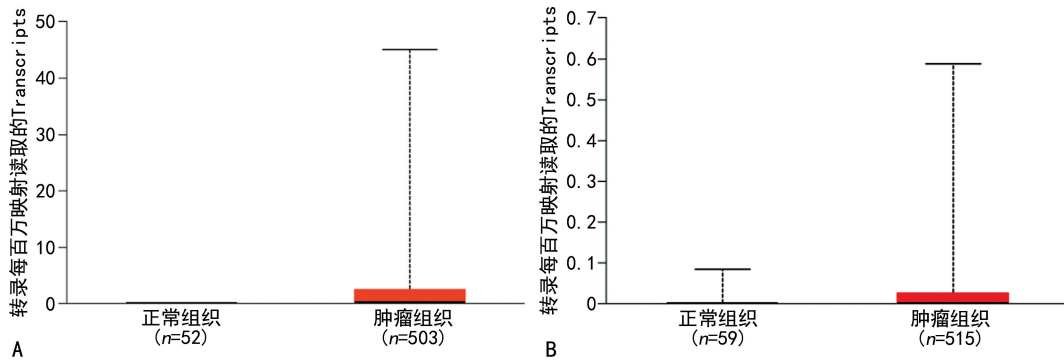


图 1 MAGE-As 蛋白在肺癌组织、癌旁正常组织中的表达免疫组化 SP 法图



注:A 为肺鳞癌的癌旁组织和肿瘤组织中 MAGEA2 的表达情况;B 为肺腺癌的癌旁组织和肿瘤组织中 MAGEA2 的表达情况。

图 2 MAGE-As mRNA 在肺癌组织、癌旁正常组织中的表达

2.2 不同临床病理特征患者 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平 不同性别、年龄、体质量指数 (BMI)、病理类型、肿瘤最大径的患者 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不

同临床分期、分化程度、有无淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、远处转移的患者 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 比较不同临床病理特征患者 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平

基线资料	<i>n</i>	MAGE-As 蛋白阳性率[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	MAGE-As mRNA($\bar{x}\pm s$)	<i>F/t</i>	<i>P</i>
性别			0.010	0.919		0.986	0.327
男	59	27(45.76)			4.62±0.39		
女	32	15(46.88)			4.53±0.46		
年龄(岁)			2.119	0.146		0.829	0.409
<60	55	22(40.00)			4.55±0.61		
≥60	36	20(55.56)			4.65±0.48		
BMI(kg/m ²)			0.035	0.852		0.576	0.566
<24	68	31(45.59)			4.57±0.52		
≥24	23	11(47.83)			4.64±0.45		
病理类型			0.773	0.680		0.134	0.875
腺癌	52	26(50.00)			4.61±0.42		
鳞癌	31	13(41.94)			4.57±0.47		
混合癌	8	3(37.50)			4.54±0.51		
肿瘤最大径(cm)			0.018	0.894		1.110	0.270
<5	57	26(45.61)			4.54±0.63		
≥5	34	16(47.06)			4.68±0.49		

续表 2 比较不同临床病理特征患者 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平

基线资料	<i>n</i>	MAGE-As 蛋白阳性率[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	MAGE-As mRNA($\bar{x}\pm s$)	<i>F/t</i>	<i>P</i>
淋巴血管间隙浸润			35.527	<0.001		8.189	<0.001
无	54	11(20.37)			4.24±0.44		
有	37	31(83.78)			5.10±0.56		
淋巴结转移			30.830	<0.001		11.958	<0.001
无	56	13(23.21)			4.14±0.40		
有	35	29(82.86)			5.31±0.53		
临床分期			28.316	<0.001		6.524	<0.001
Ⅰ~Ⅱ期	49	10(20.41)			4.22±0.61		
Ⅲ~Ⅳ期	42	32(76.19)			5.02±0.55		
分化程度			28.193	<0.001		31.925	<0.001
高分化	39	9(23.08)			4.22±0.48		
中分化	35	16(45.71)			4.60±0.53		
低分化	17	17(100.00)			5.42±0.57		
远处转移			27.476	<0.001		3.910	<0.001
无	62	17(27.42)			4.43±0.49		
有	29	25(86.21)			4.93±0.71		

2.3 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平与临床病理特征相关性 经 Spearman 相关性分析可知, MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平与淋巴结转移、临床分期、远处转移均呈正相关($P<0.05$),与分化程度呈负相关($P<0.05$),见表 3。

指标	MAGE-As 蛋白		MAGE-As mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
淋巴血管间隙浸润	0.738	<0.001	0.712	<0.001
淋巴结转移	0.697	<0.001	0.683	<0.001
临床分期	0.702	<0.001	0.694	<0.001
远处转移	0.671	<0.001	0.655	<0.001
分化程度	-0.685	<0.001	-0.677	<0.001

2.4 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平与肺癌预后的关系 91 例肺癌患者脱落 5 例,3 年生存率 66.30%(57/86),以表 1 中 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达水平均值为界限,将患者分为 MAGE-As 蛋白阳性表达、阴性表达, MAGE-As mRNA 高表达者(>2.86)、低表达者(≤2.86),结果显示, MAGE-As 蛋白阳性表达、MAGE-As mRNA 高表达者 3 年生存率低于 MAGE-As 蛋白阴性表达、MAGE-As mRNA 低表达者($\chi^2=8.195,31.389, P<0.05$),见图 3~4。

2.5 肺癌预后的影响因素 以 3 年肺癌预后为因变量(生存=0,死亡=1),以年龄、临床分期、分化程度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、远处转移、MAGE-As 蛋白及 mRNA 为自变量,应用 Cox 多因素回归方

程分析,结果显示,临床分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、MAGE-As 蛋白及 mRNA 是肺癌预后的重要因素($P<0.05$),见表 4。

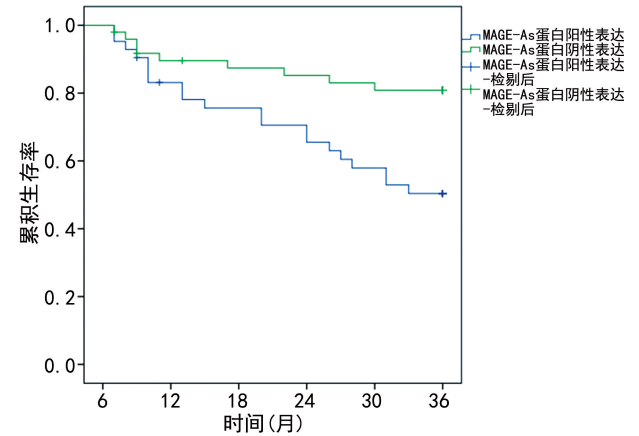


图 3 MAGE-As 蛋白与肺癌 3 年预后的关系

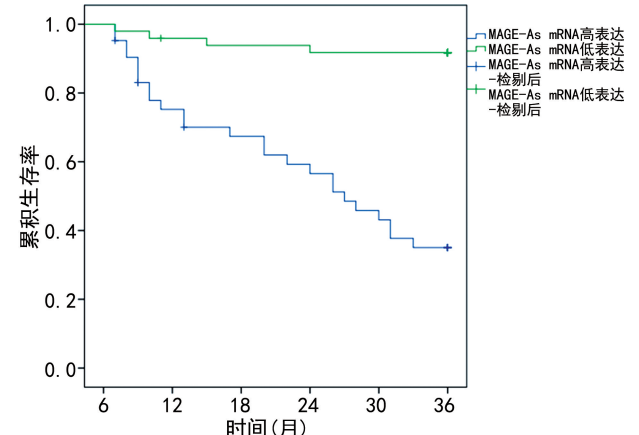


图 4 MAGE-As mRNA 表达与肺癌 3 年预后的关系

表 4 肺癌预后的 Cox 多因素回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	HR	P	95%CI
分化程度	-1.058	0.429	6.085	0.347	<0.001	0.263~0.458
淋巴结转移	0.700	0.260	7.245	2.013	<0.001	1.185~3.421
临床分期	0.710	0.257	7.636	2.034	<0.001	1.117~3.705
远处转移	0.775	0.245	10.016	2.171	<0.001	1.296~3.638
MAGE-As 蛋白	0.741	0.230	10.386	2.098	<0.001	1.154~3.816
MAGE-As mRNA	0.796	0.215	13.696	2.216	<0.001	1.308~3.754

注:自变量赋值,分化程度为低分化=1,中分化=2,高分化=3;淋巴结转移为无=0,有=1;临床分期为Ⅰ期=1,Ⅱ期=2,Ⅲ期=3,Ⅳ期=4;远处转移为无=0,有=1;MAGE-As 蛋白为阴性=0,阳性=1;MAGE-As mRNA 为 $\leq 2.86=1$, $> 2.86=2$ 。

3 讨 论

既往研究指出,选择合适的靶抗原是肿瘤免疫治疗开展的关键^[8]。MAGE-As 通过肿瘤特异性表达水平模式,可被 CTL 细胞识别,促使机体产生特异性免疫应答,故具有成为肿瘤免疫治疗靶点的潜力^[9-10]。LI 等^[11]通过收集 115 例乳腺癌组织显示,MAGE-As 共抗原肽特异性 CTL 与抗 CTLA-4 单克隆抗体和 5DC 联合使用,具有有效肿瘤细胞杀伤作用,可为乳腺癌治疗发展提供了新的理论。本研究中,MAGE-As 蛋白在肺癌组织中呈高表达,而在癌旁正常组织中无表达,结合朱呈祥等^[12]和李青等^[13]研究考虑机制可能与肿瘤组织中表观遗传学调节过程紊乱有关。诱导肿瘤中 AMP 依赖的蛋白激酶泛素化可能也是 MAGE-As 蛋白参与肺癌病理进程的重要机制。提示 MAGE-As 蛋白有望成为理想的肿瘤免疫治疗靶点,并可作为肿瘤标志物检测肺癌的发生。同时,越来越多文献报道,MAGE 基因在肺癌早期肿瘤形成、细胞增殖和侵袭调控中发挥了重要作用^[14-15]。本研究经 Spearman 相关性表明,MAGE-As 蛋白的表达与肺癌患者临床病理特征有关,这可能归因于 MAGE-As 可诱导肿瘤细胞中上皮间质转化,继而对肿瘤细胞侵袭及转移能力产生一定影响。因此推测 MAGE-As 蛋白的表达水平可能与肺癌恶性程度相关,但谷丽娜等^[16]研究却认为,肺腺癌组织中 MAGE-As 蛋白表达与临床分期、淋巴结转移均无相关性,与本研究观点存在一定差异,可能与样本量、肺癌类型不同有关。进一步经 Log-Rank 检验发现,MAGE-As 蛋白阳性表达可能降低肺癌 3 年生存率,推测 MAGE-As 蛋白可作为肺癌患者预后的有效预测指标。

另外,多项研究发现,循环肿瘤细胞在肿瘤发生、发展、疾病进展及预后评估中扮演着重要角色,但其具有异质性、聚集成团等缺点,在循环血中含量较低^[17-18]。而 miRNA 是一种非编码小分子 RNA,可在基因转录后调控蛋白质的生物合成,参与细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、信号转导等进程,且 miRNA 分子稳定,样本获取较为方便,适用于临床实验室检测^[19-20]。有研究表明,MAGE-As 可能作为循环肿瘤细胞的标

记,有效评估肿瘤负荷情况,对患者临床转归具有重要预测价值^[21]。本研究通过对比发现,肺癌组织 MAGE-As mRNA 表达水平高于癌旁正常组织,与高建全等^[22]研究相似,并与淋巴结转移、临床分期、远处转移呈正相关,与分化程度呈负相关,这可能肺癌发生时,MAGE-As 基因启动子区出现异常去甲基化现象,导致 MAGE-As 表达水平明显升高,增加基因不稳定因素,提高肿瘤易感性,从而参与肺癌病理进程。由此可见,检测 MAGE-As mRNA 表达对肺癌早期发现、恶性程度评估及临床靶向治疗均起到了一定指导价值。Cox 多因素回归分析进一步提示 MAGE-As mRNA 高表达水平是肺癌预后的独立危险因素,说明 MAGE-As mRNA 低表达水平有助于指导肺癌患者获得较好预后。

综上所述,MAGE-As 蛋白阳性表达及 mRNA 高表达水平可能与肺癌发生、发展相关,可为临床评估肺癌病理特征、促进预后改善提供指导。但本研究不足之处在于纳入病例数较少,缺少在免疫治疗时 MAGE-As 蛋白及 mRNA 表达情况是否可用于指导临床实践用药研究,有待后续进行多中心、大样本研究。

参考文献

[1] 邱萍英,林裕龙,卢敏莹,等. 探讨免疫球蛋白超级家族成员 9 促进肺腺癌细胞增殖的作用及机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2020,36(4):441-447.

[2] 刘佳珺,李彪. PET-CT 在非小细胞肺癌 EGFR 分子靶向治疗疗效预测的应用价值[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(2):189-192.

[3] WADOWSKA K, BIL-LULA I, TREMBECKI Ł, et al. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4569.

[4] VANSTEENKISTE J F, CHO B C, VANAKESA T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 822-835.

[5] SIENEL W, VARWERK C, LINDER A, et al. Melanoma

- associated antigen (MAGE)-A3 expression in Stages I and II non-small cell lung cancer; results of a multi-center study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25 (1): 131-134.
- [6] PEIKERT T, SPECKS U, FARVER C, et al. Melanoma antigen A4 is expressed in non-small cell lung cancers and promotes apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (9): 4693-700.
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [8] 崔兆磊, 陈燕. 癌/睾丸相关抗原作为肿瘤免疫治疗靶点的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(3): 250-256.
- [9] 聂春兰, 汪越, 金沈樱, 等. NY-ESO-1 和 MAGE-A3 在进展期胃印戒细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(10): 898-902.
- [10] 陈美丽, 张全安, 杨艳, 等. MAGE-A1、NY-ESO-1 和 KK-LC-1 表达与胃癌临床病理特征的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(12): 1124-1129.
- [11] LI W, SANG M, HAO X, et al. CTLA-4 blockade combined with 5-aza-2'-deoxycytidine enhances the killing effect of MAGE-A family common antigen peptide-specific cytotoxic T cells on breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1758-1770.
- [12] 朱呈祥, 于跃, 方海生, 等. 黑素瘤抗原编码基因 A1 蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 37-41.
- [13] 李青, 马英, 何海鹏, 等. 高新萍. MAGE-A3 基因对宫颈癌细胞增殖及侵袭的影响及其机制探讨[J]. *肿瘤*, 2020, 40(3): 185-198.
- [14] 刘金涛, 高玲, 周会会. MAGEA4 和 EB1 蛋白在肺癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(4): 334-339.
- [15] FAIENA I, ASTROW S H, ELASHOFF D A, et al. Melanoma-associated antigen-A and programmed death-ligand 1 expression are associated with advanced urothelial carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68 (5): 743-751.
- [16] 谷丽娜, 桑梅香, 刘飞, 等. 肺腺癌组织中黑色素瘤相关抗原-As 的表达及其临床意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44 (08): 530-534.
- [17] POGGIANA C, ROSSI E, ZAMARCHI R. Possible role of circulating tumor cells in early detection of lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(7): 3821-3835.
- [18] MARQUETTE C H, BOUTROS J, BENZAQUEN J, et al. Circulating tumour cells as a potential biomarker for lung cancer screening: a prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 709-716.
- [19] 高精清, 顾永耀, 张庆梅, 等. 非小细胞肺癌中黑素瘤相关抗原 D4 基因启动子甲基化的检测及其临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(1): 18-23.
- [20] YING L, DU L, ZOU R, et al. Development of a serum miRNA panel for detection of early stage non-small cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (40): 25036-25042.
- [21] 尹丹静. 黑色素瘤抗原-As 在肺癌患者肿瘤组织及外周血中的表达及其临床意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017: 1-72.
- [22] 高建全, 张宇祥, 呼玲玲, 等. MAGEA4 在非小细胞肺癌中的表达以及与学生预后的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(6): 895-901.
- (收稿日期: 2022-03-28 修回日期: 2022-08-28)
-
- (上接第 176 页)
- [20] XIANG S, LI J, ZHANG Z. miR-26b inhibits isoproterenol-induced cardiac fibrosis via the Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2067-2074.
- [21] QI J, LUO X, MA Z, et al. Downregulation of miR-26b-5p, miR-204-5p, and miR-497-3p expression facilitates exercise-induced physiological cardiac hypertrophy by augmenting autophagy in rats[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 78.
- [22] LOVICU F J, SHIN E H, MCAVOY J W. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGF β -signaling prevents lens EMT leading to cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 92-101.
- [23] 徐爱静, 薛建亚, 余思雨, 等. 慢性乙肝患者血清 TGF- β 1 含量检测及与肝纤维化、Th1/Th2 免疫水平的相关关系[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(2): 195-197.
- [24] 苏奕亮, 翁东, 周瑛, 等. 血清 LN、IVC、P-III-NP、HA 与特发性肺纤维化严重度和预后的相关性[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2): 188-193.
- [25] DONG N, XU B, BENYA S R, et al. MiRNA-26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1/2): 229-238.
- [26] HE J, JIANG Y L, WANG Y, et al. Micro-vesicles from mesenchymal stem cells over-expressing miR-34a inhibit transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells in vitro[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(7): 800-807.
- [27] CHEN X, XIAO W, CHEN W, et al. MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1431-1442.
- (收稿日期: 2022-02-28 修回日期: 2022-07-21)