

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.011

泛素特异性肽酶 8、成纤维细胞生长因子 18 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义*

陈 刚,吴 瑕,葛红庭

江苏省淮安市第五人民医院/扬州大学附属淮安医院呼吸与危重症医学科,江苏淮安 223300

摘 要:**目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)中泛素特异性肽酶 8(USP8)、成纤维细胞生长因子 18(FGF18)的表达及临床意义。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月该院收治的 NSCLC 患者 102 例为研究对象。采用免疫组化法和实时荧光定量聚合酶链反应检测 USP8、FGF18 在 NSCLC 组织和癌旁组织中的蛋白和 mRNA 水平。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况 NSCLC 患者的生存率,采用 Cox 回归分析 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况对 NSCLC 患者预后的影响。**结果** NSCLC 癌组织 USP8、FGF18 蛋白阳性率分别为 88.23%(90/102)、80.39%(82/102),高于癌旁组织的 7.84%(8/102)、9.80%(10/102),差异均有统计学意义($\chi^2=132.046,102.634,P<0.05$)。NSCLC 癌组织中的 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中的 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平明显高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。USP8 mRNA 高表达组(≥ 3.52 ,49 例)3 年总生存率为 44.90%(22/49),USP8 mRNA 低表达组(< 3.52 ,53 例)3 年总生存率为 71.70%(38/53);FGF18 mRNA 高表达组(≥ 2.79 ,50 例)3 年总生存率为 46.00%(23/50),FGF18 mRNA 低表达组(< 2.79 ,52 例)3 年总生存率为 71.15%(37/52)。不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达组生存曲线比较,差异均有统计学意义(Log-rank $\chi^2=9.931,7.922,P=0.002,0.005$)。USP8 mRNA 及 FGF18 mRNA 高表达是 NSCLC 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** NSCLC 组织 USP8、FGF18 水平升高,与 TNM 分期、淋巴结转移有关,可作为评估 NSCLC 患者预后的标志物。

关键词:非小细胞肺癌; 泛素特异性肽酶 8; 成纤维细胞生长因子 18; 病理特征; 预后
中图法分类号:R734.2;R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)14-1926-06

The expression and clinical significance of ubiquitin specific peptidase 8 and fibroblast growth factor 18 in non-small cell lung cancer*

CHEN Gang ,WU Xia ,GE Hongting

Department of Respiratory and Critical Care Medicine ,Huai'an Fifth People's Hospital /Yangzhou University Affiliated Huai'an Hospital ,Huai'an ,Jiangsu 223300 ,China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of ubiquitin specific peptidase 8 (USP8) and fibroblast growth factor 18 (FGF18) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 102 NSCLC patients admitted to Huai'an Fifth People's Hospital /Yangzhou University Affiliated Huai'an Hospital from October 2018 to October 2020 were selected as objects in this study. Immunohistochemistry and real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction were used to detect the protein and mRNA expression levels of USP8 and FGF18 in NSCLC tissues and adjacent tissues. Kaplan-Meier curve was used to analyze the survival rate of NSCLC patients with different USP8 mRNA and FGF18 mRNA expression, and Cox regression was used to analyze the influence of expression status of USP8 mRNA and FGF18 mRNA for prognosis in NSCLC patients. **Results** The positive rates of USP8 and FGF18 protein in NSCLC cancer tissues were 88.23% (90/102) and 80.39% (82/102) respectively, which were higher than those in adjacent tissues 7.84% (8/102) and 9.80% (10/102) respectively, with statistical significance ($\chi^2=132.046,102.634, P<0.05$). The expression of USP8 mRNA and FGF18 mRNA in NSCLC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of USP8 mRNA

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(Z2023011)。
作者简介:陈刚,男,主治医师,主要从事呼吸疾病诊治研究。

and FGF18 mRNA in TNM stage Ⅲ and lymph node metastasis tissues were significantly higher than those in TNM stage I—Ⅱ and non lymph node metastasis NSCLC cancer tissues, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate of the USP8 mRNA high expression group (≥ 3.52 , 49 cases) was 44.90% (22/49), while the 3-year overall survival rate of the USP8 mRNA low expression group (<3.52 , 53 cases) was 71.70% (38/53). The 3-year overall survival rate of the FGF18 mRNA high expression group (≥ 2.79 , 50 cases) was 46.00% (23/50), while the 3-year overall survival rate of the FGF18 mRNA low expression group (<2.79 , 52 cases) was 71.15% (37/52). The survival curves of different USP8 mRNA and FGF18 mRNA expression groups were compared, the differences were statistically significant (Log-rank $\chi^2=9.931, 7.922, P=0.002, 0.005$). High-expression of USP8 mRNA and FGF18 mRNA were risk factors for death in NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The high-expression expression of USP8 and FGF18 in NSCLC tissue is related to TNM staging and lymph node metastasis, and could be used as prognostic markers for NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; ubiquitin specific peptidase 8; fibroblast growth factor 18; pathological feature; prognosis

肺癌是全球首位癌症死亡原因^[1]。2022 年我国新发肺癌 870 982 例,死亡 766 898 例,发病率与死亡率居我国癌症首位^[2]。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的 85% 以上,近年来其发病率和病死率呈持续上升趋势,成为重要的疾病负担,因此,深入探索 NSCLC 患者的预后相关因素显得至关重要^[2]。泛素特异性肽酶 8(USP8)属于泛素特异性蛋白酶家族成员,其能调控 Hedgehog 信号通路蛋白的泛素化修饰,调节细胞周期及细胞内的膜泡运输过程,与细胞分化及细胞增殖等生物学过程关系密切^[3]。研究表明,肺癌细胞系 A549 和 H1299 细胞中 USP8 过表达,其可通过激活细胞周期相关蛋白如细胞周期依赖蛋白激酶 4 的表达,促进人肺癌细胞的增殖、侵袭和转移^[4]。成纤维细胞生长因子 18(FGF18)是成纤维细胞生长因子家族成员,能够促进细胞有丝分裂,参与包括胚胎发育、细胞生长及组织修复等多种生物学过程^[5-6]。研究表明,肺癌、胸膜间皮瘤等恶性肿瘤中 FGF18 水平上调,其能结合并激活成纤维细胞生长因子受体 4,上调基质金属蛋白酶 2 等转移相关基因的表达,促进癌细胞的侵袭和迁移^[7-8]。然而,在 NSCLC 中有关 USP8 和 FGF18 表达情况及其与病理特征和预后的关系尚不明确。本研究旨在研究 NSCLC 中 USP8、FGF18 的表达情况及其与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月本院收治的 NSCLC 患者 102 例为研究对象,均经病理检查确诊。患者年龄 37~77 岁,其中 ≥ 60 岁 57 例, <60 岁 45 例;有吸烟史 45 例;病理类型:腺癌 68 例、鳞癌 34 例;肿瘤最大径: ≥ 5 cm 32 例、 <5 cm 70 例;分化程度:低分化 43 例、中高分化 59 例;TNM 分期^[9]: I~Ⅱ期 69 例、Ⅲ期 33 例;有淋巴结转移 42 例。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)初次诊断为

NSCLC;(3)TNM 分期 II B~Ⅲ B 期;(4)均接受肺癌根治术。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能损伤;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)合并其他部位恶性肿瘤;(4)入组前已接受过抗肿瘤治疗;(5)资料不全或不能接受随访;(6)合并严重感染;(7)合并自身免疫性疾病;(8)不能耐受手术;(9)合并精神疾病。所有研究对象及家属均知情同意本研究,且本研究经本院医学伦理委员会批准(KY-P-2018-082-01)。

1.2 方法

1.2.1 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 检测 采集肺癌根治术中获取的部分新鲜 NSCLC 癌组织及相应癌旁组织(距离癌组织 >2 cm),经液氮冷冻后研磨成粉末。采用上海远慕生物科技有限公司提供的 TRIzol 试剂(批号:YM-0110-168)提取总 RNA,再通过广州威佳科技有限公司提供的 Takara 试剂(批号:RR901Q)将 RNA 反转录为互补 DNA。以互补 DNA 为模板,采用北京伊塔生物科技有限公司提供的 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂(批号:SY4008)进行实时荧光定量聚合酶链反应。所合成和设计的引物由北京睿博兴科生物技术提供,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平。反应条件:95 ℃ 5 min 1 次,95 ℃ 30 s、60 ℃ 30 s、70 ℃ 32 s 共 40 个循环。引物如下:USP8 正向引物 5'-CCTTCTCTCGCTTCGGACTG-3',反向引物 5'-TGCCAATAGCTGGTGTGCTT-3';FGF18 正向引物 5'-ATGGTTTACATGTTCCAATATGA-3',反向引物 5'-TTACTCCTTGAGGCCATGTGG-3';GAPDH 正向引物 5'-UACAGUACUGU-GUUAACUGAA-3',反向引物 5'-CAGUUAUCA-CAGUAGUAGUAUU-3'。

1.2.2 HE 染色及 USP8 蛋白、FGF18 蛋白免疫组化检测 取 NSCLC 癌组织和癌旁组织,采用 10% 中

性甲醛固定后,按常规 HE 染色及免疫组化法进行染色。USP8、FGF18 抗体(美国 Abcam 公司,货号分别为 ab228572、ab169615,稀释倍数为 1 : 100)进行免疫标记。DAB 显色后封片,显微镜下拍照(日本 Olympus 公司,DX31 型)。采用半定量法评估,染色强度和染色面积评分的乘积计算染色评分,将 ≥ 2 分评为阳性, <2 分则为阴性。染色强度:0 分无染色,1 分浅黄色,2 分棕褐色。染色面积 $<26\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $>50\%$ 为 3 分。

1.3 随访 对术后ⅡB~ⅢB 期 NSCLC 患者进行 3 年的电话或门诊随访,根据所有 NSCLC 癌组织中 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平的均值分为高表达组与低表达组,然后统计各组的 3 年生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,配对样本比较采用配对 t 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;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况 NSCLC 患者的生存率;采用 Cox 回归分析 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况对 NSCLC 患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 USP8、FGF18

mRNA 水平和蛋白阳性率比较 NSCLC 癌组织的 USP8、FGF18 蛋白阳性率及 mRNA 水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。NSCLC 癌组织和癌旁组织 HE 染色见图 1,可见 USP8、FGF18 蛋白表达于癌组织的细胞质和细胞膜。

表 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 USP8、FGF18 mRNA 水平和蛋白阳性率比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组织类型	n	USP8		FGF18	
		mRNA	蛋白阳性	mRNA	蛋白阳性
癌组织	102	3.52 $\pm$ 0.41	90(88.23)	2.79 $\pm$ 0.35	82(80.39)
癌旁组织	102	1.11 $\pm$ 0.20	8(7.84)	1.06 $\pm$ 0.12	10(9.80)
t/χ^2		53.356	132.046	47.222	102.634
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 NSCLC 病理特征患者 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平比较 TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的 NSCLC 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同性别、年龄、吸烟情况、病理类型、肿瘤最大径、分化程度的 NSCLC 患者癌组织中 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

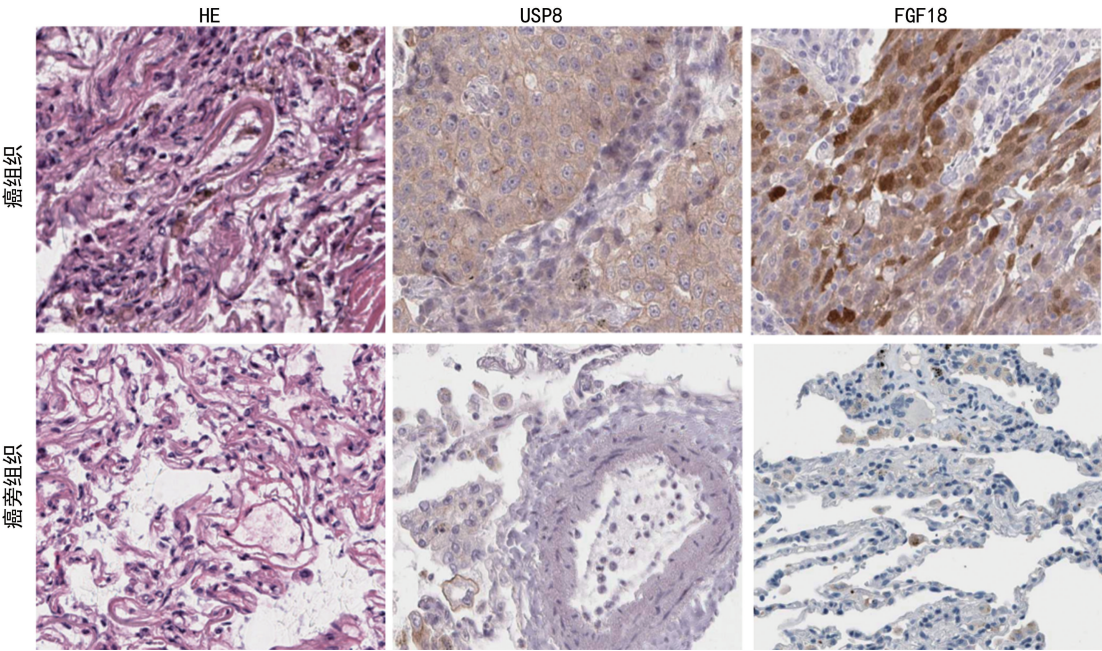


图 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织 HE 染色及 USP8、FGF18 蛋白表达(免疫组化染色, $\times 200$)

2.3 不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达 NSCLC 患者生存率比较 随访 3 年,102 例 NSCLC 患者死亡 42 例,3 年总生存率为 58.82%(60/102)。USP8 mRNA 高表达组(≥ 3.52 ,49 例)3 年总生存率为 44.90%

(22/49),USP8 mRNA 低表达组(<3.52 ,53 例)3 年总生存率为 71.70%(38/53);FGF18 mRNA 高表达组(≥ 2.79 ,50 例)3 年总生存率为 46.00%(23/50), FGF18 mRNA 低表达组(<2.79 ,52 例)3 年总生存

率为 71.15% (37/52)。不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达组生存曲线比较,差异均有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=9.931、7.922,P=0.002、0.005$)。见图 2。

表 2 不同 NSCLC 病理特征患者 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

病理特征	<i>n</i>	USP8 mRNA			FGF18 mRNA		
		平均值	<i>t</i>	<i>P</i>	平均值	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			1.836	0.069		1.524	0.131
男	64	3.58±0.44			2.83±0.37		
女	38	3.42±0.40			2.72±0.32		
年龄			1.889	0.062		1.011	0.314
≥60 岁	57	3.59±0.45			2.82±0.38		
<60 岁	45	3.43±0.39			2.75±0.30		
吸烟			1.336	0.184		0.585	0.560
是	45	3.58±0.44			2.81±0.37		
否	57	3.47±0.39			2.77±0.32		
病理类型			1.263	0.209		0.544	0.588
腺癌	68	3.48±0.48			2.78±0.36		
鳞癌	34	3.60±0.39			2.82±0.33		
肿瘤最大径			1.550	0.124		0.835	0.406
≥5 cm	32	3.61±0.44			2.83±0.39		
<5 cm	70	3.48±0.37			2.77±0.31		
分化程度			1.102	0.273		0.709	0.480
低分化	43	3.57±0.43			2.82±0.38		
中高分化	59	3.48±0.39			2.77±0.33		
TNM 分期			-40.498	<0.001		-33.161	<0.001
I~Ⅱ期	69	2.41±0.35			2.02±0.30		
Ⅲ期	33	5.84±0.49			4.40±0.41		
淋巴结转移			-15.468	<0.001		-20.040	<0.001
无	60	2.37±0.34			2.01±0.29		
有	42	3.61±0.47			3.34±0.38		

2.4 Cox 回归分析 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 对 NSCLC 患者预后的影响 以 NSCLC 患者预后(死亡=1,存活=0)为因变量,USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况为自变量(USP8 mRNA 高表达=

1,USP8 mRNA=0;FGF18 mRNA=1,FGF18 mRNA=0),进行 Cox 回归分析,结果显示 USP8 mRNA 及 FGF18 mRNA 高表达是 NSCLC 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

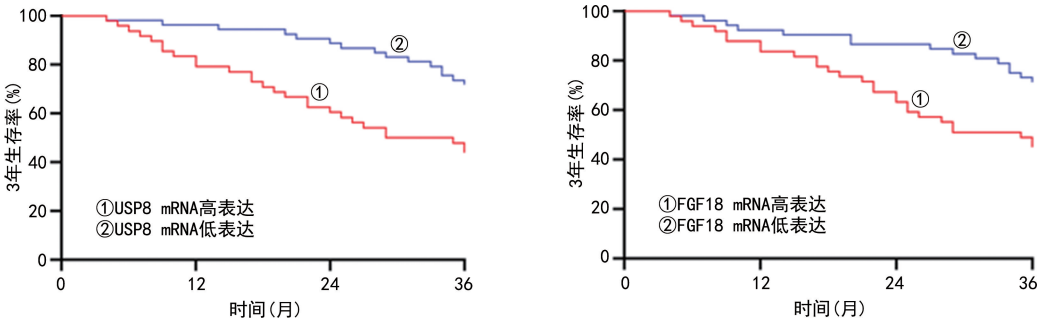


图 2 不同 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 表达情况 NSCLC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 Cox 回归分析 USP8 mRNA、FGF18 mRNA 对 NSCLC 患者预后的影响

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
USP8 mRNA	1.831	0.610	9.001	0.003	6.240	1.886~20.628
FGF18 mRNA	1.299	0.590	4.847	0.028	3.666	1.153~11.651

3 讨 论

NSCLC 是源自支气管黏膜上皮的一类恶性肿瘤,主要表现为气短、咯血和反复咳嗽等症状,其发病原因包括吸烟、油烟环境生活、环境污染、慢性肺病史、家族遗传、职业致癌物暴露等^[2]。近年来随着居民健康意识的提高和低剂量螺旋 CT 的应用,早中期 NSCLC 的诊出率已得到明显提高^[10-11]。手术完全切除是 NSCLC 最有效的治疗方法,但受 NSCLC 强烈的异质性和侵袭性的影响,大多数 NSCLC 患者在肿瘤完全切除术后预后仍然较差^[3,12]。急需确定更多影响 NSCLC 患者预后的因素,以指导临床干预和改善患者预后。

USP8 又称为泛素异肽酶 Y,具有 SH3 结构域,其作为一种半胱氨酸去泛素化酶,参与调控胞内溶酶体运输及其他跨膜蛋白的稳定性等生物学过程^[13]。研究表明,肝细胞癌(HCC)中 USP8 的表达上调能够激活 Wnt/ β -连环素信号,促进癌细胞的增殖、侵袭和干细胞活性,导致肝癌进展^[14]。本研究中,NSCLC 癌组织中 USP8 表达上调,其原因与长链非编码 RNA 的调控异常有关。研究表明,NSCLC 肿瘤细胞中长链非编码 RNA SNGG12 通过与 HuR 蛋白结合,增加 USP8 的表达水平,USP8 介导的去泛素化能增强程序性死亡因子-L1 的蛋白稳定性,促进 NSCLC 癌细胞的免疫逃逸^[15]。本研究结果还显示,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移 NSCLC 患者癌组织中 USP8 mRNA 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的 NSCLC 患者。研究表明,肝癌中 USP8 通过抑制 O-GlcNAc 转移酶蛋白 K117 位点的多泛素化过程,稳定 O-GlcNAc 转移酶的表达,升高细胞内胱氨酸水平,促进谷胱甘肽生物合成,抑制细胞内活性氧的产生,抑制细胞铁死亡,导致肿瘤进展^[16]。另有研究表明,乳腺癌中 USP8 的表达上调能够稳定表皮生长因子受体,激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白丝氨酸-苏氨酸激酶途径,促进癌细胞的恶性增殖和转移^[17]。本研究中,USP8 mRNA 高表达提示 NSCLC 患者预后不良。分析其原因,USP8 可抑制吉非替尼耐药的肺癌细胞中表皮生长因子受体和 Met 等癌基因受体酪氨酸激酶的蛋白降解,促进肺癌细胞的增殖,而应用 USP8 抑制剂能诱导吉非替尼耐药的 HCC827GR 细胞的凋亡^[18]。有学者利用 USP8 的特异性抑制剂对 NSCLC 细胞系 H1975 进行治疗,发现其能发挥显著的抗增殖

作用,在小鼠体内有效地减轻肿瘤负荷,减少肿瘤转移^[19]。

FGF18 属于成纤维细胞生长因子家族,参与调节细胞生长、迁移及分化等过程,与神经发育、软骨形成及组织修复等病理、生理过程关系密切。研究表明,胃癌中 FGF18 过表达能够通过激活细胞外调节激酶-丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导细胞周期由 G1 期向 S 期转化,促进肿瘤细胞的增殖^[20]。本研究中,NSCLC 癌组织中 FGF18 表达上调,表明 FGF18 参与 NSCLC 的肿瘤发生,其机制与微小 RNA 的表达失调有关。研究表明,微小 RNA-139 作为一种肿瘤抑制因子,可以调节许多肿瘤相关基因,其在 HCC 中能与 FGF18 mRNA 结合,抑制 FGF18 的表达,而微小 RNA-139 在肝癌等肿瘤中低表达,其对 FGF18 的抑制作用减弱,增强了 FGF18 的促癌作用,促进癌细胞的增殖、侵袭和血管生成^[21]。本研究结果显示,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织中 FGF18 mRNA 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的 NSCLC 患者,说明 FGF18 mRNA 高表达能促进 NSCLC 发生、发展。研究表明,NSCLC 中组蛋白去乙酰化酶 7 过表达通过与 β -连环蛋白的相互作用导致 Ser45 位点的磷酸化水平降低, β -连环蛋白的翻译后修饰改变导致其进入细胞核,激活 FGF18 的表达,促进 NSCLC 癌细胞的增殖和转移^[22]。另外,卵巢癌中 FGF18 过表达能够激活核因子- κ B 通路,增加致癌细胞因子和趋化因子的产生,增强肿瘤相关巨噬细胞浸润和 M2 极化,形成肿瘤微环境,促进癌细胞免疫逃逸及转移^[23]。本研究通过 3 年随访发现,FGF18 mRNA 高表达的 NSCLC 患者 3 年总生存率降低,FGF18 mRNA 高表达是 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,说明 NSCLC 癌组织中 FGF18 mRNA 的表达与患者预后密切相关。分析其原因,FGF18 的表达能够促进肺癌细胞转化生长因子 β 信号通路的信号传导,促进肿瘤上皮-间质转化和核糖体蛋白合成,增强癌细胞的化疗耐药性,导致患者预后不良^[24]。

综上所述,NSCLC 癌组织 USP8、FGF18 水平升高,与 TNM 分期、淋巴结转移有关,二者可能共同参与 NSCLC 进展,导致患者不良预后,是新的 NSCLC 的肿瘤标志物。未来可能通过检测 USP8、FGF18 水平来帮助临床医师制订 NSCLC 的治疗措施,以期改

善 NSCLC 患者预后。本研究的局限是未能对 NSCLC 癌组织中 USP8、FGF18 表达的具体作用机制进行研究,未来有待进行深入的实验研究,进一步分析 USP8、FGF18 的作用机制,为临床 NSCLC 的诊断及治疗提供理论依据。

参考文献

[1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.

[2] 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(2023 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 539-574.

[3] PENG H, YANG F, HU Q, et al. The ubiquitin-specific protease USP8 directly deubiquitinates SQSTM1/p62 to suppress its autophagic activity[J]. Autophagy, 2020, 16(4): 698-708.

[4] RONG Z H, ZHU Z M, CAI S H, et al. Knockdown of USP8 inhibits the growth of lung cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12415-12422.

[5] TONG G, CHEN Y, CHEN X, et al. FGF18 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via the USP16-mediated KEAP1/Nrf2 signaling pathway in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6107-6116.

[6] SONG N, ZHONG J T, HU Q, et al. FGF18 enhances migration and the Epithelial-Mesenchymal transition in breast cancer by regulating Akt/GSK3 β /B-Catenin signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 1019-1032.

[7] MOSLEH B, SCHELCH K, MOHR T, et al. Circulating FGF18 is decreased in pleural mesothelioma but not correlated with disease prognosis[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(22): 2177-2186.

[8] FALVELLA F S, FRULLANTI E, GALVAN A, et al. FGFR4 Gly388Arg polymorphism may affect the clinical stage of patients with lung cancer by modulating the transcriptional profile of normal lung[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2880-2885.

[9] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.

[10] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1-18.

[11] 中国肺癌早诊早治专家组,中国西部肺癌研究协作中心. 中国肺癌低剂量 CT 筛查指南(2023 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(1): 1-9.

[12] 中国医疗保健国际交流促进会,广东省胸部疾病学会. 埃克替尼术后辅助治疗非小细胞肺癌的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(1): 31-38.

[13] SHU B, ZHOU Y X, LI H, et al. The METTL3/MAL-AT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 368.

[14] TANG J N, LONG G, XIAO L, et al. USP8 positively regulates hepatocellular carcinoma tumorigenesis and confers ferroptosis resistance through β -catenin stabilization[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(6): 360.

[15] HUANG Y S, XIA L, TAN X W, et al. Molecular mechanism of lncRNA SNHG12 in immune escape of non-small cell lung cancer through the HuR/PD-L1/USP8 axis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 43.

[16] TANG J N, LONG G, HU K, et al. Targeting USP8 inhibits O-GlcNAcylation of SLC7A11 to promote ferroptosis of hepatocellular carcinoma via stabilization of OGT[J]. Adv Sci, 2023, 10(33): 2302953.

[17] SUN J A, SHEN D D, ZHENG Y C, et al. USP8 inhibitor suppresses HER-2 positive gastric cancer cell proliferation and metastasis via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 9941-9952.

[18] JEONG C H. Inhibition of ubiquitin-specific peptidase 8 suppresses growth of gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells by inducing apoptosis[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1): 57-63.

[19] TAN L, SHAN H, HAN C, et al. Discovery of potent OTUB1/USP8 dual inhibitors targeting proteostasis in non-small-cell lung cancer[J]. J Med Chem, 2022, 65(20): 13645-13659.

[20] ZHANG J, ZHOU Y, HUANG T, et al. FGF18, a prominent player in FGF signaling, promotes gastric tumorigenesis through autocrine manner and is negatively regulated by miR-590-5p[J]. Oncogene, 2019, 38(1): 33-46.

[21] YANG L, YIN D, WANG Y L, et al. Inhibition of the growth of hepatocellular carcinoma cells through fibroblast growth factor 18 suppressed by miR-139[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4): 2565-2571.

[22] GUO K, MA Z Q, ZHANG Y J, et al. HDAC7 promotes NSCLC proliferation and metastasis via stabilization by deubiquitinase USP10 and activation of β -catenin-FGF18 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 91.

[23] WEI W, MOK S C, OLIVA E, et al. FGF18 as a prognostic and therapeutic biomarker in ovarian cancer[J]. J Clin Invest, 2013, 123(10): 4435-4448.

[24] GOLDSCHAGG M G E, HOCKMAN D. FGF18[J]. Differentiation, 2024, 139: 100735.