·论　　著·　　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.014

非小细胞肺癌患者血清 SLCO4A1、METTL5、ALOX5 表达水平与临床病理特征及新辅助化疗效果的关系

陈　浩，徐　涛，钟守平，潘龙毅，李广顺△

陕西省西安市中心医院心胸外科，陕西西安 710003

摘　要：目的　探讨非小细胞肺癌（NSCLC）患者血清溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 4A1（SLCO4A1）、甲基转移酶样蛋白 5（METTL5）、花生四烯酸 5-脂氧合酶（ALOX5）表达水平与临床病理特征及新辅助化疗（NCT）效果的关系。**方法**　选取 2022 年 9 月至 2025 年 9 月在该院就诊的 160 例 NSCLC 患者为研究组，并根据 NCT 效果进一步分为有效组和无效组；另选取同期健康体检者 160 例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 NCT 无效的影响因素。采用受试者工作特征（ROC）曲线评价血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平对 NCT 无效的预测效能，并通过决策曲线分析（DCA）衡量模型临床获益。**结果**　研究组血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平高于对照组，ALOX5 表达水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。有效组 89 例，无效组 71 例。无效组患者血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平高于有效组，ALOX5 表达水平低于有效组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平与靶向治疗和分化程度有关（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，TNM 分期、靶向治疗、分化程度、血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平均是 NCT 无效的影响因素（$P<0.05$）。ROC 曲线分析结果显示，血清 SLCO4A1、METTL5、ALOX5 联合预测 NSCLC 患者 NCT 无效的曲线下面积（AUC）为 0.926，显著大于 SLCO4A1（$Z=2.586$，$P=0.010$）、METTL5（$Z=2.977$，$P=0.003$）和 ALOX5（$Z=3.349$，$P=0.001$）单独预测的 AUC，并且 DCA 结果显示，联合预测在高风险阈值为 0.06～0.79 时，净获益率显著高于单独预测。**结论**　与健康人群相比，NSCLC 患者血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平升高，ALOX5 表达水平降低，且其表达水平与临床病理特征相关，三项指标联合检测对 NCT 疗效评估的准确性较高，显示出潜在的临床应用价值。

关键词：非小细胞肺癌；　溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 4A1；　甲基转移酶样蛋白 5；　花生四烯酸 5-脂氧合酶；　新辅助化疗

中图法分类号：R734.2；R446.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2026)20-2826-07

Relationship between serum expression levels of SLCO4A1，METTL5 and ALOX5 and clinicopathological characteristics as well as neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with non-small cell lung cancer

Chen Hao，Xu Tao，Zhong Shouping，Pan Longyi，Li Guangshun△

Department of Cardiothoracic Surgery，Xi'an Central Hospital，Xi'an，Shaanxi 710003，*China*

Abstract：Objective　To investigate the relationships of serum expression levels of solute carrier organic anion transporter family member 4A1 (SLCO4A1)，methyltransferase-like 5 (METTL5) and arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5) with clinicopathological features and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods**　A total of 160 NSCLC patients treated in our hospital from September 2022 to September 2025 were enrolled as the study group，which was further divided into effective group and an ineffective group according to NCT response. Meanwhile，160 healthy subjects receiving physical examinations during the same period were recruited as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the serum expression levels of SLCO4A1，METTL5 and ALOX5. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors for NCT invalidation. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficiency of serum SLCO4A1，METTL5 and ALOX5 expression levels for NCT invalidation，and decision curve analysis

作者简介：陈浩，男，主治医师，主要从事肺癌临床诊疗方向的研究。　△ **通信作者**，E-mail：ij2csz@163.com。

中文引用格式：陈浩，徐涛，钟守平，等. 非小细胞肺癌患者血清 SLCO4A1、METTL5、ALOX5 表达水平与临床病理特征及新辅助化疗效果的关系[J]. 检验医学与临床，2026，23(20)：2826-2832.

英文引用格式：Chen H，Xu T，Zhong S P，et al. Relationship between serum expression levels of SLCO4A1，METTL5 and ALOX5 and clinicopathological characteristics as well as neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lab Med Clin，2026，23(20)：2826-2832.

(DCA) was applied to assess the clinical benefit of the predictive model. **Results** The serum expression levels of SLCO4A1 and METTL5 in the study group were higher, while the ALOX5 expression level was lower relative to the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were 89 cases in effective group and 71 cases in ineffective group. Compared with the effective group, patients in the ineffective group had elevated serum SLCO4A1 and METTL5 expression levels as well as decreased ALOX5 expression levels, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum expression levels of SLCO4A1, METTL5 and ALOX5 were correlated with targeted therapy and tumor differentiation grade ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression revealed that TNM stage, targeted therapy, differentiation grade, as well as serum SLCO4A1, METTL5 and ALOX5 levels were independent influencing factors for NCT invalidation ($P<0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of SLCO4A1, METTL5, ALOX5 for predicting NCT invalidation reached 0.926, which was significantly higher than that the AUC of SLCO4A1 alone ($Z=2.586$, $P=0.010$), METTL5 alone ($Z=2.977$, $P=0.003$) and ALOX5 alone ($Z=3.349$, $P=0.001$). DCA results demonstrated that the combined model yielded a remarkably higher net clinical benefit within the risk threshold ranging from 0.06 to 0.79. **Conclusion** Compared with healthy individuals, NSCLC patients present upregulated serum SLCO4A1 and METTL5 expression levels and downregulated ALOX5 expression level, and the expression of these three biomarkers is correlated with clinicopathological characteristics. Combined detection of the three indicators possesses high accuracy in evaluating NCT efficacy, thereby exhibiting promising value for clinical application.

Key words: non-small cell lung cancer;　solute carrier organic anion transporter family member 4A1;　methyltransferase-like protein 5;　arachidonate 5-lipoxygenase;　neoadjuvant chemotherapy

非小细胞肺癌(NSCLC)是具有高度侵袭性的恶性肿瘤，也是主要的肺癌病理类型，全球发病率和病死率居高不下，尽管诊断和治疗技术不断进步，但其 5 年生存率仅约 15%，患者预后仍面临较大挑战[1]。新辅助化疗(NCT)是指在手术前进行的化疗，其目的是缩小肿瘤体积、缩短肿瘤分期，从而提高手术切除率和患者的长期生存率。有研究表明，NCT 能够显著改善患者的预后，但 NCT 效果因个体差异较大，部分患者对化疗不敏感，甚至出现耐药现象[2]。因此，寻找能够预测 NCT 效果的指标并构建预测模型，对于优化治疗方案、提高治疗效果具有重要意义。溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 4A1(SLCO4A1)是在多种肿瘤细胞中表达异常的调控因子，参与细胞增殖、凋亡和药物转运等过程[3]。LI 等[4]研究发现，SLCO4A1 高表达的 NSCLC 患者预后较差，其通过影响 MAPK 信号通路促进 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭。甲基转移酶样蛋白 5(METTL5)是与 RNA 修饰和基因表达调控密切相关的甲基转移酶家族成员[5]。Gong 等[6]研究发现，METTL5 在 NSCLC 组织样本中表达上调，并与临床不良预后相关。花生四烯酸 5-脂氧合酶(ALOX5)与细胞信号传导和免疫反应相关，参与炎症和肿瘤发生过程[7]。Han 等[8]研究发现，ALOX5 具有抑制中性粒细胞活化，减少体外肺癌细胞侵袭、迁移、增殖，以及抑制小鼠体内肺癌细胞生长的作用。现有研究多聚焦用组织标本回顾性验证上述分子与肿瘤预后的关系，鲜少关注外周血无创检测价值，尤其是三者联合在 NSCLC 患者 NCT 疗效预判中的临床效能与最佳截断值尚不明确，缺乏实用化血清预测体系。基于此，本研究评估 SLCO4A1、METTL5、ALOX5 联合诊断模型在化疗应答分层、耐药早期预警中的潜在临床价值，以期为 NSCLC 患者治疗预后评估提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2022 年 9 月至 2025 年 9 月在本院治疗的 160 例 NSCLC 患者作为研究组，其中男 82 例、女 78 例，年龄(56.93±10.98)岁。纳入标准：经病理学检测确诊为 NSCLC[9]；TNM 分期为 T2～3N2M0；入组前未接受任何抗肿瘤治疗；预期生存时间≥6 个月；临床资料完整。排除标准：合并其他部位肿瘤；合并肝、肾等重要脏器功能不全；合并严重心血管、呼吸系统疾病及活动性感染者；合并精神疾病及无法配合研究者。另选取同期健康体检者 160 例作为对照组，其中男 81 例、女 79 例，年龄(56.78±9.79)岁。两组性别、年龄比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。研究对象及家属均知情同意本研究，本研究经本院伦理委员会审批同意(伦理审批号：2022-KY-66)。

1.2　方法

1.2.1　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平检测　研究组于入组次日清晨、对照组于体检当日空腹采集外周静脉血 5 mL，4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min，收集上清液于－80 ℃保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平，检测过程为：(1)将样本和标准品分别加入预包被抗体的 96 孔板中，37 ℃孵育 1 h，随后洗涤；(2)加入生物素标记二抗，再次孵育 1 h，随后洗涤；(3)加入辣根过氧化物酶标记链霉亲和素，孵育 30 min，洗涤后加入底物显色；(4)通过酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度，根据标准曲线计算样本浓度。整个过程严格遵循试剂盒说明书操作，并设置空白和样本重复

对照，确保结果准确可靠。SLCO4A1 检测试剂盒购买自武汉艾美捷科技有限公司（货号：abx546636）；METTL5 检测试剂盒购买自北京诚林生物科技有限公司（货号：AD5401Hu）；ALOX5 检测试剂盒购买自上海酶联生物科技有限公司（货号：ml026307）。

1.2.2　NCT 治疗方案及疗效评估　本研究纳入的 NSCLC 患者均采用 NSCLC 临床标准 NCT 方案[10]，根据病理分型差异化给药，按体表面积精准计算给药剂量。TP 方案（紫杉醇联合铂类）：紫杉醇 175 mg/m^2，卡铂 AUC＝5～6 或顺铂 75 mg/m^2，均第 1 天静脉滴注，每 3 周为 1 个化疗周期，共进行 2 个周期；GP 方案（吉西他滨联合铂类）：吉西他滨 1 250 mg/m^2 第 1、8 天静脉滴注，顺铂 75 mg/m^2 第 1 天静脉滴注，每 3 周为 1 个周期，共进行 2 个周期；PP 方案（培美曲塞联合铂类）：培美曲塞 500 mg/m^2，顺铂 75 mg/m^2 或卡铂 AUC＝5，均第 1 天静脉滴注，每 3 周为 1 个周期，共行 2 个周期。化疗期间常规给予止吐、保肝、水化及抑酸等对症支持处理，严密监测血常规、肝肾功能、电解质及药物不良反应，及时对症处理相关并发症。同时治疗前常规行肺癌驱动基因检测，根据突变类型选择对应靶向药物，靶向治疗直至化疗周期结束或出现不可耐受的不良反应，靶向治疗与新辅助化疗同步开展或序贯进行。化疗结束后 3～5 周，按实体瘤疗效评价标准[11]评估 NCT 疗效，分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）和疾病进展（PD）四类。CR 指靶病灶消失、病理性淋巴结短轴＜10 mm 且无新发病灶；PR 指靶病灶最长径之和较基线减少至少 30%，非靶病灶无进展且无新发病灶；SD 指靶病灶变化未达 PR 或 PD 标准，非靶病灶无进展且无新发病灶；PD 指靶病灶最长径之和较治疗中最小值增加至少 20%且绝对值增加至少 5 mm，或出现新病灶。其中 CR 和 PR 为有效组，SD 和 PD 为无效组。

1.2.3　临床资料收集　收集所有 NSCLC 患者临床资料，包括体质量指数（BMI）、吸烟史、饮酒史，合并高血压、糖尿病、高血脂、冠心病等基础疾病、肿瘤病理分型、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、患者靶向治疗实施情况及具体化疗方案。

1.3　统计学处理　采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。最低样本量采用 PASS 基于效应值确定，其中 power＝80%、d＝0.50 得总例数为 128 例，叠加 20%脱落率后纳入 160 例。符合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；计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NCT 无效的影响因素。采用受试者工作特征（ROC）曲线进行预测效能评估，并通过决策曲线分析（DCA）衡量模型的临床获益。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平比较　研究组血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平均高于对照组，ALOX5 表达水平低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

表 1　两组血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SLCO4A1（ng/L）	METTL5（μg/L）	ALOX5（μg/L）
对照组	160	178.53±11.19	4.17±0.95	115.08±27.79
研究组	160	600.89±175.61	10.52±2.86	57.19±13.80
t		−30.361	−26.653	23.600
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2　不同疗效患者临床病理特征比较　有效组 89 例，无效组 71 例。无效组无靶向治疗、低分化患者占比均高于有效组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3　不同疗效患者血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平比较　无效组患者血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平高于有效组，ALOX5 表达水平低于有效组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 2　不同疗效患者临床病理特征比较[n（%）或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	吸烟史	饮酒史	高血压
		男	女					
有效组	89	44(49.44)	45(50.56)	57.26±10.56	22.56±2.76	49(55.06)	46(51.69)	29(32.58)
无效组	71	38(53.52)	33(46.48)	56.52±11.36	22.79±2.58	44(61.97)	39(54.93)	25(35.21)
t/χ^2		0.264		0.426	−0.539	0.776	0.167	0.122
P		0.608		0.671	0.591	0.378	0.683	0.727

组别	n	病理分型		肿瘤最大径（cm）		靶向治疗	
		鳞癌	腺癌	≥5	<5	有	无
有效组	89	27(30.34)	62(69.66)	25(28.09)	64(71.91)	43(48.31)	46(51.69)
无效组	71	23(32.29)	48(67.61)	28(39.44)	43(60.56)	12(16.90)	59(83.10)
t/χ^2		0.078		2.295		17.276	
P		0.780		0.130		<0.001	

续表 2　不同疗效患者临床病理特征比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	TNM 分期		分化程度		化疗方案		
		Ⅱ期	Ⅲ期	中高分化	低分化	TP	GP	PP
有效组	89	60(67.42)	29(32.58)	70(78.65)	19(21.35)	22(24.71)	30(33.71)	37(41.57)
无效组	71	56(78.87)	15(21.13)	42(59.15)	29(40.85)	15(21.13)	23(32.39)	33(46.48)
t/χ^2		2.600		7.149		0.458		
P		0.107		0.008		0.795		

表 3　不同疗效患者血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SLCO4A1 (ng/L)	METTL5 (μg/L)	ALOX5 (μg/L)
有效组	89	515.84±135.00	9.16±2.26	63.23±13.27
无效组	71	707.51±161.87	12.21±2.62	49.61±10.33
t		−8.166	−7.901	7.100
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平与临床病理特征的关系　以表 6 中血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平截断值为分界，≥截断值为高表达，<截断值为低表达。血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平与靶向治疗和分化程度均有关($P<0.05$)，见表 4。

2.5　多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NCT 无效的影响因素　以 NSCLC 患者 NCT 疗效(无效=1，有效=0)为因变量，以表 2、3 中 $P<0.2$ 的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，TNM 分期、靶向治疗、分化程度、血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平均是 NCT 疗效的影响因素($P<0.05$)，见表 5。

2.6　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 单独及联合检测对 NCT 无效的预测价值　采用多因素 Logisitc 回归预测概率方法构建联合预测模型为 Logit(P)=−12.850+0.018X_{SLCO4A1}+0.420X_{METTL5}−0.105X_{ALOX5}。联合预测 ROC 曲线分析结果显示，3 项指标联合预测 NSCLC 患者 NCT 无效的曲线下面积(AUC)为 0.926，显著大于血清 SLCO4A1($Z=2.586$，$P=0.010$)、METTL5($Z=2.977$，$P=0.003$)和 ALOX5($Z=3.349$，$P=0.001$)单独预测的 AUC，并且 DCA 结果显示，联合预测在高风险阈值为 0.06～0.79 时，净获益率显著高于单独预测($P<0.05$)，见表 6 和图 1、2。

表 4　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	SLCO4A1				METTL5				ALOX5			
	高表达(n=78)	低表达(n=82)	χ^2	P	高表达(n=81)	低表达(n=79)	χ^2	P	高表达(n=82)	低表达(n=78)	χ^2	P
靶向治疗			15.473	<0.001			10.740	0.001			10.677	0.001
有	15(19.23)	40(48.78)			18(22.22)	37(46.84)			38(46.34)	17(21.79)		
无	63(80.77)	42(51.22)			63(77.78)	42(53.16)			44(53.66)	61(78.21)		
分化程度			10.978	0.001			7.059	0.008			8.810	0.003
中高分化	45(57.69)	67(81.71)			49(60.49)	63(79.75)			66(80.49)	46(58.97)		
低分化	33(42.31)	15(18.29)			32(39.51)	16(20.25)			16(19.51)	32(41.03)		

表 5　多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NCT 无效的影响因素

因素	赋值	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95%CI	P
肿瘤最大径	≥5 cm=1，<5 cm=0	0.568	0.368	2.384	1.765	0.858～3.631	0.123
TNM 分期	Ⅱ期=0，Ⅲ期=1	0.727	0.352	4.266	2.069	1.038～4.125	0.039
靶向治疗	有=0，无=1	0.620	0.218	8.076	1.858	1.212～2.848	0.004
分化程度	中高分化=0，低分化=1	0.292	0.108	7.306	1.339	1.084～1.655	0.007
SLCO4A1	原值输入	0.893	0.249	12.868	2.443	1.500～3.980	<0.001
METTL5	原值输入	0.785	0.209	14.101	2.192	1.455～3.302	<0.001
ALOX5	原值输入	−0.807	0.258	9.794	0.446	0.269～0.740	0.002
常量	—	−14.514	2.194	43.744	—	—	<0.001

注：—表示无数据。

表 6　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 单独及联合检测对 NCT 无效的预测价值

变量	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC 的 95%*CI*	约登指数
SLCO4A1	0.824	635.048 ng/L	70.40	84.30	0.757～0.890	0.547
METTL5	0.806	10.605 μg/L	76.10	70.80	0.738～0.874	0.469
ALOX5	0.791	60.649 μg/L	87.30	60.70	0.722～0.860	0.480
三项联合	0.926	—	87.30	84.30	0.886～0.965	0.716

注：—表示无数据。

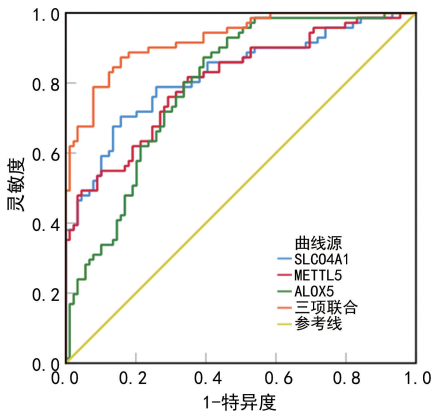

图 1　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 单独及联合检测预测 NCT 无效的 ROC 曲线

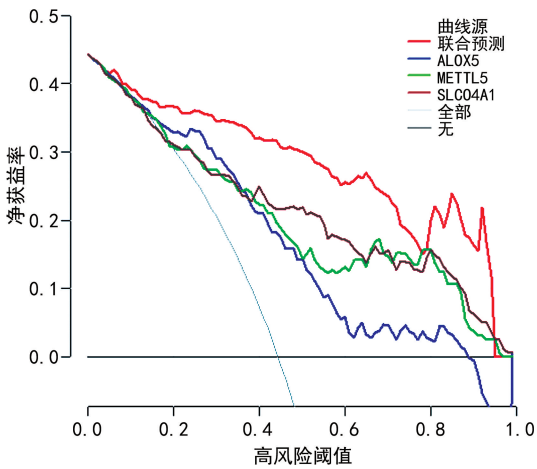

图 2　血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 单独及联合检测预测 NCT 无效的 DCA 图

3　讨　论

临床评估 NCT 疗效的主要方法包括影像学检查和病理学评估，影像学检查通过评估肿瘤体积的变化来判断疗效，但这种方法只能在治疗结束后进行，无法有效预测和及时在治疗过程中调整方案[12]。血清生物标志物的检测可为评估 NCT 疗效提供无创、便捷的新方法，能够实时反映肿瘤的生物学行为和治疗效果，对 NSCLC 患者 NCT 疗效评估具有重要参考意义。

SLCO4A1 是溶质载体有机阴离子转运蛋白家族跨膜蛋白，定位于细胞基底侧膜，主要负责有机阴离子的跨膜转运，通过参与药物代谢和转运过程来影响疗效和不良反应。CHEN 等[13]研究发现，SLCO4A1 抑制因子 SLCO4A1-AS1 通过破坏细胞骨架微丝，降低肺癌细胞迁移和侵袭能力，并与肺腺癌患者较长的总生存期相关。本研究中，NSCLC 患者血清 SLCO4A1 表达水平升高，且与分化程度、靶向治疗及 NCT 疗效不佳有一定联系，提示 SLCO4A1 与 NSCLC 病情进展及治疗效果有关，推测可能的机制是 SLCO4A1 促进化疗药物从细胞内转运到细胞外，增加药物转运效率，从而加速化疗药物排泄并减少其在细胞内积累，降低药物细胞毒性，导致化疗效果不佳[14]；SLCO4A1 可能通过促进 Wnt 蛋白分泌，上调细胞周期相关蛋白表达，促进肿瘤细胞从 G1 期向 S 期转换，加速细胞周期进程，增强肿瘤细胞增殖能力[15]；SLCO4A1 可能促进炎症因子释放，促进肿瘤微环境中的免疫抑制，增强肿瘤炎症反应，造成疗效不佳[16]。

METTL5 是甲基转移酶家族成员，负责在 RNA 分子的腺苷 N6 位置添加甲基基团，影响 RNA 的稳定性、剪接、运输和翻译效率，其活性与细胞生长、增殖和环境应激反应密切相关。Yan 等[17]研究发现，METTL5 通过 m6A 修饰增强 DEP 结构域蛋白 1 翻译，从而促进肺鳞癌发生。本研究中 NSCLC 患者血清 METTL5 表达水平升高，且与分化程度、靶向治疗及 NCT 疗效不佳有关，提示 METTL5 影响 NSCLC 病情进展及治疗效果，推测可能的机制包括：NSCLC 患者血清 METTL5 表达水平升高可能引起 mRNA 的 m6A 修饰增加，进而导致一系列基因表达谱改变，使促癌基因 mRNA 更稳定，增加其翻译效率，促进肿瘤细胞增殖和存活[18]；METTL5 可能促进 c-Myc 稳定性，并激活其下游糖酵解基因乳酸脱氢酶 A 等，驱动葡萄糖代谢重编程，促进 NSCLC 增殖和转移[19]；METTL5 可能通过加强核因子相关因子 2 mRNA 稳定性，使铁死亡失活，抑制单核细胞抗肿瘤免疫，加速肿瘤进展和导致治疗反应不佳[20]。

ALOX5 是一种含铁的非血红素双加氧酶，可催化花生四烯酸转化为白三烯类物质，参与炎症反应、细胞迁移、血管收缩等病理生理过程，与多种炎症相关疾病和肿瘤侵袭和迁移相关。Hu 等[21]研究发现，ALOX5 高表达是 NSCLC 患者总生存期延长的保护因素，其表达水平与 NSCLC 组织学亚型存在关联。本研究中 NSCLC 患者血清 ALOX5 表达水平降低，同时与分化程度、靶向治疗及 NCT 疗效不佳有关，提示 ALOX5 低水平促进 NSCLC 病情进展及疗效不佳，推测可能的机制是：血清 ALOX5 低表达导致花生四烯酸代谢产物白三烯等减少，导致免疫细胞激活

不足，削弱抗肿瘤反应[22]；ALOX5 减少可能影响肿瘤细胞能量代谢，使其更倾向于利用糖酵解途径来产生能量，这种代谢重编程有助于肿瘤细胞在缺氧环境中生存和增殖[23]；ALOX5 减少可能导致肿瘤血管生成增加，促进肿瘤生长[24]。

多因素 Logistic 回归分析结果显示，TNM 分期、靶向治疗、分化程度、血清 SLCO4A1、METTL5 和 ALOX5 表达水平是 NSCLC 患者 NCT 无效的影响因素，提示临床，病理、治疗方案、分子调控层面共同决定着患者预后，其中 TNM 分期越晚 NCT 疗效不佳的风险越高，原因与肿瘤负荷大、淋巴结广泛转移及免疫抑制微环境形成相关[25]；驱动基因阳性患者联合靶向治疗可提升 NCT 缓解率与 R0 切除率，原因与精准阻断致癌通路、逆转化疗耐药并促肿瘤凋亡相关[26]；低分化 NSCLC 缓解率高但易耐药，中高分化疗效稳但缓解率低，原因与肿瘤细胞增殖活性、异型性及 DNA 修复能力异常相关[27]；SLCO4A1 高表达可能加速化疗药物外排致耐药，原因与细胞膜转运蛋白功能亢进、胞内药物浓度下降相关[28]，METTL5 高表达经 m6A 甲基化介导耐药，原因与降解抑癌基因转录本、上调耐药蛋白表达相关[29]，ALOX5 低表达则可能经炎症通路促使肿瘤细胞干性表型增强，原因与激活炎症信号、维持干细胞表型并削弱药物杀伤作用相关[30]；且三者存在交互调控，METTL5 可表观上调 SLCO4A1 表达，ALOX5 介导的炎症通路可放大二者协同耐药效应，形成调控 NCT 疗效的核心分子网络，因此临床实践中早期关注上述指标变化，有助于精准识别 NCT 潜在疗效不佳人群，为及时调整治疗策略、改善患者预后提供客观依据。ROC 曲线分析结果显示，SLCO4A1、METTL5、ALOX5 联合预测 NSCLC 患者 NCT 无效的 AUC 为 0.926，显著大于各项单独预测，并且 DCA 结果显示，联合预测在高风险阈值为 0.06～0.79 时，净获益率显著高于各项单独预测，提示三项指标联合具有较高的判别能力与临床实用价值，可为 NSCLC 患者 NCT 治疗前个体化风险分层提供参考。

综上所述，NSCLC 患者血清 SLCO4A1、METTL5 表达水平升高，ALOX5 表达水平降低，其表达还与临床病理特征相关，联合检测对 NCT 效果评估的准确性较高，显示出潜在预测价值。但本研究存在样本量相对较小且为单中心研究，未明确血清标志物水平与临床病理特征和 NCT 疗效相关的具体因果关系，未阐明指标在 NSCLC 病情进展中的具体作用，缺乏标志物对患者长期生存的具体影响追踪，缺乏外部数据验证，存在过拟合风险等不足。未来的研究将继续扩大样本量，开展多中心、前瞻性的基础研究和外部队列验证，并结合长期随访数据，以进一步验证指标具体的临床应用价值。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献　陈浩：设计论文框架，设计研究方案，实施研究过程，数据收集，论文撰写和修改；徐涛：进行统计学分析、论文终审；钟守平：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；潘龙毅：实施研究过程，资料搜集整理，论文审核；李广顺：课题总体设计、质量把控，论文审稿、定稿。

参考文献

[1] Guo H，Zhang J，Qin C，et al. Advances and challenges of first-line immunotherapy for non-small cell lung cancer：a review[J]. Medicine (Baltimore)，2024，103(3)：e36861.

[2] Banna G L，Hassan M A，Signori A，et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer：a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open，2024，7(4)：e246837.

[3] Chen X，Yi G，Zhou Y，et al. Prognostic biomarker SLCO4A1 is correlated with tumor immune infiltration in colon adenocarcinoma[J]. Mediators Inflamm，2023，1：4926474-4926487.

[4] Li S，Li Z，Huang L，et al. SLCO4A1，as a novel prognostic biomarker of non-small cell lung cancer，promotes cell proliferation and migration[J]. Int J Oncol，2024，64(3)：30-44.

[5] Dai Z，Zhu W，Hou Y，et al. METTL5-mediated 18S rRNA m6A modification promotes oncogenic mRNA translation and intrahepatic cholangiocarcinoma progression[J]. Mol Ther，2023，31(11)：3225-3242.

[6] Gong S，Liu H，Gou H，et al. METTL5：A potential biomarker for nonsmall cell lung cancer that promotes cancer cell proliferation by interacting with IGF2BP3[J]. Genet Test Mol Biomarkers，2024，28(8)：311-321.

[7] Liu T，Xu X，Li J，et al. ALOX5 deficiency contributes to bladder cancer progression by mediating ferroptosis escape[J]. Cell Death Dis，2023，14(12)：800-810.

[8] Han L，Chen Y，Huang N，et al. Cancer-educated neutrophils promote lung cancer progression via PARP-1-ALOX5-mediated MMP-9 expression[J]. Cancer Biol Med，2024，21(2)：175-192.

[9] 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(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志，2022，44(6)：457-490.

[10] 邵楚楚，王婉莹，任胜祥. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2021 版)解读[J]. 同济大学学报(医学版)，2022，43(1)：1-9.

[11] Eisenhauer E A，Therasse P，Bogaerts J，et al. New response evaluation criteria in solid tumours：revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer，2009，45(2)：228-247.

[12] Wang Y，Huang S，Feng X，et al. Advances in efficacy prediction and monitoring of neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol，2023，13(1)：1145128-1145138.

[13] Chen Y L，Liu Y N，Lin Y T，et al. LncRNA SLCO4A1-AS1 suppresses lung cancer progression by sequestering the TOX4-NTSR1 signaling axis[J]. J Biomed Sci，2023，30(1)：80-100.

[14] Yin H M,He Q,Chen J,et al. Drug metabolism-related eight-gene signature can predict the prognosis of gastric adenocarcinoma[J]. J Clin Lab Anal,2021,35(12):e24085.
[15] Zhang F,Mao D,He Z,et al. SLCO4A1-AS1 regulates laryngeal squamous cell carcinoma cell phenotypes via the Wnt pathway[J]. Oral Dis. 2023,29(2):390-401.
[16] Wang X S,Wu S L,Peng Z,et al. SLCO4A1 is a prognosis-associated biomarker involved in neutrophil-mediated immunity in thyroid cancer[J]. Int J Gen Med,2021,14(1):9615-9628.
[17] Yan Y,Fu J. The human 18S rRNA m6A methyltransferase METTL5 promotes tumorigenesis via DEPDC1 in lung squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol,2025,15(1):1522157-1522169.
[18] Qi Y N,Liu Z,Hong et al. Methyltransferase-like proteins in cancer biology and potential therapeutic targeting[J]. J Hematol Oncol,2023,16(1):89-124.
[19] Xia P,Zhang H,Lu H,et al. METTL5 stabilizes c-Myc by facilitating USP5 translation to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression[J]. Cancer Commun (Lond),2023,43(3):338-364.
[20] Li X,Yang G,Ma L,et al. N6-methyladenosine (m6A) writer METTL5 represses the ferroptosis and antitumor immunity of gastric cancer[J]. Cell Death Discov,2024,10(1):402-422.
[21] Hu P,Liu M,Gu H,et al. Predicting the clinical prognosis of non-small cell lung cancer patients by predicting ALOX5 expression:a radiomics model[J]. J Thorac Dis,2025,17(3):1387-1399.
[22] Chen J,Tang Y,Qin D,et al. ALOX5 acts as a key role in regulating the immune microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma, recruiting tumor-associated macrophages through PI3K pathway[J]. J Transl Med,2023,21(1):923-943.
[23] Xia Z,Wang Y,Zhao Q,et al. Ginsenoside RK1 promotes hepatic stellate cell glycolysis-mediated ferroptosis by activating the HK2/ACSL4/LPCAT3/ALOX5 signaling pathway[J]. J Agric Food Chem,2025,73(27):17205-17218.
[24] Dong Y,Qian C,Yan P,et al. YTHDF1-regulated ALOX5 in retinal pigment epithelial cells under hypoxia enhances VEGF expression and promotes viability,migration,and angiogenesis of vascular endothelial cells[J]. Sci Rep,2024,14(1):23226-23238.
[25] Tan X C,Song X Y,Jiang M Q,et al. Clinical efficacies of different neoadjuvant therapies for non-small cell lung cancer[J]. Transl Oncol,2025,51(1):102195-102206.
[26] Blakely C M,Urisman A,Gubens M A,et al. Neoadjuvant osimertinib for the treatment of stage Ⅰ－Ⅲa epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer:a phase Ⅱ multicenter study[J]. J Clin Oncol,2024,42(26):3105-3114.
[27] 李海天,刘晴,李斌,等. 新辅助免疫治疗联合化疗与手术治疗局部晚期可切除非小细胞肺癌的短期疗效比较[J]. 中国肺癌杂志,2024,27(6):421-430.
[28] Shen Y,Yan Z. Systematic prediction of drug resistance caused by transporter genes in cancer cells[J]. Sci Rep,2021,11(1):7400-7409.
[29] Liu L,Sheng S,Zheng X,et al. METTL5-mediated m6A modification of 18S rRNA drives oral squamous cell carcinoma progression by enhancing CCND3 translation[J]. Oncol Lett,2026,31(4):137-150.
[30] Shu G,Yang J,Hu H,et al. JMJD3 upregulates ALOX5 to drive malignancy and concomitant ferroptosis sensitivity in gastric cancer[J]. Cell Death Dis,2025,16(1):782-792.

(收稿日期:2025-12-15 修回日期:2026-05-08)
(编辑:伍晓敏 陈晶)

(上接第 2825 页)

[19] 薛慧莹,孟芳,易利霞. 血清 SCC-Ag、HE4、SMAD4 水平与宫颈癌放化疗敏感性的相关性分析[J]. 实用癌症杂志,2024,39(5):745-748.
[20] Fleckner J,Idel C,Leichtle A,et al. Elevated plasma interleukin-18 levels in head and neck squamous cell carcinoma:correlation with IL-18 binding protein but not ferritin[J]. Anticancer Res,2025,45(3):943-954.
[21] Mahmoud Hewala T I,El-Benhawy S A,Elwany Y N,et al. Effect of radiotherapy on activating the pyroptotic cell death pathway in breast cancer patients:the role of serum GSDMD-CT,NLRP3 and IL-18[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2024,25(2):447-452.
[22] Wang Z M,Wang T T,Chen X,et al. Pterostilbene regulates cell proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer via targeting COX-2[J]. Biotechnol Appl Biochem,2023,70(1):106-119.
[23] Shaik N,Nerune S M,Patil V S,et al. The expression of cyclooxygenase-2 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Cureus,2024,16(8):6647-6653.
[24] Shao Y J,Liu Z H,Song X,et al. ALKBH5/YTHDF2-mediated m6A modification of circAFF2 enhances radiosensitivity of colorectal cancer by inhibiting Cullin neddylation[J]. Clin Transl Med,2023,13(7):131-138.
[25] Zhang Y M,Miao Z M,Chen Y P,et al. Ononin promotes radiosensitivity in lung cancer by inhibiting HIF-1α/VEGF pathway[J]. Phytomedicine,2024,1(25):1552-1559.

(收稿日期:2026-01-03 修回日期:2026-05-11)
(编辑:伍晓敏 陈晶)