

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.007

血清微管解聚蛋白、CHI3L1 与非小细胞肺癌患者 肺癌根治术后复发转移的关系*

严 洁¹, 王裕虎^{2△}

1. 延安大学咸阳医院检验科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院胸外科, 陕西咸阳 712000

摘 要:目的 探讨血清微管解聚蛋白、壳多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1) 与非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者肺癌根治术后复发转移的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在延安大学咸阳医院进行肺癌根治术的 153 例 NSCLC 患者作为研究对象, 采用酶联免疫吸附试验检测患者术前血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平, 术后随访 3 年, 根据 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移情况分为复发转移组和未复发转移组。比较两组一般资料及血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的影响因素。绘制受试者工作特征曲线分析血清微管解聚蛋白、CHI3L1 对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的预测价值。结果 153 例患者中, 49 例患者复发转移, 纳入复发转移组; 104 例患者未发生复发转移, 纳入未复发转移组。复发转移组肿瘤最大径 ≥ 5 cm 患者比例、TNM 分期为 III A 期患者比例、分化程度为低分化患者比例、有淋巴结转移患者比例、术后无辅助化疗患者比例、糖类抗原 125 水平、血清微管解聚蛋白水平、血清 CHI3L1 水平均高于未复发转移组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, TNM 分期为 III A 期、有淋巴结转移、血清微管解聚蛋白水平升高及血清 CHI3L1 水平升高是 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。血清微管解聚蛋白、CHI3L1 及 2 项指标联合检测预测 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的曲线下面积分别为 0.841、0.763 和 0.918, 2 项指标联合检测的预测价值优于 2 项指标单独检测 ($P < 0.05$)。结论 血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平升高均为 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素, 2 项指标联合检测对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移具有较高的预测价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 微管解聚蛋白; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 肺癌根治术; 复发转移; 预测价值
中图法分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2024)08-1054-05

Relationship between serum microtubule depolymerizing protein, CHI3L1 and recurrence and metastasis in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery*

YAN Jie¹, WANG Yuhu^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Thoracic Surgery, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microtubule depolymerization protein and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) and recurrence and metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after radical lung cancer surgery. **Methods** A total of 153 patients with NSCLC who underwent radical lung cancer surgery of lung cancer in Xianyang Hospital of Yan'an University from January 2017 to January 2020 were selected as the research objects. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of microtubule disintegrin and CHI3L1 before surgery. According to the recurrence and metastasis of NSCLC patients after radical lung cancer surgery, they were divided into recurrence and metastasis group and non-recurrence and metastasis group. The general data and serum levels of microtubule depolymerization protein and CHI3L1 were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of recurrence and metastasis in NSCLC patients after radical lung cancer surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum microtubule depolymerization protein and CHI3L1 for postoperative recurrence and metastasis in NSCLC patients after radical lung cancer surgery. **Results** Among the 153 patients, 49 patients had recurrence and metastasis they were included in the recurrence and metastasis group, and 104 patients did not have recurrence

* 基金项目: 陕西省卫生健康委员会 2022 年度卫生健康科研项目 (2022D0039)。

作者简介: 严洁, 女, 主管技师, 主要从事肿瘤检验、病理方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 317154696@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240322.1358.004.html> (2024-03-22)

and metastasis, and were included in the non-recurrence and metastasis group. The proportion of patients with maximum diameter of tumor ≥ 5 cm, TNM stage III A, low differentiation, lymph node metastasis, non postoperative adjuvant chemotherapy, CA125 level, serum microtubule depolymerization protein level, and serum CHI3L1 level in the recurrence and metastasis group were higher than those in the non-recurrence and metastasis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNM stage III A, lymph node metastasis, elevated serum levels of microtubule depolymerization protein and CHI3L1 were independent risk factors for recurrence and metastasis of NSCLC patients after radical lung cancer surgery ($P < 0.05$). The area under the curve of serum microtubule depolymerization protein, CHI3L1 and their combination for predicting recurrence and metastasis of NSCLC patients after radical lung cancer surgery were 0.841, 0.763 and 0.918 respectively. The predictive value of combined detection of the two indicators was better than that of the two indicators alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum microtubule depolymerization protein and CHI3L1 levels are both independent risk factors for recurrence and metastasis of NSCLC patients after radical lung cancer surgery. The combined detection of the two indicators has a high predictive value for recurrence and metastasis of NSCLC patients after radical lung cancer surgery.

Key words: non-small cell lung cancer; microtubule depolymerization protein; chitinase 3-like protein 1; radical lung cancer surgery; recurrence and metastasis; predictive value

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的病理学类型,约占肺癌的 85%^[1],不属于小细胞肺癌病理学特点的肺癌都可归为 NSCLC。目前临床上推荐遵循分期治疗的原则治疗 NSCLC,肺癌根治术是 I 期、II 期和部分 III A 期 NSCLC 患者的首选治疗方案^[2],但部分患者术后易发生复发转移,产生不良反应。因此,术前准确地评估 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移情况具有重要意义。微管解聚蛋白是一种主要存在于细胞质中的磷酸蛋白,可通过磷酸化和去磷酸化作用对细胞微管系统动态平衡发挥调节作用,参与肿瘤细胞的恶性增殖与分化过程^[3],与胃肠道间质瘤^[4]、食管鳞状细胞癌^[5]等的发生与发展有关。微管解聚蛋白已被证实在 NSCLC 组织中异常表达,与多项临床病理特征有关^[6]。壳多糖酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1)属于糖基水解酶 18 家族成员,是一种分泌型糖蛋白,参与血管内皮细胞迁移、生长、增殖及组织重塑过程^[7],参与胶质瘤^[8]、甲状腺乳头状癌^[9]等多种肿瘤细胞的生长、增殖过程,其在 NSCLC 组织中异常表达^[10]。本研究拟探究微管解聚蛋白、CHI3L1 与 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的关系,以期为 NSCLC 的临床治疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在延安大学咸阳医院进行肺癌根治术治疗的 153 例 NSCLC 患者作为研究对象。其中男 97 例,女 56 例;年龄 39~78 岁,平均(53.78 $\pm$ 9.28)岁;有吸烟史 64 例,有饮酒史 57 例;病理类型:腺癌 83 例,鳞癌 58 例,其他 12 例;肿瘤最大径: <5 cm 81 例, ≥ 5 cm 72 例;TNM 分期:I 期 49 例,II 期 72 例,III A 期 32 例;分化程度:中、高分化共 90 例,低分化 63 例;有淋巴结转移 41 例,无淋巴结转移 112 例;术前糖类抗原 125 (CA125)为 58.74~138.57 U/mL,平均(77.28 $\pm$ 17.48)U/mL;辅助化疗:有 126 例,无 27

例;肿瘤位置:右肺 69 例,左肺 60 例,双侧 24 例。纳入标准:(1)符合文献[11]中 NSCLC 的诊断标准,且经病理学检查确诊;(2)术前 TNM 分期^[12]为 I 期、II 期、III A 期的 NSCLC 患者;(3)符合肺癌根治术适应证,术前影像学检查未发现远处转移征象,均在延安大学咸阳医院完整进行根治术治疗;(4)术前未接受任何抗肿瘤治疗;(5)临床资料完整,依从性良好。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(3)合并自身免疫性疾病、血液系统疾病者;(4)失访病例。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书,且本研究通过延安大学咸阳医院医学伦理委员会审核批准(YDXY-KY-2016-392)。

1.2 方法

1.2.1 检测血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平 采集所有患者入院后空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,分离血清后保存于-80℃冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平。Human 微管解聚蛋白 1 ELISA 检测试剂盒(规格:96T,货号:BLL-R6772E)购于上海研生实业有限公司,Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40/CHI3L1)ELISA 试剂盒(规格:96T,货号:YB72109)购于上海钰博生物科技有限公司,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 治疗方法 本研究中所有患者均由经验丰富的专科医生评估接受肺癌根治术的可行性,根据肿瘤进展程度与患者的身体功能状况选择手术方式,以解剖性肺切除术为标准术式,手术路径以微创手术为主,开胸手术为辅。淋巴结清扫标准:常规至少整块清除或系统采样 3 组纵隔淋巴结,至少清扫或采样纵隔+肺内共 12 枚淋巴结。术后辅助化疗:对于 I A 期 NSCLC 患者肺癌根治术后可不进行辅助化疗, I B 期 NSCLC 患者术后经多学科评估辅助化疗的益处

与风险,根据评估结果决定是否进行辅助化疗,若存在脉管侵犯、低分化肿瘤、脏层胸膜侵犯等高风险因素则术后需进行辅助化疗;ⅠC 期、Ⅱ期、Ⅲ期 NSCLC 患者术后给予以铂类为基础的方案进行辅助化疗。

1.2.3 随访与复发、转移评价标准 患者出院后随访 3 年,随访终止时间为患者死亡或随访期满。随访方式:电话随访和门诊复查。随访内容:症状、体征、X 线片检查等,若不能确定复发或转移,做 PET-CT 检查进一步核实。随访频率:电话随访每月 1 次;门诊复查出院后第 1 年每 3 个月 1 次,第 2、3 年每 6 个月 1 次。复发评价标准:随访期间同侧肺、支气管残端或区域淋巴结出现肿瘤。转移评价标准:随访期间发现肿瘤转移至原病灶位置另一侧胸腔或其他部位器官,包括另一侧肾上腺、肺部、骨、脑、颈部淋巴结与肝脏等^[13]。将复发和(或)转移的患者纳入复发转移组,未复发和未转移的患者纳入未复发转移组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,两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 患者肺癌根治术后复发转移的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组纳入情况及一般资料、血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平比较 复发转移组 49 例,复发转移发生率为 32.03%(49/153);未复发转移组 104 例,未发生复发转移率为 67.97%(104/153)。复发转移组肿瘤最大径 ≥ 5 cm 患者比例、TNM 分期为ⅢA 期患者比例、分化程度为低分化患者比例、有淋巴结转移患者比例、术后无辅助化疗患者比例、CA125 水平、血清微管解聚蛋白水平、血清 CHI3L1 水平均高于未复发转移组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、病理类型、肿瘤位置比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组纳入情况及一般资料、血清微管解聚蛋白、CHI3L1 水平比较[n (%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	吸烟史		饮酒史	
		男	女		有	无	有	无
复发转移组	49	32(65.31)	17(34.69)	54.76 $\pm$ 9.07	22(44.90)	27(55.10)	21(42.86)	28(57.14)
未复发转移组	104	65(62.50)	39(37.50)	53.32 $\pm$ 9.46	42(40.38)	62(59.62)	36(34.62)	68(65.38)
χ^2/t		0.112		0.890	0.277		0.962	
P		0.738		0.375	0.599		0.327	

组别	n	病理类型			肿瘤最大径		TNM 分期	
		腺癌	鳞癌	其他	<5 cm	≥ 5 cm	Ⅰ、Ⅱ期	ⅢA 期
复发转移组	49	26(53.06)	18(36.73)	5(10.21)	20(40.82)	29(59.18)	29(59.18)	20(40.82)
未复发转移组	104	57(54.81)	40(38.46)	7(6.73)	61(58.65)	43(41.35)	92(88.46)	12(11.54)
χ^2/t		0.557			4.226		17.261	
P		0.757			0.040		<0.001	

组别	n	分化程度		淋巴结转移		辅助化疗	
		中、高	低	有	无	有	无
复发转移组	49	23(46.94)	26(53.06)	26(53.06)	23(46.94)	35(71.43)	14(28.57)
未复发转移组	104	67(64.42)	37(35.58)	15(14.42)	89(85.58)	91(87.50)	13(12.50)
χ^2/t		4.204		25.348		5.920	
P		0.040		<0.001		0.015	

组别	n	肿瘤位置			CA125 (U/mL)	微管解聚蛋白 (ng/mL)	CHI3L1 (ng/mL)
		右肺	左肺	双侧			
复发转移组	49	22(44.90)	18(36.73)	9(18.37)	84.26 $\pm$ 19.78	2.87 $\pm$ 0.73	127.86 $\pm$ 13.03
未复发转移组	104	47(45.19)	42(40.38)	15(14.43)	73.99 $\pm$ 15.48	1.79 $\pm$ 0.38	114.44 $\pm$ 12.69
χ^2/t		0.444			3.494	12.042	6.051
P		0.801			0.001	<0.001	<0.001

2.2 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 NSCLC 患者肺癌根

治术后随访期间是否复发转移为因变量(赋值:未复发转移=0,复发转移=1),以肿瘤最大径(赋值:<5 cm=0,≥5 cm=1)、术后辅助化疗(赋值:无=0,有=1)、TNM 分期(赋值:I、II 期=0,III A 期=1)、分化程度(赋值:中、高分化=0,低分化=1)、淋巴结转移(赋值:无=0,有=1)、CA125 水平(赋值:连续变量原值录入)、微管解聚蛋白水平(赋值:连续变量原值录入)、CHI3L1 水平(赋值:连续变量原值录入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(采用逐步后退法,α_进=0.05、α_退=0.10,肿瘤最大径、术后辅助化疗、分化程度及 CA125 水平 4 项变量被自动剔除),结果显示,TNM 分期为 III A 期、有淋巴结转移、微管解聚蛋

白水平升高、CHI3L1 水平升高是 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清微管解聚蛋白、CHI3L1 对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的预测价值 以微管解聚蛋白、CHI3L1 建立联合应用的预测模型 $\ln(P/1-P)=1.848\times X_{\text{微管解聚蛋白}}+0.052\times X_{\text{CHI3L1}}$ 进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清微管解聚蛋白、CHI3L1 及 2 项指标联合检测预测 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.763 和 0.918,2 项指标联合检测的预测价值优于 2 项指标单独检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 2 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
TNM 分期为 III A 期	0.877	0.271	10.491	0.001	2.404(1.413~4.088)
有淋巴结转移	0.512	0.233	4.819	0.028	1.668(1.057~2.634)
微管解聚蛋白水平升高	0.395	0.113	12.137	<0.001	1.485(1.189~1.852)
CHI3L1 水平升高	0.245	0.093	6.953	0.008	1.277(1.065~1.533)
常量	-0.154	0.050	9.453	—	—

注:—表示无数据。

表 3 血清微管解聚蛋白、CHI3L1 对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的预测价值

变量	最佳截断值	AUC(95%CI)	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
微管解聚蛋白	2.33 ng/mL	0.841(0.773~0.895)	0.591	73.47	85.58
CHI3L1	119.40 ng/mL	0.763(0.687~0.828)	0.496	75.51	74.04
2 项联合	0.43*	0.918(0.862~0.956)	0.730	81.63	91.35

注:*为联合应用的虚拟阈值。

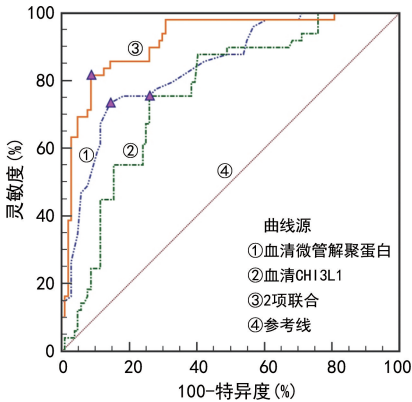


图 1 血清微管解聚蛋白、CHI3L1 及 2 项指标联合检测预测 NSCLC 患者根治术后复发转移的 ROC 曲线

3 讨 论

进行肺癌根治术的早、中期 NSCLC 患者术后可能发生复发转移,这是导致临床治疗失败的主要原因,且发生复发转移对患者的生命安全威胁极大。本研究中,NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的发生率为 32.03%,与文献[14]报道结果一致,比较复发转移组与未复发转移组的临床资料发现,NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移与肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、术后辅助化疗及 CA125、微管解聚蛋白、CHI3L1 水平有关,多因素 Logistic 回归分析

结果显示,NSCLC 患者 TNM 分期为 III A 期、有淋巴结转移、微管解聚蛋白水平升高、CHI3L1 水平升高是 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素($P<0.05$)。TNM 分期为 III A 期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者肿瘤恶性程度更高,肿瘤细胞的生长、增殖及迁移能力更强,肺癌根治术彻底切除肿瘤组织的难度更大,增加了术后复发转移的风险^[15]。

微管解聚蛋白是一种微管不稳定蛋白,其基因定位于人第 1 号染色体,具有 1 个 N 端“调节”区域和 1 个 C 端“作用”区域,是一种高度保守的可溶性蛋白,由 149 个氨基酸组成,相对分子质量为 19×10^3 ,具有解聚微管的作用,在细胞分化、组织再生、神经系统发育、恶性肿瘤发生与发展过程中发挥着重要作用^[16]。目前微管解聚蛋白已被证实在乳腺癌中呈高表达,且其表达水平与肿瘤的恶性程度有关^[17]。本研究结果显示,复发转移组血清微管解聚蛋白水平高于未复发转移组,血清微管解聚蛋白水平升高是 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素,其参与疾病复发转移的机制可能是癌细胞中的 p53 基因诱导癌细胞表达微管解聚蛋白,微管解聚蛋白水平升高引起微管动力学紊乱,导致癌细胞周期失控进而促进癌细胞有丝分裂,使癌细胞的分裂与增殖功能得以维持或

强化,增加术后复发转移的发生风险^[18]。

CHI3L1 又称为人类软骨糖蛋白-39,其基因定位于人 1 号染色体 q32,是一种分泌性糖蛋白,属于糖基水解酶 18 家族,但没有甲壳质酶活性,由 383 个氨基酸组成,相对分子质量为 40×10^3 ,主要由中性粒细胞、肿瘤细胞及巨噬细胞等分泌,已被证实与组织重塑、炎症反应及肿瘤细胞的生长、增殖有密切关系^[19]。本研究结果显示,复发转移组血清 CHI3L1 水平高于未复发转移组,血清 CHI3L1 水平升高是 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移的独立危险因素。推测其机制可能为:(1)CHI3L1 水平升高促进癌细胞发生上皮间质转化,从而增强肿瘤细胞的迁移及侵袭能力^[20],增加术后复发转移的发生风险;(2)CHI3L1 水平升高可引起促血管生长因子的分泌,有利于肿瘤细胞新生血管生成^[21],促进肿瘤细胞的生长与增殖,增加术后复发转移的发生风险;(3)CHI3L1 水平升高可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶或蛋白激酶 B 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,引起 NSCLC 癌细胞的增殖和转移^[22],增加了术后复发转移的发生风险。

ROC 曲线分析结果显示,血清微管解聚蛋白、CHI3L1 对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移均具有一定的预测价值,2 项指标联合检测可进一步提高预测效能。NSCLC 肺癌根治术后复发转移受多种因素的影响,2 项指标联合检测可更全面地反映患者的病情概况,提高预测效能。

综上所述,血清微管解聚蛋白、CHI3L1 联合检测对 NSCLC 患者肺癌根治术后复发转移具有较高的预测价值,值得临床推广应用。

参考文献

[1] SUSTER D I,MINO-KENUDSON M. Molecular pathology of primary non-small cell lung cancer[J]. Arch Med Res,2020,51(8):784-798.

[2] ETTINGER D S,WOOD D E,AISNER D L,et al. Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw,2022,20(5):497-530.

[3] YANG H Z. Tau and stathmin proteins in breast cancer:a potential therapeutic target[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2022,49(4):445-452.

[4] 西尔扎曼,玉素甫. Stathmin 在胃肠道间质瘤组织中的表达与临床病理因素之间的关系[J]. 临床消化病杂志,2021,33(4):265-269.

[5] 彭睿,蒋冬先,任磊,等. 食管鳞状细胞癌中微管不稳定蛋白 stathmin 表达及其与预后的关系[J]. 中国临床医学,2023,30(1):85-90.

[6] RONG B X,NAN Y D,LIU H,et al. Increased stathmin correlates with advanced stage and poor survival of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biomark,2017,19(1):35-43.

[7] WATANABE K,SHIGA K,MAEDA A,et al. Chitinase 3-like 1 secreted from cancer-associated fibroblasts promotes

tumor angiogenesis via interleukin-8 secretion in colorectal cancer[J]. Int J Oncol,2022,60(1):3.

[8] 李坤,赵英男,韩欣晟,等. CHI3L1 在胶质母细胞瘤中作用的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2022,49(1):61-65.

[9] 秦燕子,吴晨辰,蔡兆根,等. 经典型甲状腺乳头状癌中 CHI3L1、 β -catenin 及 Cyclin D1 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(7):792-797.

[10] WANG X W,CAI C L,XU J M,et al. Increased expression of chitinase 3-like 1 is a prognosis marker for non-small cell lung cancer correlated with tumor angiogenesis [J]. Tumour Biol,2015,36(2):901-907.

[11] ETTINGER D S,WOOD D E,AISNER D L,et al. Non-small cell lung cancer, version 5. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw,2017,15(4):504-535.

[12] DONNEM T,KILVAER T K,ANDERSEN S,et al. Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer [J]. Ann Oncol,2016,27(2):225-232.

[13] 饶德新,潘丽红,刘恒,等. 血清 miR-134-5p 和趋化因子 20 对非小细胞肺癌患者肺癌根治术后复发转移的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(2):130-135.

[14] 彭勇,李龙,杨松,等. 非小细胞肺癌术后复发转移与外周血 CD4/CD8 比值关系的研究[J]. 贵州医药,2022,46(2):201-203.

[15] 罗猛,刘波,刘迪,等. 非小细胞肺癌患者微创切除术后的复发与转移状况研究[J]. 中国内镜杂志,2017,23(9):42-47.

[16] AZUMI M N,YOSHIE M,NAKACHI N M,et al. Stathmin expression alters the antiproliferative effect of eribulin in leiomyosarcoma cells[J]. J Pharmacol Sci,2022,150(4):259-266.

[17] YOSHIE M,ISHIDA A,OHASHI H R,et al. Stathmin dynamics modulate the activity of eribulin in breast cancer cells[J]. Pharmacol Res Perspect,2021,9(4):e00786.

[18] 刘佳,刘志刚,雷光焰,等. Stathmin 基因在非小细胞肺癌中的表达[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(9):1389-1391.

[19] 陈香妮,雷珂,崔茸茸,等. 肝硬化患者的免疫功能障碍与血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 表达的关系[J]. 现代生物医学进展,2022,22(10):1894-1898.

[20] HAO H L,CHEN H Q,XIE L W,et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition [J]. Ann Med,2021,53(1):1170-1178.

[21] 饶春美,房萌,洪松,等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在原发性肝癌中的检测及其临床价值[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(7):725-731.

[22] 袁超. CHI3L1 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在非小细胞肺癌细胞的表达及意义[D]. 泰安:泰山医学院,2020.