

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.006

文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0031-07

肺癌专题·论著

MicroRNA-196b、IGFBP-3在非小细胞肺癌组织中的表达及与预后关系*

翁伟¹, 胡仁静¹, 夏刚²

(1. 无锡市第二人民医院 检验科, 江苏 无锡 214000; 2. 无锡市第五人民医院 检验科, 江苏 无锡 214011)

摘要: 目的 探究microRNA-196b(miR-196b)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及与预后的关系。**方法** 选取2020年4月—2022年4月在无锡市第二人民医院手术治疗的NSCLC患者78例。收集患者的病历资料, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测癌组织、癌旁组织中miR-196b、IGFBP-3的表达。所有患者随访12个月, 根据预后结局分为进展组、稳定组。筛查NSCLC患者预后的影响因素, 评估组织中miR-196b、IGFBP-3表达对NSCLC患者预后的预测效能。分析癌组织中miR-196b、IGFBP-3不同表达患者生存曲线的差异。**结果** 进展组临床分期Ⅲ期占比、术前淋巴结转移率均高于稳定组($P < 0.05$)。进展组癌组织miR-196b相对表达量高于稳定组($P < 0.05$), IGFBP-3阳性表达率低于稳定组($P < 0.05$)。癌组织miR-196b相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$), IGFBP-3阳性表达率低于癌旁组织($P < 0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示: 临床分期 [$\hat{OR}=3.684(95\% \text{ CI}: 1.259, 10.778)$]、术前淋巴结转移 [$\hat{OR}=3.557(95\% \text{ CI}: 1.216, 10.408)$]、癌组织miR-196b表达 [$\hat{OR}=3.979(95\% \text{ CI}: 1.359, 11.641)$]是NSCLC患者预后的危险因素($P < 0.05$), 癌组织IGFBP-3表达阳性 [$\hat{OR}=0.220(95\% \text{ CI}: 0.075, 0.642)$]是NSCLC患者预后的保护因素($P < 0.05$)。癌组织miR-196b、IGFBP-3及联合预测NSCLC患者预后的敏感性分别为66.25%(95% CI: 0.512, 0.797)、60.00%(95% CI: 0.496, 0.781)、87.50%(95% CI: 0.725, 0.963), 特异性分别为69.74%(95% CI: 0.534, 0.825)、76.32%(95% CI: 0.603, 0.892)、72.37%(95% CI: 0.576, 0.861), 曲线下面积分别为0.703、0.680、0.805。miR-196b低表达组生存情况优于高表达组($P < 0.05$)。IGFBP-3阳性表达组生存情况优于阴性表达组($P < 0.05$)。**结论** NSCLC患者癌组织miR-196b、IGFBP-3表达与预后相关, 且联合预测NSCLC患者预后效能良好。

关键词: 非小细胞肺癌; microRNA-196b; IGFBP-3; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Expressions of microRNA-196b and IGFBP-3 in non-small cell lung cancer tissues and their relationship with prognosis*

Weng Wei¹, Hu Ren-jing¹, Xia Gang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214011, China)

Abstract: Objective To explore the expressions of microRNA-196b (miR-196b) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and their relationship with prognosis. **Methods** Seventy-eight NSCLC patients undergoing surgical treatment in the Wuxi Second People's Hospital from April 2020 to April 2022 were selected. The medical records of all patients were collected, and the

收稿日期: 2023-08-18

* 基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金(No: BK20200265)

[通信作者] 夏刚, E-mail: xdy_202204@163.com; Tel: 18921508718

expressions of miR-196b and IGFBP-3 in cancer and adjacent tissues were determined via quantitative real-time polymerase chain reaction. All patients were followed up for 12 months and divided into progressive and stable groups based on the prognosis. Factors affecting the prognosis of NSCLC were screened, and efficacy of expressions of miR-196b and IGFBP-3 in the tissues in predicting the prognosis of NSCLC patients was evaluated. The differences in survival curves were also analyzed among patients with different expressions of miR-196b and IGFBP-3 in cancer tissues. **Results** The proportion of patients with TNM stage III NSCLC and the preoperative lymph node metastasis rate in the progressive group were higher than those in the stable group ($P < 0.05$). The relative expression of miR-196b in cancer tissues of patients in the progressive group was higher than that of patients in the stable group ($P < 0.05$), and the positive expression rate of IGFBP-3 in cancer tissues of patients in the progressive group was lower than that of patients in the stable group ($P < 0.05$). The relative expression of miR-196b in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$), and the positive expression rate of IGFBP-3 in cancer tissues was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). Multivariable stepwise Logistic regression analysis revealed that advanced TNM stage [$\hat{OR} = 3.684$ (95% CI: 1.259, 10.778)], preoperative lymph node metastasis [$\hat{OR} = 3.557$ (95% CI: 1.216, 10.408)], and high expression of miR-196b in cancer tissues [$\hat{OR} = 3.979$ (95% CI: 1.359, 11.641)] were risk factors for the poor prognosis of NSCLC ($P < 0.05$), and that positive expression of IGFBP-3 in cancer tissues [$\hat{OR} = 0.220$ (95% CI: 0.075, 0.642)] was a protective factor for the poor prognosis of NSCLC ($P < 0.05$). The sensitivities of the expressions of miR-196b and IGFBP-3 in cancer tissues alone and their combined detection in predicting the prognosis of NSCLC were 66.25% (95% CI: 0.512, 0.797), 60.00% (95% CI: 0.496, 0.781), and 87.50% (95% CI: 0.725, 0.963), with specificities being 69.74% (95% CI: 0.534, 0.825), 76.32% (95% CI: 0.603, 0.892), and 72.37% (95% CI: 0.576, 0.861), and the areas under the curves being 0.703, 0.680, and 0.805, respectively. The survival of patients with low expression of miR-196b was better than that of those with high expression of miR-196b ($P < 0.05$), and the survival of patients with positive expression of IGFBP-3 was better than that of those with negative expression of IGFBP-3 ($P < 0.05$). **Conclusions** The expressions of miR-196b and IGFBP-3 in cancer tissues of NSCLC patients are correlated with their prognosis, and the combined detection of the two indicators exhibits great predictive efficacy for the prognosis of NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; microRNA-196b; IGFBP-3; prognosis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌类型, 发病率和病死率居高不下^[1-2]。目前, 随着放化疗、手术治疗、生物靶向治疗及免疫治疗方案的不断完善, 有效延长 NSCLC 患者的总生存期。但整体 5 年生存率仍较低^[3]。因此, 寻找新的生物标志物和潜在治疗靶点对改善 NSCLC 患者的预后至关重要。

MicroRNA (miRNA) 是一种非编码因子, 在多种实体瘤中的异常表达^[4]。近期研究发现, microRNA-196b (miR-196b) 可通过调节多项靶基因促进细胞增殖、侵袭及转移, 从而影响 NSCLC 的疾病进展及预后^[5]。此外, 研究证实肿瘤的发生是细胞增殖与凋亡失衡的结果^[6]。研究发现, 生长激素-胰岛素样生长因子轴具有调控细胞凋亡及生长的作用^[7]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 是与胰岛素样生长因子具有高度亲和力的同源蛋白, 可通过与胰岛素样生长因子受体竞争性结合胰岛素样生长因子, 抑

制肿瘤细胞的生长、增殖及转移^[8]。然而, 目前对 miR-196b、IGFBP-3 表达与 NSCLC 预后的关系仍待验证。基于此, 本研究采用前瞻性研究方法, 探究 miR-196b、IGFBP-3 表达与 NSCLC 预后的关系, 为 NSCLC 患者提供新的潜在治疗靶点及预后评估指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月在无锡市第二人民医院手术治疗的 NSCLC 患者 78 例。收集所有受试者的病历资料, 检测患者入院时癌组织、癌旁组织 (距离癌组织 > 5 cm) miR-196b、IGFBP-3 的表达, 所有患者随访 12 个月, 根据预后结局分为进展组、稳定组。本研究经医院医学伦理会审批 [No: (2022) 伦理审查第 (Y-118) 号]。患者家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 NSCLC 临床诊断^[9];②符合手术指征且行手术切除,术后留存病理组织确诊 NSCLC,且术前未接受化疗、放疗;③卡氏健康评分 ≥ 70 分;④临床分期 II、III期;⑤入院后诊疗及预后随访资料完整。

1.2.2 排除标准 ①合并其他肿瘤疾病;②NSCLC 复发;③肝、肾功能衰竭;④合并严重心、脑血管急症;⑤精神疾病或认知功能障碍;⑥妊娠或哺乳期女性;⑦术前3个月内接受免疫治疗。

1.3 病历资料收集

包括人口学资料(年龄、性别、体质指数、吸烟、肺癌家族史)、病理资料(组织学类型、肿瘤最大径、临床分期、术前淋巴结转移、肿瘤组织 miR-196b、IGFBP-3 表达)。

1.4 实时荧光定量聚合酶链反应检测组织 miR-196b 的表达

术后标本置于 RNAlater 保护液中,置入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存,检测前离心去除保护剂。将病理组织样本在液氮中研磨成粉,采用 RNA 提取试剂盒 Mol Pure[®] Blood RNA Kit(上海翌圣生物科技股份有限公司)提取总 RNA,逆转录试剂盒 Prime Script[™] RT reagent Kit(日本 TaKaRa 公司)逆转录为 cDNA,行实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR),Hieff UNICON[®] Universal Blue qPCR SYBR Green Master Mix PCR 试剂盒购自上海翌圣生物科技股份有限公司,qRT-PCR 仪 Applied Biosystems QuantStudio 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。反应条件: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 1 min, $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-196b 相对表达量。qRT-PCR 引物序列见表 1。

1.5 免疫组织化学染色观察组织 IGFBP-3 的表达

取组织标本常规 $4\text{ }\mu\text{m}$ 切片,使用 Xylene 及酒

精去除标本中的蜡,高温加压暴露抗原,DNA 酶消融、清洗去除标本中的内部核酸、蛋白质及其他非特异性干扰因素,减少假阳性信号。滴加胎牛血清蛋白阻断非特异性结合。使用 IGFBP-3 特异性一抗孵育标本,以便将其与免疫染色试剂盒提供的目标蛋白结合。滴加二抗将其与一抗结合并形成复合物,从而增加检测的敏感性和质量。添加酶标记素,使其与二抗体形成复合物,并启动蛋白质的检测反应。添加显色底物识别酶标记素,采用显微镜观察细胞染色信号。免疫组织化学染色阳性判定:根据细胞染色强度、染色数量占比联合判定。染色强度:无染色计 0 分、弱染色计 1 分、中等强度染色计 2 分、强染色计 3 分;染色数量:阳性细胞占比 $< 5\%$ 计 0 分、 $5\% \sim 25\%$ 计 1 分、 $> 25\% \sim 75\%$ 计 2 分、 $> 75\% \sim 100\%$ 计 3 分。染色强度得分+染色数量得分 ≥ 2 分判定为阳性(阳性细胞占比 $< 5\%$ 直接判定阴性,不纳入联合评分判定)。

1.6 预后分组

根据门诊复查病历,所有患者跟踪随访 12 个月,记录预后结局。随访期间出现远处转移、局部复发、死亡者为进展,无远处转移及局部复发者为稳定。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以构成比或率($\%$)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;影响因素的分析用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估预测价值;生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后结局

截至随访结束,78 例患者均未失访,有效随访率为 100%。78 例 NSCLC 患者中进展 40 例,占 51.28%;38 例(48.72%)患者病情稳定。

2.2 两组人口学资料比较

两组患者年龄、体质量指数比较,经 t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患者性别构成、吸烟、肺癌家族史比较,经 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
miR-196b	正向: 5'-ACTGAGCGTTGTCATGATAC-3'	20
	反向: 5'-GCTGATCACTGAGTGCTCAG-3'	
U6	正向: 5'-TCAGCATTGATCGATGACT-3'	19
	反向: 5'-AGTCTCATGCTATGCTAGA-3'	

表 2 两组人口学资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 例(%)	肺癌家族史 例(%)
进展组	40	27/13	59.63 ± 7.41	23.01 ± 1.62	19(47.50)	3(7.50)
稳定组	38	28/10	62.35 ± 7.19	22.74 ± 1.38	21(55.26)	2(5.26)
χ^2/t 值		0.358	1.644	0.790	0.470	0.163
<i>P</i> 值		0.549	0.104	0.432	0.493	0.687

2.3 两组病理资料比较

两组患者组织学类型比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者肿瘤最大径比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者

临床分期、术前淋巴结转移率比较,经 χ^2 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);进展组临床分期Ⅲ期占比、术前淋巴结转移率均高于稳定组。见表3。

表 3 两组病理资料比较

组别	<i>n</i>	组织学类型 例(%)		肿瘤最大径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	临床分期 例(%)		术前淋巴结转移 例(%)
		腺癌	鳞癌		Ⅱ期	Ⅲ期	
进展组	40	27(67.50)	13(32.50)	5.21 ± 1.76	14(35.00)	26(65.00)	21(52.50)
稳定组	38	22(57.89)	16(42.11)	4.97 ± 1.35	23(60.53)	15(39.47)	11(28.95)
χ^2/t 值		0.770		0.673	5.092		4.468
<i>P</i> 值		0.380		0.503	0.024		0.035

2.4 两组癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达比较

进展组、稳定组癌组织 miR-196b 相对表达量分别为(4.57 ± 0.92)、(2.13 ± 0.49),经 t 检验,差异有统计学意义($t=14.508, P=0.001$);进展组癌组织 miR-196b 相对表达量高于稳定组。进展组、稳定组癌组织 IGFBP-3 阳性表达率分别为 40.00% (16/40)、76.32% (29/38),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=10.529, P=0.001$);进展组癌组织 IGFBP-3 阳性表达率低于稳定组。

2.5 NSCLC 患者癌组织与癌旁组织 miR-196b、IGFBP-3 表达比较

NSCLC 患者癌组织与癌旁组织 miR-196b 相对表达量分别为(3.39 ± 0.75)、(1.71 ± 0.39),经 t 检验,差异有统计学意义($t=17.239, P=0.001$);癌组织 miR-196b 相对表达量高于癌旁组织。癌组织与癌旁组织 IGFBP-3 阳性表达率分别为 57.69% (45/78)、79.49% (62/78),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=8.599, P=0.003$);癌组织 IGFBP-3 阳性表达率低于癌旁组织。

2.6 NSCLC 患者预后的影响因素分析

以 NSCLC 患者预后进展为因变量(否=0,是=1),临床分期(Ⅱ期=0,Ⅲ期=1)、术前淋巴结转移(否=0,是=1)、癌组织 miR-196b(赋值为实测值)及

IGFBP-3 表达(阴性=0,阳性=1)为自变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$),结果显示:临床分期 [$\hat{OR}=3.684$ (95% CI: 1.259, 10.778)]、术前淋巴结转移 [$\hat{OR}=3.557$ (95% CI: 1.216, 10.408)]、癌组织 miR-196b 表达 [$\hat{OR}=3.979$ (95% CI: 1.359, 11.641)]是 NSCLC 患者预后的危险因素($P<0.05$),癌组织 IGFBP-3 表达阳性 [$\hat{OR}=0.220$ (95% CI: 0.075, 0.642)]是 NSCLC 患者预后的保护因素($P<0.05$)。见表4。

2.7 癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达对 NSCLC 患者预后的预测效能

癌组织 miR-196b、IGFBP-3 及联合预测 NSCLC 患者预后的敏感性分别为 66.25% (95% CI: 0.512, 0.797)、60.00% (95% CI: 0.496, 0.781)、87.50% (95% CI: 0.725, 0.963),特异性分别为 69.74% (95% CI: 0.534, 0.825)、76.32% (95% CI: 0.603, 0.892)、72.37% (95% CI: 0.576, 0.861),曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.703、0.680 和 0.805。见表 5 和图 1。

2.8 生存分析

以 ROC 曲线分析中最佳截断值为参考,将 NSCLC 患者分为 miR-196b 高表达组(37 例)和低表达组(41 例)。两组无进展生存曲线比较,经 Log-

表 4 NSCLC 患者预后因素的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
临床分期	1.304	0.652	4.001	0.009	3.684	1.259	10.778
术前淋巴结转移	1.269	0.638	3.956	0.009	3.557	1.216	10.408
癌组织 miR-196b 表达	1.381	0.641	4.642	0.007	3.979	1.359	11.641
癌组织 IGFBP-3 表达	-1.516	0.701	4.677	0.007	0.220	0.075	0.642

表 5 癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达对 NSCLC 患者预后的预测效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
miR-196b	3.34	66.25	0.512	0.797	69.74	0.534	0.825	0.703	0.599	0.806
IGFBP-3	-	60.00	0.496	0.781	76.32	0.603	0.892	0.680	0.573	0.788
联合	-	87.50	0.725	0.963	72.37	0.576	0.861	0.805	0.703	0.887

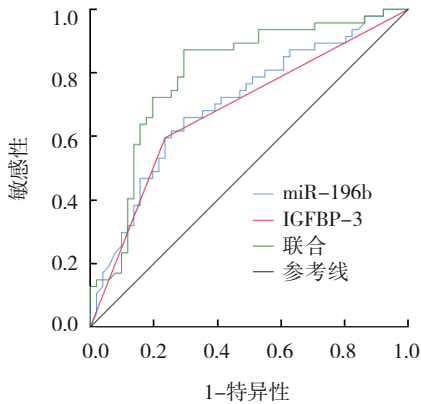


图 1 癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达预测 NSCLC 患者预后的 ROC 曲线

rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.087, P=0.001$); miR-196b 低表达组生存情况优于高表达组。见图 2。

以 IGFBP-3 阳性表达结果为参考, 将 NSCLC 患者分为 IGFBP-3 阳性表达组 (45 例) 和阴性表达组

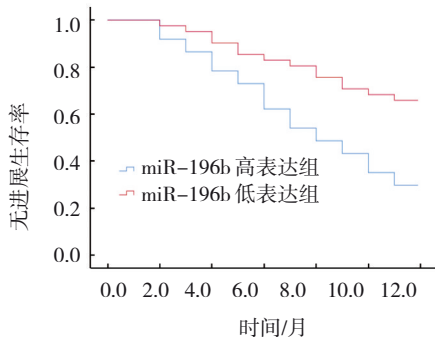


图 2 不同 miR-196b 表达组患者的无进展生存曲线

(33 例)。两组无进展生存曲线比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.806, P=0.001$); IGFBP-3 阳性表达组生存情况优于阴性表达组。见图 3。

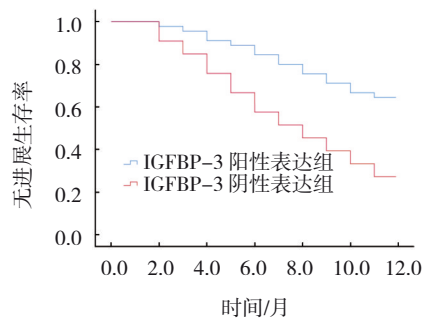


图 3 不同 IGFBP-3 表达组患者的无进展生存曲线

3 讨论

NSCLC 是呼吸系统常见的癌症类型, 致病机制复杂且发病率和病死率较高, 严重威胁患者的生命安全^[10-11]。近年来, 针对 NSCLC 的诊断及治疗方案不断完善, 早期检出率及手术切除率随之升高, 但因 NSCLC 发病原因不明, 术后局部复发或远处转移率高, 预后较差^[12-14]。目前, 实体瘤疗效评价是评估 NSCLC 患者预后进展的统一标准, 但实体瘤疗效评价以影像学检查为基础, 对早期进展 NSCLC 患者的检出率较低, 当影像学提示明显的病理改变时, 病情已进展至下一阶段, 临床治疗干预时间缩短, 预后较差^[15-17]。因此, 寻找高敏感性生物学指标预测

NSCLC患者的疾病进展,完善临床诊疗及预后评估方案,更有助于改善患者预后,延长生存时间,提高生存率。

本研究结果显示,进展组癌组织 miR-196b 相对表达量更高,且多因素逐步 Logistic 回归分析证实 miR-196b 是 NSCLC 患者预后的危险因素。miR-196b 是人类 7 号染色体上的非编码微小核糖核酸因子,LIANG 等^[18]研究发现,miR-196b 可通过介导靶向肿瘤因子跨膜蛋白 12 和 GATA 结合蛋白 6 的表达,诱导肿瘤细胞迁移、增殖,发挥促癌作用。HUANG 等^[19]研究表明,miR-196b 可介导细胞死亡受体超家族成员的下调,激活白细胞介素 6-信号转导和转录激活子 3 信号传导途径,促进肺癌病情进展。因此,随着 miR-196b 相对表达量升高,肿瘤细胞增殖及迁移风险更高,进而影响疾病预后。本研究结果显示,进展组癌组织 IGFBP-3 阳性表达率更低;多因素逐步 Logistic 回归分析结果表明 IGFBP-3 是 NSCLC 患者预后的保护因素。有研究表明,胰岛素样生长因子通过与其细胞膜上的特异性受体结合,启动细胞内信号传导通路,促进细胞的分裂、增殖、分化过程,并抑制细胞凋亡,可分别通过丝裂原激活的蛋白激酶信号途径及蛋白激酶 B/磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导通路,调节细胞的增殖/凋亡过程^[20-22]。而 CAI 等^[23]研究发现,IGFBP-3 与胰岛素样生长因子具有高度亲和力,可与胰岛素样生长因子及酸性不稳定亚单位形成三聚体复合物,从而滞留在毛细血管壁上,抑制胰岛素样生长因子的促细胞增殖作用。但同时 IGFBP-3 作为胰岛素样生长因子的“载体”,保护其不被降解,延长胰岛素样生长因子的半衰期,当 IGFBP-3 被蛋白酶水解后,大量释放胰岛素样生长因子,促进细胞增殖^[24-26]。本研究中进展组 IGFBP-3 阳性表达率更低,表明 NSCLC 患者体内细胞增殖活性强,提示进展组患者的病情进展风险更高。此外,本研究中多因素逐步 Logistic 回归分析结果表明,临床分期 III 期、术前淋巴结转移是 NSCLC 患者预后的危险因素。有研究分析,临床分期 III 期、术前淋巴结转移提示患者的病情进展或转移风险更高,从而影响预后^[27-30]。本研究中 ROC 曲线和生存曲线进一步证实,NSCLC 患者癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达与预后相关,且可辅助预测预后进展。

综上所述,NSCLC 患者癌组织 miR-196b、IGFBP-3 表达与预后相关,且联合预测 NSCLC 患者预后效能良好。

参考文献:

- [1] 彭艳艳,李聪,张欣宇.非小细胞肺癌组织中 miR-92a、miR-196b 表达水平及其临床意义[J].实用癌症杂志,2021,36(9):1421-1425.
- [2] 徐磊,蒋峰,杨欣,等.非小细胞肺癌组织微小 RNA-145 表达及其与预后的关系[J].中华实验外科杂志,2014,31(1):177-179.
- [3] MORGAN E,ARNOLD M,RUTHERFORD M J,et al.The impact of reclassifying cancers of unspecified histology on international differences in survival for small cell and non-small cell lung cancer (ICBP SurvMark-2 project) [J]. Int J Cancer,2021,149(5):1013-1020.
- [4] 耿楠,丁翠敏,胡文霞,等.NSCLC 脑转移患者血清 S100B、外泌体 miR-330 表达及临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(10):888-894.
- [5] DIOGUARDI M,CANTORE S,SOVERETO D,et al.Potential role of miR-196a and miR-196b as prognostic biomarkers of survival in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Life (Basel),2022,12(8):1269.
- [6] CAI Q,KIM M,HARADA A,et al.Alpha-1 antitrypsin inhibits tumorigenesis and progression of colitis-associated colon cancer through suppression of inflammatory neutrophil-activated serine proteases and IGFBP-3 proteolysis[J]. Int J Mol Sci,2022,23(22):13737.
- [7] IGARASHI K,YUI Y,WATANABE K,et al.Molecular evidence of IGFBP-3 dependent and independent VEGF action and its nonlinear response on IGFBP-3 induction in prostate cancer cells[J]. BMC Cancer,2020,20(1):802.
- [8] NAVARRO R,TAPIA-GALISTEO A,MARTIN-GARCIA L,et al.TGF-beta-induced IGFBP-3 is a key paracrine factor from activated pericytes that promotes colorectal cancer cell migration and invasion[J]. Mol Oncol,2020,14(10):2609-2628.
- [9] 冯浩洁,姚颀,耿庆.美国国家综合癌症网络临床实践指南:非小细胞肺癌(2021V1)更新解读[J].临床外科杂志,2021,29(1):25-28.
- [10] FELIP E,ALTORKI N,ZHOU C,et al.Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet,2021,398(10308):1344-1357.
- [11] CHAFT J E,RIMNER A,WEDER W,et al.Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2021,18(9):547-557.
- [12] CHEN R,MANOCHAKIAN R,JAMES L,et al.Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol,2020,13(1):58.
- [13] 梁振宇,万启明,彭炜惟,等.外周血细胞因子对非小细胞肺癌

- 的预后及免疫治疗的疗效的预测作用[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(2): 116-122.
- [14] 齐艳梅, 李瑞杰, 汪领. 外周血 ctDNA 及 Survivin 预测 NSCLC 预后的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 83-87.
- [15] 黄维佳, 曹健斌, 李逢昌, 等. 接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者预后预测列线图模型构建及验证[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(10): 33-39.
- [16] VANDERLAAN P A, ROY-CHOWDHURI S. Current and future trends in non-small cell lung cancer biomarker testing: the american experience[J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(9): 629-636.
- [17] GUIBERT N, PRADINES A, FAVRE G, et al. Current and future applications of liquid biopsy in nonsmall cell lung cancer from early to advanced stages[J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(155): 190052.
- [18] LIANG G, MENG W, HUANG X, et al. miR-196b-5p-mediated downregulation of TSPAN12 and GATA6 promotes tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(8): 4347-4357.
- [19] HUANG X, XIAO S, ZHU X, et al. miR-196b-5p-mediated downregulation of FAS promotes NSCLC progression by activating IL6-STAT3 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 785.
- [20] 张秀芳, 张军营, 王培. 血清 IGFBP3、ERCC1 与 NSCLC 患者一线化疗敏感性的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(5): 785-788.
- [21] AL K H, WAREHAM J, RAY R, et al. Opposing roles of IGFBP-3 and heparanase in regulating A549 lung cancer cell survival[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3533.
- [22] ZIELINSKA H A, DALY C S, ALGHAMDI A, et al. Interaction between GRP78 and IGFBP-3 affects tumorigenesis and prognosis in breast cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3821.
- [23] CAI Q, DOZMOROV M, OH Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1261.
- [24] 刘谊, 张强, 王继忠. NSCLC 患者 Ki-67 表达与 EGFR19 或 21 突变的关系及对预后的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(8): 1332-1337.
- [25] 冯金雪, 刘宁, 秦雪婷, 等. I~III 期非小细胞肺癌临床病理特征与淋巴结转移危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(16): 1226-1230.
- [26] 欧阳长理, 李智勇, 李洪春. IGF-1、IGFBP-3 在非小细胞肺癌血清和组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(6): 522-526.
- [27] 陈明红. 198 例晚期非小细胞肺癌预后影响因素分析及放射治疗时机的把握研究[D]. 保定: 河北大学, 2021.
- [28] 吴晋楠. 非小细胞肺癌中炎症因子 IL-11 的表达及对肿瘤细胞生物学行为的影响[D]. 南通: 南通大学, 2021.
- [29] 高鲁冰. 术前 cI 期非小细胞肺癌淋巴结转移的危险因素分析[D]. 河南: 郑州大学, 2021.
- [30] 汪洋, 仲一凡, 邓家骏, 等. 非小细胞肺癌淋巴结转移预测的研究进展[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(7): 434-440.
- (童颖丹 编辑)

本文引用格式: 翁伟, 胡仁静, 夏刚. MicroRNA-196b、IGFBP-3 在非小细胞肺癌组织中的表达及与预后关系[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(2): 31-37.

Cite this article as: WENG W, HU R J, XIA G. Expressions of microRNA-196b and IGFBP-3 in non-small cell lung cancer tissues and their relationship with prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 31-37.