

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.015
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0086-07

临床研究·论著

CyclinD1、p27在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理特征、术后复发的关系

闫晓红, 王伟, 袁玥, 赵亚宁

(宝鸡市中心医院 肿瘤内科, 陕西 宝鸡 721008)

摘要: **目的** 检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者癌组织细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、p27蛋白的表达, 探讨其与临床病理特征、术后复发的关系。**方法** 回顾性分析125例NSCLC患者的临床资料。125例患者均手术切除, 术后以免疫组织化学SP法检测癌组织与癌旁组织CyclinD1、p27蛋白的表达; 比较不同临床病理特征患者癌组织CyclinD1、p27蛋白的阳性表达率; 随访并统计复发率, 对比复发者和未复发者癌组织CyclinD1、p27蛋白表达; 采用Cox逐步回归分析探讨癌组织CyclinD1、p27蛋白表达与术后复发的关系。**结果** 癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$), p27蛋白阳性表达率低于癌旁组织($P < 0.05$); IIIa期、低分化患者癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率高于I、II期, 中高分化患者, p27蛋白阳性表达率低于I、II期、中高分化患者($P < 0.05$); 术后复发率为63.20%, 复发患者癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率高于未复发患者($P < 0.05$), p27蛋白阳性表达率低于未复发患者($P < 0.05$); 复发NSCLC患者临床IIIa期、低分化、癌组织CyclinD1蛋白阳性表达、癌组织p27蛋白阴性表达占比均高于未复发患者($P < 0.05$), 淋巴结清扫、术后放化疗占比均低于未复发患者($P < 0.05$); Cox逐步回归分析发现, 临床IIIa期[$\hat{OR}=5.818(95\% CI: 1.926, 6.981)$]、低分化[$\hat{OR}=6.613(95\% CI: 2.507, 7.669)$]、癌组织CyclinD1蛋白阳性表达[$\hat{OR}=7.199(95\% CI: 2.147, 7.958)$]、癌组织p27蛋白阴性表达[$\hat{OR}=5.339(95\% CI: 2.209, 5.869)$]均是NSCLC患者复发的独立危险因素($P < 0.05$), 而淋巴结清扫[$\hat{OR}=0.477(95\% CI: 0.341, 0.597)$]、术后放化疗[$\hat{OR}=0.486(95\% CI: 0.322, 0.674)$]均是其保护因素($P < 0.05$)。**结论** NSCLC患者癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率高于癌旁组织, p27蛋白阳性表达率低于癌旁组织, 并且与病理分期、分化程度、术后复发有关。癌组织CyclinD1蛋白阳性表达、癌组织p27蛋白阴性表达与临床IIIa期均是术后复发的独立危险因素, 淋巴结清扫、术后放化疗是其保护因素。

关键词: 非小细胞肺癌; 癌组织; 细胞周期蛋白D1; p27蛋白; 复发

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Expressions of cyclinD1 and p27 in NSCLC and their relationships with clinicopathological features, postoperative recurrence

Xiao-hong Yan, Wei Wang, Yue Yuan, Ya-ning Zhao

(Department of Medical Oncology, Shanxi Baoji Central Hospital, Baoji, Shanxi 721008, China)

Abstract: Objective To detect the expressions of cell cycle protein D1 (CyclinD1) and p27 protein (p27) in non small cell lung cancer (NSCLC), and to explore the relationships of CyclinD1 and p27 with clinicopathological features and postoperative recurrence. **Methods** The clinical data of 125 NSCLC patients were reviewed. All patients underwent surgical resection. The expressions of CyclinD1 and p27 proteins were detected by immunohistochemistry SP method after operation. The expressions of these proteins in cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics were compared. The expressions of CyclinD1 and p27 protein in

收稿日期: 2021-08-15

[通信作者] 赵亚宁, E-mail: zynzhx@163.com

recurrent and non recurrent cancer tissues were compared. The relationships of the expression of CyclinD1 and p27 proteins with postoperative recurrence with Stepwise Cox regression analysis were defined. **Results** The positive expression rate of cyclinD1 protein in cancer tissue was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$), and the positive expression rate of p27 protein was lower than that of adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of cyclinD1 protein in cancer tissues of IIIa stage and low differentiation patients were higher than those of I, II stage and middle and high differentiation patients, and the positive expression rates of p27 protein were lower than those of I, II stage and middle and high differentiation patients ($P < 0.05$). The recurrence rate was 63.20%. The positive expression rate of CyclinD1 protein in recurrent cancer was higher than that in non recurrent cancer ($P < 0.05$), and the positive expression rate of p27 protein was lower than that of patients without recurrence ($P < 0.05$). The patients with recurrent NSCLC of those with clinical IIIa stage, low differentiation, positive expression of CyclinD1 protein and negative expression of p27 protein were higher than those without recurrence ($P < 0.05$), and the proportions of lymph node dissection and postoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with recurrence were lower than those in patients without recurrence ($P < 0.05$). Stepwise Cox regression analysis showed that clinical IIIa stage [$\hat{OR} = 5.818$ (95% CI: 1.926, 6.981)], low differentiation [$\hat{OR} = 6.613$ (95% CI: 2.507, 7.669)], positive expression of cyclinD1 protein [$\hat{OR} = 7.199$ (95% CI: 2.147, 7.958)], and negative expression of p27 protein [$\hat{OR} = 5.339$ (95% CI: 2.209, 5.869)] were risk factors independent risk factors of postoperative recurrence, and lymph node dissection [$\hat{OR} = 0.477$ (95% CI: 0.341, 0.597)] and postoperative radiotherapy and chemotherapy [$\hat{OR} = 0.486$ (95% CI: 0.322, 0.674)] were protective factors. **Conclusion** The positive expression rate of CyclinD1 protein in NSCLC is higher than that in adjacent tissues, and the positive expression rate of p27 protein is lower than that in adjacent tissues. They are closely related to pathological stage, degree of differentiation and postoperative recurrence. The positive expression of CyclinD1 protein in cancer tissues, the negative expression of p27 protein in cancer tissues, and clinical IIIa stage are independent risk factors for recurrence, while lymph node dissection, postoperative radiotherapy, and chemotherapy are the protective factors.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; cancer tissues; cyclinD1; p27 protein; recurrence

肺癌占我国城市居民恶性肿瘤致死疾病的首位, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)较为常见, 在所有肺癌患者中占比约为80%^[1]。调查显示^[2], NSCLC患者确诊时多处于中晚期, 5年生存率低至50%, 即使手术切除, 术后1年复发率仍可高达20%~60%, 5年生存率仅约为60%。研究NSCLC患者术后复发的影响因素十分必要。细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、p27蛋白均是细胞生长周期的调控因子。CyclinD1定位于染色体11q13, 在细胞周期G1向S期转化过程中起关键作用, 可增强癌细胞的增殖活性, 在NSCLC、宫颈癌等多种恶性肿瘤组织中高表达^[3-4]。p27定位于染色体9p21, 是细胞周期调控的关键因子, 能够抑制细胞周期蛋白依赖性激酶复合物的活性, 其表达水平越低, 细胞的增殖活性越强, 在NSCLC、胃癌等恶性肿瘤组织中低表达^[5-6]。研究^[7]提示NSCLC患者癌组织中CyclinD1蛋白阳性表达率高, p27蛋白阳性表达率低。本研究回顾性分析125例NSCLC患者的临床资料, 探讨CyclinD1蛋白和p27蛋白与NSCLC患者临床病理学特征、术后复发的关系, 旨在为临床

治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2016年5月—2018年3月宝鸡市中心医院就诊的125例NSCLC患者的临床资料。纳入标准: ①经手术切除且术后病理确诊为NSCLC; ②术后接受跟踪随访, 随访时间 ≥ 1 年(病情进展死亡除外); ③有完整的病历资料。排除标准: ①复发性或转移性NSCLC; ②随访期间非NSCLC原因死亡; ③脏器功能不全、精神异常或认知障碍; ④本人或家属拒绝调阅、回顾其临床资料。125例NSCLC患者中, 男性82例, 女性43例; 年龄41~77岁, 平均(61.52 \pm 7.89)岁, ≥ 60 岁68例, < 60 岁57例; 肿瘤直径3.2~11.5 cm, 平均(6.85 \pm 1.02)cm, 最大肿瘤直径 > 5 cm者73例; 临床分期I期7例, II期52例, IIIa期66例; 分化程度低分化34例, 中分化59例, 高分化32例; 病理类型鳞癌74例, 腺癌41例, 大细胞癌10例。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 SP 法检测 CyclinD1、p27 蛋白表达 鼠抗人 CyclinD1、p27 单克隆抗体、兔抗鼠 CyclinD1、p27 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司，免疫组织选项 SP 试剂盒购自北京中衫金桥生物技术有限公司。取研究对象的癌组织和癌旁组织（距离癌组织 ≥ 2 cm）石蜡标本切片，厚度 4 μm 。取鼠抗人 CyclinD1、p27 单克隆抗体、兔抗鼠 CyclinD1、p27 多克隆抗体（以辣根过氧化物酶标记）依次处理切片。所有组织切片采用微波修复受损的抗原，按照免疫组织化学 SP 试剂盒说明书操作，添加二氨基联苯胺溶液显色，苏木精复染。阴性对照为磷酸盐缓冲液代替一抗的标本，阳性对照为已知的阳性片。由病理科 2 位副主任医师在光学显微镜下观察染色强度和范围，随机选取 10 个不重复高倍镜视野，采用盲法评价蛋白表达情况。染色强度评分：未着色 0 分，淡黄或浅黄色 1 分，黄色 2 分，棕褐色 3 分。阳性细胞百分比评分：染色细胞占视野细胞的 1% ~ 25% 为 1 分，>25% ~ 50% 为 2 分，>50% ~ 75% 为 3 分，>75% 为 4 分。计算 2 项得分的总和，结果为 0 ~ 1 记为蛋白阴性表达，否则记为蛋白阳性表达^[8]。若 2 位副主任医师评价结果一致，则如实记录；若评价结果不一致，则交由本院第三方（临床研究中心）裁定。

1.2.2 随访 患者随访时间为 1 ~ 3.5 年。所有患者均于术后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月定期到院复查，不适随诊，利用影像学检查观察是否有残端病变，并结合病理学检查确诊，若发现肿瘤切除残端有 NSCLC 病变者记为复发，计算复发率。归纳可能影响 NSCLC 患者术后复发的因素，包括性别、年龄、临床分期、分化程度、病理类型、术式、淋巴结清扫、术后放化疗、癌组织 CyclinD1 蛋白表达、癌组织 p27 蛋白表达等。

1.3 观察指标

①癌组织、癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率；②不同临床病理特征患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率；③复发和未复发患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率；④癌组织 CyclinD1、p27 蛋白表达与 NSCLC 患者术后复发的关系。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计数资料以构成比或率（%）表示，比较用 χ^2 检验，影响因素的分析采用 Cox 逐步回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率比较

癌组织和癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于癌旁组织，p27 蛋白阳性表达率低于癌旁组织（见表 1）。CyclinD1、p27 蛋白主要表达于细胞核，癌组织和癌旁组织中 CyclinD1、p27 蛋白表达见图 1。

2.2 不同临床病理特征患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率比较

不同性别、年龄、最大肿瘤直径、病理类型患

表 1 癌组织和癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率比较 [n=125, 例(%)]

组别	CyclinD1 蛋白	p27 蛋白
癌组织	92(73.60)	19(15.20)
癌旁组织	31(24.80)	75(60.00)
χ^2 值	59.551	53.464
P 值	0.000	0.000

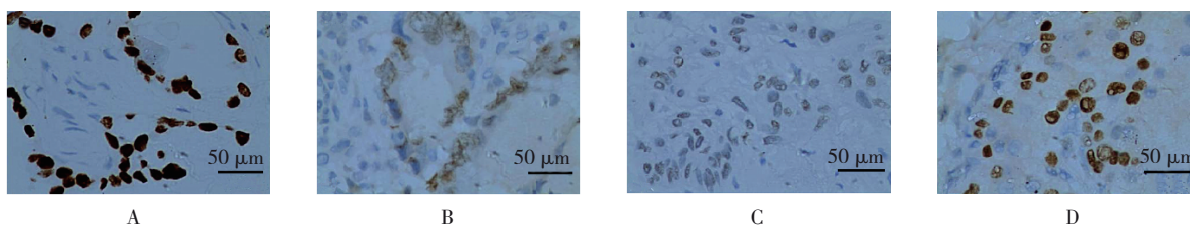


图 1 癌组织和癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白的表达（免疫组织化学 $\times 400$ ）
A: 癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达, 随访 15 个月时复发; B: 癌旁组织 CyclinD1 蛋白阴性表达, 随访未复发; C: 癌组织 p27 蛋白阴性表达, 随访 24 个月时复发; D: 癌旁组织 p27 蛋白阳性表达, 随访未复发。

图 1 癌组织和癌旁组织 CyclinD1、p27 蛋白的表达（免疫组织化学 $\times 400$ ）

者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 不同临床分期、分化程度患者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), III a 期患者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于 I、II 期, 低分化患者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于中高分化患者。不同性别、年龄、最大肿瘤直径、病理类型患者癌组织

p27 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 不同临床分期、分化程度患者癌组织 p27 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), III a 期患者癌组织 p27 蛋白阳性表达率低于 I、II 期, 低分化患者癌组织 p27 蛋白阳性表达率低于中高分化患者。见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白阳性表达率比较 例(%)

临床病理特征	n	CyclinD1 蛋白阳性表达率	χ^2 值	P 值	p27 蛋白阳性表达率	χ^2 值	P 值
性别							
男	82	62(75.61)	0.496	0.481	13(15.85)	0.079	0.779
女	43	30(89.77)			6(13.95)		
年龄							
≥ 60 岁	68	53(77.94)	1.446	0.229	10(14.71)	0.028	0.867
< 60 岁	57	39(68.42)			9(15.79)		
最大肿瘤直径							
>5cm	73	56(76.71)	0.875	0.350	13(17.81)	0.926	0.336
≤5cm	52	36(69.23)			6(11.54)		
临床分期							
III a 期	66	63(95.45)	34.372	0.000	3(4.55)	12.315	0.000
I、II 期	59	29(49.15)			16(27.12)		
分化程度							
低分化	34	32(94.12)	10.119	0.001	1(2.94)	5.445	0.020
中高分化	91	60(65.93)			18(19.78)		
病理类型							
鳞癌	74	55(74.32)	1.789	0.190	10(13.51)	0.336	0.562
腺癌	41	34(82.93)			8(19.51)		
大细胞癌	10	3(30.00)			1(10.00)		

2.3 复发和未复发患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白表达比较

患者随访时间平均为 (2.20 ± 0.65) 年, 共 79 例复发, 复发率为 63.20% (79/125)。复发和未复发患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白表达比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 复发患者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于未复发患者, p27 蛋白阳性表达率低于未复发患者。见表 3。

2.4 复发和未复发患者不同临床病理特征的比较

复发和未复发患者的性别、年龄、病理类型、术式比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 复发和未复发患者的临床分期、分化程度、淋巴结清扫、术后放化疗比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 临床

表 3 复发和未复发患者癌组织 CyclinD1、p27 蛋白表达比较 例(%)

组别	n	CyclinD1 蛋白表达		p27 蛋白表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
复发	79	71(89.87)	8(10.13)	4(5.06)	75(94.94)
未复发	46	21(45.65)	25(54.35)	15(32.61)	31(67.39)
χ^2 值		29.259		17.113	
P 值		0.000		0.000	

III a 期、低分化均高于未复发患者, 淋巴结清扫、术后放化疗均低于未复发患者。见表 4。

2.5 NSCLC 患者术后复发的影响因素分析

将术后复发设为因变量 (复发=1, 未复发=0),

表 4 复发和未复发患者不同临床病理特征的比较 例(%)

组别	n	性别		年龄		临床分期		分化程度	
		男	女	≥60岁	<60岁	I、II期	IIIa期	低分化	中高分化
复发	79	54(68.35)	25(31.65)	52(65.82)	27(34.18)	27(34.18)	52(65.82)	29(36.71)	50(63.29)
未复发	46	28(60.87)	18(39.13)	27(58.70)	19(41.30)	32(69.57)	14(30.43)	5(10.87)	41(89.13)
χ^2 值		0.772		0.635		14.609		9.802	
P值		0.396		0.426		0.000		0.002	

组别	病理类型			术式		淋巴结清扫		术后放化疗	
	鳞癌	腺癌	大细胞癌	微创	开放	有	无	是	否
复发	48(60.76)	24(30.38)	7(8.86)	57(72.15)	22(27.85)	60(75.95)	19(24.05)	35(44.30)	44(55.70)
未复发	26(56.52)	17(36.96)	3(6.52)	31(67.39)	15(32.61)	44(95.65)	2(4.35)	36(78.26)	10(21.74)
χ^2 值	0.216			0.316		8.074		13.662	
P值	0.642			0.574		0.004		0.000	

将临床分期、分化程度、淋巴结清扫、术后放化疗、癌组织 CyclinD1 蛋白表达、癌组织 p27 蛋白表达设为自变量, 纳入 Cox 逐步回归模型, $\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.10$, 结果: 临床 III a 期 [$\hat{O}R=5.818$ (95% CI: 1.926, 6.981)]、低分化 [$\hat{O}R=6.613$ (95% CI: 2.507, 7.669)]、癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达 [$\hat{O}R=7.199$

(95% CI: 2.147, 7.958)]、癌组织 p27 蛋白阴性表达 [$\hat{O}R=5.339$ (95% CI: 2.209, 5.869)] 是 NSCLC 患者复发的独立危险因素 ($P<0.05$), 而淋巴结清扫 [$\hat{O}R=0.477$ (95% CI: 0.341, 0.597)]、术后放化疗 [$\hat{O}R=0.486$ (95% CI: 0.322, 0.674)] 是 NSCLC 患者复发的保护因素 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 NSCLC 患者术后复发的影响因素逐步 Cox 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
临床 III a 期	1.761	0.457	14.849	0.000	5.818	1.926	6.981
低分化	1.889	0.446	17.939	0.000	6.613	2.507	7.669
癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达	1.974	0.493	16.032	0.000	7.199	2.147	7.958
癌组织 p27 蛋白阴性表达	1.675	0.512	10.703	0.004	5.339	2.209	5.869
淋巴结清扫	-0.741	0.415	3.188	0.037	0.477	0.341	0.597
术后放化疗	-0.722	0.407	3.147	0.039	0.486	0.322	0.674

3 讨论

NSCLC 的发生是多种因素共同作用的结果, 目前已知的病因主要包括吸烟、职业和环境接触、肺部慢性感染病史、电离辐射、遗传、大气污染等, 均可引起癌基因激活和抑癌基因失活, 导致细胞恶性转化^[9-10]。NSCLC 患者恶性肿瘤细胞增殖活性较正常细胞显著增强, 但凋亡则显著减少, 是恶性肿瘤生长的病理基础。因此, NSCLC 患者癌组织中增殖、凋亡相关调控蛋白均有不同程度异常表达, 使得癌细胞增殖和凋亡失衡。研究指

出^[11], NSCLC 患者术后复发的风险高, 不仅与分化程度等病理特征相关, 与增殖、凋亡相关调控蛋白异常表达也有紧密关联。但是目前人们对上述问题的认识和研究尚浅, 需进一步探讨。

本研究癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于癌旁组织, p27 蛋白阳性表达率低于癌旁组织; III a 期、低分化患者癌组织 CyclinD1 蛋白阳性表达率高于 I、II 期, 中高分化患者, p27 蛋白阳性表达率低于 I、II 期, 中高分化患者。由此可知在 NSCLC 患者癌组织中 CyclinD1 蛋白异常高表达, 而 p27 蛋白则异常低表达, 两者与临床分期、分化程度均

有密切关系,推测两者可参与NSCLC的发生、发展。本研究术后复发率高达63.20%,低于既往ZHANG等^[12]报道的40.3%,两者不一致的可能原因是本研究研究对象的随访时间长、临床Ⅲa期占比高等。另外本研究还显示,术后复发患者癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率高于未复发患者,p27蛋白阳性表达率低于未复发患者,提示癌组织CyclinD1蛋白阳性表达、p27蛋白阴性表达可能与NSCLC患者术后复发的风险有关。CyclinD1有转录调节作用,可调节许多转录因子及核受体影响细胞的增殖,还可调控细胞的分化程度,与恶性肿瘤的发生及发展均有密切关联。有研究发现^[13],NSCLC患者CyclinD1蛋白阳性表达率较良性疾病患者明显升高,且体外实验也证实CyclinD1过表达可以使恶性肿瘤细胞持续增殖^[14],提示CyclinD1蛋白阳性表达是NSCLC发生和发展的危险因素。据此可以推测该蛋白表达水平越高,NSCLC患者恶性肿瘤细胞的增殖活性越强,分化程度越低,在癌组织切除术后,残端也快速恶化,细胞也可大量增殖,增加术后复发的风险。p27蛋白在多种恶性肿瘤组织中均被证实低表达,可以调控CyclinD1,还可阻断Rb磷酸化,促使细胞在G1期停滞,控制细胞的增殖活性。在NSCLC患者癌组织中p27蛋白低表达使得对恶性肿瘤细胞增殖的控制作用减弱,可导致其迅速、大量增殖,使得肿瘤生长^[15]。若p27蛋白表达持续处于低水平,可增加疾病进展的风险,因此p27蛋白阴性表达是NSCLC患者术后复发的危险因素。本研究Cox逐步回归分析结果证实,癌组织CyclinD1蛋白阳性表达、癌组织p27蛋白阴性表达均是NSCLC患者术后复发的独立危险因素,证实两者与该类患者术后复发风险密切相关,提示可将其作为预防复发治疗的作用靶点,据此探讨新的治疗方案以降低术后复发率。

本研究Cox逐步回归分析结果还显示,临床Ⅲa期、低分化也是NSCLC患者术后复发的独立危险因素,而淋巴结清扫、术后放化疗均是其保护因素,与既往国内外报道结果一致^[16-18]。分析其中可能原因:临床分期越高,病情越严重,彻底切除肿瘤组织的难度越大,患者术后复发的风险也越高;低分化意味着肿瘤细胞的恶性潜能高,疾病进展的风险高,术后复发的风险也越高;淋巴结

清扫可有效清除阳性淋巴结,避免恶性肿瘤细胞随着体液播散,从而可以降低术后复发率;术后放化疗可杀灭手术切除残端的恶性肿瘤细胞及微小病灶,降低复发率。

综上所述,NSCLC患者癌组织中CyclinD1蛋白阳性表达率高,p27蛋白阳性表达率低,且与临床分期、分化程度均有关,术后复发风险高,且术后复发患者癌组织CyclinD1蛋白阳性表达率明显高于未复发患者,p27蛋白阳性表达率明显低于未复发患者,临床Ⅲa期、低分化、癌组织CyclinD1蛋白阳性表达、癌组织p27蛋白阴性表达均是术后复发的独立危险因素,而淋巴结清扫、术后放化疗则可降低术后复发的风险。本研究为NSCLC患者术后复发的防控提供了新方向,但如何降低癌组织中CyclinD1蛋白阳性表达率,提高p27蛋白表达,并积极控制其他危险因素需更进一步研究探讨,可作为后期工作的重点方向。

参考文献:

- [1] 樊志明,舒祖功,谭江平.非小细胞肺癌生存分析及预后相关因素研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(6):82-83.
- [2] 顾晓芳,蔡敏,陈峰.非小细胞肺癌患者生存时间与住院费用的关联性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(5):330-333.
- [3] HE L, WU S Z, HAO Q, et al. Local blockage of self-sustainable erythropoietin signaling suppresses tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82352-82365.
- [4] SHI Q, ZHOU Z, YE N S, et al. MiR-181a inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting CDK1[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(4): 539-546.
- [5] CAI F, ZHU Q Q, MIAO Y Y, et al. Desmoglein-2 is overexpressed in non-small cell lung cancer tissues and its knockdown suppresses NSCLC growth by regulation of p27 and CDK2[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1): 59-69.
- [6] LEE R H, JEON Y J, CHO J H, et al. Esculetin exerts anti-proliferative effects against non-small-cell lung carcinoma by suppressing specificity protein 1 in vitro[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2017, 36(1): 31-39.
- [7] DONG Q Z, FU L, ZHAO Y, et al. Rab11a promotes proliferation and invasion through regulation of YAP in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 27800-27811.
- [8] 陈杰.病理诊断免疫组化手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,2014:160-162.
- [9] LU L, YANG L N, WANG X X, et al. Synergistic cytotoxicity of amelopsin sodium and carboplatin in human non-small cell lung cancer cell line SPC-A1 by G(1) cell cycle arrested[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(2): 125-131.

- [10] ZHANG Z, RUI W, WANG Z C, et al. Anti-proliferation and anti-metastasis effect of barbaloin in non-small cell lung cancer via inactivating p38MAPK/Cdc25B/Hsp27 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1172-1180.
- [11] ZHU W Z, LI Z, XIONG L W, et al. FKBP3 promotes proliferation of non-small cell lung cancer cells through regulating Sp1/HDAC2/p27[J]. *Theranostics*, 2017, 7(12): 3078-3089.
- [12] ZHANG X P, ZHOU H J, ZHANG Y, et al. ZNF452 facilitates tumor proliferation and invasion via activating AKT-GSK3 β signaling pathway and predicts poor prognosis of non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38863-38875.
- [13] 黄虎, 栗娜, 杨柳, 等. 非小细胞肺癌组织中NF- κ B和CyclinD1及p27表达与患者化疗敏感性[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(2): 195-199.
- [14] 孙瑜, 王慧, 吴宇晗, 等. miR-328-3p靶向PINK1基因抑制非小细胞肺癌细胞增殖侵袭[J]. *国际遗传学杂志*, 2018, 41(2): 79-85.
- [15] YAMADA T, AMANN J M, TANIMOTO A, et al. Histone deacetylase inhibition enhances the antitumor activity of a MEK inhibitor in lung cancer cells harboring RAS mutations [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(1): 17-25.
- [16] 翟可可, 高媛媛, 冯晓, 等. 术后辅助化疗后复发转移与初次诊断的IV期NSCLC一线化疗疗效分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(2): 107-111.
- [17] ZHANG X Q, CAI L M, ZHANG G B, et al. B7-H4 promotes tumor growth and metastatic progression in lung cancer by impacting cell proliferation and survival[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 18861-18871.
- [18] LIU T Z, WEI J J, JIANG C, et al. CHAF1A, the largest subunit of the chromatin assembly factor 1 complex, regulates the growth of H1299 human non-small cell lung cancer cells by inducing G0/G1 cell cycle arrest [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4681-4686.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 闫晓红, 王伟, 袁玥, 等. CyclinD1、p27在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理特征、术后复发的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 86-92.

Cite this article as: YAN X H, WANG W, YUAN Y, et al. Expressions of CyclinD1 and p27 in NSCLC and their relationships with clinicopathological features, postoperative recurrence[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 86-92.