

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.005

肿瘤防治专题

血清 CST1、JAM2 在非小细胞肺癌中的表达及其诊断、预后价值

梁凯 孟铖 张世荣 蒋丹萍 杨宝升 石云



基金项目: 云南省基础研究计划项目(202001AU070058)

作者单位: 661699 云南开远 中国人民解放军联勤保障部队第九二六医院检验输血科(梁凯、孟铖) 肿瘤科(张世荣、蒋丹萍) 心外呼吸科(杨宝升、石云)

通信作者: 梁凯 E-mail: liangkai0409@163.com

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂1(CST1)、连接黏附分子2(JAM2)的表达及其对NSCLC诊断及预后评估的价值。方法 选取2019年2月—2021年2月中国人民解放军联勤保障部队第九二六医院肿瘤科收治的NSCLC患者112例作为NSCLC组,以肺良性疾病患者60例为非NSCLC组,医院同期健康体检者60例作为健康对照组。采用ELISA法检测血清CST1、JAM2水平;Kaplan-Meier曲线比较不同CST1、JAM2表达水平NSCLC患者的预后差异;Cox回归分析NSCLC患者生存预后的独立危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清CST1、JAM2对NSCLC的诊断价值。结果 与非NSCLC组和健康对照组比较,NSCLC组患者血清CST1水平较高,而血清JAM2水平较低,差异均有统计学意义($F/P=1154.772/ <0.001$, $354.830/ <0.001$);与TNM分期I~II期、无淋巴结转移患者比较,TNM分期III期、淋巴结转移患者血清CST1较高、血清JAM2较低,差异均有统计学意义($t/P=8.842/ <0.001$, $10.070/ <0.001$, $18.243/ <0.001$, $23.365/ <0.001$);CST1高表达亚组及低表达亚组3年总生存率分别为50.00%(30/60)、71.15%(37/52),2亚组比较差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=5.897$, $P=0.015$);JAM2高表达亚组及低表达亚组3年生存率分别为72.73%(40/55)、47.37%(27/57),2亚组比较差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=7.299$, $P=0.007$)。肿瘤分期III期、淋巴结转移、血清CST1高是NSCLC患者不良预后的危险因素,JAM2高是保护因素[HR(95%CI)=1.610(1.007~2.505), 2.263(1.151~6.100), 2.522(1.406~4.563), $P=0.557(0.368~0.844)$];血清CST1、JAM2及二者联合预测NSCLC预后的AUC分别为0.816、0.862、0.924,二者联合大于血清CST1、JAM2各自单项的AUC($Z=5.123, 4.012$, P 均 <0.001)。结论 NSCLC患者血清CST1升高,JAM2降低,与不良临床病理参数有关,两者联合对NSCLC的预后具有较高的诊断价值,是评估NSCLC患者预后的血清标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌;半胱氨酸蛋白酶抑制剂1;连接黏附分子2;诊断;预后**【中图分类号】** R734.2;R446.11**【文献标识码】** A

The expression of serum CST1 and JAM2 in non-small cell lung cancer and their diagnostic and prognostic value

Liang Kai, Meng Cheng, Zhang Shirong, Jiang Danping, Yang Baosheng, Shi Yun. Department of Blood Transfusion and lab test, the 926th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Yunnan Province, Kaiyuan 661699, China

Funding program: Yunnan Province Basic Research Program Project (202001AU070058)

Corresponding author: Liang Kai, E-mail: liangkai0409@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum Cystatin SN(CST1) and junctional adhesion molecule 2(JAM2) in non-small cell lung cancer(NSCLC) patients and their diagnostic and prognostic value in NSCLC. **Methods** One hundred and twelve NSCLC patients admitted to the Oncology Department of the 926th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from February 2019 to February 2021 were selected as the NSCLC group, 60 patients with benign lung diseases were selected as the non NSCLC group, and 60 healthy individuals who underwent physical examinations at the same time in the hospital were selected as the healthy control group. ELISA was used to measure serum CST1/JAM2 level. Kaplan-Meier curve was used to compare the prognosis of NSCLC patients with different CST1 and JAM2 expression levels. COX regression was used to analyze the independent risk factors for survival and prognosis of NSCLC patients. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum CST1 and JAM2 for NSCLC. **Re-**

results Compared with the non-NSCLC group and the healthy control group , the serum CST1 level in the NSCLC group was higher , while the serum JAM2 level was lower , and the differences were statistically significant ($t/P = 57.041 / <0.001$, $54.550 / <0.001$; $31.641 / <0.001$, $30.203 / <0.001$) ; NSCLC patients with TNM stage III and lymph node metastasis had higher serum CST1 level and lower serum JAM2 level , and the differences were statistically significant ($t/P = 8.842 / <0.001$, $10.070 / <0.001$, $18.243 / <0.001$, $23.365 / <0.001$) ; The 3-year overall survival rates of CST1 high expression subgroup and low expression subgroup were 50.00% (30/60) and 71.15% (37/52) , respectively , and the difference between the 2 subgroups was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 5.897$, $P = 0.015$) ; The 3-year survival rates of JAM2 high expression subgroup and low expression subgroup were 72.73% (40/55) and 47.37% (27/57) , respectively , the difference between the 2 subgroups was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 7.299$, $P = 0.007$) . Tumor stage III , lymph node metastasis and high serum CST1 were risk factors for poor prognosis of NSCLC patients , while high serum JAM2 was a protective factor [HR (95% CI) = 1.610 (1.007 - 2.505) , 2.263 (1.151 - 6.100) , 2.522 (1.406 - 4.563) $P = 0.557$ (0.368 - 0.844)] ; The AUC of serum CST1 , JAM2 and their combination in predicting the prognosis of NSCLC were 0.816 , 0.862 and 0.924 , respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of serum CST1 or JAM2 alone ($Z = 5.123$, 4.012 , all $P < 0.001$) . **Conclusion** The increase of serum CST1 and decrease of JAM2 in NSCLC patients are related to adverse clinical and pathological parameters. The combination of the two has high diagnostic value for the prognosis of NSCLC and is a serum biomarker for evaluating the prognosis of NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Cysteine protease inhibitor 1; Connect adhesive molecule 2; Diagnosis; Prognosis

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤 ,全球每年发病高达 220 万例 ,死亡 180 万例^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer , NSCLC) 是肺癌最常见的类型 , 目前主要采用手术、放疗及化疗等综合治疗方案 ,但患者远期预后仍然不佳^[2]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 1 (Cystatin SN ,CST1) 作为一种活性半胱氨酸蛋白酶抑制剂 ,参与细胞周期、细胞衰老及炎症反应等过程^[3]。研究表明 ,胃癌、乳腺癌等肿瘤中 CST1 能激活 Wnt 信号通路 ,诱导上皮间质转化 ,促进癌细胞侵袭和转移^[4-5]。连接黏附分子 2(junctional adhesion molecule 2 ,JAM2) 属于连接黏附分子家族 ,在淋巴细胞归巢至次级淋巴器官中发挥作用^[6]。研究表明 ,乳腺癌中 JAM2 表达降低能促进癌细胞分泌 CXCL12 趋化因子 9/10 ,促进癌细胞免疫逃逸^[7]。目前 NSCLC 患者血清 CST1、JAM2 水平及两者的预后意义尚不清楚。本研究旨在分析 NSCLC 患者血清 CST1、JAM2 水平与 NSCLC 患者预后的关系 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 2 月—2021 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第九二六医院肿瘤科收治的 NSCLC 患者 112 例作为 NSCLC 组。男 71 例 ,女 41 例 ,年龄 31 ~ 81 (62.51 ± 6.02) 岁 ; 均无明显诱因及家族遗传史 ; 高血压史 38 例 ,糖尿病史 11 例 ,吸烟史 36 例 ,饮酒史 42 例 ; 病理分型 : 肺腺癌 68 例 ,肺鳞癌 44 例 ; 肿瘤直径 : ≤ 5 cm 69 例 , > 5 cm 43 例 ; 肿瘤分期 : I ~ II 期 78 例 , III 期 34 例 ; 高中分化 70 例 , 低分化 42 例 ; 淋巴结转移 32 例 , 无淋巴结转移 80 例。以

同期收治的肺良性疾病患者 60 例为非 NSCLC 组 ,男 38 例 ,女 22 例 ,年龄 30 ~ 79 (61.98 ± 6.16) 岁 ; 肺囊肿 25 例 ,肺隔离症 20 例 ,肉芽肿炎 15 例 ; 以同期健康体检者 60 例作为健康对照组 ,男 37 例 ,女 23 例 ,年龄 29 ~ 68 (62.01 ± 6.67) 岁。3 组受试者的性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (医伦审 [2019] 第 (8) 号) ,入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准 : ①患者均接受根治性手术治疗 ,病理检查确诊为 NSCLC ; ②均为初次接受诊治 ; ③一般状况良好 ,心肝肾脑及造血系统等功能正常 ; ④临床病理资料完整。(2) 排除标准 : ①肺部转移性肿瘤或合并其他恶性肿瘤 ; ②近 3 个月患有心脑血管疾病、肺部感染性疾病 ; ③患者术后因并发症死亡 ; ④患者及家属无法配合随访 ,依从性差。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CST1、JAM2 表达检测 : 患者于入院翌日晨 / 健康对照组体检当日采取空腹肘静脉血 5 ml , $4^{\circ}C$ 离心留取血清待测。以酶联免疫吸附试验检测血清 CST1、JAM2 水平 ,CST1 试剂盒购自上海联祖科技公司 (货号 LZ-E030236) ; JAM2 试剂盒购自上海信裕科技公司 (货号 XY-JAM2-Hu) ,均按照试剂盒说明书进行检测 ; 而后以酶标仪 (美国 Biorad 公司 , 型号 Imark) 检测其吸光度 ,参考标准曲线计算样品浓度。根据血清 CST1、JAM2 表达的平均数 $60.63 \mu g/L$ 、 $15.51 \mu g/L$ 将 NSCLC 组分为 CST1 高表达亚组 (60 例) 及低表达亚组 (52 例) ,JAM2 高表达亚组 (55 例) 及低表达亚组

(57 例)。

1.3.2 随访: NSCLC 组患者出院后均进行随访,每 3~6 个月门诊随访 1 次,记录生存时间、死亡时间及死因等资料。随访截止至 2024 年 3 月,随访终点为患者死亡或随访终止。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。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 *t* 检验;Kaplan-Meier 曲线比较不同 CST1、JAM2 表达水平 NSCLC 患者的预后差异;单因素和多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC)分析血清 CST1、JAM2 对 NSCLC 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CST1、JAM2 水平比较 血清 CST1 水平比较 NSCLC 组 > 非 NSCLC 组 > 健康对照组,而血清 JAM2 水平 NSCLC 组 < 非 NSCLC 组 < 健康对照组 ($P < 0.05$);血清 CST1、JAM2 水平非 NSCLC 组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者血清 CST1、JAM2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum CST1 and JAM2 levels among three groups of subjects

组别	例数	CST1	JAM2
健康对照组	60	12.42 ± 3.28	34.43 ± 6.13
非 NSCLC 组	60	14.51 ± 3.44 ^a	33.57 ± 6.06 ^a
NSCLC 组	112	60.63 ± 10.16 ^{ab}	15.51 ± 4.26 ^{ab}
<i>F</i> 值		1 154.772	354.830
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与非 NSCLC 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 CST1、JAM2 表达在不同临床/病理参数中差异比较 NSCLC TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者的血清 CST1 水平低于 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移者,NSCLC TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者的血清 JAM2 水平高于 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移者,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 不同血清 CST1、JAM2 表达水平 NSCLC 患者的预后差异比较 NSCLC 组患者随访中死亡 45 例,3 年总生存率为 59.82% (67/112)。CST1 高表达亚组及低表达亚组 3 年总生存率分别为 50.00% (30/60)、71.15% (37/52),2 亚组比较,差异具有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 5.897$, $P = 0.015$);JAM2 高表达亚组及低表达亚组 3 年生存率分别为 72.73% (40/55)、47.37% (27/57),2 亚组比较,差异具有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 7.299$, $P = 0.007$)。

2.4 NSCLC 预后影响因素分析 以 NSCLC 患者预后为因变量(赋值:死亡为“1”;生存为“0”),以肿瘤分期(赋值:III 为“1”;I~II 期为“0”)、淋巴结转移(赋值:有为“1”;无为“0”)、血清 CST1、JAM2 为自变量进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示:肿瘤分期 III 期、淋巴结转移、血清 CST1 高是影响 NSCLC 患者预后的危险因素,JAM2 高是保护因素($P < 0.05$),见表 3。

2.5 血清 CST1、JAM2 预测 NSCLC 患者预后的价值 以随访中 NSCLC 患者的预后为因变量(1 = 死亡,0 = 生存),绘制血清 CST1、JAM2 预测 NSCLC 预后价值的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 CST1、JAM2 及二者联合预测 NSCLC 预后的 AUC 分别为

表 2 血清 CST1、JAM2 表达在不同临床/病理参数中差异比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of differences in serum CST1 and JAM2 expression among different clinical/pathological parameters

项目		例数	CST1	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	JAM2	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	71	61.56 ± 10.39	1.265	0.209	15.20 ± 4.05	1.010	0.315
	女	41	59.02 ± 9.96					
年龄	<60 岁	44	58.36 ± 10.78	1.871	0.064	16.01 ± 4.33	0.997	0.321
	≥60 岁	68	62.10 ± 10.03					
病理类型	肺腺癌	68	61.69 ± 10.49	1.362	0.176	15.23 ± 4.20	0.850	0.397
	肺鳞癌	44	58.99 ± 9.85					
病理分级	高中分化	70	59.14 ± 10.02	1.938	0.055	15.91 ± 4.97	1.181	0.240
	低分化	42	63.11 ± 11.25					
肿瘤大小	≤5 cm	69	59.31 ± 9.96	1.749	0.083	16.11 ± 4.03	1.886	0.062
	>5 cm	43	62.75 ± 10.38					
淋巴结转移	有	32	74.18 ± 11.25	8.842	<0.001	5.44 ± 1.41	18.243	<0.001
	无	80	55.21 ± 9.84					
肿瘤分期	I~II 期	78	54.09 ± 9.56	10.070	<0.001	18.51 ± 2.29	23.365	<0.001
	III 期	34	75.63 ± 12.16					

0.816、0.862、0.924,二者联合大于血清 CST1、JAM2 各自单项的 AUC($Z=5.123、4.012$, P 均 <0.001) ,见表 4、图 1。

表 3 多因素 Cox 比例风险回归模型分析 NSCLC 患者预后的影响因素

Tab. 3 Multivariate Cox proportional hazards regression model analysis of prognostic factors in NSCLC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
淋巴结转移	0.963	0.411	4.566	0.031	2.663	1.151 ~ 6.100
肿瘤分期 III 期	0.463	0.217	4.355	0.042	1.610	1.007 ~ 2.505
CST1 高	0.657	0.233	7.951	0.002	2.522	1.406 ~ 4.563
JAM2 高	0.585	0.212	7.614	<0.001	0.557	0.368 ~ 0.844

表 4 血清 CST1、JAM2 及二者联合预测 NSCLC 预后的价值

Tab. 4 Value of serum CST1, JAM2, and their combination in predicting the prognosis of NSCLC

变量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CST1	59.62 $\mu\text{g/L}$	0.816	0.781 ~ 0.854	0.724	0.809	0.533
JAM2	16.14 $\mu\text{g/L}$	0.862	0.830 ~ 0.899	0.819	0.816	0.635
二者联合		0.924	0.890 ~ 0.943	0.907	0.793	0.700

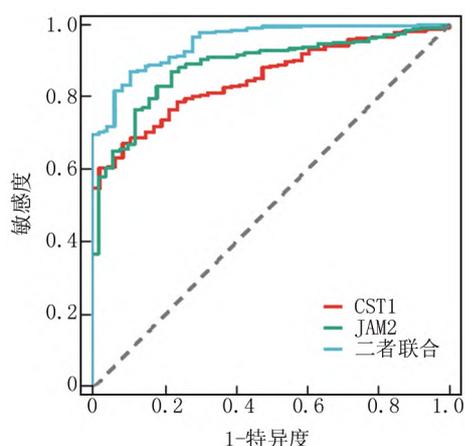


图 1 ROC 曲线分析血清 CST1、JAM2 及二者联合预测 NSCLC 预后的价值

Fig. 1 ROC curve analysis of serum CST1, JAM2, and their combined predictive value for the prognosis of NSCLC

3 讨论

NSCLC 早期患者症状不明显,很多患者确诊时已处于中晚期,手术、化疗等治疗手段收效甚微,患者病死率较高。对于早期 NSCLC 患者,虽然手术能够明显改善患者临床预后,但部分患者术后仍然存在复发转移的风险^[8]。因此,研究 NSCLC 的疾病机制,寻找能够早期诊断并能评估预后的肿瘤标志物意义重大。血清标志物是 NSCLC 液体活检的重要领域,由肿瘤细胞

分泌产生,在包括肿瘤免疫、肿瘤增殖、细胞间信息传递、治疗药物耐药性的产生以及药物的外排等过程中发挥重要的生物学功能^[9],有助于 NSCLC 的早期诊断、监测肿瘤复发进展及治疗反应性,是一种有前景的 NSCLC 预后判断工具。

CST1 又称为胱抑素 SN,具有 Cystatins 结构域,其能分泌到体液中,与半胱氨酸蛋白酶的活性部位结合,抑制其蛋白水解的活性,参与机体炎症反应及免疫功能的调节^[10]。研究表明,CST1 在甲状腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中表达上调,其能抑制癌细胞中活性氧的产生,抑制肿瘤细胞的凋亡,发挥促进肿瘤进展的作用^[11]。本研究中,NSCLC 患者血清 CST1 水平升高,这与既往学者在 NSCLC 癌组织中报道的结果一致^[12],提示 CST1 可能与 NSCLC 的肿瘤发生有关。NSCLC 中 CST1 的表达受微小 RNA-492-5p 的转录后水平调控。研究表明,肺腺癌中微小 RNA-492-5p 表达明显下调^[13],其不能结合至 CST1 mRNA 的 3' 端非编码区,CST1 mRNA 的稳定性和蛋白表达增加,进而激活下游细胞外信号调节激酶,促进肿瘤增殖和侵袭^[14]。本研究中,肿瘤分期 III 期、淋巴结转移的患者血清 CST1 水平显著升高,表明 CST1 参与 NSCLC 的疾病进展。分析其原因,CST1 的过度表达通过募集泛素异肽酶 1,促进谷胱甘肽过氧化物酶 4 蛋白去泛素化,谷胱甘肽过氧化物酶 4 能够减少癌细胞内活性氧产生,抑制铁死亡的发生,促进癌细胞的侵袭和转移^[15]。基础研究也证实,CST1 的表达能够促进胃癌细胞中 β -连环蛋白进入细胞核,激活 Wnt 信号通路,促进癌细胞发生上皮间质转化,增强癌细胞的侵袭和迁移能力,促进小鼠体内癌细胞的肝、肺和腹膜转移^[15]。本研究表明,血清 CST1 高表达的 NSCLC 患者预后较差,表明 CST1 的表达上调是评估患者预后的血清标志物。分析其原因,CST1 的表达升高能够增强癌细胞中谷胱甘肽还原酶活性,降低放疗过程中活性氧的产生,改善细胞内氧化还原状态,激活细胞自噬诱导的耐药性形成,导致患者不良生存预后^[16]。

JAM2 属于免疫球蛋白超家族成员,具有 PDZ 结构域结合区,结合含有 PDZ 结构域的蛋白,激活细胞内蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 等信号通路,参与细胞上皮-基底极性的维持、细胞迁移等生物学过程^[17]。研究表明,JAM2 的表达缺失能够促进癌细胞之间和癌细胞与细胞外基质之间紧密连接的降解,促进肿瘤血管生成及转移的发生^[18]。本研究中,NSCLC 患者血清 JAM2 水平降低,与既往学者在 NSCLC 肿瘤细胞中观察结果一致^[19],提示 JAM2 参与 NSCLC 的疾病发生发

展过程。NSCLC 中 JAM2 的表达下调与转录后调控失常有关。研究表明,NSCLC 中微小 RNA-374b 的表达升高能够靶向结合 JAM2 mRNA,促进 JAM2 mRNA 的降解,导致 JAM2 的表达水平降低,进而激活下游 p38/细胞外信号调节激酶信号通路,促进 NSCLC 癌细胞的恶性增殖,抑制癌细胞凋亡,导致肿瘤恶性进展^[19]。本研究中,血清 JAM2 在高 TNM 分期、淋巴结转移患者中降低更显著,提示 JAM2 参与 NSCLC 的肿瘤进展过程。研究表明,NSCLC 中肝再生磷酸酶 3 表达显著升高,其能够与 JAM2 蛋白相互作用,诱导 JAM2 蛋白降解,促进癌细胞骨架蛋白的重构,增强癌细胞侵袭和迁移能力^[18]。此外,乳腺癌中 JAM2 的表达水平降低导致上皮间质转化通路过度激活,增强癌细胞的侵袭和迁移能力,癌细胞容易发生血行及淋巴转移,导致患者不良预后^[7]。本研究中,血清 JAM2 低表达亚组 NSCLC 患者预后较差,提示检测血清 JAM2 的表达有助于评估 NSCLC 患者的预后。分析其机制,JAM2 的表达缺失能够激活癌细胞的上皮间质转化通路,促进癌细胞的侵袭和迁移,增加患者术后肿瘤复发和转移的风险,导致不良生存预后^[7]。此外,JAM2 的表达还能够重新恢复肿瘤微环境中记忆 B 细胞等免疫细胞的功能,发挥抑制肿瘤进展的生物学作用。有学者发现,上调多发性骨髓瘤细胞中 JAM2 的表达后,引起细胞表面分子白介素 27 受体 α 的活化,进而激活下游信号转导与转录激活因子 1 通路,促进浆细胞的分化,明显增强以 CD38 为靶点的单克隆抗体治疗的临床疗效^[20]。本研究中,血清 CST1、JAM2 联合对 NSCLC 评估的曲线下面积为 0.924,敏感度和特异度为 0.907、0.793,与既往学者报道的结果相似^[21],但本研究血清 CST1、JAM2 单指标的特异度较高,可能是因为本研究还纳入部分 III 期 NSCLC 患者,导致患者血清 CST1、JAM2 升高更为明显。临床上可参考血清 CST1、JAM2 水平,评估 NSCLC 的发生风险,是潜在的 NSCLC 早期诊断的血清标志物。

综上所述,NSCLC 患者血清 CST1 升高,JAM2 降低,并与 TNM 分期、淋巴结转移有关,均参与 NSCLC 的发生发展。联合检测血清 CST1、JAM2 有助于评估 NSCLC 患者的临床预后。本研究不足之处在于虽然证实血清 CST1、JAM2 与 NSCLC 的肿瘤进展及不良预后有关,但二者具体的作用机制仍需体外细胞实验等进一步阐明。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

梁凯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孟铖:提出

研究思路,分析试验数据,论文审核;张世荣:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;蒋丹萍:实施研究过程,数据收集,分析整理,进行统计学分析;杨宝升:资料搜集整理;石云:文献调研与整理

参考文献

- [1] Bade BC ,Dela CC. Lung Cancer 2020: Epidemiology ,Etiology ,and Prevention[J]. Clin Chest Med 2020 ,41(1) : 1-24. DOI: 10. 1016/j. ccm. 2019. 10. 001.
- [2] Srivastava S ,Mohanty A ,Nam A ,et al. Chemokines and NSCLC: E-merging role in prognosis ,heterogeneity and therapeutics[J]. Semin Cancer Biol 2022 ,86(Pt 2) : 233-246. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2022. 06. 010.
- [3] Hoyer A ,Chakraborty S ,Lilienthal I ,et al. The functional role of CST1 and CCL26 in asthma development[J]. Immun Inflamm Dis , 2024 ,12(1) : 1162-1176. DOI: 10. 1002/iid3. 1162.
- [4] Chen S ,Liu Y ,Zhang K ,et al. CST1 promoted gastric cancer migration and invasion through activating wnt pathway[J]. Cancer Manag Res 2021 ,13(4) : 1901-1907. DOI: 10. 2147/CMAR. S277770.
- [5] Zhang Z ,Zhan F. Type 2 cystatins and their roles in the regulation of human immune response and cancer progression[J]. Cancers (Basel) 2023 ,15(22) : 5363-5376. DOI: 10. 3390/cancers15225363.
- [6] Amin F ,Khan MS ,Bano B. Mammalian cystatin and protagonists in brain diseases[J]. J Biomol Struct Dyn 2020 ,38(7) : 2171-2196. DOI: 10. 1080/07391102. 2019. 1620636.
- [7] Peng Y ,Li H ,Fu Y ,et al. JAM2 predicts a good prognosis and inhibits invasion and migration by suppressing EMT pathway in breast cancer[J]. Int Immunopharmacol 2022 ,103(8) : 108430. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2021. 108430.
- [8] 余凤,李良,李鸿雁,等. 非小细胞肺癌组织中 miR-605-5p、TN-FAIP3 表达水平及临床意义[J]. 疑难病杂志 2023 ,22(7) : 673-678. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 07. 001.
- [9] 梁振宇,万启明,彭炜惟,等. 非小细胞肺癌免疫治疗外周血生物标志物研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志 2023 ,30(5) : 308-314. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjept. 2023. 05. 09.
- [10] 王文逸,史振国,冯俊成,等. 基于生物信息学分析 CST1 基因表达与食管癌的关系[J]. 吉林医学 2022 ,43(9) : 2321-2327. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0412. 2022. 09. 004.
- [11] Zhong W ,Liu Y ,Zhang L ,et al. Combination of serum CST1 and HE4 for early diagnosis of endometrial cancer[J]. PeerJ 2023 ,11(7) : 1642-1654. DOI: 10. 7717/peerj. 16424.
- [12] Cao X ,Li Y ,Luo RZ ,et al. Expression of Cystatin SN significantly correlates with recurrence ,metastasis and survival duration in surgically resected non-small cell lung cancer patients [J]. Sci Rep , 2015 ,5(7) : 8230-8040. DOI: 10. 1038/srep08230.
- [13] Dong Y ,Qiu T ,Xuan Y ,et al. circFBXW7 attenuates malignant progression in lung adenocarcinoma by sponging miR-942-5p[J]. Transl Lung Cancer Res 2021 ,10(3) : 1457-1473. DOI: 10. 21037/tlcr-21-230.
- [14] Zhang L ,Yu S ,Yin X ,et al. MiR-942-5p inhibits tumor migration and invasion through targeting CST1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. PLoS One 2023 ,18(2) : 2770-2786. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0277006.

(下转 808 页)

- promoter[J]. *Mol Med* ,2022 ,28 (1) : 112-123. DOI: 10. 1186/s10020-022-00521-5.
- [7] Xu Y ,Zhan X. LncRNA KCNQ1OT1 regulated high glucose-induced proliferation ,oxidative stress ,extracellular matrix accumulation ,and inflammation by miR-147a/SOX6 in diabetic nephropathy (DN) [J]. *Endocr J* ,2022 ,69 (5) : 511-522. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ21-0514.
- [8] Ma L ,Song H ,Zhang CY ,et al. MiR-192-5p ameliorates hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease by targeting Yy1 [J]. *Biomolecules* 2023 ,14 (1) : 34-49. DOI: 10. 3390/biom14010034.
- [9] Wang LP ,Geng JN ,Sun B ,et al. MiR-92b-3p is induced by advanced glycation end products and involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* ,2020 : 6050874. DOI: 10. 1155/2020/6050874.
- [10] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会分级诊疗与基层管理糖尿病学组. 2 型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识[J/OL]. 中国医学前沿杂志: 电子版 ,2020 ,12(5) : 38-53. DOI: 10. 12037/YXQY. 2020. 05-07.
- [11] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志* ,2021 ,37 (3) : 255-304. DOI: 10. 3760/cma. j. cn441217-20201125-00041.
- [12] 李靖 ,叶卫丰 ,徐安健 ,等. 糖尿病肾脏病患者血清 Sirt1 与炎症及氧化应激反应、白蛋白尿短期进展的关系 [J]. *临床和实验医学杂志* 2022 ,21 (3) : 274-277. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2022. 03. 014.
- [13] Wu H ,Gonzalez Villalobos R ,Yao X ,et al. Mapping the single-cell transcriptomic response of murine diabetic kidney disease to therapies [J]. *Cell Metab* 2022 ,34 (7) : 1064-1078. e6. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2022. 05. 010.
- [14] Limonte CP ,Kretzler M ,Pennathur S ,et al. Present and future directions in diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Complications* 2022 ,36 (12) : 108357. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2022. 108357.
- [15] Watanabe K ,Sato E ,Mishima E ,et al. What's new in the molecular mechanisms of diabetic kidney disease: Recent advances [J]. *Int J Mol Sci* 2022 ,24 (1) : 570-587. DOI: 10. 3390/ijms24010570.
- [16] Chen Y ,Li Z ,Chen X ,et al. Long non-coding RNAs: From disease code to drug role [J]. *Acta Pharm Sin B* ,2021 ,11 (2) : 340-354. DOI: 10. 1016/j. apsb. 2020. 10. 001.
- [17] Zhu Y ,Dai L ,Yu X ,et al. Circulating expression and clinical significance of LncRNA ANRIL in diabetic kidney disease [J]. *Mol Biol Rep* ,2022 ,49 (11) : 10521-10529. DOI: 10. 1007/s11033-022-07843-x.
- [18] Yamanouchi M ,Furuichi K ,Hoshino J ,et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol* 2020 ,24 (7) : 573-581. DOI: 10. 1007/s10157-020-01881-0.
- [19] Ueki K ,Sasako T ,Okazaki Y ,et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Kidney Int* ,2021 ,99 (1) : 256-266. DOI: 10. 1016/j. kint. 2020. 08. 012.
- [20] Ahmad AA ,Draves SO ,Rosca M. Mitochondria in diabetic kidney disease [J]. *Cells* ,2021 ,10 (11) : 2945-2975. DOI: 10. 3390/cells10112945.
- [21] Zhao L ,Chen H ,Wu L ,et al. LncRNA KCNQ1OT1 promotes the development of diabetic nephropathy by regulating miR-93-5p/ROCK2 axis [J]. *Diabetol Metab Syndr* ,2021 ,13 (1) : 108-120. DOI: 10. 1186/s13098-021-00726-4.
- [22] He X ,Kuang G ,Wu Y ,et al. Emerging roles of exosomal miRNAs in diabetes mellitus [J]. *Clin Transl Med* ,2021 ,11 (6) : e468. DOI: 10. 1002/ctm2. 468.
- [23] Wang Y ,Tan J ,Xu C ,et al. Identification and construction of LncRNA-associated ceRNA network in diabetic kidney disease [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2021 ,100 (22) : e26062. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000026062.
- [24] Wan X ,Liao J ,Lai H ,et al. Roles of microRNA-492 in diabetic nephropathy: The clinical applications and mechanisms of action [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* ,2023 ,14: 1179161. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1179161
- [25] Mao Q ,Chen C ,Liang H ,et al. Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- β 1/Smad/miR-492 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med* ,2019 ,18 (4) : 3053-3061. DOI: 10. 3892/etm. 2019. 7887.

(收稿日期: 2024 - 03 - 15)

(上接 792 页)

- [15] Li D ,Wang Y ,Dong C ,et al. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1 [J]. *Oncogene* 2023 ,42 (2) : 83-98. DOI: 10. 1038/s41388-022-02537-x.
- [16] Luo FF ,Wang J ,Zhang ZF ,et al. SPI1-mediated upregulation of the CST1 gene as an independent poor prognostic factor accelerates metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by interacting with MMP2 [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)* ,2023 ,28 (9) : 212. DOI: 10. 31083/j. fbl2809212.
- [17] Schottlaender LV ,Abeti R ,Jaunmuktane Z ,et al. Bi-allelic JAM2 variants lead to early-onset recessive primary familial brain calcification [J]. *Am J Hum Genet* 2020 ,106 (3) : 412-421. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2020. 02. 007.
- [18] Dong Y ,Zhang J ,Xie S ,et al. JAM2 is a prognostic biomarker and inhibits proliferation ,metastasis and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma [J]. *J Gene Med* 2024 ,26 (2) : e3679. DOI: 10. 1002/jgm. 3679. PMID: 38404047.
- [19] Wang Y ,Yu L ,Wang T. MicroRNA-374b inhibits the tumor growth and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer tissue through the p38/ERK signaling pathway by targeting JAM-2 [J]. *J Thorac Dis* 2018 ,10 (9) : 5489-5498. DOI: 10. 21037/jtd. 2018. 09. 93.
- [20] Brownlie RJ ,Kennedy R ,Wilson EB ,et al. Cytokine receptor IL27RA is an NF- κ B responsive gene involved in CD38 upregulation in multiple myeloma [J]. *Blood Adv* 2023 ,7 (15) : 3874-3890. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2022009044.
- [21] Lai Y ,Wang Y ,Wu Y ,et al. Identification and validation of serum CST1 as a diagnostic marker for differentiating early-stage non-small cell lung cancer from pulmonary benign nodules [J]. *Cancer Control* ,2022 ,29 (6) : 1389-1398. DOI: 10. 1177/10732748221104661.

(收稿日期: 2024 - 04 - 12)