

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.005

呼吸系统疾病专题

非小细胞肺癌组织内皮素转化酶 2、淋巴细胞抗原 9 表达与临床预后的关系

张连伟,李平,柳玉花,郭克锋,李艳



基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20220015)

作者单位: 472000 河南三门峡,黄河三门峡医院肿瘤科 (张连伟、柳玉花、郭克锋、李艳),康复科 (李平)

通信作者: 张连伟, E-mail: huyang123301@163.com

【摘要】目的 研究非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者组织内皮素转化酶 2 (ECE2)、淋巴细胞抗原 9 (LY9) 表达水平及其与临床病理因素及预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月黄河三门峡医院肿瘤科诊治的 NSCLC 患者 96 例。采用实时荧光定量 PCR 分析 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达,免疫组织化学检测组织 ECE2、LY9 蛋白水平;Kaplan-Meier 曲线分析 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响;Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。结果 NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t/P=38.283/<0.001, 40.948/<0.001$);NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 蛋白阳性率分别为 70.83%、66.67%,高于癌旁组织的 7.29%、6.25% ($\chi^2/P=81.417/<0.001, 75.631/<0.001$);TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者 ECE2、LY9 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者 ($\chi^2/P=13.366/<0.001, 5.042/0.025, 15.247/0.006, 6.750/0.009$);ECE2 阳性组 3 年总生存率低于阴性组 (45.59% vs. 85.71%), LY9 阳性组 3 年总生存率低于阴性组 (45.31% vs. 81.25%) (Log-Rank $\chi^2=12.900, 12.670, P$ 均 <0.001);TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移、ECE2 阳性、LY9 阳性是 NSCLC 患者预后死亡的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.292(1.035\sim1.612), 1.289(1.047\sim1.587), 1.327(1.104\sim1.596), 1.415(1.094\sim1.829)$]。结论 NSCLC 癌组织中 ECE2、LY9 表达升高,两者可作为评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌;内皮素转化酶 2;淋巴细胞抗原 9;预后

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

The expression of endothelin converting enzyme 2 and lymphocyte antigen 9 in non-small cell lung cancer tissue and clinical prognosis Zhang Lianwei*, Li Ping, Liu Yuhua, Guo Kefeng, Li Yan.* Department of Oncology, Yellow River Sanmenxia Hospital, Henan, Sanmenxia 472000, China

Funding program: Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research and Development Program (LHGJ20220015)

Corresponding author: Zhang Lianwei, E-mail: huyang123301@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression levels of endothelin-converting enzyme 2 (ECE2) and lymphocyte antigen 9 (LY9) in tissues of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and to analyze their relationship with clinicopathological factors and prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted on 96 NSCLC patients treated in our hospital from January 2020 to January 2022. Quantitative PCR was used to analyze the differential expression of ECE2 mRNA and LY9 mRNA in NSCLC tissues. Immunohistochemistry was performed to detect ECE2 and LY9 protein expression levels. Kaplan-Meier curves were used to analyze the impact of ECE2 and LY9 expression on NSCLC patient prognosis. Cox regression analysis was used to identify prognostic factors in NSCLC patients. **Results** The expression levels of ECE2 mRNA (3.01 ± 0.54 vs. 0.76 ± 0.20) and LY9 mRNA (2.76 ± 0.46 vs. 0.68 ± 0.19) in NSCLC cancer tissues were significantly higher than those in normal lung tissues ($t=38.283, 40.948$, both $P<0.001$). The positive rates of ECE2 and LY9 in NSCLC cancer tissues were 70.83% (68/96) and 66.67% (64/96), respectively, significantly higher than those in adjacent tissues (7.29% (7/96) and 6.25% (6/96), respectively) ($\chi^2=81.417, 75.631$, both $P<0.001$). The positivity rates of ECE2 and LY9 in NSCLC cancer tissues were significantly increased in patients with TNM stage IIIA and lymph node metastasis ($\chi^2=13.366, 5.042, 15.247, 6.750$; $P=0.000, 0.025, 0.006, 0.009$). The 3-year overall survival rate in the ECE2-positive group was 45.59% (31/68), significantly lower than the 85.71% (24/28) in the negative group (Log-rank $\chi^2/P=12.900/<0.001$). The 3-year overall survival rate in the

LY9-positive group was 45.31% (29/64), significantly lower than the 81.25% (26/32) in the negative group (Log-rank $\chi^2/P=12.670/<0.001$). TNM stage IIIA, lymph node metastasis, positive ECE2 expression, and positive LY9 expression were identified as risk factors affecting NSCLC prognosis [OR(95% CI)=1.292 (1.035–1.612), 1.289 (1.047–1.587), 1.327 (1.104–1.596), 1.415 (1.094–1.829)]. **Conclusion** The expression of ECE2 and LY9 is elevated in NSCLC tissues and serves as novel biomarkers for evaluating the prognosis of NSCLC patients.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Endothelin converting enzyme 2; Lymphocyte antigen 9; Prognosis

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,2020 年全球新发肺癌患者达 220 万例^[1]。肺癌中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见,多数患者确诊时伴有远处转移,无法进行根治性手术治疗^[2-3]。内皮素转化酶 2(endothelin converting enzyme 2, ECE2)是一种细胞内加工酶,能将大分子内皮素转化为血管活性肽内皮素-1,参与调节人类皮质发育中的神经发生和神经元迁移等过程^[4]。研究表明,黑色素瘤中 ECE2 的表达上调能够促进免疫抑制微环境的形成,促进癌细胞的增殖和转移,是潜在的肿瘤治疗靶点^[5]。淋巴细胞抗原 9(lymphocyte antigen 9, LY9)属于 SLAM 免疫调节受体家族成员,作为一种信号分子,调节淋巴细胞的稳态和活化。研究表明,多发性骨髓瘤中 LY9 表达上调,其能够抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的发育,促进肿瘤进展,是新的预后相关的生物标志物^[6]。目前晚期 NSCLC 中 ECE2、LY9 的表达水平与预后的关系尚不清楚。本研究通过检测 NSCLC 组织 ECE2、LY9 水平,分析其与 NSCLC 患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月黄河三门峡医院肿瘤科诊治的 NSCLC 患者 96 例为研究对象,男 62 例,女 34 例;年龄 29~80(64.32±8.16)岁;高血压 26 例,糖尿病 11 例;吸烟史 31 例;肺腺癌 64 例,肺鳞癌 32 例;国际抗癌联盟肺癌 TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 48 例,ⅢA 期 48 例;分化程度:高中分化 55 例,低分化 41 例;淋巴结转移 45 例,无淋巴结转移 51 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审 KW2020110),患者和/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年龄 18~80 岁;②经影像学及病理学检查确诊为 NSCLC;③KPS 评分>70 分,预计生存期≥3 个月;④临床资料完整。(2)排除标准:①原发性恶性肿瘤≥2 个;②长期使用激素、抗病毒及免疫抑制剂药物;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病;④小细胞肺癌。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ECE2、LY9 mRNA 表达检测:实时荧光定量

PCR 分析 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达。收集 NSCLC 癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm),液氮速冻后,-80℃保存。取 50 mg 组织,加入 TRIzol 1 ml,匀浆器破碎,氯仿-异丙醇提取 RNA,测定浓度(Nanodrop 2000, A260/A280 需 1.8~2.0)。利用 PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser(Takara, Cat # RRO47A)进行逆转录。使用 CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad)进行实时荧光定量 PCR 检测,试剂 TB Green® Premix Ex Taq™ I(Takara, Cat # RR820A)。引物序列:ECE2 上游引物 5'-CAGGTGCTGGTGGTATTGGT-3',下游引物 5'-TGCTGTAGAGGTTGCTGTG-3';LY9 上游引物 5'-GCTGGACCTGCTGAAGAAGG-3',下游引物 5'-CAGGTGCCATAGTGACCTTG-3';GAPDH 上游引物 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。反应体系(20 μl):TB Green Premix 10 μl, cDNA 2 μl,上下游引物各 0.8 μl(10 μM),RNase-free 水 6.4 μl。程序:预变性 95℃ 30 s,循环 40 次:95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 65℃ 34 s。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因表达量。

1.3.2 ECE2、LY9 蛋白水平检测:免疫组织化学检测组织 ECE2、LY9 蛋白水平。将石蜡切片置入烤箱 65℃ 2 h,梯度酒精水化组织切片,异柠檬酸钠抗原修复液中 100℃ 热修复 10 min,自然冷却,内源性过氧化物酶室温阻断 10 min,用 3%山羊血清滴加 1~2 滴至玻片,室温下静置封闭 10 min,ECE2、LY9 一抗(美国 Abcam 公司,货号 ab8101、ab252931)室温孵育 6 h,稀释比均为 1:50。滴加适量二抗(山羊抗鼠兔),DAB 显色,苏木素复染,脱水透明,中性树胶封片,显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 DX31)下观察染色情况:染色强度(0 分:无颜色,1 分:浅黄色,2 分:深黄色)和染色面积(0 分:≤25%,1 分:26%~50%,2 分:≥51%),两者乘积<2 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.3.3 随访:以电话与门诊结合的方式进行,随访起始时间为手术日,随访结束时间为患者死亡或随访截止时间 2025 年 2 月 1 日,每 3 个月随访 1 次。统计患者的总生存期、死亡情况及死亡原因等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数/构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,2 组间比较采用 t 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响;Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达 NSCLC 癌组织与癌旁组织 ECE2 mRNA (3.01 ± 0.54 vs. 0.76 ± 0.20)、LY9 mRNA (2.76 ± 0.46 vs. 0.68 ± 0.19),癌组织表达高于癌旁组织($t/P = 38.283 / < 0.001, 40.948 / < 0.001$)。

2.2 NSCLC 组织 ECE2、LY9 蛋白水平比较 ECE2、LY9 蛋白位于癌组织的细胞质和细胞膜。NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 蛋白阳性率分别为 70.83% (68/96)、66.67% (64/96),高于癌旁组织的 7.29% (7/96)、6.25% (6/96),差异有统计学意义($\chi^2/P = 81.417 / < 0.001, 75.631 / < 0.001$),见图 1。

2.3 NSCLC 患者 ECE2、LY9 蛋白水平在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期 III A 期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者 ECE2、LY9 阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移者($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

2.4 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响 NSCLC 患者 96 例随访过程中,肿瘤相关死亡 41 例,3 年总生存率为 57.29% (55/96)。ECE2 阳性组 3 年总生存率为 45.59% (31/68),低于阴性组 85.71% (24/28),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 12.900$,

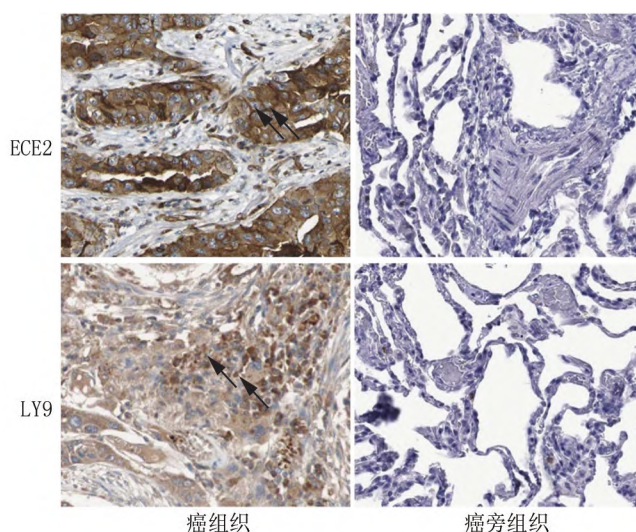


图 1 NSCLC 癌组织及癌旁组织 ECE2、LY9 蛋白表达(免疫组化染色, $\times 200$)

Fig.1 Expression of ECE2 and LY9 in NSCLC tissue (Immunohistochemistry, $\times 200$)

$P < 0.001$)。LY9 阳性组 3 年总生存率为 45.31% (29/64),低于阴性组 81.25% (26/32),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 12.670, P < 0.001$)。

2.5 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后不良的影响因素 以 NSCLC 患者预后为因变量(1 = 死亡, 0 = 生存),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 III A 期、有淋巴结转移、ECE2 阳性、LY9 阳性是 NSCLC 患者预后死亡的独立危险因素($P < 0.01$),见表 2。

表 1 NSCLC 患者 ECE2、LY9 蛋白水平在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.1 Comparison of ECE2 and LY9 expression in NSCLC patients across different clinical data

项 目	例数	ECE2 阳性($n = 68$)	χ^2 值	P 值	LY9 阳性($n = 64$)	χ^2 值	P 值
性别							
男	62	46(74.14)	0.957	0.328	44(70.97)	1.457	0.227
女	34	22(64.71)			20(58.82)		
年龄							
<60 岁	41	28(68.29)	0.224	0.636	24(58.54)	2.129	0.145
≥ 60 岁	55	40(72.73)			40(72.73)		
病理类型							
腺癌	64	47(73.44)	0.630	0.427	46(71.88)	2.344	0.126
鳞癌	32	21(65.63)			18(56.25)		
分化程度							
高中分化	55	38(69.09)	0.189	0.664	33(60.00)	2.576	0.109
低分化	41	30(73.17)			31(75.61)		
肿瘤直径							
<3 cm	53	37(69.81)	0.060	0.807	34(64.15)	0.337	0.562
≥ 3 cm	43	31(72.09)			30(69.77)		
淋巴结转移							
有	45	40(88.89)	13.366	<0.001	39(86.67)	15.247	0.006
无	51	28(54.90)			25(49.02)		
TNM 分期							
I ~ II 期	48	29(60.42)	5.042	0.025	26(54.17)	6.750	0.009
III A 期	48	39(81.25)			38(79.17)		

表 2 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后不良的影响因素

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting poor prognosis in NSCLC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM 分期ⅢA 期	0.256	0.113	5.132	<0.001	1.292	1.035~1.612
有淋巴结转移	0.254	0.106	5.742	<0.001	1.289	1.047~1.587
ECE2 阳性	0.183	0.064	9.063	<0.001	1.327	1.104~1.596
LY9 阳性	0.347	0.131	7.016	<0.001	1.415	1.094~1.829

3 讨 论

近年来随着 NSCLC 诊断及治疗技术的不断发展, NSCLC 患者的治疗模式趋于精准化和个体化。目前评估 NSCLC 预后的因素包括肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移等,但由于肿瘤具有异质性,临床上难以准确评估患者的预后^[7-8]。因此,研究 NSCLC 疾病相关机制,寻找能够评估 NSCLC 预后的生物标志物,有助于筛选出高危人群,逐步实现精准化个体化治疗,是临床亟需解决的问题。

ECE2 是一种 II 型膜金属肽酶,可以将细胞内内皮素前体加工转化为具有血管活性的内皮素 1,参与神经元发生和迁移,肿瘤增殖等病理生理学过程^[9]。研究表明,乳腺癌、胶质瘤等恶性肿瘤中 ECE2 表达上调,其能够通过促进 MYC 等基因的表达,发挥促进肿瘤恶性增殖及侵袭的生物学效应^[9-10]。本研究中, NSCLC 组织中 ECE2 水平升高,提示 ECE2 与 NSCLC 的疾病发生有关。既往研究利用人类基因组图谱数据库分析发现,肺腺癌中 ECE2 mRNA 表达明显升高,其能促进有丝分裂及 MYC 等信号通路的激活,促进肿瘤的发生^[11]。本研究在蛋白水平进一步证实 NSCLC 患者 ECE2 升高,可能有助于评估 NSCLC 的疾病病情。本研究发现,TNM 分期ⅢA 期、淋巴结转移患者癌组织 ECE2 表达明显升高。ECE2 高表达能够抑制肺癌肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞等免疫细胞的浸润,同时促进肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞和树突状细胞的招募和浸润,抑制机体抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸^[11]。肺腺癌细胞系 A549, H1957 中长链非编码 RNA SNHG15 表达上调,其能够通过激活转录因子 E2F1 的表达,促进 ECE2 的转录,促进化疗诱导的 DNA 损伤修复,增强肺癌细胞的铂类化疗耐药性形成,导致肿瘤恶性进展^[12]。本研究中, ECE2 蛋白阳性表达的 NSCLC 患者预后较差,分析其原因,ECE2 的表达一方面能够通过促进癌细胞的免疫逃逸,导致免疫疗效降低,另一方面, ECE2 还能够通过激活细胞外信号调节激酶/信号转导与转录激活因子 3 通路,增强癌细胞干性特征形成,促进癌细胞的

恶性增殖和转移,导致患者不良生存预后,而利用茴香霉素下调卵巢癌细胞中 ECE2 的表达后,可抑制 MEK/ERK/STAT3 信号通路的信号传导,显著提高小鼠的存活率^[13]。

LY9 又称为 CD229,属于信号淋巴细胞活化分子家族成员,作为一种细胞表面免疫受体,在细胞免疫应答中发挥着至关重要的作用^[14]。研究表明,多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病中 LY9 高表达,其能够促进 T 细胞辅助 2 型细胞的极化,促进癌细胞的免疫逃逸,是新的肿瘤预后生物标志物^[15]。本研究中, NSCLC 癌组织中 LY9 表达水平升高,表明 LY9 参与 NSCLC 的发生发展。Li 等^[16]利用生物信息学分析证实,肺鳞癌和肺腺癌中 LY9 mRNA 表达上调,其差异性基因表达富集于 T 淋巴细胞相关途径,促进 NSCLC 肿瘤的发生。本研究中,LY9 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关,这与既往学者在 GEPIA 和 TIMER2.0 数据库中观察的结果一致^[17]。分析其原因,LY9 的表达不仅能激活经典的 PD-1/PD-L1 通路,还能促进其他免疫抑制分子,如 PDCD1、CTLA4 及 LAG3 等的激活,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤进展。NSCLC 中 LY9 的表达上调能够促进肺癌细胞中免疫检查点 CD274、PDCD1 和 CTLA4 的表达,增强 CD4⁺效应细胞和调节性 T 细胞活性,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫效应能力,促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[17-19]。卵巢癌细胞系 SKOV3 和 A2780 中 LY9 的高表达能够促进 CXCL11 的分泌,招募肿瘤相关巨噬细胞的聚集和浸润,抑制 CD8⁺T 细胞的免疫杀伤能力,同时上调同源重组修复基因的表达,增强癌细胞对丝裂霉素 C、顺铂和奥拉帕尼的耐药性^[20]。本研究中,LY9 高表达的晚期 NSCLC 患者预后较差。分析其原因,LY9 的表达能够通过结合巨噬细胞表面的 LRP1 受体,激活 SYK 和人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,抑制巨噬细胞的吞噬作用,而通过阻断 LY9 的表达有助于增强放化疗的疗效,提高实验动物的生存率,是潜在的肿瘤治疗靶点^[21-23]。

4 结 论

综上所述, NSCLC 中 ECE2、LY9 表达升高,是评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。临床上,通过检测癌组织中 ECE2、LY9 水平能在一定程度上区别筛选不良预后的高危人群,但不同研究中对于癌组织 ECE2、LY9 的检测方法及判断标准不尽相同,未来需要多中心前瞻性研究进一步明确。同时,对于 NSCLC 患者血清 ECE2、LY9 的动态变化尚不清楚,通过动态监测血清 ECE2、LY9 水平能够更准确评估 NSCLC 患者的肿

瘤复发和转移情况,值得进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张连伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;柳玉花、郭克锋:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李平、李艳:资料搜集整理,参与撰写

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] 朱行洲,刘霞,李晓彤,等. 信迪利单抗联合化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中疗效及安全性分析[J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(4): 458-464. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.2097-5252.2025.04.008.
- [3] 张群,陈龙邦. 非小细胞肺癌治疗新进展[J]. 医学研究生学报, 2001, 14(4): 354-355, 358. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2001.04.024.
- [4] Sun Z, Zhao C, Liu X, et al. Mutation analysis of the ECE1 gene in late-onset Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2023, 129: 58-61. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.05.002.
- [5] Kim IS, Heilmann S, Kansler ER, et al. Microenvironment-derived factors driving metastatic plasticity in melanoma[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14343. DOI: 10.1038/ncomms14343.
- [6] Li J, Fan T, Wang D, et al. SLAMF receptors: Key regulators of tumor progression and emerging targets for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 145-156. DOI: 10.1186/s12943-025-02308-8.
- [7] Alduais Y, Zhang H, Fan F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(8): e32899. DOI: 10.1097/MD.00000000000032899.
- [8] Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 331. DOI: 10.1038/s41392-022-01136-2.
- [9] 顾芯烨,吴旦平,江波,等. ECE2 通过上调 E2F1 和 MYC 来促进乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 39-44. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.009.
- [10] Chen X, Zhao C, Guo B, et al. Systematic profiling of alternative mRNA splicing signature for predicting glioblastoma prognosis[J]. Front Oncol, 2019, 9: 928. DOI: 10.3389/fonc.2019.00928.
- [11] Zhang YH, Zeng J, Liu XS, et al. ECE2 is a prognostic biomarker associated with m6A modification and involved in immune infiltration of lung adenocarcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1013238. DOI: 10.3389/fendo.2022.1013238.
- [12] Li Y, Huang HQ, Huang ZH, et al. SNHG15 enhances cisplatin resistance in lung adenocarcinoma by affecting the DNA repair capacity of cancer cells[J]. Diagn Pathol, 2023, 18(1): 33. DOI: 10.1186/s13000-023-01291-2.
- [13] Ling L, Wen Y, Xiong Y, et al. Anisomycin inhibits the activity of human ovarian cancer stem cells via regulating antisense RNA NCBP2-AS2/MEK/ERK/STAT3 signaling[J]. J Gene Med, 2024, 26(1): e3571. DOI: 10.1002/jgm.3571.
- [14] 王卫国,马芳,王伟伟,等. 多发性骨髓瘤细胞信号淋巴细胞激活分子家族受体表达及其临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(6): 800-802, 809. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.06.021.
- [15] Roncador G, Punet-Ortiz J, Maestre L, et al. CD229 (Ly9) a novel biomarker for B-cell malignancies and multiple myeloma[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9): 2154-2162. DOI: 10.3390/cancers14092154.
- [16] Li P, Kuang X, Zhang T, et al. Shared network pattern of lung squamous carcinoma and adenocarcinoma illuminates therapeutic targets for non-small cell lung cancer[J]. Front Surg, 2022, 9(7): 958479. DOI: 10.3389/fsurg.2022.958479.
- [17] 夏宁,周泽军,方申存,等.血清 FGL1、LncSchLAP1 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果及预后评估的价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 346-351. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.017.
- [18] Deng K, Yuang L, Xu Z, et al. Study of LY9 as a potential biomarker for prognosis and prediction of immunotherapy efficacy in lung adenocarcinoma[J]. PeerJ, 2024, 12: e17816. DOI: 10.7717/peerj.17816.
- [19] 金从国,段林灿,沈红梅,等.铁皮石斛和 CIK 细胞对非小细胞肺癌患者术后外周血循环肿瘤细胞、细胞免疫功能和预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2): 157-161, 166. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.010.
- [20] Chen T, Yu T, Zhuang S, et al. Upregulation of CXCL1 and LY9 contributes to BRCAness in ovarian cancer and mediates response to PARPi and immune checkpoint blockade[J]. Br J Cancer, 2022, 127(5): 916-926. DOI: 10.1038/s41416-022-01836-0.
- [21] 郝建斌,杨静,张立宽,等.免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物在非小细胞肺癌肝转移中的应用现状[J]. 中国医药科学, 2023, 13(14): 56-59, 97. DOI: 10.20116/j.issn.2095-0616.2023.14.13.
- [22] 郭光然,张兰军.非小细胞肺癌的免疫微环境与免疫治疗[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(3): 193-197. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.02.
- [23] Li D, Xiong W, Wang Y, et al. SLAMF3 and SLAMF4 are immune checkpoints that constrain macrophage phagocytosis of hematopoietic tumors[J]. Sci Immunol, 2022, 7(67): 5501. DOI: 10.1126/sciimmunol.abj5501.

(收稿日期:2025-04-29)