

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.002

肺肿瘤专题

非小细胞肺癌患者血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平与淋巴结转移及预后的关系分析

张华, 瞿霏霏, 范铁兰, 胡宗涛, 娄志霞



基金项目: 2022 年安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2022b079)

作者单位: 233010 安徽蚌埠, 中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科(张华), 肿瘤内科(范铁兰); 230011 合肥, 中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤内科(瞿霏霏、胡宗涛、娄志霞)

通信作者: 瞿霏霏, E-mail: qufeifei471213@163.com

【摘要】 目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清热休克蛋白 H1(HSPH1)及三结构域蛋白 11(TRIM11) mRNA、钙激活性氯离子通道蛋白 2(CLCA2) mRNA 水平与淋巴结转移及预后的关系。方法 选取 2022 年 2 月—2024 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科接受治疗的 NSCLC 患者 80 例作为 NSCLC 组,根据是否发生淋巴结转移分为转移亚组 34 例与未转移亚组 46 例,根据预后情况为生存亚组 52 例与死亡亚组 28 例,另选取医院同期收治的肺部良性病变患者 70 例为良性组,以及健康体检志愿者 80 例作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 HSPH1 水平,采用 qRT-PCR 法检测 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 表达水平;相对危险度分析不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响;ROC 曲线分析血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值。结果 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平依次升高,血清 CLCA2 mRNA 水平依次降低($F/P=568.905/<0.001, 595.132/<0.001, 309.738/<0.001$);转移亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组,血清 CLCA2 mRNA 水平低于未转移亚组($t/P=3.067/0.003, 3.866/<0.001, 4.192/<0.001$);死亡亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于生存亚组,血清 CLCA2 mRNA 水平低于生存亚组($t/P=7.818/<0.001, 7.191/<0.001, 4.192/<0.001$);血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险分别是低水平患者的 2.171、2.273 倍($\chi^2/P=7.758/0.005, 8.203/0.004$),血清 CLCA2 mRNA 低水平患者发生淋巴结转移风险是高水平患者的 3.156 倍($\chi^2/P=14.238/<0.001$);血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 单独及三者联合预测 NSCLC 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.811、0.782、0.817、0.918,三者联合预测价值优于单独指标($Z/P=2.173/0.030, 2.103/0.035, 2.165/0.030$)。结论 NSCLC 患者血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA 水平升高,血清 CLCA2 mRNA 水平降低,与患者淋巴结转移及预后密切相关,且三者联合对 NSCLC 患者预后具有良好的预测价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; 热休克蛋白 H1; 三结构域蛋白 11; 钙激活性氯离子通道蛋白 2; 淋巴结转移; 预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum HSPH1, TRIM11, and CLCA2 levels and lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer Zhang Hua*, Qu Feifei, Fan Tielan, Hu Zongtao, Lou Zhixia.

* Department of Respiratory Medicine, The 902nd Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Anhui, Bengbu 233010, China

Funding program: 2022 Anhui Provincial Health Science Research Project (AHWJ2022b079)

Corresponding author: Qu Feifei, E-mail: qufeifei471213@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum heat shock protein H1 (HSPH1), tripartite motif containing 11 (TRIM11), and calcium-activated chloride channel protein 2 (CLCA2) levels and lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The NSCLC group comprised 80 patients with NSCLC who received treatment in the Department of Respiratory Medicine at the 902nd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army between February 2022 and February 2024. Based on the presence of lymph node metastasis, patients were categorized into a metastatic subgroup (34 cases) and a non-metastatic subgroup (46 cases). Based on prognosis, they were further divided into a survival subgroup (52 cases) and a mortality subgroup (28 cases). Additionally, 70

patients with benign pulmonary lesions admitted to the hospital during the same period were recruited to form the benign group, while 80 volunteers from the hospital's health screening program served as the healthy control group. Serum HSPH1 levels were determined using ELISA, while TRIM11 mRNA and CLCA2 mRNA levels were assessed via qRT-PCR. Relative risk analysis was used to evaluate the impact of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA levels on lymph node metastasis in NSCLC patients. ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic predictive value of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA in patients with non-small cell lung cancer. **Results** Serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels progressively increased across the healthy, benign, and NSCLC groups, while serum CLCA2 mRNA levels progressively decreased ($F/P=568.905/<0.001, 595.132/<0.001, 309.738/<0.001$). Compared with the non-metastatic subgroup, the metastatic subgroup exhibited significantly elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels and significantly reduced serum CLCA2 mRNA levels ($t/P=3.067/0.003, 3.866/<0.001, 4.192/<0.001$). Compared with the survival subgroup, the mortality subgroup exhibited significantly elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels and significantly reduced serum CLCA2 mRNA levels ($t/P=7.818/<0.001, 7.191/<0.001, 7.992/<0.001$). Patients with elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels had a 2.171-fold and 2.273-fold increased risk of lymph node metastasis, respectively, compared with those with low levels ($\chi^2/P=7.758/0.005, 8.203/0.004$). Patients with low serum CLCA2 mRNA levels had a 3.156-fold increased risk of lymph node metastasis compared with those with high levels ($\chi^2/P=14.238/<0.001$). The AUC values for predicting poor prognosis in NSCLC patients using serum HSPH1, TRIM11 mRNA, CLCA2 mRNA individually, and their combination were 0.811, 0.782, 0.817, and 0.918, respectively, with the combined predictive value significantly surpassing that of individual markers ($Z=2.173, 2.103, 2.165; P=0.030, 0.035, 0.030$). **Conclusion** NSCLC patients exhibit elevated serum HSPH1 and TRIM11 levels and reduced serum CLCA2 levels, which correlate with lymph node metastasis and survival prognosis. Furthermore, the combined assessment of these three markers demonstrates favorable predictive value for the prognosis of NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Heat shock protein H1; Tripartite motif containing 11; Calcium-activated chloride channel protein 2; Lymph node metastasis; Prognosis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型^[1]。由于早期症状隐匿,部分 NSCLC 患者确诊时已发生转移,导致整体预后较差^[2]。因此,探索与 NSCLC 淋巴结转移和预后相关的生物标志物至关重要。热休克蛋白 H1(heat shock protein H1, HSPH1)是 HSP105/110 热休克蛋白家族成员,与肿瘤细胞增殖、分化、侵袭及转移等有关^[3]。报道显示,HSPH1 高表达与 NSCLC 患者的临床特征及预后不良显著相关^[4]。三结构域蛋白 11(tripartite motif containing 11, TRIM11)是 TRIM 家族重要成员之一,参与调控 NSCLC 细胞增殖、侵袭与凋亡过程^[5]。钙激活性氯离子通道蛋白 2(calcium-activated chloride ion channel protein 2, CLCA2)参与细胞黏附过程,在 NSCLC 中表达水平上调^[6]。然而,现阶段临床研究尚未完全明确 HSPH1、TRIM11、CLCA2 与 NSCLC 患者淋巴结转移及预后的关系。因此,本研究旨在分析血清 HSPH1、TRIM11、CLCA2 表达与 NSCLC 患者淋巴结转移、预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 2 月—2024 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科接受治疗的 NSCLC 患者 80 例作为 NSCLC 组,男 55 例,女 25

例;年龄:≥60 岁 34 例,<60 岁 46 例。根据是否发生淋巴结转移将 NSCLC 患者分为转移亚组 34 例与未转移亚组 46 例。选取医院同期收治的肺部良性病变患者 70 例为良性组,男 40 例,女 30 例;年龄:≥60 岁 31 例,<60 岁 39 例;合并症:支气管扩张 6 例,肺结节病 4 例,慢性阻塞性肺疾病 8 例,社区获得性肺炎 24 例,肺囊肿 6 例,间质性肺病 3 例,肺结核 19 例。选取医院同期健康体检志愿者 80 例作为健康对照组,男 47 例,女 33 例;年龄:≥60 岁 36 例,<60 岁 44 例。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(2021-121),受试者和/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符合 NSCLC 诊断标准^[7],经影像学、病理确诊;②初诊,未接受相关抗肿瘤治疗;③均接受根治术治疗;④预估生存时间≥6 个月;⑤TNM 分期为 I~III 期;⑥临床及随访资料完整。(2) 排除标准:①存在肺部其他疾病或感染性疾病;②合并其他恶性肿瘤;③肝肾等重要脏器受损;④存在严重精神疾病者;⑤存在血液系统疾病或免疫系统疾病;⑥术后因严重并发症死亡;⑦不接受随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平检测:于所有患者入院翌日、健康对照组体检当日

采集空腹肘静脉血 3 ml ,离心收集血清-80℃ 保存待测。部分血清应用 ELISA 法检测 HSPH1(武汉云克隆科技股份有限公司 ,货号 USED511M) 表达水平; 剩余血清先提取总 RNA ,经逆转录合成 cDNA 后 ,采用 qRT-PCR 法检测 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平 (德国达姆施塔特默克集团 ,KAPA SYBR FAST qPCR 试剂盒) ; 反应条件: 95℃ 3 min、95℃ 30 s、56℃ 30 s、72℃ 25 s ,共 40 个循环。TRIM11 mRNA 上游引物 5' -CAGGATGCGTTGCTGTTCCAAG-3' ,下游引物 5' -AAACGGCGAAGACGCTCGAACT-3' ; CLCA2 mRNA 上游引物 5' -ATGGCAGAGGCTGACAGACT-3' ,下游引物 5' -TTCAACCACCTCAAATCCTTTCTTA-3' ; 内参基因 β -actin 上游引物 5' -ACTGGAACGGTGAAGGTGAC-3' ,下游引物 5' -AGAGAAGTGGGTGGCTTTT-3' 。以 β -actin 作为内参 基因相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3.2 随访及分组: 随访从 NSCLC 患者出院当天开始 ,采用电话、微信或门诊复查方式 ,为期 1 年(每 3 个月 1 次) 随访截至 2025 年 2 月。随访内容为血常规、影像学检查结果及患者生存情况。随访终点为随访结束或患者因 NSCLC 死亡。根据随访结果将患者分为生存亚组(52 例) 与死亡亚组(28 例) 。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示 ,组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用独立样本 t 检验 ,多组间比较采用 F 检验; 相对危险度分析不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平依次升高 ,血清 CLCA2 mRNA 水平依次降低($P < 0.01$) ,见表 1。

2.2 不同淋巴结转移情况 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 转移亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组 ,血清 CLCA2 mRNA 水平低于未转移亚组($P < 0.01$) ,见表 2。

2.3 NSCLC 患者生存亚组与死亡亚组临床资料比较 与生存亚组比较 ,死亡亚组 TNM 分期 III 期占比高 ,血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高 ,血清 CLCA2 mRNA 水平低($P < 0.05$) ,见表 3。

表 1 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum HSPH1 , TRIM11 mRNA , and CLCA2 mRNA levels across three groups

组 别	例数	HSPH1($\mu\text{g/L}$)	TRIM11 mRNA	CLCA2 mRNA
健康对照组	80	108.65 \pm 15.17	1.05 \pm 0.14	1.07 \pm 0.13
良性组	70	162.14 \pm 23.29	1.18 \pm 0.17	0.84 \pm 0.12
NSCLC 组	80	247.06 \pm 35.52	2.21 \pm 0.33	0.62 \pm 0.09
F 值		568.905	595.132	309.738
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 未转移亚组与转移亚组 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum HSPH1 , TRIM11 mRNA , and CLCA2 mRNA levels between the non-metastatic subgroup and metastatic subgroup

组 别	例数	HSPH1($\mu\text{g/L}$)	TRIM11 mRNA	CLCA2 mRNA
未转移亚组	46	236.45 \pm 34.28	2.09 \pm 0.32	0.66 \pm 0.09
转移亚组	34	261.41 \pm 37.19	2.38 \pm 0.34	0.58 \pm 0.08
t 值		3.067	3.866	4.192
P 值		0.003	<0.001	<0.001

表 3 生存亚组与死亡亚组 NSCLC 患者临床资料比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of clinical data between survival subgroup and mortality subgroup in NSCLC patients

项 目	生存亚组 ($n=52$)	死亡亚组 ($n=28$)	t/χ^2 值	P 值
性别 [例(%)]	男	35(67.31)	20(71.43)	0.144 0.704
	女	17(32.69)	8(28.57)	
年龄 [例(%)]	≥ 60 岁	23(44.23)	11(39.29)	0.182 0.670
	< 60 岁	29(55.77)	17(60.71)	
家族史 [例(%)]	2(3.85)	2(7.14)	0.012	0.914
吸烟史 [例(%)]	23(44.23)	16(57.14)	1.214	0.270
糖尿病 [例(%)]	6(11.54)	5(17.86)	0.196	0.658
高血压 [例(%)]	16(30.77)	11(39.29)	0.590	0.442
冠心病 [例(%)]	3(5.77)	2(7.14)	0.059	0.809
病理分型 [例(%)]	腺癌	36(69.23)	23(82.14)	1.567 0.211
	鳞癌	16(30.77)	5(17.86)	
肿瘤部位 [例(%)]	左肺	28(53.85)	17(60.17)	0.349 0.555
	右肺	24(46.15)	11(39.29)	
肿瘤直径 [例(%)]	≥ 5 cm	20(38.46)	15(53.57)	1.688 0.194
	< 5 cm	32(61.54)	13(46.43)	
TNM 分期 [例(%)]	I~ II 期	32(61.54)	10(35.71)	4.867 0.027
	III 期	20(38.46)	18(64.29)	
HSPH1($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)	224.17 \pm 32.77	289.56 \pm 40.62	7.818	<0.001
TRIM11 mRNA($\bar{x} \pm s$)	2.01 \pm 0.29	2.57 \pm 0.40	7.191	<0.001
CLCA2 mRNA($\bar{x} \pm s$)	0.69 \pm 0.10	0.52 \pm 0.07	4.192	<0.001

2.4 不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响 以 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 表达水

平均值为界 ,分为高水平 and 低水平。血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险分别是低水平患者的 2.171、2.273 倍 ,血清 CLCA2 mRNA 低水平患者发生淋巴结转移风险是高水平患者的 3.156倍 ($P<0.01$) ,见表 4。

2.5 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值 绘制血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 预测 NSCLC 患者预后不良的 ROC 曲线 ,并计算曲线下面积 (AUC) ,结果显示:血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 单独及三者联合预测 NSCLC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.811、0.782、0.817、0.918 ,三者联合预测价值优于单独指标 ($Z/P = 2.173/0.030、2.103/0.035、2.165/0.030$) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值

Tab.5 Comparison of the predictive value of serum HSPH1 , TRIM11 mRNA , and CLCA2 mRNA for poor prognosis in NSCLC patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
HSPH1	244.22 $\mu\text{g/L}$	0.811	0.708~0.890	0.821	0.731	0.552
TRIM11 mRNA	2.48	0.782	0.676~0.867	0.679	0.846	0.525
CLCA2 mRNA	0.59	0.817	0.715~0.895	0.821	0.769	0.590
三者联合		0.918	0.834~0.967	0.964	0.808	0.772

3 讨 论

HSPH1 也称为 HSP105 或 HSP110 ,位于人类染色体 13q12 上 ,在正常组织中极少表达 ,在多种人类癌症中呈高表达^[8]。Huang 等^[9] 研究显示 ,HSPH1 可通过介导 p53 蛋白、细胞周期等途径调控肝细胞癌肿瘤免疫微环境 ,促进肝细胞癌细胞增殖、侵袭与转移 ,并与患者总生存期较差有关。有报道发现 ,HSPH1 基因在胃癌细胞中表达上调 ,具有作为诊断胃癌的生物标志物的潜质^[10]。本研究观察 NSCLC 患者血清 HSPH1

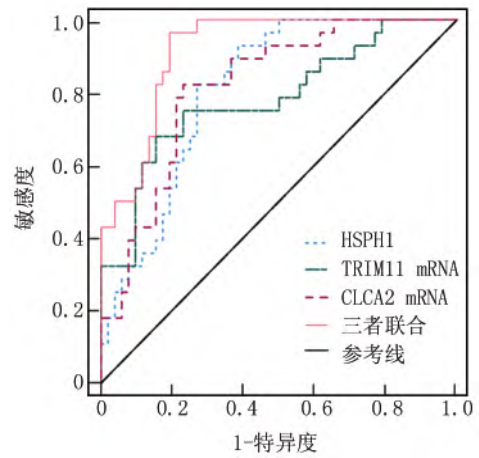


图 1 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 预测 NSCLC 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum HSPH1 , TRIM11 mRNA , and CLCA2 mRNA predicting poor prognosis in NSCLC patients

水平 结果发现 NSCLC 组高于良性组、健康对照组 转移亚组血清 HSPH1 水平高于未转移亚组 ,且血清 HSPH1 高水平患者发生淋巴结转移风险约升高 2.171 倍 提示 HSPH1 可能与 NSCLC 发生及淋巴结转移有关 ,同时其血清水平越高淋巴结转移发生风险越高。有报道称 ,HSPH1 启动子基因多态性与 NSCLC 患者生存期显著相关 ,沉默 HSPH1 可显著增加吉非替尼在 NSCLC 中的抗肿瘤作用^[11]。HSPH1 高表达与宫颈癌患者较差的生存期有关 ,是潜在的宫颈癌预后评估和治疗靶点的血清标志物^[12]。本研究结果与上述研究结果相似 ,死亡亚组血清 HSPH1 水平高于生存亚组。基于 Wang 等^[4] 研究推测 HSPH1 可能通过与热休克蛋白 70 同源蛋白 8、相关抗凋亡基因 2 蛋白等形成调控网络 ,并进一步介导 P53 蛋白、细胞周期等信号通路来影响 NSCLC 的进展 ,从而降低患者的治疗效果。

TRIM11 是一种 E3 泛素连接酶 ,能够通过调节双特异性磷酸酶 6 表达介导肺癌细胞生长和葡萄糖代

表 4 不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响

Tab.4 Effects of serum HSPH1 , TRIM11 mRNA , and CLCA2 mRNA on lymph node metastasis in NSCLC patients

指 标		转移亚组 (n=34)	未转移亚组 (n=46)	相对危险度 (95%CI)	χ^2 值	P 值
HSPH1	高水平 (n=42)	24	18	2.171 (1.200~3.929)	7.758	0.005
	低水平 (n=38)	10	28			
TRIM11 mRNA	高水平 (n=44)	25	19	2.273 (1.221~4.232)	8.203	0.004
	低水平 (n=36)	9	27			
CLCA2 mRNA	高水平 (n=36)	7	29	3.156 (1.559~6.387)	14.238	<0.001
	低水平 (n=44)	27	17			

谢,可作为人类 NSCLC 的致癌基因^[13]。报道显示, TRIM11 在 NSCLC 组织中呈高表达,其高表达与 NSCLC 患者肿瘤分级增加有关。抑制 TRIM11 表达可促进 NSCLC 癌细胞凋亡和铁死亡,抑制 NSCLC 细胞侵袭、增殖及迁移能力,从而抑制 NSCLC 的恶性进展^[14]。本研究结果同样显示,NSCLC 组血清 TRIM11 mRNA 水平高于良性组、健康对照组,转移亚组血清 TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组,且 TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险约增加 2.273 倍,提示 TRIM11 可能参与 NSCLC 患者发病及淋巴结转移的恶性生物学过程。本研究表示,死亡亚组血清 TRIM11 mRNA 水平高于生存亚组,提示血清 TRIM11 可能参与 NSCLC 患者预后,TRIM11 高表达与 NSCLC 患者 5 年总生存期较差有关,与既往研究结论一致^[15]。基于上述研究推测:甲基转移酶样蛋白 3 通过增强 TRIM11 mRNA m6A 甲基化修饰水平,促进 TRIM11 蛋白表达升高,进而影响 K63 位连接的泛素化,抑制 NSCLC 细胞铁死亡,增强 NSCLC 细胞侵袭、增殖及淋巴结转移能力^[14];同时癌细胞能量代谢依赖糖酵解无氧代谢途径,而 TRIM11 参与调节肺癌细胞生长和葡萄糖代谢,从而导致肺癌细胞更具侵袭性,进一步增加患者预后不良风险。此外,有研究表示 TRIM11 作为 p53 的新靶点,可显著促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[16-17]。

CLCA2 是一种氯离子传导蛋白,属于钙敏感性蛋白家族,其基因位于染色体 1p22-31 上。既往研究显示,CLCA2 是 p53 蛋白家族的靶基因,其过表达可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化,同时诱导宫颈癌细胞凋亡,从而抑制宫颈癌进展^[18]。另外,CLCA2 蛋白表达降低是肺鳞状细胞癌患者预后不良的影响因素,并可作为肺鳞状细胞癌与肺腺癌的鉴别诊断标志物^[19]。本研究显示,血清 CLCA2 mRNA 表达水平在健康对照组、良性组和 NSCLC 组中呈逐步降低趋势(NSCLC 组<良性组<健康对照组),且转移亚组低于未转移亚组。进一步分析发现,血清 CLCA2 mRNA 低水平患者淋巴结转移发生风险是高水平的 3.156 倍,提示 CLCA2 表达变化与 NSCLC 患者淋巴结转移有关,其血清水平越低,淋巴结转移发生风险越高。本研究还发现,死亡亚组血清 CLCA2 水平低于生存亚组,表示低表达 CLCA2 可能与 NSCLC 患者预后不良有关。分析 CLCA2 可能通过 p53 蛋白信号通路、泛素-蛋白酶体途径等参与 NSCLC 细胞生长和淋巴结转移,从而加重患者预后不良风险^[20-21]。此外,ROC 曲线显示,血清 HSPH1、TRIM11、CLCA2 联合检测对

NSCLC 患者预后具有较高的预测价值,当 HSPH1 > 244.22 μg/L、TRIM11 mRNA > 2.48、CLCA2 mRNA < 0.59 时,NSCLC 患者预后不良风险增加。既往研究中亦指出,HSPH1 对肝细胞癌的预后具有较高的预测价值^[22]。因此,HSPH1、TRIM11、CLCA2 异常表达与 NSCLC 发生、发展有关,临床应加以重视并将其作为临床综合评估的生物标志物,有助于及时调整治疗方案,提升治疗效果,改善患者预后生存情况。

4 结论

综上所述,NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 水平升高,血清 CLCA2 水平降低,与患者淋巴结转移及预后相关,且三者联合对 NSCLC 患者预后具有良好的预测价值。但本研究存在以下不足:首先,单中心研究、纳入例数较少,可能导致选择偏倚及结果的外推性受限;其次,随访周期较短,缺乏长期随访数据,难以全面评估 HSPH1、TRIM11、CLCA2 在疾病远期结局中的临床意义;最后,HSPH1、TRIM11、CLCA2 在 NSCLC 中的具体作用机制尚未阐明。因此,后续需进一步扩大样本规模,结合更多影响因素,以验证本研究结果的准确性与可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张华:设计和实施研究方案、论文撰写与修改;瞿霏霏:分析数据、统计学分析、论文修改;范铁兰:资料搜集整理、论文修改;胡宗涛、姜志霞:实施研究过程、病例收集

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 刘昊,靳二梅,丁红娟,等. DCLK1 和 ITGA5 在非小细胞肺癌患者中的表达及其与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(4): 572-576. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.04.017.
- [3] Chen KJ, Li FZ, Ye Q, et al. HSP105 expression in cutaneous malignant melanoma: Correlation with clinicopathological characteristics [J]. PLoS One, 2021, 16(10): 258053. DOI: 10.1371/journal.pone.0258053.
- [4] Wang R, Guo R, Huang T, et al. Correlation of heat shock protein 1 expression with progression and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2025, 15(1): 1553248. DOI: 10.3389/fonc.2025.1553248.
- [5] Liang Z, Li J, Zhang G, et al. TRIM11 promotes cell proliferation of non-small cell lung cancer through the inhibition of ferroptosis by AMPK [J]. Clin Respir J, 2023, 17(10): 1006-1016. DOI: 10.1111/crj.13675.
- [6] Gupta S, Gupta M, Goyal B, et al. Expression of survivin, CK7, ASH1, HMGB3, L587S, and CLCA2 in peripheral blood of lung

- cancer patients by real-time polymerase chain reaction[J]. *Cureus* , 2024 , 16(7) : 64386-64395. DOI: 10.7759/cureus.64386.
- [7] 赫捷,李霓,陈万青,等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. *中国肿瘤* , 2021 , 30(2) : 81-111. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.02.A001.
- [8] 刘巧冀,张海英,李迅,等. 基于蛋白质组学探讨准噶尔阿魏抗结肠癌的作用机制[J]. *检验医学与临床* , 2024 , 21(19) : 2913-2919. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.026.
- [9] Huang T , Xu S , Li M , et al. Heat shock protein family H member 1 HSPH1 expression correlates with progression and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep* , 2025 , 15(1) : 31151-31158. DOI: 10.1038/s41598-025-16843-3.
- [10] Wang X , Zhang Y. Multi-omics joint screening of biomarkers related to M2 macrophages in gastric cancer [J]. *Discov Oncol* , 2024 , 15(1) : 738-745. DOI: 10.1007/s12672-024-01623-8.
- [11] Li Y , Zhang N , Zhang L , et al. Oncogene HSPH1 modulated by the rs2280059 genetic variant diminishes EGFR-TKIs efficiency in advanced lung adenocarcinoma [J]. *Carcinogenesis* , 2020 , 41(9) : 1195-1202. DOI: 10.1093/carcin/bgaa069.
- [12] 李妮,吴文娟. 热休克相关蛋白 HSPH1 在宫颈癌组织中的表达及其与预后的相关性分析[J]. *东南大学学报: 医学版* , 2024 , 43(4) : 540-547. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2024.04.007.
- [13] Wang XL , Lu SC , Sun C , et al. Tripartite motif protein 11 (TRIM11) , an oncogene for human lung cancer via the DUSP6-mediated ERK1/2 signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther* , 2021 , 22(4) : 324-332. DOI: 10.1080/15384047.2021.1902912.
- [14] Chen H , Wang C , Dai H , et al. The METTL3/IGF2BP1 axis-mediated m6 A modification of TRIM11 mRNA suppresses ferroptosis and accelerates malignant progression in non-small cell lung cancer cells by degrading ACSL4 [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* , 2025 , 16(1) : 1-6. DOI: 10.1007/s00210-025-04207-7.
- [15] Kuempers C , Jagomast T , Paulsen FO , et al. TRIM11 expression in non-small cell lung cancer is associated with poor prognosis [J]. *HistolHistopathol* , 2024 , 39(4) : 437-446. DOI: 10.14670/HH-18-647.
- [16] Zhao Z , Deng J , Lu M , et al. TRIM11 , a new target of p53 , facilitates the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Mol Biol Rep* , 2023 , 50(1) : 731-737. DOI: 10.1007/s11033-022-07833-z.
- [17] 闫丹措,陶嘉楠,马秀雯,等. TRIM 蛋白家族在胃癌中作用的研究进展[J]. *山东医药* , 2024 , 64(1) : 102-106. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.01.025.
- [18] Xin W , Zhang J , Zhang H , et al. CLCA2 overexpression suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer cells through inactivation of ERK/JNK/p38-MAPK signaling pathways [J]. *BMC Mol Cell Biol* , 2022 , 23(1) : 44-52. DOI: 10.1186/s12860-022-00440-7.
- [19] Alabiad MA , Harb OA , Abozaid M , et al. The diagnostic and prognostic roles of combined expression of novel biomarkers in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study [J]. *Iran J Pathol* , 2021 , 16(2) : 162-173. DOI: 10.30699/IJP.2020.130944.2452.
- [20] Yang X , Cao JL , Yang FN , et al. Decreased expression of CLCA2 and the correlating with immune infiltrates in patients with cervical squamous cell carcinoma: A bioinformatics analysis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol* , 2021 , 60(3) : 480-486. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.03.016.
- [21] Yuan J , Zhang G , Li X , et al. Knocking down USP39 inhibits the growth and metastasis of non-small-cell lung cancer cells through activating the p53 pathway [J]. *Int J Mol Sci* , 2020 , 21(23) : 8949-8956. DOI: 10.3390/ijms21238949.
- [22] 王旭东,吴亮,李轶,等. HSPH1 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. *传染病信息* , 2023 , 36(3) : 199-207. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.03.002.

(收稿日期: 2025-11-23)

作者·编者·读者

关于不法人员冒充《疑难病杂志》编辑部进行论文核查的紧急声明

近日,接到不少作者来电来信,反映有人借落实《学术出版规范 期刊学术不端行为界定》标准、规范期刊管理之机,以《疑难病杂志》编辑部之名,冒充我刊人员联系近期在本刊刊载过论文的作者,限期提交论文基础研究支撑材料,含原始数据、研究概况说明与合规等相关文件材料。此为虚假信息,希望广大作者提高警惕,严防上当受骗。为此,疑难病杂志社紧急声明如下:

1. 本刊从未设置备用联系邮箱,也无任何工作微信号,也未委托任何个人、机构进行上述相关工作。
2. 本刊对论文在审稿时发现缺少伦理证明或质疑研究数据时,即在审稿期间以退修形式要求作者完善数据和补充伦理证明,出版后不再索要。
3. 如发现有人向作者限期索要相关材料,千万不要提供,应及时与编辑部联系,唯一电话: 0311-85901735,唯一邮箱: ynbzz@163.com。
4. 本刊对欺骗作者的事件,一经发现即报案处理。

疑难病杂志社