

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.001

肺肿瘤专题

非小细胞肺癌组织 FIGNL1、UCHL3 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床预后意义

李良鹏 杨小兵 时俊峰 郑琳 马志飞



基金项目: 江苏省医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2025-545)

作者单位: 210006 南京 南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科(李良鹏、郑琳、马志飞) 病理科(杨小兵) , 肿瘤科(时俊峰)

通信作者: 马志飞 ,E-mail: zhfma311@ 163.com

【摘要】 目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC) 组织中 Fidgetin 样因子 1(FIGNL1) 、泛素羧基末端水解酶 L3(UCHL3) 的表达, 分析两者与同源重组修复基因人乳腺癌易感基因 1(BRCA1) 、切除修复交叉互补基因 1(ERCC1) mRNA 的相关性及预后意义。方法 选取 2018 年 6 月—2021 年 6 月南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科收治的 NSCLC 患者 148 例的手术样本。采用免疫组化检测 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达, qPCR 检测癌旁组织与癌组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达; 应用癌症基因组图谱(TCGA) 数据库分析 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达; 采用 Pearson 相关分析 FIGNL1、UCHL3 mRNA 表达与 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。结果 TCGA 数据库分析显示, NSCLC 癌组织 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 表达均高于癌旁组织($t/P=11.630/<0.001, 18.582/<0.001, 10.721/<0.001, 6.716/<0.001$); qPCR 检测结果显示, NSCLC 癌组织 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 表达均高于癌旁组织($t/P=44.234/<0.001, 36.435/<0.001, 49.040/<0.001, 38.602/<0.001$); TCGA 数据分析结果显示, NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关(FIGNL1: $r/P=0.724/<0.001, 0.637/<0.001$; UCHL3: $r/P=0.506/<0.001, 0.550/<0.001$); Pearson 相关分析证实, NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关(FIGNL1: $r/P=0.661/<0.001, 0.589/<0.001$, UCHL3: $r/P=0.710/<0.001, 0.632/<0.001$); NSCLC 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=120.311/<0.001, 115.558/<0.001$); 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期的 NSCLC 患者癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期的患者(FIGNL1: $\chi^2/P=7.801/0.005, 19.592/<0.001$; UCHL3: $\chi^2/P=6.891/<0.009, 14.520/<0.001$); FIGNL1、UCHL3 阳性组 3 年平均生存时间低于阴性组(Log-Rank $\chi^2/P=13.627/<0.001, 11.342/<0.001$); 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期、FIGNL1 阳性、UCHL3 阳性是 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素 [HR(95% CI) = 1.298(1.082~1.559) , 1.330(1.080~1.637) , 1.189(1.020~1.385) , 1.240(1.001~1.535)]。结论 FIGNL1、UCHL3 在 NSCLC 癌组织中表达上调, 且与同源重组修复基因表达水平呈正相关, 可能成为评估 NSCLC 患者预后的新型分子标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; Fidgetin 样因子 1; 泛素羧基末端水解酶 L3; 同源重组修复基因; 预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

The FIGNL1, UCHL3 expression in non-small cell lung cancer tissues and correlation with homologous recombination repair genes and clinical prognostic significance Li Liangpeng^{*}, Yang Xiaobing, Shi Junfeng, Zheng Lin, Ma Zhifei.

^{*} Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing Medical University Affiliated Nanjing Hospital/Nanjing First Hospital, Jiangsu Nanjing 210006, China

Funding program: Jiangsu Hospital Management Innovation Research Project (JSYGY-3-2025-545)

Corresponding author: Ma Zhifei, E-mail: zhfma311@ 163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of fidgetin like factor 1 (FIGNL1) and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L3 (UCHL3) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues, and to analyze their correlation with homologous recombination repair genes and prognostic significance. **Methods** A total of 148 NSCLC patients from the Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital) were collected

from June 2018 to June 2021. TCGA database data and qPCR experiments were used to detect the expression of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) mRNA, and excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) mRNA. Pearson correlation analysis was used for correlation assessment. FIGNL1 and UCHL3 proteins were detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier curves and multivariate Cox regression analysis were used to investigate the impact of FIGNL1 and UCHL3 protein expression on prognosis. **Results** TCGA database and qPCR experiments showed that the expression levels of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, BRCA1 mRNA, and ERCC1 mRNA in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($t/P=11.630/<0.001, 18.582/<0.001, 10.721/<0.001, 6.716/<0.001; 44.234/<0.001, 36.435/<0.001, 49.040/<0.001, 38.602/<0.001$). The expression levels of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, BRCA1 mRNA, and ERCC1 mRNA in NSCLC tissues were positively correlated with each other ($r=0.661, 0.589; 0.710, 0.632, \text{all } P<0.001$). The positive rates of FIGNL1 and UCHL3 in NSCLC cancer tissues were 72.97% (108/148) and 68.92% (102/148), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (9.46% [15/148] and 8.11% [12/148]) ($\chi^2=120.31, 115.56, \text{both } P<0.001$). The positive rates of FIGNL1 and UCHL3 in cancer tissues were significantly higher in patients with TNM stage III A and lymph node metastasis than in those with stage I - II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P=19.592/<0.001, 7.801/0.005, 14.520/<0.001, 6.891/0.009$). The mean 3-year survival time of the FIGNL1-positive group was (28.97 ± 0.95) months, which was significantly lower than that of the negative group (34.11 ± 0.75) months (Log-rank $\chi^2=13.627, P<0.001$). The mean 3-year survival time of the UCHL3-positive group was (28.72 ± 0.96) months, which was significantly lower than that of the negative group (34.67 ± 0.51) months (Log-rank $\chi^2=11.342, P<0.001$). FIGNL1 positivity, UCHL3 positivity, TNM stage III A, and lymph node metastasis were independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients [HR (95%CI)=1.330 (1.080-1.637), 1.298 (1.082-1.559), 1.189 (1.020-1.385), 1.240 (1.001-1.535)]. **Conclusion** The upregulation of FIGNL1 and UCHL3 expression in NSCLC is associated with the expression of homologous recombination repair genes. These proteins may serve as novel tumor markers for prognostic evaluation of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Fidgetin like factor 1; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L3; Homologous recombination repair gene; Prognosis

肺癌是全球范围内发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%^[1]。尽管近年来肺癌治疗取得了一定进展,但患者5年生存率仍不足20%^[2]。同源重组修复是DNA双链断裂修复的核心通路,其功能缺陷与肿瘤的发生密切相关^[3]。Fidgetin样因子1(Fidgetin like 1, FIGNL1)是一种ATP依赖的蛋白酶,其结构包含典型的ATP结合域和底物识别域^[4]。研究表明,在乳腺癌和卵巢癌中,FIGNL1的表达上调可通过参与DNA修复过程促进肿瘤化疗抵抗的发生^[5]。泛素羧基末端水解酶L3(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3, UCHL3)含有保守的半胱氨酸和组氨酸残基,参与调节蛋白稳定性。研究显示,UCHL3在结直肠癌和宫颈癌中呈高表达,与肿瘤增殖及化疗耐药关系密切^[6]。目前,尚无研究系统分析NSCLC组织中FIGNL1和UCHL3的表达及其在预后评估中的潜力。本研究旨在通过检测NSCLC组织中FIGNL1和UCHL3的表达水平,分析其与同源重组修复相关基因人乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementary gene 1, ERCC1)表达的相关性,并进一步探讨其作为预后标志物的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年6月—2021年6月南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科收治的NSCLC患者148例的手术样本。患者中男86例,女62例;年龄≥60岁88例, <60岁60例;病程6~48(15.12±6.35)d;基础病:高血压30例,糖尿病17例;吸烟史27例,饮酒史25例;均无明显诱因;均无明显家族遗传史;鳞癌48例,腺癌100例;高中分化94例,低分化54例;TNM分期:I~II期92例, III A期56例;淋巴结转移48例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2018051103),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经组织病理学确诊为原发性NSCLC;②接受根治性手术;③术前未接受任何新辅助放疗、化疗或免疫治疗;④拥有完整的临床病理资料。(2)排除标准:①患有其他活动性恶性肿瘤或有其他恶性肿瘤病史的患者;②术前接受过新辅助治疗;③临床病理及随访资料不全;④围手术期(术后30d内)死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组化检测 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达:将癌和癌旁组织样本用甲醛溶液固定、石蜡包埋,连续切片,层厚4 μm。切片经二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,采

用 EDTA (pH 8.0) 缓冲液进行热诱导表位修复,100℃ 10 min,3% H₂O₂ 溶液孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶。一抗 4℃ 过夜孵育,FIGNL1 抗体(杭州华安生物技术有限公司,货号 ET1702-10,稀释度 1:100),UCHL3 抗体(美国 Proteintech 公司,货号 14944-1-AP,稀释度 1:50)。滴加 HRP 标记的二抗,室温孵育 30 min,使用 DAB 显色试剂盒(北京索莱宝生物科技公司,货号 DA1010)显微镜下控制显色时间。苏木精复染细胞核,中性树胶封片。染色程度计分:无色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;阳性细胞百分比计分:≤25% 1 分;26%~50% 2 分;51%~100% 3 分。2 项评分乘积>2 分为阳性,≤2 分为阴性。

1.3.2 qPCR 检测癌旁组织与癌组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达:将组织样本研磨,应用 TRIZOL 法提取总 RNA。使用 NanoDrop 超微量分光光度计检测 RNA 浓度及纯度,A260/A280 比值为 1.8~2.1。以 1 μg 总 RNA 作为模板,使用 PrimeScript™ 逆转录试剂盒(日本 TAKARA 公司,货号 RR037A),逆转录合成 cDNA。引物序列通过 Primer 3.0 软件自行设计,应用 NCBI Primer-BLAST 比对。引物序列:FIGNL1 上游引物 5'-TACTTCGCAATTACATCTGGCAT-3',下游引物 5'-GGGAAATCTCAGAGTTTGCCC-3';UCHL3 上游引物 5'-CAGGTCTGTGCTACCAAAGT-3',下游引物 5'-AGACTGCCACTTGTCACTATCT-3';BRCA1 上游引物 5'-TCAGTGGTAATCCATAAGGAGGC-3',下游引物 5'-TTGGTCCGGTCTCGATCA-3';ERCC1 上游引物 5'-AGAACGAGCCAGATACCTGGA-3',下游引物 5'-GCTTCCGCCATCTAATTCAT-3';GAPDH 上游引物 5'-TAGATGGGCGGAAGCCATTTC-3',下游引物 5'-AGGGTCCGCTCCATAAAC-3'。反应体系:cDNA 模板 1 μl,上下游引物各 0.5 μl,SYBR Green Master Mix 10 μl,无酶水 3 μl。反应程序:预变性 95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 34 s,循环反应 40 次。以 GAPDH 为内参基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 的相对表达水平。

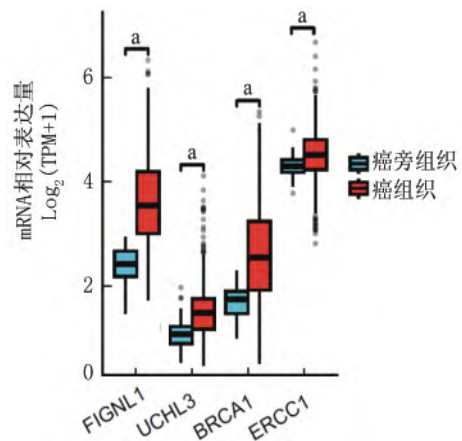
1.3.3 随访情况:以患者接受根治性手术的日期作为随访的起始点,采用门诊复查、电话随访的方式,术后前 2 年每 3~6 个月返院复查 1 次,第 3 年每 6 个月 1 次。随访截至 2024 年 7 月。复查内容包括体格检查、胸部 CT、腹部超声或 CT、肿瘤标志物等。随访信息:是否存活,死亡时间及死亡原因。总生存期为从手术日期到因任何原因死亡的时间间隔。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计

数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ² 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;采用 Pearson 相关分析 FIGNL1、UCHL3 mRNA 表达与同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 曲线分析 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 数据库中 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 mRNA 表达比较 TCGA 数据库分析显示,与癌旁组织比较,NSCLC 癌组织 FIGNL1 mRNA (3.51±0.89 vs. 2.50±0.46)、UCHL3 mRNA (1.62±0.39 vs.0.91±0.23)、BRCA1 mRNA (2.82±0.89 vs. 1.89±0.44)、ERCC1 mRNA (4.54±0.51 vs. 4.20±0.40) 均升高(*t*/*P* = 11.630/<0.001、18.582/<0.001、10.721/<0.001、6.716/<0.001) 见图 1。本研究 qPCR 实验结果显示,NSCLC 癌组织 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA、BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均高于癌旁组织(*P*<0.001) 见表 1。



注:与癌旁组织比较,^a*P*<0.05。

图 1 TCGA 数据库中 NSCLC 癌组织和癌旁组织 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复基因表达比较

Fig.1 Comparison of FIGNL1, UCHL3 mRNA and homologous recombination repair gene expression in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues in the TCGA database

2.2 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与同源重组修复基因的相关性分析 TCGA 数据分析结果显示,NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关 (FIGNL1: *r*/*P* = 0.724/<0.001、0.637/<0.001; UCHL3:

$r/P=0.506/<0.001,0.550/<0.001$)。本研究经 Pearson 相关分析进一步证实,NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关(FIGNL1: $r/P=0.661/<0.001,0.589/<0.001$, UCHL3: $r/P=0.710/<0.001,0.632/<0.001$)。

2.3 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达比较 NSCLC 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率分别为 72.97%(108/148) 、68.92%(102/148) ,高于癌旁组织的 9.46%(15/148) 、8.11%(12/148) ,差异有统计学意义 ($\chi^2/P=120.311/<0.001,115.558/<0.001$) ,见图 2。

2.4 NSCLC 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期的 NSCLC 患者癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期的患者 ($P<0.01$) ,见表 2。

2.5 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者预后的影响 随访中,NSCLC 患者死亡 71 例,其中 FIGNL1 阳性组死亡 58 例,阴性组死亡 13 例; UCHL3 阳性组死亡 60 例,阴性组死亡 11 例。FIGNL1、UCHL3 阳性组 3 年平均生存时间分别为(28.97±

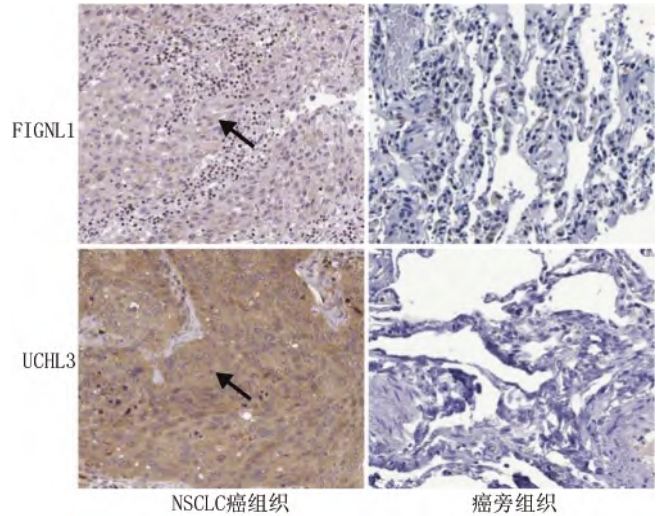


图 2 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达比较(免疫组化染色 ×200)

Fig.2 Comparison of FIGNL1 and UCHL3 protein expressions in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues (Immunohistochemistry , × 200)

0.95) 个月、(28.72±0.96) 个月,分别低于阴性组的(34.11±0.75) 个月、(34.67±0.51) 个月,差异均有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=13.627,11.342$, P 均 <0.001) 。

表 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复基因表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 qPCR was used to verify the comparison of FIGNL1 , UCHL3 mRNA and homologous recombination repair gene expression in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues

组别	例数	FIGNL1 mRNA	UCHL3 mRNA	BRCA1 mRNA	ERCC1 mRNA
癌旁组织	148	1.02±0.23	0.94±0.30	0.98±0.26	0.95±0.24
癌组织	148	2.89±0.46	2.39±0.38	3.11±0.46	3.03±0.61
t 值		44.234	36.435	49.040	38.602
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 NSCLC 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.2 The differences in the expression of FIGNL1 and UCHL3 proteins in NSCLC cancer tissues under different clinicopathological characteristics

项目	例数	FIGNL1 阳性	χ^2 值	P 值	UCHL3 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	86	62(72.09)	0.326	61(70.93)	0.388	0.534
	女	62	42(67.74)				
年龄	<60 岁	60	41(68.33)	1.101	37(61.67)	2.478	0.115
	≥60 岁	88	67(76.14)				
病理类型	腺癌	100	67(67.00)	1.578	70(70.00)	0.168	0.682
	鳞癌	48	37(77.08)				
分化程度	高中分化	94	64(68.09)	0.589	61(64.89)	1.949	0.163
	低分化	54	40(74.07)				
肿瘤直径	<3 cm	83	55(66.27)	1.451	54(65.06)	1.314	0.252
	≥3 cm	65	49(75.38)				
淋巴结转移	有	48	41(85.42)	7.801	40(83.33)	6.891	0.009
	无	100	63(63.00)				
TNM 分期	I ~ II 期	92	54(58.70)	19.592	53(57.61)	14.520	<0.001
	III A 期	56	50(89.29)				

2.6 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素 以 NSCLC 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、TNM 分期(赋值:1=ⅢA 期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、FIGNL1(赋值:1=阳性,0=阴性)、UCHL3(赋值:1=阳性,0=阴性)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期、FIGNL1 阳性、UCHL3 阳性是 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$)见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素
Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors on the prognosis of NSCLC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
淋巴结转移	0.261	0.093	7.876	<0.001	1.298	1.082~1.559
TNM 分期ⅢA 期	0.285	0.106	7.229	<0.001	1.330	1.080~1.637
FIGNL1 阳性	0.173	0.078	4.919	<0.001	1.189	1.020~1.385
UCHL3 阳性	0.215	0.109	3.890	<0.001	1.240	1.001~1.535

3 讨论

目前 NSCLC 的预后评估主要依赖 TNM 分期、组织学类型和分子标志物(如 EGFR、ALK 突变等)等。但现有标志物未能全面反映 NSCLC 的生物学行为,相同 TNM 分期的 NSCLC 患者预后差异较大,特别是 DNA 损伤修复通路的异常在肿瘤进展和治疗抵抗中的作用尚未被充分挖掘^[7]。既往研究表明,肺癌中存在同源重组修复相关基因的突变或表达异常,在肺癌预后评估和治疗反应预测中发挥重要作用^[8]。因此,探索新的分子标志物以优化预后分层和指导个体化治疗具有重要意义。

FIGNL1 是一种进化上保守的 ATP 酶,结构包含典型的 AAA-ATP 酶结构域,能够水解 ATP,为蛋白质复合物的解离提供能量。研究表明,结直肠癌、卵巢癌等肿瘤中 FIGNL1 表达上调,其能促进 DNA 损伤修复,促进癌细胞增殖及放化疗治疗抵抗的发生^[9]。本研究中,NSCLC 癌组织中 FIGNL1 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,这与既往学者发现肺癌细胞系 H1299、A549 中表达上调的结果一致,该研究证实 FIGNL1 可以促进肺癌细胞 G1 期向 S 期的转换,促进癌细胞的恶性增殖^[10]。本研究中,FIGNL1 与更晚的 TNM 分期和淋巴结转移密切相关。研究表明,肝癌细胞中 FIGNL1 能够与细胞外基质受体相互作用,上调透明质酸介导的运动受体的表达,促进癌细胞的增殖、迁移,并抑制细胞凋亡,导致肿瘤进展^[11]。本研究显示,FIGNL1 与同源重组修复通路相关基因表达呈显著正

相关。表明 NSCLC 中 FIGNL1 的表达上调可增强癌细胞的同源重组修复能力,修复化疗或放疗引起的 DNA 双链断裂,导致放化疗治疗抵抗和疾病进展^[12]。与 Meng 等^[13]在肺腺癌中的基础研究结论一致,该研究发现敲低 FIGNL1 可增加顺铂诱导的 DNA 损伤,抑制肺癌细胞的过度增殖。其机制可能是,FIGNL1 作为一种 ATP 依赖的蛋白酶,其能与 DNA 双链修复蛋白 51 的 N 末端结合,提高癌细胞同源重组修复效率,维持基因组的稳定性,降低放化疗治疗的疗效^[14]。本研究通过生存分析也证实,FIGNL1 阳性是 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素。分析其原因,FIGNL1 作为一种 ATP 酶,参与维持同源重组修复通路保真性和效率,以应对内源性 DNA 损伤、维持基因组相对稳定,从而获得生存和增殖优势。研究表明,FIGNL1 通过促进同源重组修复,存活的癌细胞积累更多的基因突变,增强肿瘤的异质性和恶性程度,导致肿瘤进展^[14]。另外,FIGNL1 能够通过促进 DNA 修复,增强癌细胞对以 DNA 为靶点的铂类化疗药物产生固有耐药性,导致治疗失败和肿瘤早期复发^[15]。

UCHL3 属于去泛素化酶家族中泛素 C 端水解酶亚家族成员,具有木瓜蛋白酶样催化结构域,切割泛素分子 C 末端的肽键或异肽键,维持蛋白质稳定性。研究表明,UCHL3 在甲状腺癌、乳腺癌中过表达,通过去泛素化并稳定转录因子 YAP,激活 Hippo 信号通路下游促增殖基因的表达,驱动肿瘤进展^[16]。本研究中,UCHL3 在 NSCLC 癌组织中高表达,并与更晚的 TNM 分期和淋巴结转移密切相关。NSCLC 中 UCHL3 的表达受上游非编码 RNA 的调控。有学者通过功能实验进行验证,NSCLC 癌细胞中 LINC00665 表达升高,其作为分子海绵结合 miR-582-5p,上调 miR-582-5p 下游靶基因 UCHL3 的表达,UCHL3 通过去泛素化稳定芳基羟受体蛋白,上调 PD-L1 的表达,促进肿瘤免疫逃逸^[17]。此外,UCHL3 的表达还能够与 Snail 相互作用,增加 Snail 的稳定性,促进癌细胞上皮间质转化,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭^[18]。本研究显示,FIGNL1 与同源重组修复通路相关基因表达呈显著正相关。分析其原因,UCHL3 是同源重组修复通路的关键调控因子,其能够直接去泛素化同源重组修复通路的核心蛋白,如 BRCA1、RAD51 等,维持这些蛋白的稳定性和其在 DNA 损伤位点的聚集,促进同源重组修复过程^[19]。本研究的生存分析表明,UCHL3 阳性是影响 NSCLC 不良预后的独立危险因素。有研究表明,UCHL3 可能通过去泛素化稳定 PD-L1 蛋白参与 NSCLC 发展,但未深入探讨其与预后的关系^[17]。本研究在 NSCLC 中明

确 UCHL3 高表达的预后预测价值 并为其促癌机制提供了新的视角 即可能通过促进同源重组修复过程实现促进肿瘤进展 导致患者不良预后。分析其原因, UCHL3 的表达通过稳定同源重组修复通路中的关键元件 增强肿瘤细胞化疗和放疗所致 DNA 损伤修复能力 介导铂类药物耐药和放疗抵抗的形成 导致不良预后。研究表明, 胶质瘤中 UCHL3 能够与聚合酶 Delta 亚基 4 相互作用, 去泛素化并稳定聚合酶 Delta 亚基 4 的表达, 增强癌细胞的自我更新能力及放疗抵抗能力, 体外和体内试验均表明 特异性的 UCHL3 小分子抑制剂靶向抑制 UCHL3 能够抑制同源重组和非同源末端连接过程 增强放疗治疗的效果^[20]。

4 结 论

综上所述, FIGNL1、UCHL3 在 NSCLC 癌组织中的表达升高, 与 TNM 分期、淋巴结转移相关, 在 NSCLC 的发生发展中可能起促癌作用。此外, FIGNL1 和 UCHL3 的表达与同源重组修复基因 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 水平呈正相关, 二者可能通过提高同源重组修复效率来发挥其生物学效应。再次, FIGNL1 和 UCHL3 的阳性表达预示 NSCLC 患者较短总生存期, 未来通过检测这两个蛋白的表达水平, 有望成为优化 NSCLC 预后分层的新型、有效的生物标志物。但本研究是一项单中心研究, 可能存在选择偏倚和信息偏倚, 未来将开展前瞻性、多中心研究, 验证 FIGNL1 和 UCHL3 作为预后和预测性生物标志物的临床效用。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李良鹏: 设计研究方案 实施研究过程 论文撰写; 杨小北: 实施研究过程 数据收集、分析整理; 时俊峰: 实施研究过程 资料搜集整理 论文修改; 郑琳: 进行统计学分析; 马志飞: 提出研究方向、研究思路

参考文献

[1] Rahal Z, El DR, Moghaddam SJ, et al. Tumour and microenvironment crosstalk in NSCLC progression and response to therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22 (7): 463-482. DOI: 10.1038/s41571-025-01021-1.

[2] 王敏, 常宁, 张勇, 等. 晚期非小细胞肺癌患者接受盐酸安罗替尼一线和二线治疗的近期疗效观察 [J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(1): 80-84. DOI: 10.13276/j.issn.2097-4656.2024.01.016.

[3] Doig KD, Fellowes AP, Fox SB. Homologous recombination repair deficiency: An overview for pathologists [J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(3): 1000-1019. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100049.

[4] Pinedo-Carpio E, Dessapt J, Beneyton A, et al. FIRR M cooperates with FIGNL1 to promote RAD51 disassembly during DNA repair [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(32): 4082-4098. DOI: 10.1126/sciadv.adf4082.

[5] 许齐, 贺业淞, 张骥, 等. 去泛素化酶 UCHL3 在癌症中的作用 [J]. *西南医科大学学报*, 2025, 48(4): 435-440. DOI: 10.3969/j.

issn.2096-3351.2025.04.017.

[6] 焦圣元, 高巧慧, 达飞, 等. 缺氧诱导的 UCHL5 增强宫颈癌 HeLa 细胞辐射抗性 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(1): 31-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202010021-000011.

[7] 刘俊霞, 王朝霞. 长非编码 RNA 在非小细胞肺癌治疗抵抗中的作用及机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24): 4414-4418. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.24.034.

[8] 王文茜, 李洁瑶, 陈飞帆, 等. 同源重组修复基因突变对晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗疗效和预后的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(7): 700-706. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.009.

[9] Xu Y, Shen Y, Zhang C, et al. Exploring the effect of fidgetin-like 1 on colorectal cancer through tissue chip and in vitro experiments [J]. *Balkan Med J*, 2024, 41(6): 491-498. DOI: 10.4274/balkanmedj.

[10] Li M, Rui Y, Peng W, et al. FIGNL1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation [J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(1): 83-99. DOI: 10.3892/ijo.2020.5154.

[11] Wang J, Sun L, Liu Y, et al. FIGNL1 promotes hepatocellular carcinoma formation via remodeling ECM-receptor interaction pathway mediated by HMMR [J]. *Curr Gene Ther*, 2024, 24(3): 249-263. DOI: 10.2174/0115665232274223231017052707.

[12] Zainu A, Dupaigne P, Bouchouika S, et al. FIGNL1-FIRRM is essential for meiotic recombination and prevents DNA damage-independent RAD51 and DMC1 loading [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7015-7024. DOI: 10.1038/s41467-024-51458-8.

[13] Meng C, Yang Y, Ren P, et al. FIGNL1 is a potential biomarker of cisplatin resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2022, 37(3): 260-269. DOI: 10.1177/03936155221110249.

[14] Carver A, Yu TY, Yates LA, et al. Molecular basis of FIGNL1 in dissociating RAD51 from DNA and chromatin [J]. *Science*, 2025, 387(6732): 426-431. DOI: 10.1126/science.adr7920.

[15] Zhang Q, Fan J, Xu W, et al. The FLIP-FIGNL1 complex regulates the dissociation of RAD51/DMC1 in homologous recombination and replication fork restart [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(16): 8606-8622. DOI: 10.1093/nar/gkad596.

[16] Tang J, Yang Q, Mao C, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL3 promotes anaplastic thyroid cancer progression and metastasis through Hippo signaling pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1247-1259. DOI: 10.1038/s41418-023-01134-z.

[17] Xu LM, Yuan YJ, Yu H, et al. LINC00665 knockdown confers sensitivity in irradiated non-small cell lung cancer cells through the miR-582-5p/UCHL3/AhR axis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 350. DOI: 10.1186/s12967-022-03516-2.

[18] Yang Z, Wei W, Nie D, et al. UCHL3 regulates snail stability and promotes epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer [J]. *Cytotechnology*, 2025, 77(4): 152-159. DOI: 10.1007/s10616-025-00811-w.

[19] Xu Z, Zhang N, Shi L. Potential roles of UCH family deubiquitinases in tumorigenesis and chemical inhibitors developed against them [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(6): 2666-2694. DOI: 10.62347/OEAGE2648.

[20] Fan L, You H, Jiang X, et al. UCHL3 induces radiation resistance and acquisition of mesenchymal phenotypes by deubiquitinating POLD4 in glioma stem cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 247-256. DOI: 10.1007/s00018-024-05265-5.

(收稿日期: 2025-09-25)