

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.002

消化系统肿瘤专题

食管癌组织 NETO2、RGS16 表达与临床病理特征及预后的关系

刘宗志,牛磊,霍承瑜,张艳娇,韩文强



基金项目:首都卫生发展科研专项项目(2020-2Z-7043)

作者单位:100123 北京民航总医院/北京大学民航临床医学院心胸外科

通信作者:张艳娇,E-mail:dr.zhangyanjiao@qq.com

【摘要】目的 研究食管癌中唾样蛋白 2(NETO2)、G 蛋白信号调节子 16(RGS16)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法** 回顾性选取 2018 年 6 月—2021 年 5 月北京民航总医院/北京大学民航临床医学院心胸外科手术治疗食管癌患者 110 例。采用 qPCR 及免疫组化检测组织中 NETO2、RGS16 mRNA 和蛋白表达;采用受试者工作特征曲线分析 NETO2、RGS16 mRNA 对食管癌的预后评估价值;采用 Kaplan-Meier 曲线分析 NETO2、RGS16 mRNA 对食管癌预后的影响;Cox 回归分析影响食管癌预后的因素。**结果** 食管癌组织中 NETO2、RGS16 阳性率为 83.64% (92/110)、85.45% (94/110),高于癌旁组织 10.91% (12/110)、9.09% (10/110) ($\chi^2 = 238.030, 262.428, P$ 均 < 0.001)。食管癌组织中 NETO2、RGS16 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t = 23.900, 24.084, P$ 均 < 0.001)。TNM 分期 III 期食管癌组织中 NETO2、RGS16 mRNA 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期的癌组织 ($t/P = 8.784/ < 0.001, 12.226/ < 0.001$); NETO2、RGS16 及二者联合预测食管癌患者预后价值的 AUC 分别为 0.849、0.825 及 0.911,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z = 4.115, 4.672, P$ 均 < 0.001)。NETO2 高表达组食管癌患者 3 年生存率为 38.46% (20/52),低于低表达组患者 75.86% (44/58) (Log Rank $\chi^2 = 18.760, P < 0.001$); RGS16 高表达组食管癌患者 3 年生存率为 44.00% (22/50),低于低表达组患者 70.00% (42/60) (Log Rank $\chi^2 = 9.982, P = 0.002$)。TNM 分期 III 期、NETO2、RGS16 高表达是影响食管癌患者预后的危险因素 [$HR(95\% CI) = 1.730(1.434 \sim 2.099), 1.898(1.331 \sim 2.707), 2.060(1.921 \sim 2.279)$]。**结论** 食管癌中 NETO2、RGS16 表达升高,两者均与 TNM 分期有关,是新的评估食管癌预后的标志物。

【关键词】 食管癌;唾样蛋白 2;G 蛋白信号调节子 16;预后**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A

The expression of NETO2 and RGS16 in esophageal cancer tissue and their relationship with clinical pathological characteristics and prognosis Liu Zongzhi, Niu Lei, Huo Chengyu, Zhang Yanjiao, Han Wenqiang. Department of Cardio-Thoracic Surgery, Beijing Civil Aviation General Hospital (Peking University School of Civil Aviation Clinical Medicine), Beijing 100123, China

Funding program: Capital Health Development Research Project (2020-2Z-7043)

Corresponding author: Zhang Yanjiao, E-mail: dr.zhangyanjiao@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of salivary like protein 2 (NETO2), G protein signal regulator 16 (RGS16) in esophageal cancer and clinical pathological features and prognosis. **Methods** One hundred and ten patients with esophageal cancer treated with Cardiothoracic Surgery at Beijing Civil Aviation General Hospital (Peking University School of Civil Aviation Clinical Medicine) from June 2018 to May 2021 were collected. Immunohistochemistry and qPCR were used to detect the mRNA and protein expression of NETO2 and RGS16 in tissues. The prognostic evaluation value of NETO2 and RGS16 mRNA in esophageal cancer was analyzed using receiver operating characteristic curves. Kaplan Meier curves and COX regression analysis were used to analyze the impact of NETO2 and RGS16 mRNA on the prognosis of esophageal cancer. **Results** The positive rates of NETO2 and RGS16 in esophageal cancer tissues were 83.64% (92/110) and 85.45% (94/110), respectively, which were higher than those in adjacent tissues by 10.91% (12/110) and 9.09% (10/110) ($\chi^2 = 238.030, 262.428, all P < 0.001$). The expression levels of NETO2 and RGS16 mRNA in esophageal cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($t = 238.030, 262.428, all P < 0.001$). The

positivity rates of NETO2 mRNA and RGS16 mRNA in TNM stage III esophageal cancer tissues were higher than those in TNM stage I - II cancer tissues, and the differences were statistically significant ($t/P=8.784/ < 0.001, 12.226/ < 0.001$). The AUC values of NETO2, RGS16, and their combination in predicting the prognosis of esophageal cancer patients were 0.849, 0.825, and 0.911, respectively. The combination of NETO2 and RGS16 showed better predictive efficacy than their individual predictions (and the differences were compared using the DeLong method) ($Z=4.115, 4.672, all P < 0.001$). The 3-year survival rate of esophageal cancer patients with high expression of NETO2 was 38.46% (20/52), lower than 75.86% (44/58) of patients with negative expression, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 18.760, P < 0.001$). The 3-year survival rates of esophageal cancer patients with RGS16 positivity were 44.00% (22/50), lower than 70.00% (42/60) of patients with negative expression, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 9.982, P = 0.002$). TNM stage III and NETO2/RGS16 positivity were factors affecting the prognosis of esophageal cancer patients [$HR(95\% CI) = 1.730(1.434 - 2.099), 1.898(1.331 - 2.707), 2.060(1.921 - 2.279)$]. **Conclusion** The expression of NETO2 and RGS16 is elevated in esophageal cancer, both of which are associated with TNM staging and serve as new prognostic markers for esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; Saliva like protein 2; G protein signal regulator 16; Prognosis

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,2020 年全球新增病例达 60 万,死亡例数 54 万^[1]。食管癌以食管鳞癌最为常见,目前主要采用手术、放化疗等治疗,但肿瘤复发和转移率较高^[2]。唾样蛋白 2 (neuropilin and tolloid like 2, NETO2) 属于 LDLa 和 CUB 结构域蛋白亚家族成员,参与脊椎动物神经兴奋突触的信号传导^[3]。研究表明,口腔鳞癌、黑色素瘤中 NETO2 表达上调,其能够促进钙信号通路基因的表达,诱导癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[4-5]。G 蛋白信号调节子 16 (regulator of G protein signaling 16, RGS16) 属于 G 蛋白信号调节因子家族成员,其能调节 G 蛋白 α 亚基的 GTP 酶活性,促进细胞增殖信号传导^[6]。研究表明,胶质瘤中 RGS16 表达上调,其通过激活表皮生长因子受体,诱导癌细胞恶性增殖,是新的预后评估标志物^[7]。目前食管癌中 NETO2、RGS16 的表达及临床意义尚不清楚,本研究通过检测食管癌组织中 NETO2、RGS16 的表达水平,分析两者对食管癌预后的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2018 年 6 月—2021 年 5 月北京民航总医院/北京大学民航临床医学院心胸外科手术的食管癌患者 110 例为研究对象。男 75 例,女 35 例;年龄 35 ~ 77 (57.64 ± 9.23) 岁;均无明显诱因;吸烟 32 例,饮酒 26 例;均无明显食管癌家族遗传史;TNM 分期: I ~ II 期 66 例, III 期 44 例;肿瘤分化程度:高中分化 72 例,低分化 38 例;肿瘤位置:上胸段 26 例,中胸段 50 例,下胸段 34 例;淋巴结转移 54 例。本研究通过医院伦理委员会审核(2021080912),患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原发性且初次

诊治的患者;②入院后行食管癌根治术,病理明确为食管鳞状细胞癌;③临床病例信息完整;④一般状况良好,KPS 评分 > 70 分。(2) 排除标准:①合并自身免疫疾病、凝血功能障碍者;②合并其他器官肿瘤;③行姑息治疗的患者;④围手术期因并发症死亡者;⑤妊娠、哺乳期女性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 NETO2、RGS16 蛋白水平检测:采用免疫组化检测。取病理科保存的食管癌和癌旁组织蜡块,切片后烤片 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,抗原热修复 100℃ 5 min,双氧水室温阻断 10 min,滴加 NETO2、RGS16 兔单克隆抗体(稀释比均为 1:100,均购自美国 abcam 公司,型号 ab119424, ab109288),4℃ 条件下孵育 16 h,二抗室温孵育 1 h,DAB 显色 5 min,苏木素复染,氨水反蓝,盐酸乙醇分化,梯度乙醇脱水,树胶封片,镜下观察染色情况(日本奥林巴斯公司,型号 BX31)。高倍镜下随机选择 5 个视野,进行染色强度评分(0 分:无染色;1 分:淡黄色;2 分:黄褐色)和阳性细胞染色百分比评分(0 分: $< 10\%$; 1 分: $11\% \sim 30\%$; 2 分: $31\% \sim 50\%$; 3 分: $\geq 51\%$)。两评分乘积 ≥ 2 分为阳性, < 2 分为阴性。

1.3.2 NETO2、RGS16 mRNA 表达检测:采用 qPCR 检测。取食管癌组织和癌旁组织标本各约 100 mg,采用研钵研磨,加入 Trizol 裂解细胞,采用氯仿-异丙醇提取组织 RNA,利用 DEPC 水溶解 RNA 沉淀。分光光度计测量 OD260/OD280,比值 1.8 ~ 2.0。将 RNA 产物逆转录合成 cDNA。引物由 Primer3.0 设计,由上海生工公司合成。程序:95℃ 5 min,95℃ 30 s,60℃ 34 s,共 40 个循环。严格依照 SYBR Premix ExTagII 试剂盒说明书(日本 TaKaRa 公司,RR820A)具体步骤操作,

仪器为 7500RealTime PCR 系统(美国赛默飞公司)。体系:SYBR qPCR Master Mix(2x)10 μl,上下游引物分别0.4 μl,ROX Reference Dye I 0.4 μl,cDNA 2 μl,DEPC 水 6.8 μl,共 20 μl。序列:NETO2 上游引物 5'-AGATGGGCCATTTGGTTTCTC-3',下游引物 5'-TGCTCGAAATCCCAGTCCTTC-3';RGS16 上游引物 5'-GCTGATGGAATAGTGCCTCT-3',下游引物 5'-CAGATGCAATCAACGGCTTGG-3';GAPDH 上游引物 5'-AGCCGTTGATTGCATCTGGAC-3',下游引物 5'-CGAAACCTGCTAAGCCGACTA-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 mRNA 的相对表达水平。

1.3.3 随访:患者出院后开始随访,以门诊和电话的方式进行,每 3 个月 1 次,共 3 年,随访截止时间为 2024 年 6 月 1 日。随访内容为患者生存状况、死亡时间及死因。随访终点为死亡或随访终止。

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/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NETO2、RGS16 mRNA 对食管癌患者预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线分析不同 NETO2、RGS16 mRNA 表达食管癌患者的预后差异;Cox 回归分析食管癌预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌中 NETO2、RGS16 蛋白水平 食管癌组织中 NETO2、RGS16 阳性染色位于细胞浆和细胞膜,部分位于细胞核,见图 1。食管癌组织中 NETO2、RGS16 阳性率分别为 83.64%(92/110)、85.45%(94/110),高于癌旁组织的 10.91%(12/110)、9.09%(10/

110)($\chi^2 = 238.030, 262.428, P$ 均 < 0.001)。

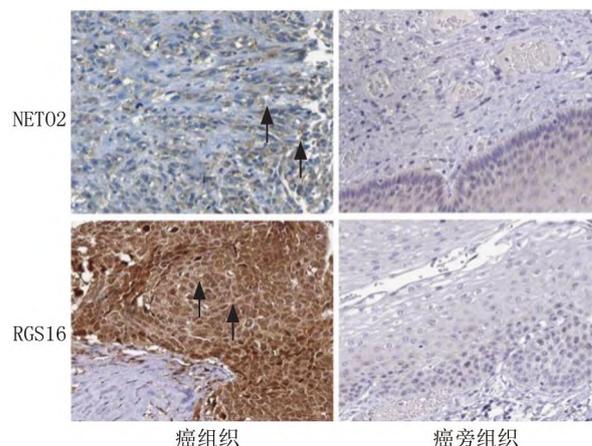


图 1 食管癌和癌旁组织 NETO2、RGS16 蛋白水平比较(免疫组化, ×200)

Fig. 1 Comparison of NETO2 and RGS16 protein levels between esophageal cancer and adjacent tissues (immunohistochemistry, × 200)

2.2 食管癌中 NETO2、RGS16 mRNA 表达 食管癌组织中 NETO2、RGS16 mRNA 表达量分别为 (2.45 ± 0.67) 、 (2.09 ± 0.54) , 高于癌旁组织的 (0.85 ± 0.21) 、 (0.79 ± 0.17) ($t = 23.900 / < 0.001, 24.084 / < 0.001$)。

2.3 食管癌中 NETO2、RGS16 mRNA 表达在不同临床病理特征中差异比较 TNM 分期 III 期食管癌组织中 NETO2、RGS16 mRNA 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期 ($P < 0.01$), 其他因素比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 NETO2、RGS16 mRNA 表达在不同食管癌临床病理特征中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of differences in mRNA expression of NETO2 and RGS16 in different clinical pathological characteristics of esophageal cancer

项目	例数	NETO2 mRNA	t 值	P 值	RGS16 mRNA	t 值	P 值	
性别	男	75	2.50 ± 0.61	1.209	0.229	2.15 ± 0.57	1.673	0.097
	女	35	2.34 ± 0.72			1.96 ± 0.52		
年龄	<60 岁	62	2.39 ± 0.63	1.093	0.277	2.01 ± 0.50	1.746	0.084
	≥60 岁	48	2.53 ± 0.71			2.19 ± 0.58		
TNM 分期	I ~ II 期	66	2.02 ± 0.59	8.784	<0.001	1.61 ± 0.42	12.226	<0.001
	III 期	44	3.10 ± 0.69			2.81 ± 0.61		
分化程度	高中分化	72	2.41 ± 0.63	0.894	0.397	2.05 ± 0.5	1.025	0.307
	低分化	38	2.53 ± 0.74			2.16 ± 0.58		
肿瘤位置	上胸段	26	2.41 ± 0.62	0.850	0.432	2.02 ± 0.51	0.703	0.497
	中胸段	50	2.46 ± 0.68			2.10 ± 0.55		
	下胸段	34	2.62 ± 0.70			2.19 ± 0.58		
淋巴结转移	54	2.57 ± 0.72	1.876	0.063	2.19 ± 0.56	1.942	0.055	

2.4 NETO2、RGS16 基因表达对食管癌患者预后的评估价值 绘制 NETO2、RGS16 基因表达对食管癌患者预后的评估价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:NETO2、RGS16 及二者联合预测食管癌患者预后的评估价值 AUC 分别为 0.849、0.825 及 0.911,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z = 4.115, 4.672, P$ 均 < 0.001),见表 2、图 2。

表 2 NETO2、RGS16 表达对食管癌患者预后的评估价值比较
Tab.2 Comparison of the prognostic value of NETO2 and RGS16 expression in esophageal cancer patients

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
NETO2	2.62	0.849	0.662 ~ 0.896	0.801	0.805	0.606
RGS16	2.13	0.825	0.767 ~ 0.861	0.794	0.796	0.590
二者联合		0.911	0.881 ~ 0.943	0.891	0.780	0.671

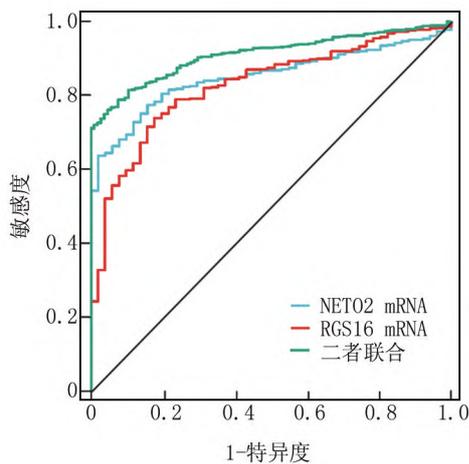


图 2 NETO2、RGS16 表达对食管癌患者预后评估价值的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of the prognostic value of NETO2 and RGS16 expression in esophageal cancer patients

2.5 不同 NETO2、RGS16 基因表达食管癌患者的预后差异 以 NETO2、RGS16 mRNA 的最佳截断值为临界值,分为 NETO2 高表达组 ($\geq 2.62, n = 52$) 和低表达组 ($< 2.62, n = 58$),RGS16 高表达组 ($\geq 2.13, n = 50$) 和低表达组 ($< 2.13, n = 60$)。NETO2 高表达组食管癌患者 3 年生存率为 38.46% (20/52),低于低表达组患者的 75.86% (44/58) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 18.760, P < 0.001$)。RGS16 高表达组食管癌患者 3 年生存率为 44.00% (22/50),低于低表达组患者的 70.00% (42/60) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 9.982, P = 0.002$),见图 3。

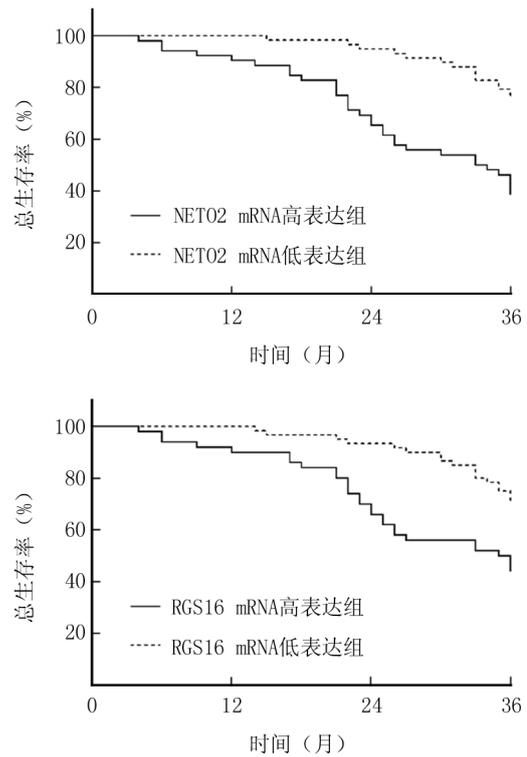


图 3 NETO2、RGS16 表达与食管癌患者生存预后的关系
Fig.3 Relationship between NETO2, RGS16 expression and survival prognosis of esophageal cancer patients

2.6 影响食管癌患者生存预后的多因素 Cox 回归分析 食管癌患者随访过程中,死亡 46 例,3 年总生存率为 58.19% (64/110)。以随访中食管癌患者的预后为因变量(死亡 = 1,存活 = 0, $t =$ 时间),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(包括 TNM 分期、NETO2、RGS16)为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 III 期、NETO2 表达高、RGS16 表达高是影响食管癌患者预后的危险因素 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 影响食管癌患者生存预后的多因素 Cox 回归分析
Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting the survival prognosis of esophageal cancer patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM III 期	0.566	0.196	9.276	< 0.001	1.730	1.434 ~ 2.099
NETO2 高	0.641	0.181	12.542	< 0.001	1.898	1.331 ~ 2.707
RGS16 高	0.717	0.214	12.696	< 0.001	2.060	1.921 ~ 2.279

3 讨论

食管癌是人类癌症相关死亡的主要原因之一,近年来我国食管癌发病率和病死率呈逐渐升高的趋势^[8]。虽然近年来,手术、放疗、化疗和分子靶向治疗

取得了显著进展,但食管癌患者的预后仍然较差,5 年生存率仅为 20% 左右^[9]。目前临床主要根据 TNM 分期指导食管癌的预后,但临床中不同食管癌患者的生存结局存在较大的异质性。寻找灵敏、特异的生物标志物,对于评估患者的生存情况、指导个性化治疗意义重大。

NETO2 又称为神经纤毛以及环状蛋白 2,是一种单跨膜糖蛋白,主要表达于神经组织,参与神经突触的信号传递。研究表明,骨肉瘤中 NETO2 的表达上调能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路,促进癌细胞的恶性转化及远处转移^[10]。本研究发现,食管癌中 NETO2 的表达显著上调,这与既往学者在人类基因组图谱数据库中研究结果一致^[11],但该研究仅在 mRNA 水平进行研究,本研究进一步在蛋白水平证实 NETO2 蛋白表达上调。食管癌中 NETO2 的表达上调与 NETO2 基因突变有关。研究表明,头颈部鳞癌中 NETO2 基因的扩增型突变导致 NETO2 mRNA 的表达上调,促进头颈部鳞癌的发生、发展^[11]。此外,有学者在鼻咽鳞癌中发现,长链非编码 RNA TTN-AS1 能与微小 RNA-876-5p 竞争性结合,继而招募移码突变体 1,增强 NETO2 mRNA 的表达,促进鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[12]。本研究发现,TNM 分期 III 期食管癌组织中 NETO2 mRNA 表达升高,提示 NETO2 的表达可能参与促进食管癌的进展。分析其原因,NETO2 的表达升高能够增强食管癌细胞的增殖及侵袭转移能力,促进肿瘤恶性进展,导致患者 TNM 分期升高。研究表明,食管癌中 NETO2 的表达上调能够磷酸化激活细胞外信号调节激酶通路,上调核因子红系 2 相关因子 2 的表达,诱导癌细胞的上皮间质转化,增强癌细胞的侵袭和转移能力,导致肿瘤分期升高^[13]。另有学者报道,胃癌中 NETO2 的表达能够激活 AKT 信号通路,促进核因子 κ B 进入细胞核,上调转录因子 Snail 的表达,癌细胞由上皮表型向间质表型转化,促进癌细胞的局部浸润和淋巴结转移^[14]。本研究中,NETO2 mRNA 对食管癌患者的死亡预后具有较高的评估价值,提示 NETO2 表达是新的评估食管癌预后标志物。笔者分析,NETO2 的表达上调能够促进癌细胞中信号传导与转录激活因子 3 的表达,增强癌细胞的增殖及侵袭能力,导致患者不良预后^[15]。此外,NETO2 的表达还能通过激活 Notch 通路,增强癌细胞的干性特征,导致癌细胞对放疗及化疗的抵抗性增加,降低术后辅助放化疗等治疗的疗效,引起患者不良预后。

RGS16 是 RGS 家族的成员,通过 GTP 酶加速蛋白水解 GTP,负性调节 G 蛋白偶联受体介导的信号传

导,与恶性肿瘤、神经退行性疾病及心血管疾病等相关,是新的疾病诊断和预后的生物标志物。研究表明,胃癌组织中 RGS16 的表达上调,其能促进癌细胞的侵袭和转移,导致患者不良生存预后,是新的预后相关标志物^[16]。本研究发现,食管癌组织中 RGS16 mRNA 和蛋白表达明显上调,与既往学者研究结果一致^[17],该研究在食管癌细胞中证实 RGS16 的表达上调能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路、黏着斑等信号通路,促进癌细胞的增殖,但该研究未能在组织蛋白水平对 RGS16 的表达进行验证。本研究在组织水平进一步证实食管癌中 RGS16 蛋白水平上调,食管癌中 RGS16 的表达受环状 RNA 的表达调控。研究表明,胰腺癌中 Circ-0047078 能够作为分子海绵结合 miR-11181,增加 RGS16 mRNA 的稳定性,促进癌细胞的增殖、侵袭,抑制癌细胞的凋亡,促进癌细胞的转移和神经侵犯^[18]。本研究中,TNM 分期 III 期的食管癌组织中 RGS16 mRNA 表达较高,表明 RGS16 参与食管癌的肿瘤进展。分析其机制,食管鳞癌细胞中 RGS16 的表达能够激活 Hippo 信号通路的信号传导,促进 Yes 相关蛋白进入细胞核,上调下游靶基因结缔组织生长因子的表达,导致肿瘤过度增殖^[19]。此外,黑色素瘤中 RGS16 的表达上调还能够与具有 IQ 结构域的 GTP 酶活化蛋白 1 相互作用,抑制 Ras 和 B-Raf 的募集,抑制 CD8⁺T 细胞的增殖及活化,并促进 CD8⁺T 细胞的凋亡,抑制 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤效应功能,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进肿瘤的恶性进展^[20]。本研究中,RGS16 mRNA 高表达的食管癌患者生存预后较差,且 RGS16 mRNA 对患者预后具有较高的评估价值。分析其原因,RGS16 的高表达能够直接激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,促进癌细胞的增殖和转移,引起患者不良生存预后^[21]。另有学者发现,对于 RGS16 高表达的头颈部鳞癌患者,肿瘤组织中的肿瘤浸润淋巴细胞明显减少,同时患者对他唑帕尼、喜树碱、长春新碱等化疗药物治疗的敏感性也显著降低,导致患者不良生存预后^[22]。

4 讨论

综上所述,食管癌中 NETO2、RGS16 表达升高,两者均与 TNM 分期有关,是新的评估食管癌预后的标志物。在临床工作中,可通过检测食管癌组织中 NETO2、RGS16 的表达情况,评估患者的生存预后,提高 TNM 分期对预后评估的准确性,从而制定合理的治疗及随访方案。本研究存在一定的局限性,虽然收集了食管癌患者临床病理信息,但是其他潜在的预后相关因素如心理因素、经济状况等未能完整收集,未来将设计多

中心、大样本临床试验进一步研究。此外, NETO2、RGS16 在食管癌中的具体作用机制还有待探索与验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘宗志:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;牛磊:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;霍承瑜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张艳娇:实施研究过程,资料搜集整理;韩文强:进行统计学分析

参考文献

[1] Liu CQ, Ma YL, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040 [J]. *Thorac Cancer*, 2023,14(1):3-11. DOI: 10.1111/1759-7714.14745.

[2] 毕昕,牛中喜,闫睿,等. 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(7):769-774. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.001.

[3] He L, Sun J, Gao Y, et al. Kainate receptor modulation by NETO2 [J]. *Nature*, 2021,599(7884):325-329. DOI: 10.1038/s41586-021-03936-y.

[4] 陆珣珣,韦曙平,韦富贵. NETO2 介导的 ERK 通路表达与口腔鳞状细胞癌转移和预后的关系[J]. *广东医学*, 2023,44(10):1223-1229. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.20230398.

[5] Zhu S, Zhang X, Guo Y, et al. NETO2 promotes melanoma progression via activation of the Ca(2+)/CaMKII signaling pathway [J]. *Front Med*, 2023,17(2):263-274. DOI: 10.1007/s11684-022-0935-0.

[6] Liu WB,Xie LY,Lu ZY,et al. Status and trends of RGS16 based on data visualization analysis: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024,103(7):36981-36991. DOI: 10.1097/MD.00000000000036981.

[7] Huang R, Li G, Zhao Z, et al. RGS16 promotes glioma progression and serves as a prognostic factor[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020,26(8):791-803. DOI: 10.1111/cns.13382.

[8] 崔浩亮,杨泽平,张燕婷,等. 1990—2019 年中国食管癌发病和死亡趋势的年龄-时期-队列分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2023,31(4):241-245. DOI:10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2023.04.001.

[9] 陶洪,吴福道,李海英,等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者临床疗效及患者生存期影响因素分析[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(8):794-797, 802. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.08.06.

[10] Wang X, Bian Z, Hou C, et al. Neuropilin and tolloid-like 2 regulates the progression of osteosarcoma [J]. *Gene*, 2021,768(8):145292-145306. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145292.

[11] 余长云,李金映,曹华. 基于数据挖掘分析 NETO2 基因在头颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019,27(18):

3223-3225. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2019.18.013.

[12] Chen X, Xu W, Ma Z, et al. TTN-AS1 accelerates the growth and migration of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting miR-876-5p/NETO2 [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24(8):535-546. DOI: 10.1016/j.omto.2021.11.009.

[13] Xu JC, Chen TY, Liao LT, et al. NETO2 promotes esophageal cancer progression by inducing proliferation and metastasis via PI3K/AKT and ERK pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2021,17(1):259-270. DOI: 10.7150/ijbs.53795.

[14] Liu JY, Jiang L, He T, et al. NETO2 promotes invasion and metastasis of gastric cancer cells via activation of PI3K/Akt/NF-kappaB/Snail axis and predicts outcome of the patients [J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(3):162-176. DOI: 10.1038/s41419-019-1388-5.

[15] Li Y, Zhang Y, Liu J. NETO2 promotes pancreatic cancer cell proliferation, invasion and migration via activation of the STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11(8):5147-5156. DOI: 10.2147/CMAR.S204260.

[16] Liu WB,Xie LY,Lu ZY,et al. Status and trends of RGS16 based on data visualization analysis: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024,103(7):36981-36993. DOI: 10.1097/MD.00000000000036981.

[17] 吴楠,牛雪瑶,简晓清,等. G 蛋白信号调节因子 16 基因在食管癌组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2024,41(3):578-581. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20230722-01260.

[18] Wang Y, Fu H, Jiang Y, et al. Novel circularRNA circ-0047078 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma progression through microRNA miR-11181- Chemokine (C-X-C motif) Ligand 12/Melanoma Cell Adhesion Molecule/Regulator of G-protein signaling 16 pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2022,49(9):8761-8775. DOI: 10.1007/s11033-022-07723-4.

[19] Zhang Y, Zhu Q, Cao X, et al. RGS16 regulates Hippo-YAP activity to promote esophageal cancer cell proliferation and migration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023,675(8):122-129. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.033.

[20] Weisshaar N, Wu J, Ming Y, et al. Rgs16 promotes antitumor CD8 (+) T cell exhaustion [J]. *Sci Immunol*, 2022,7(71):1873-1887. DOI: 10.1126/sciimmunol.abh1873.

[21] Wang C, Xue H, Zhao R, et al. RGS16 regulated by let-7c-5p promotes glioma progression by activating PI3K-AKT pathway [J]. *Front Med*, 2023,17(1):143-155. DOI: 10.1007/s11684-022-0929-y.

[22] Zhu L, Wang Y, Yuan X, et al. Effects of immune inflammation in head and neck squamous cell carcinoma: Tumor microenvironment, drug resistance, and clinical outcomes [J]. *Front Genet*, 2022,13(8):1085-1099. DOI: 10.3389/fgene.2022.1085700.

(收稿日期:2024-10-17)