

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.007

论著 · 临床

非小细胞肺癌患者组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 的表达及其与病理参数、预后的关系

罗红兰, 刘凯, 童凯, 潘丽钧, 周冬, 陈昀尚



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82303828)

作者单位: 438000 湖北省黄冈市中心医院肿瘤内科(罗红兰、潘丽钧、周冬), 医学影像科(刘凯), 呼吸与危重症医学科(童凯); 430000 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(陈昀尚)

通信作者: 陈昀尚, E-mail: cys960928@163.com

【摘要】目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织中磷蛋白 1(SPP1)、转移抑制因子 1(MTSS1)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)表达与患者临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2019 年 7 月—2021 年 6 月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的 NSCLC 手术患者 204 例为研究对象。免疫组化法检测患者癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达;根据术后 3 年内死亡情况分为死亡组($n=50$)及生存组($n=143$);多因素 Cox 回归分析 NSCLC 预后的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的关系。结果 癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率均显著高于癌旁组织,MTSS1 阳性表达率明显低于癌旁组织($\chi^2/P=90.362/<0.001$ 、 $100.885/<0.001$ 、 $102.073/<0.001$);NSCLC 患者癌组织 SPP1 阳性表达和 SLC7A11 阳性表达中,肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、有吸烟史的患者占比更高(SPP1: $\chi^2/P=5.408/0.020$ 、 $10.636/<0.001$ 、 $6.838/<0.001$ 、 $10.352/<0.001$; SLC7A11: $\chi^2/P=6.965/<0.001$ 、 $7.638/<0.001$ 、 $10.597/<0.001$ 、 $16.657/<0.001$),而在 MTSS1 阳性表达中,TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移、无吸烟史的患者占比更高($\chi^2=9.681$ 、 10.611 、 7.187 , P 均 <0.001);与生存组比较,死亡组有吸烟史、有职业暴露、TNM 为Ⅲ期、淋巴结转移者占比明显较高($\chi^2/P=7.501/<0.001$ 、 $4.205/0.040$ 、 $12.861/<0.001$ 、 $10.907/<0.001$);死亡组患者 SPP1、SLC7A11 阳性率高于生存组,MTSS1 阳性率低于生存组($\chi^2/P=11.273/<0.001$ 、 $11.490/<0.001$ 、 $7.603/0.006$);多因素 Cox 回归结果显示,TNM Ⅲ期、有淋巴结转移、SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、有吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,MTSS1 阳性为 NSCLC 预后不良的保护因素[$HR(95\%CI)=2.369(1.623\sim 3.458)$ 、 $1.843(1.308\sim 2.597)$ 、 $2.014(1.396\sim 2.906)$ 、 $1.986(1.420\sim 2.777)$ 、 $2.259(1.370\sim 3.724)$ 、 $0.856(0.754\sim 0.972)$];SPP1、SLC7A11 阳性表达的 NSCLC 患者 3 年总生存率分别低于 SPP1、SLC7A11 阴性表达(Log Rank $\chi^2/P=9.988/0.002$ 、 $10.608/0.001$),MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率高于 MTSS1 阴性表达(Log Rank $\chi^2/P=7.884/0.005$)。结论 NSCLC 患者癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率高,MTSS1 阳性表达率低,且三者表达情况与 NSCLC 病理特征及预后密切相关。

【关键词】 非小细胞肺癌;磷蛋白 1;转移抑制因子 1;溶质载体家族 7 成员 11;预后

【中图分类号】 R734.2 【文献标识码】 A

The expression of SPP1, MTSS1, SLC7A11 in tissues of non-small cell lung cancer patients and their relationship with pathological parameters and prognosis Luo Honglan*, Liu Kai, Tong Kai, Pan Lijun, Zhou Dong, Chen Yunshang.

* Department of Oncology, Huanggang Central Hospital, Hubei, Huanggang 438000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82303828)

Corresponding author: Chen Yunshang, E-mail: cys960928@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of secreted phosphoprotein 1 (SPP1), metastasis suppressor 1 (MTSS1), and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients. Methods A total of 204 NSCLC patients admitted to the Department of Oncology of Huanggang Central Hospital from July 2019 to June 2021 were selected as the study objects. The expression of SPP1, MTSS1 and SLC7A11 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. According to the death situation within 3 years after operation, the patients were divided into death group ($n=50$)

and survival group ($n=143$). Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of NSCLC. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between the expression of SPP1, MTSS1 and SLC7A11 and the prognosis of NSCLC. **Results** The positive expression rates of SPP1 and SLC7A11 in cancer tissues were significantly higher than those in paracancer tissues, and the positive expression rates of MTSS1 were significantly lower than that in paracancer tissues ($\chi^2/P=90.362/<0.001$, $100.885/<0.001$, $102.073/<0.001$). Among the positive SPP1 expression in NSCLC patients, the percentage of patients with tumor diameter ≥ 5 cm, TNM staging in 35 years, lymph node metastasis and history of smoking was higher ($\chi^2/P=5.408/0.020$, $10.636/<0.001$, $6.838/<0.001$, $10.352/<0.001$). At the same time, the proportion of these patients in SLC7A11 positive expression was also higher ($\chi^2=6.965$, 7.638 , 10.597 , 16.657 , $P<0.001$), while in MTSS1 positive expression, The proportion of patients with TNM stage I to II, no lymph node metastasis and no smoking history was higher ($\chi^2=9.681$, 10.611 , 7.187 , $P<0.001$). Compared with the survival group, the proportion of smoking history and occupational exposure, TNM stage III and lymph node metastasis in the death group was significantly higher ($\chi^2/P=7.501/<0.001$, $4.205/0.040$, $12.861/<0.001$, $10.907/<0.001$). The survival rate of SPP1 and SLC7A11 positive patients in the death group was lower than that of the survival group, while the survival rate of MTSS1 positive patients in the survival group was higher than that of the death group ($\chi^2/P=11.273/<0.001$, $11.490/<0.001$, $7.603/0.006$). Multivariate Cox regression results showed that TNM stage III, lymph node metastasis, positive SPP1, positive SLC7A11 and smoking history were all risk factors for poor prognosis of NSCLC. Positive MTSS1 was a protective factor for poor prognosis of NSCLC [$HR(95\% CI)=2.369(1.623-3.458)$, $1.843(1.308-2.597)$, $2.014(1.396-2.906)$, $1.986(1.420-2.777)$, $2.259(1.370-3.724)$, $0.856(0.754-0.972)$]. The three-year overall survival rate of NSCLC patients with SPP1 and SLC7A11 positive expression was lower than that of SPP1 and SLC7A11 negative expression (Log Rank $\chi^2/P=9.988/0.002$, $10.608/0.001$), respectively. The three-year overall survival rate of patients with positive expression of MTSS1 was higher than that with negative expression of MTSS1 (Log Rank $\chi^2/P=7.884/0.005$). **Conclusion** SPP1 and SLC7A11 have a high positive expression rate in NSCLC tissues, while MTSS1 has a low positive expression rate in NSCLC tissues. The expression of these three proteins is closely related to the pathological features and prognosis of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Phosphoprotein 1; Metastasis suppressor 1; Solute carrier family 7 member 11; Prognosis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,估计每年有 200 万新病例和 176 万人死亡,肺癌患者中绝大多数为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1-2]。手术是延长患者生存时间、提高患者生存质量的有效方法^[3]。免疫疗法和化疗虽已在临床治疗中应用与进展,但由于癌症转移、复发的特性和肿瘤相关死亡仍是重大问题^[4]。NSCLC 虽已有预测因子可能提示预后情况,但预后不良仍然严重^[5]。研究报道,磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1)、转移抑制因子 1(metastasis suppressor 1, MTSS1)和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)可能与肿瘤细胞的增殖、侵袭能力有关,然而目前 SPP1、MTSS1、SLC7A11 在 NSCLC 中的研究较少^[6-8]。因此,本研究通过检测 NSCLC 患者癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达情况,分析 SPP1、MTSS1、SLC7A11 与 NSCLC 病理特征及预后的关系,为 NSCLC 的治疗及预后预测提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2021 年 6 月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的 NSCLC 手术患者 204 例

为研究对象,男 121 例,女 83 例,年龄 45~75(60.65 $\pm$ 9.57)岁;体质量指数(20.19 $\pm$ 1.63) kg/m²;病程(5.13 $\pm$ 0.63)年;其中有吸烟史 108 例;糖尿病史 112 例;高血压史 117 例;职业暴露者 133,家族遗传史 109 例;TNM 分期 I~II 期 107 例,III 期 97 例;分化程度低分化者 76 例,中高分化者 128 例。本研究经医学伦理委员会审核通过(HGYY-KY-2019-062),患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 NSCLC 诊断标准^[9],经病理学证实;②接受手术治疗且术前未接受放化疗。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤等重大疾病;②妊娠/哺乳期;③合并其他肺部疾病;④复发性 NSCLC;⑤伴严重精神性疾病;⑥预计生存期<6 个月;⑦不接受随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达检测:采用免疫组化法检测 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达, SPP1、MTSS1、SLC7A11 兔多克隆抗体的货号分别为 ab247061(美国 Abcam 公司)、D161929[生工生物工程(上海)股份有限公司]和 ab37185(美国 Abcam 公

司)。将术中获取的癌组织及癌旁组织标本用甲醛溶液固定,石蜡包埋,制作 4 μm 切片。切片脱蜡、水化,抗原修复,滴加一抗 4℃ 孵育过夜(阴性对照以 PBS 代替一抗);第 2 天用 PBS 冲洗后滴加二抗,室温孵育 1 h, DAB 显色、苏木精复染、中性树胶封片,光学显微镜(日本尼康公司,型号为 JCM-5000)下观察。结果判读:(1)染色强度计分。无色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分。(2)阳性细胞百分比计分。 $\leq 5\%$ 、 $6\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $\geq 76\%$ 分别计 0、1、2、3、4 分。两项分数之积 ≥ 2 分为阳性,反之为阴性。

1.3.2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与临床病理特征的关系:分析癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与患者临床病理特征之间的关系,研究人员通过查阅病历、询问患者以及影像学检查等方法收集患者的各项临床病理特征数据。性别和年龄通过病历或患者本人确认;吸烟史、糖尿病史、高血压史、职业暴露和家族遗传史则通过询问患者或查阅病历记录

获得;病理类型和分化程度通过病理报告确定;肿瘤直径通过 CT 扫描测量;TNM 分期和淋巴结转移则结合影像学检查和病理报告进行评估。

1.3.3 随访:通过电话、门诊复查的形式进行随访,每半年随访 1 次,随访 3 年,随访截至 2024 年 6 月 1 日,统计死亡情况,并分为死亡组及生存组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;多因素 Cox 回归分析 NSCLC 预后的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达比较 癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率均显著高于癌旁组织($P < 0.01$), MTSS1 阳性表达率明显低于癌旁组织($P < 0.01$),见表 1、图 1。

表 1 癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in cancer tissues and adjacent tissues

组织	例数	SPP1		MTSS1		SLC7A11	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组织	204	55(26.96)	149(73.04)	167(81.86)	37(18.14)	61(29.90)	143(70.10)
癌组织	204	151(74.02)	53(25.98)	66(32.35)	138(67.65)	162(79.41)	42(20.59)
χ^2 值		90.362		102.073		100.885	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	

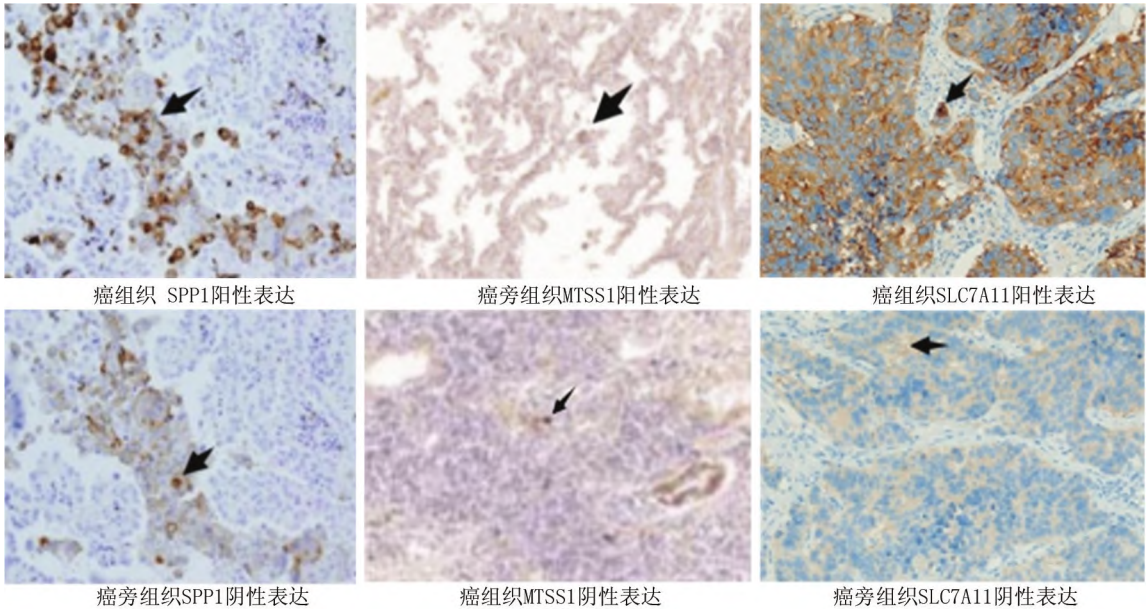


图 1 癌组织和癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达的免疫组织化学染色图(免疫组化法, $\times 400$)

Fig.1 Immunohistochemical staining of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in cancerous and adjacent tissues

2.2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在不同临床病理特征中比较 NSCLC 患者 SPP1 阳性及 SLC7A11 阳性表达中,肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、有吸烟史患者占比更高($P<0.05$),而 MTSS1 阳性表达中,TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移、无吸烟史的患者占比更高($P<0.05$); SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在其他临床病理特征中占比比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 死亡组、生存组临床病理特征比较 204 例患者中完成随访 193 例,随访成功率 94.61%,其中 50 例患者死亡,死亡率 25.91%。与生存组比较,死亡组患者在 TNM 为Ⅲ期及淋巴结转移、有吸烟史、有职业暴露中的比例明显升高($P<0.01$),见表 3。

2.4 生存组与死亡组 SPP1、MTSS1、SLC7A11 阳性率比较 死亡组 SPP1、SLC7A11 阳性率高于生存组,MTSS1 阳性率低于生存组($P<0.05$),见表 4。

2.5 NSCLC 患者不良预后的多因素 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),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 Ⅲ期、淋巴结转移、SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,MTSS1 阳性为 NSCLC 预后不良的保护因素($P<0.01$),见表 5。

2.6 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的

Kaplan-Meier 曲线 SPP1 阳性表达患者 151 例中 8 例失访,97 例生存;SPP1 阴性表达患者 53 例中 3 例失访,46 例生存。MTSS1 阳性表达患者 66 例中 5 例失访,53 例生存;MTSS1 阴性表达患者 138 例中 6 例失访,90 例生存。SLC7A11 阳性表达患者 162 例中 9 例

表 3 死亡组、生存组临床病理特征比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of clinical and pathological characteristics between the death group and the survival group

项 目		例数	生存组 (n=143)	死亡组 (n=50)	χ^2 值	P 值
性别	男	114	83(58.04)	31(62.00)	0.240	0.624
	女	79	60(41.96)	19(38.00)		
年龄	<60 岁	87	67(46.85)	20(40.00)	0.703	0.402
	≥ 60 岁	106	76(53.15)	30(60.00)		
吸烟史		103	68(47.55)	35(70.00)	7.501	<0.001
糖尿病史		112	86(60.14)	26(52.00)	1.008	0.315
高血压史		116	89(62.24)	27(54.00)	1.048	0.306
职业暴露		132	92(64.34)	40(80.00)	4.205	0.040
家族遗传史		103	76(53.15)	27(54.00)	0.011	0.917
病理类型	腺癌	74	51(35.66)	23(46.00)	1.674	0.196
	鳞癌	119	92(64.34)	27(54.00)		
肿瘤直径	<5 cm	95	74(51.75)	21(42.00)	1.409	0.235
	≥ 5 cm	98	69(48.25)	29(48.00)		
分化程度	低分化	72	48(33.57)	24(48.00)	3.300	0.069
	中高分化	121	95(66.43)	26(52.00)		
TNM 分期	I ~ II 期	100	85(59.44)	15(30.00)	12.861	<0.001
	Ⅲ期	93	58(40.56)	35(70.00)		
淋巴结转移		85	53(37.06)	32(64.00)	10.907	<0.001

表 2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在不同临床病理特征中比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in different clinical pathological features of cancer tissues

项 目		例数	SPP1 阳性 (n=151)	χ^2 值	P 值	MTSS1 阳性 (n=66)	χ^2 值	P 值	SLC7A11 阳性 (n=162)	χ^2 值	P 值
性别	男	121	92(76.03)	0.627	0.428	36(29.75)	0.919	0.338	99(81.82)	1.053	0.305
	女	83	59(71.08)			30(36.14)			63(75.90)		
年龄	<60 岁	90	68(75.56)	0.198	0.657	32(35.56)	0.755	0.385	67(74.44)	2.431	0.119
	≥ 60 岁	114	83(72.81)			34(29.82)			95(83.33)		
吸烟史		108	90(83.33)	10.352	<0.001	26(24.07)	7.187	<0.001	74(68.52)	16.657	<0.001
糖尿病史		112	79(70.54)	1.567	0.211	33(29.46)	0.947	0.331	85(75.89)	1.881	0.170
高血压史		117	82(70.09)	1.969	0.161	44(37.61)	3.460	0.063	90(76.92)	1.039	0.308
职业暴露		133	102(76.69)	1.419	0.234	39(29.32)	1.603	0.206	110(82.71)	2.538	0.111
家族遗传史		109	81(74.31)	0.010	0.919	35(32.11)	0.006	0.937	85(77.98)	0.293	0.588
病理类型	腺癌	78	57(73.08)	0.058	0.809	22(28.21)	0.993	0.319	64(82.05)	0.538	0.463
	鳞癌	126	94(74.60)			44(34.92)			98(77.78)		
肿瘤直径	<5 cm	99	66(66.67)	5.408	0.020	35(35.35)	0.791	0.374	71(71.72)	6.965	<0.001
	≥ 5 cm	105	85(80.95)			31(29.52)			91(86.67)		
分化程度	低分化	76	61(80.26)	2.455	0.117	21(27.63)	1.234	0.267	65(85.53)	2.770	0.096
	中高分化	128	90(70.31)			45(35.16)			97(75.78)		
TNM 分期	I ~ II 期	107	69(64.49)	10.636	<0.001	45(42.06)	9.681	<0.001	77(71.96)	7.638	<0.001
	Ⅲ期	97	82(84.54)			21(21.65)			85(87.63)		
淋巴结转移		89	74(83.15)	6.838	<0.001	18(20.22)	10.611	<0.001	80(89.89)	10.597	<0.001

表 4 生存组与死亡组 SPP1、MTSS1、SLC7A11 阳性率比较
[例(%)]

Tab.4 Comparison of SPP1, MTSS1, SLC7A11 positivity rates between survival group and death group

组别	例数	SPP1 阳性	MTSS1 阳性	SLC7A11 阳性
生存组	143	97(67.83)	53(37.06)	105(73.43)
死亡组	50	46(92.00)	8(16.00)	48(96.00)
χ^2 值		11.273	7.603	11.490
P 值		<0.001	0.006	<0.001

表 5 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.5 Multivariate Cox regression analysis of prognosis in NSCLC patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM III 期	0.862	0.193	19.970	<0.001	2.369	1.623~3.458
淋巴结转移	0.611	0.175	12.206	<0.001	1.843	1.308~2.597
SPP1 阳性	0.700	0.187	14.017	<0.001	2.014	1.396~2.906
MTSS1 阳性	-0.155	0.065	5.722	0.017	0.856	0.754~0.972
SLC7A11 阳性	0.686	0.171	16.099	<0.001	1.986	1.420~2.777
吸烟史	0.815	0.255	10.213	<0.001	2.259	1.370~3.724
职业暴露	0.769	0.446	2.971	0.085	2.157	0.900~5.170

失访,105 例生存;SLC7A11 阴性表达患者 42 例中 2 例失访,38 例生存。SPP1 阳性表达患者 3 年总生存率(97/143,67.83%)低于 SPP1 阴性表达患者(46/50,92.00%)(Log Rank $\chi^2=9.988, P=0.002$);MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率(53/61,86.89%)高于 MTSS1 阴性表达患者(90/132,68.18%)(Log Rank $\chi^2=7.884, P=0.005$);SLC7A11 阳性表达患者 3 年总生存率(105/153,68.63%)低于 SLC7A11 阴性表达患者(38/40,95.00%)(Log Rank $\chi^2=10.608, P=0.001$),见图 2、3、4。

3 讨论

NSCLC 是一种高度流行的癌症,病死率高,免疫耐药和肿瘤转移是促进 NSCLC 的关键因素^[10]。NSCLC 是全球癌症相关发病率和死亡率高的主要原因,虽有相关预测指标在一定程度上有预测患者预后生存的可行性,但尚不完善^[11]。早期诊断和及时治疗对于改善 NSCLC 患者的预后至关重要,研究 SPP1、MTSS1、SLC7A11 与 NSCLC 的病理特征及其预后的关联,有助于深入了解疾病进展,为提高 NSCLC 患者生存率提供重要参考。

SPP1 是肿瘤相关炎症反应的主要介质,研究表明,SPP1 可以激活炎症反应信号通路,促进炎症细胞浸润,并诱导炎症因子的产生,从而促进肿瘤生长和转移^[12]。本研究发现 SPP1 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SPP1 可能通过促进肿瘤相

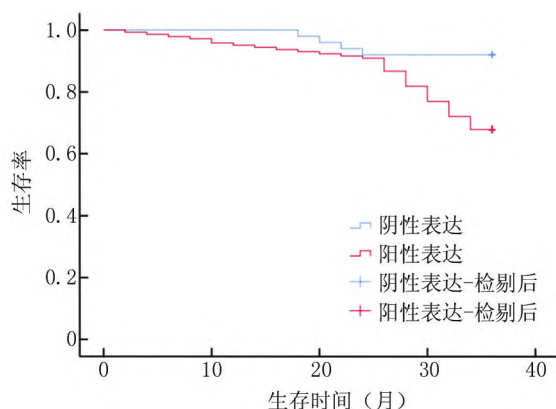


图 2 SPP1 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2 Kaplan-Meier curve of SPP1 expression and NSCLC prognosis

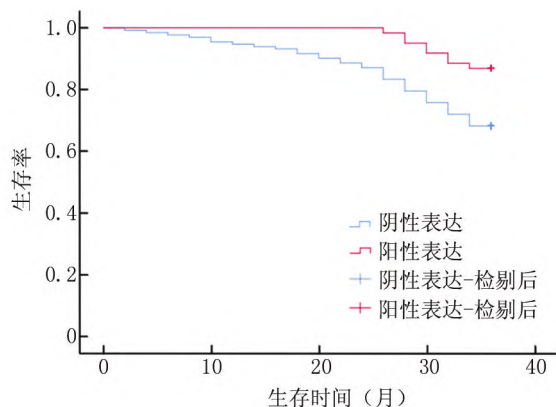


图 3 MTSS1 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.3 Kaplan-Meier curve of MTSS1 expression and NSCLC prognosis

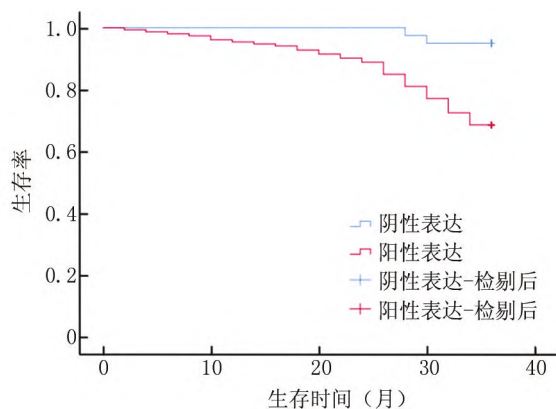


图 4 SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.4 Kaplan-Meier curve of SLC7A11 expression and NSCLC prognosis

炎性反应来影响 NSCLC 的进展。SPP1 作为一种多功能分泌型磷酸化糖蛋白,在肿瘤细胞和巨噬细胞中均有表达,并通过多种机制驱动肿瘤进展,SPP1 可以与巨噬细胞上的受体结合,促进巨噬细胞的募集和活化,进而促进肿瘤血管生成和免疫抑制^[13]。巨噬细胞是肿瘤微环境中的重要组成部分,其活化和极化状态对肿瘤的发生发展具有重要影响。SPP1 可以通过激活巨噬细胞中的信号通路,促进其向促肿瘤表型极化,进而促进肿瘤血管生成和免疫抑制,最终导致肿瘤进展和预后不良。SPP1 还可以通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移来影响 NSCLC 的进展。研究表明,SPP1 可以激活肿瘤细胞中的信号通路,促进细胞周期进程和细胞增殖,并增强细胞侵袭和转移能力^[14]。本研究发现 SPP1 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SPP1 可能通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移来影响 NSCLC 的进展。

本研究发现 MTSS1 在 NSCLC 癌组织中表达下调,且与肿瘤分期、淋巴结转移和不良预后相关,提示 MTSS1 可能作为转移抑制因子在 NSCLC 的发生发展中发挥重要作用。MTSS1 作为一种转移抑制因子,主要通过抑制上皮间质转化(EMT)过程来抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[15]。EMT 是肿瘤细胞获得侵袭性和转移能力的关键过程,MTSS1 能够抑制 EMT 相关基因的表达,从而阻止肿瘤细胞获得侵袭性表型。此外,MTSS1 还可以与相关因子结合,抑制其降解,从而阻断肿瘤进展相关的信号通路^[16]。本研究中,MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率显著高于 MTSS1 阴性表达患者,推测 MTSS1 可能通过抑制癌细胞迁移能力等影响患者预后。本研究结果与其他研究结果一致,表明 MTSS1 在不同肿瘤中发挥相似作用,有望成为 NSCLC 的治疗靶点^[15]。

本研究发现 SLC7A11 在 NSCLC 癌组织中过表达,且与肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移和不良预后相关,提示 SLC7A11 可能作为促癌因子在 NSCLC 的发生发展中发挥重要作用。SLC7A11 是一种胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白,其主要功能是转运胱氨酸进入细胞,维持细胞内氧化还原平衡^[17]。研究表明,SLC7A11 在癌症中过表达,可以帮助细胞抵抗氧化压力,但也使癌细胞对某些营养物质更依赖,从而促进肿瘤生长和转移^[18]。本研究结果显示,SLC7A11 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SLC7A11 可能通过影响细胞代谢和氧化应激来影响 NSCLC 的进展。本研究中,SLC7A11 阳性表达患者 3 年内死亡的风险更高,Kaplan-Meier 曲线显示,

SLC7A11 阴性表达患者 3 年总生存率显著高于 SLC7A11 阳性表达患者,提示 SLC7A11 表达情况可影响 NSCLC 预后,推测 SLC7A11 通过影响细胞代谢、氧化应激、EMT 和淋巴管生成等影响 NSCLC 预后,有望成为其治疗靶点。本研究结果与其他研究结果一致,表明 SLC7A11 在不同肿瘤中发挥相似作用,有望成为癌症治疗靶点^[17-18]。

本研究发现 SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、TNM 分期为Ⅲ期、淋巴结转移、吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,而 MTSS1 阳性则为 NSCLC 预后不良的保护因素。SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 患者的肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征密切相关,这与既往研究结果一致。TNM 分期为Ⅲ期,意味着肿瘤已经发展到晚期,可能已经侵犯到周围组织或出现淋巴结转移,治疗难度增加,生存率降低;淋巴结转移表明癌细胞已经开始扩散,肿瘤更具侵袭性,治疗难度和治疗失败的风险增加。吸烟史影响 NSCLC 预后,因为吸烟损害肺部健康,增加肿瘤侵袭性,降低身体对治疗的反应,从而导致较差的治疗效果和生存率^[19-24]。其中吸烟可能通过影响 SPP1、MTSS1、SLC7A11 的表达来影响 NSCLC 的预后,这与其他研究结果存在差异,可能与研究人群、样本量、检测方法等方面的差异有关,需要进一步研究证实。

综上,NSCLC 患者癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率高,MTSS1 阳性表达率低,且三者表达情况与患者临床病理特征及预后密切相关。本研究对 SPP1、MTSS1、SLC7A11 在 NSCLC 中可能扮演的角色进行初步探索,但其在 NSCLC 发生和发展过程中的具体作用机制尚未完全明了,未来的基础研究需要深入挖掘其调控功能与机制,以期 NSCLC 的诊断和治疗提供更加坚实的科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗红兰、刘凯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;童凯:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;潘丽钧:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周冬:进行统计学分析;陈鸣尚:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] 梁凯,孟铖,张世荣,等.血清 CST1、JAM2 在非小细胞肺癌中的表达及其诊断、预后价值[J].疑难病杂志,2024,23(7):788-808. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.005.
- [2] Zhao L, Kase B, Zheng J, et al. Dietary patterns and risk of lung cancer: A systematic review and meta-analyses of observational studies[J]. Curr Nutr Rep, 2023, 12(2):338-357. DOI: 10.1007/s13668-023-00469-w.
- [3] Henschke CI, Yip R, Sun Q, et al. Prospective cohort study to com-

- pare long-term lung cancer-specific and all-cause survival of clinical early stage (T1a-b; ≤ 20 mm) LUAD treated by stereotactic body radiation therapy and surgery[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(3):476-490. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.10.002.
- [4] Xie S, Wu Z, Qi Y, et al. The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138(6):e111450. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111450.
- [5] 陈丽萍, 项保利, 王布, 等. 非小细胞肺癌组织 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2):186-191. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.012.
- [6] Matsubara E, Yano H, Pan C, et al. The significance of SPP1 in lung cancers and its impact as a marker for protumor tumor-associated macrophages [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8):e2250. DOI: 10.3390/cancers15082250.
- [7] Wan H, Lin T, Shan M, et al. LINC00491 facilitates tumor progression of lung adenocarcinoma via Wnt/ β -Catenin-signaling pathway by regulating MTSS1 ubiquitination [J]. *Cells*, 2022, 11(23):e3737. DOI: 10.3390/cells11233737.
- [8] Zhao Y, Cui Q, Shen J, et al. Hsa_circ_0070440 promotes lung adenocarcinoma progression by SLC7A11-mediated-ferroptosis [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(12):1429-1441. DOI: 10.14670/HH-18-597.
- [9] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1):67-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.
- [10] Liu Y, Zhang H, Zhang W, et al. circ_0004140 promotes LUAD tumor progression and immune resistance through circ_0004140/miR-1184/CCL22 axis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):181-182. DOI: 10.1038/s41420-022-00983-w.
- [11] Xu M, Yang M. DDX52 gene expression in LUAD tissues indicates potential as a prognostic biomarker and therapeutic target [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):e17434. DOI: 10.1038/s41598-023-44347-5.
- [12] Lamort AS, Giopanou I, Psallidas I, et al. Osteopontin as a link between inflammation and cancer: The thorax in the spotlight [J]. *Cells*, 2019, 8(8):815-816. DOI: 10.3390/cells8080815.
- [13] Matsubara E, Komohara Y, Esumi S, et al. SPP1 derived from macrophages is associated with a worse clinical course and chemo-resistance in lung adenocarcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18):e4374. DOI: 10.3390/cancers14184374.
- [14] 宁欣, 佟昌慈, 郭天聪, 等. FSTL1 通过抑制 NF- κ B/SPP1 抑制肺癌细胞的增殖和转移 [J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(1):36-38. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.01.010.
- [15] Taylor MD, Bollt O, Iyer SC, et al. Metastasis suppressor 1 (MTSS1) expression is associated with reduced in-vivo metastasis and enhanced patient survival in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 35(1-2):15-23. DOI: 10.1007/s10585-017-9869-3.
- [16] Wu M, Qiu Q, Zhou Q, et al. circFBX07/miR-96-5p/MTSS1 axis is an important regulator in the Wnt signaling pathway in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):137-138. DOI: 10.1186/s12943-022-01611-y.
- [17] Hu K, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4):1752-1766. DOI: 10.1172/JCI124049.
- [18] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8):599-620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5.
- [19] 王楷, 王聪剑, 鞠雪涛, 等. β -氨基丙腈通过抑制赖氨酰氧化酶减弱低氧诱导的非小细胞肺癌转移侵袭 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(10):1159-1164, 1170. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.002.
- [20] 张凌莉, 刘荣强. 沙利度胺辅助调强放疗对 NSCLC 患者预后的影响 [J]. *河北医药*, 2024, 46(20):3061-3065. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.20.004.
- [21] 夏琳, 荣阳, 赵景娟, 等. 安罗替尼联合卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效、安全性及对预后标志物的影响 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(19):56-59. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.19.014.
- [22] 范亚峰, 虞中平, 崔晓燕, 等. 异常糖链糖蛋白、热休克蛋白 90 α 及双皮质素样激酶 1 表达与非小细胞肺癌患者临床分期的关系 [J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13(6):37-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20220810-01841.
- [23] 马成才, 周英, 许天齐, 等. 免疫治疗 6 周后中性粒细胞淋巴细胞比率及乳酸脱氢酶对非小细胞肺癌预后预测价值 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(3):246-250. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.03.07.
- [24] 王凯, 辛鑫. 微小 RNA-155 和免疫球蛋白 G 及 CD44 在非小细胞肺癌中的表达情况及其对患者预后的预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(3):12-17. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.059.

(收稿日期: 2024-10-06)