

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.034

血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在非小细胞肺癌中的表达 及与病理特征的相关性*

伍成德 符芳永 林巍[△] 郭南便 马西淼

(中南大学湘雅医学院附属海口医院胸部外科 海南 海口 570208)

摘要 目的:探究血清脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)、成骨细胞特异性因子 2(periostrin)及长链非编码 RNA NR_027032 (AGAP2-AS1)表达与非小细胞肺癌(NSCLC)患者临床特征及预后的相关性。**方法:**选取 2015 年 12 月-2017 年 12 月到我院确诊的 84 例 NSCLC 患者为研究组,选取同时期在我院健康体检的健康人群为健康对照组,采用 ELISA 法检测血清 Lipocalin-2、periostrin 水平、采用荧光定量 PCR 定量检测血清外泌体 AGAP2-AS1 的表达水平,并分析其表达差异性;分析血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 水平与 NSCLC 患者各临床病理特征及预后的相关性。**结果:**NSCLC 组患者血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平显著高于健康对照组 ($P<0.05$),且与淋巴结转移、TNM 分期及分化程度具有相关性 ($P<0.05$),血清 Lipocalin-2 与 Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 血液中呈正相关 ($P<0.01$ 或 <0.05),血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 高表达组 NSCLC 患者中位 OS 分别显著低于低表达 ($P<0.05$)。**结论:**血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 患者血液中的表达升高,NSCLC 患者血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移及预后具有相关性;有望成为评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。

关键词:血清 Lipocalin-2; Periostin; AGAP2-AS1; NSCLC; 相关性

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3577-05

Expression of Serum Lipocalin-2, Periostin and Agap2-as1 in Non-small Cell Lung Cancer and their Correlation with Pathological Features*

WU Cheng-de, FU Fang-yong, LIN Wei[△], GUO Nan-bian, MA Xi-miao

(Department of thoracic surgery, Haikou hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Hainan, 570208, China)

ABSTRACT Objective: To investigate serum Lipocalin-2, osteoblast specific factor 2 (periostin) and long-chain noncoding RNA NR_027032 (agap2-as1) and the clinical features and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 84 patients with NSCLC diagnosed in our hospital from december 2015 to December 2017 were selected as the study group, and healthy people who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the healthy control group. The levels of serum Lipocalin-2 and periostin were detected by ELISA, and the expression levels of serum exosomes agap2-as1 were detected by fluorescent quantitative PCR, and their expression differences were analyzed; To analyze the correlation between the levels of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 and the clinicopathological features and prognosis of NSCLC patients. **Results:** The expression levels of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 in patients with NSCLC were significantly higher than those in healthy controls ($P<0.05$), and were correlated with lymph node metastasis, TNM stage and differentiation ($P<0.05$). Serum Lipocalin-2 was positively correlated with periostin and agap2-as1 in NSCLC blood ($P<0.01$ or <0.05). The median OS in patients with NSCLC with high expression of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 were significantly lower than those with low expression ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 is increased in NSCLC patients. The expression levels of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 in NSCLC patients are correlated with the degree of differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and prognosis; It is expected to be a biomarker to evaluate the prognosis of NSCLC patients.

Key words: Serum Lipocalin-2; Periostin; Agap2-as1; NSCLC; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3577-05

前言

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)包括鳞癌、腺癌等, 约占所有肺癌的 80%。近年来在许多地区其发病率

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(21A200455)

作者简介: 伍成德(1981-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 肺癌, 电话: 13876808158, E-mail: wcd198221@126.com

[△] 通讯作者: 林巍(1968-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 胸部肿瘤基础和临床研究, E-mail: linwei201106@126.com, 电话: 13111992728

(收稿日期: 2022-03-17 接受日期: 2022-04-11)

和死亡率逐步上升,居恶性肿瘤的首位^[1]。随着医学水平的提高,其诊疗方法取得很大进展,但 NSCLC 患者整体生存水平仍不容乐观。因此,寻找与早期诊断及预后相关的分子标志物对提高 NSCLC 患者具有重大意义。血清脂质运载蛋白-2 (Lipocalin-2)作为运输视黄素、维生素 D 等疏水小分子的载脂蛋白,广泛参与调节细胞生长代谢、铁转移及免疫反应^[2]。最新研究发现其在诸如乳腺癌、食管癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤存在差异表达,揭示其可能参与癌症发生发展及肿瘤转移的过程^[3]。成骨细胞特异性因子 2(periostrin)作为胞外基质分泌性蛋白参与上皮间质转化,上皮间质转化过程作为肿瘤细胞转移的重要机制,与肿瘤发生、发展及预后密切相关,鉴于其在恶性肿瘤血清中的异常表达,可用作监测上皮间质转化的分子标志物^[4]。长链非编码 RNA NR_027032 (AGAP2-AS1)已被证实参与调节多种癌症的癌细胞增殖、凋亡和迁徙,并可作为患者预后监测的生物标志物^[5]。但三者在 NSCLC 中的作用鲜有报道,且是否参与调控 NSCLC 的发生发展及预后有待进一步研究。本研究分析血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系,并探讨血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 与 NSCLC 患者预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 12 月-2017 年 12 月到我院确诊的 84 例 NSCLC 患者为研究组,选取同时期在我院健康体检的健康人群 60 例为健康对照组。

入选标准:①经病理检查确诊为 NSCLC,符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2021 版)》^[6];②血常规、肾功能正常;③随访资料完整;④术前未经任何抗癌治疗;⑤所有研究对象及家属签署知情同意书。

排除标准:①合并有其他恶性肿瘤;②肝功能异常;③心电图不正常。

84 例患者中,男性 54 例,女性 30 例;年龄 27-81 岁,中位年龄为 63 岁,年龄<60 岁 40 例,≥60 岁 44 例;病理类型:鳞癌 55 例,腺癌 29 例;组织分化程度:高中分化 31 例,低分化 53 例。

1.2 主要试剂

TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司,逆转录试剂盒 Prime-Script™ 1st Strand cDNA Synthesis Kit 和实时定量 PCR (qPCR)试剂盒 SYBR Premix Ex Taq 购自宝生物工程(大连)

有限公司,AGAP2-AS1 和内参 U6 引物购自上海生工生物工程有限公司,ELISA 试剂盒购于上海恒远生化试剂有限公司。

1.3 血清学检测

收集观察组和对照组研究对象空腹外周血 8 mL 左右,在入院治疗或体检时于肘静脉采血,1.5 h 内于离心机(3000 rpm)离心 5 min,取上层血清,并保存于 -80℃ 条件下待检。

1.3.1 ELISA 检测血清 Lipocalin-2、Periostin 按照人 ELISA 检测试剂盒说明书进行操作检测血清 Lipocalin-2、Periostin。

1.3.2 RT-PCR 定量检测血清外泌体 AGAP2-AS1 取上清液加入合适比例 TRIzol 溶液。后提取纯化后取适量总 RNA,所有步骤均严格按照转录试剂盒 PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis Kit 标准操作进行合成 cDNA。按 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒要求采用实时荧光定量 PCR 仪进行 qPCR。PCR 反应条件为 95℃ 5 min, (95℃ 35s, 54℃ 45s, 72℃ 30s)× 45 个循环, 72℃ 5 min。AGAP2-AS1 引物为: (5'-3')' CACTACACTC-CCTAGCCCCCT', 下游引物 (5'-3')' GAGGACGGTCTTGGGAAAGG'。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 AGAP2-AS1 的相对表达量。

1.4 随访方式

采用电话、信件、门诊、复查的方式随访。术后第 1 天随访至 2021 年 12 月,每半年随访 1 次。总生存期(overall survival, OS),从入院之日至随访终止日期或死亡。

1.5 观察指标

血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 患者及健康对照组中的表达差异,血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与 NSCLC 患者临床病理参数的关系,血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与患者预后的相关性。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据统计,其中计量资料采用标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 t 检验,血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 之间的相关性采用 Spearman 相关性分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 患者及对照组的表达差异

NSCLC 组患者血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平显著高于健康对照组各项指标,差异具有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

表 1 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 患者及对照组的表达差异

Table 1 Expression difference of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 in NSCLC patients and control group

Groups	n	Lipocalin-2(ng/mL)	Periostin (ng/mL)	AGAP2-AS1
Control group	60	89.65± 11.24	22.36± 12.54	1.03± 0.14
NSCLC	84	215.65± 65.61	40.64± 16.95	3.35± 0.35
t		19.859	7.081	48.603
P		0.001	0.001	0.001

2.2 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达与 NSCLC 患者各临床病理参数之间的关系

淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ、Ⅳ期和低分化程度 NSCLC 患者其血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平显著

高于未发生淋巴结转移、TNM 分期 I、II 期和中高分化程度 NSCLC 患者,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 <0.01);性别、年龄、吸烟与否、肿瘤直径、病理类型与血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平无相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与 NSCLC 患者各临床病理参数之间的关系

Table 2 Relationship between the expression levels of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 and various clinicopathological parameters in patients with NSCLC

Clinicopathological parameters	n	Lipocalin-2 (ng/mL)	P	Periostin (ng/mL)	P	AGAP2-AS1	P
Gender							
male	54	223.45± 75.26		38.98± 15.62		3.38± 0.29	
female	30	195.32± 63.24	>0.05	41.65± 16.98	>0.05	3.28± 0.30	>0.05
Age							
<60 years old	40	208.36± 46.21		39.41± 14.98		3.27± 0.31	
≥60 years old	44	221.65± 51.37	>0.05	41.25± 16.52	>0.05	3.42± 0.27	>0.05
Smoke							
yes	39	225.21± 58.67		39.56± 15.65		3.39± 0.31	
no	45	209.84± 61.39	>0.05	40.95± 16.85	>0.05	3.31± 0.34	>0.05
Tumor diameter							
≤3 cm	30	201.54± 51.84	>0.05	38.52± 16.52	>0.05	3.26± 0.30	>0.05
>3 cm	54	225.61± 54.95		41.87± 16.28		3.42± 0.32	
Pathological type							
Squamous cell carcinoma	55	216.54± 64.35	>0.05	40.34± 15.69	>0.05	3.31± 0.32	>0.05
Adenocarcinoma	29	213.65± 56.11		40.83± 13.98		3.42± 0.40	
Lymph node metastasis							
yes	48	246.18± 36.45		45.21± 13.67		3.56± 0.27	<0.01
no	36	175.42± 64.87	<0.01	36.13± 14.59	<0.01	3.11± 0.28	
TNM staging							
I, II	28	182.68± 45.61		37.62± 14.62		3.15± 0.26	
III, IV	56	241.36± 46.28	<0.01	42.88± 14.85	<0.01	3.45± 0.27	<0.01
Degree of differentiation							
Medium and high	31	183.67± 46.27		36.54± 13.54		3.08± 0.22	
Low	53	240.65± 58.24	<0.05	44.10± 12.41	<0.05	3.48± 0.28	<0.05

2.3 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 的相关性

血清 Lipocalin-2 与 Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 血液中呈正相关($P<0.01$ 或 <0.05),见表 3。

2.4 NSCLC 患者总生存率的 Kaplan-Meier 分析

根据 NSCLC 患者血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达量的差异,以中位数为界,每项指标设置分为低表达组和高表达组。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,研究发现,血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 高表达组中位 OS 分别显著低于各项指标的低表达组($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

NSCLC 是目前全球范围内发病率最高的恶性肿瘤,早期临床症状不明显等,晚期则出现呼吸困难、咯血等症状^[7]。随低剂量螺旋 CT 筛查及分子靶向治疗的兴起,给 NSCLC 患者带来希望,但 NSCLC 生物学特性复杂,早期症状不明显,恶性程度高、易发生远处转移,其 5 年生存率依然约为 10-15%^[8]。因此,NSCLC 发生发展、转移机制的相关研究,对提高 NSCLC 患者生存率有重要意义。

Lipocalin-2 作为胰腺癌、乳腺癌及结肠癌等恶性肿瘤患者预后评估的生物标记物,在癌症晚期患者血液中成差异表达^[9]。既往研究发现已有研究证实其表达水平与其癌症细胞侵袭能力相一致。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在细胞

表 3 血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 的相关性
Table 3 Correlation of serum Lipocalin-2, periostin and agap2-as1 in NSCLC

Projects	Lipocalin-2	
	r	P
Periostin	0.651	0.001
AGAP2-AS1	0.354	0.026

表 4 NSCLC 患者总生存率的 Kaplan-Meier 分析
Table 4 Kaplan Meier analysis of overall survival rate of NSCLC patients

Index		n	Median OS (months)	Log-rank (χ^2)	P
Lipocalin-2	High expression group	42	36	4.452	0.032
	Low expression group	42	58		
Periostin	High expression group	42	35	4.835	0.026
	Low expression group	42	63		
AGAP2-AS1	High expression group	42	38	4.256	0.038
	Low expression group	42	61		

在肿瘤进展中起着关键作用。不仅是肿瘤本身,周围的细胞也会释放细胞因子,激活转录因子如核因子- κ 结合蛋白(NF- κ B),从而促进肿瘤进展^[10]。因此,多种治疗方法都试图以细胞因子在 TME 中的表达为靶点。在 TME 中重要的可溶性因子 Lipocalin-2,它被认为是多种肿瘤类型中潜在的生物标志物。虽然 Lipocalin-2 最初是从中性粒细胞中分离出来的,但现有研究表明 Lipocalin-2 是由多种其他细胞表达并分泌,具有多种生理和病理生理功能^[11]。此外,Lipocalin-2 已作为包括前列腺癌在内的各种类型癌症的预后和 / 或诊断标志物^[12]。然而,Lipocalin-2 如何与转移性扩散相关联的确切机制仍不清楚。多项研究报道 Lipocalin-2 肿瘤发生中具有促癌功能,也有研究发现 Lipocalin-2 与癌症进展、上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)和转移性扩散呈负相关^[13]。此外,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)被认为是靶向抑制癌症扩散的重要途径,MAPK 信号可以被各种环境刺激激活,包括氧化应激或炎症细胞因子,MAPK p38 和 c-Jun N-末端激酶(JNK)属于应激激活蛋白激酶(SAPK),参与癌细胞进展^[14]。在包括前列腺癌在内的人类不同癌症类型中发现 JNK 的主要下游转录因子 c-Jun 的过表达^[15]。因此,这个原癌基因或许可以作为癌症治疗的靶点。TNF- α 信号转导与 MAPK 或 Lipocalin-2 的激活之间存在一定的联系。独立研究发现,在星形胶质细胞或脂肪细胞中 TNF- α 信号通路与 Lipocalin-2 表达相关^[16]。此外,p38 MAPK 通路也参与调控结肠癌^[17]中 Lipocalin-2 的表达。可见 Lipocalin-2 在癌症细胞中作用主要有以下几个方面^[18]: Lipocalin-2 过表达可促进癌症细胞的增殖、侵袭和转移能力; Lipocalin-2 通过参与铁转运调节肿瘤细胞微环境中铁含量,对肿瘤细胞的凋亡起到抑制作用; Lipocalin-2 参与介导 HER2/AKT/NF- κ B 途径调节肿瘤细胞的生物学特性。可见 Lipocalin-2 作为促癌因子促进癌症的发生与进展。

Periostin 是从小鼠成骨细胞中发现的一种可溶性分泌型黏附蛋白,其可促进血管平滑肌细胞的增殖及血管基质蛋白的分泌^[19]。其诱导生成的新血管内皮多不完整,在急性冠脉综合

征中会使炎症细胞和脂蛋白通过未成形的血管浸润到粥样斑块中,改变斑块性质、增加斑块出血,加大急性冠脉综合征病情恶化的可能性^[20]。另一方面,Periostin 过表达可促进癌细胞的增殖、侵袭和转移能力,其同样正是其促进血管形成的特性,也为肿瘤细胞的增殖、生长乃至血管迁移创造了条件,通常通过结合多种整合素,介导 Akt/PKB-FAK 信号传导途径激活,诱导肿瘤上皮间质转化,促进血管生成、抑制缺氧环境下肿瘤细胞的凋亡、促使原始肿瘤上皮细胞的迁移与扩散;同时参与调控肿瘤微环境,为肿瘤生长创造营养条件,为肿瘤细胞生命代谢提供养分,并能协助肿瘤细胞免疫逃避^[21]。再有 Periostin 的 C 末端区域能够与细胞外基质相互作用,介导相应蛋白的 C 共区域化,致使细胞外基质微纤维对肿瘤细胞生长产生作用^[22]。有研究发现在乳腺癌远处转移患者中其血清 Periostin 显著升高^[23]。研究与我们在 NSCLC 淋巴结转移患者中发现的结果相似。揭示其具有预估 NSCLC 患者预后的临床价值。可见 Periostin 作为细胞外基质分泌蛋白,通过调控细胞外基质微环境的改变,对肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭和转移特性具有促进作用。

lncRNAs 在不同的代谢过程中可以发挥不同的作用,其中 AGAP2-AS1 在乳腺癌、胶质瘤、食管癌等肿瘤中在异常表达,与肿瘤的发生发展、侵袭转移及预后密切相关,并可作为诊断恶性肿瘤的分子标志物^[24]。AGAP2-AS1 作为一种反义的 lncRNA 具有多个靶基因参与调控多条信号通路。有研究发现沉默 AGAP2-AS1 表达可通过抑制靶基因 EZH2,调控肾细胞癌细胞的侵袭和迁移能力^[25]。在胃癌细胞中干扰 AGAP2-AS1 同样可以抑制胃癌细胞的侵袭和迁移表型^[26]。有研究证实 AGAP2-AS1 可通过上调并激活 NF- κ B 参与调控乳腺癌的曲妥珠单抗耐药性^[27]。在胶质瘤中 AGAP2-AS1 与 miR-15a/b-5p 具有靶向作用,且功能作用激活 Wnt/ β -catenin 信号通路进而促进肿瘤细胞的增殖^[28]。AGAP2-AS1 通过吸收 miR-195-5p 来促进食管癌细胞的侵袭与转移^[29]。既往研究发现在 NSCLC 中 AGAP2-AS1 促进肿瘤细胞增殖、侵袭与迁移的促进作用是通过抑制靶基因 KLF2 和 LATS2 的表达得以实现^[30]。本研究发现

NSCLC 组患者血清血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平显著高于健康对照组,且与淋巴结转移、TNM 分期及分化程度具有相关性,进一步探究其与患者预后的关系,发现血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 高表达组 NSCLC 患者中位 OS 分别显著低于低表达。提示血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 的表达水平可作为检测 NSCLC 患者临床病理特征及预后的生物学指标。说明血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 参与 NSCLC 恶性生物学进展,在 NSCLC 发生发展及侵袭转移过程中发挥促癌作用。

综上所述,血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 在 NSCLC 患者血液中的表达升高,NSCLC 患者血清 Lipocalin-2、Periostin 及 AGAP2-AS1 表达水平与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移及预后具有相关性;有望成为评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。

参考文献(References)

- [1] Shukla N, Hanna N, Durm G. Optimal Duration of Maintenance Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced NSCLC[J]. JCO Oncology Practice, 2021, 17(8): 472-474
- [2] Hermann A, Winkler A, Paschen C, et al. Erratum to "Lipocalin-2 levels in acute and chronic graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" [Experimental Hematology 74 (2019) 25-32][J]. Experimental Hematology, 2020, 85: 70
- [3] Gleeson F C, Levy M J, Jackson R A, et al. Lipocalin-2 Expression in Pancreas Adenocarcinoma Tumor Microenvironment Via Endoscopic Ultrasound Fine Needle Biopsy Is Feasible and May Reveal a Therapeutic Target[J]. Pancreas, 2020, 49(10): e98-e99
- [4] Massy E, Rousseau J C, Gueye M, et al. Serum total periostin is an independent marker of overall survival in bone metastases of lung adenocarcinoma[J]. Journal of Bone Oncology, 2021, 29: 100364
- [5] Luo X, Tu T, Zhong Y, et al. AGAP2-AS1 May Promote the Occurrence and Development of Glioblastoma by Sponging miR-9-5p: Evidence From a ceRNA Network [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 687
- [6] 邵楚楚, 王婉莹, 任胜祥. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2021 版)解读[J]. 同济大学学报(医学版), 2022, 43(01): 1-9
- [7] Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al. Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy [J]. Anticancer Research, 2021, 41(4): 2053-2058
- [8] 纪敬斌, 张宸瑜, 彭垒, 等. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗的研究进展、获益人群、治疗周期和疗效预测[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(02): 92-101
- [9] Zhang J, Novakovic N, Hua Y, et al. Role of lipocalin-2 in extracellular peroxiredoxin 2-induced brain swelling, inflammation and neuronal death[J]. Experimental Neurology, 2021, 335: 113521
- [10] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker[J]. Nature Immunology, 2011, 12(8): 715-723
- [11] Erawan B K, Eddy V D L, Meurer S K, et al. N-Glycosylation of Lipocalin 2 Is Not Required for Secretion or Exosome Targeting[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 426
- [12] Schrder S K, Asimakopoulou A, Weiskirchen R. Lipocalin 2 as A Potential Diagnostic and/or Prognostic Biomarker in Prostate [J]. Lung and Liver Cancer, 2018, 1(3): 1-14
- [13] Kim S L, Lee S T, Min I S, et al. Lipocalin 2 negatively regulates cell proliferation and epithelial to mesenchymal transition through changing metabolic gene expression in colorectal cancer [J]. Cancer ence, 2017, 108(11): 2176-2186
- [14] Koul H K, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors[J]. Genes Cancer, 2013, 4(9-10): 342-359
- [15] Russo J W, Liu X, Ye H, et al. Phosphorylation of Androgen Receptor Serine 81 is Associated with its Reactivation in Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. Cancer Letters, 2018, 438: 97-104
- [16] Steigedal M, Marstad A, Haug M, et al. Lipocalin 2 Imparts Selective Pressure on Bacterial Growth in the Bladder and Is Elevated in Women with Urinary Tract Infection [J]. Journal of Immunology, 2014, 193(12): 6081
- [17] Srikanta B, Nazia C, Sanket S, et al. Plakophilin3 loss leads to an increase in lipocalin2 expression, which is required for tumour formation[J]. Experimental Cell Research, 2018, 369: 251-265
- [18] Habeler M, Redl B. Phage-display reveals interaction of lipocalin allergen Can f 1 with a peptide resembling the antigen binding region of a human $\gamma\delta$ T-cell receptor[J]. Biological Chemistry, 2021, 402(4): 433-437
- [19] 丁强, 刁奇志, 杨怀宇. 血清 Periostin、VEGF、ET-1 水平检测在急性冠状动脉综合征患者病情评估的临床价值研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(09): 1297-1299
- [20] 韩玮, 於四军, 罗建平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 SCD40 L, Periostin, IMA, PAI-1 水平改变以及心功能的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 015(014): 1377-1380
- [21] 苏萍萍, 施琦蓉, 陈少蓉, 等. periostin 促进 Ishikawa 子宫内膜癌肿瘤干细胞的增殖和侵袭[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 7
- [22] 顾玉婷, 陈亚楠, 李泽武, 等. 女性生殖系统中细胞外基质蛋白 Periostin 研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 6
- [23] Zhang Y, Zhang G, Li J, et al. The expression analysis of periostin in human breast cancer[J]. J Surg Res, 2010, 160(1): 102-106
- [24] Tao Y, Tang Y, Yang Z, et al. Exploration of serum exosomal LncRNA TBILA and AGAP2-AS1 as promising biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. International journal of biological sciences, 2020, 16(3): 471-482
- [25] 王凯, 吕航, 曲弘辰, 等. 长链非编码 RNA AGAP2-AS1 对肾细胞癌侵袭转移能力的影响[J]. 解剖科学进展, 2019, 33(5): 502-505
- [26] Qi F, Liu X, Wu H, et al. Long noncoding AGAP2-AS1 is activated by SP1 and promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 48
- [27] Shen S, Li K, Liu Y, et al. Silencing Long Non-Coding RNA AGAP2-AS1 Upregulates MicroRNA-195-5p to Repress Migration and Invasion of Esophageal Cancer Cells Via the Decrease of Fosl1 Expression[J]. Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2019, 27: 36
- [28] Zheng Y, Lu S, Xu Y, et al. Long non-coding RNA AGAP2-AS1 promotes the proliferation of glioma cells by sponging miR-15a/b-5p to upregulate the expression of HDGF and activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J/OL]. Int J Biol Macromol, 2019, 128[2019-06-30] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684575>
- [29] Shen S, Li K, Liu Y, et al. Silencing lncRNA AGAP2-AS1 Upregulates miR-195-5p to repress migration and invasion of EC cells via the decrease of FOSL1 expression [J/OL]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020 [2020-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199129>
- [30] Li W, Sun M, Zang C, et al. Upregulated long non-coding RNA AGAP2-AS1 represses LATS2 and KLF2 expression through interacting with EZH2 and LSD1 in non-small-cell lung cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2225