

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.019

血清 sCD105、Periostin、TK1 在ⅢA-N2 期非小细胞肺癌患者根治性切除术后复发中的临床应用价值研究*

郭军华 陈检明 宋志明 陈松林 易云峰[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学医学院附属东南医院)心胸外科

/ 东部战区心胸外科医学中心 福建 漳州 363000)

摘要 目的: 探讨血清可溶性 CD105(sCD105)、骨膜蛋白(Periostin)、胸苷激酶 1(TK1)对ⅢA-N2 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者根治性切除术后复发风险的预测价值。**方法:** 选取 2017 年 1 月~2019 年 5 月我院收治的 127 例接受根治性切除术的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者, 根据术后 3 年是否复发分为复发组 64 例和无复发组 63 例, 收集患者临床资料并采用酶联免疫吸附法检测血清 sCD105、Periostin、TK1 水平。通过多因素 Logistic 回归分析ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sCD105、Periostin、TK1 水平对ⅢA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的预测价值。**结果:** 复发组血清 sCD105、Periostin、TK1 水平高于无复发组($P<0.05$)。复发组纵膈淋巴结转移数、隆突下淋巴结转移数、N2 多站转移、N2 多区域转移、N2 跨区域转移比例高于无复发组 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 纵膈淋巴结转移数增加、N2 跨区域转移和 sCD105 升高、Periostin 升高、TK1 升高为ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 sCD105、Periostin、TK1 单独与联合预测ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的曲线下面积分别为 0.788、0.771、0.787、0.917, 三项联合预测的曲线下面积大于各指标单独预测。**结论:** 血清 sCD105、Periostin、TK1 水平升高为ⅢA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的独立危险因素, 联合检测血清 sCD105、Periostin、TK1 对ⅢA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的预测价值较高。

关键词: 非小细胞肺癌; 根治性切除术; 复发; sCD105; Periostin; TK1; 预测价值

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)06-1095-05

Study on Clinical Application Value of Serum sCD105, Periostin and TK1 in the Recurrence of Patients with Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer after Radical Resection*

GUO Jun-hua, CHEN Jian-ming, SONG Zhi-ming, CHEN Song-lin, YI Yun-feng[△]

(Cardio-Thoracic Surgery, The 909th Hospital of Joint Logistics Support Force(Dongnan Hospital of Xiamen University)

/Eastern Theater Cardiothoracic Surgery Medical Center, Zhangzhou, Fujian, 363000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of serum soluble CD105 (sCD105), Periostin and thymidine kinase 1 (TK1) on the risk of recurrence of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after radical resection. **Methods:** 127 patients with stage IIIA-N2 NSCLC who underwent radical resection in our hospital from January 2017 to May 2019 were selected, and they were divided into recurrence group with 64 cases and non-recurrence group with 63 cases according to whether there was recurrence 3 years after surgery. The clinical data of the patients were collected and the levels of serum sCD105, Periostin and TK1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of recurrence of stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the levels of serum sCD105, Periostin and TK1 in patients with stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection. **Results:** The levels of serum sCD105, Periostin and TK1 in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). The number of mediastinal lymph node metastasis, number of subcarinal lymph node metastasis, N2 multi-station metastasis, N2 multi-regional metastasis and N2 cross-regional metastasis ratio in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased number of mediastinal lymph node metastasis, N2 cross-regional metastasis and elevated sCD105, elevated Periostin and elevated TK1 were independent risk factors for recurrence of stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum sCD105, Periostin and TK1 in predicting the recurrence of stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection were 0.788, 0.771, 0.787 and 0.917 respectively, the area

* 基金项目: 全军后勤科研项目(CWH17J030; CNJ14C007)

作者简介: 郭军华(1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 肺癌、食管癌, E-mail: gjhf000913@163.com

[△] 通讯作者: 易云峰(1968-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 肺癌, E-mail: yyfeng.dor1969@163.com

(收稿日期: 2022-07-21 接受日期: 2022-08-18)

under the curve of the combined prediction of the three indexes was greater than that of each index alone. **Conclusion:** Elevated levels of serum sCD105, Periostin and TK1 are independent risk factors for recurrence of patients with stage III A-N2 NSCLC after radical resection. Combined detection of serum sCD105, Periostin and TK1 has a high predictive value for recurrence of patients with stage III A-N2 NSCLC after radical resection.

Key words: Non-small cell lung cancer; Radical resection; Recurrence; sCD105; Periostin; TK1; Predictive value

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

Article ID: 1673-6273(2023)06-1095-05

前言

国际癌症研究机构编制的 GLOBOCAN 2020 癌症发病率和死亡率估计数据显示:肺癌是世界范围内第 2 常见和死亡率最高的恶性肿瘤^[1],非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见类型,占比超过 80%^[2]。III A-N2 期 NSCLC 是指 T1~T3N2M0 期 NSCLC 患者,约占总 NSCLC 的 20%^[3],尽管可以进行根治性手术切除,但由于该类 NSCLC 的异质性较高,导致根治性切除术后复发率较高^[4]。目前尚无可靠的生物学标志物预测 IIIA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发,故寻找复发相关的血清相关生物学标志物是目前研究热点。可溶性 CD105(soluble CD105, sCD105)是一种跨膜糖蛋白,能通过调节内皮生长促进肿瘤血管生成^[5]。骨膜蛋白(Periostin)是一种细胞外基质蛋白,能与细胞外基质相互作用促进肿瘤细胞恶性进展^[6]。胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1)是一种脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成酶,能通过影响细胞周期进展促进癌细胞异常增殖^[7]。血清 sCD105、Periostin、TK1 水平在 NSCLC 患者中异常表达^[8-10],但是血清 sCD105、Periostin、TK1 与 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发是否相关尚且未知,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月~2019 年 5 月我院收治的 127 例接受根治性切除术的 IIIA-N2 期 NSCLC 患者,其中男 88 例,女 39 例;年龄 45~85(65.30±8.96)岁;肿瘤位置:左肺上叶 26 例、左肺下叶 22 例、右肺上叶 36 例、右肺中叶 10 例、右肺下叶 33 例;病理类型:腺癌 90 例、鳞癌 37 例;T 分期:T1a 期 7 例、T1b 期 11 例、T2a 期 68 例、T2b 期 11 例、T3 期 30 例。纳入标准:①经术后病理确诊为 NSCLC;② TNM 分期^[11] IIIA-N2 期;③接受根治性手术治疗;④患者或家属知情并签署同意书。排除标准:⑤合并其他恶性肿瘤;⑥入院前已接受抗肿瘤治疗;⑦围术期

死亡;⑧妊娠及哺乳期妇女。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 NSCLC 患者性别、年龄、吸烟史、肿瘤位置、组织学类型、肿瘤直径、病理 T 分期、纵膈淋巴结转移数、隆突下淋巴结转移数、N2 多站转移、N2 多区域转移、N2 跨区域转移、N2 跳跃转移、术后辅助化疗等资料。

1.2.2 血清 sCD105、Periostin、TK1 水平检测 收集 NSCLC 患者术后即刻 3 mL 空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min,半径 10 cm,采用酶联免疫吸附法检测血清 sCD105、Periostin、TK1 水平,sCD105、Periostin 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司(编号:E01409、E07024),TK1 试剂盒购自武汉纯度生物科技有限公司(编号:CD-104548-ELA)。

1.3 随访

NSCLC 患者出院后通过电话、门诊复查等方式随访 3 年,统计根治性切除术后复发比例,术后复发包括胸腔内局部复发和胸腔外转移性复发,随访截止日期为 2022 年 5 月。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 统计学软件处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示和采用 χ^2 检验;计量资料正态与偏态分布以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 t 或 U 检验;多因素 Logistic 回归分析 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 sCD105、Periostin、TK1 对 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 sCD105、Periostin、TK1 水平比较

127 例 IIIA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发 64 例,复发率为 50.39%(64/127),根据术后是否复发将患者分为复发组($n=64$)和无复发组($n=63$)。复发组血清 sCD105、Periostin、TK1 水平高于无复发组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清 sCD105、Periostin、TK1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum sCD105, Periostin and TK1 between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	sCD105(ng/mL)	Periostin(ng/mL)	TK1(pmol/L)
Recurrence group	64	4.27±0.64	53.37±7.00	8.52±1.33
Non-recurrence group	63	3.46±0.75	45.73±7.31	6.92±1.40
t	-	6.551	6.016	6.576
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者一般资料比较

复发组纵膈淋巴结转移数、隆突下淋巴结转移数、N2 多站

转移、N2 多区域转移、N2 跨区域转移比例高于无复发组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between the two groups

Items	Recurrence group(<i>n</i> =64)	Non-recurrence group(<i>n</i> =63)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender(male/female)	41/23	47/16	1.658	0.198
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	66.78 $\pm$ 8.53	63.79 $\pm$ 9.20	1.900	0.060
Smoking history[<i>n</i> (%)]	45(70.31)	41(65.08)	0.398	0.528
Tumor location[<i>n</i> (%)]				
Left side	22(34.38)	26(41.27)	0.642	0.423
Right side	42(65.62)	37(58.73)		
Pathological type[<i>n</i> (%)]				
Adenocarcinoma	45(70.31)	45(71.43)	0.019	0.890
Squamous cell carcinoma	19(29.69)	18(28.57)		
Maximum diameter of tumor [mm, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	42.00(35.25, 68.75)	40.00(35.00, 46.00)	1.245	0.213
Pathological T stage[<i>n</i> (%)]				
T1 stage	8(12.50)	10(15.87)	4.168	0.124
T2 stage	36(56.25)	43(68.26)		
T3 stage	20(31.25)	10(15.87)		
Number of mediastinal lymph node metastasis[<i>n</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3.00(2.00, 6.00)	2.00(1.00, 3.00)	4.598	<0.001
Number of subcarinal lymph node metastasis [<i>n</i> , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3.00(1.00, 3.00)	1.00(1.00, 2.00)	2.459	0.014
N2 multi-station metastasis[<i>n</i> (%)]	39(60.94)	12(19.05)	23.182	<0.001
N2 multi-regional metastasis[<i>n</i> (%)]	24(37.50)	8(12.70)	10.361	0.001
N2 cross-regional metastasis[<i>n</i> (%)]	26(40.63)	10(15.87)	9.576	0.002
N2 jump-regional metastasis[<i>n</i> (%)]	22(34.38)	28(44.44)	1.349	0.246
Postoperative adjuvant chemotherapy[<i>n</i> (%)]	29(45.31)	35(55.56)	1.332	0.248

2.3 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的多因素 Logistic 回归分析

以纵膈淋巴结转移数、隆突下淋巴结转移数、N2 多站转移(有为 "1"; 无为 "0")、N2 多区域转移(有为 "1"; 无为 "0")、N2 跨区域转移(有为 "1"; 无为 "0")、sCD105、Periostin、TK1 为自

变量, 术后是否复发(是为 "1"; 否为 "0")为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示, 纵膈淋巴结转移数增加、N2 跨区域转移和 sCD105、Periostin、TK1 升高为 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of recurrence of stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection

Variable	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
Increased number of mediastinal lymph node metastasis	0.437	0.153	7.618	0.006	1.549	1.147~2.091
N2 cross-regional metastasis	0.729	0.306	5.866	0.015	2.073	1.139~3.776
Elevated sCD105	0.308	0.137	7.578	0.006	1.361	1.040~1.780
Elevated Periostin	0.182	0.060	9.216	0.002	1.200	1.067~1.350
Elevated TK1	0.191	0.059	8.754	0.003	1.211	1.079~1.359

2.4 血清 sCD105、Periostin、TK1 对 IIIA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 sCD105、Periostin、TK1 联合预

测 IIIA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的 AUC 大于各指标单独预测。见表 4 和图 1。

表 4 血清 sCD105、Periostin、TK1 预测ⅢA-N2 期 NSCLC 患者根治性切除术后复发的结果

Table 4 Results of serum sCD105, Periostin and TK1 in predicting recurrence of patients with stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection

Indexes	AUC	95%CI	Optimal cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Jordan index
sCD105	0.788	0.706~0.855	3.93 ng/mL	71.87	74.60	0.465
Periostin	0.771	0.688~0.841	48.79 ng/mL	75.00	69.84	0.448
TK1	0.787	0.705~0.854	7.93 pmol/L	64.06	80.95	0.450
Three joint	0.917	0.854~0.958	-	81.25	88.89	0.701

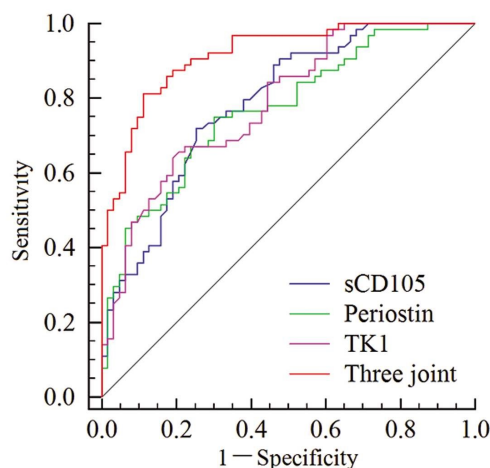


图 1 血清 sCD105、Periostin、TK1 预测ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sCD105, Periostin and TK1 in predicting the recurrence of stage IIIA-N2 NSCLC after radical resection

3 讨论

近年来随着手术、放疗、化疗综合治疗的进展,NSCLC 患者预后得以极大改善,特别是可行根治性手术的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者,在术后给予辅助化疗后可显著延长生存期^[12]。但由于 TNM 分期对 NSCLC N2 定义为同侧纵膈和 / 或隆突下淋巴结转移,而多项研究均表明淋巴结转移数量和区域范围也对 NSCLC 患者预后有影响,因此ⅢA-N2 期 NSCLC 的异质性较大,术后复发率较高^[13-15]。本研究中纵膈淋巴结转移数增加和 N2 跨区域转移为ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素,也符合上述研究报道结果。本研究中 127 例接受根治性切除术的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者术后 3 年复发率为 50.39%,稍低于强光亮等^[13]报道的 61.0%。根治性切除术后复发严重影响ⅢA-N2 期 NSCLC 患者预后,早期预测术后复发风险有助于及时给予进一步治疗,降低术后复发风险,提高患者生存质量。

肿瘤细胞的无限分裂和增殖是肿瘤的一个重要特征,该过程中肿瘤细胞需通过形成新的血管获取营养物质,以确保肿瘤呈指数增长,因此肿瘤血管生成被认为是肿瘤发生发展、浸润、转移、复发的重要条件^[16]。sCD105 又称 Endoglin,最初研究发现 sCD105 主要定位于新生血管内皮细胞上,因此被认为是新生血管内皮细胞的一种标记物^[5]。近年研究发现,sCD105 还具有调控血管生成功能,转化生长因子受体 β (transforming

growth factor receptor- β , TGF- β) 能通过抑制新生血管内皮增殖、迁移以抑制血管生成,而 sCD105 能结合 TGF- β 抑制 TGF- β 功能,从而促进血管生成^[17]。近年研究发现,sCD105 参与多种恶性肿瘤的血管生成过程,与肿瘤发生发展相关^[18-20]。本研究结果显示,复发组血清 sCD105 水平升高,为ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素,说明血清 sCD105 水平升高可能参与ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发,分析原因为血清 sCD105 水平升高反映 NSCLC 患者肿瘤血管生成几率更大,可能为手术切除后隐匿的肿瘤细胞提供更多营养,因此术后复发风险更高。

细胞外基质是细胞外分泌的大分子组成的复杂网络,功能主要涉及细胞、组织结构支架和支持,对维持细胞生长、生存、分化等正常内环境至关重要,在癌症进展过程中细胞外基质的破坏能为癌细胞侵袭、浸润提供更有利的条件,细胞外基质破坏能通过促进上皮-间质转化参与肿瘤发展^[21]。Periostin 是一种骨黏附分子,也是一种独特且高度保守的细胞外基质蛋白,在组织器官发育和修复中发挥重要作用,同时也能通过激活局部粘着斑激酶、蛋白激酶 B、磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 等信号通路促进上皮-间质转化,进而参与肿瘤发生发展^[22,23]。本研究结果显示,复发组血清 Periostin 水平升高,为ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素,说明血清 Periostin 水平升高可能参与ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发,可能与血清 Periostin 水平升高能促进上皮-间质转化有关,上皮-间质转化能提高肿瘤细胞的侵袭和转移能力,被认为是 NSCLC 复发的启动者和执行者^[24]。研究表明,Periostin 高表达能通过促进上皮-间质转化参与 NSCLC 发展^[25]。

细胞周期是指细胞分裂相关的周期变化,包括 DNA 合成前期(G1 期)、DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期(G2 期)、细胞分裂期(M 期)、暂时停止分裂期(G0 期),癌细胞能通过破坏细胞周期使细胞始终保持增殖活性,是肿瘤发生发展的关键因素^[26]。TK1 是 DNA 合成中的一种关键酶,于细胞周期 G1 期开始升高,S 期达最高,G2 期开始下降,M 期降至 G1 前期最低值,因此 TK1 又被称为 S 期关键酶,与细胞分裂增殖密切相关^[7]。近年研究表明,癌细胞增殖活跃与 DNA 合成增加相关,处于 S 期和 G2 期的癌细胞比例增加能导致 TK1 大量产生,并释放进入血液,因此检测 TK1 水平可以判断癌细胞增殖速度^[27]。研究表明,血清 TK1 水平可作为多种恶性肿瘤细胞增殖速度的判断指标^[28,29]。本研究结果显示,复发组血清 TK1 水平升高,为ⅢA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的独立危险因素,说明血清 TK1 水平升高可能参与ⅢA-N2 期 NSCLC 根治

性切除术后复发,血清 TK1 水平升高反映 NSCLC 患者肿瘤细胞增殖速度更快,更易促进肿瘤进展,导致术后复发风险增加。既往研究也指出,TK1 表达上调能促进 NSCLC 细胞增殖和血管生成^[30]。最后本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,血清 sCD105、Periostin、TK1 预测 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的 AUC 分别为 0.788、0.771、0.787,说明血清 sCD105、Periostin、TK1 水平可作为 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的辅助预测指标。结果还显示,血清 sCD105、Periostin、TK1 联合预测 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发的 AUC 为 0.917,较各指标单独预测的 AUC 显著增加,说明联合检测血清 sCD105、Periostin、TK1 水平有助于更好的预测术后复发,指导临床更好地预测患者的治疗转归。

综上所述,血清 sCD105、Periostin、TK1 水平升高与 IIIA-N2 期 NSCLC 根治性切除术后复发有关,可作为术后复发风险的辅助性预测指标,且联合检测能提升预测价值,但本研究结论还需多中心大样本研究进一步验证。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- [2] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)[J].中华医学杂志,2022,102(23): 1706-1740
- [3] Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271
- [4] 王子健,周春阳,蒋树龙. IIIA-N2 期非小细胞肺癌术后放疗个体化策略研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(20): 1594-1598
- [5] Sier VQ, van der Vorst JR, Quax PHA, et al. Endoglin/CD105-Based Imaging of Cancer and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4804
- [6] Alfino LN, Wilczewski-Shirai KC, Cronise KE, et al. Role of Periostin Expression in Canine Osteosarcoma Biology and Clinical Outcome [J]. Vet Patho, 2021, 58(5): 981-993
- [7] 高旭,王腾祺,贾立周. 胸苷激酶 1 和细胞角蛋白 19 在胃肠道恶性肿瘤中应用的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(5): 779-783
- [8] Li CH, Ko JL, Hsiao YP, et al. Plasma Endoglin is Associated with Favorable Outcome for Pemetrexed-Based Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(22): 9305-9318
- [9] 尹小波,赵靖,刘菲菲,等. 非小细胞肺癌患者血清 Periostin 表达水平及其诊断价值[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(11): 844-848
- [10] 陈坚,王隼,向小俐,等. 血清 TK1、CD147、VEGF、CYFRA21-1 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1135-1140
- [11] Valliè res E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1049-1059
- [12] 孙鑫,门玉,惠周光. IIIA-N2 期非小细胞肺癌新辅助治疗的研究现状[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(1): 61-64
- [13] 强光亮,郭永庆,肖飞,等. IIIA-N2 期非小细胞肺癌完全切除术后复发危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(41): 3239-3243
- [14] Shang X, Li Z, Lin J, et al. PLNR≤ 20% may be a benefit from PORT for patients with IIIA-N2 NSCLC: a large population-based study[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10(17): 3561-3567
- [15] 陈晓冬,宋永明. IIIA/N2 期非小细胞肺癌患者淋巴结转移率与预后的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(1): 19-23
- [16] 李娜,邢书娟,黄国友,等. 抗肿瘤血管生成治疗的研究进展及应对策略[J]. 生命科学研究, 2020, 24(1): 62-67
- [17] Liu D, Kumar S, Ashworth J, et al. CD105 (Endoglin): A Potential Anticancer Therapeutic Inhibits Mitogenesis and Map Kinase Pathway Activation[J]. Anticancer Res, 2021, 41(3): 1219-1229
- [18] 郭海荣,贺帅,王晓燕,等. 靶向沉默 CD105 和 Ki67 的表达对卵巢癌 OVCAR3 细胞生物学行为的影响 [J]. 解剖学报, 2017, 48(4): 434-439
- [19] Nogués A, Gallardo-Vara E, Zafra MP, et al. Endoglin (CD105) and VEGF as potential angiogenic and dissemination markers for colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 99
- [20] González Muñoz T, Amaral AT, Puerto-Camacho P, et al. Endoglin in the Spotlight to Treat Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3186
- [21] Huang J, Zhang L, Wan D, et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 153
- [22] 陈璐,乔建新,王鹏飞. 原癌基因蛋白质 c-Myc 及骨膜蛋白在脑胶质瘤中的表达及与肿瘤侵袭转移的相关性 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(12): 82-85
- [23] Ma H, Wang J, Zhao X, et al. Periostin Promotes Colorectal Tumorigenesis through Integrin-FAK-Src Pathway-Mediated YAP/TAZ Activation[J]. Cell Rep, 2020, 30(3): 793-806.e6
- [24] 刘显平,李晓,杨帆. 非小细胞肺癌根治性切除术后复发转移模式研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(1): 26-33
- [25] Murakami D, Takamori S, Kawahara A, et al. Periostin Expression in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Significance [J]. Kurume Med J, 2018, 64(1.2): 13-20
- [26] 王清华,赵贵君. 肿瘤中细胞周期相关激酶的研究进展[J]. 北京医学, 2020, 42(4): 320-322
- [27] Ma H, Hei A, Zhou J, et al. Serum thymidine kinase 1 protein concentration for predicting early progression and monitoring the response to TACE in hepatocellular carcinomas: a network meta-analysis[J]. Future Sci OA, 2021, 7(7): FSO717
- [28] 玉婷婷,王永鹏,李雪梅,等. 卵巢癌患者血清 HB-EGF、TK1、GDF15 水平与临床病理特征和预后的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1286-1291
- [29] Fanelli GN, Scarpitta R, Cinacchi P, et al. Immunohistochemistry for Thymidine Kinase-1 (TK1): A Potential Tool for the Prognostic Stratification of Breast Cancer Patients [J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5416
- [30] Brockenbrough JS, Morihara JK, Hawes SE, et al. Thymidine kinase 1 and thymidine phosphorylase expression in non-small-cell lung carcinoma in relation to angiogenesis and proliferation [J]. J Histochem Cytochem, 2009, 57(11): 1087-1097