

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.009

非小细胞肺癌组织 PAK4、PAK5 蛋白表达与上皮 - 间质转化、 临床病理特征和预后的关系分析 *

王放明¹ 乔新伟¹ 陈玖玲¹ 刘红菊² 赵 峰^{1Δ}

(1 华中科技大学同济医学院附属协和医院胸外科 湖北 武汉 430022;

2 华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸科 湖北 武汉 430022)

摘要 目的:探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织 p21 激活激酶(PAK)4、PAK5 蛋白表达与上皮 - 间质转化(EMT)、临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的 100 例 NSCLC 患者,收集手术切除的癌组织和癌旁组织标本,采用免疫组化法检测 NSCLC 组织和癌旁组织中 PAK4、PAK5 和 EMT 相关蛋白[E- 钙粘蛋白(E-Cad)、N- 钙粘蛋白(N-Cad)和波形蛋白(VIM)]表达。分析 PAK4、PAK5 蛋白表达与 NSCLC 患者病理特征的关系和与 EMT 相关蛋白的相关性。根据 NSCLC 组织中 PAK4、PAK5 表达分为阳性 / 阴性表达组,采用 K-M 法绘制 PAK4、PAK5 阳性 / 阴性表达 NSCLC 患者的生存曲线,多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者死亡的影响因素。**结果:**与癌旁组织相比,NSCLC 组织中 PAK4、PAK5、N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率升高,E-Cad 蛋白阳性表达率降低($P<0.05$)。二列相关性分析显示,NSCLC 组织 PAK4、PAK5 与 E-Cad 蛋白阳性表达率呈负相关,与 N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率呈正相关(P 均 <0.001)。不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移 NSCLC 患者 PAK4、PAK5 蛋白阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。100 例 NSCLC 患者 3 年总生存率为 56.00%(56/100)。K-M 生存曲线分析显示,PAK4、PAK5 阳性表达组总生存率低于阴性表达组($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,低分化、TNM 分期为 IIIA 期、淋巴结转移和 PAK4、PAK5 蛋白阳性表达为 NSCLC 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**NSCLC 组织 PAK4、PAK5 蛋白表达升高,与 EMT、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和预后有关,可能成为 NSCLC 诊治的新靶点。

关键词:非小细胞肺癌;PAK4;PAK5;上皮 - 间质转化;临床病理特征;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)02-253-05

Relationship between PAK4, PAK5 Protein Expression and Epithelial-mesenchymal Transition, Clinicopathological Features and Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer*

WANG Fang-ming¹, QIAO Xin-wei¹, CHEN Jiu-ling¹, LIU Hong-ju², ZHAO Feng^{1Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, Union Hospital Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430022, China; 2 Department of Respiratory, Union Hospital Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between p21-activated kinase (PAK) 4, PAK5 protein expression and epithelial-mesenchymal transition (EMT), clinicopathological features and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 100 NSCLC patients who were admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were selected, collect surgically excised cancer tissue and adjacent tissue samples, the expressions of PAK4, PAK5 and EMT-related proteins [E-cadherin (E-Cad), N-cadherin (N-Cad) and vimentin (VIM)] in NSCLC tissues and tissues adjacent to cancer were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of PAK4 and PAK5 proteins and the pathological features of NSCLC patients and the correlation with EMT-related proteins were analyzed. Patients were divided into positive/negative expression group according to the expression of PAK4 and PAK5 in NSCLC tissues. Survival curves of NSCLC patients with positive/negative expression of PAK4 and PAK5 were drawn by K-M method, and the influencing factors of death in NSCLC patients were analyzed by multivariate Cox regression analysis. **Results:** Compared with tissues adjacent to cancer, positive expression rates of PAK4, PAK5, N-Cad and VIM proteins in NSCLC tissues were increased, positive expression rate of E-Cad protein was decreased ($P<0.05$). Two column correlation analysis showed that, PAK4 and PAK5 were negatively correlated with the positive expression rate of E-Cad protein in NSCLC tissues, there was a positive correlation between the positive expression rate of N-Cad and VIM protein (all $P<0.001$). The positive expression rates of PAK4 and PAK5 protein in NSCLC patients with different differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis were compared, the difference was

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2018CKB907)

作者简介:王放明(1997-),男,硕士,住院医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: fangmingwang2023@163.com

Δ 通讯作者:赵峰(1971-),男,博士,副主任医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: fengzhaotongji@163.com

(收稿日期:2023-06-20 接受日期:2023-07-15)

statistically significant ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate of 100 NSCLC patients was 56.00 % (56/100). K-M survival curve analysis showed that, overall survival rate of PAK4 and PAK5 positive expression group was lower than that of negative expression group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that, poor differentiation, TNM stage IIIA, lymph node metastasis and positive expression of PAK4 and PAK5 proteins were independent risk factors for death in NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of PAK4 and PAK5 proteins in NSCLC tissue increases, which is relate to EMT, differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and prognosis, may become a new target for the diagnosis and treatment of NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; PAK4; PAK5; Epithelial-mesenchymal transition; Clinicopathological features; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2024)02-253-05

前言

原发性支气管肺癌(肺癌)是我国最常见和死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌 85%,是导致我国肺癌患者死亡的重要类型,寻找相关分子标志物评估 NSCLC 患者预后是研究热点^[1-2]。研究表明,上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是 NSCLC 发生发展的关键机制,寻找 EMT 相关影响机制可能为 NSCLC 提供新的诊治思路^[3]。p21 激活激酶(p21 activated kinases, PAK)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与调节细胞增殖分化、迁移、凋亡等多种过程,在恶性肿瘤中发挥重要作用^[4]。PAK4、PAK5 是 II 类 PAK 成员,有研究报道 PAK4 与黑色素瘤 EMT 和食管鳞状细胞癌患者预后有关^[5,6]。PAK5 与结肠癌 EMT 和胃癌患者预后有关^[7,8]。同时实验显示,PAK4、PAK5 在 NSCLC 组织中高表达^[9,10]。本研究拟探讨 NSCLC 组织 PAK4、PAK5 蛋白表达与 EMT、临床病理特征和预后的关系,旨在为改善 NSCLC 患者预后提供更多思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的 100 例 NSCLC 患者,女 42 例、男 58 例;年龄范围 26~74 岁,平均(60.72±7.68)岁;存在吸烟史者 57 例;病理类型:腺癌、鳞癌,例数分别为 34 例、66 例;肿瘤大小:≥5 cm、<5 cm 者分别为 45 例、55 例;分化程度:低分化、中高分化者分别为 46 例、54 例;TNM 分期: I 期、II 期、IIIA 期者分别为 25 例、35 例、40 例;45 例淋巴结转移。纳入标准:(1)诊断标准参考《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》^[11],经病理检查确诊为 NSCLC,均为首诊;(2)患者或家属书面知情同意;(3)入院前未接受抗肿瘤治疗。排除标准:(1)合并慢性阻塞性肺疾病、肺结核、尘肺等其他肺部疾病;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)精神异常,无法配合者;(4)免疫系统异常者。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

NSCLC 患者均接受根治性切除术治疗, I A 期术后不接受辅助化疗, I B 期术后若评估有高危因素则接受辅助化疗, II~IIIA 期术后接受辅助化疗,若发现敏感基因突变则接受辅助靶向治疗。术中留取部分 NSCLC 组织和癌旁组织(距离癌组织>2 cm 并经病理确诊),10%中性甲醛溶液固定,脱水、透明、石蜡包埋,连续切片 4 μm,切片常规脱蜡、水化,通过微波炉加热沸腾后,置入带有石蜡薄片的载玻片,10 min 后取出载玻片,磷酸缓冲盐溶液清洗 3 次。将带有石蜡薄片的载玻片上滴加

3%双氧水覆盖,室温反应 20min 后磷酸缓冲盐溶液清洗 3 次。滴加 PAK4 抗体、PAK5 抗体(上海恪敏生物科技有限公司)和 EMT 相关蛋白[E-钙粘蛋白(E-cadherin, E-Cad)、N-钙粘蛋白(N-cadherin, N-Cad)和波形蛋白(vimentin, VIM)]抗体(武汉博欧特生物科技有限公司)在 4℃环境下孵育过夜。隔夜后复温 30min,后磷酸缓冲盐溶液清洗 3 次,将载玻片与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1 h,后磷酸缓冲盐溶液清洗 3 次。二氨基联苯胺显色试剂盒[购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司]显色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。光学显微镜观察显色程度,根据染色强度和阳性细胞数计算免疫组化评分。染色强度计分 0~3 分,分别代表无染色、淡黄色、棕黄色、棕褐色;阳性细胞数计分 0~4 分,分别代表≤5%、6%~25%、26%~50%、51%~75%、≥76%;免疫组化评分=染色强度×阳性细胞率,总分≥2 分表示阳性^[12]。

1.3 随访及分组

NSCLC 患者治疗出院后通过电话或门诊随访 3 年(第 1 年 3 个月/次,第 2、3 年 6 个月/次),随访终止事件为患者死亡或随访终点时间(2022 年 12 月),统计 3 年总生存率。根据 NSCLC 组织中 PAK4、PAK5 阳性/阴性表达分为阳性/阴性表达组。

1.4 统计学方法

选用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示, χ^2 检验;NSCLC 组织 PAK4、PAK5 与 EMT 相关蛋白表达的相关性采用二列相关性分析;PAK4、PAK5 阳性/阴性表达 NSCLC 患者生存曲线采用 K-M 法绘制;NSCLC 患者死亡的影响因素采用多因素 Cox 回归分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组织和癌旁组织中 PAK4、PAK5 和 EMT 相关蛋白表达比较

NSCLC 组织中 PAK4、PAK5、N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,E-Cad 蛋白阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$)。见表 1。

2.2 NSCLC 组织 PAK4、PAK5 与 EMT 相关蛋白表达的相关性

二列相关性分析显示,NSCLC 组织 PAK4、PAK5 与 E-Cad 蛋白阳性表达率呈负相关($r=-0.654$ 、 -0.617 , P 均 <0.001),与 N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率呈正相关($r=0.685$ 、 0.587 、 0.672 、 0.607 , P 均 <0.001)。

2.3 PAK4、PAK5 蛋白表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移 NSCLC 患者 PAK4、PAK5 蛋白阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<$

0.05),不同性别、年龄、吸烟、病理类型、肿瘤大小 NSCLC 患者 PAK4、PAK5 蛋白阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.4 PAK4、PAK5 蛋白表达与 NSCLC 患者预后的关系

100 例 NSCLC 患者随访 3 年,失访(截尾)4 例(按最后一次随访结果作截尾处理),死亡 44 例,3 年总生存率为 56.00% (56/100)。K-M 生存曲线分析显示,PAK4 阳性表达组总生存率 46.48%(33/71) 低于表达阴性表达组 79.31%(23/29),PAK5 阳

表 1 NSCLC 组织和癌旁组织中 PAK4、PAK5 和 EMT 相关蛋白表达比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the expression of PAK4, PAK5 and EMT-related proteins in NSCLC tissues and tissues adjacent to cancer[n(%)]

Groups	N	PAK4	PAK5	E-Cad	N-Cad	VIM
NSCLC tissues	100	71(71.00)	68(68.00)	53(53.00)	81(81.00)	39(39.00)
Tissues adjacent to cancer	100	44(44.00)	40(40.00)	75(75.00)	56(56.00)	18(18.00)
χ^2	-	14.916	15.781	10.503	14.483	10.821
P	-	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001

表 2 PAK4、PAK5 蛋白表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between PAK4, PAK5 protein expression and clinicopathological features in NSCLC patients

Project	N	PAK4			PAK5		
		N(%)	χ^2	P	N(%)	χ^2	P
Gender			0.660	0.416		1.236	0.266
Male	58	43(74.14)			42(72.41)		
Female	42	28(66.67)			26(61.90)		
Age			1.074	0.300		0.265	0.607
≥ 60 years old	63	47(74.60)			44(69.84)		
< 60 years old	37	24(64.86)			24(64.86)		
Smoke			0.464	0.496		0.288	0.591
Yes	57	42(73.68)			40(70.18)		
No	43	29(67.44)			28(65.12)		
Pathology type			0.749	0.387		0.724	0.395
Adenocarcinoma	34	26(76.47)			25(73.53)		
Squamous cell carcinoma	66	45(68.18)			43(65.15)		
Tumor size			3.219	0.073		3.595	0.058
≥ 5 cm	45	36(80.00)			35(77.78)		
< 5 cm	55	35(63.64)			33(60.00)		
Degree of differentiation			7.859	0.005		6.053	0.014
Poor differentiation	46	39(84.78)			37(80.43)		
Medium to high differentiation	54	32(59.26)			31(57.41)		
TNM stage			11.689	0.001		8.854	0.003
I ~ II stage	60	35(58.33)			34(56.67)		
IIIA stage	40	36(90.00)			34(85.00)		
Lymph node metastasis			12.716	<0.001		10.168	0.001
Have	45	40(88.89)			38(84.44)		
Not have	55	31(56.36)			30(54.55)		

性表达组总生存率 45.59%(31/68) 低于阴性表达组 78.13% (25/32), 差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=8.241$ 、8.205, $P=0.004$ 、0.004)。见图 1。

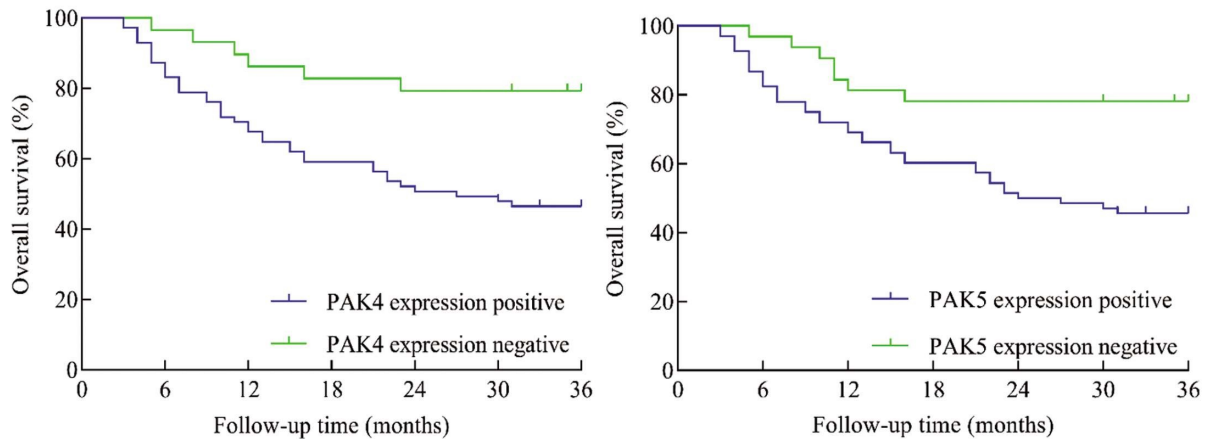


图 1 不同 PAK4、PAK5 蛋白表达 NSCLC 患者 K-M 生存曲线

Fig.1 K-M survival curve of NSCLC patients with different PAK4 and PAK5 protein expressions

2.5 NSCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

排除 4 例失访患者,以性别、年龄、吸烟、病理类型、肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、PAK4、PAK5 为自变量,随访时间为时间变量,生存状态(死亡 / 存活 =1/0)为因变量。

多因素 Cox 回归分析显示,低分化、TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移和 PAK4、PAK5 蛋白阳性表达为 NSCLC 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 NSCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of the prognosis in NSCLC patients

Variable	Assignment	Univariate Cox regression			Multivariate Cox regression		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender	male / female=1/0	1.281	0.573~2.861	0.546	-	-	-
Age	≥60 year old / <60 years old=1/0	2.600	1.099~6.151	0.030	1.690	0.595~4.805	0.325
Smoke	yes/no=1/0	1.376	0.617~3.071	0.435	-	-	-
Pathology type	adenocarcinoma/squamous cell carcinoma=1/0	1.007	0.438~2.318	0.986	-	-	-
Tumor size	≥5 cm / <5 cm=1/0	2.368	1.055~5.319	0.037	2.072	0.739~5.805	0.166
Degree of differentiation	poor differentiation/medium to high differentiation=1/0	3.093	1.361~7.030	0.007	3.463	1.270~9.445	0.015
TNM stage	IIIA stage / I ~ II stage=1/0	3.596	1.553~8.331	0.003	3.403	1.240~9.340	0.017
Lymphatic metastasis	yes/no=1/0	3.353	1.467~7.661	0.004	3.773	1.377~10.338	0.010
PAK4	positive/negative=1/0	3.420	1.297~9.019	0.013	3.772	1.058~13.448	0.041
PAK5	positive/negative=1/0	3.375	1.330~8.564	0.010	3.410	1.085~10.720	0.036

3 讨论

NSCLC 是除小细胞肺癌以外所有起源于支气管粘膜上皮的恶性肿瘤,虽然近年来其早期诊断取得一定进展,但初诊断晚期患者仍然占较大比例^[13,14]。同时仅有部分患者在靶向、免疫治疗中获益,因此总体预后较差^[14,15]。EMT 是包括 NSCLC 在内多种恶性肿瘤发生发展的关键机制,EMT 是正常胚胎发育所

必需的过程,但肿瘤细胞异常激活 EMT 可以增强自身侵袭和转移能力,促进肿瘤细胞侵袭和转移至周围或其他组织,在肿瘤细胞复发、转移、耐药等多个环节中发挥重要作用^[16]。研究其 EMT 影响相关因素,可能有助于 NSCLC 诊治和预后评估。

E-Cad、N-Cad 和 VIM 是 EMT 的标志物,其中 E-Cad、N-Cad 是上皮细胞间连接的重要蛋白,E-Cad 能抑制上皮细胞运动性以保持结构稳态,进而抑制 EMT;N-Cad 则能介导细胞

- 细胞间黏附,促进 EMT;VIM 是一种骨架蛋白,能增强细胞强度、韧性、弹性、拉伸性,促进 EMT^[17]。本研究中,NSCLC 癌组织 E-Cad 蛋白阳性表达率降低,而 N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率升高,符合上述报道机制^[17],说明 NSCLC 存在明显的 EMT。PAK 是小小磷酸鸟苷酶大鼠肉瘤同源物家族一员,根据功能和氨基酸序列可分为 I 类(PAK1、2、3)和 II 类(PAK4、5、6),II 类 PAK 成员活化后能结合或磷酸化下游靶蛋白,在细胞增殖、周期、运动、迁移、侵袭、凋亡等多方面发挥重要作用^[18]。PAK4 是 II 类 PAK 家族代表成员,能通过磷酸化 β - 连环蛋白/c-Myc、丝裂原激活的细胞外信号调节激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路,促进癌细胞增殖和生长^[19]。于昕博等^[20]研究报道,PAK4 过表达能促进胰腺癌细胞周期进程和增殖。Su S 等^[21]研究报道,降低 PAK4 活性能增加 CD8 淋巴细胞对前列腺癌细胞的浸润,进而抑制前列腺癌细胞血管内皮生成和黏附。本研究结果显示,NSCLC 癌组织中 PAK4 蛋白阳性表达率升高,与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,说明 PAK4 高表达参与 NSCLC 发生发展。PAK4 在 NSCLC 中高表达可能与其启动子被癌基因激活而大量表达有关^[22]。而随着 PAK4 表达升高,可能通过磷酸化激活 β - 连环蛋白、细胞外信号调节激酶等信号通路^[19],促进 NSCLC 细胞增殖、分化、迁移和侵袭,导致 NSCLC 恶性发展。

PAK5 是 II 类 PAK 家族新成员,Xing Y 等^[23]研究报道,PAK5 表达上调能在磷酸化凋亡诱导因子,抑制凋亡诱导因子/输入蛋白 $\alpha 3$ 复合物形成,加速乳腺癌生长和抑制凋亡。Li TT 等^[24]研究报道,PAK5 表达上调能增强 β - 连环蛋白磷酸化和核易位,进而增强肝细胞肝癌的耐药性。临床研究报道,PAK4 异常表达与食管鳞状细胞癌^[6]、PAK5 异常表达与胃癌^[8]等恶性肿瘤患者预后不良密切相关。本研究结果显示,NSCLC 癌组织中 PAK5 蛋白阳性表达率升高,与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,说明 PAK5 高表达参与 NSCLC 发生发展。NSCLC 中 PAK5 高表达也可能与其启动子被癌基因激活有关^[25]。而随着 PAK5 表达升高,PAK5 能增强 β - 连环蛋白磷酸化和核易位,促进 NSCLC 细胞增殖、分化、迁移和侵袭,导致 NSCLC 恶性发展^[25]。

有研究指出^[26,27],PAK4、PAK5 升高与乳腺癌细胞 MET 有关。本研究结果显示,NSCLC 组织 PAK4、PAK5 与 E-Cad 蛋白阳性表达率呈负相关,与 N-Cad、VIM 蛋白阳性表达率呈正相关,提示 PAK4、PAK5 表达升高可能通过 MET 促进 NSCLC 恶性进展。实验也显示^[9,10],抑制 PAK4、PAK5 表达能抑制 NSCLC 细胞生长和转移。本研究通过随访分析 PAK4、PAK5 与 NSCLC 患者预后的关系发现,PAK4、PAK5 阳性表达 NSCLC 患者 3 年总生存率显著降低,是 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,说明 PAK4、PAK5 高表达与 NSCLC 患者预后不良密切相关,可能成为 NSCLC 患者预后评估指标。

综上所述,NSCLC 组织中 PAK4、PAK5 蛋白表达升高,与 EMT、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,PAK4、PAK5 蛋白阳性表达患者具有更短的生存期,是 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,可能成为 NSCLC 预后评估指标。但本研究结果还需多中心研究证实。

参考文献(References)

- [1] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [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] Mahmood MQ, Ward C, Muller HK, et al. Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): a mutual association with airway disease[J]. Med Oncol, 2017, 34(3): 45.
- [4] 牟杰, 李龙宝, 孟思寒, 等. II 型 p21 激活激酶在肿瘤中的调节作用及其抑制剂研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2608-2615.
- [5] Song P, Zhao F, Li D, et al. Synthesis of selective PAK4 inhibitors for lung metastasis of lung cancer and melanoma cells[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(6): 2905-2922.
- [6] 李成强. PAK4 在食管鳞状细胞癌中作用的研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [7] 朱戈. PAK5 介导 E47 磷酸化促进结肠癌上皮间质转化及肝转移[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2013.
- [8] 史健, 袁梦. CEA、PAK5 联合循环肿瘤细胞对 IIIB 期胃癌患者术后复发转移的早期精准预测[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(9): 672-675.
- [9] 杨文平, 元玉心, 郑亮, 等. 雷公藤甲素通过抑制 PAK4 通路抑制非小细胞肺癌生长和迁移[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3827-3830.
- [10] Bao Z, Ji W, Yang Y, et al. PAK5 promotes the cell stemness ability by phosphorylating SOX2 in lung squamous cell carcinomas [J]. Exp Cell Res, 2020, 395(2): 112187.
- [11] 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.
- [12] 于俊杰, 温儒民, 陈家存, 等. PAK4 在肾细胞癌组织中的表达及意义[J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(3): 187-191.
- [13] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [14] Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update [J]. Discov Med, 2019, 27(148): 167-170.
- [15] 盛宏旭, 王世敏, 王吉平, 等. 非小细胞肺癌的免疫治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1968-1970, 1985.
- [16] Chen T, You Y, Jiang H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12): 3261-3272.
- [17] 刘扬, 王金佩, 黄国友, 等. 肿瘤上皮-间质转化(EMT)的生物力学特性研究进展[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2020, 46(6): 571-577.
- [18] Rane CK, Minden A. P21 activated kinase signaling in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 30(54): 40-49.
- [19] Huang C, Du R, Jia X, et al. CDK15 promotes colorectal cancer progression via phosphorylating PAK4 and regulating β -catenin/MEK-ERK signaling pathway[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 14-27.
- [20] 于昕博, 黄昌伟, 路天琦, 等. PAK4 与 RCBTB1 相互作用促进胰腺癌细胞增殖[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(2): 115-120.

- [6] 范广来, 魏红, 武荣, 等. STAT4 和 STAT6 在子痫前期胎盘及血清组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1264-1267.
- [7] 吴静, 朱付凡, 龚颖萍. STAT4 和 STAT6 在复发性自然流产患者外周血清中的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 562-564.
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [9] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [10] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(6): 1492-1495.
- [11] Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation[J]. Clin Biochem Rev, 2020, 41(3): 103-126.
- [12] 朱飞龙, 陈慧芬, 张军, 等. 子痫前期孕妇孕早期、孕中期血清 25 (OH)D3 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2020, 60(36): 58-60.
- [13] Li N, Wu HM, Hang F, et al. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(11): e6527.
- [14] 丁清华, 朱勇苗, 李小青, 等. 妊娠中晚期重度子痫前期妇女胎盘 - 胎儿的三维能量多普勒超声研究[J]. 海南医学, 2019, 30(22): 2957-2960.
- [15] Hoefflich A, Russo VC. Physiology and pathophysiology of IGFBP-1 and IGFBP-2 - consensus and dissent on metabolic control and malignant potential [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(5): 685-700.
- [16] 田甜, 梁霞, 韩翠欣, 等. 妊娠期高血压病患者胎盘组织中 IGF-II、IGFBP-1 和抵抗素的表达及相关性分析 [J]. 中国临床医学, 2019, 26(3): 477-481.
- [17] 郭少峰, 贾君芳, 王瑞萍. 胎盘 IGF-II、IGFBP-1 表达与妊高征围生儿不良结局的关系 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(9): 1328-1333.
- [18] 荣淑宁, 赵丽洁, 韩玲玲. Th1/Th2 细胞和 25(OH)D 的交互关系及其在妊娠期糖尿病发病中的作用 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(12): 1085-1089.
- [19] Varikuti S, Oghumu S, Natarajan G, et al. STAT4 is required for the generation of Th1 and Th2, but not Th17 immune responses during monophosphoryl lipid A adjuvant activity [J]. Int Immunol, 2018, 30(8): 385.
- [20] Varikuti S, Oghumu S, Natarajan G, et al. STAT4 is required for the generation of Th1 and Th2, but not Th17 immune responses during monophosphoryl lipid A adjuvant activity [J]. Int Immunol, 2016, 28(11): 565-570.
- [21] 李杨, 聂岚, 刘虹璐, 等. 子宫动脉血流参数联合血清 PLGF、PAPP-A 预测早孕期不明原因复发性流产孕妇妊娠结局的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2910-2914.
- [22] 吴俊亚, 冯蕊利. 流产史对再妊娠孕产妇心理与不良妊娠结局的影响和对策[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(1): 97-98, 130.
- [23] 韦红丹, 黄江佼. 血清 D- 二聚体、MCP-1 及 Hcy 预测重度子痫前期患者自发性流产的临床价值 [J]. 河北医药, 2023, 45(13): 1968-1971.
- [24] Wu JR, Lin M, Lin F, et al. Human serum albumin variants in China: a molecular epidemiological investigation and literature review [J]. J Int Med Res, 2021, 49(12): 3000605211064225.
- [25] Usta CS, Atik TK, Ozcaglayan R, et al. Does the fibrinogen/albumin ratio predict the prognosis of pregnancies with abortus imminens? [J]. Saudi Med J, 2021, 42(3): 255-263.
- [26] 邵飞雪, 董玲玲, 周天凡. 血浆纤维蛋白原在妊娠并发症中的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(4): 268-271.

(上接第 257 页)

- [21] Su S, You S, Wang Y, et al. PAK4 inhibition improves PD1 blockade immunotherapy in prostate cancer by increasing immune infiltration [J]. Cancer Lett, 2023, 49(555): 216034.
- [22] Li C, Ji D, Duan A, et al. PAK4 expression is associated with the prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(33): e30050.
- [23] Xing Y, Li Y, Hu B, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(5): 1315-1327.
- [24] Li TT, Mou J, Pan YJ, et al. MicroRNA-138-1-3p sensitizes sorafenib to hepatocellular carcinoma by targeting PAK5 mediated β -catenin/ABCB1 signaling pathway [J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 56.
- [25] 王雅玲. PAK5 在肺腺癌中的表达及对 A549 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响[D]. 山东: 青岛大学, 2020.
- [26] 米旭光, 李首庆, 刘磊, 等. p21 蛋白激活激酶 4 在乳腺癌上皮间质转化中的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(12): 1771-1773, 1778.
- [27] 李洋, 邢瑶, 韩馥伊, 等. PAK5 通过上皮 - 间质转化促进人乳腺癌细胞侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(23): 3705-3708.