

非小细胞肺癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达及其与三维适形放疗效果的相关性研究

杨开华, 周乐源 (江南大学附属医院放疗科, 江苏无锡 214000)

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 组织双肾上腺素样激酶 1 (dou-blecortin-like kinase 1, DCLK1)、B 细胞特异性莫洛氏鼠白血病病毒插入位点-1 (B cell specific moloney leukemia virus insert site-1, Bmi-1) 蛋白表达及其与三维适形放疗效果的关系。方法 选取 2018 年 6 月~2021 年 1 月江南大学附属医院收治的 102 例拟行三维适形放疗的 NSCLC 患者和 40 例肺错构瘤患者, 分别记为恶性组和良性组。采用免疫组织化学法检测二组病灶组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达, 并对比两组病灶组织及恶性组中不同临床病理特征患者癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率。恶性组均予以三维适形放疗 6 周, 并评价其放疗效果。对比恶性组三维适形放疗无效与放疗有效患者癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率, 采用 Logistic 多元回归分析探讨恶性组 NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达与三维适形放疗效果的关系。结果 恶性组病灶组织 DCLK1 阳性表达率 (60.78%) 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率 (70.59%) 均高于良性组 (32.50%, 35.00%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.224, 15.241$, 均 $P < 0.05$); 临床 III~IV 期、未/低分化、淋巴结转移患者的 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率分别高于临床 I~II 期、高/中分化、无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=6.638, 9.756, 5.670; 7.724, 7.447, 6.114$, 均 $P < 0.05$); 三维适形放疗有效率为 67.65%, 无效率为 32.35%; 临床分期 III~IV 期 (OR=5.414, 95%CI=4.027~6.663)、未/低分化 (OR=4.773, 95%CI=3.156~5.974)、淋巴结转移 (OR=5.307, 95%CI=3.768~6.626)、癌组织 DCLK1 (OR=5.496, 95%CI=3.967~6.882) 和 Bmi-1 蛋白 (OR=5.624, 95%CI=4.127~7.287) 阳性表达均是恶性组三维适形放疗无效的危险因素 (均 $P < 0.05$)。结论 NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率高于肺良性肿瘤, 且临床分期、分化程度、淋巴结转移、NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达均可影响 NSCLC 患者三维适形放疗的效果。

关键词: 非小细胞肺癌; 双肾上腺素样激酶 1; B 细胞特异性莫洛氏鼠白血病病毒插入位点-1; 三维适形放疗
中图分类号: R734.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 06-177-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.034

Expressions of DCLK1 and Bmi-1 Proteins in Non-small Cell Lung Cancer Tissues and Their Relationship with the Effect of Three-dimensional Conformal Radiotherapy

YANG Kai-hua, ZHOU Le-yuan

(Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu Wuxi 214000, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of dou-blecortin-like kinase 1 (DCLK1) and B cell specific moloney leukemia virus insert site-1 (Bmi-1) proteins in non small cell lung cancer (NSCLC) tissue and their relationship with the effect of three-dimensional conformal radiotherapy. **Methods** 102 NSCLC patients who were treated by three-dimensional conformal radiotherapy and 40 pulmonary hamartoma patients in Affiliated Hospital of Jiangnan University were selected from June 2018 to January 2021, and were recorded as malignant group and benign group respectively. Immunohistochemical method was used to detect the expressions of DCLK1 and Bmi-1 proteins in the two groups of lesion tissues, and the positive expression rates of DCLK1 and Bmi-1 proteins were compared between the two groups of lesion tissues and cancer tissues of patients with different clinicopathological features in malignant group. The malignant group was received three-dimensional conformal radiotherapy for 6 weeks, and the radiotherapy effect was evaluated. The positive expression rates of DCLK1 and Bmi-1 proteins in cancer tissues of patients with ineffective and effective three-dimensional conformal radiotherapy in malignant group were compared. Logistic multiple regression analysis was used to explore the relationship between the positive expressions of DCLK1 and Bmi-1 proteins in malignant group NSCLC tissue and the effect of three-dimensional conformal radiotherapy. **Results** The positive rates of

基金项目: 无锡市首届“双百”中青年医疗卫生拔尖人才基金 (BJ2020053)。

作者简介: 杨开华 (1979-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肺部肿瘤放射治疗, E-mail: ahh3785@aliyun.com。

通讯作者: 周乐源 (1978-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 肺部肿瘤放射治疗, E-mail: zhouleyuan99@126.com。

DCLK1 (60.78%) and Bmi-1(70.59%) protein expressions in the lesions of the malignant group were higher than those in the benign group (32.50%, 35.00%), the differences were statistically significant ($\chi^2=9.224, 15.241$, all $P < 0.05$). The positive rates of DCLK1 and Bmi-1 protein expressions in patients with clinical stage III ~ IV, undifferentiated/poorly differentiated, and lymph node metastasis were respectively higher than clinical stage I ~ II, high/moderately differentiated patients without lymph node metastasis with statistically ($\chi^2=6.638, 9.756, 5.670$; $7.724, 7.447, 6.114$, all $P < 0.05$). Three-dimensional conformal radiotherapy had an effective rate of 67.65% and an ineffective rate of 32.35%. Clinical stage III ~ IV (OR=5.414, 95%CI=4.027~6.663), undifferentiated/poorly differentiated (OR=4.773, 95%CI=3.156~5.974), lymph node Metastasis (OR=5.307, 95%CI=3.768~6.626) and the positive expressions of DCLK1 (OR=5.496, 95%CI=3.967~6.882) and Bmi-1 (OR=5.624, 95%CI=4.127~7.287) proteins in cancer tissues were risk factors for the ineffectiveness of three-dimensional conformal radiotherapy in the malignant group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of DCLK1 and Bmi-1 proteins in NSCLC was higher than that in benign lung tumors. The clinical stage, degree of differentiation, lymph node metastasis and the positive expressions of DCLK1 and Bmi-1 proteins in NSCLC could affect the effect of three-dimensional conformal radiotherapy in NSCLC patients.

Keywords: non small cell lung cancer; dou-blecortin-like kinase 1; B cell specific moloney leukemia virus insert site-1; three-dimensional conformal radiotherapy

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是常见的呼吸系统恶性肿瘤, 约占肺癌的 80%, 其早期症状不明显, 多数患者确诊已进入中晚期, 患者的五年生存率较低^[1]。中晚期 NSCLC 患者常采用三维适形放疗以控制肿瘤进展, 延长生存期, 其放疗效果与患者生存及预后密切相关^[2]。双肾上腺素样激酶 1 (dou-blecortin-like kinase 1, DCLK1) 是一种发现在神经元有丝分裂时的微管相关激酶, 可为癌细胞生长提供原始能量^[3]。B 细胞特异性莫洛氏鼠白血病病毒插入位点-1 (B cell specific moloney leukemia virus insert site-1, Bmi-1) 基因是多梳家族抑制复合体的一员, 可调节抑癌基因的表达导致正常细胞发生癌变^[4]。既往研究提示^[5-6], NSCLC 患者癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白存在异常表达, 与 NSCLC 的发生发展有一定关系, 但 NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达与三维适形放疗效果的关系尚不明确。鉴于此, 本研究检测 NSCLC 患者癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达, 并探讨其与三维适形放疗效果的关系, 以期临床治疗 NSCLC, 提高三维适形放疗效果, 改善预后提供参考, 具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 6 月 ~ 2021 年 1 月江南大学附属医院收治的 102 例拟行三维适形放疗的 NSCLC 患者和 40 例肺良性肿瘤患者, 分别记为恶性组和良性组。恶性组男性 75 例, 女性 27 例; 年龄 32~78 (58.98 ± 8.28) 岁; 腺癌 54 例, 鳞癌 38 例, 鳞腺癌 6 例, 大细胞癌 4 例; 高分化 21 例, 中分化 36 例, 低分化 43 例, 未分化 2 例; I 期 9 例, II 期 22 例, III 期 47 例, IV 期 24 例; 淋巴结转移 63 例。良性组男性 27 例, 女性 13 例; 年龄 32~80 (59.97 ± 8.34) 岁。二组临床资料对比差异无统计

学意义 ($P > 0.05$)。本研究已经过医院伦理委员会批准。纳入标准: ①恶性组均符合 NSCLC 诊断标准^[7], 并经活检病理学确诊为初诊患者; ②恶性组均符合三维适形放疗适应症^[8]; ③良性组均符合肺错构瘤诊断标准^[7], 并经病理学检查证实; ④均对本研究知情并签署同意书。排除标准: ①并发其他原发性恶性肿瘤者; ②并发心、肺、肝、肾等器官严重功能不全者; ③并发凝血功能障碍、感染、免疫系统疾病者; ④精神疾病者; ⑤妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 仪器与试剂 光学显微镜 (日本奥林巴斯, CX43); 直线加速器 (德国西门子, 6MV-X); 治疗计划系统 (德国西门子, Eclipse11.0); 内源性过氧化酶 (武汉博士德生物工程有限公司); 磷酸盐缓冲液、二氨基联苯胺显色液 (大连宝生物科技有限公司); 苏木素染液 (深圳晶美生物科技有限公司); 鼠抗人 DCLK1, Bmi-1 单克隆抗体 (一抗) 和兔抗鼠 DCLK1, Bmi-1 多克隆抗体 (二抗) (Abcam 中国公司)。

1.3 方法 检测标本采集: 收集恶性组活检穿刺的 NSCLC 组织及良性组手术切除的肿瘤组织, 并采用甲醛固定做成石蜡标本。DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达检测: 将石蜡标本制成切片, 采用二甲苯脱蜡并在不同浓度酒精中依次脱水, 每隔 3min 用蒸馏水浸洗 1 次, 共三次。再滴加内源性过氧化酶 10min 后, 磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffered solution, PBS) 冲洗后滴加一抗 DCLK1 或者 Bmi-1 置于 -4℃ 冰箱过夜, PBS 冲洗后加二抗在 37℃ 放置 30min, 再滴加二氨基联苯胺显色液进行显色反应, 蒸馏水冲洗后用苏木素复染 2min, 用中性树脂封片, 置于显微镜下观察。检测结果判断: 在显微镜下阅片, 细胞核或细胞浆有棕黄色或棕褐色的颗粒为阳性细

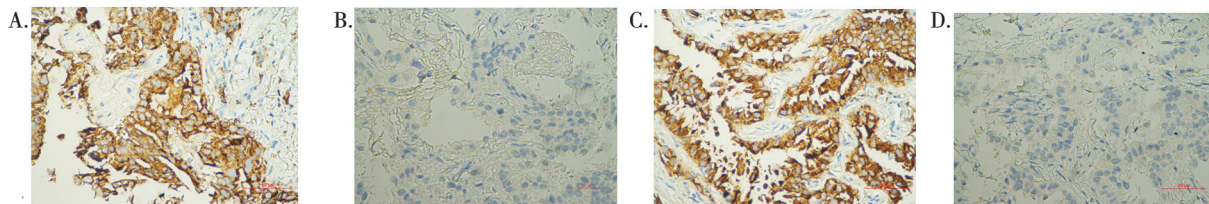
胞。每个切片观察5个高倍镜下不同视野,将细胞染色阳性率 $\leq 25\%$, $25\% \sim 50\%$, $50\% \sim 75\%$, $75\% \sim 100\%$ 分别记为1, 2, 3, 4分。染色强度无色、淡黄色、棕黄色和棕褐色记为0, 1, 2, 3分。二项评分乘积: > 4 分为表达阳性, ≤ 4 分为表达阴性。NSCLC患者采用西门子直线加速器6MV-X进行三维适形放疗,每周5次,放疗6周,总治疗剂量60~70Gy。三维适形放疗效果参照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST1.1)^[9]于三维适形放疗后进行评价,分为完全缓解:目标病灶(包括原发病灶和转移淋巴结)完全消失,维持4周;部分缓解:目标病灶(包括原发病灶和转移淋巴结)最长径总和缩小 $> 30\%$,维持4周;疾病稳定:目标病灶(包括原发病灶和转移淋巴结)缩小但未达到部分缓解,或增加未达到疾病进展;疾病进展:目标病灶(包括原发病灶和转移淋巴结)最长径总和增加 $\geq 20\%$

或出现新病灶。将完全缓解和部分缓解归为有效,疾病稳定和疾病进展归为无效。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0软件作为统计工具,计量资料均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)比较采用 t 检验;计数资料(%)比较采用 χ^2 检验;并采用Logistic回归分析探讨NSCLC患者影响三维适形放疗效果的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性组和良性组病灶组织DCLK1, Bmi-1蛋白阳性表达率比较 见图1。恶性组病灶组织DCLK1, Bmi-1蛋白阳性表达率分别为60.78% (62/102)和70.59% (72/102),良性组病灶组织DCLK1, Bmi-1蛋白阳性表达率分别为32.50% (13/40)和35.00% (14/40),且恶性组病灶组织DCLK1和Bmi-1蛋白阳性表达率均高于良性组,差异有统计学意义($\chi^2=9.224, 15.241$, 均 $P < 0.001$)。



注: A: 恶性组 DCLK1 阳性表达; B: 良性组 DCLK1 阴性表达; C: 恶性组 Bmi-1 阳性表达; D: 良性组 Bmi-1 阴性表达。

图1 病灶组织 DCLK1, Bmi-1 蛋白表达 (免疫组织化学法; $\times 400$; 刻度尺: $50 \mu\text{m}$)

2.2 恶性组中不同临床病理特征患者癌组织 DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达率比较 见表1。临床 III~IV 期、未/低分化、淋巴结转移患者的

DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达率均分别高于临床 I~II 期、高/中分化、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表1 不同临床病理特征 NSCLC 患者癌组织 DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达率比较 [n (%)]

类别	n	DCLK1 阳性表达	χ^2 值	P 值	Bmi-1 阳性表达	χ^2 值	P 值
性别							
男	75	46 (61.33)	0.036	0.850	52 (69.33)	0.215	0.643
女	27	16 (59.26)			20 (74.07)		
年龄 (岁)							
≤ 60	47	26 (55.32)	1.092	0.296	33 (70.21)	0.006	0.939
> 60	55	36 (64.45)			39 (70.91)		
临床分期							
I~II 期	31	13 (41.94)	6.638	0.010	16 (51.61)	7.724	0.005
III~IV 期	71	49 (69.01)			56 (78.87)		
病理类型							
腺癌	54	34 (62.96)	0.816	0.307	40 (74.07)	0.738	0.390
鳞癌	38	20 (52.63)			25 (65.79)		
鳞腺癌	6	5 (83.33)			4 (66.67)		
大细胞癌	4	3 (75.00)			3 (75.00)		
分化程度							
未/低分化	45	35 (77.78)	9.756	0.002	38 (84.44)	7.447	0.006
高/中分化	57	27 (47.37)			34 (59.65)		
淋巴结转移							
无	39	18 (46.15)	5.670	0.017	22 (56.41)	6.114	0.013
有	63	44 (69.84)			50 (79.37)		

2.3 观察三维适形放疗效果 恶性组三维适形放疗后效果完全缓解14例,部分缓解55例,疾病稳定

26例,疾病进展7例,有效率为67.65% (69/102),无效率为32.35% (33/102)。

2.4 分析 NSCLC 患者三维适形放疗无效的影响因素 见表 2, 3。恶性组三维适形放疗无效患者临床分期Ⅲ~Ⅳ期、未/低分化、淋巴结转移、癌组织的 DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达占比均明显高于放疗有效患者, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) ;

经多因素分析显示临床分期Ⅲ-Ⅳ期、未/低分化、淋巴结转移、癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达均是恶性组三维适形放疗无效的危险因素 ($P < 0.05$) 。

表 2 可能影响 NSCLC 患者三维适形放疗效果的因素比较 [n (%)]

类 别	放疗无效 ($n=33$)	放疗有效 ($n=69$)	χ^2 值	P 值
性别	男	21 (63.64)	2.453	0.117
	女	12 (36.36)		
年龄 (岁)	≤ 60	18 (54.55)	1.408	0.235
	> 60	15 (45.45)		
临床分期	I ~ II 期	3 (9.09)	10.463	0.001
	III ~ IV 期	30 (90.91)		
病理类型	腺癌	16 (48.48)	1.075	0.300
	鳞癌	14 (42.42)		
	鳞腺癌	2 (6.06)		
	大细胞癌	1 (3.03)		
分化程度	未/低分化	20 (60.61)	5.379	0.020
	高/中分化	13 (39.39)		
淋巴结转移	无	8 (24.24)	4.045	0.044
	有	25 (75.76)		
DCLK1 蛋白表达	阳性	26 (78.79)	6.633	0.010
	阴性	7 (21.21)		
Bmi-1 蛋白表达	阳性	29 (87.88)	7.025	0.008
	阴性	4 (12.12)		

表 3 NSCLC 患者三维适形放疗无效的多因素分析

类别	β	SE	Wald/ χ^2	P	OR	95%CI
III - IV 期	1.689	0.659	6.569	0.008	5.414	4.027 ~ 6.663
未/低分化	1.563	0.508	9.467	< 0.001	4.773	3.156 ~ 5.974
淋巴结转移	1.669	0.622	7.200	0.004	5.307	3.768 ~ 6.626
DCLK1 蛋白阳性表达	1.704	0.705	5.842	0.011	5.496	3.967 ~ 6.882
Bmi-1 蛋白阳性表达	1.727	0.723	5.706	0.012	5.624	4.127 ~ 7.287

3 讨论

非小细胞肺癌 (NSCLC) 的发生多与吸烟、遗传、环境等因素相关, 其癌细胞抑制性强、增殖快、造成恶性程度较高。NSCLC 早期症状不明显导致被发现时已进入晚期, 晚期患者由于身体无法耐受常采用三维适形放疗^[10]。三维适形放疗可降低对病灶组织周围器官的伤害并对病灶靶区进行适当剂量放疗, 通过局部控制剂量杀灭肿瘤细胞, 进而提高患者的生存时间^[11]。本研究中 NSCLC 患者三维适形放疗无效率为 32.35%, 稍高于王峥等^[12]研究中的 30.00%, 低于孙祝等^[13]研究中的 43.59%, 可能与

患者选取数量、病情进展、治疗依从性等差异有关。放疗无效严重影响患者的身心健康, 因此亟需探寻影响三维适形放疗的因素以期为提高 NSCLC 的三维适形放疗效果提供参考。

本研究中 NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率均高于肺良性肿瘤组织。DCLK1 是蛋白激酶超家族的一员, 其编码基因位于人类染色体 13g13, 该蛋白为 DCX 家族和蛋白激酶超家族的成员, 可表达于脑组织中, 且与神经元细胞的迁移及逆行孕鼠等密切相关, 其异常表达可影响大脑功能, 包括语言、记忆及认知等。另外, DCLK1 蛋

白高表达的干细胞具有致癌能力,是癌症发生、发展的决定因素,且阻断其表达可增强抗癌疗效。有研究证实^[14],抑制肿瘤干细胞 DCLK1 蛋白表达可抑制其增殖,并促进细胞凋亡,并且还可缩小实验动物的肿瘤体积并减少肿瘤数目,这有力地印证了该蛋白参与恶性肿瘤的发生和发展。Bmi-1 属于多梳家族抑制复合体的原癌基因,在细胞生长、增殖和干细胞更新的调节中发挥重要作用。Bmi-1 不仅能够调节细胞增殖和凋亡,还可影响肿瘤细胞的转化和衰老,在恶性肿瘤形成和进展过程中发挥着至关重要的作用。Bmi-1 作为肿瘤干细胞基因,其编码的蛋白质可以促进干细胞的不断自我更新和无限恶性增殖,且在包括 NSCLC 在内的多种实体瘤中均高表达。Bmi-1 主要是通过调控端粒酶逆转录酶等途径影响癌细胞的增殖、侵袭和转移等恶性行为,且可通过多种途径影响肿瘤的恶性潜能,包括端粒酶逆转录酶、同源基因途径等,且与患者的病理特征有相关性。有研究显示^[15],DCLK1 可通过调节 Bmi-1 的表达参与胰腺癌的转移,导致预后不良,可知 Bmi-1 位于 DCLK1 的下游且受其调控,推测二者可共同参与恶性肿瘤的发生和疾病进展。研究报道^[16-17],DCLK1 和 Bmi-1 蛋白均在 NSCLC 组织中表达显著增加,本研究结果与上述研究一致,均证实了 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白高表达与 NSCLC 发生密切相关。另外本研究显示,临床Ⅲ~Ⅳ期、未/低分化、淋巴结转移患者的 NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率均分别高于临床Ⅰ~Ⅱ期、高/中分化、无淋巴结转移者,推测 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达可能与 NSCLC 临床病理特征有一定的关系。研究报道^[18],DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达与临床分期、分化程度、淋巴结转移等有关,分析原因是 DCLK1 使抑制肿瘤生长的 miRNA 降低表达,并诱导上皮间质转化从而加速肿瘤发生转移、侵袭^[19]; Bmi-1 高表达可作为肿瘤启动因子,诱导正常细胞向肿瘤细胞转化,促进细胞凋亡,并通过多种途径参与肿瘤细胞的浸润及转移^[20];二者均参与肿瘤的发生、发展等过程,可在 NSCLC 呈不同水平表达,从而影响 NSCLC 的临床病理特征。因此, DCLK1 和 Bmi-1 蛋白表达与 NSCLC 临床病理特征相关,在肿瘤发生和发展中发挥重要作用。

本研究结果显示放疗无效组 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率均高于放疗有效组,且经 Logistic 回归分析发现二者均是 NSCLC 患者三维适形放疗无效的危险因素。DCLK1 异常高表达可使肿瘤抑制性因子表达降低,从而促进 NSCLC 的上皮-间质转化,导致细胞间极性基底膜消失,造成肿

瘤侵袭和转移能力增强^[21]; DCLK1 高表达还可增强 NSCLC 患者肿瘤组织的恶性潜能,增加恶性肿瘤组织对放射线的抵抗,从而影响三维适形放疗的效果。Bmi-1 异常高表达不仅能够影响肿瘤细胞脱氧核糖核酸末端结构的稳定性,导致肿瘤细胞分化障碍,还可抑制抑癌基因表达进而干扰细胞正常周期,造成细胞癌变,在肿瘤的恶性进展中发挥重要作用^[22]。Bmi-1 蛋白高表达可通过增强癌细胞的增殖、侵袭、迁移活性,增强其耐药性,降低其对放射线的敏感度为肿瘤的生存和生长提供了有利条件。结合上述报道和分析可知, DCLK1 和 Bmi-1 均可通过多种渠道影响 NSCLC 患者肿瘤组织对三维适形放疗的敏感度,且二者表达水平越高,患者三维适形放疗的效果越差。另外,肿瘤的侵袭、转移及其恶性进展均会影响放疗的效果和预后,故 DCLK1, Bmi-1 蛋白均是 NSCLC 患者三维适形放疗无效的影响因素。

此外,本研究还发现临床分期Ⅲ-Ⅳ期,未/低分化、淋巴结转移均是 NSCLC 患者三维适形放疗无效的影响因素。NSCLC 临床分期越高,肿瘤扩散及转移范围越广,放疗效果较差,造成患者生存率降低; NSCLC 分化程度越低,其异型性及恶性程度越高,影响放疗效果;淋巴结转移是影响临床分期及预后效果的重要因素,当发生淋巴结转移则提示病情进展较快,难以控制,且预后效果不佳,导致放疗效果较差^[23]。因此,临床需关注 NSCLC 患者三维适形放疗效果的影响因素,以期临床改善 NSCLC 患者的放疗效果提供新思路。

综上所述, NSCLC 组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达率高于肺良性肿瘤组织,且临床分期、分化程度、淋巴结转移、癌组织 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白阳性表达均是 NSCLC 三维适形放疗无效的影响因素。尽管 DCLK1 和 Bmi-1 蛋白参与恶性肿瘤发生和进展的相关报道较多,但二者与 NSCLC 三维适形放疗效果的关系尚未见报道,本研究着重探讨该问题具有创新性,且发现二者可影响患者三维适形放疗效果,为 NSCLC 靶向治疗和增强三维适形放疗敏感度的方案研究提供了新思路。但本研究仍存在不足: NSCLC 组织 DCLK1, Bmi-1 蛋白阳性表达导致三维适形放疗无效的具体机制尚不清楚,后续仍需要进一步探讨,以期增强 NSCLC 患者三维适形放疗效果的研究提供新思路。

参考文献:

- [1] 彭琦,程少鹏,陈辅萍. 非小细胞肺癌组织中 NSE 的基因表达及与患者临床特征的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 36-38.
PENG Qi, CHENG Shaopeng, CHEN Fuping.

- Correlation between NSE gene expression and serum NSE level in tumor tissues and clinical characteristics of patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(3):36-38.
- [2] ZHANG Zhe, MAO Hongyan, WANG Xingwen, et al. Comparison of I¹²⁵ seed brachytherapy (radioactive seed brachytherapy) joint three-dimensional conformal radiotherapy and stereotactic ablative radiotherapy on early nonsmall cell lung cancer[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2020, 16(7): 1560-1568.
- [3] 贾长河, 谢毅, 袁媛, 等. 微管相关蛋白样激酶1在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 271-275, 前插2.
- JIA Changhe, XIE Yi, YUAN Yuan, et al. Expression and clinical pathological significance of doublecortin-like kinase 1 in gastric cancer tissue [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2020, 24(2):271-275, front row 2.
- [4] 成琼, 郭艳萍, 李真, 等. Bmi-1对肾癌细胞迁移侵袭能力的影响及机制 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 514-519.
- CHENG Qiong, GUO Yanping, LI Zhen, et al. Effect of Bmi-1 on invasion and metastasis of renal cancer cells and its related mechanism [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2020, 36(4):514-519.
- [5] 陈贤真, 乔建瓴. 血清中DCLK1在非小细胞肺癌中的表达及应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11): 1924-1928.
- CHEN Xianzhen, QIAO Jianou. Expression of circulating DCLK1 level and clinical significance in non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019, 23(11):1924-1928.
- [6] LIU Sida, YANG Yang, CHEN Lu, et al. MicroRNA-154 functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer through directly targeting B-cell-specific *Moloney murine leukemia virus* insertion site 1[J]. Oncology Letters, 2018, 15(6): 10098-10104.
- [7] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:286.
- SHI Yuankai, SUN Yan. Handbook of Clinical Oncology [M]. 6th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015:286.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019,5(3):100-120.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Primary lung cancer diagnosis and treatment specification (2018 edition) [J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management(Electronic Version), 2019,5(3):100-120.
- [9] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] 郭燕, 马骞, 刘朝兴, 等. 养正消积胶囊辅助三维适形调强放疗治疗老年非小细胞肺癌患者疗效及对T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(8): 800-804.
- GUO Yan, MA Can, LIU Chaoxing, et al. Therapeutic effect of Yangzhengxiaoji capsule combined with three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy on elderly patients with non-small cell lung cancer and its effect on T lymphocyte subsets [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18(8):800-804.
- [11] 方霖. 三维适形放射治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的远期疗效 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 1977-1979.
- FANG Lin. Long term efficacy of three dimensional conformal radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2019, 34(12):1977-1979.
- [12] 王峥, 周琼芳, 张红梅, 等. 三维适形放疗与调强放疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及剂量学参数比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019,19(2):300-303,320.
- WANG Zheng, ZHOU Qiongfang, ZHANG Hongmei, et al. Comparison of serum tumor markers and dosimetric parameters between three dimensional-conformal radiotherapy and intensity modulated radiation therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19(2): 300-303,320.
- [13] 孙祝, 雍翔, 孙宇, 等. 调强放疗对比三维适形放疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对血清CEA, CYFRA21-1的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 774-777.
- SUN Zhu, YONG Xiang, SUN Yu, et al. Therapeutic effect of intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer and its effect on serum CEA and CYFRA21-1 [J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(5):774-777.
- [14] RAZI S, SADEGHI A, ASADI-LARI Z, et al. DCLK1, a promising colorectal cancer stem cell marker, regulates tumor progression and invasion through miR-137 and miR-15a dependent manner[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2021, 21(1): 139-147.
- [15] LI Jian, WANG Yunchao, GE Jiayun, et al. Doublecortin-like kinase 1 (DCLK1) regulates B cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) and is associated with metastasis and prognosis in pancreatic cancer[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 51(1): 262-277.
- [16] PANNEERSELVAM J, MOHANDOSS P, PATEL R, et al. DCLK1 regulates tumor stemness and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ABCD-Member-4[J]. Molecular Therapy Oncolytics, 2020, 18(18): 24-36.
- [17] 陈明军, 陈奇, 周月鹏. Bmi-1调控非小细胞肺癌细胞对顺铂的敏感性研究 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(7): 710-714.
- CHEN Mingjun, CHEN Qi, ZHOU Yuepeng. Regulatory effects of Bmi-1 and MDR1 on the chemosensitivity of human non-small cell lung cancer cells to cisplatin [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2019, 32(7):710-714.

- Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: A clinical practice guideline in China (2020) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55(4): 227-238.
- [8] 徐晓峰, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- XU Xiaofeng, GUO Lichen, XU Ling, et al. Clinical significance of serum PLGF, sFlt-1, Ca^{2+} , 25-(OH)-D levels and other risk factors in pregnant women in predicting preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 35-39.
- [9] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease [J]. Current Vascular Pharmacology, 2021, 19(3): 243-249.
- [10] SUTTON E F, GEMMEL M, POWERS R W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia [J]. Nitric Oxide-Biology and Chemistry, 2020, 95: 55-62.
- [11] GATHIRAM P, MOODLEY J. The role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in preeclampsia: a review [J]. Current Hypertension Reports, 2020, 22(11): 89.
- [12] CECCHOVA S, ZENG Q, BILLAUD M, et al. Loss of collectrin, an angiotensin-converting enzyme 2 homolog, uncouples endothelial nitric oxide synthase and causes hypertension and vascular dysfunction [J]. Circulation, 2013, 128(16): 1770-1780.
- [13] YANG Guang, CHU Peilun, RUMP L C, et al. ACE2 and the homolog collectrin in the modulation of nitric oxide and oxidative stress in blood pressure homeostasis and vascular injury [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2017, 26(12): 645-659.
- [14] CHU Peilun, GIGLIOTTI J C, CECCHOVA S, et al. Renal collectrin protects against Salt-Sensitive hypertension and is downregulated by angiotensin II [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 28(6): 1826-1837.
- [15] 王晓旭, 羊镇宇. 沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2021, 42(2): 138-140.
- WANG Xiaoxu, YANG Zhenyu. Study of LCZ696 in hypertension [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2021, 42(2): 138-140.
- [16] KALTENECKER C C, DOMENIG O, KOPECKY C, et al. Critical role of neprilysin in Kidney angiotensin metabolism [J]. Circulation Research, 2020, 127(5): 593-606.
- [17] NEUMAN R I, VAN DER MEER M, SALEH L, et al. Copeptin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in women with suspected or confirmed pre-eclampsia: comparison with sFlt-1/PIGF ratio [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2020, 56(6): 872-878.
- [18] TÛTEN N, MALIK E, GÖK K, et al. Serum neprilysin levels are elevated in preeclampsia [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2021, 60(5): 869-873.

收稿日期: 2021-10-11

修回日期: 2022-05-25

(上接 182 页)

- [18] 孟存英, 安太, 史盛梅, 等. DCLK1, Bmi-1 在结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(5): 419-423.
- MENG Cunying, AN Tai, SHI Shengmei, et al. Expression of DCLK1 and Bmi-1 in colorectal cancer and their clinical significance [J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 23(5): 419-423.
- [19] CAO Zhiyun, WEYGANT N, CHANDRAKESAN P, et al. Tuft and cancer stem cell marker DCLK1: A new target to enhance Anti-Tumor immunity in the tumor microenvironment [J]. Cancers, 2020, 12(12): 3801.
- [20] YU Jing, CHEN Ling, BAO Zhenhua, et al. BMI-1 promotes invasion and metastasis in endometrial Adenocarcinoma and is a poor prognostic factor [J]. Oncology Reports, 2020, 43(5): 1630-1640.
- [21] 李军华, 贾向东, 许天祥, 等. DCLK1 对结直肠癌细胞化疗敏感性的影响及机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(19): 3382-3386.
- LI Junhua, JIA Xiangdong, XU Tianxiang, et al. The effect and mechanism of DCLK1 on chemosensitivity of colorectal cancer cells [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(19): 3382-3386.
- [22] YOU Dong, WANG Dawei, LIU Peiji, et al. Micro RNA-498 inhibits the proliferation, migration and invasion of Gastric cancer through targeting BMI-1 and suppressing AKT pathway [J]. Human Cell, 2020, 33(2): 366-376.
- [23] 李量, 李小龙, 王锋刚, 等. 放疗对广泛期小细胞肺癌预后的影响及相关影响因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 778-781.
- LI Liang, LI Xiaolong, WANG Fenggang, et al. Effect of radiotherapy on prognosis of extensive small cell lung cancer and related influencing factors [J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(5): 778-781.

收稿日期: 2022-04-01

修回日期: 2022-06-07