

非小细胞肺癌组织中 KPNB1, MERTK 的表达水平与临床病理特征的相关性及无进展生存预后的研究

刘素荣^a, 权 阳^a, 朱 娇^a, 刘 娟^a, 刘静静^a, 刘 艳^b (兵器工业五二一医院 a. 肿瘤内科;
b. 检验科, 西安 710065)

摘要: 目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中核转运蛋白 β 1(KPNB1)、Mer 受体酪氨酸激酶(MERTK)的表达水平与临床病理特征的相关性及无进展生存预后的研究。方法 选取2018年2月~2020年2月在兵器工业五二一医院就诊的118例NSCLC患者。采用免疫组织化学法(IHC)检测NSCLC癌组织和癌旁组织中KPNB1, MERTK的表达。使用Kaplan-Meier法评估KPNB1, MERTK表达与患者无进展生存的关系; COX回归分析影响患者无进展生存的因素。结果 癌组织KPNB1(61.02%), MERTK(62.71%)阳性率高于癌旁组织(8.48%, 6.78%), 差异具有统计学意义($\chi^2=69.945, 81.408$, 均 $P < 0.001$)。癌组织中KPNB1与MERTK表达呈显著正相关($r=0.744, P < 0.001$)。淋巴结转移、TNM分期ⅢA期NSCLC癌组织KPNB1(84.21%, 82.50%), MERTK(84.21%, 85.00%)阳性率高于无淋巴结转移(50.00%, 52.50%), TNM分期Ⅰ~Ⅱ期(50.00%, 51.28%), 差异具有统计学意义($\chi^2=11.078 \sim 12.855$, 均 $P < 0.001$)。KPNB1和MERTK阳性、阴性组三年无进展生存率分别为26.39%(19/72)和56.52%(26/46), 27.03%(20/74)和56.82%(25/44), 差异具有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=10.980, 8.463, P=0.001, 0.004$)。KPNB1阳性、MERTK阳性、淋巴结转移、TNM分期ⅢA期是NSCLC患者无进展生存预后的危险因素(wald $\chi^2=7.810 \sim 10.906$, 均 $P < 0.001$)。结论 NSCLC中KPNB1, MERTK表达升高, 两者与TNM分期及淋巴结转移有关, 是新的评估NSCLC无进展生存预后的标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 核转运蛋白 β 1; Mer 受体酪氨酸激酶; 无进展生存

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2025)01-053-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.010

Expression Levels of KPNB1 and MERTK in NSCLS Tissues and Correlation with the Clinical Pathological Features and the Prognosis of Progression Free Survival

LIU Surong^a, QUAN Yang^a, ZHU Jiao^a, LIU Juan^a, LIU Jingjing^a, LIU Yan^b (a. Department of Medical Oncology;
b. Department of Clinical Laboratory, Ordnance Industry 521 Hospital, Xi'an 710065, China)

Abstract: **Objective** To study the expression levels of karyopherin β 1(KPNB1) and Mer receptor tyrosine kinase (MERTK) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and their correlation with clinical pathological features, as well as the prognosis of progression-free survival. **Methods** A total of 118 NSCLC patients who visited Ordnance Industry 521 Hospital from February 2018 to February 2020 were selected. Immunohistochemical methods were used to detect the expression of KPNB1 and MERTK in NSCLC cancer and paracancer tissue. Kaplan-Meier survival curve analysis was conducted to assess the impact of KPNB1 and MERTK on the progression-free survival prognosis of NSCLC patients. COX regression analysis was performed to identify factors affecting the prognosis of progression-free survival in NSCLC patients. **Results** The positive rates of KPNB1 (61.02%) and MERTK (62.71%) in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (8.48%, 6.78%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=69.945, 81.408$, all $P < 0.001$). There was a significant positive correlation between KPNB1 and MERTK expression in the organization ($r=0.744, P < 0.001$). The positive rates of KPNB1 (84.21%, 82.50%), MERTK (84.21%, 85.00%) in NSCLC tissues with lymph node metastasis and TNM stage Ⅲ A were higher than those without lymph node metastasis (50.00%, 52.50%) and TNM stage Ⅰ ~ Ⅱ (50.00%, 51.28%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=11.078 \sim 12.855$, all $P < 0.001$). The 3-year progression-free survival rates of KPNB1 and MERTK positive and negative groups were 26.39% (19/72) and 56.52% (26/46), 27.03% (20/74) and 56.82% (25/44), respectively, with statistically significant differences (Log Rank $\chi^2=0.980, 8.463, P=0.001, 0.004$). KPNB1 positive, MERTK positive, lymph node metastasis and TNM

基金项目: 陕西省科学技术厅科技计划 (2021SF-127)。

作者简介: 刘素荣 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肺癌, E-mail: Liu1234su@163.com。

通讯作者: 权阳, E-mail: 1679642419@qq.com。

stage III A were risk factors for progression free survival prognosis in NSCLC patients (wald $\chi^2=7.810 \sim 10.906$, all $P < 0.001$).

Conclusion The expression of KPNB1 and MERTK is elevated in NSCLC, both of which are related to TNM staging and lymph node metastasis. They are new biomarkers for evaluating the progression-free survival prognosis of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; karyopherin β 1; Mer receptor tyrosine kinase; progression-free survival.

肺癌是我国癌症相关死亡的首要原因,我国每年新发病例数达78.7万例,死亡63.1万例^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌常见类型,治疗上包括手术、化疗及免疫治疗等,但肿瘤仍可发生术后复发和转移^[2]。核转运蛋白 β 1(Karyopherin β 1, KPNB1)是核转运蛋白的组成部分,能与核通道蛋白相互作用,介导蛋白质从细胞质到细胞核的易位^[3]。研究表明,卵巢癌、宫颈癌等肿瘤中KPNB1表达上调,其能促进C-myc入核,诱导癌细胞增殖和转移^[4-5]。Mer受体酪氨酸激酶(Mer receptor tyrosine kinase, MERTK)是受体酪氨酸激酶家族成员,与遗传性视网膜色素变性等疾病关系密切^[6]。研究发现,MERTK能促进肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的浸润,导致癌细胞的免疫逃逸^[7]。目前关于NSCLC中KPNB1, MERTK表达临床意义的报道较少,两者能否成为NSCLC中新的预后评估的肿瘤标志物,是临床关注的热点。本研究旨在分析NSCLC中KPNB1, MERTK表达与临床病理特征的相关性及对无进展生存预后的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2018年2月~2020年2月在兵器工业五二一医院就诊的118例NSCLC患者。纳入标准:①均接受手术治疗,包括单侧肺切除术、肺叶切除术或肺段切除术,经术后病理学确诊为NSCLC;②体能状况Karmofsky(KPS)评分 ≥ 80 分;③患者和家属已签署知情同意书;④有真实、准确且完整的病历资料。排除标准:①术前接受化疗或靶向治疗等;②已出现远处转移;③并发其它恶性肿瘤;④并发心、肝、肾等脏器功能衰竭;④围手术期死亡。男性67例,女性51例;年龄30~83(63.42 \pm 6.43)岁;肺腺癌70例,肺鳞癌48例;肿瘤直径:1~8(3.11 \pm 0.62)cm,其中 < 3 cm者50例, ≥ 3 cm者68例;TNM分期:I~II期78例,III A期40例;高中分化程度73例,低分化程度45例;淋巴结转移38例。本研究经医院伦理委员会审核通过(批准文号:JK202310041)。

1.2 仪器与试剂 KPNB1, MERTK 兔单克隆抗体(美国Abcam公司,货号ab313370, ab52968);免疫组织化学染色试剂盒(北京中杉金桥生物科技公司,型号SP9000);显微镜(日本Olympus公司,型号DX31型)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法:采用免疫组织化学法。将NSCLC癌

组织和癌旁组织(距离癌边缘2cm以上)置于10g/dl中性甲醛固定,酒精脱水,石蜡包埋,4 μ m切片,按常规免疫组织化学法染色步骤进行染色。KPNB1, MERTK一抗(稀释比1:500)4 $^{\circ}$ C孵育16h,依次经二抗孵育,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色、苏木素染核及脱水封片等步骤,镜下观察结果。阳性面积计分:无阳性细胞记为0分,阳性面积 $< 30\%$ 记为1分;阳性面积30%~60%记为2分,阳性面积 $> 60\%$ 记为3分。显色程度计分:无显色为0分,浅黄色为1分,深黄色为2分,深棕色为3分。上述评分乘积 > 2 为阳性, ≤ 2 为阴性。

1.3.2 随访方法:NSCLC患者自病理确诊日起开始门诊随访,第1年1~3个月进行1次,第2~3年每3~6个月进行1次。随访终止时间为2023年3月。肿瘤进展定义为肿瘤局部复发、远处转移或由于肿瘤复发或转移导致死亡。随访终点为持续肿瘤进展或到达随访终止时间。

1.4 统计学分析 应用SPSS 26.0软件分析数据。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较用卡方检验。采用Spearman秩相关分析KPNB1与MERTK表达的相关性。Kaplan-Meier曲线分析不同KPNB1, MERTK表达患者的预后差异。COX风险模型分析患者预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC癌组织和癌旁组织KPNB1, MERTK表达 见图1。KPNB1蛋白位于细胞核, MERTK蛋白位于细胞浆和细胞膜。癌组织KPNB1, MERTK阳性率分别为61.02%(72/118), 62.71%(74/118), 高于癌旁组织的8.48%(10/118), 6.78%(8/118), 差异具有统计学意义($\chi^2=69.945, 81.408$, 均 $P < 0.001$)。Spearman秩相关分析显示,癌组织中KPNB1与MERTK表达呈正相关($r=0.744, P < 0.001$)。

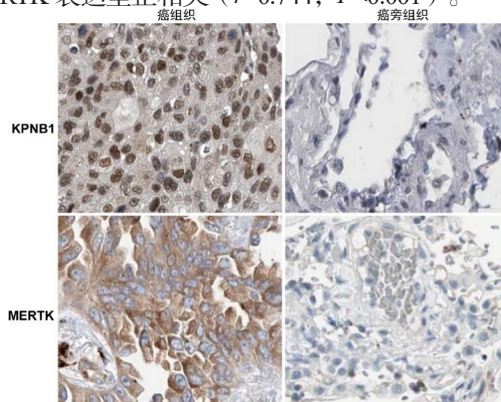


图1 组织KPNB1, MERTK蛋白表达(免疫组化, 200 \times)

2.2 癌组织 KPNB1, MERTK 表达与临床病理特征的关系 见表 1。淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ A 期患者癌组织 KPNB1, MERTK 阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

2.3 癌组织 KPNB1, MERTK 表达对 NSCLC 患者预后的影响 见图 2。随访中, 出现肿瘤进展 73 例,

三年无进展生存率为 38.14% (45/118)。KPNB1 阳性组、阴性组三年无进展生存率分别为 26.39% (19/72), 56.52% (26/46); MERTK 阳性组、阴性组三年无进展生存率分别为 27.03% (20/74), 56.82% (25/44), 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=10.980, 18.463, P=0.001, 0.004$)。

表 1 NSCLC 中 KPNB1, MERTK 表达与临床病理特征关系 [n(%)]								
类 别		n	KPNB1 阳性	χ^2	P	MERTK 阳性	χ^2	P
年龄 (岁)	< 60	55	32 (58.18)	0.348	0.555	31 (56.36)	1.775	0.183
	≥ 60	63	40 (63.49)			43 (68.25)		
性别	男	67	44 (65.67)	1.412	0.235	43 (64.18)	0.143	0.706
	女	51	28 (54.90)			31 (60.78)		
病理类型	腺癌	70	46 (65.71)	1.596	0.206	47 (67.14)	1.445	0.229
	鳞癌	48	26 (54.17)			27 (56.25)		
肿瘤分化程度	高中分化	73	42 (57.53)	0.976	0.323	41 (56.16)	3.509	0.061
	低分化	45	30 (66.67)			33 (73.33)		
肿瘤直径 (cm)	< 3	50	26 (52.00)	2.966	0.085	30 (60.00)	0.273	0.601
	≥ 3	68	46 (67.65)			44 (64.71)		
淋巴结转移	有	38	32 (84.21)	12.676	< 0.001	32 (84.21)	11.078	0.001
	无	80	40 (50.00)			42 (52.50)		
TNM 分期	I ~ II	78	39 (50.00)	11.741	0.001	40 (51.28)	12.855	< 0.001
	Ⅲ A	40	33 (82.50)			34 (85.00)		

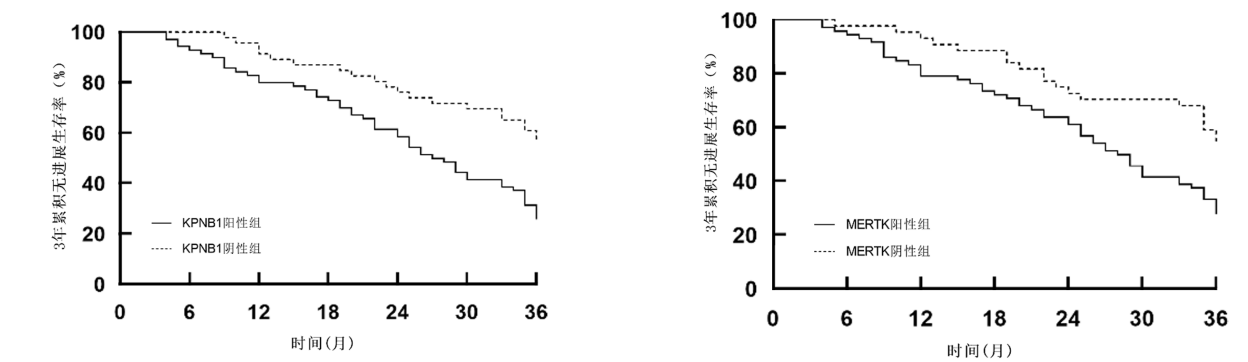


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 KPNB1, MERTK 表达对 NSCLC 患者预后的影响

2.4 影响 NSCLC 患者预后因素的 COX 回归分析 见表 2, 3。以是否出现肿瘤进展为因变量 (1=是, 0=否), 各临床病理因素及 KPNB1, MERTK 表达为自变量进行 COX 回归分析, 结果显示,

KPNB1 阳性、MERTK 阳性、淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ A 期是影响 NSCLC 患者预后的危险因素 (均 $P < 0.001$)。

表 2 单因素 COX 回归分析

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
性别	男 =1 女 =0	0.379	0.250	2.298	0.261	1.461	0.895 ~ 2.385
年龄	≥ 60 岁 =1 < 60 岁 =0	0.311	0.247	1.585	0.448	1.365	0.841 ~ 2.215
肿瘤直径	≥ 3 cm = 1 < 3 cm =0	0.287	0.210	1.868	0.313	1.332	0.883 ~ 2.011
肿瘤类型	1= 腺癌 0= 鳞癌	0.303	0.225	1.814	0.339	1.354	0.871 ~ 2.104
淋巴结转移	1= 有 0= 无	0.620	0.182	11.605	< 0.001	1.859	1.301 ~ 2.656
肿瘤分化	低分化 =1 高中分化 =0	0.344	0.191	3.244	0.134	1.411	0.970 ~ 2.051
TNM 分期	Ⅲ A 期 =1 I ~ I 期 =0	0.476	0.141	11.397	< 0.001	1.610	1.221 ~ 2.122
KPNB1	阳性 =1 阴性 =0	0.607	0.205	8.767	< 0.001	1.835	1.228 ~ 2.742
MERTK	阳性 =1 阴性 =0	0.556	0.172	10.449	< 0.001	1.744	1.245 ~ 2.443

表 3 多因素 COX 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
淋巴结转移	0.535	0.162	10.906	< 0.001	1.707	1.243 ~ 2.346
TNM 分期Ⅲ A	0.462	0.150	9.486	< 0.001	1.587	1.183 ~ 2.130
KPNB1 阳性	0.517	0.185	7.810	< 0.001	1.677	1.167 ~ 2.410
MERTK 阳性	0.503	0.169	8.859	< 0.001	1.654	1.187 ~ 2.303

3 讨论

肺癌早期症状不明显，多数患者发现时已属于中晚期，丧失最佳治疗时机。NSCLC 占肺癌总数的 85%，目前以手术、放化疗及靶向治疗等综合治疗为主，生存率较前有了很大的提高，但肿瘤复发转移仍是导致患者死亡的首要原因^[8]。传统的肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移及肿瘤直径等临床病理因素在评估 NSCLC 患者预后中具有一定的临床价值，但由于肿瘤异质性，相同临床病理特征的 NSCLC 患者预后仍然存在一定差异^[9]。因此，研究影响 NSCLC 患者预后的因素，有利于实现不同患者风险分层及个体化治疗。

KPNB1 编码基因位于 17q21.32，其作为核转运蛋白的 α 亚基的受体，调节转录因子核因子 κ B 的核转位及下游基因的表达，参与细胞增殖、分化及炎症等过程^[9]。研究表明，前列腺癌等恶性肿瘤中 KPNB1 的表达上调，其能够与表皮生长因子受体相互作用，促进肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭和迁移^[10-11]。本研究中，NSCLC 中 KPNB1 阳性率较高，这与既往学者报道的结果一致^[12]，但该研究纳入的 NSCLC 患者分化程度以高分期、低分化为

主，这可能会导致 NSCLC 组织中 KPNB1 的表达上调更为明显。NSCLC 中 KPNB1 表达的上调受非编码 RNA 的调控。研究表明，NSCLC 中环状 RNA PITX1 表达上调，其能够结合微小 RNA-584-5p，增加 KPNB1 mRNA 的稳定性，上调 KPNB1 的蛋白表达，KPNB1 的表达升高一方面能够促进癌细胞 G1 期向 S 期的转换，增强肿瘤增殖能力，另一方面还能够促进血管内皮生长因子的分泌，促进肿瘤淋巴管新生，诱导癌细胞的淋巴转移^[13-14]。本研究证实，KPNB1 表达与 NSCLC 患者较差的临床病理特征有关，表明 KPNB1 促进 NSCLC 的肿瘤进展。分析其原因，可能是 KPNB1 通过激活肿瘤细胞中相关信号传导通路，发挥其促癌作用。研究表明，KPNB1 能够与磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）相互作用，磷酸化激活 AKT 信号通路，上调癌基因 C-myc 的表达，转录激活下游表皮生长因子受体、血小板生长因子受体等癌基因的表达，促进肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭和转移^[14]。有学者发现，NSCLC 中 KPNB1 的表达升高能够结合并促进程序性死亡因子配体 1（PD-L1）易位到细胞核中，细胞核内的 PD-L1 与转录因子 Sp1 结合，上调生长停滞特异基

因6 mRNA的表达,激活MERTK信号通路,促进肿瘤恶性增殖^[15]。本研究中,KPNB1阳性患者无进展生存预后较差。分析其原因,KPNB1阳性表达的NSCLC肿瘤细胞对铂类化疗药耐药性较强,患者术后辅助化疗效果差,肿瘤术后复发和转移的风险较高,导致患者较差的无进展生存预后^[16]。有学者报道,在头颈部鳞癌中应用KPNB1抑制剂后,能够减少转录因子干扰素调节因子1(IRF-1)的表达及核定位,抑制放射治疗诱导的PD-L1表达,增加免疫治疗的有效性^[16]。

MERTK是一种I型受体酪氨酸激酶,能够与维生素K修饰的内源性蛋白生长停滞特异性基因6和蛋白S结合,促进酪氨酸激酶的磷酸化激活和受体后信号传导^[7]。研究表明,乳腺癌等恶性肿瘤中MERTK作为致癌基因,参与促进肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞浸润,抑制肿瘤杀伤T淋巴细胞的浸润和T细胞介导的细胞毒效应,导致肿瘤免疫逃逸^[18]。本研究结果,NSCLC中MERTK阳性率较高,这与YAN等^[18]学者报道结果一致,但该研究仅在RNA水平进行研究,本研究在蛋白水平发现NSCLC中MERTK表达升高,进一步证实MERTK可能参与NSCLC的肿瘤发生。NSCLC中MERTK的表达上调可能与MERTK蛋白糖基化修饰异常有关。研究表明,肝癌细胞中MERTK蛋白294和454位点的天冬酰胺被N-糖基化修饰,MERTK蛋白稳定性增加,促进肿瘤细胞的恶性转化和增殖^[19]。本研究中,MERTK表达与较差的临床病理特征有关。分析其原因,NSCLC细胞中,生长停滞特异基因6(Gas6)和表皮生长因子(EGF)能够以自分泌或旁分泌的方式结合肿瘤细胞表面的MERTK,促进PI3K/AKT和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等下游致癌信号通路的激活,促进肿瘤的增殖、侵袭转移及耐药性形成,促进肿瘤恶性进展^[18]。本研究中,MERTK阳性患者预后较差,提示MERTK促进NSCLC患者术后肿瘤进展。分析其原因,一方面是MERTK的表达促进NSCLC肿瘤的侵袭和转移能力,增加治疗术中残留风险,造成术后治疗复发和转移。另一方面,MERTK能够降低靶向药物治疗的有效性,增加术后肿瘤进展的风险。临床研究发现,MERTK能够通过表皮生长因子受体(HER)的替代途径激活下游MAPK,诱导癌细胞对酪氨酸激酶抑制剂等靶向药物耐药性形成,导致患者不良预后^[20]。另有学者发现,联合应用MERTK抑制剂和奥西替尼能够显著改善HER野生型患者酪氨酸激酶抑制剂治疗的有效性,改善NSCLC患者的生存预后^[21]。本研究中,KPNB1与MERTK表达呈正相关。笔者分析KPNB1,

MERTK在NSCLC中存在相互作用的关系。研究表明,KPNB1能够促进细胞核内的PD-L1结合转录因子Sp1,上调Gas6并激活MERTK的表达,促进肿瘤细胞的过度增殖^[15],但NSCLC中两者具体作用机制仍有待深入研究。

综上所述,KPNB1,MERTK在NSCLC中表达升高,两者与TNM分期及淋巴结转移有关。KPNB1阳性、MERTK阳性是影响患者无进展生存预后的危险因素,有利于指导临床医生结合传统的淋巴结转移、TNM分期等因素有效评估NSCLC患者的预后,针对高风险进展的患者予以积极个体化治疗,延长患者的生存时间。本研究的不足一方面是病例量有限,对结果可能存在一定影响,仍需多中心、大样本的前瞻性研究深入探讨。另一方面是未能对KPNB1,MERTK在NSCLC中的具体作用分子机制进行研究,有待今后进行基础实验研究,进一步探索两者的潜在临床应用价值。

参考文献:

- [1] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clinics in Chest Medicine, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] 刘捷, 杨玲玲, 程秋霞, 等. 非小细胞肺癌患者血清miR-873和miR-138-5p表达水平及其与免疫微环境及预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 23-28.
LIU Jie, YANG Lingling, CHENG Qiuxia, et al. Analysis of the relationship between serum miR-873 and miR-138-5p expression and immune microenvironment and prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 23-28.
- [3] KHALIL B, CHHANGANI D, WREN M C, et al. Nuclear import receptors are recruited by FG-nucleoporins to rescue hallmarks of TDP-43 proteinopathy[J]. Molecular neurodegeneration, 2022, 17(1): 80.
- [4] SHI Qiwen, LIN Mengxia, CHENG Xiang, et al. KPNB1-mediated nuclear import in cancer [J]. European Journal of Pharmacology, 2023, 955: 175925.
- [5] KELENIS D P, RODARTE K E, KOLLIPARA R K, et al. Inhibition of karyopherin β 1-mediated nuclear import disrupts oncogenic lineage-defining transcription factor activity in small cell lung cancer[J]. Cancer Research, 2022, 82(17): 3058-3073.
- [6] POLI F E, YUSUF I H, CLOUSTON P, et al. MERTK missense variants in three patients with retinitis pigmentosa[J]. Ophthalmic Genetics, 2023, 44(1): 74-82.
- [7] LAHEY K C, GADIYAR V, HILL A, et al. MERTK: an emerging target in cancer biology and immuno-oncology [J]. International Review of Cell and Molecular Biology, 2022, 368: 35-59.
- [8] BATRA U, MUNSHI A, KABRA V, et al. Relevance

- of multi-disciplinary team approach in diagnosis and management of Stage III NSCLC[J]. Indian Journal of Cancer, 2022, 59(Supplement): S46-S55.
- [9] SHE Yunlang, JIN Zhuochen, WU Junqi, et al. Development and validation of a deep learning model for non-small cell lung cancer survival[J]. JAMA Network Open, 2020, 3(6): e205842.
- [10] YANG Jian, GUO Yuqi, LU Cuijie, et al. Inhibition of karyopherin beta 1 suppresses prostate cancer growth[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4700-4714.
- [11] YANG Fan, LI Lin, MU Zhenzhen, et al. Tumor-promoting properties of karyopherin β 1 in melanoma by stabilizing Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1[J]. Cancer Gene Therapy, 2022, 29(12): 1939-1950.
- [12] WANG Haiying, WANG Danping, LI Chunsun, et al. High Kpn β 1 expression promotes non-small cell lung cancer proliferation and chemoresistance via the PI3-kinase/AKT pathway [J]. Tissue & Cell, 2018, 51: 39-48.
- [13] CAO Yiqiang, WANG Fei, CHEN Yu, et al. CircPITX1 regulates proliferation, angiogenesis, migration, invasion, and cell cycle of human glioblastoma cells by targeting miR-584-5p/KPNB1 axis[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2021, 71(8): 1683-1695.
- [14] LI Wei, YANG Pan, ZHONG Chucheng, et al. The circ-PITX1 promotes non-small cell lung cancer development via the miR-30e-5p/ITGA6 axis[J]. Cell Cycle, 2022, 21(3): 304-321.
- [15] DU Wenwen, ZHU Jianjie, ZENG Yuanyuan, et al. KPNB1-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway[J]. Cell Death and Differentiation, 2021, 28(4): 1284-1300.
- [16] NEWELL S, VAN DER WATT P J, LEANER V D. Therapeutic targeting of nuclear export and import receptors in cancer and their potential in combination chemotherapy[J]. IUBMB Life, 2024, 76(1): 4-25.
- [17] DAVRA V, KUMAR S, GENG Ke, et al. Axl and mertk receptors cooperate to promote breast cancer progression by combined oncogenic signaling and evasion of host antitumor immunity[J]. Cancer Research, 2021, 81(3): 698-712.
- [18] YAN Dan, HUELSE J, PARKER R, et al. MERTK activation drives osimertinib resistance in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. the Journal Clinical Investigation, 2022, 132(15): e150517.
- [19] LIU Yongzhang, LAN Linhua, LI Yujie, et al. N-glycosylation stabilizes MerTK and promotes hepatocellular carcinoma tumor growth [J]. Redox Biology, 2022, 54: 102366.
- [20] CHEN Chaoju, LIU Yupeng. MERTK inhibition: potential as a treatment strategy in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2021, 14(2): 130.
- [21] YAN Dan. Hope and challenges: immunotherapy in EGFR-mutant NSCLC patients [J]. Biomedicines, 2023, 11(11): 2916.
- (上接第42页)
- [9] MORAND E F, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. the New England Journal of Medicine, 2020, 382(3): 211-221.
- [10] DEEKS E D. Anifrolumab: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(15): 1795-1802.
- [11] ZHOU Jing, ZHANG Xiaofeng, YU Qing. Plasmacytoid dendritic cells promote the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2022, 1868(2): 166302.
- [12] HUIJSER E, GÖPFERT J, BRKIC Z, et al. Serum interferon- α 2 measured by single-molecule array associates with systemic disease manifestations in Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(5): 2156-2166.
- [13] NEZOS A, GRAVANI F, TASSIDOU A, et al. Type I and II interferon signatures in Sjogren's syndrome pathogenesis: contributions in distinct clinical phenotypes and Sjogren's related lymphomagenesis [J]. Journal of Autoimmunity, 2015, 63: 47-58.
- [14] YANG Lu, JING Yukai, KANG Danqing, et al. Ubiquitin-specific peptidase 18 regulates the differentiation and function of Treg cells[J]. Genes Diseases, 2021, 8(3): 344-352.
- [15] GENEVA-POPOVA M G, POPOVA-BELOVA S D, GARDZHEVA P N, et al. A study of IFN- α -induced chemokines CCL2, CXCL10 and CCL19 in patients with systemic lupus erythematosu[J]. Life-(Basel, switzerland), 2022, 12(2): 251.
- [16] HERNÁNDEZ-MOLINA G, MICHEL-PEREGRINA M, HERNÁNDEZ-RAMÍREZ D F, et al. Chemokine saliva levels in patients with primary Sjögren's syndrome, associated Sjögren's syndrome, pre-clinical Sjögren's syndrome and systemic autoimmune diseases[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2011, 50(7): 1288-1292.
- [17] TANAKA T, WARNER B M, ODANI T, et al. LAMP3 induces apoptosis and autoantigen release in Sjögren's syndrome patients[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 15169.
- [18] LAI J H, HUNG L F, HUANG C Y, et al. Mitochondrial protein CMPK2 regulates IFN alpha-enhanced foam cell formation, potentially contributing to premature atherosclerosis in SLE[J]. Arthritis Research and Therapy, 2021, 23(1): 120.

收稿日期: 2024-03-12

修回日期: 2024-05-28

收稿日期: 2024-05-29

修回日期: 2024-07-25