

• 论 著 •

非小细胞肺癌患者 PRX1、CACNA2D1 表达与调强放疗疗效的相关性研究*

王冠¹, 李敏^{1△}, 张小妮¹, 刘浩聪²

1. 陕西省肿瘤医院放疗科, 陕西西安 710065; 2. 西安国际医学中心医院肿瘤科, 陕西西安 710100

摘要:目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者硫氧还蛋白过氧化物酶 1(PRX1)、钙通道 $\alpha 2\delta 1$ 亚基(CACNA2D1)表达与调强放疗效果的相关性。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于陕西省肿瘤医院接受调强放疗的 112 例 NSCLC 患者的癌组织为 NSCLC 组, 并根据放疗疗效, 将 112 例 NSCLC 患者分为有效组(74 例)和无效组(38 例), 以 60 例接受手术治疗的 NSCLC 患者的癌旁正常肺组织为对照组。采用免疫组织化学及蛋白免疫印迹检测组织中 PRX1、CACNA2D1 表达。采用 Spearman 秩相关分析 PRX1 与 CACNA2D1 表达的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者调强放疗疗效的影响因素。结果 NSCLC 组 PRX1、CACNA2D1 阳性率高于对照组($\chi^2=46.615, 46.456, P<0.05$)。NSCLC 组 PRX1、CACNA2D1 相对灰度值高于对照组($t=9.357, 9.509, P<0.05$)。NSCLC 癌组织 PRX1 与 CACNA2D1 表达呈正相关($r=0.724, P<0.001$)。TNM 分期 III~IV 期、低分化程度、淋巴结转移患者癌组织 PRX1、CACNA2D1 阳性率均高于 TNM 分期 I~II 期、中高分化、无淋巴结转移患者($P<0.05$)。无效组 TNM 分期 III~IV 期占比、淋巴结转移占比、PRX1 阳性率、CACNA2D1 阳性率均高于有效组($P<0.05$)。TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、PRX1 阳性、CACNA2D1 阳性是影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的危险因素($P<0.05$)。结论 NSCLC 患者 PRX1、CACNA2D1 阳性率增加, 与 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移有关, 均是影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的危险因素。

关键词: 非小细胞肺癌; 硫氧还蛋白过氧化物酶 1; 钙通道 $\alpha 2\delta 1$ 亚基; 调强放疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.001

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2024)24-2945-06

文献标志码: A

Correlation between PRX1, CACNA2D1 expression and the efficacy of intensity-modulated radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer*

WANG Guan¹, LI Min^{1△}, ZHANG Xiaoni¹, LIU Haocong²

1. Department of Radiotherapy, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an, Shaanxi 710065, China; 2. Department of Oncology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between Peroxiredoxin 1 (PRX1) and Calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit (CACNA2D1) expression and the efficacy of intensity-modulated radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The cancer tissues in totally 112 NSCLC patients who received intensity-modulated radiotherapy in Shaanxi Cancer Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the NSCLC group, and according to the efficacy of radiotherapy, 112 NSCLC patients were divided into an effective group (74 cases) and an ineffective group (38 cases). Normal lung tissues adjacent to cancer in 60 NSCLC patients undergoing surgical treatment were selected as the control group. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of PRX1 and CACNA2D1 in tissues. Spearman rank correlation analysis was used to investigate the correlation between PRX1 and CACNA2D1 expression. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of efficacy of intensity-modulated radiotherapy in NSCLC patients. **Results** The positive rates of PRX1 and CACNA2D1 in NSCLC group were higher than those in control group ($\chi^2=46.615, 46.456, P<0.05$). The relative grayscale values of PRX1 and CACNA2D1 in NSCLC group were higher than those in control group ($t=9.357, 9.509, P<0.05$). The expression of PRX1 and CACNA2D1 in NSCLC cancer tissues was positively correlated ($r=0.724, P<0.001$). The positivity rates of PRX1 and CACNA2D1 in cancer tissues of patients with TNM stage III-IV, low differ-

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究项目(2022JQ-960)。

作者简介: 王冠, 女, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的放射治疗及综合治疗方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 315013685@qq.com。

entiation, and lymph node metastasis were higher than those of patients with TNM stage I – II, medium and high differentiation, and no lymph node metastasis ($P < 0.05$). The proportion of patients with TNM stage III – IV, the proportion of patients with lymph node metastasis, positivity rate of PRX1 and positivity rate of CACNA2D1 in the ineffective group were higher than those in the effective group ($P < 0.05$). TNM staging stages III – IV, lymph node metastasis, PRX1 positive, and CACNA2D1 positive were risk factors affecting the efficacy of intensity modulated radiotherapy in NSCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The positivity rates of PRX1 and CACNA2D1 in NSCLC patients are increased, which is related to TNM staging, differentiation degree and lymph node metastasis, and they are risk factors affecting the efficacy of intensity-modulated radiotherapy in NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; Peroxiredoxin 1; Calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit; intensity-modulated radiotherapy

肺癌是人类常见的恶性肿瘤,全球每年新发 250 万例,死亡 160 万例^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌患者总数的 85%,多数患者确诊时已为晚期,失去手术治疗机会,预后极差^[2]。放疗是 NSCLC 患者的主要治疗方式之一。相较于常规放疗,调强放疗具有较高的肿瘤局部控制率,周围器官受照射剂量低,放疗并发症少^[3]。但不同患者对放疗的敏感性存在差异,患者放疗疗效不一^[4]。硫氧还原蛋白过氧化物酶 1(PRX1)属于抗氧化酶家族成员,能抑制细胞内过氧化氢和烷基氢过氧化物,发挥抗氧化保护作用^[5]。有研究表明,口腔鳞癌中 PRX1 的过表达能促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移,增强癌细胞的放疗抵抗性^[6-7]。钙通道 $\alpha 2\delta 1$ 亚基(CACNA2D1)蛋白属于电压依赖性钙通道复合物的 $\alpha 2$ 和 δ 亚基,在细胞膜极化时介导钙离子流入细胞^[8]。有研究表明,CACNA2D1 能够激活肺癌细胞中钙调神经磷酸酶信号传导,维持癌细胞干细胞样特性,促进肿瘤的增殖能力^[9]。目前 NSCLC 中 PRX1、CACNA2D1 的表达及其与调强放疗疗效的关系尚不明确。本研究旨在分析 NSCLC 患者 PRX1、CACNA2D1 表达与临床病理特征及调强放疗疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于陕西省肿瘤医院接受调强放疗的 112 例 NSCLC 患者的癌组织为 NSCLC 组。纳入标准:(1)经穿刺病理组织学确诊为 NSCLC,为原发性肿瘤;(2)年龄 18~80 岁,生存质量卡氏评分 > 70 分;(3)接受调强放疗治疗,原发肿瘤靶区生物剂量 ≥ 60 Gy;(4)初次治疗,入院前无化疗及生物治疗等肿瘤治疗史;(5)一般临床资料、CT 或核磁共振等影像学资料及随访资料完整,存在 CT 可测量的肿瘤病灶。排除标准:(1)已接受手术、化疗或靶向治疗;(2)既往或同时合并其他器官恶性肿瘤;(3)伴有严重的心脑血管疾病、呼吸衰竭、肝肾功能衰竭及精神疾病;(4)未能完成整个放疗疗程;(5)妊娠期或哺乳期女性。NSCLC 组中,男 72 例,女 40 例;年龄 30~78 岁,平均 (65.14 ± 6.56) 岁;肺腺癌 60 例,肺鳞癌 52 例;肿瘤分化程度:中高分化程度 73

例,低分化程度 39 例;肿瘤最大径: < 3 cm 69 例, ≥ 3 cm 43 例;TNM 分期:I~II 期 28 例,III~IV 期 84 例;淋巴结转移:有 71 例,无 41 例。另选取陕西省肿瘤医院 60 例接受手术治疗的 NSCLC 患者的癌旁正常肺组织为对照组,其中男 37 例,女 23 例;年龄 29~79 岁,平均 (66.04 ± 7.12) 岁。NSCLC 组和对照组年龄、性别比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过陕西省肿瘤医院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 Truebeam 高剂量率容积旋转调强直线加速器(美国 Varian 公司);Eclipse 计划系统(美国 Varian 公司);显微镜(日本奥林巴斯公司, BX53);通用 SP 免疫组织化学试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公司,货号 SP0041);PRX1、CACNA2D1 单克隆抗体(美国 Abcam 公司, ab211292、ab313763)。BCA 蛋白浓度测定试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒均购自上海碧云天生物科技公司,货号: P0011、P0012A。1658033 型垂直电泳转印系统和 GelDoc Go 多功能数字凝胶成像系统均购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测 调取病理科保存的癌组织及正常肺组织蜡块,4 μ m 层厚切片,恒温箱 60 $^{\circ}$ C 烤片 2 h,按照常规免疫组织化学步骤染色。PRX1、CACNA2D1 抗体(稀释比 1:100)4 $^{\circ}$ C 孵育 16 h,二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,DAB 显色 5 min,苏木素复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明化,中性树胶封片,镜下观察染色。着色程度评分:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分。着色面积评分:面积 0%~10%为 1 分; $> 10\% \sim 50\%$ 为 2 分; $> 50\% \sim 80\%$ 为 3 分。着色程度和着色面积评分的乘积 < 2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.3.2 蛋白免疫印迹检测 将癌组织和正常肺组织约 50 mg,加入 RIPA 液氮中研磨,3 000 r/min 离心 10 min,采用 BCA 法进行蛋白定量,100 $^{\circ}$ C 金属浴 5 min,然后进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,70 V 电泳 30 min 后,110 V 电泳 60 min,湿转法转膜,5%的脱脂奶

封闭,PRX1、CACNA2D1 一抗(稀释比 1 : 1 000) 4 ℃ 孵育 16 h,二抗室温孵育 1 h,凝胶成像仪中曝光成像。图像采用 Image J 软件进行定量分析,计算各蛋白条带的相对灰度值。

1.3.3 调强放疗计划 调强放疗方案:对患者进行个体化定制体膜,画标记定位线贴铅点并行胸部 CT 定位扫描,上传模拟定位 CT 扫描图像到 Eclipse 计划系统,然后行靶区勾画。原发肿瘤靶区包含原发肿瘤病灶和转移淋巴结区域。临床靶区根据肿瘤病理类型由原发肿瘤靶区向外扩得到,原发灶为腺癌原发肿瘤靶区外扩 8 mm,鳞癌外扩 6 mm。计划靶区在临床靶区的基础上向外扩大 0.5 cm。照射线能量:6-MVX 射线,每日剂量每次 2.0~2.2 Gy,每周 5 次,放疗 6 周,总治疗剂量 60~70 Gy。

1.3.4 疗效评价及分组 参考 RECIST1.1 标准评估疗效^[10],完全缓解为病灶完全消失,维持时间≥4 周;部分缓解为病灶最大径总和缩小≥30%,维持时间≥4 周;疾病进展为病灶最大径总和增加≥20%或出现新病灶;疾病稳定为目标病灶变化介于部分缓解和疾病稳定之间。完全缓解和部分缓解的患者纳入

有效组,疾病稳定和疾病进展患者纳入无效组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析 PRX1 与 CACNA2D1 表达的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者调强放疗疗效的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 组和对照组 PRX1、CACNA2D1 表达 PRX1、CACNA2D1 棕黄色染色位于细胞质和细胞膜。NSCLC 组 PRX1、CACNA2D1 阳性率分别为 62.50%(70/112)、64.29%(72/112),高于对照组的 8.33%(5/60)、10.00%(6/60, $\chi^2 = 46.615、46.456$,均 *P* < 0.05)。见图 1。蛋白免疫印迹结果进一步证实,NSCLC 组 PRX1 相对灰度值(1.24 ± 0.21 *vs.* 0.23 ± 0.05),CACNA2D1(1.31 ± 0.23 *vs.* 0.20 ± 0.04)相对灰度值高于对照组(*t* = 9.357、9.509,均 *P* < 0.05)。见图 2。

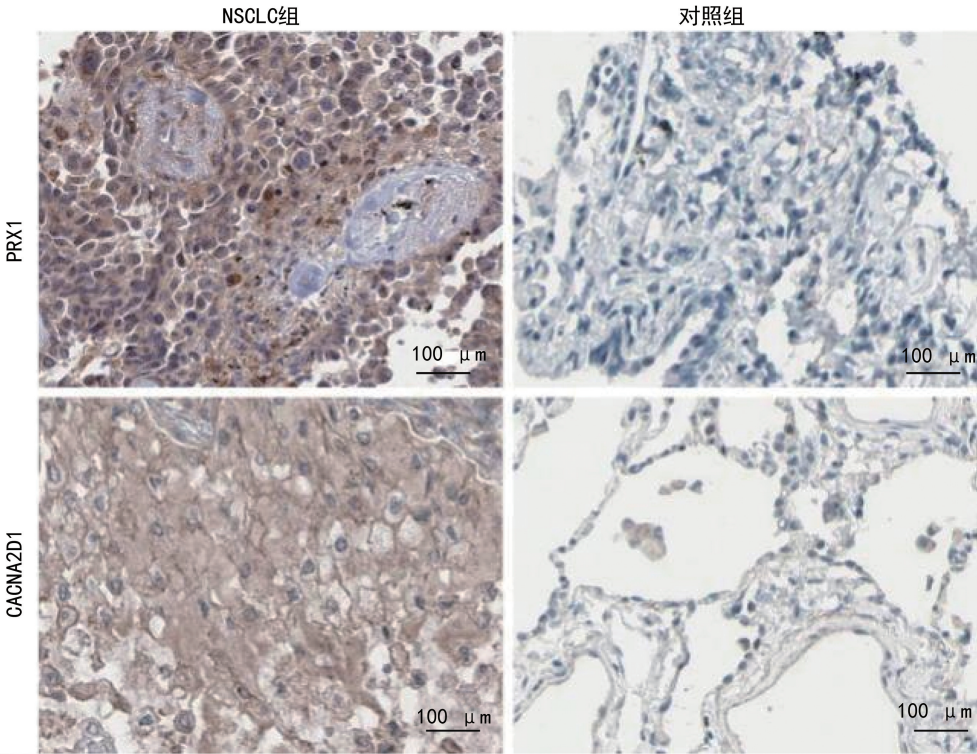
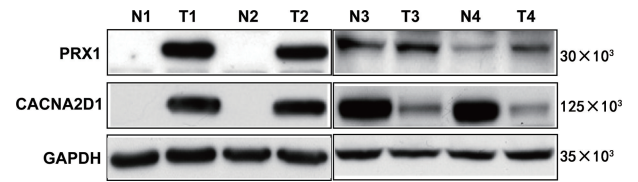


图 1 NSCLC 组和对照组 PRX1、CACNA2D1 表达(免疫组织化学,×200)



注:T 为 NSCLC 组,N 为对照组。

图 2 NSCLC 组和对照组 PRX1、CACNA2D1 表达(蛋白免疫印迹,×200)

2.2 NSCLC 癌组织 PRX1 与 CACNA2D1 的相关性 Spearman 秩相关分析结果显示,NSCLC 癌组织 PRX1 与 CACNA2D1 表达呈正相关(*r* = 0.724,*P* < 0.001)。

2.3 不同临床病理特征 NSCLC 患者癌组织 PRX1、CACNA2D1 表达差异 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化程度、淋巴结转移患者癌组织 PRX1、CACNA2D1 阳

性率均高于 TNM 分期 I~Ⅱ期、中高分化、无淋巴结转移患者癌组织(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 PRX1、CACNA2D1 表达与 NSCLC 临床病理特征的关系[$n(\%)$]

参数	n	PRX1 阳性	χ^2	P	CACNA2D1 阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.566	0.452		0.444	0.505
<60	43	25(58.14)			26(60.47)		
≥60	69	45(65.22)			46(66.67)		
性别			1.493	0.222		1.248	0.264
男	72	48(66.67)			49(68.06)		
女	40	22(55.00)			23(57.50)		
病理类型			0.957	0.328		1.838	0.175
腺癌	60	40(66.67)			42(70.00)		
鳞癌	52	30(57.69)			30(57.69)		
分化程度			9.759	0.002		6.022	0.014
中高分化	73	38(52.05)			41(56.16)		
低分化	39	32(82.05)			31(79.49)		
肿瘤最大径(cm)			2.741	0.098		3.121	0.077
<3	43	31(72.09)			32(74.42)		
≥3	69	39(56.52)			40(57.97)		
淋巴结转移			5.194	0.023		4.809	0.028
有	71	50(70.42)			51(71.83)		
无	41	20(48.78)			21(51.22)		
TNM 分期			6.146	0.013		5.185	0.023
I~Ⅱ期	28	12(42.86)			13(46.43)		
Ⅲ~Ⅳ期	84	58(69.05)			59(70.24)		

2.4 不同调强放疗疗效 NSCLC 患者临床指标比较 NSCLC 患者放疗结束后,完全缓解 2 例,部分缓解 72 例,疾病稳定 31 例,疾病进展 7 例,其中有效组 74 例,无效组 38 例。无效组 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期占比、淋巴结转移占比、PRX1 阳性率、CACNA2D1 阳性率均高于有效组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同调强放疗疗效 NSCLC 患者临床指标比较[$n(\%)$]

参数	n	有效组 ($n=74$)	无效组 ($n=38$)	χ^2	P
性别				1.023	0.312
男	72	50(67.57)	22(57.89)		
女	40	24(32.43)	16(42.11)		
年龄(岁)				0.425	0.514
<60	43	30(40.54)	13(34.21)		
≥60	69	44(59.46)	25(65.79)		
病理类型				1.118	0.290
腺癌	60	37(50.00)	23(60.53)		
鳞癌	52	37(50.00)	15(39.47)		
分化程度				1.344	0.246
中高分化	73	51(68.92)	22(57.89)		
低分化	39	23(31.08)	16(42.11)		
肿瘤最大径(cm)				0.605	0.437
<3	43	26(35.62)	21(43.24)		

续表 2 不同调强放疗疗效 NSCLC 患者临床指标比较[$n(\%)$]

参数	n	有效组 ($n=74$)	无效组 ($n=38$)	χ^2	P
≥3	69	47(64.38)	17(56.76)		
淋巴结转移				4.139	0.042
有	71	42(56.76)	29(76.32)		
无	41	32(43.24)	9(23.68)		
TNM 分期				4.302	0.038
I~Ⅱ期	28	23(31.51)	5(13.51)		
Ⅲ~Ⅳ期	84	51(68.49)	33(86.49)		
PRX1				8.932	<0.001
阳性	70	39(52.70)	31(81.58)		
阴性	42	35(47.30)	7(18.42)		
CACNA2D1				15.893	<0.001
阳性	72	38(51.35)	34(89.47)		
阴性	40	36(48.65)	4(10.53)		

2.5 影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的因素 以 NSCLC 患者调强放疗疗效为因变量(1=无效,0=有效),多因素 Logistic 回归分析显示,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、PRX1 阳性、CACNA2D1 阳性是影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
淋巴结转移	1=有,0=无	0.583	0.166	12.334	1.791	1.294~2.480	<0.001
TNM 分期	1=Ⅲ~Ⅳ期,0=Ⅰ~Ⅱ期	0.285	0.129	4.881	1.330	1.033~1.712	<0.001
PRX1 阳性	1=阳性,0=阴性	0.471	0.118	15.932	1.602	1.271~2.018	<0.001
CACNA2D1 阳性	1=阳性,0=阴性	0.460	0.121	14.453	1.584	1.250~2.008	<0.001

3 讨 论

放疗是 NSCLC 的主要治疗方式之一,主要用于不可手术或不愿意手术患者的根治性治疗及晚期 NSCLC 患者的姑息治疗。调强放射治疗是临床上常用的放疗技术,可以提高局部的放疗剂量,提升肿瘤局部控制率,同时降低危及器官的受照射剂量,减少放射性损伤的发生^[11]。但不同患者放射治疗的敏感性不同,导致放疗疗效存在差异。因此,寻找早期有效评估放疗疗效的生物标志物,对于及时调整治疗方案意义重大。

PRX1 是一种新型过氧化物酶,可减少细胞内活性氧的产生,抑制内皮细胞线粒体的损伤及线粒体介导的细胞凋亡。有研究表明,PRX1 在黑色素瘤、胰腺癌等恶性肿瘤中表达上调,其能抑制机体抗肿瘤免疫能力,促进癌细胞增殖、转移^[12]。本研究中,NSCLC 组 PRX1 阳性率较对照组显著升高,提示 PRX1 在 NSCLC 中发挥促进作用。有研究表明,NSCLC 及头颈部鳞癌中插头框蛋白 O4 能够结合 PRX4 的启动子区域,在转录水平上调 PRX4 的表达,从而促进癌细胞的侵袭和迁移^[13]。本研究中,PRX1 阳性率与患者不良临床病理特征有关,表明 PRX1 促进 NSCLC 的进展。有学者报道,胰腺癌中 PRX1 与叉头盒 O3 相互作用,激活癌细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,诱导癌细胞的恶性增殖,抑制癌细胞凋亡,导致肿瘤进展^[14]。有学者发现,头颈部鳞癌中 PRX1 的表达能够促进线粒体自噬相关蛋白的表达,促进癌细胞的淋巴结转移,导致患者不良预后^[15]。本研究中,PRX1 阳性是影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的危险因素,提示 NSCLC 患者 PRX1 低表达可能影响放疗疗效,是潜在的评估放疗疗效的标志物。有研究表明,NSCLC 癌细胞中 PRX1 能结合 Toll 样受体 4 的启动子区,Toll 样受体 4 的表达上调能够激活核因子 κ B/p65 信号通路,促进癌细胞对放射诱导的 DNA 损伤修复过程,增强其对放疗的抵抗性,导致癌细胞的恶性增殖和侵袭,而敲低 PRX1 后可重新恢复癌细胞对放疗的敏感性^[16]。另有学者报道,PRX1 还能够减少放化疗治疗过程中的活性氧产生,减轻肿瘤微环境的氧化应激,抑制插头框蛋白 O1 诱导的癌细胞凋亡,降低放化疗治疗的有效性,增加肿瘤复发和转移的风险^[17]。

CACNA2D1 基因位于人类 7 号染色体上,其编码蛋白是 L-型钙离子通道的重要亚基,参与神经元信

号传导、神经递质释放和肌肉收缩等多种生物学功能。有研究表明,胃癌中 CACNA2D1 能够抑制凋亡信号通路中天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-3 的表达,抑制癌细胞凋亡,是新的肿瘤标志物和治疗靶点^[17]。本研究中,NSCLC 组 CACNA2D1 阳性率较对照组增加。其原因与 NSCLC 中微小 RNA-107 对 CACNA2D1 的转录后调控失常有关。有研究表明,微小 RNA-107 与 CACNA2D1 mRNA 的 3' 非编码区结合,调控 CACNA2D1 mRNA 的表达^[18],而 NSCLC 中微小 RNA-107 表达下调,导致 CACNA2D1 mRNA 稳定性增加,促进癌细胞的增殖和侵袭^[19]。本研究中,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化程度和淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织 CACNA2D1 阳性率较高,提示 CACNA2D1 促进 NSCLC 肿瘤进展。有研究表明,胰腺癌中 CACNA2D1 可通过介导 Ca^{2+} 内流来维持肿瘤干细胞样特性,促进钙/钙调素依赖蛋白激酶 II δ 磷酸化激活 M2 型丙酮酸激酶,促进其进入细胞核,导致肿瘤恶性增殖,而用抗体阻断 CACNA2D1 后,癌细胞的增殖能力明显减弱^[20]。此外,乳腺癌中 CACNA2D1 可通过上调癌细胞表面程序性死亡因子配体 1 的表达,抑制肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的浸润及肿瘤杀伤能力,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤进展^[21]。本研究中,CACNA2D1 阳性是影响 NSCLC 患者调强放疗疗效的危险因素,表明 CACNA2D1 的表达有助于评估 NSCLC 患者放疗疗效。有研究显示,CACNA2D1 能够上调肺癌细胞系 A549 中 DNA 损伤修复蛋白的表达,提高癌细胞放疗治疗过程中的 DNA 损伤修复效率,降低其对放疗的敏感性,而 CACNA2D1 单克隆抗体能明显改善癌细胞对放疗的敏感性^[22]。有学者发现,CACNA2D1 的表达能够促进癌细胞干细胞特性的维持,降低其对放化疗的敏感性,而在敲除 CACNA2D1 后,能够显著改善治疗效果,其可能是抗癌治疗的潜在靶点^[23]。本研究中,NSCLC 癌组织 PRX1 与 CACNA2D1 表达呈正相关,提示二者可能存在相互作用的关系。目前 NSCLC 癌组织中二者的相互作用尚不清楚。分析其原因,癌细胞线粒体中活性氧的过度产生能够诱导 PRX1 的表达,活性氧同时激活 Ca^{2+} 信号通路,上调 CACNA2D1 的表达,促进癌细胞的过度增殖^[24]。但 NSCLC 中二者的具体作用机制仍有待今后深入研究。

综上所述,NSCLC 癌组织中 PRX1、CACNA2D1 阳性率增加,与 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移

有关,且均是影响 NSCLC 调强放疗疗效的危险因素。临床上可根据 NSCLC 组织中 PRX1、CACNA2D1 的表达预测患者对放疗的敏感性,制订更准确的治疗策略。本研究的不足在于样本量较小,且为回顾性分析,有待今后设计前瞻性大样本临床试验,进一步研究 PRX1、CACNA2D1 在 NSCLC 临床治疗中的应用价值。

参考文献

[1] BADE B C,DELA C C. Lung cancer 2020:epidemiology, etiology,and prevention[J]. Clin Chest Med,2020,41(1): 1-24.

[2] WANG M,HERBST R S,BOSHOF C. Toward person- alized treatment approaches for non-small-cell lung cancer [J]. Nat Med,2021,27(8):1345-1356.

[3] LI R,SUO R,ZHANG J. Randomized controlled clinical trial is needed for toxicity of IMRT VS 3D-CRT in PORT for LA-NSCLC[J]. Lung Cancer,2022,168(5):83-96.

[4] SITTHIDEATPHAIBOON P,GALAN-COBO A,NEG- RAO M V,et al. STK11/LKB1 mutations in NSCLC are associated with KEAP1/NRF2-dependent radiotherapy resistance targetable by glutaminase inhibition[J]. Clin Cancer Res,2021,27(6):1720-1733.

[5] KO K I,MERLET J J,DERGARABEDIAN B P,et al. NF-kappaB perturbation reveals unique immunomodula- tory functions in Prx1(+) fibroblasts that promote de- velopment of atopic dermatitis[J]. Sci Transl Med,2022, 14(630):324-336.

[6] SHARAPOV M G,GUDKOV S V. Peroxiredoxin 1 - multi- functional antioxidant enzyme,protects from oxidative dama- ges and increases the survival rate of mice exposed to total body irradiation[J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 697(8): 1086-1091.

[7] ZHANG N,ZENG L,WANG S,et al. LncRNA FER1L4 promotes oral squamous cell carcinoma progression via targeting miR-133a-5p/Prx1 axis[J]. Onco Targets Ther, 2021,14(9):795-806.

[8] DAHIMENE S,VON ELSNER L,HOLLING T,et al. Biallelic CACNA2D1 loss-of-function variants cause early- onset developmental epileptic encephalopathy[J]. Brain, 2022,145(8):2721-2729.

[9] MA Y,YANG X,ZHAO W,et al. Calcium channel al- pha2 delta1 subunit is a functional marker and therapeutic target for tumor-initiating cells in non-small cell lung cancer[J]. Cell Death Dis,2021,12(3):257-266.

[10] GRIMALDI S,TERROIR M,CARAMELLA C. Advances in oncological treatment:limitations of RECIST 1.1 criteria[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging,2018,62(2):129-139.

[11] LE ROY T,WALLET J,BARTHOULOT M,et al. IM- RT in the treatment of locally advanced or inoperable NSCLC in the pre-durvalumab era:clinical outcomes and pattern of relapses,experience from the Oscar Lambret Center[J]. Front Oncol,2023,13(4):1236-1251.

[12] CARVALHO L,QUEIJO R G,BACCARO A,et al. Red- ox-related proteins in melanoma progression[J]. Antioxi- dants (Basel),2022,11(3):438-447.

[13] LU Y,SHEN Y,LI L,et al. Clinicopathological signifi- cance of FOXO4 expression and correlation with Prx1 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Anal Cell Pathol (Amst),2021,20(1):5510-5523.

[14] SUN X,KONG L,LI B,et al. Peroxiredoxin 1 silencing inhibited the growth and promoted apoptosis of pancreat- ic cancer cells via targeting FOXO3 gene[J]. Cancer Manag Res,2018,10(5):5019-5026.

[15] 李玲玉,路云萍,沈亚俊,等. 基于 TCGA 数据库分析 Prx1 在头颈部鳞状细胞癌患者组织中的表达及临床意义[J]. 北京口腔医学,2022,30(1):6-10.

[16] HAO J,SONG Z,SU J,et al. The PRX-1/TLR4 axis promotes hypoxia-induced radiotherapy resistance in non- small cell lung cancer by targeting the NF-kappaB/p65 pathway[J]. Cell Signal,2023,110(11):1108-1116.

[17] PIZZIMENTI S,RIBERO S,CUCCI M A,et al. Oxida- tive stress-related mechanisms in melanoma and in the acquired resistance to targeted therapies[J]. Antioxidants (Basel),2021,10(12):1942-1955.

[18] HUANG C,WANG Z,ZHANG K,et al. MicroRNA-107 inhibits proliferation and invasion of laryngeal squamous cell carcinoma cells by targeting CACNA2D1 in vitro[J]. Anticancer Drugs,2020,31(3):260-271.

[19] JIN D,GUO J,WU Y,et al. m(6)A demethylase ALK- BH5 inhibits tumor growth and metastasis by reducing YTHDFs-mediated YAP expression and inhibiting miR- 107/LATS2-mediated YAP activity in NSCLC[J]. Mol Cancer,2020,19(1):40-51.

[20] LIU J,TAO M,ZHAO W,et al. Calcium channel alpha2 del- ta1 is essential for pancreatic tumor-initiating cells through sequential phosphorylation of PKM2[J]. Cell Mol Gastroen- terol Hepatol,2023,15(2):373-392.

[21] LIANG J,DENG Y,ZHANG Y,et al. PRLR and CAC- NA2D1 impact the prognosis of breast cancer by regula- ting tumor immunity[J]. J Pers Med, 2022, 12(12): 2086-2099.

[22] SUI X,GENG J H,LI Y H,et al. Calcium channel alpha2 delta1 subunit (CACNA2D1) enhances radioresistance in cancer stem-like cells in non-small cell lung cancer cell lines[J]. Cancer Manag Res,2018,10(7):5009-5018.

[23] ZHANG Z,ZHAO W,LIN X,et al. Voltage-dependent calcium channel alpha2delta1 subunit is a specific candi- date marker for identifying gastric cancer stem cells[J]. Cancer Manag Res,2019,11(4):4707-4718.

[24] FAFIAN-LABORA J A,MORENTE-LOPEZ M,DE TO- RO F J,et al. High-throughput screen detects calcium signa- ling dysfunction in hutchinson-gilford progeria syndrome[J]. Int J Mol Sci,2021,22(14):7327-7338.