

• 论 著 •

血清 sCD164、FGF9 水平对晚期非小细胞肺癌患者
化疗疗效及预后的评估价值*冯博琳, 常 静, 柳 馨[△]

西安交通大学第一附属医院榆林医院呼吸与危重症医学科, 陕西榆林 719000

摘要:目的 探究血清可溶性 CD164(sCD164)、成纤维细胞生长因子 9 (FGF9) 水平与晚期非小细胞肺癌(NSCLC) 患者化疗疗效的关系及预后评估的价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月该院诊治的 121 例晚期 NSCLC 患者(NSCLC 组) 和 70 例同期进行体检的健康者(对照组)。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 sCD164、FGF9 水平。采用受试者工作特征曲线分析血清 sCD164、FGF9 对晚期 NSCLC 患者化疗疗效的预测价值。采用 Kaplan-Meier 曲线和多因素 COX 回归分析血清 sCD164、FGF9 水平与晚期 NSCLC 患者预后的关系。结果 NSCLC 组血清 sCD164、FGF9 水平高于对照组(均 $P < 0.05$)。TNM 分期 IV 期、低分化 NSCLC 患者血清 sCD164、FGF9 水平分别高于 TNM 分期 III b 期、高中分化患者(均 $P < 0.05$)。化疗无效组血清 sCD164、FGF9 水平高于化疗有效组(均 $P < 0.05$)。血清 sCD164、FGF9 联合预测晚期 NSCLC 患者化疗疗效的曲线下面积为 0.955, 大于单项预测的 0.852、0.876(均 $P < 0.05$)。sCD164 高水平组、FGF9 高水平组 1 年累积生存率分别低于 sCD164 低水平组、FGF9 低水平组(均 $P < 0.05$)。TNM 分期 IV 期、低分化程度、sCD164 高水平、FGF9 高水平是影响晚期 NSCLC 患者预后的危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 晚期 NSCLC 患者血清 sCD164、FGF9 水平升高, 二者与肿瘤 TNM 分期、分化程度及化疗疗效有关, 是影响晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素。

关键词: 非小细胞肺癌; 可溶性 CD164; 成纤维细胞生长因子 9; 化疗疗效; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.007

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2024)24-2977-06

文献标志码: A

Value of serum sCD164 and FGF9 levels in evaluating the chemotherapy
efficacy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients*FENG Bolin, CHANG Jing, LIU Xin[△]

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated
Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between the levels of serum soluble CD164 (sCD164) and fibroblast growth factor 9 (FGF9) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and the chemotherapy efficacy and the value in evaluating the prognosis. **Methods** A total of 121 patients with advanced NSCLC (NSCLC group) admitted to the hospital from January 2020 to December 2022 and 70 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period (control group) were selected. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of sCD164 and FGF9. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum sCD164 and FGF9 in predicting the efficacy of chemotherapy in advanced NSCLC patients. Kaplan-Meier curves and multivariate COX regression were used to analyze the relationship between serum sCD164, FGF9 levels and the prognosis of advanced NSCLC patients. **Results** The serum levels of sCD164 and FGF9 in the NSCLC group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of sCD164 and FGF9 in patients with TNM stage IV and low differentiation were significantly higher than those in patients with TNM stage III b and high differentiation ($P < 0.05$). The serum sCD164 and FGF9 levels in the chemotherapy ineffective group were significantly higher than those in the chemotherapy effective group ($P < 0.05$). The area under the curve of serum sCD164 and FGF9 combined for predicting chemotherapy efficacy in advanced NSCLC patients was 0.955, which was high-

* 基金项目: 陕西省卫生健康委员会科研项目(2020D0022)。

作者简介: 冯博琳, 女, 主治医师, 主要从事呼吸与危重症医学科方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: liuxin1990122023@163.com。

er than 0.852 and 0.876 of single index ($P<0.05$). The 1-year cumulative survival rates in the sCD164 high level group and the FGF9 high level group were significantly lower than those in the sCD164 low level group and the FGF9 low level group, respectively ($P<0.05$). TNM stage IV, low differentiation degree, high level of sCD164, and high level of FGF9 were risk factors affecting the prognosis of advanced NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of sCD164 and FGF9 are elevated in patients with advanced NSCLC, which are associated with tumor TNM staging, differentiation, and chemotherapy efficacy, and are independent risk factors affecting the prognosis of patients with advanced NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; soluble CD164; fibroblast growth factor 9; chemotherapy efficacy; prognosis

肺癌全球每年新发 209 万例,死亡 176 万例^[1]。临床上肺癌以非小细胞肺癌(NSCLC)常见,由于 NSCLC 起病隐匿,多数患者确诊时已为晚期^[2]。目前含铂双药联合化疗是晚期 NSCLC 患者最有效的治疗方法之一,但不同患者治疗疗效及预后存在差异^[3]。寻找能评估晚期 NSCLC 化疗疗效及预后的标志物对于指导临床诊治意义重大。可溶性 CD164 (sCD164)是一种细胞黏附分子,能与 CXCR4 趋化因子受体 4 相互作用,调节造血祖细胞的增殖、黏附和迁移及肌肉发育过程^[4]。有研究发现,CD164 在膀胱癌^[5]、直肠癌^[6]等肿瘤中表达上调,其能促进肿瘤增殖及转移,是新的预后相关肿瘤标志物。成纤维细胞生长因子 9(FGF9)是成纤维细胞生长因子家族成员,参与胚胎发育、细胞增殖分化等过程^[7]。有研究表明,肺癌肿瘤细胞中 FGF9 表达上调可通过激活 FGF 受体,促进肿瘤增殖、转移及向小细胞肺癌转分化^[8]。目前,血清 sCD164、FGF9 在评估晚期 NSCLC 患者化疗疗效中的价值尚不清楚。本研究通过检测晚期 NSCLC 患者血清 sCD164、FGF9 水平,分析二者在评估晚期 NSCLC 患者化疗疗效及预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院诊治的晚期 NSCLC 患者(NSCLC 组,121 例)。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)原发性,经病理学确诊;(3)TNM 分期 IIIb~IV 期;(4)能按照疗程完成 4 周期以上的化疗。排除标准:(1)既往或同时合并其他组织器官的恶性肿瘤;(2)合并免疫系统疾病或应用免疫抑制药物治疗;(3)既往接受放疗、免疫治疗;(4)怀孕或哺乳期女性。NSCLC 组中,男 71 例,女 50 例;年龄 20~78 岁,平均(63.24±7.19)岁;吸烟史 48 例;肺腺癌 81 例,肺鳞癌 40 例;肿瘤最大径:<3 cm 44 例,≥3 cm 77 例;高中分化 79 例,低分化 42 例;TNM 分期:IIIb 期 39 例,IV 期 82 例。选取同期于本院行健康体检的 70 例健康者作为对照组,均排除恶性肿瘤、免疫性疾病等。对照组中,男 39 例,女 31 例;年龄 21~79 岁,平均(62.95±8.05)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),

具有可比性。患者和家属对本研究知情,均签署同意书。本研究符合医学伦理相关要求,并通过本院伦理委员会审核(2023 伦审 210 号)。

1.2 检测方法 留取 NSCLC 组入院后次日,对照组体检时晨起空腹 8 h 的肘静脉血约 4 mL,4 000 r/min 离心 10 min,取血清待测。血清 sCD164、FGF9 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测。sCD164 试剂盒购自上海研谨生物科技公司,货号:YJ-1641。FGF9 试剂盒购自上海信誉生物科技公司,货号:XY-FGF9-Hu。试验具体操作步骤严格依据 ELISA 试剂盒的说明书进行。简要步骤:将标准品和待测样品加样,37℃ 孵育 1 h,洗涤后加入亲和链霉素 HRP,37℃ 孵育 30 min,洗涤后加入底物液 37℃ 孵育 10 min,加入终止液终止后,450 nm 波长处测定各孔吸光度(A)值。酶标仪购自美国 Biorad 公司,型号:iMark。根据 NSCLC 组患者血清 sCD164、FGF9 的平均值(81.24、131.24 ng/L),将 NSCLC 组分为 sCD164 高水平组(≥81.24 ng/L,60 例)和 sCD164 低水平组(<81.24 ng/L,61 例),FGF9 高水平组(≥131.24 ng/L,58 例)和 FGF9 低水平组(<131.24 ng/L,63 例)。

1.3 化疗方案及疗效评价 NSCLC 组患者均接受含铂双药方案化疗,化疗前行胸部 CT 检查,记录肺部肿瘤的靶病灶最大径之和。化疗方案:顺铂联合培美曲塞二钠 80 例,顺铂联合紫杉醇 41 例。顺铂 75 mg/m²,D1;培美曲塞二钠 500 mg/m²,D1;紫杉醇 175 mg/m²,D1。3 周为 1 周期,共 4 个周期。根据文献^[9],将 NSCLC 患者分为完全缓解(目标病灶消失),部分缓解(目标病灶最大径之和缩小≥30%),疾病进展(目标病灶最大径之和增加≥20%或出现新病灶),疾病稳定(目标病灶缩小未达部分缓解或增大未达疾病进展)。将完全缓解+部分缓解者作为化疗有效组(76 例),疾病稳定+疾病进展者作为化疗无效组(45 例)。

1.4 随访方法 所有患者化疗结束后予以电话和门诊结合的方式回访,随访从疾病诊断日到患者死亡或随访时间结束。每月随访 1 次,连续随访 12 个月。

随访内容为患者肿瘤是否发生进展、生存状态及死亡原因等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 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。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sCD164、FGF9 对晚期 NSCLC 患者化疗疗效的预测价值。绘制 Kaplan-Meier(K-M)曲线,Log Rank 检验比较不同 sCD164、FGF9 表达组晚期 NSCLC 患者预后差异。采用多因素 COX 回归分析影响晚期 NSCLC 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 组和对照组血清 sCD164、FGF9 水平比较 NSCLC 组血清 sCD164、FGF9 水平分别为 (81.24 ± 5.67) 、 (131.24 ± 25.61) ng/L,显著高于对照组的 (22.06 ± 4.02) 、 (28.16 ± 8.34) ng/L ($t = 76.829, 32.657, P < 0.001$)。

2.2 血清 sCD164、FGF9 水平与晚期 NSCLC 患者

临床病理特征的关系 TNM 分期Ⅳ期、低分化程度 NSCLC 患者血清 sCD164、FGF9 水平高于 TNM 分期Ⅲb 期、高中分化程度(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 血清 sCD164、FGF9 水平与晚期 NSCLC 患者化疗疗效的关系 化疗结束后,完全缓解 0 例,部分缓解 45 例,疾病稳定 43 例,疾病进展 33 例。化疗无效组血清 sCD164、FGF9 水平分别为 (92.68 ± 5.97) 、 (152.24 ± 26.05) $\mu\text{g/L}$,分别高于化疗有效组的 (74.47 ± 5.20) 、 (118.81 ± 25.42) $\mu\text{g/L}$ ($t = 17.611, 6.928, P < 0.001$)。

2.4 血清 sCD164、FGF9 对晚期 NSCLC 患者化疗疗效的预测价值 以晚期 NSCLC 患者化疗疗效为因变量(1=有效,0=无效),ROC 曲线结果显示,血清 sCD164、FGF9 联合预测晚期 NSCLC 患者化疗疗效的曲线下面积(AUC)为 0.955(95%CI: 0.907 ~ 0.982),大于单项预测的 0.852(95%CI: 0.796 ~ 0.893)、0.876(95%CI: 0.810 ~ 0.926; $Z = 5.864, 5.044, \text{均} P < 0.001$)。见表 2。

表 1 血清 sCD164、FGF9 与晚期 NSCLC 患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	<i>n</i>	sCD164	<i>t</i>	<i>P</i>	FGF9	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			1.903	0.059		0.943	0.348
男	71	82.09±6.21			133.12±26.87		
女	50	80.03±5.33			128.57±25.04		
年龄(岁)			1.456	0.148		0.372	0.711
≤60	55	80.41±5.54			130.29±25.03		
>60	66	81.93±5.86			132.03±26.16		
吸烟史			1.320	0.189		0.618	0.538
有	48	82.06±5.76			133.01±25.96		
无	73	80.70±5.40			130.08±25.22		
肿瘤最大径(cm)			1.638	0.104		0.414	0.680
<3	44	80.12±5.34			129.96±25.24		
≥3	77	81.88±5.87			131.97±25.99		
病理类型			0.847	0.399		0.468	0.640
肺腺癌	81	81.55±5.96			132.01±26.03		
肺鳞癌	40	80.61±5.27			129.68±25.14		
肿瘤分化程度			15.419	<0.001		5.884	<0.001
高中分化	79	75.66±5.01			121.43±24.52		
低分化	42	91.74±6.23			149.69±26.31		
TNM 分期			14.288	<0.001		3.231	0.002
Ⅲb 期	39	70.23±5.34			120.30±24.91		
Ⅳ期	82	86.48±6.07			136.44±26.03		

2.5 血清 sCD164、FGF9 水平与晚期 NSCLC 患者预后的关系 随访结束时,2 例失访(列为删失数据),

71 例死亡,1 年总体生存率为 41.32%(50/121)。sCD164 高水平组和 sCD164 低水平组 1 年总体生存

率分别为 23.33%(14/60)、59.02%(36/61)。FGF9 高水平组和 FGF9 低水平组 1 年总体生存率分别为 25.86%(15/58)、55.56%(35/63)。sCD164 高水平组、FGF9 高水平组 1 年累积生存率分别低于 sCD164 低水平组、FGF9 低水平组(Log Rank $\chi^2=18.360$, 17.080, $P<0.001$)。见图 1。

2.6 晚期 NSCLC 患者预后的影响因素 以患者预后为因变量(1=死亡,0=生存, t =时间),各临床病理特征及血清 sCD164、FGF9 为自变量,结果表明,TNM 分期Ⅳ期、肿瘤低分化程度、血清 sCD164 高水平、FGF9 高水平是影响晚期 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 sCD164、FGF9 对晚期 NSCLC 患者化疗疗效的预测价值

指标	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
sCD164	0.652	87.25 $\mu\text{g/L}$	0.711	0.941	0.852	0.796~0.893
FGF9	0.655	139.78 $\mu\text{g/L}$	0.753	0.902	0.876	0.810~0.926
两项联合	0.712	—	0.901	0.811	0.955	0.907~0.982

注:—表示无数据。

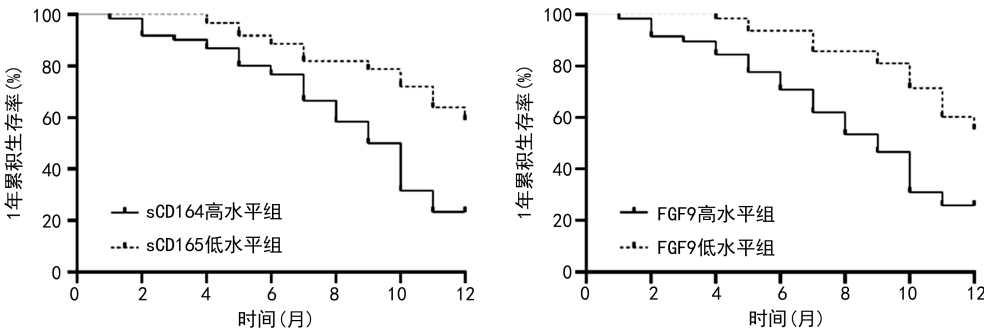


图 1 K-M 曲线分析血清 sCD164、FGF9 对晚期 NSCLC 患者的预后影响

表 3 多因素 COX 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤分化程度	低分化=1,高中分化=0	0.566	0.152	13.866	<0.001	1.761	1.307~2.372
TNM 分期	Ⅳ期=1,Ⅲb期=0	0.385	0.121	10.124	<0.001	1.470	1.159~1.863
sCD164	高水平=1,低水平=0	0.409	0.136	9.044	<0.001	1.505	1.153~1.965
FGF9	高水平=1,低水平=0	0.351	0.128	7.520	<0.001	1.420	1.105~1.826

3 讨 论

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,我国发病率为 58.56/100 000,病死率为 53.23/100 000^[10]。NSCLC 患者早期症状不明显,多数患者就诊时已为晚期,即使经积极化疗、放疗及靶向治疗等综合治疗后,仍然不可避免地发生肿瘤复发或转移,患者临床远期预后不佳^[11]。探究能够预测晚期 NSCLC 患者化疗疗效及评估患者预后的血清标志物,对于指导临床治疗方案、控制肿瘤进展、延长生存预后具有重要意义。

sCD164 定位于人类 6 号染色体,是 CD164 的可溶性形式,其具有唾液酸成分,能够与花生四烯酸结合位点结合,参与正常细胞的分化过程^[4]。ZHANG 等^[6]发现,CD164 在结肠癌中的高表达能够激活上皮间质转化过程,增强肿瘤细胞的增殖、迁移及转移能力,是潜在的肿瘤标志物。本研究中,晚期 NSCLC 患者血清 sCD164 水平升高,这与既往学者在 NSCLC 肿瘤细胞系 A549 和 H358 中发现 sCD164 表达上调

的结果一致^[12],提示 sCD164 参与 NSCLC 的疾病过程。分析其原因,基质金属蛋白酶 2/9 能够蛋白水解 NSCLC 肿瘤细胞中 CD164 的细胞外段,形成 sCD164 进入外周血,导致血清 sCD164 水平升高^[13-14]。本研究中,血清 sCD164 与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关,提示 sCD164 参与促进 NSCLC 的肿瘤进展。有研究表明,CD164 mRNA 3'非编码区存在两个内源性微小 RNA(mirR)-124 靶向结合位点,NSCLC 肿瘤细胞系 H1299 细胞中微小 RNA-124 的异常表达下调增强 CD164 mRNA 的稳定性,CD164 的过表达能够明显抑制 NSCLC 肿瘤细胞的凋亡,增强肺癌肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,导致肿瘤的恶性进展^[12]。本研究中,化疗无效组较化疗有效组血清 sCD164 水平升高,提示 sCD164 水平可能有助于评估晚期 NSCLC 患者的化疗疗效。有研究发现,肺癌肿瘤细胞中 CD164 能通过上调 γ -H2AX 的表达,促进 DNA 损伤修复,抑制化疗药物诱导的细胞凋亡,增强对化疗药物治疗的耐

药性^[15]。有研究指出,CD164 能够促进正常肺上皮细胞系 BEAS2B 细胞的体外恶性转化,增强其干细胞样特性形成,并通过激活肺癌细胞中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,导致肿瘤细胞对化疗药物耐药性的形成^[16]。本研究中,血清 sCD164 高水平组 1 年累积生存率较 sCD164 低水平组更低,表明检测血清 sCD164 水平有助于评估患者临床预后。分析其原因,sCD164 高表达的晚期 NSCLC 患者肿瘤恶性程度高,肿瘤细胞的侵袭和转移能力较强,对化疗治疗的敏感性较差,导致患者生存预后不佳。因此,血清 sCD164 可能是新的评估晚期 NSCLC 化疗疗效及临床预后的肿瘤标志物,基于 sCD164 为靶点的治疗可能是潜在的改善化疗耐药患者的治疗方法。

FGF9 属于成纤维细胞生长因子家族成员,不仅广泛参与性腺发育、血管生成、伤口愈合等生理过程,还参与心肌纤维化、恶性肿瘤等病理过程^[7]。有研究发现,胃癌等恶性肿瘤中 FGF9 的表达能以自分泌的方式,结合肿瘤细胞表面的受体,激活上皮间质转化过程,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[17]。本研究中,晚期 NSCLC 患者血清 FGF9 水平升高,这与既往学者在 NSCLC 癌组织中发现 FGF9 表达上调的结果一致^[18],表明 FGF9 参与 NSCLC 的发生过程。FGF9 表达上调与非编码 RNA 的表达调控有关。有研究发现,微小 RNA(miR)-4317 可以通过靶向 FGF9 mRNA 来抑制 NSCLC 肿瘤细胞的增殖,miR-4317 表达下调增加 FGF9 mRNA 及蛋白的表达,促进 NSCLC 肿瘤细胞的增殖和集落形成^[18]。此外,本研究中血清 FGF9 水平与不良临床病理特征有关,提示血清 FGF9 与晚期 NSCLC 患者的肿瘤进展关系密切。分析其机制,FGF9 能够以自分泌或旁分泌的形式,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,导致 NSCLC 的恶性进展。有研究表明,FGF9 还能结合肺癌肿瘤细胞表面 FGF 受体 1,激活 AKT 信号通路,上调上皮间质转化关键蛋白,包括 N-钙黏蛋白、波形蛋白等的表达,促进肿瘤的侵袭和转移^[19]。本研究中,化疗无效组血清 FGF9 水平较化疗有效组更高,提示血清 FGF9 可能是新的评估化疗疗效的肿瘤标志物。体外实验研究结果表明,FGF9 表达上调能够通过促进 DNA 损伤修复,增强肺癌肿瘤细胞对顺铂的耐药性^[20]。亦有学者证实,应用 FGF9 特异性结合肽阻断肺癌肿瘤细胞中 FGF9 的活性后,能抑制丝裂原活化蛋白激酶途径,抑制肿瘤增殖、迁移和侵袭等恶性生物学行为,恢复肿瘤细胞对顺铂化疗治疗的敏感性^[21]。本研究中,血清 FGF9 高水平是影响晚期 NSCLC 患者预后的危险因素,这与既往学者的研究结果一致^[22]。分析其原因,FGF9 高表达 NSCLC 患者肿瘤负荷大、恶性程度高,并且肿瘤细胞对铂类化疗药物的耐药性较强,化疗治

疗疗效较差,均导致患者不良预后。

本研究中,血清 sCD164、FGF9 联合对晚期 NSCLC 患者化疗疗效具有较高的预测价值,两项联合预测的灵敏度和特异度为 0.901、0.811。临床医生可根据血清 sCD164 和 FGF9 水平评估晚期 NSCLC 患者化疗疗效及预后,从而选择合适的治疗方案,指导临床诊治,实现个体化治疗,改善患者临床预后。

综上所述,晚期 NSCLC 患者血清 sCD164、FGF9 水平显著升高,血清 sCD164、FGF9 水平与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关,可能在晚期 NSCLC 的肿瘤进展中发挥重要作用。血清 sCD164、FGF9 与晚期 NSCLC 患者化疗疗效有关,两项联合对评估化疗疗效具有较高的预测价值。本研究仍然存在不足。首先是本研究样本量较少,随访时间较短,研究结果可能存在一定的偏倚。其次是本研究未对化疗后血清 sCD164、FGF9 水平变化进行检测,而二者的动态变化可能更有助于评估晚期 NSCLC 患者化疗疗效及晚期 NSCLC 患者的肿瘤进展情况。因此,有待今后设计多中心、大样本、长随访周期的临床试验进一步研究。

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] MILLER M, HANNA N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer[J]. BMJ,2021,375(9): 2363-2372.
- [3] SHAH M P,NEAL J W. Targeting acquired and intrinsic resistance mechanisms in epidermal growth factor receptor mutant non-small-cell lung cancer[J]. Drugs,2022,82(6):649-662.
- [4] WATT S M,BUHRING H J,SIMMONS P J,et al. The stem cell revolution: on the role of CD164 as a human stem cell marker[J]. NPJ Regen Med,2021,6(1):33-41.
- [5] HAN Z,TIAN Y,LIU Q,et al. LncRNA PTAR activates the progression of bladder cancer by modulating miR-299-3p/CD164 axis[J]. Pathol Res Pract,2022,237(6):1539-1544.
- [6] ZHANG X W,LI S L,ZHANG D,et al. RP11-619L19.2 promotes colon cancer development by regulating the miR-1271-5p/CD164 axis[J]. Oncol Rep,2020,44(6): 2419-2428.
- [7] CHANG M M,WENG H Y,LAI M S,et al. FGF9 promotes cell proliferation and tumorigenesis in TM3 mouse leydig progenitor cells[J]. Am J Cancer Res,2022,12(12):5613-5630.
- [8] ISHIOKA K,YASUDA H,HAMAMOTO J,et al. Up-regulation of FGF9 in lung adenocarcinoma transdifferentiation to small cell lung cancer[J]. Cancer Res,2021,81

(14);3916-3929.

[9] SCHWARTZ L H, LITIERE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification; from the RECIST committee[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(5):132-137.

[10] 李翔, 高申. 1990—2019 年中国居民肺癌发病、患病和死亡趋势分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29(11): 821-826.

[11] QIU B, GUO W, ZHANG F, et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6770-6781.

[12] LIN J, XU K, WEI J, et al. MicroRNA-124 suppresses tumor cell proliferation and invasion by targeting CD164 signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *J Gene Ther*, 2016, 2(1):6-12.

[13] BAKKERS M J G, MOON-WALKER A, HERLO R, et al. CD164 is a host factor for lymphocytic choriomeningitis virus entry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(10):2119-2129.

[14] DORANDISH S, WILLIAMS A, ATALI S, et al. Regulation of amyloid- β levels by matrix metalloproteinase-2/9 (MMP2/9) in the media of lung cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9708-9717.

[15] WEI T, CHENG S, FU X N, et al. miR-219a-5p enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells through targeting CD164[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): 2795-2804.

[16] WATT S M, BUHRING H J, SIMMONS P J, et al. The stem cell revolution; on the role of CD164 as a human stem cell marker[J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1):33-42.

[17] MATSUOKA T, YASHIRO M. Molecular insight into gastric cancer invasion-current status and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 16(1):54-62.

[18] HE X, CHEN S Y, YANG Z, et al. miR-4317 suppresses non-small cell lung cancer (NSCLC) by targeting fibroblast growth factor 9 (FGF9) and cyclin D2 (CCND2)[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):230-238.

[19] CHANG M M, WU S Z, YANG S H, et al. FGF9/FGFR1 promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, M2 macrophage infiltration and liver metastasis of lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(11):101208.

[20] RAO C, MIAO X, ZHAO G, et al. MiR-219a-5p enhances cisplatin sensitivity of human non-small cell lung cancer by targeting FGF9[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114(6):1086-1092.

[21] WANG J, TAN X, GUO Q, et al. FGF9 inhibition by a novel binding peptide has efficacy in gastric and bladder cancer per se and reverses resistance to cisplatin[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152(5):1045-1055.

[22] CHANG C C, TAKADA Y K, CHENG C W, et al. FGF9, a potent mitogen, is a new ligand for integrin $\alpha v \beta 3$, and the FGF9 mutant defective in integrin binding acts as an antagonist[J]. *Cells*, 2024, 13(4):307-315.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-08-05)

(上接第 2976 页)

[10] LI J, CHEN H, ZHANG D, et al. The role of stromal cell-derived factor 1 on cartilage development and disease[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(3):313-322.

[11] YANG L, YAN F, MA J, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated co-delivery of Cxcl12 (Sdf-1 α) and Bmp2 genes for myocardial repair[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(6):1299-1312.

[12] MEHRPOURI M. The contributory roles of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in normal and malignant hematopoiesis; a possible therapeutic target in hematologic malignancies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 920:174831.

[13] RAY I, MEIRA L B, MICHAEL A, et al. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer; a systematic review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(1):211-242.

[14] 郝治. 肛周脓肿局部组织中 SDF-1 和 CXCR4 的表达及其临床意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(12):1434-1439.

[15] MURAD H A S, RAFEEQ M M, ALQURASHI T M A. Role and implications of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in atherosclerosis; still a debate[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):1598-1612.

[16] 瞿红娟, 万鲁云, 桂春喜, 等. 血清 CXCR4 和 HMGB1 水平在预测急性大出血患者输血相关性急性肺损伤预后中的价值研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(13): 1390-1393.

[17] LV Y, LI Y, HAN X, et al. Expression of CXCL12-CXCR4/CXCR7 chemokines in splenic fibrosis of cirrhotic spleen and its therapeutic significance[J]. *Arch Med Sci*, 2023, 19(5):1569-1575.

[18] 李黎明, 梁利, 潘云. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDF-1、CXCR4 表达及与肺功能和 CAT 评分的关系[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(5):743-745.

[19] 邢雅昶. 胫腓骨骨折患者血清基质细胞衍生因子-1、白细胞介素-6 的表达及其与术后感染的相关性[J]. *河南医学研究*, 2023, 32(20):3712-3716.

[20] KOMOLAFE K, PACURARI M. CXC chemokines in the pathogenesis of pulmonary disease and pharmacological relevance[J]. *Int J Inflam*, 2022, 2022:4558159.

(收稿日期:2024-02-02 修回日期:2024-07-25)