

• 论 著 •

JDP2、SGK1、GSK-3β 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义*

余 凤, 李 良, 赵 静

东南大学附属中大医院江北院区/南京市大厂医院病理科, 江苏南京 210044

摘 要:目的 分析二聚化蛋白(JDP2)、糖皮质激素调节激酶 1(SGK1)、糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及相关性。方法 选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的 76 例 NSCLC 患者纳入肺癌组,病理科均保存有 NSCLC 组织标本,选择同期 76 例在该院接受过肺组织活检,并保留有正常肺组织(距肿瘤边缘>5 cm)的患者纳入对照组。采用免疫组化法检测 NSCLC 及正常肺组织中的 JDP2、SGK1、GSK-3β 表达情况。结果 与对照组相比,肺癌组 JDP2、GSK-3β 阳性表达率较低,SGK1 阳性表达率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与肿瘤最大径<3 cm、无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期、高分化程度患者相比,肿瘤最大径≥3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期、低中分化程度患者 JDP2、GSK-3β 阳性表达率较低,SGK1 阳性表达率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。JDP2、SGK1、GSK-3β 预测 NSCLC 发生的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.657、0.695、0.704。结论 NSCLC 患者 JDP2、GSK-3β 阳性表达率异常降低,SGK1 阳性表达率异常升高,与肿瘤最大径、淋巴结转移情况、TNM 分期、分化程度关系密切,且三者呈线性相关,JDP2、SGK1、GSK-3β 可能是发生 NSCLC 的风险预测因子。

关键词:二聚化蛋白; 糖皮质激素调节激酶 1; 糖原合成酶激酶-3β; 非小细胞肺癌组织

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.018

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2021)24-3022-05

文献标志码:A

Expression and significance of JDP2, SGK1, GSK-3β in non-small cell lung carcinoma tissue*

YU Feng, LI Liang, ZHAO Jing

Department of Pathology, Jiangbei District, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University/Nanjing Dachang Hospital, Nanjing, Jiangsu 210044, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and correlations of dimerization protein 2 (JDP2), glucocorticoid regulated kinase 1 (SGK1) and glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 76 NSCLC patients admitted to Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University/Nanjing Dachang Hospital from June 2018 to June 2020 were included in lung cancer group, and all NSCLC tissue specimens were preserved in the department of pathology. Other 76 patients who had received lung biopsy during the same period and kept normal lung tissue (> 5 cm from the tumor edge) were included in control group. The positive expression of JDP2, SGK1 and GSK-3β in NSCLC and normal lung tissues were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with those in control group, the positive expression rates of JDP2 and GSK-3β in lung cancer group were lower, and the positive expression rate of SGK1 was higher, the differences were significant ($P<0.05$). Compared with the patients with tumor maximum diameter <3 cm, no lymph node metastasis, TNM stage I—II and high differentiation degree, the positive expression rates of JDP2 and GSK-3β in patients with tumor diameter ≥3 cm, lymph node metastasis, TNM stage III and low middle differentiation degree were lower, and the positive expression rate of SGK1 was higher, the differences were significant ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic (AUC) curve of JDP2, SGK1 and GSK-3β were 0.657, 0.695 and 0.704 respectively. **Conclusion** In patients with NSCLC, JDP2, GSK-3β positive expression rates decreased, and SGK1 positive expression rate increased, associated with different tumor maximum diameter, lymph node metastasis, TNM stage, differentiation, and JDP2, SGK1, GSK-3β might be predictors of risk of NSCLC.

Key words: dimerization protein 2; glucocorticoid regulated kinase 1; glycogen synthase kinase-3β;

* 基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(JQX2020020)。

作者简介:余凤,女,技师,主要从事免疫组化及分子病理研究。

本文引用格式:余凤,李良,赵静. JDP2、SGK1、GSK-3β 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 3022-

non small cell lung cancer tissue

非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌中是一种常见的类型,其病死率和发病率呈现逐年上升的趋势,临床症状主要有咯血、气促、咳嗽、发热等^[1-2]。有研究表明,二聚化蛋白(JDP2)是一种转录活化因子 1 的抑制物,参与肿瘤细胞迁移、分化、增殖等过程。糖皮质激素调节激酶 1(SGK1)具有参与调控多种生理机制的功能,SGK1 的活性增加和异常表达与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[3-4]。糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)具有磷酸化代谢因子、信号蛋白、细胞结构蛋白及转录因子等多种底物的功能,并且在肿瘤发生及细胞的生长、发育等过程中具有重要的作用^[5]。本研究回顾性分析了本院收治的 76 例 NSCLC 患者的临床资料,探讨 JDP2、SGK1、GSK-3 β 在 NSCLC 组织中的表达情况,以及三者的相关性,为临床 NSCLC 治疗方案提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2020 年 6 月本

院收治的 76 例 NSCLC 患者纳入肺癌组,病理科均保存有 NSCLC 组织标本,组织类型包括腺癌 42 例,鳞癌 34 例;病程 1~2 年,平均(1.43 $\pm$ 0.40)年。纳入标准:所有患者均符合《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》中关于 NSCLC 的诊断标准^[6];均经组织病理检查确诊为 NSCLC;临床病理资料完整。排除标准:合并支气管炎、肺炎等疾病;合并免疫系统功能缺陷疾病;合并结肠癌、乳腺癌、胃癌等疾病;有沟通障碍或者严重精神病;近期内未接受过抗肿瘤治疗。选择同期 76 例在本院接受过肺组织活检,并保留有正常肺组织(距肿瘤边缘>5 cm)的患者纳入对照组。所有研究对象中男 83 例,女 69 例;年龄 46~78 岁;体质质量指数(BMI)为 24~29 kg/m²;有吸烟史 91 例,嗜酒史 81 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经过本院医学伦理委员会批准,批准文号:(2018)伦审第(58)号。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟史[<i>n</i> (%)]	嗜酒史[<i>n</i> (%)]
对照组	76	58.90 $\pm$ 12.10	44/32	25.18 $\pm$ 1.05	42(55.26)	38(50.00)
肺癌组	76	59.24 $\pm$ 11.39	39/37	26.76 $\pm$ 2.31	49(64.47)	43(56.58)
<i>t</i> / χ^2		0.178	0.664	1.443	1.342	0.661
<i>P</i>		0.859	0.415	0.151	0.247	0.416

1.2 方法

1.2.1 免疫组化法检测 JDP2、SGK1、GSK-3 β 采用免疫组化法对 NSCLC 及正常肺组织中的 JDP2、SGK1、GSK-3 β 进行检测,具体步骤:采用 4%的甲醛溶液对组织标本进行固定,采用石蜡进行包埋切片,将组织切片采用二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化后采用蒸馏水冲洗 3 次,每次 3 min。随后将切片浸入枸橼酸缓冲液(pH 值为 6)中,对其加热到 100℃,3 min 后,冷却至 37℃,使用 PBS 缓冲液将其洗涤 3 次,每次 3 min。将 3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶滴至切片上,PBS 缓冲液洗涤 3 次,每次 3 min。将小鼠抗人 PAX-2、Galectin-1 多克隆抗体(浓度为 1:100,购自 Abbkine 公司)滴至切片上,在 4℃的温度条件下储存过夜;PBS 缓冲液洗涤 3 次,在各切片中加入即用型生物素化二抗,在 37℃的温度条件下静置 30 min;PBS 缓冲液洗涤,将辣根酶标记链霉卵白素工作液滴至切片上,于 37℃的温度下静置 20 min;DAB 显色且苏木素复染后,用自来水冲洗 3 次,乙醇梯度水化,晾干后采用中性树脂进行封片;采用 DM-440 倒置显微镜观察 JDP2、SGK1、GSK-3 β 表达。

1.2.2 阳性结果判定 由两位临床经验>5 年的医师对阳性细胞的染色情况进行统计:在显微镜下随机

选取 5 个高倍视野($\times 400$)的切片,医师需检测每个视野下 JDP2、SGK1、GSK-3 β 吸光度和阳性面积,计算其平均吸光度和阳性面积的平均值。细胞核染色程度判断:0 分为未见染色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。阳性细胞百分率判断分为 4 个等级:0 分为<5%;1 分为 5%~<25%;2 分为 25%~<50%;3 分为 $\geq 50\%$ 。最终将细胞核染色程度结果与阳性细胞百分率结果相乘计算总分,阴性为<2 分,阳性为 ≥ 2 分,观察并记录 JDP2、SGK1、GSK-3 β 阳性表达率。

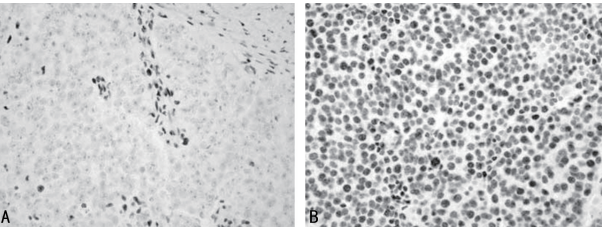
1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 JDP2、SGK1、GSK-3 β 对 NSCLC 患者的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NSCLC 组织中 JDP2、SGK1、GSK-3 β 阳性表达情况比较 与对照组比较,肺癌组 JDP2、GSK-3 β 阳性表达率较低,SGK1 阳性表达率较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。JDP2、SGK1、GSK-3 β 在两组组织中的免疫组化染色情况见图 1~3。

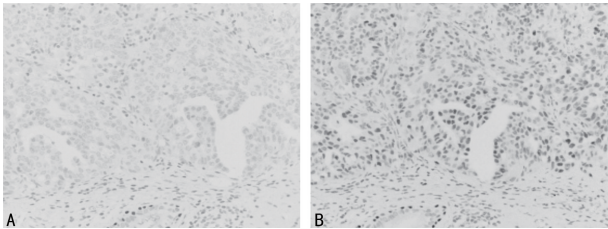
表 2 两组 NSCLC 组织中 JDP2、SGK1、GSK-3β 阳性表达情况比较[n(%)]

组别	n	JDP2		SGK1		GSK-3β	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
对照组	76	15(19.74)	61(80.26)	57(75.00)	19(25.00)	11(14.47)	65(85.53)
肺癌组	76	54(71.05)	22(28.95)	23(30.26)	53(69.74)	52(68.42)	24(31.58)
χ ²		40.369		30.506		45.570	
P		<0.001		<0.001		<0.001	



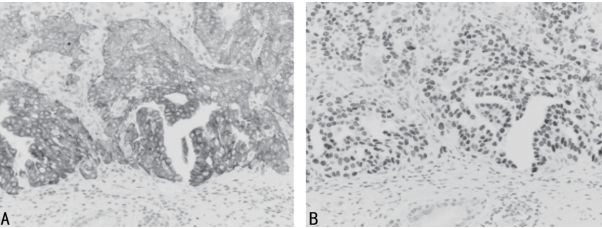
注: A 为 NSCLC 组织; B 为正常肺组织。

图 1 JDP2 在两组组织中的免疫组化染色(×100)



注: A 为 NSCLC 组织; B 为正常肺组织。

图 3 GSK-3β 在两组组织中的免疫组化染色(×100)



注: A 为 NSCLC 组织; B 为正常肺组织。

图 2 SGK1 在两组组织中的免疫组化染色(×100)

2.2 不同特征 NSCLC 患者 JDP2、SGK1、GSK-3β 阳性表达情况比较 与肿瘤最大径<3 cm、无淋巴结转移、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、高分化程度患者比较,肿瘤最大径≥3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ期、低中分化程度患者 JDP2、GSK-3β 阳性表达率较低,SGK1 阳性表达率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。腺癌患者 JDP2、SGK1、GSK-3β 阳性表达率与鳞癌患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同特征 NSCLC 患者 JDP2、SGK1、GSK-3β 阳性表达情况比较 [n(%)]

临床特征	JDP2(n=22)			SGK1(n=53)			GSK-3β(n=24)		
	阳性表达率	χ ²	P	阳性表达率	χ ²	P	阳性表达率	χ ²	P
肿瘤最大径(cm)		5.818	0.016		4.566	0.033		32.000	0.001
<3	15(68.18)			21(39.62)			18(75.00)		
≥3	7(31.82)			32(60.38)			6(25.00)		
组织类型		1.455	0.228		3.057	0.080		0.333	0.564
腺癌	13(59.09)			31(58.49)			13(54.17)		
鳞癌	9(40.91)			22(41.51)			11(45.83)		
淋巴结转移		13.091	<0.001		8.491	0.004		8.333	0.004
无	17(77.27)			19(35.85)			17(70.83)		
有	5(22.73)			34(64.15)			7(29.17)		
TNM 分期		3.273	0.070		6.377	0.012		5.333	0.021
Ⅰ~Ⅱ期	14(63.64)			20(37.74)			16(66.67)		
Ⅲ期	8(36.36)			33(62.26)			8(33.33)		
组织分化程度		22.222	<0.001		18.000	<0.001		43.556	<0.001
低中分化	6(27.27)			31(58.49)			5(20.83)		
高分化	16(72.73)			22(41.51)			19(79.17)		

2.3 JDP2、SGK1、GSK-3β 对 NSCLC 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,JDP2、SGK1、GSK-3β 预测 NSCLC 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为

0.657(95%CI: 0.571~0.742, $P<0.001$)、0.695(95%CI: 0.613~0.777, $P<0.001$)、0.704(95%CI: 0.622~0.786, $P<0.001$),灵敏度、特异度、阳性预测

值、阴性预测值见表 4。

表 4 JDP2、SGK1、GSK-3β 对 NSCLC 的预测价值(%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
JDP2	60.31	76.06	73.34	64.64
SGK1	75.73	74.10	75.67	75.91
GSK-3β	80.82	71.23	77.67	79.46

2.4 JDP2、SGK1、GSK-3β 之间的相关性 JDP2 与 SGK1 呈负相关($r=-0.516, P=0.004$);JDP2 与 GSK-3β 呈正相关($r=0.991, P=0.001$);SGK1 与 GSK-3β 呈负相关($r=-0.230, P=0.045$)。

3 讨论

近年来,肺癌的发病率和病死率逐渐升高,为严重威胁人类身体健康的主要癌症之一,而 NSCLC 在肺癌中占 86%左右,并且其治愈率较低^[7]。目前,治疗 NSCLC 的主要手段是手术切除,若患者早期被发现,治愈率较高;若患者发现患病时已发生转移,病死率较高。因此,积极寻找 NSCLC 发病机制中的调控因素,对其治疗有至关重要的作用^[8-9]。

JDP2 可对相应区域组蛋白进行激活、结合、修饰、转录,其具有抑制特异性癌基因活性的作用^[10]。YU 等^[11]的研究显示,当 NSCLC 组织中 JDP2 蛋白表达减少时,肿瘤细胞的增殖加快,肿瘤组织生长速度及恶性程度增加,分化程度降低,临床分期较高。此外,一方面 JDP2 能够激活肿瘤细胞上皮间质转化过程,使肿瘤细胞生长周期加快,从而增加肿瘤组织的恶性程度;另一方面,羧基末端延伸部分与 JDP2 蛋白进行结合,JDP2 具有促进肿瘤细胞基因分化及转录的作用,进而促进肿瘤恶性发展^[12]。临床研究发现,JDP2 参与恶性肿瘤发生、发展的机制可能为组蛋白乙酰基转移酶与 JDP2 结合,从而抑制肿瘤基因的转录及组蛋白的乙酰化,同时对肿瘤细胞的分化、增殖及生长周期停滞也具有抑制作用,进一步对肿瘤细胞的临床分期进行抑制^[13]。目前已有研究发现,JDP2 在 NSCLC 组织中表达异常,且与患者病理特征相关^[14]。本研究也发现,在 NSCLC 组织中 JDP2 阳性表达率低,且与肿瘤最大径<3 cm、无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期、高分化程度患者比较,肿瘤最大径≥3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期、低中分化程度患者 JDP2 阳性表达率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 JDP2 表达水平降低可能是导致 NSCLC 发生的危险因素,进一步证实了 JDP2 参与 NSCLC 的发生、进展。ROC 曲线分析显示,JDP2 预测 NSCLC 发生的 AUC 为 0.657,灵敏度和特异度分别为 60.31%、76.06%。

SGK1 属于糖皮质激素调节蛋白激酶家族成员之一,其对机体内的细胞增殖和凋亡、神经元运动活力、激素的释放等多种生理功能具有调节作用^[15]。有研究证实,SGK1 在恶性肿瘤组织中呈高表达,并且其对

肿瘤细胞的耐药、自噬、转移及生长具有促进作用^[16-17],但是其在 NSCLC 中的作用机制尚不清楚。本研究结果显示,在 NSCLC 组织中 SGK1 阳性表达率较高。与肿瘤最大径<3 cm、无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期、高分化程度患者比较,肿瘤最大径≥3 cm、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期、低中分化程度患者 SGK1 阳性表达率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 SGK1 表达水平异常可能参与 NSCLC 患者发病的过程。本研究 ROC 曲线分析显示,SGK1 预测 NSCLC 发生的 AUC 为 0.695,提示 SGK1 可能是 NSCLC 发生肿瘤转移及分化的警示指标,分析其原因可能为 SGK1 可导致集落刺激因子 1 或者糖皮质激素诱导细胞运动性、黏附能力、细胞侵袭性增强,若抑制 SGK1 表达,可减缓肿瘤细胞增殖及其肿瘤组织的恶性程度,但目前临床鲜有研究分析 SGK1 与 NSCLC 的关系,因此,上述结果还需后续研究进一步分析验证。

GSK-3β 在 Wnt 信号通路中是一种重要的糖原合成酶激酶,其能够阻断 Wnt 信号通路,在抑制肿瘤发生、发展中是一个较为关键的因子,在 β-连环蛋白氨基末端的 4 个位点中加入其磷酸根,能够抑制 Wnt 信号的传导^[18-19]。GSK-3β 被认为是肿瘤潜在的调控因子,而 GSK-3β 在 Wnt/β-catenin 信号通路中的调节功能已被广泛认可,细胞增殖活化异常及肿瘤形成与异常激活的 Wnt 信号靶基因之间关系密切,而 GSK-3β 磷酸化细胞核 β-catenin 后可抑制其过程^[20]。本研究发现,NSCLC 组织中 GSK-3β 阳性表达率低于正常肺组织,GSK-3β 阳性表达率与 NSCLC 淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤分化程度、肿瘤最大径有密切的关系,在有淋巴结转移、肿瘤最大径≥3 cm、TNM 分期 III 期、低中分化程度的 NSCLC 组织中阳性表达率较低。分析原因:GSK-3β 能够促进线粒体介导死亡内源性细胞凋亡,使死亡受体介导的外源性细胞凋亡受到抑制,进而调节细胞分裂周期、基因转录及细胞骨架的完整性^[21]。黄翌等^[22]研究发现,GSK-3β 在 NSCLC 中表达降低,认为其参与此病的发生及进展。本研究 ROC 曲线分析显示,GSK-3β 预测 NSCLC 发生的 AUC 为 0.704,是预测 NSCLC 发生的高能预警指标。另外,本研究还发现,JDP2、SGK1、GSK-3β 三者间具有相关性。

综上所述,NSCLC 患者在分化程度较低、有淋巴结转移、肿瘤最大径≥3 cm、TNM 分期 III 期时 JDP2、GSK-3β 阳性表达率明显降低,SGK1 阳性表达率明显升高,说明 JDP2、SGK1、GSK-3β 与 NSCLC 发生关系密切。

参考文献

[1] JONNA S,SUBRAMANIAM D S. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer

- (NSCLC): an update[J]. *Discov Med*, 2019, 27(148): 167-170.
- [2] CHAE Y K, CHANG S, KO T, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) signature is inversely associated with T-cell infiltration in non-small cell lung cancer NSCLC[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2918.
- [3] CAO L, WU G, ZHU J, et al. Genotoxic stress-triggered β -catenin/JDP2/PRMT5 complex facilitates reestablishing glutathione homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3761.
- [4] LIU W, WANG X, LIU Z, et al. SGK1 inhibition induces autophagy-dependent apoptosis via the mTOR-Foxo3a pathway[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(8): 1139-1153.
- [5] FERREIRA A P, CASAMENTO A, ROAS S C, et al. CDK5 and GSK3 β inhibit fast endophilin-mediated endocytosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2424.
- [6] 张家豪, 张亚杰, 李鹤成. 2020 年 V1 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6): 614-618.
- [7] HERBST R S, MOEGENSZTERN D, BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [8] NAYLOR E C, DESANI J K, CHUNG P K. Targeted therapy and immunotherapy for lung cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(3): 601-609.
- [9] LIU J C, NARVA S, ZHOU K, et al. A review on the antitumor activity of various nitrogenous-based heterocyclic compounds as NSCLC inhibitors [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(18): 1517-1530.
- [10] 陈蕾, 邓燕, 潘月影. 非小细胞肺癌组织中 Jdp2、Phf2 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(16): 14-17.
- [11] YU W, DENG W, ZHAO Q, et al. miR-501 acts as an independent prognostic factor that promotes the epithelial-mesenchymal transition through targeting JDP2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Cell*, 2019, 32(3): 343-351.
- [12] BARBAROV Y, TIMANER M, ALISHEKECITZ D, et al. Host JDP2 expression in the bone marrow contributes to metastatic spread[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37737-37749.
- [13] MANSOUR M R, HE S, LI Z, et al. JDP2: an oncogenic bZIP transcription factor in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(7): 1929-1945.
- [14] 彭凤翔, 李丹, 高蓉梅, 等. JDP2、Phf2 蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达及其与病理特征的相关性[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13(1): 34-38.
- [15] GUERRIERO I, MONACO G, COPPOLA V, et al. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) in NSCLC therapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11): 413.
- [16] LANG F, PEARCE D. Regulation of the epithelial Na⁺ channel by the mTORC2/SGK1 pathway[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(2): 200-205.
- [17] LU X, CROWLEY S D. Inflammation in salt-sensitive hypertension and renal damage[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(12): 103.
- [18] LIN J, SONG T, LI C, et al. GSK-3 β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118659.
- [19] HU X, WU D, HE X, et al. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 160.
- [20] DING L, MADAMSETTY V S, KIERS S, et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to chemotherapy by abrogating the TopBP1/ATR-Mediated DNA damage response[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21): 6452-6462.
- [21] PAN J, FAN Z, WANG Z, et al. CD36 mediates palmitate acid-induced metastasis of gastric cancer via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 52.
- [22] 黄翌, 赵晋波, 卢强, 等. NOK 与 p-GSK3 β (Tyr216)在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2363-2370.

(收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-09-07)

(上接第 3021 页)

- [17] CZUBE, NOWAK J K, MOCZKO J, et al. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in acute diarrhea in hospitalized children[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4769.
- [18] DUMAN M, GENCPINAR P, BIÇMEN M, et al. Fecal calprotectin; can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children? [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10): 1436-1439.
- [19] DANILUK U, DANILUK J, KRASNODEBSKA M, et al. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease[J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1): 9-14.
- [20] SÝKORA J, SIALA K, HUML M, et al. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(9): 1389-1395.
- [21] CHEN C C, HUANG J L, CHANG C J, et al. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(5): 541-547.

(收稿日期: 2021-05-10 修回日期: 2021-10-17)