

• 论 著 •

CKS1B 在肺腺癌中的表达、临床和生物学意义分析*

吉晓鸿¹,熊延路^{1,2},贾建博^{1△}

空军军医大学唐都医院:1. 胸腔外科;2. 前沿医学创新中心,陕西西安 710038

摘 要:**目的** 探讨 CDC28 蛋白激酶调节亚基 1B(CKS1B)在肺腺癌中的表达特点,以及临床和生物学意义。**方法** 采用 Wilcoxon 检验分析 CKS1B 在 8 个肺腺癌数据集中的表达特点;采用 Kaplan-Meier 曲线、Log-rank 检验、多因素 Cox 回归分析 CKS1B 和肺腺癌预后的关系;采用 Wilcoxon 检验分析 CKS1B 和肺腺癌临床分期、TNM 分期的关系;采用基因集富集分析 CKS1B 在肺腺癌组织中的生物富集特点;采用肿瘤单细胞、癌症细胞系百科全书数据库分析肺腺癌细胞中 CKS1B 的生物学意义;采用 Maftools 包分析 CKS1B 和肺腺癌驱动基因突变特点的关系。**结果** CKS1B 在肺腺癌组织中呈高表达,CKS1B 高表达预示着较差的肺腺癌总生存期和无进展生存期,且是生存预后的独立危险因素($P<0.05$);CKS1B 和较高的临床分期、TNM 分期有关($P<0.05$);肺腺癌组织中、肺腺癌细胞中 CKS1B 皆显示与细胞恶性增殖呈正相关($P<0.05$);CKS1B 高表达的肺腺癌驱动基因突变更为紊乱剧烈。**结论** CKS1B 在肺腺癌中高表达,且预示着较差的临床分期和恶性生物学行为,有望成为肺腺癌防治的新靶点。

关键词:CDC28 蛋白激酶调节亚基 1B; 肺腺癌; 增殖
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.004 **中图法分类号:**R734.2
文章编号:1673-4130(2023)12-1425-06 **文献标志码:**A

CKS1B expression, clinical and biological significance analysis in lung adenocarcinoma*

Ji Xiaohong¹, XIONG Yanlu^{1,2}, JIA Jianbo^{1△}

1. Department of Thoracic Surgery; 2. Innovation Center for Advanced Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the expression of CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B (CKS1B) in lung adenocarcinoma and its clinical and biological significance. **Methods** Wilcoxon test was used to analyze the expression characteristics of CKS1B in eight lung adenocarcinoma data sets. Kaplan-Meier curve, Log-rank test and multivariate Cox regression were used to analyze the relationship between CKS1B and the prognosis of lung adenocarcinoma. Wilcoxon test was used to analyze the relationship between CKS1B and clinical stage and TNM stage of lung adenocarcinoma. Gene set enrichment analysis was used to analyze the biological enrichment characteristics of CKS1B in lung adenocarcinoma tissues. The biological significance of CKS1B in lung adenocarcinoma cells was analyzed using the encyclopedia database of single cell and cancer cell lines. Maftools package was used to analyze the relationship between CKS1B and driver mutation characteristics of lung adenocarcinoma. **Results** CKS1B was highly expressed in lung adenocarcinoma. High expression of CKS1B predicted poor overall survival and progression-free survival of lung adenocarcinoma, and was an independent risk factor for survival prognosis ($P<0.05$). CKS1B was associated with higher clinical stage and TNM stage ($P<0.05$). CKS1B in lung adenocarcinoma tissues and lung adenocarcinoma cells were positively correlated with malignant cell proliferation ($P<0.05$). The driver mutation of lung adenocarcinoma with high CKS1B expression was more disturbed. **Conclusion** CKS1B is highly expressed in lung adenocarcinoma, and predicts poor clinical stage and malignant biological behavior, which is expected to be a new target for the prevention and treatment of lung adenocarcinoma.

Key words: CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B; lung adenocarcinoma; proliferation

肺癌是致死率居于首位的恶性肿瘤,肺腺癌约占肺癌的 40%,是肺癌防治的关键病理亚型^[1-4]。以肿瘤大小、淋巴结浸润、远处转移为主要参考依据的 TNM 分期定义了肺腺癌的临床分期,是肺腺癌治疗

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82002421)。
作者简介:吉晓鸿,女,护师,主要从事肺癌临床诊疗相关研究。△ 通信作者,E-mail:93338733@qq.com。

的基石,明显提高了肺腺癌诊疗的精准性和预后^[5-6]。近年来,基于驱动基因的靶向治疗和基于免疫特点的免疫检查点治疗更是革新了肺腺癌的治疗效果。相对于传统化疗,靶向治疗、免疫治疗无论是在早期肺腺癌的辅助治疗/新辅助治疗中,或者是在晚期肺腺癌的全身治疗中,均提高了患者的生存预后^[7-8]。然而,肺腺癌具有高度异质性,现有 TNM 分期并未完全划分不同生物学特征、临床特点的肺腺癌亚型。靶向治疗、免疫治疗也面临严重的不敏感和耐药问题^[2,9-10]。因此,肺腺癌分类及临床防治的新靶点亟须深入研究。CDC28 蛋白激酶调节亚基 1B(CKS1B)是有丝分裂中关键调节蛋白,近年来有研究提示,CKS1B 和多种恶性肿瘤密切相关,但在肺腺癌中,CKS1B 的研究依然不够^[11]。本研究探索了 CKS1B 在肺腺癌中的表达、临床特征及生物学意义,有望为寻找肺腺癌防治新靶点提供启发。

1 资料与方法

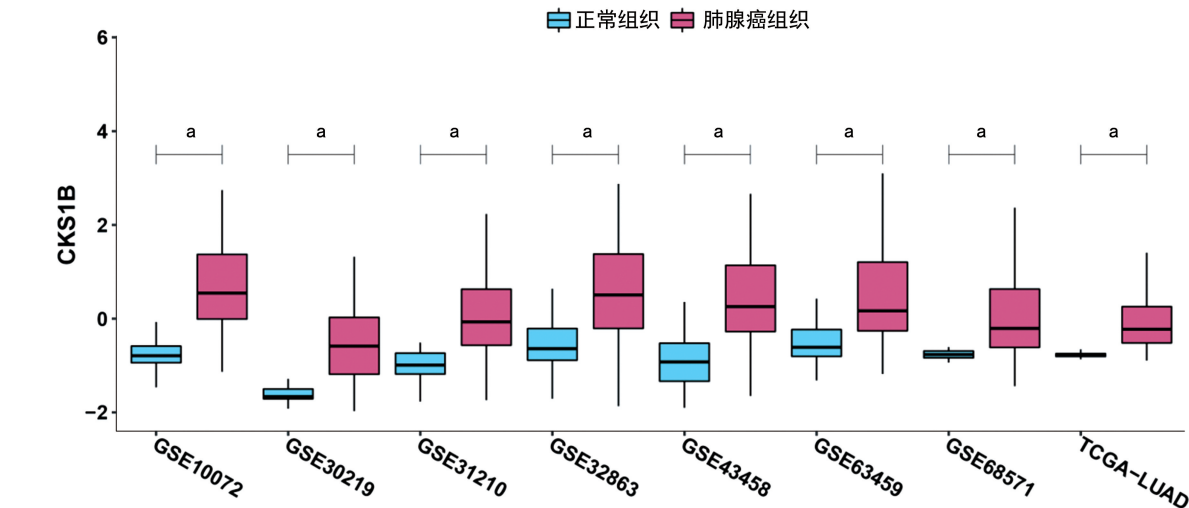
1.1 一般资料 采用癌症基因组图谱(TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)、基因表达综合数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)收集肺腺癌基因表达特征和临床特征。8 个肺腺癌数据集[数据集(肿瘤组织/正常组织标本数):肺腺癌患者测序(TCGA-LUAD)数据集(515/59)、GSE10072(58/49)、GSE30219(85/14)、GSE31210(204/20)、GSE32863(58/58)、GSE43458(80/30)、GSE63459(33/32)、GSE68571(86/10)]。两个具有完整临床信息及较大样本量的肺

腺癌数据集[数据集(标本数):TCGA-LUAD(506), GSE68465(442)]用于肺腺癌预后分析、临床特征分析及生物富集分析。采用肿瘤单细胞(CancerSEA)数据库(<http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>)、癌症细胞系百科全书(CCLE)数据库(<https://depmap.org/portal/>)收集肺腺癌单细胞、肺腺癌体外细胞系的基因表达谱用于生物富集分析;采用 TCGA-LUAD 数据集收集肺腺癌组织的基因突变谱用于驱动突变分析。

1.2 统计学处理 采用 Z-scale 进行数据标准化;采用 Wilcoxon 检验分析肺腺癌组织和正常组织中 CKS1B 表达水平差异及不同 TNM 分期、临床分期中 CKS1B 表达水平差异;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 CKS1B 高、低表达(以中位数区分 CKS1B 高、低表达)的生存概率;采用 Log-Rank、多因素 Cox 回归进行生存分析的统计学检验及独立危险效果评判;采用 Spearman 秩相关分析 CKS1B 相关性基因;采用基因集富集分析(GSEA)分析 CKS1B 的生物富集特点;采用 Maftools 包分析肺腺癌中 CKS1B 和驱动突变的关系(以上四分位数区分 CKS1B 高、低表达);采用 R 语言统计分析和绘制图表。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKS1B 在肺腺癌中的表达特点 8 个独立肺腺癌数据集结果显示,CKS1B 在肺腺癌中呈高表达($P<0.05$),见图 1。



注: ^a $P<0.05$ 。

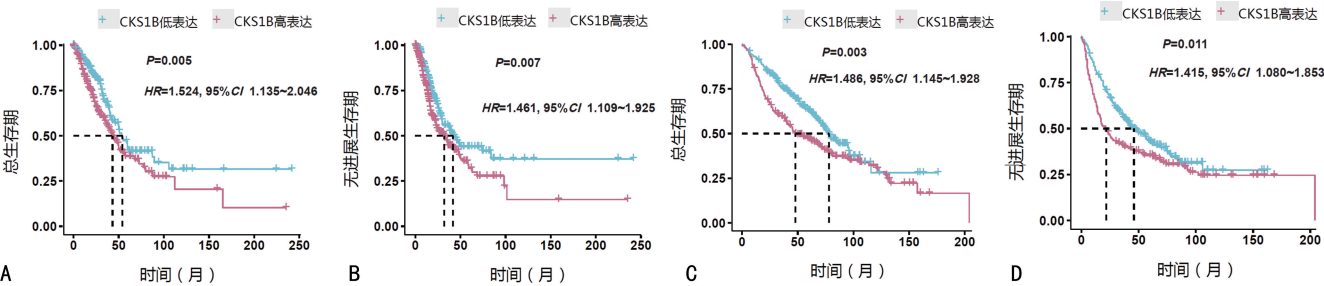
图 1 CKS1B 在肺腺癌中的表达特点

2.2 CKS1B 和肺腺癌预后的关系 在 TCGA-LUAD 数据集中,与 CKS1B 低表达肺腺癌患者比较,CKS1B 高表达肺腺癌患者总生存期和无进展生存期均较差($P<0.05$);在 GSE68465 数据集中,与 CKS1B 低表达肺腺癌患者比较,CKS1B 高表达肺腺癌患者总生存期和无进展生存期均较差($P<0.05$)。

见图 2。
2.3 CKS1B 对肺腺癌预后的独立预测效果 纳入年龄、性别、吸烟史、临床分期、CKS1B 水平进行多因素 Cox 回归分析。结果发现在 TCGA-LUAD 数据集中,CKS1B 高表达是总生存期和无进展生存期的独立危险因素($P<0.05$);在 GSE68465 数据集中,

CKS1B 高表达是总生存期和无进展生存期的独立危险因素($P<0.05$)。同样临床分期也在两个数据集中

展示了明显的独立预测功能。见表 1、2。



注:A、B 分别为 TCGA-LUAD 数据集中,CKS1B 高、低表达肺癌患者的总生存期、无进展生存期的比较;C、D 分别为 GSE68465 数据集中,CKS1B 高、低表达的肺癌患者总生存期、无进展生存期的比较。

图 2 CKS1B 和肺腺癌预后的关系

表 1 TCGA-LUAD 数据集中 CKS1B 对肺腺癌预后的独立预测效果

变量	总生存期		无进展生存期	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(≥ 65 岁 <i>vs.</i> <65 岁)	1.36(1.00~1.90)	0.05	1.29(0.97~1.70)	0.09
性别(男性 <i>vs.</i> 女性)	1.03(0.75~1.40)	0.87	1.04(0.78~1.40)	0.79
吸烟史(有 <i>vs.</i> 无)	0.91(0.59~1.40)	0.66	0.95(0.64~1.40)	0.81
临床分期(Ⅲ~Ⅳ期 <i>vs.</i> Ⅰ~Ⅱ期)	2.71(1.97~3.70)	<0.05	1.61(1.16~2.20)	<0.05
CKS1B(高 <i>vs.</i> 低)	1.62(1.19~2.20)	<0.05	1.46(1.09~1.90)	0.01

表 2 GSE68465 数据集中 CKS1B 对肺腺癌预后的独立预测效果

变量	总生存期		无进展生存期	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(≥ 65 岁 <i>vs.</i> <65 岁)	1.60(1.20~2.20)	<0.05	1.20(0.88~1.50)	0.29
性别(男性 <i>vs.</i> 女性)	1.10(0.78~1.40)	0.71	1.10(0.79~1.40)	0.67
吸烟史(有 <i>vs.</i> 无)	1.30(0.82~2.20)	0.25	1.20(0.77~1.80)	0.44
临床分期(Ⅲ~Ⅳ期 <i>vs.</i> Ⅰ~Ⅱ期)	3.90(2.74~5.50)	<0.05	3.00(2.11~4.30)	<0.05
CKS1B(高 <i>vs.</i> 低)	1.60(1.16~2.10)	<0.05	1.60(1.18~2.10)	<0.05

2.4 CKS1B 和肺腺癌分期的关系 在 TCGA-LUAD 数据集中,CKS1B 高表达相对于 CKS1B 低表达,具有较高淋巴结转移比例(N 分期)、远处转移比例(M 分期, $P<0.05$);在 GSE68465 数据集中,CKS1B 高表达相对于 CKS1B 低表达,具有较高的 T 分期($P<0.05$)。见表 3、4。

表 3 TCGA-LUAD 数据集中 CKS1B 与肺腺癌临床特征的关系(n)

项目	n	高表达($n=179$)	低表达($n=179$)	P
临床分期				0.139
Ⅰ~Ⅱ期	271	129	142	
Ⅲ~Ⅳ期	87	50	37	
T 分期				0.641
T1~T2 期	310	153	157	
T3~T4 期	48	26	22	
淋巴结转移				0.028
有	133	77	56	
无	225	102	123	
远处转移				0.047
有	22	16	6	
无	336	163	173	

表 4 GSE68465 数据集中 CKS1B 对肺腺癌临床特征的关系(n)

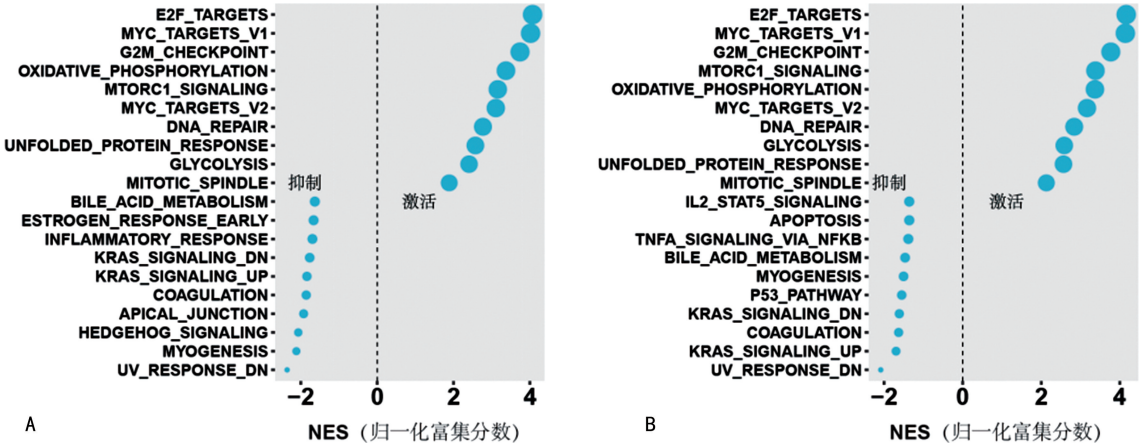
项目	n	高表达($n=220$)	低表达($n=220$)	P
临床分期				0.432
Ⅰ~Ⅱ期	371	182	189	
Ⅲ~Ⅳ期	69	38	31	
T 分期				0.013
T1~T2 期	400	192	208	
T3~T4 期	40	28	12	
淋巴结转移				0.066
有	141	80	61	
无	299	140	159	

2.5 肺腺癌组织中 CKS1B 的生物通路富集状况 本文进一步分析了 CKS1B 在肺腺癌组织中的生物学意义。使用 Spearman 秩相关分析了 CKS1B 的关联基因,并通过相关系数的排序进行了 GSEA 分析,发现 TCGA-LUAD 数据集中,CKS1B 在 hallmark 数据库显示出对恶性增殖通路的正向富集;GSE68465 数据集中,同样 CKS1B 在 hallmark 数据

库显示出对恶性增殖通路正向富集。见图 3。

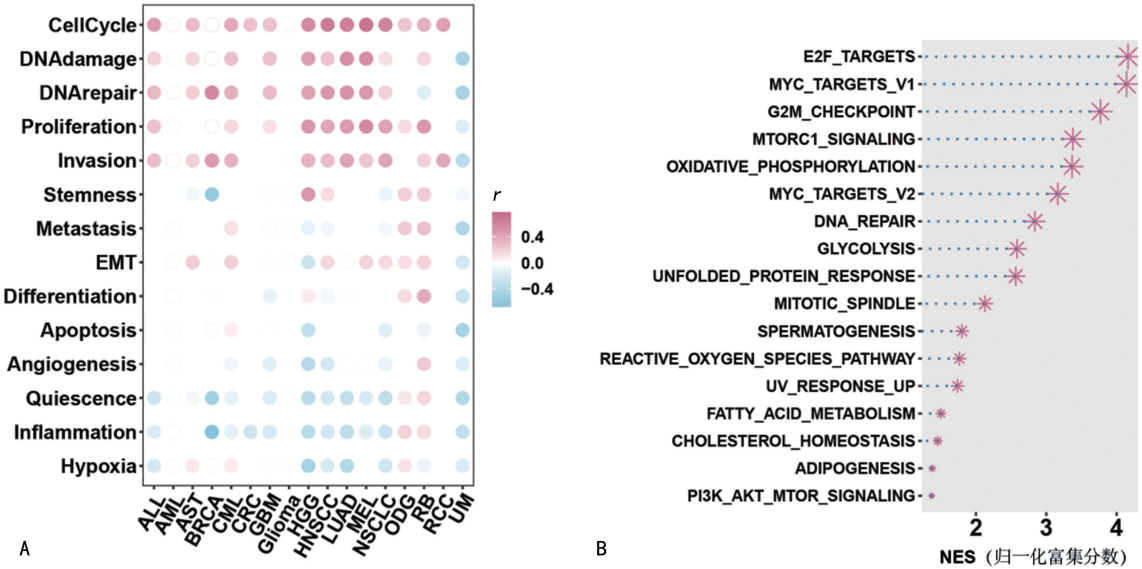
2.6 肺腺癌细胞中 CKS1B 的生物学意义 在 CancerSEA 数据库中,CKS1B 表达与肺腺癌单细胞中的分裂增殖通路呈正相关($r>0, P<0.05$)。在 CCLE 数据库中,CKS1B 与肺腺癌细胞系的恶性增殖生物进程呈正相关($r>0, P<0.05$)。见图 4。

2.7 肺腺癌中 CKS1B 和基因突变的关系 采用 TCGA-LUAD 数据库中分析了 CKS1B 和肺腺癌基因突变的关系,发现 CKS1B 高表达的肺腺癌组织具有频率更高的基因突变,肿瘤驱动通路突变更为剧烈;CKS1B 低表达的肺腺癌组织基因突变频率、肿瘤驱动通路突变频率均较低。见图 5。



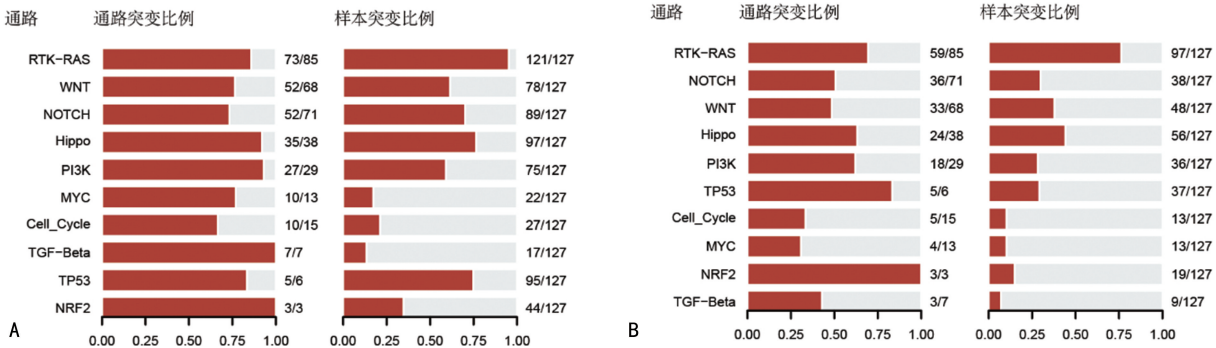
注:A、B 分别为 TCGA-LUAD、GSE68465 数据集中,CKS1B 在 hallmark 数据库中的生物富集分析。

图 3 CKS1B 在肺腺癌组织中的生物富集作用



注:A、B 分别为 CancerSEA、CCLE 数据库中的生物富集分析。

图 4 CKS1B 在肺腺癌细胞中的生物通路富集



注:A、B 分别为 CKS1B 高表达、CKS1B 低表达肺腺癌中的驱动突变、通路情况。

图 5 不同表达 CKS1B 肺腺癌组织中的驱动突变分析

3 讨 论

肺腺癌恶性程度较高、异质性较强。现有肿瘤分期、分类依然不够彻底,恶性机制及防治研究依然需要深入和不断完善。本文探索了重要肿瘤相关基因 CKS1B 在肺腺癌中的表达、临床及生物学意义。

肺腺癌是肺癌的重要病理亚型,约占肺癌的 40%,其有效防治关乎全民健康^[9-10,12]。肺腺癌的精准确分期、分型是其治疗的首要,有效划分不同临床特征、生物学特点的肺腺癌,进而给予不同治疗是提升肺腺癌预后、避免过度医疗或治疗不足的关键^[13-14]。以肿瘤大小、淋巴结浸润及远处转移为主要划分依据的 TNM 分期是肺腺癌分期、分型的基石,精准区分了不同临床特征的肺腺癌。基于 TNM 分期选择肺腺癌外科手术方式及辅助治疗方式,明显提高了肺腺癌患者的预后^[15-16]。然而 TNM 分期对肺腺癌的划分依然不够充分,处于同一分期的肺腺癌依然具有较强异质性,更深入的肺腺癌划分方式或新的肺腺癌划分指标亟需革新。近年来,生物标志物在肿瘤分期、分型中发挥重要作用。CKS1B 是分裂增殖相关基因,通过调节细胞周期中关键功能蛋白,明显促进了有丝分裂。近年来研究提示,CKS1B 在多种恶性肿瘤中异常上调,其异常表达和恶性预后有明显相关性^[11,17-18]。本研究发现,8 个独立肺腺癌数据集中,CKS1B 在肺腺癌组织中呈高表达;且在 2 个独立且大型的肺腺癌数据集中,高表达 CKS1B 均预示着较差的生存预后,并发挥独立预测效果。因此,本研究有效提示 CKS1B 在肺腺癌预后划分中的功能,其可能作为肺腺癌分期的新标志物。

肺腺癌恶性机制研究在治疗中发挥关键作用,尤其以酪氨酸激酶抑制剂为代表的靶向治疗和免疫检查点为主的免疫治疗,明显延长了患者生存时间^[7]。然而,靶向治疗和免疫治疗依然面临严重的不敏感和耐药问题,肺腺癌恶性机制依然需要更深入的探索^[7]。CKS1B 表达在多种肿瘤中异常升高,明显促进肿瘤增殖、转移、侵袭、化疗抵抗等恶性生物学行为^[11,17-18]。CKS1B 可以促进 SCFSkp2 对 p21、p27 等肿瘤抑制蛋白的降解,从而促使细胞跨越 R 点,无限增殖^[18-20]。CKS1B 也能激活丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶、JANUS 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 等重要致癌信号通路,发挥促肿瘤作用^[11,21]。本研究发现,CKS1B 无论是在肺腺癌组织、还是肺腺癌单细胞或肺腺癌体外细胞系中,均与增殖等恶性肿瘤生物学行为呈正相关,且高表达 CKS1B 的肺腺癌组织具有更多的基因突变和剧烈的驱动通路突变,这些结果提示 CKS1B 在肺腺癌发生、发展中可能发挥关键作用,对肺腺癌致癌机制研究有一定提示作用。

综上所述,本研究证明了 CKS1B 在肺腺癌中具有普遍高表达的特点,且 CKS1B 和较差临床特征呈正相关,是恶性预后的独立危险因素,同时 CKS1B 高表达的肺腺癌具有较高的恶性增殖状况和较剧烈的基因突变,表明 CKS1B 可能在肺腺癌发生、发展中具有重要的作用,有望作为肺腺癌防治的新靶点。当然,本研究需要更深入的体外、体内实验证明 CKS1B 在肺腺癌中的作用及其具体分子机制,这将在今后的工作中完成。

参考文献

- [1] CHALELA R, CURULL V, ENR QUEZ C, et al. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy [J]. J Thorac Dis, 2017, 9 (7): 2142-2158.
- [2] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17 (3): 362-387.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [4] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [5] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20 (5): 497-530.
- [6] WOOD D E, KAZEROONI E A, ABERLE D, et al. NC-CN guidelines® insights: lung cancer screening, version 1. 2022 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20 (7): 754-764.
- [7] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553 (7689): 446-454.
- [8] SAITO M, SUZUKI H, KONO K, et al. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy [J]. Surg Today, 2018, 48 (1): 1-8.
- [9] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94 (8): 1623-1640.
- [10] SUCCONY L, RASSL D M, BARKER A P, et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: detection, pathology and treatment strategies [J]. Cancer treatment reviews, 2021, 99: 102237.
- [11] SHI W, HUANG Q, XIE J, et al. CKS1B as drug resistance-inducing gene-a potential target to improve cancer therapy [J]. Front Oncol, 2020, 10: 582451. (下转第 1434 页)

some heteromorphisms; an impact on infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 191-195.

[8] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(8): 859-863.

[9] MORALES R, LLEDO B, ORTIZ J A, et al. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos[J]. Syst Biol Reprod Med, 2016, 62(5): 317-324.

[10] TURKI R F, ASSIDI M, BANNI H A, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia[J]. BMC Med Genet, 2016, 17(Suppl 1): 69.

[11] 赵冰清, 高选, 李江夏. 基于辅助生殖人群的复发性流产夫妇染色体核型回顾性分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(7): 26-31.

[12] 田艳, 王厚照, 马芳芳, 等. 大 Y/小 Y 染色体与精液常规参数的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(11): 72-73.

[13] 李磊磊. 染色体多态性与男性不育、配偶自然流产的关系探讨[D]. 长春: 吉林大学, 2014.

[14] 冯晓琴, 王治平, 秦琴, 等. 男性染色体多态性与精液质量及生殖结局的相关性分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(4): 391-393.

[15] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(8): 859-863.

[16] SUGANTHI R, VIJESH V V, VANDANA N, et al. Y

chromosomal microdeletion screening in the workup of male infertility and its current status in India[J]. Int J Fertil Steril, 2014, 7(4): 253-266.

[17] 汪小波, 陈向锋, 平萍, 等. 染色体多态性对男性生精能力及生育结局的研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(5): 380-385.

[18] 刘敏, 窦京涛, 李江源, 等. 染色体为 46, X, del(Y)(q12) 的性腺发育不全[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 692-694.

[19] 马玉波, 刘芳, 张同殿, 等. 中国早泄患者与健康男性的性激素水平比较[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(3): 200-204.

[20] 陶识博. 56 例弱精症不育患者 Y 染色体微缺失情况及其血清 FSH 水平关联性分析[J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(2): 126-128.

[21] 陈跃瑜, 朱琳, 梁晓云, 等. 不育症患者染色体核型与生殖激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 46-47.

[22] 黄需, 陈美佳, 吕福通, 等. 广西地区男性不育症患者遗传学病因及性激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(2): 192-194.

[23] HUMPHRAY S J, OLIVER K, HUNT A R, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9[J]. Nature, 2004, 429(6990): 369-374.

(收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2023-02-21)

(上接第 1429 页)

[12] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.

[13] ZHAI W Y, DUAN F F, LI D X, et al. Risk stratification and adjuvant chemotherapy after radical resection based on the clinical risk scores of patients with stage I B—II A non-small cell lung cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(4): 752-760.

[14] CHAFT J E, SHYR Y, SEPESI B, et al. Preoperative and postoperative systemic therapy for operable non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 546-555.

[15] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387.

[16] RAMI-PORTA R. Future perspectives on the TNM staging for lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1940.

[17] LIN L Q, FANG Z X, LIN H Y, et al. Depletion of Cks1 and Cks2 expression compromises cell proliferation and

enhance chemotherapy-induced apoptosis in HepG2 cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 26-32.

[18] KANG Y S, JEONG E J, SEOK H J, et al. Cks1 regulates human hepatocellular carcinoma cell progression through osteopontin expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(1): 275-281.

[19] MALEK E, ABDEL-MALEK M A, JAGANNATHAN S, et al. Pharmacogenomics and chemical library screens reveal a novel SCF(SKP2) inhibitor that overcomes Bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2017, 31(3): 645-653.

[20] BASHIR T, DORRELLO N V, AMADOR V, et al. Control of the SCF(Skp2-Cks1) ubiquitin ligase by the APC/C(Cdh1) ubiquitin ligase[J]. Nature, 2004, 428(6979): 190-193.

[21] FUJITA Y, YAGISHITA S, HAGIWARA K, et al. The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Ther, 2015, 23(4): 717-727.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-01-31)