

· 论 著 ·

NSCLC 患者血清中 PTBP1、CDCP1 的表达及临床预后意义*

熊云刚¹, 成克伦¹, 赵 露¹, 姜 森¹, 顾延会²

1. 贵州航天医院病理科, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医科大学附属医院呼吸一科, 贵州遵义 563000

摘 要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中多聚嘧啶束结合蛋白 1(PTBP1)、含 CUB 结构域的蛋白质 1(CDCP1)的表达及临床预后意义。 **方法** 选取于贵州航天医院就诊的 90 例 NSCLC 患者为 NSCLC 组, 以同期诊治的 40 例肺部良性疾病患者为良性疾病组, 40 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 PTBP1、CDCP1 水平, 并比较各组血清 PTBP1、CDCP1 水平差异, 比较不同临床病理特征患者血清 PTBP1、CDCP1 水平差异。采用 Pearson 相关分析 NSCLC 组血清 PTBP1 与 CDCP1 水平的相关性, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 PTBP1、CDCP1 水平对 NSCLC 患者生存预后的影响, 采用单因素及多因素 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者生存预后的因素。 **结果** NSCLC 组血清 PTBP1、CDCP1 水平明显高于良性疾病组和对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组患者血清 PTBP1 与 CDCP1 水平呈正相关($r = 0.721, P < 0.001$)。不同肿瘤分期、淋巴结转移患者血清 PTBP1、CDCP1 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。PTBP1 高表达组和低表达组 NSCLC 患者的平均生存时间分别为(27.59 ± 3.32)个月、(31.47 ± 3.68)个月, Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, PTBP1 高表达组患者累积生存率低于 PTBP1 低表达组患者($\chi^2 = 5.910, P = 0.015$)。CDCP1 高表达组和低表达组平均生存时间分别为(27.34 ± 3.29)个月、(32.27 ± 3.54)个月, CDCP1 高表达组患者累积生存率低于 CDCP1 低表达组患者($\chi^2 = 7.544, P = 0.006$)。肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、PTBP1 高表达、CDCP1 高表达是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素。 **结论** NSCLC 患者血清 PTBP1、CDCP1 水平升高, 二者与肿瘤分期及淋巴结转移有关, 是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素, 二者是潜在的 NSCLC 肿瘤标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 多聚嘧啶束结合蛋白 1; 含 CUB 结构域的蛋白质 1; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.019

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2023)12-1507-06

文献标志码: A

Expression and clinical prognostic significance of PTBP1 and CDCP1 in serum of NSCLC patients*

XIONG Yungang¹, CHENG Kelun¹, ZHAO Lu¹, JIANG Sen¹, GU Yanhui²

1. Department of Pathology, Guizhou Aerospace Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Frist Department of Respiration, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and prognostic significance of polypyrimidine bundle binding protein 1 (PTBP1) and CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) in serum of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** Totally 90 patients with NSCLC in Guizhou Aerospace Hospital were selected as the NSCLC group, 40 patients with benign pulmonary disease were selected as the benign disease group, and 40 healthy people were selected as the control group. The levels of serum PTBP1 and CDCP1 in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the differences of serum PTBP1 and CDCP1 levels in each group were compared, and the differences of serum PTBP1 and CDCP1 levels in patients with different clinicopathological characteristics were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PTBP1 and CDCP1 levels in NSCLC patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the effect of serum PTBP1 and CDCP1 levels on the survival and prognosis of NSCLC patients. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the factors affecting the survival and prognosis of NSCLC patients. **Results** The levels of serum PTBP1 and CDCP1 in NSCLC group were significantly higher than those in benign disease group and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum PTBP1 and CDCP1 levels in NSCLC patients ($r = 0.721, P < 0.001$). There were significant differences in serum PTBP1 and CDCP1 levels

* 基金项目: 遵义市科技合作项目(遵市科合 HZ 字[2021]178 号); 贵州省科技计划项目(黔科合成果[2019]4434 号)。

作者简介: 熊云刚, 男, 主治医师, 主要从事肿瘤病理相关研究。

among patients with different tumor stages and lymph node metastasis ($P<0.05$). The mean survival times of NSCLC patients with high and low PTBP1 expression group were (27.59 ± 3.32) months and (31.47 ± 3.68) months, respectively. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the cumulative survival rate of PTBP1 high expression group was lower than that of PTBP1 low expression group ($\chi^2=5.910, P=0.015$). The mean survival times of CDCP1 high expression group and low expression group were (27.34 ± 3.29) months and (32.27 ± 3.54) months, respectively. The cumulative survival rate of NSCLC patients in CDCP1 high expression group was lower than that in CDCP1 low expression group ($\chi^2=7.544, P=0.006$). Tumor stage III-IV, lymph node metastasis, high expression of PTBP1 and CDCP1 were independent risk factors affecting the survival and prognosis of NSCLC patients. **Conclusion** The levels of serum PTBP1 and CDCP1 are increased in NSCLC patients, and they are related to tumor stage and lymph node metastasis, which are independent factors affecting the poor survival and prognosis of NSCLC patients, and they are potential tumor markers of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; polypyrimidine bundle binding protein 1; CUB domain-containing protein 1; prognosis

肺癌是人类癌症死亡的最常见原因,全球范围内每年新发病例达 180 万例,每年死亡病例达 160 万例^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的类型,占全部肺癌类型的 80%以上。NSCLC 的治疗方式主要包括手术、放化疗及靶向治疗等,但术后复发、转移是 NSCLC 治疗失败的主要原因^[2]。因此,寻找新的有效预测 NSCLC 患者临床预后的血清肿瘤标志物,对于改善患者临床预后具有重要临床意义。多聚嘧啶束结合蛋白 1(PTBP1)属于异质核糖核蛋白亚家族成员,其作为一种 RNA 结合蛋白,与异质核 RNA 结合,影响 mRNA 前体的加工、代谢和转运的过程。近年来有研究发现,PTBP1 能够与参与前 mRNA 剪接的内含子多嘧啶束结合,促进结直肠癌^[3]、肺癌^[4]等肿瘤的恶性进展及转移。含 CUB 结构域的蛋白质 1(CDCP1)是含有 3 个细胞外 CUB 结构域的跨膜蛋白,其作为 Src 家族激酶的底物,磷酸化激活后上调下游癌基因的表达,促进肿瘤侵袭和转移^[5-6]。本研究通过检测 NSCLC 患者血清 PTBP1、CDCP1 水平,探讨二者与 NSCLC 患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于贵州航天医院就诊的 NSCLC 患者 90 例为 NSCLC 组。纳入标准:(1)经组织病理学检查明确为 NSCLC;(2)初次诊治;(3)一般身体状况良好,卡氏功能状态评分 >90 分;(4)患者及家属对本研究知情同意并签字。排除标准:(1)既往有肿瘤放化疗、靶向治疗史;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)妊娠、哺乳期女性;(4)临床随访资料不完整。NSCLC 组男 62 例,28 例;年龄 34~78 岁,平均(62.54 ± 6.98)岁;有吸烟史 30 例;肺腺癌 59 例,肺鳞癌 31 例;肿瘤分期:I~II 期 57 例,III~IV 期 33 例;肿瘤分化程度:中高分化 53 例,低分化 37 例;肿瘤最大径: ≤ 5 cm 58 例, > 5 cm 32 例;合并淋巴结转移 29 例。选取同期诊治的 40 例

肺部良性疾病患者为良性疾病组,其中男 26 例,女 14 例;年龄 32~78 岁,平均(61.72 ± 7.51)岁;肺错构瘤 18 例,肺炎症病变 22 例。选取同期体检的 40 例体检健康者为对照组,其中男 25 例,女 15 例;年龄 34~79 岁,平均(61.80 ± 7.39)岁。3 组在性别、年龄上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经贵州航天医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 留取 NSCLC 患者入院后第 2 天术前,良性疾病组和对照组清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 PTBP1、CDCP1 水平。人 PTBP1 ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。人 CDCP1 ELISA 试剂盒购自上海科博瑞生物科技有限公司。实验步骤根据试剂盒使用说明书进行。根据血清 PTBP1、CDCP1 水平均值将 NSCLC 组患者分为 PTBP1 高表达组和低表达组, CDCP1 高表达组和低表达组。

1.2.2 随访方法 所有 NSCLC 组患者自确诊之日起开始,以门诊复查或电话的方式进行随访。术后 1 年内每 3 个月随访 1 次,术后第 2 年起每半年随访 1 次,随访截止时间 2022 年 2 月 1 日。随访内容包括患者生存状态及肿瘤复发转移情况。随访终点为随访结束或患者死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析处理。符合正态性及方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析各指标的相关性;采用 Kaplan-Meier 生存曲线(Log-Rank 检验)分析血清 PTBP1、CDCP1 水平对 NSCLC 患者生存预后的影响;采用单因素及多因素 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者生存预后的独立因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 PTBP1、CDCP1 水平比较 NSCLC 组血清 PTBP1、CDCP1 水平明显高于良性疾病组 and 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);良性疾病组 and 对照组血清 PTBP1、CDCP1 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 NSCLC 组血清 PTBP1 与 CDCP1 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,NSCLC 组血清 PTBP1 与 CDCP1 水平呈正相关($r=0.721, P<0.001$)。

2.3 血清 PTBP1、CDCP1 水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 不同肿瘤分期、淋巴结转移患者血

清 PTBP1、CDCP1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同年龄、性别、吸烟史、病理类型、病理分化程度、肿瘤最大径患者血清 PTBP1、CDCP1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 PTBP1、CDCP1 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)			
组别	<i>n</i>	PTBP1	CDCP1
NSCLC 组	90	212.34±32.89	18.25±2.57
良性疾病组	40	56.53±6.18 ^a	2.14±0.42 ^a
对照组	40	50.18±5.39 ^a	1.86±0.37 ^a
<i>F</i>		904.521	1 556.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 NSCLC 组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 血清 PTBP1、CDCP1 水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

参数	<i>n</i>	PTBP1			CDCP1		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.595	0.114		1.586	0.116
34~<60	40	206.27±33.15			17.78±2.62		
60~78	50	217.20±31.63			18.63±2.45		
性别			1.245	0.217		1.440	0.153
男	62	215.09±30.23			18.50±2.33		
女	28	206.25±33.46			17.70±2.67		
吸烟史			1.494	0.139		1.013	0.314
有	30	219.36±34.65			18.64±2.79		
无	60	208.83±29.87			18.06±2.44		
病理类型			0.608	0.545		0.797	0.427
肺腺癌	59	210.85±31.35			18.10±2.41		
肺鳞癌	31	215.18±33.47			18.54±2.63		
病理分化程度			1.857	0.067		1.795	0.076
中高分化	53	207.93±30.25			17.85±2.26		
低分化	37	218.66±34.37			18.82±2.86		
肿瘤最大径(cm)			1.861	0.066		1.569	0.120
≤5	58	208.42±31.45			17.95±2.17		
>5	32	219.45±34.80			18.79±2.85		
淋巴结转移			4.515	<0.001		4.009	<0.001
有	29	234.20±34.66			19.78±2.88		
无	61	201.95±30.17			17.52±2.30		
肿瘤分期			6.832	<0.001		5.443	<0.001
I~II 期	57	194.88±29.92			17.12±2.41		
III~IV 期	33	242.50±35.01			20.20±2.87		

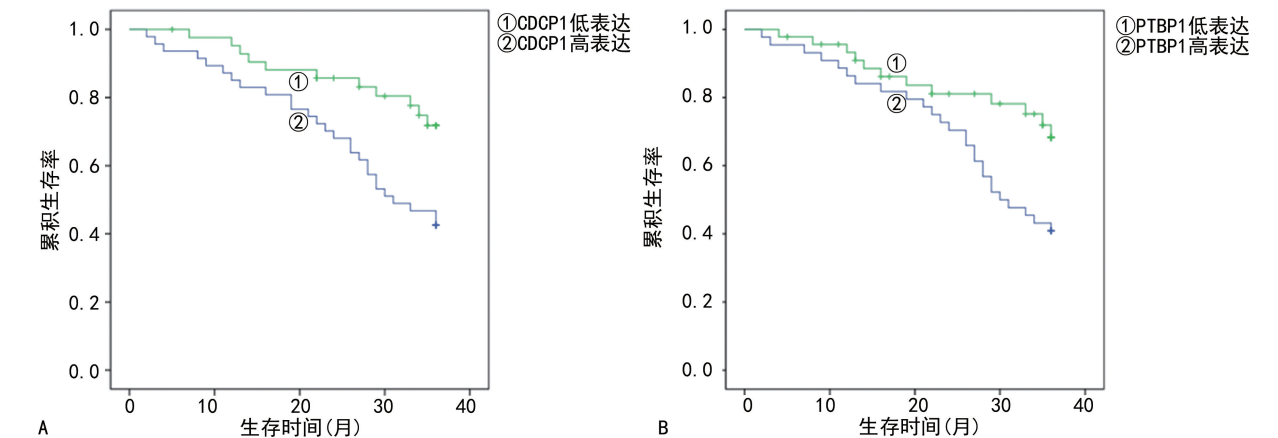
2.4 血清 PTBP1、CDCP1 水平与 NSCLC 患者生存预后的关系 90 例 NSCLC 患者随访 6~36 个月,平均随访时间(29.42±3.61)个月,死亡 36 例,失访 2 例。PTBP1 高表达组(44 例)和低表达组(46 例)NSCLC 患者的平均生存时间分别为(27.59±3.32)个月、(31.47±3.68)个月。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,PTBP1 高表达组患者累积生存率低于 PTBP1 低表达组患者($\chi^2=5.910, P=0.015$)。CDCP1 高表达组(47 例)和低表达组(43 例)平均生存时间分别为(27.34±3.29)个月、(32.27±3.54)个月。CDCP1 高表达组患者累积生存率低于 CDCP1 低表达组患者($\chi^2=$

7.544, $P=0.006$)。见图 1。

2.5 影响 NSCLC 患者生存预后的单因素及多因素 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者的生存预后为因变量(死亡=1,存活=0,生存时间= t),纳入年龄(≥ 60 岁=1, <60 岁=0)、性别(男=1,女=0)、吸烟史(有=1,无=0)、肿瘤最大径(>5 cm=1, ≤ 5 cm=0)、病理类型(肺鳞癌=1,肺腺癌=0)、淋巴结转移(有=1,无=0)、肿瘤分期(III~IV 期=1, I~II 期=0)、病理分化程度(低分化=1,中高分化=0)、PTBP1(高表达=1,低表达=0)、CDCP1(高表达=1,低表达=0)为自变量,单因素及多因素 Cox 回归分析结果

显示,肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、PTBP1 高表达、CDCP1 高表达是影响 NSCLC 患者生存预后的独

立危险因素。见表 3、4。



注:A、B 分为血清 CDCP1、PTBP1 水平与 NSCLC 患者生存预后的生存曲线图。

图 1 血清 PTBP1、CDCP1 水平与 NSCLC 患者生存预后的关系

表 3 影响 NSCLC 患者生存预后的单因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	0.142	0.113	1.579	0.242	1.523	0.924~1.738
性别	0.190	0.172	1.220	0.538	1.209	0.863~1.694
吸烟史	0.158	0.130	2.353	0.246	1.171	0.957~1.433
肿瘤最大径	0.260	0.184	1.997	0.291	1.297	0.904~1.860
病理类型	0.245	0.207	1.441	0.348	1.278	0.852~1.917
病理分化程度	0.379	0.160	3.401	0.061	1.322	0.966~1.809
淋巴结转移	0.470	0.161	8.522	<0.001	1.600	1.167~2.194
肿瘤分期	0.570	0.187	9.291	<0.001	1.768	1.226~2.551
PTBP1	0.624	0.175	12.714	<0.001	1.866	1.324~2.630
CDCP1	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

表 4 影响 NSCLC 患者生存预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.651	0.193	11.377	<0.001	1.917	1.314~2.799
肿瘤分期	0.478	0.141	11.493	<0.001	1.613	1.223~2.126
PTBP1	0.608	0.205	8.796	<0.001	1.837	1.229~2.745
CDCP1	0.553	0.170	10.581	<0.001	1.738	1.246~2.426

3 讨 论

2019 年中国肺癌的发病率为 58.56/100 000,死亡率为 53.23/100 000,并且发病率、死亡率均呈明显上升趋势^[7]。NSCLC 是最常见的肺癌类型,早期症状不明显,多数患者就诊时已处于晚期,已出现肿瘤血行或淋巴结转移。NSCLC 的治疗包括手术及放疗等,但对于晚期患者,即使经积极综合治疗后患者远期预后仍然较差^[8]。NSCLC 诊断的金标准是病理活检,但具有一定的有创性及肿瘤播散的风险。血清肿瘤标志物是理想的诊断方式,具有方便、经济等优点。目前 NSCLC 的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原、鳞状上皮癌抗原等,但上述指标在其他疾病中水平也会升高,限制了临床应用^[9]。深入研究 NSCLC 疾病机制,寻找能够有效反映 NSCLC 患者生存预后的血清标志物,具有重要临床意义。

PTBP1 蛋白相对分子质量为 58×10^3 ,是异质核

糖核蛋白亚家族成员,其通过与 RNA 序列中的嘧啶富集区结合,影响 mRNA 成熟、定位和翻译等过程。有研究发现,PTBP1 能够通过调节肿瘤细胞代谢和 T/B 淋巴细胞的免疫反应,促进肿瘤的侵袭转移,导致患者不良预后^[10]。本研究中,NSCLC 患者血清 PTBP1 水平升高,提示 PTBP1 可能参与 NSCLC 的发生过程。有学者证实,NSCLC 中 CircGLIS4 作为分子海绵结合并抑制 miR-644a 的表达,miR-644a 的表达降低导致其直接作用靶点 PTBP1 mRNA 稳定性增加,进而促进 PTBP1 的表达^[11]。本研究中,NSCLC 患者血清 PTBP1 水平与肿瘤分期及淋巴结转移有关,表明 PTBP1 的水平升高促进 NSCLC 的进展。有学者发现,肿瘤细胞中 PTBP1 水平升高可通过激活磷酸酶张力蛋白同源物/磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶/蛋白激酶 B 通路,诱导肿瘤细胞自噬的发生,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。有研究报

道,细胞 PTBP1 水平升高能够上调细胞周期素依赖激酶 D1 及 B 细胞淋巴瘤 2 的表达,促进诱导细胞周期 G₁/S 期的转化,进而促进肿瘤细胞增殖,并抑制肿瘤细胞凋亡^[13]。本研究中,血清 PTBP1 高表达的 NSCLC 患者生存预后较差,并且是影响患者生存预后的独立危险因素,提示通过检测血清 PTBP1 水平有助于评估 NSCLC 患者的生存预后。分析其原因,可能是 PTBP1 的水平升高促进肿瘤化疗耐药性形成。有研究发现,肿瘤微环境处于缺氧状态,缺氧条件能够诱导 PTBP1 的表达,导致 DNA 损伤修复相关基因的选择性剪接发生改变,促进肿瘤细胞耐药性的形成,导致患者不良预后^[14]。

CDCP1 也称为 CD318,是相对分子质量为 135×10³ 的蛋白,结构上有 3 个 CUB 样结构域结构域、1 个跨膜结构域和 1 个短的细胞内结构域,多表达于胃肠道、呼吸道等上皮组织中。近年来有研究发现,CD-CP1 在前列腺癌^[6]、乳腺癌^[15]等多种恶性肿瘤中水平升高,CDCP1 可以从细胞表面脱落,分泌到细胞外及外周血中从而被检测到,是一种新的肿瘤标志物。本研究中,NSCLC 患者血清 CDCP1 水平明显升高,提示 CDCP1 可能参与 NSCLC 的肿瘤发生。CDCP1 水平升高的机制与 NSCLC 中 RAS 通路的激活有关^[16]。有研究发现,具有 RAS 基因突变患者的人肺癌细胞中的 CDCP1 的水平明显高于没有 RAS 基因突变的患者,体外细胞实验证实,Ras 的过度激活能够明显诱导 CDCP1 的表达及磷酸化激活,促进肿瘤的迁移和侵袭^[17]。本研究中,血清 CDCP1 水平与肿瘤分期及淋巴结转移有关,提示 CDCP1 水平促进 NSCLC 的肿瘤进展。有研究表明,肿瘤中 CDCP1 的水平升高能够激活 Wnt/β-连环蛋白信号通路,促进 β-连环蛋白进入细胞核,诱导 N-钙黏蛋白的水平升高,E-钙黏蛋白水平降低,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[18]。此外,有研究发现,肿瘤中 CDCP1 的水平升高能够促进肿瘤细胞干性形成,促使肿瘤细胞的上皮间质转化的发生,增强肿瘤的侵袭转移能力,导致肿瘤进展^[19]。本研究发现,血清 CDCP1 高表达的 NSCLC 患者生存预后较差,是影响患者生存预后的独立危险因素,表明血清 CDCP1 是新的 NSCLC 肿瘤标志物,检测 NSCLC 患者血清 CDCP1 表达有助于评估 NSCLC 患者的临床预后。有研究表明,在 T790M 突变的肺癌细胞系中存在 AXL/CDCP1/SRC 通路过度激活的现象,导致肿瘤细胞对化疗药物耐药性的形成,而沉默 CDCP1 或 AXL 的表达后,恢复了对化疗药的敏感性^[20]。因此,临床医生可根据血清 CDCP1 水平,对 NSCLC 患者的预后进行评估,对于高危患者予以积极治疗和随访,以改善患者生存预后。

本研究通过相关性分析发现,NSCLC 患者血清 PTBP1 与 CDCP1 水平呈正相关,表明二者可能共同参与 NSCLC 的发生发展过程。分析其原因是肿瘤中

PTBP1 水平升高能够稳定 CDCP1 mRNA,促进 CD-CP1 蛋白表达,导致肿瘤恶性进展。有研究表明,肿瘤中 hsa_circ_0005358 作为一种抑癌因子,通过其 215-224 序列与 PTBP1 相互作用,阻止 PTBP1 稳定 CDCP1 mRNA,减少 CDCP1 蛋白翻译,进而抑制肿瘤的转移^[21]。

综上所述,NSCLC 患者血清 PTBP1 与 CDCP1 水平升高,二者与肿瘤分期及淋巴结转移有关,共同促进 NSCLC 的发生发展。血清 PTBP1 与 CDCP1 高表达是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素,是潜在的 NSCLC 预后相关肿瘤标志物。但本研究也存在一定的不足,本研究样本量有限,随访时间较短,未对不同临床病理特征的 NSCLC 患者进行分层分析,结果可能存在一定的偏倚,有待今后开展多中心、前瞻性随机对照研究,深入探索二者的临床应用价值。

参考文献

- [1] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 463-473.
- [2] FRIEDLAENDER A, ADDEO A, RUSSO A, et al. Targeted therapies in early-stage NSCLC: hype or hope[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6329.
- [3] CHEN J X, WU Y Z, LUO X, et al. Circular RNA circRHOTB3 represses metastasis by regulating the HuR-mediated mRNA stability of PTBP1 in colorectal cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(15): 7507-7526.
- [4] TANIGUCHI K, UCHIYAMA K, AKAO Y. PTBP1-targeting microRNAs regulate cancer-specific energy metabolism through the modulation of PKM1/M2 splicing[J]. Cancer Sci, 2021, 112(1): 41-50.
- [5] KHAN T, KRYZA T, LYONS N J, et al. The CDCP1 signaling Hub: a target for cancer detection and therapeutic intervention[J]. Cancer Res, 2021, 81(9): 2259-2269.
- [6] ALAJATI A, D'AMBROSIO M, TROIANI M, et al. CD-CP1 overexpression drives prostate cancer progression and can be targeted in vivo[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5): 2435-2450.
- [7] 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.
- [8] 吴晓欣, 袁逸开, 赵玉华. 安罗替尼治疗化疗失败的晚期 NSCLC 患者的疗效及对患者预后的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 838-842.
- [9] 李一鸣. 血清肿瘤标志物 CA125 对非小细胞肺癌患者化疗效果的评估作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3184-3187.
- [10] ZHU W, ZHOU B L, RONG L J, et al. Roles of PTBP1 in alternative splicing, glycolysis, and oncogenesis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(2): 122-136.
- [11] WU Z X, JIANG H, FU H, et al. A circGLIS3/miR-644a/PTBP1 positive feedback loop promotes the malignant biological progressions of non-small cell lung cancer[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(1): 108-122.

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(1): 619-628.
- [13] YANG J, LAU Y C, WU P, et al. Variation in influenza B virus epidemiology by lineage, China [J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(8): 1536-1540.
- [14] TE VELTHUIS A J, FODOR E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(8): 479-493.
- [15] KOUTSAKOS M, NGUYEN T H, BARCLAY W S, et al. Knowns and unknowns of influenza B viruses [J]. Future Microbiol, 2016, 11(1): 119-135.
- [16] MALAUSSE N, VAN DER WERF S, NAFFAKH N, et al. Influenza B virus infection is enhanced upon heterotypic co-infection with influenza A virus [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 631346.
- [17] CAINI S, KUSZNIERZ G, GARATE V V, et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century [J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222381.
- [18] LAM T T, TANG J W, LAI F Y, et al. Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015 [J]. J Infect, 2019, 79(4): 373-382.
- [19] KIM S K, SUNG H, HWANG S H, et al. A new quantum dot-based lateral flow immunoassay for the rapid detection of influenza viruses [J]. Biochip J, 2022, 16(2): 175-182.
- [20] 周望展, 何卫, 胡云双. 甲型流感和乙型流感患者的临床症状、白细胞计数、C-反应蛋白的差异分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(10): 1215-1218.
- [21] 肖四方, 潘建华, 向延根. NLR、PLR 和 LMR 在急诊甲、乙型流感病毒感染者的临床意义 [J]. 热带医学杂志, 2018, 18(11): 1478-1481.
- [22] 罗晓燕. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对乙型流感病毒感染患儿疗效及预后的预测价值 [J]. 儿科药科学杂志, 2021, 27(3): 26-30.
- [23] ORR-BURKS N, MURRAY J, TODD K V, et al. Drug repositioning of clopidogrel or triamterene to inhibit influenza virus replication in vitro [J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0259129.
- [24] ZARAKET H, HURT A C, CLINCH B, et al. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management [J]. Antiviral Res, 2021, 185: 104970.
- [25] YIN J K, HEYWOOD A E, GEORGOUSAKIS M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(5): 719-728.
- [26] NOSHI T, KITANO M, TANIGUCHI K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit [J]. Antiviral Res, 2018, 160: 109-117.
- [27] 杨晨, 耿小宇, 原恺, 等. B 型流感病毒血凝素的表达及免疫原性测定 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(3): 1112-1123.
- [28] CARDENAS-GARCIA S, CACERES C J, JAIN A, et al. FluB-RAM and FluB-RANS: genome rearrangement as safe and efficacious live attenuated influenza B virus vaccines [J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(8): 897.
- [29] MCMAHON M, KIRKPATRICK E, STADLBAUER D, et al. Mucosal immunity against neuraminidase prevents influenza B virus transmission in guinea pigs [J]. mBio, 2019, 10(3): e00560-19.
- [30] STADLBAUER D, ZHU X, MCMAHON M, et al. Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase [J]. Science, 2019, 366(6464): 499-504.

(收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2023-02-03)

(上接第 1511 页)

- [12] WANG X, LI Y, FAN Y, et al. PTBP1 promotes the growth of breast cancer cells through the PTEN/Akt pathway and autophagy [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(11): 8930-8939.
- [13] LI X N, HAN F, LIU W B, et al. PTBP1 promotes tumorigenesis by regulating apoptosis and cell cycle in colon cancer [J]. Bull Cancer, 2018, 105(12): 1193-1201.
- [14] HUAN L, GUO T N, WU Y J, et al. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 11.
- [15] WRIGHT H J, HOU J, XU B, et al. CDCP1 drives triple-negative breast cancer metastasis through reduction of lipid-droplet abundance and stimulation of fatty acid oxidation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(32): 6556-6565.
- [16] SCHEFFLER M, IHLE M A, HEIN R, et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(4): 606-616.
- [17] UEKITA T, FUJII S, MIYAZAWA Y, et al. Oncogenic Ras/ERK signaling activates CDCP1 to promote tumor invasion and metastasis [J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(10): 1449-1459.
- [18] HE Y, DAVIES C M, HARRINGTON B S, et al. CDCP1 enhances Wnt signaling in colorectal cancer promoting nuclear localization of β -catenin and E-cadherin [J]. Oncogene, 2020, 39(1): 219-233.
- [19] HUANG L J, CHEN Y H, LAI S Y, et al. CUB domain-containing protein-1 promotes proliferation, migration and invasion in cervical cancer cells [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(6): 3759-3769.
- [20] MURAKAMI Y, KUSAKABE D, WATARI K, et al. AXL/CDCP1/SRC axis confers acquired resistance to osimertinib in lung cancer [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 8983.
- [21] CEN Y X, ZHU T J, ZHANG Y N, et al. hsa_circ_0005358 suppresses cervical cancer metastasis by interacting with PTBP1 protein to destabilize CDCP1 mRNA [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 27(6): 227-240.

(收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2023-02-22)