

• 论 著 •

ERO1L、MUC16 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床价值*

赖其廷, 李敏菁

佛山市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 广东佛山 528000

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)中内质网氧化还原酶 1 α (ERO1A)、细胞表面相关黏蛋白 16 (MUC16)表达及临床价值。方法 以 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于该院就诊的 94 例 NSCLC 患者为研究对象。应用荧光定量 PCR 及免疫组织化学检测癌组织及癌旁组织中 ERO1A 和 MUC16 mRNA 及蛋白表达,分析 ERO1A、MUC16 mRNA 表达与临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 ERO1A、MUC16 mRNA 表达与 NSCLC 患者预后的关系,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 癌组织中 ERO1A、MUC16 mRNA 表达水平均明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=34.472, 22.528$, 均 $P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,NSCLC 中 ERO1A 与 MUC16 mRNA 表达呈正相关($r=0.610, P<0.001$)。免疫组织化学法检测结果显示,ERO1A 和 MUC16 蛋白均位于细胞膜和细胞质,NSCLC 癌组织中 ERO1A 和 MUC16 蛋白阳性率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2=143.323, 153.741$, 均 $P<0.001$)。ERO1A mRNA 表达与肿瘤分期、淋巴结转移有关($P<0.05$),MUC16 mRNA 表达与肿瘤分期、病理分级及淋巴结转移有关($P<0.05$)。ERO1A mRNA 高表达组患者累积生存明显低于低表达组(Log-rank $\chi^2=8.776, P=0.003$),MUC16 mRNA 高表达组患者累积生存明显低于低表达组(Log-rank $\chi^2=8.003, P=0.005$)。肿瘤分期Ⅲ期、伴淋巴结转移、ERO1A 及 MUC16 mRNA 高表达影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素。结论 NSCLC 癌组织中 ERO1A、MUC16 表达升高,是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素,二者表达升高与 NSCLC 患者不良临床病理特征及预后有关。

关键词:非小细胞肺癌; 内质网氧化还原酶 1 α ; 细胞表面相关黏蛋白 16; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.010 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2023)19-2354-06 **文献标志码:**A

Expression and clinical value of ERO1L and MUC16 in non-small cell lung cancer*

LAI Qiting, LI Minjing

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical value of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 α (ERO1A) and cell surface-associated mucin 16 (MUC16) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 94 patients with NSCLC treated in this hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the research objects. The mRNA and protein expressions of ERO1A and MUC16 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry. The relationship between ERO1A and MUC16 mRNA expression and clinicopathological characteristics in NSCLC was analyzed. In addition, Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between ERO1A, MUC16 mRNA expression and prognosis of NSCLC patients. Univariate and multivariate COX regression analysis was performed to analyze the factors affecting survival and prognosis of NSCLC patients. **Results** The mRNA expressions of ERO1A and MUC16 in NSCLC tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($t=34.472, 22.528$, both $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that ERO1A positively correlated with MUC16 mRNA expression in NSCLC ($r=0.610, P<0.001$). Immunohistochemical tests showed that ERO1A and MUC16 proteins were both located in the cell membrane and cytoplasm, and the positive rates of ERO1A and MUC16 proteins in NSCLC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues, with statistical significance ($\chi^2=143.323, 153.741$, both $P<0.001$). ERO1A mRNA expression was related to tumor stage and lymph node metastasis ($P<0.05$), and MUC16 mRNA expression was related to

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(C2017047)。

作者简介:赖其廷,男,副主任医师,主要从事肺癌及肺部炎症疾病相关研究。

tumor stage, pathological grade and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The cumulative survival of patients in the ERO1A mRNA high expression group was significantly lower than that in the low expression group (Log-rank $\chi^2 = 8.776, P = 0.003$), and the cumulative survival of patients in the MUC16 mRNA high expression group was significantly lower than that in the low expression group (Log-rank $\chi^2 = 8.003, P = 0.005$). Tumor stage III, lymph node metastasis, ERO1A and MUC16 mRNA high expression were independent risk factors for survival and prognosis of NSCLC patients. **Conclusion** The increased expressions of ERO1A and MUC16 in NSCLC cancer tissues are associated with adverse clinicopathological features and prognosis of patients with NSCLC, which are independent risk factors affecting survival and prognosis of NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 α ; cell surface associated mucin 16; prognosis

肺癌是最常见的肿瘤相关死亡的病因,全球范围内,每年新发患者例数达 209 万例,死亡达 176 万例^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的类型。目前,NSCLC 的治疗包括手术、化疗及分子靶向治疗等。NSCLC 的治疗结果具有较大的个体差异,临床治疗中发现,不同患者治疗敏感性不同,预后差异较大^[2]。因此,深入研究 NSCLC 的发生机制,寻找用于临床预后判断的分子标志物,意义较大。内质网氧化还原酶 1 α (ERO1A)基因位于 14 号染色体,编码的蛋白质定位于内质网,作为伴侣辅因子参与蛋白折叠过程的调节^[3]。近年研究发现,ERO1A 在胰腺癌等恶性肿瘤中表达升高,其能够促进细胞周期的进展,促进肿瘤细胞增殖^[4-5]。细胞表面相关黏蛋白 16 (MUC16)基因编码蛋白属于黏蛋白家族成员,是一种膜束缚黏蛋白,包含氨基端细胞外结构域、串联重复结构域和短的跨膜结构域,在细胞表面形成屏障、保护上皮细胞免受病原体侵害方面发挥作用^[6]。研究表明,在卵巢癌、胰腺癌等恶性肿瘤中 MUC16 表达水平升高,MUC16 可激活表皮生长因子受体,促进肿瘤细胞增殖及转移,导致患者预后不良^[7-8]。本研究通过分析 NSCLC 患者组织中 ERO1A、MUC16 的表达情况,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月本院收治的 94 例 NSCLC 患者作为研究对象。其中,男 60 例,女 34 例;年龄 33~78 岁,平均(62.5 $\pm$ 5.2)岁;合并淋巴结转移 32 例;肿瘤最大径: <5 cm 者 57 例, ≥ 5 cm 者 37 例;病理类型:腺癌 58 例,鳞癌 36 例;肿瘤分期:I~II 期 63 例,III 期 31 例;肿瘤分级:中高分化 61 例,低分化 33 例;手术方式:开胸手术 56 例,腔镜手术 38 例;术后辅助化疗 78 例。纳入标准:(1)接受肺癌根治术治疗,并经病理学检查明确诊断为 NSCLC;(2)首次诊治,既往无肿瘤治疗病史;(3)临床病理及随访资料完整,患者及家属能够配合相关治疗及随访。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并肝、肾等脏器功能障碍;(3)合并急性肺炎、肺脓肿及肺结核等肺部疾病。本研究经本院伦理委员会审核通过。所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 荧光定量 PCR 法检测 ERO1A、MUC16 mRNA 表达 Trizol 法提取组织中总 RNA,逆转录为 cDNA,并进行 PCR 反应。SYBR Premix Ex TaqTM 荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TAKARA 公司。反应体系:SYBR Premix 10 μ L,引物 2 μ L,cDNA 1 μ L 和双蒸水 7 mL。反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,62 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共 35 个循环。引物由上海生工公司合成。ERO1A:上游引物为 5'-CCAGTC-CTACATCTTCGGTTGT-3',下游引物为 5'-AGGG-TAGTTCCTAGAGGGAGTT-3';MUC16:上游引物为 5'-AGCCACCTCATCTATTACCACA-3',下游引物为 5'-TGTTGCTGCATTGCTTAGGGT-3';内参 GAPDH:上游引物为 5'-GGAGCACACGCTAGT-TCAGAA-3',下游引物为 5'-GGTCTCTATT-GAGGGGAAGGT-3'。ERO1A、MUC16 的 mRNA 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。根据 ERO1A、MUC16 mRNA 表达的平均值将 NSCLC 患者分为 ERO1A mRNA 高表达组和低表达组,以及 MUC16 mRNA 高表达组和低表达组。

1.3 免疫组织化学(免疫组化)法检测组织中 ERO1A、MUC16 蛋白表达 取术中获取的癌组织和癌旁组织(距癌组织边缘 2 cm 以上),常规石蜡包埋切片,常规进行免疫组化染色。ERO1A、MUC16 兔多克隆一抗购自美国 Abcam 公司(货号:ab177156、ab110640)。采用日本 OlympusDM500 显微镜观察染色强度和染色面积并评分。染色强度评分标准:0 分,无染色;1 分,浅黄色;2 分,棕褐色;染色面积评分标准:0 分,染色面积 $\leq 25\%$;1 分, $25\% <$ 染色面积 $< 50\%$;2 分,染色面积 $\geq 50\%$ 。染色强度评分和染色面积评分的乘积为免疫组化染色评分, < 2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.4 术后辅助治疗及随访 对肿瘤分期 Ib~IIIa 期的 NSCLC 患者,术后予以含铂两药方案一线辅助化疗,多西他赛 75 mg/m²(上海创诺药业公司,国药准字 H20113165),顺铂 75 mg/m²(锦州久泰药业公司,国药准字 H21020212),21 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。所有研究对象出院后进行定期随访,每 3 个月电话随访 1 次,随访内容为患者生存情况等,随访截至 2022 年 3

月 1 日,随访终点为随访时间结束或患者死亡。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据统计。计量资料符合正态分布时,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法进行相关性分析,采用 Kaplan-Meier 生存曲线(Log-rank 检验)分析 ERO1A、MUC16 表达水平对 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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERO1A、MUC16 mRNA 相对表达水平比较 NSCLC 癌组织中 ERO1A、MUC16 mRNA 相对表达水平分别为 6.31 ± 0.98 、 1.75 ± 0.52 ,均明显高于癌旁组织的 2.61 ± 0.35 、 0.51 ± 0.12 ,差异均有统计学意义($t = 34.472$ 、 22.528 ,均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,NSCLC 患者 ERO1A 与 MUC16 mRNA 表达呈正相关($r = 0.610$, $P < 0.001$)。

2.2 组织中 ERO1A、MUC16 蛋白表达 ERO1A 和 MUC16 蛋白棕褐色阳性染色位于细胞膜和细胞质。NSCLC 癌组织中 ERO1A 和 MUC16 蛋白阳性率分别为 91.49% ($86/94$)、 95.74% ($90/94$),明显高于癌旁组织的 4.26% ($4/94$)、 5.32% ($5/94$),差异均有统计学意义($\chi^2 = 143.323$ 、 153.741 ,均 $P < 0.001$)。见图 1。

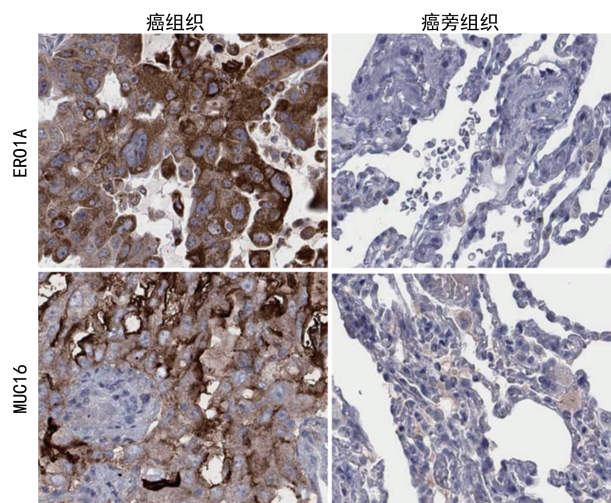


图 1 NSCLC 中 ERO1A、MUC16 蛋白表达
(免疫组化法,200×)

2.3 ERO1A、MUC16 蛋白表达与临床病理参数的关系 ERO1A mRNA 表达与肿瘤分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),肿瘤分期Ⅲ期、伴淋巴结转移的 NSCLC 癌组织中 ERO1A mRNA 表达明显高于肿瘤分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的 NSCLC 癌组织($P < 0.05$)。MUC16 mRNA 表达与肿瘤分期、病理分级及淋巴结转移有关($P < 0.05$),肿瘤分期Ⅲ期、低分化及伴淋巴结转移的 NSCLC 癌组织中 MUC16 mRNA 表达明显高于肿瘤分期Ⅰ~Ⅱ期、中高分化及无淋巴结转移的癌组织($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ERO1A、MUC16 mRNA 表达与临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	n	ERO1A mRNA			MUC16 mRNA		
		表达水平	t	P	表达水平	t	P
年龄(岁)			1.028	0.307		1.971	0.052
<60	44	6.20 ± 1.03			1.63 ± 0.63		
≥60	50	6.41 ± 0.95			1.86 ± 0.50		
性别			1.263	0.210		1.005	0.318
男	60	6.40 ± 0.79			1.79 ± 0.48		
女	34	6.15 ± 1.12			1.68 ± 0.56		
病理类型			0.807	0.422		1.502	0.136
腺癌	58	6.25 ± 0.87			1.69 ± 0.47		
鳞癌	36	6.41 ± 1.03			1.85 ± 0.55		
病理分级			1.641	0.104		11.521	<0.001
中高分化	61	6.19 ± 0.90			1.30 ± 0.44		
低分化	33	6.53 ± 1.06			2.58 ± 0.63		
肿瘤最大径(cm)			0.838	0.069		1.188	0.238
≤5	57	6.17 ± 0.84			1.70 ± 0.49		
>5	37	6.53 ± 1.05			1.83 ± 0.56		
淋巴结转移			13.824	<0.001		9.110	<0.001
有	32	8.13 ± 1.14			2.43 ± 0.62		

续表 1 ERO1A、MUC16 mRNA 表达与临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	n	ERO1A mRNA			MUC16 mRNA		
		表达水平	t	P	表达水平	t	P
无	62	5.37±0.78			1.40±0.46		
肿瘤分期			17.309	<0.001		10.486	<0.001
I~II期	63	5.21±0.75			1.37±0.40		
III期	31	8.55±1.10			2.52±0.66		

2.4 ERO1A、MUC16 mRNA 表达对 NSCLC 患者预后的影响 根据 ERO1A、MUC16 mRNA 表达的平均值将 NSCLC 患者分为 ERO1A mRNA 高表达组($n=45$)和低表达组($n=49$)、MUC16 mRNA 高表达组($n=46$)和低表达组($n=48$)。所有研究对象随访时间为 3~36 个月、平均(30.24 ± 5.1)个月,其中死亡 36 例,失访 4 例。ERO1A mRNA 高表达组和低表达组平均生存时间分别为(27.82 ± 5.18)、(32.47 ± 5.32)个月。ERO1A mRNA 高表达组患者累积生存明显低于低表达组(Log-rank $\chi^2=8.776$, $P=0.003$)。MUC16 mRNA 高表达组和低表达组平均生存时间分别为(27.34 ± 5.29)、(32.94 ± 5.54)个月。MUC16 mRNA 高表达组患者累积生存明显低于低表达组(Log-rank $\chi^2=8.003$, $P=0.005$)。见图 2。

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响 NSCLC 患

者生存预后的因素 以 NSCLC 患者随访结束时的生存状态为因变量(赋值:1=死亡,0=存活, t =时间),纳入年龄(赋值:1= ≥ 60 岁,0= <60 岁)、性别(赋值:1=男,0=女)、肿瘤最大径(赋值:1= >5 cm,0= ≤ 5 cm)、病理类型(赋值:1=腺癌,0=鳞癌)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、肿瘤分期(赋值:1=III期,0=I~II期)、病理分级(赋值:1=低分化,0=中高分化)、ERO1A mRNA(赋值:1=高表达,0=低表达)、MUC16 mRNA(赋值:1=高表达,0=低表达)为自变量。单因素 COX 回归分析结果显示,肿瘤分期、淋巴结转移、ERO1A 及 MUC16 mRNA 表达情况是影响 NSCLC 患者生存预后的因素。多因素 COX 回归分析结果,肿瘤分期 III 期、伴淋巴结转移、ERO1A 及 MUC16 mRNA 高表达影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素。见表 2、3。

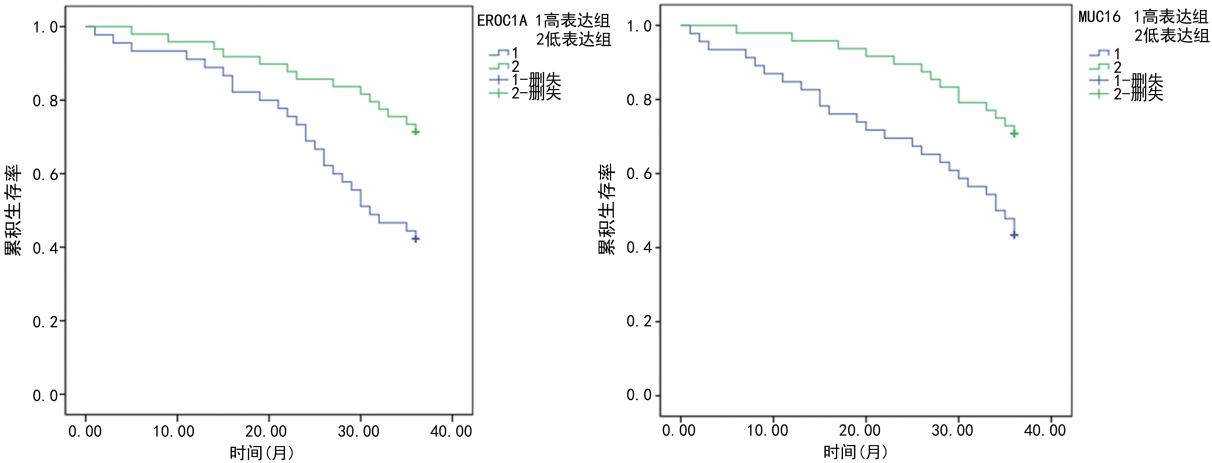


图 2 ERO1A、MUC16 mRNA 表达对 NSCLC 患者预后的影响

表 2 单因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	0.142	0.115	1.525	0.345	1.153	0.920~1.444
性别	0.186	0.170	1.197	0.533	1.204	0.863~1.681
肿瘤最大径	0.260	0.188	0.913	0.291	1.297	0.897~1.875
病理类型	0.246	0.209	1.385	0.344	1.279	0.849~1.926
病理分级	0.373	0.252	2.191	0.261	1.452	0.867~2.380
淋巴结转移	0.473	0.162	8.525	<0.001	1.605	1.168~2.205
肿瘤分期	0.568	0.183	9.634	<0.001	1.765	1.233~2.526
ERO1A mRNA	0.620	0.176	12.410	<0.001	1.859	1.317~2.625
MUC16 mRNA	0.474	0.141	11.301	<0.001	1.606	1.219~2.118

表 3 多因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.655	0.194	11.399	<0.001	1.925	1.316~2.816
肿瘤分期	0.478	0.141	11.493	<0.001	1.613	1.223~2.126
ERO1A mRNA	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228~2.753
MUC16 mRNA	0.556	0.172	10.449	<0.001	1.744	1.245~2.443

3 讨 论

我国肺癌疾病负担重,每年新增病例达 78.7 万例,死亡病例达 63.1 万例,占有恶性肿瘤的首位^[1]。NSCLC 病因及机制尚不清楚,目前认为其与吸烟、职业暴露及遗传易感性等有关。近年来,基于 NSCLC 基因突变的分子靶向治疗在临床中显示出较好的治疗效果,但部分患者仍然存在治疗抵抗或治疗后耐药性的形成,患者的临床预后仍然不理想^[9]。因此,深入研究 NSCLC 肿瘤发生发展的机制,寻找新的 NSCLC 治疗靶点,有助于 NSCLC 的个体化治疗,改善患者预后。

ERO1A 是一种内质网腔内定位糖蛋白,其能够选择性氧化促进蛋白质二硫键的形成,与肿瘤、自身免疫性疾病等关系密切。研究发现,肿瘤中 ERO1A 作为一种促癌基因,其过表达能够通过促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭和迁移能力,导致肿瘤的发生发展^[10]。本研究中,NSCLC 癌组织中 ERO1A mRNA 和蛋白表达均明显升高,提示 ERO1A 可能参与 NSCLC 的肿瘤发生,ERO1A 表达上调可能与转录后调控异常有关。研究发现,miR-218-5p 能够结合 ERO1A mRNA 的 3' 非编码区,降低 ERO1A mRNA 的稳定性,抑制 ERO1A 的表达,而肺腺癌细胞中 miR-218-5p 往往异常下调,导致 ERO1A mRNA 稳定性升高,ERO1A 蛋白表达升高^[11]。本研究中,ERO1A mRNA 表达与肿瘤分期、淋巴结转移有关,表明 ERO1A 的表达参与促进 NSCLC 的肿瘤进展。研究发现,ERO1A 能够通过增加缺氧诱导因子 1 α 的表达,促进程序性死亡配体 1 的蛋白折叠,减少蛋白酶体的降解,促进程序性死亡配体 1 的表达,进而导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[12]。此外,ERO1A 作为蛋白质折叠过程中的关键酶,能够与蛋白质二硫键异构酶相互作用,其表达升高可促进细胞间质性标志物,如 N 钙黏素的表达,导致肿瘤细胞侵袭和迁移能力增强,促进肿瘤的转移^[13]。本研究中,ERO1A mRNA 高表达的 NSCLC 患者生存预后较差,并且 ERO1A mRNA 高表达是 NSCLC 患者不良生存预后的独立危险因素,表明通过检测 NSCLC 中 ERO1A 的表达情况,有助于判断患者的生存预后。缺氧是肿瘤的基本特征之一。研究表明,缺氧可通过上调肿瘤细胞中 ERO1A 的表达,促进肿瘤细胞化疗耐药性的形成,导致患者的不良预后^[14]。

MUC16 是 I 型跨膜黏蛋白家族成员,表达于正常极化状态细胞的顶端膜上,在细胞癌变过程中,由于细胞极性丧失,MUC16 可表达在整个细胞表面表达,并与细胞基底外侧表面的生长因子受体相互作用,促进下游信号传导,促进卵巢癌、胰腺癌等恶性肿瘤的进展^[15]。本研究中,NSCLC 中 MUC16 mRNA 及蛋白表达均明显升高,提示 MUC16 的表达参与 NSCLC 的肿瘤发生。肿瘤中 MUC16 的表达升高可能与基因突变有关。研究表明,肿瘤中存在普遍的 MUC16 基因激活型突变的现象,与肿瘤较高的突变负荷有关^[16]。本研究中,MUC16 mRNA 的表达与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,提示 MUC16 表达升高促进 NSCLC 的肿瘤进展。体外细胞实验发现,MUC16 能够激活肺肿瘤细胞中 Jakus 相关激酶 2/信号转导因子 3 通路的表达,促进肿瘤细胞的增殖和迁移,导致肿瘤进展^[17]。此外,有学者发现,MUC16 可以通过诱导肿瘤细胞中的葡萄糖转运蛋白 1 的表达来促进葡萄糖的摄取,促进糖原的合成,导致肿瘤细胞的过度增殖^[18]。因此,MUC16 作为一种促癌基因,参与 NSCLC 肿瘤的发生发展。本研究发现,MUC16 mRNA 高表达患者生存预后较差,是不良预后的独立因素,表明 MUC16 可作为 NSCLC 预后判断的肿瘤标志物,有助于患者的临床预后评估。LAKSHMANAN 等发现^[17],在肺肿瘤细胞中过表达 MUC16,能够抑制抑癌基因 p53 的表达,进而增强肿瘤细胞对顺铂和吉西他滨耐药性的形成。因此,MUC16 的表达可能通过影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,进而影响患者的生存预后。有学者发现基于 MUC16 的肿瘤免疫治疗,也取得了良好的治疗疗效,其可能是新的肿瘤治疗靶点^[19]。

本研究中,相关性分析发现,NSCLC 中 ERO1A 与 MUC16 mRNA 的表达呈显著正相关,提示 NSCLC 中二者可能存在相互作用的关系,共同影响 NSCLC 的肿瘤进展。研究发现,ERO1A 通过影响二硫键的形成来促进肺肿瘤细胞中白细胞介素(IL)-6 的分泌,IL-6 与相应受体结合并激活核因子- κ B 信号通路,促进 MUC16 的转录,进而上调 MUC16 的表达^[20]。此外,MUC16 的胞外片段被切割形成 CA125,而 MUC16 的 C 端促进上皮间质转化表型和 IL-6 的释放,形成正反馈通路,进一步促进肺癌的发展。

综上所述, NSCLC 癌组织中 ERO1A、MUC16 较癌旁组织表达均明显升高, 二者的表达呈显著正相关, 共同参与 NSCLC 的肿瘤发生发展过程。ERO1A、MUC16 表达升高是影响 NSCLC 患者不良生存预后的独立因素。临床医生可根据 NSCLC 中 ERO1A、MUC16 的表达, 对 NSCLC 患者的预后进行评估, 对于不良预后的高危患者采取相应的治疗方式和密切随访, 以改善 NSCLC 患者的临床生存预后。但由于本研究未对二者在 NSCLC 中的确切分子机制进行研究, 有待今后在分子水平探讨二者在 NSCLC 中的作用机制并研发针对该机制的新的治疗药物。

参考文献

- [1] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] FOIS S S, PALIOGIANNIS P, ZINELLU A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 612-630.
- [3] MOILANEN A, RUDDOCK L W. Non-native proteins inhibit the ER oxidoreductin 1 (Ero1)-protein disulfide-isomerase relay when protein folding capacity is exceeded[J]. J Biol Chem, 2020, 295(26): 8647-8655.
- [4] SHI X, WU J, LIU Y, et al. ERO1L promotes NSCLC development by modulating cell cycle-related molecules[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(12): 2473-2484.
- [5] YANG J, XU Y, HUO Y, et al. ERO1L promotes hepatic metastasis through activating epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pancreatic cancer[J]. J Immunol Res, 2021, 2021(5): 5553-5565.
- [6] HARIDAS D, PONNUSAMY M P, CHUGH S, et al. MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions[J]. FASEB J, 2014, 28(10): 4183-4199.
- [7] YEKU O O, RAO T D, LASTER I, et al. Bispecific T-cell engaging antibodies against MUC16 demonstrate efficacy against ovarian cancer in monotherapy and in combination with PD-1 and VEGF inhibition[J]. Front Immunol, 2021, 12(6): 6633-6639.
- [8] THOMAS D, SAGAR S, LIU X, et al. Isoforms of MUC16 activate oncogenic signaling through EGF receptors to enhance the progression of pancreatic cancer[J]. Mol Ther, 2021, 29(4): 1557-1571.
- [9] WU S, SHIH J. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38-43.
- [10] YAN W, WANG X, LIU T, et al. Expression of endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 α in cholangiocarcinoma tissues and its effects on the proliferation and migration of cholangiocarcinoma cells[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(7): 6727-6739.
- [11] CHEN G, WANG Q, WANG K. MicroRNA-218-5p affects lung adenocarcinoma progression through targeting endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha[J]. Bio-engineered, 2022, 13(4): 10061-10070.
- [12] LIU L, WANG C, LI S, et al. Is a novel and potential biomarker in lung adenocarcinoma and shapes the immune-suppressive tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 20(12): 6771-6779.
- [13] SHERGALIS A G, HU S, BANKHEAD A, et al. Role of the ERO1-PDI interaction in oxidative protein folding and disease[J]. Pharmacol Ther, 2020, 210(6): 1075-1082.
- [14] TAKEI N, YONEDA A, KOSAKA M, et al. ERO1 α is a novel endogenous marker of hypoxia in human cancer cell lines[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 510-519.
- [15] AITHAL A, RAUTH S, KSHIRSAGAR P, et al. MUC16 as a novel target for cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(8): 675-686.
- [16] LI X, PASCHE B, ZHANG W, et al. Association of MUC16 mutation with tumor mutation load and outcomes in patients with gastric cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1691-1698.
- [17] LAKSHMANAN I, SALFITY S, SESHACHARYULU P, et al. MUC16 regulates TSPYL5 for lung cancer cell growth and chemoresistance by suppressing p53[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3906-3917.
- [18] WANG F, ZHANG Q, ZHANG H, et al. MUC16 promotes EOC proliferation by regulating GLUT1 expression[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(6): 3031-3040.
- [19] FELDER M, KAPUR A, GONZALEZ-BOSQUET J, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress[J]. Mol Cancer, 2014, 29(13): 129-135.
- [20] LEI Y, ZANG R, LU Z, et al. ERO1L promotes IL6/sIL6R signaling and regulates MUC16 expression to promote CA125 secretion and the metastasis of lung cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 853-860.

(收稿日期: 2023-01-20 修回日期: 2023-04-09)