

• 论 著 •

壳多糖酶 3 样蛋白 1 在肺癌诊断中的临床价值*

毕惠娟^{1,2}, 尹丽娜^{1,2}, 沈继录^{1,2△}

1. 安徽医科大学第一附属医院北区检验科, 安徽合肥 230000;
2. 安徽省公共卫生临床中心检验科, 安徽合肥 230000

摘 要:**目的** 探讨壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)在肺癌诊断中的临床价值。**方法** 选取 2022 年 1—12 月安徽医科大学第一附属医院北区收治的 106 例肺癌患者为肺癌组,同期收治的 76 例肺良性疾病患者作为肺良性疾病组及 20 例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫吸附试验法检测 CHI3L1 水平,化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)水平。**结果** 肺癌组血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组血清 CEA 较肺良性疾病组明显升高,而血清 CHI3L1 较肺良性疾病组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与肺腺癌、肺鳞癌患者比较,小细胞肺癌患者血清 NSE、ProGRP 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与肺腺癌、小细胞肺癌患者比较,肺鳞癌患者血清 CYFRA21-1 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,肺癌组 I~II 期患者血清 NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。对 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 进行多因素 Logistic 逐步回归分析,发现 NSE、CHI3L1 对肺癌的发生产生影响。CHI3L1、NSE 联合检测诊断肺癌的灵敏度为 96.2%,特异度为 90.0%,曲线下面积为 0.965。**结论** 血清 CHI3L1 可辅助肺癌的诊断与鉴别诊断,CHI3L1、NSE 联合检测有助于临床对肺癌的早期发现,具有良好的临床应用价值。

关键词:肺癌; 壳多糖酶 3 样蛋白 1; 鳞状细胞癌抗原; 胃泌素释放肽前体; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.020 中图法分类号:R446.11
文章编号:1673-4130(2024)04-0486-05 文献标志码:A

Clinical value of chitinase 3-like protein 1 in the diagnosis of lung cancer*

BI Huijuan^{1,2}, YIN Lina^{1,2}, SHEN Jilu^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University North District, Hefei, Anhui 230000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Anhui Public Health Clinical Center, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract:**Objective** To explore the clinical value of chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** A total of 106 patients with lung cancer admitted to the North District of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January to December 2022 were selected as the lung cancer group, 76 patients with benign lung disease admitted during the same period were selected as the benign lung disease group and 20 healthy subjects were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect CHI3L1 levels. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) and gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP) were determined by chemiluminescence assay. **Results** The levels of CEA, ProGRP, NSE, CYFRA21-1 and CHI3L1 in lung cancer group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum CEA in lung cancer group was significantly higher than that in benign lung disease group, while serum CHI3L1 was significantly lower than that in benign lung disease group, with statistical significance ($P<0.05$). Serum levels of NSE and ProGRP were higher in patients with small cell lung cancer than those with lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma ($P<0.05$). Compared with patients with lung adenocarcinoma and small cell lung cancer, the serum CYFRA21-1 level in patients with lung squamous cell carcinoma was higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the serum levels of NSE, CY-

* 基金项目:安徽省教育厅高校合作攻关和公共卫生协同创新项目(GXXT-2020-016);安徽省转化医学研究院科研基金(2021zhyx-C55)。
作者简介:毕惠娟,女,副主任技师,主要从事肿瘤免疫研究。△ 通信作者, E-mail: shenjilu@126.com。

FRA21-1 and CHI3L1 in patients with stage I to II lung cancer group were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic stepwise regression analysis was performed for CEA, ProGRP, NSE, CYFRA21-1 and CHI3L1, and it was found that NSE and CHI3L1 had an effect on the occurrence of lung cancer. The sensitivity, specificity and area under the curve of CHI3L1 and NSE were 96.2%, 90.0% and 0.965 respectively. **Conclusion** Serum CHI3L1 can assist in the diagnosis and differential diagnosis of lung cancer. The combined detection of CHI3L1 and NSE is helpful for the early detection of lung cancer and has good clinical application value.

Key words: lung cancer; chitinase 3-like protein 1; squamous cell carcinoma antigen; gastrin-releasing peptide precursor; neuron-specific enolase; cytokeratin-19 fragment

肺癌是全球最常见的癌症之一,也是癌症相关死亡的主要原因^[1-2]。肺癌的预后较差,我国肺癌病例的发现以临床晚期居多^[3-4]。肺癌患者的生存时间与其临床诊断发现的早晚密切相关^[5]。因此,肺癌的早期诊断和早期治疗是提高生存率的重要策略之一,对提高我国肺癌防治水平意义重大。目前肺癌的确诊主要是依靠不同类型的影像学 and 病理学检查,但这些检查确诊时,临床分期相对较晚,导致临床治疗效果较差^[6]。近年来,有研究显示,使用低剂量螺旋 CT (LDCT) 筛查高危个体可改善肺癌的预后,但该检查亦存在假阳性、辐射危害、过度诊断和过度治疗等危害^[7-8]。血清肿瘤标志物可反映肿瘤的存在和性质,为肺癌患者的诊疗和病情评估提供一定的参考^[9]。目前临床常用于筛查和监测肺癌的肿瘤标志物为癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)等,CEA 作为一种广谱的肿瘤标志物,常用于消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌等辅助诊断^[10]。NSE 是存在于神经组织和神经内分泌组织中的一种参与糖酵解途径的烯醇化酶,在脑组织细胞中活性最高,在神经内分泌组织起源有关的肿瘤中表达升高^[11]。CYFRA21-1 是一种角蛋白中间丝蛋白,属于 I 型角蛋白家族,目前被认为是非小细胞肺癌的生物标志物^[12]。SCC-Ag 最早在子宫颈癌中被发现,是一种广泛存在于恶性上皮细胞中的鳞癌抗原,是宫颈鳞状细胞癌的首选肿瘤标志物。胃泌素释放肽(GRP)是一种由 27 个氨基酸组成的多肽,ProGRP 是 GRP 的前体,可作为新型小细胞肺癌诊断标志物^[13]。但这些传统的血清肿瘤标志物普遍存在假阳性率高、特异度低、假阴性率高等问题,临床急需寻找更高灵敏度和特异度的胃肠癌早期筛查肿瘤标志物。

壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)最早是在骨肉瘤细胞株 MC63 的体外培养物中被发现的一种分泌型糖蛋白,相对分子质量约为 40×10^3 ,具有类凝集素作用^[14]。CHI3L1 可由巨噬细胞、中性粒细胞、肝星状细胞、内皮细胞、癌细胞等多种细胞产生。近年来,有研究表明,CHI3L1 可通过调节细胞氧化损伤反应、细胞凋亡、Th1/2 炎症平衡和 M2 巨噬细胞分化等机制

参与肝癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、肺癌、胶质母细胞瘤等多种癌症的发生、发展^[15-20]。为此,本研究对安徽医科大学第一附属医院北区(简称本院)收治的 106 例肺癌患者进行外周血 CHI3L1 水平检测,与常规的肺癌血清肿瘤标志物(CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC-Ag、ProGRP)进行比较,分析 CHI3L1 在肺癌诊断中的临床价值,旨在为肺癌的诊断提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—12 月本院收治的 106 例肺癌患者作为肺癌组。肺癌组均经病理学检查明确诊断,其中男 73 例,女 33 例,平均年龄(65.36 ± 10.65)岁。排除标准:临床数据不全者、中途退出研究者。肺癌组参照国际抗癌联盟(UICC)分期标准^[13]分为 I 期 7 例,II 期 14 例,III 期 24 例,IV 期 61 例;病理分型:肺腺癌 62 例,肺鳞癌 29 例,小细胞肺癌 15 例。选取同期本院收治的 76 例肺良性疾病患者作为肺良性疾病组,其中男 49 例,女 27 例,平均年龄(68.71 ± 13.73)岁。另选同期在本院体检的健康人群 20 例作为对照组,其中男 11 例,女 9 例,平均年龄(60.00 ± 11.75)岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 各组均于空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,室温静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,−20 ℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CHI3L1 水平,按照试剂盒说明书进行操作,试剂盒购自杭州普望生物技术有限公司;采用化学发光法检测血清 SCC-Ag、ProGRP 水平,仪器为迈瑞全自动化学发光仪(CL-6000i),试剂盒为迈瑞配套试剂;采用化学发光法检测血清 CEA,仪器为西门子全自动化学发光仪(Siemens Atellica IM),试剂盒为西门子配套试剂盒;采用电化学发光法检测 NSE、CYFRA21-1,仪器为罗氏全自动化学发光仪(Cobas e602),试剂为罗氏配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验(Mann-Whitney U 或 Kruskal-Wallis H)。计数资料以率表示,率的比较采用配对 χ^2 检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线。

对 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 进行多因素 Logistic 逐步回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

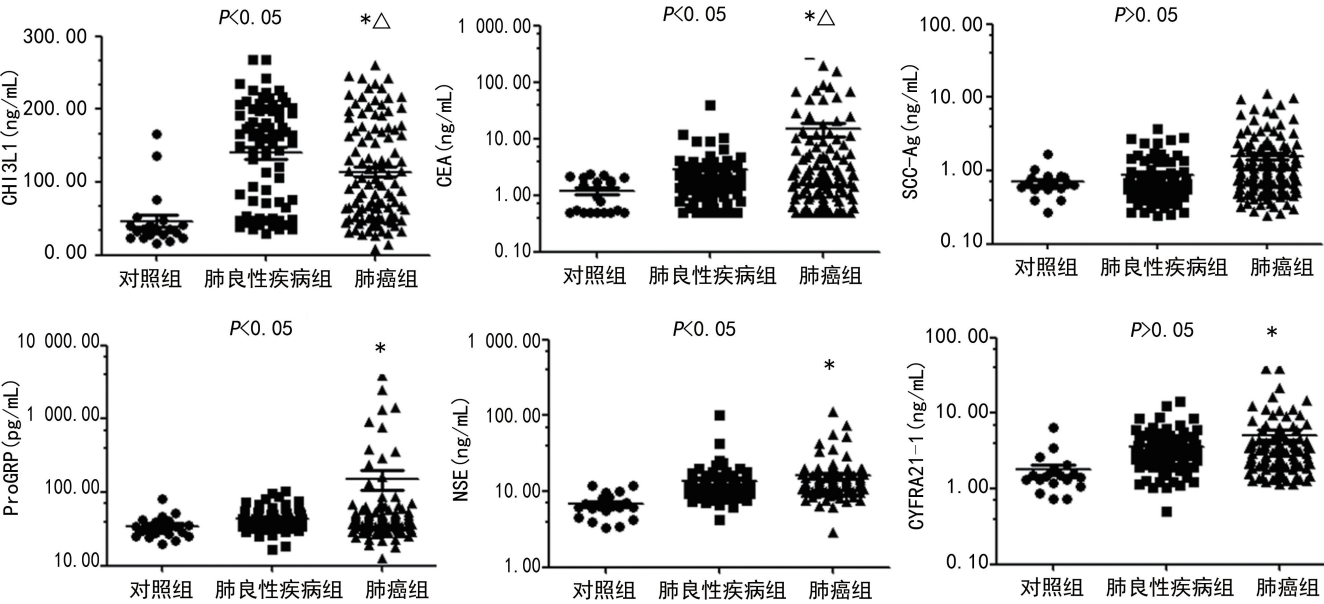
2 结 果

2.1 各组血清 CEA、SCC-Ag、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较 肺癌组血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组血清 CEA 较肺良性疾病组明显升高,而血清 CHI3L1 较肺良性疾病组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组血清 SCC-Ag 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

2.2 不同病理分型肺癌患者血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较 鉴于 3 组血清 SCC-Ag 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),

将不同病理分型肺癌患者对其他血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平进行比较发现,与肺腺癌、肺鳞癌患者比较,小细胞肺癌患者血清 NSE、ProGRP 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与肺腺癌、小细胞肺癌患者比较,肺鳞癌患者血清 CYFRA21-1 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺鳞癌、肺腺癌、小细胞肺癌患者血清 CEA、CHI3L1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 肺癌组 I ~ II 期患者与对照组血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较 与对照组比较,肺癌组 I ~ II 期患者血清 NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 CEA、ProGRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。



注:与对照组比较,* $P<0.05$;与肺良性疾病组比较, $\Delta P<0.05$ 。

图 1 各组血清 CEA、SCC-Ag、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较

表 1 不同病理分型肺癌患者血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CHI3L1(ng/mL)
肺腺癌	62	21.62(0.99,9.26)	44.47(32.29,47.75)	15.01(10.30,15.43)	4.71(1.80,3.88)	105.47(48.23,162.28)
肺鳞癌	29	5.60(1.11,2.83)	84.85(32.83,51.82)	13.11(10.52,14.35)	7.04(2.46,8.07)	131.79(60.16,195.70)
小细胞肺癌	15	5.05(1.03,9.73)	734.34(42.15,898.29)	25.36(11.57,35.72)	3.29(2.05,3.97)	115.99(72.20,141.80)
χ^2		0.828	11.624	8.778	6.618	3.107
<i>P</i>		0.661	0.003	0.012	0.037	0.212

表 2 肺癌组 I ~ II 期患者与对照组血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CHI3L1(ng/mL)
对照组	20	1.19(0.50,1.99)	34.84(25.39,40.81)	6.79(4.76,11.98)	1.78(1.22,1.78)	46.53(25.13,46.08)
肺癌组 I ~ II 期	21	6.84(0.99,3.03)	97.87(29.18,46.77)	11.90(10.24,12.69)	2.53(1.91,3.45)	100.50(37.25,165.05)
<i>Z</i>		-1.878	-1.408	-4.317	-3.052	-2.543
<i>P</i>		0.060	0.159	<0.001	0.002	0.011

2.4 不同指标检测对肺癌的诊断价值和多因素 Logistic 逐步回归分析 ROC 曲线分析结果显示, CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 单独检测诊断肺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.752、0.699、0.922、0.828、0.843,具有良好的临床诊断价值($P<0.01$)。对 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1

进行多因素 Logistic 逐步回归分析,发现 NSE、CHI3L1 对肺癌的发生产生影响。CHI3L1、NSE 联合检测诊断肺癌的灵敏度为 96.2%,特异度为 90.0%,AUC 为 0.965。CHI3L1、NSE 联合检测较 CHI3L1 或 NSE 单独检测可有效提高肺癌诊断的灵敏度和特异度。见图 2、表 3。

表 3 各指标单独检测及 CHI3L1、NSE 联合检测对肺癌的诊断价值比较

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	P	95%CI
CEA	0.752	51.9	95.0	0.050	<0.001	0.654~0.851
ProGRP	0.699	65.1	70.0	0.062	0.005	0.577~0.821
NSE	0.922	92.5	80.0	0.032	<0.001	0.859~0.986
CYFRA21-1	0.828	82.1	80.0	0.051	<0.001	0.728~0.928
CHI3L1	0.843	87.7	75.0	0.049	<0.001	0.747~0.939
CHI3L1、NSE 联合检测	0.965	96.2	90.0	0.002	<0.001	0.925~0.999

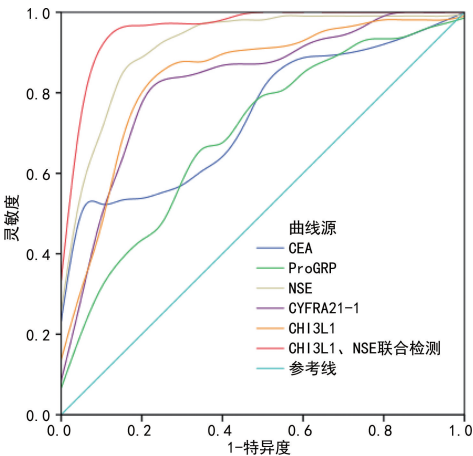


图 2 各指标单独检测及 CHI3L1、NSE 联合检测诊断肺癌的 ROC 曲线

3 讨 论

肺癌每年发病率和病死率较高,主要是由于肺癌早期症状不典型,临床确诊时多处于晚期,失去最佳治疗时机^[21]。因此,能够早期诊断并进行干预治疗,是改善肺癌预后的重要策略之一,对于提高我国肺癌防治水平具有重大意义。血清肿瘤标志物是存在于肿瘤组织和宿主体液中的能够反映肿瘤的发生、发展的一类物质,大量研究表明,ProGRP、NSE 在小细胞肺癌中具有良好的临床价值,可用于区分小细胞肺癌与非小细胞肺癌,以及 CEA、CYFRA21-1 可辅助肺腺癌诊断,SCC-Ag 可辅助肺鳞癌的诊断^[22-23]。但这些传统的血清肿瘤标志物普遍存在假阳性率高、特异度低、假阴性率高等问题。有研究表明,CHI3L1 与胃癌、乳腺癌、胆管癌、肺癌、胶质母细胞瘤等多种癌症的发生发展密切相关,在非小细胞肺癌组织中,CHI3L1 表达显著上调^[24]。在广泛期小细胞肺癌患者的循环肿瘤细胞中 CHI3L1 高表达,CHI3L1 可通过调节巨噬细胞和炎症因子等介导肿瘤的侵袭和进

展,抑制 CHI3L1 表达,可显著增强机体抗肿瘤免疫,抑制肺癌转移^[25-26]。以上研究表明,CHI3L1 在免疫应答、炎症等方面对肺癌的生长、转移都有重要影响。本研究结果显示,肺癌组血清 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),肺癌组血清 CHI3L1 较肺良性疾病组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),这可能提示在 CHI3L1 在炎症性疾病中具有更好的临床意义。本研究中肺鳞癌、肺腺癌、小细胞肺癌患者血清 CEA、CHI3L1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 CHI3L1 表达与肺癌病理分型无关,对不同病理分型肺癌的鉴别诊断无明显的临床价值。本研究结果显示,与对照组比较,肺癌组 I~II 期患者血清中 NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CHI3L1、NSE、CYFRA21-1 可辅助肺癌的早期诊断。ROC 曲线分析结果显示,CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 单独诊断肺癌的 AUC 分别为 0.752、0.699、0.922、0.828、0.843,具有良好临床价值。对 CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CHI3L1 进行多因素 Logistic 逐步回归分析,发现 NSE、CHI3L1 对肺癌的发生产生影响。CHI3L1、NSE 联合检测诊断肺癌的灵敏度为 96.2%,特异度为 90.0%,AUC 为 0.965,CHI3L1、NSE 联合检测较 CHI3L1 或 NSE 单独检测可有效提高肺癌诊断的灵敏度和特异度,对肺癌的诊断和预后改善具有积极的作用。综上所述,血清 CHI3L1、NSE、CYFRA21-1、ProGRP、CEA 水平检测可用于辅助肺癌诊断及鉴别诊断,CHI3L1 可作为一种新的肺癌肿瘤标志物,可用于肺癌的早期诊断。CHI3L1、NSE 联合检测较 CHI3L1 或 NSE 单独检测可有效提高肺癌诊断的灵敏度和特异度,有助于临床对肺癌的早期发现,具有

良好的临床应用价值。由于本研究中选取的患者范围及数量存在局限性,仍需要多中心、大样本相关研究进一步验证。

参考文献

[1] BRODY H. Lung cancer[J]. *Nature*, 2020, 587(7834): S7.

[2] WU F, WANG L, ZHOU C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1): 40-46.

[3] CAO M, CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1): 3-7.

[4] SHI J F, WANG L, WU N, et al. Clinical characteristics and medical service utilization of lung cancer in China, 2005-2014; overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey [J]. *Lung Cancer*, 2019, 128(1): 91-100.

[5] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15; a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): 555-567.

[6] GAO S, LI N, WANG S, et al. Lung cancer in People's Republic of China [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1567-1576.

[7] BECKER N, MOTSCH E, TROTTER A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-results from the randomized German LUSI trial[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6): 1503-1513.

[8] DE KONING H J, VAN DER AALST C M, DE JONG P A, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 503-513.

[9] DUFFY M J, O'BYRNE K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer; a review[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 86(1): 1-21.

[10] HAO C, ZHANG G, ZHANG L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162(1): 213-227.

[11] LU L, ZHA Z, ZHANG P, et al. NSE, positively regulated by LINC00657-miR-93-5p axis, promotes small cell lung cancer (SCLC) invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) process [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(16): 3768-3779.

[12] MAZZONE P J, WANG X F, HAN X, et al. Evaluation of a serum lung cancer biomarker panel [J]. *Biomark Insights*, 2018, 13(1): 1177271917751608.

[13] NAKAMURA H, NISHIMURA T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer[J]. *Surg Today*, 2017, 47(9): 1037-1059.

[14] ZHAO T, SU Z, LI Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases [J]. *Signal Transduct*

Target Ther, 2020, 5(1): 201.

[15] WANG S, HU M, QIAN Y, et al. CHI3L1 in the pathophysiology and diagnosis of liver diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131(1): 110680.

[16] CHEN Y, ZHANG S, WANG Q, et al. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 36.

[17] COHEN N, SHANI O, RAZ Y, et al. Fibroblasts drive an immunosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of Chitinase 3-like 1 [J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4457-4468.

[18] HUANG J, GU Z, XU Y, et al. CHI3L1 (Chitinase 3 Like 1) upregulation is associated with macrophage signatures in esophageal cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7882-7892.

[19] YU J E, YEO I J, SON D J, et al. Anti-CHI3L1 antibody suppresses lung tumor growth and metastasis through inhibition of M2 polarization[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(11): 2214-2234.

[20] ZHAO T, ZENG J, XU Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 promotes glioma progression via the NF- κ B signaling pathway and tumor microenvironment reprogramming [J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 6989-7008.

[21] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the tnm stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51.

[22] VOS D, RAO S, PIERCE J D, et al. The past, present, and future (liquid biopsy) of serum tumor markers in lung cancer: a primer for the radiologist [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2021, 45(6): 950-958.

[23] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.

[24] WANG X W, CAI C L, XU J M, et al. Increased expression of chitinase 3-like 1 is a prognosis marker for non-small cell lung cancer correlated with tumor angiogenesis [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 901-907.

[25] HAMILTON G, RATH B. Circulating tumor cell interactions with macrophages: implications for biology and treatment [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(4): 418-430.

[26] KIM K C, YUN J, SON D J, et al. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1 [J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4409-4428.