

SLC 及其受体 CCR7 与 I 期非小细胞肺癌淋巴结微转移的相关性*

裴艳志¹ 聂美楠² 姜腾蛟¹ 王晓强¹ 李春磊¹ 路通¹ 朱晓峰¹ 邹志田¹

(佳木斯大学附属第一医院 1. 胸外科; 2. 病理科, 黑龙江 佳木斯 154007)

【摘要】 目的 探讨溶质载体蛋白(SLC)及其受体趋化因子受体 7(CCR7)与 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)淋巴结微转移的相关性。方法 选取 2019 年 1 月~2020 年 3 月于我院就诊的 I 期 NSCLC 患者 127 例为研究对象,按照淋巴结微转移情况分为对照组 92 例和转移组 35 例,所有患者入院后均通过根治术切除病灶,通过免疫组化方式检测病灶中 SLC7A11 及 CCR7 含量,并收集患者临床资料、实验室检查资料及影像学检查资料。通过 Logistic 回归分析评价 SLC7A11 及 CCR7 与淋巴结微转移之间的关系。最后通过建立 ROC 曲线分析两者及其联合检测对 NSCLC 患者微淋巴结转移的预测价值。结果 两组患者 SLC7A11 及 CCR7 表达水平存在显著差异($P < 0.05$)。转移组患者病灶直径、支气管受累及 TLG 显著高于对照组($P < 0.05$)。病灶直径($OR = 49.254, 95\%CI = 11.062 \sim 507.604$)是影响 NSCLC 淋巴结微转移的独立危险因素($P < 0.05$)。SLC7A11($OR = 8.622$)及 CCR7($OR = 8.709$)表达水平是影响 NSCLC 淋巴结微转移的独立因素($P < 0.05$)。SLC7A11、CCR7 及联合诊断对 NSCLC 淋巴结微转移具有较好的检测价值(均 $P < 0.05$)。联合检测特异度显著高于 SLC7A11 及 CCR7 单独检测($\chi^2 = 7.292, 15.125$; 均 $P < 0.01$)。结论 SLC 家族的中 SLC7A11 及其受体 CCR7 与 NSCLC 患者微淋巴结转移显著相关。

【关键词】 非小细胞肺癌;溶质载体蛋白;趋化因子受体 7;淋巴结微转移

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.017

Correlation between SLC and its receptor CCR7 and lymph node micrometastasis in stage I non-small cell lung cancer

PEI Yanzhi¹, NIE Meinan², JIANG Tengjiao¹, WANG Xiaoqiang¹, LI Chunlei¹, LU Tong¹, ZHU Xiaofeng¹, ZOU Zhitian¹

(1. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang, China;
2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between solute carrier protein (SLC) and its receptor chemokine receptor 7 (CCR7) and lymph node micrometastasis in stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 127 patients with stage I NSCLC who were treated in our hospital from January 2019 to March 2020 were selected. They were divided into a control group ($n=92$) and a metastasis group ($n=35$), according to the micrometastasis of lymph nodes. All the lesions were removed by radical operation, and then the contents of SLC7A11 and CCR7 in the lesions were detected by immunohistochemistry, and the clinical data, laboratory examination data and imaging examination data of patients were collected. Then logistic regression analysis was used to evaluate the relationship between SLC7A11 and CCR7 and lymph node micrometastasis. Finally, the ROC curve was established to analyze the predictive value of the two and their combined detection for micro-lymph node metastasis in NSCLC patients. **Results** The expression levels of SLC7A11 and CCR7 in the two groups were significantly different ($P < 0.05$). The diameter of lesions, bronchial involvement and TLG in the metastatic group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The diameter of the lesion ($OR = 49.254, 95\%CI = 11.062 \sim 507.604$) is an independent risk factor affecting the micrometastasis of NSCLC lymph

基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(2017-379)

引用本文:裴艳志,聂美楠,姜腾蛟,等.SLC 及其受体 CCR7 与 I 期非小细胞肺癌淋巴结微转移的相关性[J].西部医学,2022,34(1):88-93.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.017

nodes ($P < 0.05$). The expression levels of SLC7A11 (OR = 8.622) and CCR7 (OR = 8.709) were independent factors affecting the micrometastasis of NSCLC lymph nodes ($P < 0.05$). SLC7A11, CCR7 and combined diagnosis have good detection value for NSCLC lymph node micrometastasis (all $P < 0.05$). The specificity of the combined detection was significantly higher than that of SLC7A11 and CCR7 alone ($\chi^2 = 7.292, 15.125$; both $P < 0.01$). **Conclusion** SLC7A11 and its receptor CCR7 in the SLC family are significantly associated with micro-lymph node metastasis in NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Solute carrier protein; Chemokine receptor 7; Lymph node micrometastasis

早期非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中预后较好的一类,但其切除后复发率高达 30%左右,对患者远期生存造成了不利影响^[1-2]。目前临床上对于 NSCLC 行根治术后的淋巴结检测发现部分患者淋巴结中存在有单个或直径小于 0.2 mm 的癌细胞簇,而此类患者术后复发的几率显著较大,说明微转移对于患者预后具有显著的相关性^[3]。由于微转移是较少的癌细胞转移后造成,故极易被正常组织细胞覆盖,通过影像学及实验室检查很难对其进行诊断,故目前临床上通过 PCR 及免疫组化法对相关标记物的检测成为 NSCLC 的主要诊断方式^[4-5]。溶质载体(Solute carrier, SLC)家族是负责人体细胞膜内外氨基酸、核苷酸、糖及无机离子转运的重要载体,对于细胞分裂及正常生理活动具有显著的影响,以往研究提示,SLC 家族中的 SLC7A11 与部分恶性肿瘤的转移、耐药及凋亡等活动过程显著相关^[6]。而趋化因子受体 7 (Chemokine receptor 7, CCR7)作为激活细胞免疫的重要介质,在 NSCLC 发生和发展过程中具有至关重要的作用,同时作为 SLC 家族的高亲和力受体,CCR7 与 SLC 之间存在互相影响的情况^[7]。目前国内外将上述两个因素用于预测 I 期 NSCLC 淋巴结微转移的相关研究较少,故开展本研究,旨在进一步完善早期 NSCLC 病情的评估,为制定临床治疗方案打下良好基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2020 年 3 月于

我院就诊的 I 期 NSCLC 患者。纳入标准:①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》中对于 I 期 NSCLC 诊断的相关标准^[8]。②患者均达到手术切除指征并耐受手术。③患者依从性较好且知情同意并接受完整的疗程。排除标准:①伴有除 NSCLC 外的其他恶性肿瘤疾病。②既往 NSCLC 手术或治疗史。③严重的器官功能障碍。④近期肺部炎症或全身性感染性疾病。⑤1 月内抗生素使用史。⑥营养状态正常。符合上述标准并与患者签订知情同意后共计纳入患者 127 例。其中,患者平均(53.47±11.29)岁;男性 89 例,女性 38 例;I_{A1}期 33 例, I_{A2}期 42 例, I_{A3}期 24 例, I_B期 28 例。按照淋巴结微转移情况分为对照组($n=92$)与转移组($n=35$)两组。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗方案 所有患者入院后均行常规检查,并通过影像学检查资料确定手术方案,择期行 NSCLC 根治术并按照《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》^[8]中相关标准进行淋巴结清扫,术后切除肺组织及淋巴结送活检。

1.2.2 病灶组织免疫组化分析 收集的组织标本均经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 厚切片,HE 染色。免疫组化染色采用 EnVision 两步法,一抗选用 SLC7A11 及 CCR7,二抗选用 HRP 标记聚合物。具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行,每张切片均设阳、阴性对照,见图 1。

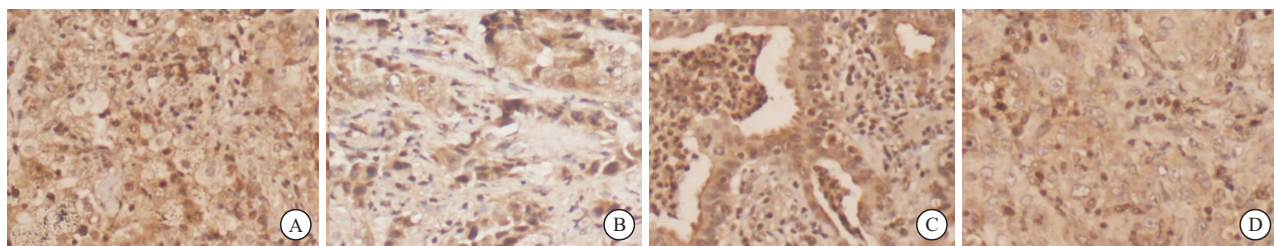


图 1 典型免疫组化图片

Figure 1 Typical immunohistochemical picture

注:A 和 B 分别为肺癌组织 SLC7A11 高表达和低表达的免疫组化图片;C 和 D 分别为肺癌组织 CCR7 高表达和低表达的免疫组化图片

1.2.3 蛋白表达评分 由两名有经验的病理医师采用双盲法阅片,以肿瘤细胞有定位准确、染色清晰的

黄色颗粒为阳性。按照阳性细胞所占百分数与染色强度分别评分,两项分数相乘得到抗体表达水平评

分,以此作为阳性判定标准^[9]。阳性细胞百分数: $<10\%$ 为 0 分, $10\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $51\% \sim 75\%$ 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分。染色强度:无阳性染色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。抗体表达水平评分 0~1 分为(-),2~4 分为(+),6~8 分为(++),9~12 分为(+++)。

1.3 观察指标及评判标准

1.3.1 微淋巴结转移评价标准 根据患者术中淋巴结清扫送检后细胞检查结果,参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的诊断标准:在常规病理检查阴性的淋巴结中检测到单个肿瘤细胞或肿瘤细胞团的最大直径 $<0.2 \text{ mm}$ ^[10]。

1.3.2 临床资料收集 收集患者年龄、性别构成、吸烟史及基础疾病。

1.3.3 实验室检查资料收集 病灶内 SLC7A11 及 CCR7 的免疫组化结果、病理分型、分化程度。

1.3.4 影像学检查资料收集 病灶直径、病灶位置、肿瘤类型、受累部位、磨玻璃样影及 PET/CT 检查结果(SUV_{max}及 TLG)。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验比较组间差异,等级资料采用等级资料比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验,理论频数 <1 采用 Fisher 确切概率检验;计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;采用二元 Logistic 回归分析 SLC 及 CCR7 与 I 期非小细胞肺癌淋巴结微转移之间的相关性;采用 ROC 曲线分析 SLC 及 CCR7 对 I 期非小细胞肺癌淋巴结微转移的预测性,并计算曲线下面积(Area under the curve, AUC), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 NSCLC 微淋巴结转移的单因素分析 两组患者 SLC7A11 及 CCR7 表达水平存在显著差异($P < 0.05$),见表 1。

2.2 影响 NSCLC 微淋巴结转移的单因素分析 转移组患者病灶直径、支气管受累及 TLG 显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 影响 NSCLC 微淋巴结转移的 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,将淋巴结微转移情况作为因变量(1=是,0=否);将单因素分析存在差异的项目作为自变量(表 3)进行二元 Logistic 回归分析,结果显示:病灶直径($OR = 49.254, 95\% CI = 11.062 \sim 507.604$)是影响 NSCLC 淋巴结微转移的独立危险因素($P < 0.05$);SLC7A11($OR = 8.622$)及 CCR7($OR = 8.709$)表达水平是影响 NSCLC 淋巴结微转移的独立因素,其中相较于 SLC7A11 表达“+++”,表达“-”

表 1 影响 NSCLC 微淋巴结转移的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Single factor analysis affecting NSCLC microlymph node metastasis

项目	对照组 ($n=92$)	转移组 ($n=35$)	统计值	P
年龄(岁)	52.79 \pm 13.19	54.27 \pm 10.79	-0.647	0.519
性别(男/女)	64/28	25/10	0.042	0.837
吸烟史	31(33.70)	14(40.00)	0.441	0.506
基础疾病				
高血压	29(31.52)	12(34.29)	0.089	0.765
糖尿病	9(9.78)	2(5.71)	0.530	0.466
病理分型				
腺癌	67(72.83)	22(62.86)	1.202	0.279
非腺癌	25(27.17)	13(37.14)		
分化程度				
高分化	31(33.70)	14(40.00)		
中分化	27(29.35)	11(34.43)	0.836	0.658
低分化	34(36.95)	10(28.57)		
SLC7A11 (-/+ / +++ / +++)	71/16/3/2	8/9/10/8	38.656	<0.001
CCR7 (-/+ / +++ / +++)	64/12/11/5	4/11/13/7	33.175	<0.001

注:“-”. 阴性,“+”. 阳性

表 2 影响 NSCLC 微淋巴结转移的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Single-factor analysis of micro-lymph node metastasis in NSCLC (imaging data)

项目	对照组 ($n=92$)	转移组 ($n=35$)	统计值	P
病灶直径(cm)	0.94 \pm 0.27	1.42 \pm 0.39	-6.696	<0.001
磨玻璃样影	34(36.95)	7(20.00)	3.347	0.068
肿瘤类型				
周围型	71(77.17)	21(60.00)	3.745	0.052
中央型	21(22.83)	14(40.00)		
病灶位置				
左肺	47(51.09)	21(60.00)	0.809	0.368
右肺	45(48.91)	14(40.00)		
受累部位				
脏层胸膜	27(29.35)	12(34.29)	0.291	0.589
支气管	9(9.78)	9(25.71)	5.290	0.021
PET/CT 检查结果				
SUV _{max}	5.42 \pm 1.37	5.98 \pm 1.92	-1.579	0.121
TLG	10.79 \pm 2.55	12.92 \pm 3.14	-3.588	<0.001

表 3 影响 NSCLC 微淋巴结转移的 Logistic 回归分析赋值

Table 3 Logistic regression analysis assignments affecting NSCLC microlymph node metastasis

变量	赋值
病灶直径	实测值
支气管受累	0=否,1=是
TLG	实测值
SLC7A11	1="-",2="+",3="++",4="+++"
CCR7	1="-",2="+",3="++",4="+++"

注:“-”. 阴性,“+”. 阳性

($OR = 0.053, 95\% CI = 0.006 \sim 0.494$)、是影响 NSCLC 淋巴结微转移的保护因素;而相较于 CCR7 表达“+++”,表达“-”($OR = 0.051, 95\% CI = 0.007 \sim 0.404$)是影响 NSCLC 淋巴结微转移的保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响 NSCLC 微淋巴结转移的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis affecting microlymph node metastasis in NSCLC

自变量	β	标准误	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
病灶直径	3.897	1.964	12.33	<0.001	49.254	11.062	507.604
支气管受累	1.245	0.925	1.811	0.178	3.472	0.567	21.267
TLG	0.134	0.126	1.137	0.286	1.144	0.893	1.465
SLC7A11							
表达水平	-	-	8.622	0.035	-	-	-
-	-2.928	1.134	6.67	0.01	0.053	0.006	0.494
+	-1.753	1.272	1.9	0.168	0.173	0.014	2.095
++	-1.271	1.443	0.776	0.378	0.281	0.017	4.744
+++	-	-	-	-	1	-	-
CCR7							
表达水平	-	-	8.709	0.033	-	-	-
-	-2.967	1.051	7.966	0.005	0.051	0.007	0.404
+	-0.979	1.131	0.749	0.387	0.376	0.041	3.449
++	-1.786	1.16	2.372	0.124	0.168	0.017	1.627
+++	-	-	-	-	1	-	-
常量	-6.883	2.907	5.606	0.018	0.001	-	-

注：“-”. 阴性，“+”. 阳性

2.4 SLC7A11 及 CCR7 表达水平对 NSCLC 患者淋巴结微转移的预测性分析 通过 ROC 曲线分析 SLC7A11、CCR7 及联合诊断对 NSCLC 微淋巴结转移诊断效能之间的差异,结果显示 SLC7A11、CCR7 及联合诊断 NSCLC 淋巴结微转移具有较好的检测价值(均 $P < 0.05$),见表 5、图 2。分析 3 种检测方式对于 NSCLC 患者淋巴结微转移的预测效能结果显示,联合检测特异度显著高于 SLC7A11 及 CCR7 单独检测($\chi^2 = 7.292, 15.125$;均 $P < 0.01$),见表 6。

表 5 SLC7A11 及 CCR7 表达水平对 NSCLC 患者淋巴结微转移的预测性分析

Table 5 Predictive analysis of SLC7A11 and CCR7 expression levels on lymph node micrometastasis in patients with NSCLC

因素	截断值	AUC	标准误	P	95CI%	
					LL	OL
SLC7A11	>+	0.811	0.048	<0.001	0.716	0.904
CCR7	>+	0.802	0.043	<0.001	0.719	0.886
联合检测(并联)	-	0.905	0.031	<0.001	0.847	0.964

注：“-”. 阴性，“+”. 阳性

表 6 SLC7A11 及 CCR7 表达水平及联合检测对 NSCLC 患者淋巴结微转移的诊断的效能($\times 10^{-2}$)

Table 6 The expression levels of SLC7A11 and CCR7 and the efficacy of combined detection in the diagnosis of lymph node micrometastasis in patients with NSCLC

因素	敏感度	特异度	阳性预测	阴性预测
SLC7A11	77.14	77.17	56.25	89.87
CCR7	88.57	69.56	52.54	94.17
联合检测	84.27	91.52 ^②	57.93	96.71

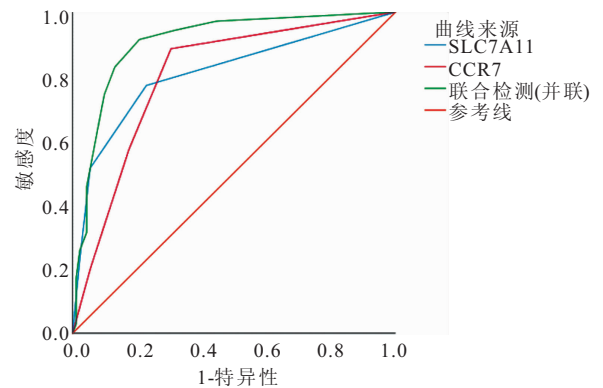
注:与 SLC7A11 比较,① $P < 0.05$;与 CCR7 比较,② $P < 0.05$ 

图 2 SLC7A11 及 CCR7 表达水平对 NSCLC 患者淋巴结微转移的 ROC 曲线

Figure 2 The ROC curve of SLC7A11 and CCR7 expression levels on lymph node micrometastasis in NSCLC patients

3 讨论

早期 NSCLC 患者通过手术及有效的放化疗可以显著提升 5 年内生存率,但是相关研究显示,判断患者淋巴结微转移情况对于患者手术方案及术后放化疗方案具有至关重要的作用^[11-12]。对于 NSCLC 发生微淋巴结转移进行病理诊断是目前临床中的金标准,但是寻找被癌细胞侵犯的微小淋巴结难度较大,通过影像学、穿刺活检等检出率相对较低,这给目前 NSCLC 微小淋巴结转移的诊断带来了极大的困难。既往对于患者淋巴结微转移通常采用癌灶部位免疫组化标记物进行了大量研究,提出角细胞蛋白及其抗体在 NSCLC 细胞中表达异常且可以作为淋巴结微转移的预测指标^[13]。但也有研究提出免疫组化检测方式的敏感度高,但特异度相对较低,其主要原因与标

记物的特异度有显著关系,故需要寻找新的免疫组化标记物,提升预测的可靠程度^[14]。

本研究中,共计 35 例患者发生了微小淋巴结转移,发生率为 27.5%,这一结果与黄斌等^[15]研究中的 26.7%相近,说明微小淋巴结转移在 NSCLC 患者中属于较为常见的转移方式。SLC 是体内重要的基因家族,其包含大约 60 多个亚型,主要参与体内转运蛋白的编码,而其中的 SLC7 是参与氨基酸转运的重要介质。SLC7A11 基因作为 SLC7 中重要成员,在人体脑、肝等重要组织及巨噬细胞、淋巴细胞等免疫系统重要细胞中均有表达^[16-17]。而其编码的 SLC7A11 蛋白与 SLC3A2 组成胱氨酸/谷氨酸反转运体,是细胞活动的重要参与因素^[18]。本研究结果显示,SLC7A11 与 NSCLC 淋巴结微转移有显著的关系。通过动物实验结果显示,通过抑制 SLC7A11 表达可调节 caveolin-1/ β -catenin 通路,进而增强肿瘤细胞间的黏附,削弱细胞-细胞外基质的黏附,促使 NSCLC 肿瘤细胞局限于原发灶,降低其扩散或侵袭力^[19-20]。同时当癌细胞出现葡萄糖耗竭时可通过 ATF4 和 NRF2 转录因子诱导 SLC7A11 表达来促使 NSCLC 细胞葡萄糖缺乏条件下的癌细胞存活,进而满足 NSCLC 细胞在缺乏营养条件下的分裂复制,故抑制 SLC7A11 表达的基因可以进一步阻断癌细胞分裂复制能力,降低其侵袭度^[21]。通过以上研究能看出,SLC7A11 高表达可以增强 NSCLC 细胞的侵袭转移能力,故其与 NSCLC 细胞微淋巴结转移显著相关。而 Zhang 等^[22]的研究提出,作为 SLC 受体的 CCR7 其主要作用在激活局部的免疫反应,促进巨噬细胞、淋巴细胞等异常表达,在 SLC7A11 异常表达激活 CCR7 后会导导致局部炎症反应加重,从而导致血管及淋巴管通透性增加,达到促进癌细胞转移的可能性,而本研究中也得出了 CCR7 表达量与 NSCLC 淋巴结微转移显著相关的结论。同时 Pu 等^[23]研究中提出,作为 CCR7 配体的 CCL21 在人体的淋巴管内皮细胞内高表达,故推测 NSCLC 细胞中 CCR7 高表达时受到淋巴管内 CCL21 吸引可能是特异性介导 NSCLC 淋巴结转移的重要因素。本研究中还指出,肿瘤直径、支气管受累及 TLG 与 NSCLC 患者微淋巴结转移有关,其中肿瘤直径与疾病分期显著相关,瘤体较大患者其病程时间及癌细胞分裂情况相对较重,故发生微转移的可能性也相对较大;其次支气管上具有淋巴管及淋巴结等系统,当癌细胞侵犯支气管时可能通过侵犯淋巴结及淋巴管从而导致淋巴结微转移;而 TLG 是反应病灶糖酵解的重要指标,在 Hensley 等^[24]研究中显示,糖酵解是 NSCLC 细胞分裂的能量主要提供途径,TLG 高

意味着患者局部 NSCLC 细胞分裂活跃,故发生淋巴结微转移的可能性也显著上升。

通过多因素分析结果却将支气管受累及 TLG 排除 NSCLC 微淋巴结转移的独立影响因素,可能有以下原因:①由于本次纳入为 I 期 NSCLC 患者,发生淋巴结转移的可能性相对较小,同时局部糖酵解情况解受到机体调节影响因素较多,故削弱了上述两个指标与 NSCLC 微淋巴结转移的相关性。②本次纳入样本量相对较少,结果出现偏倚的可能性较大。而结果中作为 NSCLC 微淋巴结转移的独立影响因素的 SLC7A11 及 CCR7 表达水再次证实了上述两组指标与 NSCLC 微淋巴结转移的相关度较高,可以作为预测微淋巴结转移的指标。但在之后建立 ROC 曲线后发现,两者特异度均低于 80%,结合之前研究中提出目前临床上需要提升检测特异性的要求,对两者进行并联后再次对 NSCLC 患者淋巴结微转移进行预测,结果将检测特异度提升至 91.25%,达到了预期的实验目标。但联合检测并未进一步提升检测的敏感度,故在今后的研究中可以结合以往常用的 PCR 及免疫组化指标进行预测,进一步完善对 NSCLC 患者微淋巴结转移的预测效能。

4 结论

SLC 家族的中 SLC7A11 及其受体 CCR7 与 NSCLC 患者微淋巴结转移显著相关,通过两者联合检测还能有效提升 NSCLC 患者微淋巴结转移预测特异度,但将其应用于 NSCLC 临床诊断尚需要更多研究予以充分验证。

致谢:佳木斯大学公共卫生学院张紫莹老师在统计学方面给予的帮助和指导。

【参考文献】

- [1] Akhurst T. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. PET Clin, 2018, 13(1):1-10.
- [2] MCMURRY T L, SHAH P M, SAMSON P, *et al.* Treatment of stage I non-small cell lung cancer: What's trending [J]? J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(3):1080-1087.
- [3] JEONG J H, KIM N Y, PYO J S. Prognostic roles of lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer [J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(2):240-244.
- [4] 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.
- [5] 刘敢伟, 郭素杰, 郭志敏, 等. 免疫磁珠阴性法用于肺癌淋巴结转移的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(6):1152-1154.
- [6] LIM J K M, DELAIDELLI A, MINAKER S W, *et al.* Cystine/glutamate antiporter xCT (SLC7A11) facilitates oncogenic RAS transformation by preserving intracellular redox balance [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(19):9433-9442.
- [7] LIU B, SONG S, SETROIKROMO R, *et al.* CX Chemokine Re-

- ceptor 7 Contributes to Survival of KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer upon Loss of Epidermal Growth Factor Receptor[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):455.
- [8] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(12):793-824.
- [9] GU L, WANG X Z, WEN W, *et al.* Clinical analysis of 23 patients pathologically diagnosed with primary and secondary pulmonary enteric adenocarcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(11):1368-1369.
- [10] ARMANDO E, JAMES L, STEPHEN B, *et al.* Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):290-303.
- [11] YU Y, ZHAO Q, HE X P, *et al.* Signal transducer and activator of transcription-3 overexpression promotes lymph node micrometastasis in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5):516-522.
- [12] 魏东, 薛志芳, 刘博, 等. 血小板衍生生长因子 B 链在 pN0 期非小细胞肺癌中的表达及与淋巴结微转移的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12):48-50.
- [13] 曾薇. 肺癌微转移检测与分子分期的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(9):850-856.
- [14] 赵裕欢, 陈东来, 陈勇兵. 非小细胞肺癌淋巴结微转移的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7):547-552.
- [15] 黄斌, 丁重阳, 李天女. 非小细胞肺癌隐匿性淋巴结转移危险因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(15):45-49.
- [16] 赵雨霏, 陶圆, 颜晓菁. SLC7A11 基因在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15):795-799.
- [17] 周嘉梁, 卫海民, 吴佳, 等. 全基因组测序筛选非小细胞肺癌敏感甲基化位点的肺癌预警体系的构建[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(1):155-157.
- [18] PRANAVI K, ZHANG Y L, ZHUANG L, *et al.* Amino Acid Transporter SLC7A11/xCT at the Crossroads of Regulating Redox Homeostasis and Nutrient Dependency of Cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):12.
- [19] YAMAGUCHI I, YOSHIMURA S H, KATO H. High cell density increases glioblastoma cell viability under glucose deprivation via degradation of the cystine/glutamate transporter xCT (SLC7A11)[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20):6936-6945.
- [20] 李小杰, 殷桂林, 董永强, 等. 分泌型卷曲相关蛋白 1 和 β -连环蛋白在胰腺癌组织的表达及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9):1449-1451.
- [21] PRANAVI KOPPUL A, ZHANG Y L, SHI J J, *et al.* The glutamate/cystine Antiporter SLC7A11/xCT Enhances Cancer Cell Dependency on Glucose by Exporting Glutamate[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(34):14240-14249.
- [22] ZHANG L, XIAO X, AN H, *et al.* Inhibition of CCR7 promotes NF- κ B-dependent apoptosis and suppresses epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):2913-2919.
- [23] PU J, TANG X, ZHUANG X, *et al.* Matrine induces apoptosis via targeting CCR7 and enhances the effect of anticancer drugs in non-small cell lung cancer in vitro[J]. *Innate Immun*, 2018, 24(7):394-399.
- [24] HENSLEY C T, FAUBERT B, YUAN Q, *et al.* Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors[J]. *Cell*, 2016, 164(4):681-694.
- (收稿日期: 2020-12-24; 修回日期: 2021-11-09; 编辑: 郭翠)
-
- (上接第 87 页)
- [7] GU Y, KÖRBEL C, SCHEUER C, *et al.* Tubeimoside-1 suppresses tumor angiogenesis by stimulation of proteasomal vegfr2 and tie2 degradation in a non-small cell lung cancer xenograft model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):5258-72.
- [8] 周怡然, 陈骏, 杨葆华. 抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂在 NSCLC 中的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(11):1350-1353.
- [9] 韩楠楠, 姜秋颖, 李里, 等. 重组人血管内皮抑制素(恩度)临床机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(15):203-205.
- [10] 吴迅. 重组人血管内皮抑素时间研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29(12):1777-1780.
- [11] 徐辉, 秦文娟, 郭瑞祥, 等. 同步放化疗联合恩度治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(3):450-453.
- [12] 贺明刚, 李志华, 王丹婷, 等. GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(3):75-78.
- [13] 赵柏林, 戈伟, 郑永法, 等. 恩度联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(14):84-87.
- [14] 郑伟丽, 林万尊, 陈婷, 等. 循环肿瘤细胞与外周血检测非小细胞肺癌 XRCC1 多态性的相关研究[J]. *福建医科大学学报*, 2018, 52(4):225-228.
- [15] 张孝钦, 陈玄一, 邹盛昌. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(2):183-188.
- [16] 黄丽珍, 车建华, 段相会, 等. 非小细胞肺癌患者血清 CY-FRA21-1, VEGF 及 CEA 的表达及与临床病理特征的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(7):1344-1347.
- [17] 韩忠, 吴文川, 李华, 等. 非小细胞肺癌组织中 VEGF, P-ACC, LKB1 表达变化与微血管密度的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(34):47-49.
- [18] 苏莹, 柳江, 陈茹. 重组人血管内皮抑制素注射液抑制非小细胞肺癌细胞 A549 增殖及诱导凋亡研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(8):1065-1068.
- [19] 凌敏文, 王洁, 丁红梓. 重组人血管内皮抑制素对非小细胞肺癌患者治疗效果, 血管新生, 肿瘤细胞增殖及迁移的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(2):59-62, 66.
- [20] 沈钰新, 赵伟新, 王升平, 等. 重组人血管内皮抑制素单药对非小细胞肺癌肿瘤血管微环境影响的初步研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(10):817-822.
- (收稿日期: 2021-04-29; 修回日期: 2021-10-29; 编辑: 郭翠)