

# 肺癌胸腔镜根治术标本 TCF21、ANGPT1、SSTR2 表达及联合检测预测术后复发转移模型构建与验证\*

负俊茹 刘勇世 倪云峰 赵阿红 滕鑫 王娟

(空军军医大学第二附属医院, 陕西 西安 710038)

**【摘要】** 目的 探讨肺癌胸腔镜根治术标本中肿瘤转移相关基因转录因子 21(TCF21)、血管生成素 1(ANGPT1)、生长抑素受体 2(SSTR2)表达情况,构建术后复发转移的联合预测模型并进行验证,为临床早期预测术后复发转移提供参考。方法 前瞻性选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月于本院行胸腔镜根治术的 149 例肺癌患者为研究对象,根据术后 1 年是否发生复发转移分为复发转移组( $n=32$ )、未复发转移组( $n=117$ )。采用随机森林算法对术后复发转移的特征变量进行筛选与降维。Logistic 回归分析术后复发转移的相关影响因素、拟合多个变量联合预测术后复发转移的模型。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各原始协变量及联合预测因子 New 对术后复发转移的预测价值。结果 复发转移组 T 分期、N 分期高于未复发转移组,清扫淋巴结数、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结数目及 TCF21、ANGPT1、SSTR2 表达量低于未复发转移组( $P<0.05$ );随机森林算法显示重要性排序前 3 的变量分别是 TCF21、SSTR2、ANGPT1 表达量;Logistic 回归分析显示 TCF21、SSTR2、ANGPT1 表达量为术后复发转移的相关影响因素( $P<0.05$ );联合预测因子 New 预测术后复发转移的曲线下面积(AUC)大于各原始协变量( $P<0.05$ );个体值预测显示在诊断准确率为 95.97%的条件下,该患者不会发生复发转移,且经联合预测因子 New 验证证实该病例未发生复发转移。结论 肺癌胸腔镜根治术术后复发转移患者中 TCF21、ANGPT1、SSTR2 表达量降低,Logistic 回归模型拟合 TCF21、ANGPT1、SSTR2 生成的联合预测因子对术后复发转移具有一定预测价值。

**【关键词】** 肺癌;胸腔镜根治术;转录因子 21;血管生成素 1;生长抑素受体 2;复发;转移;Logistic 回归模型

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 017

## Expression and combined detection of TCF21, ANGPT1 and SSTR2 in thoracoscopic radical operation samples for lung cancer predicted postoperative recurrence and metastasis model construction and verification

YUN Junru, LIU Yongshi, NI Yunfeng, ZHAO Ahong, TENG Xin, WANG Juan

(The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the expression of tumor metastasis-related gene transcription factor 21 (TCF21), ANGPT1(ANGPT1) and somatostatin receptor 2 (SSTR2) in thoracoscopic radical resection samples of lung cancer, and to construct and verify the joint prediction model of postoperative recurrence and metastasis, so as to provide reference for early clinical prediction of postoperative recurrence and metastasis. **Methods** A total of 149 patients with lung cancer who underwent thoracoscopic radical surgery in our hospital from March 2020 to February 2022 were prospectively selected as research objects, and divided into occurrence group and non-occurrence group according to whether recurrence and metastasis occurred one year after surgery. The random forest algorithm was used to screen and reduce the dimension of the characteristic variables of postoperative recurrence and metastasis. Logistic regression was used to analyze the related influencing factors of postoperative recurrence and metastasis, and multiple variables were fitted to predict the postoperative recurrence and metastasis model. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive

基金项目:空军军医大学第二附属医院院级课题(TDHLKY-2021-04)

通讯作者:王娟,E-mail:114242950@qq.com

引用本文:负俊茹,刘勇世,倪云峰,等.肺癌胸腔镜根治术标本 TCF21、ANGPT1、SSTR2 表达及联合检测预测术后复发转移模型构建与验证

[J].西部医学,2024,36(11):1648-1653. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 017

value of original covariates and joint predictors new for postoperative recurrence and metastasis. **Results** The T stage and N stage of the group were higher than those of the group without the disease, the number of lymph node stations, the number of lymph node stations, the number of lymph node stations and the expression levels of TCF21, ANGPT1 and SSTR2 were lower than those of the group without the disease ( $P < 0.05$ ). Random forest algorithm showed that the top 3 variables in importance ranking were TCF21, SSTR2 and ANGPT1 expression. Logistic regression analysis showed that the expression levels of TCF21, SSTR2 and ANGPT1 were related factors for postoperative recurrence and metastasis ( $P < 0.05$ ). Combined predictive factor New predicted that the AUC of postoperative recurrence and metastasis was greater than that of the original covariates ( $P < 0.05$ ). Individual value prediction showed that, under the condition of diagnostic accuracy of 95.97%, no recurrence and metastasis occurred in this patient, and no recurrence and metastasis occurred in this case was confirmed by the joint predictor New. **Conclusion** The expression levels of TCF21, ANGPT1 and SSTR2 decreased in patients with lung cancer recurrence and metastasis after thoracoscopic radical surgery. The combined predictors of TCF21, ANGPT1 and SSTR2 fitted by Logistic regression model have certain predictive value for postoperative recurrence and metastasis.

**【Key words】** Lung cancer; Thoracoscopic radical operation; Transcription factor 21; Tubulogenin 1; Somatostatin receptor 2; Relapse; Transfer; Logistic regression model

我国肺癌发病率呈上升趋势,部分患者确诊时已发生远处转移,导致患者预后较差<sup>[1]</sup>。胸腔镜根治术是治疗肺癌的主要术式,但术后约有 30%~40% 患者死于肺癌复发<sup>[2-3]</sup>。因而寻找预测肺癌复发的指标,对制定个性化治疗方案、改善患者预后具有重要临床价值。肿瘤转移相关基因转录因子 21 (Transcription factor 21, TCF21) 属于转录因子的碱性螺旋-环-螺旋 (Basic helix-loop-helix, bHLH) 家族,可抑制肿瘤血管生成,参与上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程<sup>[4]</sup>。血管生成素 1 (Angiopoietin 1, ANGPT1) 属于血管生成素 (Angiopoietins, ANGPTs) 家族,其与受体酪氨酸激酶受体 2 (Tyrosine kinase receptors-2, Tie-2) 结合可调节血管生成过程,研究表明肺癌组织中 ANGPT1 表达水平降低,且与淋巴结转移、临床分期呈负相关<sup>[5]</sup>。生长抑素受体 2 (Somatostatin receptor 2, SSTR2) 具有抗肿瘤作用,可与细胞膜上相应特异性受体结合,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[6]</sup>。由此推测 TCF21、ANGPT1、SSTR2 与肺癌发生发展存在一定关联性。目前鲜有研究证实 TCF21、ANGPT1、SSTR2 与肺癌胸腔镜根治术后复发转移有关。基于此,本研究探究术后复发转移相关影响因素,分析 Logistic 回归模型拟合 TCF21、ANGPT1、SSTR2 生成的联合预测因子对术后复发转移的预测价值,有助于后续调整治疗方案。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月于本院行胸腔镜根治术的 149 例肺癌患者为研究对象,其中男 89 例、女 60 例。根据术后 1 年是否发生复发转移分为复发转移组 ( $n=32$ ) 和未复发转移组 ( $n=117$ ),纳入标准:①符合肺癌诊断标准<sup>[7]</sup>,且经术

后病理学确诊。②具有胸腔镜根治术治疗指征。③术前未接受放化疗等抗肿瘤治疗。④预计生存时间 > 6 个月。⑤可耐受本研究手术治疗方案。⑥患者及家属知情且签订知情同意书。排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤。②伴有严重心肺疾病者。③术前已发生远处转移者。④合并肺部感染或其他部位感染者。⑤精神障碍者。⑥骨髓造血功能障碍或其他脏器组织功能障碍者。本研究经医院伦理委员会批准 [院科伦审:(2020)伦审第(0113)号]。

1.2 仪器与试剂 StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司; Nano Drop 2000 分光光度计、5417R 台式冷冻高速离心机购自美国 Thermo 公司; Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; 反转录、荧光定量 PCR 试剂盒购自北京天根生化科技公司。

## 1.3 方法

1.3.1 收集临床资料 收集受试者临床资料,包括年龄、性别、饮酒史、吸烟史、肺癌家族史、肿瘤部位、病理类型、T 分期、N 分期、肿瘤直径、手术时间、术中失血量、清扫淋巴结数、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结数目、术后放化疗。

1.3.2 胸腔镜根治术及组织标本采集 采用双腔气管插管、单肺通气,全身麻醉后进行胸腔镜肺癌根治术,依据病变部位、性质选择体位,选取以下位置插入胸腔镜手术器械:腋中线第 7 或 8 肋间、腋前线第 4 或 5 肋间、肩胛下线第 8 或 9 肋间,切除癌组织标本装入取物袋后移出胸腔,操作器械退出胸膜腔,缝合切口,使用原套管将胸腔引流管引出,然后进行肺复张。癌组织标本取出后放入装有 RNALATER 溶液的冻存管内,置于 -80 °C 低温冰箱保存。术后以电话、门诊复

查方式随访患者,复查时生化检查、影像学检查结果异常者,再进行穿刺活检以确诊复发转移。

1.3.3 qRT-PCR 法检测组织中 TCF21、ANGPT1、SSTR2 mRNA 表达量 取出冻存癌组织标本,采用 Trizol 试剂促进细胞裂解,加入 0.2 mL 氯仿,于 4 °C 条件下经 3 500 r/min 离心 15 min,吸取无色水相上层,加入等体积异丙醇,再次离心后留取沉淀(RNA),加入 75%乙醇清洗,于 25 °C 条件下空气干燥 10 min。采用 Nano Drop 2000 分光光度计检测 RNA 纯度、浓度。参照反转录试剂盒合成 cDNA,依据荧光定量 PCR 试剂盒配制反应体系,于 PCR 仪中按照反应条件完成 qRT-PCR 反应:95 °C 预变性 2 min,95 °C 变性 60 s,58 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 36 次循环。TCF21、ANGPT1、SSTR2 引物序列见表 1。PCR 扩增后分析扩增曲线、溶解曲线,得到循环阈值(Ct)并采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算基因相对表达量。

表 1 引物序列  
Table 1 Primers sequence

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
TCF21	TGCGTTCGCTACATAC AAGGTG	TCTGTGACTTGGCGT CTCGG
ANGPT1	AGCGCCGAAGTCCAGA AAAC	TACTCTCACGACAGT TGCCAT
SSTR2	GCTACCTGTTTCATTAT CATC	CCAGCAGTTCAGATA CTGG
GAPDH	GGAGCGAGATCCCTCC AAAAT	GGCTGTTGTCATACT TCTCATGG

1.4 观察指标 ①肺癌胸腔镜根治术复发、未复发肺癌患者基线资料及 TCF21、ANGPT1、SSTR2 mRNA 表达量比较。②单因素、多因素分析术后复发影响因素。③构建拟合多个变量联合预测术后复发转移的 Logistic 回归模型,分析该模型预测术后复发的临床价值。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0、R4.03.3 软件分析数据,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用 *U* 检验;通过 SPSS Modeler 得到随机森林变量重要性评分并进行排序,以术后复发转移为因变量,将重要性排序前 3 变量纳入多因素 Logistic 回归分析;采用 Stata 10.0 软件 Predict pre1 命令,以术后复发转移为因变量,TCF21 mRNA( $X_1$ )、SSTR2 mRNA( $X_2$ )、ANGPT1 mRNA( $X_3$ )作为协变量,建立 Logistic 回归方程,拟合多个预测指标,形成新的联合预测因子(New);构建受试者工作特征曲线(ROC),对比分析 New、各原始指标 ROC 曲线下面积(AUC),确定最佳临界值,计算敏感度、特异度等工作性能参数,以

个体值代入进行个体预测;缺失值采用多重插补法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后复发转移的单因素分析 复发转移组年龄、体质量指数(BMI)、性别、饮酒史、吸烟史、肺癌家族史、肿瘤部位、病理类型、肿瘤直径、手术时间、术中失血量、术后放疗化疗情况与未复发转移组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );复发转移组 T 分期、N 分期高于未复发转移组,清扫淋巴结站数、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结数目、TCF21 mRNA、ANGPT1 mRNA、SSTR2 mRNA 低于未复发转移组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 术后复发转移的单因素分析[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Univariate analysis of postoperative recurrence and metastasis

项目	复发转移组 ( <i>n</i> =32)	未复发转移组 ( <i>n</i> =117)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>u</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	58.39±9.57	56.87±10.28	0.752	0.453
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.09±0.63	24.18±0.70	0.658	0.512
性别			0.205	0.650
男	18(56.25)	71(60.68)		
女	14(43.75)	46(39.32)		
饮酒史	9(28.13)	27(23.08)	2.593	0.107
吸烟史	16(50.00)	52(44.44)	0.313	0.576
肺癌家族史	2(6.25)	4(3.42)	0.521	0.470
肿瘤部位			0.223	0.994
左上叶	7(21.88)	25(21.37)		
左下叶	6(18.75)	22(18.80)		
右上叶	9(28.13)	29(24.79)		
右中叶	5(15.63)	21(17.95)		
右下叶	5(15.61)	20(17.09)		
病理类型			0.339	0.560
腺癌	13(40.63)	41(35.04)		
鳞癌	19(59.37)	76(64.96)		
T 分期			28.507	<0.001
T <sub>1</sub>	4(12.50)	75(64.10)		
T <sub>2</sub>	11(34.38)	22(18.80)		
T <sub>3</sub>	17(53.12)	20(17.10)		
N 分期			34.008	<0.001
N <sub>0</sub>	5(15.63)	80(68.38)		
N <sub>1</sub>	8(25.00)	20(17.09)		
N <sub>2</sub>	19(59.37)	17(14.53)		
肿瘤直径(mm)	18.99±5.30	17.64±5.13	1.310	0.192
手术时间(min)	132.58±20.07	129.76±24.54	0.597	0.551
术中失血量(mL)	110.30±25.86	108.53±20.69	0.405	0.686
清扫淋巴结站数	6.23±1.29	7.95±1.30	6.643	<0.001
清扫淋巴结 N2 站数	4.38±1.15	5.64±1.28	5.038	<0.001
清扫淋巴结数目(枚)	20.66±7.31	23.86±7.57	2.134	0.034
术后放疗化疗			0.029	0.865
否	8(25.00)	31(26.50)		
是	24(75.00)	86(73.50)		
TCF21 mRNA	0.19±0.06	0.32±0.10	7.007	<0.001
ANGPT1 mRNA	1.27±0.41	2.29±0.73	7.572	<0.001
SSTR2 mRNA	2.05±0.68	3.56±1.17	6.975	<0.001

2.2 术后复发转移特征变量的筛选与降维 采用随机森林算法,各变量赋值见表 3;将单因素分析  $P < 0.05$  变量(T 分期、N 分期、清扫淋巴结站数、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结数目、TCF21 mRNA、ANGPT1 mRNA、SSTR2 mRNA)作为随机森林模型的构成变量,随机种子数 12 345,设置数目为 500 颗,根据平均基尼指数对各有关因素进行重要性排序,结果显示,变量重要性排序依次是 TCF21 mRNA、SSTR2 mRNA、ANGPT1 mRNA、T 分期、N 分期、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结站数、清扫淋巴结数目(图 1)。根据变量重要性排序,从最重要变量开始,进行逐步随机森林分析,结果显示,当变量数为 3 时,袋外数据错误率最低(图 2);固定  $mtry=3$ ,  $ntree$  依次取值 1~500 得到决策树数量与平均袋外估计误差率变化图(图 3),当  $ntree$  取值 1~20 时,平均袋外估计误差率快速降低,取值 60 以后降低减缓,取值为 320 以后趋于稳定,所以本研究选取决策树数量  $ntree$  为 320 颗,得到最优结果。故将重要性排序前 3 变量作为术后复发转移的预测因素纳入多因素 Logistic 回归分析。重要性排序前 3 的变量分别是 TCF21 mRNA、SSTR2 mRNA、ANGPT1 mRNA。

表 3 随机森林算法和多因素 Logistic 回归分析赋值表

Table 3 Assignment table of random forest algorithm and multi-factor Logistic regression analysis

变量	赋值
T 分期	$T_1=1, T_2=2, T_3=3$
N 分期	$N_0=0, N_1=1, N_2=2$
清扫淋巴结站数	按实际值赋值
清扫淋巴结 N2 站数	按实际值赋值
清扫淋巴结数目	按实际值赋值
TCF21 mRNA	按实际值赋值
ANGPT1 mRNA	按实际值赋值
SSTR2 mRNA	按实际值赋值

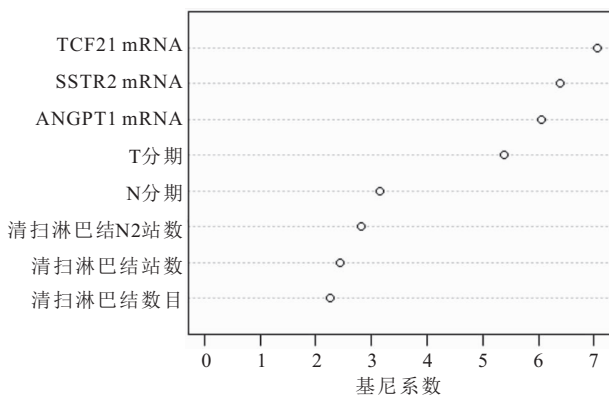


图 1 术后复发转移特征变量的重要性排序

Figure 1 Importance ranking of postoperative recurrence and metastasis characteristic variables

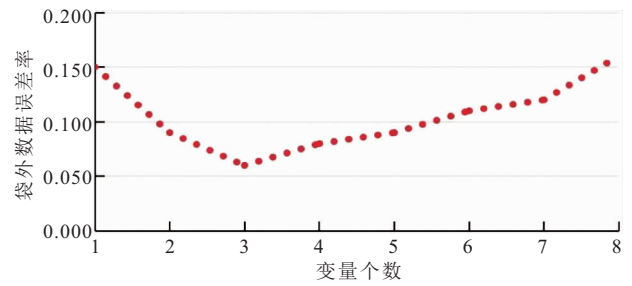


图 2 逐步随机森林袋外数据错误率图

Figure 2 Data error rate diagram of stepwise random forest bag

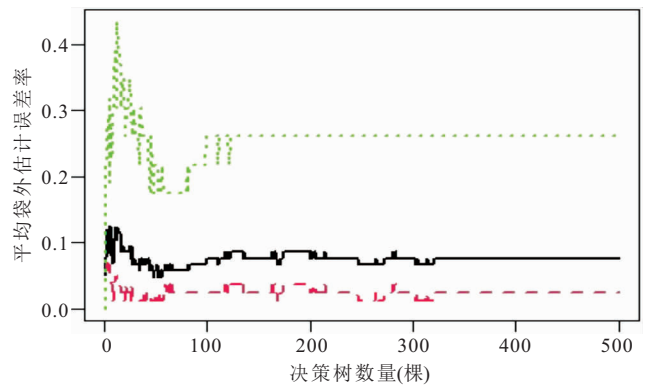


图 3 决策树数量与平均袋外估计误差率变化图

Figure 3 Variation of the number of decision trees and the average out-of-pocket estimation error rate

2.3 术后复发转移的 Logistic 回归分析 以术后复发转移为因变量,TCF21 mRNA( $X_1$ )、SSTR2 mRNA( $X_2$ )、ANGPT1 mRNA( $X_3$ )作为协变量,建立 Logistic 回归方程,拟合多个变量联合预测术后复发转移的模型,表达式为:  $\text{Logit}(P) = 2.348 - 1.221 \times X_1 - 0.895 \times X_2 - 0.767 \times X_3$ , TCF21 mRNA、SSTR2 mRNA、ANGPT1 mRNA 均是术后复发转移的相关影响因素( $P < 0.05$ )(表 4)。使用 Stata 10.0 软件 Predict pre1 命令,将原始协变量  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  拟合,生成新联合预测因子 New。运用 roctab sepsis New,d 命令,列出 New 取不同值时对应的敏感度、特异度,当约登指数最大时,New 对应的数值为最佳临界值,即 0.809。

表 4 术后复发转移的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of postoperative recurrence and metastasis

协变量	$\beta$	OR	SE	Wald $\chi^2$	95%CI	P
$X_1$ (TCF21 mRNA)	-1.221	0.295	0.316	14.922	0.105~0.829	<0.001
$X_2$ (SSTR2 mRNA)	-0.895	0.409	0.279	10.295	0.182~0.917	<0.001
$X_3$ (ANGPT1 mRNA)	-0.767	0.464	0.205	13.995	0.224~0.963	<0.001
常数项	2.348	-	-	-	-	-

注:“-”表示此处无数据。

2.4 各原始协变量及联合预测因子 New 预测术后复发转移价值 联合预测因子 New 预测术后复发转移

的 AUC 大于各原始协变量,表明联合预测因子 New 预测能力优于 TCF21 mRNA、SSTR2 mRNA、ANGPT1 mRNA,见图 4。

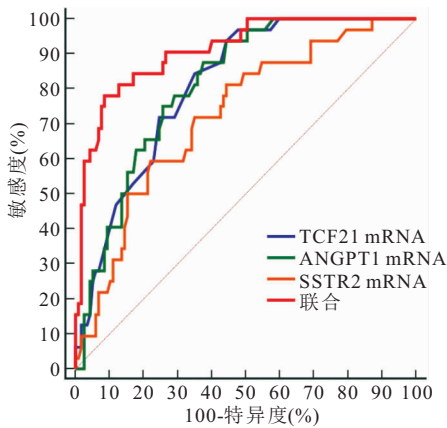


图 4 各原始协变量及联合预测因子 New 预测术后复发转移的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curve of each original covariate and joint predictor New predicting postoperative recurrence and metastasis

2.5 个体值预测及联合预测因子 New 的验证 ①个体值预测:将原 Logistic 回归方程变形后得到  $P = 1 / [1 + e^{-(2.348 - 1.221 \times X_1 - 0.895 \times X_2 - 0.767 \times X_3)}]$ 。随机抽取本实验以外的 1 例患者,其  $X_1 = 0, X_2 = 1, X_3 = 1$ ,代入方程得到概率值 = 0.665,小于最佳临界值 0.809,所以在诊断准确率为 95.97% 的条件下,该患者不会发生复发转移。②联合预测因子 New 的验证:查阅该患者术后复发转移资料发现,该病例未发生复发转移,与预测结果相一致。

### 3 讨论

肺癌术后复发转移与肿瘤细胞侵袭转移、血管生成有关,肿瘤细胞脱落后进入淋巴管或血管,经微循环系统转移至新的组织器官,转移过程中可合成细胞外基质降解酶,降解酶可降解细胞外基质,有助于肿瘤转移<sup>[8-9]</sup>。因而探讨肺癌胸腔镜根治术后复发转移相关因子具有重要意义,可能指导术前治疗方案调整。

TCF21 与临床分期、淋巴结转移有关,低表达者患者预后较差,上调其表达可抑制肿瘤浸润转移<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,复发转移组 TCF21 表达量低于未复发转移组,提示 TCF21 低表达与肺癌胸腔镜根治术后复发转移有关。其主要机制可能与抑制血管生成有关,TCF21 表达下调可促进肿瘤生长、迁移、侵袭及肿瘤相关血管生成,致使血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平升高,VEGF 又可激活下游信号分子,影响血管内皮细胞增殖、迁移及侵袭,进而增加术后复发转移

风险<sup>[12]</sup>。ANGPT1 与淋巴结转移、TNM 分期有关,可通过诱导内皮细胞酪氨酸磷酸化激活受体,抑制血管生成、肿瘤生长及转移,并可抑制体内肿瘤生长<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,复发转移组 ANGPT1 表达量低于未复发转移组,提示 ANGPT1 低表达可能参与肺癌胸腔镜根治术后复发转移发生过程。ANGPT1 高表达可抑制肿瘤细胞增殖、内皮细胞间隙形成、血浆渗漏,不利于肿瘤转移,其低表达时肿瘤增殖的抑制作用解除,致使肺癌病情进展,可能促进术后复发转移发生<sup>[15]</sup>。SSTR2 可与细胞膜上相应特异性受体结合,诱导细胞生长周期停滞,并可上调 PARP-1 表达,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,复发转移组 SSTR2 表达量低于未复发转移组,提示 SSTR2 低表达与肺癌胸腔镜根治术后复发转移密切相关。其机制可能为 SSTR2 表达量升高可调节促分裂原活化激酶(MAPK)途径,诱导细胞周期停滞,抑制促血管生长因子表达,并可促使生长因子受体磷酸化,进而发挥抗细胞增殖作用,而 SSTR2 表达量降低可促进肿瘤细胞增殖、黏附、迁移及侵袭,进一步增加肿瘤复发转移风险<sup>[17]</sup>。

随机森林属于智能化机器学习算法,可利用 importance 函数提取拟合模型变量的重要性分析值,并对各因素进行优势排序,有助于识别重要变量,且不易受变量间共线性影响<sup>[18]</sup>。Logistic 回归模型可同时对多个预测指标进行校正,消除各指标间混杂因素,因而新生成的联合预测因子的预测工作性能优于各原始变量,可用于肿瘤诊断或预后评估,但该方法目前在国内研究报道较少<sup>[19]</sup>。某个具体观察对象在获得原始检测值后,经拟合的 Logistic 回归模型可得到联合预测因子的预测概率,其与最佳临界值比较,可获得患者倾向性预后判断<sup>[20]</sup>。本研究采用随机森林、多因素 Logistic 回归模型相结合的方法分析术后复发转移的影响因素,为临床提出针对性干预措施提供依据。本研究中随机森林算法显示重要性排序前 3 的变量分别是 TCF21、SSTR2、ANGPT1 表达量,Logistic 回归分析显示 TCF21、SSTR2、ANGPT1 表达量是术后复发转移的相关影响因素,而 T 分期、N 分期、清扫淋巴结数、清扫淋巴结 N2 站数、清扫淋巴结数目,经随机森林算法分析后不适用于术后复发转移患者。TCF21、ANGPT1 可能通过调节肿瘤细胞生长、转移等生物学行为,促进细胞凋亡,可作为预测发生淋巴结转移的风险因子<sup>[21-22]</sup>。SSTR2 可激活抑癌基因蛋白酪氨酸磷酸酶-1 基因(SHP-1)表达,抑制肿瘤细胞增殖,可能作为肿瘤诊断及评估预后的生物标志物<sup>[23]</sup>。故推测 TCF21、ANGPT1、SSTR2 可能通过调

节肺癌细胞生物学行为,参与肺癌胸腔镜根治术后复发转移过程。本研究利用 Logistic 回归模型进行联合试验检验变量预测,并比较不同试验下的 AUC 大小,结果显示,联合预测因子 New 预测术后复发转移的 AUC 大于各原始协变量,且经个体值预测、联合预测因子 New 验证,证实拟合 Logistic 回归模型对肺癌胸腔镜根治术后复发转移具有一定预测价值。

#### 4 结论

肺癌胸腔镜根治术后复发转移患者中 TCF21、ANGPT1、SSTR2 表达量降低,Logistic 回归模型拟合 TCF21、ANGPT1、SSTR2 生成的联合预测因子对术后复发转移具有一定预测价值,可为临床早期防治提供参考依据。

#### 【参考文献】

- [1] HUI Z, MEN Y, HU C, *et al.* Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1178-1185.
- [2] ZHANG W Q, LI J B, HUANG Y, *et al.* The median effective volume of ultrasound-guided thoracic paravertebral nerve block with 0.3% ropivacaine in radical thoracoscopic surgery for lung cancer[J]. *Technol Health Care*, 2022, 30(6): 1343-1350.
- [3] WALDECK S, MITSCHKE J, WIESEMANN S, *et al.* Early assessment of circulating tumor DNA after curative-intent resection predicts tumor recurrence in early-stage and locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(2): 527-537.
- [4] KIM M J, MIN Y, JEONG S K, *et al.* USP15 negatively regulates lung cancer progression through the TRAF6-BECN1 signaling axis for autophagy induction[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 348.
- [5] YAO S, DONG S S, DING J M, *et al.* Sex-specific SNP-SNP interaction analyses within topologically associated domains reveals ANGPT1 as a novel tumor suppressor gene for lung cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(1): 13-22.
- [6] ZANJANI F S, GAENI A A, ARAS D, *et al.* The effect of strength and endurance training on SSTR2 and SSTR5 in patients with colorectal cancer[J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15(4): 622-627.
- [7] YE X, FAN W, CHEN J H, *et al.* Chinese expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(1): 112-121.
- [8] SUN J, WU S, JIN Z, *et al.* Lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112817.
- [9] LI N, ZENG Y, HUANG J. Signaling pathways and clinical application of RASSF1A and SHOX2 in lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(6): 1379-1393.
- [10] MOKKAPATI S, PORTEN S P, NARAYAN V M, *et al.* TCF21 Promotes Luminal-Like Differentiation and Suppresses Metastasis in Bladder Cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(6): 811-821.
- [11] YANG Z, JIANG X, LI D, *et al.* TCF21 inhibits proliferation and chemoresistance through the AKT pathway in human gastric cancer[J]. *Gene*, 2019, 682: 42-49.
- [12] DONG Z R, KE A W, LI T, *et al.* CircMEMO1 modulates the promoter methylation and expression of TCF21 to regulate hepatocellular carcinoma progression and sorafenib treatment sensitivity[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 75.
- [13] GAIBAR M, GALÁN M, ROMERO-LORCA A, *et al.* Genetic Variants of ANGPT1, CD39, FGF2 and MMP9 Linked to Clinical Outcome of Bevacizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1381.
- [14] DONG S S, DONG D D, YANG Z F, *et al.* Exosomal miR-3682-3p Suppresses Angiogenesis by Targeting ANGPT1 via the RAS-MEK1/2-ERK1/2 Pathway in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 633358.
- [15] HWANG-BO J, PARK J H, CHUNG I S. 3-O-Acetyloleanolic acid inhibits angiopoietin-1-induced angiogenesis and lymphangiogenesis via suppression of angiopoietin-1/Tie-2 signaling [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 359-367.
- [16] WANG A, YUAN Y, CHU H, *et al.* Somatostatin Receptor 2: A Potential Predictive Biomarker for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment[J]. *Pathol Oncol Res*, 2022, 28: 1610196.
- [17] PUNJABI L S, DARYL SEOW M K, AHMED S S. Lymphoepithelial carcinoma of the salivary gland-A great cytologic mimic in the head and neck region, and the first report of SSTR2 expression on cytologic material[J]. *Diagn Cytopathol*, 2022, 50(11): 525-528.
- [18] 陈新宇,周军良,李婷婷,等.基于随机森林算法和 Logistic 回归分析的老年肌肉衰减症影响因素[J].*中华疾病控制杂志*,2022,26(3):357-361.
- [19] YUAN H, GAO Z, HE X, *et al.* Application of logistic regression and convolutional neural network in prediction and diagnosis of high-risk populations of lung cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2022, 31(2): 145-151.
- [20] 孙立娜,王云飞,颜利求,等. Logistic 回归模型拟合临床因素、营养状况、炎症指标对维持性血液透析患者并发肺部感染的预测价值[J].*解放军医药杂志*,2022,34(4):50-54.
- [21] CHEN B, ZENG C, YE Y, *et al.* Promoter methylation of TCF21 may repress autophagy in the progression of lung cancer [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(2): 423-432.
- [22] CHOI G H, JANG E S, KIM J W, *et al.* Prognostic role of plasma level of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(27): 4453-4467.
- [23] SI Y, KIM S, OU J, *et al.* Anti-SSTR2 antibody-drug conjugate for neuroendocrine tumor therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(7-8): 799-812.

(收稿日期:2023-03-27;修回日期:2024-08-12;编辑:刘灵敏)