

# 非小细胞肺癌患者 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白变化及与临床分期、预后的关系

赵晨阳, 房涛, 吴海永, 陈雯, 徐志富, 蔡宝松

河北省张家口市第一医院, 河北 张家口 075000

**【摘要】** **目的** 探讨 CPNE 1 蛋白和 Beclin-1 蛋白在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的表达变化及其与临床分期、预后的关系。**方法** 我院收治的 98 例 NSCLC 患者, 穿刺取 NSCLC 患者肺癌组织作为 NSCLC 组, 取距肺癌组织  $\geq 5$  cm 的癌旁组织作为对照组。比较不同组织 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白变化, 比较 NSCLC 组不同临床分期 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白变化。分析 NSCLC 组 PFS、OS 与 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白的关系; 采用 Cox 比例风险模型分析 NSCLC 患者预后的影响因素。**结果** NSCLC 组 CPNE 1 蛋白高表达占比高于对照组, Beclin-1 蛋白高表达占比低于对照组 ( $P < 0.05$ ); III ~ IV 期 CPNE 1 蛋白高表达占比高于 I ~ II 期, Beclin-1 蛋白高表达占比低于 I ~ II 期 ( $P < 0.05$ )。随访结束, 98 例 NSCLC 患者中位 PFS 为 9.26 个月, 中位 OS 为 12.55 个月。NSCLC 组 CPNE 1 蛋白低表达者 PFS、OS 趋势优于高表达者; Beclin-1 蛋白高表达者 PFS、OS 趋势优于低表达者 ( $P < 0.05$ )。经 Cox 比例风险模型单因素分析, 肿瘤临床分期、CPNE 1 蛋白高表达、Beclin-1 蛋白低表达是影响 NSCLC 患者预后的单因素 ( $P < 0.05$ ); 多因素分析显示临床分期、CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白是影响 NSCLC 患者 OS 的预后危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在 NSCLC 患者组织中 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白分别呈高、低表达, CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白在 NSCLC 中的表达变化与其临床分期、预后存在一定的关联, 为 NSCLC 的诊断和治疗提供了新的依据和思路。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; CPNE 1 蛋白; Beclin-1 蛋白; 临床分期; 预后

**【中图分类号】** R734.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)06-0108-05

## Changes of CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in NSCLC patients and their relationship with clinical staging and prognosis ZHAO Chen-yang, FANG Tao, WU Hai-yong, CHEN Wen, XU Zhi-fu, CAI Bao-song Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou 075000, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the changes in the expression of CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and their relationship with clinical staging and prognosis. **Methods** Ninety-eight NSCLC patients admitted to our hospital were selected. The lung cancer tissues of the patients were taken by puncture (NSCLC group). The paracancerous tissues  $\geq 5$ cm away from the lung cancer tissues were taken as control group. The changes of CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in different tissues were compared. The changes of CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in different clinical stages in the NSCLC group were also compared. The relationship between progress-free survival (PFS), overall survival (OS) and CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in the NSCLC group was analyzed. Cox proportional risk model was used to analyze the influencing factors of prognosis of the NSCLC patients. **Results** The percentage of high expression of CPNE 1 protein was higher and the percentage of high expression of Beclin-1 protein was lower in the NSCLC group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The percentage of high expression of CPNE 1 protein was higher and the percentage of high expression of Beclin-1 protein was lower in stage III-IV than those in stage I-II ( $P < 0.05$ ). At the end of follow-up, the 98 NSCLC patients had a median PFS of 9.26 months and a median OS of 12.55 months. The trend of PFS and OS in the NSCLC group was better in those with low expression of CPNE 1 protein than in those with high expression, and the trend of PFS and OS in those with high expression of Beclin-1 protein was better than that in those with low expression ( $P < 0.05$ ). Univariate analysis of Cox proportional risk model showed that higher clinical stage of tumor, high expression of CPNE 1 protein, and low expression of Beclin-1 protein were single factors affecting the prognosis of NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that clinical stage, CPNE 1 protein, and Beclin-1 protein were prognostic risk factors affecting the OS of NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** CPNE 1 protein and Beclin-1 protein shows high and low expression in the tissues of NSCLC patients, respectively. The expression changes of CPNE 1 protein and Beclin-1 protein in NSCLC are correlated with clinical stage and prognosis. The two indexes provide new basis and idea for the diagnosis and treatment of NSCLC.

**【Key words】** NSCLC; CPNE 1 protein; Beclin-1 protein; clinical staging; Prognosis

[10] 王雪, 聂恒卓, 刘海平. OTO 模式对社区老年 2 型糖尿病患者血糖控制水平及自我管理行为能力的影响[J]. 中国全科医学, 2023, 26(1): 74-81.

[11] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.

[12] De la Fuente CM, Cruz-Cobo C, Santi-Cano M. Effectiveness of a primary care nurse delivered educational intervention for patients

with type 2 diabetes mellitus in promoting metabolic control and compliance with long-term therapeutic targets: Randomised controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2020, 101: 103417.

[13] 张茜, 熊引, 饶婷, 等. 老年糖尿病患者自我管理知行水平现状及影响因素分析[J]. 当代护士(下旬刊), 2023, 30(3): 24-26.

[14] 尹江燕. 2 型糖尿病住院患者临床特征及慢性并发症的变化趋势研究[D]. 兰州大学, 2023.

(收稿日期: 2024-01-03; 修回日期: 2024-09-10)

(本文编辑: 侯晓林)

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤,其发生率、死亡率逐年攀升。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌85%,其早期手术后复发和转移的风险较高,进入中晚期阶段,患者对放化疗治疗的敏感性降低,导致其治疗效果不佳,死亡率也相对较高<sup>[1]</sup>。近年来,多重靶向治疗和以PD1/PD-L1为主的免疫治疗逐渐成为NSCLC治疗的重要手段,但据统计,5年生存率仍然较低,仅为15%<sup>[2]</sup>。深入研究NSCLC的发生和发病机制,寻找新的诊断标志物,对于改善其治疗和预后具有重要意义。研究显示,自噬作为一种n型程序性细胞死亡,通过调控蛋白质水平的变化,参与肿瘤细胞的增殖和死亡,与肿瘤的发生和发展紧密相关<sup>[3]</sup>。Beclin-1蛋白是自噬过程中的关键分子,它参与细胞自噬的诱导和调控。有报道显示,CPNE家族在肿瘤中也起着重要作用<sup>[4]</sup>。CPNE1蛋白是CPNE家族中最早发现的基因,是一种钙依赖的磷脂结合蛋白,参与多种细胞功能的调控。临床已证实,CPNE1蛋白和Beclin-1蛋白的异常表达存在于多种肿瘤中<sup>[5]</sup>。本研究探讨CPNE1蛋白和Beclin-1蛋白在NSCLC患者中的表达变化及其与临床分期、预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2019年4月至2022年1月我院收治的98例NSCLC患者。纳入标准:①经病理学、相关影像学等检查确诊为NSCLC,且符合《中国原发性肺癌诊疗规范》相关标准<sup>[6]</sup>;②术前未行新辅助化疗;③依从性较好;④临床资料完整;⑤患者及家属知晓,并签署同意书。排除标准:①既往接受化疗、放疗;②合并其他恶性肿瘤;③患有严重的心、肝、肾功能不全等疾病;④伴有精神类疾病。男73例,女25例,年龄(65.08±11.44)岁;依据国际肺癌协会(IASLC)第8版NSCLC TNM分期<sup>[7]</sup>:I期19例、II期21例、III期37例、IV期21例;病理类型:鳞癌41例,腺癌57例。穿刺取NSCLC患者肺癌组织作为NSCLC组,取距肺癌组织≥5cm的癌旁组织作为对照组。

表1 不同组织CPNE1蛋白、Beclin-1蛋白变化[n(%)]

组别	n	CPNE 1 蛋白		Beclin-1 蛋白	
		高表达	低表达	高表达	低表达
对照组	98	9(9.19)	89(90.81)	59(60.20)	39(39.80)
NSCLC 组	98	78(79.59)	20(20.41)	41(41.84)	57(58.16)
$\chi^2$		98.403		6.615	
P		<0.001		0.010	

**1.2 方法** 98例NSCLC患者均参考《非小细胞肺癌术后辅助治疗中国胸外科专家共识》<sup>[8]</sup>相关治疗方案于本院治疗。所有标本均经10%福尔马林固定,并随后经历脱水、石蜡包裹的步骤,4mm的连续切片处理。后行常规染色操作,随后采用Envision两步法免疫组织化学染色方法:先经过脱蜡、水化、高压修复,后用3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>灭活过氧化物酶,在低温4℃下持续24小时。用DAB染色方法对切片进行了进一步的染色处理,并在此过程中使用PBS作为空白对照。CPNE1蛋白、Beclin-1蛋白及免疫组化试剂盒购买于武汉博欧特生物科技有限公司。

结果判读:由两位资深病理科医师独立进行阅片,用双盲阅片评分。阅片过程中,随机选取了5个高倍视野(放大倍数×400),并在每个视野内计数了100个细胞。若两位医师在评分过程中存在争议,深入讨论和协商,最终达成一致的评分结果(评分A)。遵循以下明确的评分标准:阳性细胞占比不超过10%时,计为1分;阳性细胞占比11%~50%,计为2分;阳性细胞占比51%~75%,计为3分;阳性细胞占比超过75%,计为4分。低倍镜(放大倍数×100)下观察染色强度,制定单独评分标准(评分B):0分代表不染色,1分代表淡黄色,2分代表棕黄色,3分代表棕褐色。综合评分=A×B,综合评分≤3分为低表达,综合评分>3分则为高表达<sup>[9]</sup>。

随访:对患者及家属行2年门诊随访,询问出院后患者病情及生存情况,随访截止时间至2024年1月或患者死亡。同时远期疗效观察无进展生存期(PFS)与总生存期(OS)。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 23.0统计软件分析数据。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;生存分析采用Kaplan-Meier方法,行Log-rank检验;采用Cox比例风险模型分析NSCLC患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同组织CPNE1蛋白、Beclin-1蛋白变化** NSCLC组CPNE1蛋白高表达占比高于对照组,Beclin-1蛋白高表达占比低于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

**2.2 NSCLC组不同临床分期CPNE1蛋白、Beclin-1蛋白变化** NSCLC组III~IV期CPNE1蛋白高表达占比高于I~II期,Beclin-1蛋白高表达占

比低于 I ~ II 期 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 NSCLC 组不同临床分期 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白变化 [ $n(\%)$ ]

组别	n	CPNE 1 蛋白		Beclin-1 蛋白	
		高表达	低表达	高表达	低表达
I ~ II 期	40	24 (24.49)	16 (16.33)	29 (29.59)	11 (11.22)
III ~ IV 期	58	54 (55.10)	4 (4.08)	12 (12.24)	46 (46.94)
$\chi^2$		15.971		26.114	
P		<0.001		<0.001	

**2.3 NSCLC 组 PFS、OS 与 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白的关系** 随访结束,98 例 NSCLC 患者中位 PFS 为 9.26 个月,中位 OS 为 12.55 个月。NSCLC 组

CPNE 1 蛋白低表达者 PFS、OS 趋势优于高表达者; Beclin-1 蛋白高表达者 PFS、OS 趋势优于低表达者 ( $P < 0.05$ )。见图 1 ~ 图 4。

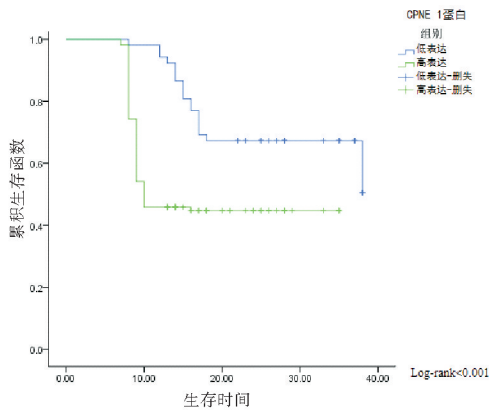


图 1 CPNE 1 蛋白 PFS(月)

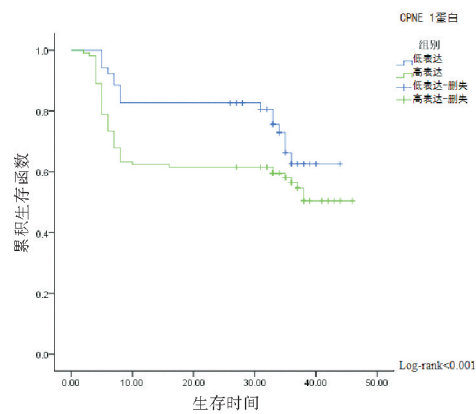


图 2 CPNE 1 蛋白 OS(月)

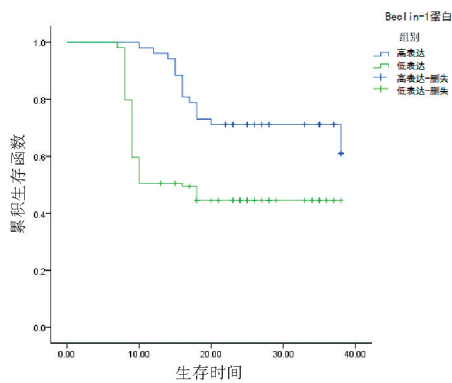


图 3 Beclin-1 蛋白 PFS(月)

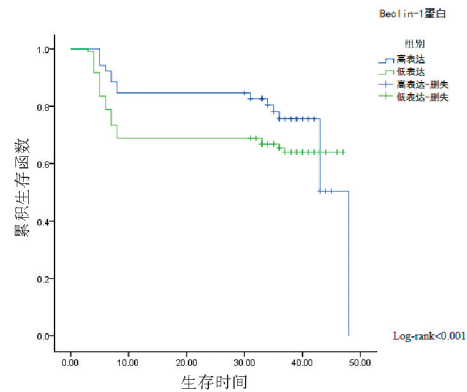


图 4 Beclin-1 蛋白 OS(月)

**2.4 分析影响 NSCLC 患者预后的单因素** 经 Cox 比例风险模型单因素分析,肿瘤临床分期越高、

CPNE 1 蛋白高表达、Beclin-1 蛋白低表达是影响 NSCLC 患者预后的单因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 NSCLC 患者 OS 的 COX 比例风险模型单因素分析

项目	$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$	P	HR	95% CI
年龄(<60 岁 vs $\geq 60$ 岁)	2.636	0.863	3.774	0.227	0.895	0.453 ~ 1.166
性别(女 vs 男)	0.756	0.742	3.592	0.146	0.739	0.156 ~ 1.043
吸烟(否 vs 是)	1.335	0.669	5.102	0.017	1.835	1.238 ~ 2.406
病理类型(鳞癌 vs 腺癌)	2.092	0.712	4.199	0.101	0.702	0.259 ~ 1.036
临床分期(I ~ II 期 vs III ~ IV 期)	0.606	0.805	5.770	<0.001	2.335	1.710 ~ 3.482
CPNE 1 蛋白(低表达 vs 高表达)	0.933	0.753	5.363	<0.001	3.543	2.105 ~ 5.660
Beclin-1 蛋白(高表达 vs 低表达)	0.625	0.802	5.380	<0.001	4.221	2.173 ~ 6.118

## 2.5 分析影响 NSCLC 患者预后的多因素

多因素分析显示临床分期、CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白

是影响 NSCLC 患者 OS 的预后危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 影响 NSCLC 患者 OS 的 COX 比例风险模型多因素分析

项目	$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$	$P$	HR	95% CI
吸烟(否 vs 是)	0.305	0.150	4.067	0.140	1.366	0.613 ~ 1.602
临床分期( I ~ II 期 vs III ~ IV 期)	0.393	0.131	9.015	0.006	1.476	1.130 ~ 2.241
CPNE 1 蛋白(低表达 vs 高表达)	0.878	0.197	19.843	<0.001	2.408	1.117 ~ 3.449
Beclin-1 蛋白(高表达 vs 低表达)	0.949	0.187	25.457	<0.001	2.583	1.710 ~ 3.986

## 3 讨论

细胞程序性死亡是维持体内环境稳定的核心机制,其中自噬与凋亡是最为普遍的两种形态。两者在肿瘤发展的不同阶段发挥着不同的作用。适度的自噬有助于抑制肿瘤的起始和进展,而过度的自噬可能为肿瘤细胞提供适应恶劣环境的能力,从而促进肿瘤的恶化。凋亡则经常作为肿瘤抑制机制的一环,因为它能够清除受损或变异的细胞,从而防止它们进一步演化为肿瘤<sup>[10]</sup>。Beclin-1 蛋白作为关键的调控分子,在自噬和凋亡中都发挥着重要作用;Beclin-1 蛋白在调控自噬体的形成和成熟方面发挥着关键作用,从而影响整个自噬过程<sup>[11]</sup>。此外,Beclin-1 蛋白还参与凋亡过程的调控,可与凋亡相关蛋白相互作用,影响凋亡信号的传导和执行。近期研究显示,Beclin-1 蛋白表达在胶质母细胞瘤、肝癌、膀胱癌、乳腺癌中均呈下调,可能与促进肿瘤细胞增殖和侵袭、加速肿瘤发展有关<sup>[12]</sup>。而据国外 6 项研究荟萃分析,在结肠癌中,Beclin-1 蛋白表达呈现上调的情况,可能与结肠癌的特殊生物学特性有关<sup>[13]</sup>。Beclin-1 蛋白表达与肿瘤发生发展的关系是一个复杂的问题,近年越来越多的研究关注 Beclin-1 蛋白在肺癌中的表达<sup>[14]</sup>。本研究显示,Beclin-1 蛋白高表达占比低于对照组,提示 Beclin-1 蛋白的表达与 NSCLC 发生发展可能存在一定的关联,原因可能是 Beclin-1 蛋白在 NSCLC 组织中表达受到抑制,导致细胞自噬和凋亡的调控失衡。另外,本研究分析 NSCLC 组不同临床分期的 Beclin-1 蛋白表达,结果可见 III ~ IV 期 Beclin-1 蛋白高表达占比低于 I ~ II 期,与景正全等研究报道一致<sup>[15]</sup>。随着临床分期的进展,Beclin-1 蛋白的表达水平进一步下降,笔者推测与 NSCLC 的恶性程度增加和预后不良有关。为了验证这一推测,本研究探讨了 NSCLC 组的 PFS、OS 与 Beclin-1 蛋白的关系,并采用 Cox 比例风险模型分析了影响 NSCLC 患者预后的因素,可见 NSCLC 组 Beclin-1 蛋白高表达者 PFS、

OS 趋势优于低表达者,且经 Cox 比例风险模型发现 Beclin-1 蛋白是影响 NSCLC 患者 OS 的预后危险因素,表明 Beclin-1 蛋白在 NSCLC 预后中起着重要作用,并为深入研究其在 NSCLC 发生发展中的作用机制提供了重要线索。而杜海磊等<sup>[16]</sup>认为 NSCLC 组织中 Beclin-1 高表达患者的总生存趋势优于低表达者,但两者差异无统计学意义,本研究与其结果有一定出入,可能是样本、实验方法、患者个体因素及治疗方案等存在差异。

CNPE 家族作为一类独特的磷脂结合蛋白,在细胞生物学中发挥着重要作用。近年来,多项研究揭示了 CNPE 家族在肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭以及血管生成等过程中扮演着重要角色<sup>[17]</sup>。CPNE 1 是 CNPE 家族的重要成员之一,具有独特的 A 结构域和 C 结构域,这些结构域赋予了 CPNE 1 与胞内相应蛋白质结合的能力,从而介导信号转导。同时 CPNE 1 通过其 A 结构域和 C 结构域与胞内相应蛋白质结合后,可以激活或抑制多条信号通路,调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等过程。目前 CPNE 1 在多种肿瘤中的表达及其与肿瘤发生发展的关系逐渐成为研究热点,但主要集中于前列腺癌、胃癌、骨肉瘤中,在国内中关于 CPNE 1 在 NSCLC 中的表达鲜少<sup>[18]</sup>。根据 Mottet 等的观点,CPNE 1 的高表达与前列腺癌患者的疾病分期及预后存在显著的关联<sup>[19]</sup>。在骨肉瘤中,CPNE 1 表达水平的降低能触发细胞凋亡过程,进而抑制骨肉瘤细胞的增殖和克隆形成<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,NSCLC 组 CPNE 1 蛋白高表达占比高于对照组,且 NSCLC 组 III ~ IV 期 CPNE 1 蛋白高表达占比高于 I ~ II 期,Oncomine 公共数据库中关于 CPNE 1 mRNA 在肺腺癌和鳞状细胞癌组织中的表达数据也显示<sup>[20]</sup>,与正常肺组织相比,CPNE 1 mRNA 在肺腺癌和鳞状细胞癌组织中的表达均显著上调,与本研究结果类似,提示 CPNE 1 蛋白在 NSCLC 发生发展中发挥重要作用,且与其临床分期相关。2019 年唐海成等学者发现 CPNE 1 蛋

自在 NSCLC 预后中有一定作用,但未对具体机制进行探讨<sup>[20]</sup>。本研究发现 NSCLC 组 CPNE 1 蛋白低表达者 PFS、OS 趋势优于高表达者,经 Cox 比例风险模型单因素分析,CPNE 1 蛋白高表达与 NSCLC 患者预后差显著相关;多因素分析显示 CPNE 1 蛋白是影响 NSCLC 患者 OS 的预后危险因素;提示 CPNE 1 蛋白的表达可能与 NSCLC 患者的预后密切相关,为 NSCLC 的预后评估和治疗提供了新的视角,但由于相关参考文献较少,后续仍需扩大样本量、行多中心进一步探讨 CPNE 1 蛋白影响 NSCLC 预后的具体机制。

综上所述,在 NSCLC 患者组织中 CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白分别呈高、低表达,CPNE 1 蛋白、Beclin-1 蛋白在 NSCLC 中的表达变化与其临床分期、预后存在一定的关联,为 NSCLC 的诊断和治疗提供了新的依据和思路。

#### 【参考文献】

- [1] 唐婧,张丽,王亮. 结核感染 T 细胞斑点试验在儿童肺结核诊断中价值的 Meta 分析[J]. 感染、炎症、修复,2018,19(1):12-18.
- [2] 王源,陈丹,孙建,等. 血清淀粉样蛋白 A 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断价值的 Meta 分析[J]. 感染、炎症、修复,2022,23(2):94-98.
- [3] 杨昕,刘芳,张继朋,等. Beclin-1、苯并咪唑出芽抑制解除同源物蛋白 1 在非小细胞肺癌中的表达及对预后的影响[J]. 癌症进展,2022,20(15):1597-1600.
- [4] Li J, Wang Y, Luo Y, et al. USP5-Beclin 1 axis overrides p53-dependent senescence and drives Kras-induced tumorigenicity[J]. Nat Commun, 2022,13(1):7799.
- [5] 胡饶,黄欢,李苑. Beclin1 和 PTEN 蛋白在结直肠癌中的表达及预后价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(13):3112-3117.
- [6] 梁颖. AME 指南解读 I《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》更新要点[J]. 临床与病理杂志,2015,35(4):543-544.
- [7] 张用,毕建平,皮国良,等. 国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(4):313-318.
- [8] 非小细胞肺癌辅助治疗胸外科共识专家组. 非小细胞肺癌术后辅助治疗中国胸外科专家共识(2018 版)[J]. 中国肺癌杂志,2018,21(10):731-737.
- [9] 张武通,韩健康,张海莲. SCCAg、EGFR 及 NSE 在非小细胞肺癌病情进展、预后预测中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1511-1514;1518.
- [10] 杨艳平,李丹荔,杨文芳. 健康教育联合系统化护理在肺癌化疗后骨髓抑制患者中的应用[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(1):91-93.
- [11] Rong Y, Fan J, Ji C, et al. USP11 regulates autophagy-dependent ferroptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury by deubiquitinating Beclin 1[J]. Cell Death Differ,2022,29(6):1164-1175.
- [12] 王现生,于红艳,郭小燕. 非小细胞肺癌组织中 TRIM59、p53 表达与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 局解手术学杂志,2023,32(1):9-14.
- [13] Kaur S, Changotra H. The beclin 1 interactome: Modification and roles in the pathology of autophagy-related disorders[J]. Biochimie, 2020,175:34-49.
- [14] 涂媛,章培,陈琼,等. FANCD2、PALB2 表达水平与非小细胞肺癌临床特征及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(18):88-95.
- [15] 景正全,吴大富,陈明. PD-L1、Beclin-1、P62 在 NSCLC 中的表达与复发转移的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):168-172.
- [16] 杜海磊,陈聆,罗方秀,等. Beclin-1 和 Bcl-2 表达与非小细胞肺癌患者病理特征及预后间关系的研究[J]. 诊断学理论与实践,2020,19(3):258-263.
- [17] Aksakal FI, Sisman T. Developmental toxicity induced by Cu(OH)2 nanopesticide in zebrafish embryos[J]. Environ Toxicol, 2020,35(12):1289-1298.
- [18] 任东旭,杨锦怡,夏阳. 全程护理干预在胸腔镜下肺癌手术患者护理中的应用效果[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(5):132-135.
- [19] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent [J]. Eur Urol, 2017,71(4):618-629.
- [20] 俞立奇,界中平,桑征,等. 罗哌卡因对 STZ 诱导的糖尿病大鼠胰岛素抵抗和肝肾损伤的保护作用[J]. 医学分子生物学杂志,2021,18(3):205-210.

(收稿日期:2024-02-27;修回日期:2024-04-16)

(本文编辑:林 赟)