

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 017

论著 · 临床

血清 FGL1、LncSChLAP1 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果及预后评估的价值

夏宁, 周泽军, 方申存, 王尊乔, 潘宴青



基金项目: 江苏省第十六批“六大人才高峰”高层次人才项目(Y Y-418); 南京市医学科技发展资金一般性课题(YKK17185)

作者单位: 210029 江苏省南京市胸科医院呼吸内科(夏宁、周泽军、方申存), 胸外科(王尊乔、潘宴青)

通信作者: 潘宴青, E-mail: yqpan0504@sina.com

【摘要】 目的 分析血清纤维蛋白样因子 1(FGL1)、长链非编码 RNA SChLAP1(LncSChLAP1) 评估接受免疫治疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC) 患者疗效及预后的价值。方法 选取 2019 年 4 月—2022 年 12 月南京市胸科医院呼吸内科诊治晚期 NSCLC 患者 98 例为 NSCLC 组, 均接受免疫检查点抑制剂治疗, 根据疗效分为有效亚组 74 例和无效亚组 24 例, 以同期医院健康体检者 50 例为健康对照组。酶联免疫吸附实验检测 NSCLC 患者血清 FGL1 水平, 实时荧光定量 PCR 检测血清 LncSChLAP1 水平; 多因素 Logistic 回归分析影响晚期 NSCLC 患者化疗疗效的因素; 受试者工作特征曲线分析血清 FGL1、LncSChLAP1 对晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的预测价值; Kaplan-Meier 曲线分析血清 FGL1、LncSChLAP1 对晚期 NSCLC 患者生存预后的影响。结果 血清 FGL1、LncSChLAP1 水平比较, NSCLC 组高于健康对照组 ($t/P = 57.365 / <0.001, 28.443 / <0.001$)。无效亚组 TNM 分期 IV 期比例、血清 FGL1、LncSChLAP1 水平高于有效亚组 ($\chi^2/P = 15.375 / <0.001, t/P = 35.077 / <0.001, 35.127 / <0.001$)。血清 FGL1、LncSChLAP1 高是影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.327(1.104 \sim 1.596), 1.415(1.094 \sim 1.829)$]; 血清 FGL1、LncSChLAP1 及两项联合的 AUC 分别为 0.856、0.792、0.905, 两者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 4.258/0.007, 5.119 / <0.001$)。FGL1 高、低表达组 1 年总体生存率分别为 22.92% (11/48)、60.00% (30/50), LncSChLAP1 高、低表达组 1 年总体生存率分别为 27.66% (13/47)、54.90% (28/51), FGL1 高表达组、LncSChLAP1 高表达组晚期 NSCLC 患者 1 年累积生存率分别低于 FGL1 低表达组、LncSChLAP1 低表达组 ($\chi^2/P = 14.180 / <0.001, 17.553 / <0.001$)。结论 晚期 NSCLC 患者血清 FGL1、LncSChLAP1 升高, 是新的评估晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效及生存预后的血清标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; 纤维蛋白样因子 1; 长链非编码 RNA SChLAP1; 免疫治疗; 疗效; 预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The value of serum FGL1 and LncSChLAP1 in the assessment of immune therapeutic effect and prognosis of advanced non-small cell lung cancer Xia Ning^{*}, Zhou Zejun, Fang Shencun, Wang Zunqiao, Pan Yanqing.^{*} Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Jiangsu Province, Nanjing 210029, China

Funding program: Jiangsu Province, the 16th Batch of "Six Talent Summits" High-level Talent Program (YY-418); Nanjing Medical Science and Technology Development Funds General Project (YKK17185)

Corresponding author: Pan Yanqing, E-mail: yqpan0504@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and prognostic evaluation value of fibrin like factor 1 (FGL1) and long chain non-coding RNA SChLAP1 (LncSChLAP1) in immunotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method** Ninety-eight patients with advanced NSCLC diagnosed and treated in the Department of Respiratory Medicine of Nanjing Chest Hospital from April 2019 to December 2022 were selected as the NSCLC group, all of them were treated with immune checkpoint inhibitors, and were divided into effective subgroups (74 cases) and ineffective subgroups (24 cases) according to the therapeutic efficacy, and 50 cases of those who had a healthy physical examination in hospitals during the same period of time were selected as the healthy control group. The NDT was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum FGL1 levels in NSCLC patients, and real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect serum LncSChLAP1 levels; multifactorial logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the efficacy of chemotherapy in patients with advanced NSCLC; subjects' work charac-

teristic curves were used to analyze the predictive value of serum FGL1 and LncSchLAP1 on the efficacy of immunotherapy in patients with advanced NSCLC. The predictive value of serum FGL1 and LncSchLAP1 on the survival and prognosis of advanced NSCLC patients was analyzed by Kaplan-Meier curve. **Results** The serum FGL1 and LncSchLAP1 levels were higher in the NSCLC group than in the healthy control group ($t/P = 57.365 / < 0.001, 28.443 / < 0.001$). The proportion of TNM stage IV, serum FGL1, and LncSchLAP1 levels were higher in the ineffective subgroup than in the effective subgroup ($\chi^2/P = 15.375 / < 0.001, t/P = 35.077 / < 0.001, 35.127 / < 0.001$). Serum FGL1 and LncSchLAP1 were independent risk factors affecting the efficacy of immunotherapy in patients with advanced NSCLC [$OR (95\% CI) = 1.327 (1.104 - 1.596), 1.415 (1.094 - 1.829)$]; serum FGL1, LncSchLAP1 and the AUC of the two combined were 0.856, 0.792, and 0.905, respectively, and the combination of the two was superior to the predicted efficacy of each one alone ($Z/P = 4.258 / 0.007, 25.119 / < 0.001$). The 1-year overall survival rates were 22.92% (11/48) and 60.00% (30/50) in the FGL1 high and low expression groups, respectively, and 27.66% (13/47) and 54.90% (28/51) in the LncSchLAP1 high and low expression groups, respectively, and the 1-year overall survival rates in the FGL1 high expression group and LncSchLAP1 high expression group and LncSchLAP1 high-expression group were lower than the 1-year cumulative survival rates of advanced NSCLC patients in the FGL1 low-expression group and the LncSchLAP1 low-expression group, respectively ($\text{Log-Rank } \chi^2/P = 14.180 / < 0.001, 17.553 / < 0.001$). **Conclusion** Elevated serum FGL1 and LncSchLAP1 in patients with advanced NSCLC are new serum markers for evaluating the efficacy of immunotherapy and survival prognosis in patients with advanced NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Fibrin-like factor 1; Long chain non-coding RNA SchLAP1; Immunotherapy; Efficacy; Prognosis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的85%^[1]。NSCLC起病隐匿,许多患者确诊时已为晚期。晚期NSCLC的治疗包括化疗、分子靶向治疗及免疫治疗等,特别是免疫治疗是近年来晚期NSCLC的重要治疗进展^[2-3]。纤维蛋白样因子1(fibrinogen like protein 1, FGL1)是纤维蛋白原家族成员,具有促进细胞增殖和代谢的生物学作用^[4]。研究证实,FGL1是淋巴细胞活化基因3的一种新出现的检查点配体,以FGL1为靶点的免疫治疗是下一代免疫检查点抑制剂研发的方向^[5]。长链非编码RNA SchLAP1(long non-coding RNA SchLAP1, LncSchLAP1)编码基因位于2q31.3。研究报道,LncSchLAP1在前列腺癌、膀胱癌等恶性肿瘤中表达升高,介导肿瘤细胞的恶性增殖、转移及耐药性形成^[6-7]。为此,本研究通过检测接受免疫治疗的晚期NSCLC患者血清FGL1、LncSchLAP1水平,分析两者对治疗疗效及预后的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年4月—2022年12月南京市胸科医院呼吸内科诊治晚期NSCLC患者98例为NSCLC组,男62例,女36例,年龄34~81(65.24±7.29)岁,有吸烟史35例;病理类型:肺腺癌60例,肺鳞癌38例;TNM分期:Ⅲb期58例,Ⅳ期40例;肿瘤分化程度:高分化30例,中分化44例,低分化24例;免疫治疗线数:一线52例,二线30例,三线及以上16例。选取医院同期健康体检者50例作为健康对照组,

男30例,女20例,年龄32~79(64.97±8.06)岁;有吸烟史15例。2组入选者性别、年龄及吸烟史比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2023-KL003-01),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄大于18岁;②经病理组织学确诊为晚期NSCLC患者,TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期;③美国东部肿瘤协作组体能状态评分介于0~2分;④临床资料完整;⑤有CT或MR可测量的病灶。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②不能耐受免疫治疗;③合并严重肝肾疾病或自身免疫性疾病;④合并驱动基因突变者,包括表皮生长因子受体基因、间变性淋巴瘤激酶基因及C-Ros原癌基因1等。

1.3 治疗方法 晚期NSCLC患者均接受化疗联合程序性死亡因子1(programmed death-1, PD-1)单抗治疗。化疗:采用顺铂或卡铂联合白蛋白紫杉醇或培美曲塞二钠化疗。(1)培美曲塞二钠+铂类:每个治疗周期第1d,给予顺铂或卡铂75 mg/m²,培美曲塞二钠500 mg/m²,21d为1个治疗周期;(2)白蛋白紫杉醇+铂类:每个治疗周期第1d,给予白蛋白紫杉醇175 mg/m²,顺铂或卡铂75 mg/m²,21d为1个周期。共化疗4个周期后评估疗效。PD-1单抗选用纳武单抗3 mg/kg,14d为1个周期;派姆单抗2 mg/kg,21d为1个周期,至少接受2个周期PD-1单抗治疗。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 血清FGL1、LncSchLAP1检测:患者于入院后

次日清晨、健康对照组体检日采取空腹肘静脉血 5 ml, 室温静置 1 h 后, 离心留取上层血清, 将血清分为 2 份, 一份采用酶联免疫吸附实验检测血清 FGL1 水平, 另一份采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncSchLAP1 水平。酶联免疫吸附实验步骤按照人 FGL1 ELISA 试剂盒说明书(购自上海江莱生物科技公司, 货号 JL47875-96T) 进行, 终止反应后酶标仪(购自美国伯乐公司, 型号 imark168130) 检测 450 nm 处的吸光度值, 根据标准曲线计算样品的 FGL1 浓度值; 采用 TRIzol 法提取血清总 RNA, 将血清总 RNA 逆转录为 cDNA 后, 进行后续实时荧光定量 PCR 反应(ABI 7500 实时荧光定量检测系统购自美国 ABI 公司), SYBR GREEN MIX 试剂购自北京素来宝神五谷科技公司, 货号 SR1110。引物由上海生工生物公司设计合成。引物序列: LncSchLAP1 上游: 3'-CATATAACCCCGT-CAACGCAG-5', 下游: 3'-GCAGCCGCCACAAACAT-AC-5', GAPDH 上游: 3'-CCCGAGAGGTCTTTTTC-CGAG-5', 下游: 3'-CCAGCCCATGATGGTTCTGAT-5'。反应体系: cDNA 1 μl, 上下游引物各 1 μl, SYBR GREEN MIX 10 μl, DEPC 水 7 μl。反应程序: 预变性 94℃ 5 min、94℃ 30 s, 60℃ 退火 30 s, 70℃ 延伸 10 s, 共 40 个循环。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法表示 LncSchLAP1 的相对表达量。以 NSCLC 组患者血清 FGL1、LncSchLAP1 的平均值 48.68 μg/L、2.47 为临界值, 分为 FGL1 高表达亚组 ($\geq 48.68 \mu\text{g/L}$, $n = 48$) 和低表达亚组 ($< 48.68 \mu\text{g/L}$, $n = 50$), LncSchLAP1 高表达亚组 (≥ 2.47 , $n = 47$) 和低表达亚组 (< 2.47 , $n = 51$)。

1.4.2 随访: 晚期 NSCLC 患者治疗结束后采用电话和门诊相结合的方式定期回访, 每月随访 1 次, 连续随访 1 年。随访内容包括有无肿瘤复发转移, 死亡及死亡原因等。随访终止时间为 2023 年 1 月。随访终点为随访时间结束或患者发生肿瘤相关死亡。

1.5 疗效评价 治疗前及治疗结束后行胸 CT 检查, 参考实体瘤疗效评价标准 1.1 评估疗效^[8]: 完全缓解 (CR): 所有靶病灶消失; 部分缓解 (PR): 所有靶病灶直径的总和与基线相比至少减少 30%; 疾病进展 (PD): 与基线靶病灶直径和最小值相比, 所有靶病灶直径的总和至少增加 20% 或出现新病灶; 疾病稳定 (SD): 与靶病灶直径和最小值相比, 既达不到部分缓解标准、也达不到疾病进展标准。将 CR + PR + SD 者分为有效亚组 ($n = 74$), PD 者分为无效亚组 ($n = 24$)。

1.6 统计学方法 利用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数/率

(%) 表示, 组间比较采用卡方检验; 多因素 Logistic 回归模型分析影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的因素; 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 FGL1、LncSchLAP1 水平对免疫治疗疗效的评估价值; Kaplan-Meier 曲线 (Log-Rank 检验) 比较不同 FGL1、LncSchLAP1 水平对晚期 NSCLC 患者预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FGL1、LncSchLAP1 比较 NSCLC 组血清 FGL1、LncSchLAP1 水平分别为 (48.68 ± 6.65) μg/L、(2.47 ± 0.36), 高于健康对照组的 (9.15 ± 2.01) μg/L、(0.94 ± 0.17), 差异具有统计学意义 ($t = 57.365$ 、 28.443 , P 均 < 0.001)。

2.2 2 亚组患者临床资料比较 晚期 NSCLC 患者免疫治疗后, CR 者 0 例, PR 者 34 例, SD 者 40 例, PD 者 24 例。无效亚组 TNM 分期 IV 期比例、血清 FGL1、LncSchLAP1 水平高于有效亚组, 差异具有统计学意义 (P 均 < 0.01)。2 亚组患者的性别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤分化程度、免疫治疗线数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 无效亚组、有效亚组患者在临床/病理特征中的差异比较
Tab. 1 Comparison of differences in clinical/pathologic characteristics between patients in the null and valid subgroups

项 目	例数	有效亚组 ($n = 74$)	无效亚组 ($n = 24$)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	62	48 (64.86)	14 (58.33)	0.333 0.564
	女	36	26 (35.14)	10 (41.67)	
年龄 [例 (%)]	<60 岁	42	29 (39.19)	13 (54.17)	1.660 0.198
	≥ 60 岁	56	45 (60.81)	11 (45.83)	
吸烟史 [例 (%)]	有	35	23 (31.08)	12 (50.00)	2.825 0.093
	无	63	51 (68.92)	12 (50.00)	
病理类型 [例 (%)]	腺癌	60	49 (66.22)	11 (45.83)	3.172 0.075
	鳞癌	38	25 (33.78)	13 (54.17)	
TNM 分期 [例 (%)]	IIIb 期	58	52 (70.27)	6 (25.00)	15.375 <0.001
	IV 期	40	22 (29.73)	18 (75.00)	
肿瘤分化程度 [例 (%)]	高分化	30	24 (32.43)	6 (25.00)	0.515 0.773
	中分化	44	32 (43.24)	12 (50.00)	
	低分化	24	18 (24.32)	6 (25.00)	
免疫治疗线数 [例 (%)]	一线	52	30 (32.43)	10 (25.00)	0.010 0.995
	二线	30	25 (43.24)	8 (50.00)	
	\geq 三线	16	19 (24.32)	6 (25.00)	
FGL1 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)		40.16 ± 6.51	74.95 ± 7.35	35.077	<0.001
LncSchLAP1 ($\bar{x} \pm s$)		2.02 ± 0.33	3.86 ± 0.40	35.127	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的因素 以晚期 NSCLC 患者的免疫治疗疗效为因变量 (1 = 无效, 0 = 有效), 以血清 FGL1

(原值录入)、LncSchLAP1(原值录入)水平为自变量,以 TNM 分期(1 = IV 期,0 = III b 期)为协变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 FGL1、LncSchLAP1 升高是影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的独立危险因素($P < 0.01$),见表 2。

表 2 影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multifactorial Logistic regression analysis of factors affecting the efficacy of immunotherapy in advanced NSCLC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
FGL1 高	0.183	0.064	9.063	<0.001	1.327	1.104 ~ 1.596
LncSchLAP1 高	0.347	0.131	7.016	<0.001	1.415	1.094 ~ 1.829

2.4 血清 FGL1、LncSchLAP1 及两项联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的价值 绘制血清 FGL1、LncSchLAP1 及两项联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 FGL1、LncSchLAP1 及两项联合的 AUC 分别为 0.856、0.792、0.905,两者联合优于各自单独预测效能,差异具有统计学意义($Z/P = 4.258/0.007$ 、 $5.119/ < 0.001$),见表 3、图 1。

表 3 血清 FGL1、LncSchLAP1 及两项联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的预测价值

Tab. 3 Predictive value of serum FGL1, LncSchLAP1 and the combination of both on the efficacy of immunotherapy in patients with advanced NSCLC

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
FGL1	49.37 $\mu\text{g/L}$	0.856	0.801 ~ 0.896	0.781	0.775	0.556
LncSchLAP1	2.35	0.792	0.754 ~ 0.840	0.742	0.830	0.572
两项联合		0.905	0.862 ~ 0.954	0.913	0.750	0.663

2.5 血清 FGL1、LncSchLAP1 对晚期 NSCLC 患者生存预后的影响 98 例晚期 NSCLC 患者随访中死亡 57 例,无失访,1 年总体生存率为 41.84% (41/98)。FGL1 高、低表达组 1 年总体生存率分别为 22.92% (11/48)、60.00% (30/50)。LncSchLAP1 高、低表达组 1 年总体生存率分别为 27.66% (13/47)、54.90% (28/51)。FGL1 高表达组、LncSchLAP1 高表达组晚期 NSCLC 患者 1 年累积生存率分别低于 FGL1 低表达组、LncSchLAP1 低表达组,差异均有统计学意义($\chi^2/P = 14.180/ < 0.001$ 、 $17.553/ < 0.001$),见图 2。

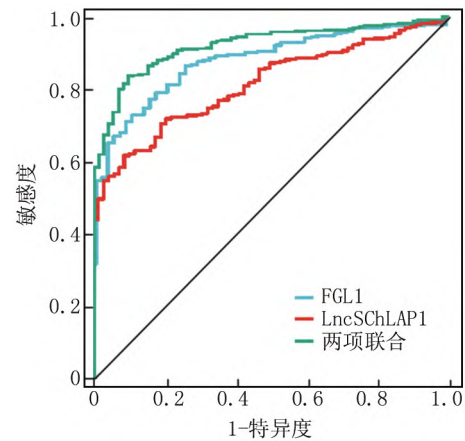


图 1 血清 FGL1、LncSchLAP1 预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的价值 ROC 曲线

Fig. 1 Serum FGL1, LncSchLAP1 value ROC curves for predicting immunotherapy efficacy in patients with advanced NSCLC

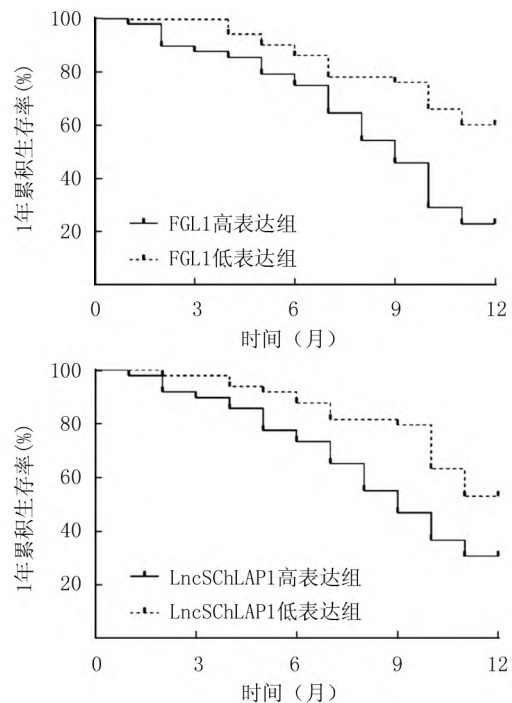


图 2 血清 FGL1、LncSchLAP1 对晚期 NSCLC 患者生存预后的影响

Fig. 2 Effect of serum FGL1, LncSchLAP1 on survival prognosis of patients with advanced NSCLC

3 讨论

晚期 NSCLC 的治疗方式包括放化疗、靶向治疗及免疫治疗等。酪氨酸激酶抑制剂等分子靶向治疗延长了驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者的生存期,但对于多数驱动基因突变阴性或携带少见突变的晚期

NSCLC 患者靶向治疗获益有限^[9]。近年来以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗为驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者带来了机遇和挑战。肿瘤组织中 PD-1 或 PD-L1 的表达可作为免疫治疗疗效的评估指标,但受癌细胞异质性、动态进化性及组织取样等的限制,其并不能准确预测免疫治疗的疗效^[10]。因此,寻找能够预测免疫治疗疗效的标志物,对于锁定免疫治疗获益最佳的人群,降低免疫相关不良反应的发生,具有重要临床意义。

FGL1 编码基因位于人染色体 8p22 区域,属于纤维蛋白原家族成员,在肝脏损伤后分泌增多,参与促进肝细胞有丝分裂再生及新陈代谢等过程。近年来发现,FGL1 在肾癌、胃癌等恶性肿瘤中表达升高^[11-12],能促进肿瘤细胞增殖、转移及免疫逃逸,导致肿瘤的进展。本研究中,晚期 NSCLC 患者血清 FGL1 升高,提示 FGL1 与 NSCLC 的肿瘤发生有关。NSCLC 中 FGL1 的表达升高与转录调控异常有关。研究表明,肺腺癌中转录因子 YY1 能够结合 FGL1 启动子区域,促进 FGL1 的表达,进而导致肿瘤细胞的过度增殖^[13]。另外,FGL1 还能诱导肺肿瘤细胞上皮间质转化及肿瘤血管生成,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[14]。本研究表明,无效亚组血清 FGL1 水平较高,提示血清 FGL1 水平有助于评估免疫治疗的疗效。分析其原因,PD-1 单抗治疗的机制是通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,恢复 CD8⁺T 淋巴细胞的正常免疫功能,但 CD8⁺T 淋巴细胞表面尚存在如 FGL1、TIGIT 等其他共抑制分子的配体。研究表明,对于 FGL1 表达升高的晚期 NSCLC 患者,FGL1 能够结合 CD8⁺T 淋巴细胞表面的 LAG3 配体,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的肿瘤杀伤效应,导致肿瘤免疫逃逸^[4]。因此,血清 FGL1 水平升高的晚期 NSCLC 患者对以 PD-1 为靶点的免疫抑制剂治疗疗效较差,对于指导临床医生治疗方案具有重要意义。有学者研究发现,以 PD-L1 和 FGL1 为双靶向免疫治疗能够增加肿瘤微环境中 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞的浸润,增强机体抗肿瘤的免疫功能^[15]。本研究中,血清 FGL1 高表达的晚期 NSCLC 患者生存预后较差,提示血清 FGL1 是新的评估晚期 NSCLC 患者预后的肿瘤标志物。分析原因,一方面是 FGL1 的表达上调增强肺肿瘤细胞的增殖及侵袭能力,肿瘤恶性程度高,疾病进展快,导致患者不良预后。另一方面,FGL1 还能促进肿瘤细胞上皮间质转化形成,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞对吉非替尼等靶向药物治疗的耐药性形成,导致患者不良预后^[16]。

LncSChLAP1 是一种长链非编码 RNA,参与染色

质重塑和核小体修饰、mRNA 的选择性剪接及转录激活等多种生物学过程^[17]。研究表明,前列腺癌中 Lnc-SChLAP1 通过与果蝇 zeste 基因增强子同源物 2 相互作用,促进组蛋白 H2K27 甲基化修饰,促进前列腺癌细胞的增殖、迁移^[18]。本研究中,晚期 NSCLC 患者血清 LncSChLAP1 升高,提示 LncSChLAP1 可能参与 NSCLC 的肿瘤进展。研究表明,SChLAP1 能与异质性胞核核糖核蛋白 L 结合,抑制肌动蛋白 $\alpha 4$ 蛋白的蛋白酶体降解,激活核因子 κB ,促进肿瘤恶性增殖及转移^[19]。本研究中,免疫治疗无效亚组血清 SChLAP1 水平较高,提示血清 SChLAP1 水平有助于评估晚期 NSCLC 患者免疫治疗的疗效。分析其机制,SChLAP1 能够直接与 AU 碱基富集元件 RNA 结合因子 1 相互作用,拮抗其与 PD-L1 mRNA 3' 非编码区结合,增加 PD-L1 mRNA 的稳定性和表达,抑制 CD8⁺T 细胞的肿瘤杀伤功能,导致肿瘤免疫逃逸,另外,PD-L1 的异常表达升高能够诱导肿瘤特异性 CD8⁺T 淋巴细胞的凋亡及耗竭,免疫效应分子如干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 等分泌水平下降,降低 PD-1 单抗治疗的疗效^[20-22]。另外,SChLAP1 的表达升高还能够增加肿瘤基因组的不稳定性,增加肿瘤组织的异质性,进而降低化疗及免疫治疗的疗效^[23]。本研究中,血清 SChLAP1 高表达的晚期 NSCLC 患者生存预后较差,表明 SChLAP1 是新的评估晚期 NSCLC 患者预后的血清标志物。笔者分析,SChLAP1 高表达的 NSCLC 肿瘤增殖及转移能力强,对免疫治疗、化疗等治疗敏感性较差,这些因素均会导致患者不良生存预后。

本研究中,血清 FGL1、LncSChLAP1 联合判断晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的敏感度和特异度为 0.913、0.750,提示 FGL1、LncSChLAP1 是新的评估 NSCLC 患者免疫治疗疗效的血清标志物。临床医生可根据血清 FGL1、LncSChLAP1 水平,筛选出对免疫治疗敏感的晚期 NSCLC 患者进行治疗,减少免疫治疗的毒副作用,降低医疗成本,改善患者临床预后。另外,本研究中无效亚组 TNM 分期 IV 期比例较高。笔者分析,较高的 TNM 分期提示晚期 NSCLC 患者肿瘤负荷大、肿瘤异质性较高,潜在的驱动基因比例增加,进而导致肿瘤对化疗耐药性形成,导致化疗疗效降低。

综上所述,晚期 NSCLC 患者血清 FGL1、Lnc-SChLAP1 升高,是影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效的独立危险因素,两者联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效具有较高的预测价值。血清 FGL1、Lnc-SChLAP1 高表达晚期 NSCLC 患者生存预后较差,有助于晚期 NSCLC 患者生存预后的评估。本研究的不足

在于未能对不同免疫治疗疗效的晚期 NSCLC 患者肿瘤微环境的差异进行基础研究,以 FGL1、LncSchLAP1 为靶点的临床治疗能否成为改善免疫治疗疗效的新的治疗方案,值得今后深入研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

夏宁: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 周泽军: 进行统计学分析, 分析试验数据, 论文撰写; 方申存: 课题设计, 论文修改; 王尊乔: 实施研究过程, 分析试验数据, 资料搜集整理; 潘宴青: 提出研究思路, 论文审核

参考文献

[1] Bade BC, Dela CC. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.

[2] 姚舒洋, 张毅. EGFR 敏感突变 PD-L1 阳性晚期非小细胞肺癌治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2021, 30(4): 309-312. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.04.A010.

[3] 苏春霞, 周彩存. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状及未来方向 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 478-486. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.002.

[4] 刘嘉庆, 龙焕屏, 于洋洋, 等. 肺腺癌组织 FGL1 表达及其对肺腺癌放射敏感性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3968-3970. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.18.049.

[5] Qian W, Zhao M, Wang R, et al. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 147-156. DOI: 10.1186/s13045-021-01161-8.

[6] Huang K, Tang Y. SchLAP1 promotes prostate cancer development through interacting with EZH2 to mediate promoter methylation modification of multiple miRNAs of chromosome 5 with a DNMT3a-feed-back loop [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 188-195. DOI: 10.1038/s41419-021-03455-8.

[7] Zhang J, Shi Z, Nan Y, et al. Inhibiting malignant phenotypes of the bladder cancer cells by silencing long noncoding RNA SchLAP1 [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(5): 711-716. DOI: 10.1007/s11255-016-1230-2.

[8] Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee [J]. Eur J Cancer, 2016, 62(7): 132-137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.

[9] 李娜, 徐艳珺, 范云. BRAF 突变晚期 NSCLC 的靶向和免疫治疗研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(10): 714-722. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.29.

[10] 朱艳, 王瑞凯, 李阿敏, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者对 CEA 等标志物表达的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 982-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.003.

[11] Lv Z, Cui B, Huang X, et al. FGL1 as a novel mediator and biomarker of malignant progression in clear cell renal cell carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11(6): 7568-7573. DOI: 10.3389/fonc.2021.756843.

[12] Zhang Y, Qiao HX, Zhou YT, et al. Fibrinogen-like-protein 1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer and is associated with poor prognosis [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1465-1472. DOI: 10.3892/mmr.2018.9097.

[13] Tang XY, Xiong YL, Zhao YB, et al. Dual immunological and proliferative regulation of immune checkpoint FGL1 in lung adenocarcinoma: The pivotal role of the YY1-FGL1-MYH9 axis [J]. Front Immunol, 2022, 13(9): 1014-1023. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1014053.

[14] Yan Q, Lin HM, Zhu K, et al. Immune checkpoint FGL1 expression of circulating tumor cells is associated with poor survival in curatively resected hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12(9): 8102-8019. DOI: 10.3389/fonc.2022.810269.

[15] Wan WJ, Huang G, Wang Y, et al. Coadministration of iRGD peptide with ROS-sensitive nanoparticles co-delivering siFGL1 and siPD-L1 enhanced tumor immunotherapy [J]. Acta Biomater, 2021, 136(6): 473-484. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.09.040.

[16] Sun C, Gao W, Liu J, et al. FGL1 regulates acquired resistance to gefitinib by inhibiting apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 210-219. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.09.040.

[17] Raab JR, Smith KN, Spear CC, et al. SWI/SNF remains localized to chromatin in the presence of SCHLAP1 [J]. Nat Genet, 2019, 51(1): 26-29. DOI: 10.1038/s41588-018-0272-z.

[18] Huang K, Tang Y. SchLAP1 promotes prostate cancer development through interacting with EZH2 to mediate promoter methylation modification of multiple miRNAs of chromosome 5 with a DNMT3a-feed-back loop [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 188-197. DOI: 10.1038/s41419-021-03455-8.

[19] Ji J, Xu R, Ding K, et al. Long noncoding RNA SchLAP1 forms a growth-promoting complex with hnrnp1 in human glioblastoma through stabilization of ACTN4 and activation of NF- κ B signaling [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6868-6881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0747.

[20] Du Z, Niu S, Wang J, et al. SchLAP1 contributes to non-small cell lung cancer cell progression and immune evasion through regulating the AUF1/PD-L1 axis [J]. Autoimmunity, 2021, 54(4): 225-233. DOI: 10.1080/08916934.2021.1913582.

[21] 范俊瑾, 樊改荣, 孙伟. 纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊对晚期 NSCLC 患者免疫功能及 LDH、NLR 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 630-635. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.013.

[22] 卢子龙. 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 311-316. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.022.

[23] Spratt DE. Convergence of genomic instability and SchLAP1: weathering the storm of intraductal carcinoma of the prostate [J]. Eur Urol, 2017, 72(5): 675-676. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.015.

(收稿日期: 2023-09-12)