

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-009

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

TIMP-1、TIMP-2 与 NSCLC 患者病情进展及预后的关联

安艳琰¹, 方圆²

(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院普通外科三病区, 南阳 473000; 2. 商丘市第一人民医院肿瘤科, 商丘 476000)

摘要 **目的** 分析基质金属蛋白酶抑制物 1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶抑制物 2 (TIMP-2) 与肺癌患者病情进展及预后的关联。**方法** 选取 86 例非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者, 依据病灶是否发生转移将其分为转移组 36 例, 未转移组 50 例, 归纳肺癌患者病灶转移的危险因素, 分析 TIMP-1、TIMP-2 与肺癌患者肿瘤标志物水平间的相关性, 及对肺癌患者不良预后的预测效能。**结果** Logistic 多因素回归分析结果显示, 年龄 > 65 岁、合并吸烟史、术后未接受辅助治疗、TIMP-1 ≥ 5.00 ng/mL、TIMP-2 ≤ 90.00 ng/mL、CEA ≥ 20.00 μ g/L、SCC-Ag ≥ 10.00 ng/mL、Cy211 ≥ 20.00 ng/mL 为肺癌患者病灶转移的危险因素 ($P < 0.05$)。经 Spearman 相关性系数检验, 发现 TIMP-1 与 CEA、SCC-Ag、Cy211 正相关, TIMP-2 与 CEA、SCC-Ag、Cy211 负相关 ($P < 0.05$); 经 ROC 曲线分析, TIMP-1 对肺癌不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 85.49%、79.23%, 截断值为 5.45 ng/mL, AUC 为 0.861; TIMP-2 对肺癌不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 82.41%、75.42%, 截断值为 94.47 ng/mL, AUC 为 0.858。**结论** 动态监测 TIMP-1、TIMP-2 能实现对 NSCLC 患者不良预后的早期预测。

关键词: 肺癌; 基质金属蛋白酶抑制物; 肿瘤标志物; 病情进展; 预后情况

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0064-07

Association between TIMP-1, TIMP-2 and the progression and prognosis of NSCLC patients

AN Yanyan¹, FANG Yuan²

(1. Department of Biliary Tract Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China;

2. Department of Oncology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China)

Abstract **Objective** To analyze the correlation between matrix metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) and matrix metalloproteinase inhibitor 2 (TIMP-2) with the progression of lung cancer patients and their predictive efficacy for poor prognosis. **Methods** 86 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients were divided based on lesion metastasis into the metastatic group (36 cases) and non-metastatic group (50 cases). General and clinical data were compared, and risk factors for lesion metastasis were analyzed using univariate analysis and logistic regression. The correlation

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ2021001341)。

第一作者: 安艳琰, 本科, 医师, 研究方向为肺癌疾病的诊治, anyanyan1991@126.com。

between TIMP-1, TIMP-2, and tumor biomarker levels was assessed using the Spearman correlation coefficient. The predictive efficacy of TIMP-1 and TIMP-2 was verified by drawing receiver operating characteristic (ROC) curves and calculating the area under the curve (AUC). **Results** Statistical univariate analysis revealed that male patients, aged ≥ 65 years, with a history of smoking, and those who did not receive adjuvant treatment after surgery, where TIMP-1 ≥ 5.00 ng/mL, TIMP-2 ≤ 90.00 ng/mL, CEA ≥ 20.00 $\mu\text{g/L}$, SCC-Ag ≥ 10.00 ng/mL, and Cy211 ≥ 20.00 ng/mL, were more likely in the metastatic group than in the non-metastatic group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis identified these factors as significant risks for lesion metastasis. Spearman correlation tests showed TIMP-1 was positively correlated with CEA, SCC-Ag, and Cy211, whereas TIMP-2 was negatively correlated ($P < 0.05$). According to Roc curve analysis, the sensitivity and specificity of TIMP-1 in predicting poor prognosis of lung cancer were 85.49% and 79.23%, respectively, with a cut-off value of 5.45 ng/mL and an AUC of 0.861. The sensitivity and specificity of TIMP-2 IN predicting poor prognosis of lung cancer were 82.41% and 75.42%, respectively, with a cut-off value of 94.47 ng/mL and an AUC of 0.858. **Conclusion** Assessing TIMP-1 and TIMP-2 levels can facilitate early prediction of poor prognosis in NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; matrix metalloproteinase inhibitors; tumor markers; disease progression; prognostic situation

肺癌为临床常见恶性肿瘤之一,依据组织学形态不同,主要被分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两种,其中NSCLC占比约为85%,为其常见病理类型。相关流行病学研究^[1-2]结果表明,近年来肺癌的发病率、死亡率均呈逐步上升趋势,中老年男性群体为发病的高危群体。针对早期肺癌,临床多以根治性手术为主要治疗措施,全胸腔镜手术及小切口开胸术均为其常见术式。但此病起病隐匿,多数患者就诊时病情已进展至中晚期,部分患者经手术治疗后短期病情复发风险较高。早期诊断NSCLC,并对病情转归进行综合评估可一定程度上指导临床治疗,对增加患者临床受益也有重要意义^[3-4]。NSCLC患者的预后与其肿瘤细胞是否存在侵袭、转移密切相关。相关研究^[5-6]结果表明,基质外金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种广泛存在细胞因子中的蛋白质水解酶,可通过调节机体免疫、炎症反应而参与多种肿瘤的生长、侵袭及转移。基质金属蛋白抑制物(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)为MMPs的天然抑制物,可通过下调MMPs而阻断细胞增殖、生长,对预防相关疾病或抑制病情进展均有重要意义。现阶段临床尚未提出可预测NSCLC病情进展及不良预后

的敏感因子,本研究旨在分析TIMP-1、TIMP-2与NSCLC患者病情进展的相关性及对不良预后的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2023年6月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的86例NSCLC患者,入组患者中男45例,女41例;年龄45~75岁,平均(55.3 \pm 5.4)岁;病程3~6年,平均(4.6 \pm 1.2)年;其中52例合并吸烟史;36例病灶位于上肺叶,50例位于下肺叶;46例为肺鳞癌,40例为肺腺癌。病理分期:I期28例,II~III期58例。48例术后接受辅助治疗。依据病灶是否发生转移将其分为转移组36例,未转移组50例。本研究已获得南阳医学高等专科学校第一附属医院医学伦理委员会审核批准(批准号:NY026172-2024)。

纳入标准:①均诊断为肺癌,病理类型证实为NSCLC^[7];②入院时卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)^[8]均 ≥ 70 分,预计生存周期 > 1 年;③符合根治术指征,且已接受相关手术治疗;④临床资料完整可供查阅,患者本人已充分了解研究内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①晚期肺癌;②伴肺气肿、肺栓塞、胸腔积液、大咯血等肺部并发症;③有精神疾病或先天性认知障碍;④临床资料缺失。

1.2 方法

TIMP-1、TIMP-2 检测方法:入院后采集 2 mL 外周静脉血为检测样本,加入 EDTA 进行抗凝后,按转速 3 000 r/min(半径 0.5 cm)离心 5 min 获取血清样本,经酶联免疫吸附试验法检测血清中 TIMP-1、TIMP-2 水平。①分别将样本加入空白孔、标准孔、待测样品孔,在酶标包被板上将标准品蛋白质抗体稀释后加样至酶标板孔底部;②采用封板膜封板后于 37 °C 下温育 30 min,将浓缩洗涤液稀释后备用洗涤,揭掉封板膜并弃去液体后甩干,加入洗涤液静置 30 s 后弃去,循环 5 次后拍干;③除空白孔外,在其余每孔加入酶标试剂,并参考上述步骤进行温育、洗涤,后在每孔加入显色剂并轻轻震荡混匀,在 37 °C 下避光显色 15 min;④在每孔加入终止液终止反应,将空白孔调零后,在 450 nm 波长下依次测量各孔吸光度。

1.3 观察指标

①比较两组的一般资料、临床资料。一般资料包括性别、年龄、病程、是否合并吸烟史、病灶位置(上肺叶、下肺叶)、病理类型(肺鳞癌、肺腺癌)、病理分期(I期,II~III期),术后是否接受辅助治疗。临床资料包括 TIMP-1、TIMP-2 以及血清肿瘤标志物,如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、鳞状上皮细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen,SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段抗

原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen21-1,Cy211)。②归纳 NSCLC 患者病灶转移的危险因素,分析 TIMP-1、TIMP-2 与肺癌患者肿瘤标志物水平间的相关性及对不良预后的预测效能,存在病灶转移时认为 NSCLC 患者预后不良。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。经 Spearman 相关性系数检验血清 TIMP-1、TIMP-2 与 NSCLC 患者肿瘤标志物水平间的相关性,当 $P < 0.05$ 表示二者相关, $r < 0$ 表示负相关, $0 < r < 1$ 表示正相关。通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线验证血清 TIMP-1、TIMP-2 对 NSCLC 患者不良预后的预测效能,当曲线下面积(area under curve,AUC) > 0.85 时,表示具有较高预测效能。

2 结果

2.1 NSCLC 患者不良预后的单因素分析

经单因素分析结果显示,转移组患者中男性、年龄 > 65 岁、合并吸烟史、下肺叶肿瘤、肺腺癌、病理分期 II~III 期、术后未接受辅助治疗、CEA ≥ 20.00 $\mu\text{g/L}$ 、SCC-Ag ≥ 10.00 ng/mL 、Cy211 ≥ 20.00 ng/mL 、TIMP-1 ≥ 5.00 ng/mL 、TIMP-2 ≤ 90.00 ng/mL 占比高于未转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 NSCLC 患者不良预后的单因素分析

| 因素 | 转移组($n=36$) | | 未转移组($n=50$) | | χ^2 | P |
|-------------|---------------|-------|----------------|-------|----------|----------|
| | n /例 | 占比/% | n /例 | 占比/% | | |
| 性别 | | | | | | |
| 男 | 25 | 69.44 | 20 | 40.00 | 7.274 | < 0.05 |
| 女 | 11 | 30.56 | 30 | 60.00 | | |
| 年龄 | | | | | | |
| > 65 岁 | 26 | 72.22 | 21 | 42.00 | 7.714 | < 0.05 |
| ≤ 65 岁 | 10 | 27.78 | 29 | 58.00 | | |

续表

| 因素 | 转移组(<i>n</i> =36) | | 未转移组(<i>n</i> =50) | | χ^2 | <i>P</i> |
|------------------------------|--------------------|-------|---------------------|-------|----------|----------|
| | <i>n</i> /例 | 占比/% | <i>n</i> /例 | 占比/% | | |
| 病程/年 | | | | | | |
| ≥ 5 | 20 | 55.56 | 26 | 52.00 | 0.106 | >0.05 |
| <5 | 16 | 44.44 | 24 | 48.00 | | |
| 吸烟史 | | | | | | |
| 有 | 28 | 77.78 | 24 | 48.00 | 7.764 | <0.05 |
| 无 | 8 | 22.22 | 26 | 52.00 | | |
| 病灶位置 | | | | | | |
| 上肺叶 | 6 | 16.67 | 30 | 60.00 | 16.149 | <0.05 |
| 下肺叶 | 30 | 83.33 | 20 | 40.00 | | |
| 病理类型 | | | | | | |
| 肺鳞癌 | 13 | 36.11 | 33 | 66.00 | 7.516 | <0.05 |
| 肺腺癌 | 23 | 63.89 | 17 | 34.00 | | |
| 病理分期 | | | | | | |
| I期 | 6 | 16.67 | 24 | 48.00 | 9.046 | <0.05 |
| II~III期 | 30 | 83.33 | 26 | 52.00 | | |
| 接受术后辅助治疗 | | | | | | |
| 是 | 12 | 33.33 | 36 | 72.00 | 12.689 | <0.05 |
| 否 | 24 | 66.67 | 14 | 28.00 | | |
| TIMP-1 | | | | | | |
| ≥ 5.00 ng/mL | 26 | 72.22 | 15 | 30.00 | 14.957 | <0.05 |
| <5.00 ng/mL | 10 | 27.78 | 35 | 70.00 | | |
| TIMP-2 | | | | | | |
| ≤ 90.00 ng/mL | 27 | 75.00 | 18 | 36.00 | 12.762 | <0.05 |
| >90.00 ng/mL | 9 | 25.00 | 32 | 64.00 | | |
| CEA | | | | | | |
| ≥ 20.00 $\mu\text{g/L}$ | 25 | 69.44 | 19 | 38.00 | 8.282 | <0.05 |
| <20.00 $\mu\text{g/L}$ | 11 | 30.56 | 31 | 62.00 | | |
| SCC-Ag | | | | | | |
| ≥ 10.00 ng/mL | 24 | 66.67 | 20 | 40.00 | 5.957 | <0.05 |
| <10.00 ng/mL | 12 | 33.33 | 30 | 60.00 | | |
| Cy211 | | | | | | |
| ≥ 20.00 ng/mL | 23 | 63.89 | 18 | 36.00 | 6.526 | <0.05 |
| <20.00 ng/mL | 13 | 36.11 | 32 | 64.00 | | |

2.2 NSCLC患者不良预后的 Logistic 多因素回归分析

Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄>65岁、合并吸烟史、术后未接受辅助治疗、TIMP-1 \geq

5.00 ng/mL、TIMP-2 \leq 90.00 ng/mL、CEA \geq 20.00 $\mu\text{g/L}$ 、SCC-Ag \geq 10.00 ng/mL、Cy211 \geq 20.00 ng/mL 为肺癌患者病灶转移的危险因素,结果如表2所示。

表 2 NSCLC 患者不良预后的 Logistic 多因素回归分析

| 因素 | β | SE | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|----------------------------|---------|-------|---------------|-------|-------------|-------|
| 男性 | 1.142 | 0.362 | 2.262 | 0.449 | 0.141~0.825 | >0.05 |
| 年龄>65 岁 | 1.501 | 0.811 | 7.421 | 5.229 | 1.272~7.933 | <0.05 |
| 病程 \geq 5 年 | 1.116 | 0.369 | 2.455 | 0.518 | 0.116~0.883 | >0.05 |
| 有吸烟史 | 1.564 | 0.852 | 7.336 | 3.325 | 1.241~8.926 | <0.05 |
| 下肺叶 | 1.133 | 0.353 | 2.361 | 0.452 | 0.136~0.919 | >0.05 |
| 肺腺癌 | 1.125 | 0.341 | 2.442 | 0.466 | 0.221~0.725 | >0.05 |
| II ~ III 期 | 1.118 | 0.382 | 2.452 | 0.445 | 0.216~0.844 | >0.05 |
| 术后未接受辅助治疗 | 2.535 | 0.426 | 6.277 | 5.223 | 1.334~7.955 | <0.05 |
| TIMP-1 \geq 5.00 ng/mL | 1.434 | 0.718 | 8.826 | 5.772 | 1.231~9.889 | <0.05 |
| TIMP-2 \leq 90.00 ng/mL | 1.625 | 0.791 | 8.113 | 6.033 | 1.224~8.914 | <0.05 |
| CEA \geq 20.00 μ g/L | 1.521 | 0.836 | 7.715 | 5.274 | 1.175~7.886 | <0.05 |
| SCC-Ag \geq 10.00 ng/mL | 1.525 | 0.791 | 6.113 | 6.033 | 1.224~9.914 | <0.05 |
| Cy211 \geq 20.00 ng/mL | 1.632 | 0.416 | 8.012 | 6.115 | 1.221~9.926 | <0.05 |

2.3 TIMP-1、TIMP-2 与 NSCLC 患者肿瘤标志物的相关性分析

SCC-Ag、Cy211 正相关, TIMP-2 与 CEA、SCC-Ag、Cy211 负相关($P<0.05$), 结果如表 3 所示。

经 Spearman 相关性系数检验, TIMP-1 与 CEA、

表 3 TIMP-1、TIMP-2 与 NSCLC 患者肿瘤标志物的相关性分析

| 指标 | CEA | | SCC-Ag | | Cy211 | |
|--------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | r | P | r | P | r | P |
| TIMP-1 | 0.311 | <0.05 | 0.325 | <0.05 | 0.319 | <0.05 |
| TIMP-2 | -0.225 | <0.05 | -0.231 | <0.05 | -0.228 | <0.05 |

2.4 TIMP-1、TIMP-2 对 NSCLC 患者不良预后的预测效能

为 5.45 ng/mL;TIMP-2 对肺癌不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 82.41%、75.42%, 截断值为 94.47 ng/mL, 结果如表 4、图 1 所示。

经 ROC 曲线分析, TIMP-1 对肺癌不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 85.49%、79.23%, 截断值

表 4 TIMP-1、TIMP-2 对 NSCLC 患者不良预后的预测效能

| 指标 | 灵敏度/% | 特异度% | AUC | 95%CI | 截断值 | P |
|--------|-------|-------|-------|-------------|-------------|-------|
| TIMP-1 | 85.49 | 79.23 | 0.861 | 0.815~0.911 | 5.45 ng/mL | <0.05 |
| TIMP-2 | 82.41 | 75.42 | 0.858 | 0.809~0.905 | 94.47 ng/mL | <0.05 |

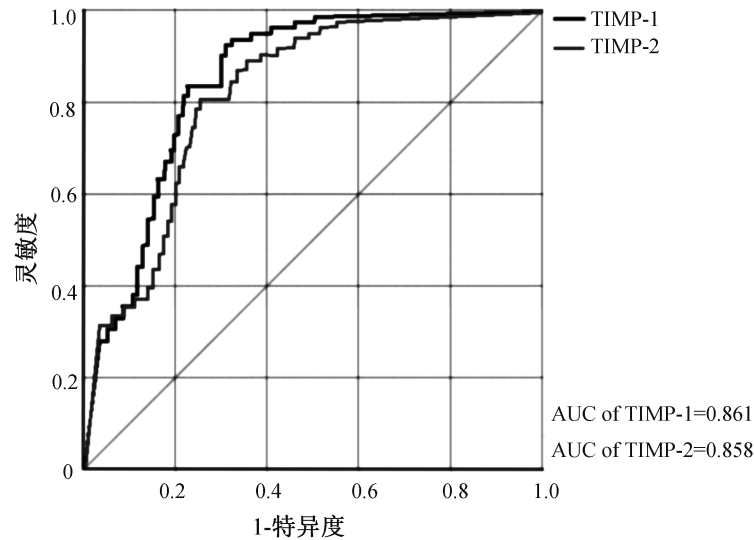


图 1 TIMP-1、TIMP-2 对 NSCLC 患者不良预后的 ROC 曲线分析

3 讨论

NSCLC 为肺癌常见发病类型,目前针对不同分期患者,临床采取的治疗措施均存在一定差异。早期肺癌经根治性手术治疗后大多可获得良好预后,但此病起病隐匿,绝大部分患者就诊时已错失最佳手术时机,针对中晚期患者,临床更多建议实施放射治疗、化学治疗以及肿瘤免疫或靶向治疗^[9-10]。相关研究^[11]结果表明,原发病灶的侵袭程度及转移情况为影响 NSCLC 患者预后的关键因素,在明确诊断病情后对其病理分期及转移情况进行综合评估能一定程度上指导临床治疗,并进一步延长生存周期。目前,临床多通过监测血清肿瘤标志物水平预测 NSCLC 患者的病灶转移情况及预后水平,较为常见的标志物主要包括 CEA、SCC-Ag、Cy211,上述指标在多种恶性肿瘤组织中均呈高水平表达,监测上述指标变化对 NSCLC 病情进展及不良预后的预测灵敏度较高,但特异度较低^[12-13]。王芳等^[14]研究结果表明,NSCLC 患者的病灶转移与其基础身体状况、病灶位置、病理类型及分期等均有密切关联,通过实验室检查、病理学检查及影像学检查明确上述参数后能实现对患者病灶侵袭程度及转移风险的初步评估。

本研究通过单因素分析、Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄 >65 岁、合并吸烟史、术后未接受辅助治疗、CEA ≥ 20.00 $\mu\text{g/L}$ 、SCC-Ag ≥ 10.00 ng/mL 、

Cy211 ≥ 20.00 ng/mL 、TIMP-1 ≥ 5.00 ng/mL 、TIMP-2 ≤ 90.00 ng/mL 为肺癌患者病灶转移的危险因素。与青壮年群体相比,老年群体大多合并基础疾病,经根治性手术治疗后,此类患者的康复进程较长,术后并发症发生风险较高,以上原因均可能增加其术后复发转移风险。NSCLC 多见于老年男性群体,考虑与男性群体中吸烟人数占比较女性更高相关,烟草燃烧后产生的毒物及致癌化合物均可能引起细胞损伤、突变,并增加肿瘤复发、转移风险^[15-16]。相关研究^[17]结果表明,病灶位于下肺叶的 NSCLC 患者的病灶位置较为隐匿,对此类患者实施 R0 标准切除的难度相对较大,若术中病灶残余也会增加其术后复发转移风险。肺腺癌为 NSCLC 常见病理类型之一,此类型肿瘤初期即可侵犯机体血管及淋巴组织,因此与鳞癌患者相比,肺腺癌患者术后复发转移更高^[18]。除上述病灶相关基本情况外,TIMP-1 高表达、TIMP-2 低表达及肿瘤标志物高表达也是 NSCLC 患者术后复发转移的危险因素。本研究采用 Spearman 相关性系数检验,结果显示,TIMP-1 与 CEA、SCC-Ag、Cy211 正相关,TIMP-2 与 CEA、SCC-Ag、Cy211 负相关,进一步说明 TIMP-1、TIMP-2 与其病情进展的关联。MMPs 是临床常见的炎性因子之一,其水平表达会随炎症反应程度加剧而不断升高,TIMP 为 MMPs 的天然抑制剂,对稳定体内 MMPs 表达、减轻局部炎症反应有重要意义^[19]。TIMP 为 MMPs 的天然抑制物之一,对 MMPs 有特异性抑制作用,可通过与

MMPs 进行 1:1 结合而降低其活性,并减轻炎症反应所致恶性肿瘤,其水平表达与肿瘤侵袭、转移风险正相关^[20]。TIMP-2 也是 MMPs 的主要抑制因子,但 TIMP-2 主要是通过激活 MMPs 并与活化后的 MMPs 相结合而参与肿瘤发生与进展,在肿瘤组织中呈低水平表达^[21]。本研究通过绘制 ROC 曲线,结果显示,TIMP-1、TIMP-2 对 NSCLC 患者不良预后的 AUC 分别为 0.861、0.858,表明二者对 NSCLC 患者不良预后均有较高预测效能。

4 结论

TIMP-1 与 NSCLC 患者的肿瘤标志物水平正相关,TIMP-2 与 NSCLC 患者的肿瘤标志物水平负相关,动态监测二者水平变化或可实现对 NSCLC 患者不良预后的早期预测。

参考文献

- [1] BADE B C, DELACRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] 金美华,唐娟,秦家丽,等.2002—2020 年间的肺癌流行病学分析[J].华夏医学,2021,34(6):34-38.
- [3] 袁月,李琳.非小细胞肺癌根治术后复发转移危险因素研究进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2023,15(1):40-45.
- [4] WANG R J, DAI W X, GONG J, et al. Development of a novel combined nomogram model integrating deep learning-pathomics, radiomics and immunoscore to predict postoperative outcome of colorectal cancer lung metastasis patients[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 11.
- [5] 李萌,王淼舟.基质金属蛋白酶家族在恶性肿瘤中的相关表达及其临床特征[J].临床医学进展,2022,12(5):4355-4360.
- [6] 李辉,张丽娜,宋瑞佳,等.微小 RNA-221 靶向组织金属蛋白酶抑制因子 2 介导 Akt/mTOR 信号通路对非小细胞肺癌移植瘤小鼠模型的影响[J].解剖学报,2022,53(6):754-761.
- [7] 钱剑男,杨邵瑜,陈雪琴,等.2022 年第 3 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J].实用肿瘤杂志,2022,37(3):197-204.
- [8] BARBETTA C, ALLGAR V, MADDOCKS M, et al. Australia-modified Karnofsky Performance Scale and physical

activity in COPD and lung cancer: an exploratory pooled data analysis[J]. BMJ Support Palliat Care, 2022, 12(e6): e759-e762.

- [9] 马师师,代雨然,陈晓品. I B 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗方式的研究进展[J].肿瘤防治研究,2023,50(3):303-308.
- [10] WANG M N, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1345-1356.
- [11] 李青黛,吴萌,王红兵.非小细胞肺癌根治术后辅助化疗的预后因素分析[J].肿瘤药学,2023,13(1):99-105.
- [12] 杨波,陈洋,关静文,等.五项肿瘤标志物与非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的相关性研究[J].广州医科大学学报,2023,51(1):40-44.
- [13] TRAPÉ J, BÉRGAMO S, GONZÁLEZ-GARCIA L, et al. Lung cancer tumor markers in serous effusions and other body fluids[J]. Tumour Biol, 2024, 46(s1): S99-S110.
- [14] 王芳,张鑫淼,张心瑜,等.非小细胞肺癌术后复发转移相关因素研究进展[J].牡丹江医学院学报,2022,43(5):121-123.
- [15] 赵金龙,田辉,张凤伟.早期非小细胞肺癌淋巴结转移的危险因素研究[J].中国临床医生杂志,2023,51(1):20-23.
- [16] 孙嘉阳,鲁志刚,郭占林,等.老年临床 N0 期非小细胞肺癌患者术后 N1-2 期淋巴结转移的危险因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2023,37(2):129-132.
- [17] 陈亮,李庆妹,葛明建.右肺中下叶非小细胞肺癌转移至上叶间淋巴结的危险因素及其预后[J].中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(12):1612-1617.
- [18] 张帆,潘昭锦,李利军,等.早期孤立性肺腺癌患者淋巴结转移风险因素及与 PET-CT 摄取的关系研究[J].罕少疾病杂志,2023,30(1):37-38.
- [19] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.
- [20] 张雅琪,彭程程,万鸿,等.血清 sMICA、PCNA、GASP-1、TIMP-1 在非小细胞肺癌患者中的表达及相关性分析[J].临床肺科杂志,2024,29(2):271-275.
- [21] 李珍珍.miR-761、TIMP-2 在老年高血压非小细胞肺癌患者癌组织中的表达及预后相关分析[J].实用中西医结合临床,2022,22(18):82-84.

[收稿日期:2024-07-18]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]