

肿瘤研究专题

细胞角蛋白及波形蛋白在原发性肺肉瘤样癌中的诊断价值及其与临床预后的关系

陶慧峰, 吴庆国, 张晓林, 潘磊, 李锋

(上海市公共卫生临床中心 呼吸科, 上海, 201508)

摘要: **目的** 探讨细胞角蛋白(CK)及波形蛋白(Vimentin)在原发性肺肉瘤样癌(PSC)中的诊断价值及其与临床预后的关系。**方法** 选取139例疑似PSC患者为研究组,选取同期30名健康人肺组织标本作为对照组。采用免疫组化法检测肿瘤组织与正常肺组织中CK及Vimentin表达水平。以术后病理诊断为PSC金标准,采用受试者工作曲线(ROC)计算CK及Vimentin诊断PSC的灵敏度、特异性、曲线下面积(AUC)和95%置信区间(95%CI)。对所有PSC患者随访3年,观察PSC患者3年存活率,并采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析。**结果** 139例疑似PSC患者经术后病理诊断确诊132例,7例为小细胞肺癌。研究组CK及Vimentin阳性表达率分别为95.68%和97.84%,对照组CK及Vimentin无阳性表现,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC显示,CK诊断PSC的灵敏度、特异性、AUC和95%CI分别为0.985、0.904、0.952和0.899~1.000,Vimentin诊断PSC的灵敏度、特异性、AUC和95%CI分别为1.000、0.919、0.959和0.908~1.000。132例PSC患者1、3年生存率分别为81.06%和56.06%。Cox风险模型分析显示,肿瘤大小、远处转移、CK和Vimentin阳性表达是影响患者3年生存率的风险因素($P < 0.05$)。**结论** CK和Vimentin在PSC诊断和预后评估中均有一定的临床价值。

关键词: 原发性肺肉瘤样癌; 细胞角蛋白; 波形蛋白; 诊断价值; 预后

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)08-036-05 DOI: 10.7619/jcmp.202008010

Values of cytokeratin and Vimentin in diagnosing primary pulmonary sarcomatoid carcinoma and their correlations with clinical prognosis

TAO Huifeng, WU Qingguo, ZHANG Xiaolin, PAN Lei, LI Feng

(Department of Respiratory, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, 201508)

ABSTRACT: Objective To investigate the value of cytokeratin (CK) and Vimentin in diagnosing primary pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and their correlations with clinical prognosis. **Methods** A total of 139 patients with suspected PSC were selected as study group, and samples of normal lung tissues of 30 healthy people were collected as control group. Immunohistochemistry was used to detect the expressions of CK and Vimentin in tumor tissues and normal lung tissues. The post-operative pathological diagnosis was considered as gold standard for PSC, and the sensitivity, specificity, the area under curve (AUC) and 95% confidence interval (95% CI) of CK and Vimentin in the diagnosis of PSC were calculated by the receiver operating curve (ROC). All the patients with PSC were followed up for 3 years, and the 3-year survival rate was observed. Multivariate analysis was carried out by using Cox proportional risk regression model. **Results** Of the 139 patients with suspected PSC, 132 cases were confirmed by pathological results, and 7 cases were diagnosed as small cell lung cancer. The positive expression rates of CK and Vimentin in the study group were 95.68% and 97.84% respectively, but there was no case with positive expressions of CK and Vimentin in the control group, and there were significant differences in positive expression rates of CK and Vimentin between two groups ($P < 0.05$). ROC showed that the sensitivity, specificity, AUC and 95% CI of CK for diagnosis of PSC were 0.985, 0.904, 0.952 and 0.899 to 1.000 respectively, while those of Vimentin

for diagnosis of PSC were 1.000, 0.919, 0.959 and 0.908 to 1.000 respectively. The 1-year and 3-year survival rates of 132 patients with PSC were 81.06% and 56.06% respectively. Cox risk model analysis showed that tumor size, distant metastasis, positive expressions of CK and Vimentin were risk factors affecting the 3-year survival rate of patients ($P < 0.05$). **Conclusion** CK and Vimentin have certain clinical values in the diagnosis and prognosis evaluation of PSC.

KEY WORDS: primary pulmonary sarcomatoid carcinoma; cytokeratin; Vimentin; diagnostic value; prognosis

原发性肺肉瘤样癌(PSC)占肺部恶性肿瘤的0.1%~1.3%,是一种分化差且含有肉瘤形态细胞(恶性骨、软骨或骨骼肌)或肉瘤样分化(梭形细胞或巨细胞)的非小细胞肺癌,包括多形性癌(PC)、梭形细胞癌(SCC)、巨细胞癌(GCC)、癌肉瘤(CS)和肺母细胞瘤(PB)5个亚型^[1]。PSC早期无明显表现,缺乏特异性,但其具有高度侵袭性、预后差的特点^[2]。X线、CT及MRI等影像学检查是诊断肺癌和评估患者病情的重要手段,但PSC影像学表现介于肉瘤与肺癌之间,各亚型缺乏典型的临床及影像表现^[3],早期及术前诊断存在一定困难。目前对细胞角蛋白(CK)及波形蛋白(Vimentin)在PSC诊断和预后中应用价值的研究鲜有报道。本研究对PSC患者进行CK及Vimentin检测,探讨CK及Vimentin对PSC诊断和预后的应用价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月—2016年6月在本院就诊的139例疑似PSC患者作为研究组。纳入标准:①经本院伦理委员会审核通过;②具有病理组织学检查结果;③发病部位为肺且为首次诊断;④入组前未行任何抗肿瘤治疗;⑤患者或其委托代理人对研究知情并签署知情同意书;⑥精神状态正常;⑦病历资料完整,患者依从性良好。排除标准:①不符合纳入标准者;②合并其他脏器原发恶性肿瘤者;③合并其他威胁生命安全的严重疾病者;④合并精神疾病者;⑤已进入或拟进入其他临床研究者;⑥自主要求退出或后期失访者。选取同期30名健康人肺组织标本作为对照组。2组性别、年龄、体质量指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 主要仪器与试剂

1.2.1 主要仪器:石蜡切片机,生物组织包埋

表1 2组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男	女	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)
研究组	139	94	45	58.74 ± 6.45	21.68 ± 2.13
对照组	30	19	11	58.03 ± 5.82	22.37 ± 2.84

机,微波炉,高压锅,电磁炉,湿盒,电热干燥箱,冰箱,恒温孵育箱,光学显微镜,图像采集系统。

1.2.2 主要试剂:免疫组化试剂鼠抗人CK、鼠抗人Vimentin单克隆抗体,内源性过氧化物酶阻断剂,聚合物辅助剂,辣根酶标记羊抗鼠免疫球蛋白G(IgG)多聚体,DAB试剂盒,磷酸缓冲盐溶液(PBS),柠檬酸盐缓冲液等。

1.3 CK及Vimentin检测方法

研究组患者入组后经活体检取材并固定保存以备CK及Vimentin检测用。CK及Vimentin检测采用免疫组织化学SP法,一抗由北京中杉金桥生物技术有限公司提供,具体操作步骤严格参照试剂盒说明进行。石蜡切片,先经脱蜡、水化、蒸馏水漂洗、高压锅修复、3%过氧化氢(H₂O₂)封闭、PBS缓冲液冲洗、加一抗4℃过夜、PBS冲洗、加聚合物辅助剂等步骤,再于37℃室温下孵育20min,二抗37℃室温下孵育30min、二氨基联苯胺(DAB)显色、冲洗、透明、封固。

CK及Vimentin阳性判定标准^[4-6]:以细胞质和/或细胞核内出现棕黄色或棕褐色颗粒者为阳性细胞。每切片均取10个高倍视野,100个癌细胞计数,观察阳性细胞所占比例。阳性细胞比例≤10%计1分,>10%~40%计2分,>40%~70%计3分,>70%计4分。观察阳性细胞染色程度,无染色计0分,淡黄色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分。最终结果以二者分数乘积为准,乘积结果为0分评定为阴性(-),1~2分为弱阳性(+),3~4分为阳性(++),大于4分为强阳性(+++)。阳性率=非阴性例数/总例数×100%。

1.4 治疗方法及随访

139例患者均行手术治疗,包括肺叶切除术、

全肺切除术等,术后均接受常规辅助化疗,定期通过微信、QQ、电话、复查等方式对患者进行随访。以入组时间为起点,患者死亡时间或随访截止时间为终点,随访截止时间定为 2019 年 6 月,起点至终点时间为生存时间,记录患者临床资料,分析患者 3 年存活率与临床资料的关系。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计学数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示,比较行 *t* 检验,计数资料采用率或百分比表示,比较行 χ^2 检验,采用受试者工作曲线(ROC)计算 CK 及 Vimentin 诊断 PSC 的灵敏度、特异性、临界值(cut-off 值)、曲线

下面积(AUC)和 95% 置信区间(95% CI),采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 CK 及 Vimentin 表达情况比较

139 例疑似 PSC 患者经术后病理诊断确诊 132 例,7 例为小细胞肺癌。研究组 CK、Vimentin 阳性表达率分别为 95.68%、97.84%,对照组 CK 及 Vimentin 无阳性表现,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 CK 及 Vimentin 表达情况比较

指标	组别	n	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	阳性率/%
CK	研究组	139	6	44	63	26	95.68*
	对照组	30	30	0	0	0	0
Vimentin	研究组	139	3	23	74	39	97.84*
	对照组	30	30	0	0	0	0

CK: 细胞角蛋白; Vimentin: 波形蛋白。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 CK 及 Vimentin 对 PSC 的诊断价值

ROC 结果显示,CK 诊断 PSC 的灵敏度、特异性、AUC 和 95% CI 分别为 0.985、0.904、0.952 和 0.899 ~ 1.000, Vimentin 诊断 PSC 的灵敏度、特异性、AUC 和 95% CI 分别为 1.000、0.919、0.959 和 0.908 ~ 1.000。见表 3、图 1。

表 3 CK 及 Vimentin 对 PSC 诊断价值的 ROC 分析

变量	AUC	标准误	P	95% CI	
				下限	上限
Vimentin	0.959	0.026	0.001	0.908	1.000
CK	0.952	0.027	0.001	0.899	1.000

CK: 细胞角蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

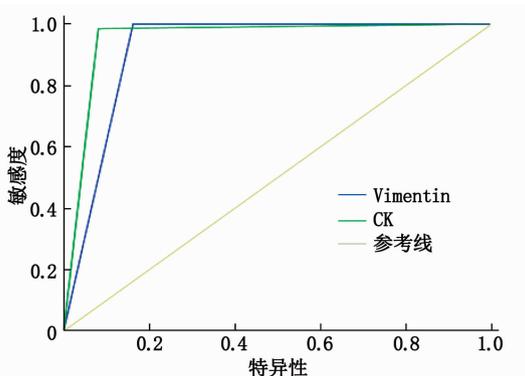


图 1 CK 及 Vimentin 诊断 PSC 的 ROC 曲线

2.3 PSC 患者预后情况

132 例 PSC 患者末次随访时间为 2019 年 6 月 30 日,132 例患者均完成随访,随访率 100%,随

访时间 4 ~ 36 个月,中位随访时间 13 个月,患者 1、3 年生存率分别为 81.06% (107/132) 和 56.06% (74/132)。总生存曲线见图 2。

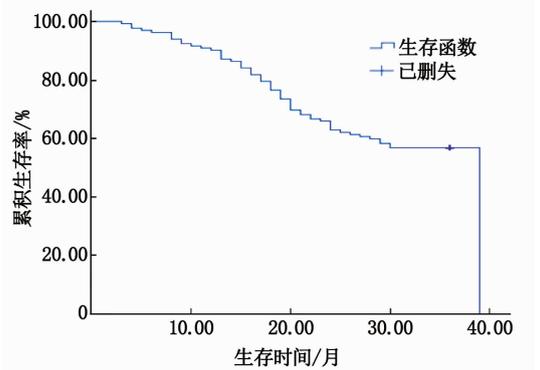


图 2 132 例 PSC 患者总生存曲线

2.4 影响 PSC 患者 3 年生存率的单因素分析和多因素分析

以患者 3 年是否死亡为应变量,对指标进行变量赋值并行单因素分析。年龄 < 60 岁 = 0, ≥ 60 岁 = 1; 性别为男 = 0, 女 = 1; 肿瘤大小 < 3 cm = 0, $3 \sim < 7$ cm = 1, ≥ 7 cm = 2; 病变位于左肺 = 0, 右肺 = 1; 吸烟史为否 = 0, 是 = 1; 手术方式为肺叶切除 = 0, 全肺切除 = 1; 辅助化疗次数 < 6 次 = 0, ≥ 6 次 = 1; 远处转移为否 = 0, 是 = 1; CK 为阴性 = 0, 弱阳性 = 1, 阳性 = 2, 强阳性 = 3; Vimentin 为阴性 = 0, 弱阳性 = 1, 阳性 = 2, 强

阳性 = 3。多因素 Cox 风险模型分析结果显示，肿瘤大小、远处转移、CK 和 Vimentin 是影响 PSC

患者 3 年生存率的风险因素 ($P < 0.05$)。见表 4、5。

表 4 影响 PSC 患者 3 年生存率的单因素分析 ($n = 132$)

指标	<i>n</i>	生存	死亡	死亡率/%	χ^2	<i>P</i>	
年龄	<60 岁	46	32	14	30.43	5.227	0.022
	≥60 岁	86	42	44	51.16		
性别	男	91	46	45	49.45	3.612	0.057
	女	41	28	13	31.71		
肿瘤大小	<3 cm	52	39	13	25.00	17.700	0.001
	3 ~ <7 cm	41	23	18	43.90		
	≥7 cm	39	12	27	69.23		
部位	左肺	52	25	27	51.92	2.220	0.136
	右肺	80	49	31	38.75		
吸烟史	是	98	49	49	50.00	5.673	0.017
	否	34	25	9	26.47		
手术方式	肺叶切除	83	53	30	36.14	5.515	0.019
	全肺切除	49	21	28	57.14		
辅助化疗次数	<6 次	59	21	38	64.41	18.143	0.001
	≥6 次	73	53	20	27.40		
远处转移	是	88	42	46	52.27	7.443	0.006
	否	44	32	12	27.27		
CK	阴性	3	3	0	0	54.007	0.001
	弱阳性	43	38	5	11.63		
	阳性	63	36	27	42.86		
	强阳性	26	0	26	100.00		
Vimentin	阴性	0	0	0	—	59.704	0.001
	弱阳性	19	17	2	10.53		
	阳性	74	55	19	25.68		
	强阳性	39	2	37	94.87		

CK: 细胞角蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

表 5 影响 PSC 患者 3 年生存率的多因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	Exp(<i>B</i>)	Exp(<i>B</i>) 的 95% CI	
						下限	上限
肿瘤大小	1.082	2.243	9.745	0.002	3.472	2.449	6.485
远处转移	1.461	0.626	4.327	0.038	3.406	1.371	27.715
Vimentin	0.833	0.224	13.830	0.001	2.301	1.483	3.570
CK	1.195	0.221	29.380	0.001	3.305	2.145	5.092

CK: 细胞角蛋白; Vimentin: 波形蛋白。

3 讨论

PSC 属非小细胞肺癌中的罕见类型, 由于 PSC 对放疗化疗敏感性较低, 临床仍以外科手术治疗为主^[7]。由于 PSC 早期缺乏特异性临床及影像表现, 早期及术前诊断存在一定困难, 易出现误诊, 进而延误病情。研究^[8]显示, 晚期 PSC 患者预后生存状态较差。肺癌及大多数实体瘤的迁移存在很大的共性, 如细胞外基质脱离、局部迁移和侵入、血液或淋巴系统渗入、转移部位外渗、增殖和新肿瘤的形成等^[9]。上皮间充质转化 (EMT)

是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁徙和侵害能力的重要生物学过程, 在癌细胞的转移中发挥重要的作用。在肺癌中, EMT 的异常激活导致肿瘤侵袭、转移性播散和获得治疗抗性, 对患者预后造成严重威胁^[10]。EMT 过程的主要特征是上皮标志物的丧失和间充质标志物的上调。

CK 是由微丝构成的较为复杂的网状结构, 主要见于上皮细胞中, 是角质细胞中的骨架蛋白, 是典型的上皮标志物, 阳性表达多见于上皮细胞、间皮细胞、癌、间皮瘤等, 且 CK 是目前临床常用的免疫组织化学标记物之一^[11]。Vimentin 属于间

充质标志物,控制从溶酶体传送的由低密度脂蛋白(LDL)所衍生的胆固醇至酯化位点,其动态性质对细胞的灵活性非常重要,对维持细胞骨架的完整性至关重要^[12],在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、癌症转移等过程中发挥了重要作用。通过 EMT 作用,上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜的连接,获得较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力^[13]。

不同肿瘤组织中,CK 与 Vimentin 阳性表达情况存在一定差异。梁克诚等^[14]研究发现, I 期非小细胞肺癌患者淋巴结中 CK 表达阳性检测率为 27.78% (15/54)。Zhang B 等^[15]研究发现,CK18 在不同肿瘤类型中的表达不同,在肺部大细胞神经内分泌癌(LCNEC)中的表达高于小细胞肺癌(SCLC),而在腺癌中的表达高于鳞状细胞癌。郭媛等^[16]对 8 例 PSC 患者进行临床研究发现,Vimentin 阳性表达率为 75.0%,CK 阳性表达率为 87.5%。朱莉等^[17]研究发现,PSC 患者 Vimentin 阳性表达率为 100.00%,CK 阳性表达率为 94.74%。张晓莹等^[18]研究显示,上皮细胞 CK 阳性表达率为 76.47% (13/17),Vimentin 阳性表达率为 100.00% (17/17)。顾海艇等^[19]研究中,76 例 PSC 患者 Vimentin 阳性表达率为 87.7%,CK 阳性表达率为 93.9%。本研究 139 例疑似 PSC 患者中,CK、Vimentin 阳性表达率分别为 95.68%、97.84%,提示 CK 及 Vimentin 在 PSC 患者中具有高阳性率表达的特点,这可能为 PSC 患者早期诊断提供新的思路。

本研究 ROC 结果显示,CK 诊断 PSC 的灵敏度、特异性、AUC 和 95% CI 分别为 0.985、0.904、0.952 和 0.899~1.000,Vimentin 诊断 PSC 的灵敏度、特异性、AUC 和 95% CI 分别为 1.000、0.919、0.959 和 0.908~1.000。结果提示,CK 和 Vimentin 对诊断 PSC 具有较高的临床价值,考虑与 PSC 中 CK 和 Vimentin 高表达有关,但仍有待进一步研究证实。大量研究^[20-22]证实,CK 和 Vimentin 在预测表皮生长因子受体(EGFR)外显子突变中具有重要的作用。Luo HT 等^[23]研究显示,CK7 阳性表达与淋巴结转移和 T 分期的病理特征相关,是患者预后不良的独立危险因素。本研究中,132 例 PSC 患者 1、3 年生存率分别为 81.06% (107/132) 和 56.06% (74/132)。Cox 风险模型分析结果显示,肿瘤大小、远处转移、CK 和 Vimentin 阳性表达是影响患者 3 年生存率的风险

因素($P < 0.05$),提示 CK 和 Vimentin 有望成为预测 PSC 患者预后状态的免疫组织化学指标。

综上所述,CK 和 Vimentin 在 PSC 诊断和预后评估中均有一定的临床价值,有望成为 PSC 诊断和预后评估的免疫组织化学指标。

参考文献

- [1] Antoine M, Vieira T, Fallet V, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Ann Pathol, 2016, 36(1): 44-54.
- [2] 杨昆,薛奇.原发性肺肉瘤样癌临床病理特征及预后 87 例分析[J].中国临床医生杂志,2019,47(6):680-683.
- [3] 叶旭燕,余捷,潘阿善,等.原发性肺肉瘤样癌的 CT 表现特征[J].中国医师进修杂志,2019,42(4):292-295.
- [4] Tamaki T, Shimizu T, Niki M, et al. Immunohistochemical analysis of NANOG expression and epithelial-mesenchymal transition in pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. Oncology letters, 2017, 13(5): 3695-3702.
- [5] 何萌萌,孙伟,陈静,等.细胞角蛋白 5/6、P63 蛋白、甲状腺转录因子-1、细胞角蛋白 7 在肺癌组织中的表达及意义[J].安徽医药,2019,23(5):903-906,1063.
- [6] 谭元元,武世伍,柴大敏,等.肺肉瘤样癌 10 例并临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(11):1287-1289.
- [7] Lin Y, Yang H, Cai Q, et al. Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients With Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(3): 215-222.
- [8] Zhang B, Wang J, Liu W, et al. Cytokeratin 18 knockdown decreases cell migration and increases chemosensitivity in non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(12): 2479-2487.
- [9] 蔡静静,周永春.长链非编码 RNA 尿路上皮癌胚抗原 1 在实体瘤中的作用和机制[J].中国医药,2019,14(4):637-640.
- [10] 缪存静,陈俊杰,历星,等.木犀草素逆转由 TGF- β 1 诱导的人肺癌细胞上皮-间充质转化的实验研究[J].中国病理生理杂志,2019,35(7):1163-1168.
- [11] 张树伟,潘亚萍.病原微生物诱导上皮间充质转化的相关研究进展[J].中国微生态学杂志,2018,30(2):240-244.
- [12] 付祎婷,程爱兰.波形蛋白诱导 EMT 在肿瘤侵袭转移中的研究进展[J].中南医学科学杂志,2019,47(1):89-91,94.
- [13] Jung H, Kim B, Moon B I, et al. Cytokeratin 18 is necessary for initiation of TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in breast epithelial cells[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 423(1/2): 21-28.
- [14] 梁克诚,甘浪舸,阮林,等.细胞角蛋白表达与 I 期非小细胞肺癌淋巴结微转移相关性研究[J].临床肺科杂志,2014,19(2):329-330,342. (下转第 46 面)

- tics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention [J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1): 26–38.
- [3] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(3): 291–298.
- [4] Kopp F, Mendell J T. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393–407.
- [5] Jiang D, Li H, Xiang H, et al. Long Chain Non-Coding RNA (lncRNA) HOTAIR Knockdown Increases miR-454-3p to Suppress Gastric Cancer Growth by Targeting STAT3/Cyclin D1 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1537–1548.
- [6] Ding W, Ren J, Ren H, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR Modulates MiR-206-mediated Bcl-w Signaling to Facilitate Cell Proliferation in Breast Cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17261–17267.
- [7] Deng M, Qin Y, Chen X, et al. MiR-206 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the MUC1 gene [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 849–859.
- [8] Pang C, Huang G, Luo K, et al. miR-206 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells via targeting CDK9 [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(10): 2398–2409.
- [9] Peng W X, Koirala P, Mo Y Y. lncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661–5667.
- [10] Rinn J L, Chang H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145–166.
- [11] Zhang J, Zhang P, Wang L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in carcinogenesis and metastasis [J]. *Acta Biochim Bio-*
- phys Sin* (Shanghai), 2014, 46(1): 1–5.
- [12] Rajagopal T, Talluri S, Akshaya R L, et al. HOTAIR LncRNA: A novel oncogenic propellant in human cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 1–18.
- [13] Xun J, Wang C, Yao J, et al. Long Non-Coding RNA HOTAIR Modulates KLF12 to Regulate Gastric Cancer Progression via PI3K/ATK Signaling Pathway by Sponging miR-618 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10323–10334.
- [14] Dong X, He X, Guan A, et al. Long non-coding RNA HotaIR promotes gastric cancer progression via miR-217-GPC5 axis [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 271–282.
- [15] Song Y, Wang R, Li L W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR mediates the switching of histone H3 lysine 27 acetylation to methylation to promote epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 77–86.
- [16] Tang Z, Wei G, Zhang L, et al. Signature microRNAs and long noncoding RNAs in laryngeal cancer recurrence identified using a competingendogenous RNA network [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4806–4818.
- [17] Liu S, Song L, Zeng S, et al. MALAT1-miR-124-RBG2 axis involved in growth and invasion of HR-HPV-positive cervical cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 633–640.
- [18] Zhang L, Liu X, Jin H, et al. miR-206 inhibits gastric cancer proliferation in part by repressing cyclinD2 [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 94–101.
- [19] Chen Z, Gao Y J, Hou R Z, et al. MicroRNA-206 facilitates gastric cancer cell apoptosis and suppresses cisplatin resistance by targeting MAPK2 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 171–180.
- [20] Cao S, Yu Y, Chen S, et al. Inhibition of CDK9 induces apoptosis and potentiates the effect of cisplatin in hypopharyngeal carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 536–541.

(上接第 40 面)

- [15] Zhang B, Wang J, Liu W, et al. Cytokeratin 18 knockdown decreases cell migration and increases chemosensitivity in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2479–2487.
- [16] 郭媛, 徐宏刚, 魏新华, 等. 肺肉瘤样癌的影像学表现及临床病理分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(10): 743–745.
- [17] 朱莉, 叶剑定, 陈群慧, 等. 肺肉瘤样癌的 CT 表现与病理分析 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(2): 124–126.
- [18] 张晓莹, 黄平, 孙震, 等. 原发性肺肉瘤样癌 18 F-FDG PET/CT 影像表现和代谢特点分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(12): 2228–2231.
- [19] 顾海艇, 周建娅, 吴挺, 等. 肺肉瘤样癌患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(10): 744–748.
- [20] Li X, Wang D, Zhao Q, et al. Clinical Significance and Next-Generation Sequencing of Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3947–3953.
- [21] 陈绍森, 邹林, 卢正亮, 等. 血清癌胚抗原水平与免疫组化指标对肺癌患者 EGFR 基因突变的预测价值 [J]. *广东医学*, 2018, 39(14): 2200–2203.
- [22] 王洪阁. 非小细胞肺癌患者癌胚抗原和细胞角蛋白与表皮生长因子基因突变的关系及靶向治疗的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 809–811.
- [23] Luo H T, Liang C X, Luo R C, et al. Identification of relevant prognostic values of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 expressions in lung cancer [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20171086.

- tics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention [J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1): 26–38.
- [3] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(3): 291–298.
- [4] Kopp F, Mendell J T. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393–407.
- [5] Jiang D, Li H, Xiang H, et al. Long Chain Non-Coding RNA (lncRNA) HOTAIR Knockdown Increases miR-454-3p to Suppress Gastric Cancer Growth by Targeting STAT3/Cyclin D1 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1537–1548.
- [6] Ding W, Ren J, Ren H, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR Modulates MiR-206-mediated Bcl-w Signaling to Facilitate Cell Proliferation in Breast Cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17261–17267.
- [7] Deng M, Qin Y, Chen X, et al. MiR-206 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the MUC1 gene [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 849–859.
- [8] Pang C, Huang G, Luo K, et al. miR-206 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells via targeting CDK9 [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(10): 2398–2409.
- [9] Peng W X, Koirala P, Mo Y Y. lncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661–5667.
- [10] Rinn J L, Chang H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145–166.
- [11] Zhang J, Zhang P, Wang L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in carcinogenesis and metastasis [J]. *Acta Biochim Bio-*
- phys Sin* (Shanghai), 2014, 46(1): 1–5.
- [12] Rajagopal T, Talluri S, Akshaya R L, et al. HOTAIR LncRNA: A novel oncogenic propellant in human cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 1–18.
- [13] Xun J, Wang C, Yao J, et al. Long Non-Coding RNA HOTAIR Modulates KLF12 to Regulate Gastric Cancer Progression via PI3K/ATK Signaling Pathway by Sponging miR-618 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10323–10334.
- [14] Dong X, He X, Guan A, et al. Long non-coding RNA HotaIR promotes gastric cancer progression via miR-217-GPC5 axis [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 271–282.
- [15] Song Y, Wang R, Li L W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR mediates the switching of histone H3 lysine 27 acetylation to methylation to promote epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 77–86.
- [16] Tang Z, Wei G, Zhang L, et al. Signature microRNAs and long noncoding RNAs in laryngeal cancer recurrence identified using a competingendogenous RNA network [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4806–4818.
- [17] Liu S, Song L, Zeng S, et al. MALAT1-miR-124-RBG2 axis involved in growth and invasion of HR-HPV-positive cervical cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 633–640.
- [18] Zhang L, Liu X, Jin H, et al. miR-206 inhibits gastric cancer proliferation in part by repressing cyclinD2 [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 94–101.
- [19] Chen Z, Gao Y J, Hou R Z, et al. MicroRNA-206 facilitates gastric cancer cell apoptosis and suppresses cisplatin resistance by targeting MAPK2 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 171–180.
- [20] Cao S, Yu Y, Chen S, et al. Inhibition of CDK9 induces apoptosis and potentiates the effect of cisplatin in hypopharyngeal carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 536–541.

(上接第 40 面)

- [15] Zhang B, Wang J, Liu W, et al. Cytokeratin 18 knockdown decreases cell migration and increases chemosensitivity in non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2479–2487.
- [16] 郭媛, 徐宏刚, 魏新华, 等. 肺肉瘤样癌的影像学表现及临床病理分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(10): 743–745.
- [17] 朱莉, 叶剑定, 陈群慧, 等. 肺肉瘤样癌的 CT 表现与病理分析 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(2): 124–126.
- [18] 张晓莹, 黄平, 孙震, 等. 原发性肺肉瘤样癌 18 F-FDG PET/CT 影像表现和代谢特点分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(12): 2228–2231.
- [19] 顾海艇, 周建娅, 吴挺, 等. 肺肉瘤样癌患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(10): 744–748.
- [20] Li X, Wang D, Zhao Q, et al. Clinical Significance and Next-Generation Sequencing of Chinese Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3947–3953.
- [21] 陈绍森, 邹林, 卢正亮, 等. 血清癌胚抗原水平与免疫组化指标对肺癌患者 EGFR 基因突变的预测价值 [J]. *广东医学*, 2018, 39(14): 2200–2203.
- [22] 王洪阁. 非小细胞肺癌患者癌胚抗原和细胞角蛋白与表皮生长因子基因突变的关系及靶向治疗的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 809–811.
- [23] Luo H T, Liang C X, Luo R C, et al. Identification of relevant prognostic values of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 expressions in lung cancer [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20171086.