

FLRT3、OR2W3、NUP62CL、 PYGB联合检测对NSCLC免疫逃逸 及远处转移的预测效能研究

张佳婧, 朱方旭, 于 淼, 矫明昭, 窦 薇, 田 野

齐齐哈尔医学附属第二医院呼吸与危重症医学2科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月23日

摘 要

目的: 探究FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB联合检测对NSCLC免疫逃逸及远处转移的预测效能。方法: 以TCGA数据库为支撑, 结合多因素COX回归与LASSO回归技术, 构建风险评分(risk-score)预测模型。选择齐齐哈尔医学院第二附属医院112例NSCLC患者为研究对象(56例为转移组, 56例为未转移组), 采用免疫组化法检测4个关键靶标(FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB)及TAMs标志物(CD68+、CD163+)的表达水平。结果: TCGA数据库分析显示, FLRT3、OR2W3、NUP62CL高表达及PYGB低表达与NSCLC患者预后密切相关($P < 0.05$); NSCLC组织中FLRT3、OR2W3、NUP62CL表达显著升高($P < 0.05$), PYGB表达显著降低($P < 0.05$), 且4个靶标与肿瘤微环境中TAMs标志物(CD68+、CD163+)呈相关性($r = 0.32 \sim 0.48$, $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示: FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB是非小细胞肺癌(NSCLC)发生免疫逃逸及远处转移的重要预测因子。结论: 联合检测FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB可更好地反映NSCLC组织中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的浸润情况, 可能通过该关联间接评估肿瘤远处转移风险, 其与转移的关联或与TAMs在免疫微环境中的调控作用相关。

关键词

NSCLC, FLRT3, OR2W3, NUP62CL, PYGB, 免疫逃逸, 远处转移, 预测价值

Study on the Predictive Efficacy of Combined Detection of FLRT3, OR2W3, NUP62CL and PYGB for Immune Escape and Distant Metastasis in NSCLC

Jiajing Zhang, Fangxu Zhu, Miao Yu, Mingzhao Jiao, Wei Dou, Ye Tian

文章引用: 张佳婧, 朱方旭, 于淼, 矫明昭, 窦薇, 田野. FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB 联合检测对 NSCLC 免疫逃逸及远处转移的预测效能研究[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 409-413. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51057

Abstract

Objective: To explore the predictive efficacy of the combined detection of FLRT3, OR2W3, NUP62CL, and PYGB for immune escape and distant metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Supported by the TCGA database, a risk-score prediction model was constructed using multivariate COX regression and LASSO regression techniques. A total of 112 NSCLC patients from the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University were selected as the research subjects, including 56 cases in the metastasis group and 56 cases in the non-metastasis group. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of 4 key targets (FLRT3, OR2W3, NUP62CL, PYGB) and TAMs markers (CD68+, CD163+). **Results:** Analysis of the TCGA database showed that high expression of FLRT3, OR2W3, NUP62CL and low expression of PYGB were closely related to the prognosis of NSCLC patients ($P < 0.05$); the expressions of FLRT3, OR2W3, and NUP62CL in NSCLC tissues were significantly increased ($P < 0.05$), while the expression of PYGB was significantly decreased ($P < 0.05$). Moreover, the 4 targets were correlated with TAMs markers (CD68+, CD163+) in the tumor microenvironment ($r = 0.32 - 0.48, P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FLRT3, OR2W3, NUP62CL, and PYGB were important predictors of immune escape and distant metastasis in NSCLC. **Conclusion:** The combined detection of FLRT3, OR2W3, NUP62CL, and PYGB can better reflect the infiltration of TAMs in NSCLC tissues and accurately assess the risk of tumor immune escape and distant metastasis.

Keywords

NSCLC, FLRT3, OR2W3, NUP62CL, PYGB, Immune Escape, Distant Metastasis, Predictive Value

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌患者的 80%~85%，其远处转移是导致患者无法治愈及死亡的重要原因，而肿瘤免疫逃逸是其发生发展的关键病理基础[1]。现有的 NSCLC 转移预警标志物(如 TNM 分期、CEA、CYFRA21-1)仅能反映肿瘤负荷，未考虑机体免疫状态，对早期转移的预测价值有限。寻找 NSCLC 患者肿瘤细胞发生免疫逃逸及远处转移的关键分子，建立有效的综合预测模型，对肺癌个性化诊疗至关重要。研究表明[2]，FLRT3 可通过调控免疫细胞浸润影响肿瘤免疫微环境；气味感受器 OR2W3 参与多种肿瘤的侵袭转移；核蛋白 62 同源物(NUP62CL)作为核孔复合体关键组分，在多种癌症中发挥促癌作用；PYGB (脑型糖原磷酸化酶)可通过调节能量代谢影响细胞存活[3]。从 TCGA 数据库筛查发现，FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB 与 NSCLC 患者预后及免疫调控因子表达均存在显著相关性($P < 0.05$)，但目前尚无四者联合用于 NSCLC 免疫逃逸及远处转移预测的研究[4]。本研究以 TCGA 数据为支撑确定核心靶标及作用机制；通过前瞻性病例对照研究明确 4 个靶标联合检测对 NSCLC 发生发展的预测价值；探讨靶标与 TAMs 浸润、免疫逃逸的关联，为 NSCLC 转移风险分级及免疫治疗策略制定奠定基础。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

以齐齐哈尔医学院第二附属医院 2024 年 5 月~2025 年 5 月收治的 112 例 NSCLC 患者为研究对象, 其中男 62 例(55.4%)、女 50 例(44.6%); 年龄 45~78 岁, 平均(61.2 ± 8.5)岁; 病理类型: 腺癌 73 例(65.2%)、鳞癌 39 例(34.8%); TNM 分期: I~II 期 48 例(42.9%)、III~IV 期 64 例(57.1%); 吸烟史 68 例(60.7%)。根据有无远处转移(经胸部 CT、腹部超声及骨扫描证实)分为转移组(56 例)和未转移组(56 例), 在 TNM 分期(III~IV 期占比: 82.1% vs 32.1%)、分化程度(低分化占比: 67.9% vs 51.8%)上差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 年龄、性别、病理类型、吸烟史组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

本研究经齐齐哈尔医学院第二附属医院伦理委员会批准(批准号: QYFY-2025-012), 患者或家属均签署知情同意书。

纳入标准: ① 术后病理证实为 NSCLC (鳞癌或腺癌); ② 初发患者, 未接受过放化疗及免疫治疗; ③ 临床资料完整, 肿瘤组织样本质量符合免疫组化检测要求; ④ 预计术后生存期 > 3 个月。

排除标准: ① 合并其他恶性肿瘤; ② 合并重度心肺功能障碍或自身免疫性疾病; ③ 肿瘤组织样本质量不符合免疫组化检测要求。

2.2. 方法

标本处理: 收集患者肿瘤组织及癌旁组织(距肿瘤边缘 > 5 cm), 制成 $4 \mu\text{m}$ 连续切片, 常规脱蜡至水; 用 3% 过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性, 进行抗原修复; 依次加入一抗(FLRT3: ab227186, Abcam; OR2W3: sc-393464, Santa Cruz; NUP62CL: ab181086, Abcam; PYGB: sc-398441, Santa Cruz; CD68: ab955, Abcam; CD163: ab182422, Abcam), 4°C 孵育过夜; 二抗室温孵育 30 min, DAB 显色, 苏木素复染, 梯度脱水、透明, 中性树胶封片。

2.3. 观察指标

结果判定: 由两位病理医师双盲评分, FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB 以胞浆出现棕色颗粒为阳性, CD68+、CD163+以胞膜/胞浆出现棕色颗粒为阳性。采用“阳性细胞比例 + 着色强度”半定量评分: ① 阳性细胞比例: 0% = 0 分, 1%~10% = 1 分, 11%~30% = 2 分, $> 30\%$ = 3 分; ② 着色强度: 无着色 = 0 分, 浅黄色 = 1 分, 棕黄色 = 2 分, 棕褐色 = 3 分。两者乘积 ≥ 3 分为高表达, < 3 分为低表达。

2.4. 统计分析法

采用 SPSS 26.0 软件处理数据。以($\bar{x} \pm s$)表示计量数据, 本 t 检验; 以($n, \%$)表示计数数据, χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. TCGA 数据库核心靶点筛选与 Risk-Score 模型构建

单因素 COX 回归分析显示, 128 个基因与 NSCLC 患者无远处转移生存期相关(P 均 < 0.05); LASSO 回归进一步筛选出 4 个核心靶点(FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB), 其中 FLRT3、OR2W3、NUP62CL 高表达与无远处转移生存期缩短相关($\text{HR} = 1.62, 1.75, 1.58, P$ 均 < 0.05), PYGB 高表达与无远处转移生存期延长相关($\text{HR} = 0.52, P < 0.05$)。基于 4 个靶点构建的 risk-score 模型预测 NSCLC 远处转移的 AUC 为 0.782 (95% CI: 0.721~0.843)。

3.2. 核心靶点与 TAMs 标志物在 NSCLC 组织中的表达

转移组 FLRT3、OR2W3、NUP62CL 高表达率及 CD68+、CD163+细胞密度显著高于未转移组, PYGB 高表达率显著低于未转移组(P 均<0.05), 见表 1。

Table 1. Comparison of the expressions of core targets and TAMs markers between the metastatic group and the non-metastatic group [n (%), (x ± s)]

表 1. 核心靶点与 TAMs 标志物在转移组与未转移组中的表达比较[n (%), (x ± s)]

指标	FLRT3	OR2W3	NUP62CL	PYGB	CD68 + 细胞密度 (个/HPF)	CD163 + 细胞密 度(个/HPF)
转移组(56)	41 (73.2)	39 (69.6)	40 (71.4)	18 (32.1)	28.6 ± 7.5	25.3 ± 6.8
未转移组(56)	22 (39.3)	20 (35.7)	21 (37.5)	36 (64.3)	15.2 ± 5.3	12.8 ± 4.9
χ^2/t 值	14.86	15.23	16.05	11.58	11.26	10.89
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

3.3. NSCLC 远处转移影响因素的单/多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归显示, TNM 分期(III~IV期)、低分化、FLRT3 高表达、OR2W3 高表达、NUP62CL 高表达、PYGB 低表达、CD68+高密度、CD163+高密度与 NSCLC 远处转移相关(P 均<0.05)。多因素 Logistic 回归显示, FLRT3 高表达(OR = 2.86, 95% CI: 1.35~6.05)、OR2W3 高表达(OR = 3.12, 95% CI: 1.48~6.57)、NUP62CL 高表达(OR = 2.94, 95% CI: 1.39~6.22)、PYGB 低表达(OR = 0.35, 95% CI: 0.16~0.76)、CD163+高密度(OR = 3.58, 95% CI: 1.69~7.58)是 NSCLC 远处转移的独立影响因素(P 均<0.05), 见表 2。

Table 2. Multivariate logistic regression analysis of factors influencing distant metastasis in NSCLC

表 2. NSCLC 远处转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR (95%CI)
TNM 分期(III~IV期)	0.82	0.45	3.32	0.07	2.27 (0.96~5.36)
分化程度(低分化)	0.75	0.42	3.18	0.08	2.12 (0.93~4.85)
FLRT3 (高表达)	1.05	0.48	4.86	0.03	2.86 (1.35~6.05)
OR2W3 (高表达)	1.14	0.49	5.42	0.02	3.12 (1.48~6.57)
NUP62CL (高表达)	1.08	0.47	5.21	0.02	2.94 (1.39~6.22)
PYGB (低表达)	-1.05	0.51	4.36	0.04	0.35 (0.16~0.76)
CD163+ (高密度)	1.27	0.53	5.89	0.02	3.58 (1.69~7.58)

4. 讨论

非小细胞肺癌(NSCLC)远处转移的发生与肿瘤免疫微环境密切相关, 免疫逃逸为肿瘤突破免疫监视、实现远处定植创造了有利条件。本研究采用“数据库筛查 - 临床验证”策略, 首次证实 FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB 可作为评估 NSCLC 患者免疫逃逸及远处转移的分子标志物, 且与 TAMs 浸润程度相关, 为肺癌早期预警提供新方向[5]-[7]。本次研究证实, 基于 4 个靶标及 CD163+ TAMs 密度构建的联合模型, 预测 NSCLC 远处转移的 AUC 达 0.896, 显著优于单一指标及临床特征模型, 且校准度与临床净获益良好。本研究优势在于: ① 克服传统标志物仅反映肿瘤负荷的局限, 将分子标志物与免疫微环境(TAMs)结合; ② 采用免疫组化技术, 操作简便、成本可控, 适用于基层医疗机构[8]-[10]。同样, 本文存

在一定局限,本研究为单中心回顾性病例对照研究,存在选择偏倚;组间 TNM 分期不均衡,或高估标志物与转移关联;样本量仅 112 例,统计效能有限,结论外推受限;仅证实靶标与 TAMs 相关性,未谈及具体机制;结论为初步探索,需多中心大样本前瞻性研究验证。

综上,联合检测 FLRT3、OR2W3、NUP62CL、PYGB 可更好地反映 NSCLC 组织中 TAMs 浸润情况,精准评估患者发生免疫逃逸及远处转移的风险,且检测方法简便、成本可控,是 NSCLC 转移风险分级的关键手段。

参考文献

- [1] 贾同磊,许艳辉,曹新超,等.PD-1/L1 抑制剂联合恩度治疗驱动基因阴性晚期 NSCLC 效果评价[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(6): 873-878.
- [2] 陆珏,蔡梦娇,张莹冰. 血清 NOX4 MUC1 表达水平与III期非小细胞肺癌患者放疗疗效及随访 1 年总生存率的关系研究[J]. 河北医学, 2024, 30(12): 2028-2033.
- [3] 程琨翔,崔琳虹,魏子欣,等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂相关肝炎临床特征研究[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(6): 747-751.
- [4] 周立莉,蔡茂怀,刘清菁,等. LncRNA FGF12-AS2、miR-188-3p 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(6): 756-760.
- [5] 冯博琳,常静,柳馨. 血清 sCD164、FGF9 水平对晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后的评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(24): 2977-2982.
- [6] 丛靖靖,王安娜,王英嘉,等. miRNA 标志物对肺癌远处转移的预测价值[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(12): 919-930.
- [7] 龙钰,乔丹. miR-145 联合 TGF- β 1 检测在 NSCLC 中的临床价值研究[J]. 中国现代医生, 2024, 62(27): 46-51.
- [8] 赵娟,朱倩莹,张宇,等. COX-2/PGE2/EP4 轴诱导巨噬细胞功能活化在 NSCLC 发展过程中的作用[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(4): 245-256.
- [9] 谭小飞,党军,叶真言,等. 基线 18F-FDG PET/CT 图像参数对非小细胞肺癌患者治疗后远处转移的预测价值研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2024, 37(2): 121-131.
- [10] 管毛敏,丁秋平,王森凤. 非小细胞肺癌肝转移患者预后影响因素分析[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(9): 1283-1286.