·论著·

肺癌NDRG2表达与微卫星不稳定性及预后的关系

吴嘉[1],朱皓皞[1],吴文清[2],王一明[3],张友梁[1]
(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院病理科,南昌 330001;2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院肿瘤科,南昌 330001;3. 南昌大学第二附属医院胸外科,南昌 330000)

摘要 目的 探讨肺癌患者N-myc下游调节因子2(NDRG2)表达与微卫星不稳定性(MSI)及预后的相关性。**方法** 选取2018年6月至2023年12月间于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院行肺癌根除术治疗的患者300例,根据术后预后情况分为预后不良组及预后良好组。采用Pearson相关分析探讨肺癌组织NDRG2表达与MSI的相关性,用logistic回归分析患者预后不良的危险因素。**结果** 本研究中预后不良组98例(32.67%)、预后良好组202例(67.33%)。相关性分析结果显示,患者肺癌组织NDRG2表达阴性与其MSI类型为低度MSI(MSI-L)或微卫星稳定(MSS)呈正相关($r = 0.694$,$P < 0.001$)。多因素分析结果显示,年龄、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、NDRG2及MSI为肺癌患者预后不良的独立影响因素。受试者操作特征(ROC)曲线下面积为0.760,95%*CI*:0.622~0.807,灵敏度为62.2%,特异度为80.7%,Youden指数为0.429,Hosemer-Lemeshow检验结果显示模型拟合良好(χ^2=10.117,$P > 0.05$)。**结论** 肺癌患者的NDRG2表达与MSI类型为MSI-L或MSS呈正相关,且对预后不良的发生有一定预测价值。

关键词 肺癌;N-myc下游调节因子2;微卫星不稳定性;预后
中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)08-0707-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1650.008
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.006

Correlation of NDRG2 expression with microsatellite instability and prognosis in lung cancer

WU Jia[1], ZHU Haohao[1], WU Wenqing[2], Wang Yiming[3], ZHANG Youliang[1]
(1. Department of Pathology, The 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Nanchang 330001, China; 2. Department of Oncology, The 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Nanchang 330001, China; 3. Department of Thoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, China)

Abstract Objective To investigate the correlation of the expression of N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) with microsatellite instability and prognosis in patients with lung cancer. **Methods** A total of 300 patients who underwent radical resection for lung cancer at the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army between June 2018 and December 2023 were selected. Based on their postoperative prognoses, the patients were divided into poor and good prognosis groups. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between NDRG2 expression in lung cancer tissues and microsatellite instability, and logistic regression analysis was performed to identify the risk factors for poor prognosis. **Results** There were 98 patients (32.67%) in the poor prognosis group and 202 (67.33%) in the good prognosis group. Correlation analysis showed that negative expression NDRG2 in lung cancer tissues was positively correlated with microsatellite instability-low (MSI-L) or microsatellite stable (MSS) ($r = 0.694$, $P < 0.001$). Multivariate analysis revealed that age, degree of differentiation, TNM stage, vascular invasion, NDRG2, and microsatellite instability were independent factors influencing poor prognosis in patients with lung cancer. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.760 (95% *CI*: 0.622–0.807), with a sensitivity of 62.2%, specificity of 80.7%, and Youden index of 0.429. The Hosmer-Lemeshow test showed that the model fits well ($\chi^2 = 10.117$, $P > 0.05$). **Conclusion** NDRG2 expression in lung cancer patients is positively correlated with microsatellite instability types of MSI-L or MSS and has a certain predictive value for poor prognosis.

Keywords lung cancer; N-myc downstream-regulated gene 2; microsatellite instability; prognosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一[1],近年来发病率呈上升趋势[2]。肺癌早期症状缺乏特异性,患者就诊时常发展至中晚期,预后相对较差[3]。微卫星不稳定性(microsatellite instibility,MSI)是指因DNA错配、修复错误而生成的异常重复核苷酸碱基序列。ZHAO等[4]研究显示,MSI的发生与恶性肿瘤患者预后关系密切,该种分子突变的发生往往依赖

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划(20190315)
作者简介: 吴嘉(1987-),女,主治医师,本科.
通信作者: 朱皓皞,E-mail:wu1jia2@163.com
收稿日期: 2025-04-30
网络出版时间: 2026-07-17 13:17:03

于机体靶基因调控，N-myc下游调节因子2（N-myc downstream-regulated gene 2，*NDRG2*）是其中有代表性的一种。*NDRG2*属于抑癌基因，其在机体中的表达与包括结肠癌等在内的多种实体肿瘤的预后相关[5]。基于此，本研究拟探讨肺癌组织NDRG2表达与MSI及患者预后的关系，并对肺癌患者行肺癌根治术后出现不良预后的相关因素进行危险因素分析。

1　材料与方法

1.1　研究对象

选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院2018年6月至2023年12月间收治的肺癌患者300例作为研究对象，患者均行肺癌根除术治疗，根据其术后1年内是否发生预后不良分为预后不良组及预后良好组。纳入标准：（1）符合《原发性肺癌诊疗指南（2022年版）》[6]诊断标准；（2）年龄>18岁；（3）符合肺癌根治术手术指征；（4）于我院行肺癌根治术进行治疗且手术进展顺利；（5）术前基础代谢正常；（6）依从性好；（7）患者及其家属均知情并签署知情同意书。排除标准：（1）合并其他恶性肿瘤；（2）术前曾行放化疗、免疫治疗；（3）合并自身免疫性疾病；（4）合并药物滥用史；（5）同期开展其他器官手术。预后不良定义参考文献[7]，指患者术后出现肺癌相关死亡、复发、转移等情况。本研究已获得中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院医学伦理委员会审批（908YYLL2025029）。

1.2　资料收集

1.2.1　一般资料收集：收集患者相关资料，包括患者的年龄、性别、体重指数、高血压史、糖尿病史、吸烟史、肿瘤直径、术后并发症、病理类型、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、手术方式、NDRG2、MSI等资料。患者一般资料从医院病历系统中调取或向患者及其家属询问。

1.2.2　NDRG2的检测及评价标准：NDRG2鼠抗人单克隆抗体购自美国Proteintech公司。提取患者肺癌组织细胞，组织标本以4%中性缓冲甲醛液固定，常规石蜡包埋、切片，使用苏木素–伊红色（hematoxylin-eosin，HE）染色，以1 ∶ 1 500比例稀释NDRG2抗体，以免疫组织化学法进行检测，操作步骤严格按试剂盒说明书进行；NDRG2为细胞质内棕黄色/棕褐色颗粒，取400倍视野观察其阳性细胞数及染色强度，评价标准如下。（1）将无阳性细胞、阳性细胞数1%~10%、阳性细胞数>10%~50%及阳性细胞数>50%分别赋值0~3分；（2）将不着色、淡黄色、棕黄色及棕褐色分别赋值0~3分；2项得分相乘得到最终得分，以分值≤2分为NDRG2阴性，分值>2分为NDRG2阳性。所有切片由2位未参与标本制作的研究人员采用双盲法进行判断，分值取2位观察者的平均值，若结果存在差异则由2位观察者重新评价分歧切片，或引入第3位未参与标本制作的研究人员进行判断。

1.2.3　MSI的检测及评价标准：减数分裂后分离增加蛋白2（postmeiotic segregation increased 2，PMS2）、MutL同源物1（MutL homolog 1，MLH1）、MutS同源物2（MutS homolog 2，MSH2）及MutS同源物6（MutS homolog 6，MSH6）抗体试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司，提取患者肺癌组织细胞，切片制作及观察方法同1.2.2。PMS2、MLH1、MSH2及MSH6 4种错配修复（mismatchrepair，MMR）蛋白着色后表现为细胞核附近出现棕黄色/棕褐色标记，以出现MMR蛋白中的2种或以上为高度MSI（MSI-H）型、以出现MMR蛋白中的1种为低度MSI（MSI-L）型、以未出现MMR蛋白阳性表达为微卫星稳定（MSS）型。所有切片由2位未参与标本制作的研究人员采用双盲法进行判断，当对同一切片分型结果判断有差异时，由2位观察者重新评价分歧切片，或引入第3位未参与标本制作的研究人员进行评判。

1.2.4　随访：患者术后均采用门诊复查结合电话的形式进行为期1年的随访。根据术后1年是否发生预后不良事件，将患者分为预后不良组（98例）和预后良好组（202例）。

1.3　统计学分析

采用SPSS 21.0软件、Excel软件、R软件（4.2.1）对数据进行处理，符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验；采用多因素二元logistic回归分析构建早期风险预测的列线图模型，采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积（area under the curve，AUC）进行模型效果预测并评估模型的区分度，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组临床资料比较

2组年龄、吸烟史、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、NDRG2表达及MSI比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；而性别、体重指数、高血压史、糖尿病史、肿瘤直径、术后并发症、病理类型及手术方式等无统计学差异（$P>0.05$），见表1。

表1　2组临床资料比较[n (%)]

Tab.1　Comparison of clinical data between the two groups[n (%)]

Item	Poor prognosis group (n = 98)	Good prognosis group (n = 202)	t/χ^2	P
Age			5.222	0.022
≤60 years	46 (46.94)	123 (60.89)		
>60 years	52 (53.06)	79 (39.11)		
Sex			0.211	0.646
Male	55 (56.12)	119 (58.91)		
Female	43 (43.88)	83 (41.09)		
Body mass index			3.822	0.148
<18.5 kg/m^2	40 (40.82)	79 (39.11)		
18.5–<24.0 kg/m^2	45 (45.92)	109 (53.96)		
≥24.0 kg/m^2	13 (13.26)	14 (6.93)		
History of hypertension			0.119	0.730
Yes	33 (33.67)	64 (31.68)		
No	65 (66.33)	138 (68.32)		
History of diabetes			2.495	0.114
Yes	29 (29.59)	43 (21.29)		
No	69 (70.41)	159 (78.71)		
History of smoking			6.444	0.011
Yes	58 (59.18)	88 (43.56)		
No	40 (40.82)	114 (56.44)		
Tumor diameter			0.145	0.703
<5 cm	54 (55.10)	116 (57.43)		
≥5 cm	44 (44.90)	86 (42.57)		
Postoperative complications			0.244	0.624
Yes	34 (34.69)	76 (37.62)		
No	64 (65.31)	126 (62.38)		
Pathological type			4.603	0.100
Adenocarcinoma	50 (51.02)	129 (63.86)		
Squamous cell carcinoma	41 (41.84)	61 (30.20)		
Others	7 (7.14)	12 (5.94)		
Degree of differentiation			8.717	0.003
Moderately/well differentiated	62 (63.27)	160 (79.21)		
Poorly differentiated	36 (36.73)	42 (20.79)		
TNM stage			10.950	<0.001
Stage Ⅰ/Ⅱ	63 (64.29)	165 (81.68)		
Stage Ⅲ/Ⅳ	35 (35.71)	37 (18.32)		
Vascular invasion			16.468	<0.001
Yes	55 (56.12)	64 (31.68)		
No	43 (43.88)	138 (68.32)		
Surgical method			2.442	0.118
Thoracoscopy	42 (42.86)	106 (52.48)		
Thoracotomy	56 (57.14)	96 (47.52)		

（续表）

Item	Poor prognosis group（n = 98）	Good prognosis group（n = 202）	t/χ^2	P
NDRG2			11.401	<0.001
Negative	71（72.45）	105（51.98）		
Positive	27（27.55）	97（48.02）		
MSI			11.206	<0.001
MSI-H	13（13.27）	63（31.19）		
MSI-L or MSS	85（86.73）	139（68.81）		

2.2　预后不良组患者的生存分析

对预后不良组患者随访观察1年，直至随访截止日期，死亡27例，术后1年生存率为72.45%，见图1。

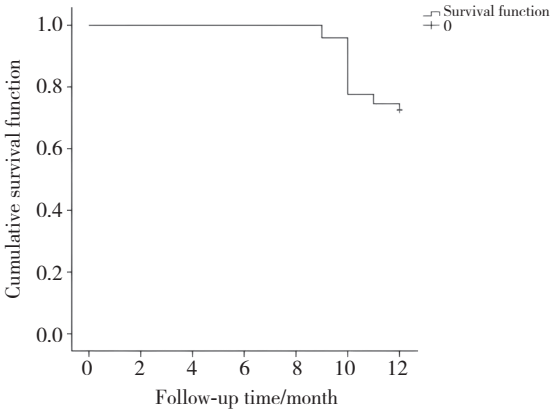


图1　预后不良组肺癌患者的生存曲线

Fig.1　Survival curve of patients with lung cancer in the poor prognosis group

2.3　肺癌患者预后不良的影响因素

将单因素分析中有统计学差异的变量作为自变量，以是否发生预后不良作为因变量纳入二元logistic回归分析。结果显示，年龄、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、NDRG2及MSI为肺癌患者出现预后不良的独立影响因素，见表2。

2.4　肺癌组织NDRG2表达与MSI的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示，肺癌组织NDRG2表达阴性与其MSI类型为MSI-L或MSS呈正相关（r = 0.694，P < 0.001）。

2.5　肺癌患者发生预后不良的风险预测模型构建

将多因素分析独立危险因素纳入构建模型，采用R软件绘制风险列线图模型，见图2。

2.6　风险预测模型的预测效果及各变量的比较分析

ROC曲线分析结果显示，预测模型评分曲线

表2　肺癌患者预后不良的多因素分析

Tab.2　Multivariate analysis of factors influencing poor prognosis in patients with lung cancer

Risk factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
Age	0.664	0.289	5.258	0.022	1.942	1.101	3.425
History of smoking	0.474	0.286	2.742	0.098	1.606	0.917	2.815
Degree of differentiation	0.899	0.318	7.989	0.005	2.458	1.318	4.587
TNM stage	1.000	0.320	9.782	0.002	2.719	1.453	5.090
Vascular invasion	1.326	0.298	19.874	<0.001	3.767	2.103	6.750
NDRG2	0.845	0.402	4.426	0.035	2.328	1.060	5.113
MSI	1.089	0.495	4.831	0.028	2.970	1.125	7.842

Youden指数为0.429，AUC为0.760，95%CI：0.622~0.807，灵敏度为62.2%，特异度为80.7%，最佳截断值预测值为0.787，Hosemer-Lemeshow检验显示模型拟合良好，预测值与实际观测值之间无统计学差异（χ^2=10.117，P > 0.05），见表3、图3。

3　讨论

本研究结果显示，预后不良组与预后良好组组年龄、吸烟史、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、NDRG2表达及MSI存在明显差异（P < 0.05），且预后

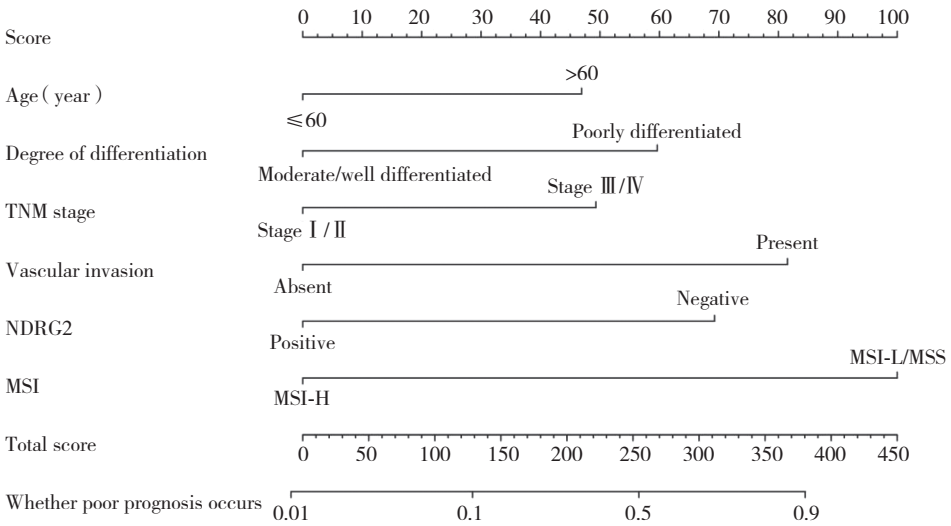


图2　肺癌患者发生预后不良的风险列线图模型

Fig.2　Nomogram model for predicting poor prognosis in patients with lung cancer

表3　预测模型及各变量对肺癌患者发生预后不良的预测价值

Tab.3　Predictive value of the prediction model and each variable for poor prognosis in patients with lung cancer

Predictive variables	AUC	95%*CI*		Youden index	Best cutoff value	Sensitivity	Specificity
		Lower	Upper				
Predicted model	0.760	0.699	0.821	0.429	0.787	0.622	0.807
Age (year)	0.570	0.500	0.639	0.140	0.500	0.531	0.609
Degree of differentiation	0.580	0.509	0.650	0.159	0.500	0.367	0.792
TNM stage	0.587	0.516	0.658	0.174	0.500	0.357	0.817
Vascular invasion	0.622	0.554	0.691	0.244	0.500	0.561	0.683
NDRG2 (ng/mL)	0.602	0.535	0.669	0.204	0.500	0.724	0.480
MSI	0.590	0.523	0.656	0.179	0.500	0.867	0.312

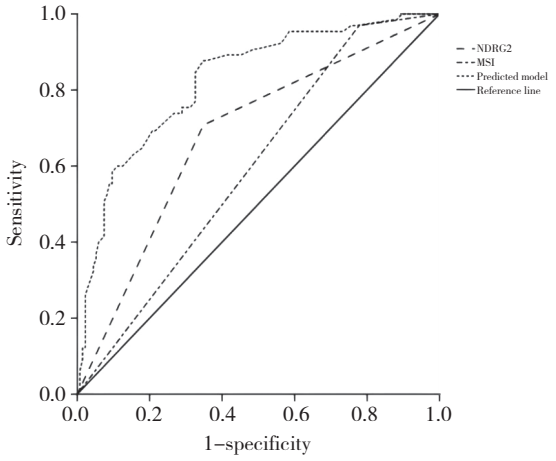


图3　肺癌患者发生预后不良的ROC曲线

Fig.3　ROC curve for predicting poor prognosis in patients with lung cancer

不良组患者1年生存率为72.45%，其中患者的年龄、分化程度、TNM分期、脉管侵犯、NDRG2表达及MSI为独立危险因素（均$P<0.05$）。随着患者年龄增大，其身体机能衰退，恢复能力下降，更难以从肺癌根治术及后续化疗带来的高身体负担中恢复，也更容易发生预后不良，与沈飞等[7]研究结果一致。有吸烟史的患者肺癌更倾向于发展至中高危害性、高侵袭性的亚型，且尼古丁等烟草物质在提升其肺癌发生概率的同时，会降低对某些化疗药物的敏感性，进而增加复发和转移风险，因此吸烟患者术后发生预后不良的风险升高[8-9]。肿瘤细胞分化程度更低往往意味着该部分患者更可能出现肿瘤细胞无限制增殖及转移，往往伴随着更高的预后不良风险[10]。当患者TNM分期升高时往往意味着原发肿瘤出现扩散或是肿瘤偏大以致出现对周围组织的侵袭，带来更高的转移及预后不良发生风险，与谢忠海等[11]研究一致。有研究[12-13]通过脉管侵犯的发生评估肿瘤的侵袭性和预后。脉管侵犯是指肿瘤细胞扩散过程中侵入血管或淋巴管的过程，肿瘤细胞首先需要

浸润微血管、淋巴管网络形成脉管浸润，进而通过机体脉管网络快速扩散，患者脉管侵犯/浸润行为的发生提示机体内肿瘤细胞可能已经转移至其他部位。

NDRG2表达及MSI均为肺癌患者发生预后不良的独立危险因素（均$P<0.05$）。相关性分析结果显示，患者肺癌组织NDRG2表达阴性与其MSI类型为MSI-L或MSS呈正相关（$P<0.05$），本研究结果与相关研究[14]结果一致。姬生威等[15]的研究显示，MSI患者发生转移及预后不良的概率也明显升高，与刘文婷等[14]研究结果一致。提示这两项因素或在发生机制上存在关联。

本研究建立的风险列线图模型的AUC为0.760，95%*CI*：0.622~0.807，其灵敏度与特异度分别为62.2%与80.7%，说明模型总体预测效果较好。本研究为单中心研究，所选样本量少，故需加大样本量进一步试验，后续可从RNA测序或肺癌的不同类型入手，深入开展多中心综合研究，以增加结论的准确性。

参考文献：

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] 刘杰，李中坚，颜玮，等. 江西省肿瘤登记地区肺癌流行及疾病负担时间趋势分析[J]. 中国卫生统计，2023，40(5)：730-733，737. DOI：10.11783/j.issn.1002-3674.2023.05.022.

[3] 胡晓菲，吴振夫，黄绪群. 高表达SLC2A1介导非小细胞肺癌顺铂耐药[J]. 沈阳药科大学学报，2023，40(10)：1375-1381. DOI：10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0125.

[4] ZHAO PF，LI L，JIANG XY，et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy[J]. J Hematol Oncol，2019，12(1)：54. DOI：10.1186/s13045-019-0738-1.

[5] GU AQ，XU J，YE J，et al. Low NDRG2 expression predicts poor prognosis in solid tumors：a meta-analysis of cohort study[J]. Medicine，2020，99(41)：e22678. DOI：10.1097/md.0000000000022678.

[6] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 协和医学杂志，2022，13(4)：549-570. DOI：10.12290/xhyxzz.2022-0352.

[7] 沈飞，刘顺林. 早期肺癌肺叶切除术预后影响因素分析[J]. 浙江临床医学，2024，26(9)：1324-1326.

[8] CORTELLINI A，DE GIGLIO A，CANNITA K，et al. Smoking status during first-line immunotherapy and chemotherapy in NSCLC patients：a case-control matched analysis from a large multicenter study[J]. Thorac Cancer，2021，12(6)：880-889. DOI：10.1111/1759-7714.13852.

[9] 宋开放，刘谷一，孙江涛. 吸烟对非小细胞肺癌患者ERCC1和RRM1表达的影响及与预后的相关性[J]. 河南医学研究，2024，33(13)：2347-2350. DOI：10.3969/i.issn.1004-437X.2024.13.010.

[10] GHORANI E，READING JL，HENRY JY，et al. The T cell differentiation landscape is shaped by tumour mutations in lung cancer[J]. Nat Cancer，2020，1(5)：546-561. DOI：10.1038/s43018-020-0066-y.

[11] 谢忠海，李鸿伟，臧金，等. 非小细胞肺癌根治术患者术后临床特征调查及预后影响因素分析[J]. 中华全科医学，2022，20(11)：1860-1862. DOI：10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002720.

[12] SUGITA Y，KINOSHITA T，SHIMA T，et al. Lymphatic permeation and vascular invasion should not be integrated as lymphovascular invasion in lung adenocarcinoma[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg，2021，69(7)：1070-1078. DOI：10.1007/s11748-020-01576-z.

[13] 贺垒，陈小霞. 非小细胞肺癌患者全胸腔镜肺叶切除术远期预后及危险因素分析[J]. 临床研究，2024，32(8)：48-50. DOI：10.12385/j.issn.2096-1278(2024)08-0048-03.

[14] 刘文婷，田林. 结直肠癌中NDRG2的表达与微卫星不稳定的相关性及其联合检测的意义[J]. 诊断病理学杂志，2023，30(3)：238-242，247. DOI：10.3969/j.issn.1007-8096.2023.03.008.

[15] 姬生威，王萍. 微卫星不稳定性联合肿瘤突变负荷评估非小细胞肺癌病人术后复发转移的临床价值[J]. 临床外科杂志，2023，31(11)：1065-1067. DOI：10.3969/j.issn.1005-6483.2023.11.017.

（编辑　于　溪）