

# 钙黏蛋白3作为肺癌早期诊断和预后标志物的研究

达月萍<sup>1,2</sup> 周冰涵<sup>1</sup> 许蓉<sup>1</sup> 金靖卓<sup>1</sup> 孙爱华<sup>1\*</sup> 田春艳<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>军事科学院军事医学研究院, 医学蛋白质组学全国重点实验室, 国家蛋白质科学中心(北京), 北京 102206;

<sup>2</sup>中国人民解放军总医院海南医院, 三亚 572013)

**摘要** 该研究旨在探讨钙黏蛋白3(Cadherin-3, CDH3)作为肺癌早期诊断和预后生物标志物的潜力, 并初步阐明CDH3在肿瘤发生发展中的作用机制。通过整合多个公共数据集的蛋白质组学和转录组学数据, 分析CDH3在肺癌与癌旁正常组织中的表达差异以及预后相关性, 评估其作为肺癌早期诊断和预后生物标志物的潜力; 构建CDH3敲低和过表达肺癌细胞系, 进行蛋白质组学检测, 筛选差异表达蛋白并完成功能通路富集分析; 通过CCK8增殖实验、Transwell实验以及划痕实验验证CDH3对肺癌细胞生物学行为的影响。多组学分析显示, CDH3在早期肺癌中就有显著高表达, 且其高表达与患者的不良预后相关, 具有作为肺癌早期诊断和预后生物标志物的潜力。CDH3过表达细胞的蛋白质组学数据分析提示, CDH3过表达与肿瘤的增殖、迁移、侵袭等通路相关。体外实验证实, 敲低CDH3可以减弱H1975细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 而过表达CDH3能增强H1299细胞的增殖、迁移和侵袭能力。综上, CDH3具有作为肺癌早期诊断和预后生物标志物的潜力, 可能通过促进肿瘤细胞增殖、迁移以及侵袭发挥促进肿瘤进展的作用。

**关键词** 钙黏蛋白3; 肺癌; 早期诊断; 预后; 多组学分析

## Research on Cadherin-3 as a Biomarker for Early Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer

DA Yueping<sup>1,2</sup>, ZHOU Binghan<sup>1</sup>, XU Rong<sup>1</sup>, JIN Jingzhuo<sup>1</sup>, SUN Aihua<sup>1\*</sup>, TIAN Chunyan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Medical Proteomics, National Center for Protein Sciences (Beijing), Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 102206, China; <sup>2</sup>Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, China)

**Abstract** This study aims to explore the potential of CDH3 (Cadherin-3) as a biomarker for early diagnosis and prognosis of lung cancer, and preliminarily investigate the mechanism of CDH3 in tumorigenesis and progression. By integrating proteomic and transcriptomic data from multiple public datasets, the expression differences of CDH3 between lung cancer and adjacent normal tissues and the correlation with survival were analyzed to evaluate its potential as a biomarker for early diagnosis and prognosis of lung cancer. CDH3 knockdown and overexpression lung cancer cell lines were constructed, conducted proteomic analysis, screened differentially expressed proteins, and performed functional pathway enrichment analysis. The effects of CDH3 on the biological behavior of lung cancer cells were validated through CCK8 proliferation assays, Transwell assays, and wound healing assays. Multi-omics analysis revealed that CDH3 is significantly overexpressed in early-stage lung cancer, and its high expression is associated with poor patient prognosis, indicating its potential as a biomarker for early diagnosis and prognosis of lung cancer. Proteomic data analysis of CDH3 overexpressed lung cancer cells suggested that CDH3

收稿日期: 2026-02-09

接受日期: 2026-04-03

国家自然科学基金(批准号: 82573043、82573258)资助的课题

\*通信作者。Tel: 18600105999, E-mail: sunah620@126.com; tianchunyan@ncpsb.org.cn

Received: February 9, 2026

Accepted: April 3, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82573043, 82573258)

\*Corresponding authors. Tel: +86-18600105999, E-mail: sunah620@126.com; tianchunyan@ncpsb.org.cn

overexpression is related to pathways associated with tumor proliferation, migration, and invasion. *In vitro* experiments confirmed that knockdown of *CDH3* weakens the proliferation, migration, and invasion abilities of H1975 cells, whereas overexpression of *CDH3* enhances these abilities in H1299 cells. In summary, *CDH3* is a promising biomarker for early diagnosis and prognosis in lung cancer, likely by promoting tumor cell proliferation, migration, and invasion to drive tumor progression.

**Keywords** Cadherin-3; lung cancer; early diagnosis; prognosis; multi-omics analysis

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 据统计, 2022年全球有近250万肺癌新发病例和超过180万死亡病例<sup>[1]</sup>。肺癌的主要组织学亚型包括腺癌、鳞状细胞癌、小细胞癌和大细胞癌<sup>[2]</sup>, 其中腺癌与鳞状细胞癌是最常见的两种亚型<sup>[3]</sup>。研究表明, 肺癌的预后与分期密切相关<sup>[4]</sup>, 早诊早治对提高患者预后至关重要。低剂量螺旋CT(low-dose computed tomography, LDCT)是目前最主要的肺癌筛查手段<sup>[5]</sup>, 但其筛查结果假阳性率高<sup>[6]</sup>, 可能导致过度诊断<sup>[7]</sup>。而在液体活检层面, 肺癌缺乏特异性生物标志物, JETT等<sup>[8]</sup>、AJONA等<sup>[9]</sup>、SOZZI等<sup>[10]</sup>以及SILVESTRI等<sup>[11]</sup>研究团队针对肺癌早诊研发了一系列检测方法, 但其特异性和灵敏度有限, 因此研发靶向早期肺癌的新型分子诊断标志物至关重要。

以蛋白质组为中心, 结合转录组、基因组等组学的临床样本多组学研究, 能够较全面地揭示肿瘤的分子特征<sup>[12-15]</sup>, 该方法已经成为肿瘤生物标志物开发的重要手段。在本研究中, 我们从4个独立的肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)公共数据集和1个肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LSCC, 简称肺鳞癌)公共数据集中获得了临床蛋白质组和转录组数据, 并综合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的转录组数据, 发现了钙黏蛋白3(Cadherin-3, *CDH3*)可作为肺腺癌及肺鳞癌早期诊断和预后预测的潜在生物标志物。

钙黏蛋白3, 也被称为P-钙黏蛋白(P-Cadherin), 是一种钙依赖的细胞间黏附糖蛋白, 在维持上皮组织结构完整性方面起着至关重要的作用。*CDH3*调节多个参与胚胎发育和维持成人组织结构的细胞动态平衡过程, 对细胞分化、形态、极性、生长和迁移至关重要<sup>[16-17]</sup>。同时*CDH3*在包括乳腺癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌在内的一些恶性肿瘤中高表达, 并与肿瘤细胞的运动、迁移和侵袭有关<sup>[18-23]</sup>。现有的针对*CDH3*的研究主要集中在乳腺癌, 且多偏向肿瘤治疗, 其在肺癌早期诊断与预后领域仍缺乏系统性深入探究。

本研究通过对公共多组学数据的深度挖掘, 发现*CDH3*在肺癌早期即显著高表达, 且其表达水平与患者不良预后相关。在此基础上, 通过体外细胞实验初步探讨了*CDH3*促进肺癌进展的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据采集及处理

1.1.1 数据来源 本研究共纳入了5个蛋白组队列和5个转录组队列。蛋白组队列包括4个肺腺癌队列: ZHANG的队列( $n=197$ )<sup>[24]</sup>、XU的队列( $n=103$ )<sup>[25]</sup>、GILLETTE的队列( $n=110$ )<sup>[26]</sup>、CHEN的队列( $n=103$ )<sup>[27]</sup>, 以及1个肺鳞状细胞癌队列: SATPATHY的队列( $n=108$ )<sup>[28]</sup>。转录组队列包括3个肺腺癌队列: XU的队列( $n=103$ )<sup>[25]</sup>、GILLETTE的队列( $n=110$ )<sup>[26]</sup>、TCGA肺腺癌队列, 以及2个肺鳞状细胞癌队列: SATPATHY的队列( $n=108$ )<sup>[28]</sup>、TCGA肺鳞状细胞癌队列。

其中, ZHANG、XU、CHEN队列的蛋白组和转录组表达矩阵以及临床信息下载自对应文献的补充信息; GILLETTE、SATPATHY、TCGA肺腺癌、TCGA肺鳞状细胞癌队列的蛋白组和转录组表达矩阵以及临床信息下载自LinkedOmics网站([www.linkedomics.org/login.php](http://www.linkedomics.org/login.php))。

1.1.2 数据处理与分析 使用R软件对组学数据进行分析。对于转录组数据, 格式包括FPKM和RSEM, 在数据下载时原文献或LinkedOmics网站已经对数据做了标准化, 因此在后续分析中没有做进一步标准化, 对于有缺失值的数据, 采用impute包的impute.knn函数填补缺失值。对于蛋白组数据, 使用quantile方法进行数据标准化, 并使用表达矩阵的非零最小值填补缺失值。

使用pROC包分析*CDH3*、NAPSA、NKX2-1、TP63、KRT5对肺癌与癌旁正常组织的鉴别诊断能力。在生存分析中, 使用survminer包中的surv\_cutpoint函数选取截断值从而定义*CDH3*高表达和低

表达组, 各组病人数占总病人数的比例大于0.1(即minprop参数设置为0.1), 使用ggsurvplot函数绘图。使用survival包进行单因素Cox回归分析, 计算风险比(hazard ratio, HR)、95%置信区间(confidence interval, CI)、*P*值。使用limma包进行差异分析, 校正后*P*值(adjusted-*P*, Adj *P*)<0.05且上调倍数大于1.5倍[即 $\log_2(\text{fold change})>0.58$ ]的蛋白为上调蛋白, 校正后*P*值<0.05且下调倍数小于0.67倍[即 $\log_2(\text{fold change})<-0.58$ ]的蛋白为下调蛋白。使用R包clusterProfiler进行基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。参考基因集下载自MsigDB(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/collections.jsp>), 主要选择KEGG数据库中的基因集, 并计算标准化富集评分(normalize enrichment score, NES), 以Adj *P*<0.05, 判断为GSEA显著富集。使用Metascape网站(<https://metascape.org/>)对上下调蛋白进行通路富集分析。使用ggplot2包绘图。

## 1.2 材料

1.2.1 细胞 人胚胎肾细胞HEK-293T(下文称293T细胞), 以及人非小细胞肺癌细胞NCI-H1299和NCI-H1975(下文称H1299细胞、H1975细胞)均购自中国科学院上海细胞库。

1.2.2 实验试剂 实验试剂包括: RPMI-1640培养基(Cat#C11875500BT)、DMEM培养基(Cat#C11995500BT)、Opti-MEM培养基(Cat#31985-070)、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)(Cat#A5256701)、青霉素-链霉素(penicillin-streptomycin, PS)(Cat#15140-122)(美国Gibco公司), 磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)(Cat#G4202-500ML)(武汉赛维尔生物科技有限公司), 胰蛋白酶(Cat#25200-056)、Lipofectamine™ 3000转染试剂(Cat#L3000015)、BCA蛋白检测试剂盒(Cat#23227)、乙腈(Cat#A998-4)(美国ThermoFisher Scientific公司), PAGE凝胶快速制备试剂盒(Cat#PG112)、Tris/甘氨酸/SDS电泳缓冲液速溶颗粒(Cat#TF101)、转膜缓冲液速溶颗粒(Cat#TF102)、TBS/Tween缓冲液速溶颗粒(Cat#TF103)(上海雅酶生物医药科技有限公司), 异丙醇(Cat#80109218)、甲醇(Cat#800804190)(中国医药集团有限公司), 硝酸纤维素(nitrocellulose, NC)膜(Cat#10600001)(美国Cytiva公司), 增强型化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)试剂盒(Cat#P10300)(苏州新赛美生物科技有限公司),

RIPA裂解液(Cat#R0020)、三(羟甲基)氨基甲烷[Tris(hydroxymethyl) aminomethane, Tris](Cat#T8060)(北京索莱宝科技有限公司), anti-flag抗体(Cat#F1804-1MG)、蛋白酶抑制剂(Cat#S8830-20TAB)、氯乙酰胺(chloracetamide, CAA)(Cat#C0267)(美国Sigma公司), 抗CDH3抗体(Cat#13773-1-AP)、HRP标记山羊抗小鼠IgG(Cat#RGAM001)、HRP标记山羊抗兔IgG(Cat#SA00001-2)(美国Proteintech公司), CCK8试剂(Cat#AQ-308500T)(北京翱擎生物科技有限公司), 脱氧胆酸钠(deoxycholate acid sodium salt)(Cat#A600150-0250)[生工生物工程(上海)股份有限公司], 三(2-羧乙基)膦盐酸盐[Tris(2-carboxyethyl) phosphine, TCEP](Cat#C4706-10G)(美国MCE公司), 质谱级胰酶(Cat#V5-28A)(美国Promega公司), 甲酸(Cat#14265)(美国Honeywell公司), Transwell小室(Cat#353097)(美国Falcon公司), RNA提取试剂盒(Cat#R711-02)(南京诺唯赞生物科技股份有限公司), C18脱盐柱、5×上样缓冲液(5× loading buffer)(实验室自制)。

1.2.3 仪器 实验仪器包括: CO<sub>2</sub>恒温培养箱(Heracell 150i GP)、质谱仪(Q Exactive HF)(美国ThermoFisher Scientific公司), 细胞超净工作台(KLCZ-880A)(北京亚泰科隆仪器技术有限公司), 台式微量离心机(Centrifuge 5425R)、恒温混匀仪(ThermoMixer C)(美国Eppendorf公司), 细胞计数仪(T20)、电泳仪(PowerPac HC)(美国Bio-Rad公司), 旋涡混匀仪(MX-S)(美国Scilogex公司), 恒温培养箱(DH63L)(天津泰斯特仪器有限公司), 非接触式超声波破碎仪(Q800 Sonicator)(美国Qsonica公司), 全自动校准电子精密天平(Practum)、纯水仪(arium mini)(德国Sartorius公司), 倒置显微镜(CKX53)(日本Olympus公司), 蛋白印迹成像仪(ImageQuant 800)(美国Cytiva公司)等。

## 1.3 方法

1.3.1 细胞培养 细胞在含10%血清和1%青霉素-链霉素双抗的RPMI-1640完全培养基中, 置于37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养。

1.3.2 siRNA转染 针对CDH3的siRNA购自苏州吉玛基因股份有限公司, 其序列见表1; 用lipo3000试剂将siRNA转染至H1975细胞: 在6孔板中提前铺好H1975细胞, 待细胞密度达到60%左右, 准备进行转染; 将2 μg siRNA或阴性对照(si-NC)以及4 μL

表1 小干扰RNA序列  
Table 1 Sequences of siRNAs

小干扰RNA siRNA	序列(5'→3') Sequence (5'→3')
si-NC	Forward: UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT Reverse: ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT
si-CDH3	Forward: GGA GAU CCU UGA UGC CAA UTT Reverse: AUU GGC AUC AAG GAU CUC CTT

表2 引物序列  
Table 2 Primer sequences

基因名称 Gene name	序列(5'→3') Sequence (5'→3')
CDH3	Forward: AGG CGC TGG GGA AAG TAT TC Reverse: TGG AGC AAC CAC CCA ATC TC
ACTB	Forward: CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC Reverse: CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT

P3000加入250  $\mu$ L Opti-MEM培养基中, 同时将4  $\mu$ L lipo3000也加入250  $\mu$ L Opti-MEM培养基中, 混合后室温孵育20 min。待转染细胞弃去完全培养基, 每孔加入1 mL无血清培养基, 然后将转染液均匀加入培养体系中。37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中孵育8 h后, 将细胞培养体系更换为RPMI-1640完全培养液。转染后24~48 h收集细胞, 进行后续实验。

1.3.3 过表达细胞株构建 在6孔板中铺好293T细胞, 待细胞密度为60%~70%时, 准备CDH3质粒及空载质粒(empty vector, EV), pMD2G、psPAX2辅助质粒, 按1.5:0.7:1的质量比进行转染, 将质粒及P3000加至250  $\mu$ L Opti-MEM培养基中, 同时将lipo3000也加入250  $\mu$ L Opti-MEM培养基中, 混合后室温孵育20 min。弃去293T细胞原有培养液, 每孔加入1 mL无血清培养基, 将转染液均匀加入培养体系中。37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中孵育8 h后, 将细胞培养体系更换为DMEM完全培养基, 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中继续培养24~48 h。在6孔板中铺好H1299细胞, 当密度约50%时, 弃培养基, 加入293T细胞的上清液, 继续按上述条件培养8 h左右, 将培养基更换为RPMI-1640完全培养基, 24 h后更换为含10  $\mu$ g/mL嘌呤霉素的完全培养基, 继续培养进行细胞筛选, 并通过蛋白免疫印迹(Western blot, WB)进行鉴定。

1.3.4 蛋白免疫印迹 从细胞中提取总蛋白, 并用BCA蛋白检测试剂盒定量蛋白质浓度。加入5 $\times$  loading buf-

fer后上样至10% SDS-PAGE, 电泳结束后, 将样本电转至NC膜。5%脱脂牛奶室温封闭2 h, anti-flag抗体按照1:1 000稀释比配制, anti-CDH3抗体按照1:1 000稀释比配制,  $\beta$ -微管蛋白( $\beta$ -tubulin)为内参蛋白按照1:5 000稀释, 一抗4  $^{\circ}$ C孵育过夜; 二抗(1:5 000)室温孵育1 h。用ECL化学发光液在蛋白印迹成像仪上进行显影, 并保存图像。

1.3.5 RT-qPCR 用RNA提取试剂盒提取RNA。将RNA逆转录为cDNA再进行RT-qPCR检测, 引物序列见表2; 2 $\times$  SYBR qPCR预混液5  $\mu$ L, 正向引物/反向引物各0.4  $\mu$ L, 逆转录得到的cDNA稀释10倍, 取4.2  $\mu$ L完成RT-qPCR反应体系配制, 反应条件: 95  $^{\circ}$ C预变性2 min; 95  $^{\circ}$ C变性10 s, 55  $^{\circ}$ C退火及延伸30 s, 循环39次; 95  $^{\circ}$ C变性5 s; 65  $^{\circ}$ C复性5 s。

1.3.6 质谱检测 用过表达CDH3的H1299细胞和EV组的H1299细胞作为质谱样本。配制裂解液: 100 mmol/L Tris、10 mmol/L TCEP、40 mmol/L CAA、1%脱氧胆酸钠, 在样本中加入裂解液, 95  $^{\circ}$ C变性5 min, 再用接触式超声裂解样本, 室温16 000  $\times$ g离心10 min, 取上清, 用BCA试剂盒测定蛋白质浓度。取100  $\mu$ g总蛋白用胰酶按50:1(w/w)消化过夜, 加入1%甲酸, 室温条件下, 161  $\times$ g振荡5 min, 4  $^{\circ}$ C、16 000  $\times$ g离心10 min, 取上清。用自制的C18小柱脱盐, 收集洗脱液并真空干燥用于MS分析, 质谱仪以数据依赖性采集(data dependent acquisition, DDA)模式进行检测。用MaxQuant平台分析生成

的多肽部分,并从UniProt数据库下载用于人类的参考FASTA文件。

**1.3.7 CCK8细胞增殖实验** 收集各组细胞,分别接种于96孔板, H1299细胞1 500/孔, H1975细胞3 000/孔,在37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养。从第1天到第5天,在细胞中加入含10% CCK8试剂的无血清RPMI-1640培养基,于37 °C培养箱中孵育1 h,在波长为450 nm处检测吸光度值。使用GraphPad Prism进行数据分析。

**1.3.8 Transwell实验** 准备待实验细胞,弃去原培养基,加入胰蛋白酶,37 °C培养箱中消化1 min,用完全培养基终止消化,收集细胞液并离心,37 °C、800 r/min离心3 min,弃上清并用PBS重悬细胞沉淀,再次离心,条件同前,弃上清并用无血清培养基重悬细胞沉淀,进行细胞计数,以H1299细胞3×10<sup>4</sup>/孔的细胞量、H1975细胞5×10<sup>4</sup>/孔的细胞量进行实验。准备Transwell小室和24孔板,侵袭小室提前在无血清培养基中浸泡,室温激活30 min。在24孔板中加入含20%血清的完全培养基,将小室放入24孔板,在上室中加入无血清培养基重悬的细胞液,在37 °C、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养24 h/36 h(迁移/侵袭)。室温下,用棉签擦去上室未迁移细胞,4%多聚甲醛固定30 min,0.1%结晶紫染色3 h,用PBS洗去表面结晶紫,并用棉签擦拭,在显微镜下观察染色情况并记录。结果用ImageJ计数并用GraphPad Prism(10.1.2版)进行数据分析。

**1.3.9 划痕实验** 将4×10<sup>5</sup>个细胞接种于6孔板中,培养至融合,使用200 μL枪头在细胞上划痕,用PBS去除多余的细胞。在含2%血清的培养基中培养细胞,分别于0、24 h拍摄划痕部位照片,用ImageJ软件进行划痕面积计算,用Photoshop进行图片处理,GraphPad Prism(10.1.2版)进行数据分析。

## 1.4 统计学处理

统计分析使用R(4.4.3版)和GraphPad Prism(10.1.2版)软件。使用Wilcoxon rank sum test对不同分组中的CDH3表达量进行假设检验。采用Cox比例风险模型和Wald检验对CDH3高表达组和低表达组的生存数据进行分析,计算危险比、95%置信区间和P值。数据以3个独立实验的平均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验、双因素方差分析(Two-Way ANOVA)对组间差异进行假设检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

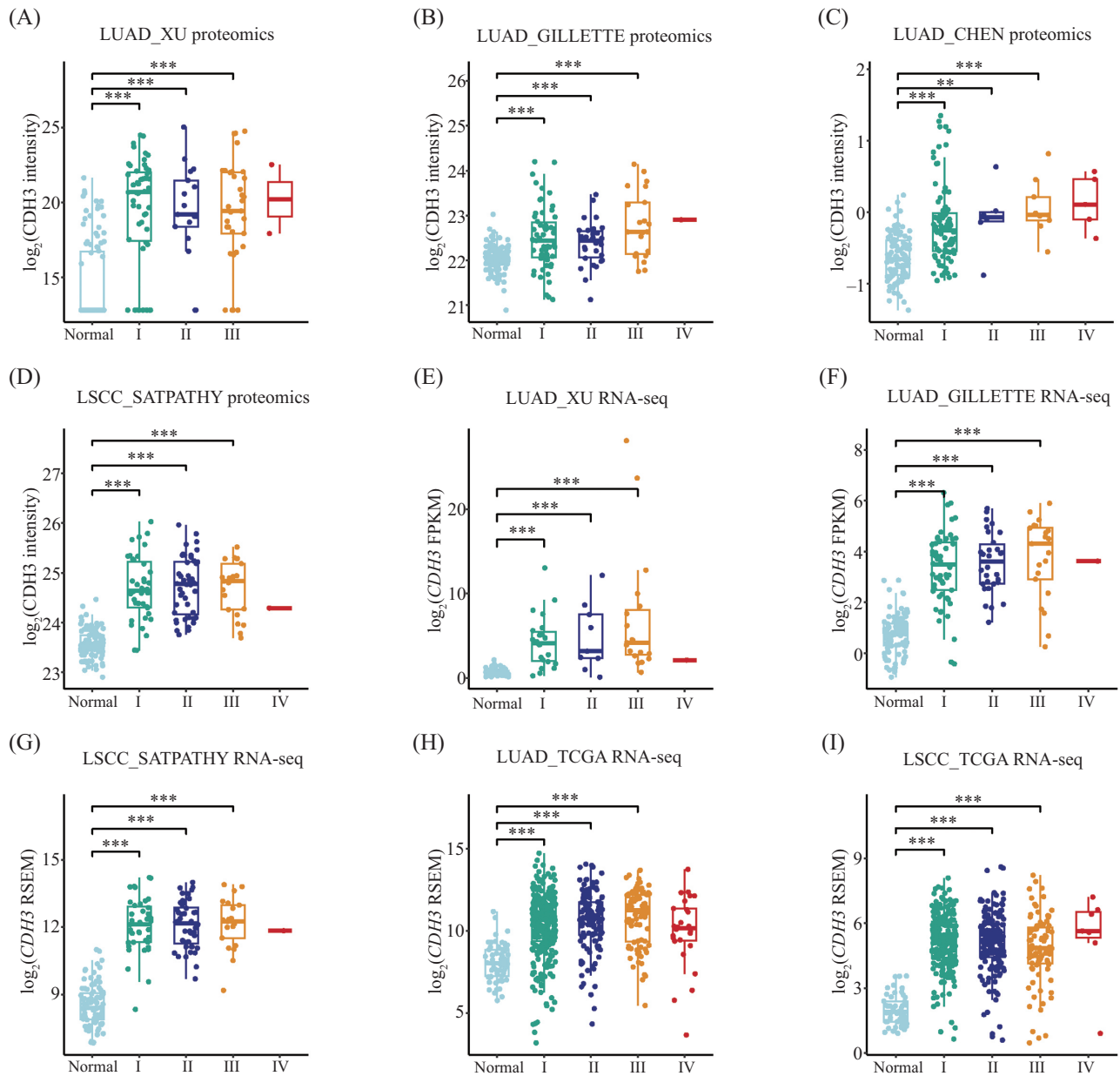
## 2 结果

### 2.1 CDH3在早期肺腺癌及肺鳞癌中的表达水平高于正常组织

本研究纳入了4个已发表的独立肺癌队列和TCGA肺腺癌和肺鳞癌队列。在蛋白质组层面, XU、GILLETTE、CHEN、SATPATHY的队列包括癌旁正常组织, TNM分期为I、II、III、IV期的肺腺癌或肺鳞癌,结果提示CDH3的表达水平在I期肺癌中就有显著升高。在转录组层面,纳入了XU、GILLETTE、SATPATHY的队列以及TCGA的数据,包括癌旁正常组织, I、II、III、IV期的肺腺癌或肺鳞癌,结果同样表明CDH3在I期肺腺癌和肺鳞癌中就显著高表达(图1)。

### 2.2 CDH3是潜在的早期肺腺癌和肺鳞癌诊断标志物

从入组队列中筛选癌旁正常组织与早期肺腺癌或肺鳞癌(I期及以下)的信息,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估CDH3区分肿瘤与癌旁正常组织的能力——用于早期肺腺癌和肺鳞癌诊断的性能。《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2025》推荐Napsin-A(由NAPSA编码)、TTF-1(由NKX2-1编码)作为肺腺癌免疫组化标志物, P40(由TP63编码)、CK5/6(分别由KRT5、KRT6A基因编码)作为肺鳞癌免疫组化标志物<sup>[5]</sup>,本研究以这些基因为参照,评估CDH3作为早期肺腺癌和肺鳞癌诊断标志物的潜力。在蛋白质组层面,本研究在3个早期肺腺癌队列(XU、GILLETTE、CHEN的队列)和1个早期肺鳞癌队列(SATPATHY的队列)中评估了CDH3对早期肺腺癌和肺鳞癌的诊断性能(图2A~图2D),结果提示CDH3在XU、GILLETTE及SATPATHY的队列中的诊断性能均优于当前临床使用的分子标志物,在CHEN的队列中CDH3的诊断性能与Napsin-A相当,显著优于TTF-1。在转录组层面,通过对2个早期肺腺癌队列(XU、GILLETTE的队列)、1个早期肺鳞癌队列(SATPATHY的队列)以及TCGA的早期肺腺癌和肺鳞癌队列分析,评估CDH3对早期肺腺癌和肺鳞癌的诊断性能(图2E~图2I), CDH3同样表现出优异的诊断性能,大部分队列曲线下面积(area under the curve, AUC)大于0.9,除XU的队列缺乏NAPSA、NKX2-1表达信息外,在其余队列中CDH3的诊断性能均优于当前临床使用的分子标志物。综合早期肺腺癌和肺鳞



A~D: 蛋白质组学数据; E~I: 转录组学数据。A: XU的队列; B: GILLETTE的队列; C: CHEN的队列; D: SATPATHY的队列; E: XU的队列; F: GILLETTE的队列; G: SATPATHY的队列; H: TCGA肺腺癌队列; I: TCGA肺鳞癌队列。Normal: 癌旁正常组织; I、II、III、IV为肺癌TNM分期; \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

A-D: proteomics data; E-I: transcriptomics data. A: XU's cohort; B: GILLETTE's cohort; C: CHEN's cohort; D: SATPATHY's cohort; E: XU's cohort; F: GILLETTE's cohort; G: SATPATHY's cohort; H: TCGA lung adenocarcinoma cohort; I: TCGA lung squamous cell carcinoma cohort. Normal: adjacent normal tissues; I, II, III, IV indicate TNM stages of lung cancer; \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

图1 CDH3在肺腺癌及肺鳞癌队列中的表达情况

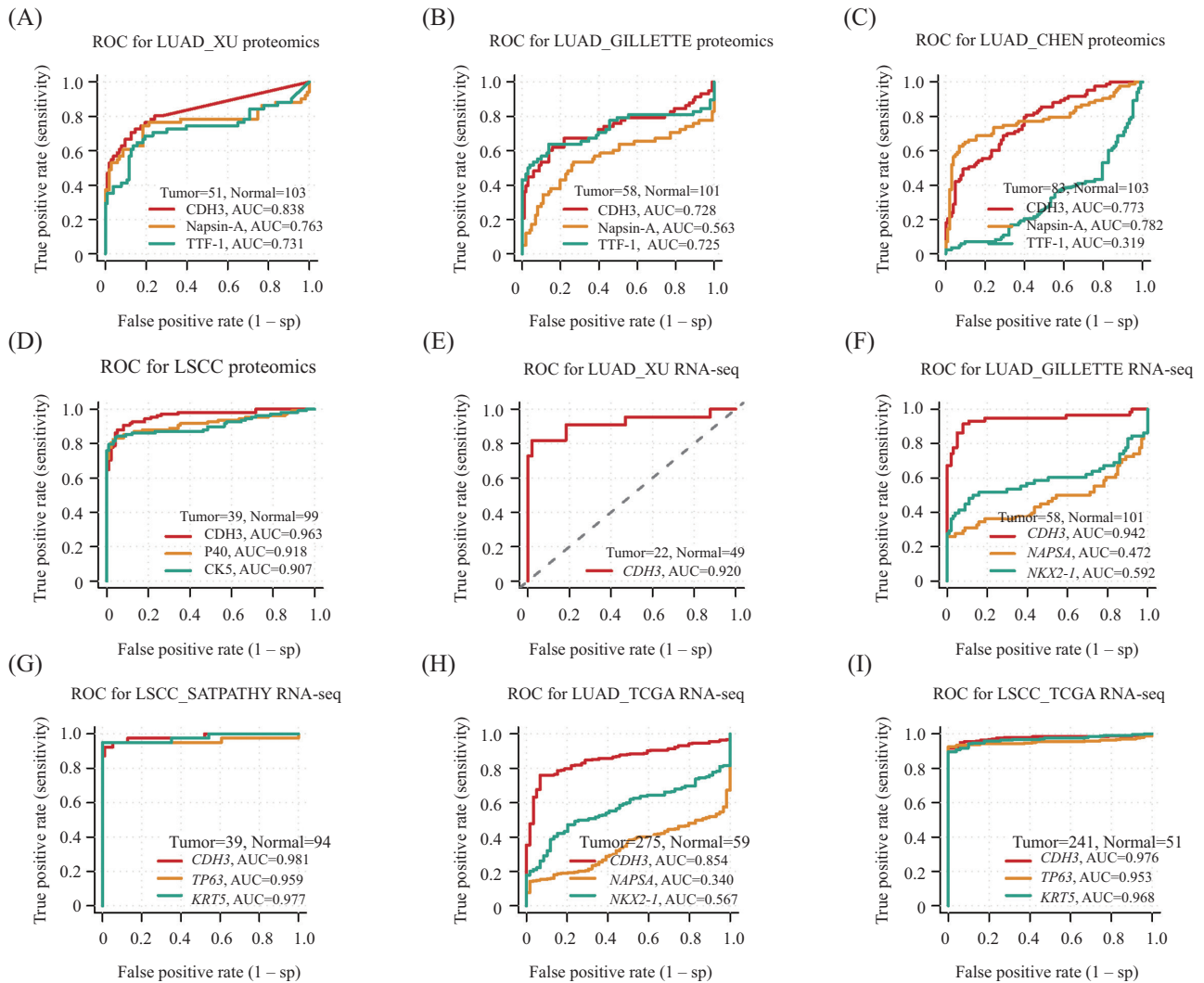
Fig.1 Expression of CDH3 in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma cohorts

癌 的 蛋 白 质 组 及 转 录 组 数 据 分 析 表 明, CDH3 是 潜 在 的 早 期 肺 腺 癌 和 肺 鳞 癌 诊 断 标 志 物。

### 2.3 CDH3高表达提示肺腺癌及肺鳞癌的不良预后

为 探 讨 CDH3 在 肺 腺 癌 及 肺 鳞 癌 预 后 中 的 意 义, 采 用 Kaplan-Meier 生 存 曲 线 对 CDH3 高 表 达 和 低 表 达 的 患 者 进 行 生 存 分 析。在 患 者 总 生 存 期 (overall

survival, OS) 层 面, 来 自 ZHANG 队 列 的 蛋 白 质 组 数 据 和 TCGA 肺 腺 癌 队 列 的 转 录 组 数 据 均 提 示 CDH3 高 表 达 与 肺 腺 癌 患 者 更 差 的 OS 相 关 (图 3A 和 图 3B), 来 自 SATPATHY 队 列 的 转 录 组 数 据 同 样 提 示 CDH3 高 表 达 的 肺 鳞 癌 患 者 OS 更 短 (图 3C), 而 在 TCGA 肺 鳞 癌 队 列 中, CDH3 高 表 达 组 相 较 低 表 达 组 显 示 出 OS 变 差



A~D: 蛋白质组学数据; E~I: 转录组学数据。A: XU的队列; B: GILLETTE的队列; C: CHEN的队列; D: SATPATHY的队列; E: XU的队列; F: GILLETTE的队列; G: SATPATHY的队列; H: TCGA肺腺癌队列; I: TCGA肺鳞癌队列。AUC: 曲线下面积; sp: 特异性。

A~D: proteomics data; E~I: transcriptomics data. A: XU's cohort; B: GILLETTE's cohort; C: CHEN's cohort; D: SATPATHY's cohort; E: XU's cohort; F: GILLETTE's cohort; G: SATPATHY's cohort; H: TCGA lung adenocarcinoma cohort; I: TCGA lung squamous cell carcinoma cohort. AUC: area under the curve; sp: specificity.

图2 CDH3对早期肺腺癌与肺鳞癌的鉴别诊断能力

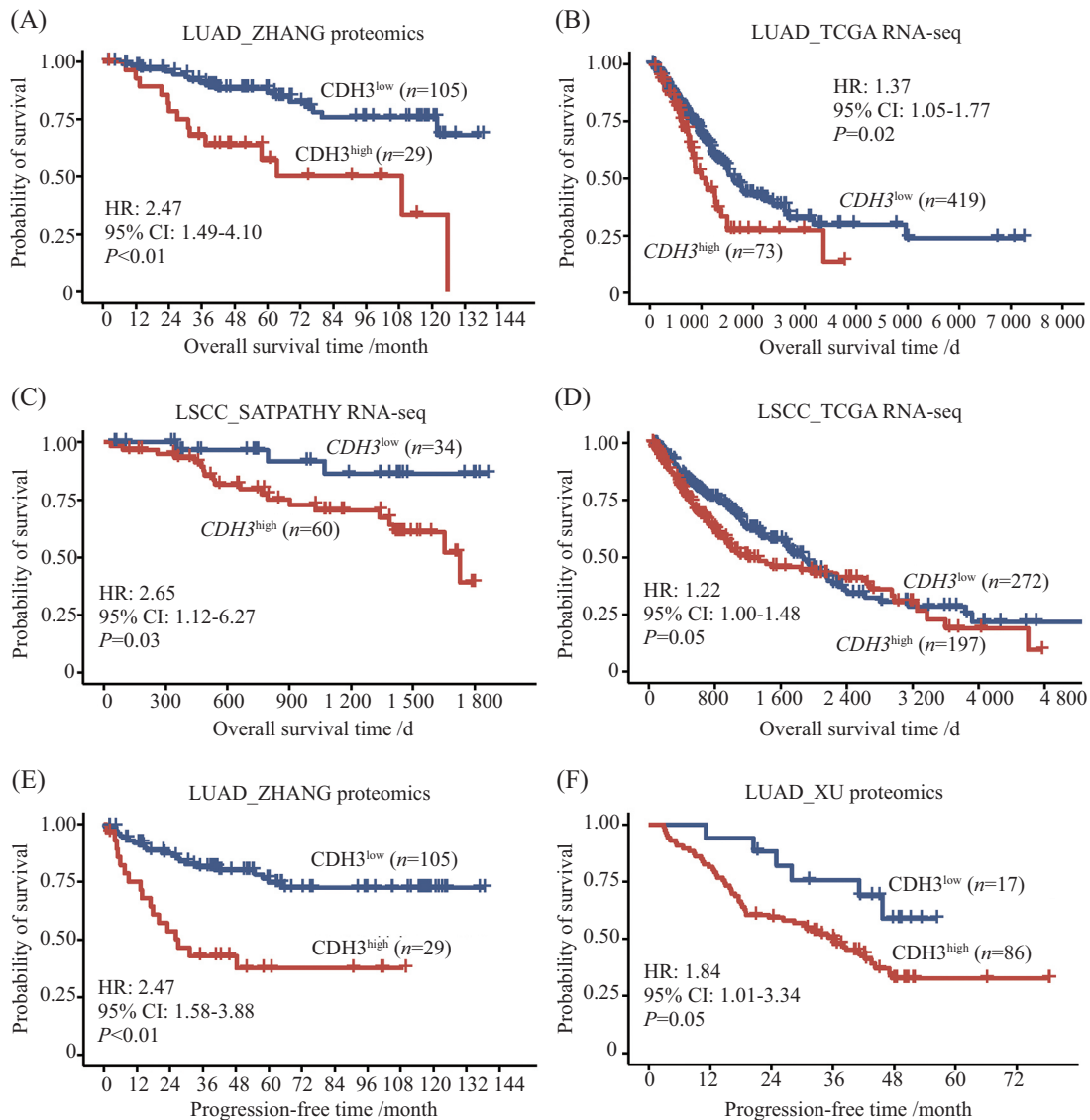
Fig.2 Diagnostic performance of CDH3 in early-stage lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma

的趋势,但未达到统计学显著水平( $P=0.05$ ),提示在该队列中CDH3的预后价值需在更大样本中进一步验证(图3D)。在患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)层面,来自ZHANG队列的蛋白质组数据提示CDH3高表达的肺腺癌患者PFS更短(图3E),而XU队列的蛋白质组数据则提示CDH3高表达组相较于低表达组有PFS更差的趋势( $P=0.05$ ),未来需要在更大样本的队列中进一步验证(图3F)。

## 2.4 基于蛋白质组学分析CDH3在肺腺癌细胞中潜在的生物学功能

为了进一步探讨CDH3在肺癌发生发展中的作

用机制,我们首先从人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA)网站(<https://www.proteinatlas.org>)获取了CDH3在不同肺癌细胞系中的表达情况(图4A)。结果表明,我们在其低表达的H1299细胞中成功构建CDH3稳定过表达的细胞株(图4B)。对CDH3-OE的H1299细胞和对照细胞进行蛋白质组检测,并进行差异蛋白分析(图4C)及功能富集分析。通过GSEA发现,与对照组相比,细胞黏附分子相互作用(cell adhesion molecule, CAM interaction)通路在CDH3-OE组中显著上调( $NES=1.87$ ,  $Adj P=0.03$ )(图4D)。Metascape富集分析表明,与对照组相比,NECTIN



A~D: 总生存期数据; E~F: 无进展生存期数据。A: ZHANG的队列; B: TCGA肺腺癌队列; C: SATPATHY的队列; D: TCGA肺鳞癌队列; E: ZHANG的队列; F: XU的队列。OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期。

A~D: overall survival analysis; E~F: progression-free survival analysis. A: ZHANG's cohort; B: TCGA lung adenocarcinoma cohort; C: SATPATHY's cohort; D: TCGA lung squamous cell carcinoma cohort; E: ZHANG's cohort; F: XU's cohort. OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

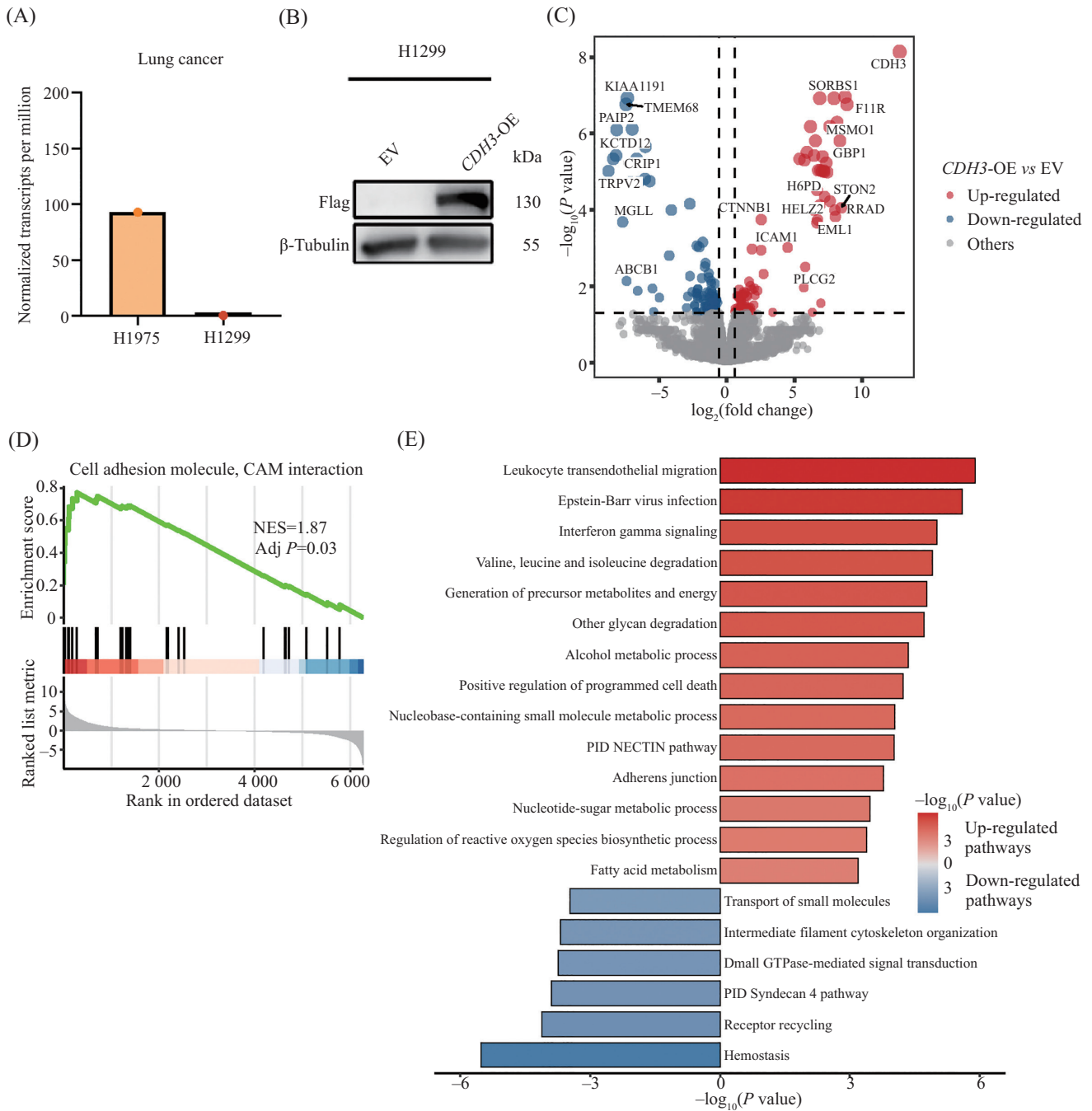
图3 CDH3在肺腺癌和肺鳞癌中的预后价值

Fig.3 Prognostic value of CDH3 in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma

通路(NECTIN pathway)、黏附连接(adherens junction)等与肿瘤细胞黏附连接重塑相关的通路活性在CDH3-OE组均显著上调,同时缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解(valine, leucine and isoleucine degradation)以及前体代谢物和能量的产生(generation of precursor metabolites and energy)等与肿瘤细胞代谢重编程相关的通路活性同样发生上调(图4E)。综合两种富集分析方法的结果,CDH3可能通过肿瘤细胞黏附连接重塑和代谢重编程,参与肿瘤细胞的恶性进展,促进肺腺癌细胞发生增殖、迁移和侵袭。

## 2.5 CDH3增强肺腺癌细胞的增殖、迁移以及侵袭能力

2.5.1 CDH3增强肺腺癌细胞的增殖能力 为了验证CDH3对肺腺癌细胞增殖能力的影响,我们首先检测了CDH3过表达对H1299细胞增殖的影响,结果可见:CDH3过表达组的增殖能力显著高于对照组( $P<0.0001$ )(图5A)。为了进一步证明CDH3促进肺腺癌细胞的增殖能力,我们在H1975细胞中构建了CDH3的敲低细胞株,在CDH3敲低的细胞株中CDH3的转录和蛋白水平均显著降低(图5B和图



A: 基于HPA数据分析CDH3在肺癌细胞系中的表达情况; B: CDH3过表达细胞WB验证; C: H1299-EV细胞和H1299-CDH3-OE细胞差异蛋白火山图; D: H1299细胞中CDH3过表达相关的GSEA识别的主要通路, 即细胞黏附分子相互作用(cell adhesion molecule, CAM interaction)通路; E: Metascape分析的H1299细胞中CDH3过表达相关的主要通路。

A: expression of *CDH3* in lung cancer cell lines based on HPA data; B: validation of *CDH3* overexpression cells by Western blot; C: volcano plot of differentially expressed proteins between H1299-EV and H1299-*CDH3*-OE cells; D: major pathways identified by GSEA associated with *CDH3* overexpression in H1299 cells included CAM (cell adhesion molecule) interaction pathway; E: major pathways associated with *CDH3* overexpression in H1299 cells analyzed by Metascape.

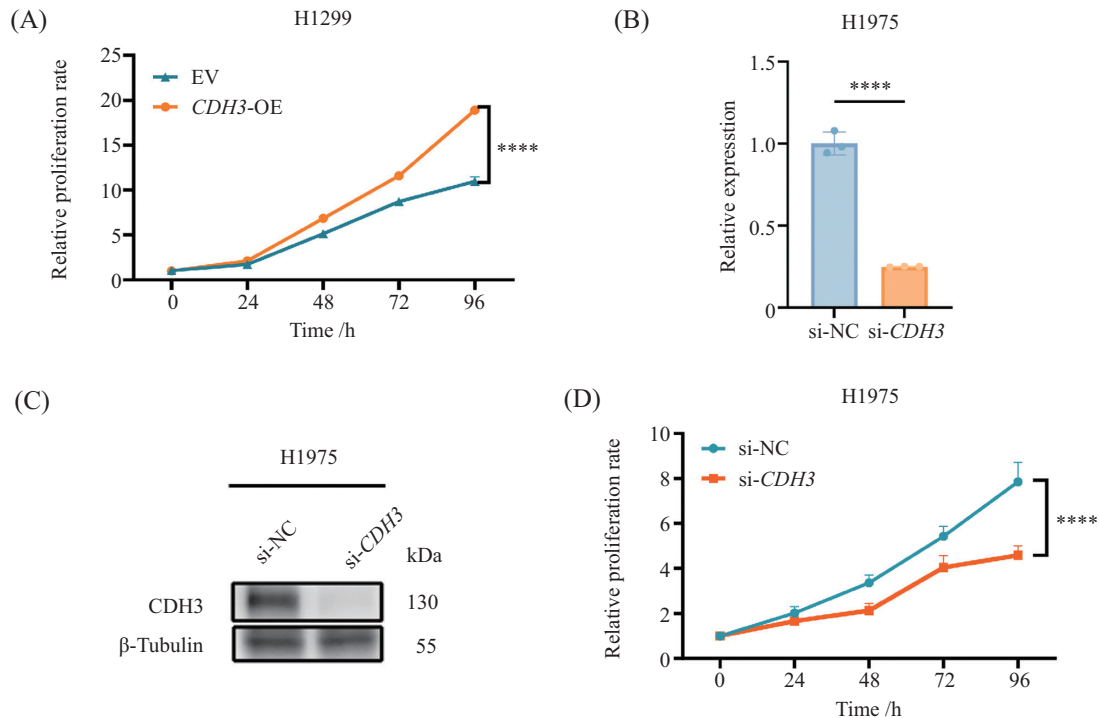
图4 CDH3过表达肺癌细胞的蛋白质组学与功能通路分析

Fig.4 Proteomics and functional pathway analysis of *CDH3*-overexpression lung cancer cells

5C)。对敲低株的增殖能力进行检测, 结果可见: 与 si-NC组相比, *CDH3*敲低组的细胞增殖能力明显降低 ( $P < 0.0001$ ) (图 5D)。上述结果证明 *CDH3* 可以增

加肺腺癌细胞的增殖能力。

2.5.2 *CDH3*增强肺腺癌细胞的迁移能力 为了验证 *CDH3*对肺腺癌细胞迁移能力的影响, 我们首先在



A: CCK8法检测EV组和CDH3-OE组的H1299细胞的增殖能力差异; B: CDH3敲低细胞株RT-qPCR验证; C: CDH3敲低细胞株WB验证( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ ); D: CCK8法检测转染si-NC和si-CDH3的H1975细胞的增殖能力差异。\*\*\*\* $P<0.0001$ 。

A: proliferation ability of H1299 cells in the EV group and CDH3-OE group assessed by CCK8 assay; B: RT-qPCR validation of CDH3 knockdown in cells; C: Western blot validation of CDH3 knockdown in cells ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ ); D: proliferation ability of H1975 cells transfected with si-NC and si-CDH3 assessed by CCK8 assay. \*\*\*\* $P<0.0001$ 。

图5 CDH3增强肺腺癌细胞的增殖能力

Fig.5 CDH3 enhances the proliferative capacity of lung adenocarcinoma cells

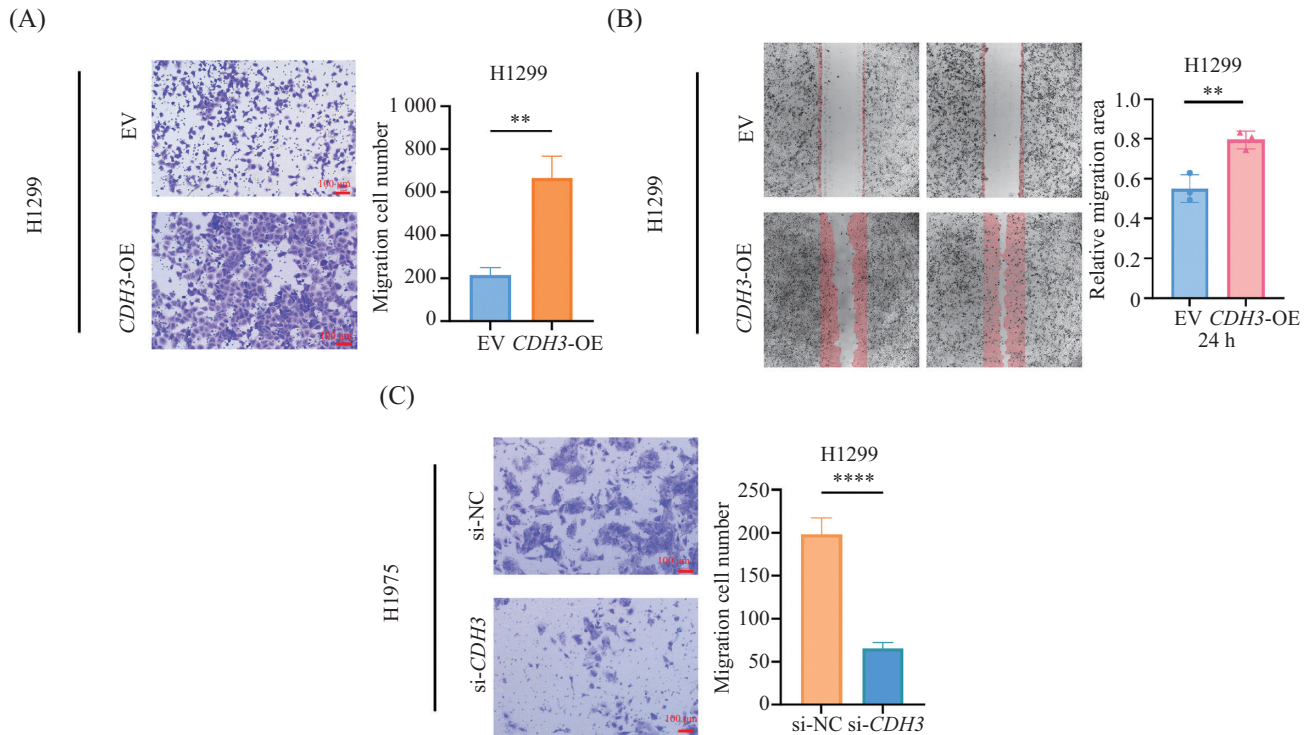
CDH3-OE和EV的H1299细胞中进行了迁移能力的检测。Transwell迁移实验示:与EV组相比,CDH3-OE组的细胞穿膜数量显著增加( $P<0.01$ )(图6A)。划痕愈合实验示:CDH3-OE组的细胞较对照组愈合速度更快( $P<0.01$ )(图6B)。为了进一步证明CDH3增强肺腺癌细胞的迁移能力,我们比较了CDH3敲低和NC组的H1975细胞的迁移能力,相较对照组,CDH3敲低后H1975细胞的迁移能力显著下降( $P<0.0001$ )(图6C);上述结果说明CDH3可以显著增强肺腺癌细胞的迁移能力。

**2.5.3 CDH3增强肺腺癌细胞的侵袭能力** 为了验证CDH3对肺腺癌细胞侵袭能力的影响,我们首先在CDH3-OE组细胞和EV组细胞中进行了侵袭能力检测。Transwell侵袭实验示:与对照组相比,CDH3-OE组的细胞穿膜数量显著增加( $P<0.05$ )(图7A)。同时在CDH3敲低的H1975细胞中,相较于si-NC组,si-CDH3组细胞的侵袭能力显著下降( $P<0.001$ )(图7B)。上述结果说明CDH3可以显著增强肺腺癌细胞的侵袭能力。

### 3 讨论

肺癌作为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,威胁全球公共健康。肺癌的早诊早治对于改善患者预后至关重要,而寻找肺癌诊断及预后的生物标志物对实现肺癌早诊早治至关重要<sup>[29-30]</sup>。肺腺癌和肺鳞癌是肺癌常见的两种病理类型,目前针对肺癌生物标志物的开发多围绕这两种亚型展开。本研究通过系统性的多组学分析结合体外功能实验,首次全面评估了CDH3在肺腺癌和肺鳞癌早期诊断及预后预测中的价值。

钙黏蛋白家族是一类高度依赖钙离子的跨膜细胞黏附分子超家族,在维持正常上皮组织结构完整性、调控细胞极性、介导细胞间同源性黏附及参与复杂的细胞信号转导网络中发挥着不可替代的核心作用。近年来大量流行病学与基础研究表明,该家族成员的表达模式异常或功能失调与多种恶性肿瘤的发生、发展及转移级联反应密切相关。作为经典钙黏蛋白超家族的重要成员,CDH3主要定位于细胞膜。在生理状态下,CDH3在多种正常上皮组织(如

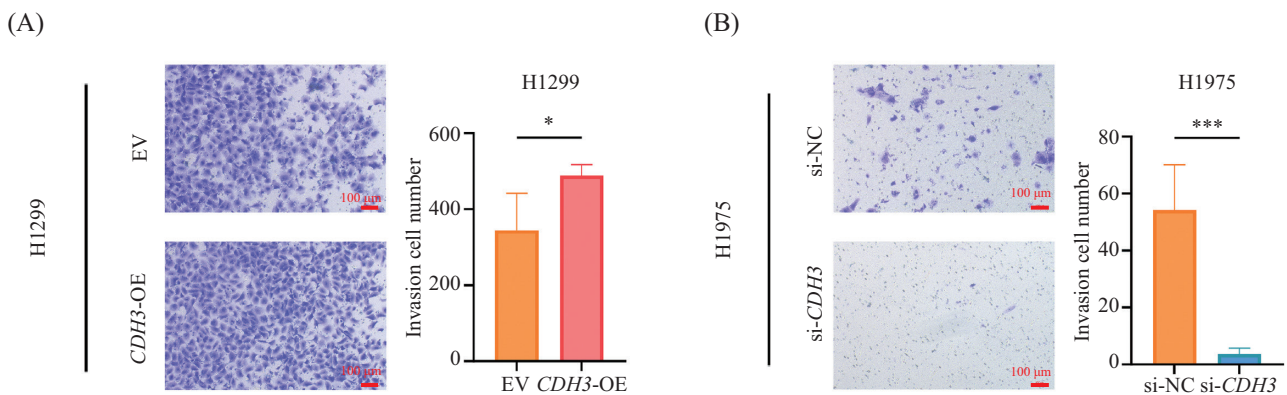


A: H1299-EV与H1299-CDH3-OE的迁移能力差异; B: 划痕愈合实验检测H1299-EV与H1299-CDH3-OE的迁移能力差异; C: H1975-si-NC与H1975-si-CDH3的迁移能力差异( $\bar{x}\pm s, n=3$ )。\*\* $P<0.01$ , \*\*\*\* $P<0.0001$ 。

A: migration ability comparison between H1299-EV and H1299-CDH3-OE; B: wound healing assay to detect the difference in migration ability between H1299-EV and H1299-CDH3-OE; C: migration ability comparison between H1975-si-NC and H1975-si-CDH3 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )。\*\* $P<0.01$ , \*\*\*\* $P<0.0001$ 。

图6 CDH3增强肺腺癌细胞的迁移能力

Fig.6 CDH3 enhances the migratory capacity of lung adenocarcinoma cells



A: H1299-EV与H1299-CDH3-OE侵袭能力差异; B: H1975-si-NC与H1975-si-CDH3侵袭能力差异( $\bar{x}\pm s, n=3$ )。\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$ 。

A: invasion ability comparison between H1299-EV and H1299-CDH3-OE; B: invasion ability comparison between H1975-si-NC and H1975-si-CDH3 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )。\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$ 。

图7 CDH3增强肺腺癌细胞的侵袭能力

Fig.7 CDH3 enhances the invasive capacity of lung adenocarcinoma cells

基底上皮细胞)中均有基础表达,并积极参与胚胎组织发生、细胞分化及微环境稳态维持。然而,在病理状态下,已有研究广泛提示CDH3在多种实体瘤组织中呈现显著的异常表达,并可能作为重要的调节

因子,深度参与肿瘤细胞的增殖、抗凋亡、侵袭与迁移等恶性生物学行为<sup>[31-32]</sup>。然而,在肺癌尤其是早期肺癌中,CDH3是否具备诊断与预后标志物的潜力,其作用机制如何,尚缺乏系统研究。本研究通过

多组学数据分析与体外功能实验,全面评估了CDH3在肺腺癌和肺鳞癌中的表达特征,及其在早期诊断与预后预测中的价值。

本研究发现,CDH3在早期肺腺癌和肺鳞癌组织中均显著高表达,且在区分癌组织与癌旁正常组织方面表现出较高的诊断效能(AUC最高可达0.981)。这一发现与CDH3在其他上皮性肿瘤中的报道一致<sup>[33]</sup>,提示其异常表达可能是上皮细胞恶性转化的早期事件之一。CDH3有潜力作为肺腺癌及肺鳞癌的早期诊断标志物。

在预后方面,生存分析显示,CDH3高表达与肺腺癌及肺鳞癌患者较差的总生存期和无进展生存期显著相关,表明CDH3不仅可作为诊断标志物,还可能作为预后预测指标。这与其在促进肿瘤进展中的生物学作用相符。

为探究分子机制,本研究首先依托高通量蛋白质组学技术结合生物信息学功能富集分析,对CDH3过表达的肺腺癌细胞内可能发生的下游分子网络变化进行了系统探讨。结果显示,CDH3过表达后差异蛋白主要富集于细胞黏附分子相互作用、NECTIN通路及黏附连接等相关通路。黏附分子及其介导的细胞连接在维持上皮组织结构稳定中具有关键作用,而肿瘤细胞在发生侵袭和转移的过程中,常伴随细胞间黏附模式改变、连接结构重塑及与微环境相互作用增强。因此,本研究中上述通路的富集提示,CDH3可能作为上游信号节点,直接或间接参与了肺腺癌细胞黏附连接状态的动态调节,进而赋予了肿瘤细胞更强的运动和跨越组织屏障的能力。后续迁移及侵袭实验结果显示,CDH3过表达可明显增强H1299细胞的迁移及侵袭能力,这与富集分析结果具有一定一致性,进一步在细胞水平佐证了CDH3可能参与肺腺癌细胞迁移、侵袭调控这一观点。

除了经典的细胞黏附相关通路外,本研究的组学数据还揭示了CDH3过表达后,细胞内的代谢相关通路亦发生了广泛而显著的重编程。具体而言,缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸等支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)降解相关通路,以及前体代谢物合成与能量生成(如糖酵解或氧化磷酸化)相关通路均呈现出明显的上调趋势。肿瘤代谢重编程是癌症的重要标志之一,肿瘤细胞的快速无极性增殖与长距离迁移需要消耗大量的ATP,并依赖代谢模式的持续调整来保障其对大分子生物合成前体物

质(如核苷酸、脂质、氨基酸)的急剧需求<sup>[34-35]</sup>。因此,本研究结果提供了一个新颖的视角,提示CDH3的生物学功能可能具有多维性:它不仅局限于物理层面的细胞黏附连接变化,还可能通过某种未知的信号级联反应(如mTOR或AMPK通路),在一定程度上深刻影响或重塑肿瘤细胞的整体代谢状态。尽管本研究受限于整体设计框架,尚未围绕这些具体的代谢酶或代谢物变化开展深入的靶向代谢组学或代谢流验证实验,但目前的证据明确提示CDH3与肺腺癌代谢重编程之间存在着潜在的内在关联,其具体的作用机制、上游调控因子及下游靶标网络,仍有待后续引入更多维度的实验体系予以进一步厘清。

在细胞功能实验部分,本研究分别采用敲低和过表达策略,从不同角度对CDH3的生物学作用进行了初步验证。在CDH3高表达的H1975细胞中敲低CDH3,在CDH3低表达的H1299细胞中过表达CDH3,结果均提示CDH3可能与肺腺癌细胞增殖能力维持相关;同时在这两组细胞中检测细胞的迁移和侵袭能力,结果提示CDH3可能在促进肺腺癌细胞迁移和侵袭方面发挥一定作用。上述结果说明,CDH3在不同肺腺癌细胞背景下均可能参与恶性生物学行为的调控。

综上所述,本研究证实CDH3在肺腺癌及肺鳞癌中高表达,初步确立CDH3作为早期诊断与预后预测生物标志物的潜力,且CDH3可能通过促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭,进而推动肺癌发生发展。未来研究可在更多肺癌亚型、更大规模临床样本及体内模型中进一步验证CDH3的临床价值,并深入揭示其调控网络,为肺癌的早期诊断与预后评估提供一定的实验依据。

### 参考文献 (References)

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-63.
- [2] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women [J]. Lung Cancer, 2014, 84(1): 13-22.
- [3] ZHANG Y, VACCARELLA S, MORGAN E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1206-18.
- [4] RAMI-PORTA R, NISHIMURA K K, GIROUX D J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer

- staging project: proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (Ninth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1007-27.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [6] PINSKY P F, GIERADA D S, BLACK W, et al. Performance of lung-RADS in the national lung screening trial: a retrospective assessment [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(7): 485-91.
- [7] PATZ E F, PINSKY P, GATSONIS C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(2): 269-74.
- [8] JETT J R, PEEK L J, FREDERICKS L, et al. Audit of the autoantibody test, EarlyCDT<sup>®</sup>-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(1): 51-5.
- [9] AJONA D, PAJARES M J, CORRALES L, et al. Investigation of complement activation product C4d as a diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(18): 1385-93.
- [10] SOZZI G, BOERI M, ROSSI M, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 768-73.
- [11] SILVESTRI G A, TANNER N T, KEARNEY P, et al. Assessment of plasma proteomics biomarker's ability to distinguish benign from malignant lung nodules: results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) trial [J]. *Chest*, 2018, 154(3): 491-500.
- [12] LIU B, TAO W, ZHOU X T, et al. Multi-omics analysis identifies different molecular subtypes with unique outcomes in early-stage poorly differentiated lung adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 129.
- [13] SOLTIS A R, BATEMAN N W, LIU J, et al. Proteogenomic analysis of lung adenocarcinoma reveals tumor heterogeneity, survival determinants, and therapeutically relevant pathways [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(11): 100819.
- [14] YAN Y L, SUN D Q, HU J J, et al. Multi-omic profiling highlights factors associated with resistance to immuno-chemotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Genet*, 2025, 57(1): 126-39.
- [15] LIU Q, ZHANG J, GUO C C, et al. Proteogenomic characterization of small cell lung cancer identifies biological insights and subtype-specific therapeutic strategies [J]. *Cell*, 2024, 187(1): 184-203,e128.
- [16] VIEIRA A F, PAREDES J. P-cadherin and the journey to cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 178.
- [17] NOSE A, TAKEICHI M. A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos [J]. *J Cell Biol*, 1986, 103(6): 2649-58.
- [18] XI L, FEBER A, GUPTA V, et al. Whole genome exon arrays identify differential expression of alternatively spliced, cancer-related genes in lung cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(20): 6535-47.
- [19] IMAI S, KOBAYASHI M, TAKASAKI C, et al. High expression of P-cadherin is significantly associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 118: 13-9.
- [20] PAREDES J, CORREIA A L, RIBEIRO A S, et al. P-cadherin expression in breast cancer: a review [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(5): 214.
- [21] PAREDES J, ALBERGARIA A, OLIVEIRA J T, et al. P-cadherin overexpression is an indicator of clinical outcome in invasive breast carcinomas and is associated with CDH3 promoter hypomethylation [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5869-77.
- [22] IMAI K, HIRATA S, IRIE A, et al. Identification of a novel tumor-associated antigen, cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric, and colorectal cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6487-95.
- [23] RIBEIRO A S, PAREDES J. P-cadherin linking breast cancer stem cells and invasion: a promising marker to identify an "intermediate/metastable" EMT state [J]. *Front Oncol*, 2015, 4: 371.
- [24] ZHANG Y, FU F Q, ZHANG Q, et al. Evolutionary proteogenomic landscape from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(1): 101358.
- [25] XU J Y, ZHANG C C, WANG X, et al. Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma [J]. *Cell*, 2020, 182(1): 245-61,e217.
- [26] GILLETTE M A, SATPATHY S, CAO S, et al. Proteogenomic characterization reveals therapeutic vulnerabilities in lung adenocarcinoma [J]. *Cell*, 2020, 182(1): 200-25.
- [27] CHEN Y, ROUMELIOTIS T I, CHANG Y, et al. Proteogenomics of non-smoking lung cancer in east asia delineates molecular signatures of pathogenesis and progression [J]. *Cell*, 2020, 182(1): 226-44,e217.
- [28] SATPATHY S, KRUG K, JEAN BELTRAN P M, et al. A proteogenomic portrait of lung squamous cell carcinoma [J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4348-71,e4340.
- [29] SMOLARZ B, ŁUKASIEWICZ H, SAMULAK D, et al. Lung cancer-epidemiology, pathogenesis, treatment and molecular aspect (review of literature) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2049.
- [30] REN F, FEI Q, QIU K, et al. Liquid biopsy techniques and lung cancer: diagnosis, monitoring and evaluation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 1-26.
- [31] MA W R, HU J H. Downregulated CDH3 is correlated with a better prognosis for LUAD and decreases proliferation and migration of lung cancer cells [J]. *Genes Genomics*, 2024, 46(6): 713-31.
- [32] YANG Q, FENG N Z, SHEN F F, et al. Prognostic role and functional impact of cadherin genes in non-small cell lung cancer tumorigenesis: mechanistic insights from *in silico* and *in vitro* analyses [J]. *PeerJ*, 2025, 20(39): e19785.
- [33] WU T, XIAO Z C, LI Y X, et al. CDH3 is associated with poor prognosis by promoting the malignancy and chemoresistance in oral squamous cell carcinoma [J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(12): 2651-8.
- [34] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5): e1600200.
- [35] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.