

• 临床研究 •

基于公共数据库分析脯氨酸羟化酶 3 在非小细胞肺癌中的表达及预后价值

秦远, 黄丹丹, 付彬玉, 罗杨坤[△]

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 放疗中心

[摘要] 目的: 探讨脯氨酸羟化酶 3 (prolyl hydroxylase 3, PHD3) 在非小细胞肺癌中的表达及预后价值。方法: 应用 Oncomine 和 Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库对 PHD3 mRNA 在 NSCLC 中表达水平及其与临床病理参数的关系进行分析, 通过 Kaplan-Meier Plotter 和 SurvExpress 分析 PHD3 mRNA 表达水平与 NSCLC 预后的关系。结果: PHD3 mRNA 在 NSCLC 组织中高表达 ($P=0.028$)。PHD3 高表达与鳞癌亚型, 较晚的临床分期和男性患者相关 ($P<0.001$, $P=0.001$)。Kaplan-Meier Plotter 分析显示 PHD3 高表达提示腺癌较差的总生存率 ($P=0.003$), SurvExpress 分析结果也显示 PHD3 主要影响腺癌的预后 ($P=0.013$), 且在高危组中其表达水平显著上调 ($P<0.001$)。Kaplan-Meier Plotter 和 SurvExpress 分析结果均显示 PHD3 mRNA 表达水平与鳞癌预后无相关性。结论: PHD3 可以作为一个潜在的分子标记预测 NSCLC 主要是肺腺癌的预后。

[关键词] 脯氨酸羟化酶 3; 非小细胞肺癌; 预后; mRNA

[中图分类号] R734.2; R730.231 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.05.005

引文格式: Qin Y, Huang DD, Fu BY, et al. Expression and prognostic value of PHD3 in non-small cell lung cancer: an analysis based on data from public database [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(5): 409-414. [秦远, 黄丹丹, 付彬玉, 等. 基于公共数据库分析脯氨酸羟化酶 3 在非小细胞肺癌中的表达及预后价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5): 409-414.]

Expression and Prognostic Value of PHD3 in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis Based on Data from Public Database

Qin Yuan, Hang Dandan, Fu Binyu, Luo Yangkun

Department of Radiation Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Luo Yangkun, E-mail: luoyk@sichuancancer.org

[Abstract] Objective: To investigate the expression and prognostic value of prolyl hydroxylase 3 (PHD3) in non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods: Oncomine and Gene Expression Omnibus (GEO) databases were used to determine the expression level of PHD3 mRNA in NSCLC. The expression level and prognostic value of PHD3 mRNA was determined by Kaplan-Meier Plotter and SurvExpress database. Results: The expression levels of PHD3 mRNA were significantly up-regulated in NSCLC compared with normal tissue ($P=0.028$). High expression level of PHD3 was associated with lung squamous cell carcinoma (LUSC), advanced stages and male patients ($P<0.001$, $P=0.001$; respectively). The results of Kaplan-Meier Plotter revealed that the high PHD3 expression group exhibited poorer survival in lung adenocarcinoma (LUAD) patients ($P=0.003$). The SurvExpress analysis also showed that PHD3 mainly affected the prognosis of LUAD patients ($P=0.013$), and that PHD3 expression was significantly elevated in the high-risk group ($P<0.001$). Kaplan-Meier plotter and SurvExpress analyses suggested that PHD3 mRNA expression was not associated with survival in LUSC patients. Conclusion: PHD3 might serve as a potential biomarker to predict survival of NSCLC, mainly of LUAD.

[Key words] Prolyl hydroxylase 3; Non-small cell lung cancer; Prognosis; mRNA

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌最常见的组织学类型, 可进一步分为

鳞癌、腺癌和大细胞癌, 约占所有肺癌病例的 80%~85%^[1]。近年来 NSCLC 发病率不断增高, 是癌症致死率最高的肿瘤, 约 75% 患者发现时已处于中晚期, 预后较差^[2]。目前 NSCLC 治疗决策及预后预测主要依靠的是以解剖信息为基础的 TNM 分期系

[收稿日期] 2018-11-21 [修回日期] 2019-02-27

[通讯作者] [△] 罗杨坤, E-mail: luoyk@sichuancancer.org

统^[3]。寻找能够反映肿瘤生物学特征的分子标记可能会更好地进行预后判断从而提高 NSCLC 的生存率。缺氧是肺癌常见的生物学特征,诱导缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)表达的增加。高表达 HIF 与肿瘤的恶性程度、治疗抵抗和较差预后相关^[4-5]。而 HIF 的稳定性是由脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)紧密调节,该酶属于双加氧酶超家族成员,分为 PHD1、PHD2 和 PHD3 亚型,羟基化 HIF 的 2 个脯氨酸残基,是 HIF 氧依赖性降解的关键酶^[6]。其中 PHD3 受缺氧诱导表达最强,且在缺氧状态下仍能保持其酶活性^[7]。既往研究显示 PHD3(又名 egl-9 family hypoxia inducible factor 3, EGLN3)在多种肿瘤中异常表达,在抑制肿瘤生长及促进肿瘤细胞凋亡中具有重要作用且与预后相关^[4, 8-10]。但仅有很少的研究探索了 PHD3 在 NSCLC 中的预后价值^[11-12]。本研究利用 ONCOMINE 和 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库分析 PHD3 在 NSCLC 组织中的表达情况,并使用 Kaplan-Meier Plotter 和 SurvExpress 数据库来探索其预后价值。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库

ONCOMINE 基因表达阵列数据库 (www.oncomine.org), 是一个在线的癌症微阵列数据库以及数据挖掘平台。在本研究中此数据库被用来分析 PHD3 mRNA 在 NSCLC 肿瘤及正常组织中的表达水平^[13], 应用 Students' t-test 分析 PHD3 mRNA 两者间的表达差异。临界值设定: P 值为 0.01; 倍数变化为 2。结果采用柱状图表示。

1.2 GEO 数据库

为研究 PHD3 mRNA 表达与 NSCLC 临床病理参数的关系, 本研究从 GEO 数据库中下载了表达谱和相应的临床信息。GSE41271 包含 275 个病例, 其中腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 183 例, 鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 80 例, 删除分期不明及无随访数据各 1 例, 共有 261 例患者纳入本研究。病例由 PHD3 mRNA 中位表达水平分为高低两组, 组间表达水平差异由卡方或 t 检验进行分析。统计采用 SPSS 22.0 软件包, 双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。图像用 GraphPad 软件绘制。

1.3 Kaplan-Meier Plotter (KM plotter) 数据库

PHD3 的预后价值由 KM plotter 数据库 (www.kmplot.com) 进行分析, 该数据库包含了基因表达和临床数据, 可分析 54 675 个基因对预后的影响, 共

有 10 461 例癌症标本, 其中包含了中位随访期为 49 个月的 2 437 例 NSCLC^[14]。PHD3 按中位表达值分为高和低两组, 采用 Kaplan-Meier 分析, 相应 P 值、风险比 (hazard ratio, HR) 以及 95% 置信区间 (confidence intervals, CI) 计算并被显示在网页上。Affymetrix 探针集 (219232_s_at) 是 PHD3 的一个 JetSet 探针集, 被选择产生 Kaplan-Meier 图。

1.4 SurvExpress 数据库

SurvExpress 数据库是一个基因表达数据库和在线标志物验证工具, 使用标志物基因作为输入条件提供危险评估和生存分析^[15]。本研究对 The Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据库中包含 mRNA 表达和临床资料的 650 例 NSCLC 病例 (LUAD 475 例, LUSC 175 例) 进行 COX 回归分析。将 PHD3 输入该数据库分析, 参数设置: 使用原始分数归一化数据; 多探针集采用最大行平均数; 截尾数值为存活时间 (天)。

2 结果

2.1 PHD3 mRNA 在 NSCLC 中的表达水平

Oncomine 数据库中共有 10 项研究分析了 PHD3 mRNA 在 NSCLC 肿瘤组织和正常组织中的表达水平。荟萃 10 项研究结果显示, 与正常组织相比, PHD3 mRNA 在肿瘤组织中高表达 ($P = 0.028$, 图 1)。两种病理亚型按临界值设定的分析结果显示, LUAD (Okayama, Su, Hou 数据集) 和 LUSC (Garber 和 Hou 数据集) 中 PHD3 mRNA 表达水平相对于正常组织均显著增高 (图 2A-E)。

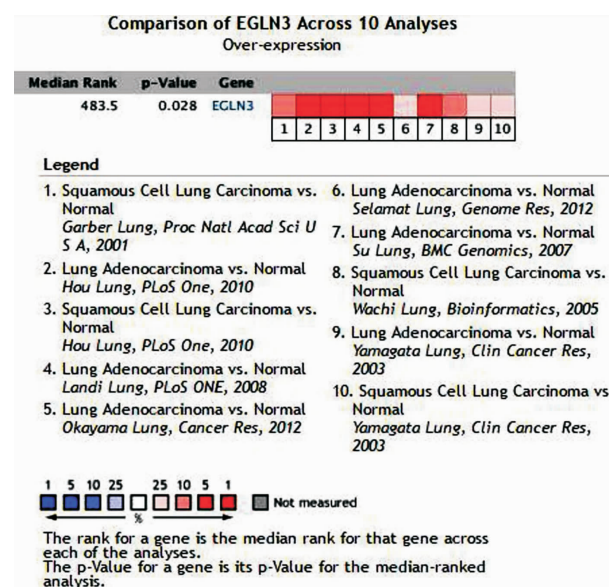


图 1 Oncomine 数据库中 PHD3 在 NSCLC 中的表达
Figure 1. Expression of PHD3 in Non-Small Cell Lung Cancer (Oncomine Database)

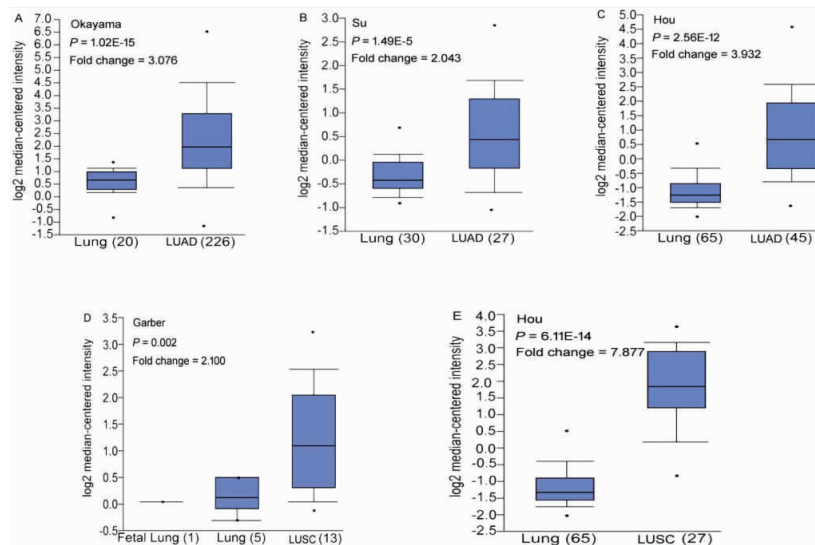


图2 Oncomine 数据库中 PHD3 在 LUAD 和 LUSC 中的表达

Figure 2. Expression of PHD3 in Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma (Oncomine Database)

2.2 PHD3 mRNA 表达与 NSCLC 临床病理参数的关系

本研究分析了 GSE41271 数据集中 PHD3 mRNA 表达与年龄、性别、种族、吸烟史、临床分期、组织学类型等临床病理参数的关系(表1)。

表1 PHD3 mRNA 表达与 NSCLC 临床病理参数的关系
Table 1. PHD3 mRNA Expression and Clinicopathological Parameters in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Parameters	N	PHD3 Expression		χ^2	P
		Low(%)	High(%)		
Age				1.087	0.297
≤64 (year)	133	73(54.89)	60(45.11)		
>64 (year)	128	62(48.44)	66(51.56)		
Gender				3.886	0.049
Male	141	65(46.10)	76(53.90)		
Female	120	70(58.33)	50(41.67)		
Race				3.031	0.082
Caucasian	231	115(49.78)	116(50.21)		
Non-caucasian	30	20(66.67)	10(33.33)		
Smoking				4.873	0.087
Non	25	18(72.00)	7(28.00)		
Yes	233	116(49.79)	117(50.21)		
Miss	3	1(33.33)	2(66.67)		
Histology				14.925	<0.001
LUAD	181	108(59.67)	73(40.33)		
LUSC	80	27(33.75)	53(66.25)		
Final Stage				15.183	0.001
I A ~ I B	132	84(63.64)	48(36.36)		
II A ~ II B	45	18(40.00)	27(60.00)		
III ~ IV	84	33(40.74)	51(60.71)		

PHD3: prolyl hydroxylase 3; LUAD: lung adenocarcinoma; LUSC: lung squamous cell carcinoma

结果显示 PHD3 mRNA 在两种病理亚型及临床分期中表达显著不同($P < 0.001$, $P = 0.001$;图3A,3B)。以 PHD3 mRNA 表达的中位值将患者分

为两组进一步分析显示,PHD3 在男性($P = 0.049$);临床分期为 II 及 III ~ IV 期($P = 0.001$)以及 LUSC 亚型($P < 0.001$)的患者中表达增高;但在不同年龄,种族以及吸烟史组中无显著差异。将性别、病理类型及临床分期纳入多因素 Logistic 回归分析显示: PHD3 mRNA 表达与临床分期($P = 0.001$)及病理类型($P < 0.001$)显著相关,而与性别($P = 0.222$)无显著相关性。

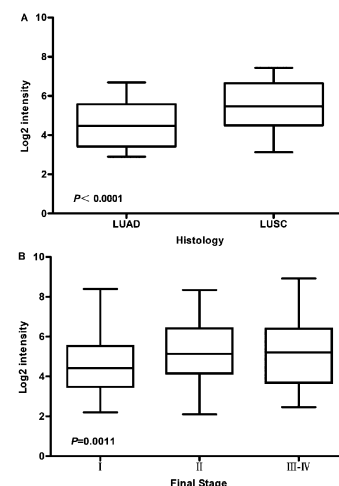


图3 GSE41271 数据集中 PHD3 在不同病理类型及临床分期中的表达 (A:病理类型;B:临床分期)

Figure 3. PHD3 Expression of in Different Pathological Types and Clinical Stages (GSE41271 Dataset) (A:Pathological Types; B: Clinical Stages)

2.3 PHD3 mRNA 表达水平与 NSCLC 预后的关系

本研究应用 KM plotter 数据库分析 PHD3 mRNA 表达水平与 NSCLC 患者总生存率(overall survival, OS)的关系。分别有 NSCLC 患者($n = 1\,726$, 图

4A), LUAD 患者 ($n = 591$, 图 4B), LUSC 患者 ($n = 492$, 图 4C) 纳入分析。结果显示 PHD3 mRNA 表达水平显著影响 NSCLC 和 LUAD 患者的 OS (HR 1.25, 95% CI 1.1~1.4, $P < 0.001$; HR 1.45, 95% CI 1.14~1.86, $P = 0.003$)。高表达 PHD3 mRNA 患者的预后明显低于低表达患者。而 PHD3 mRNA 表达水平对 LUSC 患者的预后无影响 (HR 1.15, 95% CI 0.9~1.47, $P = 0.260$)。

本研究应用 SurvExpress 数据库进一步分析 PHD3 mRNA 表达水平与 NSCLC 患者的预后危险因素和累积生存的关系。该数据库以 PHD3 mRNA 表

达水平为风险因素计算预后指数,用于生成风险组别(高风险和低风险组)。本研究中风险组别的样本是以平分的形式进行分析。对 475 例 LUAD(LUAD-TCGA-lung adenocarcinoma dataset June 2016)的分析结果显示 PHD3 mRNA 高表达与较差的生存显著相关($P = 0.013$, 图 5A),在高风险组中其表达显著上调($P < 0.001$, 图 5B)。而对 175 例 LUSC(LUAD-TCGA-lung squamous cell carcinoma dataset June 2016)的分析结果显示,尽管 PHD3 mRNA 在高风险组中显著下调($P < 0.001$, 图 6B),但与预后无相关性($P = 0.724$, 图 6A)。

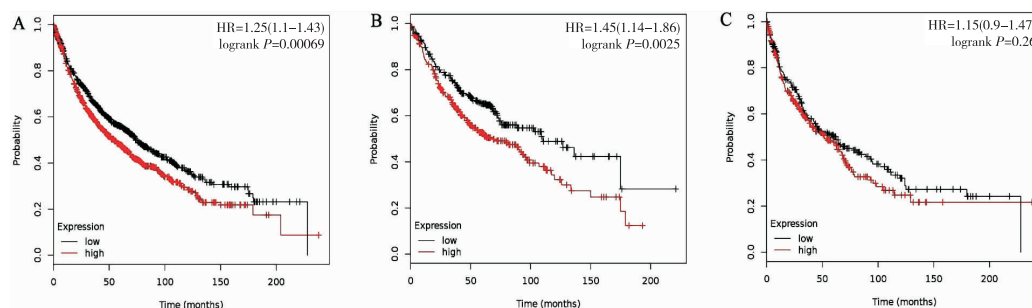


图 4 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 PHD3 mRNA 对 NSCLC 患者总生存率的影响 (A: NSCLC; B: LUAD; C: LUSC)

Figure 4. Effect of PHD3 mRNA on the Overall Survival of NSCLC Patients Generated from Kaplan-Meier Plotter (A: NSCLC; B: LUAD; C: LUSC)

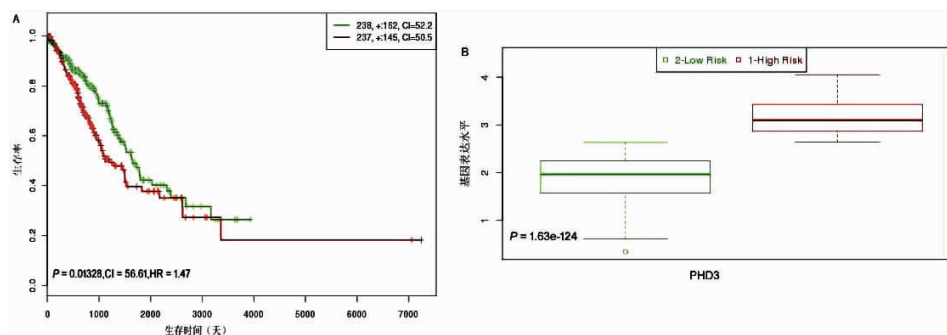


图 5 SurvExpress 数据库分析 PHD3 mRNA 对 LUAD 患者预后的影响 (A: 生存曲线; B: 不同风险组基因表达水平)

Figure 5. Effect of PHD3 mRNA on the Prognosis of Lung Adenocarcinoma Patients Generated from SurvExpress (A: Survival Curves; B: Gene Expression in Different Risk Groups)

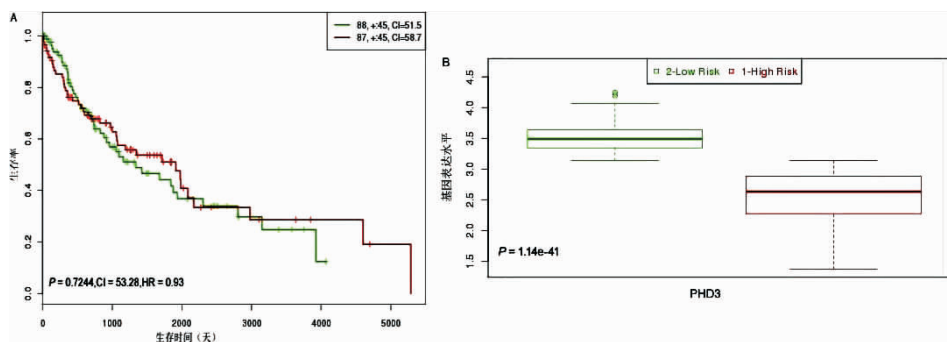


图 6 SurvExpress 数据库分析 PHD3 mRNA 对 LUSC 患者预后的影响 (A: 生存曲线; B: 不同风险组基因表达水平)

Figure 6. Effect of PHD3 mRNA on the Prognosis of Lung Squamous Cell Carcinoma Patients Generated from SurvExpress (A: Survival Curves; B: Gene Expression in Different Risk Groups)

3 讨论

本研究应用四个公共数据库对 PHD3 mRNA 在 NSCLC 中的表达水平以及预后价值进行挖掘分析,结果显示与正常组织相比,肿瘤组织中 PHD3 mRNA 表达水平明显增高。高表达 PHD3 mRNA 提示 NSCLC 患者具有较差的预后。本研究还发现 PHD3 mRNA 表达水平与 LUSC 预后呈显著负相关,但与 LUSC 的预后无相关性。因此本研究提示 PHD3 的表达水平可以作为 LUAD 预后的一个潜在生物学指标。

PHD3 是 PHD 家族的一员,包含两个羟化酶单位及两个蛋白二硫化物异构酶亚单位,可羟化 HIF 分子中特定的脯氨酸残基,进而通过泛素连接酶-蛋白酶途径降解 HIF^[6]。PHD3 不仅是肿瘤组织中氧分压的感受器,还受其他应激相关机制如生长因子剥脱的调节,这些特征使得 PHD3 成为肿瘤微环境的一个关键压力感受器^[16]。PHD3 还具有不依赖于 HIF 的生物学功能,如调节细胞形态,抑制肿瘤细胞生长、分化、转移及在缺氧条件下促进肿瘤细胞凋亡^[17]。既往研究显示 PHD3 在多种肿瘤中存在异常表达。本研究结果显示 PHD3 mRNA 在 NSCLC 肿瘤组织中呈高表达,与既往研究结果一致^[11, 18]。PHD3 表达与临床病理参数的研究结果存在着不一致: Giatromanolaki 等^[19]分析结果显示 LUSC 中 PHD3 表达增高; Andersen 等^[11]结果提示 PHD3 表达与临床病理参数无相关性; Chen 等^[18]发现在较早临床分期及分化较好的患者 PHD3 中高表达。本研究结果显示 PHD3 mRNA 高表达与 LUSC 亚型,较晚的临床分期相关。PHD3 表达检测水平(蛋白水平和 mRNA 水平)的不同可能会导致结果不一致。另外,本研究的组间分布不均(LUAD 及早期临床分期占多数)及样本量偏少也可能影响结果。PHD3 表达受到多种因素调节:如神经生长因子^[16],细胞间营养状态^[6],HIF 多态性^[19],PHD3 甲基化^[12, 20];另外,肺癌是一个高度异质性肿瘤,常伴随着不同的分子表型和临床特征^[21-22]。因此 PHD3 的多因素调节以及肿瘤的异质性特征使其表达呈现复杂性。未来应进一步扩大样本量研究 PHD3 表达与 NSCLC 临床病理特征的关系。

关于 PHD3 在 NSCLC 中的预后价值,既往研究结果不一; Dopeso 等^[12]研究显示,由于启动子甲基化沉默 PHD3 基因,导致 PHD3 mRNA 低表达,与 LUSC 较差的 OS 相关。而另一项基于免疫组化的

研究结果显示高表达 PHD3 提示较差的疾病特异性生存率^[11]。本研究结果显示高表达 PHD3 mRNA 与 NSCLC 较差的 OS 相关,与后一个研究结果相似^[11]。本研究还对 PHD3 在 NSCLC 的两种主要亚型中的预后价值进行了分析。对于 LUAD,两个生存数据库分析结果均显示 PHD3 mRNA 表达增高提示较差的预后,提示 PHD3 发挥癌基因的作用,与蛋白水平的研究结果相似^[11]。对于 LUSC,本研究发现 PHD3 mRNA 表达水平与预后无相关性。尽管在高风险组中 PHD3 表达显著降低,但 PHD3 不能将高风险组预后差的患者从总体患者中鉴别出来,与既往 PHD3 是抑癌基因的研究观点不一致^[4, 8-10]。本研究推测原因可能与 LUSC 数据集样本含量偏少有关。未来应该扩大样本量进一步分析 PHD3 在 LUSC 中的预后价值。另外本研究只针对 mRNA 水平进行了分析,未对蛋白水平进行分析,而且本研究是基于公共数据库的数据挖掘分析,尚需独立数据集的验证,也缺乏对相关分子生物学机制的基础研究,因此仍需更多基于 PHD3 表达与 NSCLC 预后的研究进一步验证两者关系。

综上,本研究深入分析了 PHD3 mRNA 在 NSCLC 中的表达水平以及预后价值,提示 PHD3 mRNA 在 NSCLC 肿瘤中呈高表达,与 NSCLC 尤其是 LUAD 亚型的预后显著相关。PHD3 表达可以作为反映 LUAD 预后的生物学指标。本研究结果为探索 PHD3 在肺癌中的研究提供了基础,为预测患者的预后,鉴定高危患者进行个体化治疗以及发展潜在的靶向药物提供了理论依据。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] 姚文秀,李秀娟,黄欢. EML4-ALK 融合基因重排对晚期非小细胞肺癌诊断及治疗价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(5): 390-395.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer Clin, 2015, 65(1): 5-29.

- [3] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535.
- [4] Jiang L, Liu QL, Liang QL, et al. Association of PHD3 and HIF2alpha gene expression with clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 545-551.
- [5] Singh D, Arora R, Kaur P, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer[J]. Cell Biosci, 2017, 7: 62.
- [6] Urrutia AA, Aragonés J. HIF oxygen sensing pathways in lung biology[J]. Biomedicines, 2018, 6(2): 68.
- [7] Miikkulainen P, Hogel H, Rantanen K, et al. HIF prolyl hydroxylase PHD3 regulates translational machinery and glucose metabolism in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancer Metab, 2017, 5: 5.
- [8] Peurala E, Koivunen P, Bloigu R, et al. Expressions of individual PHDs associate with good prognostic factors and increased proliferation in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(1): 179-188.
- [9] Xia YJ, Jiang XT, Jiang SB, et al. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1A[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 6882-6889.
- [10] Su Y, Loos M, Giese N, et al. PHD3 regulates differentiation, tumour growth and angiogenesis in pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 103(10): 1571-1579.
- [11] Andersen S, Donnem T, Stenvold H, et al. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23847.
- [12] Dopeso H, Jiao HK, Cuesta AM, et al. PHD3 controls lung cancer metastasis and resistance to EGFR inhibitors through TGFalpha[J]. Cancer Res, 2018, 78(7): 1805-1819.
- [13] Rhodes DR, Yu J, Shanker K, et al. ONCOMINE: a cancer microarray database and integrated data-mining platform[J]. Neoplasia, 2004, 6(1): 1-6.
- [14] Györfy B, Surowiak P, Budczies J, et al. Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82241.
- [15] Aguirre-Gamboa R, Gomez-Rueda H, Martinez-Ledesma E, et al. SurvExpress: an online biomarker validation tool and database for cancer gene expression data using survival analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74250.
- [16] Ognibene M, Cangelosi D, Morini M, et al. Immunohistochemical analysis of PDK1, PHD3 and HIF-1alpha expression defines the hypoxic status of neuroblastoma tumors[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187206.
- [17] Lin YH, Chang KP, Lin YS, et al. Pretreatment combination of platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival of nasopharyngeal cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2751-2760.
- [18] Chen S, Zhang J, Li X, et al. The expression of prolyl hydroxylase domain enzymes are up-regulated and negatively correlated with Bel-2 in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 358(1-2): 257-263.
- [19] Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Pezzella F, et al. Expression of prolyl-hydroxylases PHD-1, 2 and 3 and of the asparagine hydroxylase FIH in non-small cell lung cancer relates to an activated HIF pathway[J]. Cancer Lett, 2008, 262(1): 87-93.
- [20] Wong CC, Qian Y, Yu J. Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches[J]. Oncogene, 2017, 36(24): 3359-3374.
- [21] Shoshan-Barmatz V, Bishitz Y, Paul A, et al. A molecular signature of lung cancer: potential biomarkers for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(62): 105492-105509.
- [22] Chang JT, Lee YM, Huang RS. The impact of the Cancer Genome Atlas on lung cancer[J]. Transl Res, 2015, 166(6): 568-585.