DOI:10.16016/j.1000-5404.202005271

长链非编码 RNA SFTA1P 在肺腺癌中的表达及预后预测研究

陈梦雷[1,2],袁 帅[2],周玫余[1,2],向 颖[2],邬 娜[2],吴 龙[2],李成英[2],许 斌[2],张 耀[2],蔡同建[2],马翔宇[2],余祖滨[3],白 莉[4],杨敬源[1,2],李亚斐[2] 550000 贵阳,贵州医科大学公共卫生学院流行病学教研室[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系军队流行病学教研室[2];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:胸外科[3],全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室[4]

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA SFTA1P 表达水平的变化与临床预后的关联,构建和评价 SFTA1P 用于肺腺癌患者预后预测的模型。**方法** 实时荧光定量 PCR 检测 SFTA1P 在 62 对 NSCLC 组织以及相应的癌旁正常肺组织中的表达,分析 SFTA1P 表达水平的变化与临床预后的关联。在 TCGA 数据库中下载确诊为肺腺癌患者的数据集,提取所需的变量数据,整理了 471 例肺腺癌患者的临床参数信息和 SFTA1P 的表达量,利用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型筛选变量,基于最终预后预测模型构建列线图模型。预测模型进行内部验证采用 Bootstrap 重抽样法,采用一致性指数(concordance index,C-index)评价预测模型的区分度(discrimination),校准曲线评价模型的校准度(calibration)。**结果** 相比于癌旁正常肺组织(1.765±0.149),SFTA1P 在肺癌组织中的表达(0.692±0.103)显著下调($P<0.05$)。通过单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型,共筛选出 3 个独立的临床变量与肺腺癌患者的生存率相关,分别是病理分期、放疗和 SFTA1P 表达量的水平。使用这 3 个变量,加上年龄变量共同构建列线图模型。在 1 年和 3 年生存率校准曲线中,其预测值与实际值显示了较好的一致性。列线图模型的一致性指数 C-index 为 0.69,95%置信区间:0.63~0.75。**结论** 长链非编码 RNA SFTA1P 的表达量可以作为肺腺癌的一个独立预后因素;采用上述 4 个独立变量构建的列线图模型可以预测肺腺癌患者的生存率。

[关键词] 非小细胞肺癌;肺腺癌;SFTA1P;预后;比例危险度模型;列线图
[中图法分类号] R181.23; R394.3; R734.2 [文献标志码] A

Expression of long non-coding RNA SFTA1P in lung adenocarcinoma and its predictive value for prognosis

CHEN Menglei[1,2], YUAN Shuai[2], ZHOU Meiyu[1,2], XIANG Ying[2], WU Na[2], WU Long[2], LI Chengying[2], XU Bin[2], ZHANG Yao[2], CAI Tongjian[2], MA Xiangyu[2], YU Zubin[3], BAI Li[4], YANG Jingyuan[1,2], LI Yafei[2] [1]Department of Epidemiology, School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province, 550000; [2]Department of Epidemiology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [3]Department of Thoracic Surgery, [4]Institute of Respiratory Diseases, Key Laboratory of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of long non-coding (lnc) RNA SFTA1P in lung adenocarcinoma, and its association with clinical prognosis in order to construct and evaluate a prognostic prediction model based on SFTA1P. **Methods** Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of SFTA1P in 62 pairs of non-small-cell lung cancer (NSCLC) tissues and corresponding normal lung tissues adjacent to the cancer for the association between SFTA1P expression level and clinical prognosis. The data sets of patients diagnosed with lung adenocarcinoma were downloaded from TCGA

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81871896,81672316)
[通信作者] 李亚斐,E-mail:liyafei2008@hotmail.com

database, the required variable data were extracted, and the clinical parameter information and SFTA1P expression of the 471 patients with lung adenocarcinoma were sorted out. Subsequently, variables were screened using univariate and multivariate Cox proportion risk regression models, and a nomogram model was constructed based on the final prognostic prediction model. For the internal validation of the prediction model, Bootstrap resampling method was adopted, and concordance index (C-index) and calibration curve were used respectively to evaluate the discrimination and calibration of the prediction model. **Results** The SFTA1P expression was significantly decreased in the lung cancer tissues than the para-cancerous tissues (0.692±0.103 *vs* 1.765±0.149, $P<0.05$). There were totally 3 selected independent clinical variables correlating to survival rates in the patients, that is, pathological stage, radiotherapy and SFTA1P expression. In the nomogram model, the calibration curves of 1-year and 3-year survival rates showed that the predicted values had good consistency with the actual values, with a C-index of 0.69 and 95% confidence interval of 0.63~0.75. **Conclusion** The expression of lnc RNA SFTA1P can be used as an independent prognostic factor for lung adenocarcinoma. The nomogram model constructed from the above independent variables (including age) can predict the survival rate of the patients.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; lung adenocarcinoma; SFTA1P; prognosis; proportional hazard model; nomogram

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81871896, 81672316). Corresponding author: LI Yafei, E-mail: liyafei2008@hotmail.com

肺癌是全世界发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一[1-2]。在所有肺癌中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的比例约为85%,其中肺腺癌是占比最高的非小细胞肺癌[3]。肺癌的5年生存率仅为15%左右[4]。肺癌属于异质性较强的一种疾病,患者的预后因素即使相近,其生存时间和生存质量也不一定相同。

随着基因组学和高通量测序的兴起,以及个性化医疗的逐渐开展,传统意义上的肺癌预后因素,如疾病的病理类型、临床分期等已经不能满足精准医疗的需求。长链非编码RNA(long non-coding RNAs,lncRNAs)是一类不参与编码蛋白质,长度超过200个核苷酸的转录产物,具有多种生物学功能[5]。目前发现的多种癌症相关的lncRNAs具有抑癌或者促癌功能,而且其特殊的组织表达特征,使其有望成为新的肿瘤生物标志物和治疗靶点。本课题组前期利用表达谱芯(Affymetrix GeneChip HumanTranscriptome Array 2.0)筛选并重点关注了在肺癌中表达下调倍数较高的lncRNA SFTA1P,但是其在肺癌中的作用和机制尚不清楚。本研究旨在通过分析非小细胞肺癌患者SFTA1P的表达差异与临床预后的关联,探索SFTA1P在肺腺癌预后预测中的应用价值,为临床决策提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料和样本

1.1.1 病例的纳入 以医院人群为基础,2014年11月至2015年3月从陆军军医大学第二附属医院胸外科收集病例,共计62例。肺癌的诊断和病理分型参考国际统一的标准。纳入研究对象的民族限定为汉族,排除有慢病史和有合并症的肺癌患者。本研究经过陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会审批(伦审研第2015030号)。

1.1.2 流行病学和临床资料收集 设计统一规范的调查表,对纳入病例的人口学信息、吸烟情况、其他危险因素暴露史及家族史等进行详细的调查,并摘录临床资料信息。

1.1.3 患者组织样本的获取及保存 在患者第1次接受手术中收集组织样本,且在任何放射或化疗前收集组织样本。在手术过程中切取患者一小块肺癌组织,同时切取一小块距离癌组织>5 cm的远端肺部正常组织作为对照。样本取出后,液氮冻存。

1.1.4 组织标本的病理检查 切取一小块约200 mg组织,经过冰冻切片后,进行HE染色。针对组织切片,病理科医师进行镜下观察,确认肺癌的类型以及组织中肺癌细胞百分比。最终选择肺癌细胞百分比>70%的组织作为肺癌病例组,选择肺癌细胞百分比为0%的癌旁组织作为对照组。

1.1.5 公共数据库数据来源 本研究预后分析数据来自癌症基因组图谱数据库(TCGA,https://tcga-data.nci.nih.gov/)的肺腺癌患者数据。共纳入了471例肺腺癌患者的临床信息,提取的临床数据包括年龄、性别、病理分期、吸烟史、放疗、分子靶向治疗和SFTA1P

的表达水平。

1.2 实时荧光定量 PCR

按照 TRIzol 试剂的使用说明书,提取组织总 RNA,对获得的 RNA 进行定量及纯度的鉴定。采用两步法逆转录 RNA,第 1 步反应体系为 5×*g* DNA Eraser Buffer:2 μL,gDNA Eraser:1 μL,目标 RNA:1 μg,用 RNase Free dH_2O 补足 10 μL。于 42 ℃反应 2 min,去除 RNA 中可能存在的杂质 DNA。第 2 步反应体系为第 1 步反应混合物:10 μL,PrimeScript RT Enzyme Mix Ⅰ:1 μL,RT Primer Mix:1 μL,5×PrimeScript Buffer 2:4 μL,RNase Free dH_2O:4 μL。最终体积为 20 μL,反应条件为 37 ℃ 15 min,85 ℃ 15 s,目的是将 RNA 逆转录为 cDNA。SFTA1P 的引物序列上游 5′-CAGCATTCCAGGTGGGCTTT-3′,下游 5′-TTGTTTGGCTTACTCGTGCC-3′。β-actin 为内参基因,引物序列上游 5′-GCAGAGAAGCTGGTGCTCCGTA-3′,下游 5′-CAGCATGTTGGACTCGATGCAG-3′。反应体系为 SYBR Premix *Ex Taq* Ⅱ(Tli RNaseH Plus)(2X):12.5 μL,上游引物(10 μmol/L):1 μL,下游引物(10 μmol/L):1 μL,cDNA:1 μL,DEPC 水:9.5 μL,体系终体积为 25 μL。反应条件为第 1 步 95 ℃ 30 s,第 2 步 95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s,共 40 个循环。SFTA1P 的表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示,分别计算实验组、对照组的 ΔCt 值($\Delta Ct = Ct_{SFTA1P} - Ct_{\beta\text{-actin}}$),而 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{实验组} - \Delta Ct_{对照组}$,最后计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 得到 SFTA1P 的表达量。

1.3 统计学分析

1.3.1 差异检验 服从正态分布的资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,癌组织和癌旁正常组织的统计分析用配对 *t* 检验,对于 SFTA1P 的表达水平与性别、年龄以及病理分期的比较采用 *t* 检验。

1.3.2 预后预测模型的构建及验证 首先通过单因素 Cox 比例风险回归分析,将年龄、性别、吸烟史以及 *P*<0.2 的变量纳入后续的多因素 Cox 比例风险回归分析。通过后退法构建最终模型,基于赤池信息准则(Akaike information criterion,AIC)最小为终止条件。

在预后分析中,用 X-tile 软件[6]将 TCGA 数据库中患者的 SFTA1P 表达量分成高水平组和低水平组。X-tile 软件能实现基于结局的界值优化,全局性的展示连续性指标分为高低表达组的各种情况。此软件不仅能提供校正的 Monte Carlo *P* 值,还能避免多重界值选择带来的问题。根据 X-tile 的分组,用 log-rank 检验比较不同 SFTA1P 水平的总生存期(overall survival,OS)。

预测模型进行内部验证采用 Bootstrap 重抽样法。一致性指数(concordance index,C-index)作为评价预测模型的区分度指标。C-index 的数值范围在 0.5~1.0 之间,C-index=0.5 代表随机结果,说明模型没有预测效果,C-index =1.0 代表模型能正确地预测预后结果,说明模型预测结果与实际结果能完全一致。通过校准曲线评价模型的校准度,校准曲线是实际发生概率与预测概率的散点图。

在多因素分析时,将年龄和 *P*<0.05 的变量用于生成列线图。通过计算多因素 Cox 回归模型中每个变量的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF),用以检测纳入变量之间的多重共线性,所有变量的 VIF 均<2.0,因此认为在本研究多因素 Cox 回归模型中纳入变量之间的共线性可以忽略不计。采用 R 3.6.2 (http://www.r-project.org)软件进行统计分析。采用 GraphPad Prism 7.0 软件绘制 Kaplan-Meier 曲线。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

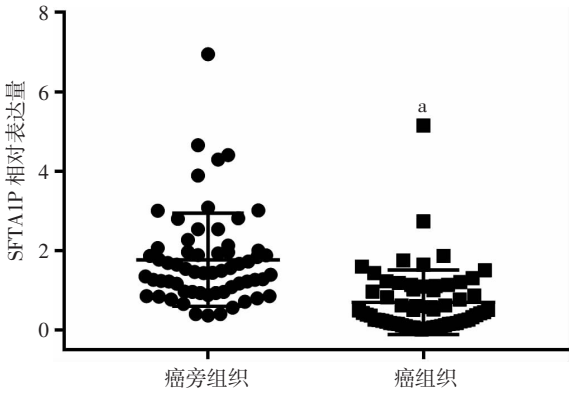
2 结果

2.1 临床样本中 SFTA1P 表达水平的变化与临床预后的关联

本研究收集的 62 例非小细胞肺癌患者的临床基本信息见表 1,患者年龄为(56.23±8.68)岁。进一步的分析发现,SFTA1P 在 NSCLC 组织中的表达水平与患者的各项指标(年龄、性别、NSCLC 病理类型、肿瘤分期)之间无显著关联(*P*>0.05,表 1)。利用 qRT-PCR 检测收集的 62 对 NSCLC 组织以及相应的癌旁正常肺组织中 SFTA1P 的表达情况,结果见图 1,相比于癌旁正常肺组织(1.765±0.149),SFTA1P 在肺癌组织(0.692±0.103)中表达显著下调(*P*<0.05)。

表 1 62 例非小细胞肺癌患者不同临床特征及 SFTA1P 的相对表达($\bar{x}\pm s$)

临床特征	*n*	SFTA1P 相对表达量	*t* 值	*P* 值
年龄/岁				
≥60	24	0.885±1.152		
<60	38	0.571±0.477	1.495	0.140
性别				
男	43	0.762±0.899		
女	19	0.534±0.566	1.016	0.314
病理分期				
Ⅰ期	31	0.702±0.951		
Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ期	31	0.523±0.475	1.260	0.213
吸烟史				
吸烟	18	0.783±0.913		
从未吸烟	42	0.518±0.545	1.170	0.247
缺失值	2			



a:$P<0.05$,与正常的癌旁组织比较

图 1 SFTA1P 在肺癌组织与正常肺组织中的表达差异

2.2 肺腺癌预后预测模型的构建

TCGA 数据集中肺腺癌患者的人口学统计特征及一般临床信息见表 2。共有 471 例肺腺癌患者,年龄(65.77±9.96)岁,随访时间 0~6 812 d,中位随访时间 448 d。

将 471 例肺腺癌患者的 SFTA1P 表达量分为高低两个组。其中,高水平组 417 人,低水平组 54 人。Kaplan-Meier 曲线及 log-rank 检验结果表明,SFTA1P 高表达水平组的 OS 预后较好($P<0.001$),如图 2。

表 2 TCGA 数据集中肺腺癌患者的人口统计学特征及临床特征

临床特征	患者($n=471$)
中位随访时间/d	448(0~6 812)
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	65.77±9.96
性别/n(%)	
男性	215(45.6)
女性	256(54.4)
吸烟史[例(%)]	
吸烟	393(83.4)
不吸烟	65(13.8)
缺失值	13(2.8)
病理分期[例(%)]	
Ⅰ	254(53.9)
Ⅱ	112(23.8)
Ⅲ/Ⅳ	104(22.1)
缺失值	1(0.2)
放疗[例(%)]	
是	49(10.4)
否	313(66.5)
缺失值	109(23.1)
分子靶向治疗[例(%)]	
是	122(25.9)
否	238(50.5)
缺失值	111(23.6)

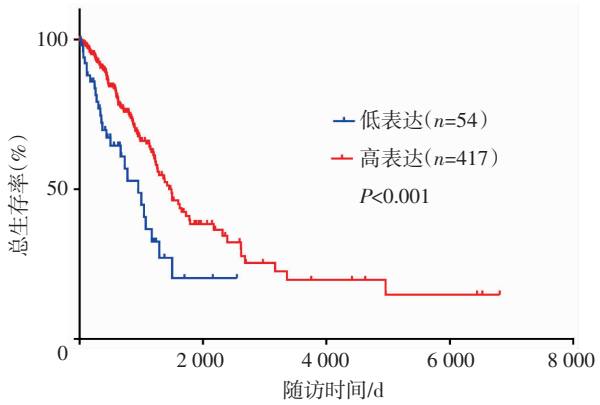


图 2 肺腺癌患者不同 SFTA1P 水平的 Kaplan-Meier 曲线

对肺腺癌患者,采用 Cox 比例风险回归模型对影响其 OS 的各变量进行单因素或者是多因素的分析,结果见表 3。Cox 模型筛选出病理分期($P<0.001$)、放疗($P=0.002$)、分子靶向治疗($P=0.186$)、SFTA1P 表达水平($P=0.001$)4 个协变量,加上年龄、性别、吸烟史 3 个与肺癌密切相关的变量作为多因素 Cox 模型分析的协变量。校正上述协变量后,结果表明 SFTA1P 表达水平仍然是 OS 独立的预后因素($P=0.017$;$HR=0.535$,95%CI:0.320~0.895),此外病理分期以及放疗也是患者预后的独立影响因素。最后构建的肺腺癌预后预测模型的公式为:$H=0.019*A+0.954*P_1+1.266*P_2+0.607*R-0.625*S$,其中 H 是相对危险度的对数值,A 为年龄,P 为病理分期,R 为放疗,S 为 SFTA1P 表达水平。

表 3 TCGA 数据集中肺腺癌患者总生存期的 Cox 回归分析

协变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.013(0.996~1.031)	0.143	1.019(0.999~1.040)	0.069
性别				
女性	参照		参照	
男性	1.023(0.730~1.434)	0.894	0.980(0.650~1.477)	0.924
分期				
Ⅰ	参照		参照	
Ⅱ	2.223(1.433~3.450)	<0.001	2.595(1.574~4.277)	<0.001
Ⅲ/Ⅳ	3.983(2.673~5.937)	<0.001	3.574(2.119~5.939)	<0.001
吸烟史				
不吸烟	参照		参照	
吸烟	0.917(0.542~1.551)	0.746	1.056(0.589~1.891)	0.856
放疗				
否	参照		参照	
是	2.052(1.299~3.242)	0.002	1.835(1.024~3.289)	0.041
分子靶向治疗				
否	参照		参照	
是	1.322(0.875~1.997)	0.186	0.616(0.366~1.035)	0.067
SFTA1P 表达水平				
低表达	参照		参照	
高表达	0.471(0.308~0.720)	0.001	0.535(0.320~0.895)	0.017

2.3 肺腺癌患者预后预测模型的内部验证

用简单 Bootstrap 法,对预测模型的区分度和校准度进行内部验证。区分度 C-index 为 0.69,95%置信区间为 0.63~0.75。针对 1 年和 3 年生存率所绘制的校准曲线显示了良好的预测效能(图 3)。此外,分别用临床信息和临床信息加上 SFTA1P 表达水平进行预后分析,比较两者的 ROC 曲线下面积(AUC),后者模型预测结局的效能趋于好转(图 4),可见 SFTA1P 表达水平增加了临床信息预测的准确度。

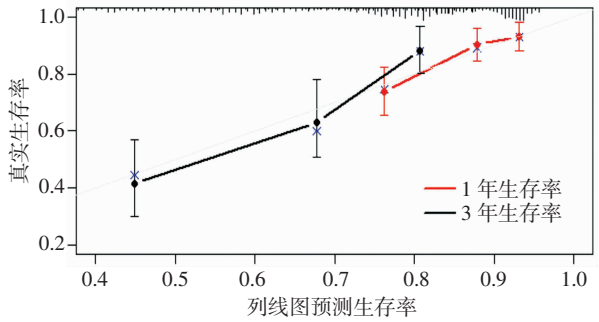
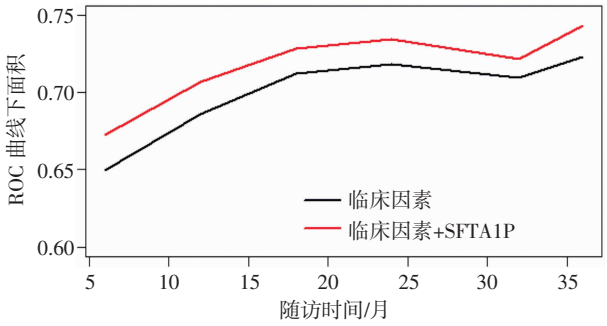


图 3 肺腺癌患者预后预测列线图的校准曲线



临床因素包括年龄、病理分期、放疗

图 4 时间依赖性 AUC 曲线比较

2.4 肺腺癌患者预后预测的列线图

为了方便临床运用,用上述预测模型构建了列线图(图 5)。在列线图中将一个样本对应指标的分值相加,得到的总分就可对应得到 1 年以及 3 年的生存率。如此次研究中某患者的年龄为 65 岁(5.5 分)、病理分期Ⅲ期(9.65 分)、进行了放疗(3.75 分)、SFTA1P 表达水平为低表达(5.75 分),则这名患者的总分为 24.65 分,对应得到 1 年生存率>50%,3 年生存率>10%。

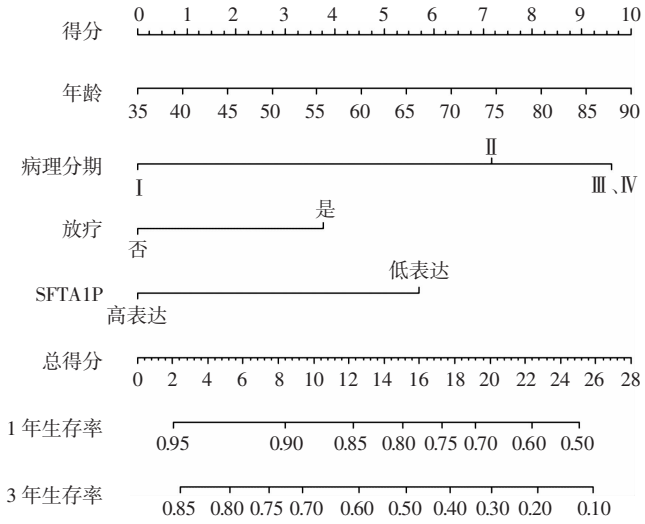


图 5 结合 SFTA1P 表达水平的 TCGA 数据集肺腺癌患者预后评估列线图

3 讨论

临床医师常常根据患者的年龄、病理分期、类型、肿瘤分化以及治疗措施等常规的临床指标判断肺癌的预后[7-9]。近年来,分子生物标志物作为影响肺癌的预后因素,开始逐渐被关注。LncRNA 在癌症发生发展中的作用也越来越被重视,多项研究[10-12]发现其可以作为癌症预后的重要生物标志物。在癌症的不同病理分期中,有些 lncRNA 会呈现出特异性的表达模式,而且有些 lncRNA 还会在特定的组织中特异性表达,比如血浆。这些研究结果提示 lncRNA 可以作为预后预测的潜在分子标志物。

本研究发现了一个在肺癌组织中显著下调的 lncRNA SFTA1P,SFTA1P 全长 693 bp,有 2 个外显子,位于 10p14 染色体区域。有关 SFTA1P 在肿瘤中的作用研究还较少,在 MA 等[13]研究中可知 SFTA1P 抑制了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。本研究通过 qRT-PCR 技术检测 SFTA1P 的表达水平,结果显示对比癌旁的正常肺组织,SFTA1P 在肺癌组织中的表达显著下调。课题组之前的研究[14]结果也显示,在细胞水平,SFTA1P 能够抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。这与 ZHANG 等[15]的研究结果相一致,提示 SFTA1P 在肺癌的发生发展中具有抑癌作用,可能是一个良性的预后因素。

临床预后预测模型[16]作为一种定量评估预后风险的工具,能够提供更加客观、准确的信息给医师以及患者,其应用越来越普遍。列线图属于临床预后预测模型的一种,能够将与患者生存相关的参数可视化,可以比较准确地计算出每个患者的生存率[16-18]。LIANG等[19]和WANG等[20]提到建立关于手术切除后的非小细胞肺癌患者以及基于临床特征和常规实验室检测的晚期非小细胞肺癌患者个体生存预测的列线图,但这些研究都只是关注患者的一般信息和临床信息,并未涉及到生物标记物。本研究经过多因素Cox分析,校正了性别、吸烟史、病例分期、临床治疗等因素后,结果表明SFTA1P高表达水平的患者总生存期较长,提示SFTA1P是肺癌独立的预后因素。因此,本研究利用临床信息和lncRNA SFTA1P表达水平构建了肺腺癌预后预测模型,模型内部验证显示具有较好的区分度和校准度。AUC比较显示SFTA1P表达水平增加了临床信息预测的准确度。同时基于构建的预测模型绘制了预测肺腺癌1年和3年生存率的列线图,以方便临床实践中运用。

本研究还存在一些不足,运用TCGA公共数据库的数据存在一些临床信息的缺失,可能会导致模型中预测因子的筛选偏倚。尽管本研究对预测模型的区分度和校准度进行了内部验证,但还缺乏独立样本的外部验证,以评价模型的可推广性。

综上,本研究发现SFTA1P在肺癌组织中表达显著下调,而且是肺腺癌患者的独立预后因素,SFTA1P表达水平与临床变量共同构建的列线图模型在一定程度上能方便预测肺腺癌患者的生存,可能对肺癌的预后预测是一个有益的补充。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21442.

[3] ETTINGER D S, AKERLEY W, BORGHAEI H, *et al*. Non-small cell lung cancer, version 2.2013[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(6):645-653. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0084.

[4] WENDER R, FONTHAM E T, BARRERA E Jr, *et al*. American Cancer Society lung cancer screening guidelines [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(2): 107-117. DOI:10.3322/caac.21172.

[5] CHEN Y, LI C, PAN Y, *et al*. The emerging role and promise of long noncoding RNAs in lung cancer treatment[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(6): 2194-2206. DOI: 10.1159/000445575.

[6] CAMP R L, DOLLED-FILHART M, RIMM D L. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7252-7259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.

[7] 韦尉东, 傅剑华, 林鹏, 等. 非小细胞肺癌完全切除及综合治疗后预后预测模型的建立与评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(9): 672-675.
WEI W D, FU J H, LIN P, *et al*. Establishment and evaluation of a prognostic prediction model for patients after complete resection of non-small cell lung cancer and multidisciplinary therapy[J]. Chin J Oncol, 2008, 30(9): 672-675.

[8] HU Z G, HU K, LI W X, *et al*. Prognostic factors and nomogram for cancer-specific death in non small cell lung cancer with malignant pericardial effusion[J]. PLoS ONE, 2019, 14(5): e0217007. DOI:10.1371/journal.pone.0217007.

[9] DENG J Q, REN Z P, WEN J X, *et al*. Construction of a nomogram predicting the overall survival of patients with distantly metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6143-6156. DOI:10.2147/CMAR.S183878.

[10] XIONG Y W, ZHANG X Y, LIN Z H, *et al*. SFTA1P, LINC00968, GATA6-AS1, TBX5-AS1, and FEZF1-AS1 are crucial long non-coding RNAs associated with the prognosis of lung squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3985-3993. DOI: 10.3892/ol.2019.10744.

[11] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, *et al*. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1243. DOI:10.1038/cddis.2014.201.

[12] SUN M, LIU X H, LU K H, *et al*. EZH2-mediated epigenetic suppression of long noncoding RNA SPRY4-IT1 promotes NSCLC cell proliferation and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1298. DOI:10.1038/cddis.2014.256.

[13] MA H W, MA T S, CHEN M, *et al*. The pseudogene-derived long non-coding RNA SFTA1P suppresses cell proliferation, migration, and invasion in gastric cancer[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171193. DOI:10.1042/BSR20171193.

(下转2115页)

[6] BAHRAMI B,HOJJAT-FARSANGI M,MOHAMMADI H,*et al*. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy[J]. Immunol Lett, 2017, 190: 64-83. DOI:10.1016/j.imlet.2017.07.015.

[7] KUANG H H, KU S H, KOKKOLI E. The design of peptide-amphiphiles as functional ligands for liposomal anticancer drug and gene delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 110/111: 80-101. DOI:10.1016/j.addr.2016.08.005.

[8] BIFFI S, VOLTAN R, BORTOT B, *et al*. Actively targeted nanocarriers for drug delivery to cancer cells[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(5): 481-496. DOI: 10.1080/17425247.2019.1604679.

[9] WIERZBICKA-PATYNOWSKI I, SCHWARZBAUER J E. The ins and outs of fibronectin matrix assembly[J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 16): 3269-3276. DOI:10.1242/jcs.00670.

[10] HAN Z, LU Z R. Targeting fibronectin for cancer imaging and therapy[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(4): 639-654. DOI:10.1039/C6TB02008A.

[11] JIANG K J, SONG X, YANG L Q, *et al*. Enhanced antitumor and anti-metastasis efficacy against aggressive breast cancer with a fibronectin-targeting liposomal doxorubicin[J]. J Control Release, 2018, 271: 21-30. DOI:10.1016/j.jconrel.2017.12.026.

[12] ZHAO J J, ZHANG B, SHEN S, *et al*. CREKA peptide-conjugated dendrimer nanoparticles for glioblastoma multiforme delivery[J]. J Colloid Interface Sci, 2015, 450: 396-403. DOI:10.1016/j.jcis.2015.03.019.

[13] NIU Y, ALTUWAIJRI S, LAI K P, *et al*. Androgen receptor is a tumor suppressor and proliferator in prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(34): 12182-12187. DOI:10.1073/pnas.0804700105.

[14] DANHIER F, FERON O, PRÉAT V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery[J]. J Control Release, 2010, 148(2): 135-146. DOI:10.1016/j.jconrel.2010.08.027.

[15] WANG L Y, QU M K, HUANG S Q, *et al*. A novel α-enolase-targeted drug delivery system for high efficacy prostate cancer therapy[J]. Nanoscale, 2018, 10(28): 13673-13683. DOI:10.1039/c8nr03297a.

[16] XIANG B, DONG D W, SHI N Q, *et al*. PSA-responsive and PSMA-mediated multifunctional liposomes for targeted therapy of prostate cancer[J]. Biomaterials, 2013, 34(28): 6976-6991. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.055.

[17] AGEMY L, SUGAHARA K N, KOTAMRAJU V R, *et al*. Nanoparticle-induced vascular blockade in human prostate cancer[J]. Blood, 2010, 116(15): 2847-2856. DOI:10.1182/blood-2010-03-274258.

[18] WU X M, YU G P, LINDNER D, *et al*. Peptide targeted high-resolution molecular imaging of prostate cancer with MRI[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 4(6): 525-536.

[19] RAJ S, KHURANA S, CHOUDHARI R, *et al*. Specific targeting cancer cells with nanoparticles and drug delivery in cancer therapy[J]. Semin Cancer Biol, 2019. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.11.002.

(收稿:2020-05-29;修回:2020-07-31)

(编辑 汪勤俭)

(上接2080页)

[14] 周玫余,袁帅,向颖,等.长链非编码RNA SFTA1P在非小细胞肺癌组织中的表达和细胞功能研究[J].中华疾病控制杂志,2020,24(3):341-347. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.03.018.
ZHOU M Y, YUAN S, XIANG Y, *et al*. Expression and cellular function of long non-coding RNA SFTA1P in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Dis Control Prev, 2020, 24(3):341-347. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.03.018.

[15] ZHANG H, XIONG Y Q, XIA R, *et al*. The pseudogene-derived long noncoding RNA SFTA1P is down-regulated and suppresses cell migration and invasion in lung adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(2): 1010428317691418. DOI:10.1177/1010428317691418.

[16] ZHOU Z R, WANG W W, LI Y, *et al*. In-depth mining of clinical data: the construction of clinical prediction model with R[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(23): 796. DOI:10.21037/atm.2019.08.63.

[17] PAN H, SHI X S, XIAO D K, *et al*. Nomogram prediction for the survival of the patients with small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): 507-518. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.121.

[18] IASONOS A, SCHRAG D, RAJ G V, *et al*. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1364-1370. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9791.

[19] LIANG W H, ZHANG L, JIANG G N, *et al*. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8): 861-869. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.6661.

[20] WANG T, LU R, LAI S, *et al*. Development and validation of a nomogram prognostic model for patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Inform, 2019, 18: 1176935119837547. DOI:10.1177/1176935119837547.

(收稿:2020-05-29;修回:2020-08-13)

(编辑 张 维)