

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.011

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0057-07

细胞核相关抗原 (Ki67) 和 p53 表达 对非小细胞肺癌患者预后的意义 *

张卫东¹, 江刚¹, 吴怀球¹, 喻宏², 刘志光¹

(湖南省人民医院 1. 呼吸内科, 2. 病理科, 湖南 长沙 410005)

摘要: 目的 检测非小细胞肺癌患者肿瘤组织中细胞核相关抗原 Ki-67 (Ki67) 和 p53 的表达水平, 探讨其对患者预后 (生存率) 判断的意义。**方法** 用免疫组织化学染色半定量检测非小细胞肺癌患者肿瘤组织中的 Ki67 和 p53 表达水平。对患者进行随访, 分析 Ki67 和 p53 表达水平与患者生存时间和生存率的关系。**结果** 相关性分析结果表明, Ki67 阳性细胞率与非小细胞肺癌患者生存时间具有较弱的相关性 ($r = -0.200$, $P = 0.030$), p53 阳性细胞率与非小细胞肺癌患者生存时间无相关性 ($r = 0.003$, $P = 0.050$)。单因素分析结果提示, Ki67 和 p53 共表达以及原发肿瘤局部淋巴结远处转移 (TNM) 分期对患者生存期有影响, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。当 Ki67 和 p53 均低表达时, 患者的中位生存时间及 1 ~ 5 年生存率均高于平均水平。预后影响因素 Cox 回归分析表明, TNM 分期越低, 患者中位生存时间越长, 死亡风险越低。**结论** TNM 分期是影响肺癌预后的指标, TNM 分期越高, 患者死亡风险越大。Ki67 和 p53 均低表达时, 中位生存时间及 1 ~ 5 年生存率均高于平均水平, 提示 Ki67 和 p53 联合检测可为非小细胞肺癌早期诊断及预后判断提供辅助依据。

关键词: 非小细胞肺癌; Ki67; p53; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Prognostic significance of Ki67 and p53 in non-small cell lung cancer patients*

Wei-dong Zhang¹, Gang Jiang¹, Huai-qiu Wu¹, Hong Yu², Zhi-guang Liu¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China; 2 Department of Pathology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of nuclear-associated antigen ki-67 (Ki67) and p53 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and their association with prognosis. **Methods** Immunohistochemistry (IHC) semi-quantitative method was utilized for expression of Ki67 and p53 in tumor tissues. Patients were divided into 4 groups based on expression levels of Ki67 and p53: group A in which both Ki67 and p53 were highly expressed; group B in which Ki67 was highly expressed and p53 was lowly expressed; group C in which Ki67 was lowly expressed and p53 was highly expressed; group D in which both Ki67 and p53 were lowly expressed. Correlation of Ki67 and p53 expression with survival was identified. **Results** Weak correlation between Ki67 positive rate and survival time of NSCLC patients was identified ($r = -0.200$, $P = 0.030$) while no correlation between p53 positive rate and survival time of NSCLC patients ($r = 0.003$, $P = 0.050$) was founded. Univariate analysis showed that co-expression of Ki67 and p53, and tumor node metastasis (TNM) staging had significant impact on the survival of patients ($P = 0.000$). Median survival time and 1 to 5-year survival rates of patients was increased significantly in

收稿日期: 2017-04-14

* 基金项目: 湖南省卫生计生委科研项目 (No: B20180491)

[通信作者] 张卫东, E-mail: 700816@sina.com

patients with low expression of Ki67 and p53 (group D). Cox regression analysis showed that lower TNM staging indicated prolonged median survival time and lower the risk of death. **Conclusion** Lower TNM staging and double negative expression of Ki67 and p53 suggest better outcome of patients with NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC); Ki67; p53; prognosis

肺癌是我国发病率和致死率较高的一类癌症, 很多患者一旦发现已进入中晚期, 直接影响肺癌的治疗及预后^[1]。非小细胞肺癌约占所有肺癌的 85%, 约 75% 的非小细胞肺癌患者发现时已处于中晚期, 5 年生存率很低。非小细胞肺癌的发生、发展是一个多基因调控的复杂过程, 肿瘤细胞凋亡障碍以及肿瘤细胞增殖活性增强都是导致肺癌发生、发展的重要原因, 也是肺癌恶性生物学行为及不良预后的元凶^[2-3]。因此对肿瘤细胞增殖活性检测对判断肿瘤恶性程度以及预后评估有重要意义^[4-5]。

细胞核相关抗原 Ki67 (nuclear-associated antigen ki-67, Ki67) 是一种大分子蛋白质, 是检测细胞增殖活性的常用指标, 对部分实体瘤来说, 例如乳腺癌, Ki67 指数与患者预后呈负相关, Ki67 指数越高, 说明肿瘤恶性程度越高, 患者往往分期较晚, 肿瘤负荷较大。但有时 Ki67 越高, 化疗效果越好, 因为处于分裂期的细胞对化疗药物较敏感^[6-7]。有研究认为 Ki67 不能作为独立判断预后的指标, 需综合其他指标评估预后^[8]。p53 基因是一种重要的肿瘤抑制基因, 作为一个转录因子, 可以阻滞细胞周期, 促进细胞凋亡, 同时可以维持基因组稳定, 抑制肿瘤血管生成, 从而防止癌变。p53 基因的失活对肿瘤的形成起着重要作用^[8-9]。但也有学者认为, p53 也不能作为独立判断预后的指标^[10]。有报道称, 在肺癌组织中, Ki67 与 p53 表达有一定相关性。有分析发现 Ki67 与 p53 表达呈正相关, 同时研究表明, p53 是影响 Ki67 表达的主要因素^[7, 11-12]。突变型 p53 表达可能促进或激活 Ki67 表达, 抑制肺癌细胞凋亡, 加速细胞增殖。有文献报道, Ki67 与 p53 表达呈负相关^[13]。对相悖的结论, 尚需大量临床数据以及相关研究进一步证实。本研究的目的是利用半定量的方法探讨 Ki67 和 p53 联合检测与非小细胞肺癌患者生存率之间的关系, 为非小细胞肺癌诊断及预后判断提供辅助依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料

本研究为回顾性研究, 收集 2006 年 12 月 -2011 年 12 月某医院非小细胞肺癌患者 157 例, 其中符合

诊断与纳入标准的患者 96 例。平均(55.60 ± 8.69)岁; 男性 72 例, 平均(56.90 ± 8.22)岁; 女性 24 例, 平均(54.70 ± 7.88)岁。

1.2 诊断与纳入标准

①全肺根治性切除术并在本院有石蜡样本; ②临床病理诊断为非小细胞肺癌; ③有完整详细的临床随访资料和病理诊断资料; ④术前未接受靶向药物等治疗; ⑤患者死亡原因均为肺癌所致; ⑥随访可以获得患者目前存活信息。

1.3 免疫组织化学检测

免疫组织化学(简称免疫组化)染色采用 SP 法^[14]。Ki67 和 p53 抗体均购自 Santa 公司。用于定性观察和拍照的白片用苏木素复染, 用于定量测试的白片不复染。梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封片。阳性对照片为已知肺癌阳性的组织, 阴性对照片为 PBS 代替一抗。

1.4 免疫组化结果判定及 Ki67 和 p53 半定量判定

1.4.1 免疫组化结果半定量判定 在确定免疫组化染色无误的条件下, 以细胞核染色呈棕黄色或棕褐色为阳性。染色程度分为 3 级: 0 级, 基本不着色; 1 级: 着色淡黄色; 2 级: 着色呈黄色; 3 级, 着色呈棕黄色。染色阳性细胞百分比分为 5 个等级: 0 级 ≤ 5%, 5% < 1 级 ≤ 25%, 25% < 2 级 ≤ 50%, 50% < 3 级 ≤ 75%, 4 级 > 75%。阳性高表达: 染色程度 * 阳性细胞百分比 ≥ 4, 余阴性。

1.4.2 分组 根据半定量结果, 分组如下: A 组 (Ki67 高表达, p53 高表达); B 组 (Ki67 高表达, p53 低表达); C 组 (Ki67 低表达, p53 高表达); D 组 (Ki67 低表达, p53 低表达)。A 组纳入 23 例, 其中腺癌 14 例, 鳞癌 6 例, 腺鳞癌 2 例, 大细胞癌 1 例; B 组 22 例, 其中腺癌 12 例, 鳞癌 5 例, 腺鳞癌 3 例, 大细胞癌 2 例; C 组 23 例, 其中腺癌 14 例, 鳞癌 7 例, 腺鳞癌 1 例, 大细胞癌 1 例; D 组 28 例, 其中腺癌 15 例, 鳞癌 10 例, 腺鳞癌 2 例, 大细胞癌 1 例。见图 1。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计数资料用

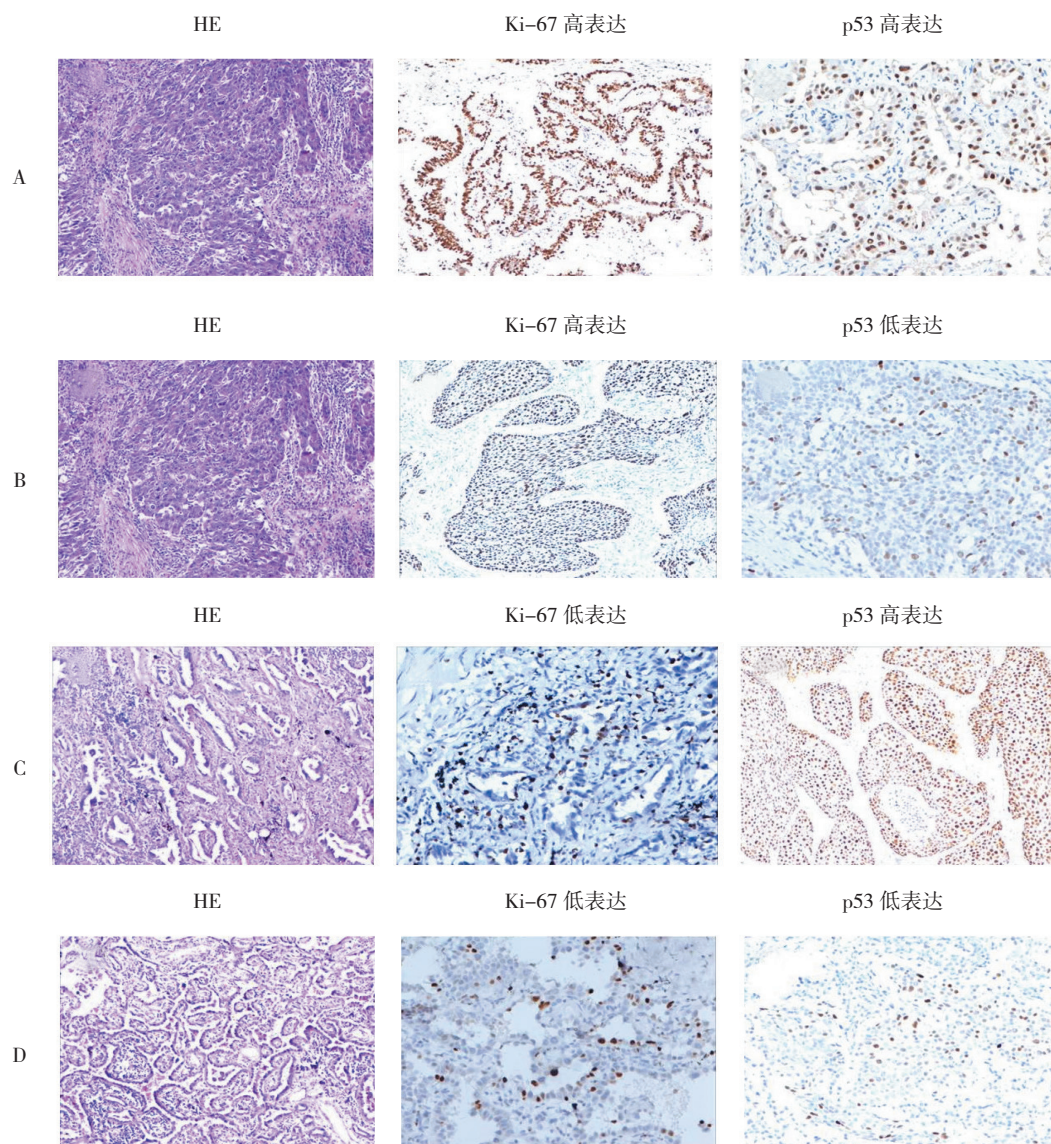


图 1 各组 HE 染色及免疫组化结果

百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 生存率组间比较采用 K-M 生存曲线法及 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ki67、p53 阳性细胞率与非小细胞肺癌患者生存时间的相关性

Ki67 阳性细胞率 (33.62 ± 12.16)% 与非小细胞肺癌患者生存时间 (35.32 ± 23.79) 个月, 虽然差异有统计学意义 ($P = 0.030$), 但两者的相关性较弱 ($r = -0.200$); p53 阳性细胞率 (22.53 ± 25.67)% 与非小细胞肺癌患者生存时间无相关性 ($r = 0.003$, $P = 0.050$)。

2.2 非小细胞肺癌患者对生存期影响的单因素分析

结果显示, Ki67 和 p53 共表达以及原发肿瘤局部淋巴结远处转移 (tumor lymph node metastasis, TNM) 分期对患者生存期有影响, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 性别、年龄、非小细胞肺癌组织学分型以及吸烟与否等因素对患者生存期均无影响, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

4 组生存时间, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.330$, $P = 0.000$)。D 组即 Ki67 和 p53 均低表达时, 中位生存时间及 1 ~ 5 年生存率均高于其他 3 组。见表 2 和图 2。

TNM 分期如下, I、II 和 III 期患者分别为 26、30 和 40 例, 中位生存时间分别为 62、44 和 20 个月, 且生存时间, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。见图 3。

表 1 单因素分析不同临床和病理状况下对生存期影响

| 因素 | 例数 | 中位生存时间 / 月 | χ^2 值 | P 值 | 因素 | 例数 | 中位生存时间 / 月 | χ^2 值 | P 值 |
|--------------|----|------------|----------------|-------|-----------------------|----|------------|------------|-------|
| 性别 | | | | | 远处转移 | | | | |
| 男 | 72 | 25 | 0.219 | 0.665 | 无 | 61 | 25 | 0.678 | 0.334 |
| 女 | 24 | 25 | | | 有 | 35 | 22 | | |
| 年龄 | | | | | TNM 分期 | | | | |
| <40 岁 | 4 | 17 | 1.324 | 0.322 | I 期 | 21 | 58 | 14.321 | 0.001 |
| >40 岁 | 92 | 26 | | | II 期 | 21 | 19 | | |
| 吸烟史 | | | | | III 期 | 25 | 21 | | |
| 无 | 60 | 25 | 0.021 | 0.833 | IV 期 | 19 | 24 | | |
| 有 | 36 | 27 | | | | | | | |
| 大体类型 | | | | | Ki67 表达 | | | | |
| 周围型 | 57 | 24 | 1.117 | 0.197 | 低表达 | 51 | 32.111 | 1.368 | 0.176 |
| 中央型 | 29 | 25 | | | 高表达 | 45 | 23.980 | | |
| 组织学类型 | | | | | p53 表达 | | | | |
| 腺癌 | 55 | 25 | 8.696 | 0.057 | 低表达 | 45 | 22.396 | 0.157 | 0.619 |
| 鳞癌 | 28 | 25 | | | 高表达 | 51 | 24.365 | | |
| 腺鳞癌 | 8 | 31 | | | Ki67 和 p53 共表达 | | | | |
| 大细胞癌 | 5 | 21 | | | Ki67 高 / p53 高 | 23 | 26 | 9.915 | 0.023 |
| 分化程度 | | | | | Ki67 高 / p53 低 | 22 | 35 | | |
| 高分化 | 31 | 24 | Ki67 低 / p53 高 | 23 | 45 | | | | |
| 中低分化 | 50 | 25 | Ki67 低 / p53 低 | 28 | 57 | | | | |
| 未分化 | 15 | 21 | | | | | | | |

表 2 4 组非小细胞肺癌患者生存期比较

| 组别 | 中位生存时间 / 月 | 1 年生存率 / % | 3 年生存率 / % | 5 年生存率 / % |
|------------|--------------------|------------|------------|------------|
| A 组 (n=23) | 26 | 84 | 36 | 12 |
| B 组 (n=22) | 35 | 82 | 52 | 13 |
| C 组 (n=23) | 45 ¹⁾²⁾ | 80 | 48 | 8 |
| D 组 (n=28) | 57 ¹⁾²⁾ | 93 | 79 | 38 |
| χ^2 值 | 8.330 | 6.220 | 5.740 | 7.000 |
| P 值 | 0.000 | 0.090 | 0.140 | 0.060 |

注: 1) 与 A 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 B 组比较, $P < 0.05$

腺癌、鳞癌、腺鳞癌和大细胞癌 4 种组织学分型生存时间, 差异无统计学意义 ($P = 0.750$)。见图 4。

2.3 预后影响因素的 Cox 回归分析

本研究将性别、吸烟史、肺尘史、组织学分型、

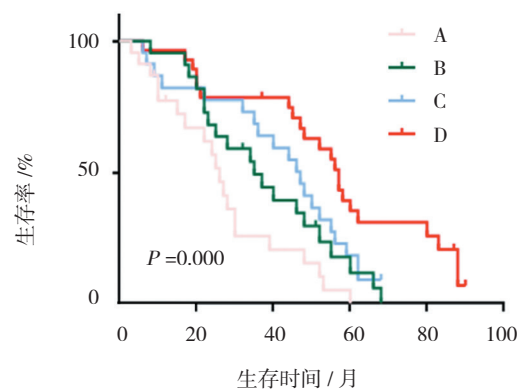


图 2 4 组非小细胞肺癌患者生存曲线图

分化程度、TNM 分期、Ki67 表达、p53 表达以及 Ki67 与 p53 共表达纳入 Cox 回归分析, 以 $\alpha = 0.05$ (双侧) 为标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 结果提示, 影响生存时间的因素为 TNM 分期 ($P = 0.006$), TNM 分期越大, 死亡风险越高。见表 3。

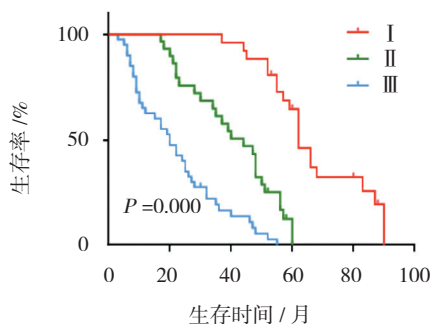


图 3 TNM 分期的生存曲线

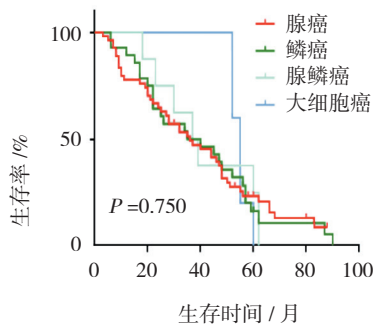


图 4 肺癌不同组织学分型的生存曲线

表 3 预后影响因素的 Cox 回归分析

| 影响因素 | b | S _e | Wald χ^2 | df | P 值 | Exp (B) | 95%CI | |
|----------------|--------|----------------|---------------|----|-------|-----------|--------|-------|
| | | | | | | | 下限 | 上限 |
| 性别 | 0.004 | 0.001 | 0.168 | 1 | 0.960 | 0.010 | -0.170 | 0.170 |
| 吸烟史 | 0.054 | 0.019 | 0.116 | 1 | 0.470 | 0.050 | -0.100 | 0.210 |
| 肺尘史 | -0.052 | 0.012 | 0.022 | 1 | 0.550 | 0.010 | -0.230 | 0.120 |
| 组织学分型 | 0.064 | 0.011 | 0.267 | 3 | 0.300 | 0.060 | 0.010 | 0.120 |
| 分化程度 | 0.034 | 0.021 | 0.033 | 2 | 0.510 | 0.040 | -0.070 | 0.140 |
| TNM 分期 | 0.084 | 0.054 | 4.681 | 2 | 0.006 | 0.060 | 0.020 | 0.140 |
| Ki67 表达 | -0.01 | 0.009 | 0.011 | 1 | 0.930 | 0.010 | -0.130 | 0.120 |
| P53 表达 | 0.009 | 0.006 | 0.000 | 1 | 0.900 | 0.020 | -0.130 | 0.140 |
| Ki67 和 p53 共表达 | 0.003 | 0.001 | 0.001 | 3 | 0.930 | 0.010 | -0.060 | 0.060 |

3 讨论

流行病学调查表明, 肺癌的控制已经成为全世界关注的重点问题。其中非小细胞肺癌是肺癌中最常见的一种类型, 尽管传统的开放式手术、胸腔镜手术、化放疗等规范式治疗以及分子靶向药物治疗等个体化治疗挽救了许多非小细胞肺癌患者的生命, 但非小细胞肺癌患者 5 年生存率无法提升依旧是难以攻克的难题^[11, 15]。肺癌发病率和死亡率居高不下的原因仍不是很清楚, 目前认为肺癌侵袭转移、易感人群的基因异常以及肺癌细胞的多药耐药等是部分原因^[1, 16-18]。在发病率和死亡率居高不下的情况下, 如何用更好的方式和敏感的指标去评估非小细胞肺癌患者尤其是术后患者的预后及影响因素, 并希望尽早予以干预, 成为亟待解决的问题。

目前肺癌的肿瘤标志物包括细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、特异性神经烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、糖类抗原

CA-125 和鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC) 等, 可以用于治疗检测以及预后的评判。然而单一血清肿瘤标志物在检测非小细胞肺癌中的敏感性以及特异性等方面都难以达到理想水平。也有文献报道认为基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotein, MMP) (MMP-2、MMP-9)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 等生物学因素也与非小细胞肺癌预后相关^[19]。Wu 等报道称年龄、组织学分型、转移部位 (肝和肺)、治疗方式 (靶向治疗和放射治疗)、淋巴细胞率等与非小细胞肺癌患者总体生存率独立相关^[20]。HOOD 和 PARADA 等^[21-22]提出, 非小细胞肺癌吸烟患者与不利生存之间存在正相关关系, 但是 LI 等^[23]研究发现, 吸烟史与非小细胞肺癌患者长期生存关系较弱。ZINRAJH 等^[24]研究也发现, 非小细胞肺癌组织中磷脂酰乙醇胺 N-甲基转移酶 (phosphatidylethanolamine N-methyl transferase, PEMT) 基因表达增加, 且 PEMT 表达越高的患者的生存时间越短。由上可知, 文献中预测非小细胞肺癌患者生存

期的学说很多。

本研究通过对 96 例非小细胞肺癌患者进行回顾性分析,单因素生存分析结果表明,在 4 组肺癌患者中,D 组(Ki67 和 p53 均低表达)中位生存时间及 1、3、5 年生存率均高于其他 3 组,同时 A 组(Ki67 和 p53 均高表达)与 C 组(Ki67 低表达、p53 高表达)和 D 组, B 组(Ki67 高表达、p53 低表达)与 D 组生存时间差异也有统计学意义。有文献报道称^[11-12],Ki67 表达与 p53 有一定关系,p53 促进 Ki67 表达,加速肺癌细胞增殖抑制凋亡;但也有文献报道称,Ki67 与 p53 呈负相关,具体机制尚不清楚^[13]。本研究结果提示,Ki67 与 p53 在肺癌中可能存在拮抗作用,导致患者的生存期延长。但是 Ki67 和 p53 的单独表达差异无统计学意义,一方面可能是因为本研究是回顾性分析,标本差异以及选择差异等均有可能出现假阴性结果,另一方面可能是由于肿瘤恶性生物学行为的复杂性和多样性,无法单独利用某种检测来解释各种改变。本研究中还发现,患者 TNM 分期越低,中位生存时间越长。但是在肺癌的不同组织学分型中发现,腺癌、鳞癌、腺鳞癌、小细胞癌和大细胞癌的生存时间差异无统计学意义。在预后影响因素的 Cox 回归分析中发现,TNM 分期是影响肺癌预后的指标。

综上所述,TNM 分期越低,患者中位生存时间也越长,TNM 分期是肺癌预后指标。Ki67 和 p53 均低表达时,中位生存时间及 1 ~ 5 年生存率均高于平均水平,提示 Ki67 和 p53 联合检测在非小细胞肺癌中具有潜在预后作用,为阐明肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值提供辅助依据。

参 考 文 献:

- [1] TAZDAIT M, MEZQUITA L, LAHMAR J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria[J]. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 2018(88): 38-47.
- [2] DOU X, WANG, Z, WANG, L, et al. Analysis of efficacy of surgical treatment for IIIa small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(2): 88-92.
- [3] HE Y, LI H, CHEN Y, et al. Expression of anoctamin 1 is associated with advanced tumor stage in patients with non-small cell lung cancer and predicts recurrence after surgery[J]. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 2017, 19(9): 1091-1098.
- [4] SINGHAL S S, FIGAROLA J, SINGHAL J, et al. Novel compound 1, 3-bis (3, 5-dichlorophenyl) urea inhibits lung cancer progression[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2013, 86(12): 1664-1672.
- [5] WANG X, MA K, WANG Y, et al. Evaluation of circulating tumor cells in predicting therapeutic response in small cell lung Cancer patients[J]. *Archives of medical research*, 2016, 47(6): 454-459.
- [6] LEI B, LIU S, QI W, et al. PBK/TOPK expression in non-small-cell lung cancer: its correlation and prognostic significance with Ki67 and p53 expression[J]. *Histopathology*, 2013, 63(5): 696-703.
- [7] NGUYEN V N, MIREJOVSKY P, MIREJOVSKY T, et al. Expression of cyclin D1, Ki-67 and PCNA in non-small cell lung cancer: prognostic significance and comparison with p53 and bcl-2[J]. *Acta Histochemica*, 2000, 102(3): 323-338.
- [8] CIANCIO N, GALASSO M G, CAMPISI R, et al. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer[J]. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2012, 7(1): 29.
- [9] STEWART D J, NUNEZ M I, BEHRENS C, et al. Membrane carbonic anhydrase IX expression and relapse risk in resected stage I-II non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology: official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2014, 9(5): 675-684.
- [10] WANG Y, WENG H, ZHANG Y, et al. The PRR11-SKA2 bidirectional transcription unit is negatively regulated by p53 through NF-Y in lung cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(3): 534.
- [11] ZENG H, XIE P, MENG X, et al. Risk factors for brain metastases after prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer[J]. *Scientific reports*, 2017(7): 42743.
- [12] ZHANG Z, WANG H, DING Q, et al. The tumor suppressor p53 regulates autophagosomal and lysosomal biogenesis in lung cancer cells by targeting transcription factor EB[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy: Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2017(89): 1055-1060.
- [13] RUSSO A, SAIDE A, SMALDONE S, et al. Role of ul3 in multidrug resistance in p53-mutated lung cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(3): 547.
- [14] STINCHCOMBE T E, BOGART J A. Novel approaches of chemoradiotherapy in unresectable stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer[J]. *The oncologist*, 2012, 17(5): 682-693.
- [15] van SCHIL P E, Non-small cell lung cancer: the new T1 categories [J]. *F1000 Research*, 2017(6): 174.
- [16] OYEWUMI M O, MANICKAVASAGAM D, NOVAK K, et al. Osteoactivin (GPNMB) ectodomain protein promotes growth and invasive behavior of human lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 13932-13944.
- [17] LI Y, XU Y, YE K, et al. Knockdown of tubulin polymerization promoting protein family member 3 suppresses proliferation and Induces apoptosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(10): 1189-1196.
- [18] SCHELHAAS S, HELD A, WACHSMUTH L, et al. Gemcitabine mechanism of action confounds early assessment of Treatment

- response by 3'-Deoxy-3'-[18F] fluorothymidine in preclinical models of lung cancer[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(24): 7096-7105.
- [19] ZHU L, YU, H, LIU S Y, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124230.
- [20] WU XY, HUANG X E, Screening for patients with non-small cell lung cancer who could survive long term chemotherapy[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2015, 16(2): 647-652.
- [21] HOOD N E, FERKETICH A K, KLEIN E G, et al. Individual, social, and environmental factors associated with support for smoke-free housing policies among subsidized multiunit housing tenants[J]. *Nicotine & Tobacco Research: official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 2013, 15(6): 1075-1083.
- [22] PARADA H J R, SUN X, TSE C K, et al. Active smoking and survival following breast cancer among african american and non-african american women in the carolina breast cancer study[J]. *Cancer Causes & Control: CCC*, 2017, 28(9): 929-938.
- [23] LI J, TONG D, LIU J, et al. Oroxylin A attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by activating Nrf2[J]. *International immunopharmacology*, 2016(40): 524-529.
- [24] ZINRAJH D, HORL G, JURGENS G, et al. Increased phosphatidylethanolamine N-methyl transferase gene expression in non-small-cell lung cancer tissue predicts shorter patient survival[J]. *Oncology Letters*, 2014, 7(6): 2175-2179.

(王荣兵 编辑)