

CD3EAP基因在肺腺癌患者中的表达及临床意义

赵策^{1,2}, 周亮^{1,2}, 王子成^{1,2}, 刘汉群^{1,2}, 矫文捷^{1*}

¹青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

摘要

目的: 肺癌术后复发的预测标志物及其分子机制已成为精准医学研究的重要方向。CD3EAP (CD3e分子相关蛋白基因) 基因位于人类19q13.3染色体区域, 是增加肺癌易感性的重要基因。该研究的目的是建立一个基于CD3EAP基因表达量的联合预测模型。方法: 回顾性分析了2022年1月至2022年12月就诊于青岛大学附属医院并确诊为肺腺癌(LUAD)的患者152例。收集患者的临床病理资料, 进行术后随访, 并测序分析提取肺癌组织中CD3EAP基因相关表达数据, 分析其对于无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的预测价值。对不同CD3EAP表达量的患者分组, 对比两组患者的临床病理特征。通过Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线。通过COX回归分析确定其为LUAD患者术后复发的独立风险因素。并构建了包含CD3EAP表达量、吸烟史、病理分期的Nomogram联合预测模型。通过校准曲线进行验证。最后, 绘制ROC曲线, 通过曲线下面积比较CD3EAP表达量单独预测模型与联合预测模型的预测价值。结果: CD3EAP基因表达水平与患者的性别($P = 0.018$)和吸烟史存在显著相关性($P = 0.030$)。Kaplan-Meier生存分析显示术后3年无复发生存率CD3EAP高表达组为74.0%, CD3EAP低表达组为89.1%, CD3EAP低表达组总体无复发生存率显著高于高表达组($P = 0.007$)。多因素分析显示, CD3EAP高表达、有吸烟史、病理分期为Ib及以上是不良RFS的独立预后因素。利用多因素分析的结果, 构建了包含CD3EAP表达量、吸烟史、病理分期的Nomogram预后模型。该预后模型预测33个月RFS的C-指数(concordance index, C-index)是0.80。进一步制作的ROC曲线显示, CD3EAP单独预测的曲线下面积(AUC)为0.639, 联合预测的曲线下面积(AUC)为0.773, 联合预测模型诊断价值较高。结论: CD3EAP高表达、有吸烟史和病理分期为Ib及以上是不良RFS的显著预后因素, 包含CD3EAP表达量、吸烟史和病理分期的预后模型可有效预测患者预后复发。

关键词

肺腺癌, CD3EAP, 预后, 列线图

Expression of CD3EAP and Its Clinical Significance in Patients with Lung Adenocarcinoma

*通讯作者。

文章引用: 赵策, 周亮, 王子成, 刘汉群, 矫文捷. CD3EAP 基因在肺腺癌患者中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 165-174. DOI: 10.12677/acm.2025.1561712

Ce Zhao^{1,2}, Liang Zhou^{1,2}, Zicheng Wang^{1,2}, Hanqun Liu^{1,2}, Wenjie Jiao^{1*}

¹Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 5th, 2025

Abstract

Objective: The identification of predictive biomarkers and molecular mechanisms underlying postoperative recurrence in lung cancer is pivotal for advancing precision medicine. CD3EAP (CD3e molecule, epsilon associated protein), located at chromosome 19q13.3, has been implicated in lung cancer susceptibility. This study aimed to establish a combined predictive model incorporating CD3EAP expression for recurrence-free survival (RFS) in lung adenocarcinoma (LUAD). **Methods:** A retrospective cohort of 152 LUAD patients diagnosed at the Affiliated Hospital of Qingdao University (January 2022~December 2022) was analyzed. Clinicopathological data, postoperative follow-up records, and CD3EAP expression levels (quantified via sequencing of tumor tissues) were collected. Patients were stratified into high- and low-CD3EAP expression groups. Kaplan-Meier analysis with log-rank testing was employed for survival comparison. Cox regression identified independent prognostic factors, and a nomogram integrating CD3EAP expression, smoking history, and pathological stage ($\geq$ Ib) was constructed. Model performance was validated via calibration curves and ROC analysis. **Results:** CD3EAP expression correlated significantly with gender ($P = 0.018$) and smoking history ($P = 0.030$). Kaplan-Meier analysis demonstrated superior 3-year RFS in the low-CD3EAP group (89.1% vs. 74.0%, $P = 0.007$). Multivariate analysis showed that high expression of CD3EAP, smoking history and pathological stage $\geq$ Ib or above were independent prognostic factors for poor RFS. Using the results of multivariate analysis, a nomogram prognostic model including CD3EAP expression, smoking history, and pathological stage was constructed. The prognostic model predicts that the C-index of 33-month RFS is 0.80. The ROC curve further made showed that the area under the curve (AUC) predicted by CD3EAP alone was 0.639, and the area under the curve (AUC) predicted jointly was 0.773. The diagnostic value of the joint prediction model was high. **Conclusion:** High expression of CD3EAP, smoking history and pathological stage $\geq$ Ib or above are significant prognostic factors for poor RFS. The prognostic model including CD3EAP expression, smoking history and pathological stage can effectively predict the prognosis and recurrence of patients.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, CD3EAP Gene, Prognosis, Nomograms

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肺癌是目前全球最常见的癌症之一，也是全球因癌症死亡的主要原因。根据 GLOBOCAN 2022 数据，2022 年全球新发肺癌病例达 248 万例，占癌症总发病 12.4%，死亡病例 181.7 万例[1]，肺腺癌 (LUAD) 是其主要类型，占比约为 50% [2]。伴随低剂量计算机断层扫描(CT)筛查的广泛采用，I 期 LUAD 的检出率大幅提高[3]。值得注意的是，与 I 期肺鳞癌相比，I 期肺腺癌术后远期预后较差，术后 5 年复发率约 10~30%，术后 2 年无病生存率(Disease-Free Survival DFS)约 70~80%。肺癌术后复发是影响患者长

期生存的核心问题,而单基因预后标志物的研究为精准预测复发风险提供了新方向[4]。

CD3EAP (CD3e Molecule-Associated Protein)作为位于 19q13.3 染色体易感区域的基因,因其与 DNA 修复、细胞增殖及免疫调控的密切关联,近年来逐渐成为肺癌预后研究的热点[5]。CD3EAP 与 ERCC1 基因在基因组上存在 3'UTR 区域的重叠,两者共同参与核苷酸切除修复(NER)通路,对多环芳烃诱导的 DNA 损伤修复起关键作用[6]。研究表明,CD3EAP 敲低会显著抑制 ERCC1 的表达,进而导致基因组不稳定性 and 癌变风险升高[7]。此外,CD3EAP 作为 RNA 聚合酶 I 的亚单位,可能通过调控核糖体生物合成影响肿瘤细胞的增殖能力。有研究显示,CD3EAP 所在的 19q13.3 区域遗传多态性与肺癌易感性显著相关,携带特定基因型的患者肺癌风险增加 2.1 倍,且修复能力差异与术后复发存在潜在关联[8]。

然而,现有研究多聚焦于 CD3EAP 在肺癌发生中的作用,对其作为术后复发独立预测因子的探索仍未见报道。因此,深入解析 CD3EAP 在患者组织中的表达模式,有望为复发风险分层提供新思路。基于此,本研究通过功能机制与临床验证相结合,首次将 CD3EAP 提升为肺癌术后复发的相关预测因子,同时整合环境暴露、以往的复发相关预测因子,为个体化术后管理提供创新性思路。

2. 资料与方法

2.1. 资料与组织标本收集

选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月在青岛大学附属医院市南院区胸外科 152 例接受手术切除治疗,并经病理确诊为 LUAD 的患者作为研究对象。收集患者肺癌组织,所有患者术前均无其他恶性肿瘤病史,术前未接受输血、放化疗治疗及新辅助治疗,术后未进行靶向治疗。具有完整的临床病理及术后随访资料。本次实验已经我院医学伦理委员会审批,审批号为 QYFYW2LL29756,所有患者及其家属知情同意并签署知情同意书。通过电话、门诊或上门访问等方式每 3 个月对患者进行一次随访,截止时间为 2024 年 12 月 31 日,中位随访时间为 30 个月。以无复发生存期(Recurrence-Free Survival, RFS)为主要研究终点。RFS 定义为肺癌术后至复发时间。

2.2. 检测方法

收集患者的癌组织。对样本进行预处理,解冻后采用 AmoyDx 试剂盒同步提取 DNA/RNA。分别构建 DNA 片段二代测序文库和链特异性 cDNA 文库。DNA 样本经超声破碎至 200~250 bp 片段后,使用文库制备试剂盒进行末端修复、A 尾添加、接头连接及文库扩增。RNA 样本根据 Agilent 2100 生物分析仪系统测得的 DV200 值确定 95℃ 热片段化时间,随后使用定向 RNA 文库制备试剂盒进行逆转录、互补 RNA 合成及链特异性文库构建。文库混合质检合格后,在 Illumina NovaSeq 6000 测序仪上进行测序。测序数据进行分析及注释流程处理。

2.3. 从数据库挖掘分析 CD3EAP 在 LUAD 中的表达及临床意义

登录 Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/index.php>)数据库。网站首页点击“Start KM plotter for lung cancer”获得肺癌组织基因表达谱,在 Gene symbol 处选择 CD3EAP,选择进行手术切除的肺腺癌患者,得出相应生存结果并绘制生存曲线。

2.4. 统计学分析

临床病理数据应用 SPSS26.0 统计软件进行分析,计数资料以 n (%)表示, χ^2 检验分析 CD3EAP 表达量与临床病理特征的相关性,Kaplan-Meier 生存曲线分析预后,Log-rank 检验生存曲线的差异,cox 比例风险回归分析用于评估预后风险因素。利用多因素分析中的独立风险因素建立 Nomogram 预后模型用于预测 3 年 RFS。通过校准曲线在实验队列中进行模型的内部验证。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并

计算曲线下面积(AUC)评估 CD3EAP 对肺腺癌患者预后的预测价值。采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 LUAD 中 CD3EAP 表达及与预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. CD3EAP 表达量与 NSCLC 临床病理相关参数的关系

为避免偏态分布和离群值影响,取 152 例肺腺癌组织中 CD3EAP 表达量中位数(TPM = 19.87),将 CD3EAP 表达高于或等于中位数的 76 例患者纳入高表达组,CD3EAP 表达低于中位数的 76 例患者纳入低表达组,分析并比较两组患者与临床病理特征的关系。结果见表 1,CD3EAP 基因表达水平与患者的性别($\chi^2 = 5.630, P = 0.018$)和吸烟史($\chi^2 = 4.738, P = 0.030$)存在显著相关性,而与年龄、肿瘤大小、病理分期、术后住院时间、手术方式、手术位置等因素无关(均 $P > 0.05$)。

Table 1. Relationship between CD3EAP expression and clinicopathological characteristics of patients
表 1. CD3EAP 表达与患者临床病理特征的关系

特征	类别	分组		χ^2	P
		低表达组(n = 76)	高表达组(n = 76)		
		N(%)	N (%)		
年龄	<60 岁	36 (47.37)	38 (50.00)	0.105	0.746
	≥60 岁	40 (52.63)	38 (50.00)		
性别	女	56 (73.68)	42 (55.26)	5.630	0.018
	男	20 (26.32)	34 (44.74)		
肿瘤大小	<2 cm	64 (84.21)	62 (81.58)	0.186	0.667
	≥2 cm	12 (15.79)	14 (18.42)		
病理分期	Ia	60 (78.95)	54 (71.05)	1.263	0.261
	≥Ib	16 (21.05)	22 (28.95)		
吸烟史	无	61 (80.26)	49 (64.47)	4.738	0.030
	有	15 (19.74)	27 (35.53)		
术后住院时间	<5 天	46 (60.53)	47 (61.84)	0.028	0.868
	≥5 天	30 (39.47)	29 (38.16)		
手术位置	左	30 (39.47)	35 (46.05)	0.672	0.412
	右	46 (60.53)	41 (53.95)		
手术方式	肺叶切除	29 (38.16)	28 (36.84)	0.028	0.867
	亚肺叶切除	47 (61.84)	48 (63.16)		
饮酒	有	6 (7.89)	4 (5.26)	0.428	0.513
	无	70 (92.11)	72 (94.74)		

3.2. CD3EAP 表达水平与患者预后复发的关系

截至随访结束时间,152 例入组患者均获得完整随访资料,中位随访时间为 30 个月。Kaplan-Meier 生存分析显示术后 3 年无复发生存率 CD3EAP 高表达组为 74.0%,CD3EAP 低表达组为 89.1%,CD3EAP 低表达总体无复发生存率显著高于高表达组,差异有统计学意义($P = 0.007$) (见图 1)。

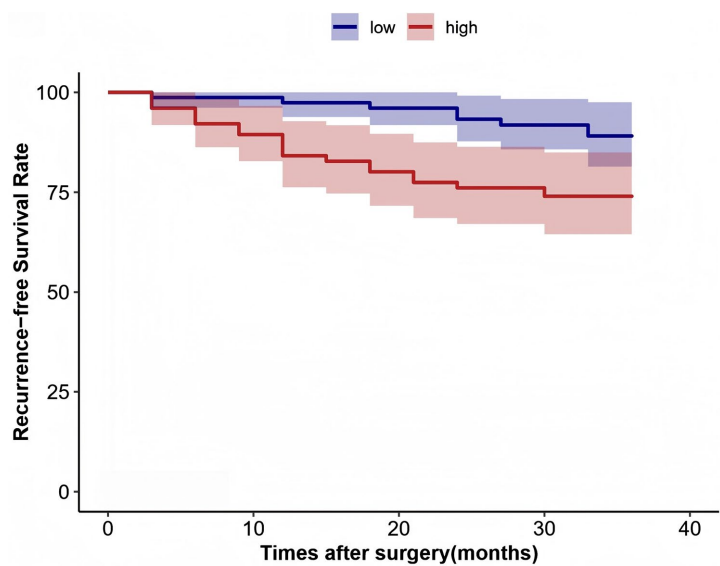


Figure 1. RFS of different CD3EAP expression groups
图 1. 同 CD3EAP 表达量分组的 RFS

3.3. LUAD 术后患者 RFS 的单因素 COX 回归分析

分析各临床病理资料和患者 RFS 的关系,结果显示:肿瘤大小($P=0.008$)、CD3EAP 表达量($P=0.013$)、病理分期($P=0.001$)、吸烟史($P=0.006$)这四个因素与 NSCLC 患者的 RFS 有关,而性别($P=0.253$)、年龄($P=0.993$)、术后住院时间($P=0.790$)、手术位置($P=0.361$)、手术方式($P=0.934$)、饮酒($P=0.335$)与 LUAD 患者 RFS 无关(见表 2)。

Table 2. Univariate cox regression analysis of prognosis in patients with lung adenocarcinoma
表 2. 肺腺癌患者预后单因素 cox 回归分析

临床病理特征	HR	HR (95% CI)	P 值
年龄(≥ 60 岁)	0.997	0.487~2.039	0.993
性别(女)	1.524	0.740~3.139	0.253
肿瘤大小(≥ 2 cm)	2.801	1.309~5.991	0.008
CD3EAP 表达量(高)	2.682	1.228~5.859	0.013
病理分期(Ib 及以上)	3.350	1.627~6.897	0.001
吸烟史(有)	2.741	1.336~5.622	0.006
术后住院时间(≥ 5 天)	0.904	0.430~1.900	0.790
手术位置(左肺)	1.396	0.682~2.856	0.361
手术方式(肺叶切除)	0.969	0.461~2.037	0.934
饮酒(有)	1.800	0.545~5.941	0.335

3.4. NSCLC 术后患者生存预后多因素分析

将上述单因素分析中得出的风险指标纳入 cox 回归模型多因素分析。显示病理分期为 Ib 期及以上($P=0.036$)、有吸烟史($P=0.028$)、CD3EAP 高表达($P=0.042$)是影响 LUAD 术后患者预后不良的独立危险因素(见表 3)。

Table 3. Multivariate cox regression analysis of prognosis in patients with lung adenocarcinoma
表 3. 肺腺癌患者预后多因素 cox 回归分析

临床病理特征	HR	HR (95% CI)	P 值
肿瘤大小(≥ 2 cm)	1.993	0.844~4.710	0.116
吸烟史(有)	2.266	1.091~4.707	0.028
CD3EAP 表达量(高表达)	2.288	1.030~5.086	0.042
病理分期(Ib 及以上)	2.393	1.058~5.413	0.036

3.5. 建立 Nomogram 预后模型并进行内部验证

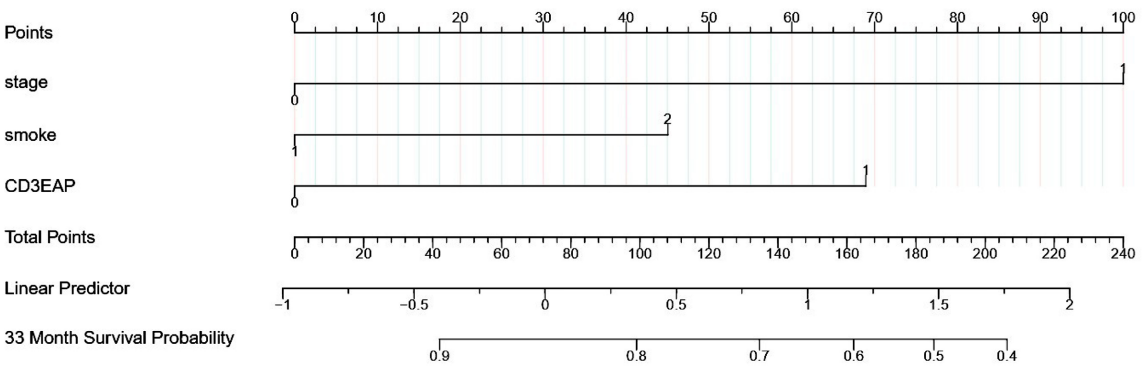


Figure 2. Nomgram of 33-month RFS of patients after LUAD
图 2. LUAD 术后患者 33 个月 RFS 的 Nomgram 图

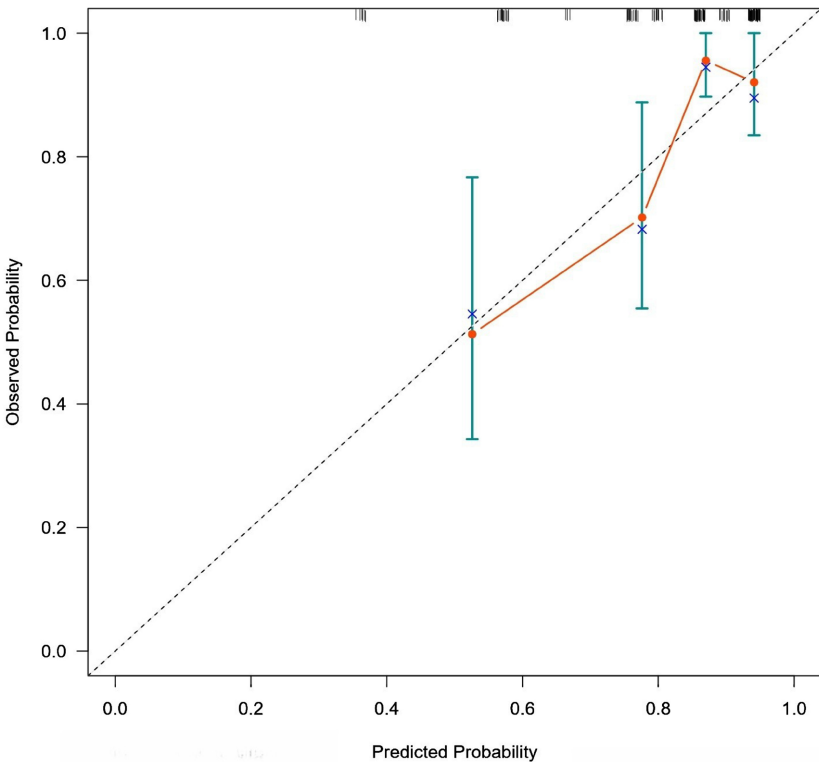
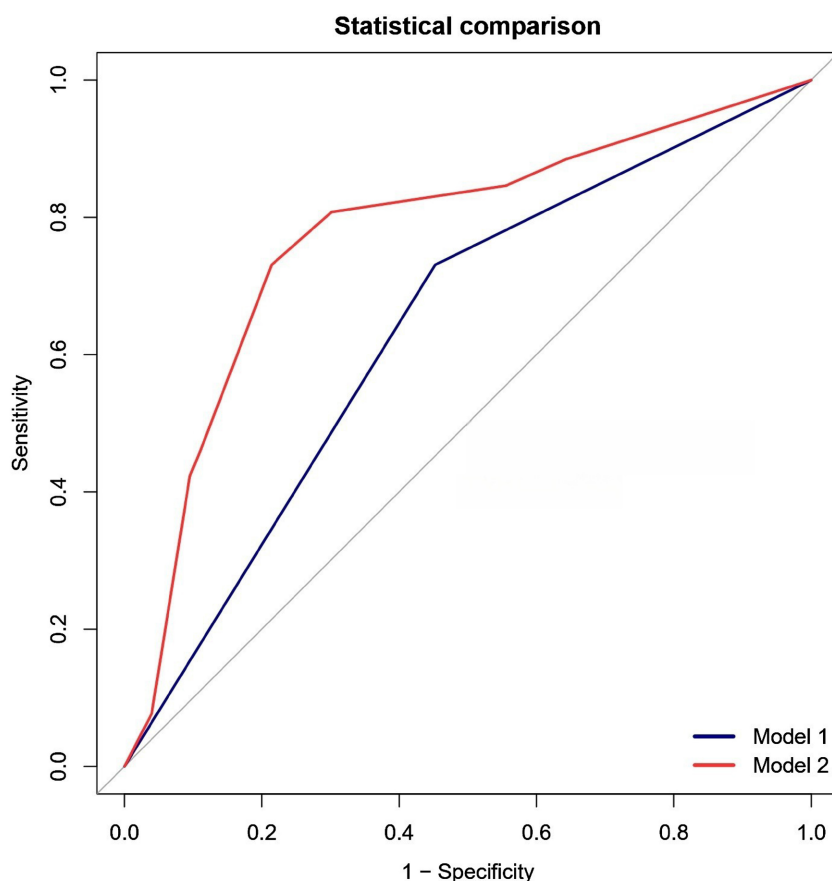


Figure 3. Calibration curve in the validation cohort
图 3. 验证队列中的校准曲线图

利用 COX 多因素分析的结果, 建立 LUAD 患者术后预后复发模型, 即将患者的 CD3EAP 表达量、吸烟史、病理分期纳入预后模型。为探讨此预后模型中各风险因素的预后价值, 本研究采用 Nomogram 图对 3 年 RFS 进行预测, 即建立 Nomogram 预测模型(见图 2)。对建立的 Nomogram 预测模型进行内部验证。校准曲线用于立 Nomogram 预测模型的预测一致性(见图 3)。该图表明 Nomogram 预测模型的预测值与实际观测值有很大的一致性。33 个月的 RFS C-指数为 0.80, 具备较好的验证准确性。

3.6. 绘制 ROC 曲线

根据上述模型中的独立风险因素, 采用 CD3EAP 表达量单独预测(model1)以及 CD3EAP、吸烟史、病理分期联合预测预(model2)后进行分析。结果显示 CD3EAP 单独预测的曲线下面积(AUC)为 0.639, 联合预测的曲线下面积(AUC)为 0.773, 联合预测模型诊断价值较高(见图 4)。



注: Model 1: CD3EAP 表达量单独预测; Model 2: 联合预测。

Figure 4. ROC chart obtained according to the above model

图 4. 根据上述模型得到的 ROC 图

4. 讨论

肺癌是我国以及全球恶性肿瘤死亡的首要病因, 其发生是遗传易感性与环境暴露共同作用的结果[9]。吸烟仍是主要风险因素, 与石棉、柴油尾气等职业暴露存在协同致癌效应, 显著提升肺癌风险[9]。尽管早期肺腺癌患者可通过手术实现根治性切除, 但其术后 5 年复发率仍高达 20%~40% [10]。传统复发预测主要依赖病理分期和吸烟史, 但存在显著局限性: 例如, I 期患者中仍有 10.7% 出现复发, 而吸烟史虽与

DNA 损伤修复能力下降相关,但其独立预测效能不足[11]。近年来,生物标志物的探索成为研究热点,如 EGFR 突变状态虽与总生存率(OS)相关,但并非无复发生存期(RFS)的独立预测因子;CAR (C 反应蛋白与白蛋白比值)虽被提出作为术后复发的独立风险因素,但其机制尚不明确[10]。因此,开发整合临床病理特征与分子标志物的多因素预测模型,对于精准识别高危复发人群至关重要[12]。

CD3EAP 基因位于染色体 19q13.3 区域,与 ERCC1、PPP1R13L 等基因形成重叠转录单元,参与 DNA 损伤修复、RNA 聚合酶 I 转录调控及细胞凋亡通路[5]。在肺癌流行病学研究中,CD3EAP rs967591G > A 多态性被证实可降低非吸烟女性 NSCLC 风险[13]。这也在一定程度上解释了本研究中两组患者在性别方面的显著差异($P < 0.05$)。染色体 19q13.3 区域的 RAI 基因单体型,以及部分 CD3EAP 邻近位点,与绝经后乳腺癌风险显著相关,纯合子携带者的风险比达 9.5 (95% CI: 2.21~40.79),提示该区域基因可能在激素相关癌症中具有跨癌种作用[14]。之前的研究多基于基因多态性而非表达量,而基因多态性与基因表达的调控关系存在人群异质性[15]。此外,还存在未区分复发与生存的驱动机制、缺乏针对早期肺腺癌术后复发的特异性模型等缺陷[16]。故本研究探讨了 CD3EAP 表达量对早期肺腺癌患者复发率的影响以及临床意义。

CD3EAP 可能通过多机制协同驱动肺腺癌复发:其一,通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导自噬,维持肿瘤细胞代谢与存活;其二,上调 CDK2、Cyclin A2/B1 等细胞周期因子,加速 S/G2-M 期进程,促进增殖。同时,CD3EAP 通过 ATR-CHEK1 信号轴增强 DNA 损伤修复能力,与 ERCC1 协同介导顺铂耐药。在免疫微环境中,CD3EAP 可能通过消耗 IL-2 及调控 PD-L1 表达抑制 T 细胞抗肿瘤活性,促进免疫逃逸。此外,其遗传变异及表观遗传沉默与预后不良显著相关。

本研究首次将 CD3EAP 表达量纳入肺腺癌术后复发预测模型,并证实其与病理分期、吸烟史的联合预测价值,发现 CD3EAP 高表达患者的复发风险显著增加,且 ROC 曲线下面积(AUC)在联合模型中提升至 0.763,既往研究提示,CD3EAP 过表达通过激活自噬通路促进肿瘤细胞存活[17],本研究在临床层面进一步证实了该机制,这一发现为精准识别需强化术后监测或辅助治疗的高危患者提供了新工具。本研究采用多维度整合分析,突破了传统单基因研究的局限性。吸烟史与 CD3EAP 的交互作用提示,环境暴露可能通过表观遗传修饰调控基因表达,这为未来研究基因-环境互作提供了方法论参考[18]。此外,CD3EAP 与 ERCC1 的共表达模式提示,开发基于染色体 19q13.3 区域的多基因 panel 可能进一步提升预测效能[19]。该研究仍存在对于 CD3EAP 表达量分组截取值方面选择的不足,以往的研究中缺乏对于该基因在肺癌预后方面定量化的讨论以及分组的方法,尤其是在临床方面。而中位数的选择能确保两组数量相当并且减少极端值影响,但更为精细的划分方法有待进一步研究。

值得注意的是,CD3EAP 与总生存率缺乏关联,提示其可能通过独特机制驱动早期复发[20]。一种可能的解释是:CD3EAP 通过调控 RNA 聚合酶活性,促进核糖体生物合成,加速肿瘤细胞增殖[5]。这些机制与吸烟协同作用,共同构成复发风险升高的生物学基础[21]。

综上所述,CD3EAP 在 LUAD 癌组织中的高表达与男性,有吸烟史显著相关。其在癌组织中的相对高表达水平是术后复发的独立危险因素之一,有望成为 LUAD 潜在的预后评估分子标志物。

伦理批准和知情同意

本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学医学院伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYW2LL29756)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

声 明

赵策、周亮参与了研究设计;赵策、王子成、刘汉群、矫文捷参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

基金项目

山东省自然科学基金《circSNK1G3 及 miR-143-3p 调控 HOXA10 信号传导促进肺腺癌的生长和转移的研究》；项目编号：ZR2020MH234。

参考文献

- [1] Filho, A.M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., *et al.* (2024) The GLOBOCAN 2022 Cancer Estimates: Data Sources, Methods, and a Snapshot of the Cancer Burden Worldwide. *International Journal of Cancer*, **156**, 1336-1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Huang, Z., Chen, D., Hong, Z. and Kang, M. (2023) Estimating the Cure Proportion of Stage IA Lung Adenocarcinoma: A Population-Based Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 417. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02725-9>
- [4] Lin, L., Liu, Z., Tian, J., Zhang, X., Zhang, Y., Yang, M., *et al.* (2021) Integrated Analysis of Nine Prognostic RNA-Binding Proteins in Soft Tissue Sarcoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 633024. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.633024>
- [5] Zhang, G., Xue, P., Cui, S., Yu, T., Xiao, M., Zhang, Q., *et al.* (2018) Different Splicing Isoforms of ERCC1 Affect the Expression of Its Overlapping Genes CD3EAP and PPP1R13L, and Indicate a Potential Application in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *International Journal of Oncology*, **52**, 2155-2165. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4347>
- [6] 张倩也. 重叠基因 CD3EAP 和 PPP1R13L 共表达模式及其 miRNA 调控在多环芳烃致肺癌变中的作用与机制[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [7] 李刘丽, 薛萍, 于涛, 等. ERCC1 基因 3'UTR 区 SNP 与肺癌发病风险的关联及机制研究[C]//中国环境科学学会环境医学与健康分会, 中国毒理学会工业毒理学专业委员会, 中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会, 辽宁省环境科学学会, 辽宁省预防医学会. 2018 环境与健康学术会议——精准环境健康: 跨学科合作的挑战论文集汇编. 2018: 293-295.
- [8] 逯晓波, 薛萍, 张国培, 等. 19q13 遗传多态在多环芳烃致癌物致肺癌变中的意义及机制[C]//中国环境科学学会环境医学与健康分会, 中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会. 2017 环境与公共健康学术会议暨中国环境科学学会环境医学与健康分会、中国毒理学会生化与分子毒理专业委员会 2017 年年会论文集. 2017: 65-66.
- [9] Omenn, G.S., Goodman, G., Thornquist, M., *et al.* (1994) The β -Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) for Chemoprevention of Lung Cancer in High Risk Populations: Smokers and Asbestos-Exposed Workers. *Cancer Research*, **54**, 2038s-2043s.
- [10] Ding, C., Jia, Q., Wu, Z., Zhang, Y., Hu, Y., Wang, J., *et al.* (2023) Efficacy of Thoracoscopic Segmentectomy versus Lobectomy in the Treatment of Early Invasive Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1186991. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1186991>
- [11] Vangsted, A.J., Klausen, T.W., Gimsing, P., Abildgaard, N., Andersen, N.F., Gregersen, H., *et al.* (2010) The Importance of a Sub-Region on Chromosome 19q13.3 for Prognosis of Multiple Myeloma Patients after High-Dose Treatment and Stem Cell Support: A Linkage Disequilibrium Mapping in RAI and CD3EAP. *Annals of Hematology*, **90**, 675-684. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1105-z>
- [12] Teoh, S., George, B., Fiorini, F., Vallis, K.A. and Van den Heuvel, F. (2020) Assessment of Robustness against Setup Uncertainties Using Probabilistic Scenarios in Lung Cancer: A Comparison of Proton with Photon Therapy. *The British Journal of Radiology*, **93**, Article ID: 20190584. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190584>
- [13] Feng, X., Fang, X., Xia, L., Ren, Y., Li, X., Quan, X., *et al.* (2017) Association of PPP1R13L and CD3EAP Polymorphisms with Risk and Survival of Non-Small Cell Lung Cancer in Chinese Non-Smoking Females. *Oncotarget*, **8**, 78749-78756. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20224>
- [14] Nexø, B.A., *et al.* (2003) A Specific Haplotype of Single Nucleotide Polymorphisms on Chromosome 19q13.2-3 Encompassing the Gene RAI Is Indicative of Post-Menopausal Breast Cancer before Age 55. *Carcinogenesis*, **24**, 899-904.
- [15] Yin, J., Wang, H., Vogel, U., Wang, C., Ma, Y., Hou, W., *et al.* (2016) Fine-Mapping Markers of Lung Cancer Susceptibility in a Sub-Region of Chromosome 19q13.3 among Chinese. *Oncotarget*, **7**, 60929-60939. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9279>

-
- [16] Hsin Feng, S. and Yang, S. (2019) The New 8th TNM Staging System of Lung Cancer and Its Potential Imaging Interpretation Pitfalls and Limitations with CT Image Demonstrations. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **25**, 270-279. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.18458>
- [17] Bhandari, N., *et al.* (2023) Pan-Cancer Integrated Bioinformatic Analysis of RNA Polymerase Subunits Reveal RNA Pol I Member CD3EAP Regulates Cell Growth by Modulating Autophagy. *Cell Cycle*, **22**, 1986-2002.
- [18] Vieira, A. and Ugalde Figueroa, P. (2017) Anatomic Bisegmentectomy for Synchronous Lung Adenocarcinoma. *Journal of Visualized Surgery*, **3**, 64. <https://doi.org/10.21037/jovs.2017.03.20>
- [19] Strahan, E.J., White, K., Fong, G.T., Fabrigar, L.R., Zanna, M.P. and Cameron, R. (2002) Enhancing the Effectiveness of Tobacco Package Warning Labels: A Social Psychological Perspective. *Tobacco Control*, **11**, 183-190. <https://doi.org/10.1136/tc.11.3.183>
- [20] Gao, M., Wang, S., Han, K., Xie, S. and Liu, Q. (2022) Clinical Characteristics and Prognostic Value of EGFR Mutation in Stage I Lung Adenocarcinoma with Spread through Air Spaces after Surgical Resection. *Neoplasma*, **69**, 1480-1489. https://doi.org/10.4149/neo_2022_220619n649
- [21] Thapa, R., Moglad, E., Goyal, A., *et al.* (2024) Deciphering NF- κ B Pathways in Smoking-Related Lung Carcinogenesis. *EXCLI Journal*, **23**, 991-1017.