

FNDC1 在肺腺癌中高表达并与不良预后相关

洪海宁^{1,2}, 朱浩楠^{1,2}, 李超^{1,2}, 臧超^{1,2}, 桑海威¹, 陈力维¹, 王安生¹

¹蚌埠医学院第一附属医院胸外科, 安徽 蚌埠 233004; ²蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233030

摘要:目的 研究III型纤连蛋白结构域1(FNDC1)蛋白在肺腺癌组织中的表达及临床意义。方法 采用GEO数据库及GEPIA预测FNDC1在肺腺癌的表达水平,进一步对92例肺腺癌组织及配对的相邻正常组织进行免疫组化染色,验证FNDC1的表达。分析FNDC1表达与肺腺癌患者临床特征之间的关系,使用Cox生存分析进一步研究其预后价值。结果 GEO数据库及GEPIA结果显示,肺腺癌组织中FNDC1的表达水平高于其配对的正常组织($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示,FNDC1蛋白表达量较高的患者的总生存期较短($P=0.035, 0.036, 0.00029$)。免疫组化结果显示,与正常肺组织相比,肺腺癌组织FNDC1蛋白表达水平升高($P<0.001$)。FNDC1蛋白的高表达与临床分期($P=0.044$)、T分期($P=0.047$)、N分期($P=0.003$)存在相关性。Cox单变量及多变量回归生存分析结果显示,FNDC1表达水平增加是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 FNDC1蛋白在肺腺癌患者中高表达且与肺腺癌的发生发展及预后密不可分,有可能成为判断肺腺癌患者生存预后的标志物。

关键词:肺腺癌;FNDC1;生物信息学;免疫组化;预后

FNDC1 is highly expressed in lung adenocarcinoma and closely related with poor prognosis

HONG Haining^{1,2}, ZHU Haonan^{1,2}, LI Chao^{1,2}, ZANG Chao^{1,2}, SANG Haiwei¹, CHEN Liwei¹, WANG Ansheng¹

¹Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; ²Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Abstract: Objective To explore the expression of fibronectin type III domain containing 1 (FNDC1) protein in lung adenocarcinoma and its prognostic significance. **Methods** The expression of FNDC1 in lung adenocarcinoma was predicted by analysis of data from GEO database and GEPIA, and the results were verified by immunohistochemical staining in 92 pairs of clinical specimens of lung adenocarcinoma and adjacent tissues. We further analyzed the correlation of FNDC1 expression with the clinicopathological features of the patients, and evaluated its prognostic value using Cox survival analysis. **Results** Analysis of the data from GEO database and GEPIA showed a significantly higher expression level of FNDC1 in lung adenocarcinoma than in matched normal tissues ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis suggested that a high expression of FNDC1 protein was associated with a significantly shorter overall survival time of the patients ($P<0.05$). Immunohistochemistry of the clinical specimens also showed a significantly higher protein expression of FNDC1 in lung adenocarcinoma tissues than in paired adjacent tissues ($P<0.001$). A high expression of FNDC1 protein was significantly correlated with advanced clinical stage, T stage and N stage ($P<0.05$). Cox univariate and multivariate regression survival analysis indicated that an increased expression of FNDC1 was an independent risk factor for poor prognosis of the patients with lung adenocarcinoma ($P<0.05$). **Conclusion** FNDC1 protein is highly expressed in patients with lung adenocarcinoma and is closely related with the occurrence, progression and prognosis of the tumor, suggesting the value of FNDC1 protein as a potential biomarker for assessment of the survival and prognosis of patients with lung adenocarcinoma.

Keywords: lung adenocarcinoma; fibronectin type III domain containing 1; bioinformatics; immunohistochemistry; prognosis

肺腺癌是最常见的非小细胞肺癌,已逐渐成为临床中最常见的病理类型。肺腺癌在治疗上包括手术切除、以铂类为基础的联合化疗、放疗、分子靶向治疗以及免疫治疗等^[1]。肺腺癌在治疗方面取得了许多进展,但对大多数患者来说,它仍然是一种不治之症^[2],因此迫切需要寻找能够作为肺腺癌的诊断和预后的标志物。

目前,微阵列被广泛用于寻找可能的遗传或表观遗传变化,识别分子生物标志物,如癌^[3-4]。大部分核心切

片数据在公共数据库中存储并共享^[5-6]。基因表达谱分析目前被认为是探索致癌突变基因最有希望的方法之一,它可以为癌症的诊断、治疗和预后提供相关信息,通过分析差异基因表达来预测癌症潜在的关键基因^[7-9]。因此,本研究试图利用综合生物信息学分析方法,从公开的基因表达谱中探索导致肺腺癌的关键基因,为肺腺癌分子诊断和靶向治疗提供相关理论依据。

FNDC1基因位于人类染色体6q25.3上,是一类G蛋白信号转导的非受体独立激活因子,可通过与Gβγ亚基的相互作用激活G蛋白信号^[10],是纤维连接蛋白(FN1)保守的III型结构域^[11-13]。FN1已被证明是肿瘤发生中的重要角色,FNDC1在不同的疾病中也起着关键作用。有研究表明,miR-1207-3p通过FNDC1调控前列腺癌中的雄激素受体^[10]。同时,相关研究表明

收稿日期:2022-03-21

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展资金项目(2020b07030008)

作者简介:洪海宁,在读硕士研究生,住院医师,E-mail: 437485426@qq.com

通信作者:王安生,博士,副教授,硕士生导师,E-mail: 807435169@qq.com

FNDC1在胃癌组织中高表达,且FNDC1高表达与患者无病生存率(DFS)及总生存率(OS)显著相关^[14-17]。食管癌组织中FNDC1的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,沉默FNDC1蛋白的表达就能明显抑制食管癌细胞的侵袭和转移^[18-19]。但是, FNDC1在肺腺癌的临床意义尚不清楚,相关研究也未见报道。

因此,本研究拟采取综合生信分析方法及免疫组化实验探讨FNDC1的表达与肺腺癌的临床病理特点的相关性,并使用Cox生存分析进一步研究其预后价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入2016年1~12月安徽省蚌医一附院肿瘤外科及胸心外科收治的92例肺腺癌患者。纳入标准:经细胞或组织病理学检查明确诊断肺腺癌;术前未接受过任何抗肿瘤治疗,包括化疗、放疗、手术治疗、抗血管生成

治疗、免疫治疗等;手术成功取得患者癌及癌旁组织;病例资料保存完整。排除标准:合并其他原发肿瘤病史;患者一般情况较差,合并严重心、脑、肝等严重疾病;术后合并严重并发症;无法配合治疗与随访;长期接受激素治疗;病灶为转移瘤。参与本研究患者均签署知情同意书,且经蚌医一附院医学伦理委员会审核批准通过。本研究纳入的肺腺癌患者从出院开始以电话方式随访5年,随访主要内容为生存情况,随访截止至2021年12月31日,终点为患者死亡或出现肿瘤的复发、转移,期间无失访病例。

1.2 肺腺癌中FNDC1表达的生信分析

为确定FNDC1在肺腺癌中的表达模式,从GEO数据库中获得了6个分析数据集:GSE151101、GSE30219、GSE75037、GSE31210、GSE3141、GSE63459(表1)。为明确目的基因在肺癌组织中的差异性表达情况,使用GEPIA^[17]进行进一步分析。

表1 本研究中GEO数据集详细信息

Tab.1 Detailed information of the GEO datasets used in the present study

Series accession	Organism	Type	Platform
GSE30219	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL570[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE31210	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL570[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE75037	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL6884 Illumina HumanWG-6 v3.0 expression beadchip
GSE151101	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL11532 [HuGene-1_1-st] Affymetrix Human Gene 1.1 ST Array [transcript (gene) version]
GSE3141	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL570[HG-U133_Plus_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
GSE63459	Homo sapiens	Expression profiling by array	GPL6883 Illumina HumanRef-8 v3.0 expression beadchip

GEO: Gene expression omnibus.

1.3 免疫组化分析

首先将肺腺癌组织用4%福尔马林室温固定24 h,接着石蜡包埋符合要求的组织并以4 μm厚连续切片及烤干,使用二甲苯溶液和配制好的不同浓度的乙醇进行脱蜡,之后使用柠檬酸缓冲液和内源性过氧化物酶进行抗原热修复和阻断,使用PBS缓冲液冲洗两次,其中PBS缓冲液由本院病理科进行配置。完成以上步骤后再加入一抗4℃孵育过夜(FNDC1稀释比1:400, Thermo Fisher Scientific),继续加入新型酶标羊抗小鼠/兔IgG聚合物III,室温2 h,接着使用DAB(福州迈新生物技术开发公司)显色3 min,之后使用苏木精染核40 s,最后梯度脱水59 min,进行封片镜检。

1.4 免疫组化结果判定

根据肺腺癌肿瘤细胞染色情况,由我院两位高年资

的病理科医生采用双盲法结合高倍镜视野(×400)下进行评估。首先根据FNDC1染色强度,将结果分别记为:0分为胞浆或胞核内无色,1分为淡黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色颗粒。其次阳性细胞每个标本随机选取5个较有代表性的高倍镜视野,再计数每个高倍视野中胞浆阳性细胞所占百分比,依次计分:阴性记为0分,<25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。肿瘤细胞阳性比例×染色强度为最后结果判定,最佳临界值定为:≥4分为FNDC1高表达,<4分为FNDC1低表达。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件对实验数据进行统计分析,临床病理参数中的二分类数据使用卡方检测,其中期望计数小于5者,使用连续性修正法进行统计,定量

数据的比较使用独立样本 *t* 检验。采用 Cox 回归生存分析模型对临床病理参数进行单因素生存期分析。使用多变量 Cox 回归生存分析模型对单变量分析中的有意义的因素进行分析, 以此确定其独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

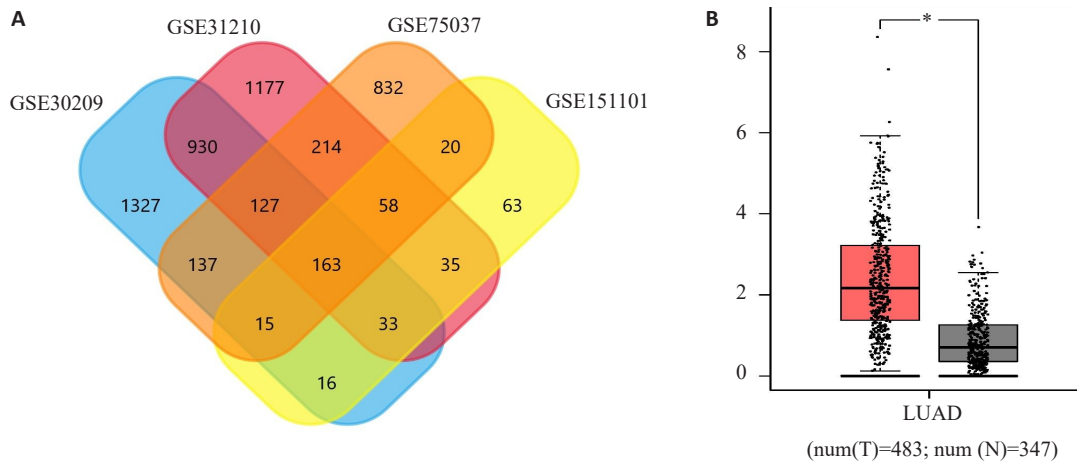


图1 FNDC1基因表达分析

Fig.1 FNDC1 gene expression analysis. A: 163 co-expressed up-regulated genes in 4 lung cancer analysis datasets. B: GEPIA was used to analyze the differential expression of FNDC1 in lung adenocarcinoma and normal tissues in cancer genome map database.

2.2 FNDC1 在肺腺癌组织中的高表达

免疫组化结果显示, FNDC1 在肺腺癌细胞的细胞核及细胞浆中均表达, 主要定位在细胞浆中(图2)。与正常肺组织相比, FNDC1 蛋白表达在肺癌组织中升高, 差异有统计学意义($\chi^2=18.89, P < 0.001$, 表2)。

2.3 FNDC1 基因上调与肺腺癌患者临床特征之间的关系

FNDC1 的表达与临床分期、T 分期、N 分期、术后转移和术后复发存在相关性($P < 0.05$, 表3)。由于年龄和肿瘤直径在转为二分类数据后会损失部分信息, 因此重

2.1 FNDC1 基因表达分析

从 GEO 肺癌数据库中提取 FNDC1 基因表达数据集, 筛选过滤后获得 6 个满足条件的分析数据集, 使用 Funrich 软件进行处理, 得到 4 个数据集中共同表达上调的 163 个基因(图 1A)。GEPIA 分析 TCGA 及 GTEx 数据库中的肺腺癌数据显示, 与正常组织相比, 肺腺癌组织中 FNDC1 蛋白的表达上调(图 1B)。

新进行独立样本 *t* 检验, 结果显示: FNDC1 高表达组与低表达组的年龄差异无统计学意义($t=0.674, P=0.127$), FNDC1 高表达组与低表达组的肿瘤直径差异有统计学意义(3.81 ± 1.89 cm vs 3.05 ± 1.28 cm, $P=0.041$, 表4)。

2.4 肺腺癌组织中 FNDC1 的高表达与患者生存率较差相关

FNDC1 蛋白高表达的肺腺癌患者的总生存率(OS)明显比 FNDC1 蛋白低表达的患者低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 图3)。单因素 Cox 回归分析显示,

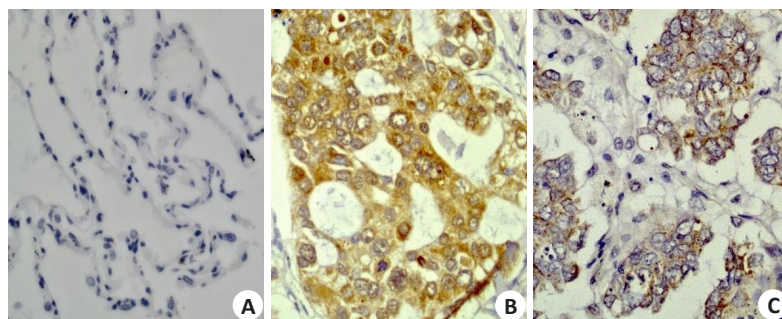


图2 肺腺癌及癌旁正常组织中 FNDC1 表达的免疫组织化学染色

Fig.2 Immunohistochemical staining for detecting FNDC1 expression in lung adenocarcinoma and adjacent tissues (Original magnification: $\times 400$). A: Negative expression of FNDC1 protein in adjacent tissues. B: High expression level of FNDC1 protein in lung adenocarcinoma. C: Low expression level of FNDC1 protein in lung adenocarcinoma.

表2 肺腺癌组织FNDC1基因过度表达

Tab.2 Overexpression of FNDC1 gene in lung adenocarcinoma

Specimen tissue	FNDC1 expression (n, %)		χ^2	P
	Low	High		
LUAD tissue	35(38.04)	57(61.96)	18.89	0.001
Paracancerous normal tissue	55(59.78)	37(40.22)		

FNDC1蛋白表达、肿瘤直径、T分期、N分期、临床分期是影响肺腺癌患者的生存期的显著因素($P=0.006, P<0.001$,表5)。将上述5个指标纳入多变量Cox回归分析模型,结果显示FNDC1蛋白表达水平高、肿瘤直径大及N分期晚会增加肺腺癌的死亡风险($P<0.05$,表5)。使用GraphPad Prism 9分析FNDC1表达水平和肺腺癌的OS、DFS之间的关系,结果显示,高FNDC1表达水平是一个不良的预后因素(OS: $P=0.0034$, HR: 2.708; DFS: $P=0.003$, HR=2.732,图4)。

2.5 FNDC的生物学功能预测

使用在线STRING和BioGRID数据库构建FNDC1的蛋白互作网络(PPI),发现与FNDC1相互作用的36个功能蛋白(图5)。使用Funrich软件对STRING和BioGRID数据库预测的与FNDC1相互作用的功能蛋白进行处理,未得到共同表达蛋白(图6)。对与FNDC1相互作用的36个功能蛋白进行进一步分析,发现有2种功能蛋白(SFRP4、MXRA5)与肺腺癌发生发展密切相关。FNDC1与SFRP4、MXRA5的表达成正相关($P<0.001$,图7)。使用STRING数据库对FNDC1共表达基因进行基因组百科全书(KEGG)通路富集分析(图8)。使用GEPIA分析FNDC1与PI3K/Akt信号通路的核心蛋白MMP2/MMP9之间的关系,结果显示, FNDC1与MMP2、MMP9的表达成正相关($P<0.01$,图9)。

3 讨论

肺腺癌的早期检测及治疗已经取得了重大的进展,不断改善患者的健康情况,特别是基因组引导分子靶向治疗的应用^[23]。随着人们对NSCLC分子标记物的不断了解,发现这些分子标志物定向疗法及以此为基础的较新的经验性治疗方案可以在一定程度上提高转移性NSCLC的总生存期^[24]。不过由于肺腺癌患者早期症状不明显,缺乏有效的肿瘤标志物,这也给诊治带来了巨大的挑战。因此,研究肺腺癌的发病机制,继续寻找一些高灵敏度及特异性的肺腺癌分子标志物意义重大。肿瘤的转移与侵袭通常需要细胞外基质(ECM)和基底膜的蛋白进行降解。其中FN1是ECM蛋白的重要一员,并且是一种已知的致瘤调节因子,与癌症的增殖及迁移有着密不可分的关系^[25-28]。FNDC1是FN1结构域的主要成分,研究表明它可能通过类似FN1的相关生物

学功能,进而影响肿瘤的侵袭与转移, FNDC1在肿瘤生长和转移所必需的细胞增殖及血管生成中有着密不可分的重要作用^[29-32]。

本研究首次通过生信信息学分析预测及免疫组化实验验证表明FNDC1在肺腺癌组织中的表达高于配对的正常组织($P<0.001$)。此外,通过Cox回归模型发现FNDC1蛋白的高表达、淋巴结分期晚及肿瘤直径大是肺腺癌的独立预后因素,并且与患者生存率低显著相关($P<0.05$)。与此同时GraphPad Prism结果同样证实了肺腺癌中FNDC1高表达与OS和DFS差异有统计学意义($P<0.01$)。本研究首次使用在线STRING和BioGRID数据库构建FNDC1的蛋白互作网络(PPI),进一步使用Funrich软件对STRING和BioGRID数据库构建的FNDC1的PPI的共互作蛋白进行了相关处理,并未得到共同互作蛋白,可能是因为不同的数据库存储人类蛋白质相互作用信息数据不同。所以继续对STRING数据库构建FNDC1的PPI共同互作基因进行KEGG通路富集分析。有研究表明,SFRP4可能通过基因组变异(rs1802074)与AhR信号通路相互作用进而影响肺癌的发生^[20-21]。MXRA5蛋白高表达与NSCLC患者的不良预后相关^[22]。本研究发现FNDC1与MMP2/MMP9的表达成正相关($P<0.01$),明确了FNDC1可能通过借助正向调节MMP2/MMP9调节PI3K/Akt信号通路来抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,这也将成为后续的研究重点。本研究是一项单中心回顾性观察研究,且受到地域和时间的限制,纳入病例相对较少且单一,其结果可能无法完全代表总体肺腺癌人群。同时本研究通过生信分析对FNDC1蛋白的表达及功能进行大数据预测,仅进行免疫组化实验验证,缺乏相应的细胞及动物学实验加以佐证,有一定的局限性。

综上所述,本研究表明FNDC1高表达与肺腺癌的进展及预后有着密不可分的作用,可能是肺腺癌的重要预后指标和潜在治疗靶点。

参考文献:

- [1] 张雨馨,沈夏波,潘跃银.小分子多靶点药物治疗肺癌的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1144-9.
- [2] Miller M, Hanna N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer[J]. BMJ, 2021, 375: n2363-72.
- [3] Li HZ, Wang XJ, Fang Y, et al. Integrated expression profiles

表3 肺腺癌患者FNDC1 表达水平与临床病理特征的关系

Tab.3 Correlation of FNDC1 expression with clinicopathological features of patients with lung adenocarcinoma

Pathological features	Cases	FNDC1 expression		χ^2	P
		High	Low		
Age (year)					
≤60	43	29	14	1.031	0.31
>60	49	28	21		
Gender					
Male	33	23	10	1.308	0.253
Female	59	34	25		
Smoking					
Yes	19	13	6	0.425	0.515
No	73	44	29		
Hypertension					
Yes	16	9	7	0.268	0.605
No	76	48	28		
Diabetes					
Yes	4	3	1	0.001	0.982
No	88	54	34		
Cerebral infarction					
Yes	4	1	3	1.061	0.303
No	88	56	32		
Other basic diseases					
Yes	28	18	10	0.093	0.761
No	64	39	25		
Tumor diameter(cm)					
≤5	81	48	33	1.243	0.265
>5	11	9	2		
Pathological grading					
I-II	77	45	32	2.475	0.116
III	15	12	3		
T stage					
T1-T2	78	45	33	3.954	0.047
T3-T4	14	12	2		
N stage					
N0	50	24	26	9.051	0.003
N1-N2	42	33	9		
M stage					
M0	89	55	34	0.000	1.000
M1	3	2	1		
Pleural invasion					
Yes	6	3	3	0.036	0.85
No	86	54	32		
Clinical staging					
I-II	65	36	29	4.058	0.044
III-IV	27	21	6		
Postoperative chemotherapy					
Yes	72	46	26	0.525	0.469
No	20	11	9		
Postoperative radiotherapy					
Yes	16	10	6	0.002	0.961
No	76	47	29		
Postoperative metastasis					
Yes	31	24	7	4.743	0.029
No	61	33	28		
Recurrent state					
Yes	42	18	24	11.96	0.001
No	50	39	11		

表4 肺腺癌患者 FNDC1 表达水平与肿瘤大小的关系

Tab.4 Correlation of FNDC1 expression level with tumor size in patients with lung adenocarcinoma (Mean±SD)

Pathological features	FNDC1 expression		t	P
	High	Low		
Age of operation (age)	58.96±9.22	60.37±10.49	0.674	0.127
Tumor diameter (cm)	3.81±1.89	3.05±1.28	2.074	0.041

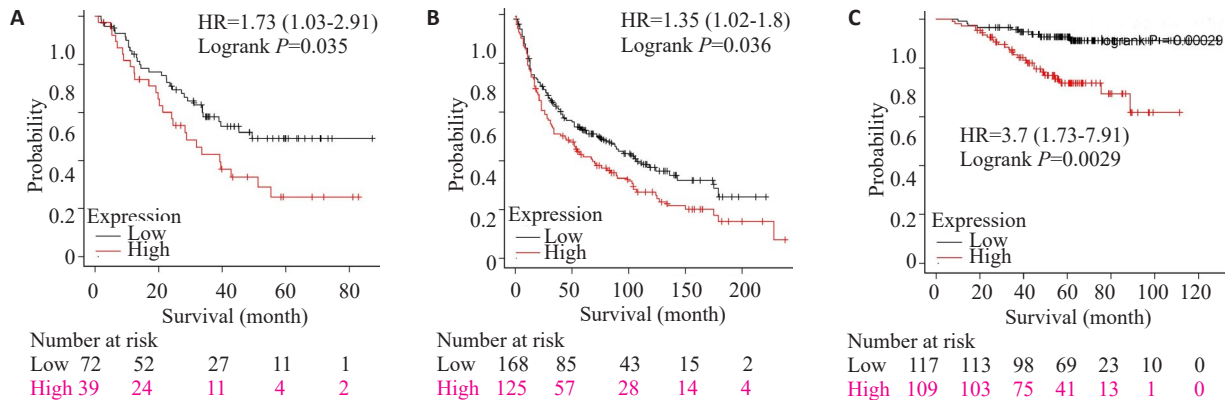


图3 在线 Kaplan-Meier 绘图仪分别对 GEO 数据库的 GSE3141(A)、GSE30209(B)、GSE31210(C) 中 FNDC1 不同表达水平的肺癌患者进行总生存率分析

Fig.3 Online Kaplan-Meier plotter analysis of the overall survival (OS) of lung cancer patients with different levels of FNDC1 expressions in GSE3141 (A), GSE30209 (B) and GSE31210 (C) in GEO database.

表5 Cox 回归模型对肺腺癌患者预后参数的单因素及多因素分析

Tab.5 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in patients with lung adenocarcinoma using a Cox regression model

Pathological features	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)
FNDC1 expression(high/low)	0.006	2.728(1.338-5.561)	0.037	2.181(1.084-4.538)
Age of operation(≤60/>60)	0.822	1.072(0.585-1.964)		
Gender(Male/Female)	0.166	1.541(0.836-2.840)		
Smoking(Yes/No)	0.153	1.652(0.830-3.289)		
Hypertension(Yes/No)	0.225	0.561(0.220-1.427)		
Diabetes(Yes/No)	0.753	1.257(0.303-5.207)		
Cerebral infarction(Yes/No)	0.580	1.494(0.361-6.187)		
Other basic diseases(Yes/No)	0.132	0.567(0.271-1.186)		
Tumor diameter(≤5/>5)	P<0.001	0.177(0.085-0.367)	0.012	0.094(0.015-0.593)
Pathological grading(I-II/III)	0.100	0.538(0.257-1.127)		
T stage(T1-T2/T3-T4)	P<0.001	0.282(0.142-0.558)	0.174	3.660(0.565-23.735)
N stage(N0/N1-N2)	P<0.001	0.234(0.119-0.461)	0.007	0.349(0.162-0.751)
M stage(M0/M1)	0.259	0.440(0.106-1.830)		
Pleural invasion(Yes/No)	0.568	1.409(0.435-4.564)		
Clinical staging(I-II/III-IV)	P<0.001	0.303(0.164-0.559)	0.357	0.671(0.287-1.569)
Postoperative chemotherapy(Yes/No)	0.828	0.921(0.441-1.926)		
Postoperative radiotherapy(Yes/No)	0.076	1.864(0.936-3.710)		

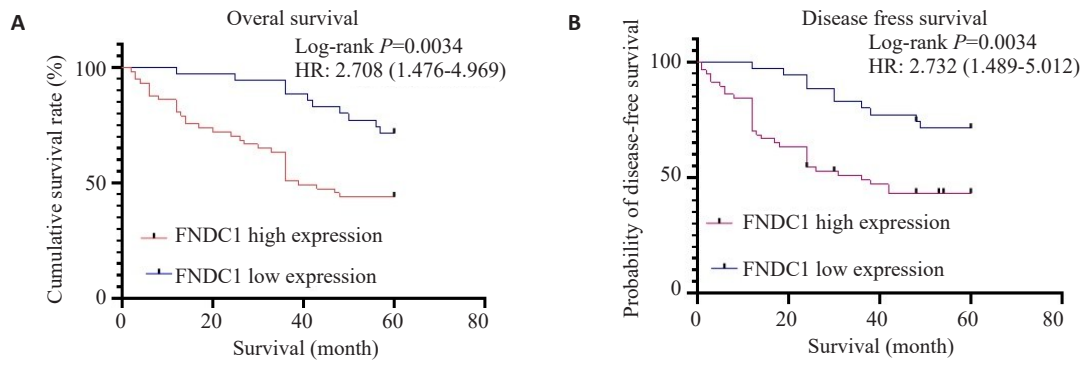


图4 肺癌患者的FNDC1蛋白的OS及DFS

Fig.4 Overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) rate of patients with high and low FNDC1 protein expressions.

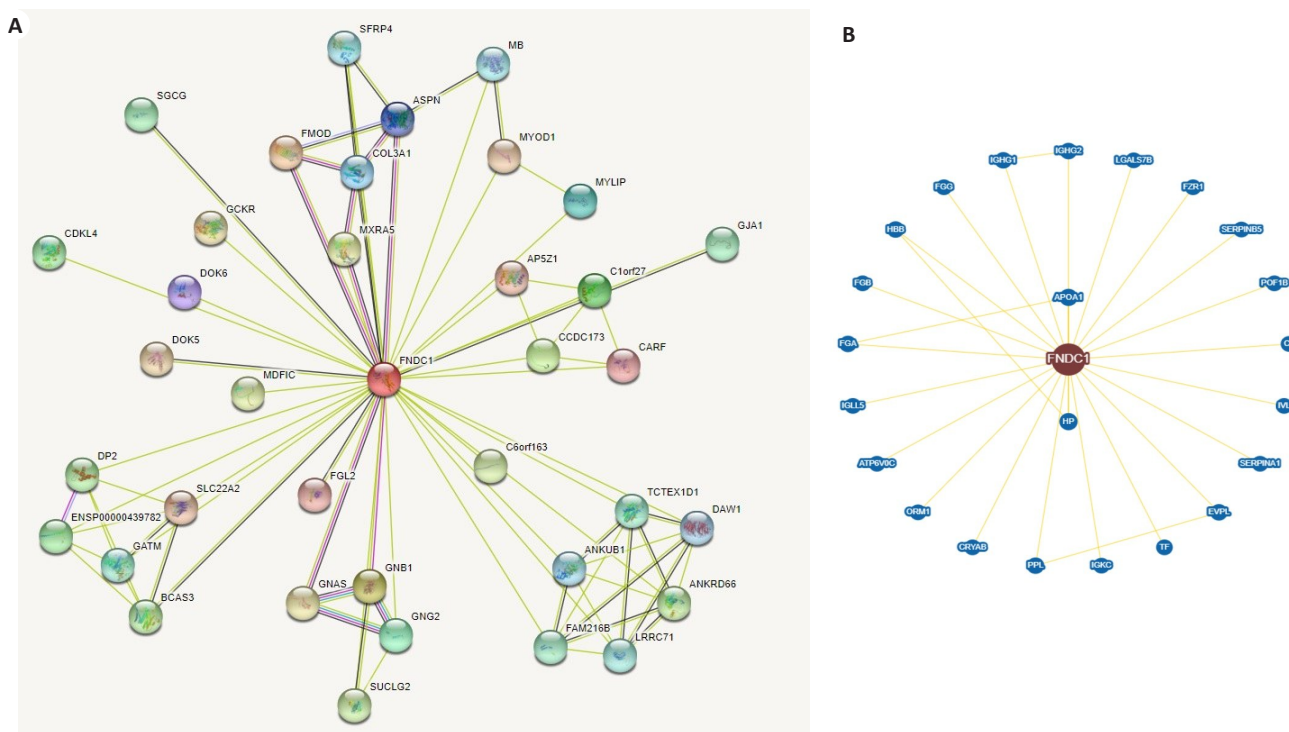


图5 STRING(A)和BioGRID(B)数据库构建 FNDC1 基因相关的 PPI 网络

Fig.5 Construction of FNDC1 gene-related PPI Network based on STRING (A) and BioGRID (B) databases.

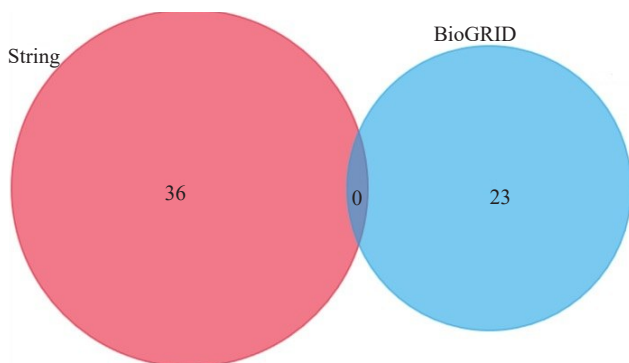


图6 STRING和BioGRID数据库构建FNDC1的PPI中的共同互作蛋白

Fig.6 Construction of co-interaction protein in PPI network of FNDC1 based on STRING and BioGRID databases.

analysis reveals novel predictive biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52571-83.

- [4] Wang ZH, Yang B, Zhang M, et al. lncRNA epigenetic landscape analysis identifies EPIC1 as an oncogenic lncRNA that interacts with MYC and promotes cell-cycle progression in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 706-20.
- [5] Cai XY, Gao YB, Shen H, et al. Abstract 5383: Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer *via* targeted high-throughput DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA) [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13_Supplement): 5383-92.
- [6] Shi YX, Sheng DQ, Cheng L, et al. Current landscape of epigenetics in lung cancer: focus on the mechanism and application[J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 8107318-27.
- [7] Reza MS, Harun-Or-Roshid M, Islam MA, et al. Bioinformatics screening of potential biomarkers from mRNA expression profiles

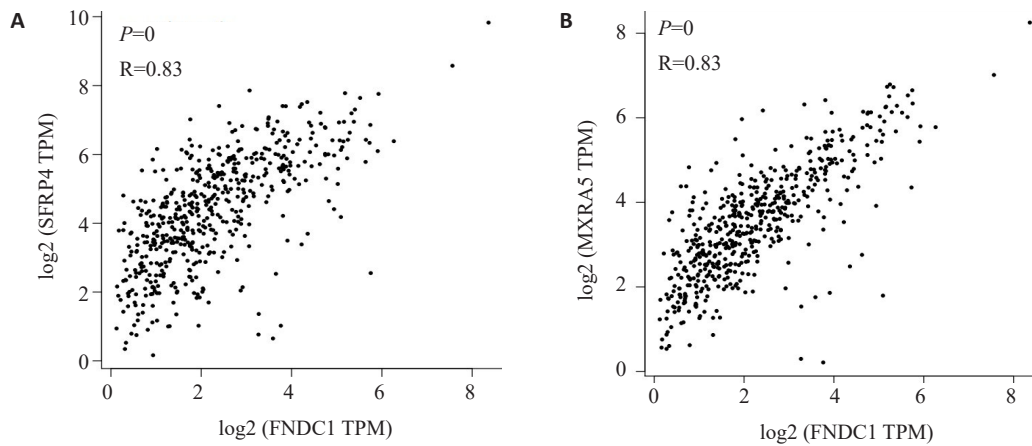


图7 FNDC1与SFRP4(A)、MXRA5(B)的表达呈正相关

Fig.7 The expression of FNDC1 is positively correlated with SFRP4 (A) and MXRA5 (B). $P < 0.05$.

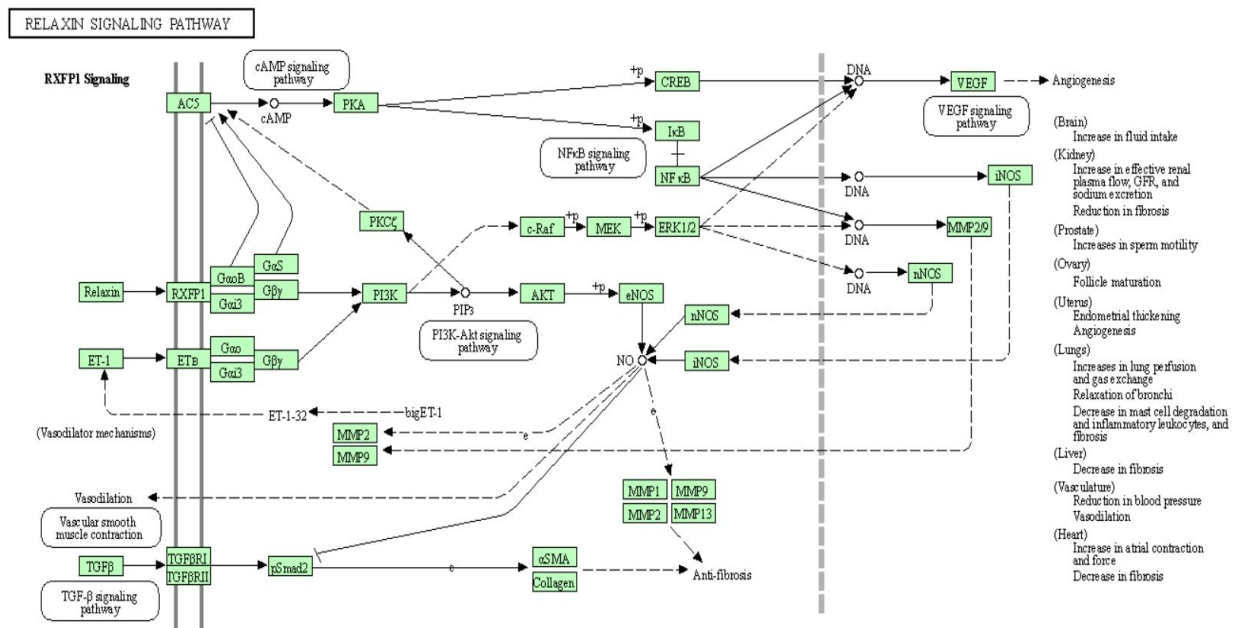


图8 肺腺癌中FNDC1共表达基因的KEGG通路富集分析

Fig.8 KEGG pathway enrichment analysis of FNDC1 coexpression genes in lung adenocarcinoma.

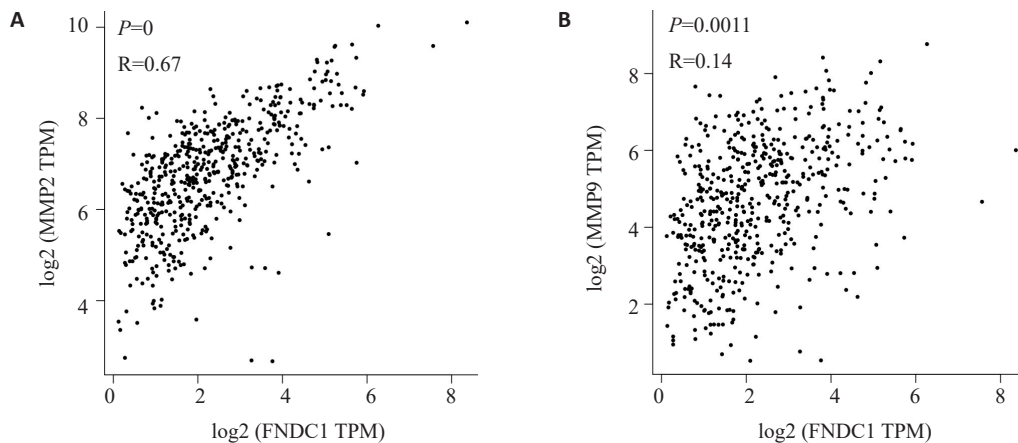


图9 FNDC1与MMP2(A)、MMP9(B)的表达呈正相关

Fig.9 FNDC1 expression is positively correlated with MMP2 (A) and MMP9 (B) in lung adenocarcinoma. $P < 0.05$.

- to discover drug targets and agents for cervical cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3968-77.
- [8] Xu HF, Huang JW, Hua SN, et al. Interactome analysis of gene expression profiles identifies CDC6 as a potential therapeutic target modified by miR-215-5p in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(18): 2926-40.
- [9] Ahmed FF, Reza MS, Sarker MS, et al. Identification of host transcriptome-guided repurposable drugs for SARS-CoV-1 infections and their validation with SARS-CoV-2 infections by using the integrated bioinformatics approaches[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0266124-34.
- [10] Jiang T, Gao WY, Lin SJ, et al. FNDC1 promotes the invasiveness of gastric cancer *via* Wnt/ β -catenin signaling pathway and correlates with peritoneal metastasis and prognosis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 590492-505.
- [11] Das DK, Naidoo M, Ilboudo A, et al. miR-1207-3p regulates the androgen receptor in prostate cancer *via* FNDC1/fibronectin [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 348(2): 190-200.
- [12] van Ingen G, Li J, Goedegeure A, et al. Genome-wide association study for acute otitis media in children identifies FNDC1 as disease contributing gene[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12792-807.
- [13] Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(20): 3861-3.
- [14] Zhong MX, Zhang YJ, Yuan FF, et al. High FNDC1 expression correlates with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 3847-54.
- [15] Ren J, Niu GM, Wang X, et al. Overexpression of FNDC1 in gastric cancer and its prognostic significance [J]. *J Cancer*, 2018, 9(24): 4586-95.
- [16] 江涛. FNDC1促进胃癌侵袭及腹膜转移的作用和机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [17] Liu YP, Chen WD, Li WN, et al. Overexpression of FNDC1 relates to poor prognosis and its knockdown impairs cell invasion and migration in gastric cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 69928-36.
- [18] 许瀚, 孟祥瑞, 周悦, 等. FNDC1蛋白在食管癌组织中的表达及干扰FNDC1表达对食管癌细胞生物学行为的影响[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2020, 55(4): 445-50.
- [19] 袁庆锋, 张琪, 杨云杰. III型纤连蛋白样包含结构域1蛋白在食管癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(19): 40-3, 198.
- [20] Tang ZF, Li CW, Kang BX, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-102.
- [21] Rosenberger A, Muttray N, Hung RJ, et al. Gene-gene interaction of AhR with and within the Wnt cascade affects susceptibility to lung cancer[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 14-25.
- [22] He Y, Chen X, Liu H, et al. Matrix-remodeling associated 5 as a novel tissue biomarker predicts poor prognosis in non-small cell lung cancers[J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(5): 645-51.
- [23] Liu XL, Jia YC, Shi CY, et al. CYP4B1 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247020-34.
- [24] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-74.
- [25] Cao Y, Liu XY, Lu W, et al. Fibronectin promotes cell proliferation and invasion through mTOR signaling pathway activation in gallbladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 141-50.
- [26] Fernandez-Garcia B, Eiró N, Marín L, et al. Expression and prognostic significance of fibronectin and matrix metalloproteinases in breast cancer metastasis[J]. *Histopathology*, 2014, 64(4): 512-22.
- [27] Au AV, Vasel M, Kraft S, et al. Circulating fibronectin controls tumor growth[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(8): 925-38.
- [28] Gao M, Craig D, Lequin O, et al. Structure and functional significance of mechanically unfolded fibronectin type III intermediates[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25): 14784-9.
- [29] Hayashi H, Al Mamun A, Sakima M, et al. Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-mediated signal processing during angiogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(6): 1210-22.
- [30] Chen L, Liu J, Wang LF, et al. Up-regulated FNDC1 accelerates stemness and chemoradiation resistance in colorectal cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 602: 84-90.
- [31] Cordeiro YG, Mulder LM, van Zeijl RJM, et al. Proteomic analysis identifies FNDC1, A1BG, and antigen processing proteins associated with tumor heterogeneity and malignancy in a canine model of breast cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 5901-12.
- [32] Chen YW, Gao SS, Ben ZF, et al. The silencing of FNDC1 inhibits the tumorigenesis of breast cancer cells *via* modulation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 479-90.

(编辑:林萍)