



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.12

文章编号: 2095-1264(2023)06-0735-09

基于药物代谢相关基因构建肺癌预后风险预测模型^{*}

刘妙秒, 邓豪余, 赵雅洁, 李 灿, 刘 桦^{*}

(中南大学湘雅医院 核医学科, 湖南 长沙, 410008)

摘要: **目的** 研究基于药物代谢相关基因构建的风险模型预测肺癌患者预后的应用价值。**方法** 基于 Pharma ADME Consortium 鉴定的 298 个药代动力学(ADME)相关基因,通过 GEO 芯片 GSE7670、GSE32863 获得 ADME 相关差异基因(ADME-DEGs);将 ADME-DEGs 进行基因本体(GO)功能富集及蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析;利用一致性聚类、PCA 主成分分析,基于 18 个 ADME-DEGs 将肺癌患者分为两组:Cluster1($n=315$)、Cluster2($n=178$);通过 LASSO 算法获得由 10 个 ADME-DEGs 组成的风险模型;通过 Kaplan-Meier 生存分析、ROC 分析及多因素回归分析,基于风险得分建立一个肺癌患者预测 Nomogram 图,分析风险得分对肺癌患者生存期的预测能力。**结果** 成功建立由 10 个 ADME-DEGs(SLC22A18、AOX1、CAT、ADH1B、SULF1、PPARG、CYP4B1、FMO2、GPX3、ABCA4)构建的肺癌风险预测模型。Kaplan-Meier 生存分析显示,风险得分较高的患者总生存期(OS)较差;ROC 分析显示,风险得分能较好地预测肺癌患者的生存期,年龄、性别、风险得分均与肺癌患者 OS 显著相关;Nomogram 图显示,风险得分对于肺癌患者 10 年内的 OS 具有良好的预测能力(C-index: 0.688)。**结论** 基于 10 个 ADME-DEGs 构建的风险模型具有预测肺癌患者用药后预后情况的潜在作用,为改善患者预后提供了新方法。

关键词: ADME; 药物代谢; 肺癌; 风险模型; 预后预测

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Construction of lung cancer prognostic risk prediction model based on drug metabolism-related genes^{*}

LIU Miaomiao, DENG Haoyu, ZHAO Yajie, LI Can, LIU Hua^{*}

(Department of Nuclear Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To study the application value of a risk model based on drug metabolism-related genes in predicting the prognosis of lung cancer patients. **Methods** Based on the 298 pharmacokinetics (ADME)-related genes identified by Pharma ADME Consortium, ADME-related differentially-expressed genes (ADME-DEGs) were obtained through GEO chips GSE7670 and GSE32863. ADME-DEGs were analyzed with gene ontology (GO) functional enrichment and protein-protein interaction (PPI) network. By using consistent clustering and PCA principal component analysis, it was found that 18 ADME-DEGs could significantly divide lung cancer patients into two categories: Cluster1 ($n=315$) and Cluster2 ($n=178$). Through the LASSO algorithm, a risk model consisting of 10 ADME-DEGs was finally obtained. Through Kaplan-Meier survival analysis, ROC analysis and multivariate regression analysis, a Nomogram for predicting lung cancer patients was established based on the risk scores, and the predictive ability of the risk scores for the survival time of lung cancer patients was analyzed. **Results** A lung cancer risk prediction model was successfully established, constructed by 10 ADME-DEGs (SLC22A18, AOX1, CAT, ADH1B, SULF1, PPARG, CYP4B1, FMO2, GPX3, ABCA4). Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with higher risk scores had significantly poorer overall survival. ROC analysis showed that risk

^{*}基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4891)。

作者简介:刘妙秒,女,硕士,医师,研究方向:肿瘤发病及药理机制研究。

^{*}通信作者:刘桦,男,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤发病及药理机制研究。

scores could better predict the survival of lung cancer patients. Age, gender, and risk scores were significantly correlated with the overall survival of lung cancer patients. The Nomogram plot showed that the risk scores had a good predictive ability for the 10-year overall survival of lung cancer patients (C-index: 0.688). **Conclusion** The risk model constructed on the base of 10 ADME-DEGs had a potential role in predicting the prognosis of lung cancer patients after medication, and provided a new method for improving the prognosis of patients.

Keywords: ADME; Drug metabolism; Lung cancer; Risk model; Prognosis prediction

前言

肺癌是发病率和死亡率增长最快且对居民健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。据统计,每年约有 200 万肺癌新发病例及 1.76 万肺癌患者死亡^[1-4]。肺癌患者的预后较差^[5-9],因此,寻找新的影响癌症进展的相关因子极为重要。药代动力学基因是指参与药物吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)的基因,即 ADME,其与癌症的进展及抗肿瘤药物的耐药性相关^[10-12]。因此,研究 ADME 相关基因可为肺癌患者制定个性化治疗方案提供新的思路。随着医学技术的发展,越来越多的研究表明,基于基因表达水平的特征在预测肿瘤患者预后中具有很大的作用^[13-14]。本研究基于 Pharma ADME Consortium 鉴定的 298 个 ADME 基因,通过分析来自基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中的数据集,筛选 ADME 相关共同差异基因(differentially-expressed gene, DEG)。将 ADME-DEGs 进行 GO 功能富集及 PPI 分析,发现 18 个 ADME-DEGs 与疾病有相关性。利用一致性聚类、PCA 主成分分析发现,这 18 个 ADME-DEGs 可将 TCGA-LUAD 中的肺癌样本显著分为两组。通过 LASSO 回归分析肺癌患者生存相关 ADME-DEGs,最终获得肺癌患者生存相关 ADME-DEGs 组成的风险模型。通过 Kaplan-Meier(KM)生存分析和单因素、多因素 Cox 风险回归分析,探讨肺癌 ADME-DEGs 组成的风险模型得分对肺癌患者预后总生存期(overall survival, OS)的预测能力。

1 材料与方法

1.1 芯片数据的选择与分析 基于 Pharma ADME Consortium 鉴定的 298 个 ADME 基因,在 GEO 数据库中下载 2 个肺癌相关基因芯片(GSE7670、GSE32863)。分别从 GPL96 获取 GSE7670 注释信息、GPL6884 获取 GSE32863 注释信息,利用 R 语言包以及 limma 工具包对 2 个芯片数据集中的 DEGs 进行分析,筛选 ADME-DEGs, $|\log FC| > 1$, $P < 0.05$ 。随后结合 KM 生

存分析和 TCGA 数据库分析,筛选与肺癌患者生存期显著相关的 ADME-DEGs。

1.2 ADME-DEGs 的 GO 功能富集和 PPI 分析 本研究通过 Metascape 在线分析工具(<http://metascape.org>)对筛选得到的 ADME-DEGs 进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析及蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析,设置 $P < 0.05$ 。

1.3 TCGA-LUAD 中肺癌样本分组 利用一致性聚类、PCA 主成分分析,发现 18 个 ADME-DEGs 可将 TCGA-LUAD 中的肺癌样本显著分为两组:Cluster1($n=315$)、Cluster2($n=178$)。

1.4 ADME-DEGs 组成的风险模型及其预测能力分析 通过单因素及多因素 Cox 回归分析筛选 ADME-DEGs 中与肺癌患者生存相关的风险因子,进一步通过 LASSO 算法基于风险因子构建与肺癌患者生存相关的风险模型(risk score, RS)。计算公式如下:

$$RS = \text{Exp}(X_1) \times \beta_1 + \text{Exp}(X_2) \times \beta_2 + \dots + \text{Exp}(X_n) \times \beta_n$$

其中,Exp 为 Cox 回归模型中筛选出的风险因子在样本中的表达量, β 为 Cox 模型中所选择的各个风险因子 Cox 回归分析的系数。以 RS 的中位值为分界值,将数据集中的肺癌患者分为高风险组和低风险组。采用 survival 工具包绘制 KM 生存曲线,对高、低风险组肺癌患者的预后进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 ADME-DEGs 组成的风险模型预测能力分析 通过 KM 生存分析、ROC 分析和单因素、多因素 Cox 风险回归分析检测肺癌 ADME-DEGs 组成的风险模型得分对肺癌患者预后的预测能力。构建一个包含风险模型得分的 Nomogram 图,检测风险模型得分对肺癌患者预后的预测能力。

2 结果

2.1 肺癌 ADME-DEGs 芯片分析 基于 Pharma ADME Consortium 鉴定的 298 个 ADME 基因,通过 GEO 芯片 GSE7670(包含 27 例肺癌组织、27 例癌旁组织)、

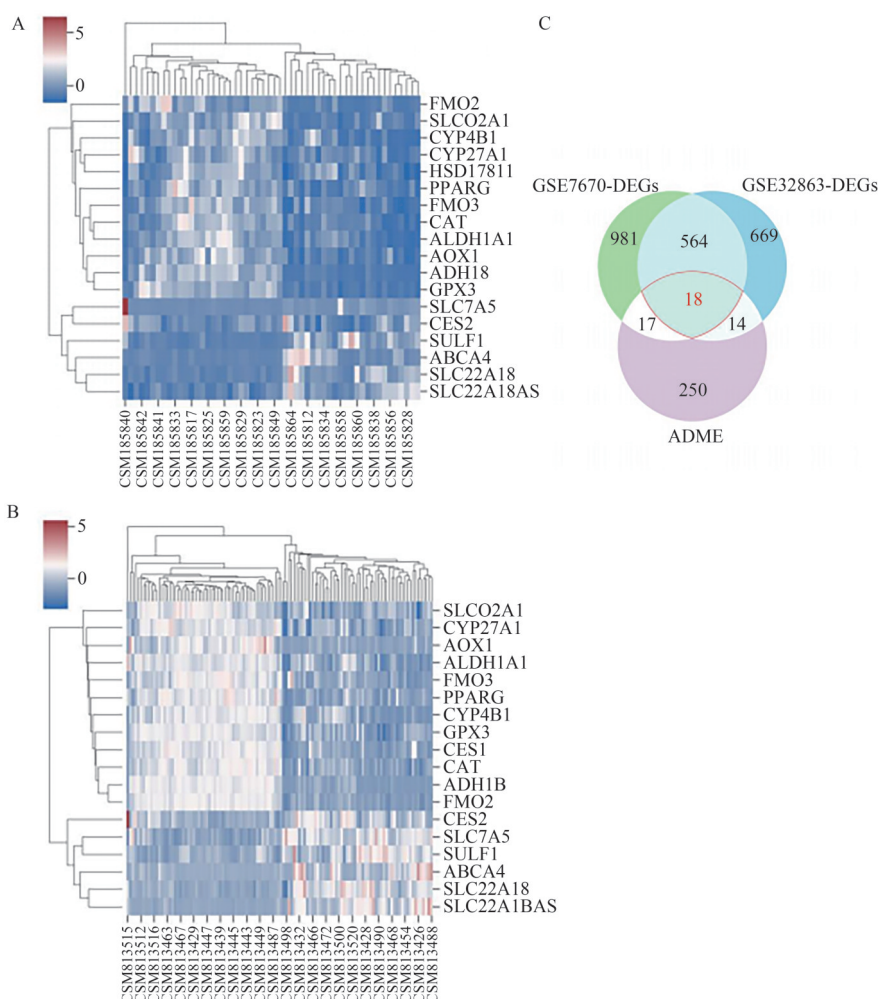
GSE32863(包含 58 例肺癌组织、58 例癌旁组织)获得 18 个在肺癌组织及其癌旁组织中具有显著差异的 ADME-DEGs($|\log FC|>1$, $\text{adj.}P\text{-Val}<0.05$)(图 1)。

2.2 ADME-DEGs 的 GO 功能富集 利用 Metascape (<https://metascape.org/>)在线分析及 GO 基因功能分析,发现 18 个 ADME-DEGs 主要与细胞激素代谢、生长因子刺激反应、胆固醇代谢、排毒、药物代谢、脂质分解、视黄醇代谢等生物活动显著相关;同时,在疾病相关性分析中发现,其与细支气管肺泡腺癌、甲状腺癌、结肠腺癌等癌症以及肝脏疾病、胃肠道疾病、高尿酸血症等显著相关(图 2)。

2.3 TCGA-LUAD 中肺癌样本分类及临床信息 将 TCGA-LUAD 中的肺癌样本进行一致性聚类,确定最佳聚类数为 2($K=2$),进一步进行 PCA 主成分分析,发现 18 个 ADME-DEGs 可将肺癌患者显著分为

两类: Cluster1 ($n=315$)、Cluster2 ($n=178$)(图 3)。Cluster1 患者年龄 39~88 岁,6 例年龄信息缺失;女性 180 例,男性 135 例;癌症分期 I 期 189 例,II 期 65 例,III 期 42 例,IV 期 13 例,6 例癌症分期信息缺失。Cluster2 患者年龄 38~84 岁,4 例年龄信息缺失;女性 82 例,男性 96 例;癌症分期 I 期 77 例,II 期 50 例,III 期 37 例,IV 期 12 例,2 例癌症分期信息缺失(表 1)。

2.4 肺癌 ADME-DEGs 组成的风险模型构建 基于 18 个 ADME-DEGs 和 493 例 TCGA-LUAD 肺癌样本,通过 LASSO 算法构建一个由 10 个 ADME-DEGs 组成的风险模型[$\text{Risk_score}=-0.387\times\text{Exp}(\text{SLC22A18})+0.275\times\text{Exp}(\text{AOX1})+0.145\times\text{Exp}(\text{CAT})+0.702\times\text{Exp}(\text{ADH1B})+0.076\times\text{Exp}(\text{SULF1})+1.360\times\text{Exp}(\text{PPARG})-2.134\times\text{Exp}(\text{CYP4B1})+0.902\times\text{Exp}(\text{FMO2})-2.195\times\text{Exp}(\text{GPX3})+0.760\times\text{Exp}(\text{ABCA4})$]。基于肺癌患者的风

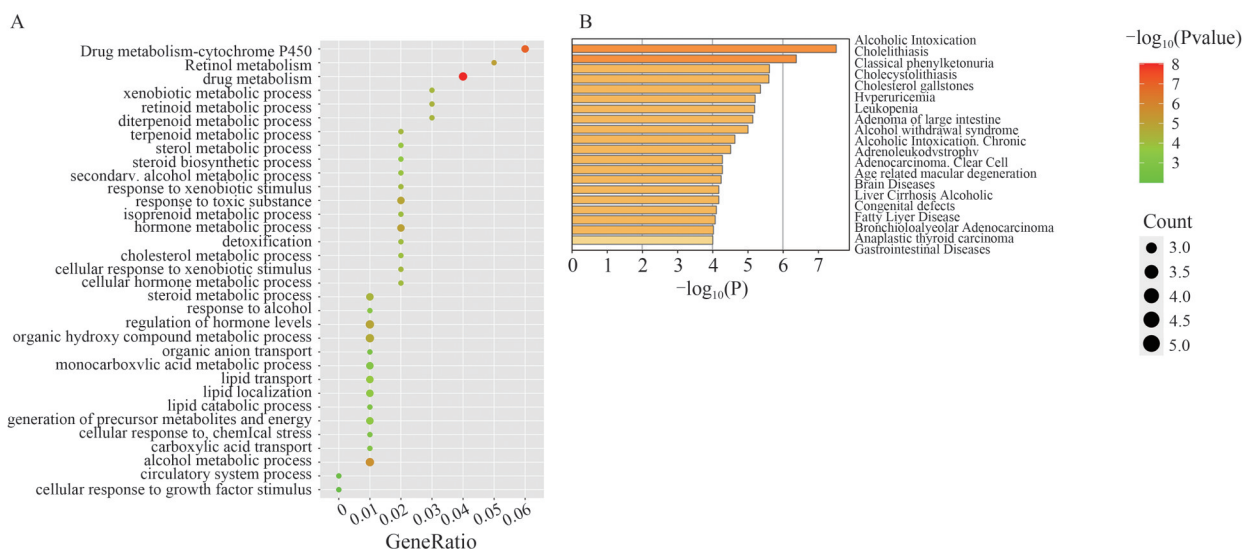


注:(A) GSE7670 差异表达基因热图;(B) GSE32863 差异表达基因热图;(C) Venn 图。

Note: (A) Heat map of GSE7670 differentially-expressed gene; (B) Heat map of GSE32863 differentially-expressed gene; (C) Venn diagram.

图 1 肺癌 ADME-DEGs 芯片分析

Fig. 1 Analysis of ADME-DEGs chip in lung cancer

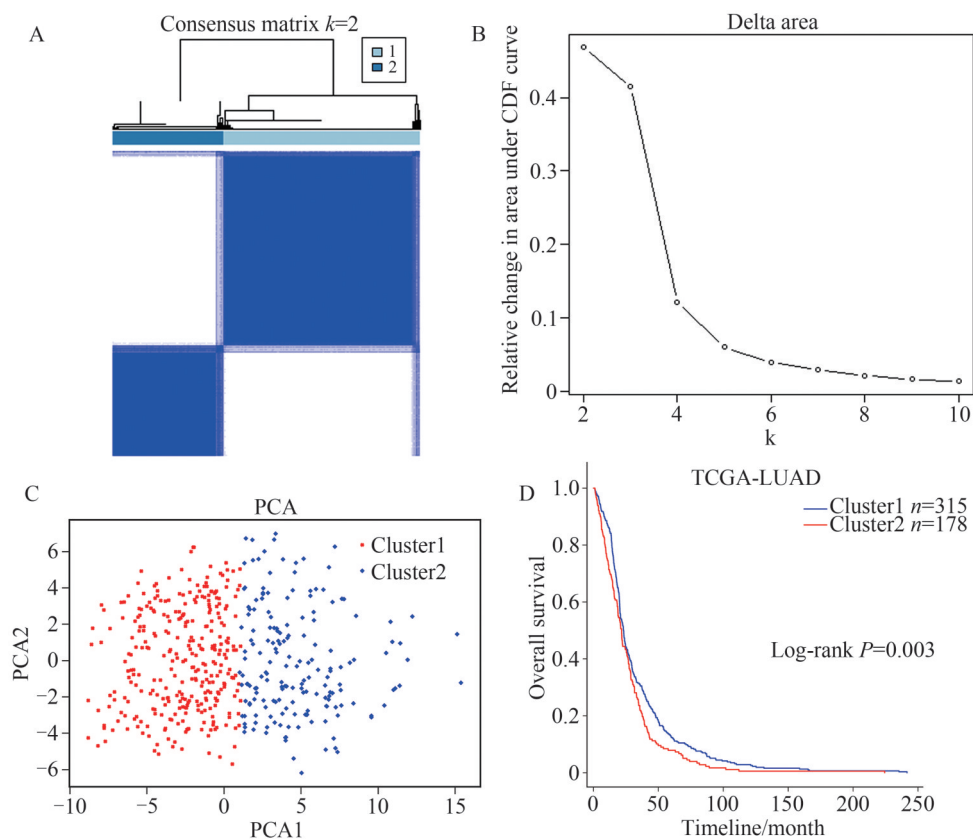


注: (A) ADME-DEGs 涉及的生物活动; (B) ADME-DEGs 涉及的疾病。

Note: (A) ADME-DEGs-involved biological activities; (B) ADME-DEGs-involved diseases.

图 2 ADME-DEGs 的 GO 功能富集分析

Fig. 2 GO function enrichment analysis of ADME-DEGs



注: (A) 肺癌患者样本的一致性聚类矩阵热图; (B) CDF 曲线下面积的相对变化; (C) PCA 主成分分析; (D) TCGA-LUAD 中肺癌样本 Kaplan-Meier 生存分析。

Note: (A) Consensus clustering matrix heatmap of lung cancer samples; (B) The relative changes of area under the CDF curve; (C) PCA principal component analysis; (D) Kaplan-Meier survival analysis of lung cancer samples in TCGA-LUAD.

图 3 TCGA-LUAD 中的肺癌样本分类

Fig. 3 Classification of lung cancer samples in TCGA-LUAD

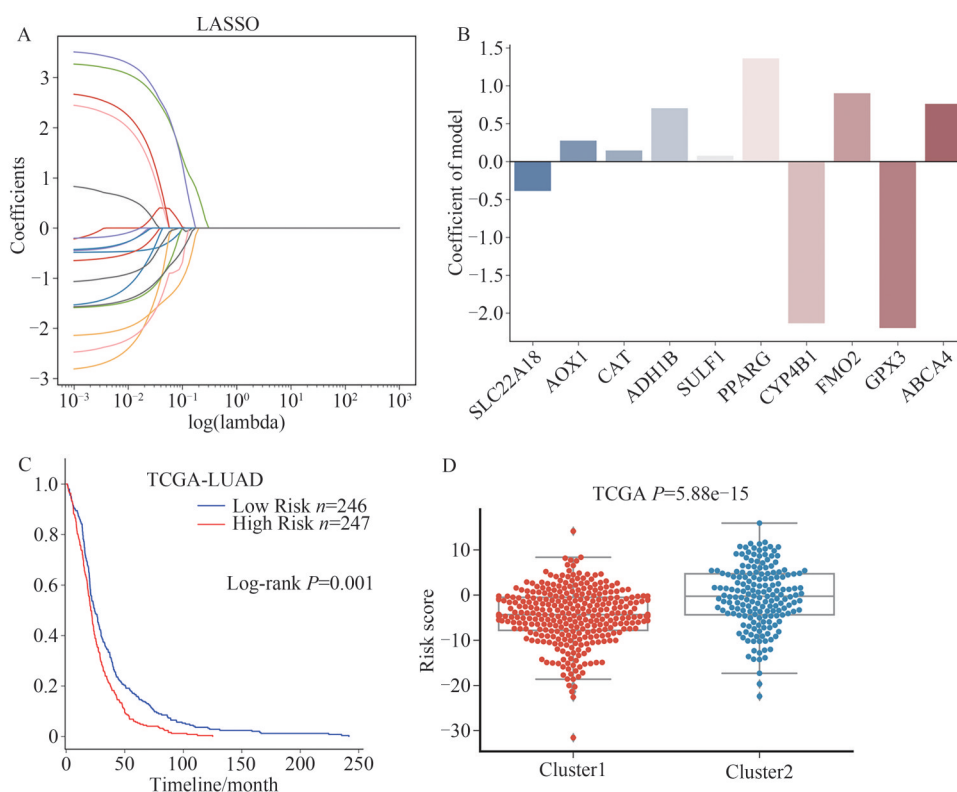
表 1 TCGA-LUAD 中肺癌样本的临床信息
Tab. 1 Clinical information of lung cancer samples in TCGA-LUAD

临床信息		Cluster1(n=315)	Cluster1(n=178)
年龄/岁		67(39~88)	62.5(38~84)
性别	女	180(57.14%)	82(46.07%)
	男	135(42.86%)	96(53.93%)
癌症分期	I	189(60.00%)	77(43.26%)
	II	65(20.63%)	50(28.09%)
	III	42(13.33%)	37(20.79%)
	IV	13(4.13%)	12(6.74%)
	缺失	6(1.90%)	2(1.12%)

险得分,将TCGA-LUAD中的肺癌患者分为两类,低风险组($n=246$)和高风险组($n=247$)。Kaplan-Meier生存分析结果显示,低风险组肺癌患者预后较好。风险得分显示,预后较差的Cluster2肺癌患者具有较高的风险得分(图4)。

2.5 ADME-DEGs 组成的风险模型预测能力验证

基于肺癌患者的风险得分,将基因芯片GSE31210分为低风险组($n=113$)和高风险组($n=113$),将基因芯片GSE30219分为低风险组($n=144$)和高风险组($n=145$)。Kaplan-Meier生存分析显示,低风险组肺癌患者预后明显较好(图5)。通过ROC分析TCGA-LUAD发现,风险得分对于肺癌患者1、3、5、8、10年的预后预测性能分别可达0.59、0.60、0.65、0.74、0.79;ROC分析基因芯片GSE31210发现,风险得分对于肺癌患者1、2、3、4、5年的预后预测性能分别可达0.58、0.64、0.55、0.59、0.57;ROC分析基因芯片GSE30219发现,风险得分对于肺癌患者1、2、3、4、5年的预后预测性能分别可达0.68、0.66、0.65、0.66、0.64(图6)。将TCGA_LUAD、基因芯片GSE30219及基因芯片GSE31210进行单因素及多因素分析,结果显示,年龄、性别、风险得分均与肺癌患者OS显著相关($P<0.01$)(表2)。构建一个基于

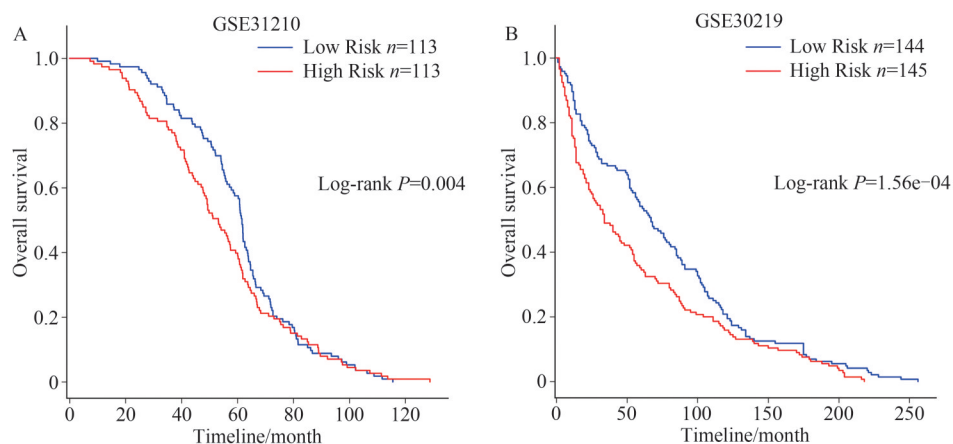


注:(A)利用LASSO分析18个ADME-DEGs;(B)由10个ADME-DEGs组成的风险模型;(C)TCGA-LUAD肺癌样本Kaplan-Meier生存分析;(D)TCGA-LUAD肺癌样本风险得分。

Note: (A) LASSO analysis of 18 ADME-DEGs; (B) The prognostic risk score model based on 10 ADME-DEGs; (C) Kaplan-Meier survival analysis of lung cancer samples in TCGA-LUAD; (D) Lung cancer sample risk scores in TCGA-LUAD.

图 4 肺癌 ADME-DEGs 构建风险模型

Fig. 4 Construction of lung cancer ADME-DEGs prognostic risk score model

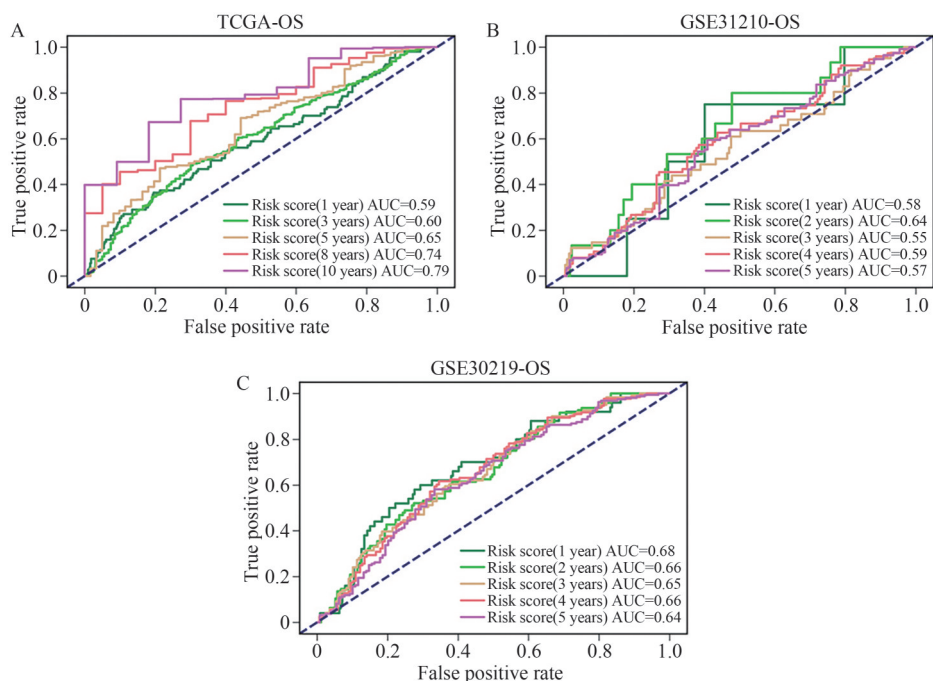


注：(A) GSE31210 中肺癌样本 Kaplan-Meier 生存分析；(B) GSE30219 中肺癌样本 Kaplan-Meier 生存分析。

Note: (A) Kaplan-Meier survival analysis of lung cancer samples in GSE31210; (B) Kaplan-Meier survival analysis of lung cancer samples in GSE30219.

图 5 风险得分与肺癌患者 OS 的相关性

Fig. 5 Correlation between the risk scores and overall survival of lung cancer patients



注：(A) 风险模型在 TCGA-LUAD 中的 ROC 分析；(B) 风险模型在 GSE31210 中的 ROC 分析；(C) 风险模型在 GSE30219 中的 ROC 分析。

Note: (A) ROC analysis of risk model in TCGA-LUAD; (B) ROC analysis of risk model in GSE31210; (C) ROC Analysis of risk model in GSE30219.

图 6 风险模型的 ROC 分析

Fig. 6 ROC analysis of risk score model

肺癌患者年龄、性别、风险得分的 Nomogram 图，结果显示，风险得分对肺癌患者 10 年内的 OS 具有良好的预测能力 (C-index: 0.688) (图 7)。

3 讨论

男性肺癌发病率和死亡率均占有恶性肿瘤的第一位；女性肺癌发病率和死亡率均仅次于乳腺

癌，居第二位^[15-18]。临床上主要根据手术病理分期判断患者预后，但预测效果较差^[18-23]。癌症患者的预后与癌症进展和抗肿瘤药物耐药性相关。多个研究表明，肿瘤代谢已成为个性化抗肿瘤药物靶向的新因素^[24-25]。近年来，临床上引入风险预测模型，可改善患者的早期诊断和生存期。因此，筛选与抗肿瘤药物代谢相关的差异基因，在此基础上构建肺

表 2 肺癌患者生存期相关单因素、多因素 Cox 风险回归分析

Tab. 2 Univariate and multivariate Cox risk regression analysis of survival of lung cancer patients

数据集	影响因素	单因素分析			多因素分析		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
TCGA_LUAD	年龄	1.00	0.99~1.00	5.50E-01	1.01	0.99~1.02	4.58E-01
	性别	1.10	0.79~1.40	6.80E-01	1.15	0.85~1.55	3.59E-01
	风险评分	1.00	1.00~1.10	4.60E-04	1.04	1.01~1.06	1.08E-03
GSE30219	年龄	1.00	1.00~1.10	4.90E-07	1.04	1.02~1.05	5.11E-07
	性别	1.80	1.10~2.80	1.70E-02	1.38	0.87~2.20	1.75E-01
	风险评分	1.10	1.00~1.10	2.10E-06	1.07	1.04~1.10	1.70E-06
GSE31210	年龄	1.00	0.98~1.10	3.10E-01	1.02	0.97~1.07	3.90E-01
	性别	1.50	0.78~3.00	2.20E-01	1.47	0.75~2.87	2.60E-01
	风险评分	1.00	1.00~1.00	3.00E-02	1.00	1.00~1.00	4.46E-02

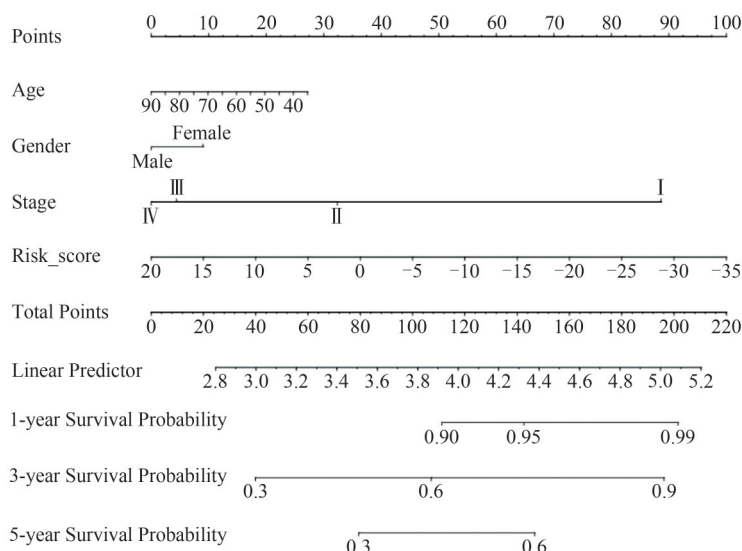


图 7 包含风险得分的 Nomogram 图

Fig. 7 Nomogram plot with risk scores

癌风险模型,有助于预测肺癌患者的预后情况。

本研究基于 Pharma ADME Consortium 鉴定的 298 个 ADME 基因,进一步在 GEO 数据库中的肺癌相关基因芯片 GSE7670、GSE32863 中筛选出 18 个 ADME-DEGs。通过 GO 功能富集分析发现,18 个 ADME-DEGs 主要与细胞激素代谢、生长因子刺激反应、胆固醇代谢、排毒、药物代谢、脂质分解、视黄醇代谢等生物活动显著相关;同时,疾病相关性分析发现,其与细支气管肺泡腺癌、甲状腺癌、结肠腺癌等癌症以及肝脏疾病、胃肠道疾病、高尿酸血症等疾病显著相关。进一步利用一致性聚类、PCA 主成分分析发现,根据 18 个 ADME-DEGs 可将 TCGA-LUAD 中的肺癌样本显著分为两组。之后基于 18 个 ADME-DEGs 和 493 例 TCGA-LUAD 肺癌样本,通过

LASSO 算法最终获得由 10 个 ADME-DEGs (SLC22A18、AOX1、CAT、ADH1B、SULF1、PPARG、CYP4B1、FMO2、GPX3、ABCA4)组成的风险模型。已有研究表明,SLC22A18 和 SLC22A18AS 表达水平与肺癌进展显著相关,认为其可能是诊断和预测非小细胞肺癌预后的潜在标志物^[26]。AOX1 可减少致癌物诱导的人支气管上皮细胞 DNA 损伤^[27];CAT 是肺癌、膀胱癌、卵巢癌和结肠癌等癌症潜在的预后标志物^[28];ADH1B 基因可能是预测非小细胞肺癌患者预后的潜在生物标志物,其表达水平升高的肺癌患者预后更好^[29];SULF1 可调控非小细胞肺癌细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡,从而影响疾病进展,为肺癌的发病机制研究提供了新的调控途径^[30];PPARG 表达上调可以驱动多种分子触发对抗肺腺癌的病理

发展及预后,是肺腺癌的潜在治疗靶点^[31]。CYP4B1 可作为肺腺癌有价值的独立预后生物标志物,是肺腺癌患者的潜在治疗靶点^[32];FMO2 与肺腺癌患者的临床结果密切相关,可能是预测肺腺癌患者预后的生物标志物^[33];GPX3 介导的氧化还原信号可抑制肺癌细胞增殖,在肺癌细胞系中充当肿瘤抑制因子^[34];ABCA4 可能通过影响 ABCA3 在肺部的作用而导致肺部疾病^[35]。上述研究表明,构建风险预测模型的 ADME-DEGs 均与肺癌患者预后密切相关。因此,由 10 个 ADME-DEGs 组成的风险模型评分对肺癌患者用药后的预后情况具有良好的预测能力。

综上,本研究基于 10 个 ADME-DEGs 构建的风险模型具有预测肺癌患者用药后预后情况的潜在作用,为改善肺癌患者预后提供了新方法。

参考文献

- [1] KIRBY T. Lung cancer diagnosis can affect the whole family [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 850–851. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30102-8.
- [2] ALESSI J V, AWAD M M. Immunotherapy in lung cancer: effective for patients with poor performance status? [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 838–839. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30107-7.
- [3] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299–311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
- [4] NEAL R D, SUN F, EMERY J D, et al. Lung cancer [J]. *BMJ*, 2019; 11725. DOI: 10.1136/bmj.11725.
- [5] YANG C F J, KUMAR A, DENG J Z, et al. A national analysis of short-term outcomes and long-term survival following thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage II non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(3): 595–605. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003231.
- [6] SEZEN C B, AKSOY Y, SONMEZOGLU Y, et al. Prognostic factors for survival in patients with completely resected pN₂ non-small-cell lung cancer [J]. *Acta Chir Belg*, 2021, 121(1): 23–29. DOI: 10.1080/00015458.2019.1658355.
- [7] LANCETTHE. Lung cancer: some progress, but still a lot more to do [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1880. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32795-3.
- [8] MEDEROS N, FRIEDLAENDER A, PETERS S, et al. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(Suppl 4): e000796. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000796.
- [9] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535–554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
- [10] HU D G, MACKENZIE P I, NAIR P C, et al. The expression profiles of ADME genes in human cancers and their associations with clinical outcomes [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3369. DOI: 10.3390/cancers12113369.
- [11] KAUR G, GUPTA S K, SINGH P, et al. Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(10): 1667–1680. DOI: 10.1007/s12094-020-02325-7.
- [12] BRECHBIEL M W. Agent optimization: absorption, distribution, metabolism, excretion, dose, and decay [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(4): 455–456. DOI: 10.2967/jnumed.120.258095.
- [13] WANG X Y, GAO Y Z, MIAO R, et al. Risk model-guided identification of MTDH expression as a marker for ferroptosis induction therapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5236–5253.
- [14] YU R H, LU G, CHENG B H, et al. Construction and validation of a novel NAD(+) metabolism-related risk model for prognostic prediction in osteosarcoma [J]. *J Orthop Res*, 2023: 10.1002/jor.25757. DOI: 10.1002/jor.25757.
- [15] SEPESI B, CASCONI T. Will radiotherapy be a future part of neoadjuvant therapy in operable non-small-cell lung cancer? [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 744–746. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00261-8.
- [16] OUDKERK M, LIU S Y, HEUVELMANS M A, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction—evidence, pitfalls and future perspectives [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 135–151. DOI: 10.1038/s41571-020-00432-6.
- [17] HOUSTON T. Screening for lung cancer [J]. *Med Clin N Am*, 2020, 104(6): 1037–1050. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.005.
- [18] LU C, BERA K, WANG X X, et al. A prognostic model for overall survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer: a multicentre, retrospective study [J]. *Lancet Digit Health*, 2020, 2(11): e594–e606. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30225-9.
- [19] CHOI H K, MAZZONE P J. Lung cancer screening [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(4): 509–524. DOI: 10.1016/j.soc.2020.06.004.
- [20] TOUMAZIS I, BASTANI M, HAN S S, et al. Risk-Based lung cancer screening: a systematic review [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 154–186. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.007.
- [21] XU K H, ZHANG C P, DU T T, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111111. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111111.
- [22] PIRKER R. Conquering lung cancer: current status and prospects for the future [J]. *Pulmonology*, 2020, 26(5): 283–290. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.02.005.
- [23] VINOD S K, HAU E. Radiotherapy treatment for lung cancer: current status and future directions [J]. *Respirology*, 2020, 25 (Suppl 2): 61–71. DOI: 10.1111/resp.13870.
- [24] KIM D H, SONG N Y, YIM H. Targeting dysregulated lipid metabolism in the tumor microenvironment [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(11–12): 855–881. DOI: 10.1007/s12272-023-01473-y.
- [25] CHEN C, WU H, FU X J, et al. A UPLC-QTOF/MS-based hepatic tissue metabolomics approach deciphers the mechanism of Huachansu Tablets-based intervention against hepatocellular carcinoma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 239: 115875. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115875.
- [26] NOGUERA-UCLÉS J F, BOYERO L, SALINAS A, et al. The roles of imprinted *SLC22A18* and *SLC22A18AS* gene overexpression caused by promoter CpG island hypomethylation as diagnostic and prognostic biomarkers for non-small cell lung

- cancer patients [J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2075. DOI: 10.3390/cancers12082075.
- [27] MERLIN J P J, DELLAIRE G, MURPHY K, et al. Vitamin-containing antioxidant formulation reduces carcinogen-induced DNA damage through ATR/Chk1 signaling in bronchial epithelial cells *in vitro* [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1665. DOI: 10.3390/biomedicines9111665.
- [28] CECERSKA-HERYĆ E, SUROWSKA O, HERYĆ R, et al. Are antioxidant enzymes essential markers in the diagnosis and monitoring of cancer patients—A review [J]. *Clin Biochem*, 2021, 93: 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.03.008.
- [29] WANG P, ZHANG L, HUANG C, et al. Distinct prognostic values of alcohol dehydrogenase family members for non-small cell lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3578–3590. DOI: 10.12659/msm.910026.
- [30] CHEN L M, NIU Y D, XIAO M, et al. LncRNA NEAT1 regulated cell proliferation, invasion, migration and apoptosis by targeting has-miR-376b-3p/SULF₁ axis in non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4810–4821. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21170.
- [31] ZHAO M, LI X Y, ZHANG Y X, et al. PPARG drives molecular networks as an inhibitor for the pathologic development and progression of lung adenocarcinoma [J]. *PPAR Res*, 2020, 2020: 6287468. DOI: 10.1155/2020/6287468.
- [32] LIU X L, JIA Y C, SHI C Y, et al. CYP4B1 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247020. DOI: 10.1371/journal.pone.0247020.
- [33] LIU Z H, SUN D, ZHU Q, et al. The screening of immune-related biomarkers for prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1273–1285. DOI: 10.1080/21655979.2021.1911211.
- [34] AN B C, CHOI Y D, OH I J, et al. GPx3-mediated redox signaling arrests the cell cycle and acts as a tumor suppressor in lung cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204170. DOI: 10.1371/journal.pone.0204170.
- [35] SHULENIN S, NOGEE L M, ANNILO T, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1296–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa032178.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 刘妙秒, 邓豪余, 赵雅洁, 等. 基于药物代谢相关基因构建肺癌预后风险预测模型[J]. *肿瘤药 学*, 2023, 13(6): 735–743. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.12.

Cite this article as: LIU Miaomiao, DENG Haoyu, ZHAO Yajie, et al. Construction of lung cancer prognostic risk prediction model based on drug metabolism-related genes [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 735–743. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.12.