

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.012>

## 基于数据挖掘分析非小细胞肺癌中 RPA3 的表达及其临床意义

王晓飞, 裴永坚, 汪泱, 苏楠, 雷伟, 曾大雄, 朱晔涵, 黄建安

(苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 江苏 苏州 215006)

**[摘要]** 目的: 探索复制蛋白A(replication protein A, RPA)3在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的表达及意义。方法: 利用BioGPS数据库检索RPA3在正常组织中的表达; 使用Oncomine数据库分析关于RPA3基因的信息, 并对RPA3基因在肺癌中的表达进行荟萃分析; 利用Kaplan-Meier Plotter数据库分析RPA3表达对NSCLC患者生存时间的影响; String-DB数据库分析与RPA3相互作用的蛋白。结果: RPA3在人体正常组织中均有表达。与正常肺组织相比, NSCLC组织中RPA3基因在mRNA水平呈高表达( $P < 1E-5$ )。RPA3基因的高表达与NSCLC患者的总体生存期(overall survival, OS)呈负相关( $HR=1.48, P=2.2E-09$ )。亚组分析显示: RPA3高表达水平对肺腺癌患者OS有显著影响( $HR=2.09, P=3.4E-09$ ), 而在鳞癌患者中, 其表达水平对OS无显著影响( $HR=0.97, P=0.77$ )。MCM2, ORC2, ORC3, PCNA, POLD1, PRIM1, RFC4, RPA1, RPA4等基因与RPA3有明显的相互作用。结论: 通过肿瘤基因数据库信息挖掘表明, RPA3在NSCLC组织中呈高表达, 且与患者预后相关, 为深入研究RPA3在NSCLC发生发展中的作用提供重要理论依据。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 复制蛋白A; Oncomine; 数据分析; 预后

## Expression and prognostic significance of RPA3 in non-small cell lung cancer: Evidence from data mining

WANG Xiaofei, PEI Yongjian, WANG Yang, SU Nan, LEI Wei, ZENG Daxiong, ZHU Yehan, HUANG Jian'an

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu 215006, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the expression and significance of replication protein A (RPA) 3 in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Utilizing BioGPS database analyzed RPA3 expression in normal tissues. Using Oncomine database mined the expression of RPA3 in NSCLC patients. Exploiting Kaplan-Meier Plotter database studied the prognostic roles of RPA3 in NSCLC. The RPA3-interacting proteins were analyzed by String-DB database. **Results:** The BioGPS database shows RPA3 expression in all the human normal tissues. Compared with normal lung tissue, RPA3 gene highly expressed in NSCLC tissue at mRNA level ( $P < 1E-5$ ). The expression level of RPA3 gene was negatively correlated with overall survival (OS) of NSCLC patients ( $HR=1.48, P=2.2E-09$ ).

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-12

通信作者 (Corresponding author): 朱晔涵, Email: zhuyehansz@sina.com; 曾大雄, Email: zengdaxiong@suda.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家临床重点专科建设项目; 江苏省青年卫生人才项目 (QNRC2016745); 江苏省“科教强卫工程”青年医学人才 (QNRC2016747); 姑苏卫生青年拔尖人才。This work was supported by Clinical Key Specialty Project of China, Program of Key Talents of Medical Science in Jiangsu Province (QNRC2016745), the Youth Medical Talent of Jiangsu Province Science and Education to Enhance Sanitary Project (QNRC2016747), the Gusu Youth Medical Talent in China.

Subgroup analysis showed that RPA3 expression level had a significant effect on OS of patients with lung adenocarcinoma (HR=2.09,  $P=3.4E-09$ ), while in squamous cell carcinoma its expression level had no significant effect on OS (HR=0.97,  $P=0.77$ ). The MCM2, ORC2, ORC3, PCNA, POLD1, PRIM1, RFC4, RPA1, RPA4 and other genes have obvious interaction with RPA3. **Conclusion:** According to the information mining of tumor gene database, RPA3 mRNA was found highly expressed in NSCLC tissue and the expression of RPA3 has a significant impact on survival of NSCLC patients, which provides an important theoretical basis for further studying the role of RPA3 in the occurrence and development of NSCLC.

**Keywords** non-small cell lung cancer; replication protein A; Oncomine; data analysis; prognosis

肺癌已成为全世界癌症相关死亡的首要原因, 其发病率和病死率逐年升高<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在所有肺癌患者中约占80%, 并且超过一半的NSCLC患者在确诊时已是局部晚期或有远处转移<sup>[1-2]</sup>。因此提高NSCLC的早期诊断率、发现评估预后的新指标和抗肿瘤治疗的新靶点已成为目前NSCLC研究的焦点。

复制蛋白A(replication protein A, RPA)是真核细胞单链DNA结合蛋白, 其在DNA代谢中发挥重要作用, 包括DNA复制、重组、细胞周期检查点以及DNA损伤修复。RPA共由3个亚单位(RPA1, RPA2, RPA3)组成, 每个亚单位都含有至少1个DNA结合结构域<sup>[3-4]</sup>。由于RPA在维持基因组完整性中扮演重要的角色, 故其与人类肿瘤的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。RPA3在胃癌<sup>[6]</sup>、鼻咽癌<sup>[7]</sup>、肝癌<sup>[8]</sup>等多种肿瘤中表达异常, 并与肿瘤的发生发展、诊断、预后判断以及治疗密切相关。

目前尚无RPA3在NSCLC中是否发挥作用及其与肿瘤发生、发展中的关系的相关研究。本研究通过数据库分析RPA3基因在NSCLC中的表达及其对预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 BioGPS 数据库分析 RPA3 表达

利用BioGPS数据库<sup>[9]</sup>分析RPA3基因(209507\_at)在人体正常组织中的表达。

### 1.2 Oncomine 数据库提取数据

Oncomine是目前世界上最大的癌基因芯片数据库和整合数据挖掘平台<sup>[10]</sup>, 在此数据库中可根据自己的需要设定筛选和数据挖掘的条件。本研究设定的筛选条件为: 1) “Gene: RPA3”; 2) “Analysis Type: Lung Cancer vs. Normal Analysis”; 3) “Cancer Type: Lung Cancer”; 4) “Sample Type: Clinical Specimen”; 5) “Data Type: mRNA”; 6) 临界值设

定条件( $P<1E-4$ , fold change>2, gene rank=top 10%)。

### 1.3 Kaplan-Meier Plotter 分析患者生存周期

利用Kaplan-Meier Plotter(KM Plotter)数据库<sup>[11]</sup>的肺癌数据集进行在线生存分析。筛选条件如下:

- 1) “Cancer: Lung Cancer”;
- 2) “Gene: RPA3”;
- 3) “Survival: OS”。

### 1.4 String 数据库探索蛋白间相互作用

该数据库是分析生物学基因或蛋白相互作用的检索工具, 包含已证实的和可以预测的蛋白质-蛋白质相互作用的生物数据库和网络资源<sup>[12]</sup>。本研究中输入“RPA3”, 物种类型选择“Homo sapiens”, 置信度选择“Medium0.400”, 相互作用最大数选择10。

### 1.5 统计学处理

NSCLC与正常肺组织中RPA3基因表达差异采用t检验。RPA3基因表达与患者预后的关系采用Kaplan-Meier模型进行生存分析, 两组间生存率的比较采用Log-Rank检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。所用数据采用在线统计学分析,  $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RPA3 基因在人体正常组织中的表达

BioGPS数据库显示: RPA3基因在人体各个正常组织中均有表达, 其中在内皮细胞、早期红系祖细胞和淋巴母细胞中含量较高(图1)。

### 2.2 RPA3 在常见肿瘤类型中的表达

Oncomine数据库中共收集了356项不同类型的基因芯片的研究结果, 其中29项研究中RPA3表达差异有统计学意义, 包括26项RPA3表达增高的研究和3项RPA3表达降低的研究(图2)。

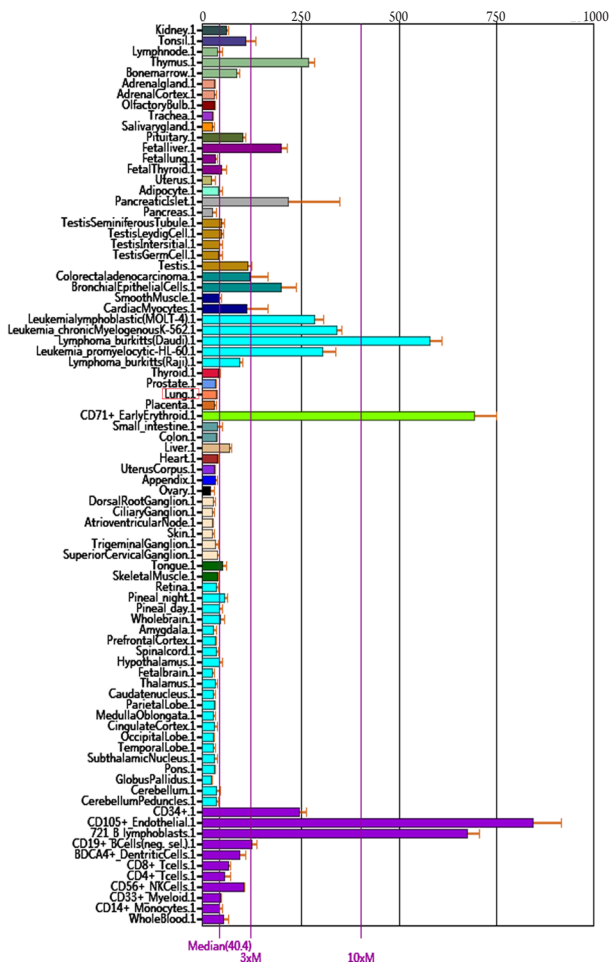


图1 BioGPS 数据库显示RPA3在人体各种组织中的表达  
 Figure 1 BioGPS microarray expression data for RPA3 in a variety of human tissues

### 2.3 RPA3 在 NSCLC 中的表达

Oncomine数据库中检索发现：从2003年起共有19项研究关注RPA3在NSCLC和正常肺组织中的表达，共包括1 236例样本(图3)。文章分别发表于*Nat Med*<sup>[13]</sup>，*Proc Natl Acad Sci U S A*<sup>[14-15]</sup>，*PLoS One*<sup>[16-17]</sup>，*Cancer Res*<sup>[18-19]</sup>，*Genome Res*<sup>[20]</sup>，*Am J Pathol*<sup>[21]</sup>，*BMC Genomics*<sup>[22]</sup>，*Bioinformatics*<sup>[23]</sup>，*Clin Cancer*<sup>[24]</sup>。通过对这19项研究结果的Meta分析发现：与正常肺组织相比，RPA3在NSCLC组织中呈现高表达，中位秩为573.0， $P=4.27E-7$ ，表明其表达升高，并且差异具有统计学意义(图3)。

### 2.4 RPA3 在不同研究芯片中 NSCLC 和正常肺组织的表达差异

对Oncomine的数据挖掘显示：与正常肺组织相比，RPA3基因在不同类型NSCLC研究芯片中均呈高表达，且差异具有统计学意义( $P<1E-5$ ，图4)。

在Bhattacharjee等<sup>[14]</sup>的研究中，RPA3 mRNA表达在肺鳞癌(21例)中较正常肺组织(17例)升高5.911倍( $P=4.74E-5$ ，图4A)。Su等<sup>[22]</sup>的研究中RPA3 mRNA的表达在肺腺癌中(27例)较正常肺组织(30例)升高2.492倍( $P=2.54E-5$ ，图4B)。Hou等<sup>[16]</sup>的研究中，RPA3 mRNA的表达在肺大细胞肺癌(19例)及肺鳞癌(27例)中分别较正常肺组织(65例)升高6.902倍( $P=4.27E-7$ )，2.058倍( $P=9.25E-12$ ，图4C，4D)。

### 2.5 RPA3 基因表达水平与 NSCLC 患者预后的关系

为进一步明确RPA3表达水平与NSCLC患者预后之间的关系，KM Plotter数据库分析可得出RPA3高表达组与低表达组共1 926例患者的生存期曲线，发现RPA3表达水平对患者的总生存期(overall survival, OS)有显著的影响。与963例低表达组NSCLC患者相比，963例RPA3高表达组患者的OS显著降低( $HR=1.48$ ， $P=2.2E-09$ ，图5A)。说明RPA3表达是NSCLC患者预后的危险因素。进一步亚组分析显示：在720例肺腺癌患者中，RPA3高表达水平对OS有显著影响( $HR=2.09$ ， $P=3.4E-09$ ，图5B)，而在524例肺鳞癌患者中，其高表达水平对OS无显著影响( $HR=0.97$ ， $P=0.77$ ，图5C)。

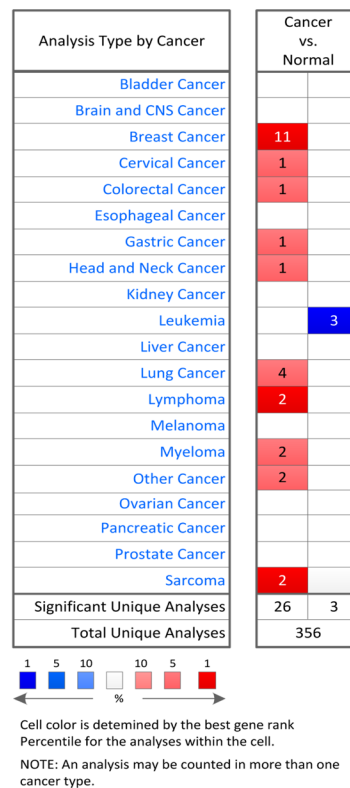


图2 RPA3在Oncomine数据库所有肿瘤研究中的表达  
 Figure 2 RPA3 expression in all the related tumor researches of Oncomine database

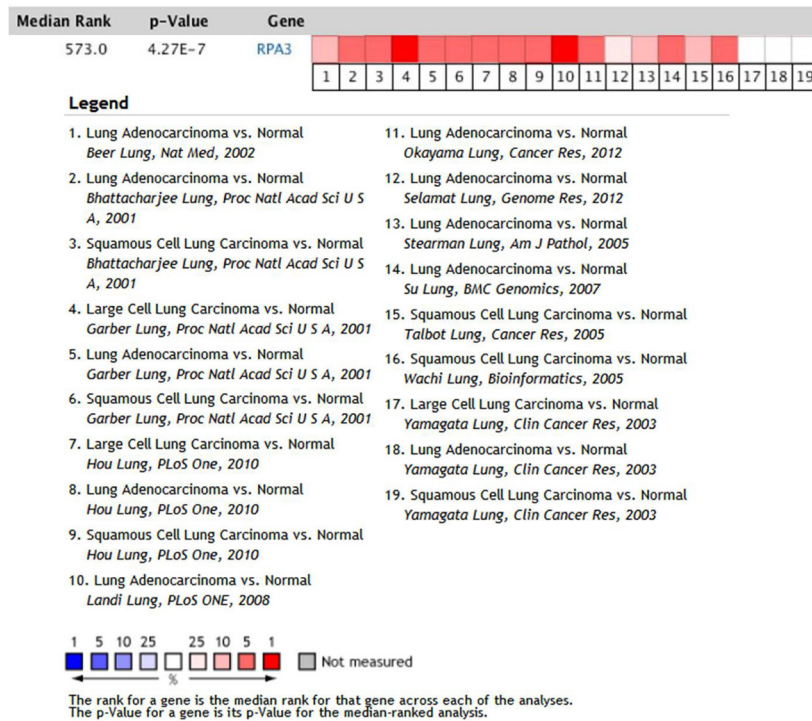


图3 RPA3在NSCLC中表达水平的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of the RPA3 expression level in NSCLC

1~19分别表示19项研究结果，红色越深表示RPA3基因在该芯片中表达越高。

1-19 represent the 19 studies on the expressions of RPA3 in NSCLC. Darker red indicates higher RPA3 expression in the chips.

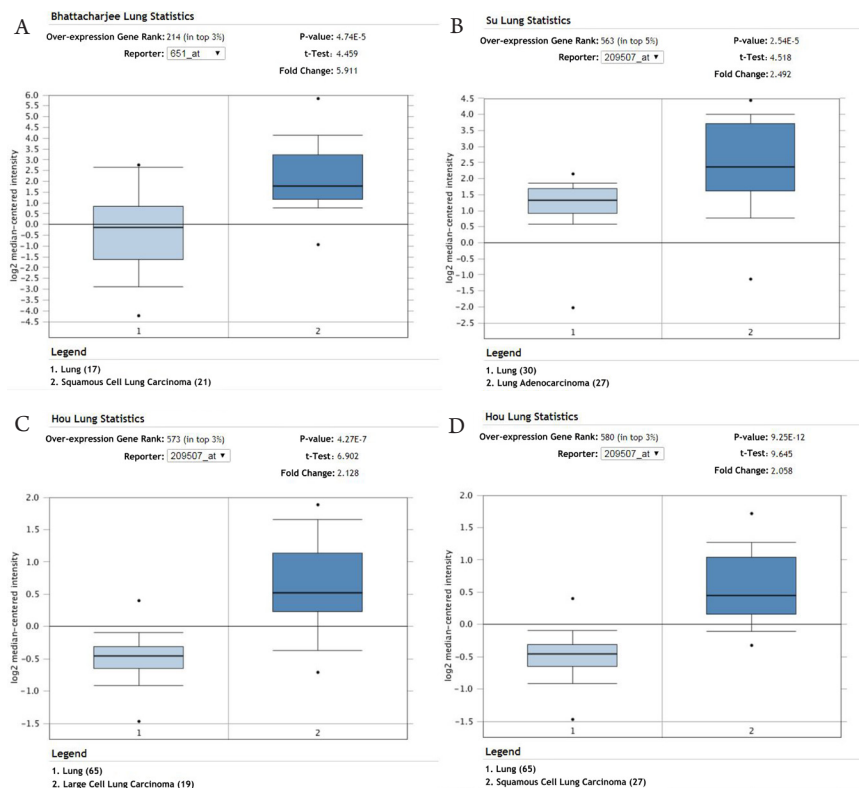


图4 Oncomine数据库中RPA3在不同NSCLC研究芯片中的表达(P均<1E-5)

Figure 4 RPA3 mRNA expression in different NSCLC research chips of the Oncomine database (all P<1E-5)



### 2.6 与 RPA3 相互作用的蛋白网络

通过String数据库分析得到与RPA3相互作用的蛋白网络, 蛋白质相互作用(protein protein interaction, PPI)富集( $P=2E-15$ ), 节点数为11个(图6)。其中在PPI网络中与RPA3相互作用(score

均>0.900)的有MCM2, ORC2, ORC3, PCNA, POLD1, PRIM1, RFC4, RPA1, RPA4, 主要参与的生物学过程有DNA依赖的DNA修复、DNA复制的DNA链延伸、通过重组的端粒维持、核DNA复制等。

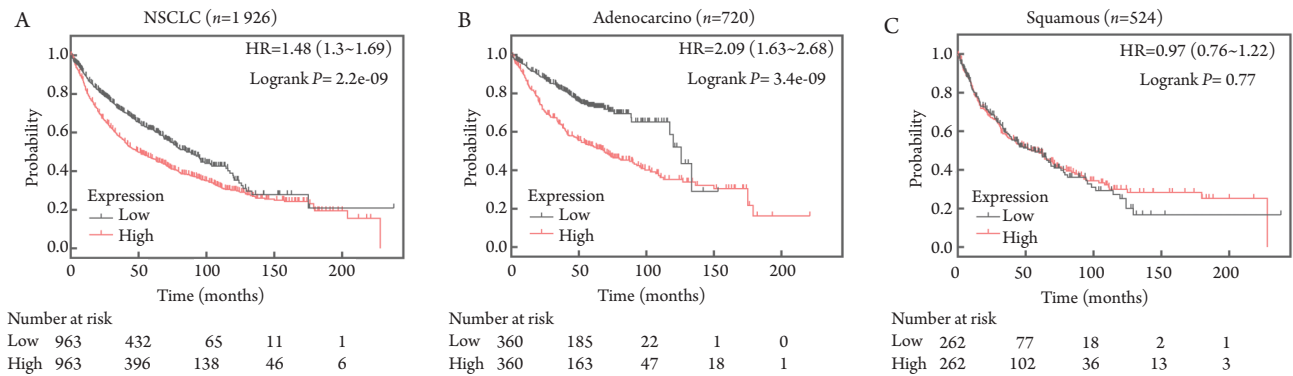


图 5 RPA3 表达与 NSCLC 总生存期之间的关系

Figure 5 Relationship between the expression of RPA3 and the overall survival of NSCLC

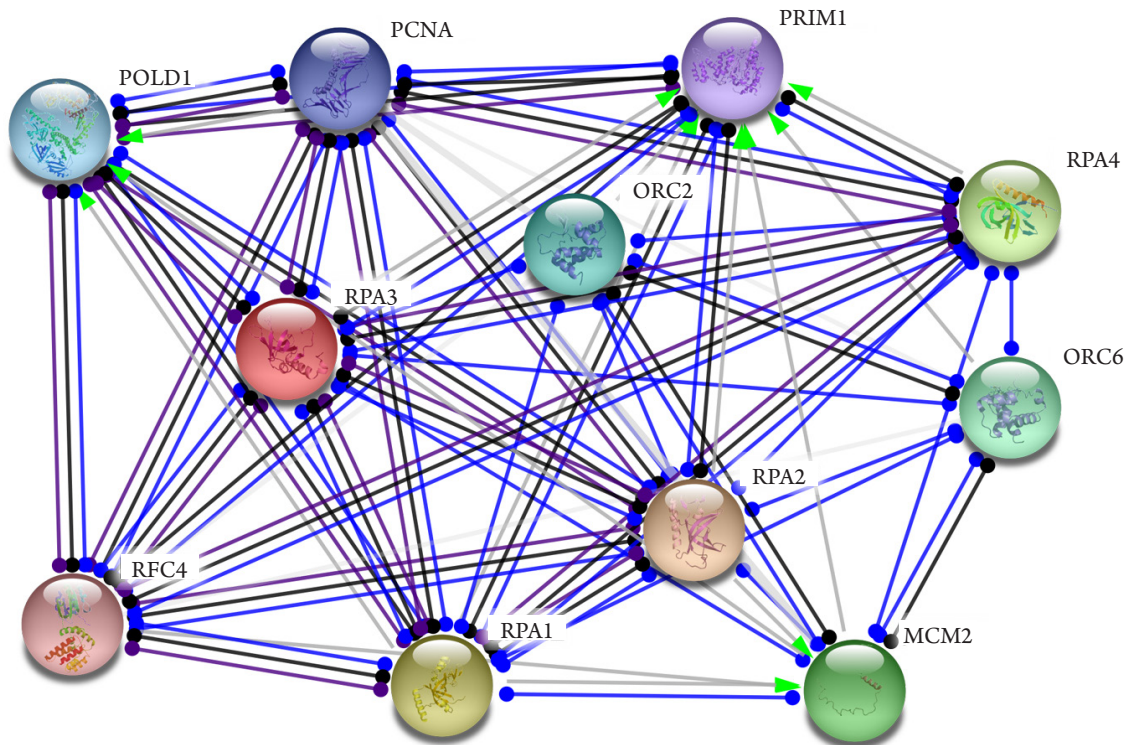


图6 与RPA3基因表达蛋白相关的蛋白网络图

Figure 6 Network of proteins associated with RPA3 protein

作用类型: ●—●激活 ●—●抑制 ●—●结合 ●—●催化 ●—●表型 ●—●翻译后修饰 ●—●反应 ●—●转录调控。作用效果: ●—●正调控 ●—●负调控 ●—●作用不明。

Action types: ●—●activation ●—●inhibition ●—●binding ●—●catalysis ●—●phenotype ●—●posttranslational modification ●—●reaction ●—●transcriptional regulation. Action effects: ●—●positive ●—●negative ●—●unspecified.

### 3 讨论

目前肺癌在世界范围内发病率和病死率均居所有肿瘤的首位。近年来化疗、放疗、靶向药物及免疫治疗在肺癌中的应用明显提高了NSCLC的5年生存率,但由于存在放化疗耐药、治疗失败、肿瘤复发和转移等问题,其远期预后仍很差<sup>[1]</sup>,急需开展新的研究,发现有效的诊断方法和治疗靶点。

RPA作为真核细胞单链DNA结合蛋白,是复制起点识别复合物的组成部分,在DNA延长和复制开始阶段起着重要作用,对于维持单链DNA的稳定必不可少<sup>[3]</sup>。近年研究<sup>[25-26]</sup>表明:RPA不仅参与DNA复制,而且参与DNA的损伤修复。RPA主要参与双链断裂修复、DNA错配修复、核苷酸切除修复和碱基切除修复。在核苷酸切除修复中,RPA参与DNA损伤识别,招募通用转录因子到达受损部位。其中RPA3是其发挥生物学功能的主要亚单位。

Dai等<sup>[27]</sup>研究发现在人胃癌AGS细胞株中RPA3的下调抑制了细胞生长和软琼脂克隆形成。减少RPA3的表达显著降低了AGS细胞异种移植肿瘤的生长速率。此外,RPA3在胃癌组织中的表达明显高于邻近癌旁组织。RPA3的高表达与患者较差存活率有关。Qu等<sup>[28]</sup>研究观察到在鼻咽癌细胞中RPA3的过表达增强了抗放射性和DNA修复的能力,而抑制RPA3的作用恰好相反。对104例鼻咽癌和21例正常患者上皮标本进行免疫组织化学检测,结果表明RPA3在鼻咽癌组织中显著上调。鼻咽癌患者中RPA3高表达组与低表达组相比,有较短的总生存期和较高的肿瘤复发率。RPA3调节了鼻咽癌细胞的放射敏感性和DNA修复能力。Xiao等<sup>[29]</sup>研究证实在人肝癌HepG2细胞株中下调RPA3抑制了细胞增殖、集落形成、软琼脂生长以及体外侵袭。异种移植的小鼠模型中敲低RPA3表达显著抑制了肿瘤的生长。此外,qRT-PCR显示RPA3在人肝癌与癌旁组织相比明显上调。RPA3的高表达与患者较差的总体存活率和无病存活率相关。目前,RPA3在NSCLC中的表达及其预后意义暂时未见相关报道。

BioGPS数据库是一个在线的基因注释数据库,包含了公共资源的信息以及诺华研究部门所生成的数据<sup>[9]</sup>。基于BioGPS数据库挖掘的结果显示:RPA3基因在人体各个正常组织中均有表达,尤其在內皮细胞、早期红系祖细胞和淋巴母细胞中表

达较高。Oncomine数据库整合了肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)、基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)和已发表的文献等来源的RNA和DNA-seq数据,是分析癌症和正常组织差异表达的基因芯片数据库<sup>[10]</sup>。其包含的所有数据均来自基因芯片,研究方法一致强。本研究利用该数据库资源避免了因为样本量小导致的误差问题,增加了研究结论的可信度。本研究首先通过Oncomine数据库挖掘RPA3基因在乳腺癌、胃癌、淋巴瘤等常见肿瘤中的表达信息,结果显示在差异有统计学意义的29项研究中,26项研究表明RPA3在常见肿瘤中处于高表达状态。进一步利用Oncomine数据库对肺癌相关研究进行荟萃分析,结果显示在19项研究的1 236例标本中,RPA3在NSCLC组织中高表达。KM Plotter数据库是目前世界上最广为接受的预后相关的在线分析数据库,包含5种癌症(乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、肝癌)的mRNA表达谱芯片数据,可对54 675个基因进行相关预后分析,并得出真实可信的客观结果<sup>[11]</sup>。本研究首次通过KM plotter数据平台对RPA3与NSCLC预后关系进行分析。结果表明RPA3的表达水平与NSCLC的OS相关,RPA3高表达的患者OS明显降低,说明RPA3高表达是NSCLC患者预后不良的独立危险因素。亚组分析显示:RPA3表达水平对肺癌患者预后具有显著影响,而在鳞癌患者中,其表达水平对预后无明显影响。目前,RPA3在NSCLC发生发展中具体的作用及其分子机制尚无研究。上述结果说明,RPA3在不同NSCLC的组织类型中可能具有不同的病理作用,其表达水平与不同类型NSCLC患者的预后关系存在差异,亟待通过免疫组织化学和Western印迹等相关技术在蛋白层面对RPA3在不同NSCLC组织类型中的表达水平进行进一步分析验证。RPA3蛋白有可能成为鉴别不同类型NSCLC的一个潜在的生物标志物。String数据库是一个搜索已知蛋白质之间和预测蛋白质之间相互作用的数据库,该数据库可应用于2 031个物种,包含960万种蛋白和1380万种蛋白质之间的相互作用<sup>[12]</sup>。本研究通过String数据库对RPA3基因信号转导通路进行初步探索:DNA损伤时,RPA3结合在DNA上,和许多与染色体维持、保护、修复相关的蛋白质相互作用,激活DNA损伤后修复信号网络系统,使受损的DNA停止于细胞周期校正点并对其进行修复。RPA3主要参与

DNA 复制、重组、细胞周期检查点以及DNA损伤修复等, 在DNA代谢中发挥重要作用。具体机制需实验进一步验证。

综上所述, 通过对数据库中NSCLC相关基因信息的深入挖掘, 发现RPA3在NSCLC组织中高表达, 且与NSCLC的预后相关。这些研究探索结果为进一步的实验研究提供了线索与依据, 也为进一步研究分子机制提供了理论支持。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
2. Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors[J]. *Pathologie*, 2014, 35(Suppl 2): S188.
3. Iftode C, Daniely Y, Borowiec JA. Replication protein A (RPA): the eukaryotic SSB[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1999, 34(3): 141-180.
4. Wold MS. Replication protein A: a heterotrimeric, single-stranded DNA-binding protein required for eukaryotic DNA metabolism[J]. *Annu Rev Biochem*, 1997, 66: 61-92.
5. Wu Y, Lu J, Kang T. Human single-stranded DNA binding proteins: guardians of genome stability[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(7): 671-677.
6. Dai Z, Wang S, Zhang W, et al. Elevated expression of RPA3 is involved in gastric cancer tumorigenesis and associated with poor patient survival[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(9): 2369-2375.
7. Qu C, Zhao Y, Feng G, et al. RPA3 is a potential marker of prognosis and radioresistance for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2872-2883.
8. Xiao W, Zheng J, Zhou B, et al. Replication protein A 3 is associated with hepatocellular carcinoma tumorigenesis and poor patient survival[J]. *Dig Dis*, 2018, 36(1): 26-32.
9. Wu C, Orozco C, Boyer J, et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources[J]. *Genome Biol*, 2009, 10(11): R130.
10. Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, et al. OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles[J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180.
11. Györfy B, Surowiak P, Budczies J, et al. Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e82241.
12. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
13. Beer DG, Kardia SL, Huang CC, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 816-824.
14. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 13790-13795.
15. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(24): 13784-13789.
16. Hou Y, Wang Y, Lust G, et al. Retrospective analysis for genetic improvement of hip joints of cohort labrador retrievers in the United States: 1970-2007[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9410.
17. Landi MT, Dracheva T, Rotunno M, et al. Gene expression signature of cigarette smoking and its role in lung adenocarcinoma development and survival[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1651.
18. Okayama H, Kohno T, Ishii Y, et al. Identification of genes upregulated in ALK-positive and EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 100-111.
19. Talbot SG, Estilo C, Maghami E, et al. Gene expression profiling allows distinction between primary and metastatic squamous cell carcinomas in the lung[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3063-3071.
20. Selamat SA, Chung BS, Girard L, et al. Genome-scale analysis of DNA methylation in lung adenocarcinoma and integration with mRNA expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(7): 1197-1211.
21. Stearman RS, Dwyer-Nield L, Zerbe L, et al. Analysis of orthologous gene expression between human pulmonary adenocarcinoma and a carcinogen-induced murine model[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(6): 1763-1775.
22. Su LJ, Chang CW, Wu YC, et al. Selection of DDX5 as a novel internal control for Q-RT-PCR from microarray data using a block bootstrap resampling scheme[J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 140.
23. Wachi S, Yoneda K, Wu R. Interactome-transcriptome analysis reveals the high centrality of genes differentially expressed in lung cancer tissues[J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(23): 4205-4208.
24. Yamagata N, Shyr Y, Yanagisawa K, et al. A training-testing approach to the molecular classification of resected non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13): 4695-4704.
25. Burns JL, Guzder SN, Sung P, et al. An affinity of human replication protein A for ultraviolet-damaged DNA[J]. *Biol Chem*, 1996, 271(20): 11607-11610.
26. Costa RM, Chiganças, Galhardo Rda S, et al. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway[J]. *Biochimie*, 2003, 85(11): 1083-1099.
27. Dai Z, Wang S, Zhang W, et al. Elevated expression of RPA3 is involved

- in gastric cancer tumorigenesis and associated with poor patient survival[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9): 2369-2375.
28. Qu C, Zhao Y, Feng G, et al. RPA3 is a potential marker of prognosis and radioresistance for nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cell Mol Med. 2017, 21(11): 2872-2883.
29. Xiao W, Zheng J, Zhou B, et al. Replication protein A 3 is associated with hepatocellular carcinoma tumorigenesis and poor patient survival[J]. Dig Dis, 2018, 36(1): 26-32.

**本文引用:** 王晓飞, 裴永坚, 汪洪, 苏楠, 雷伟, 曾大雄, 朱晔涵, 黄建安. 基于数据挖掘分析非小细胞肺癌中RPA3的表达及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(11): 2363-2370. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.012

**Cite this article as:** WANG Xiaofei, PEI Yongjian, WANG Yang, SU Nan, LEI Wei, ZENG Daxiong, ZHU Yehan, HUANG Jian'an. Expression and prognostic significance of RPA3 in non-small cell lung cancer: Evidence from data mining[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(11): 2363-2370. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.012