

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.015

基于 ceRNA 网络筛选卵巢癌铂类药物的耐药基因及临床验证

马文娟, 苏 琦[△]

陕西省西北妇女儿童医院药剂科, 陕西西安 710061

摘 要:目的 探讨竞争性内源 RNA(ceRNA)网络筛选卵巢癌铂类药物的耐药基因并进行临床验证。方法 通过 PubMed 数据库检索卵巢癌长链非编码 RNA(lncRNA), 构建卵巢癌铂类耐药内源竞争 RNA(ceRNA)调控网络。收集 2018 年 4 月至 2020 年 4 月在西北妇女儿童医院治疗的 64 例铂类药物耐药卵巢癌患者为耐药组, 另纳入同期 64 例铂类药物敏感卵巢癌患者为对照组。采用荧光定量 PCR 法检测患者癌组织中 lncRNA 表达水平, 分析 lncRNA 对卵巢癌铂类药物耐药和患者预后的判断价值。结果 亚细胞定位分析显示共有 6 个 lncRNA 位于细胞质, 其中 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)和 Y 框蛋白 2(SOX2)为关键 ceRNA。lncRNA HOTAIR 与 miRNA(miR-519d, miR-148b-3p)及 mRNA(XIAP、OCT4)构成 ceRNA 调控网络, lncRNA SOX2 与 miRNA(miR-302, miR-429, miR-140-3p)及 mRNA(EGFR、ABHD2)构成 ceRNA。耐药组癌组织 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 水平分别为 2.72 ± 0.58 和 1.45 ± 0.37 , 显著高于对照组的 1.92 ± 0.49 和 1.26 ± 0.40 , 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 对判断卵巢癌铂类药物耐药具有较高的价值 ($AUC = 0.813, 0.775, P < 0.05$)。lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 高表达患者 1 年无进展生存 (PFS) 率分别为 65.2% 和 65.0%, 显著低于低表达者的 83.1% 和 80.9%, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank } \chi^2 = 5.501, 4.054, P < 0.05$)。结论 基于 ceRNA 网络有助于筛选卵巢癌铂类药物耐药的相关基因, 其中 lncRNA HOTAIR、lncRNA SOX2 与铂类药物耐药及卵巢癌预后相关。

关键词: ceRNA 网络筛选; 卵巢癌; 铂类耐药基因; 长链非编码 RNA

中图法分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)18-2511-05

Screening platinum resistance genes in ovarian cancer based on ceRNA network and its clinical verification

MA Wenjuan, SU Qi[△]

Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To explore the screening of platinum drugs resistance related genes in ovarian cancer by competitive endogenous RNA (ceRNA) network, and to conduct the clinical verification. **Methods** The ovarian cancer long-chain noncoding RNA (lncRNA) was retrieved from PubMed database, and the platinum resistant ceRNA regulatory network in ovarian cancer was constructed. Sixty-four patients with platinum resistant ovarian cancer in Northwest Women's and Children's Hospital from April 2018 to April 2020 were collected as the drug-resistant group. In addition, 64 patients with platinum sensitive ovarian cancer during the same period were included as the control group. The expression level of lncRNA in cancer tissues were detected by fluorescence quantitative PCR, and the judgment value of lncRNA in platinum drug resistance and prognosis of the patients were analyzed. **Results** The subcellular localization analysis showed that 6 lncRNA were located in the cytoplasm, in which HOX transcribed antisense RNA(HOTAIR) and Y-frame protein 2 (SOX2) were the key ceRNA. lncRNA HOTAIR with miRNA(miR-519d, miR-148b-3p) and mRNA(XIAP, OCT4) constituted the ceRNA regulatory network, and the lncRNA SOX2 with miRNA (miR-302, miR-429, miR-140-3p) and mRNA (EGFR, ABHD2) constituted ceRNA. The cancer tissue lncRNA HOTAIR and lncRNA SOX2 levels in the drug-resistant group were 2.72 ± 0.58 and 1.45 ± 0.37 respectively, which were significantly higher than 1.92 ± 0.49 and 1.26 ± 0.40 in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that the lncRNA HOTAIR and lncRNA SOX2 had high value to judge platinum resistance of ovarian cancer ($AUC = 0.813, 0.775, P < 0.05$). The one year progression free survival (PFS) rate in the patients with high expression of lncRNA HOTAIR and lncRNA SOX2 were 65.2% and 65.0% respectively, which were significantly lower than 83.1% and 80.9% in the patients with low expression ($\text{Log-rank } \chi^2 = 5.501, 4.054, P < 0.05$). **Conclusion** The ceRNA net-

work is helpful to screen platinum drug resistance related genes in ovarian cancer. lncRNA HOTAIR and lncRNA SOX2 relate to platinum drug resistance and prognosis of ovarian cancer.

Key words: ceRNA network screening; ovarian cancer; platinum resistance genes; long-chain non-coding RNA

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤,调查显示卵巢癌发病率地域性明显,卵巢癌早期检出率低,超过 40% 患者被确诊时已处于中晚期^[1]。化疗在卵巢癌中得到广泛应用,已成为卵巢癌治疗的重要方法,其中铂类药物被指南推荐为一线治疗药物^[2]。但铂类药物的耐药问题逐渐突出,影响化疗效果和患者预后^[3]。目前,临床认为铂类药物耐药是由多基因、多因素共同作用的结果,与 DNA 损伤、DNA 分子通路密切相关^[4]。长链非编码 RNA(lncRNA)自 cDNA 测序被发现以来,其在卵巢癌细胞生长、转移、侵袭及增殖中的作用被证实,还有研究显示 lncRNA 可与 RNA 结合蛋白相互作用,参与卵巢癌耐药^[5]。近年来有学者提出竞争性 RNA(ceRNA)概念,即具有相同 miRNA 应答元件的 mRNA、lncRNA 等转录物通过竞争性结合参与调控细胞功能,发挥生物学功能^[6]。本研究采用细胞生物学方法建立 ceRNA 调控网络,探讨其在筛选卵巢癌铂类药物耐药基因中的价值,并验证其可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 4 月至 2020 年 4 月在本院治疗的 64 例卵巢癌铂类药物耐药患者作为耐药组,患者平均年龄(48.09 ± 13.37)岁;按国际妇产科联盟(FIGO)分期,Ⅲ期 42 例,Ⅳ期 22 例;肿瘤平均最大径(4.36 ± 1.02)cm。另纳入同期在本院治疗的 64 例对铂类药物敏感的卵巢癌患者作为对照组,患者平均年龄(47.71 ± 12.85)岁;按 FIGO 分期,Ⅲ期 37 例,Ⅳ期 27 例;肿瘤平均最大径(4.50 ± 0.94)cm。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获本院伦理委员会审批同意。所有患者均知悉本研究内容,签署知情同意书。

纳入标准:(1)铂类耐药诊断参照 FIGO 和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南标准^[7]。耐药,即接受规范化疗达到临床缓解目标,完成化疗后复发时间 < 6 个月;敏感,即接受规范化疗达到临床缓解目标,完成化疗后 6 个月内无复发。(2)患者均接受手术+化疗治疗,并通过手术病理检查确诊为卵巢癌。(3)临床资料完整。(4)患者年龄 ≥ 18 岁。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期患者;(2)精神意识障碍者;(3)肝肾功能严重不全或有严重心肺基础疾病者;(4)合并有其他恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 构建 ceRNA 调控网络 利用 PubMed 数据

库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)在线检索与卵巢癌铂类药物耐药相关的 lncRNA 文献,再分别利用 RNA Locate 与 LncATLAS 在线平台分析定位 lncRNA 位置,以 DIANA-lncBase 和 miRcode 在线平台分析记录与 lncRNA 结合的 miRNA,并采用 miR-TarBase 在线工具分析 miRNA 靶向 mRNA。以 DAVID 在线平台进行基因本体(GO)功能注释,并行京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。以综合得分 > 10 分、 $P < 0.01$ 为标准,记录差异有统计学意义的基因。采用 ceRNA 预测数据库在线平台(<http://www.bio-bigdata.net/miRSponge>)构建 ceRNA 调控网络。

1.2.2 临床检验验证 取两组患者手术病理标本 1.0~3.0 cm,取新鲜组织标本切片至直径 2~5 mm,置于 EP 管,存于液氮罐中备用。根据 ceRNA 调控网络构建的结果,采用荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 ceRNA 网络中关键 lncRNA 的水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,以 GAPDH 作为内参对照,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算基因水平。

1.2.3 生存预后观察 患者化疗结束后进行随访,随访以电话和入院复诊形式进行,每 2 周电话随访 1 次,以发生肿瘤进展为随访终点,记录并比较不同 HOTAIR 和 SOX2 水平卵巢癌患者无进展生存(PFS)率。

1.3 统计学处理 选用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA 判断铂类药物耐药的价

2 结果

2.1 与卵巢癌铂类药物耐药相关的 lncRNA 通过 PubMed 数据库筛选与卵巢癌铂类药物耐药相关的 lncRNA;上调 12 个,包括 lncRNA ORM1、lncRNA ITPA、lncRNA HOTAIR、lncRNA DEPDC7、lncRNA IMPDH2、lncRNA AKAP12、lncRNA HULC、lncRNA SLIT3、lncRNA PDE4D、lncRNA NRF2、lncRNA SOX2 及 lncRNA BRCA2;下调 5 个,包括 lncRNA GPX3、lncRNA CAIR、lncRNA HCP5、lncRNA PRKDC 及 lncRNA LAMP3。

2.2 构建卵巢癌铂类药物耐药相关 ceRNA 调控网

络 经亚细胞定位显示,有 6 个 lncRNA 与铂类药物耐药相关,且均存在于细胞质中,见表 1。lncRNA-miRNA 调控预测显示,miR-148b-3p、miR-130a、miR-34a、miR-218-5p、miR-362-3p、miR-183-5p、miR-183、miR-145、miR-126、miR-1696、miR-921、miR-17、miR-185 共 13 个 miRNA 与 lncRNA 分子存在靶向结合关系。根据 GO 和 KEGG 分析结果构建 ceRNA 调控网络,结果显示,lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 是 ceRNA 网络中两个关键的 lncRNA,其中 lncRNA HOTAIR 与 miR-148b-3p、miR-130a、miR-519d 及 OCT4、HRAS、XIAP 组成 ceRNA 网络,lncRNA SOX2 与 miR-302、miR-429、miR-140-3p 及 EGFR、ABHD2、ALDH1 构成 ceRNA。故临床验证中主要检测 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 两个基因。

表 1 定位于细胞质的 6 个 lncRNA		
lncRNA	亚细胞定位	Ensemble 数据库对应名称
lncRNA HOTAIR	细胞质、细胞核	ENSG00000228630
lncRNA ORM1	细胞质	ENSG00000229314
lncRNA AKAP12	细胞质	ENSG00000223598
lncRNA SOX2	细胞质	ENSG00000181449
lncRNA CAIR	细胞质、细胞核	ENSG00000215269
lncRNA GPX3	细胞质、核糖体	ENSG00000211445

2.3 两组患者 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 相对表达量的比较 耐药组患者 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 水平分别为 2.72 ± 0.58 和 1.45 ± 0.37 ,明显高于对照组的 1.92 ± 0.49 和 1.26 ± 0.40 ,

差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 判断卵巢癌铂类药物耐药及患者预后的价值 ROC 曲线分析显示,lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 对判断铂类耐药具有一定的应用价值($AUC > 0.75, P < 0.05$)。见图 1 和表 2。128 例卵巢癌患者中 lncRNA HOTAIR <2.350 者 59 例,10 例肿瘤进展,1 年 PFS 率为 83.1%;lncRNA HOTAIR ≥ 2.350 者 69 例,24 例肿瘤进展,1 年 PFS 率为 65.2%。lncRNA SOX2 <1.325 者 68 例,13 例肿瘤进展,1 年 PFS 率为 80.9%;lncRNA SOX2 ≥ 1.325 者 60 例,21 例肿瘤进展,1 年 PFS 率为 65.0%。lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 不同水平的卵巢癌患者 PFS 率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 5.501/4.054, P = 0.019/0.044$),见图 2、3。

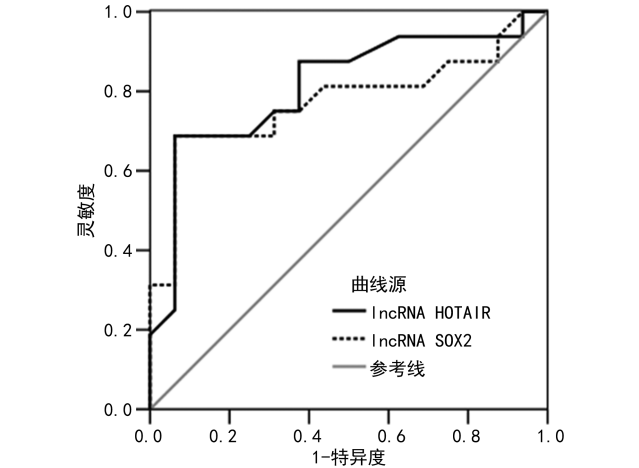


图 1 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 判断卵巢癌铂类药物耐药的 ROC 曲线分析

表 2 lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 判断卵巢癌铂类药物耐药的 ROC 曲线分析结果							
基因	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P	最佳截断值	灵敏度	特异度
lncRNA HOTAIR	0.813	0.656~0.969	0.080	0.003	2.350	0.875	0.625
lncRNA SOX2	0.775	0.602~0.949	0.088	0.008	1.325	0.750	0.787

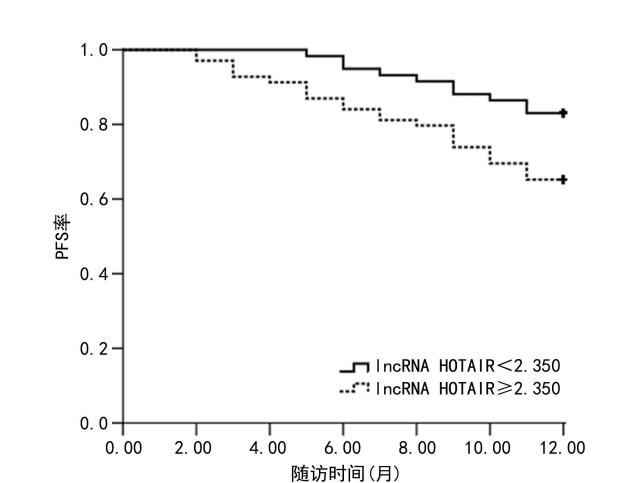


图 2 不同 lncRNA HOTAIR 水平患者 1 年 PFS 率比较

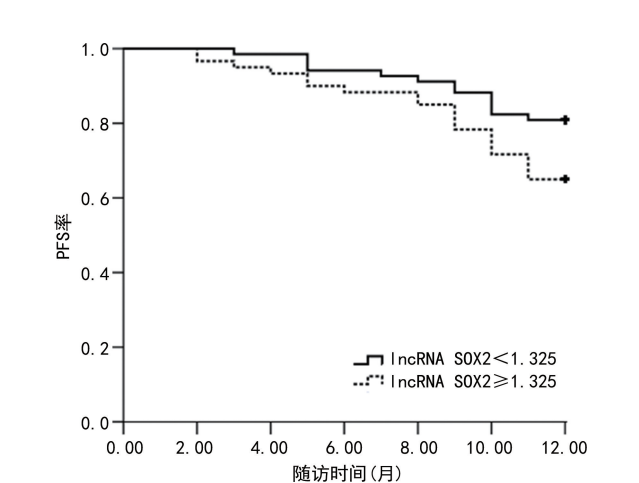


图 3 不同 lncRNA SOX2 水平患者 1 年 PFS 率比较

3 讨 论

目前有关卵巢癌铂类药物耐药机制已深入分子领域,研究证明基因参与跨膜转运、DNA 损伤修复、信号通路传导及肿瘤细胞增殖等多种生物学行为^[8]。lncRNA 属非编码 RNA,可通过调控基因表达参与染色体修饰、蛋白质折叠及细胞信号通路调节等过程,lncRNA 还可经其二级结构与蛋白质核酸结合,进而调控肿瘤细胞分裂、凋亡^[9],在肿瘤耐药中发挥重要作用。而 ceRNA 包含 miRNA 和 miRNA 应答元件,可通过与 lncRNA 结合,调控基因表达^[10]。ceRNA 调控网络由 ceRNA-miRNA-mRNA 构成,在该网络中,各 RNA 分子间可竞争性结合 miRNA,拮抗 miRNA 对编码基因的抑制作用,从而达到相互调控、维持基因表达稳定的目的^[11]。因而,通过 ceRNA 调控网络有助于进一步深入探讨肿瘤耐药机制。

亚细胞定位、miRNA 及 MRE 序列与 ceRNA 调控网络效能密切相关。本研究通过 RNALocate 和 lncATLAS 在线平台对与卵巢癌铂类药物耐药相关的 lncRNA 进行定位,并在此基础上进行关联分析,挖掘与铂类耐药相关的关键 lncRNA,构建 ceRNA 调控网络,进而通过临床试验进一步证实关键 lncRNA 与铂类药物耐药及卵巢癌患者预后的关系,为今后靶向治疗提供依据。本研究结果发现 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 是关键的 ceRNA 分子,在 ceRNA 调控网络中发挥重要作用,lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 异常高表达将增加卵巢癌铂类药物耐药风险,且降低 PFS 率。通过监测 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 水平,并指导临床早期干预,将有助于避免耐药及提高治疗效果。

lncRNA HOTAIR 是首个被发现的具有反式转录作用的 lncRNA,具有特异性双向结合功能,并与 PRC2、LSD1 等形成复合体,产生级联效应^[12]。lncRNA HOTAIR 已被证实在卵巢癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,而沉默 lncRNA HOTAIR 能显著抑制卵巢癌细胞侵袭、增殖^[13]。本研究结果显示 lncRNA HOTAIR 定位于卵巢癌细胞质和细胞核中,提示其可能在卵巢癌铂类药物耐药中发挥关键作用。NADAL 等^[14]也发现 lncRNA HOTAIR 可能通过调节 p21WAF1/CIP1,增强肺腺癌对铂类药物的耐药性。FAYDA 等^[15]则证明 lncRNA HOTAIR 表达水平与 p21 mRNA 呈负相关。本研究显示 lncRNA HOTAIR 可能通过抑制 miR-519d,靶向作用于 XIAP、OCT4。同时,lncRNA-miRNA-mRNA 这一调控网络能更清晰阐述 lncRNA HOTAIR 参与卵巢癌铂类药物耐药的机制。本研究发现 lncRNA HOTAIR 作为 ceRNA,可与 mRNA 竞争 miRNA-148b-3p 结合位点,影响 mRNA 表达,进而干扰其对靶基因

的调控,参与耐药。lncRNA SOX2 属于干细胞标志蛋白,韩玲等^[16]的研究显示 lncRNA SOX2 过表达可促进卵巢癌细胞迁移、增殖,基础研究还证明 lncRNA SOX2 可调控 MMP-9、FN1 活性,促进肿瘤转移,而敲除 lncRNA SOX2 则可增加肿瘤细胞凋亡,降低化疗敏感性^[17]。本研究显示 lncRNA SOX2 可靶向作用于与耐药相关的 miR-302、miR-429 及 miR-140-3p,进而调控 EGFR、ABHD2。因而,推测 lncRNA SOX2 可能通过调控 EGFR 和 ABHD2 参与卵巢癌铂类药物耐药。

lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 在 ceRNA 网络中发挥关键作用,为进一步证实上述结果,本研究收集对铂类药物耐药与敏感的卵巢癌各 64 例,采用 RT-PCR 法检测 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 在铂类药物耐药与敏感癌组织中的表达量,对比分析二者对判断耐药的的价值,并观察 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 不同水平的卵巢癌患者的预后。本研究结果显示 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 判断铂类药物耐药的 AUC 分别为 0.875 和 0.750,提示检测癌组织 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 水平有助于铂类耐药的早期筛查,这对于指导临床用药具有较高应用价值。另外,lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 不同水平的卵巢癌患者 1 年 PFS 率差异显著,这一结果说明 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 有助于判断卵巢癌患者预后,逆转 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 水平有助于改善 PFS 率,这将为今后临床靶向治疗提供新的方向。但癌组织 lncRNA HOTAIR 与 lncRNA SOX2 检测可重复性差,是否可采用血清指标替代癌组织作为试验标本用于耐药和预后判断,还有待于今后进一步研究证实。

综上所述,ceRNA 网络有助于筛选卵巢癌铂类药物耐药相关基因,lncRNA HOTAIR 和 lncRNA SOX2 与卵巢癌铂类药物耐药密切相关。

参考文献

- [1] 李娜,李辉,马春雨,等.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗与同步放化疗在局部晚期宫颈癌中的疗效评价[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(3):227-229.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南:第 4 版[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):739-749.
- [3] SLYSKOVA J, SABATELLA M, SILVA C R, et al. Base and nucleotide excision repair facilitate resolution of platinum drugs-induced transcription blockage [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(18): 9537-9549.
- [4] 侯娟,蒋树立,滕长财.基于 TCGA 数据库卵巢癌患者的 miR-301b 表达量与生存状况生物信息学分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(4):37-40. (下转第 2519 页)

Clin Exp Gastroenterol, 2020, 13: 555-567.

[2] EMILE S H, ELFEKI H, ABDELNABY M. A systematic review of the management of anal fistula in infants[J]. Tech Coloproctol, 2016, 20(11): 735-744.

[3] JI L, ZHANG Y, XU L, et al. Advances in the Treatment of anal fistula: a mini-review of recent five-year clinical studies[J]. Front Surg, 2020, 7: 586891.

[4] 李哲伟, 张璇, 张学举. 血府逐瘀汤口服联合苦参汤熏洗对肛瘘患者术后疼痛及创面愈合的影响[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(7): 119-122.

[5] 周春根, 倪敏, 朱勇, 等. 肛瘘微创治疗的研究进展[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(2): 191-193.

[6] 石荣, 舒郁平, 黄娟. 中医促进肛瘘术后创面愈合研究进展[J]. 北京中医药, 2017, 36(4): 379-381.

[7] 谢德正. 中医综合疗法在肛周脓肿和肛瘘术后的应用价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(12): 30-32.

[8] 张明辉. 五倍子汤加熏洗促进肛瘘术后创面愈合疗效观察[J]. 广西中医药大学学报, 2018, 21(1): 41-43.

[9] 陈瑜, 袁志强, 王冬琴, 等. 挂线疗法联合五倍子汤加熏洗坐浴治疗复杂高位性肛瘘临床研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(8): 822-827.

[10] 黄永兵, 程丽斌. 加熏洗联合五倍子汤熏洗对肛瘘术后创面愈合及肛肠动力学指标的影响[J]. 光明中医, 2020, 35(22): 3500-3502.

[11] 张朝生, 朱小红. 苦参汤联合五倍子汤加熏洗坐浴联合地奥司明在肛瘘术后应用的效果[J]. 实用临床医学, 2018, 19(5): 43-45.

[12] 章敏, 魏祖龙. 五倍子汤熏洗促进肛瘘术后创面愈合临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(19): 77-78.

[13] DE OLIVEIRA M A, DOS S D P, FIGUEIRA M S M, et al. The role of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in non-bacterial infections[J]. Crit Rev Microbiol, 2020, 46(3): 237-252.

[14] FRANCOIS B, LAMBDEN S, GIBOT S, et al. Rationale and protocol for the efficacy, safety and tolerability of nangibotide in patients with septic shock (ASTONISH) phase II b randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2021, 11(7): e42921.

[15] 杨保伟, 莫淑婵, 田甜. 消肿生肌汤联合地奥司明对高位单纯型肛瘘术后临床运用探究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 213-215.

[16] 梁艳. 肛瘘病人手术前后血清中 IgA、血清淀粉蛋白 A、趋化因子 5 和炎症因子水平变化与肛门功能及疗效的关系[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(5): 460-463.

[17] 夏长河, 刘芳, 张傲, 等. 血清可溶性髓系细胞触发受体 1、基质金属蛋白酶-3 等指标联合对肛瘘镜下手术治疗肛瘘患者切口感染的预测效果[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(6): 1155-1160.

(收稿日期: 2022-01-20 修回日期: 2022-06-02)

(上接第 2514 页)

[5] 潘忠勉, 谭芳春, 陈昌贤, 等. 卵巢上皮性癌耐药相关 ceRNA 的生物信息学分析及临床验证[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(2): 121-130.

[6] HUI J, RONG M, ZOU S, et al. Reconstruction and analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveal functional lncRNAs in rheumatoid arthritis[J]. Mol Biosyst, 2017, 13(6): 1182-1192.

[7] CHEN Y X, ZHANG W J, HUANG K J, et al. An electrochemical microRNA sensing platform based on tungsten diselenide nanosheets and competitive RNA-RNA hybridization[J]. Analyst, 2017, 142(24): 4843-4851.

[8] 李金航, 刘慧, 刘爱军. 卵巢癌铂类药物耐药分子机制研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(2): 184-186.

[9] YU Y, KOU D, LIU B, et al. LncRNA MEG3 contributes to drug resistance in acute myeloid leukemia by positively regulating ALG9 through sponging miR5[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(4): 464-472.

[10] 刘正泰, 肖方祥, 王俊杰, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在卵巢癌组织中的表达及对卵巢癌细胞顺铂耐药的作用[J]. 肿瘤, 2019, 39(1): 51-60.

[11] 郑心子, 程美玉, 李娜. LncRNA-HOTAIR 与肿瘤侵袭转移[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(4): 242-247.

[12] 褚飞, 柳青峰. 乳腺癌竞争内源性 RNA 网络构建与分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1466-1471.

[13] LIANG L, CUI S, TENG W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR acts as a competing endogenous RNA to promote glioma progression by sponging miR-126-5p[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6822-6831.

[14] NADAL A, JARES P, CAZORLA M, et al. p21WAF1/Cip1 expression is associated with cell differentiation but not with p53 mutations in squamous cell carcinomas of the larynx[J]. J Pathol, 2015, 183(2): 156-163.

[15] FAYDA M, ISIN M, TAMBAS M, et al. Do circulating long non-coding RNAs (lncRNAs) (LincRNA-p21, GAS 5, HOTAIR) predict the treatment response in patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy? [J]. Tumor Biol, 2016, 37(3): 3969-3978.

[16] 韩玲, 张蔚. 卵巢癌组织及细胞系长链非编码 RNA SOX2OT 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(2): 100-106.

[17] SHERMAN-SAMIS M, ONALLAH H, HOLTH A, et al. SOX2 and SOX9 are markers of clinically aggressive disease in metastatic high-grade serous carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 651-660.

(收稿日期: 2021-12-02 修回日期: 2022-07-06)