

卵巢癌患者血清 LncRNA SNHG11 和 HIF-1 α 水平表达与癌组织血管生成拟态的关系研究

杨立芬¹, 何建清¹, 尹立新² (1. 唐山市妇幼保健院妇产科, 河北唐山 063000;
2. 唐山市南湖医院外科, 河北唐山 063000)

摘要: 目的 探究卵巢癌 (ovarian cancer) 患者血清长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 小核仁 RNA 宿主基因 11 (small nucleolar RNA host gene 11, SNHG11) 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达与组织血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 的关系。方法 以 2019 年 10 月 ~ 2023 年 1 月于唐山市妇幼保健院收治的 116 例卵巢癌患者为研究对象, 根据是否形成 VM 将卵巢癌患者分为 VM 组 ($n=51$) 和无 VM 组 ($n=65$), 另选取同期进行健康体检者 50 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法 (real-time quantitative PCR, qPCR) 检测卵巢癌患者及对照组血清 LncRNA SNHG11 和 HIF-1 α 表达水平; Spearman 相关性分析 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 与 VM 形成之间的关系; 通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 及联合检测对卵巢癌患者形成 VM 的诊断价值。结果 与对照组相比, 卵巢癌患者 VM 组和无 VM 组血清 LncRNA SNHG11 ($3.01 \pm 0.88, 2.21 \pm 0.68$ vs 12 ± 0.35), HIF-1 α ($2.16 \pm 0.67, 1.60 \pm 0.44$ vs 1.01 ± 0.31) 水平均显著升高 ($t=12.136, 9.006; 19.890, 16.591$), 且 VM 组患者血清 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 水平均显著高于无 VM 组 ($t=8.957, 8.595$), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); LncRNA SNHG11, HIF-1 α 表达及 VM 的形成与年龄、组织类型无关 ($t=1.036, 0.976, 0.218; 1.254, 1.390, 0.368$, 均 $P > 0.05$), 而与肿瘤大小、FIGO 分期、淋巴结转移及病理分级有关 ($t=5.351, 5.186, 13.264; 5.465, 5.227, 10.898; 6.063, 6.016, 5.374; 4.030, 5.871, 5.509$, 均 $P < 0.05$); Spearman 相关性分析显示, LncRNA SNHG11, HIF-1 α 与 VM 的生成均呈显著正相关 ($r=0.560, 0.494$, 均 $P < 0.05$); ROC 曲线结果显示, 血清 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 单独诊断卵巢癌患者形成 VM 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.860, 0.824, 其敏感度分别为 80.4%, 75.6%, 特异度分别为 58.9%, 51.9%; 两者联合诊断卵巢癌患者形成 VM 的 AUC 为 0.941, 其敏感度、特异度分别为 92.2%, 79.9%。结论 LncRNA SNHG11 和 HIF-1 α 的异常表达与卵巢癌患者形成 VM 密切相关, 两者可作为潜在判断 VM 的生物学指标。

关键词: 卵巢癌; 长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 11; 缺氧诱导因子 -1 α ; 血管生成拟态

中图分类号: R737.31; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-028-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.006

Study on the Relationship between Serum LncRNA SNHG11 and HIF-1 α Level Expression and Vasculogenic Mimicry of Cancer Tissues in Ovarian Cancer

YANG Lifan¹, HE Jianqing¹, YIN Lixin²

(1. Department of Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Hebei Tangshan 063000, China;

2. Department of Surgery, Tangshan Nanhu Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of long non-coding RNA (LncRNA) small nucleolar RNA host gene 11 (SNHG11) and hypoxia inducible factor(HIF)-1 α and angiogenesis mimicry (VM) in ovarian cancer. **Methods** A total of 116 ovarian cancer patients admitted to Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital from October 2019 to January 2023 were regarded as the research subjects. Based on whether VM had formed, ovarian cancer patients were grouped into VM group ($n=51$) and non VM group ($n=65$). Another 50 partients who underwent health examinations during the same period were regarded as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was applied to detect the expression levels of LncRNA SNHG11 and HIF-1 α in serum of ovarian cancer patients and control groups. Spearman correlation was applied to detect the relationship between LncRNA SNHG11, HIF-1 α , and VM formation. The diagnostic value of LncRNA SNHG11, HIF-1 α , and their combined detection in the formation of VM in ovarian cancer patients was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the levels of serum LncRNA

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (编号: 20191534); 壳多糖酶 3 样蛋白 1 对卵巢癌 SKOV3 细胞血管生成拟态形成的影响。

作者简介: 杨立芬 (1981-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤与内分泌, E-mail: c1636hk2@163.com。

SNHG11 (3.01 ± 0.88 , 2.21 ± 0.68 vs 1.12 ± 0.35) and HIF-1 α (2.16 ± 0.67 , 1.60 ± 0.44 vs 1.01 ± 0.31) in ovarian cancer patients with VM group and non VM group were increased ($t=12.136$, 9.006 ; 19.890 , 16.591 , all $P > 0.05$), the levels of serum LncRNA SNHG11 and HIF-1 α in the VM group were obviously higher than those in the non VM group($t=8.957$, 8.595), and the differences were statistically significant(all $P < 0.05$). The expression of LncRNA SNHG11, HIF-1 α , and the formation of VM were not related to age and tissue type ($t=1.036$, 0.976 , 0.218 ; 1.254 , 1.390 , 0.368 , all $P > 0.05$), but were related to tumor size, FIGO staging, lymph node metastasis, and pathological grading ($t=5.351$, 5.186 , 13.264 ; 5.465 , 5.227 , 10.898 ; 6.063 , 6.016 , 5.374 ; 4.030 , 5.871 , 5.509 , all $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that there were obvious positive correlations between LncRNA SNHG11, HIF-1 α , and VM generation ($r=0.560$, 0.494 , all $P < 0.05$). ROC curve results showed that the areas under the curve (AUCs) of serum LncRNA SNHG11 and HIF-1 α for diagnosing VM formation in ovarian cancer patients were 0.860 and 0.824 , respectively, with sensitivity of 80.4% and 75.6% , specificity of 58.9% and 51.9% , respectively. The AUC of VM formation in ovarian cancer patients diagnosed by the combination of the two was 0.941 , with sensitivity and specificity were 92.2% and 79.9% , respectively. **Conclusion** The abnormal expressions of LncRNA SNHG11 and HIF-1 α were closely related to the formation of VM in ovarian cancer patients, and both may serve as potential biological indicators for judging VM.

Keywords: ovarian cancer; LncRNA SNHG11; hypoxia inducible factor-1 α ; vasculogenic mimicry

卵巢癌 (ovarian cancer) 是一种常见的女性生殖系统的恶性肿瘤, 发病隐匿, 早期症状不明显, 大部分患者在确诊时已处于中晚期, 预后较差^[1-2], 因此, 探寻新的抗癌靶标显得极其重要^[3-4]。近年来, 有研究表明, 在肿瘤复发、转移过程中, 血管生成可为肿瘤生长提供营养物质, 因此, 血管生成是肿瘤复发的重要因素之一^[5]。血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 是肿瘤细胞的一种供血模式, 通过自身形变和细胞外基质重塑, 生成与血管类似的血运通道, 以满足自身供血需求^[6]。VM 的形成涉及多种因素, 如缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), 上皮细胞激酶等^[7]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 小核 RNA 宿主基因 11 (small nucleolus RNA host gene 11, SNHG11) 是一种新发现的 LncRNA 分子, 具有促癌作用^[8]。既往研究发现, LncRNA SNHG11 与生殖系统肿瘤密切相关, LncRNA SNHG11 在三阴性乳腺癌组织和细胞系中呈高表达^[9]。但 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 与卵巢癌患者形成 VM 之间的关系尚不明确, 因此本研究分析了卵巢癌患者血清中 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 表达与 VM 之间的关系, 以期对卵巢癌患者早期诊疗和预后判断提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 10 月 ~ 2023 年 1 月于唐山市妇幼保健院收治的 116 例卵巢癌患者为研究对象, 年龄 $31 \sim 66$ (54.78 ± 7.49) 岁。根据是否形成 VM 将卵巢癌患者分为 VM 组 ($n=51$) 和无 VM 组 ($n=65$)。纳入标准: ①经病理检查确诊为卵巢癌; ②成年女性; ③临床资料完整。排除标准: ①并发其它恶性肿瘤者; ②伴有精神疾病者; ③先天性免疫功能障碍者; ④接受放化疗者。另选

取同期在唐山市妇幼保健院进行健康体检者 50 例为对照组, 年龄 $30 \sim 68$ (55.23 ± 7.87) 岁。本研究通过唐山市妇幼保健院伦理委员会批准 (批号: 1900814260503), 所有受试者或其家属知情并同意。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂、荧光定量检测盒及反转录试剂盒 (日本 TaKaRa 公司); 荧光定量 PCR 仪 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 血清 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 检测: 抽取所有受试者晨起空腹静脉血 $3 \sim 5$ ml, 血液凝固后离心取上清 ($3000r/min$, $15 min$), $-70^{\circ}C$ 冷藏待测。采用实时荧光定量 PCR 法对血清 LncRNA SNHG11 和 HIF-1 α 水平进行测定, Trizol 法提取总 RNA, 使用反转录试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 将 RNA 反转录为 cDNA。使用荧光定量 PCR 仪 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司] 进行测定, 引物序列见表 1。LncRNA SNHG11, HIF-1 α 相对表达量使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示, 此实验重复 3 次, 尽量避免误差。

表 1 PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
LncRNA SNHG11	5'-GTGTGAGGATGTCC CGGAT-3'	5'-CCCCAAACAATCAT GAGGAG-3'
	5'-GACTATAGCTTCCGG AGAATGC-3'	5'-TCGTATCTGGTCAGC TATGG-3'
HIF-1 α	5'-AAGCCACCCCACTT CTCTCTAA-3'	5'-AATGCTATCACCTCC CCTGTGA-3'

1.3.2 CD34 联合 PAS 染色判断 VM: 标本取自经手术切除的非坏死性卵巢癌组织, 将新鲜切除的癌组织用多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋。所有卵巢癌患者石蜡标本常规脱蜡水化后进行 CD34 染色, 随后置于高碘酸钠溶液中室温下孵育 $10 min$, 自来水冲洗后再用蒸馏水冲洗, 置于 PAS 溶液中避光染色 $20 min$, 随后再次进行自来水冲洗和蒸馏水冲洗,

再依次进行苏木精复染核后中性树胶封片，并在显微镜下观察。以管墙壁 CD34 染色阴性，管腔中可见红细胞，外层可见 PAS 阳性物质围绕，则判定为 VM 阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理分析，计数资料以 $n(\%)$ 表示，行 χ^2 检验；计量资料呈正态分布，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 t 检验，多组间比较使用单因素方差分析，进一步两两比较使用 SNK- q 检验；卵巢癌患者血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 水平与 VM 形成的关系采用 Spearman 相关性分析；受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线评价血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 表达水

表2 患者血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	VM组 (n=51)	无VM组 (n=65)	对照组 (n=50)	F	P
LncRNA SNHG11	3.01 \pm 0.88	2.21 \pm 0.68	1.12 \pm 0.35	99.703	<0.001
HIF-1 α	2.16 \pm 0.67	1.60 \pm 0.44	1.01 \pm 0.31	68.823	<0.001

2.2 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 及 VM 表达情况与临床病理特征的关系 见表3。LncRNA SNHG11，HIF-1 α 表达及 VM 的形成与年龄、组织类型无关

表2 卵巢癌患者 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 及 VM 表达情况与临床病例特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

类 别	<i>n</i>	LncRNA SNHG11	<i>t</i>	<i>P</i>	HIF-1 α	<i>t</i>	<i>P</i>	VM		χ^2	<i>P</i>	
								阳性 (<i>n</i> =51)	阴性 (<i>n</i> =65)			
年龄 (岁)	<55	66	2.49 ± 0.75	1.036	0.302	1.81 ± 0.52	0.976	0.331	28	38	0.218	0.640
	≥ 55	50	2.64 ± 0.80						23	27		
肿瘤大小 (cm)	< 2	63	2.21 ± 0.71	5.351	0.000	1.61 ± 0.50	5.186	0.000	18	45	13.264	0.000
	≥ 2	53	2.98 ± 0.84						33	20		
组织类型	浆液性	56	2.47 ± 0.73	1.254	0.212	1.78 ± 0.51	1.390	0.167	23	33	0.368	0.544
	非浆液性	60	2.65 ± 0.81						28	32		
FIGO 分期	I, II 级	69	2.24 ± 0.71	5.465	0.000	1.63 ± 0.49	5.227	0.000	39	30	10.898	0.001
	III, IV 级	47	3.04 ± 0.86						12	35		
淋巴结转移	否	68	2.19 ± 0.69	6.063	0.000	1.59 ± 0.44	6.016	0.000	36	32	5.374	0.020
	是	48	3.08 ± 0.89						15	33		
病理分级	G1	62	2.29 ± 0.73	4.030	0.000	1.57 ± 0.43	5.871	0.000	21	41	5.509	0.019
	G2/G3	54	2.87 ± 0.82						30	24		

2.3 血清 LncRNA SNHG11，HIF1 α 表达情况与 VM 生成之间的关系 Spearman 相关性分析显示，LncRNA SNHG11，HIF-1 α 与 VM 的生成均呈显著正相关 ($r=0.560, 0.494, P < 0.05$)。

2.4 血清 LncRNA SNHG11，HIF1 α 联合对 VM 生成的诊断价值 见图1。ROC 曲线结果显示，LncRNA SNHG11 单独诊断 VM 形成的 AUC 为 0.860 (95%CI:0.795 ~ 0.926)，敏感度、特异度分别为 80.4%，58.9%，截断值为 2.63；

平对卵巢癌患者形成 VM 的诊断价值，LncRNA SNHG11，HIF-1 α 联合诊断与其独立诊断 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的比较行 Z 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 水平对比 见表2。与对照组相比，卵巢癌患者血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 水平均显著升高 ($t=12.136, 9.006; 19.890, 16.591$ ，均 $P < 0.05$)，且 VM 组患者血清 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 水平显著高于无 VM 组 ($t=8.957, 8.595$ ，均 $P < 0.05$)，差异具有统计学意义。

(均 $P > 0.05$)，而与肿瘤大小、FIGO 分期、淋巴结转移及病理分级有关 (均 $P < 0.05$)。

HIF-1 α 单独诊断 VM 形成的 AUC 为 0.824 (95%CI:0.747 ~ 0.901)，敏感度、特异度分别为 75.6%，51.9%，截断值为 1.89；两者联合评估卵巢癌患者是否形成 VM 的 AUC 为 0.941 (95%CI:0.900 ~ 0.983)，其敏感度、特异度分别为 92.2%，79.9%；两者联合预测的 AUC 显著大于 LncRNA SNHG11，HIF-1 α 单独预测的 AUC ($Z=2.071, 2.641, P=0.038, 0.008$)。

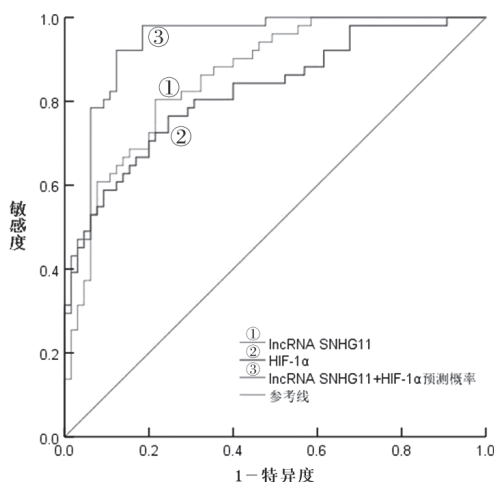


图1 ROC曲线分析 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 联合检测对 VM 形成的诊断价值

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统中死亡率最高的恶性肿瘤之一,由于其发病隐匿,初期症状不典型,大部分患者就诊时已为中晚期,5年内生存率低于30%,预后较差,严重威胁女性生命健康^[10]。目前针对卵巢癌的治疗多以手术治疗为主,放、化疗及免疫治疗为辅,但常规治疗并不能很好的延长患者无进展生存期,且超过一半的晚期患者在治疗后仍会复发,预后效果较差^[11]。而肿瘤在侵袭和转移过程中与血管生成密切相关,VM血管壁不是由内皮细胞组成的,而是直接由肿瘤细胞组成的,这种血管模式为恶性肿瘤提供足够的血液供应。VM作为获取血供的一种途径,与肿瘤的病理分级、组织转移及预后有一定的相关性。VM在肿瘤生长及转移过程中发挥重要作用,有VM的肿瘤患者生存时间更短且更容易发生转移^[12-13],因此,VM可成为恶性肿瘤预后不良指标。由于VM的形成涉及多种因子,且临床上对VM的形成机制尚无统一结论,因此,探讨VM的形成过程中相关因子的参与,可为临床诊治及改善卵巢癌患者预后提供新思路。

目前,越来越多的研究发现,LncRNAs可调节上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肿瘤发展,同时促进肿瘤细胞侵袭和转移^[14]。LncRNA SNHG11作为LncRNAs家族成员之一,定位于染色体20q11.23处,在多种肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用^[15-16]。李超等^[17]研究发现,在结肠癌组织中LncRNA SNHG11呈高表达,抑制SNHG11表达可促进细胞凋亡,抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭。本研究结果显示,卵巢癌患者血清LncRNA SNHG11水平显著高于对照组,且VM组患者血清LncRNA SNHG11水平高于无VM组,进一步相关性分析显示,LncRNA SNHG11与

VM的形成呈显著正相关。这可能是由于EMT在VM的形成过程中起着重要作用^[18],EMT又会受到细胞信号转导机制精确调控,LncRNA SNHG11可通过调节EMT参与肿瘤发展,因此LncRNA SNHG11与VM的形成密切相关。

HIF-1在缺氧条件下广泛表达于人和动物细胞内,在肿瘤生长、迁移、凋亡及血管形成过程中发挥重要作用。HIF-1由一个 α ,一个 β 亚单位构成,其中HIF-1 α 表达受细胞内氧含量的高度调控,可感知外界氧浓度的变化,而恶性肿瘤的快速生长往往会造成局部缺氧,因此HIF-1 α 是肿瘤应对缺氧环境的重要因子,可作为缺氧的内在标志物^[19]。刘敏等^[20]研究发现,HIF-1 α 在宫颈癌组织中呈高表达,且其表达水平与宫颈癌的发生发展密切相关。另外,既往研究发现,HIF-1 α 在缺氧微环境中过表达对VM的形成具有一定作用^[21]。本研究结果显示,VM组患者血清HIF-1 α 水平显著高于无VM组,且进一步相关性分析显示,HIF-1 α 与VM的形成呈显著正相关。可能是由于卵巢癌细胞快速增殖导致癌组织内皮依赖性供血不足,而机体为了适应这种缺血缺氧状态,会使HIF-1 α 表达增加,激活一系列下游靶基因,促进VM的生成。

进一步分析显示,肿瘤体积越大、FIGO分期增加、淋巴结发生转移及病理分级增加,VM阳性率越高,与上述报道相符^[12-13],上述研究均表明肿瘤的发生往往伴随着VM的形成,提示VM检测可作为判断宫颈癌细胞侵袭及转移能力潜在指标,在宫颈癌的诊断及预后存在一定应用价值。VM的形成推测可能是由于肿瘤体积增大、FIGO分期增加、淋巴结发生转移及病理分级增加会促进内部部分区域供血不足,而缺血缺氧微环境促进了VM的形成。LncRNA SNHG11, HIF-1 α 表达与年龄、组织类型无关,而与肿瘤大小、FIGO分期、淋巴结转移及病理分级有关,这可能是由于LncRNA SNHG11, HIF-1 α 参与了卵巢癌细胞的浸润与转移。ROC曲线结果显示,血清LncRNA SNHG11, HIF-1 α 预测VM的形成存在较高价值。LncRNA SNHG11联合HIF-1 α 诊断VM的形成可提高诊断效能,特异度高于单一指标诊断,表明两者联合诊断VM的形成具有较高价值。

综上所述,血清LncRNA SNHG11, HIF-1 α 在宫颈癌患者中呈高表达,形成VM患者血清LncRNA SNHG11, HIF-1 α 水平均显著高于无VM组,且LncRNA SNHG11, HIF-1 α 均与卵巢癌发生VM呈显著正相关,两者可在一定程度上预测卵巢癌患者VM的形成。但本研究样本量不足,实验条件有限,可能会对研究结果造成一定的偏倚,

未来仍需扩大样本,多中心支持本实验结论;且目前关于 LncRNA SNHG11, HIF-1 α 对卵巢癌发生 VM 的作用机制尚不明确,在今后研究中仍需进一步探究。

参考文献:

- [1] 李苗,龚姍,金海红,等. 上皮性卵巢癌组织 CDCA7 表达水平及其与患者预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 118-123.
LI Miao, GONG Shan, JIN Haihong, et al. Expression level of CDCA7 in epithelial ovarian cancer tissues and its correlation with prognosis of patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(2): 118-123.
- [2] HORIKAWA N, ABIKO K, MATSUMURA N, et al. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment[J]. British Journal of Cancer, 2020, 122(6): 778-788.
- [3] BAI Yang, REN Chenchen, WANG Baojin, et al. LncRNA MAFG-AS1 promotes the malignant phenotype of ovarian cancer by upregulating NFKB1-dependent IGF1[J]. Cancer Gene Therapy, 2022, 29(3/4): 277-291.
- [4] TEWARI K S, SILL M W, COLEMAN R L, et al. Bevacizumab plus fosbretabulin in recurrent ovarian cancer: Overall survival and exploratory analyses of a randomized phase II NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. Gynecologic Oncology, 2020, 159(1): 79-87.
- [5] 王文然,郭瑞,张华. HIF-1 α 靶向 SP1 促进食管鳞状细胞癌转移及血管生成的机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1734-1741.
WANG Wenran, GUO Rui, ZHANG Hua. Mechanism of HIF-1 α targeting SP1 to promote metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(10): 1734-1741.
- [6] 潘成武,张新鑫,张晨嵩,等. Twist1 和血管生成拟态在结直肠癌中的表达和临床意义 [J]. 重庆医学, 2022, 51(22): 3813-3818.
PAN Chengwu, ZHANG Xinxin, ZHANG Chensong, et al. Expression and clinical significance of Twist1 and angiogenesis mimicry in colorectal cancer[J]. Chongqing Medicine, 2022, 51(22): 3813-3818.
- [7] 汤建华,樊岷,牛玉春,等. LncRNA-GAS5 调节 Notch 通路对肺癌 A549 细胞血管生成拟态的影响 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(12):1412-1417.
TANG Jianhua, FAN Di, NIU Yuchun, et al. Effect of LncRNA-GAS5 on vasculogenic mimicry of lung cancer A549 cells by regulating Notch pathway[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2019, 35(12):1412-1417.
- [8] 王东琴,霍浩然,秦瑞峰,等. 胰腺癌患者血清 LncRNA-SNHG11 的表达水平及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 125-129, 144.
WANG Dongqin, HUO Haoran, QIN Ruifeng, et al. Expression level of serum LncRNA-SNHG11 in patients with pancreatic cancer and its clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 125-129, 144.
- [9] YU Lei, ZHANG Wei, WANG Peng, et al. LncRNA SNHG11 aggravates cell proliferation and migration in triple-negative breast cancer via sponging miR-2355-5p and targeting CBX5[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(2): 892.
- [10] 李品,刘春晖,石军荣,等. 卵巢癌患者血清微小 RNA 128 的表达水平及与化疗效果和预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 104-109.
LI Pin, LIU Chunhui, SHI Junrong, et al. Expression level of serum miRNA-128 in patients with ovarian cancer and its correlation with chemotherapy effect and prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 104-109.
- [11] CHANDRA A, PIUS C, NABEEL M, et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes[J]. Cancer Medicine, 2019, 8(16): 7018-7031.
- [12] 徐林生. 食管鳞状细胞癌中 HIF-1 α , CTSD 表达和血管生成拟态的关系及其临床意义 [J]. 当代医药论丛, 2022, 20(21): 104-108.
XU Linsheng. Correlation of the expression of HIF-1 α and CTSD with vasculogenic mimicry and its clinicopathological features in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Contemporary Medicine Forum, 2022, 20(21): 104-108.
- [13] 毛卫波,华芬芬,朱忆凌,等. 三阴性乳腺癌组织 miR-490, twist 表达与血管生成拟态的相关性研究 [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(11): 989-992, 封 2.
MAO Weibo, HUA Fenfen, ZHU Yiling, et al. Expressions of miR-490 and twist in triple-negative breast cancer tissues and its correlation with vasculogenic mimicry[J]. Clinical Education of General Practice, 2020, 18(11): 989-992, F0002.
- [14] LIN Zhuo, NI Xiaofeng, DAI Shengjie, et al. Screening and verification of long noncoding RNA promoter methylation sites in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell International, 2020, 20: 311.
- [15] 黄维甄,袁霞,田允铭,等. 长链非编码 RNA SNHG11 对结直肠癌增殖的影响 [J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(2): 171-176.
HUANG Weizhen, YUAN Xia, TIAN Yunming, et al. Effect of long non-coding RNA SNHG11 on proliferation of colorectal cancer[J]. Journal of Medical Molecular Biology, 2022, 19(2): 171-176.
- [16] 戎晓东,陈炫光,蔡维洵,等. 长链非编码 RNA SNHG11 对人肝癌细胞放疗抵抗作用的影响 [J]. 广东医学, 2019, 40(13): 1846-1850.
RONG Xiaodong, CHEN Xuanguang, CAI Weixun, et al. The effect of long non-coding RNA SNHG11 on radio-resistance of human hepatocellular carcinoma cells[J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(13): 1846-1850.
- [17] 李超,焦静,孙萌萌,等. SNHG11 调控 miR-154 影响结直肠癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的机制研究 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(1): 41-48.
LI Chao, JIAO Jing, SUN Mengmeng, et al. Effect of SNHG11 on proliferation, apoptosis, migration and invasion of colorectal cancer cells by regulating miR-

- 154[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2021, 13(1): 41-48.
- [18] 杨宏, 乔梦, 李皓静, 等. 人结肠癌组织中 VM, EMT 及 Wnt 通路关键蛋白表达的相关性分析 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(5): 489-491, 499.
- YANG Hong, QIAO Meng, LI Haojing, et al. Correlation analysis of the key protein expression of VM, EMT and Wnt pathways in human colon cancer tissues[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2021, 43(5): 489-491, 499.
- [19] LEE S H, GOLINSKA M, GRIFFITHS J R. HIF-1-independent mechanisms regulating metabolic adaptation in hypoxic cancer cells[J]. Cells, 2021, 10(9): 2371.
- [20] 刘敏, 刘学武, 李子军, 等. 宫颈癌组织中 PD-1, HIF-1 α , TAM 表达变化及相关性研究 [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1068-1071.
- LIU Min, LIU Xuewu, LI Zijun, et al. Expressions of PD-1, HIF-1 α , and TAM in cervical cancer and their correlation with HPV[J]. Clinical Education of General Practice, 2020, 18(12): 1068-1071.
- [21] 李杰, 马晓洁, 杜小波, 等. 血管生成拟态与 HIF-1 α , EphA2 在原发性肝癌中表达关系的研究 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34(1): 36-39.
- LI Jie, MA Xiaojie, DU Xiaobo, et al. A pilot study of the expression relationship of VM, HIF-1 α and EphA2 in primary liver cancer[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2019, 34(1): 36-39.
- 收稿日期: 2023-04-13
修回日期: 2023-11-20

(上接第 11 页)

- [10] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南 (2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.
- Commission of the People's Republic of China, Medical Administration and Management Bureau, Committee of China Anti-Cancer Association, Committee of Glioma of Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the diagnosis and treatment of glioma (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2022, 38(8): 757-777.
- [11] WANG L M, ENGLANDER Z K, MILLER M L, et al. Malignant glioma[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2023, 1405: 1-30.
- [12] 王金湖, 鞠少卿, 王惠民. 抑癌基因 PTEN 与人类肿瘤的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18(1): 57-59.
- WANG Jinhui, JU Shaoqing, WANG Huimin. Progress in research on tumor suppressor gene PTEN and human tumor[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2003, 18(1): 57-59.
- [13] LI Jinjian, MENG Qing, ZHOU Xuehui, et al. Gospel of malignant glioma: oncolytic virus therapy[J]. Gene, 2022, 818: 146217.
- [14] ZHANG Nan, ZHANG Hao, WANG Zeyu, et al. Immune infiltrating cells-derived risk signature based on large-scale analysis defines immune landscape and predicts immunotherapy responses in glioma tumor microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 691811.
- [15] WANG Guanyu, WANG Jinpeng, NIU Chaoshi, et al. Neutrophils: new critical regulators of glioma[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 927233.
- [16] DELGADO-LÓPEZ P D, CORRALES-GARCÍA E M, MARTINO J, et al. Diffuse low-grade glioma: a review on the new molecular classification, natural history and current management strategies[J]. Clinical & Translational Oncology, 2017, 19(8): 931-944.
- [17] LI Yuanyuan. Modern epigenetics methods in biological research[J]. Methods, 2021, 187: 104-113.
- [18] VILLANUEVA L, ÁLVAREZ-ERRICO D, ESTELLER M. The contribution of epigenetics to cancer immunotherapy[J]. Trends in Immunology, 2020, 41(8): 676-691.
- [19] YADAV P, SUBBARAYALU P, MEDINA D, et al. M6A RNA methylation regulates histone ubiquitination to support cancer growth and progression[J]. Cancer Research, 2022, 82(10): 1872-1889.
- [20] LI Jiabin, LIANG Jun, TIAN Changlin. Chemical synthesis of di-ubiquitin modified histones for further biochemical studies[J]. Methods in Enzymology, 2020, 639: 263-287.
- [21] ABDEL-RAHMAN M H, SAMPLE K M, PILARSKI R, et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma[J]. Ophthalmology, 2020, 127(5): 668-678.
- [22] HU Z I, MIETTINEN M, QUEZADO M, et al. Meningiomas in patients with malignant pleural mesothelioma harboring germline BAP1 mutations[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2022, 17(3): 461-466.
- [23] DONATI M, MARTINEK P, STEINER P, et al. Novel insights into the BAP1-inactivated melanocytic tumor[J]. Modern Pathology, 2022, 35(5): 664-675.
- [24] JAGER M J, SHIELDS C L, CEBULLA C M, et al. Uveal melanoma[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2020, 6(1): 24.
- [25] MASCLEF L, AHMED O, ESTAVOYER B, et al. Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression[J]. Cell Death and Differentiation, 2021, 28(2): 606-625.
- [26] BORU G, GROSEL T W, PILARSKI R, et al. Germline large deletion of BAP1 and decreased expression in non-tumor choroid in uveal melanoma patients with high risk for inherited cancer[J]. Genes Chromosomes & Cancer, 2019, 58(9): 650-656.
- [27] LOUIE B H, KURZROCK R. BAP1: not just a BRCA1-associated protein[J]. Cancer Treatment Reviews, 2020, 90: 102091.
- 收稿日期: 2023-02-13
修回日期: 2023-12-18