

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 011

肿瘤防治专题

基于 TCGA 构建口腔鳞癌自噬相关基因风险预测模型及验证

王锦航, 彭士雄, 赵建广, 陈彦平, 崔子峰

基金项目: 河北省科技计划项目(22377779D); 河北省卫生厅青年科技课题(20211145)

作者单位: 050000 石家庄市第二医院口腔科(王锦航); 河北医科大学第四医院口腔颌面外科(彭士雄、赵建广、陈彦平、崔子峰)

通信作者: 崔子峰, E-mail: cuizifeng358@foxmail.com

【摘要】目的 利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库构建口腔鳞状细胞癌(OSCC)的自噬相关基因(ARG)风险预测模型。**方法** 基于TCGA数据库筛选OSCC中差异表达ARG。依次行单因素Cox分析、Lasso回归分析和多因素Cox分析构建ARG风险预测模型,并根据模型风险评分(RS)的中位数将患者分为高、低风险组,组间生存差异通过Kaplan-Meier进行评估。单因素和多因素Cox分析检验模型在预测预后中的作用,受试者工作特征曲线(ROC)评估模型的准确性,最后分析模型与临床病理特征的相关性。Western-blot验证模型中基因BAK1在OSCC中的表达。**结果** OSCC中共筛选出37个差异表达ARG($FDR < 0.05$, $|\log FC| > 1$)。行单因素Cox分析、Lasso回归分析及多因素Cox分析筛选出FADD、NKX2-3、BAK1作为预后相关差异表达ARG,用于风险预测模型的构建,即 $RS = (1.5585 \times FADD) + (-0.5578 \times NKX2-3) + (1.5471 \times BAK1)$ 。Kaplan-Meier生存分析表明,高风险组的5年生存率低于低风险组($P < 0.001$)。单因素和多因素Cox分析表明,预测模型有效且独立于其他临床因素($P < 0.001$)。ROC曲线结果显示,该模型诊断OSCC预后的曲线下面积为0.614。在较高T分期和较大年龄患者中可发现模型的RS增高($P < 0.05$)。Western-blot结果表明,在OSCC癌组织中BAK1蛋白表达高于癌旁组织($t = 3.197$, $P = 0.033$)。**结论** 基于FADD、NKX2-3、BAK1等3个ARG构建的风险预测模型可作为OSCC患者预测预后的生物标志物,从而有助于对不同风险的患者进行个体化诊疗。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; 自噬相关基因; 风险预测模型; 预后**【中图分类号】** R739.85**【文献标识码】** A

Construction and validation of risk prediction model for autophagy related genes in oral squamous cell carcinoma based on TCGA Wang Jinhang*, Peng Shixiong, Zhao Jianguang, Chen Yanping, Cui Zifeng.* Department of Stomatology, Second Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Cui Zifeng, E-mail: cuizifeng358@foxmail.com

Funding program: Science and Technology Project of Hebei Province (22377779D); Youth Science and Technology Project of Hebei Provincial Health Department (20211145)

【Abstract】Objective To construct an autophagy related gene (ARG) risk prediction model for oral squamous cell carcinoma (OSCC) using the cancer genome atlas (TCGA) database. **Methods** Screening ARG differentially expressed in OSCC based on TCGA database. The single factor Cox analysis, Lasso regression analysis and multi factor Cox analysis were conducted to construct the ARG risk prediction model. The ARG risk prediction model was divided into high and low risk groups according to the median of the model risk score (RS). The survival difference between groups was evaluated by Kaplan Meier. Univariate and multivariate Cox analysis examined the role of the model in predicting prognosis, the accuracy of the model was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC), and finally the correlation between the model and clinical pathological characteristics was analyzed. Western blot was used to verify the expression of gene BAK1 in OSCC. **Results** A total of 37 differentially expressed ARGs were screened by OSCC ($FDR < 0.05$, $|\log FC| > 1$). Single factor Cox analysis, Lasso regression analysis and multivariate Cox analysis screened FADD, NKX2-3, and BAK1 as prognostic related differences to express ARG for the construction of risk prediction model, that is, $RS = (1.5585 \times FADD) + (-0.5578 \times NKX2-3) + (1.5471 \times BAK1)$. Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year survival rate of high-risk group was lower than that of low-risk group ($P < 0.001$). Cox analysis of single factor and multiple factors showed that the predictive model was effective

and independent of other clinical factors ($P < 0.001$). The ROC curve results showed that the area under the curve for diagnosing the prognosis of OSCC was 0.614. The RS of the model was increased in higher T stage and older age ($P < 0.05$). Western blot results showed that the expression of BAK1 protein in OSCC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($t = 3.197$, $P = 0.033$). **Conclusion** The risk prediction model based on FADD, NKX2-3, BAK1 and other three ARGs can be used as a biomarker to predict the prognosis of OSCC patients, which is helpful for individualized diagnosis and treatment of patients with different risks.

【Key words】 Oral squamous cell carcinoma; Autophagy-related genes; Risk prediction model; Prognosis

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)约占头颈癌的 90%^[1]。目前临床中多应用肿瘤分期或组织学分级等指标来评估 OSCC 患者的预后,存在导致部分低危患者接受过度治疗的可能或导致部分高危患者因治疗不足而面临复发和转移的风险,造成患者的预后差异较大^[2],可见,临床上仍需挖掘 OSCC 中潜在的生物标志物用于评估患者的预后。

自噬是维持内稳态的关键,然而研究中逐渐发现自噬也可有助于肿瘤的发生或发展,如可使癌细胞发生免疫逃逸从而导致细胞的增殖^[3-4]。目前已有学者尝试通过自噬相关机制为 OSCC 寻找新的治疗策略,但研究主要集中于自噬相关基因(autophagy related gene, ARG)在 OSCC 发展或治疗中的作用,缺乏通过大数据来筛选和鉴定 ARG 中可用于预测 OSCC 患者预后的生物标志物。本研究将癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中 OSCC 相关 ARG 表达数据与临床病理特征及预后数据相结合,探究 ARG 风险预测模型在 OSCC 预后中潜在的临床应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理 本研究应用 R 软件行数据处理和统计分析。从 TCGA 数据库中共获取 501 例 OSCC 样本和 44 例癌旁样本的 RNA-seq 数据。在 OSCC 样本中 498 例具有完整的预后数据,432 例具有完整的性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期和 T 分期数据。通过 Ensembl 提供的“Homo_sapiens. GRCh38. 104. chr. gtf. gz”文件行基因名称注释。

1.2 差异表达 ARG 的筛选 从 HADB 数据库中获取人 ARG 基因共 232 个,limma 包以 $FDR < 0.05$ 和 $|\log-FC| > 1$ 为条件筛选出 RNA-seq 数据中差异表达的 ARG。ClusterProfiler、Org. Hs. eg. db、Enrichplot 和 Ggplot2 包行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,以 $p.adjust$ 和 $qvalue$ 均 < 0.05 为条件发现差异表达 ARG 的主要生物学特征。

1.3 预后相关差异表达 ARG 的筛选 结合 OSCC 中

差异表达 ARG 和预后数据, Survival 包行单因素 Cox 分析后将 $P < 0.05$ 的数据进一步应用 Glmnet 包纳入 Lasso 回归分析,以达到简化模型参数的目的。后再次通过 Survival 包对以上结果行多因素 Cox 分析筛选出预后相关的差异表达 ARG。

1.4 风险预测模型的构建与分析 基于预后相关差异表达 ARG 的表达参数构建风险预测模型的评分

$$(\text{risk score, RS}): RS = \sum_{i=1}^n [(expGene)_i \times coef_i], coef$$

代表基因在多因素 Cox 回归分析中的回归系数, $expGene$ 为基因表达量, n 为模型中基因的数量。取 RS 的中位数将 OSCC 患者分为高、低风险组, Survival 和 Survminer 包行 Kaplan-Meier 生存分析评估组间的预后差异。 Survival 包行单因素和多因素 Cox 分析评估模型的独立性。 SurvivalROC 包绘制模型的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 并计算曲线下面积(area under curve, AUC)评估与传统临床病理特征相比模型的诊断优势。进一步应用 Beeswarm 包分析模型与临床病理特征间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.5 Western-blot 验证模型中基因在 OSCC 中的表达

因既往研究尚未阐明模型中 BAK1 在 OSCC 中的表达情况,故应用 Western-blot 检测 BAK1 蛋白在 OSCC 中的表达。收集 2021 年 7 月—2022 年 1 月河北医科大学第四医院口腔颌面外科行手术治疗的 OSCC 患者 17 例的癌组织及相应癌旁组织样本(距肿瘤边缘 > 2.0 cm), 且术后病理证实为 OSCC 和正常组织。所有患者术前均未接受任何肿瘤相关治疗。本研究已通过医院伦理委员会审批(2020KY283), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

RIPA 裂解液(碧云天公司)提取组织蛋白, BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司)测定蛋白浓度。 10% SDS-PAGE 分离蛋白, 将蛋白电转至 PVDF 膜。用含 5% 脱脂奶粉的封闭液浸泡 PVDF 膜, 室温摇床封闭 2 h。 PVDF 膜浸泡于一抗(BAK1, 1:2 000; β -actin, 1:5 000, Affinity 公司)孵育液中, 4℃ 孵育过夜。洗去多余一抗, PVDF 膜浸泡于 HRP 标记二抗

(1:50 000, 武汉博士德生物工程有限公司) 孵育液中, 37℃ 摇床孵育 2 h。洗去多余二抗, 显色曝光。使用 BandScan 分析胶片灰度值, 根据目标蛋白和内参条带的灰度值之比计算相对表达量。结果应用 Graph Prism 软件行 *t* 检验分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

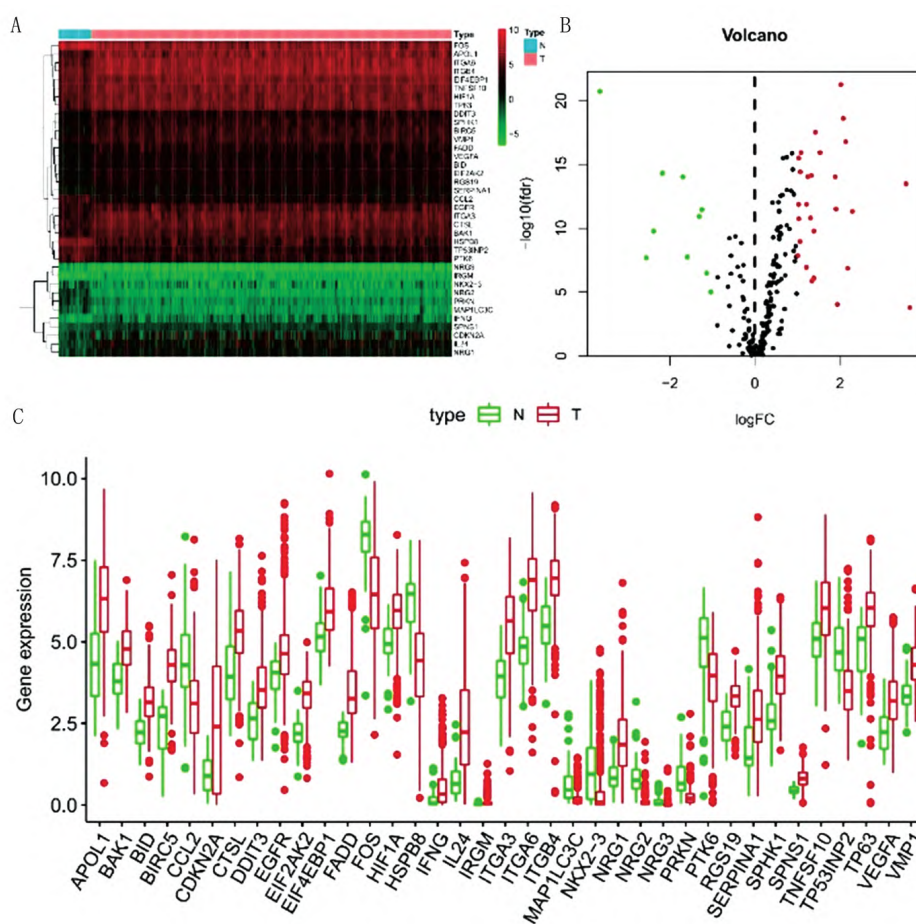
2 结果

2.1 OSCC 中差异表达 ARG 的筛选 在 RNA-seq 数据中筛选出 EIF4EBP1、BAK1、RGS19、HIF1A、CTSL、VMP1、SPNS1、TNFSF10、TP63、BID、VEGFA、SPHK1、EGFR、SERPINA1、DDIT3、EIF2AK2、ITGB4、ITGA3、APOL1、IRGM、BIRC5、FADD、ITGA6、IFNG、NRG1、IL24、CDKN2A 等 27 个上调 ARG 和 NRG2、NRG3、MAP1LC3C、PRKN、HSPB8、CCL2、FOS、TP53INP2、PTK6、NKX2-3 等 10 个下调 ARG ($FDR < 0.05$, $|\log FC| > 1$) (图 1A、B)。箱线图可视化了上述基因在 OSCC

和癌旁样本中的表达(图 1C)。

2.2 差异表达 ARG 的富集分析 差异表达 ARG 的 GO 富集分析表明, 主要涉及自噬相关机制的生物学过程(图 2A)。KEGG 富集分析表明, 主要涉及细胞凋亡及人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV) 和人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 感染等途径(图 2B)。

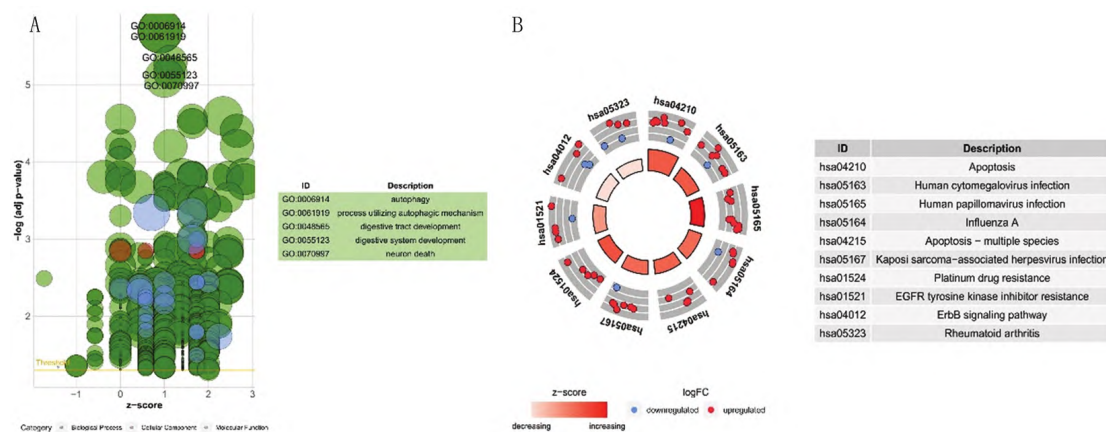
2.3 预后相关差异表达 ARG 的筛选与风险预测模型的构建 合并 OSCC 中差异表达 ARG 和预后数据后行单因素 Cox 分析获得 6 个符合 $P < 0.05$ 的 ARG, 包括 FADD、NKX2-3、ITGA6、CTSL、BAK1、ITGA3 (图 3A)。进一步通过 Lasso 回归分析(图 3B、C) 及多因素 Cox 分析(图 3D) 筛选出 FADD、NKX2-3、BAK1 作为预后相关差异表达 ARG, 用于风险预测模型的构建。即 $RS = (1.5585 \times FADD) + (-0.5578 \times NKX2-3) + (1.5471 \times BAK1)$ 。



注: A、C. 37 个差异表达 ARG 的表达情况; B. 差异表达 ARG 的筛选, 红色为上调, 绿色为下调, 黑色为无差异

图 1 差异表达 ARG 的筛选

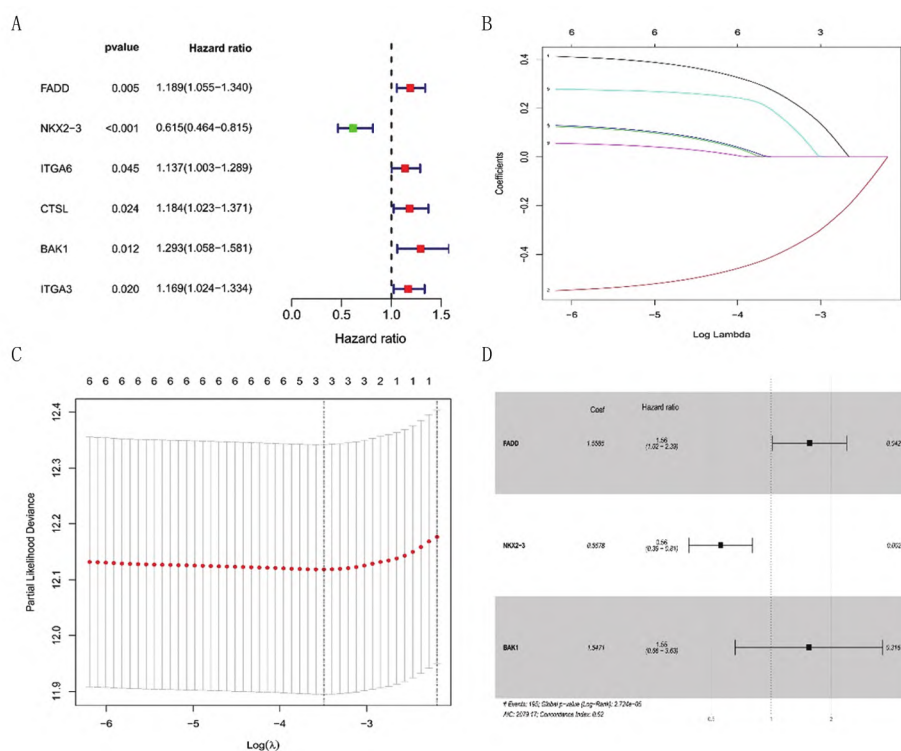
Fig. 1 Screening of ARG for difference expression



注: A. GO 富集分析前 5 位; B. KEGG 富集分析前 10 位

图 2 差异表达 ARG 的富集分析

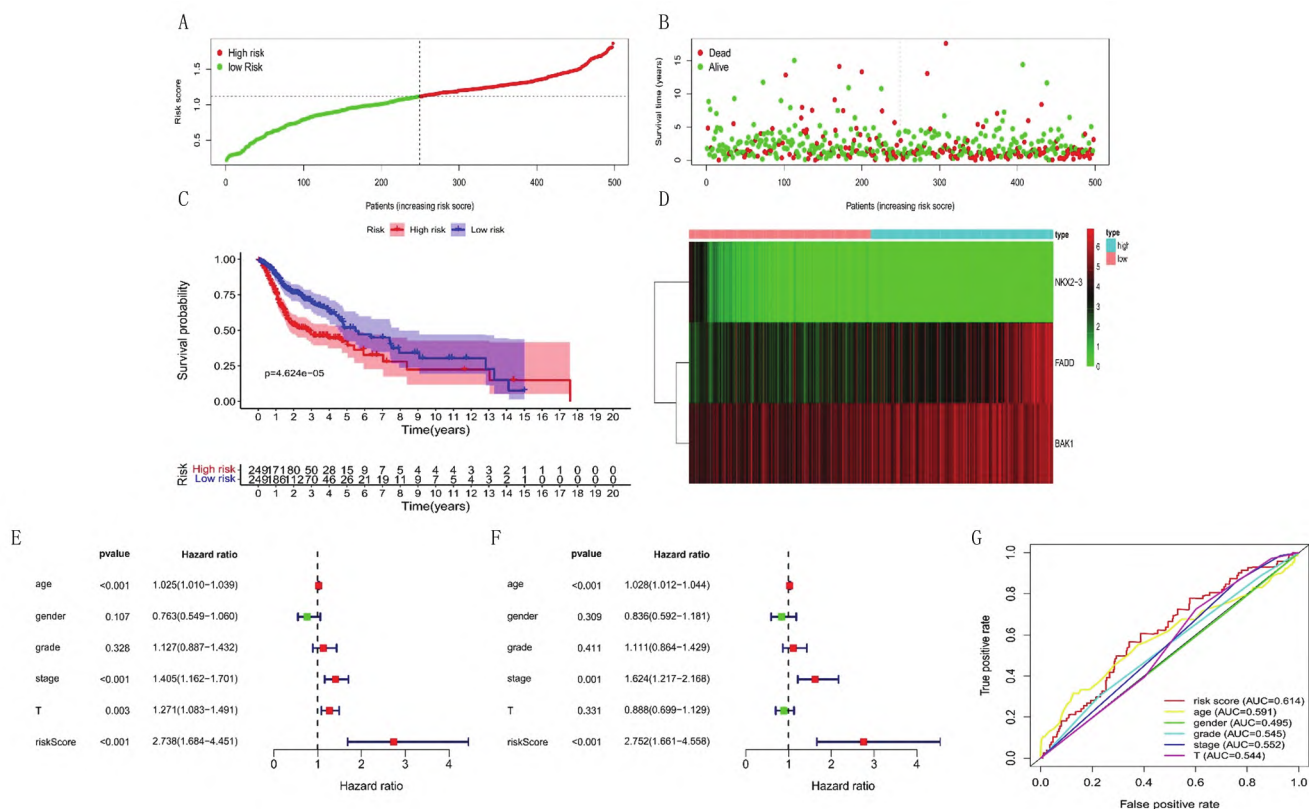
Fig. 2 Enrichment analysis of differential expression ARG



注: A. 单因素 Cox 分析确定 6 个 $P < 0.05$ 的 ARG; B、C. Lasso 回归分析选择最佳参数; D. 多因素 Cox 分析确定 3 个预后相关差异表达的 ARG

2.4 风险预测模型的分析 基于 TCGA 的相关数据显示,以 RS 中位数分布的高、低风险组,见图 4A,组内患者的生存状况及模型内 3 个预后相关差异表达 ARG 的表达情况,见图 4B、D。Kaplan-Meier 生存分析表明,高风险组的 5 年生存率低于低风险组 ($P < 0.001$) (图 4C)。单因素 Cox 分析表明,RS 与患者的

预后显著相关($P < 0.001$) (图 4E); 多因素 Cox 分析表明, RS 可作为 OSCC 患者的独立预后指标($P < 0.001$) (图 4F); ROC 曲线表明, 与包括性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期和 T 分期在内的传统临床病理特征相比, 该预测模型具有较高的诊断优势($AUC = 0.614$) (图 4G)。



注: A. 基于 RS 中位数的高、低风险分组; B. 组内患者的生存状况; C. 高、低风险组的 Kaplan-Meier 生存分析; D. 模型内 ARG 表达情况; E. 模型的单因素 Cox 分析; F. 模型的多因素 Cox 分析; G. 模型的 ROC 曲线分析

图 4 风险预测模型的分析

Fig. 4 Analysis of risk prediction model

2.5 风险预测模型的临床效用 模型与临床病理特征间的相关性分析表明,仅在较高 T 分期(图 5A)和较大年龄(图 5B)患者中可发现模型的 RS 显著增高($P < 0.05$)。

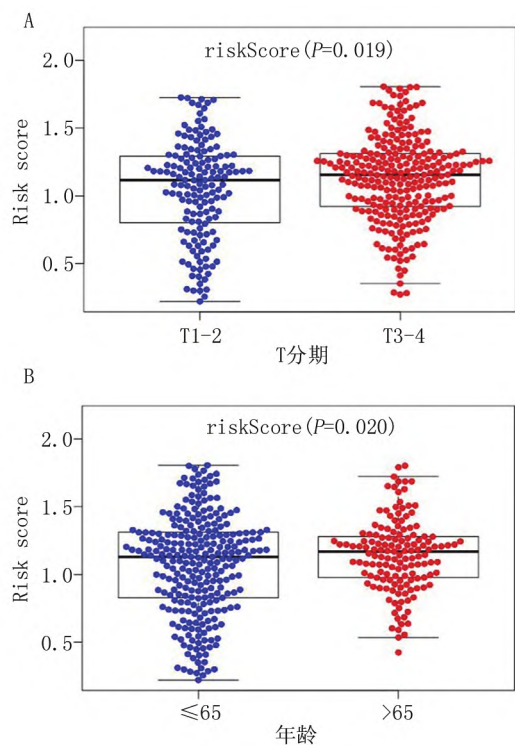
2.6 Western-blot 验证 OSCC 中 BAK1 蛋白的表达 Western-blot 检测结果显示,在 OSCC 癌组织中 BAK1 蛋白的表达高于癌旁组织($t = 3.197, P = 0.033$),见图 6。

3 讨论

自噬在肿瘤形成和癌症治疗中起着复杂且矛盾的作用,在肿瘤发生的早期自噬可通过促进肿瘤坏死以抑制肿瘤生长,而随着肿瘤继续发展自噬却可通过促进血管形成或远处转移等加速肿瘤进展^[5-6]。尽管目前已发现部分 ARG 与 OSCC 的进展相关,但仍缺乏对 ARG 中潜在预后或临床意义的阐明。本研究将 TCGA 数据库中的 OSCC 转录信息和人 ARG 列表进行分析,获得了在 OSCC 中差异表达的 ARG 共 37 个。既往研究表明,自噬抑制后增加的 FOXO3a 可刺激促凋亡基因 BBC3/PUMA 的转录^[7]; HCMV 可通过调控细胞周

期、凋亡、迁移及肿瘤侵袭性和血管生成等参与疾病发展^[8];而 HPV 与头颈部鳞癌(HNSCC)之间存在明显的联系,约有 26% 的 HNSCC 对 HPV 呈阳性,其中 HPV16 为最常检测到的类型^[9]。这与本研究对 37 个差异表达 ARG 的富集分析结果相类似,在 OSCC 中差异表达的 ARG 多涉及自噬相关机制,以及多与细胞凋亡、HCMV 感染和 HPV 感染等途径相关。进一步将上述 ARG 表达数据与预后数据相结合,构建出包含 FADD、NKX2-3、BAK1 的风险预测模型。Kaplan-Meier 生存分析、单因素和多因素 Cox 分析及 ROC 曲线结果表明,该模型具有较准确的生存预测性,与传统临床特征相比该模型还具有较高的预测优势,以及在 T 分期和年龄中可表现出临床效用。可见该模型内的 FADD、NKX2-3、BAK1 可能成为 OSCC 患者潜在的预后生物标志物或治疗靶标。

BAK1 可诱导线粒体外膜通透化以释放凋亡因子从而使细胞发生凋亡,这是细胞凋亡中的关键步骤^[10]。但查阅既往文献尚未发现 OSCC 中 BAK1 的相关研究,因此本研究通过 Western-blot 检测了 BAK1



注: A. 模型与 T 分期的相关性; B. 模型与年龄的相关性

图 5 风险预测模型的临床病理相关性分析

Fig. 5 Clinicopathological correlation analysis of risk prediction model

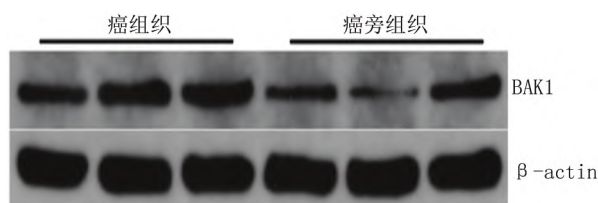


图 6 Western-blot 检测 BAK1 蛋白在 OSCC 中的表达

Fig. 6 Western blot to detect the expression of BAK1 protein in OSCC

蛋白在 OSCC 中的表达,试验结果同数据分析结果一致,验证了 BAK1 在 OSCC 中呈高表达。FADD 位于人 11q13.3 号染色体,而 11q13.3 染色体常被发现在多种癌症中扩增^[11-12]。本研究的数据分析推测表达上调的 FADD 可能是 OSCC 的促进因素,这种推测在以往的研究中均得到了证实^[12-14],其表明了 FADD 在 OSCC 中呈高表达,特别是在免疫组化蛋白中过表达,并且与较高的临床分期及淋巴结转移相关,或可作为有效的预后指标之一。NKX2-3 作为模型中唯一的保护因素,可激活负责细胞分化、迁移和成熟等信号传导途径^[15]。NKX2-3 在口腔、咽腔、鳃弓外胚层和下颌骨

的牙源性上皮中表达,其主要作用是在内皮细胞中表达 MADCAM-1,而 MADCAM-1 可通过结合整合素 47 和 L-选择素在淋巴细胞归巢至黏膜组织中起关键作用^[16]。有研究表明,NKX2-3 可抑制 MAPK 通路来抑制人结肠癌细胞和肝癌细胞的生长^[17]。本研究的数据分析推测高表达的 NKX2-3 可能是 OSCC 进展的抑制因素,但目前仅有研究通过 qRT-PCR 和免疫组化验证了其在 OSCC 中呈低表达^[18],具体作用机制尚待进一步阐明。

综上所述,本研究通过对 TCGA 数据库中 OSCC 相关的 ARG 转录信息及临床病理特征和预后数据进行分析,筛选出 FADD、NKX2-3、BAK1 等 3 个与预后相关差异表达 ARG,构建的风险预测模型可有效评估 OSCC 患者的预后。虽研究尚存在如模型需在其他队列中进行验证及需实验阐明具体调控机制等局限性,但本研究的数据可为未来临床中对不同风险的 OSCC 患者实现个体化诊疗提供新的思路。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王锦航: 实施研究过程,分析试验数据,论文撰写; 彭士雄: 分析试验数据,论文撰写; 赵建广: 资料搜集整理,分析试验数据; 陈彦平: 提出研究思路,论文修改; 崔子峰: 设计研究方案,论文审核

参考文献

- [1] Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis [J]. F1000Res, 2020, 9: 229. DOI: 10.12688/f1000research.22941.1.
- [2] Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term survival in head and neck cancer: Impact of site, stage, smoking, and human papilloma-virus status [J]. Laryngoscope, 2019, 129 (11): 2506-2513. DOI: 10.1002/lary.27807.
- [3] 彭霞,方聪聪,徐宇明,等. 铁死亡与自噬在疾病中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (12): 1284-1287, 1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.023.
- [4] Peng X, Fang CC, Xu YM, et al. Research progress of iron death and autophagy in diseases [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18 (12): 1284-1287, 1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.023.
- [5] Zhu XG, Chudnovskiy A, Baudrier L, et al. Functional genomics in vivo reveal metabolic dependencies of pancreatic cancer cells [J]. Cell Metab, 2021, 33 (1): 211-221. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.017.
- [6] Kenific CM, Thorburn A, Debnath J. Autophagy and metastasis: Another double-edged sword [J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22 (2): 241-245. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.10.008.
- [7] Poillet-Perez L, White E. Role of tumor and host autophagy in cancer metabolism [J]. Genes Dev, 2019, 33 (11-12): 610-619. DOI: 10.

- 1101/gad.325514.119.
- [7] Fitzwalter BE, Towers CG, Sullivan KD, et al. Autophagy inhibition mediates apoptosis sensitization in cancer therapy by relieving FOXO3a turnover [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5) : 555-565. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.02.014.
- [8] Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous [J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 39: 49-59. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.08.003.
- [9] Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers [J]. *Viruses*, 2019, 11(10) : 922. DOI: 10.3390/v11100922.
- [10] Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, et al. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(9) : jcs236943. DOI: 10.1242/jcs.236943.
- [11] Marín-Rubio JL, Vela-Martín L, Fernández-Piqueras J, et al. FADD in cancer: mechanisms of altered expression and function, and clinical implications [J]. *Cancers*, 2019, 11(10) : 1462. DOI: 10.3390/cancers11101462.
- [12] Eytan DF, Snow GE, Carlson S, et al. SMAC mimetic birinapant plus radiation eradicates human head and neck cancers with genomic amplifications of cell death genes FADD and BIRC2 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18) : 5442-5454. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3317.
- [13] González-Moles MA, Ayén A, González-Ruiz I, et al. Prognostic and clinicopathological significance of FADD upregulation in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2020, 12(9) : 2393. DOI: 10.3390/cancers12092393.
- [14] 周鸣飞. 二甲双胍在口腔癌中的应用及研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3) : 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
- Zhou MF. Application and research progress of metformin in oral cancer [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(3) : 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
- [15] Vojkovics D, Kellermayer Z, Kajtár B, et al. Nkx2-3-A slippery slope from development through inflammation toward hematopoietic malignancies [J]. *Biomark Insights*, 2018, 13: 1177271918757480. DOI: 10.1177/1177271918757480.
- [16] Biben C, Wang CC, Harvey RP. NK-2 class homeobox genes and pharyngeal/oral patterning: Nkx2-3 is required for salivary gland and tooth morphogenesis [J]. *Int J Dev Biol*, 2002, 46(4) : 415-422.
- [17] 冯滢滢, 郭靖, 刘家宏, 等. 人抑癌基因 NKX2-3 真核表达载体的构建及其对肿瘤细胞生长的作用 [J]. *生物技术通讯*, 2015, 26(4) : 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
- Feng YY, Guo J, Liu JH, et al. Construction of eukaryotic expression vector of human tumor suppressor gene NKX2-3 and its effect on tumor cell growth [J]. *Letters in Biotechnology*, 2015, 26(4) : 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
- [18] Zhu L, Yan D, Chen Y, et al. The identification of autophagy-related genes in the prognosis of oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(8) : 1659-1667. DOI: 10.1111/odi.13492.
- (收稿日期: 2022 - 08 - 05)
-
- (上接 53 页)
- [8] Zhang D, Yang Y, Liang C, et al. poFUT1 promotes uterine angiogenesis and vascular remodeling via enhancing the O-fucosylation on uPA [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(10) : 775. DOI: 10.1038/s41419-019-2005-3.
- [9] Li X, Buckley B, Stoleto K, et al. Roles of the Na/H exchanger isoform 1 and urokinase in prostate cancer cell migration and invasion [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(24) : 13263. DOI: 10.3390/ijms222413263.
- [10] Moirangthem A, Bondhopadhyay B, Mukherjee M, et al. Simultaneous knockdown of uPA and MMP9 can reduce breast cancer progression by increasing cell-cell adhesion and modulating EMT genes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21903. DOI: 10.1038/srep21903.
- [11] Zhang C, Zhang G, Sun N, et al. An individualized immune signature of pretreatment biopsies predicts pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy and outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1) : 182. DOI: 10.1038/s41392-020-00221-8.
- [12] Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, et al. The urokinase plasminogen activator system: A target for anti-cancer therapy [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2009, 9(1) : 32-71. DOI: 10.2174/156800909787314002.
- [13] Su S, Lin C, Yang W, et al. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies [J]. *Expert Opinion On Therapeutic Targets*, 2016, 20(5) : 551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260.
- [14] 何雯婷. lncRNA_LINC00200 在胃癌进展中的作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [15] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression [J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11(7) : 805-823. DOI: 10.1002/1878-0261.12095.
- [16] Wang H, Lin Y, Hsu C, et al. Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8 [J]. *Theranostics*, 2019, 9(24) : 7168-7183. DOI: 10.7150/thno.36830.
- (收稿日期: 2022 - 08 - 12)