

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.012

论著 · 临床

非小细胞肺癌组织 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床意义

陈丽萍, 项保利, 王布, 姬泽萱, 郭志青, 赵建清



基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2022067)

作者单位: 075000 河北张家口, 河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 陈丽萍, E-mail: zjkyfy84@126.com

【摘要】目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 EMSY 转录抑制因子(EMSY)、p53 诱导的死亡结构域蛋白 1(PIDD)表达与同源重组修复基因表达的相关性及临床意义。**方法** 选择 2022 年 1 月—2023 年 4 月河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科诊治 NSCLC 患者 80 例。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织及癌旁组织中 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因人乳腺癌易感基因 1(BRCA1)、切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)、核糖核苷酸还原酶亚单位 1(RRM1)表达。Pearson 相关分析 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因表达的相关性;分析 EMSY、PIDD 表达与 NSCLC 临床病理相关参数的关系及在 NSCLC 诊断中的价值。**结果** NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD、BRCA1、ERCC1、RRM1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($t/P=30.176/<0.001, 27.821/<0.001, 25.075/<0.001, 16.680/<0.001, 25.610/<0.001$)。NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD mRNA 与 BRCA1、ERCC1、RRM1 mRNA 表达均呈正相关($r/P=0.654/<0.001, 0.712/<0.001, 0.584/<0.001; 0.724/<0.001, 0.661/<0.001, 0.563/<0.001$)。低分化程度、有淋巴结转移及 TNM 分期Ⅲ期 NSCLC 癌组织 EMSY、PIDD mRNA 表达分别显著高于高中分化程度、无淋巴结转移及 TNM 分期 I~II 期 NSCLC 癌组织($t/P=13.693/<0.001, 13.380/<0.001, 12.197/<0.001; 10.289/<0.001, 11.130/<0.001, 9.405/<0.001$)。EMSY、PIDD mRNA 及两项联合诊断 NSCLC 的 AUC 分别为 0.834、0.802、0.906, 两项联合诊断的 AUC 大于单一指标($Z=4.751, 5.257, P$ 均 <0.001)。**结论** EMSY、PIDD 在 NSCLC 癌组织中表达升高, 与同源重组修复基因表达及不良临床病理特征有关, 两者联合有助于 NSCLC 的诊断。

【关键词】 非小细胞肺癌; EMSY; p53 诱导的死亡结构域蛋白 1; 同源重组修复基因; 诊断**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The correlation and clinical significance of EMSY and PIDD expression with homologous recombination repair genes in non-small cell lung cancer tissue Chen Liping, Xiang Baoli, Wang Bu, Ji Zexuan, Guo Zhiqing, Zhao Jianqing. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Chen Liping, E-mail: zjkyfy84@126.com

Funding program: Hebei Medical Applicable Technology Tracking Project (GZ2022067)

【Abstract】 Objective To study the correlation and clinical significance between the expression of EMSY transcription inhibitor (EMSY), p53 induced death domain protein 1 (PIDD), and homologous recombination repair genes in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. Method Eighty patients with NSCLC were treated by the Respiratory and Critical Care Medicine Department of the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2022 to April 2023. Real time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of EMSY, PIDD and homologous recombination repair gene human breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1), excision repair cross complementary gene 1 (ERCC1), ribonucleotide reductase subunit 1 (RRM1) in cancer tissues and adjacent tissues. Pearson correlation analysis of the correlation between EMSY, PIDD expression and homologous recombination repair gene expression; Analyze the relationship between EMSY, PIDD expression and clinical pathological parameters related to NSCLC, and their value in the diagnosis of NSCLC. **Results**

The relative expression levels of EMSY, PIDD, BRCA1, ERCC1, and RRM1 mRNA in NSCLC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($t/P=30.176/<0.001, 27.821/<0.001, 25.075/<0.001, 16.680/<0.001, 25.610/<0.001$). The expression of EMSY and PIDD mRNA in NSCLC cancer tissue is positively correlated with BRCA1, ERCC1, and RRM1 mRNA ($r/$

$P=0.654/<0.001, 0.712/<0.001, 0.584/<0.001; 0.724/<0.001, 0.661/<0.001, 0.563/<0.001$). The expression of EMSY and PIDD mRNA in low differentiation, lymph node metastasis, and TNM stage III NSCLC cancer tissues was higher than that in high differentiation, no lymph node metastasis, and TNM stage I-II NSCLC cancer tissues ($tP=13.693/<0.001, 13.380/<0.001, 12.197/<0.001; 10.289/<0.001, 11.130/<0.001, 9.405/<0.001$). The AUC of EMSY, PIDD mRNA, and two combined diagnoses for NSCLC were 0.834, 0.802, and 0.906, respectively. The AUC of the two combined diagnoses was greater than that of a single indicator ($Z=4.751, 5.257, P<0.001$). **Conclusion** The increased expression of EMSY and PIDD in NSCLC cancer tissue is related to the expression of homologous recombination repair genes and adverse clinical and pathological features. The combination of the two is helpful for the diagnosis of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; EMSY; P53 induced death domain protein 1; Homologous recombination repair gene; Diagnosis

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤,每年新发 209 万例,死亡 176 万例^[1]。肺癌中约 85% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 主要以手术为主的综合治疗,但治疗效果并不理想,病死率无明显改善^[2]。EMSY 转录抑制因子(EMSY transcriptional repressor, EMSY)是定位于 DNA 损伤部位的核蛋白,能结合乳腺癌易感基因 2,诱导肿瘤基因组不稳定,促进卵巢癌等肿瘤发生发展^[3-4]。p53 诱导的死亡结构域蛋白 1(p53-induced death domain protein 1, PIDD)富含亮氨酸的重复序列和死亡结构域,在细胞死亡信号传导中起衔接蛋白的作用^[5]。研究发现,PIDD 表达通过增强核因子 κ B 的 SUMO 化修饰,增强核因子 κ B 的活化,抑制 DNA 损伤后的肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤恶性进展^[6]。同源重组修复是 DNA 损伤后重要修复方式,其表达失调会导致驱动基因差错积累、肿瘤进展及放疗抵抗的形成^[7]。本研究通过检测 NSCLC 中 EMSY、PIDD 表达,探讨两者与同源重组修复基因表达及临床病理特征的关系,分析两者的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2022 年 1 月—2023 年 4 月河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科诊治 NSCLC 患者 80 例。男 42 例,女 38 例,年龄 34~78 (64.27±6.29)岁;病程 3~36 (8.17±3.58)d;均无明显诱因及家族史;合并症:高血压 22 例,糖尿病 7 例;吸烟史 30 例;病理类型:腺癌 48 例,鳞癌 32 例;肿瘤最大径≤3 cm 55 例,>3 cm 25 例;TNM 分期:I~II 期 54 例,III 期 26 例;肿瘤分化程度:高中分化 47 例,低分化 33 例;合并淋巴结转移 28 例。本研究经医院伦理委员会审核批准通过(K2022104),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经病理组织学检查确诊为 NSCLC;②患者既往无放化疗及免疫治疗

等抗肿瘤治疗;③病例临床及病理资料完整。(2)排除标准:①合并心、肝、肺等脏器异常;②有其他恶性肿瘤病史;③有肺结核、免疫系统疾病或其他严重感染。

1.3 观测指标与方法 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因:术中留取 NSCLC 癌和癌旁组织(距癌组织>2 cm,病理证实为正常组织),于液氮中研磨,离心取上清。应用组织 RNA 提取试剂盒(购自北京索莱宝公司,货号 R1240)提取组织总 RNA,应用反转录试剂盒(购自北京索莱宝公司,货号 RP1105)将总 RNA 反转录为 cDNA。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测组织中 EMSY、PIDD 及同源重组修复基因乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementing gene 1, ERCC1)、核糖核苷酸还原酶亚单位 1(ribonucleotide reductase catalytic subunit M1, RRM1)。实时荧光定量 PCR 试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 SR1110。实时荧光定量 PCR 仪器购自美国 ABI 公司,型号 ABI 7500。引物由上海生工科技公司设计合成。引物序列见表 1。反应条件:94℃ 5 min,94℃ 30 s,58℃ 34 s,72℃ 30 s,共 40 个循环。反应总体积共 20 μ l,包括 2 \times SYBR Premix Es Taq 10 μ l,上游、下游引物各 1 μ l, cDNA 1 μ l 和 ddH₂O 7 μ l。以 GAPDH 为内参,采用相对比率 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法处理试验数据。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用卡方检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),分析 EMSY、PIDD 对 NSCLC 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD 及同源重组修复

基因的表达 NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD、BRCA1、ERCC1、RRM1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 1 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因引物序列

Tab.1 EMSY and PIDD expression and homologous recombination repair gene primer sequences

基因	上游	下游
EMSY	5'-TCAGAGGATTCGGACG-CAG-3'	5'-GTGAGTGCTCAGACGC-AAGAA-3'
PIDD	5'-GAGCCTCGTCGAGTCTC-CAT-3'	5'-GGCCAGTACAACAGG-TGC-3'
BRCA1	5'-CTCACCCACCTGTACGC-AC-3'	5'-CAGAGCGATGAGGTT-ACAC-3'
ERCC1	5'-CGAACTGGACAGACAT-ACAGTG-3'	5'-CTGAGGATGTCTGGTTG-TGGT-3'
RRM1	5'-TGTGACAAGGATTATG-TGAGCC-3'	5'-TGAGCCCTCAGATATGA-CCTG-3'
GAPDH	5'-TCAGGCTGTGACATA-GAAACC-3'	5'-GCTGTATACGAGTCTGG-CACT-3'

2.2 NSCLC 中 EMSY、PIDD 与同源重组修复基因表达的相关性 NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD mRNA 与 BRCA1、ERCC1、RRM1 mRNA 表达均呈正相关($P < 0.01$),见表 3。

表 2 NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD 及同源重组修复基因的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of expression of EMSY, PIDD, and homologous recombination repair genes in NSCLC cancer tissue

类别	例数	EMSY mRNA	PIDD mRNA	BRCA1 mRNA	ERCC1 mRNA	RRM1 mRNA
癌旁组织	80	0.62±0.16	1.18±0.27	1.24±0.33	1.05±0.31	1.18±0.34
癌组织	80	1.98±0.37	3.17±0.58	2.85±0.47	2.26±0.57	2.64±0.38
<i>t</i> 值		30.176	27.821	25.075	16.680	25.610
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 癌组织中 EMSY、PIDD mRNA 表达在不同 NSCLC 临床病理特征中的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of EMSY and PIDD mRNA expression in different clinical and pathological characteristics of NSCLC in cancer tissues

参数	例数	EMSY mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	PIDD mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	42	2.04±0.39	1.544	0.127	3.23±0.60	0.999	0.321
	女	38	1.91±0.36			3.10±0.56		
年龄(岁)	≤60	36	1.92±0.41	1.295	0.199	3.11±0.61	0.847	0.399
	>60	44	2.03±0.35			3.22±0.55		
病理类型	腺癌	48	1.93±0.34	1.488	0.141	3.14±0.64	0.589	0.558
	鳞癌	32	2.06±0.44			3.22±0.52		
肿瘤最大径(cm)	≤3	55	1.94±0.35	1.432	0.156	3.14±0.55	0.724	0.471
	>3	25	2.07±0.43			3.24±0.62		
肿瘤分化程度	高中分化	47	1.51±0.39	13.693	<0.001	2.60±0.63	10.289	<0.001
	低分化	33	2.65±0.33			3.98±0.56		
TNM 分期	I~II 期	54	1.55±0.44	13.380	<0.001	2.64±0.65	11.130	<0.001
	III 期	26	2.87±0.35			4.25±0.50		
淋巴结转移	有	28	2.69±0.32	12.197	<0.001	4.02±0.52	9.405	<0.001
	无	52	1.60±0.41			2.71±0.63		

表 3 NSCLC 癌组织中 EMSY、PIDD mRNA 与同源重组修复基因的相关性

Tab.3 Correlation between EMSY, PIDD mRNA and homologous recombination repair genes in NSCLC cancer tissue

参数	EMSY mRNA		PIDD mRNA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BRCA1 mRNA	0.654	<0.001	0.724	<0.001
ERCC1 mRNA	0.712	<0.001	0.661	<0.001
RRM1 mRNA	0.584	<0.001	0.563	<0.001

2.3 NSCLC 中 EMSY、PIDD 表达在不同临床病理特征中差异比较 低分化程度、有淋巴结转移及 TNM 分期 III 期 NSCLC 癌组织 EMSY、PIDD mRNA 表达分别高于高中分化程度、无淋巴结转移及 TNM 分期 I~II 期 NSCLC 癌组织,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.4 EMSY、PIDD mRNA 表达对 NSCLC 的诊断价值 绘制 EMSY、PIDD mRNA 及两项联合诊断 NSCLC 价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:EMSY、PIDD mRNA 及两项联合诊断 NSCLC 的 AUC 分别为 0.834、0.802、0.906,两项联合诊断 NSCLC 的 AUC 大于 EMSY、PIDD mRNA 单一诊断($Z = 4.751$ 、 5.257 , P 均<0.001),见表 5、图 1。

表 5 EMSY、PIDD mRNA 诊断 NSCLC 的价值比较

Tab.5 Comparison of the diagnostic value of EMSY and PIDD mRNA in NSCLC

指 标	最佳截断值	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	约登指数
EMSY mRNA	1.78	0.834(0.796~0.883)	0.684	0.850	0.534
PIDD mRNA	2.95	0.802(0.780~0.856)	0.691	0.881	0.572
两项联合		0.906(0.867~0.952)	0.871	0.802	0.673

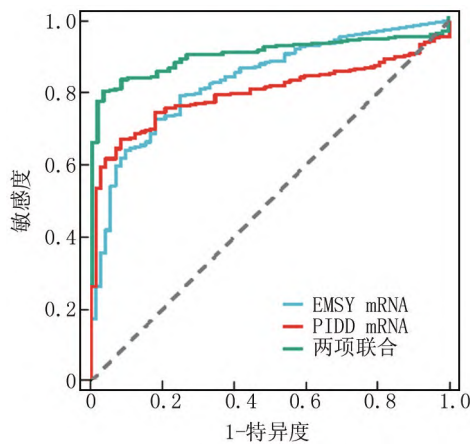


图 1 EMSY、PIDD mRNA 诊断 NSCLC 的价值 ROC 曲线分析
Fig.1 ROC curve analysis of the diagnostic value of EMSY and PIDD mRNA for NSCLC

3 讨论

NSCLC 是肺癌最常见的类型,目前 NSCLC 的治疗包括手术、辅助放化疗等,特别是近年来靶向治疗及免疫治疗取得了巨大突破,但其仅限于部分具有特定驱动基因突变的患者。部分 NSCLC 患者存在放化疗抵抗或治疗一段时间后形成耐药性,均可导致术后肿瘤复发和转移,进而导致患者不良预后。深入研究 NSCLC 癌变机制对于 NSCLC 临床诊治意义重大。

同源重组修复是真核细胞内一种 DNA 双链断裂的修复方式,可在电离辐射、抗癌化疗药物及遗传毒性药物等损害过程中产生,DNA 双链得不到修复,可导致染色体断裂和细胞死亡。BRCA1 主要参与核苷酸剪切修复和同源重组修复。ERCC1 是核苷酸剪切修复家族成员,与 XPF 形成异源二聚体,在 DNA 单链受损处的 5' 端进行剪切而发挥功能。RRM1 是核苷酸还原酶调节 M1 亚单位,当 ERCC1 将 DNA 链中受损的部分切除后,DNA 链上留下的空缺由 RRM1 提供的核苷酸来填补。本研究中,NSCLC 中同源重组修复基因表达升高,与既往研究中免疫组化的结果一致^[8],表明 NSCLC 中存在同源重组修复基因表达失常。

NSCLC 中同源重组修复基因的表达异常升高可引起断裂的 DNA 双链不恰当修复,导致染色体缺失、重排、转位及倒置,导致肿瘤的发生。另外,同源重组修复基因的表达异常升高能够增强肿瘤对放化疗等辅助治疗的抵抗性,导致不良预后^[9]。

EMSY 也称为 C11orf30,基因定位于人类染色体 11q13.5,编码蛋白能够结合乳腺癌中 BRCA2 并使其失活,导致 DNA 损伤后不能及时修复,导致肿瘤发生^[10]。本研究中,NSCLC 癌组织中 EMSY 表达升高,提示 EMSY 可能参与 NSCLC 的肿瘤发生。EMSY 作为一种原癌基因,在卵巢癌中均存在 EMSY 基因启动子序列的单核苷酸性位点的突变现象,导致 EMSY 基因表达上调,降低对紫杉醇化疗的敏感性^[11]。另有研究表明,Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 能够泛素化修饰 EMSY,促进 EMSY 蛋白经泛素蛋白酶体途径降解,而 NSCLC 中 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 基因突变导致 EMSY 蛋白稳定性增加,导致 EMSY 表达水平升高^[12]。本研究中,NSCLC 中 EMSY 的表达与不良临床病理特征有关,提示 EMSY 促进 NSCLC 的肿瘤进展。分析其机制,NSCLC 中 EMSY 的表达上调能够促进 BRCAness 表型的形成,肿瘤同源重组修复功能缺陷导致高肿瘤突变负荷,促进肿瘤细胞的恶性增殖和侵袭转移^[12-13]。此外,EMSY 作为染色质重塑复合体的重要组成成分,其过度表达能够抑制干扰素刺激基因的表达,抑制 I 型干扰素反应及先天免疫信号通路的传导,促进了肿瘤细胞的免疫逃避^[12, 14]。本研究发现,NSCLC 中 EMSY 与同源重组修复基因表达有关,提示 EMSY 能影响 NSCLC 中同源重组修复基因的表达。研究表明,EMSY 能参与 NRC 相互作用因子 1 染色质重塑复合体的形成,促进组蛋白 H3 的去甲基化,在转录水平上调 BRCA1、ERCC1、RRM1 等同源重组修复基因的表达^[15]。而 BRCA1、ERCC1、RRM1 等同源重组修复基因的表达上调能够增强 NSCLC 肿瘤细胞对放化疗治疗的抵抗性,降低放化疗治疗的疗效,导致患者不良预后^[7]。因此,NSCLC 中 EMSY 促进肿瘤的发生发展,以 EMSY 为靶点的治疗可能是潜在的 NSCLC 新的治疗方案。

PIDD 是依赖于 p53 的效应因子,在细胞核中以 SUMO 化修饰方式激活,并活化核因子 κB,启动下游基因的转录,发挥促进恶性肿瘤发生发展的生物学作用^[16]。本研究中,NSCLC 中 PIDD 表达升高,与不良临床病理特征有关,提示 PIDD 参与 NSCLC 肿瘤发生发展。PIDD 作为一种分子开关,其表达及功能受伴侣

分子的影响。研究发现,受体相互作用蛋白 1 结合于 PIDD 基因,促进 PIDD 基因的表达,PIDD 能够抑制天冬氨酸蛋白酶 2,抑制 p53 的细胞周期阻滞效应,激活下游核因子 κ B 通路,促进肿瘤恶性增殖^[17]。有学者报道,在 NSCLC 中,PIDD 能够增强 Kelch 样环氧氯丙胺相关蛋白 1 与核因子 E2 相关因子 2 相互作用,减少核因子 E2 相关因子 2 的泛素蛋白酶体途径降解,上调成纤维生长因子 21 的表达,导致肿瘤细胞侵袭能力增强^[18]。本研究中,NSCLC 中 PIDD 与同源重组修复基因表达有关,提示 PIDD 能影响 NSCLC 的同源重组修复过程。研究表明,PIDD 能够与 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基相互作用,促进其募集到停滞的复制叉,激活 ATR 信号通路,上调同源重组修复基因表达,维持细胞在放化疗等应激条件下的细胞存活^[19-20]。另外,PIDD 可通过促进肿瘤中同源重组过程,增强 DNA 损伤修复能力,但不完整的 DNA 损伤修复导致肿瘤积累 DNA 损伤,促进肿瘤逃逸免疫监视,导致肿瘤增殖和转移^[21-23]。本研究进一步分析发现,EMSY、PIDD mRNA 联合检测对 NSCLC 具有较高的诊断价值,诊断的敏感度和特异度分别为 0.871,0.802,具有潜在的临床应用价值。

综上所述,EMSY、PIDD 在 NSCLC 癌组织中表达升高,与肿瘤分化程度、淋巴结转移及肿瘤 TNM 分期有关,均参与 NSCLC 的肿瘤进展。NSCLC 中 EMSY、PIDD 表达可能通过促进同源重组修复基因表达,干扰肿瘤 DNA 损伤修复过程,是潜在的 NSCLC 肿瘤治疗靶点。临床医师可根据 EMSY、PIDD 的表达,评估 NSCLC 肿瘤恶性程度,指导临床诊治,以改善患者预后。但本研究也存在不足,样本量有限,未能深入研究 EMSY、PIDD 调控同源重组修复基因表达的机制,有待今后进行深入探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈丽萍:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;项保利、王布:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;姬泽莹:实施研究过程,资料搜集整理;郭志青:进行统计学分析;赵建清:课题设计,论文修改

参考文献

Huang X, Wei DD, Wang Y, et al. The expression levels and clinical

significance of miR-454-3p and CPEB1 mRNA in non-small cell lung cancer tissue[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (9): 909-913. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.010.

- [3] 黄浩,岳红梅,雷文涛,等. EMSY 基因在非小细胞肺癌细胞免疫逃逸中的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(33): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.33.021.
Huang H, Yue HM, Lei WT, et al. Research progress on the mechanism of EMSY gene in immune escape of non-small cell lung cancer cells[J]. Shandong Pharmaceutical, 2022, 62 (33): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.33.021.
- [4] 佟春艳,柳春韬,王学慧,等. EMSY 基因表达水平和多态性与早期卵巢上皮癌患者预后的关系研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2019.02.008.
Tong CY, Liu CT, Wang XH, et al. The relationship between the expression level and polymorphism of EMSY gene and the prognosis of early ovarian epithelial cancer patients[J]. Journal Of International Obstetrics And Gynecology, 2019, 46(2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2019.02.008.
- [5] 李蒙,何地芹,曹自为,等. 丹参多酚酸介导 PIDD 通路改善大鼠缺血性脑损伤的机制研究[J]. 东南国防医药, 2022, 24(3): 225-229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.001.
Li M, He DQ, Cao ZW, et al. The mechanism of salvia miltiorrhiza polyphenolic acid mediated PIDD pathway in improving ischemic brain injury in rats[J]. Southeast National Defense Medicine, 2022, 24 (3): 225-229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.001.
- [6] Lin YF, Shih HY, Shang ZF, et al. PIDD mediates the association of DNA-PKcs and ATR at stalled replication forks to facilitate the ATR signaling pathway[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(4): 1847-1859. DOI: 10.1093/nar/gkx1298.
- [7] Hariharasudhan G, Jeong SY, Kim MJ, et al. TOPORS-mediated RAD51 SUMOylation facilitates homologous recombination repair[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(3): 1501-1516. DOI: 10.1093/nar/gkac009.
- [8] 杨明,邢坤,袁五营,等. 非小细胞肺癌组织错配切除修复蛋白 1、核苷酸还原酶 M1 和乳腺癌易感基因 1 的表达与预后的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.05.012.
Yang M, Xing K, Yuan WY, et al. The relationship between the expression of mismatch excision repair protein 1, nucleotide reductase M1 and breast cancer susceptibility gene 1 in non-small cell lung cancer and prognosis[J]. Journal of Practical Hospital Clinical Practice, 2021, 18 (5): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.05.012.
- [9] Zhou Z, Ding Z, Yuan J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) can predict the therapeutic outcomes of immunoneoadjuvant therapy in NSCLC patients[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 62-68. DOI: 10.1186/s13045-022-01283-7.
- [10] Hollis RL, Churchman M, Michie CO, et al. High EMSY expression defines a BRCA-like subgroup of high-grade serous ovarian carcinoma with prolonged survival and hypersensitivity to platinum

- [J].Cancer,2019,125(16):2772-2781.DOI:10.1002/encr.32079.
- [11] Dansonka-Mieszkowska A,Szafron LM,Moes-Sosnowska J,et al.Clinical importance of the EMSY gene expression and polymorphisms in ovarian cancer[J].Oncotarget,2018,9(25):17735-17755.DOI:10.18632/oncotarget.24878.
- [12] Marzio A,Kurz E,Sahni JM,et al.EMSY inhibits homologous recombination repair and the interferon response, promoting lung cancer immune evasion[J].Cell,2022,185(1):169-183.DOI:10.1016/j.cell.2021.12.005.
- [13] Jelinic P,Eccles LA,Tseng J,et al.The EMSY threonine 207 phospho-site is required for EMSY driven suppression of DNA damage repair[J].Oncotarget,2017,8(8):13792-13804.DOI:10.18632/oncotarget.14637.
- [14] Weberpals JI,Pugh TJ,Marco-Casanova P,et al.Tumor genomic, transcriptomic, and immune profiling characterizes differential response to first-line platinum chemotherapy in high grade serous ovarian cancer[J].Cancer Med,2021,10(9):3045-3058.DOI:10.1002/cam4.3831.
- [15] Kim HJ,Moon SJ,Kim JH.Mechanistic insights into the dual role of CCAR2/DBC1 in cancer[J].Exp Mol Med,2023,55(8):1691-1701.DOI:10.1038/s12276-023-01058-1.
- [16] Liu PH,Shah RB,Li Y,et al.An IRAK1-PIN1 signalling axis drives intrinsic tumour resistance to radiation therapy[J].Nat Cell Biol,2019,21(2):203-213.DOI:10.1038/s41556-018-0260-7.
- [17] Weiler ES,Szabo TG,Garcia-Carpio I,et al.PIDD1 in cell cycle control,sterile inflammation and cell death[J].Biochem Soc Trans,2022,50(2):813-824.DOI:10.1042/BST20211186.
- [18] Ji L,Zhang R,Chen J,et al.PIDD interaction with KEAP1 as a new mutation-independent mechanism to promote NRF2 stabilization and chemoresistance in NSCLC[J].Sci Rep,2019,9(1):12437.DOI:10.1038/s41598-019-48763-4.
- [19] Lin YF,Shih HY,Shang ZF,et al.PIDD mediates the association of DNA-PKcs and ATR at stalled replication forks to facilitate the ATR signaling pathway[J].Nucleic Acids Res,2018,46(4):1847-1859.DOI:10.1093/nar/gkx1298.
- [20] 张雅静,马骏,梁欢,等.吗啡联合厄洛替尼对肺腺癌裸鼠成瘤的抑制作用及机制[J].疑难病杂志,2019,18(1):76-79.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.018.
- [21] Liu PH,Shah RB,Li Y,et al.An IRAK1-PIN1 signalling axis drives intrinsic tumour resistance to radiation therapy[J].Nat Cell Biol,2019,21(2):203-213.DOI:10.1038/s41556-018-0260-7.
- [22] 卢子龙.免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(3):311-316.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.022.
- [23] Shi Z,Shen J,Qiu J,et al.CXCL10 potentiates immune checkpoint blockade therapy in homologous recombination-deficient tumors[J].Theranostics,2021,11(15):7175-7187.DOI:10.7150/thno.59056.
- (收稿日期:2023-08-17)

(上接 185 页)

- Wu XC.Correlation between glycolipid metabolism and serum level of FGF-21 and E-FABP in patients with polycystic ovary syndrome[J].Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine,2020,22(3):155-157.DOI:10.3969/j.issn.1671-2587.2020.03.021.
- [18] Tanabe J,Ogura Y,Kosaki K,et al.Relationship between urinary liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) and sarcopenia in spontaneously diabetic torii fatty rats[J].J Diabetes Res,2020,13(1):1-13.DOI:10.1155/2020/7614035.
- [19] 张茜,王战建,周亚茹,等.2022 版《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》专家解读[J].疑难病杂志,2022,21(5):445-449.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.001.
- [20] 刘建丽,刘力铭,厉红,等.血清 galectin-3,S-endoglin 水平与 1 型糖尿病儿童糖代谢紊乱及微血管并发症的相关性分析[J].疑难病杂志,2022,21(9):966-970.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.015.
- Liu JL,Liu LM,Li H,et al.Correlation analysis of serum galectin-3 and S-endoglin levels with glucose metabolism disorders and microvascular complications in children with type 1 diabetes[J].Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases,2022,21(9):966-970.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.015.
- [21] 哈尼克孜·阿不都艾尼,沙依拉·海米提,艾合买提江·吐乎提,等.糖尿病前期患者 CTRPs,HOMA-IR 及 HOMA-β 水平与 2 型糖尿病发生的相关性及其预测价值[J].疑难病杂志,2023,22(11):1171-1175.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.11.010.
- [22] 杨璐,李明波,刘右萍.SARC-F 量表与握力联合骨骼肌质量指数在筛查老年人肌少症中的对比研究[J].四川医学,2021,42(11):1138-1142.DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.11.013.
- Yang L,Li MB,Liu YP.SARC-F Scale and gripping power combined with skeletal muscle mass index in screening sarcopenia among elderly people:A comparative study[J].Sichuan Medical Journal,2021,42(11):1138-1142.DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.11.013.
- [23] 杨俊朋,王丹钰,韦伟,等.老年 2 型糖尿病患者血糖目标范围内时间与肌少症的相关性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(3):179-185.DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20210408-00224.
- Yang JP,Wang DY,Wei W,et al.Time in range of glucose and sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes[J].Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism,2022,38(3):179-185.DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20210408-00224.
- (收稿日期:2023-08-23)