

• 论 著 •

血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系研究*

杜张敏, 刘 盼, 杨 建, 刘 箫

成都医学院第三附属医院/成都市郫都区人民医院肿瘤血液科, 四川成都 611730

摘要:目的 探讨晚期胃癌患者血清中血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1(SGK1)、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TRAP1)、叉头框蛋白 Q1(FOXQ1)水平与化疗疗效和预后的关系。方法 选择 2017 年 10 月至 2020 年 10 月该院收治的 127 例晚期胃癌患者(胃癌组),均接受 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)化疗至少 2 个周期,根据化疗疗效分为有效组(52 例)和无效组(75 例)。另选择该院的 62 例体检健康的志愿者为对照组。检测并比较各组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平。患者出院后随访 2 年。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的价值, Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归分析 SGK1、TRAP1、FOXQ1 与晚期胃癌化疗疗效及预后的关系。结果 胃癌组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平均高于对照组($P < 0.05$),无效组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平均高于有效组($P < 0.05$)。SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.833、0.778,联合预测的 AUC 为 0.917,高于单独指标预测。SGK1 高水平、TRAP1 高水平、FOXQ1 高水平的晚期胃癌患者总生存期(OS)生存率低于 SGK1 低水平、TRAP1 低水平、FOXQ1 低水平的晚期胃癌患者(Log-Rank $\chi^2 = 12.092$ 、10.825、11.653, $P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归结果显示,化疗耐药、SGK1 高水平、TRAP1 高水平、FOXQ1 高水平是晚期胃癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 晚期胃癌患者血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平均升高,其与化疗疗效差及低 OS 生存率有关。

关键词:血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1; 肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1; 叉头框蛋白 Q1; 晚期胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.010

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2024)12-1458-06

文献标志码:A

Relationship between serum SGK1, TRAP1, FOXQ1 and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer*

DU Zhangmin, LIU Pan, YANG Jian, LIU Xiao

Department of Oncology and Hematology, the Third Affiliated Hospital of Chengdu Medical University/Chengdu Pidu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611730, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum and glucocorticoid regulated protein kinase 1 (SGK1), tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1), forkhead box Q1 (FOXQ1) levels and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 127 patients with advanced gastric cancer (gastric cancer group) admitted to the hospital from October 2017 to October 2020 were selected. All patients received SOX regimen (oxaliplatin+tegafur) chemotherapy for at least 2 cycles, and were divided into effective group (52 cases) and ineffective group (75 cases) according to the chemotherapy efficacy. A total of 62 healthy volunteers in the hospital were selected as the control group. Serum SGK1, TRAP1 and FOXQ1 levels were detected and compared in each group. Patients were followed up for 2 years after discharge. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of SGK1, TRAP1 and FOXQ1 in predicting the efficacy of chemotherapy in gastric cancer. Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional hazard regression analysis were used to analyze the relationship between SGK1, TRAP1, FOXQ1 and the chemotherapy efficacy and prognosis of advanced gastric cancer. **Results** The serum levels of SGK1, TRAP1 and FOXQ1 in the gastric cancer group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the serum levels of SGK1, TRAP1 and FOXQ1 in the ineffective group were higher than those in the effective group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of SGK1, TRAP1 and FOXQ1 in

* 基金项目:四川省医学科研课题计划(Q2017045)。

作者简介:杜张敏,女,主治医师,主要从事肿瘤综合治疗相关研究。

predicting the chemotherapy efficacy of gastric cancer was 0.836, 0.833 and 0.778, respectively. The AUC of combined prediction was 0.917, which was higher than that of single index prediction. The overall survival (OS) rate of advanced gastric cancer patients with high SGK1 level, TRAP1 level and FOXQ1 level were lower than that of patients with low SGK1 level, TRAP1 level and FOXQ1 level (Log-Rank $\chi^2=12.092, 10.825, 11.653, P<0.05$). Multivariable Cox proportional hazard regression results showed that the risk proportion chemotherapy drug resistance, SGK1 high level, TRAP1 high level, FOXQ1 high level were risk factor for poor prognosis of patients with advanced gastric cancer ($P<0.05$). **Conclusion** Serum SGK1, TRAP1 and FOXQ1 levels are increased in patients with advanced gastric cancer, which are associated with poor chemotherapy efficacy and low OS rate.

Key words: serum and glucocorticoid regulated protein kinase 1; tumor necrosis factor receptor-associated protein 1; forkhead box Q1; advanced gastric cancer

胃癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,早期胃癌局限于胃黏膜或胃黏膜下层,通过根治性手术联合术后化疗,5 年生存率达 90%,然而由于早期胃癌缺乏特异性征象,检出率较低,大多数患者在胃癌中晚期才被诊断出来,晚期胃癌往往越过浆膜下侵犯附近器官或远处转移,已丧失最佳手术治疗时机,整体预后较差^[1-2]。化疗是晚期胃癌一线治疗手段,可延长晚期胃癌患者总体生存期,提高生存质量,但部分患者经化疗后产生耐药性,最终导致化疗效果不明显和预后不良^[3]。血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (SGK1)是一种致癌基因,在肿瘤细胞存活、增殖和迁移中起着关键作用,还可介导肿瘤细胞对化疗药物耐药^[4]。肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (TRAP1)是热休克蛋白 90 家族成员之一,可调节肿瘤细胞代谢和凋亡。相关研究显示,TRAP1 水平上调通过促进糖酵解代谢和拮抗细胞凋亡途径,从而促进肿瘤细胞增殖,降低表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的抗肿瘤活性,导致结直肠癌细胞化疗耐药^[5]。叉头框蛋白 Q1 (FOXQ1)是一种与消化道肿瘤密切相关的转录因子,有研究证实 FOXQ1 过表达与鼻咽癌转移、上皮间质转化和多西他赛化疗耐药有关^[6]。目前关于 SGK1、TRAP1、FOXQ1 与晚期胃癌化疗疗效及预后的关系尚不清楚,本研究拟检测晚期胃癌患者血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平,分析上述指标与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 10 月至 2020 年 10 月本院肿瘤科收治的 127 例晚期胃癌患者为胃癌组,纳入标准:(1)经组织病理学、影像学检查证实为晚期胃癌;(2)TNM 分期Ⅳ期;(3)美国东部肿瘤协作组 (ECOG)评分 ≤ 2 分,可接受化疗治疗,预估生存期 ≥ 3 个月;(4)首次发病,入组前未接受任何形式的抗肿瘤治疗;(5)有可用于疗效评估的可测量病灶;(6)临床资料完整。排除标准:(1)严重心、肺、神经系统疾病者;(2)严重肝、肾功能障碍者;(3)恶病质患者;(4)存在化疗禁忌证者;(5)合并其他原发性肿瘤者;(6)对化疗药物存在不良反应、禁忌证患者。127 例晚期

胃癌患者中男 72 例,女 55 例;年龄 39~81 岁,平均 (62.71 $\pm$ 11.32)岁;病理类型:腺癌 99 例,印戒细胞癌 28 例;分化程度:低度分化 62 例,中度分化 39 例,高度分化 26 例;Lauren 分型:弥漫型 48 例,肠型 79 例;肝转移 32 例,腹膜转移 21 例,淋巴结转移 36 例。另选择 62 例门诊体检健康的志愿者为对照组,其中男 39 例,女 23 例;年龄 41~79 岁,平均 (62.97 $\pm$ 10.15)岁;均排除胃癌、结直肠癌、食管癌等消化道恶性肿瘤及其他系统恶性肿瘤。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得本院伦理委员会批准(201709037L)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受 SOX 方案(奥沙利铂+替吉奥)化疗,治疗方案:第 1 天,注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字 H20064296,规格:每支 50 mg)130 mg/m²+5%的 250~500 mL 葡萄糖溶液静脉滴注 2~6 h;第 1~14 天,替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20080802,规格 20 毫克/粒)40 mg/m² 早、晚餐后口服。21 d 为 1 个化疗周期。共治疗 2~3 个周期,所有患者均接受至少 2 个周期的化疗。

1.2.2 疗效评估和分组 所有患者化疗前(基线)和结束后接受上腹部 CT 检查,测量胃癌癌灶最大径(一个以上癌灶测量所有癌灶最大径总和),计算化疗后与基线癌灶最大径总和的差值与基线癌灶最大径总和的百分比,参考实体瘤疗效判断标准^[7]评估化疗疗效,完全缓解(CR):所有癌灶全部消失,且至少维持 4 周;部分缓解(PR):较基线癌灶最大径总和缩小 $\geq 30\%$,且至少维持 4 周;疾病进展(PD):基线癌灶最大径总和增加 $\geq 20\%$ 或有新的癌灶出现;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD。以 CR+PR 为有效,SD+PD 为无效。根据化疗疗效将患者分为有效组 and 无效组。

1.2.3 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平检测 所有患者于化疗前、体检健康的志愿者于体检当日采集静脉血 3 mL,注入干燥试管待血液在室温自然凝固后,离心(美国赛默飞世尔 micro17 离心机,相对离心力 3 000 r/min,时间 5 min,半径 10 cm)分离血清,采用

cytation 5 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司)应用酶联免疫吸附试验检测血清 TRAP1、SGK1、FOXQ1 水平,TRAP1 试剂盒购自上海莼试生物技术有限公司,SGK1 试剂盒购自上海润裕生物科技有限公司,FOXQ1 试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司。

1.3 随访 所有患者出院后定期电话随访和门诊复查,随访 2 年,随访截止日期为 2022 年 10 月,术后每 3 个月随访复查一次,统计随访期间患者总生存期(OS)情况,OS 时间定义为患者确诊到死亡或随访截止时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料,符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的价值;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,并采用 Log-Rank 检验不同 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平晚期胃癌患者 OS 生存差异;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响晚期胃癌患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌组 and 对照组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平比较 胃癌组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 有效组和无效组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平比较 127 例胃癌患者化疗后 CR 0 例,PR 52

例,SD 48 例,PD 27 例。按前述分组设计,PR 52 例为有效组,SD 48 例和 PD 27 例为无效组。无效组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平均高于有效组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 胃癌组和对照组血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	SGK1 (pg/mL)	TRAP1 (ng/L)	FOXQ1 (ng/mL)
胃癌组	127	20.69±5.05	59.62±6.02	10.65±2.49
对照组	62	12.34±3.29	42.02±4.31	1.02±0.23
<i>t</i>		11.842	20.577	30.348
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 有效组和无效组血清 SGK1、TRAP1 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	SGK1 (pg/mL)	TRAP1 (ng/L)	FOXQ1 (ng/mL)
无效组	75	22.35±2.24	62.07±3.11	11.24±1.02
有效组	52	18.30±2.06	56.09±2.65	9.80±0.87
<i>t</i>		10.350	11.306	8.298
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的价值分析 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.833、0.778,联合 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的 AUC 为 0.917,高于单独指标预测,见表 3、图 1。

表 3 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的 ROC 曲线

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
SGK1	0.836(0.760~0.896)	20.69 pg/mL	78.67	78.85	0.575
TRAP1	0.833(0.756~0.893)	59.62 ng/L	80.00	80.77	0.608
FOXQ1	0.778(0.696~0.847)	10.65 ng/mL	76.00	76.92	0.529
联合	0.917(0.855~0.959)	—	93.33	86.54	0.799

注:—为此项无数据。

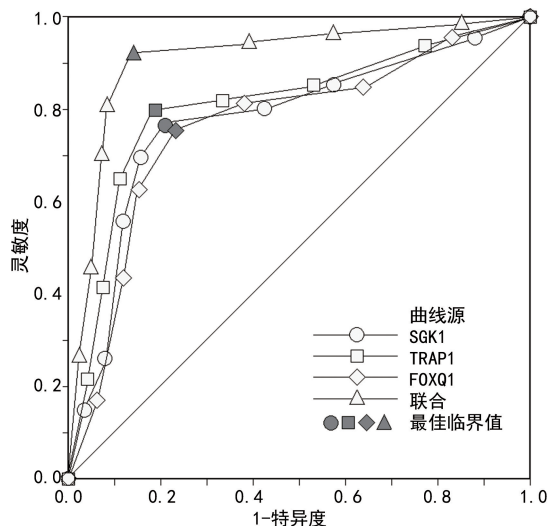


图 1 SGK1、TRAP1、FOXQ1 预测胃癌化疗疗效的 ROC 曲线

2.4 不同血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平晚期胃癌患者 OS 生存率比较 2 年随访时间中失访 2 例,死亡 60 例,存活 65 例(死亡率为 48.00%)。其中,SGK1 高水平($SGK1 \geq 20.69$ pg/mL,63 例)、TRAP1 高水平($TRAP1 \geq 59.62$ ng/L,62 例)、FOXQ1 高水平($FOXQ1 \geq 10.65$ ng/mL,64 例)晚期胃癌患者 2 年 OS 生存率分别为 30.16%、33.87%、31.25%,低于 SGK1 低水平($SGK1 < 20.69$ pg/mL,62 例)、TRAP1 低水平($TRAP1 < 59.62$ ng/L,63 例)、FOXQ1 低水平($FOXQ1 < 10.65$ ng/mL,61 例)晚期胃癌患者的 OS 生存率(74.19%、69.84%、73.77%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4、图 2。

2.5 影响晚期胃癌患者预后的 Cox 比例风险回归分析 以晚期胃癌患者预后为因变量(赋值:0=存活,1=死亡,t=生存期),以年龄(原值代入)、性别(赋

值:0=女,1=男)、病理类型(赋值:0=腺癌,1=印戒细胞癌)、分化程度(赋值:0=中度分化,1=高度分化,2=低度分化)、Lauren 分型(赋值:0=弥漫型,1=肠型)、肝转移(赋值:0=否,1=是)、腹膜转移(赋值:0=否,1=是)、淋巴结转移(赋值:0=否,1=是)、化疗耐药(赋值:0=不耐药,1=耐药)、SGK1(原值代入)、TRAP1(原值代入)、FOXQ1(原值代入)为自变量,构建单因素和多因素 Cox 比例风险回归方程。单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,分化程度、肝转移、腹膜转移、淋巴结转移、化疗耐药、SGK1 高水平、TRAP1 高水平、FOXQ1 高水平与晚期胃癌患者预后不良有关($P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,化疗耐药、SGK1 高水平、TRAP1 高水平、FOXQ1 高水平是晚期胃癌患者预后不良的

危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平晚期胃癌患者 OS 生存率比较[n(%)]				
项目	n	OS 生存率	Log-Rank χ^2	P
SGK1			12.092	<0.001
高水平	63	19(30.16)		
低水平	62	46(74.19)		
TRAP1			10.825	<0.001
高水平	62	21(33.87)		
低水平	63	44(69.84)		
FOXQ1			11.653	<0.001
高水平	64	20(31.25)		
低水平	61	45(73.77)		

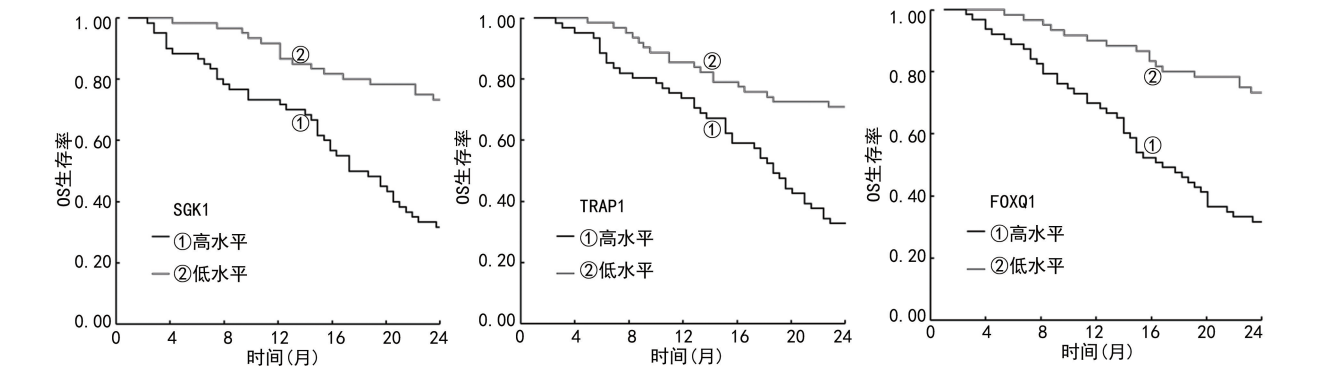


图 2 不同血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 水平晚期胃癌患者 OS 生存曲线

表 5 影响晚期胃癌患者预后的 Cox 比例风险回归分析

自变量	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.865	0.302~11.501	0.502	—	—	—
性别	1.385	0.653~2.938	0.395	—	—	—
病理类型	1.228	0.741~2.034	0.426	—	—	—
分化程度	1.422	1.012~1.997	0.042	1.141	0.976~1.334	0.098
Lauren 分型	1.036	0.961~1.116	0.356	—	—	—
肝转移	1.527	1.034~2.253	0.033	1.301	0.774~2.187	0.321
腹膜转移	1.808	1.300~2.513	<0.001	1.422	0.491~4.115	0.516
淋巴结转移	1.640	1.076~2.501	0.021	1.530	0.554~4.226	0.412
化疗耐药	1.654	1.257~2.175	<0.001	1.922	1.348~2.738	<0.001
SGK1	1.547	1.156~2.068	0.003	1.702	1.162~2.494	0.006
TRAP1	1.857	1.204~2.865	0.005	1.530	1.111~2.107	0.009
FOXQ1	1.623	1.169~2.685	0.009	1.436	1.056~2.069	0.012

注:—为此项无数据。

3 讨 论

化疗是延缓肿瘤进展、延长晚期胃癌患者生存期的重要治疗手段,虽然化疗具有一定的疗效,但临床试验数据显

因之一,也是晚期胃癌治疗面临的最具挑战性的问题之一,因此,探讨晚期胃癌化疗耐药相关的生物学标志物,对于完善治疗方案,改善患者预后有着重要的意义^[8]。 本研究发现胃癌组血清 SGK1 水平高于对照组,经 SOX 方案化疗后无效组血清 SGK1 水平高于有效

组,生存分析显示 SGK1 高水平晚期胃癌患者 OS 生存率低于 SGK1 低水平晚期胃癌患者,SGK1 高水平是晚期胃癌患者预后不良的危险因素,表明 SGK1 高水平可能与胃癌细胞化疗耐药和预后不良有关。PI3K/蛋白激酶 B(AKT)信号通路激活通过增强抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 基因和 X 连锁凋亡抑制蛋白表达,降低促凋亡基因 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白表达,促使癌细胞增殖,抑制癌细胞凋亡,导致化疗耐药^[9],SGK1 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路介导抗凋亡机制,促进上皮细胞存活,推测 SGK1 可能促使 PI3K/AKT 信号通路激活,导致胃癌细胞不断恶性增殖,抑制其凋亡,引起化疗耐药。另外 PI3K 与 AKT 的 PH 结构域结合诱导 AKT 磷酸化,活化 AKT 从细胞质转移到细胞膜,激活其下游分子蛋白核因子- κ B,进而上调 G1/S-特异性周期蛋白-D1 表达加速细胞周期进程和癌细胞增殖^[10]。SGK1 可激活核因子- κ B 信号通路,增加胃癌细胞的恶性行为,降低对顺铂的敏感性^[11],继而可能引起化疗耐药并促进肿瘤恶性进展。

本研究发现晚期胃癌患者血清 TRAP1 水平升高,且与化疗耐药及低 OS 生存率有关,是晚期胃癌患者死亡的危险因素,提示 TRAP1 高水平可能增加晚期胃癌化疗耐药的风险,与癌症进展有关。结合既往研究推测 TRAP1 可能通过以下途径导致胃癌化疗耐药:首先,TRAP1 是肿瘤细胞代谢的关键调节剂,TRAP1 高水平促使糖酵解代谢,导致癌细胞线粒体呼吸和氧化代谢增加,氧化代谢增加诱导白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎症介质产生,引起多药耐药复合体形成,导致化疗耐药^[12];其次,活性氧产生增加诱导线粒体功能障碍,增加胃癌细胞对阿霉素的敏感性,促使胃癌细胞凋亡^[13],而 TRAP1 可抑制活性氧的产生和线粒体功能障,促使细胞以 G2 期向 M 期转化,进而抑制化疗诱导的细胞凋亡,最终导致化疗耐药和癌症进展^[14]。

本研究发现 FOXQ1 水平升高与晚期胃癌患者化疗耐药和低 OS 生存率有关,既往研究显示 FOXQ1 参与胚胎发育、细胞周期调节、细胞代谢和免疫调节过程,在胃癌中高表达,其可通过促使上皮-间质转化,降低细胞间紧密连接,导致胃癌细胞的侵袭转移^[15]。FOXQ1 在胃癌组织中过表达,激活 Snail 信号通路继而诱导上皮-间质转化,与胃癌患者预后较差有关^[16]。目前 FOXQ1 参与胃癌耐药的机制尚不清楚,已有研究证实上皮-间质转化可导致上皮癌细胞失去细胞间黏附并增强侵袭性、迁移性及对抗癌治疗的耐药性^[17]。抑制上皮-间质转化可逆转癌细胞化疗耐药^[18]。因此推测 FOXQ1 可能通过促使上皮-间质转化导致胃癌细胞不断增殖、侵袭和迁移,导致化疗耐药和不良预后发生。本研究结果还显示,化疗耐药也是晚期胃癌患者预后不良的危险因素,这可能与化疗

耐药导致胃癌细胞持续恶性增殖、侵袭和转移有关。综上所述,晚期胃癌患者血清 SGK1 高水平、TRAP1 高水平、FOXQ1 高水平与胃癌化疗耐药及低 OS 生存率有关,是晚期胃癌患者预后不良的危险因素。SGK1、TRAP、FOXQ1 有望作为晚期胃癌患者预后的标志物及化疗耐药治疗的潜在靶点。

参考文献

[1] HUANG C M, LIU H, HU Y F, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the class-01 randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(1): 9-17.

[2] 李磊, 王韬, 曾俊琳, 等. 伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效和安全性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2293-2297.

[3] WEI L, SUN J, ZHANG N, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 62.

[4] UEKI S, FUJISHIMA F, KUMAGAI T, et al. GR, Sgk1, and NDRG1 in esophageal squamous cell carcinoma; their correlation with therapeutic outcome of neoadjuvant chemotherapy[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 161.

[5] MADDALENA F, CONDELLI V, MATASSA D S, et al. TRAP1 enhances warburg metabolism through modulation of PFK1 expression/activity and favors resistance to EGFR inhibitors in human colorectal carcinomas[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12): 3030-3047.

[6] HONG X, LIU N, LIANG Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through up-regulating FOXQ1[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 33.

[7] EISENHAUER E A, VERWEIJ J, EISENHAUER E A, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST guideline version 1. 1 [J]. EJC Supplements, 2009, 7(2): 5-10.

[8] ZHAO S, FAN N F, LI H, et al. Apatinib combined with paclitaxel-based chemotherapy in patients with taxane-resistant advanced gastric cancer; a single-arm exploratory study[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19): 1233.

[9] HU H Y, ZHU J Y, ZHONG Y, et al. PIK3CA mutation confers resistance to chemotherapy in triple-negative breast cancer by inhibiting apoptosis and activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(5): 410.

[10] LIU R, CHEN Y W, LIU G Z, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 797.

[11] ZHANG J S, LV W H, LIU Y G, et al. Knockdown of serum-and glucocorticoid-regulated kinase 1 enhances cisplatin sensitivity of gastric cancer through suppressing the nuclear factor kappa-b signaling pathway[J]. Balkan Med J, 2021, 38(6): 331-340.

(下转第 1468 页)

[2] ŚLEDZIŃSKA P,BEBYN M G,FURTAK J,et al. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(19):10373.

[3] ENTEZARI M,TAHERIAZAM A,OROEI S,et al. LncRNA-miRNA axis in tumor progression and therapy response:an emphasis on molecular interactions and therapeutic interventions[J]. Biomed Pharmacother,2022,154:113609.

[4] LIU Y,XU B,LIU M,et al. Long non-coding RNA SNHG25 promotes epithelial ovarian cancer progression by up-regulating COMP[J]. J Cancer,2021,12(6):1660-1668.

[5] ZHANG Z Y,ZHOU Q,SONG Z,et al. Small nucleolar RNA host gene 25 is a long non-coding RNA helps diagnose and predict outcomes in prostate cancer[J]. Cancer Treat Res Commun,2023,35:100687.

[6] LU M,GAO Q,WANG Y,et al. LINC00511 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-497-5p/MAPK1 axis[J]. Apoptosis, 2022, 27 (11/12): 800-811.

[7] ZHANG L J,CAI X Y,DAI Y G,et al. Targeting the LncRNA FGD5-AS1/miR-497-5p/PD-L1 axis inhibits malignant phenotypes in colon cancer (CC)[J]. Biomed Res Int,2022,11:1133332.

[8] 严亿军,杜战锋,曾海燕,等. 脑胶质瘤术后放化疗复发再手术患者预后的影响因素分析[J]. 癌症进展,2023,21(4):414-416.

[9] PARASKEVOPOULOU M D,HATZIGEORGIOU A G. Analyzing miRNA-lncRNA interactions[J]. Methods Mol Biol,2016,1402:271-286.

[10] WANG W J,SUN K,LI F Y,et al. LncRNA HANR aggravates the malignant progression of glioma via targeting miRNA-335[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(2):758-765.

[11] FAN Y,GAO Z,XU J,et al. Identification and validation of SNHG gene signature to predict malignant behaviors and therapeutic responses in glioblastoma[J]. Front Immunol,2022,13(9):986615.

[12] JIN X J,CHEN X J,ZHANG Z F,et al. Long noncoding RNA SNHG12 promotes the progression of cervical cancer via modulating miR-125b/STAT3 axis[J]. J Cell Physiol,2019,234(5):6624-6632.

[13] CHEN C,ZHANG Z,LI J,et al. SNHG8 is identified as a key regulator in non-small-cell lung cancer progression sponging to miR-542-3p by targeting CCND1/CDK6[J]. Onco Targets Ther,2018,11(1):6081-6090.

[14] HE Y,XU S,QI Y,et al. Long noncoding RNA SNHG25 promotes the malignancy of endometrial cancer by sponging microRNA-497-5p and increasing FASN expression[J]. J Ovarian Res,2021,14(1):163.

[15] WU Z,LUN P,JI T,et al. LncRNA SNHG25 promotes glioma progression through activating MAPK signaling[J]. Mol Neurobiol,2022,59(11):6993-7005.

[16] FENG L,CHENG K,ZANG R,et al. miR-497-5p inhibits gastric cancer cell proliferation and growth through targeting PDK3 [J]. Biosci Rep, 2019, 39 (9): BSR 20190654.

[17] CHAI L,KANG X J,SUN Z Z,et al. MiR-497-5p, miR-195-5p and miR-455-3p function as tumor suppressors by targeting hTERT in melanoma A375 cells[J]. Cancer Manag Res,2018,10(5):989-1003.

[18] SUN Z,LI A,YU Z,et al. MicroRNA-497-5p suppresses tumor cell growth of osteosarcoma by targeting ADP ribosylation factor-like protein 2[J]. Cancer Biother Radiopharm,2017,32(10):371-378.

[19] CHAO M,LIU N,SUN Z,et al. TGF-β signaling promotes glioma progression through stabilizing Sox9[J]. Front Immunol,2021,11(2):592080.

[20] 张磊,涂艳阳,张鹏幸,等. 转录因子 SOX9 基因对脑胶质瘤干细胞干性维持的相关性研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(18):3430-3434.

[21] YAN Y,PENG Y,OU Y Z,et al. microRNA-497-5p targeted SOX9 to inhibit proliferation, migration and invasion of glioma cells[J]. Int J Clin Exp Pathol,2016,9(8):8027-8036.

[22] 刘娟,刘洋,刘小华,等. 预后营养指数及其他临床指标与脑胶质瘤术后患者预后的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(8):118-122.

(收稿日期:2023-10-21 修回日期:2024-04-02)

(上接第 1462 页)

[12] MATASSA D S,AMOROSO M R,LU H,et al. Oxidative metabolism drives inflammation-induced platinum resistance in human ovarian cancer[J]. Cell Death Differ, 2016,23(9):1542-1554.

[13] WU H,LIU S,GONG J,et al. VCPA,a novel synthetic derivative of α-tocopheryl succinate, sensitizes human gastric cancer to doxorubicin-induced apoptosis via ROS-dependent mitochondrial dysfunction[J]. Cancer Lett, 2017,393:22-32.

[14] ZHANG X,DONG Y,GAO M,et al. Knockdown of TRAP1 promotes cisplatin-induced apoptosis by promoting the ROS-dependent mitochondrial dysfunction in lung cancer cells[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(2):1075-1082.

[15] XU J,YOU Q,WEI Z,et al. miR-519 inhibits epithelial-mesenchymal transition and biologic behavior of gastric cancer cells by down-regulating FOXQ1[J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13(3):425-436.

[16] ZHANG J,LIU Y,ZHANG J,et al. FOXQ1 promotes gastric cancer metastasis through upregulation of Snail[J]. Oncol Rep,2016,35(6):3607-3613.

[17] DEBAUGNIES M,RODRÍGUEZ-ACEBES S,BLONDE-AU J,et al. RHOJ controls EMT-associated resistance to chemotherapy[J]. Nature,2023,616(7955):168-175.

[18] XU J,LIU D,NIU H,et al. Resveratrol reverses doxorubicin resistance by inhibiting epithelial-mesenchymal transition (EMT) through modulating PTEN/Akt signaling pathway in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):19.

(收稿日期:2023-12-10 修回日期:2024-04-08)