

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220328.0944.004.html\(2022-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220328.0944.004.html(2022-03-28))

组蛋白去乙酰基化酶及其抑制剂在卵巢癌中的应用*

江兰兰^{1,2}综述,高 军^{1,3△}审校

(1. 南昌大学第三附属医院妇产科,南昌 330006;2. 南昌大学江西医学院研究生部,南昌 330006;
3. 江西省南昌市妇科肿瘤精准治疗重点实验室 330006)

[摘要] 卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤,其死亡率位于女性生殖系统肿瘤之首。组蛋白乙酰化和去乙酰化是表观遗传学研究的重要内容,二者处于一种动态平衡,共同调节组蛋白活性转录与抑制。组蛋白乙酰化作用指组蛋白乙酰化转移酶通过在组蛋白赖氨酸残基乙酰化,激活基因转录,而组蛋白去乙酰基化酶(HDAC)使组蛋白去乙酰化,抑制基因转录。当二者失去平衡时癌症发生率将明显增高。HDAC 抑制剂可抑制 HDAC 的活性,解除对抑癌基因转录的抑制,促进抑癌基因表达,抑制癌细胞增殖,促进凋亡。近年来,组蛋白去乙酰化及其抑制剂在卵巢癌中的研究备受关注。

[关键词] 组蛋白去乙酰基化酶;组蛋白去乙酰基化酶抑制剂;卵巢癌;表观遗传

[中图法分类号] R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2326-05

Application of histone deacetylase and its inhibitors in ovarian cancer*

JIANG Lanlan^{1,2},GAO Jun^{1,2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Nanchang Key Laboratory of Gynecological Tumor Precision Therapy, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Department of Graduates, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] Ovarian cancer is a common malignant tumor in women, and its mortality rate is the first among female reproductive system tumors. Histone acetylation and deacetylation are the important contents in epigenetic research, and they are in a dynamic balance, which jointly regulate the transcription and inhibition of histone activity. Histone acetylation refers to histone acetylation transferases activate gene transcription by acetylation of lysine residues of histone, while histone deacetylase (HDAC) deacetylates histone and inhibits the gene transcription. When the two are out of balance, the incidence of cancer will be significantly increased. The HDAC inhibitors can inhibit the activity of HDAC, relieve the inhibition of tumor suppressor gene transcription, promote the expression of tumor suppressor gene, inhibit the proliferation of cancer cells and promote apoptosis. In recent years, histone deacetylation and its inhibitors have attracted much attention in the studies of ovarian cancer.

[Key words] histone deacetylase; histone deacetylase inhibitor; ovarian cancer; epigenetic

卵巢癌是妇科最常见恶性肿瘤之一,死亡率最高,全世界每年有近 18.5 万人死于卵巢癌^[1]。因早期缺乏特异性筛查手段,导致最初诊断已是癌症晚期。其是一种异质性肿瘤,包括超过 15 种肿瘤类型和基于组织学特征的亚型,2/3 的卵巢癌患者被诊断为高级别浆液性肿瘤^[2]。卵巢癌的常规治疗为肿瘤细胞减灭术,以及以铂类为基础的辅助化疗为主。尽管近几十年来卵巢癌患者存活率有所提高,但仍有

2/3 的患者在确诊后 10 年内死亡。在被诊断为晚期侵袭性上皮性卵巢癌的妇女中 5 年生存率低于 20%^[3]。所以,有关卵巢癌的研究一直备受关注。

过去的研究发现,表观遗传异常可能是癌症的标志之一,已被大家所知悉。如组蛋白的翻译后修饰可能通过调节基因转录、染色质重塑和核结构在癌症的发生和发展中发挥关键作用。组蛋白乙酰化是一种被广泛研究的翻译后组蛋白修饰,由组蛋白乙酰化转

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82060477);江西省重点研发计划项目(20181BBG70034);江西省自然科学基金项目(20202BAB206054);江西省卫生健康委科技计划项目(202120073);南昌市科技支撑计划重点项目(洪科字[2019]258-3)。 作者简介:江兰兰(1993—),医师,在读硕士研究生,主要从事妇科肿瘤研究。 △ 通信作者,E-mail:gaojun19777@163.com。

移酶和组蛋白去乙酰基化酶(histone deacetylases, HDAC)的相反活性控制。通过去除乙酰基逆转染色质乙酰化,可改变癌基因和抑癌基因的转录。此外,HDAC还参与了包括癌症发生和发展在内的广泛的生物学过程。现将 HDAC 及 HDAC 抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACI)在卵巢癌中的应用综述如下。

1 HDAC 与卵巢癌的发生和发展

HDAC 基于与酵母的序列同源性可分为 4 类,分别为 I、II、III、IV 类。I 类 HDAC 主要包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8 等;II 类 HDAC 进一步分为 2 个亚类,II a 类(HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9)和 II b 类(HDAC6、HDAC10);III 类 HDAC 主要有 SIRT1~7;IV 类 HDAC 只包含 HDAC11。

I 类 HDAC 表达于全身组织和器官中,主要位于细胞核,其过度表达与卵巢癌的发生和发展密切相关。在恶性卵巢肿瘤、交界性卵巢肿瘤、良性卵巢肿瘤中 HDAC1 的阳性表达率分别为 90%、60%、20%,而 HDAC1 在正常卵巢组织中不表达;在卵巢恶性肿瘤组中 HDAC1 的表达与分化程度呈负相关($r = -0.53, P = 0.01$),且在低分化组中的表达显著高于中、高分化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但与患者年龄、术前血清癌抗原 125 水平、临床分期和病理类型无关^[4]。使用针对 HDAC1、HDAC2、HDAC3 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)对特定亚型 HDAC 卵巢癌细胞株 SKOV3、OVCAR3、IGROV-1、ES-2、TOV112D、A2780、A2780/CDDP 的影响分析表明,HDAC1 的敲除显著降低了卵巢癌细胞的增殖,而 HDAC3 的敲除则减少了细胞的迁移^[5]。有研究发现,siRNA 沉默卵巢癌 SKOV3 细胞 HDAC1,转染 HDAC1 siRNA 的 SKOV3 细胞 HDAC1 mRNA 和蛋白水平均明显降低,说明体外构建的 HDAC1 siRNA 能有效下调 SKOV3 细胞 HDAC1 基因的表达;HDAC1 基因表达下调后 SKOV3 细胞迁移能力和侵袭能力均显著降低^[6]。微小 RNA-34a(miR-34a)可通过直接结合和下调 HDAC1 表达对卵巢癌细胞表现出抑制作用,随后降低了对顺铂的耐药性并抑制了卵巢癌细胞的增殖^[7]。同样,有研究发现,在顺铂耐药的 A2780CDDP 细胞、A2780CDDP 卵巢癌异种移植物的鼠中,通过下调癌基因 c-Myc 和上调 miR-34a,siRNA 下调 HDAC1 基因可抑制细胞增殖,增加细胞凋亡和化疗敏感性;用 siRNA 沉默 HDAC1 使 c-Myc 表达减少,miR-34a 表达增加,并使 A2780 细胞对顺铂诱导的细胞凋亡敏感^[8]。DU 等^[9]发现,泛素特异性蛋白酶 5(ubiquitin specific peptidase 5, USP5)可能通过抑制 HDAC2 的泛素化而上调其蛋白水平,下调 p27 的表达,从而导致卵巢癌的进展。miR-455-3p 在多种肿瘤中低表达,

作为抑癌基因参与调控各种生物进程,其靶向 HDAC2 具有诱导卵巢癌细胞 HO-8910 凋亡,抑制细胞增殖、侵袭和迁移,降低运动能力等作用^[10-11]。

II 类 HDAC 分为 2 个亚类,近年来,与 I 类 HDAC 比较,II 类 HDAC 在卵巢癌方面的研究相对较少。有研究表明,miR-370-3p 通过靶向下调 HDAC4 抑制卵巢癌细胞的生长,并改变卵巢癌细胞的代谢^[12]。HDAC4 和缺氧诱导因子 1- α (hypoxia inducible factor-1- α , HIF1- α)的过表达和胞浆转位均可促进自噬和抗凋亡过程,并介导 p53 和鼠类肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)突变体通过、B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl2)、自噬相关蛋白 3(Autophagy Related 3, ATG3)、自噬相关蛋白 12(Autophagy Related 12, ATG12)的失调不同地控制细胞的凋亡和自噬,从而抑制或促进化疗耐药^[13]。有学者发现,HDAC6 使 AT 富集作用在 1 号染色体(AT-Rich Interaction Domain 1A, ARID1A)突变的卵巢癌细胞上调,然后直接去乙酰化翻译后修饰促进凋亡的 p53K120Ac,而 p53K120Ac 是 HDAC6 的底物,表明 ARID1A 突变在功能上使 p53 失活,从而抑制癌细胞凋亡^[14]。有研究进行的单变量分析 HDAC6 染色强度与总生存期(overall survival, OS)的 Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,低 HDAC6 水平与较差的 OS 显著相关,差异有统计学意义[危害比(hazard ratio, HR)=0.38,95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI):0.16~0.88, $P = 0.02$];调整分期、分级和细胞减少术/细胞减少术的多变量 Cox 回归模型分析结果显示,低 HDAC6 水平与 OS 仍显著相关,差异有统计学意义(HR 降低 0.19%,95% CI:0.06~0.549, $P = 0.002$)。此外,低表达 HDAC6 肿瘤患者与高表达 HDAC6 肿瘤患者比较,HDAC6 mRNA 水平 OS 也显著相关,差异有统计学意义(合并 HR=0.88,95% CI:0.78~0.99; $P = 0.04$),表明低 HDAC6 mRNA 表达与降低生存风险有关^[15]。然而对 HDAC10 在癌症治疗中所扮演的角色,有研究发现,HDAC10 在卵巢癌细胞中呈低表达,甚至无表达;抑制 HDAC10 的表达及 HDAC10 缺失均可提高卵巢癌细胞对顺铂的敏感性^[16]。

III 类 HDAC 主要包含 SIRT1-7,在这 7 个去乙酰化酶中,SIRT1 是人类癌症中研究最多的,在许多恶性肿瘤中均扮演着双重角色,包括卵巢癌。ZENG 等^[17]利用数据库及相关统计学方法分析了 Sirtuins 家族在卵巢癌患者中的转录表达和预后意义,结果显示:(1)采用基因表达谱交互分析(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA)检测卵巢癌组织和健康卵巢组织中 SIRT mRNA 相对水平发现,与健康卵巢组织比较,卵巢癌组织中 SIRT1、SIRT2、SIRT3 mRNA 水平显著降低,SIRT1、SIRT3 mRNA

水平与文献报道的蛋白水平相符。其他 SIRT 在卵巢癌和健康卵巢组织 mRNA、蛋白表达均没有差异。此外,其还研究了 SIRT 在卵巢癌不同阶段的表达情况,结果显示,SIRT1、SIRT5 mRNA 水平在不同肿瘤分期中有显著变化,而其余的 SIRT 表达无差异。(2)采用 Kaplan-Meier 绘图仪评估 SIRT 水平在所有卵巢癌患者中的预后作用发现,高 SIRT3、SIRT5、SIRT6、SIRT7 mRNA 水平与良好的 OS 显著相关,而高 SIRT1、SIRT4 水平与较差的 OS 相关。此外,SIRT2、SIRT6、SIRT7 mRNA 水平升高或 SIRT1、SIRT4、SIRT5 水平降低均与良好的无进展生存期(PFS)相关。上皮向间充质转化极大地促进了癌细胞的扩散,其特征是上皮标志物的丢失和间质标志物的获得,从而使细胞更具迁移性和侵袭性。有研究发现,SIRT1 可调节卵巢癌细胞上皮标志物基因——CLDN5 的转录,Kruppel 样因子 4(Kruppel-like factor 4, KLF4)是一种已知的 CLDN5 转录激活因子,SIRT1 的脱乙酰基促进了 KLF4 的核积累,并增强了 KLF4 与细胞核内 CLDN5 启动子的结合,从而促进了卵巢癌细胞的侵袭和迁移^[18]。相反 SIRT1 又可通过抑制卵巢癌上皮-间充质转化而抑制细胞迁移和侵袭,以及 miR-506-3p 通过靶向 SIRT1/蛋白激酶 B/叉形头转录因子 O3a(Forkhead box O3a, FOXO3a)信号传导途径抑制卵巢癌细胞的增殖及促进凋亡^[19-20]。

Ⅳ类 HDAC 仅包含 HDAC11 一种。HDAC11 主要在平滑肌、心脏、肾脏和脑组织中表达,而在其他组织表达水平不高^[21]。ZHOU 等^[22]利用 Kaplan-Meier 绘图仪综合研究了卵巢癌患者 11 种 HDAC 亚型 mRNA 表达的评估预后的价值发现,HDAC3、HDAC6、HDAC9 mRNA 表达与卵巢癌患者 OS、PFS 无关。此外,HDAC7、HDAC8、HDAC10 mRNA 高表达与卵巢癌患者良好 OS 和不良 PFS 显著相关。而 HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC5、HDAC11 mRNA 表达与卵巢癌患者不良 OS 和 PFS 相关。值得注意的是,其中 HDAC11 在浆液性/Ⅲ期+Ⅳ期/Ⅲ级/TP53 突变卵巢癌患者中均显示出不良 OS 和 PFS。一项来自 150 例Ⅲ、Ⅳ期卵巢上皮癌患者(不包括透明细胞癌和黏液细胞癌患者及细胞减少术后接受化疗者)的样本及癌症基因组图谱描述的 311 例高级别晚期系列肿瘤样本的数据显示,HDAC11 启动子区甲基化与卵巢癌患者的不良预后相关^[23]。

2 HDACs 在卵巢癌中的应用

HDAC 使组蛋白去乙酰化,染色质卷缩,抑制转录,沉默抑癌基因,抑制细胞内多种信号通路、凋亡相关基因及细胞黏附转移相关基因表达,促进肿瘤发生、发展和转移。HDACs 抑制 HDAC 活性,使染色质松弛,解除对抑癌基因转录的抑制,促进抑癌基因表达,抑制癌细胞增殖,促进凋亡。HDACs 分为 4

类,分别为羟肟酸类、短链脂肪酸类、环状四肽类和苯酰胺类,其中羟肟酸类是目前被研究最多的一类。

2.1 羟肟酸类

羟肟酸类 HDACi 是近年来研究较为广泛的一类 HDACi,其组成主要包括环、脂肪链和羟肟酸,分别为表面识别区、连接区和金属结合区(锌结合区),主要有 Panobinostat、SAHA、曲古抑菌素、Belinostat 等。Panobinostat 能选择性地抑制癌细胞 I、II、IV 类 HDAC 活性,对癌细胞具有较高选择性。有研究表明,Panobinostat 能抑制卵巢癌细胞增殖并诱导 G2/M 细胞周期阻滞、凋亡和自噬;Panobinostat 与避免自噬机制的自噬抑制剂——氯喹联合应用对 4 株卵巢癌细胞(IGROV-1、OVCAR-8、SKOV3、A2780)的体外作用时,具有很强的协同作用,氯喹增加了导致 DNA 双链断裂(DSB)的活性氧物种,而 Panobinostat 通过避免同源修复重组酶 51(RAD51)正确地募集到 DSB 而抑制其修复,从而抑制卵巢癌细胞增殖,诱导细胞凋亡^[24]。BANDOLIK 等^[25]在探索 HDACi 在高级别浆液性卵巢癌中提高铂效力的潜力时分别用顺铂、Entinostat、Panobinostat、nexturastat A 联合作用于 4 株对顺铂敏感性不同的高级别浆液性卵巢癌细胞(CAOV3、HEY、Kuramochi、OVSAHO)及 A2780 细胞,结果显示,单独使用顺铂治疗组 A2780 细胞的半数抑制浓度(IC50)为 11.0 nmol,CAOV3 细胞的 IC50 为 1.44 nmol,HEY 细胞的 IC50 为 5.25 nmol,Kuramochi 细胞的 IC50 为 4.68 nmol,OVSAHO 细胞的 IC50 为 4.83 nmol;Panobinostat 联合顺铂治疗组 A2780 细胞的 IC50 为 2.58 nmol,CAOV3 细胞的 IC50 为 0.74 nmol,HEY 细胞的 IC50 为 2.75 nmol,Kuramochi 细胞的 IC50 为 5.14 nmol,OVSAHO 细胞的 IC50 为 3.01 nmol。表示 Panobinostat 能显著提高 4 株高级别浆液性卵巢癌细胞中的 2 株(HEY、OVSAHO)和 A2780 细胞对顺铂的敏感性。

2.2 短链脂肪酸类

短链脂肪酸类 HDACi 结构比较简单,其金属结合区是其羧酸基团,主要有丁酸钠、丙戊酸(valproic acid, VPA)、苯丁酸等。VPA 是临床治疗癫痫发作的常用药物,可通过调节控制基因表达的非编码 RNA 发挥其作用。有学者研究了 VPA 处理对卵巢癌细胞 H19 表达的影响,以及 H19 水平与细胞凋亡和顺铂耐药性的关系,结果显示,VPA 能下调 H19 表达,促进 A2780 细胞凋亡率的增加和提高 A2780/CP 细胞的顺铂敏感性^[26]。在临床前联合用药研究方面,多聚 ADP 核糖多聚酶(Poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂——Niraparib 可通过 ATM-AMPK-ULK1 途径杀死卵巢细胞,导致 mTOR 失活和自噬小体的形成,还可激活 CD95-FADD-caspase8 通路,共同导致肿瘤细胞死亡^[27]。而这些信号通路可被

Beclin1、ATG5、CD95、FADD 或 AIF 下调或 c-flip-s、bcl-xl 过表达及下调的 caspase 9 所抑制。VPA 与 Niraparib 联合作用于卵巢癌细胞时 VPA 能显著增强 Niraparib 提高自噬小体水平的能力,还能增强胞浆 ATM 的激活。另外 Niraparib 可使 CD95 激活增加约 50%,而联合用药可使 CD95 激活延长约 400%。MRKVICOVA 等^[28]在研究丁酸钠对顺铂敏感和顺铂耐药卵巢癌细胞株 A2780/A2780cis 的抗癌作用时发现,顺铂处理组明显抑制 A2780、A2780cis 细胞的增殖/活力,IC₅₀ 分别为 12.3、28.8 μmol/L,而丁酸钠与顺铂联合作用时细胞增殖/存活率显著降低,IC₅₀ 分别为 0.7、11.8 μmol/L。在 A2780、A2780cis 细胞周期方面,丁酸钠可抑制 A2780 细胞周期由 G1 期向 S 期转变,使 A2780cis 细胞 G1 期细胞百分率增加和 S 期细胞百分率下降,顺铂可使 A2780、A2780cis 细胞阻滞于 G2 期。当顺铂联合丁酸钠作用时丁酸钠能消除顺铂诱导的 G2 期阻滞,并能使 A2780、A2780cis 细胞大量聚集在 S 期。

2.3 环状四肽类

环状四肽类 HDACI 根据官能团分为两类,一类含(S)2-氨基-9、10-环氧-8-氧代癸酸[(2S,9S)-2-amino-9,10-epoxy-8-oxodecanoic acid, Aoe]和环氧酮;另一类不含 Aoe 结构,主要有 Apicidin、FK228、Trapoxin 等。在卵巢癌中 Apicidin、FK228 的研究较多。Apicidin 是从镰刀菌中分离的一种环状四肽,其癸酸侧链、大环结构和色氨酸侧链竞争性结合 HDAC。AHN 等^[29]发现,Apicidin 通过下调基质金属蛋白酶 2(Matrix metalloproteinase 2, MMP-2)表达抑制 HDAC4 与 RECK 启动子 Sp1 结合元件的结合,抑制卵巢 SKOV3 细胞迁移。FK228 具有环状脱肽结构,但其主要作用机制是还原产生“弹头”硫醇基团的特征二硫键,硫醇与 HDAC 蛋白催化中心的锌结合,抑制酶活性。WILSON 等^[30]发现,FK228 联合顺铂作用时能增强顺铂对 SKOV3 细胞的毒性作用。当 FK228 与顺铂联合作用时与对照组和单独使用每种药物比较,DNA 损伤标志物——pH2AX 的表达更高,免疫荧光检测到的全核病灶和 pH2AX 饱和染色的病灶数量及水平也显著上调。另外体内试验表明,FK228、顺铂和联合治疗减少了小鼠的肿瘤体积,联合治疗小鼠的肿瘤生长速度最慢。随后对提取的肿瘤进行 IF 染色,FK228 与顺铂联合将 pH2AX 弥漫性核染色从 8.53%提高至 26.19%。另有研究发现,ZEB1 的表达被 FK228 抑制,而 ZEB1 的抑制增加了间充质卵巢透明细胞癌细胞中 Bcl-2 相关卵巢死亡基因的表达,进而克服 ABT-263 的抗凋亡作用^[31]。

2.4 苯酰胺类

苯酰胺类 HDACI 的研究没有前 3 种 HDAC 抑制剂广泛,其主要包括 MS-275 (Entinostat) 和 MGCD0103(Mocetinostat)。在卵巢癌中 Entinostat

的研究较多。有研究发现,在高级别浆液性卵巢癌细胞中,Panobinostat 虽能显著提高高级别浆液性卵巢癌细胞 HEY、OVSAHO,但在增加顺铂敏感性方面不如 Entinostat 有效,Panobinostat 治疗 HEY、OVSAHO 的 IC₅₀ 分别为 2.75、3.01 nmol,Entinostat 治疗 HEY、OVSAHO 的 IC₅₀ 分别为 1.39、1.02 nmol^[25]。GUPTA 等^[32]发现,Entinostat 通过降低 BRCA1 表达和阻止复制叉进展抑制同源重组(Homologous recombination, HR)修复,增强 olaparib 诱导的不可修复的 DNA 损伤和最终的卵巢癌细胞死亡;Entinostat、olaparib 联合作用减少了 SKOV3 异种移植模型中的腹膜转移,并延长了细胞周期调节蛋白 E1(Cyclin E1, CCNE1)扩增 HR 敏感的异种移植瘤模型中的存活率。一项动物实验发现,与对照组比较,Entinostat 治疗组异植瘤小鼠肿瘤重量和出现腹水概率均显著降低,OS 显著延长(分别为 74、62 d),差异有统计学意义(P=0.005)。表明在免疫功能正常的小鼠中 Entinostat 治疗能显著减小卵巢肿瘤大小,延长生存期^[33]。

3 小结与展望

卵巢癌的研究一直为妇科肿瘤领域的热点之一,因其缺乏特定的早期筛查指标,导致其发现通常已是晚期。其标准治疗是细胞减瘤术联合术后化疗,但化疗产生的耐药性,导致其复发率高、病死率高。HDAC 的出现为卵巢癌的治疗提供了一线希望。

近年来,已有许多研究验证了卵巢癌的发生和发展与 HDAC 的过度表达有关,其通过可逆地调节组蛋白和非组蛋白的乙酰化状态,在卵巢癌的发生和发展中起着关键作用。随着研究的深入,发现敲除 HDAC 基因可诱导癌细胞周期停滞和凋亡,从而提供了一个关键的、有吸引力的抗癌靶点——HDACI。HDACI 不仅能抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭及转移,还能与顺铂、PARP 抑制剂联用,增强顺铂的敏感性和 PARP 抑制剂诱导的不可逆的 DNA 损伤。目前,越来越多的研究表明,联合治疗可能是提高 HDACI 疗效的另一个重要方向,深入研究 HDAC 与 HDACI 的作用机制,将会为 HDACI 在肿瘤中的应用提供光明的前景。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] MUINAO T, PAL M, DEKA BORUAH H P. Origins based clinical and molecular complexities of epithelial ovarian cancer[J]. Int J Biol

- Macromol, 2018, 118(Pt A):1326-1345.
- [3] MENON U, KARPINSKYJ C, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer prevention and screening[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(5): 909-927.
- [4] 庞博, 韩世愈, 王晶, 等. Nucleostemin 和 HDAC1 在卵巢肿瘤中的表达及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(17):116-120.
- [5] HAYASHI A, HORIUCHI A, KIKUCHI N, et al. Type-specific roles of histone deacetylase (HDAC) overexpression in ovarian carcinoma; HDAC1 enhances cell proliferation and HDAC3 stimulates cell migration with downregulation of E-cadherin[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(6): 1332-1346.
- [6] 贺珊, 王笋, 吴维光, 等. 组蛋白去乙酰化酶 1 基因沉默对人卵巢癌 SKOV3 细胞迁移及侵袭能力的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2014, 39(5): 709-716.
- [7] LV T, SONG K, ZHANG L, et al. MiRNA-34a decreases ovarian cancer cell proliferation and chemoresistance by targeting HDAC1[J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(5):663-671.
- [8] LIU X, YU Y, ZHANG J, et al. HDAC1 silencing in ovarian cancer enhances the chemotherapy response[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4):1505-1518.
- [9] DU Y, LIN J, ZHANG R, et al. Ubiquitin specific peptidase 5 promotes ovarian cancer cell proliferation through deubiquitinating HDAC2[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21):9778-9793.
- [10] YANG H, WEI Y N, ZHOU J, et al. MiR-455-3p acts as a prognostic marker and inhibits the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting FAM83F[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14):3200-3206.
- [11] 杨娟, 程国梅, 董亚娜, 等. MiR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢上皮性癌细胞生长和运动的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(12):1882-1887.
- [12] 武红, 李枫, 张曦辉, 等. MiR-370-3p 靶向 HDAC4 调节卵巢癌 SKOV3 细胞的生长和代谢研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(23):1194-1199.
- [13] ZHANG X, QI Z, YIN H, et al. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1 α -mediated regulation of apoptosis and autophagy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(4):1096-1114.
- [14] BITLER B G, WU S, PARK P H, et al. AR-1D1A-mutated ovarian cancers depend on HDAC6 activity[J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(8):962-973.
- [15] ALI A, ZHANG F, MAGUIRE A, et al. HDAC6 degradation inhibits the growth of high-grade serous ovarian cancer cells[J]. *ancers (Basel)*, 2020, 12(12):3734.
- [16] ISLAM M M, BANERJEE T, PACKARD C Z, et al. HDAC10 as a potential therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(3):613-620.
- [17] ZENG Z, HUANG Y, LI Y, et al. Gene expression and prognosis of sirtuin family members in ovarian cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24):e20685.
- [18] ZHANG X, CHEN J, SUN L, et al. SIRT1 deacetylates KLF4 to activate Claudin transcription in ovarian cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2418-2426.
- [19] YANG T, ZHOU R, YU S, et al. Cytoplasmic SIRT1 inhibits cell migration and invasion by impeding epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2):157-169.
- [20] XIA X Y, YU Y J, YE F, et al. MicroRNA-506-3p inhibits proliferation and promotes apoptosis in ovarian cancer cell via targeting SIRT1/AKT/FOXO3a signaling pathway[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(2):344-353.
- [21] GAO L, CUETO M A, ASSELBERGS F, et al. Cloning and functional characterization of HDAC11, a novel member of the human histone deacetylase family[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(28):25748-25755.
- [22] ZHOU L, XU X, LIU H, et al. Prognosis Analysis of Histone Deacetylases mRNA Expression in Ovarian Cancer Patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(23):4547-4555.
- [23] DAI W, ZELLER C, MASROUR N, et al. Promoter CpG island methylation of genes in key cancer pathways associates with clinical outcome in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20):5788-5797.
- [24] OVEJERO-SÁNCHEZ M, GONZÁLEZ-SARMIENTO R, HERRERO A B. Synergistic effect of Chloroquine and Panobinostat in ovarian cancer through induction of DNA damage and inhibition of DNA repair[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(5):515-528.

World Neurosurg, 2018, 118: e772-777.

- [28] HUTCHINSON M L, BESLOW L A. Hemorrhagic Transformation of Arterial Ischemic and Venous Stroke in Children[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 95: 26-33.
- [29] LÓPEZ-ESPEJO M A, ChÁVEZ M H, HUETE I. Short-term outcomes after a neonatal arterial ischemic stroke[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(4): 1249-1254.
- [30] PORTALE A, FIUMARA A, SCALORA L, et al. Arterial ischemic stroke (AIS) in childhood: clinical report from a single control center[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(2): 283-293.
- [31] DUNBAR M, MINEYKO A, HILL M, et al. Population based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e2020013201.
- [32] HERMAN I, KARAJAS C, WEBBER T A, et al. Clinical profile and long-term outcome in Neonatal Cerebral Sinus Venous Thrombosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 121: 20-25.
- [33] KERSBERGEN K J, DE VRIES L S, VANS-TRAATEN H L, et al. Anticoagulation thera-

py and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sino-venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2754-2760.

- [34] ÅBERG K, NORMAN M, PETTERSSON K, et al. Protracted vacuum extraction and neonatal intracranial hemorrhage among infants born at term: a nationwide case-control study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(4): 523-532.
- [35] PORYO M, ZIMMER A, HANZA A, et al. Is There a role for cerebral ultrasonography in Near-Term/Term neonates following assisted vaginal delivery? A prospective, single-center study[J]. *Ultraschall Med*, 2020, 147(8): 105101.
- [36] MENT L R, ÄDÉN U, BAUER C R, et al. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage[J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(8): 592-603.

(收稿日期: 2021-10-23 修回日期: 2022-03-08)

(上接第 2330 页)

- [25] BANDOLIK J J, HAMACHER A, SCHRENK C, et al. Class I-Histone Deacetylase (HDAC) inhibition is superior to pan-HDAC inhibition in modulating cisplatin potency in high grade serous ovarian cancer cell lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3052.
- [26] SAJADPOOR Z, AMINI-FARSANI Z, TEIMORI H, et al. Valproic acid promotes apoptosis and cisplatin sensitivity through downregulation of H19 noncoding RNA in ovarian A2780 cells[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 185(4): 1132-1144.
- [27] BOOTH L, ROBERTS J L, RAIS R, et al. Valproate augments Niraparib killing of tumor cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(9): 797-808.
- [28] MRKVICOVA A, CHMELAROVA M, PETEROVA E, et al. The effect of sodium butyrate and cisplatin on expression of EMT markers[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210889.
- [29] AHN M Y, KANG D O, NA Y J, et al. Histone deacetylase inhibitor, apicidin, inhibits human ovarian cancer cell migration via class II histone deacetylase 4 silencing[J]. *Cancer Lett*,

2012, 325(2): 189-199.

- [30] WILSON A J, LALANI A S, WASS E, et al. Romidepsin (FK228) combined with cisplatin stimulates DNA damage-induced cell death in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 579-586.
- [31] INOUE-YAMAUCHI A, ODA H. EMT-inducing transcription factor ZEB1-associated resistance to the BCL-2/BCL-XL inhibitor is overcome by BIM upregulation in ovarian clear cell carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 612-617.
- [32] GUPTA V G, HIRST J, PETERSEN S, et al. Entinostat, a selective HDAC1/2 inhibitor, potentiates the effects of olaparib in homologous recombination proficient ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): 163-172.
- [33] SMITH H J, MCCAWE T R, LONDONO A I, et al. The antitumor effects of entinostat in ovarian cancer require adaptive immunity[J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4657-4666.

(收稿日期: 2021-10-11 修回日期: 2022-02-11)