

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230519.1127.002\(2023-05-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230519.1127.002(2023-05-19))PELP1、SETDB1 在卵巢癌组织中的表达及意义^{*}黄吉仁,李长江,毛艳华,张文文,王 佳,谢乐乐,张应凤[△]

(重庆医科大学附属大学城医院妇产科,重庆 401331)

[摘要] **目的** 探讨脯氨酸-谷氨酸-亮氨酸富集蛋白 1(PELP1)及 SET 结构域分支型组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1(SETDB1)在卵巢癌组织中的表达及意义。**方法** 收集 2016 年 7 月至 2022 年 5 月该院妇产科行手术治疗且临床病理资料完整的 35 例卵巢癌患者组织标本,另选取同期收治因子宫肌瘤行子宫及双侧附件切除术的 17 例患者的正常卵巢组织作为对照。采用实时荧光定量逆转录 PCR 检测 PELP1、SETDB1 mRNA 在卵巢癌细胞系(A2780、OVCAR3、SKOV3)及人正常卵巢上皮细胞系(IOSE80)中的相对表达水平,免疫组织化学检测 PELP1、SETDB1 蛋白的表达水平,分析 PELP1、SETDB1 蛋白表达情况与患者临床病理特征的关系。**结果** 卵巢癌细胞系 A2780、OVCAR3、SKOV3 中 PELP1、SETDB1 mRNA 相对表达水平均明显高于正常卵巢上皮细胞系 IOSE80($P<0.05$)。与正常卵巢组织比较,卵巢癌组织 PELP1 蛋白表达水平明显增高($P<0.05$),但 SETDB1 蛋白表达无明显差异($P>0.05$)。不同国际妇产科联盟(FIGO)分期、淋巴结转移情况的 PELP1 蛋白阳性表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PELP1 在卵巢癌组织中表达水平异常升高,PELP1 可能对 SETDB1 有一定的调控作用。

[关键词] SET 结构域分支型组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1;脯氨酸-谷氨酸-亮氨酸富集蛋白 1;卵巢癌;免疫组织化学;靶向治疗

[中图法分类号] R711.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)20-3099-05

Expression and significance of PELP1 and SETDB1 in ovarian carcinoma^{*}

HUANG Jiren, LI Changjiang, MAO Yanhua, ZHANG Wenwen,

WANG Jia, XIE Lele, ZHANG Yingfeng[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression and clinical significance of proline-glutamic acid and leucine-rich protein 1 (PELP1) and SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1 (SETDB1) in ovarian carcinoma. **Methods** From July 2016 to May 2022, the tissue samples of 35 patients with ovarian carcinoma who underwent surgical treatment in the Department of Obstetrics and Gynecology in this hospital were collected, and the normal ovarian tissues of 17 patients who underwent hysterectomy and bilateral appendectomy for hysteromyoma in the same period were selected as the control. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the expression level of PELP1 and SETDB1 mRNA in several ovarian carcinoma cell lines (A2780, OVCAR3, SKOV3) and human normal ovarian epithelial cell line (IOSE80). The expression level of PELP1, SETDB1 protein in ovarian carcinoma and normal ovarian tissues was detected using immunohistochemistry, and the relationship between the expression of PELP1 and SETDB1 proteins and the clinicopathological features of patients was analyzed. **Results** The expression level of PELP1 and SETDB1 mRNA in ovarian carcinoma cell lines (A2780, OVCAR3 and SKOV3) was significantly higher than those in normal ovarian epithelial cell line IOSE80 ($P<0.01$). Compared with normal ovarian tissue, the expression level of PELP1 protein in ovarian carcinoma were significantly higher ($P<0.01$), while the expression level of SETDB1 protein was not significantly different. There was significant difference in the positive expression of PELP1 protein among different stages of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and lymph node metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of PELP1 in ovarian cancer tissue is abnormally increased, and PELP1 may have a certain regulatory effect on SETDB1.

^{*} 基金项目:重庆市教委科研项目(KJQN202200462);重庆市留学创新创业项目(cx2020056);重庆医科大学附属大学城医院科研青苗培育计划项目(2021JC01)。作者简介:黄吉仁(1996—),在读硕士研究生,主要从事卵巢肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail:1137178282@qq.com。

[Key words] SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1; proline-, glutamic acid- and leucine-rich protein 1; ovarian carcinoma; immunohistochemistry; targeted therapy

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其高发年龄集中在 50 岁以上,病死率居妇科恶性肿瘤首位,在女性所有肿瘤相关死亡原因中排名第五^[1-3],严重影响女性的身心健康。目前卵巢癌的治疗方案为手术+化疗,但存在易复发及耐药等问题^[4]。近年来,随着对卵巢癌发生、发展机制的深入研究,靶向精准治疗能有效降低复发率、提高生存率,但能接受靶向治疗的人群相对局限,且亦存在复发及耐药等问题,仍需寻找新的分子靶点^[5-6]。组蛋白甲基化参与了多种恶性肿瘤的发生、发展,深入研究该过程的调控有望成为卵巢癌靶向治疗的新突破口^[7-8]。

脯氨酸-谷氨酸-亮氨酸富集蛋白 1(proline-, glutamic acid- and leucine-rich protein 1, PELP1)是多种转录因子及核受体的共调节剂。PELP1 基因是激素依赖性肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等的原癌基因^[9-12]。SET 结构域分支型组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1(SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1, SETDB1)是一种甲基转移酶,它能够使组蛋白 H3K9 位点发生甲基化,影响基因的表达,进而介导肿瘤的发生^[13-14]。已有研究证实,SETDB1 在肺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤组织中过度表达,发挥致癌作用^[15-17]。由于组蛋白修饰过程具有可逆性^[18],SETDB1 有望成为治疗癌症的重要靶点。LIU 等^[19]关于乳腺癌激素治疗耐药性形成的一项研究中证实,PELP1 与 SETDB1 存在相互作用。本研究旨在探索 PELP1、SETDB1 在卵巢癌组织及卵巢癌细胞系中的表达情况,分析与患者临床病理特征之间的联系,初步探讨两者在卵巢癌发生、发展过程中的作用,以期为临床上卵巢癌患者的基因靶向治疗提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 7 月至 2022 年 5 月本院妇产科行手术治疗且临床病理资料完整的 35 例卵巢癌患者组织标本,按 2014 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)手术病理分期标准分为 I~II 期 16 例、III~IV 期 19 例,另选取同期收治因子宫肌瘤行子宫及双侧附件切除术的 17 例患者的正常卵巢组织作为对照。所有患者的组织标本均经病理检查明确诊断,所有患者术前均未行放化疗、生物治疗及内分泌治疗。本研究经医院医学伦理委员会审查通过(批准编号:LL-202240)。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂

RNA 提取试剂 TRIzol 购自宝生物工程(大连)有限公司;超微量紫外分光光度计购自美国 Thermo

Fisher Scientific 公司;cDNA 逆转录试剂盒、SYBR Green 染料法荧光定量 PCR 技术检测试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司;PELP1 引物(上游 5'-CGG ACC AAG GTG TAT GCG ATA TT-3',下游 5'-CCA GTC TGC AAA CTC CCA TCA G-3')、SETDB1 引物(上游 5'-GAA TCT TCC CGG CCT ACA GAA AT-3',下游 5'-AGA TCC TGG GAA CTG CTC TTC TT-3')均由北京擎科生物科技有限公司合成;兔抗人 SETDB1 多克隆抗体、兔抗人 PELP1 单克隆抗体均购自英国 Abcam 公司;即用型 SABC-POD(兔 IgG)免疫组织化学试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司。

1.2.2 细胞培养

将卵巢癌细胞 A2780(购自上海中乔新舟生物技术有限公司)、OVCAR3(购自武汉普诺赛生命科技有限公司)、SKOV3(购自武汉普诺赛生命科技有限公司)加入含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中,正常卵巢上皮细胞 IOSE80(购自上海中乔新舟生物技术有限公司)加入含 10%胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱内培养,胰蛋白酶消化传代,取对数生长期细胞提取 RNA。

1.2.3 实时荧光定量逆转录 PCR

按 TRIzol 试剂说明书采用苯酚-氯仿抽提法提取细胞总 RNA。按逆转录 PCR 试剂说明书首先配制 20 μL 逆转录 PCR 体系,37℃ 孵育 15 min,85℃ 5 s 终止反应合成 cDNA。取 4 μL cDNA 为模板,配制 20 μL 实时荧光定量 PCR 反应体系,使用 PCR 扩增仪按预变性 95℃ 30 s,变性 95℃ 5 s,退火延伸 60℃ 30 s,扩增 40 个循环的条件进行反应。以 GAPDH 为内部参照物,SETDB1 和 PELP1 mRNA 的相对表达水平通过 2^{-ΔΔCt} 法计算得到。

1.2.4 免疫组织化学

石蜡组织切片经脱蜡、水化后进行抗原热修复,过氧化氢抑制内源性过氧化物酶活性后以牛血清封闭。以 1×PBS 溶液配制 1:400 兔抗人 PELP1 抗体工作液、1:400 兔抗人 SETDB1 抗体工作液,充分覆盖组织切片。4℃ 孵育过夜。滴加生物素标记山羊抗兔 IgG,37℃ 孵育 30 min 后滴加 SABC。使用二氨基联苯胺显色,苏木素复染。结果判定根据阳性细胞所占比例及染色强度综合评分:(1)阳性细胞所占比例评分:<10% 记 0 分,10%~<26% 记 1 分,26%~<51% 记 2 分,51%~<76% 记 3 分,≥76% 记 4 分;(2)染色强度评分:无着色记 0 分,浅黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分。阳性细胞所占比例评分与染色强度评分相乘即为综合评分,综合评分 0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中

度阳性(++)，9~12分为强阳性(+++)；以(一)~(+)判定为阴性表达，(++)~(+++)判定为阳性表达。

1.2.5 观察指标

(1)PELP1、SETDB1 mRNA 在卵巢癌细胞及正常卵巢上皮细胞中的相对表达水平；(2)PELP1、SETDB1 蛋白在不同卵巢组织中的阳性表达率。

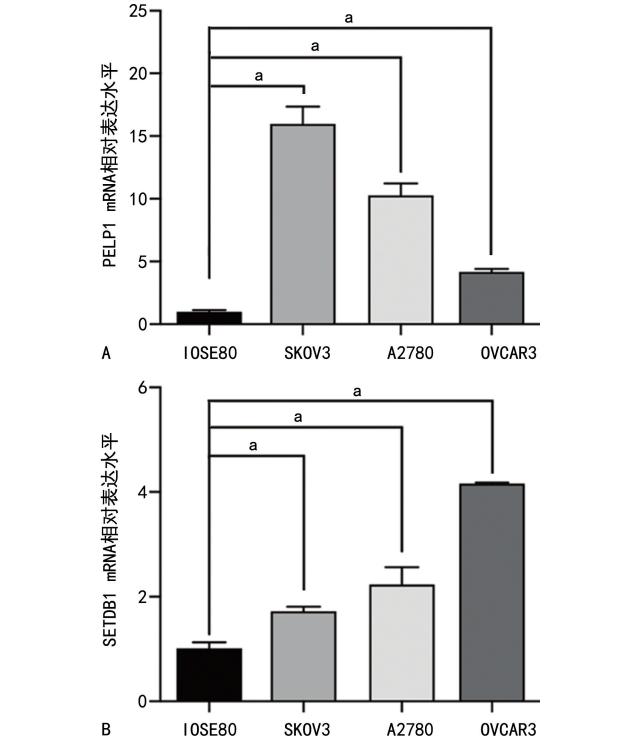
1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism9.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用单因素方差分析；计数资料以例数或百分比表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PELP1、SETDB1 mRNA 的表达情况

PELP1 mRNA 在卵巢癌细胞系 A2780、OVCAR3、SKOV3 中的表达水平分别为 15.967 ± 1.140 、 10.266 ± 0.776 、 4.168 ± 0.200 ，均高于正常卵巢细胞系 IOSE80(1.004 ± 0.090)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。SETDB1 mRNA 在卵巢癌细胞系 A2780、OVCAR3、SKOV3 中的表达水平分别为 1.720 ± 0.071 、 2.232 ± 0.271 、 4.157 ± 0.016 ，均高于正常卵巢细胞系 IOSE80(1.005 ± 0.093)，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见图 1。



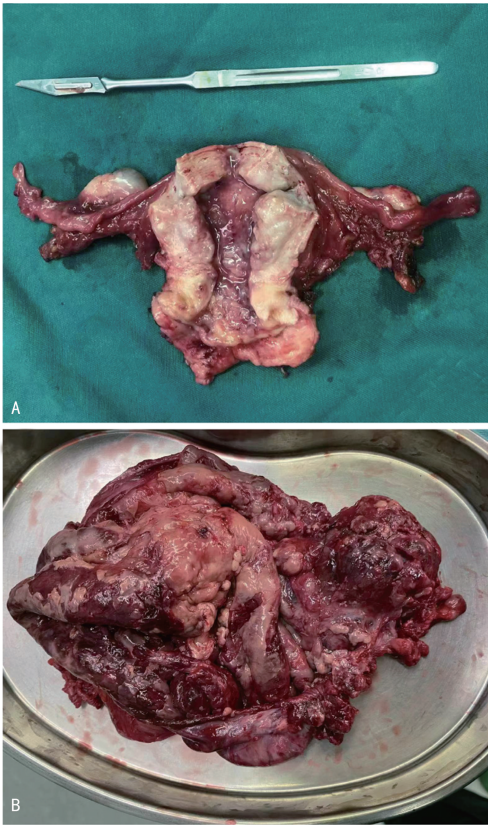
A:PELP1 mRNA 相对表达情况;B:SETDB1 mRNA 相对表达情况;*: $P < 0.05$ 。

图1 PELP1、SETDB1 mRNA 在卵巢癌细胞及正常卵巢上皮细胞中的表达情况

2.2 PELP1、SETDB1 蛋白的表达情况

卵巢癌及正常卵巢组织大体标本见图 2。PELP1 蛋白主要表达于细胞核中，其在卵巢癌组织中呈棕黄

色至棕褐色阳性表达，在正常卵巢组织中呈淡黄色弱阳性或不着色阴性表达。SETDB1 蛋白的表达则位于细胞质，其在卵巢癌组织中呈淡黄色弱阳性或不着色阴性表达，与正常卵巢组织无差异，见图 3。卵巢癌组织中 PELP1 蛋白阳性表达率高于正常卵巢组织，差异有统计学意义($P < 0.05$)；二者 SETDB1 蛋白阳性表达率比较，差异无统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。



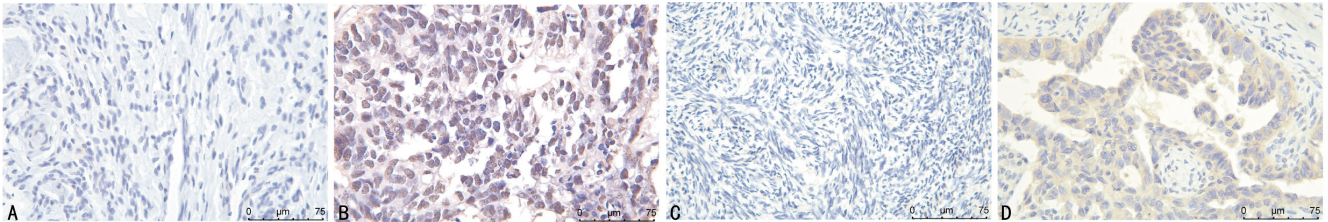
A:正常卵巢组织;B:卵巢癌组织。
图2 大体标本

表1 卵巢癌组织与正常卵巢组织中 PELP1、SETDB1 蛋白表达情况比较[n(%)]

项目	n	阳性	阴性	χ^2	P
PELP1				10.790	0.001
卵巢癌	35	21(60.00)	14(40.00)		
正常卵巢组织	17	2(11.76)	15(88.24)		
SETDB1				0.997	0.318
卵巢癌	35	10(28.57)	25(71.43)		
正常卵巢组织	17	2(11.76)	15(88.24)		

2.3 PELP1、SETDB1 蛋白表达与临床病理特征间的关系

基于卵巢癌的高发病年龄多集中在 50 岁以上，根据患者年龄是否 > 50 岁将其分为两组，分析卵巢癌组织中 PELP1、SETDB1 蛋白表达情况与相应患者临床病理资料之间的相关性。结果表明，不同 FIGO 分期、淋巴结转移情况的 PELP1 蛋白阳性表达比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。



A:正常卵巢组织中 PELP1 蛋白表达情况;B:卵巢癌组织中 PELP1 蛋白表达情况;C:正常卵巢组织中 SETDB1 蛋白表达情况;D:卵巢癌组织中 SETDB1 蛋白表达情况。

图 3 免疫组织化学检测 PELP1、SETDB1 蛋白在卵巢癌组织及正常卵巢组织中的表达
(链霉亲和素-过氧化物酶复合物法,400×)

表 2 PELP1、SETDB1 蛋白表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系[n(%)]				
项目	n	阳性	阴性	P ^a
PELP1				
年龄				0.159
≤50 岁	14	6(42.86)	8(57.14)	
>50 岁	21	15(71.43)	6(28.57)	
FIGO 分期				0.013
I~Ⅱ期	15	5(33.33)	10(66.67)	
Ⅲ~Ⅳ期	20	16(80.00)	4(20.00)	
淋巴结转移				0.028
有	10	9(90.00)	1(10.00)	
无	25	12(48.00)	13(52.00)	
SETDB1				
年龄				0.712
≤50 岁	14	3(21.43)	11(78.57)	
>50 岁	21	6(28.57)	15(71.43)	
FIGO 分期				0.266
I~Ⅱ期	15	6(40.00)	9(60.00)	
Ⅲ~Ⅳ期	20	4(20.00)	16(80.00)	
淋巴结转移				0.686
有	10	2(20.00)	8(80.00)	
无	25	8(32.00)	17(68.00)	

^a:Fisher 确切概率法。

3 讨 论

随着对卵巢癌认识和研究的不断深入、诊疗水平的不断提升,卵巢癌患者的预后逐渐得到改善,但其病死率仍常年居于妇科肿瘤首位^[20]。近年来,靶向治疗成为有效降低卵巢癌复发率、提高患者生存率的治疗措施^[21]。目前,靶向药物主要包括抗血管生成药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂及免疫检查点抑制剂等,但其获益人群相对有限,也存在耐药、骨髓抑制等问题,仍需继续寻找新的分子靶点^[5-6]。

近年来,表观遗传调控在癌症发生、发展中的作用得到了广泛研究。PELP1 是一种支架蛋白及多种转录因子、核受体的共调节剂,通过其 N-末端包含的 LXXLL 基序或 C-末端富含谷氨酸的区域与多种转录

因子及核受体的相应结构域发生相互作用,进而发挥其生物学效应^[9]。PELP1 基因定位于 17p13.2,编码长度为 1 130 个氨基酸组成的蛋白,表达于人脑、睾丸、卵巢及子宫等部位^[22-23]。研究表明,PELP1 是激素依赖性肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌的原癌基因,此外,在激素非依赖性肿瘤如脑肿瘤、肺癌和结直肠癌中亦有作用^[24-25]。目前,PELP1 在卵巢癌中的临床价值尚不清楚,本研究表明,相较于正常卵巢组织,卵巢癌组织中 PELP1 蛋白的表达水平明显升高,此外 PELP1 mRNA 在几种卵巢癌细胞中的表达也明显高于正常卵巢细胞。分析其与患者临床病理特征的联系,发现不同 FIGO 分期、淋巴结转移情况的 PELP1 蛋白阳性表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此推测 PELP1 可能是一种重要的促癌蛋白,在卵巢癌的侵袭转移过程中起到一定的促进作用。

组蛋白甲基化是常见的表观遗传修饰之一,此过程可由甲基转移酶介导。SETDB1 由 1 291 个氨基酸组成,其编码基因位于 1q21.3,长度为 50 000 bp^[14],表达于人的睾丸、卵巢、阑尾及脑组织等部位。SETDB1 可催化组蛋白 H3 上的赖氨酸 9 残基发生二甲基化或三甲基化,加重染色质的致密程度,DNA 缠绕于组蛋白上组成染色质,其致密程度加重后使得该部位的 DNA 转录过程变得更难,进而影响基因的表达^[14]。研究表明,SETDB1 参与了多种肿瘤的发生、发展^[26]。由于 SETDB1 引起原癌基因或抑癌基因沉默或转录抑制的不确定性,使得其在某些组织中表现为肿瘤抑制作用,在另外一些组织中表现为肿瘤促进作用。

LIU 等^[19]关于乳腺癌激素治疗耐药性形成的一项研究中证实了 PELP1 对 SETDB1 介导的蛋白激酶 B(Akt)激活至关重要,但 PELP1 是否能够调节 SETDB1 介导的其他生物学功能,如表观遗传修饰、p53 信号通路传导、细胞周期调控、上皮间质转化及肿瘤转移等,仍有待进一步研究。王巍等^[16]、董红玲^[17]的研究结果表明,SETDB1 在卵巢癌组织及卵巢癌细胞中均呈高表达,并能促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移,与患者的不良预后密切相关。本研究与上述两位学者的研究结果有所不同的是,相较于正常卵巢组

织,SETDB1 蛋白在卵巢癌组织中的表达并无明显差异,但 SETDB1 mRNA 表达水平在几种卵巢癌细胞系中相较于正常卵巢细胞系明显升高,故 SETDB1 在卵巢癌的发生、发展过程中是否起到作用仍需深入研究。本研究表明 PELP1 与 SETDB1 mRNA 表达水平在几种卵巢癌细胞系中均明显升高,PELP1 蛋白在卵巢癌组织中呈高表达,SETDB1 蛋白在卵巢癌及正常卵巢组织中的表达无明显差异,结合文献推测 PELP1 能参与调节 SETDB1 的表观遗传修饰功能,并可能作用于蛋白质转录后翻译过程,负性调控 SETDB1 蛋白的表达,使得原癌基因组蛋白 H3K9 位点甲基化程度减弱,染色质的致密性程度减弱,转录活性增强,进而促进卵巢癌的发生、发展。

目前,国内外关于 PELP1、SETDB1 在卵巢癌中的研究鲜有报道,在卵巢癌中,PELP1 是否能够调节 SETDB1 蛋白的表达、是否参与 SETDB1 的表观遗传修饰过程,以及 SETDB1 介导的组蛋白甲基化这一表观遗传修饰过程在不同组织中对不同基因是否具有选择性等问题仍需深入研究。在后期的研究中,本课题组拟扩大样本量,进一步验证 SETDB1 基因在卵巢癌组织中的表达情况。预期的研究结论为,PELP1 与 SETDB1 在卵巢癌组织及卵巢癌细胞中均高表达,并可促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力,PELP1 蛋白与 SETDB1 蛋白存在相互作用,PELP1 参与调控 SETDB1 的表观遗传修饰过程,并进一步影响基因的表达。

与基因组变异不同,组蛋白甲基化作为一种表观遗传调控方式,其过程是可逆的,因此,从逆转表观遗传修饰的角度着手,如通过调节组蛋白甲基转移酶-去甲基化酶动态调节组蛋白甲基化过程,靶向逆转异常的基因表达,可能为卵巢癌的治疗提供一种新的思路。

综上所述,PELP1 基因在卵巢癌组织及卵巢癌细胞中均呈高表达,其在卵巢癌中可能发挥了重要的促癌作用。此外,PELP1 可能对 SETDB1 有一定的调控作用,两者有望成为卵巢癌靶向治疗的新突破口。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] 杨晓雨, 陈东宇, 王红心, 等. 中国女性卵巢癌流行现状和趋势及预测分析[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(9): 1030-1035.
- [3] PENNY S M. Ovarian cancer: an overview[J]. Radiol Technol, 2020; 91(6): 561-575.
- [4] ORR B, EDWARDS R P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. Hematol Oncol Clin

North Am, 2018, 32(6): 943-964.

- [5] MORAND S, DEVANABOYINA M, STAATS H, et al. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine[J]. Int J Mol Sci, 2021; 22(12): 6532.
- [6] ALVAREZ SECORD A, O'MALLEY D M, SOOD A K, et al. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: a review[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(2): 482-495.
- [7] 陈佞玄, 罗鑫, 易萍, 等. 卵巢癌的表观遗传学调控机制及其应用进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(1): 1-7.
- [8] 张森, 杨露露, 贾岩龙, 等. DNA 甲基化和组蛋白甲基化修饰的表观遗传调控作用研究进展[J]. 生物技术通报, 2022, 38(7): 23-30.
- [9] SAREDDY G R, VADLAMUDI R K. PELP1: structure, biological function and clinical significance[J]. Gene, 2016, 585(1): 128-134.
- [10] LIU Z, ALTWEGG K A, LIU J, et al. Global genomic and proteomic analysis identified critical pathways modulated by proto-oncogene PELP1 in TNBC[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(4): 930.
- [11] 石福英, 王文霞. PELP1 对人卵巢癌 OVCAR3 细胞株侵袭能力及 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(27): 32-33.
- [12] REES M, SMITH C, BARRETT-LEE P, et al. PELP-1 regulates adverse responses to endocrine therapy in Estrogen Receptor (ER) positive breast cancer [J]. Oncotarget, 2020, 11(51): 4722-4734.
- [13] LAZARO-CAMP V J, SALARI K, MENG X, et al. SETDB1 in cancer: overexpression and its therapeutic implications[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(5): 1803-1827.
- [14] MARKOULI M, STREPKOS D, PIPERI C. Structure, activity and function of the SETDB1 protein methyltransferase[J]. Life (Basel), 2021, 11(8): 817.
- [15] STREPKOS D, MARKOULI M, KLONOU A, et al. Histone methyltransferase SETDB1: a common denominator of tumorigenesis with therapeutic potential[J]. Cancer Res, 2021, 81(3): 525-534.
- [16] 王巍, 李顺双, 刘刚. SETDB1 基因在卵巢高级别浆液性癌组织中的表达及对卵巢上皮性癌细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(4): 293-300. (下转第 3109 页)

- 评价急性缺血性脑卒中患者病情严重程度中的应用[J]. 重庆医学, 2021, 50(19): 3307-3309, 3313.
- [12] SHARMA D, GANDHI N. Role of platelet to lymphocyte ratio (PLR) and its correlation with NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) for prediction of severity in patients of acute ischemic stroke[J]. J Assoc Physicians India, 2021, 69(1): 56-60.
- [13] 赵春红, 唐海霞, 丁亚楠. 基于 APACHE II 的分级护理在脑卒中患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(19): 144-146.
- [14] JANSSENS A C J W, MARTENS F K. Reflection on modern methods: revisiting the area under the ROC Curve[J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(4): 1397-1403.
- [15] 陈乐陶, 杨土保, 陈橙, 等. 决策曲线分析在 R 语言中的实现[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(6): 955-957, 960.
- [16] 文小兰, 吉雪芳, 赵仕玉, 等. 急性呼吸衰竭患者死亡危险因素分析及其预测价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(6): 710-712.
- [17] 胥杰, 姚秀娟, 刘广杰, 等. 衰弱与老年呼吸衰竭患者预后的关系及对死亡风险的预测价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9): 1656-1661.
- [18] 马佩琼. 慢性阻塞性肺疾病合并重症呼吸衰竭老年患者护理及疗效观察[J]. 中国医药指南, 2022, 20(12): 177-179.
- [19] 朱明丽, 杨湘英, 林瑶, 等. 循证护理在重症脑卒中患者呼吸机相关性肺炎中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2231-2235.
- [20] 林清, 黄瑞娥, 王芳华. 两种喂养方式在呼吸衰竭患者机械通气中的临床研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(29): 180-182.
- [21] 高慧, 胡晓峰, 陈庆青, 等. 重症社区获得性肺炎合并呼吸衰竭的危险因素及最佳截断值的建立[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(6): 627-631.
- [22] MUSCHELLI J. ROC and AUC with a binary predictor: a potentially misleading metric[J]. J Classif, 2020, 37(3): 696-708.
- (收稿日期: 2023-01-27 修回日期: 2023-06-17)
(编辑: 冯 甜)
-
- (上接第 3103 页)
- [17] 董红玲. SETDB1 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(3): 145-148.
- [18] MIRANDA FURTADO C L, DOS SANTOS LUCIANO M C, SILVA SANTOS R D, et al. Epil drugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment[J]. Epigenetics, 2019, 14(12): 1164-1176.
- [19] LIU Z, LIU J, EBRAHIMI B, et al. SETDB1 interactions with PELP1 contributes to breast cancer endocrine therapy resistance[J]. Breast Cancer Res, 2022, 24(1): 26.
- [20] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [21] 王卫东. 靶向治疗对复发性药性卵巢癌的疗效分析[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(22): 42-44.
- [22] 颜洪竹, 刘复兴, 宁志丰, 等. 雌激素受体共调节因子 PELP1 在雌激素非靶器官肿瘤中的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 379-382.
- [23] THAKKAR R, SAREDDY G R, ZHANG Q, et al. PELP1: a key mediator of oestrogen signalling and actions in the brain[J]. J Neuroendocrinol, 2018, 30(2): 10.
- [24] WANG X, YIN W, LIANG L. PELP1 is over-expressed in lung cancer and promotes tumor cell malignancy and resistance to tyrosine kinase inhibitor drug[J]. Pathol Res Pract, 2022, 237: 154065.
- [25] ZHU J, WANG L, LIU F, et al. Targeting PELP1 attenuates angiogenesis and enhances chemotherapy efficiency in colorectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2): 383.
- [26] ZHAO Z, FENG L, PENG X, et al. Role of histone methyltransferase SETDB1 in regulation of tumorigenesis and immune response[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1073713.
- (收稿日期: 2022-12-18 修回日期: 2023-05-22)
(编辑: 袁皓伟)