(4): 1-3.
[14] SAHA A, KHALIL S, KAPOOR K, et al. Kawasaki shock syndrome presenting as toxic shock syndrome[J]. Int J Rheum Dis, 2013,16(4): 480-482.
[15] THABET F, BAFAQIH H, AL-MOHAIMEED S, et al. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease[J]. European Journal of Pediatrics, 2011,170(7): 941-943.
[16] KANEGAYE JT, WILDER MS, MOLKARA D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome.[J]. Pediatrics, 2009, 123(5): 783-789.
[17] 吕海涛.川崎病休克综合征——儿科医师应重视的一种严重川崎病亚型[J].中国小儿急救医学, 2020,27(9): 657-660.
[18] BERENISE GGL, ISABEL MQ, MARTIN CC , et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease[J]. Pediatrics International : official journal of the Japan Pediatric Society, 2018,60(9): 781-790.
[19] 赵小佩, 肖婷婷, 张永为.川崎病休克综合征临床特征分析[J].临床儿科杂志, 2019,37(4): 245-249.
[20] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
[21] 陈莉琼.川崎病休克综合征误诊为脓毒性休克1例报告[J].中国实用儿科杂志, 2017,32(11): 876-877.
[22] 蒋道菊, 黄萍, 张丽, 等.川崎病休克综合征的研究进展[J].中华儿科杂志, 2016,54(12): 961-963.
[23] 李晨, 褚茂平.川崎病休克综合征的诊疗进展[J].心脏杂志, 2019,31(6): 718-722.
[24] PILANIA RK, JINDAL AK, BHATTARAI D, et al. Cardiovascular involvement in Kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis[J]. Front Pediatr, 2020,8: 1-10.
[25] 赖雪芹, 赵青, 郭健秋, 等.N端前脑钠肽与原田危险评分、小林评分对川崎病病儿冠状动脉病变风险预测价值的对比[J].安徽医药, 2020,24(4): 688-691.
[26] 王华, 刘晓东, 许超凡, 等.川崎病33例临床诊治分析[J].安徽医药, 2020,24(2): 344-346.

(收稿日期:2021-03-23,修回日期:2021-05-13)

引用本文:郭致飞,汪超,马春春,等.B淋巴细胞瘤-2结合抗凋亡基因1在人脑胶质瘤中的表达及临床意义[J].安徽医药,2022,26(10):1949-1953.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.010.**

◇临床医学◇

B淋巴细胞瘤-2结合抗凋亡基因1在人脑胶质瘤中的表达及临床意义

郭致飞[1],汪超[2],马春春[1],赵兵[1]

作者单位:[1]安徽医科大学第二附属医院神经外科,安徽 合肥230601;
[2]安徽省儿童医院神经外科,安徽 合肥230022

基金项目:安徽医科大学基础和临床合作研究提升计划项目(2020xkjT044)

摘要: 目的 探讨B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)结合抗凋亡基因1(Bcl-2-associated athanogene 1,BAG-1)在人脑胶质瘤中的表达及临床意义。**方法** 应用免疫组织化SP二步法,检测2009年9月至2021年9月年安徽医科大学第二附属医院的212例人脑胶质瘤标本以及10例正常脑组织标本中的BAG-1的表达,分析其与临床病理及预后的关系。**结果** 检测到BAG-1总体的阳性表达率为61.3%,BAG-1在低级别胶质瘤(Ⅰ~Ⅱ级)和高级别胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ级)阳性表达率分别为48.4%和71.1%(P=0.001)。BAG-1表达阴性和阳性的病人的中位生存时间分别为60个月和17个月(P<0.001)。BAG-1表达阴性和阳性的高级别胶质瘤病人中位生存时间分别为31个月和11个月(P<0.001)。BAG-1阴性和阳性表达的病人无进展中位生存时间分别为26个月和8个月(P=0.001)。**结论** BAG-1在人脑胶质瘤中高表达,与肿瘤的病理分级呈正相关,与病人生存时间呈负相关,BAG-1可能成为预测胶质瘤预后及化疗疗效的重要分子标志物。

关键词: 神经胶质瘤; 抗凋亡基因1; B淋巴细胞瘤-2基因(bcl-2); 免疫组化; 预后

Expression and clinical significance of anti-apoptotic gene BAG-1 in human glioma

GUO Zhifei[1],WANG Chao[2],MA Chunchun[1],ZHAO Bing[1]

Author Affiliations:[1]*Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui* 230601, *China;*[2]*Department of Neurosurgery, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui* 230022, *China*

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of B-cell lymphoma-2-associated apoptosis gene 1 (BAG-1) in human glioma.**Methods** Immunohistochemical SP two-step method was used to detect BAG-1 expression in 212 human glioma tissues and 10 normal brain tissues obtained from Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from September 2009 to September 2021, and the relationship between BAG-1 expression and clinicopathology and prognosis was analyzed. **Results** The overall positive expression rate of BAG-1 was 61.3%, and the positive expression rates of BAG-1 in low-grade (Ⅰ-Ⅱ) and high-grade (Ⅲ-Ⅳ) gliomas were 48.4% and 71.1%, respectively (P=0.001). The median survival time of patients with negative and positive BAG-1 expression were 60 months and 17 months, respectively (P<0.001). The median survival time of negative and positive BAG-1 expression in patients with high-grade gliomas were 31 months and 11 months, respectively (P<0.001). The median progression-free survival time of patients with negative and positive BAG-1 expressions were 26 months and 8 months, respectively (P=0.001). **Conclusions** BAG-1 is highly expressed in human glioma, which is positively correlated with the pathological grading of the tumor and negatively correlated with the survival time. BAG-1 may be an important molecular marker to predict the prognosis of glioma and the efficacy of chemotherapy.

Key words: Glioma; BAG-1; B-cell lymphoma-2(bcl-2); Immunohistochemical; Prognosis

神经胶质瘤是成人最常见的原发性颅内恶性肿瘤,致死率甚高,其中恶性度最高的为多形性胶质母细胞瘤,预后极差,即使采取了手术辅以放化疗病人平均的生存期只有1年,只有不足5%的病人可以存活5年以上[1-2]。虽然近年来相关手术及放化疗技术不断地进步,但是胶质瘤的预后仍然很差,手术和放化疗这些既往常用的措施已无法进一步延长病人的生存期,治愈胶质瘤最根本的策略仍是发现更多新的靶向分子[3-4]。细胞凋亡是一种复杂的过程,有许多的基因和信号通路参与,人体内的细胞凋亡出现障碍时会导致细胞过度增殖,是人体内肿瘤产生的重要分子机制之一。B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)结合抗凋亡基因1(Bcl-2-associated athanogene 1,BAG-1)是一种参与细胞凋亡调节的基因,可以和Bcl-2相互结合,增强其抗凋亡的作用,并且可以和多种信号通路因子相互结合作用来调节细胞凋亡等生物学行为[5]。因此本文通过免疫组化方法检测人脑胶质瘤中BAG-1的表达情况,并分析其与临床病理及预后的关系,初步探讨BAG-1在胶质瘤发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 组织标本 选取2009年9月至2021年9月年安徽医科大学第二附属医院神经外科的212例人脑胶质瘤标本,以及10例正常脑组织标本,正常脑组织取自颅脑外伤术中内减压。肿瘤的病理级别分类是按照世界卫生组织关于中枢神经系统肿瘤分类2007年版本进行分类,在212例胶质瘤中低级别胶质瘤(Ⅰ~Ⅱ级)有91例,具体数目为Ⅰ级4例、Ⅰ~Ⅱ级4例、Ⅱ级83例,高级别胶质瘤(Ⅲ~Ⅳ级)有121例,其中Ⅱ~Ⅲ级13例、Ⅲ级43例、Ⅲ~Ⅳ级14例、Ⅳ级51例。

1.1.2 临床资料 212例胶质瘤标本中,男114例,女98例,年龄范围为4~80岁,年龄(47.65±5.46)岁;正常脑组织10例标本中,7例为男性,3例为女性,年龄范围为35~60岁,年龄(46.14±4.32)岁。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.1.3 主要试剂 BAG-1兔单克隆抗体(美国Abcam公司,货号ab32109),PV-6000二步法免疫组化检测试剂盒(美国金桥公司)

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组织化学 标本经过甲醛固定和石蜡包埋后,连续切成厚度为4 μm的切片,先进行HE染色,后经两位高年资的病理医师独立阅片并诊断,核实为胶质瘤标本后进行免疫组化染色。石蜡切片经过烤片、二甲苯脱蜡、浓度梯度乙醇水化后,3%双氧水去离子水孵育10 min,再以稀释浓度为0.01 mol枸橼酸钠修复20 min,滴加稀释的一抗(1∶100),在4 ℃冰箱放置过夜以孵育。过夜后第二天用PBS冲洗三次后,依次滴加免疫组化试剂盒中的试剂1(聚合物辅助物)和试剂2(多过氧化物酶抗鼠/兔IgG),在37 ℃下分别孵育20 min和30 min。常规显色封片后镜检,重复实验以保证结果的特异性。

1.2.2 随访及资料整理 采取电话随访为主,结合门诊随访的方式,随访截止日期2021年12月31日。病人的生存时间长短按照月来计算。

1.2.3 结果判断标准 免疫组化评分判断参照Mattern等[6]的方法,进行半定量判定:①染色深浅度,未见染色为0,轻度染色为1,中度染色为2,深度染色为3;②染色细胞的百分比:未见染色为0,0~25%为1,25%~50%为2,>50%为3。总分为染色深浅度和百分比得分的相加,0为最低得分,6为最高得分。在放大倍率为400倍的高倍显微镜下观察10个视野,计算10个视野的平均分,则为每例标本的得分。阴性为0~2分,阳性为3~6分。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 26.0进行统计分析。呈正态分布的计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示,计数资料以例(%)表示,各组间率的比较采用χ^2检验或Fisher

确切概率法,生存曲线的比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验,以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BAG-1在人脑胶质瘤中的表达情况 在总体的212例人脑胶质瘤标本中,检测到BAG-1的阳性表达130例,阴性表达82例,阳性表达率为61.3%,阴性表达率38.7%,BAG-1的阳性信号为肿瘤细胞细胞浆呈棕黄色(或棕褐色)着色,部分细胞核也可呈棕褐色着色,呈不均匀散在分布。10例正常脑组织中BAG-1的阳性表达2例,阳性表达率为20%;BAG-1在正常脑组织、低级别和高级别胶质瘤中的免疫组化典型表达图见图1。

2.2 BAG-1的表达水平与临床病理参数的相关性分析 统计BAG-1的表达水平与胶质瘤病人的各项临床病理参数并作相关性分析。BAG-1表达在病人的年龄、性别、术前卡氏功能状态(Karnofsky performance status,KPS)评分、肿瘤大小上差异无统计学意义,BAG-1表达在不同肿瘤的病理级别上差异有统计学意义。BAG-1在高级别胶质瘤中阳性表达率71.1%,低级别胶质瘤中阳性表达率48.4%,二者差异有统计学意义($P=0.001$)。在91例低级别胶质瘤中进一步分析BAG-1表达阳性组的复发病例为28例,复发率为77.8%;BAG-1阴性表达的病人的复发病例为25例,复发率为45.5%,差异有统计学意义($P=0.002$)。在65例胶质母细胞瘤标本中抽取30例肿瘤复发标本行免疫组化检测BAG-1的表达,结果显示BAG-1在复发胶质母细胞瘤中阳性表达为29例,阳性表达率为96.7%,在65例原发性胶质母细胞瘤中的阳性表达49例,阳性表达率为75.4%,差异有统计学意义($P=0.010$)。结果见表1。

表1 BAG-1的表达与脑胶质瘤病人临床病理参数的相关性

临床资料	例数	阳性表达/例(%)	χ^2值	P值
年龄				
<50岁	101	63(62.4)	0.09	0.763
≥50岁	111	67(60.4)		
性别				
男	114	68(59.6)	0.29	0.590
女	98	62(63.3)		
肿瘤长径				
<4 cm	64	28(43.8)	3.16	0.076
≥4 cm	148	102(68.9)		
KPS评分				
<80分	79	46(58.2)	0.51	0.476
≥80分	133	84(63.2)		
病理级别				
Ⅰ~Ⅱ级	91	44(48.4)	11.31	0.001
Ⅲ~Ⅳ级	121	86(71.1)		
胶质母细胞瘤				0.010①
原发	65	49(75.4)		
复发	30	29(96.7)		

注:①为Fisher确切概率法。

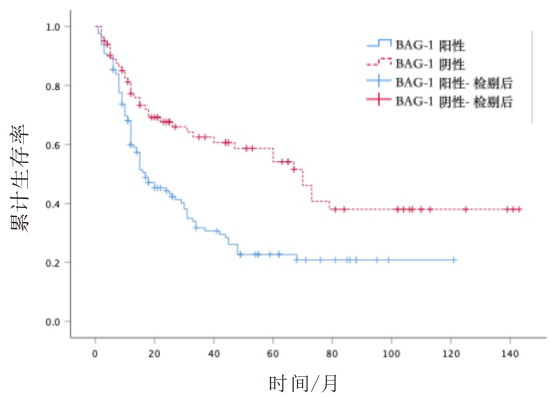

图2 BAG-1表达阳性和阴性的胶质瘤病人的整体生存率的比较

2.3 BAG-1表达与胶质瘤病人预后的关系 通过生存曲线分析比较得出:BAG-1阴性和阳性表达的胶质瘤病人的中位生存时间分别为60个月和17个月,两者比较差异有统计学意义($P<0.001$),见图2。BAG-1表达阴性和阳性的高级别胶质瘤病人的中位生存时间分别为31个月和11个月,两者比较差异有统计学意义($P<0.001$),见图3。BAG-1阴性和阳性表达的胶质瘤病人的无进展中位生存时间分别为26个月和8个月,两者比较差异有统计学意义($P=0.001$),见图4。

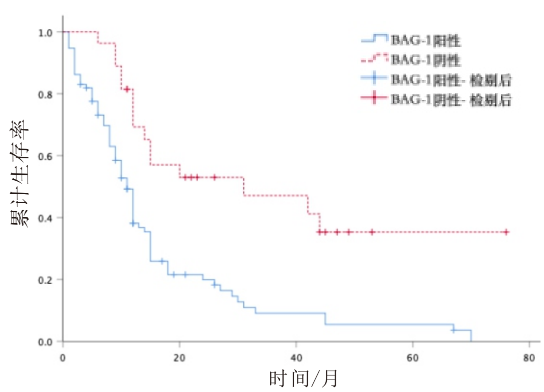

图3 BAG-1表达阳性和阴性的高级别胶质瘤病人的整体生存率的比较

3 讨论

细胞凋亡是细胞内主动实施的程序性死亡,对于及时清除人体内的突变异常细胞具有重要的作用,针对细胞凋亡方面的研究已经成为肿瘤病因学研究的热点,凋亡相关和调控的特异性蛋白对细胞增殖和凋亡的作用有望成为肿瘤治疗的新的靶点,具有广阔的应用前景。例如:转录和表观遗传调控因子溴结构域蛋白4(bromodomain protein 4,BRD4)和组蛋白去乙酰化酶3(Histone deacetylase 3,

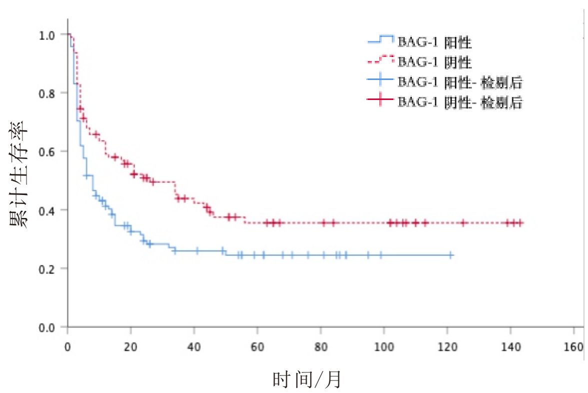

图4 BAG-1表达阳性和阴性的胶质瘤病人无进展生存率的比较

HDAC3)对胶质瘤干细胞的增殖和凋亡会产生巨大的影响,小分子靶向抑制BRD4和HDAC3能明显诱发胶质瘤干细胞的凋亡及增殖减缓,增加凋亡率[7-9]。BAG-1作为另一个与细胞凋亡相关的重要的蛋白,在生理学上可以通过多种途径达到抗凋亡的作用:①与Bcl-2相结合,两个蛋白相互配合,得以抑制细胞的凋亡,影响细胞的正常周期变化;②通过结合热休克蛋白70来对受损的细胞进行及时有效的自身修复,会影响细胞的增殖;③BAG-1可与多种生长因子受体相结合,继而作用于它们的靶器官,最终得以增强其功能从而使得细胞凋亡的进程受到明显的抑制[10-11];④参与自噬调节,BAG-1通过维持作为哺乳动物自噬调节因子Beclin 1相关复合物组成部分的自噬来调节细胞存活或者死亡[12]。

BAG-1已报道在乳腺癌[13]、非小细胞肺癌[14]及在结肠癌[15]等人体恶性肿瘤中高表达,可以促进肿瘤的进展,同时研究发现通过RNA干扰技术敲减沉默BAG-1,可以使得恶性肿瘤细胞的生长得到明显的抑制,加速恶性细胞的凋亡[16-17],探讨BAG-1基因对胶质瘤的发生发展及相关的调控机制研究对于胶质瘤的靶向治疗具有十分重要的意义。为此我们采用免疫组化染色方法检测10例正常脑组织和212例不同病理级别的人脑胶质瘤标本中BAG-1蛋白的表达,并分析BAG-1的表达与肿瘤临床病理参数及病人预后的相关性。免疫组化的结果显示:正常脑组织中BAG-1呈现低表达,阳性表达率仅为20%,而胶质瘤中阳性表达率高达61.3%;比正常脑组织明显要高。高级别胶质瘤中阳性率高达71.1%,并且BAG-1在不同级别胶质瘤组织中的阳性率和上调情况与肿瘤分期呈现正相关性。我们进一步分析了胶质瘤中BAG-1的表达情况与病人预后的关系,结果显示:在212例胶质瘤病人中BAG-1表达阳性者总生存率较BAG-1阴性表达者明显降低,在121例高级别胶质瘤中BAG-1表达阳性者总生存率较BAG-1阴性表达者明显降低。以上统计结果表明在胶质瘤的演变发生进展的过程中,BAG-1有可能扮演了重要的角色,并且可以作为判断胶质瘤病人的预后及分子靶向治疗新的分子标志物。

目前脑胶质瘤的治疗仍以手术加术后放化疗为主,最常用的化疗药物为替莫唑胺,但由于血脑屏障的存在以及胶质瘤本身对于化疗的不敏感性,导致脑胶质瘤的化疗有效率较低,化疗耐药已成为胶质瘤预后差的一个重要因素。胶质瘤化疗耐药是一个多分子参与的复杂过程,涉及到环状RNA-微小RNA-信使RNA复杂的调控网络[18]。抗凋亡被认为是胶质瘤化疗耐药的一个重要机制,如前所述,凋亡相关蛋白BRD4和HDAC3的特异性抑制剂与替莫唑胺联合应用能显著提高化疗的疗效[19-20]。Bcl-2也是一种凋亡抑制基因,是通过抑制凋亡等参与肿瘤放化疗的耐药过程,有学者在胶质瘤细胞中通过沉默Bcl-2能明显提高替莫唑胺的化疗敏感性[21],而BAG-1可以通过与Bcl-2形成复合物来提高细胞凋亡抗性,从而加强Bcl-2的抗凋亡效果。研究发现PD-L1可增加BAG-1表达,通过持续激活ERK信号,使非小细胞肺癌病人对酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性[22]。此外在乳腺癌[23]、卵巢癌[24]、肝癌[25]、宫颈癌[26]、肺癌[14]以及头颈部鳞状细胞癌[27]的BAG-1过表达可以增强化疗药物的抵抗,对BAG-1进行相关的基因调控可能会改变胶质瘤化疗耐药的现状。为此我们分析和统计了复发胶质母细胞瘤中的BAG-1表达情况,结果显示复发胶质母细胞瘤中的BAG-1阳性表达率高达96.7%,较原发性胶质母细胞瘤中明显要高;在91例低级别胶质瘤中进一步分析BAG-1表达阳性的病人肿瘤复发为28例,复发率为77.8%;BAG-1阴性表达的病人的复发病例为25例,复发率为45.5%,BAG-1表达阳性的病人复发率较BAG-1表达阴性的病人明显要高。同时我们统计了212例胶质瘤病人无进展生存期和BAG-1表达之间的关系,结果显示BAG-1表达阳性者无进展生存率较BAG-1阴性表达者明显降低,二者之间差异有统计学意义,以上结果初步表明BAG-1有可能参与胶质瘤化疗耐药性的形成。

综上所述,凋亡抑制基因BAG-1在胶质瘤中高表达,和胶质瘤的病理分级正相关,并且对于预测胶质瘤病人的预后具有重要临床意义,可能对胶质瘤替莫唑胺等药物的化疗敏感性产生影响,设计BAG-1的小分子干扰药物与化疗药物的联合应用,可能会提高替莫唑胺等化疗药物的疗效。本研究尚存在一定的局限性,例如只采取免疫组化方法检

测胶质瘤标本中的BAG-1表达情况,实验方法较为单一,关于BAG-1在胶质瘤中的恶性表型以及对替莫唑胺耐药性的相关分子机制需后续进一步研究。

(本文图1见插图10-1)

参考文献

[1] WANG H, XU T, HUANG Q, et al. Immunotherapy for malignant glioma: current status and future directions [J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(2):123-138.

[2] SHARMA A, GRABER JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas [J]. Ann Palliat Med, 2021,10(1):863-874.

[3] YANG K, WU Z, ZHANG H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):39.

[4] XIONG L, WANG F, XIE XQ. Advanced treatment in high-grade gliomas [J]. J BUON, 2019,24(2):424-430.

[5] CAN ND, BASTURK E, KIZILBOGA T, et al. Interactome analysis of BAG-1 isoforms reveals novel interaction partners in endoplasmic reticulum-associated degradation [J/OL]. PLoS One, 2021,16(8):e0256640. DOI: 10.1371/journal.pone.0256640.

[6] MATTERN J, KOOMÄGI R, VOLM M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma [J]. Br J Cancer, 1996,73(7):931-934.

[7] LIANG H, WANG Q, WANG D, et al. RGFP966, a histone deacetylase 3 inhibitor, promotes glioma stem cell differentiation by blocking tgf-β signaling via smad7[J/OL]. Biochem Pharmacol, 2020,180: 114118. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114118.

[8] WANG Q, JIA SN, WANG D, et al. A combination of brd4 and hdac3 inhibitors synergistically suppresses glioma stem cell growth by blocking gli1/il6/stat3 signaling axis [J/OL]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(12): 2542-2553. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0037.

[9] YANG H, WEI L, XUN Y, et al. BRD4: an emerging prospective therapeutic target in glioma [J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 21: 1-14.

[10] PAPADAKIS ES, REEVES T, ROBSON NH, et al. BAG-1 as a biomarker in early breast cancer prognosis: a systematic review with meta-analyses [J]. Br J Cancer, 2017,116(12):1585-1594.

[11] NGUYEN P, HESS K, SMULDERS L, et al. Origin and evolution of the human bcl2-associated athanogene-1 (bag-1) [J/OL]. Int J Mol Sci, 2020,21:21249701. DOI:10.3390/ijms21249701.

[12] TURK M, TATLI O, ALKAN HF, et al. Co-chaperone bag-1 plays a role in the autophagy-dependent cell survival through beclin 1 interaction [J/OL]. Molecules, 2021, 26: 854. DOI: 10.3390/molecules26040854.

[13] KIZILBOGA T, BASKALE EA, YILDIZ J, et al. Bag-1 stimulates bad phosphorylation through activation of Akt and Raf kinases to mediate cell survival in breast cancer [J]. BMC Cancer, 2019,19(1):1254.

[14] LYU J, ZHANG F, ZHAI C, et al. Bag-1 silence sensitizes non-small cell lung cancer cells to cisplatin through multiple gene pathways [J]. Onco Targets Ther, 2019,12: 8977-8989.

[15] 薛志有,张毅,倪志海. 晚期结直肠癌患者应用高频热疗辅助TOMOX方案治疗前后血清sICAM-1及BAG-1蛋白水平的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021,18(9):1305-1307.

[16] SONG YK, LI Z, WANG Y, et al. Inhibition of BAG-1 induced sH-SY5Y cell apoptosis without affecting hsp70 expression[J]. J Cell Biochem, 2020,121(2):1728-1735.

[17] 邢枫,陶思羽,张黎. RNA干扰抑制BAG-1基因表达对皮肤鳞状细胞癌增殖及凋亡的影响研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3):362-366.

[18] 朱琳. 脑神经胶质瘤替莫唑胺耐药circRNA-miRNA-mRNA调控网络的构建[J]. 安徽医药, 2021,25(7):1414-1418.

[19] MEKALA JR, RAMALINGAM PS, MATHAVAN S, et al. Synthesis, in vitro and structural aspects of cap substituted suberoylanilide hydroxamic acid analogs as potential inducers of apoptosis in glioblastoma cancer cells via hdac/micro RNA regulation [J/OL]. Chem Biol Interact, 2022,357: 109876. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109876.

[20] YAO Z, YANG S, ZHAO H, et al. BET inhibitor i-bet151 sensitizes gbm cells to temozolomide via puma induction[J]. Cancer Gene Ther, 2020,27(3-4):226-234. DOI:10.1038/s41417-018-0068-4.

[21] 罗刚,喻坚柏,陈涛,等. 异柠檬酸脱氢酶1基因突变对替莫唑胺干预下脑胶质瘤U87细胞凋亡的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(8):1492-1496.

[22] LIN PL, WU TC, WU DW, et al. An increase in BAG-1 by PD-l1 confers resistance to tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer via persistent activation of ERK signalling [J]. Eur J Cancer, 2017,85: 95-105.

[23] LU S, DU Y, CUI F, et al. Downregulation of BAG-1 in 11 in 1 in i1 in n1 in 1 in T47D cells promotes resistance to tamoxifen via activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2019,41(3):1901-1910.

[24] 葛曦茜. 奥拉帕尼联合GEMOX化疗方案对晚期卵巢癌血管生成和细胞凋亡的影响 [J]. 检验医学与临床, 2021,18(18): 2703-2707.

[25] NI W, CHEN B, ZHOU G, et al. Overexpressed nuclear BAG-1 in human hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis and resistance to doxorubicin[J]. J Cell Biochem, 2013,114(9):2120-2130.

[26] 宋丽娟,向琳,金荣,等. 宫颈癌新辅助化疗前后BAG-1、MCM2的表达及其与化疗疗效的相关性[J]. 国际妇产科学杂志, 2020,47(2):147-151.

[27] LIU S, REN B, GAO H, et al. Over-expression of BAG-1 in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) is associated with cisplatin-resistance [J/OL]. J Transl Med, 2017, 15(1): 189. DOI:10.1186/s12967-017-1289-2.

(收稿日期:2022-03-04,修回日期:2020-04-20)