

- [2] Sayles L C, Breese M R, Koehne A L, et al. Genome-Informed targeted therapy for osteosarcoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (1): 46-63.
- [3] Brown H K, Tellez-Gabriel M, Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma [J]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 189-195.
- [4] Zhong Z H, Mao S F, Lin H F, et al. Comparative proteomics of cancer stem cells in osteosarcoma using ultra-high-performance liquid chromatography and Orbitrap Fusion mass spectrometer [J]. *Talanta*, 2018, 178: 362-368.
- [5] Robin P, Singh K, Suntharalingam K. Gallium (iii) -polypyridyl complexes as anti-osteosarcoma stem cell agents [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2020, 56 (10): 1509-1512.
- [6] Honda K, Yamada T, Hayashida Y, et al. Actinin4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128 (1): 5162.
- [7] Liu X, Chu K M. α -Actinin-4 promotes metastasis in gastric cancer [J]. *Lab Invest*, 2017, 97 (9): 1084-1094.
- [8] Jung J, Kim S, An H T, et al. α -Actinin-4 regulates cancer stem cell properties and chemoresistance in cervical cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41 (7): 940-949.
- [9] Fukushima S, Yoshida A, Honda K, et al. Immunohistochemical actinin4 expression in infiltrating gliomas: Association with who grade and differentiation [J]. *Brain tumor pathology*, 2014, 31 (1): 1116.
- [10] Wang N, Wang Q, Tang H, et al. Direct inhibition of ACTN4 by ellagic acid limits breast cancer metastasis via regulation of β -catenin stabilization in cancer stem cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36 (1): 172.
- [11] Huang Q, Li X, Huang Z, et al. ACTN4 promotes the proliferation, migration, metastasis of osteosarcoma and enhances its invasive ability through the NF- κ B pathway [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (2): 893-904.
- [12] Tirino V, Desiderio V, Paino F, et al. Human primary bone sarcomas contain CD133+ cancer stem cells displaying high tumorigenicity in vivo [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (6): 2022-2030.
- [13] 洪峰, 袁高乐, 张辉洁, 等. 微管不稳定蛋白和 CD133 在骨肉瘤组织的表达及其临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34 (3): 516-518.
- [14] Xu N, Kang Y, Wang W, et al. The prognostic role of CD133 expression in patients with osteosarcoma [J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20 (2): 261-267.
- [15] Zhang Y Y, Tabataba H, Liu X Y, et al. ACTN4 regulates the stability of RIPK1 in melanoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (29): 4033-4045.

• 基础研究 •

hsa-miR-26b 靶向 ER α 调控人卵巢癌 HO-8910 细胞周期的作用机制

厦门大学附属福州第二医院妇科 (福州 350007) 何霞娜 刘小梅 刘凌瑜

【摘要】目的 探讨 hsa-miR-26b 靶向 ER α 基因调控人卵巢癌 HO-8910 细胞周期的分子机制。**方法** HO-8910 细胞分为 3 组: 空白对照组 (control 组)、miR-26b 激动剂组 (miR-26b mimic 组) 和 miR-26b 激动剂阴性对照组 (mimic NC 组), Real-time PCR 检测 miR-26b 转染效率, 细胞增殖试验 (CCK8) 检测细胞活性, 流式细胞术检测细胞周期, Real-time PCR 和 Western Blot 检测 ER α mRNA 和蛋白的表达水平, 双荧光素酶报告基因检测 miR-26b 与 ER α 3'UTR 的相互作用。**结果** CCK8 显示 miR-26b 可抑制 HO-8910 细胞增殖活性, 流式细胞术显示细胞增殖活性抑制与 G1 期阻滞相关, Real-time PCR 和 Western Blot 显示其可抑制 ER α mRNA 和蛋白表达, 并抑制 Cyclin D1 和 CDK6 蛋白表达水平, 双荧光素酶报告基因检测显示 miR-26b 与 ER α 3'UTR 可相互结合。**结论** miR-26b 通过负调控 ER α 表达水平, 下调 Cyclin D1 和 CDK6 以阻滞 HO-8910 细胞 G1 期, 从而抑制细胞的增殖活性。

【关键词】 hsa-miR-26b; 雌激素受体 α ; 细胞周期; 卵巢癌

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)05-0120-03

卵巢癌起病隐匿, 60%~70% 患者确诊时已经处于 III 期、IV 期^[1], 即使经过手术、化疗和靶向治疗, 5 年生存率也仅为 20%^[2]。雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 在卵巢癌中起启动因子作用^[3], 因此探讨 ER α 的上游调控机制是研究热点之一。miR-26b 作为抑癌基因, 与多种肿瘤的恶性程度呈负相关, 其在卵巢癌中的表达显著下调^[4], 上调卵巢癌细胞中 miR-26b 表达可抑制增殖并诱导凋亡及细胞周期^[5]。生物信息学预测 miR-26b 可能结合 ER α 起调控作用,

然而具体分子机制尚未明确。本研究通过人上皮性卵巢癌 HO-8910 细胞系中过表达 miR-26b, 观察 miR-26b 调控 ER α 表达对细胞增殖和细胞周期的影响, 并进一步探讨其潜在的作用机制, 为 miR-26b 作为卵巢癌诊断治疗和预后的分子标记物提供实验室数据支持。

1 材料与方法

1.1 细胞株: 人卵巢癌细胞 HO-8910、人胚胎肾细胞 293 (HEK293) 均购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资

源中心。

1.2 主要试剂: RPMI 1640 培养基 (Gibco), DMEM 培养基 (Gibco), 胎牛血清 (Gibco), 胰酶 (Invitrogen), miR-26b mimic (Ambion), microRNA negative control (Ambion), Lipofectamine 2000 转染试剂 (Invitrogen), Trizol (Invitrogen), miRNeasy Mini Kit (Qiagen)。

1.3 实验方法:

1.3.1 细胞培养和转染: HO-8910 细胞系采用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基, 置于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养, 随机分为空白对照组 (control 组)、miR-26b 激动剂组 (miR-26b mimic 组) 和 miR-26b 激动剂阴性对照组 (mimic NC 组)。50 mmol/L miR-26b mimic 和 mimic NC 分别加入新鲜培养基中, Lipofectamine 2000 加入另外的新鲜培养基中; 将两者等体积混合, 室温孵育 20 min 备用; 待 HO-8910 细胞融合至 60% 时加入, 孵育 6 h 后吸去培养基, 更换新鲜 1640 培养基后再孵育 24 h, Real-time PCR 检测 miR-26b 转染效率。

1.3.2 CCK8 检测细胞活性: 取 3 组细胞分别接种于 96 孔板, 约 5 000 个/孔, 每组 6 复孔, 置 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养, 24 h、48 h 和 72 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 37℃ 避光孵育 2 h, 酶标仪 450 nm 检测吸光度, 细胞存活率 = [(A 实验组 - A 空白组) / (A 对照组 - A 空白组)] × 100%。

1.3.3 流式细胞术检测细胞周期: 收集并制备浓度约 1 × 10⁶/mL 的单细胞悬液, 1 000 rpm 离心 5 min 去上清, 冰乙醇 4℃ 固定过夜, PBS 离心洗涤, PI/RNase A 染色液室温避光染色 30 min, 流式细胞仪测激发波长 488 nm 处的红色荧光以检测细胞周期分布。

1.3.4 Real-time PCR 检测: mRNA 表达水平 根据试剂盒说明书分别提取细胞 microRNA 和总 RNA, Nanodrop 2000 测量 260 nm、280 nm 处吸光度, 逆转录合成 cDNA, 按照 SYBR Premix Ex Taq II kit 试剂盒 20 μL 体系, 每组设 3 复孔, Real-time PCR 反应条件为预变性: 95℃ 10 s, 变性: 95℃ 5 s, 退火延伸: 60℃ 30 s, 共 40 个循环, ABI 7500 Fast 荧光定量检测 miR-26b 和 ERα 表达水平, 分别以 U6 和 GAPDH 作为内参, 引物序列见表 1, 2^{-ΔΔCT} 分析计算相对表达水平。

表 1 Real-time PCR 引物序列

基因	上游	下游
U6	5'-CTCGCTTCGGCAG-CACA-3'	5'-AACGCTTCACGAAT-TTGGCT-3'
miR-26b	5'-CAAAGGTCCATAG-CAAGGT-3'	5'-GCGACCTTGTCATG-GTTTATAG-3'
GAPDH	5'-GGGAACTGTGGC-GTGAT-3'	5'-GAGTGGGTGTCGCT-GTTGA-3'
ERα	5'-GCCAGGCTTTGTG-GATTTGAC-3'	5'-TCCTGGTTCCTGT-CCAAGAG-3'

1.3.5 Western Blot 检测蛋白表达水平: RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, BCA 定量, 蛋白 98℃ 恒温金属浴变性 10

min, SDS-PAGE 电泳, 蛋白转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉常温封闭 2 h, TBST 洗涤 10 min × 3 次, 分别加入一抗 β-actin (1 : 1 000)、ERα (1 : 1 000)、Cyclin D1 (1 : 1 000) 和 CDK6 (1 : 1 000) 4℃ 摇床孵育过夜, TBST 洗涤 10 min × 3 次, 加入二抗 (1 : 5 000) 常温孵育 1 h, TBST 洗涤 10 min × 3 次, ECL 化学发光显影, 以 β-actin 作为内参, 条带灰度值分析 ERα、Cyclin D1 和 CDK6 的蛋白表达水平。

1.3.6 Luciferase 检测 miR-26b 与 ERα 3'UTR 的相互作用: PUBMED 数据库查询 ERα mRNA 3'UTR 序列, 由宝生物工程 (大连) 有限公司合成包含 miR-26b 结合位点的 ERα mRNA 3'UTR 和结合位点突变的 ERα mRNA-mutant 3'UTR, 构建 pLUC-ERα 3'UTR 质粒。HEK293 接种至 96 孔板, 待细胞融合至 70%, 将稀释好的 pLUC-ERα 3'UTR 质粒、pRL-TK 质粒、miR-26b mimic 和 lipo2000 吹打混匀加入细胞中, 转染 48 h 后避光检测萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性, 并计算其比值。

1.4 统计学分析: 应用 SPSS 22.0 软件进行分析, 实验数据, 实验数据符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 不符合正态分布的多组间比较采用非参检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-26b 转染效率: miR-26b 转染 HO-8910 细胞 72 h, Real-time PCR 检测 HO-8910 细胞中 miR-26b 的表达水平, 与 NC 组 (1.09 ± 0.15) 比较, miR-26b mimic 组 (3.25 ± 0.91) 表达水平升高, 差异有统计学意义 (P < 0.01), 表明 hsa-miR-26b 过表达成功建立。

2.2 过表达 miR-26b 对 HO-8910 细胞活性的影响: CCK-8 检测转染 miR-26b mimics 的 HO-8910 细胞在 24 h、48 h 和 72 h 这 3 个时间段 450 nm 处吸光度, 与 control 组相比, miR-26b mimic 组 OD 值均显著降低 (24 h: P < 0.01、48 h: P < 0.01、72 h: P < 0.01); mimic NC 组 OD 值无明显变化 (24 h: P > 0.05、48 h: P > 0.05、72 h: P > 0.05); 结果表明过表达 miR-26b 可显著降低 HO-8910 细胞增殖活性 (表 2)。

表 2 CCK8 检测 HO-8910 细胞活性 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
control 组	100	189.86 ± 20.59	230.08 ± 23.63
miR-26b mimic 组	55.82 ± 8.79 *	118.34 ± 10.57 *	136.89 ± 19.27 *
mimic NC 组	102.91 ± 9.69	184.17 ± 13.45	210.37 ± 32.33

注: 与 control 组比较, * P < 0.01。

2.3 过表达 miR-26b 对 HO-8910 细胞周期的影响: 流式细胞术检测过表达 miR-26b 后 HO-8910 的细胞周期变化, 与 control 组比较, miR-26b mimic 组 G0/G1 期细胞比例增加 (P < 0.01)、S 期 (P < 0.01) 和 G2/M 细胞比例减少, 差异有统计学意义 (P < 0.05); mimic NC 组表明 G0/G1 期、S 期和 G2/M 细胞比例无显著变化, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 结果表明过表达 miR-26b 可使 HO-8910 细胞滞留

在 G1 期以延缓细胞周期 (表 3)。

表 3 细胞周期分布 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	增殖指数
control 组	40.69±2.28	35.69±1.81	23.61±0.47	59.31±2.28
miR-26b mimic 组	58.88±2.73 *	22.05±2.22 *	19.07±1.21 #	41.12±2.73 *
Mimic NC 组	41.54±2.52	34.17±1.76	24.29±0.79	58.46±2.52

注:与 control 组比较, * $P < 0.01$, # $P < 0.05$ 。

2.4 过表达 miR-26b 对 ER α 基因和蛋白表达水平的影响:与 control 组比较, miR-26b mimic 组 ER α mRNA 表达水平约降低至空白组的 60% ($P < 0.01$), ER α 蛋白表达水平约降低至空白组的 55% ($P < 0.01$); mimic NC 组 ER α mRNA 和蛋白的表达水平无显著变化 ($P > 0.05$); 过表达 miR-26b 可在转录水平抑制 HO-8910 的 ER α 表达 (表 4)。与 control 组比较, miR-26b mimic 组 Cyclin D1 和 CDK6 蛋白表达水平分别约降低 36% 和 34% ($P < 0.05$); mimic NC 组的 Cyclin D1 和 CDK6 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果表明过表达 miR-26b 可抑制 HO-8910 的 Cyclin D1 和 CDK6 蛋白表达 (表 4)。

表 4 ER α mRNA、ER α 蛋白、Cyclin D1 和 CDK6 表达水平表达水平

组别	ER α mRNA	ER α 蛋白	Cyclin D1	CDK6
control 组	1.04±0.3	0.85±0.03	0.81±0.08	0.65±0.04
miR-26b mimic 组	0.62±0.06 *	0.53±0.02 *	0.55±0.09 #	0.42±0.02 #
mimic NC 组	0.96±0.15	0.79±0.05	0.86±0.05	0.69±0.03

注:与 control 组比较, * $P < 0.01$, # $P < 0.05$ 。

2.5 Luciferase 检测 miR-26b 与 ER α 3'UTR 的相互作用:miR-26b mimic-WT 荧光素酶活性相对值为 0.44±0.02, miR-26b mimic-mut 荧光素酶活性相对值为 1.00±0.05。而对照组中 mimic NC-WT 荧光素酶活性相对值为 1.00, mimic NC-mut 荧光素酶活性相对值为 1.02±0.04。与对照组比较,发现 miR-26b mimic 共转染显著下调 ER α 3'UTR-WT 的荧光活性 ($P < 0.05$),而对 ER α 3'UTR-mut 荧光活性无明显作用 ($P > 0.05$);表明 hsa-miR-26b 对 ER α 3'UTR 具显著抑制作用,其作用靶点是 ER α 。

3 讨论

miRNA 是 19-25 个核苷酸的非编码单链 RNA,通过碱基互补配与靶基因 3'非翻译区结合,引导下游靶基因表达沉默发挥调控作用^[6]。miRNA 不仅与细胞的发育和代谢等相关,而且与肿瘤关系密切,参与细胞周期、增殖和肿瘤耐药等功能^[7]。研究表明 miR-26b 在卵巢癌组织中低表达,且其表达随临床分期和病理分级的进展而逐渐降低,与卵巢癌患者生存率相关,可作为卵巢癌病情演变及预后的参考指标^[4]。本研究结果显示,过表达 miR-26b 可对卵巢癌 HO-8910 细胞系起到抑制作用,诱导细胞 G₀/G₁ 周期阻滞,从而抑制 HO-8910 细胞增殖,这与其他研究在观点上是保持一致的。

恶性肿瘤细胞的失控性无限性分裂增殖是生物学特征之一, CCK-8 结果显示过表达 miR-26b 后 HO-8910 细胞增殖活性显著降低,流式细胞术分析其为 G1 期阻滞。细胞周期受到细胞周期蛋白 (Cyclin) 和细胞周期蛋白依赖激酶 (Cyclin dependent kinase, CDK) 的精密调控^[8], G1 期能否通过 G1/S 检查点进入 S 期,主要由 G1 期的调节蛋白决定,包括 Cyclin D1、CDK4/6 等; Cyclin D1 在 G1 的早期表达,是细胞周期的启动因子和关键步骤,其表达水平与黏液性卵巢癌的恶性程度呈正相关^[9],有丝分裂信号刺激 Cyclin D1 表达增高并结合 CDK4/6 转运入细胞核,调控下游通路从而介导 G1 期向 S 期的转换^[10]; Western Blot 结果显示过表达 miR-26b 后 Cyclin D1 和 CDK6 表达水平显著降低,该结果可以推断过表达 miR-26b 降低 HO-8910 细胞 Cyclin D1 的表达水平导致细胞 G1 期阻滞,进而影响 HO-8910 细胞周期。

雌激素作为卵巢主要的类固醇产物,其与受体结合可影响肿瘤细胞的生长和转移等过程^[11]。ER α 在恶性肿瘤中高表达并且与卵巢癌的发生发展和预后密切相关^[12],提示 ER 选择性抑制剂可能是防治的可行途径之一。生物信息学预测显示 miR-26b 与 ER α 存在调控关系,过表达 miR-26b 后 ER α 的表达出现显著性下调,进而导致卵巢癌 HO8910 细胞增殖率下降,为进一步证明 miR-26b 和 ER α 的相互作用,双荧光素酶报告基因检测显示 miR-26b 与 ER α 3'UTR-WT 结合后荧光素酶比值显著减低,表明 miR-26b 可能是调节 ER 的上游分子之一,而且其调控作用是直接的。综上所述, miR-26b 可通过靶向调节 ER α 的表达,可进一步参与卵巢癌 HO8910 细胞的增殖过程。

本研究结果显示 hsa-miR-26b 与 ER α mRNA 的 3'UTR 靶向结合,在转录水平负向调控 ER α 的表达,下调 Cyclin D1 和 CDK6 的表达水平,诱导 HO-8910 细胞 G₀/G₁ 周期阻滞从而降低细胞增殖水平, miR-26b 靶向调控 ER α 可能是卵巢癌的发生发展的分子机制之一,为寻找卵巢癌治疗新靶点提供参考。

参考文献

- [1] Colombo N, Peiretti M, Garbi A, et al. ESMO guidelines working group. non epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up [J]. Ann Oncol, 2012, 23 (Suppl 7): 20-26.
- [2] 程峰, 朱宽青. 卵巢癌减瘤术结局及病理分期与术前血细胞计数的关系 [J]. 中国医师杂志, 2017, 19 (1): 83-85.
- [3] 赵谊宁, 陶陶, 张力杰, 等. 雌激素受体 ER α 及 ER β 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2016, 35 (3): 418-422.
- [4] 黄海伟, 谢虹, 马新, 等. miR-26b 在卵巢癌组织中的表达水平及其与预后的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (19): 4507-4509.
- [5] 陈斌, 游雪云, 付子毅. miR-26b 在卵巢癌组织中的表达与功能 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (1): 15-17.
- [6] 叶旭, 李力. miRNA 在卵巢癌早期诊断和预后中作用的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26 (6): 715-719.

(下转第 137 页)

节截肢也可能伤口无法愈合,无论是心理上,还是身体上,都无法接受再次麻醉和手术。我们决定了,相信医生,就按照保守治疗,继续换药,清理死腔,抗感染治疗。能愈合就愈合,如果愈合不了,发生感染或者并发危及生命的并发症,我们不怪医生,请医生理解并接受我们作为患者及家属的诉求。”作为医生,尊重患者的选择是法律赋予患者的权利,接下来我们坚持使用负压冲洗,换药,抗感染,加强营养等各种治疗方案。患者每次换药都强忍着剧痛,但始终积极配合,3 个子女轮流床边照护,用亲情鼓舞着患者。功夫不负有心人,在长达 7 个月的时间里,伤口一天天好起来,最后竟然完全疤痕愈合。见图 3。



图 3 术后残端愈合

随访 1 年时间,患者已经能依靠拐杖独立行走和生活。一家人都觉得当时的选择与坚持是正确的,虽然带点残疾,但能活在当下,仍是一件幸福的事情。

2 讨论

2019 年中国残疾人事业发展统计公报中,我国目前肢体残疾人 553.6 万。许多患者在接受截肢手术前会面临各方面的选择和压力,产生严重的负面情绪,包括悲观,严重焦虑,甚至绝望自杀。帮助患者消除负面情绪影响,冷静地接受截肢方案,树立战胜疾病的强大心理,是医务人员必须做的围手术期工作。

在本例中,我们采用了 Belkin 提出的危机干预 3 种模式:平衡模式,认知模式和心理社会转变模式^[6]。平衡模式适合早期干预,注重早期的心理情绪稳定。因为患者起初不愿意接受截肢方案,最初的心理状态是先治疗看看,要是死

得快,倒也能接受。但后来的疾病发展没有按照预期发展,反而出现了疾病的胶着和慢性迁延,特别是慢性的肢体疼痛让患者无法忍受,不能不冷静地接受截肢方案。在这个阶段,我们采用了耐心的倾听,尊重患者的选择,引导患者以平静的心理状态接受最佳治疗方案。认知模式适用于危机稳定后,认为当事人产生错误或歪曲的认知,需要校正其错误的思维方式。为了让患者接受截肢后意味着重生和生活的不依赖,我们请患者和家属一起观看 69 岁无腿老人夏伯渝攀登珠穆朗玛峰的视频。其强大的意志力和科技力量带给患者强烈的震撼和鼓舞。心理社会转变模式强调利用当事人内部和外部的所有社会资源,帮助其提高对危机事件的应对能力。患者担心截肢术后瘫痪在床,无人照看,连累儿女。我们鼓励患者家属反复给患者强调,一定照顾好老人家的日常生活,并不离不弃地陪伴。手术后发生的长达 7 个月的伤口感染,患者女儿长达 200 多个日日夜夜的病房陪伴也证明了家属的力量。

在本例患者的长时间住院中,患者及家属有短时的对医务人员的不信任,指责等,但我们始终保持对患者高度的责任感和治疗优先、生命权高于一切的原则,运用社会控制理论,挖掘“社会-心理-生理”资源,推动“医患信任危机干预”转向“和谐医患关系建设”,为患者的完全康复进行良好的心理支持,也取得了良好的医患互动。

参考文献

- [1] 赵青,王留,蔡晓婷,等.叙事医学在全科住培学员培训中的重要启示[J].中国继续医学教育,2020,12(7):60-63.
- [2] 朱建勋.叙事医学干预对老年病患者心理健康的影响[J].中国医学伦理学,2019,32(2):173-176.
- [3] 朱小玲,何红,张晓义,等.叙事医学在糖尿病中、高危足患者健康教育中的应用[J].江苏医药,2015,41(11):1330-1332.
- [4] 皮斌,杨柠溪.围术期骨科车祸截肢患者心理社会需求及临床人文干预—基于叙事医学的视角[J].中国医学伦理学,2019,32(2):177-181.
- [5] 罗丹,肖水源.个体危机干预中的伦理学问题[J].医学与哲学:人文社会医学版,2007,4:23-25.
- [6] 刘东苗,李鑫,李殊,等.截肢患者创伤后应激障碍与社会支持的纵向研究[J].中华护理杂志,2019,49(1):965-969.
- [7] 高瑶,邹霞,高军.miRNA在卵巢癌诊治及预后预测中作用的研究进展[J].山东医药,2019,59(3):87-90.
- [8] Casimiro M C, Velasco-Velázquez M, Aguirre-Alvarado C, et al. Overview of cyclins D1 function in cancer and the CDK inhibitor landscape: past and present[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23(3): 295-304.
- [9] Kanter M, Turan G, Usta C, et al. Survivin and cyclin D1 expressions are associated with malignant potential in mucinous ovarian neoplasms[J]. J Mol Histol, 2016, 47(2): 145-152.
- [10] 胡观丽,张晶波,董洁,等.雌激素受体 α 、 β 及细胞周期蛋白 D1、癌基因蛋白质 P21 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J].安徽医药,2019,23(9):1769-1773.
- [11] Iwona K A, Iina R, Anna F, et al. PIK3CA amplification associates with resistance to chemotherapy in ovarian cancer patients[J]. Cancer Biology & Therapy, 2009, 8(1): 1-6.
- [12] Chan K K, Leung T H, Chan D W, et al. Targeting estrogen receptor subtypes (ER α and ER β) with selective ER modulators in ovarian cancer[J]. J Endocrinol, 2014, 221(2): 325-336.

(上接第 122 页)