

CPSF6 在晚期非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

谢明珠¹,朱洪斌¹,朱楠²,郑炎²

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸与危重症医学科¹,病理科²,安徽 巢湖 238000)

摘要:目的 探讨剪切及多聚腺苷酸化特异因子 6 (CPSF6) 在晚期非小细胞肺癌中的表达情况及临床价值。方法 利用 TIMER2.0 分析 CPSF6 在各肿瘤组织及癌旁组织中的表达差异,TCGA 数据库的可视化平台 GEPIA 评估 CPSF6 在泛癌症背景下对总生存期的影响,使用 GEPIA2 工具比较肺癌不同病理分期 (I~IV 期) 中的 CPSF6 表达情况,在线检索 TCGA 数据库中肺腺癌和肺鳞癌的数据集,并进行生存和预后分析。收集 2018 年 1 月-2020 年 3 月我院收治的 74 例晚期非小细胞肺癌患者肿瘤组织以及 20 例正常肺组织进行 CPSF6 免疫组化检测,Kaplan-Meier 生存分析评估 CPSF6 表达与晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期和总生存期的关系,单因素和多因素分析评估 CPSF6 对肺癌患者预后的意义。结果 TIMER 2.0、TCGA 数据库分析表明非小细胞肺癌患者肿瘤组织中 CPSF6 mRNA 水平高于癌旁组织 ($P<0.05$),CPSF6 与多种癌症(包括肺腺癌)患者的预后不良有关。CPSF6 在晚期非小细胞肺癌组织表达高于正常肺组织,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CPSF6 表达增高与肿瘤大小、淋巴结转移情况及临床分期相关。Kaplan-Meier 生存曲线显示,晚期非小细胞肺癌患者 CPSF6 表达增高,无进展生存期和总生存期降低。单因素及多因素分析显示,CPSF6 的表达水平、淋巴结转移和临床分期均可作为晚期非小细胞肺癌患者的独立预后因子 ($P<0.05$)。结论 CPSF6 在晚期非小细胞肺癌组织中表达增高,可能在其预后中发挥重要作用。

关键词: 剪切及多聚腺苷酸化特异因子 6;非小细胞肺癌;免疫组化

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.04.017

文章编号:1006-1959(2024)04-0095-07

Expression of CPSF6 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer and its Relationship with Prognosis

XIE Ming-zhu¹,ZHU Hong-bin¹,ZHU Nan²,ZHENG Yan²

(Department of Respiratory Medicine¹,Department of Pathology²,Chaohu Hospital of Anhui Medical University,
Hefei 238000,Anhui,China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical value of cleavage and polyadenylation specific factor 6 (CPSF6) in advanced non-small cell lung cancer. **Methods** TIMER2.0 was used to analyze the expression differences of CPSF6 in tumor tissues and adjacent tissues. The visualization platform GEPIA of TCGA database was used to evaluate the effect of CPSF6 on overall survival in the context of pan-cancer. The GEPIA2 tool was used to compare the expression of CPSF6 in different pathological stages (stages I-IV) of lung cancer. The data sets of lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma in TCGA database were retrieved online, and survival and prognosis analysis were performed. The tumor tissues of 74 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to our hospital from January 2018 to March 2020 and 20 lung tissues were collected for CPSF6 immunohistochemical detection. Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate the relationship between CPSF6 expression and progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Univariate and multivariate analysis was used to evaluate the prognostic significance of CPSF6 in patients with lung cancer. **Results** TIMER 2.0 and TCGA database analysis showed that the level of CPSF6 mRNA in tumor tissues of patients with non-small cell lung cancer was higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). CPSF6 was associated with poor prognosis in patients with various cancers, including lung adenocarcinoma. The expression of CPSF6 in advanced non-small cell lung cancer was higher than that in lung tissue, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The increased expression of CPSF6 was correlated with tumor size, lymph node metastasis and clinical stage. Kaplan-Meier survival curve showed that CPSF6 expression was increased in patients with advanced non-small cell lung cancer, and progression-free survival and overall survival were decreased. Univariate and multivariate analysis showed that the expression level of CPSF6 protein, lymph node metastasis and clinical stage could be used as independent prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer ($P<0.05$). **Conclusion** CPSF6 is highly expressed in advanced non-small cell lung cancer tissues and may play an important role in its prognosis.

Key words: Cleavage and polyadenylation specific factor 6; Non-small cell lung cancer; Immunohistochemistry

肺癌(lung cancer)是癌症相关死亡的主要原因之一,全球每年报告 180 万病例和 160 万肺癌患者相关死亡病例^[1]。肺癌的发病率和死亡率均比较高,其主要包括两种类型,第一种为非小细胞肺癌(non-

small cell lung cancer, NSCLC), 第二种为小细胞肺癌(small cell carcinoma of the lung, SCLC)。前者占比高达 85%,包括肺腺癌、肺鳞癌^[2,3]等。目前,随着联合治疗(包括手术切除和全身化疗)以及靶向药

基金项目:2021 年度安徽高校自然科学研究重点项目(编号:KJ2021A0336)

作者简介:谢明珠(1997.11-),女,安徽砀山人,硕士研究生,住院医师,主要从事肺癌方向的研究

通讯作者:朱洪斌(1978.1-),男,安徽合肥人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事肺癌方向的研究

物、免疫药物等的应用,NSCLC 的治疗已经得到了改善^[4,5]。然而,NSCLC 患者的长期生存率仍较低。因此,有必要鉴定与 NSCLC 患者组织病理学特征和预后相关的新型肿瘤相关标志物,从而为患者的治疗和预后研究提供理论依据和思路。本研究前期通过 TCGA 数据库检索发现肺癌患者组织中剪切及多聚腺苷酸化特异因子 6 (cleavage and polyadenylation specific factor 6,CPSF6)mRNA 表达水平与患者临床分期及生存时间明显相关,是参与肿瘤发生和进展的一种关键蛋白。相关文献已经证实 CPSF6 可以作为乳腺癌^[6,7]、肝癌^[8-10]、胃癌^[11]及食管鳞癌^[12]等多种癌症的预后相关基因,但是 CPSF6 在 NSCLC 患者中发挥作用的临床价值尚未阐述清楚。因此,本研究拟探讨 CPSF6 与晚期 NSCLC 的临床病理参数和预后之间的关联。

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析 利用 TIMER2.0(<http://timer.comp-genomics.org/>)分析 CPSF6 在各肿瘤组织及癌旁组织中的表达差异;采用肿瘤基因组计划(The Cancer Genome Atlas,TCGA)数据库的可视化平台 GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)评估 CPSF6 在泛癌症背景下对总生存期的影响;随后进一步使用 GEPIA2 工具比较肺癌不同病理分期(I~IV期)中的 CPSF6 表达情况;在线检索 TCGA 数据库中肺腺癌和肺鳞癌的数据集,并进行生存和预后分析。

1.2 一般资料 收集安徽医科大学附属巢湖医院 2018 年 1 月-2020 年 3 月收治并经病理诊断确诊的 74 例晚期 NSCLC 患者的肿瘤组织标本,其中鳞癌患者 43 例,腺癌患者 31 例;男 56 例,女 18 例;年龄 34~83 岁,平均年龄(66.30±9.20)岁;高分化 25 例,中、低分化 49 例;Ⅲ期患者 28 例,Ⅳ期患者 46 例;无淋巴结受累的患者 33 例,转移至淋巴结的患者 41 例。另选取同期手术切除的 20 例良性肺部病变患者的正常肺组织手术标本,其中男 12 例,女 8 例,年龄 32~74 岁,平均年龄(51.20±11.70)岁。肺癌分期标准参照 2017 年美国癌症联合会和国际抗癌联盟(UICC)制定的第八版 TNM 分期标准。本研究已经获得安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会的批准(编号:KYXM-202212-016)。所有患者均对研究知情同意。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:①初次诊断的患者,入院前未经过放疗、化疗及手术治疗等,经临床

和病理诊断确诊为 NSCLC;②TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期;③肺癌组织相关标本保存完整;④临床资料保存完整,病理分型、分期及随访信息完整。排除标准:①合并有其他肿瘤的患者;②继发性肿瘤;③随访失访或临床资料不全者。

1.4 CPSF6 蛋白的检测

1.4.1 操作步骤 采用免疫组织化学染色检测 CPSF6 蛋白在晚期 NSCLC 样本中的表达:经过常规脱蜡水化后的石蜡切片,先由 pH6.0 的柠檬酸钠抗原修复液进行抗原修复,然后使用 PBS 溶液冲洗,去除多余水分后,继而添加 100 μ l 内源性过氧化物酶阻断剂,室温下孵育 10 min;PBS 溶液冲洗后,滴加 100 μ l 抗免 CPSF6 单克隆抗体(按 1:100 稀释),室温下孵育 60 min;PBS 溶液冲洗,加 100 μ l 酶标山羊抗兔 IgG 聚合物,室温下孵育 30 min;经过冲洗,除去多余的 PBS 溶液后,添加 100~200 μ l 新鲜配比的 DAB 显色液,孵育 3~5 min,光镜观察染色结果;流动水冲洗,复染,脱水封片。

1.4.2 免疫组化结果判读 由我院病理科经验丰富的两位病理诊断医师进行双盲阅片。CPSF6 表达是基于染色强度和染色阳性的肺癌组织细胞数量两者进行评价。CPSF6 染色阳性的肺癌组织细胞数量可分为 0 分:0~5%肺癌细胞;1 分:6%~25%肺癌细胞;2 分:26%~50%肺癌细胞;3 分:51%~75%肺癌细胞;4 分:76%~100%肺癌细胞;肺癌细胞染色强度可以分为 0 分:无染色;1 分:淡黄色;2 分:黄色至浅棕色;3 分:棕色至棕褐色。二者的分值相加,总的分数小于 6 分即表示 CPSF6 低表达;大于 6 分即表示 CPSF6 高表达。

1.5 观察指标 随诊方式采用门诊随诊、住院复查及电话随诊等,主要观察指标包括无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)。PFS 指自确诊开始至发现疾病进展的时间(依据影像学表现);OS 为自确诊开始至患者死亡的时间(失访者为最后随访时间;实验结束时存活患者,为随访结束日)。以月为单位,随访至 2023 年 3 月 1 日。另外比较所有研究对象的性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、病理类型、分化程度、有无淋巴结转移、PFS 及 OS 等,分析其 CPSF6 表达水平。

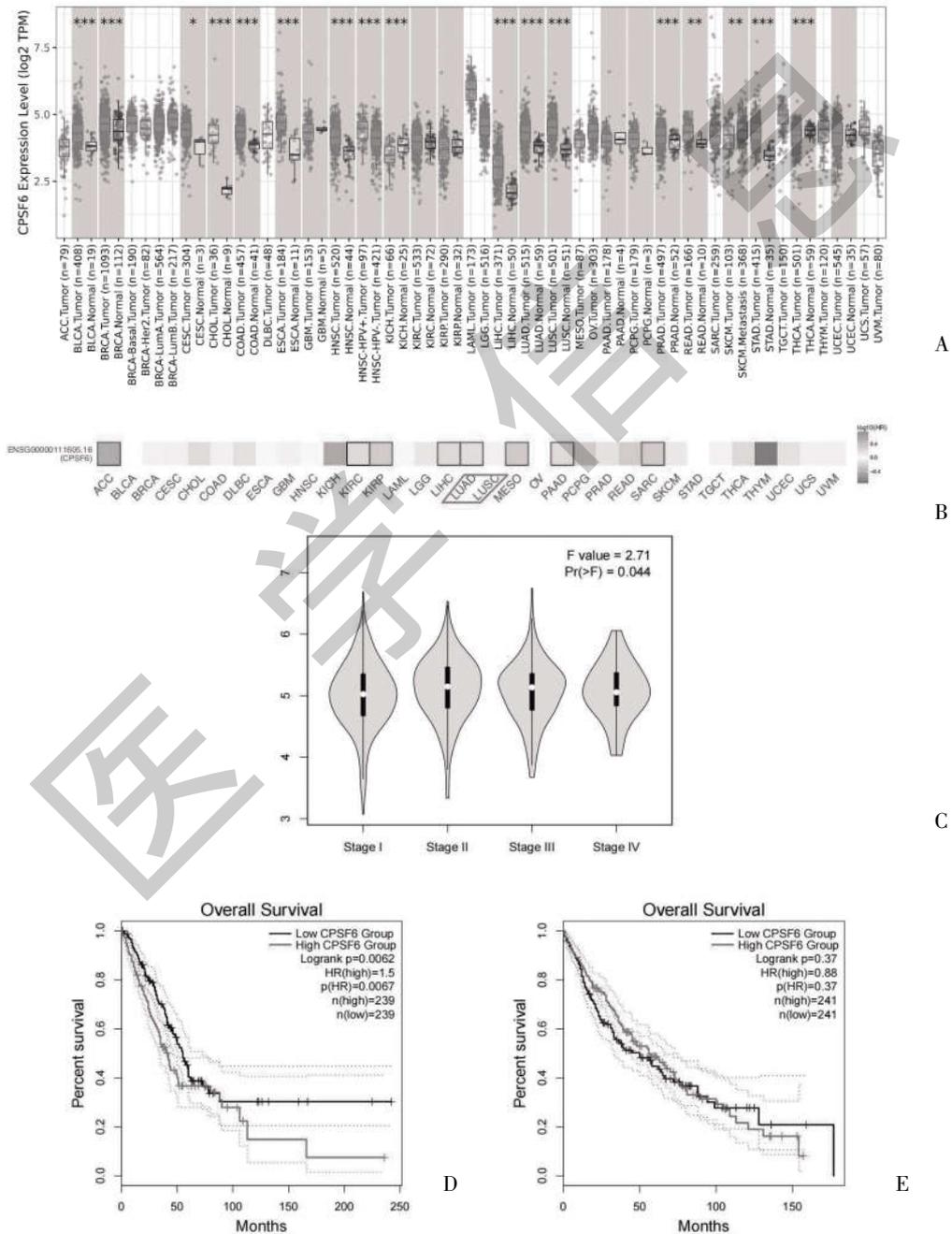
1.6 统计学方法 研究数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。选择 Kaplan-

Meier 法进行生存分析, 并行 Log-rank 检验; 利用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。P<0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 中 CPSF6 表达的公共数据库分析 对 TIMER2.0 数据库中泛癌症数据的分析表明, NSCLC 患者肿瘤组织中 CPSF6 表达水平高于癌旁组织 (P<0.05), 见图 1A; CPSF6 表达与多种癌症(包括肺腺癌)患者的预后不良有关, 见图 1B; NSCLC 患者不

同病理阶段(I~IV期)CPSF6 mRNA 的表达水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 见图 1C; 进一步分析肺腺癌和肺鳞癌的数据集, 其中肺腺癌数据集包含 483 例癌组织和 347 例癌旁正常组织, 肺鳞癌数据集包含 486 例癌组织和 338 例癌旁正常组织, 结果显示, 在肺腺癌中, CPSF6 mRNA 表达增高的患者 OS 较 CPSF6 mRNA 低表达的患者低(P<0.05), 存在不良预后, 见图 1D、图 1E。



注:A:使用 TIMER 2.0 数据库进行泛癌症分析中 CPSF6 的 mRNA 水平表达情况;B:来自 TCGA 数据库的 CPSF6 表达与泛癌 OS 之间的关系;C:CPSF6 mRNA 水平与肺癌临床病理分期的关系;D:来自 TCGA 数据库(GEPIA2.0)的肺腺癌中 CPSF6 的 mRNA 表达的预后价值;E:来自 TCGA 数据库(GEPIA2.0)的肺鳞癌中 CPSF6 的 mRNA 表达的预后价值

图 1 NSCLC 中 CPSF6 表达的公共数据库分析

2.2 CPSF6 在晚期 NSCLC 组织及正常肺组织中的表达情况 免疫组化染色结果显示,CPSF6 主要位于肺癌细胞的细胞核上。74 例患者中 CPSF6 表达增高占比 63.51% (47/74),CPSF6 低表达占比 36.49% (27/74)。在正常的肺组织中,CPSF6 均为低表达。晚期 NSCLC 组织中 CPSF6 的表达高于正常肺组织, 差异有统计学意义($\chi^2=25.405, P<0.05$),见表 1、图 2~图 5。

表 1 CPSF6 在晚期 NSCLC 组织及肺组织中的表达情况 (n)

组织	n	CPSF6 表达	
		低	高
肺癌组织	74	27	47
正常肺组织	20	20	0

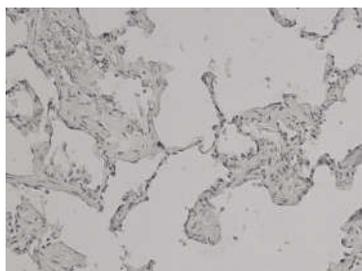


图 2 正常肺组织×200



图 3 正常肺组织×200



图 4 肺癌组织×200

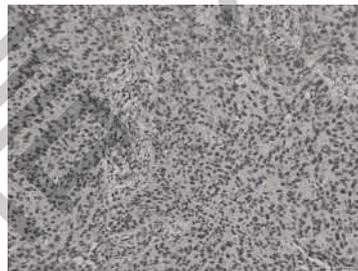


图 5 肺癌组织×200

2.3 CPSF6 的表达与晚期 NSCLC 患者临床病理特征的关系 CPSF6 的表达水平与晚期 NSCLC 患者的肿瘤大小、淋巴结转移情况及临床分期相关程度较高 ($P<0.05$),但与病理类型、年龄、性别、肿瘤分化程度无关 ($P>0.05$),见表 2。

2.4 CPSF6、各临床病理特征与 NSCLC 患者预后的关系 采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,选择 Log-rank 进行差异显著性检验,结果发现 CPSF6 表

达增高的患者较 CPSF6 低表达的患者 PFS 及 OS 短,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。此外,肿瘤分期程度越高、合并有淋巴结转移的患者 PFS 及 OS 均降低 ($P<0.05$)。患者年龄、性别、病理类型、肿瘤大小、分化程度和患者预后无关 ($P>0.05$),见表 3,图 6~图 11。Cox 比例风险回归模型多因素分析显示,CPSF6 的表达水平、淋巴结转移和临床分期均是 NSCLC 患者 PFS 及 OS 的独立危险因素 ($P<0.05$)。

表 2 CPSF6 表达与晚期 NSCLC 患者临床病理特征的关系 (n)

临床特征	n	CPSF6 表达情况		χ^2	P
		高	低		
年龄(岁)					
≤65	24	12	12	2.799	0.094
>65	50	35	15		
性别					
男	56	39	17	3.732	0.053
女	18	8	10		
临床分期					
III	28	22	6	4.407	0.036
IV	46	25	21		

表 2(续)

临床特征	n	CPSF6 表达情况		χ^2	P
		高	低		
病理类型					
鳞癌	43	24	19	2.626	0.105
腺癌	31	23	8		
分化程度					
高分化	25	15	10	0.201	0.654
中、低分化	49	32	17		
淋巴结转移					
无	33	16	17	5.805	0.016
有	41	31	10		
肿瘤大小					
≤5 cm	43	20	23	12.804	0.000
>5 cm	31	27	4		

表 3 CPSF6、各临床病理特征与 NSCLC 患者预后的单因素及多因素分析

项目	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
单因素分析				
年龄	1.973(0.924~4.214)	0.079	1.675(0.787~3.564)	0.181
性别	0.907(0.426~1.933)	0.800	0.975(0.458~2.076)	0.948
病理类型	1.132(0.586~2.187)	0.712	1.195(0.621~2.301)	0.594
分化程度	1.682(0.790~3.583)	0.178	1.688(0.793~3.593)	0.174
临床分期	2.160(1.010~4.618)	0.047	2.194(1.029~4.680)	0.042
淋巴结转移	2.197(1.079~4.473)	0.030	2.297(1.129~4.674)	0.022
肿瘤大小	1.694(0.880~3.261)	0.115	1.863(0.967~3.589)	0.063
CPSF6 表达	2.147(1.007~4.576)	0.048	2.269(1.065~4.835)	0.034
多因素分析				
淋巴结转移	2.891(1.354~6.173)	0.006	3.298(1.552~7.008)	0.002
临床分期	3.803(1.714~8.440)	0.001	4.572(2.049~10.205)	0.000
CPSF6 表达	2.212(1.008~4.851)	0.048	2.595(1.179~5.713)	0.018

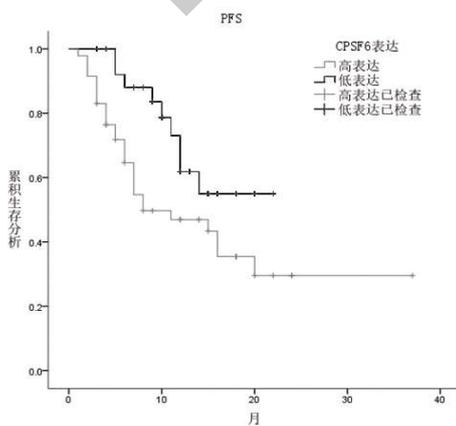


图 6 CPSF6 与 PFS 的关系

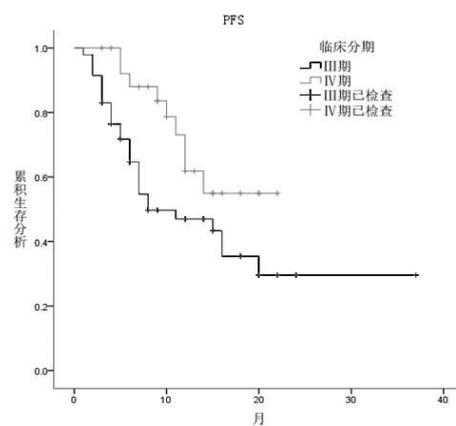


图 7 临床分期与 PFS 的关系

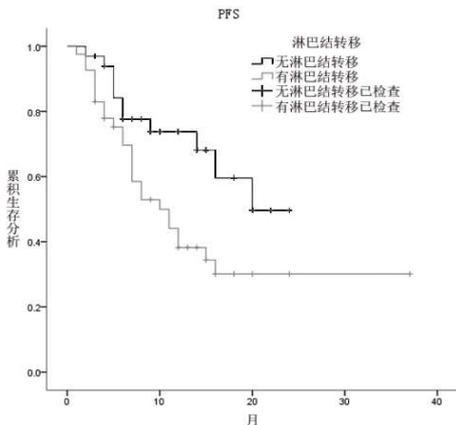


图 8 淋巴结转移与 PFS 的关系

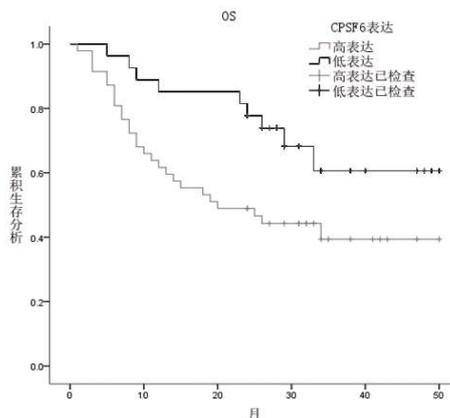


图 9 CPSF6 与 OS 的关系

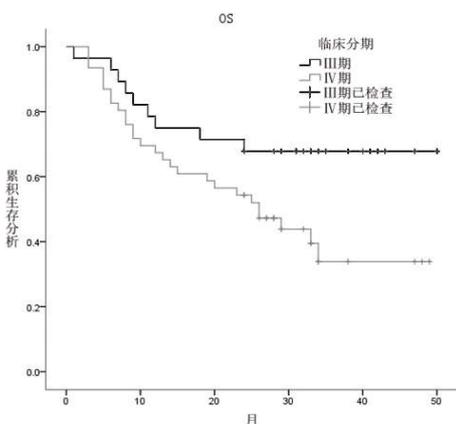


图 10 临床分期与 OS 的关系

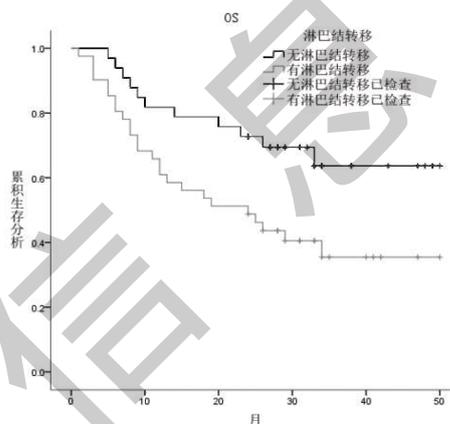


图 11 淋巴结转移与 OS 的关系

3 讨论

NSCLC 侵袭性强, 属于恶性程度极高的肿瘤, 其发病率及死亡率均处于恶性肿瘤的第 1 位^[13]。提高 NSCLC 的早期诊断率是延长患者生存期的关键。本研究借助挖掘 TIMER 2.0、TCGA 数据库中的肺癌数据集, 筛选出目标基因 CPSF6, 发现 NSCLC 患者肿瘤组织中 CPSF6 mRNA 的表达水平高于癌旁组织, 与多种癌症患者的预后不良有关。相关研究证实, CPSF6 在肿瘤的发生、发展中发挥着十分重要的作用。CPSF6 在侵袭性乳腺癌中高度表达, 并且是患者预后不良的临床相关标志物^[6,7]; 该蛋白表达增高在肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭中也起着至关重要的推动作用。分析转录组范围中的 APA 进程可以得知, CPSF6 表达增高是保证细胞溶质黄素蛋白 NQO1 中的 3'UTR 近端 poly(A) 位点发挥作用的重要前提条件^[8-10]; 其次, CPSF6 在胃癌中上调, 敲低 CPSF6 可以导致胃癌细胞中基因的广泛 3'UTR 缩短, 并且其可以抑制胃癌细胞的增殖速度, 暗示了 CPSF6 针对胃癌的潜在治疗靶点^[11]。CPSF6 在食管鳞状细胞癌组织中同样升高, 并且 CPSF6 表达增高

与临床病理参数如临床分期和淋巴结转移相关。CPSF6 表达增高的食管癌患者与低表达组的患者相比, 总生存期明显降低, 预后较差^[12]。

CPSF6 定位于人 12 号染色体上, 也称为 CFIm68, 分子量为 68 kDa, 是 RNA 切割和聚腺苷酸化处理所需的切割因子 Im(CFIm) 复合物亚基之一^[12]。CFIm 复合物是替代聚腺苷酸化 (APA) 的关键调节因子, APA 是一种 RNA 转录后机制, 用于产生可变的 3' 非翻译区域 (3'UTR), 从而提高细胞的转录组复杂性^[14,15]。相关研究表明^[16-18], APA 在许多类型的肿瘤发生中起着关键作用, 例如乳腺、肾脏、结肠、肝脏和肺部等部位的肿瘤。

本研究进一步通过免疫组化实验检测 74 例晚期 NSCLC 患者的病理标本, 结果显示 CPSF6 蛋白在晚期 NSCLC 组织中主要呈现高表达, 在正常肺组织中主要呈现低表达, 推测其可能参与了 NSCLC 的发生及进展过程, 这也与 TCGA 数据库分析结果相一致。另外, CPSF6 表达上调与肿瘤大小、淋巴结转移及临床分期具有相关性, 其在肿瘤直径 >5 cm、临床分期为 IV 期、有淋巴结转移的患者中升高。

Kaplan–Meier 生存曲线显示,CPSF6 表达增高提示患者预后不良 ($P<0.05$), 这与其他学者研究 CPSF6 在食管鳞癌患者中的作用结果类似^[12]。NSCLC 早期症状不明显,患者在就诊时往往已经处于疾病晚期,错失外科手术的机会,导致其生存率低、预后差。Cox 多因素回归分析显示,CPSF6 蛋白高表达、淋巴结转移和临床分期均是影响患者预后的独立危险因素,其他研究人员在乳腺癌^[6,7]和肝细胞癌^[8,9]的研究中也发现了 CPSF6 是判断癌症患者预后不良的相关标志物。分析本研究数据,CPSF6 表达增高促进晚期 NSCLC 患者肿瘤侵袭同时降低患者预后的作用明确,但具体生物学机制目前尚不清楚。最新的研究表明^[8],CPSF6 在 APA 进程中作为前 mRNA 切割和多聚腺苷酸化处理的激活剂,将前 mRNA 成熟为功能性 mRNA。同时已经证实 APA 有助于肺癌中蛋白质代谢和肿瘤细胞运输的协调。细胞增殖失调可归因于癌变过程中细胞凋亡的抑制,体外和体内实验表明,阻断 CPSF6 表达对肺腺癌细胞增殖有显著的抑制作用。该研究同样发现 PI3K/AKT 信号通路是肿瘤发生的重要机制,在许多人类癌症(包括肺腺癌)中经常失调,而 CPSF6 与 PI3K/AKT 通路之间存在密切的相关性。这也进一步提示了 CPSF6 在肺癌肿瘤机制中的潜在作用,与本研究中发现 CPSF6 表达增高与 NSCLC 预后较差相对应。

综上所述,CPSF6 在晚期 NSCLC 组织中的表达高于正常肺组织,其高表达与临床分期、淋巴结转移及肿瘤大小相关。CPSF6 表达增高是晚期 NSCLC 患者的独立风险因素,有助于预测晚期 NSCLC 患者的预后。

参考文献:

[1]Pan J,Huang Z,Lin H,et al.M7G-Related lncRNAs predict prognosis and regulate the immune microenvironment in lung squamous cell carcinoma[J].BMC Cancer,2022,22(1):1132–1132.
[2]Herbst RS,Morgensztern D,Boschhoff C.The biology and management of non-small cell lung cancer [J].Nature,2018,553(7689):446–454.
[3]黄小明,杜野,林少明,等.呼吸道微生态对晚期非小细胞肺癌患者接受 PD-1 抑制剂单药治疗疗效影响的探索性研究 [J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(1):66–74.
[4]Duma N,Santana-Davila R,Molina JR.Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening,Diagnosis, and Treatment [J].Mayo Clin Proc,2019,94(8):1623–1640.
[5]Rotoli D,Santana-Viera L,Ibba ML,et al.Advances in Oligonucleotide Aptamers for NSCLC Targeting[J].International

Journal of Molecular Sciences,2020,21(17):6075–6075.
[6]Wang BJ,Liu DC,Guo QY,et al.NUDT21 Suppresses Breast Cancer Tumorigenesis Through Regulating CPSF6 Expression [J].Cancer Management and Research,2020,12:3069–3078.
[7]陈椒,杜俊娟,蔡承哲,等.CPSF6 调控 Notch 信号通路促进破骨细胞分化及乳腺癌骨转移 [J].中国临床医学,2020,27(3):422–427.
[8]Tan S,Zhang M,Shi X,et al.CPSF6 links alternative polyadenylation to metabolism adaption in hepatocellular carcinoma progression[J].J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1):85.
[9]Liu Y,Zou H,Xie Q,et al.Ribonucleic acid-binding protein CPSF6 promotes glycolysis and suppresses apoptosis in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the BTG2 expression [J].Biomed Eng Online,2021,20(1):67.
[10]黄进,姜哲琦,朱勇.CPSF6 在胶质母细胞瘤进展中的作用及相关调控机制研究 [J].中国生物工程杂志,2022,42(9):1–16.
[11]Shi X,Ding K,Zhao Q,et al.Suppression of CPSF6 Enhances Apoptosis Through Alternative Polyadenylation-Mediated Shortening of the VHL 3'UTR in Gastric Cancer Cells[J].Front Genet,2021,12:707644.
[12]Guo S,Wang G,Zhao Z,et al.Deregulated expression and subcellular localization of CPSF6, a circRNA-binding protein, promote malignant development of esophageal squamous cell carcinoma[J].Chin J Cancer Res,2022,34(1):11–27.
[13]张武通,韩健康,张海莲.SCCAg、EGFR 及 NSE 在非小细胞肺癌病情进展、预后预测中的价值 [J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1511–1514,1518.
[14]Zhang Y,Liu L,Qiu Q,et al.Alternative polyadenylation: methods, mechanism, function, and role in cancer [J].Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,2021,40(1):51–51.
[15]Yuan F,Hankey W,Wagner EJ,et al.Alternative polyadenylation of mRNA and its role in cancer [J].Genes & Diseases,2019,8(1):61–72.
[16]Wang L,Hu X,Wang P,et al.Integrative 3' Untranslated Region-Based Model to Identify Patients with Low Risk of Axillary Lymph Node Metastasis in Operable Triple-Negative Breast Cancer [J].Oncologist,2019,24(1):22–30.
[17]Xiang Y,Ye Y,Lou Y,et al.Comprehensive Characterization of Alternative Polyadenylation in Human Cancer [J].J Natl Cancer Inst,2018,110(4):379–389.
[18]Zhang Y,Shen L,Shi Q,et al.Comprehensive Analysis of APA Events and Their Association With Tumor Microenvironment in Lung Adenocarcinoma [J].Front Genet,2021,12:645360–645360.

收稿日期:2023-03-22;修回日期:2023-04-06

编辑/成森