

• 论 著 •

H19 基因多态性对上皮性卵巢癌患者铂类化疗应答和预后的影响

陈 欢¹,王 静¹,高荣荣²

河北省衡水市人民医院:1. 妇科;2. 儿科,河北衡水 053000

摘 要:**目的** 探讨 H19 基因多态性对上皮性卵巢癌患者铂类化疗应答和预后的影响。**方法** 选取该院 2018 年 9 月至 2019 年 12 月收治的 136 例接受铂类化疗的上皮性卵巢癌患者为研究对象,根据其化疗结果分为敏感应答组(66 例)和无敏感应答组(70 例)。采用多重 PCR 测定患者 H19 基因多态性,采用 χ^2 检验和多因素 Logistic 回归分析 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G、rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 与上皮性卵巢癌患者临床特征及铂类化疗应答的关系。**结果** H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与年龄无关($P>0.05$);与肿瘤最大径、国际妇产科协会(FIGO)分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发有关,且肿瘤最大径 ≥ 5 cm、FIGO 分期越高、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发的患者,rs3741206 CT/TT 基因型、rs3842761 CC/CG 基因型比例越高($P<0.05$)。H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与年龄、肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发无关($P>0.05$)。H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性卵巢癌铂类化疗敏感性有关($P<0.05$),且 H19 rs3741206 CC、rs3842761 GG 基因型比例越高,上皮性卵巢癌铂类化疗敏感性越高($P<0.05$)。H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性卵巢癌铂类化疗敏感性无关($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型为上皮性卵巢癌患者铂类化疗敏感性的危险因素($P<0.05$)。**结论** H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性卵巢癌患者临床病理特征、复发和化疗应答有关;H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型有望作为预测卵巢癌铂类化疗敏感性的生物标志物。

关键词:H19 基因多态性; 上皮性卵巢癌; 化疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.021 **中图法分类号:**R737.31

文章编号:1673-4130(2022)06-0734-06 **文献标志码:**A

Influence of H19 gene polymorphism on platinum chemotherapy response and prognosis
in patients with epithelial ovarian cancer

CHEN Huan¹,WANG Jing¹,GAO Rongrong²

1. Department of Gynecology ;2. Department of Pediatrics ,Hengshui People's
Hospital ,Hengshui ,Hebei 053000 ,China

Abstract:**Objective** To investigate the correlation of H19 gene polymorphism to platinum chemotherapy response and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. **Methods** A total of 136 cases of epithelial ovarian cancer who received platinum-based chemotherapy were selected as the research objects in our hospital from September 2018 to December 2019. According to the chemotherapy results,they were divided into sensitive responses (66 cases) and non-sensitive responses (70 cases). Multiplex PCR was used to determine the H19 gene polymorphism in patient,and χ^2 test and multivariate Logistic regression analysis were used to explore the relationship between platinum types of H19 rs3741206 T/C, rs3842761C/G, rs4244809 A/G, rs7924316 G/T and the clinical characteristics and chemotherapy response of epithelial ovarian cancer patients. **Results** H19 rs3741206 T/C and rs3842761 C/G genotype were not related to age ($P>0.05$),and related to the largest tumor diameter, International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) stage, pathological grade, lymph node metastasis, recurrence, and the largest tumor diameter ≥ 5 cm, the higher FIGO stage, the higher the pathological grade, the lymph node metastasis and recurrence, the higher the ratio of rs3741206 CT/TT genotype and rs3842761 CC/CG genotype ($P<0.05$). H19 rs4244809 A/G and rs7924316

作者简介:陈欢,女,主治医师,主要从事妇科阴道炎及恶性肿瘤方面的研究。
本文引用格式:陈欢,王静,高荣荣. H19 基因多态性对上皮性卵巢癌患者铂类化疗应答和预后的影响[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(6): 734-738.

G/T genotypes were not related to age, tumor maximum diameter, FIGO stage, pathological grade, lymph node metastasis and recurrence ($P>0.05$). H19 rs3741206 T/C and rs3842761 C/G genotypes were correlated with platinum chemotherapy sensitivity of epithelial ovarian cancer ($P<0.05$), and the higher the proportion of H19 rs3741206 CC genotype and rs3842761 GG genotype, the higher platinum chemotherapy sensitivity of epithelial ovarian cancer ($P<0.05$). H19 rs4244809 A/G and rs7924316 G/T genotypes were not correlated with platinum chemotherapy sensitivity of epithelial ovarian cancer ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that H19 rs3741206 T/C and rs3842761 C/G genotypes were risk factors for platinum chemotherapy sensitivity in patients with epithelial ovarian cancer ($P<0.05$). **Conclusion** H19 rs3741206 T/C, rs3842761 C/G genotypes are associated with clinic pathological characteristics, recurrence and chemotherapy response in patients with epithelial ovarian cancer. H19 rs3741206 T/C, rs3842761 C/G genotypes are expected to be used as predicting biomarkers of EOC Carboplatin chemotherapy sensitivity.

Key words: H19 gene polymorphism; epithelial ovarian cancer; chemotherapy; prognosis

卵巢癌(EOC)是妇科常见的癌症,也是全球妇科恶性肿瘤致癌死亡的主要原因。目前,EOC 的主要治疗方法是手术结合铂基疗法^[1]。在 EOC 治疗方面,临床上取得了较大进步,但铂基疗法抗药性(PR)也出现了进展,这导致晚期疾病患者的 5 年总生存率较低^[2-3]。母体表达的印记长链非编码 RNA(lncRNA)基因 H19,在出生后显著下调,然后在肿瘤中过表达。先前的研究报道显示,H19 在各种癌症的生物学进程中起着至关重要的作用,包括乳腺癌、胃癌、肝细胞癌和 EOC^[3]。已有研究表明,H19 基因的异常表达与肝母细胞瘤、生殖细胞肿瘤、食道癌和肾细胞癌在内的多种恶性肿瘤有关^[4]。在人的头颈部鳞状细胞癌中,H19 基因座上印迹丢失,而 H19 表达的上调是获得性顺铂抗药性的重要和关键因素。lncRNA 基因中的单核苷酸多态性(SNP)可能会显著影响基因表达和功能,从而导致肿瘤易感性和化学治疗敏感性的改变。已有证据表明,H19 基因的遗传变异可能会改变多种肿瘤化疗的敏感性,且在中国女性中,H19 rs2839698 与结直肠癌和胃癌的患病风险增加相关^[5]。此外,最近的证据表明,H19 基因的 SNP 与肺癌患者铂类化疗反应显著相关^[6]。目前,EOC 患者基于铂类化疗反应与 H19 基因的 SNP 关系尚不清楚。本研究拟探讨 H19 基因多态性对上皮性 EOC 患者铂类化疗应答和预后的影响,为上皮性 EOC 治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 9 月至 2019 年 12 月本院 136 例接受铂类化疗的上皮性 EOC 为研究对象。收集患者 2 mL 血液标本用于 H19 多态性的基因分型。所有患者均接受化疗,化疗方案为 175 mg/m² 紫杉醇+卡铂剂量,卡铂剂量(mg)=所设定的曲线下面积[AUC, mg/(mL·min)]×[肌酐清除率(mL/min)+25],AUC 取值为 5 mg/(mL·min),肌酐清除率=(140-年龄)×1.23×0.85/(血清肌酐

值)^[7],每 3 周进行 1 次治疗,共 6 个周期。根据患者对治疗的反应,将患者分为两类:(1)敏感应答组 66 例:在随访期内达到完全反应并保持缓解的患者;(2)无敏感应答组 70 例:患者在治疗期间或治疗后疾病复发。本研究得到本院伦理委员会的批准。

纳入标准:(1)患者年龄大于 18 岁;(2)患者在组织学上证明为上皮性 EOC;(3)重要脏器器官功能正常;(4)获得患者及家属知情。**排除标准:**(1)患者依从性差;(2)患有心血管疾病。(3)早期使用铂类化学疗法治疗。

1.2 方法 抗凝管收集血液标本,使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit(QIAGEN)将 200 μL 全血样品用于全基因组 DNA 分离,检测 H19 基因中 4 种常见的 SNP(rs3741206 T/C、rs3842761 C/G、rs4244809 A/G、rs7924316 G/T),采用多重 PCR 对 SNPs 进行基因分型,包括 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G、rs4244809 A/G、rs7924316 G/T。引物序列如下:rs3741206,正向 5'-TGA TCT CGA TGC TAC GTC GTA GCT AGC TAG CTA GCT-3',反向 5'-TGC GAG AGC TAG CTA GCT AGT GAT CGA TGT AG-3'。rs3842761,正向 5'-TGA CGC TAG TCA GTC GAT GCT AGC TAG CTA GCT AGT-3',反向 5'-TGC TAG CTA GTC GAT GTA GCT AGT CGA TCG ATC GT-3'。rs4244809,正向 5'-CGA GTA GCT GAT CGA TGC TAG TCG ATC GTA GCT AGC-3',反向 5'-TGC TAG TCG ATC GTA GCT AGC TGA TCG ATC GTA GCT A-3'。rs7924316,正向 5'-TGA CGT AGC TGA TCG ATC GTA GCT AGC TAG TCG AT-3',反向 5'-TGG GCT AGA TGC TAG GGA TCG TAG CTG ATC GTG-3'。使用多基因特异性引物通过 PCR 对高质量的基因组 DNA 样品进行基因分型,富集特定的 SNP 和索引引物,在离子质子系统(Life Technologies)上进行大规模并行测序。同时收集所有研究对象的一

般资料,包括肿瘤最大径、国际妇产科协会(FIGO)分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发情况等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析探讨 H19 基因型与化疗敏感性的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性 EOC 临床病理特征、预后的关系 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与年龄无关

($P>0.05$);与肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发有关,且肿瘤最大径 ≥ 5 cm、FIGO 分期越高、淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发,H19 rs3741206 CT/TT、rs3842761 CC/CG 基因型比例越高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性 EOC 临床病理特征与预后复发关系 H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与年龄、肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发无关($P>0.05$)。见表 2。

表 1 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性 EOC 临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	rs3741206 T/C		χ^2	P	rs3842761 C/G		χ^2	P
		CC	CT/TT			GG	CC/CG		
年龄(岁)									
<50	30	8(29.22)	22(70.78)	1.326	0.354	10(32.26)	20(67.74)	10.984	0.432
≥50	106	26(23.96)	80(76.04)			20(19.39)	86(80.61)		
肿瘤最大径(cm)									
<5	60	30(50.01)	30(49.99)	10.365	<0.001	10(34.58)	50(65.42)	10.365	<0.001
≥5	76	4(9.98)	72(90.02)			20(6.94)	56(93.06)		
FIGO 分期									
I ~ II 期	62	30(45.86)	32(54.14)	14.635	<0.001	16(36.75)	46(63.25)	14.632	<0.001
III ~ IV 期	74	4(4.96)	70(95.04)			14(5.08)	60(94.92)		
淋巴血管间隙浸润									
无	52	30(53.93)	22(46.07)	16.548	<0.001	28(32.72)	24(67.28)	16.548	<0.001
有	84	4(4.78)	80(95.22)			2(3.92)	82(96.08)		
淋巴结转移									
无	78	28(36.82)	50(63.18)	15.654	<0.001	26(47.48)	22(52.52)	15.654	<0.001
有	58	6(8.84)	52(91.16)			4(3.51)	54(96.49)		
复发									
无	74	30(41.83)	44(58.17)	12.369	<0.001	24(40.37)	30(59.63)	12.639	<0.001
有	62	4(5.75)	58(94.25)			6(6.15)	56(93.85)		

表 2 H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性 EOC 临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	rs4244809 A/G		χ^2	P	rs7924316 G/T		χ^2	P
		GG	AA/AG			GG	TT/TG		
年龄(岁)									
<50	30	14(46.67)	16(53.34)	0.954	0.336	16(53.33)	14(46.67)	0.847	0.259
≥50	106	50(47.17)	56(52.83)			52(49.05)	54(51.95)		
肿瘤最大径(cm)									
<5	60	30(50.00)	30(50.00)	1.365	0.216	34(56.67)	26(43.33)	0.589	0.159
≥5	76	34(44.74)	42(55.26)			34(48.68)	42(51.32)		
FIGO 分期									
I ~ II 期	62	32(51.62)	30(48.38)	2.148	0.089	32(51.62)	30(48.38)	1.598	0.095
III ~ IV 期	74	32(43.24)	42(56.76)			36(48.65)	38(51.35)		

续表 2 H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性 EOC 临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	rs4244809 A/G		χ^2	P	rs7924316 G/T		χ^2	P
		GG	AA/AG			GG	TT/TG		
淋巴血管间隙浸润									
无	52	28(53.84)	24(46.16)	1.225	0.326	24(46.16)	28(53.84)	0.859	0.269
有	84	36(42.85)	48(57.15)			44(52.38)	40(47.62)		
淋巴结转移									
无	78	38(48.71)	40(51.29)	1.365	0.219	36(46.16)	42(53.84)	0.996	0.079
有	58	26(44.83)	32(55.17)			32(55.17)	26(44.83)		
复发									
无	74	32(43.24)	42(56.76)	0.854	0.854	34(45.94)	40(54.06)	1.234	0.459
有	62	32(51.62)	30(48.38)			34(54.83)	28(45.17)		

2.3 H19 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性的关系 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性有关($P<0.05$),且上皮性 EOC 铂类化疗敏感性越高, H19 rs3741206 CC 基因型、rs3842761 GG 基因型比例越高($P<0.05$)。H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性无关($P>0.05$)。见表 3。

2.4 H19 基因多态性与上皮性 EOC 患者铂类化疗敏感性的多因素 Logistic 回归分析 以上皮性 EOC 患者铂类化疗敏感性为因变量(敏感=0,不敏感=1),以 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G、rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果发现 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型为上皮性 EOC 患者铂类化疗敏感性的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 H19 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性的关系分析[n(%)]

基因型	n	敏感	不敏感	χ^2	P
rs3741206 T/C					
CC	34	26(76.47)	8(23.53)	15.245	<0.001
CT/TT	102	40(39.21)	62(60.79)		
rs3842761 C/G					
GG	30	22(73.33)	8(26.67)	21.546	<0.001
CC/CG	106	42(39.62)	64(60.38)		
rs4244809 A/G					
GG	64	30(46.85)	34(53.15)	0.245	0.087
AA/AG	72	36(50.00)	36(50.00)		
rs7924316 G/T					
GG	68	32(47.05)	36(52.95)	0.578	0.147
TT/TG	68	36(52.94)	32(47.06)		

表 4 影响 H19 基因多态性对上皮性 EOC 患者铂类化疗敏感性的多因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
rs3741206 T/C	0.832	0.258	20.369	<0.001	2.021(1.201~3.572)
rs3842761 C/G	0.639	0.249	19.987	<0.001	1.811(1.147~3.247)
rs4244809 A/G	0.784	0.436	1.369	0.416	2.190(0.931~5.147)
rs7924316 G/T	0.636	0.369	2.489	0.159	1.889(0.916~3.894)

3 讨 论

目前临床主要采用外科手术和化疗结合的方式对 EOC 进行治疗,卡铂已广泛用于 EOC 治疗,但患者可能会对卡铂治疗产生耐药性并最终导致化疗失败。卡铂通过形成 DNA/铂复合物来抑制 EOC 细胞中的 DNA 复制和转录,从而导致 DNA 断裂,编码错误,并最终通过凋亡导致癌细胞死亡^[8]。

H19 负责消除 DNA 的长链损伤并恢复功能性双链 DNA(dsDNA),这种多功能的 DNA 修复系统可识

别基于铂类治疗引起的 DNA 损伤并恢复原始 DNA 分子^[9]。据报道,在卡铂耐药性 EOC 细胞系或新鲜组织中,H19 蛋白 mRNA 的水平升高,提示 H19 蛋白复合物在卡铂治疗结果中具有至关重要的作用。H19 基因在第 19 条染色体的长臂上,位置为 13.32,已有研究报道了 H19 基因中具有多个 SNP^[10]。有学者报道了 8 个常见 SNP(rs11615:C>T,位置 45、420、395;rs3212986:C>A,位置 45、409、478;rs735482:A>C,位置 45、408、744;rs2336219:A>G,

位置 45、409、148; rs3212980: A>C, 位置 45、413、183; rs3212964: G>A, 位置 45、417、538; rs3212961: C>A, 位置 45、419、065; rs2298881: C>A, 位置 45、423、658), 这些 H19 多态性在不同的 DNA 修复相关疾病中起重要作用^[11]。

H19 基因区域包括 2 个基因: H19, 反义 H19 (H19AS)。本研究包括了 H19 的 4 种基因型 (rs3741206 T/C、rs3842761 C/G、rs4244809 A/G、rs7924316 G/T)。目前, 有关 SNP 与人类疾病关系研究罕见。既往研究曾观察到散发性 Beckwith-Wiedemann 综合征患者 H19 的 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 单倍型 (CT/TT 基因型、CC/CG 基因型) 频率增加, 这与孕妇 KvDMR1 等位基因特异性甲基化的丧失有关^[12-13]。已有研究表明, H19 的 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 与孕妇妊娠晚期的葡萄糖水平升高和出生时胎盘中 H19 的水平有关^[14]。还有研究表明, H19 在耐药细胞株如肝癌和对阿霉素耐药的乳腺癌细胞及对卡铂耐药的 EOC 细胞株中过表达^[15-16]。据报道, H19 过表达是通过调节谷胱甘肽代谢实现的, 是癌症患者对卡铂耐药的潜在机制^[17-18]。此外, H19 7924316 T 等位基因携带者由于较高的 H19 RNA 表达而对铂类化学疗法反应的可能性较小, 肺癌患者中 H19 rs4244809 与铂类化学疗法相关^[19-20]。然而, 本研究未观察到这 2 种 H19 基因型与 EOC 患者铂类化学疗法的敏感性有关。

为了进一步确定 H19 基因型与 EOC 患者的年龄、分期、组织学、肿瘤等级、复发情况之间的关联, 本研究分析了 H19 的 SNP 等位基因的频率和基因型差异, 结果发现 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发有关, 且肿瘤最大径 ≥ 5 cm、FIGO 分期越高、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、有复发, rs3741206 CT/TT 基因型、rs3842761 CC/CG 基因型比例较高 ($P<0.05$)。这提示 H19 与 EOC 患者临床病理、预后有关。而 EOC 是一类源自各种组织学亚型的异质性肿瘤, 组织学和肿瘤分级都是 EOC 预后的独立影响因素。此外, 不同的组织学类型和肿瘤等级具有多种遗传和表观遗传异常, 这也可能导致不同的结果。有学者在透明细胞癌中已经发现了抑癌基因 ARID1A 和 TGFII 的高频率突变, 而在子宫内膜样癌中发现了 H19s3741206 突变及 BAF250a (ARID1A) 丢失^[17], 这些机制探讨将在后续研究中进行。

本研究同时也发现, H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性有关, 且 H19 rs3741206 CC、rs3842761 GG 基因型比例越高, 上皮性 EOC 铂类化疗敏感性越高 ($P<$

0.05); 可能这两种基因型发挥协同功能, 这将导致 DNA 修复活性增强, 最终对卡铂介导的治疗反应的敏感性增加。此外, 本研究显示 H19 rs4244809 A/G、rs7924316 G/T 基因型与上皮性 EOC 铂类化疗敏感性无关 ($P>0.05$), 而 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型为上皮性 EOC 患者铂类化疗敏感的危险因素 ($P<0.05$)。这表明 H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型可作为预测 EOC 卡铂化疗敏感性的潜在生物标志物。

综上所述, H19 rs3741206T/C、rs3842761 C/G 基因型与上皮性 EOC 患者临床病理特征与预后、化疗应答有关; H19 rs3741206 T/C、rs3842761 C/G 基因型有望作为预测 EOC 卡铂化疗治疗敏感性的生物标志物。

参考文献

[1] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.

[2] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391-2402.

[3] STEWART C, RALYEA C, LOCKWOOD S. Ovarian cancer: an integrated review[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(2): 151-156.

[4] XIA Z, YAN R, DUAN F, et al. Genetic polymorphisms in long noncoding RNA H19 are associated with susceptibility to breast cancer in Chinese population[J]. Medicine, 2016, 95(7): 415-417

[5] LI S, HUA Y, JIN J, et al. Association of genetic variants in lncRNA H19 with risk of colorectal cancer in a Chinese population[J]. Oncotarget, 2016, 7(18): 25470.

[6] VERHAEGH G W, VERKLEIJ L, VERMEULEN S H H M, et al. Polymorphisms in the H19 gene and the risk of bladder cancer[J]. Eur Urol, 2008, 54(5): 1118-1126.

[7] 卢淮武, 林仲秋. 《2018 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(5): 526-536.

[8] BOYD L R, MUGGIA F M. Carboplatin/paclitaxel induction in ovarian cancer: the finer points[J]. Oncology (Williston Park), 2018, 32(8): 418-420.

[9] YU B, CHEN J, HOU C, et al. LncRNA H19 gene rs2839698 polymorphism is associated with a decreased risk of colorectal cancer in a Chinese Han population: a case-control study[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8): e23311.

[10] DENG Y, ZHOU L, YAO J, et al. Associations of lncRNA H19 polymorphisms at microRNA binding sites with glioma susceptibility and prognosis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 86-96.

(下转第 744 页)

- [4] ZAZZERONI F, NICOSIA D, TESSITORE A, et al. KCTD11 tumor suppressor gene expression is reduced in prostate adenocarcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:380-398.
- [5] CORREALE S, PIRONE L, DI MARCOTULLIO L, et al. Molecular organization of the cullin E3 ligase adaptor KCTD11[J]. *Biochimie*, 2011, 93(4):715-724.
- [6] ZAWLIK I, ZAKRZEWSKA M, WITUSIK M, et al. KCTD11 expression in medulloblastoma is lower than in adult cerebellum and higher than in neural stem cells[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 170(5):24-28.
- [7] TONG R Q, YANG B, XIAO H, et al. KCTD11 inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through activating Hippo signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23):37717-37729.
- [8] CANETTIERI G, DI MARCOTULLIO L, GRECO A, et al. Histone deacetylase and Cullin3-REN(KCTD11) ubiquitin ligase interplay regulates Hedgehog signalling through Gli acetylation[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2):132-142.
- [9] TENG X, AOUACHERIA A, LIONNARD L, et al. KCTD: a new gene family involved in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(7):887-902.
- [10] DI MARCOTULLIO L, FERRETTI E, DE SMAELE E, et al. REN(KCTD11) is a suppressor of Hedgehog signaling and is deleted in human medulloblastoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12):10833-10838.
- [11] DANG C V. MYC on the path to cancer[J]. *Cell*, 2012, 149(1):22-35.
- [12] MASSO-VALLES D, BEAULIEU M E, SOUCEK L. MYC, MYCL and MYCN as therapeutic targets in lung cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(2):101-114.
- [13] PAGLIA S, SOLLAZZO M, DI GIACOM O, et al. Exploring MYC relevance to cancer biology from the perspective of cell competition[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 63:49-59.
- [14] TROP-STEINBERG S, AZAR Y. Is Myc an important biomarker? Myc expression in immune disorders and cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(1):67-75.
- [15] YANG L Q, LEI Q, LI L, et al. Silencing or inhibition of H3K79 methyltransferase DOT1L induces cell cycle arrest by epigenetically modulating c-Myc expression in colorectal cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1):185-199.
- [16] GARCIA-GUTIERREZ L, BRETONES G, MOLINA E, et al. Myc stimulates cell cycle progression through the activation of Cdk1 and phosphorylation of p27 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18685-18693.
- [17] BRETONES G, DELGADO M D, LEON J. Myc and cell cycle control[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(5):506-516.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-11-28)

(上接第 738 页)

- [11] YANG P J, HSIEH M J, HUNG T W, et al. Effects of long noncoding RNA H19 polymorphisms on urothelial cell carcinoma development[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(8):1322.
- [12] PEI J S, CHEN C C, CHANG W S, et al. Significant associations of lncRNA H19 genotypes with susceptibility to childhood leukemia in Taiwan[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3):235.
- [13] AZAB N I, SALEH G E, MOHAMMED S A, et al. Genetic polymorphism of long noncoding RNA H19 in breast cancer in egyptian females [J]. *Benha J Applied Sci*, 2021, 6(1):285-289.
- [14] ZHENG Z, YAN Y, GUO Q, et al. Genetic Interaction of H19 and TGFBR1 Polymorphisms with risk of epilepsy in a Chinese population[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14:77.
- [15] LI W, JIANG X, JIN X, et al. Significant association between long non-coding RNA H19 polymorphisms and cancer susceptibility: a PRISMA-compliant meta-analysis and bioinformatics prediction[J]. *Medicine*, 2020, 99(15):e19322.
- [16] HUANG J, YANG J, LI J, et al. Association of long non-coding RNA H19 polymorphisms with the susceptibility and clinical features of ischemic stroke in southern Chinese Han population[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4):1011-1021.
- [17] HUANG M C, CHOU Y H, SHEN H P, et al. The clinicopathological characteristic associations of long non-coding RNA gene H19 polymorphisms with uterine cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25):6191.
- [18] TAN T, LI J, WEN Y, et al. Association between lncRNA-H19 polymorphisms and hepatoblastoma risk in an ethnic Chinese population[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2):742-750.
- [19] ZHOU Y, ZHANG Y. Inhibition of lncRNAH19 has the effect of anti-tumour and enhancing sensitivity to Gefitinib and Chemotherapy in Non-small-cell lung cancer in vivo[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10):5811-5816.
- [20] REZAEI M, MOKHTARI M J, BAYAT M, et al. Long non-coding RNA H19 expression and functional polymorphism rs217727 are linked to increased ischemic stroke risk[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):54.

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-12-08)