

双硫死亡相关基因乳腺癌预后模型的构建与验证

刘浩然,董雨晴,王萍玉

滨州医学院公共卫生学院,山东 烟台 264003

摘要:目的 本研究旨在探究双硫死亡相关基因(DRGs)与乳腺癌患者预后之间的关联,建立风险预后模型并进行验证,为乳腺癌患者的预后提供新的生物标志物。**方法** 使用 R 语言对双硫死亡基因绘制 CNV 景观,鉴定共相关和差异的 DRGs,使用单因素 Cox 回归分析和 Lasso - Cox 回归分析的方法构建风险评分预后模型,绘制 Kaplan - Meier 生存曲线、ROC 曲线及校准曲线对该模型进行验证,随后联合临床特征构建列线图预后预测模型。**结果** 构建了一个由 8 个 DRGs 组成的乳腺癌患者的风险预后模型,训练集中 ROC 曲线 1、3、5 年的 AUC 为 0.809、0.848、0.883, DCA 显示该模型能更好地预测乳腺癌的预后。**结论** 本研究部构建了一个由 8 个 DRGs 搭建的风险评分模型,该模型预后价值较好,可为乳腺癌的预后研究提供新的方向。

关键词:双硫死亡;乳腺癌;预后模型;单细胞分析;生物信息学

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1003 - 8507(2024)24 - 4585 - 07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202408288

Construction and validation of a prognostic model for breast cancer in disulfidptosis related genes

LIU Hao - ran, DONG Yu - qing, WANG Ping - yu

School of Public Health, Binzhou Medical College, Yantai, Shandong 264003, China

Abstract: Objective To explore the association between disulfidptosis related genes (DRGs) and the prognosis of breast cancer patients and establish a risk prognosis model and verify it, and provide new biomarkers for the prognosis of breast cancer patients. **Methods** CNV landscape was drawn in R language. DRGs of co - correlations and differences were identified. The risk score prognostic model was constructed by using univariate Cox regression analysis and Lasso - Cox regression analysis. Kaplan - Meier survival curve, ROC curve and calibration curve for the model was drawn. A nomogram prognostic prediction model was constructed by combining the clinical features. **Results** A risk prognostic model of breast cancer patients composed of 8 DRGs was constructed, and AUC of the ROC curve at 1, 3, and 5 years was 0.809, 0.848, 0.883. DCA showed that the model could better predict breast cancer prognosis. **Conclusion** This research department has constructed a risk score model with 8 DRGs, which has a good prognostic value and can provide a new direction for the study of breast cancer prognosis.

Keywords: Disulfidptosis; Breast cancer; Prognostic model; Single cell analysis; Bioinformatics

乳腺癌作为我国女性最常见的肿瘤之一,其发病率逐年上升^[1]。乳腺癌是具有高度异质的,由于分子遗传学类型和表型、致病性突变、增殖率、侵袭的潜力和生物治疗反应过程的高度多样性,相同基因临床病理分期结果和临床病理分级结果的乳腺癌患者在疾病预后等方面往往存在明显差异,预后相关生物标志物研究的探索有助于为预测乳腺癌患者疾病的临床预后趋势提供一些新的研究思路^[2]。双硫死亡(disulfidptosis)是一种全新出现的细胞程序性死亡的方式,它是不同于已知一般的细胞凋亡、自噬、焦亡等的细胞死亡形式^[3]。最新研究表明^[4-5],双硫死亡相关基因(disulfidptosis related gene, DRGs)在肿瘤发生及发展过程中发挥着重要作用,并且可以作为一种可靠的预后生物标志物,双硫死亡相关基因在肺癌、膀胱癌、甲状腺癌等癌症中已有研究,但到目前为止,双硫死亡相关基因在乳腺癌中的作用和临床意义尚不明确。

因此,本研究通过下载并处理癌症基因组图谱(The Cancer Atlas, TCGA)数据库中的乳腺癌及其癌旁组织的转录组数据和临床数据,构建一个基于 DRGs 乳腺癌患者的预后风险评分模型并加以验证,进而全面探索 DRGs 在乳腺癌中的预后意义,为乳腺癌的预后研究提供有价值的参考。

基金项目:山东省自然科学基金重点项目(No. ZR2020KH015)

作者简介:刘浩然,女,硕士研究生;王萍玉,博士,教授,博士生导师

通信作者:王萍玉, E - mail: wpingyugirl@163.com

1 材料和方法

1.1 数据来源 查阅文献获得 31 个双硫死亡基因^[6-7], 从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>) 获取乳腺癌的 RNA-seq 数据和临床信息, 包括 112 例正常样本和 1105 例乳腺癌样本数据集。通过“TCGAbiolinks”R 包获取 TCGA 体细胞突变数据, 下载拷贝数变异 (copy number variation, CNV), 并绘制 CNV 景观^[8]。

1.2 DRGs 共表达及差异分析 在 R 语言中使用“limma”包提取 31 个双硫死亡基因的表达量, 将双硫死亡基因与 mRNAs 进行相关性分析, 过滤条件为 $|R| > 0.4$ 且 $P < 0.001$, 正常组与乳腺癌组之间差异表达的基因采用 $|\logFC| > 2$ 且 $FDR < 0.05$ 为过滤标准^[9-10]。

1.3 乳腺癌预后风险模型的构建和评估 将乳腺癌患者按 1:1 的比例随机分为训练集和测试集, 使用训练集构建预测模型, 使用测试集和总集进行验证。通过单因素 Cox 回归分析筛选乳腺癌预后相关性 DRGs, Lasso 回归和多因素 Cox 回归筛选独立预后的 DRGs 并构建预后模型, 风险评分方程: $Riskscore = (\text{回归系数} * mRNA_1 \text{ EXP}) + (\text{回归系数} * mRNA_2 \text{ EXP}) + \dots + (\text{回归系数} * mRNA_n \text{ EXP})$ ^[11]。根据风险评分中位数划分高风险组、低风险组, 使用 Kaplan-Meier 生存曲线和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线来评估预后模型的

预测效能。

1.4 独立预后分析与列线图预后模型的构建 使用“rms”包将与预后相关的临床特征、风险评分进行单因素和多因素 Cox 回归分析, 将独立预后因素用于列线图预后模型的构建^[11]。采用校准曲线和决策分析曲线 (decision curve analysis, DCA) 来评估列线图预测模型的准确性^[12]。

1.5 统计学处理 本研究采用 R 4.2.3、Perl 5.3.0、GraphPad Prism 以及相关的 R 包对数据进行统计分析, 未特别标注的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 乳腺癌中 31 个双硫死亡基因的突变情况 从 TCGA 数据库中下载 1105 例乳腺癌患者的数据中有 616 例乳腺癌样本含有体细胞突变数据, 对 31 个双硫死亡基因在 616 例含有体细胞突变的乳腺癌样本进行分析, 结果显示, 31 个双硫死亡基因在乳腺癌中的突变频率相对较低, 其中 MYH9 突变频率最高, PRDX1、NDUFA11、NUBPL、BRK1、MYL6 和 PDLIM1 未显示突变 (图 1A)。从图 1B 可以看出 CNV 改变在染色体上的详细位置。CAPZB、GYS1、PDLIM1、MYH9、WASF2、CAPZB、MYH10、NDUFA11 和 FLNB 的 CNV 丢失频率较高, 其他的基因 CNV 的增益频率较高 (图 1C)。通过乳腺癌患者中 31 个双硫死亡基因的异质性表达显示, 31 个双硫死亡基因可能在乳腺癌的发展中起到关键作用。

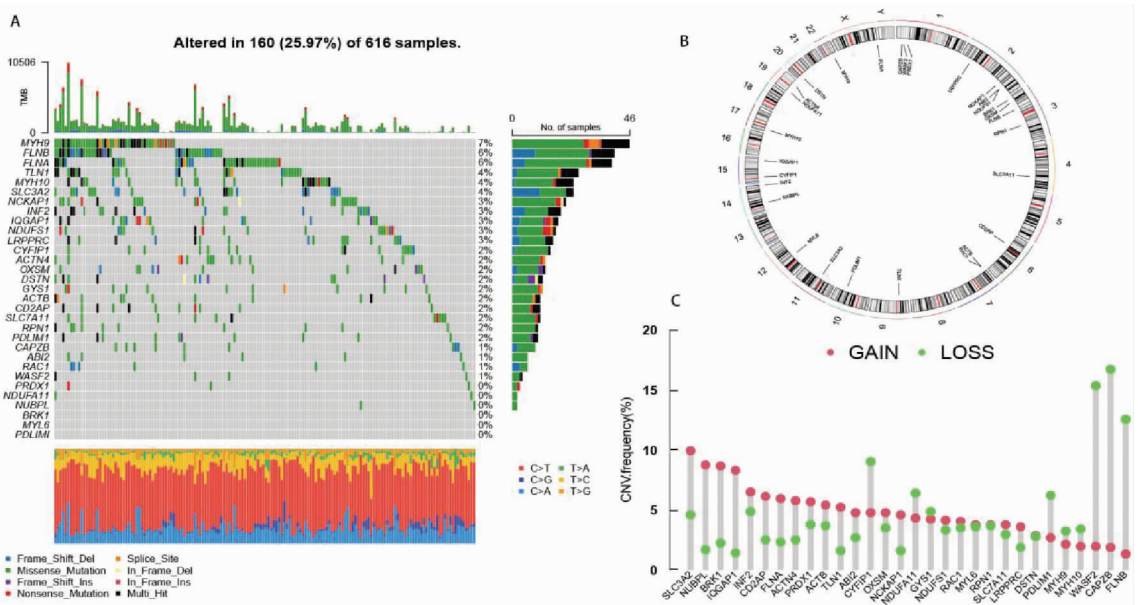


图 1 乳腺癌中 31 个双硫死亡基因的突变情况。A: 乳腺癌双硫死亡基因体细胞突变频率; B: 双硫死亡基因在染色体上的位置; C: 乳腺癌双硫死亡基因的 CNV

Fig. 1 Mutations of the 31 disulfidptosisdeath genes in breast cancer. A: frequency of somatic mutations of disulfidptosisdeath genes in breast cancer; B: Location of disulfidptosisdeath genes on the chromosome; C: CNV of disulfidptosisdeath genes in breast cancer

2.2 乳腺癌中双硫死亡相关基因筛选结果 通过相关性分析共得到 4 275 个双硫死亡相关基因 (DRGs), 差异分析得到 9 073 个 DRGs, 使用韦恩图将相关得到的 DRGs 和差异得到的 DRGs 取交集得到 3 500 个 DRGs (图 2), 使用该结果进行后续分析。

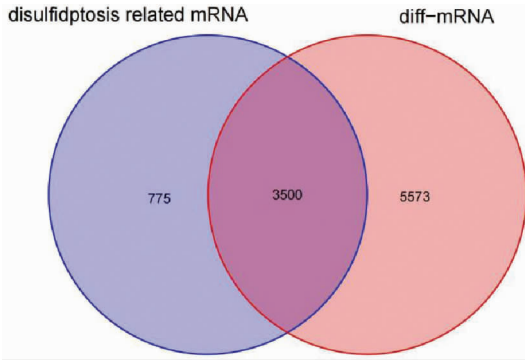


图 2 乳腺癌中 DRGs 鉴定

Fig. 2 Identification of the DRGs in breast cancer

2.3 基于 DRGs 的乳腺癌预后模型的构建 对 TCGA 下载的临床样本数据进行整理, 剔除生存时间 < 30 d 和临床数据缺失的样本, 将剩余的 856 例乳腺癌患者纳入分析, 将乳腺癌患者按 1:1 随机分为训练集 (n = 428) 和测试集 (n = 428), 训练集与测试集临床病理特征之间无统计学差异。使用单因素 Cox 回归分析筛选出 92 个具有预后价值的 DRGs, 随后进行 Lasso 回归分析 (图 3A、B), 得到 25 个 DRGs, 随后进行多因素 Cox 回归分析, 最终确定 8 个 DRGs 构建模型。其中 DZIP1L、ACVR2A 和 LAMC2 为保护因素, TAGLN2、JRKL、BCAR1、ZMAT3 和 MRPS2 为危险因素 (图 3C), 基于这 8 个 DRGs 建立的乳腺癌患者预后风险评分方程为: 风险评分 = (0.288 * TAGLN2 EXP) + (-0.839 * DZIP1L EXP) + (-0.717 * ACVR2A EXP) + (0.591 * JRKL EXP) + (-0.311 * LAMC2 EXP) + (0.821 * BCAR1 EXP) + (1.017 * ZMAT3 EXP) + (0.812 * MRPS2 EXP)。

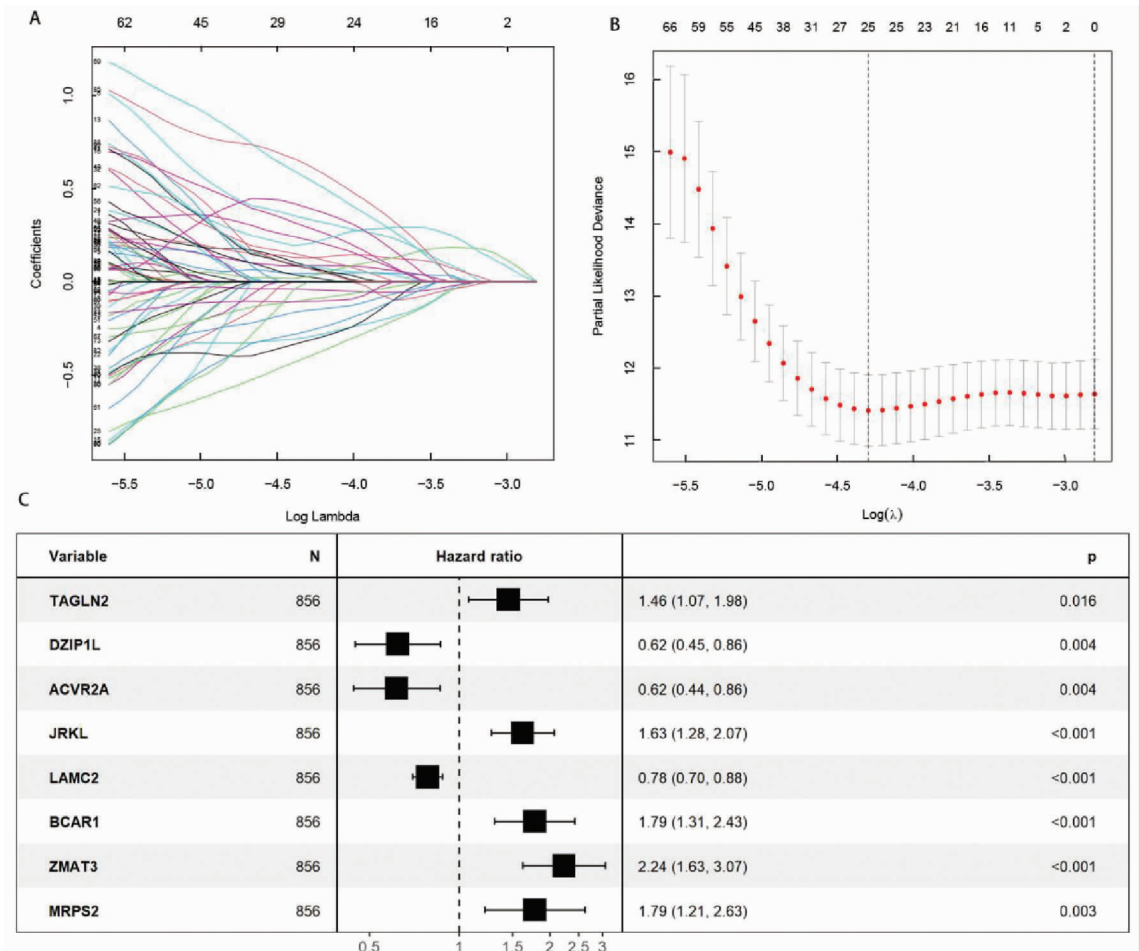


图 3 基于 DRGs 的乳腺癌患者构建风险模型。A: LASSO 回归分析; B: λ 选择图; C: 多因素 Cox 回归森林图

Fig. 3 Risk model construction for breast cancer patients based on DRGs. A: LASSO regression analysis; B: λ selection diagram; C: Multivariate cox regression to the forest plot

2.4 预后模型预测价值的评估与验证 通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果可以看出,训练集、测试集和总集中低风险组的生存时间更长(均 $P < 0.001$, 图 4A-C)。乳腺癌患者应用预后模型预测乳腺癌患者 1、3、5 年生存率的曲线下面积,ROC 曲线显示,在训

练集、测试集和总集中的 1、3、5 年生存率均显示出了较高的灵敏度(图 4D-F)。对模型总集进行 10 折交叉验证,1、3、5 年最大 AUC 分别为 0.943、0.793、0.873,3 年平均 AUC 为 0.699,5 年平均 AUC 为 0.737。

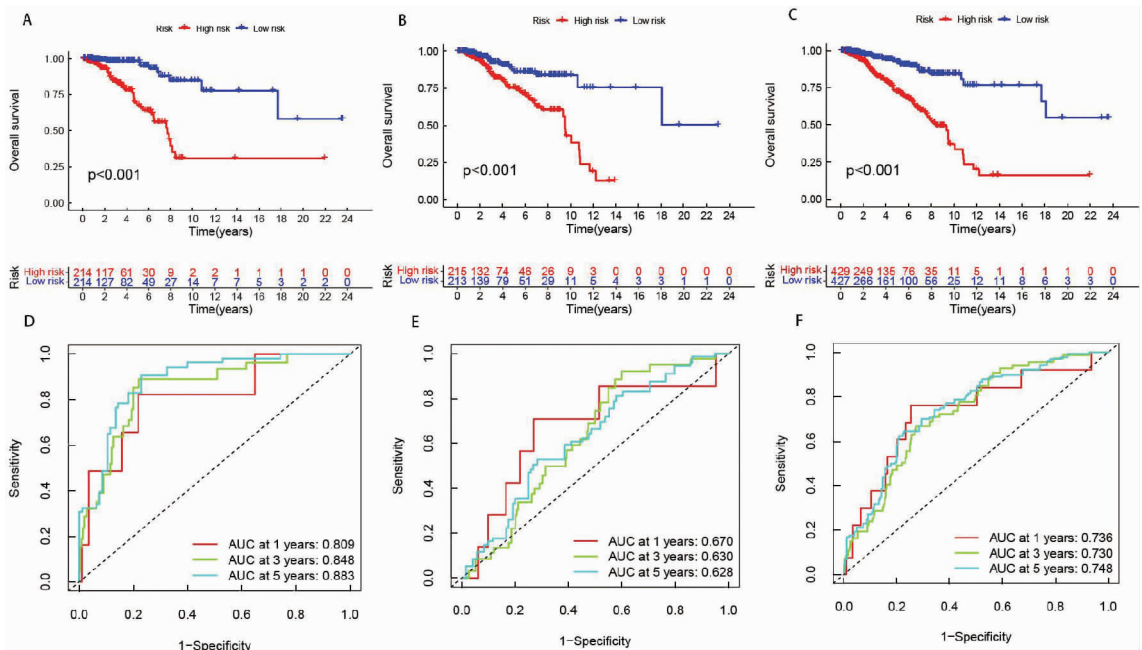


图 4 预后模型预测价值的评估。A: 训练集生存曲线 B: 验证集生存曲线 C: 总集生存曲线 D: 训练集 ROC 曲线 E: 验证集 ROC 曲线 F: 总集 ROC 曲线

Fig. 4 Assessment of the predictive value of the prognostic model. A: Training set survival curve; B: Validation set survival curve; C: Total set survival curve; D: Training set ROC curve; E: Validation set ROC curve; F: Total set ROC curve

2.5 风险评分独立预后分析和列线图模型的构建 将风险评分与年龄、分期特征进行单因素 Cox 分析,所有因素均有统计学意义,随后展开多因素 Cox 分析结果显示年龄和风险评分具有统计学意义(图 5A-B)。将年龄、N 分期和风险评分纳入构建乳腺癌患者列线图模型(图 5C),通过校准曲线可以看出列线图预测患者 1、3、5 年生存率曲线与实际生存率曲线吻合度较高(图 5D),这表明列线图模型的准确度高、稳定性强。DCA 分析显示该风险模型能够更准确地预测乳腺癌患者的预后,可为乳腺癌的预后治疗提供一定的参考(图 5E)。

标志物,有助于临床诊断和监测肿瘤,并指导个性化的治疗策略。因此,为寻找可靠的预后生物标志物本研究开发了一个风险预后模型,对 DRGs 在乳腺癌患者的作用进行了探索分析。

笔者首先对文献收集的 31 个双硫死亡基因进行了 CNV 分析,表明了双硫死亡基因可能在疾病的发生和进展中起到关键作用。为了进一步探索双硫死亡在乳腺癌中的作用,构建了乳腺癌患者预后预测模型,并通过验证进一步验证预后模型的准确性。ROC 曲线的 AUC 用于检查 1 年(0.809)、3 年(0.848)和 5 年(0.883)生存率,相较于其他研究来说本模型的预测能力最高,也证明了该模型对预测患者预后的有效性^[15-16]。与低风险样本相比,高风险样本的 OS 值显著降低,高、低风险组之间的 DRGs 表达水平存在显著差异($P < 0.05$),这表示 DRGs 可能是乳腺癌预后的可靠生物标志物。风险预后模型与临床特征结合的列线图模型,其预测生存率 1、3、5 年分别为 0.990、0.937、0.883,说明了我们的风险模型较其他临床特征来说更具有预测力。

3 讨论

细胞死亡是肿瘤治疗的新热点,先前研究表明,铜死亡相关基因和铁死亡相关基因可作为乳腺癌患者预后的生物标志物^[13-14]。双硫死亡作为最新被发现的一种细胞死亡形式,已被证明在肿瘤进展和癌症治疗中起着至关重要的作用,然而其在乳腺癌中的研究较为有限。本研究侧重探索新的乳腺癌可靠生物

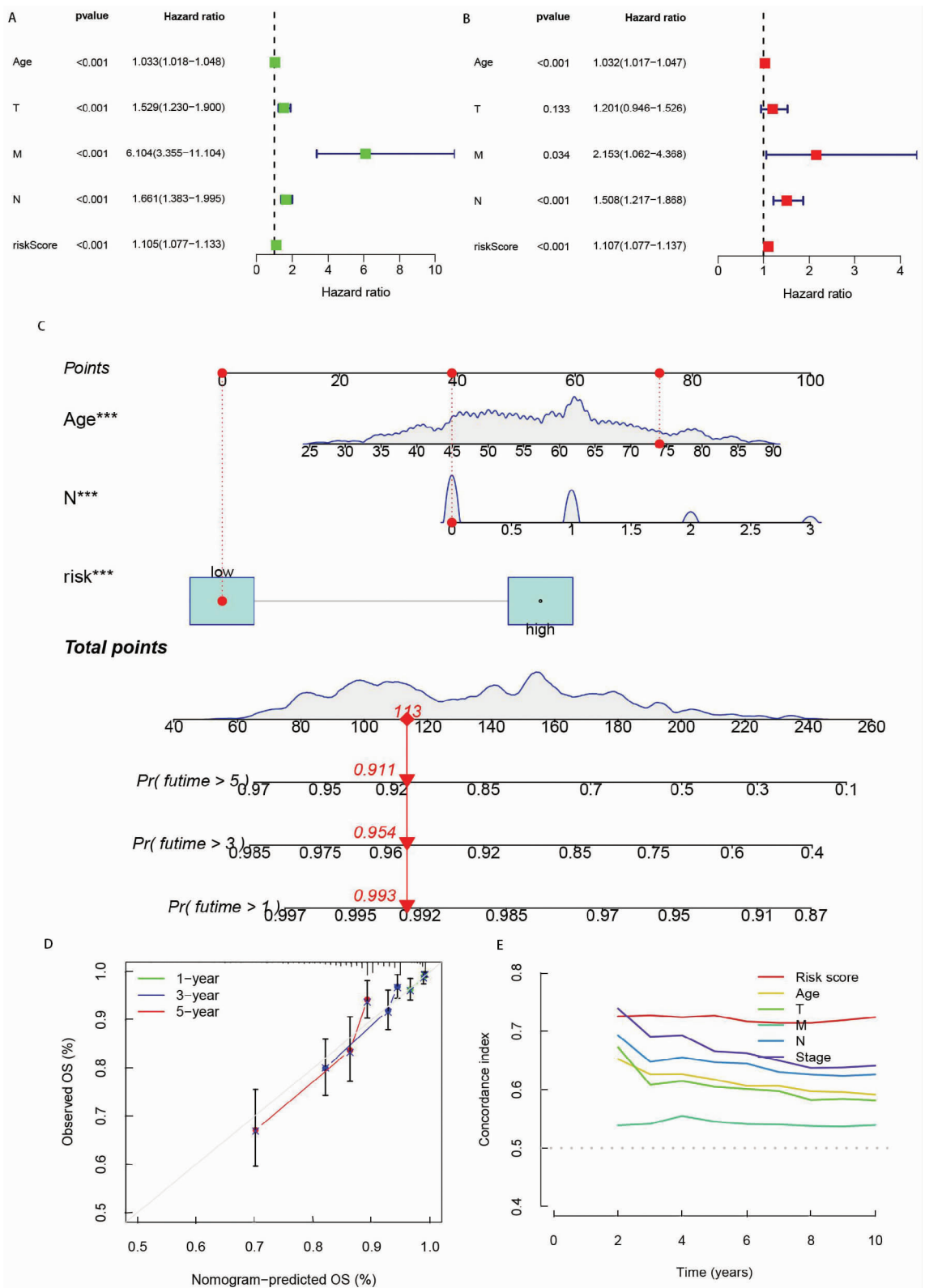


图 5 列线图预后模型的构建和评估。A:单因素 Cox 独立预后分析;B:多因素 Cox 独立预后分析;C:乳腺癌患者 Nomogram 模型;D:Nomogram 的校准曲线预测乳腺癌患者 1、3、5 年生存率;E:DCA 评价模型的临床疗效

Fig. 5 Construction and evaluation of the prognostic model in the nomogram. A: Univariate Cox independent prognosis analysis; B: Multivariate Cox independent prognosis analysis; C: Nomogram model of breast cancer patients; D: The calibration curve of the nomogram predicts 1, 3 and 5 year survival of breast cancer patients; E: Clinical efficacy of the DCA evaluation model

对于上述模型中的 8 个 DRGs,笔者从既往的研究^[17]中发现,DZIP1L 基因功能的受损影响肾小管纤

毛过渡区钙的异常运输,进而导致肾脏囊肿疾病的发展。ACVR2A 可显著抑制癌组织的增殖和转移,在膀

膀胱癌、结直肠癌等众多疾病的预后治疗中已被证实^[18]。LAMC2 介导的蛋白表达调控在多种良性肿瘤患者中蛋白表达量普遍高于泛癌靶旁癌组织,已被证实可作为肿瘤药物治疗中的一种重要蛋白靶点^[19]。TAGLN2 与调节甲状腺癌细胞的增殖、迁移、血管生成和黏附有关,通过 Rap1/PI3K/AKT 信号通路促进甲状腺癌细胞的侵袭^[20]。JRKL 在乳腺癌细胞阿霉素耐药性的发展中起关键作用,可以作为判断接受阿霉素治疗的乳腺癌患者预后或治疗靶点的重要指标^[21]。BCAR1 失调已在多种人类癌症中得到广泛证明,其过表达与乳腺癌的增加相关,可作为乳腺癌预后的生物标志物^[22]。ZMAT3 在介导 p53 的肿瘤抑制作用中有重要的作用,研究表明其可抑制结直肠癌细胞的生长发展^[23]。MRPS2 又名线粒体核糖体蛋白 S2 基因,其突变可导致低血糖伴乳酸酸中毒和听力损失等疾病^[24],但是目前并未发现其在癌症预后中的相关报道。

综上,本文章的研究是基于 TCGA (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库构建的 DRGs 乳腺癌的风险预后模型,通过验证证明模型有助于识别早期高风险人群、分层管理疾病风险、提供个性化的预防方案,通过该模型获得预测信息进而做到预防或缓解乳腺癌进一步发生发展。然而本研究也存在一定局限性。首先,本研究使用的数据来自公共数据库,其预测结果可能存在一定程度上的偏倚;其次,模型中筛选出的生物标志物后续的还需要开展分子生物学实验进行进一步研究其在乳腺癌中的机制作用。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17 - 48.
- [2] Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, et al. Tumoral heterogeneity of breast cancer [J]. Annales de Biologie Clinique, 2016, 74(6): 653 - 660.
- [3] Liu XG, Nie LT, Zhang YL, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis [J]. Nature Cell Biology, 2023, 25(3): 404 - 414.
- [4] Zhao SY, Wang LY, Ding W, et al. Crosstalk of disulfidptosis - related subtypes, establishment of a prognostic signature and immune infiltration characteristics in bladder cancer based on a machine learning survival framework [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1180404.
- [5] Qi C, Ma JM, Sun JJ, et al. The role of molecular subtypes and immune infiltration characteristics based on disulfidptosis - associated genes in lung adenocarcinoma [J]. Aging, 2023, 15(11): 5075 - 5095.
- [6] Ni LN, Yang HZ, Wu XY, et al. The expression and prognostic value of disulfidptosis progress in lung adenocarcinoma [J]. Aging, 2023, 15(15): 7741 - 7759.
- [7] Song W, Ren J, Xiang RS, et al. Identification of pyroptosis - related subtypes, the development of a prognosis model, and characterization of tumor microenvironment infiltration in colorectal cancer [J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1987636.
- [8] 刘毅蓉, 任月, 秦阳, 等. 基于多组学数据构建低级别胶质瘤患者预后预测模型 [J]. 现代预防医学, 2024, 51(14): 2669 - 2674.
- [9] Liu YR, Ren Y, Qin Y, et al. Building a prognosis prediction model for low - grade glioma patients based on multi - omics data [J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51(14): 2669 - 2674. (In Chinese)
- [9] 韦苑, 饶群仙, 冯小燕, 等. COX 回归联合决策树建立宫颈癌预后的预测模型 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(2): 206 - 212.
- [9] Wei Y, Rao QX, Feng XY, et al. The COX regression joint decision tree established a prediction model of cervical cancer prognosis [J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(2): 206 - 212. (In Chinese)
- [10] 崔晓娜, 安梦霞, 孙继宏, 等. 大细胞肺癌列线图预后模型构建及验证 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(10): 1747 - 1752, 1760.
- [10] Cui XN, An MX, Sun JH, et al. Construction and validation of prognosis model of nomogram for large cell lung cancer [J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(10): 1747 - 1752, 1760. (In Chinese)
- [11] 孙继宏, 张瀚文, 刘浩然, 等. 基于铜死亡相关基因构建肺腺癌预后模型和药物敏感性分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(8): 591 - 604.
- [11] Sun JH, Zhang HW, Liu HR, et al. Prognostic model and drug sensitivity analysis of lung adenocarcinoma were constructed based on copper death - related genes [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2023, 26(8): 591 - 604. (In Chinese)
- [12] 胡超扬, 曹晓华, 刘格良, 等. 基于唾液酸化相关长链非编码 RNA 构建卵巢癌预后模型的研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(16): 29 - 36, 42.
- [12] Hu CY, Cao XH, Liu GL, et al. Establishment of a prognostic model for ovarian cancer based on sialylation - related long chain non - coding RNA [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2023, 27(16): 29 - 36, 42. (In Chinese)
- [13] Shen LJ, He YW, Fang CH, et al. Cuproptosis - associated genes and immune microenvironment characterization in breast cancer [J]. Medicine, 2022, 101(50): e32301.
- [14] Xia Q, Shen JZ, Wang QR, et al. Cuproptosis - associated ncRNAs predict breast cancer subtypes [J]. PLOS One, 2024, 19(2): e0299138.
- [15] Chen S, Li XR, Ao W. Prognostic and immune infiltration features of disulfidptosis - related subtypes in breast cancer [J]. BMC Women's Health, 2024, 24(1): 6.
- [16] Chen X, Hu G, Yu Q. Impact of disulfidptosis - associated clusters on breast cancer survival rates and guiding personalized treatment [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1256132.
- [17] Hertz JM, Svenningsen P, Dimke H, et al. Detection of DZIP1L mutations by whole - exome sequencing in consanguineous families with polycystic kidney disease [J]. Pediatric Nephrology, 2022, 37(11): 2657 - 2665.

- [6] 聂强,沈雕. 电子信息大类专业模块化课程体系构建与实践——以重庆电子工程职业学院国家级教学成果奖为例[J]. 中国职业技术教育,2023,(26):42-45,87.
Nie Q, Shen D. Construction and practice of modularized curriculum system for electronic information major -- taking national teaching achievement award of Chongqing Electronic Engineering Vocational College as an example [J]. Chinese Vocational and Technical Education, 2023, (26): 42 - 45, 87. (In Chinese)
- [7] 王坤. 建筑物理课程模块化教学改革方法[J]. 建筑结构,2023,53(14):162-163.
Wang K. Modularized teaching reform methods for building physics courses[J]. Building Structure, 2023, 53 (14): 162 - 163. (In Chinese)
- [8] 颜媛媛,赵赛邴,王颖,等. 模块化教学在胃肠外科护理临床教学中的应用[J]. 中华护理教育,2022,19(3):262-266.
Yan YY, Zhao SL, Wang Y, et al. Application of the BOPPPS model in clinical teaching of gastrointestinal surgery nursing [J]. Chinese Journal of Nursing Education, 2022, 19 (3): 262 - 266. (In Chinese)
- [9] 刘毅,罗树军,王文宇. 大学物理模块化教学改革教学案例分析[J]. 创新创业理论与实践,2022,5(3):26-28.
Liu Y, Luo SJ, Wang WY. Case study on the teaching reform of university physics modular teaching[J]. The Theory and Practice of Innovation and Entrepreneurship, 2022, 5 (3): 26 - 28. (In Chinese)
- [10] 张莹. 模块化讨论教学法在医学遗传学中的应用效果[J]. 继续医学教育,2022,36(3):29-32.
Zhang Y. Modularity discusses the effectiveness of teaching methods in medical genetics[J]. Continuing Medical Education, 2022, 36 (3): 29 - 32. (In Chinese)
- [11] 魏薇,何士凤,曹亚楠,等. 基于 SWOT 和 PEST 分析的模块化麻醉学技能培训教学模型应用[J]. 全科医学临床与教育,2024,22(3):240-242.
Wei W, He SF, Cao YN, et al. Application research of modularized anesthesia clinical skill training teaching model based on SWOT andPEST analysis [J]. Clinical Education of General Practice, 2024, 22(3): 240 - 242. (In Chinese)
- [12] 杨明星,贺康宁,帖伊. 外语语块:中国特色外交话语模块化构建与传播——基于四字结构的案例分析[J]. 当代修辞学,2023,(3):37-47.
Yang MX, He KN, Tie Y. Diplomatic chunks: modularized construction and communication of diplomatic discourse with Chinese characteristics—a case study of four - character structures [J]. Contemporary rhetoric, 2023, (3): 37 - 47. (In Chinese)
- [13] 王洪涛,郭景文,尹常治,等. 基于工程能力的应用型本科人才培养[J]. 中国冶金教育,2015,(6):32-33,36.
Wang HT, Guo JW, Yin CZ, et al. Applied undergraduate talent cultivation based on engineering competence [J]. China Metallurgical Education, 2015, (6): 32 - 33, 36. (In Chinese)
- [14] 要瞰宇,张雯霞. 案例式教学法结合思维导图在本科护生外科实习中的效果分析[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(S1):107-110.
Yan KY, Zhang WX. Analysis of the effect of case - based teaching method combined with mind mapping in undergraduate nursing students' surgical internships [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2020, 42(S1): 107 - 110. (In Chinese)
- [15] 王 HY, Xuan J, Liu LJ, et al. Problem - based learning and case - based learning in dental education [J]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9(14): 1137.
- [16] 赵婧. 案例教学法联合传统教学法在临床医学本科医学统计学教学中的效果评价[J]. 继续医学教育,2016,30(12):53-55.
Zhao J. Effect evaluation of Case - Based teaching method combined with traditional teaching method on medical statistics in the clinical medicine major undergraduates[J]. Continuing Medical Education, 2016, 30(12): 53 - 55. (In Chinese)

收稿日期:2024-06-18

(上接第 4590 页)

- [18] Dong W, Bi JM, Liu HW, et al. Circular RNA ACVR2A suppresses bladder cancer cells proliferation and metastasis through miR - 626/EYA4 axis[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 95.
- [19] Erice O, Narayanan S, Feliu I, et al. LAMC2 regulates key transcriptional and targetable effectors to support pancreatic cancer growth[J]. Clinical Cancer Research, 2023, 29 (6): 1137 - 1154.
- [20] Wang LD, Tan H, Huang YL, et al. TAGLN2 promotes papillary thyroid carcinoma invasion via the Rap1/PI3K/AKT axis [J]. Endocrine - Related Cancer, 2023, 30(1): e210352.
- [21] Wang X, Yan J, Ye Z, et al. Reorganization of 3D chromatin architecture in doxorubicin - resistant breast cancer cells [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 974750.
- [22] Centonze G, Natalini D, Salemme V, et al. p130Cas/BCAR1 and p140cap/SRCIN1 adaptors: the Yin Yang in breast cancer? [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 729093.
- [23] Muys BR, Anastasakis DG, Claypool D, et al. The p53 - induced RNA - binding protein ZMAT3 is a splicing regulator that inhibits the splicing of oncogenic CD44 variants in colorectal carcinoma[J]. Genes & Development, 2021, 35(1/2): 102 - 116.
- [24] Liu CZ, Zhou WR, Liu QE, et al. Hypoglycemia with lactic acidosis caused by a new MRPS2 gene mutation in a Chinese girl: a case report[J]. BMC Endocrine Disorders, 2022, 22(1): 15.

收稿日期:2024-08-21