

• 综 述 •

凝溶胶蛋白在人类癌症中的诊断及调控作用研究进展*

王仵阳,荆宇博 综述,郭晨明[△] 审校
(新疆医科大学第一附属医院消化血管中心乳腺外科,新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘 要] 凝溶胶蛋白(GSN)是一种多功能肌动蛋白结合蛋白,通过调节肌动蛋白细胞骨架重组和细胞外基质重塑影响肿瘤细胞的生物学活动。GSN 的表达与缺失在不同肿瘤中发挥着双向作用,在多种癌症中 GSN 可增强肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进肿瘤的发生与转移,并且逆转 GSN 的表达可抑制肿瘤细胞的恶性行为。此外,GSN 具有成为多种癌症诊断标志物的潜力,可作为基因特征预测肿瘤患者的预后情况。该文就 GSN 在人类癌症中的双向调控作用、诊断效用及应用前景进行了综述。

[关键词] 肿瘤; 凝溶胶蛋白; 诊断; 调控作用; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.024 **中图法分类号:**R730.4;R73-3
文章编号:1009-5519(2024)04-0660-04 **文献标识码:**A

Research progress on the diagnosis and regulation of GSN in human cancer*
WANG Yiyang, JING Yubo, GUO Chenming[△]
(Department of Breast Surgery, Digestive Vascular Center, the First Affiliated
Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] Gelsolin(GSN) is a multifunctional actin-binding protein that affects the biological activity of tumor cells by regulating actin cytoskeleton reorganization and extracellular matrix remodeling. The expression and deletion of GSN exhibit a bidirectional effect on various tumors. GSN can enhance the proliferation, migration, and invasion of tumor cells in multiple cancer types, thereby promoting tumor occurrence and metastasis. And reversing GSN expression can suppress the malignant behavior of tumor cells. Furthermore, GSN exhibits the potential to serve as a diagnostic marker for diverse types of cancer and may function as a genetic signature to forecast the prognosis of individuals with tumors. This article reviewed the bidirectional regulatory function, diagnostic efficacy, and potential applications of GSN in human cancer.

[Key words] Tumor; Gelsolin; Diagnosis; Regulation; Review

据世界卫生组织国际癌症研究机构预计,2020 年全球新发癌症患者约 1 930 万例,因癌症死亡约 1 000 万例,癌症已成为影响人类生存和生活质量最主要的障碍^[1]。多种促癌或抑癌基因被证实可影响肿瘤细胞的生物学活动,进而影响癌症的发生与进展。然而,目前人类癌症的发生机制仍不完全清楚,探索并开发新的治疗靶点是当下最重要的任务。

肌动蛋白结合蛋白是一种通过结合肌动蛋白而调节其运动和结构的蛋白分子,进而可调控细胞运动、形态变化、细胞分裂和细胞运输等生物学现象^[2]。在染色体 9q33.2 上发现的凝溶胶蛋白(GSN)基因可编码包含 782 个氨基酸的钙依赖性肌动蛋白调节蛋白,是由 6 个 GSN 样同源结构域(G₁~G₆)组成的一种特殊的肌动蛋白结合蛋白。主要功能是肌动蛋白丝切断和封端,进而调控肿瘤细胞的黏附、增殖、迁移、侵袭等。在不同类型癌症中 GSN 扮演着不同的

角色而发挥促癌或抑癌作用。此外,GSN 分为分泌型 GSN(sGSN)和胞质型 GSN, sGSN 在多种癌症中具有良好的诊断价值。现将 GSN 在人类癌症中的双向调控作用、诊断效用及应用前景综述如下。

1 GSN 在人类肿瘤中的调控作用

目前的资料显示,GSN 在结肠癌、宫颈癌、脑胶质母细胞瘤(GBM)、乳腺癌组织及细胞中含量较低,较低表达的 GSN 是延长结肠癌患者生存的有利因素,而对于 GBM 和乳腺癌患者来说,较低表达的 GSN 是导致其预后不佳的重要因素;GSN 在肝癌、卵巢癌组织及细胞中均呈高表达,并可导致其生存时间较短。GSN 的表达与缺失在不同肿瘤中发挥着双向作用,并且在同种肿瘤中不同条件下带来的影响也具有双向性,可能是由于 GSN 在不同癌症中激活或抑制不同信号传导通路造成的作用。

1.1 GSN 在人类肿瘤中的促进作用 在结肠癌中高

* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(32260186);新疆医科大学研究生创新创业项目(XJ2023G169)。
[△] 通信作者, E-mail: gcm_xjmu@yeah.net。

表达的 GSN 是导致结肠癌患者预后不佳的重要因素^[3-4],有研究发现,GSN 高表达者 5 年无复发生存率(64.7%)明显低于 GSN 低表达者(73.6%),差异有统计学意义($P = 0.038$)^[5]。HUANG 等^[6]利用 2D-DIGE-MS 蛋白质组学方法将过表达的 GSN 鉴定为结直肠癌淋巴结转移的重要调节因子。有研究在体外实验中发现,GSN 过表达将导致 LoVo 结肠癌细胞增殖和侵袭能力显著增强^[5]。ZHUO 等^[7]认为,GSN 过表达将通过上调尿激酶/尿激酶受体信号传导促进结肠癌细胞的侵袭能力,在结直肠肿瘤发生远处转移中具有重要作用。DENG 等^[8]发现,GSN 表达水平较高和肝细胞癌患者发生静脉浸润与 Edmondson-Steiner 分级较高显著相关。ZHANG 等^[9]发现,GSN 表达高的肝癌患者预后不良,过表达的 GSN 通过促进肝癌细胞上皮-间充质转化作用增强了癌细胞的侵袭性。有研究表明,在卵巢癌组织中 GSN 呈高表达,且 GSN 高表达与更高的 FIGO 分期及淋巴结转移阳性显著相关^[10]。相较于 GSN 阴性卵巢癌患者,GSN 阳性患者预后明显较差,血浆 GSN(pGSN)表达增加与肿瘤复发时间缩短显著相关,并且 pGSN 可上调缺氧诱导因子-1 α 介导卵巢癌细胞的化学耐药性^[11]。LIU 等^[12]发现,在非小细胞性肺癌细胞中转染 GSN 过表达质粒会显著增强其增殖、迁移和侵袭能力。转化生长因子- β_1 刺激乳腺癌细胞后可增加 GSN 表达,进而促进癌细胞的迁移^[13]。LEE 等^[14]发现,在早期宫颈癌组织中 GSN 表达较低,上调的泛素样含有植物同源结构域和无名指结构域蛋白 1 使 GSN 沉默,可抑制宫颈癌细胞的死亡,进而促进宫颈癌发生和发展。ZHANG 等^[15]发现,相较于正常脑组织,GSN 在 GBM 组织中显著降低,并且 GSN 表达较低者总生存期和无进展生存期较短;进一步的功能实验发现,敲低 GSN 后癌细胞的增殖及迁移能力显著增强,而敲低微小 RNA-654-5p 和微小 RNA-450b-5p 后可使 GSN 表达上调,从而减弱其对 GBM 癌细胞的促进作用。此外有研究发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2(mTORC2)-GSN 复合物是调控 GBM 癌细胞迁移的关键因子,GSN 主要将功能性 mTORC2 与负责 GBM 中定向细胞运动的多种蛋白质相连接;GSN 的缺失可使 mTORC2 与许多细胞骨架蛋白断开,并影响 mTORC2 的膜定位^[16]。YANG 等^[17]将高表达的 GSN 鉴定为导致膀胱癌预后不良的重要因素,并且 GSN 被认为是膀胱癌发生与进展过程中的枢纽基因。而 YUAN 等^[18]发现,低表达的转录激活因子 3 可下调 GSN 的表达,进而抑制肌动蛋白细胞骨架重塑促进膀胱癌发生转移。GSN 在膀胱癌中的作用尚仍存在争议,其异常表达在膀胱癌中的调控机制还需进一步研究,但其关键作用不可否认。GSN 的异常表达是结肠癌、肝癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、宫颈癌、GBM、膀胱癌等多种肿瘤的重要促进因子,可通过

增强肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力促进肿瘤的发生与转移,进而降低肿瘤患者生存率。

1.2 GSN 在人类肿瘤中的抑制作用 有研究发现,相较于乳腺正常组织,乳腺浸润性导管组织中 GSN 含量明显较低,过表达的 GSN 可通过抑制磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号传导通路的表达,进而抑制乳腺癌 MCF-7 细胞系的增殖和迁移能力^[19]。CHEN 等^[13]发现,经转化生长因子- β_1 刺激后的乳腺癌细胞中 GSN 的表达上调,进而抑制癌细胞的增殖和诱导生长周期停滞。在非小细胞肺癌中 GSN 3'UTR 可能通过调节 GSN 3'UTR-转化因子 2 β 相互作用介导的 GSN 的亚细胞局部表达,逆转过表达的 GSN 对癌细胞造成的促进作用,进而发挥抗癌功能^[12]。DENG 等^[20]在骨髓增生异常综合征(MDS)中发现,泛素特异性蛋白酶 7 抑制剂可通过上调 GSN 抑制肿瘤细胞的增殖,并促进 MDS 肿瘤微环境中的巨核细胞分化。特定基因的改变是导致肿瘤发生的重要原因,而逆转这些特定基因的表达可作为新的肿瘤治疗方法。逆转 GSN 在乳腺癌、非小细胞肺癌及 MDS 中的表达可抑制肿瘤细胞的恶性行为,提示 GSN 在癌症中可能具有成为新的治疗靶点的潜力。

1.3 GSN 的表观遗传修饰在人类肿瘤中的作用 通过化学修饰改变生物体的遗传物质和蛋白质的结构,从而影响基因的表达,被称为表观遗传修饰现象,这种生物学现象在肿瘤中具有至关重要的作用^[21]。DNA 甲基化是指在 DNA 分子上加入一个甲基基团,从而调控基因表达,与调控癌症的耐药发生、免疫应答等多种重要机制有关^[22-24]。有研究发现,经 DNA 去甲基化剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷和组蛋白脱乙酰酶抑制剂曲古抑素 A 处理后的宫颈癌细胞 GSN 表达水平升高,进而诱导细胞周期停滞和细胞凋亡的发生^[14]。WANG 等^[25]将肿瘤相关巨噬细胞与胃癌细胞共培养后发现,DNA 甲基转移酶 1 表达水平上升而 GSN 表达水平下降,提示肿瘤相关巨噬细胞可通过胃癌细胞中的 DNA 甲基转移酶 1 促进 GSN 的表观遗传沉默,进而抑制胃癌细胞生长。表明 GSN 与细胞 DNA 甲基化水平密切相关,GSN 被甲基化修饰后的表达水平发生改变,从而可影响癌症细胞的生物学活动。总之,在宫颈癌、胃癌、乳腺癌中 GSN 的 DNA 甲基化修饰扮演着重要角色,为这些肿瘤的治疗提供了新的思路。

2 GSN 在人类肿瘤中的诊断价值

早期筛查及诊治对改善肿瘤患者的预后尤为重要,目前,已有大量研究发现,血液中的 sGSN 具有作为癌症诊断标志物的巨大潜力。CHEN 等^[3]研究表明,pGSN 对结肠癌的诊断价值优于传统肿瘤生物标志物癌胚抗原和糖链抗原 19-9。SHAH 等^[26]发现,pGSN 诊断食管腺癌的受试者工作特征曲线下面积(AUC)稳定在 0.7 以上,并建立了一个包含 GSN 的

血清诊断标志物组合,该组合的 AUC 高达 0.93。PENG 等^[27]基于蛋白质组学建立的多重生物标志物组合提高了糖尿病患者早期胰腺导管腺癌诊断的检测精度,pGSN 可作为区分糖尿病患者是否患有胰腺导管腺癌的一个血浆诊断标志物。WANG 等^[28]发现,在人类癌症中 GSN 诊断乳腺浸润性导管癌的效果最佳,pGSN 诊断乳腺癌的 AUC 高达 0.947。GU 等^[29]从胃腺癌患者血清外囊泡中确定了包含 GSN 的蛋白质生物标志物组合用于胃癌的早期诊断。YE 等^[30]通过对滤泡乳头状甲状腺癌患者的循环血液和癌组织的蛋白质组学分析发现,GSN 被认为是鉴定滤泡乳头状甲状腺癌良好的生物标志物。“液体活检”是体外诊断的重要技术,具有快速、便捷、侵入小等优势。基于目前的研究,sGSN 已成为一种成熟、精准的人类癌症诊断标志物,将其用于“液体活检”将具有巨大的竞争力。

3 GSN 在人类肿瘤中的应用前景

目前,基于人工智能和机器学习,针对肿瘤患者的诊断、分类、药物反应、预后等建立预测模型是一大研究热点^[31-33]。最新研究表明,GSN 在多种肿瘤中具有良好的预测患者药物反应、生存时间、复发时间的能力^[33]。

LI 等^[34]基于包括 GSN 的 6 个基因特征构建了预测宫颈癌患者总生存期的有效工具,预后特征与总生存期呈显著相关性,差异有统计学意义(风险比=3.45,95%可信区间:2.08~5.72, $P<0.001$)。有研究利用无标记定量质谱法将 GSN 鉴定为高级别浆液性卵巢癌中预测化疗反应和了解化疗耐药机制的生物标志物^[35]。类似的,KIM 等^[36]利用基于质谱的蛋白质组学将 pGSN 确定为是影响高级别浆液性卵巢癌患者无进展生存期的独立不良预后生物标志物,并结合临床因素和酶联免疫吸附试验验证结果构建模型预测 18 个月的无进展生存的概率,结果显示,差异有统计学意义(风险比=1.556,95%可信区间:1.073~2.256, $P=0.02$)。

CAO 等^[37]使用洞穴蛋白 2 和 GSN 的 3 种甲基化探针(cg13569051、cg14399183 和 cg25274503)开发了具有出色预后价值的风险评分模型。此外,过表达的 GSN 与肝癌切除术后复发显著相关,具有预测肝癌术后复发的能力^[38]。

4 小结与展望

GSN 的表达与缺失在不同肿瘤中发挥着双向作用,在多种癌症中 GSN 可增强肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进肿瘤的发生与转移,逆转 GSN 的表达可抑制肿瘤细胞的恶性行为,提示 GSN 在人类肿瘤中发挥着重要的作用,并可能成为癌症治疗的新靶点。然而就目前的研究来看,GSN 在肿瘤中的作用机制尚未被完全被揭示,未来仍需大量临床研究进一步探索。

近年来,“液体活检”广受重视,肿瘤的早期诊断为广大肿瘤患者带来了更早的治疗及更好的预后。GSN 具有成为多种癌症的诊断标志物的潜力,并且可作为基因特征预测肿瘤患者的预后情况,为未来人类肿瘤的诊断及管理提供了新的思路。但目前仍需更大样本的研究检验 GSN 作为诊断人类癌症标志物的准确性,为将来 GSN 在肿瘤中的应用提供更可靠的证据。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] GAO J, NAKAMURA F. Actin-Associated proteins and small molecules targeting the actin cytoskeleton[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2118.

[3] CHEN Z Y, LI K F, YIN X F, et al. Lower expression of gelsolin in colon cancer and its diagnostic value in colon cancer patients[J]. J Cancer, 2019, 10(5): 1288-1296.

[4] 黎相照, 薛小磊, 许锦文. 凝溶胶蛋白在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 广东医学, 2016, 37(16): 2452-2454.

[5] KIM J C, HA Y J, TAK K H, et al. Opposite functions of GSN and OAS2 on colorectal cancer metastasis, mediating perineural and lymphovascular invasion, respectively [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202856.

[6] HUANG C Y, LEE K C, TUNG S Y, et al. 2D-DIGE-MS proteomics approaches for identification of gelsolin and peroxiredoxin 4 with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3189.

[7] ZHUO J L, TAN E H, YAN B, et al. Gelsolin induces colorectal tumor cell invasion via modulation of the urokinase-type plasminogen activator cascade[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43594.

[8] DENG B, FANG J Q, ZHANG X F, et al. Role of gelsolin in cell proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells[J]. Gene, 2015, 571(2): 292-297.

[9] ZHANG Y X, LUO X J, LIN J W, et al. Gelsolin promotes cancer progression by regulating Epithelial-Mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma and correlates with a poor prognosis[J]. J Oncol, 2020, 2020: 1980368.

- [10] 张静敏,胡海燕,程雪,等.凝溶胶蛋白在卵巢癌中的表达及意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(21):2656-2659.
- [11] ASARE-WEREHENE M, NAKKA K, REUNOV A, et al. The exosome-mediated autocrine and paracrine actions of plasma gelsolin in ovarian cancer chemoresistance[J]. *Oncogene*, 2020, 39(7):1600-1616.
- [12] LIU X, HUANG X, MA J, et al. Gelsolin3' untranslated regions(3'UTR) of mRNA displays anticancer effects in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(8):3857-3876.
- [13] CHEN Z Y, WANG P W, SHIEH D B, et al. Involvement of gelsolin in TGF-beta 1 induced epithelial to mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22:90.
- [14] LEE H J, KIM M J, KIM Y S, et al. UHRF1 silences gelsolin to inhibit cell death in early stage cervical cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4):1061-1068.
- [15] ZHANG J K, FURUTA T K A, SABIT H, et al. Gelsolin inhibits malignant phenotype of glioblastoma and is regulated by miR-654-5p and miR-450b-5p[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7):2413-2422.
- [16] CHANTARAVISOOT N, WONGKONGKATHEP P, KALPONGNUKUL N, et al. mTORC2 interactome and localization determine aggressiveness of high-grade glioma cells through association with gelsolin[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):7037.
- [17] YANG J L, WANG C C N, CAI J H, et al. Identification of GSN and LAMC2 as key prognostic genes of bladder cancer by integrated bioinformatics analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7):1809.
- [18] YUAN X A, YU L, LI J H, et al. ATF3 suppresses metastasis of bladder cancer by regulating gelsolin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12):3625-3637.
- [19] 李福志,张红,王亚帝.凝溶胶蛋白对乳腺癌 MCF-7 细胞的影响及其机制[J].中国老年学杂志,2022,42(23):5831-5836.
- [20] DENG J H, LIANG L, YI H, et al. USP7 inhibition inhibits proliferation and induces megakaryocytic differentiation in MDS cells by upregulating gelsolin[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(3):418-429.
- [21] XU X, PENG Q, JIANG X, et al. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications in cancer: From the impacts and mechanisms to the treatment potential [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7):1357-1370.
- [22] WANG N, MA T, YU B. Targeting epigenetic regulators to overcome drug resistance in cancers[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):69.
- [23] LI F, ZHENG Z S, CHEN W, et al. Regulation of cisplatin resistance in bladder cancer by epigenetic mechanisms [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68:100938.
- [24] MCCLELLAN B L, HAASE S, NUNEZ F J, et al. Impact of epigenetic reprogramming on anti-tumor immune responses in glioma[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2):e163450.
- [25] WANG H C, CHEN C W, YANG C L, et al. Tumor-associated macrophages promote epigenetic silencing of gelsolin through DNA methyltransferase 1 in gastric cancer cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(10):885-897.
- [26] SHAH A K, HARTEL G, BROWN I, et al. Evaluation of serum glycoprotein biomarker candidates for detection of esophageal adenocarcinoma and surveillance of barrett's esophagus[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(12):2324-2334.
- [27] PENG H, PAN S, YAN Y Q, et al. Systemic proteome alterations linked to early stage pancreatic cancer in diabetic patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1534.
- [28] WANG Y Y, BI X J, LUO Z W, et al. Gelsolin: A comprehensive pan-cancer analysis of potential prognosis, diagnostic, and immune biomarkers[J]. *Front Genet*, 2023, 14:1093163.
- [29] GU L, CHEN J, YANG Y Y, et al. Data-independent acquisition mass spectrometry identification of extracellular vesicle biomarkers for gastric adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1051450.
- [30] YE G C, ZHANG X M, LI M S, et al. Integrated analysis of circulating and tissue proteomes reveals that fibronectin 1 is a potential biomarker in papillary thyroid cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):412.
- [31] KOUROU K, EXARCHOS K P, PAPALOUKAS C, et al. Applied machine(下转第 670 页)

thelial dysfunction under high-glucose conditions by downregulating ROCK1-mediated mitophagy and apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020,174:113815.

[38] 吕仪,吴海妹,吴平,等. 中药干预细胞凋亡及自噬抗冠心病的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2020,31(10):2474-2478.

[39] 宋涛,官泽宇,徐超,等. 槲皮素对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞 AKT/mTOR 信号通路及自噬的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023,48(2): 141-144.

[40] ZHAO Q, YANG H Y, LIU F, et al. Naringenin exerts cardiovascular protective effect in a Palmitate-Induced human umbilical vein endothelial cell injury model via autophagy flux improvement[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(24):e1900601.

[41] WANG K, PENG S J, XIONG S F, et al. Naringin inhibits autophagy mediated by PI3K-Akt-mTOR pathway to ameliorate endothelial cell dysfunction induced by high glucose/high fat stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020,874:173003.

[42] 钟惠娟,陈璐,廖慧颖,等. 二氢杨梅素调控自噬抑制氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞损伤的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017,27(23):31-37.

[43] 郭重仪. 黄芩苷对脂质过氧化及内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中药材*, 2012,35(2):288-291.

[44] 江青东,王清凤,袁奎超,等. 葛根异黄酮类化合物药理作用的研究进展[J]. *现代牧业*, 2018,2(2):38-40.

[45] 孙静,程嘉艺,滕丹,等. 槲皮素对 H₂O₂ 致内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012,18(5):174-176.

[46] ZHANG A N, HOU Y F, SUN C, et al. Baicalin protects against Thrombin-Induced cell injury in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:2187306.

[47] DENG H F, WANG X L, SUN H, et al. Puerarin inhibits expression of tissue factor induced by oxidative low-density lipoprotein through activating the PI3K/Akt/eNOS pathway and inhibiting activation of ERK1/2 and NF-κB[J]. *Life Sci*, 2017,191:115-121.

[48] KASIMU R N, FAN Z Z, WANG X L, et al. Anti-platelet aggregation activities of different fractions in leaves of *Apocynum venetum* L [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015,168:116-121.

(收稿日期:2023-06-06 修回日期:2023-10-21)

(上接第 663 页)

learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021,19:5546-5555.

[32] FISTE O, LIONTOS M, ZAGOURI F, et al. Machine learning applications in gynecological cancer: A critical review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022,179:103808.

[33] LI T, LI Y P, ZHU X Y, et al. Artificial intelligence in cancer immunotherapy: Applications in neoantigen recognition, antibody design and immunotherapy response prediction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023,91:50-69.

[34] LI N, YU K, LIN Z, et al. Identifying a cervical cancer survival signature based on mRNA expression and genome-wide copy number variations[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(3):207-220.

[35] ARENTZ G, MITTAL P, KLINGLER-HOFF-MANN M, et al. Label-Free quantification mass spectrometry identifies protein markers of chemotherapy response in High-Grade serous ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7):2172.

[36] KIM S I, HWANGBO S, DAN K, et al. Proteomic discovery of plasma protein biomarkers and development of models predicting prognosis of High-Grade serous ovarian carcinoma [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023,22(3):100502.

[37] CAO Y N, LI Q Z, LIU Y X. Discovered key CpG sites by analyzing DNA methylation and gene expression in breast cancer samples[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:815843.

[38] 邓雯,张轶西,冯佩,等. Gelsolin 在肝细胞肝癌中的表达及与预后的关系[J]. *局解手术学杂志*, 2018,27(11):778-783.

(收稿日期:2023-06-27 修回日期:2023-11-17)