

中图分类号: R965; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)23-0071-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.23.014



顺铂用于泌尿系统肿瘤耐药机制预测的生物信息学分析*

陈立波¹, 徐乐怡², 游维丽³, 徐正龙^{4△}, 戚宝和⁴, 陈玉明⁴, 李梅⁴, 夏鹏⁴, 陈劲松⁴

(1. 江苏省南通市第四人民医院, 江苏 南通 226005; 2. 江苏省第一荣军优抚医院, 江苏 扬州 225001; 3. 江苏省连云港市第一人民医院, 江苏 连云港 222002; 4. 扬州大学附属兴化市人民医院, 江苏 泰州 225700)

摘要:目的 探讨顺铂用于泌尿系统肿瘤耐药的作用机制。方法 采用 GEO 数据库筛选差异表达基因, 采用 DAVID 数据库进行基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 采用 String 数据库进行蛋白-蛋白互作(PPI)网络分析, 采用最大相关系数(MCC)算法计算节点得分, 并筛选出排名前 10 的基因作为耐药性关联基因, 预测耐药机制; 采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行模拟预后生存分析, 评估耐药关联基因的表达水平与总生存期(OS)的相关性。结果 筛选出差异表达基因 182 个, 其中上调基因 108 个, 下调基因 74 个。PPI 网络分析结果显示, 顺铂耐药关键基因为乙醛脱氢酶 1A1(ALDH1A1)和 CD24 分子(CD24), 度值均为 6。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高表达的 ALDH1A1 可显著缩短膀胱癌(BC)患者的 OS($HR=1.61, P=0.0016$), 显著延长肾透明细胞癌(KIRC)患者的 OS($HR=0.57, P=0.0003$), 但不影响肾乳头状细胞癌(KIRP)患者的 OS($HR=1.29, P=0.4283$); 高表达的 CD24 可显著延长 KIRP 患者的 OS($HR=0.49, P=0.0175$), 但不影响 BC 患者($HR=0.86, P=0.3489$)和 KIRC 患者($HR=0.85, P=0.2729$)的 OS。结论 ALDH1A1 和 CD24 均对顺铂耐药性起重要作用, 其耐药效应呈组织特异性, 可能与肿瘤微环境信号及表观遗传调控相关。

关键词: 顺铂; 耐药性; 泌尿系统肿瘤; 乙醛脱氢酶 1A1; CD24 分子; 作用机制; GEO 数据库

Bioinformatics Analysis for Predicting Cisplatin Resistance Mechanisms in Urological Tumors

CHEN Libo¹, XU Leyi², YOU Weili³, XU Zhenglong⁴, QI Baohe⁴, CHEN Yuming⁴, LI Mei⁴, XIA Peng⁴, CHEN Jinsong⁴

(1. The Fourth People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu, China 226005; 2. Jiangsu First Veterans Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China 225001; 3. Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu, China 222002; 4. Xinghua People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225700)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of cisplatin resistance in urological tumors. **Methods** Differential expression

*基金项目: 北京医学奖励基金会项目[YXJL-2024-0299-0069]。

第一作者: 陈立波, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)598275079@qq.com。

△通信作者: 徐正龙, 男, 大学本科, 主任中医师, 研究方向为临床药学与中药学, (电子信箱)5519930@qq.com。

the Science of Food and Agriculture, 2018, 98(5): 1653-1659.

[28] ZHANG W, WANG Y, YU H, et al. Exploring the mechanism of Erteng - Sanjie capsule in treating gastric and colorectal cancers via network pharmacology and *in-vivo* validation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 327: 117945.

[29] OHASHI Y, OYAMA H, MAKINOSHIMA H, et al. Plasma and Urinary Metabolomic Analysis of Gout and Asymptomatic Hyperuricemia and Profiling of Potential Biomarkers: A Pilot Study[J]. Biomedicines, 2024, 12(2): 300.

[30] 姜平, 吴心瑶, 杜星辰, 等. 基于数据挖掘, 网络药理学的中医药治疗痛风遣方用药规律和作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(4): 72-82.

[31] LIU R, AUPPERLE K, TERKELTAUB R. Src family protein tyrosine kinase signaling mediates monosodium urate crystal-induced IL-8 expression by monocytic THP-1 cells[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2001, 70(6): 961-968.

[32] KREIMENDAHL S, RASSOW J. The Mitochondrial Outer Membrane Protein Tom70 - Mediator in Protein Traffic, Membrane Contact Sites and Innate Immunity[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(19): 1-32.

[33] LU F, LIU L, YU D H, et al. Therapeutic Effect of Rhizoma Dioscoreae Nipponicae on Gouty Arthritis Based on the SDF-1/CXCR4 and p38 MAPK Pathway: An *In Vivo* and *In Vitro* Study[J]. Phytotherapy Research, 2014, 28(2): 280-288.

[34] FERREIRA C, VIANA SD, REIS F. Gut Microbiota Dysbiosis - Immune Hyperresponse - Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutritional Approaches[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1514.

[35] YANG QB, ZHANG MY, YANG L, et al. Deficiency of histone deacetylases 3 in macrophage alleviates monosodium urate crystals-induced gouty inflammation in mice[J]. Arthritis Res Ther, 2024, 26(1): 96.

[36] MEHMOOD A, ALTHOBAITI F, ZHAO L, et al. Anti-inflammatory potential of stevia residue extract against uric acid-associated renal injury in mice[J]. J Food Biochem, 2022, 46(10): e14286.

[37] CHEUNG KL, ZHANG F, JAGANATHAN A, et al. Distinct Roles of Brd2 and Brd4 in Potentiating the Transcriptional Program for Th17 Cell Differentiation[J]. Molecular Cell, 2017, 65(6): 1068-1080.

(收稿日期: 2024-07-18; 修回日期: 2025-10-20)

genes were screened by the GEO database. Gene ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by the DAVID database, protein – protein interaction (PPI) network analysis was performed by the String database, node scores were calculated by the maximum correlation coefficient (MCC) algorithm, and the top 10 genes were selected as resistance – associated genes to predict resistance mechanisms. Kaplan – Meier Plotter database was used for simulated prognostic survival analysis, in order to evaluate the correlation between the expression level of resistance – associated genes and overall survival (OS). **Results** A total of 182 differentially expressed genes were screened, including 108 up – regulated genes and 74 down – regulated genes. The PPI network analysis results showed that the key genes for cisplatin resistance were *aldehyde dehydrogenase 1A1* (*ALDH1A1*) and *CD24* molecule (*CD24*), both with a degree value of 6. Kaplan – Meier survival curve showed that high expression of *ALDH1A1* significantly shortened the OS of patients with bladder cancer ($HR = 1.61, P = 0.0016$), significantly prolonged the OS of patients with kidney renal clear cell carcinoma ($HR = 0.57, P = 0.0003$), but did not affect the OS of patients with kidney renal papillary cell carcinoma ($HR = 1.29, P = 0.4283$). High expression of *CD24* significantly prolonged the OS of patients with kidney renal papillary cell carcinoma ($HR = 0.49, P = 0.0175$), but did not affect the OS of patients with bladder cancer ($HR = 0.86, P = 0.3489$) and the OS of patients with kidney renal clear cell carcinoma ($HR = 0.85, P = 0.27$). **Conclusion** *ALDH1A1* and *CD24* both play important roles in cisplatin resistance, and their resistance effects are tissue – specific, which may be related to microenvironmental signaling and epigenetic regulation.

Key words: cisplatin; drug resistance; urological tumors; aldehyde dehydrogenase 1A1; *CD24* molecule; mechanism; GEO database

顺铂是一种化学名为顺式二氯二氨合铂(Ⅱ)的化学治疗(简称化疗)药物,通过干扰DNA复制诱导肿瘤细胞凋亡,通过转运蛋白或被动扩散进入细胞,在低氯离子浓度的细胞内环境中,顺铂水解生成高活性的 $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ 活性铂离子与DNA链中鸟嘌呤的N7位点结合,形成链内或链间交联(DNA加合物),阻碍DNA复制和转录,DNA损伤触发细胞周期阻滞(如G₂/M期)和凋亡信号通路(如p53依赖途径)^[1-3]。顺铂自1965年被发现以来,因其广谱抗肿瘤活性,成为多种实体瘤(如睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈部癌等)的一线治疗药物^[4]。顺铂具有高效性、显著提升术后生存率、广泛适应性等特点,是治疗泌尿系统肿瘤的“金标准”药物,但其疗效受限于毒性和耐药性。顺铂的毒性与其非选择性杀伤增殖细胞相关,主要限制剂量使用的副作用包括因铂在肾小管蓄积致急性肾功能损伤(需水化治疗预防),外周感觉神经病变(手足麻木、听力损伤),中性粒细胞减少、贫血,恶心、呕吐[可通过5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗剂缓解]^[5]。据报道,30%~50%的患者因耐药性导致治疗失败,其机制复杂^[6],目前已知机制包括药物摄取减少或外排增加、DNA修复能力增强、凋亡逃逸、肿瘤微环境(TME)、干细胞特性等^[7-8]。GEO数据库是美国国立生物技术信息中心(NCBI)开发和维护的公共基因表达数据库,本研究中通过GEO数据库挖掘耐药基因,探讨顺铂用于治疗泌尿系统肿瘤产生耐药性的作用机制,同时进行模型验证,为研究顺铂产生耐药性的作用机制提供理论依据和研究方向。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选

以“Cisplatin & Resistance”为检索词,采用计算机检

索GEO数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)、DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)、String数据库(<https://cn.string-db.org/>)、Kaplan – Meier Plotter数据库(<https://www.kmplot.com/analysis/>);以“Homo sapiens”为过滤条件,筛选出相关数据集。共检索出GSE21656, GSE15709, GSE3001 3组序列矩阵文件,其中GSE15709和GSE3001无完整原始数据供下载,故本研究中仅下载GSE21656序列矩阵文件作为研究对象。

1.2 数据整理

通过GEO数据库下载GSE21656序列矩阵文件,定义组别后采用GEO2R进行差异表达基因分析,下载的试验组(耐药细胞系)与对照组(亲本细胞系)基因表达量取差值得到差异倍数(FC),以 $|\log_2 FC| \geq 1.0$ 且 $P < 0.05$ 作为截断值的标准,筛选出此数据集的差异表达基因。

1.3 数据分析

差异表达基因的基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析:筛选出差异表达基因的上调基因,采用DAVID数据库进行注释分析,相关基因导入功能注释模块的列表中,基因ID类型为“Official_gene_symbol”,物种选择“Homo sapiens”,列表类型为“Gene List”。选择“Goterm BP Direct”得相应GO功能分析结果,选择“KEGG – pathway”对筛选出的差异表达基因进行KEGG通路富集分析。

蛋白 – 蛋白互作(PPI)网络分析:采用String数据库进行差异表达基因的PPI网络分析,分析类型选择“Multiple proteins”,物种选择“Homo sapiens”,选择全部基因。将PPI网络结果导入Cytoscape 3.4.0软件进行分析,采用最大相关系数(MCC)算法计算所有节点得分,筛选出排名前10的基因作为顺铂耐药性关联基因,并

依据得分确定顺铂耐药性关键基因。

1.4 模拟验证

采用 Kaplan – Meier Plotter 数据库对筛选出的顺铂耐药性关键基因进行模拟预后生存分析,选择 mRNA 和 Gene symbol 分别筛选出关键基因,选择泌尿系统相关肿瘤,绘制生存曲线,验证关键基因对泌尿系统肿瘤总生存期(OS)的影响。

2 结果

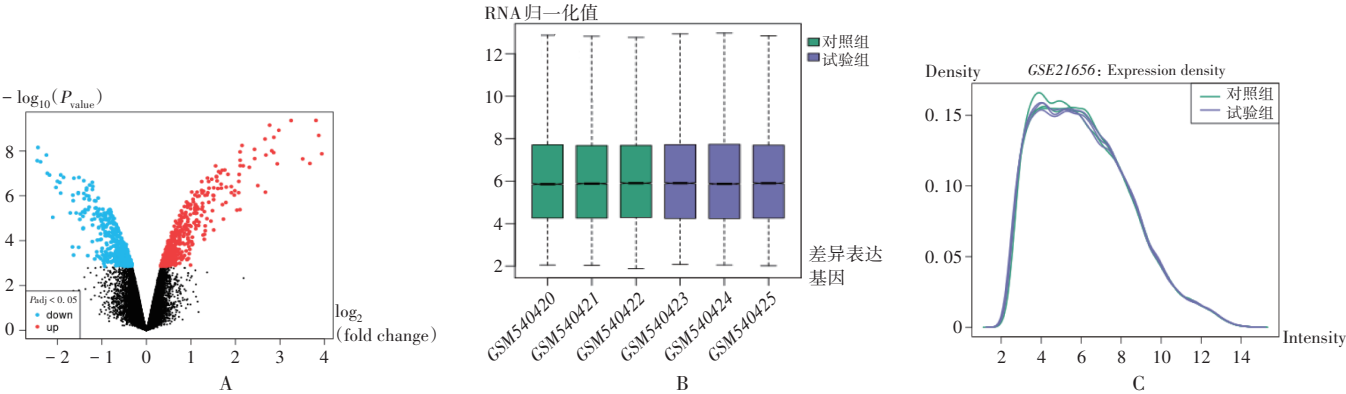
2.1 数据收集与整理

以“Cisplatin & Resistance”为检索词,在 GEO 数据库中筛选出相关结果 13 853 个;以“Homo Sapiens”为过滤条件,筛选出相关数据集 3 个,依据数据集完整性筛选出 GSE21656 的数据来源,共包含 6 个相关样品组,其中 GSM540420, GSM540421, GSM540422 为 H460 对照组, GSM540423, GSM540424, GSM540425 为产生耐药性的

试验组。对照组为 H460 细胞;试验组为 H460 细胞暴露于 3 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂 7 d,然后连续 14 d 在 0.8% 甲基纤维素培养基中筛选建立耐药性细胞。在 GEO 数据库中下载的 GSE21656 序列矩阵文件包含基因探针 33 297 个,使用 GEO2R 进行差异表达基因分析,得基因 33 297 个;以 $|\log_2 FC| \geq 1.0$ 且 $P < 0.05$ 为截断标准,得相关基因 182 个,其中上调基因 108 个,下调基因 74 个。详见图 1。

2.2 差异表达基因的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

有研究认为,顺铂产生耐药性的相关基因中,上调基因占比更高^[9]。故仅筛选出差表达基因的上调基因作为研究对象,采用 DAVID 数据库进行注释分析,共得到生物过程(BP)分析结果 34 个,其中 $P < 0.05$ 的分析结果共 21 个,下载结果列表并绘图。结果显示,主要集中在细胞黏附、信号转导、血管生成、磷脂酰肌醇 – 3 – 激酶(PI3K)等方面。详见图 2。



A. 差异表达基因火山图 B. 数据集表达箱体图 C. 数据集表达密度图
图1 GEO 数据库筛选数据集相关基因火山图、表达箱体图、表达密度图

A. Volcano plot of differentially expressed genes B. Box plot of the dataset expression C. Density plot of the dataset expression
Fig.1 GEO database filtered dataset – related gene volcano plots,expression box plots,and expression density plots

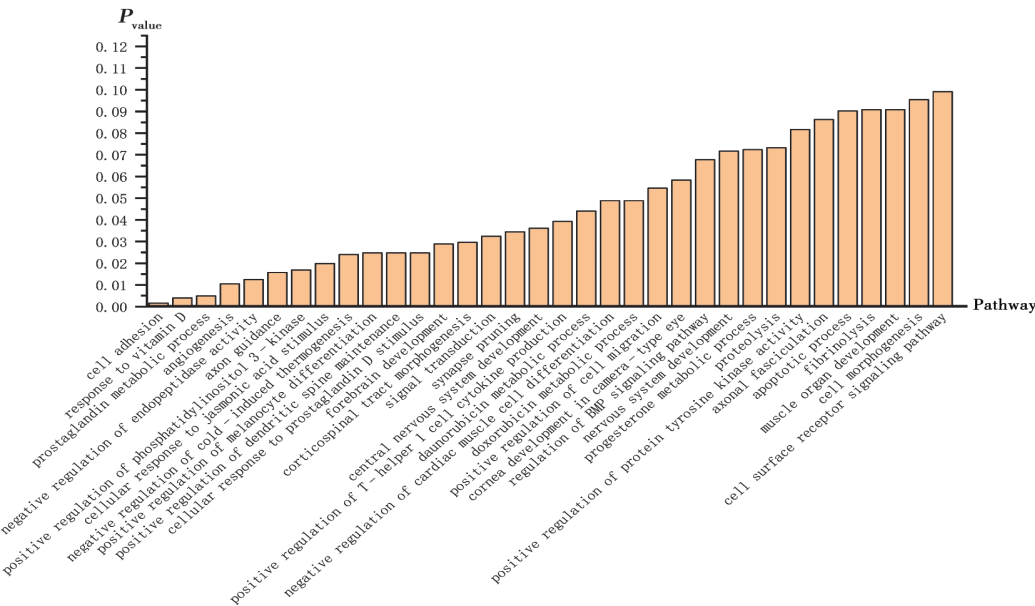


图2 差异表达基因的GO功能分析柱状图
Fig.2 Bar chart of GO functional analysis of differentially expressed genes

在 DAVID 数据库中选择“KEGG - pathway”，对筛选出的差异表达基因进行富集分析。结果显示，相关信号通路主要为补体和凝血级联反应($P = 0.068$)，相关基因为补体因子 H(CFH)、组织型纤溶酶原激活剂(PLAT)、serpin 家族 B 成员 2(SERPINB2)、serpin 家族 D 成员 1(SERPIND1)。详见图 3 A 和图 3 B。研究表明，补体和凝血级联反应在某些疾病中存在关联^[10-12]。在 TME 中，血小板通过激活凝血级联反应促进肿瘤细胞侵袭和转移，同时激活补体系统，从而抑制免疫细胞的

杀伤作用，使抗肿瘤药物出现耐药性。补体和凝血级联反应信号通路见图 4。

2.3 PPI 网络分析

采用 String 数据库进行上调差异表达基因的 PPI 网络分析，将共同差异表达基因导入 String 数据库中，剔除孤立节点，并导出 PPI 网络分析图(见图 5)。筛选出度(degree)值排名前 10 的基因分别为乙醛脱氢酶 1A1(*ALDH1A1*)、CD24 分子(*CD24*)、基质金属蛋白酶 1(*MMP1*)、双皮质素样激酶 1(*DCLK1*)、醛酮还原酶家族 1

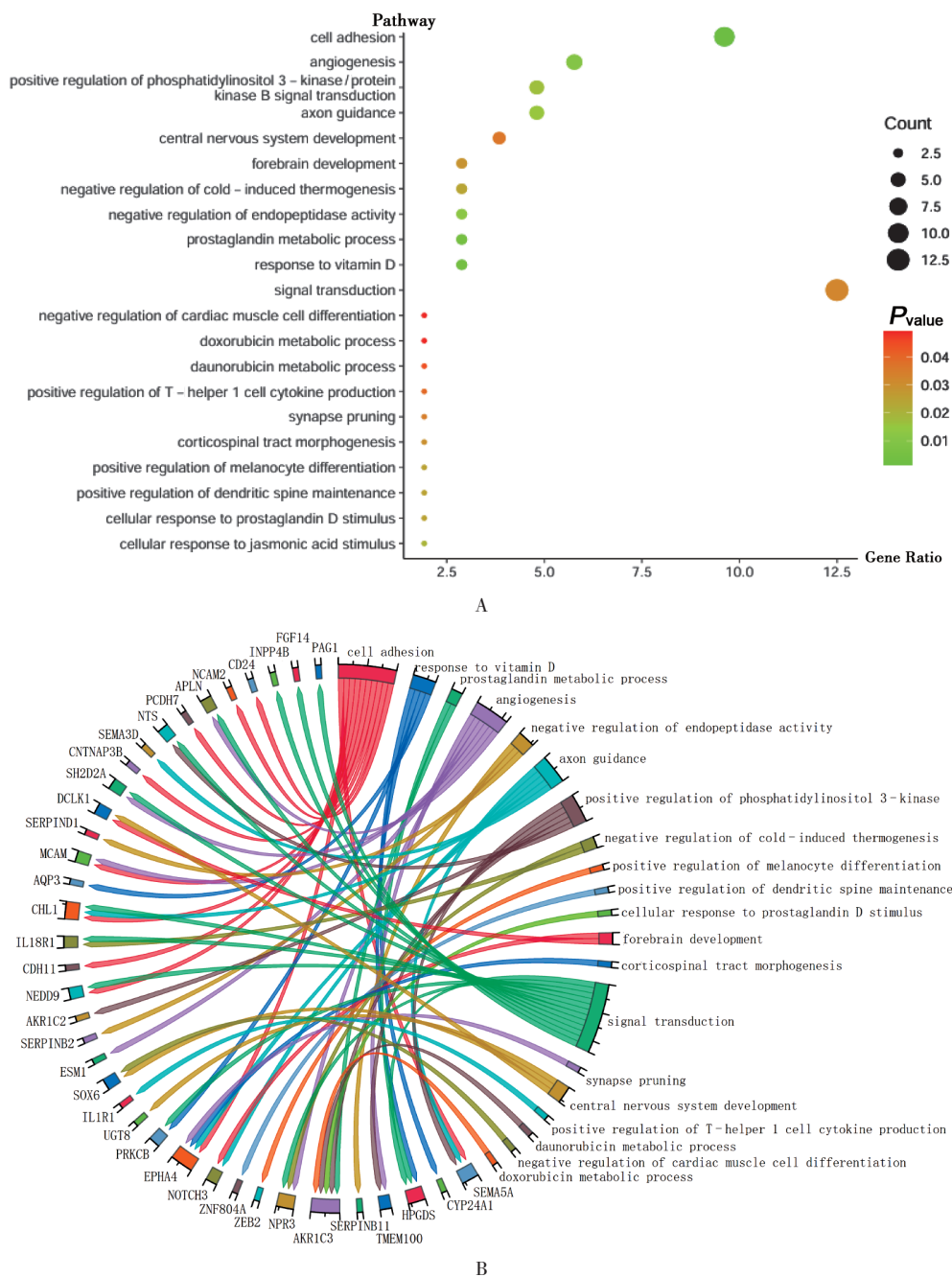


图 3 差异表达基因的 KEGG 通路富集分析气泡图与弦图
A. Bubble chart B. Chord plot

Fig.3 Bubble plot and chord plot of KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes

成员 C3 (*AKR1C3*)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (*IGFBP-3*)、*PLAT*、Ⅲ型胶原 α_1 链 (*COL3A1*)、原钙黏蛋白 7 (*PCDH7*)、爱帕琳肽 (*APLN*)，degree 值分别为 6, 6, 4, 3, 3, 3, 3, 3, 3。其中 *ALDH1A1* 和 *CD24* 相互关联，对顺铂的耐药性起关键作用。详见图 6。

2.4 生存分析模拟验证

结果显示，高表达的 *ALDH1A1* 可显著缩短膀胱癌 (BC) 患者的 OS，显著延长肾透明细胞癌 (KIRC) 患者的 OS，不影响肾乳头状细胞癌 (KIRP) 患者的 OS；高表达的 *CD24* 可显著延长 KIRP 患者的 OS，不影响 BC 和

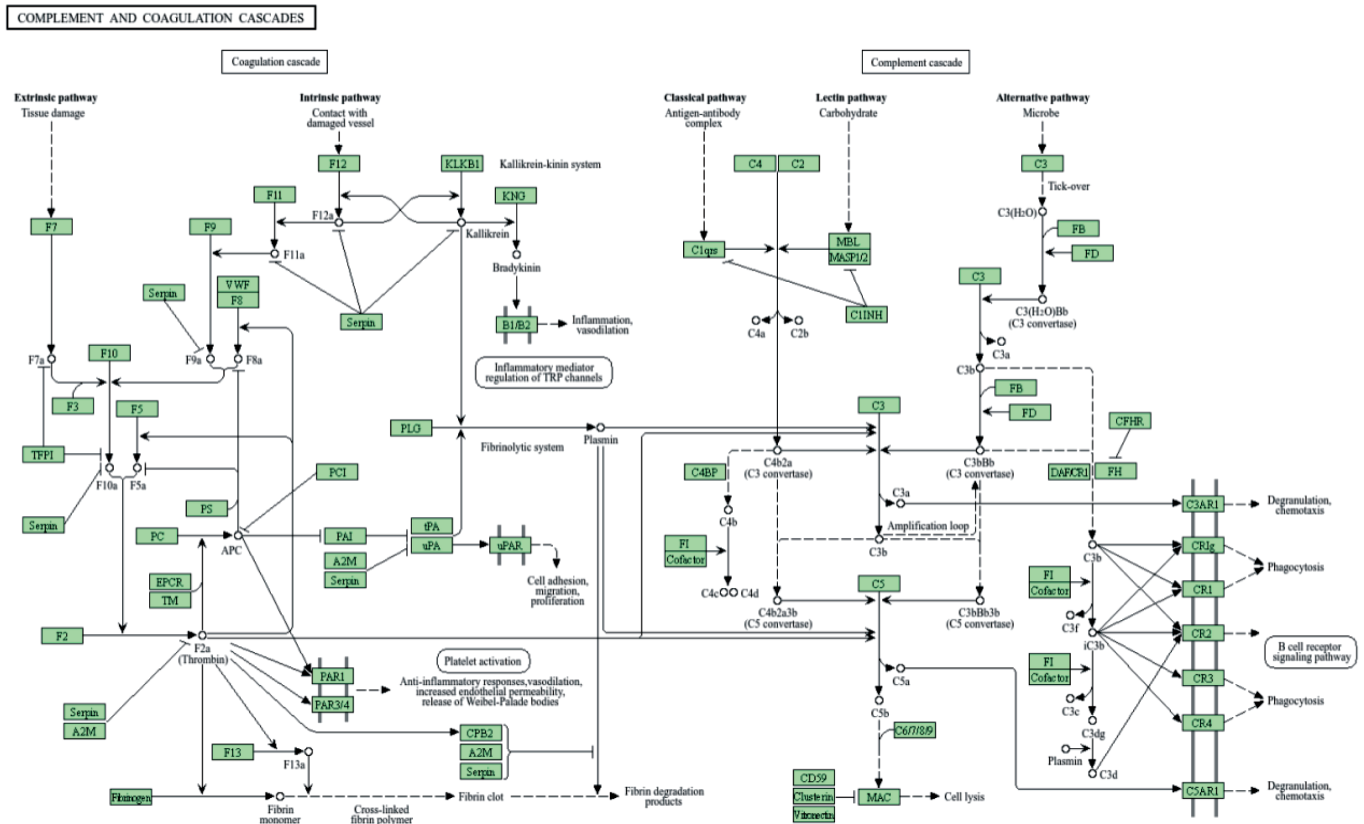


图 4 补体与凝血级联反应信号通路

Fig. 4 Complement and coagulation cascade signaling pathway

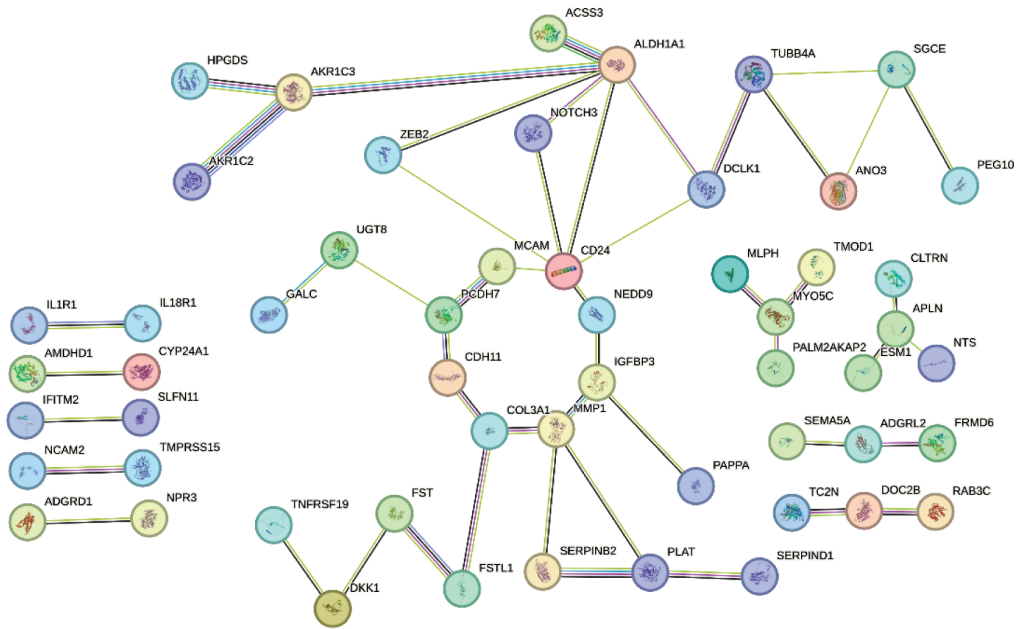


图 5 顺铂耐药性差异表达基因的 PPI 网络 (剔除孤立节点)

Fig. 5 PPI network of differentially expressed genes in cisplatin resistance (with isolated nodes removed)

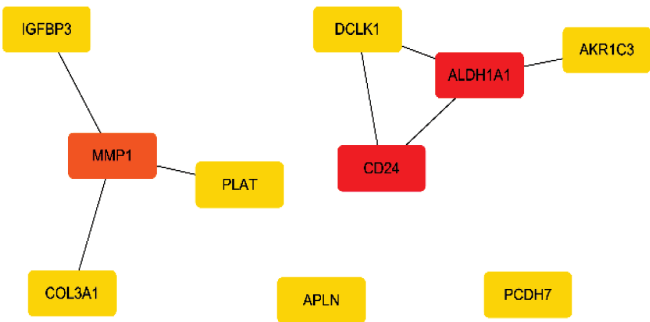
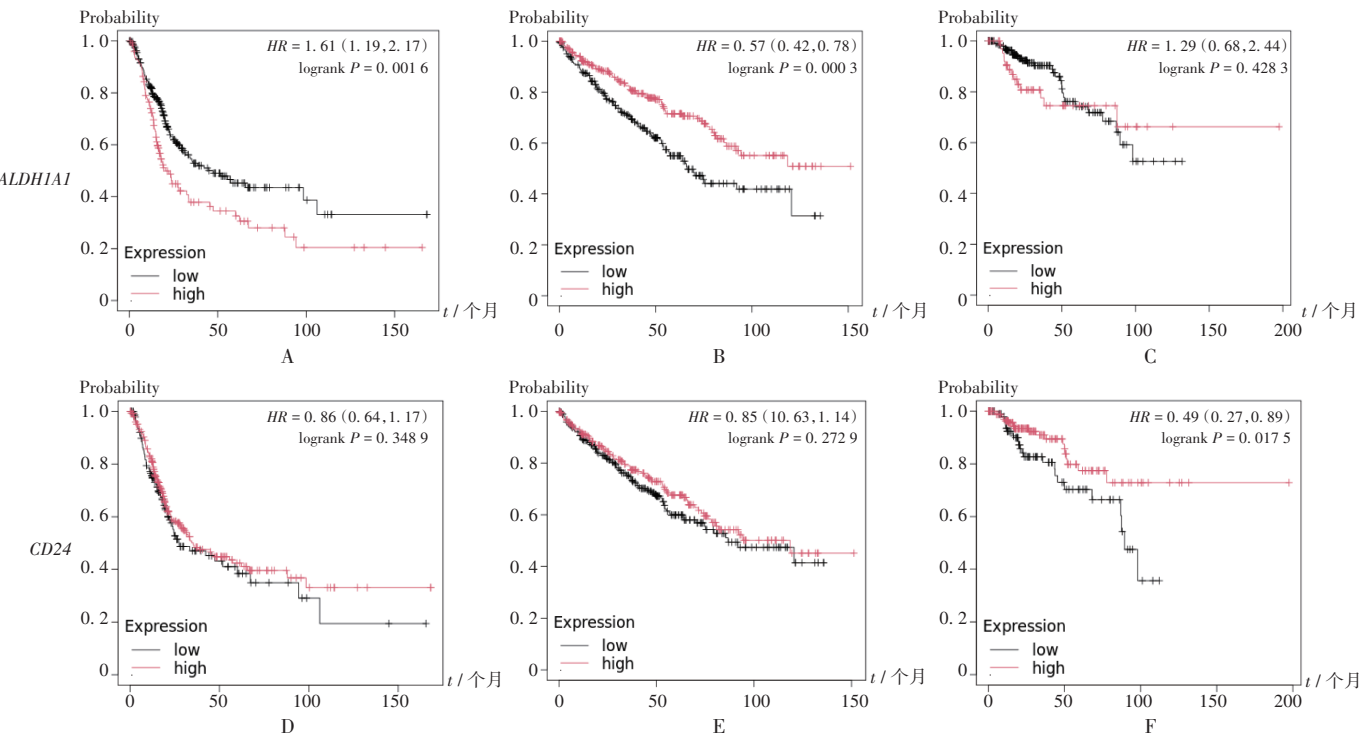


图 6 度值排名前 10 的关键基因关联图

Fig. 6 Association network of the top 10 key genes in terms of degree ranking

表 1 顺铂耐药性关键基因对泌尿系统肿瘤患者总生存期(OS)的影响
Tab.1 Effect of key cisplatin resistance genes on the overall survival time of patients with urological tumors

基因	肿瘤类型	<i>P</i> 值	错误发现率(%)	中位 OS(个月)	
				低表达	高表达
ALDH1A1	膀胱癌	0.001 6	20	47. 33	20. 50
	肾透明细胞癌	0.000 3	2	28. 87	54. 00
	肾乳头状细胞癌	0.428 3	100	59. 03	37. 87
CD24	膀胱癌	0.348 9	100	27. 43	35. 47
	肾透明细胞癌	0.272 9	100	86. 70	118. 47
	肾乳头状细胞癌	0.017 5	> 50	45. 47	77. 70



A,D. 膀胱癌 B,E. 肾透明细胞癌 C,F. 肾乳头状细胞癌

图 7 顺铂耐药性关键基因对泌尿系统肿瘤患者的 Kaplan - Meier 生存分析曲线

A,D. Bladder cancer B,E. Kidney renal clear cell carcinoma C,F. Kidney renal papillary cell carcinoma

Fig. 7 Kaplan - Meier survival analysis curve of key cisplatin resistance genes in patients with urological tumors

KIRC 患者的 OS。详见表 1 和图 7。

3 讨论

3.1 ALDH1A1 与 CD24 介导顺铂耐药机制特征

3.1.1 ALDH1A1 介导顺铂耐药机制特征

代谢重编程与干细胞特性维持:在 BC 中,ALDH1A1 高表达通过代谢视黄酸激活 Wnt / β - 联蛋白(β - catenin)通路,促进肿瘤干细胞自我更新^[12]。这种干细胞特性使肿瘤细胞获得以下 3 种耐药性。1)DNA 修复增强,ALDH1A1 通过调控共济失调毛细血管扩张 Rad3 相关蛋白(ATR) / CHK1 信号轴,加速顺铂 - DNA 加合物的修复^[13]。2)凋亡抵抗。通过上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl - 2)并抑制 Bax 转位至线粒体,使细胞对顺

铂诱导的凋亡敏感性降低。3)化疗休眠。通过 p38 促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导 G₀ / G₁ 期阻滞,形成药物耐受性持久性细胞(DTPs)^[14]。

TME 交互作用:ALDH1A1 在 KIRC 中的耐药效应可能与 VHL 基因缺失背景下的低氧诱导因子 2 α (HIF - 2 α)调控网络相关,主要体现在以下两方面。1)缺氧适应性。通过 HIF - 2 α / ALDH1A1 正反馈环路促进糖酵解代谢^[15],降低顺铂细胞内的积累。2)免疫抑制。分泌白细胞介素 6(IL - 6)等细胞因子,诱导 M₂ 型巨噬细胞极化,削弱顺铂的免疫原性杀伤效应^[16]。

在 KIRP 中无显著预后价值的相关因素:1)表观遗传沉默。KIRP 特有的 MET 基因扩增可能通过 DNA 甲基

化抑制 *ALDH1A1* 表达。2) 信号通路竞争。KIRP 中持续激活的表皮生长因子受体 (EGFR) 信号可能拮抗 *ALDH1A1* 介导的干细胞分化程序。

3.1.2 *CD24* 介导顺铂耐药机制特征

KIRP 免疫逃逸主导机制: *CD24* 在 KIRP 中的预后效应揭示其独特的“免疫检查点”功能, 信号激活主要体现在以下两方面。1) *CD24* 与肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 表面 Siglec - 10 结合, 抑制 Src 同源区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 - 1 (SHP - 1) 磷酸化, 使吞噬功能降低。2) 补体系统抑制。通过竞争性结合 C_3 转化酶, 阻断膜攻击复合物 (MAC) 形成, 使顺铂依赖的免疫性细胞死亡 (ICD) 效率下降^[17-18]。

形态发生依赖性耐药: KIRP 特有的乳头状生长模式可能放大 *CD24* 的耐药效应, 上皮 - 间充质转化 (EMT) - 细胞外基质 (ECM) 主要从以下两方面进行动态调控。1) 通过激活整合素 $\alpha_5\beta_3$ 介导的黏着斑激酶 (FAK) / PI3K 信号通路, 促进纤维连接蛋白沉积, 形成物理性药物渗透屏障。2) 顶端 - 基底极性破坏, *CD24* 异常定位导致顶端膜蛋白 (如 PAL - L) 丢失, 增强囊泡运输介导的顺铂外排^[17,19]。

BC / KIRC 中功能降低的可能原因: 1) *CD24* 在其他泌尿系统肿瘤中的非显著性可能源于翻译后的修饰差异, 如 BC 中 O - 糖基化位点变异导致 Siglec - 10 结合的亲和力下降。2) 代偿性信号激活, 如 KIRC 中 *CD24* 启动子区域受 H3K27me3 修饰抑制, 但其功能被同家族分子 *CD47* 代偿^[17,20-21]。

3.2 对临床转化的启示与挑战

1) 精准治疗策略开发。*ALDH1A1* 抑制剂联用方案, 针对 BC / KIRC 患者, 使用靶向抑制剂联合顺铂可逆转耐药; *CD24* 免疫治疗突破, 在 KIRP 中应用抗 *CD24* 抗体可解除免疫抑制, 使顺铂疗效提升。2) 耐药监测技术革新。检测外泌体 *ALDH1A1* mRNA 水平, 可动态监测 BC 患者对顺铂的敏感性; 影像组学预测基于 *CD24* 相关 ECM 重构特征开发计算机断层扫描术 (CT) 影像评分系统。

3.3 小结

本研究中通过 GEO 数据库筛选出 *ALDH1A1* 和 *CD24* 基因为顺铂用于泌尿系统肿瘤产生耐药性的关键基因, 其耐药效应呈组织特异性, 可能与微环境信号及表观遗传调控相关, 其组织特异性作用模式反映了肿瘤进化过程中 TME 选择压力的动态平衡。但本研究中仍存在很多不足, 如在生存分析模拟验证中, 错误发现率 (FDR) 较高, 但 *P* 值不显著, 可能原因为大量假设检验未严格校正多重比较或即使校正后 *FDR* 仍较高; 或在数据处理时由于数据噪音较大, 真实效应不足, 经校正后 *FDR* 骤升。后期将梳理数据并进一步优化研究方案, 可补充细胞实验验证, 同时增大样本量或改进分析方法。耐药基因在细胞内的

三维构象特性是否影响耐药性的表达, 是否通过代谢产物介导肿瘤 - 基质共进化出现耐药性, 耐药基因在实际肿瘤细胞培养中对耐药性的影响等均未阐述, 可在进一步的分子生物学实验中进行相关研究。

参考文献

- [1] ROMANI AMP. Cisplatin in cancer treatment [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 206: 115323.
- [2] SUN CY, ZHANG QY, ZHENG GJ, et al. Phytochemicals: Current strategy to sensitize cancer cells to cisplatin [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110: 518 - 527.
- [3] BROZOVIC A, AMBRIOVIC - RISTOV A, OSMAK M. The relationship between cisplatin - induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL - 2 and resistance to cisplatin [J]. Crit Rev Toxicol, 2010, 40(4): 347 - 359.
- [4] ROSENBERG B, VANCAMP L, TROSKO JE, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents [J]. Nature, 1969, 222(5191): 385 - 386.
- [5] 广东省药学会. 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识 [J]. 今日药学, 2019, 29(9): 577 - 585.
- [6] 孟祥宇. 外泌体 lncRNA FLG - AS1 介导胃癌顺铂耐药的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [7] 赵国智. SAMRNA 文库构建及单片段诱导高级别膀胱肿瘤顺铂耐药的形成及相关机制的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [8] 王文宽. 新型四价铂纳米药物在膀胱癌化疗和免疫治疗中的应用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.
- [9] SUI QH, CHEN ZC, HU ZY, et al. Cisplatin resistance - related multi - omics differences and the establishment of machine learning models [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 171.
- [10] 冯丽娜, 黎明全, 任吉祥. 基于补体及凝血级联通路及 PI3K - AKT 信号通路探究抵汤对急性出血性脑卒中大鼠蛋白组学的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 3049 - 3057.
- [11] 韩香雨, 靳玮江, 蒋元琳, 等. 补体与凝血级联激活等通路调控小鼠香腺周期性退化过程 [J]. 基因组学与应用生物学, 2022, 41(2): 257 - 270.
- [12] MENG E, MITRA A, TRIPATHI K, et al. ALDH1A1 Maintains Ovarian Cancer Stem Cell - Like Properties by Altered Regulation of Cell Cycle Checkpoint and DNA Repair Network Signaling [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107142.
- [13] 刘翠翠, 张立行, 柳素玲. 肿瘤干细胞标志物 ALDH1A1 通过重塑免疫微环境促进乳腺癌进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(3): 405 - 412.
- [14] ZHANG T, ZHAO Q, YE F, et al. Alda - 1, an ALDH2 activator, protects against hepatic ischemia / reperfusion injury in rats via inhibition of oxidative stress [J]. Free Radic Res, 2018, 52(6): 629 - 638.
- [15] WANG P, ZHAO L, GONG S, et al. HIF1 α / HIF2 α - Sox2 / Klf4 promotes the malignant progression of glioblastoma via the EGFR - PI3K / AKT signalling pathway with positive feedback under hypoxia [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 312.