

LOXL3 对肝癌免疫微环境、化学治疗耐药和免疫治疗预测影响的研究*

李梓铭^{1,2} 赵志刚² 余克富²

(1. 首都医科大学药学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100070)

【摘要】 目的 运用生物信息学方法研究赖氨酸氧化酶 3(LOXL3)基因在肝癌组织中的表达和对患者生存情况的影响,分析 LOXL3 基因对肝癌免疫微环境的影响,并对肝癌的化学治疗耐药和免疫治疗疗效进行预测。方法 通过 TCGA 数据库和 ICGC 数据库分析 LOXL3 基因在肝癌细胞中的表达情况;采用 GSEA 富集分析 LOXL3 可能富集的相关通路;通过 TIMER 数据库和 TISIDB 分析肝癌患者中 LOXL3 基因表达情况与免疫细胞浸润的关系;通过 GDSC 数据库分析 LOXL3 基因与治疗中肝癌对化疗药物耐药的关系。并通过 TIDE 数据库对肝癌患者免疫治疗的疗效进行预测,使用 Kaplan-Meier 分析 LOXL3 基因对患者生存情况的影响。结果 对于 TCGA 和 ICGC 数据库,两个数据库的结果均显示在肝癌组织中 LOXL3 的表达高于正常组织($P < 0.05$)。LOXL3 对 TGF- β 、Wnt- β -Catenin、Hypoxia 和 PI3K/AKT 等通路有一定的激活作用。免疫细胞浸润水平发现,LOXL3 在肝癌组织中的表达水平与 B 细胞($r = 0.463, P < 0.05$)、CD8⁺ T 细胞($r = 0.469, P < 0.05$)、CD4⁺ T 细胞($r = 0.557, P < 0.05$)、巨噬细胞($r = 0.71, P < 0.05$)、中性粒细胞($r = 0.528, P < 0.05$)和树突状细胞($r = 0.654, P < 0.05$)均呈一定的正相关。化疗敏感性分析表示在肝癌组织中,对于阿昔替尼、紫杉醇、顺铂、阿糖胞苷、喜树碱、长春碱等化疗药物,低表达 LOXL3 基因人群对其耐药。但在免疫治疗预测中,低表达 LOXL3 人群能从免疫治疗中有一定的获益。生存分析显示,高表达 LOXL3 的患者预后较差。结论 LOXL3 在肝癌组织中高表达,能激活免疫相关通路,对一些化疗药物敏感,同时免疫治疗能获益,因此可作为肝癌新型分子标志物。

【关键词】 肝癌; LOXL3; 免疫微环境; 化疗敏感性; 免疫治疗

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.003

Bioinformatics analysis of the effect of LOXL3 on the immune microenvironment, chemotherapeutic resistance and immunotherapy prediction in liver cancer

LI Ziming^{1,2}, ZHAO Zhigang², YU Kefu²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of LOXL3 gene in liver cancer tissue and its impact on patient survival using bioinformatics methods, analyze the effect of LOXL3 gene on the immune microenvironment of liver cancer, and predict the chemoresistance and immunotherapy efficacy of liver cancer. **Methods** The expression of LOXL3 gene in liver cancer cells was analyzed using The Cancer Genome Atlas (TCGA) and International Cancer Genome Consortium (ICGC) databases. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was used to analyze the possible enriched pathways of LOXL3. The relationship between LOXL3 gene expression in liver cancer patients and immune cell infiltration was analyzed using the Tumor Immune Estimation Resource (TIMER) database and TISIDB. The relationship between LOXL3 gene and chemoresistance in liver cancer was analyzed using the Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) database. The immunotherapy efficacy of liver cancer patients was predicted using the Tumor Immune Dysfunction and Exclu-

基金项目:首都医科大学科研培育基金项目(PYZ23117);首都医科大学附属北京天坛医院院科研基金(管理专项)(TYGL202217)

通讯作者:余克富, E-mail: kefu006@163.com

引用本文:李梓铭,赵志刚,余克富. LOXL3 对肝癌免疫微环境、化学治疗耐药和免疫治疗预测影响的研究[J]. 西部医学, 2024, 36(7): 951-956.

DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.003

sion (TIDE) database, and the impact of *LOXL3* gene on patient survival was analyzed using Kaplan-Meier analysis.

Results The results of both TCGA and ICGC databases showed that the expression of *LOXL3* was higher in liver cancer tissue than in normal tissue, and the difference was statistically significant. *LOXL3* had certain activation effects on pathways such as TGF- β , Wnt- β -Catenin, Hypoxia, and PI3K/AKT. The level of immune cell infiltration revealed that the expression level of *LOXL3* in liver cancer tissue was positively correlated with B cells ($r=0.463$, $P<0.05$), CD8⁺ T cells ($r=0.469$, $P<0.05$), CD4⁺ T cells ($r=0.557$, $P<0.05$), macrophages ($r=0.71$, $P<0.05$), neutrophils ($r=0.528$, $P<0.05$), and dendritic cells ($r=0.654$, $P<0.05$). Chemotherapy sensitivity analysis indicated that the low expression of *LOXL3* gene in liver cancer tissue was resistant to chemotherapeutic drugs such as axitinib, paclitaxel, cisplatin, gemcitabine, vincristine, and vinblastine. However, in immunotherapy prediction, the low expression of *LOXL3* in liver cancer patients could benefit from immunotherapy to some extent. Survival analysis showed that patients with high *LOXL3* expression had a poor prognosis. **Conclusion** *LOXL3* is highly expressed in liver cancer tissue and can activate immune-related pathways. It is sensitive to some chemotherapeutic drugs, and can benefit from immunotherapy. Therefore, it can be used as a new molecular marker for liver cancer.

【Key words】 Liver cancer; *LOXL3*; Immune microenvironment; Chemotherapy sensitivity; Immunotherapy

肝癌已于 2020 年从全球第三高致死率的癌症上升至第二位,我国新发病例数占全球的 46.6%,死亡率占 47.1%^[1]。许多国家采取接种乙肝疫苗的方式降低发病率,并且对于癌症治疗已经在天然化合物治疗、化疗、免疫治疗以及纳米靶向治疗等领域有了新的进展^[2],但因其逐年上升的死亡率所造成的危害依旧不容忽视^[1,3-5]。在美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的 2023 年肝癌指南中^[6],很多免疫治疗方案的推荐级别得到提升,这意味着免疫治疗在晚期肝癌诊疗中扮演着愈发重要的角色,但和其它肿瘤的免疫治疗一样,找到有效的生物标记物来预测免疫治疗的疗效也是当前肝癌免疫治疗的热点。赖氨酸氧化酶 3 (*LOXL3*)是赖氨酸氧化酶家族(*LOX*)的成员之一,*LOX* 中还包括:*LOXL1*、*LOXL2* 和 *LOXL4*。*LOX* 是一种铜依赖的胺氧化酶,主要功能为负责细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白的交联^[7-10]。最近有研究表明,过表达或突变的 *LOX* 家族基因和诱导肿瘤转移和愈后不良有关,且有报道血清 *LOXL2* 水平具有很好的区分肝细胞癌与非肝细胞癌患者的能力,*LOXL4* 较低的表达与较差的总生存(Overall survival, OS)和较高的累积复发率相关,目前相关方法已在胃癌、卵巢癌,胰腺癌以及肝、肺纤维化等方面有所应用,但仍在实验阶段^[5,7-9,11-12]。因此以 *LOXL* 家族基因为研究方向可能会改善癌症患者的愈后。由于 *LOXL3* 在肝癌中的研究鲜有文献报道,本研究采用生物信息学方法,分析 *LOXL3* 基因在肝癌组织中的表达情况,并分析 *LOXL3* 表达水平与肝癌免疫微环境、化疗耐药以及免疫检查点治疗获益预测的关系,旨在为肝癌治疗找到新的生物分子标记物提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 数据获取 通过 TCGA(The cancer genome atlas)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载用于研究的肝癌转录组表达数据和相应临床信息,最终获得 424 例样本数据,其中包括 374 例肝癌样本和 50 例癌旁样本,同时对 ICGC(International cancer genome consortium)数据库(<https://dcc.icgc.org/>)中肝癌队列的数据进行下载,并进行差异分析。

1.2 *LOXL3* 基因在肝癌细胞中的表达差异 将 TCGA-LIHC 数据集和 ICGC-LIHC 数据集进行提取,对 *LOXL3* 基因在 2 个数据集中的肿瘤组织和正常组织进行差异分析。

1.3 *LOXL3* 基因的富集分析 使用 TCGA-LIHC 数据集进行 GSEA(Gene set enrichment analysis)分析,以特征基因集或效应基因集(HALLMARK)进行注释,当 $P<0.05$ 时认为基因集显著丰富。

1.4 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达与肿瘤免疫微环境的关系 使用 TIMER(Tumor immune estimation resource)和 TISIDB(Tumor immune system interactions database)数据库研究 *LOXL3* 的表达与免疫细胞浸润(B 淋巴细胞、CD4⁺ 淋巴细胞、CD8⁺ 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞)水平的相关性。

1.5 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达与化疗药物敏感性预测 以 *LOXL3* 在肝癌中表达量的中位数将患者分为高表达组和低表达组,采用 pRRophetic 包预测其对化疗药物的 IC50 值。

1.6 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达与预后分析 根据 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达水平将肿瘤患者分为高表达和低表达两组,并进行 Kaplan-Meier 分析。

1.7 *LOXL3* 在肝癌组织中表达与免疫检查点抑制剂疗效的预测 取 *LOXL3* 在肝癌基因中的表达数

据,使用每个研究中的所有样本平均值作为标准化对照,在 TIDE(Tumor immune dysfunction and exclusion)数据库(<http://tide.dfci.harvard.edu/>)中进行分析,并预测其对免疫检查点治疗获益。

1.8 统计学分析 采用 R 4.1.3 软件对数据进行统计分析。通过 *t* 检验比较 *LOXL3* 在肝癌组织和正常组织中的表达差异;Kaplan-Meier(KM)分析用于分析生存差异; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究中,统计分析和作图所用的 R 包为 ggplot2、ggsig-

nif、enrichplot、survival、clusterProfiler、pRRophetic。

2 结果

2.1 *LOXL3* 基因在肝癌细胞中的表达差异 使用 TCGA 数据对 *LOXL3* 在肝癌组织和正常组织之间的表达进行统计学分析,结果显示,*LOXL3* 在肝癌组织中的表达量高于正常组织,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(图 1A)。更重要的是,在 ICGC 数据库中(图 1B),本研究也发现,*LOXL3* 在肝癌组织中的表达量高于正常组织。

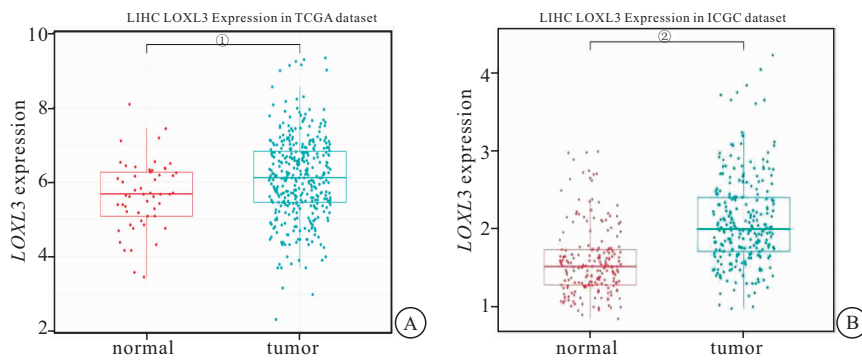


图 1 *LOXL3* 在肝癌组织和正常组织中的表达

Figure 1 Expression of *LOXL3* in hepatocellular carcinoma and normal tissues

注:A. TCGA 数据库中正常组织与肝癌组织 *LOXL3* 基因的差异表达;B. ICGC 数据库中正常组织与肝癌组织 *LOXL3* 基因的差异表达。两组比较,① $P < 0.01$;② $P < 0.001$ 。

2.2 *LOXL3* 基因富集分析 采用 GSEA 分析 *LOXL3* 在免疫反应中的相关信号通路中的富集水平。采用加权富集法分析,随机组合次数设为 1 000

次。图中 GSEA 图的峰均出现在前端,表示 *LOXL3* 主要富集在 TGF- β 、Wnt- β -Catenin、Hypoxia 和 PI3K/AKT 这 4 个免疫相关的通路。见图 2。

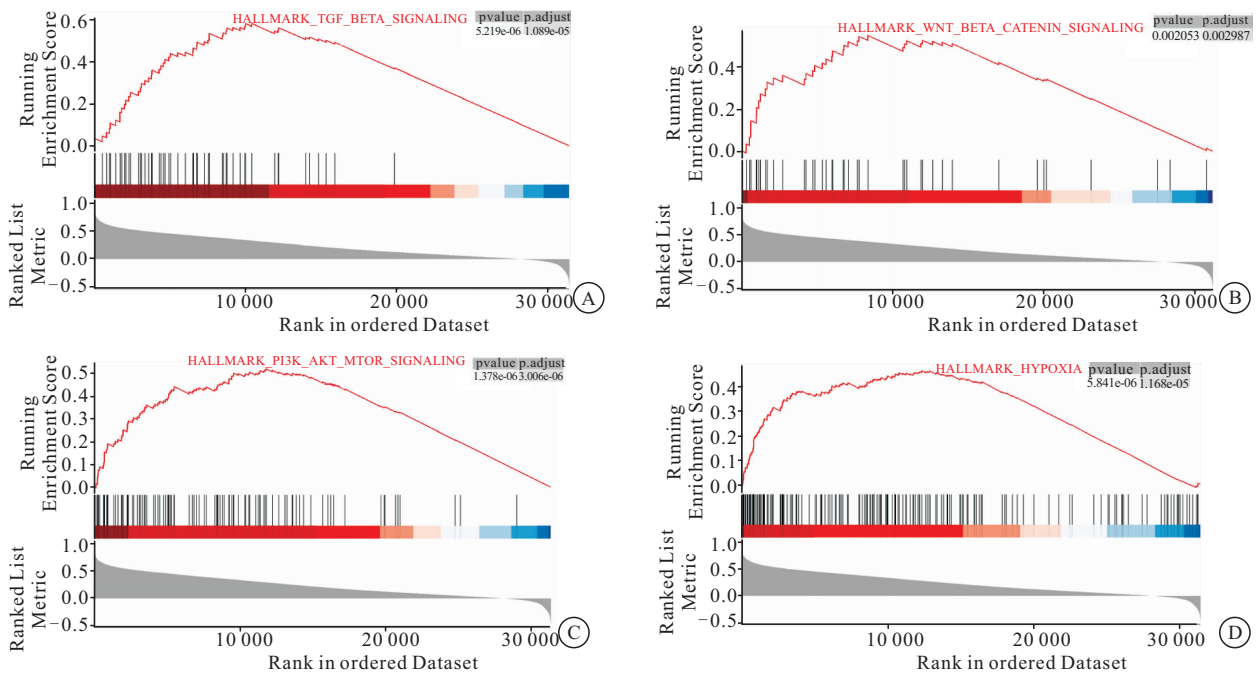


图 2 GSEA 富集通路

Figure 2 Enrichment plots from the gene set enrichment analysis (GSEA)

注:A. TGF- β ;B. Wnt- β -Catenin;C. PI3K/AKT;D. Hypoxia。

2.3 *LOXL3* 与肝癌免疫细胞浸润的相关性 利用 TIMER 和 TISIDB 数据库分析 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达与肿瘤组织中免疫细胞的浸润情况(图 3A~B),结果显示,对于 TIMER 数据库,*LOXL3* 的表达水平与下面 6 种免疫细胞的浸润水平呈正相关。B 细胞($r=0.463, P<0.05$)、 $CD8^+$ T 细胞($r=0.469, P<$

0.05)、 $CD4^+$ T 细胞($r=0.557, P<0.05$)、巨噬细胞($r=0.71, P<0.05$)、中性粒细胞($r=0.528, P<0.05$)以及树突状细胞($r=0.654, P<0.05$)。同样,对于 TISIDB 数据库,*LOXL3* 的表达均与上述 6 种免疫细胞呈正相关。

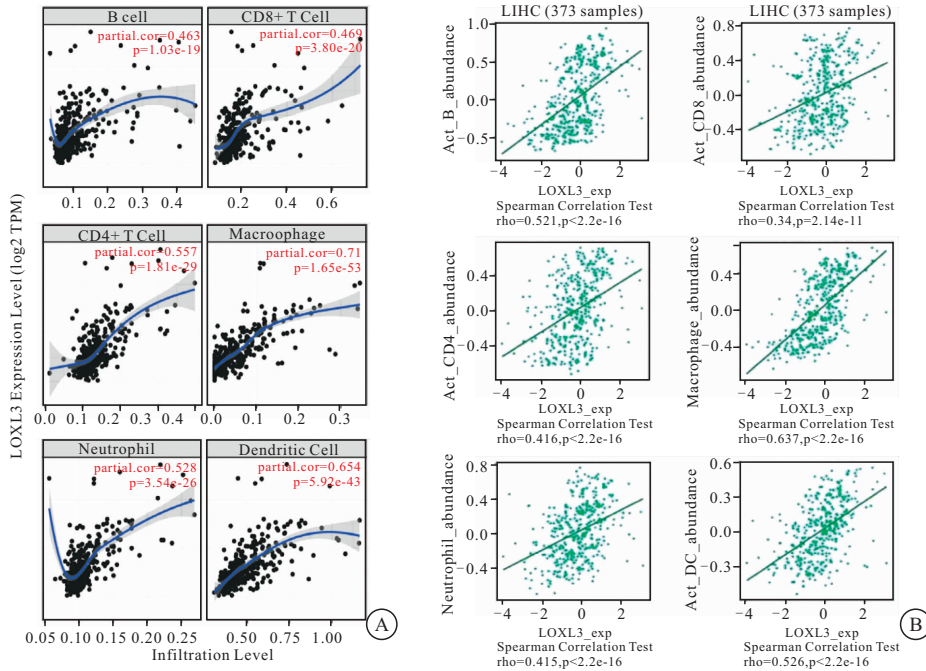


图 3 *LOXL3* 的表达与肝癌组织免疫细胞浸润的相关性

Figure 3 Correlation of *LOXL3* expression with immune cell infiltration in hepatocellular carcinoma tissues

注:A. TIMER 数据库示 *LOXL3* 在免疫细胞中的表达水平;B. TISIDB 数据库示 *LOXL3* 在免疫细胞中的表达水平。

2.4 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达与化疗药物敏感性预测 使用 GDSC 数据库预测肝癌组织 *LOXL3* 表达水平对化疗药物 IC50 值的影响(图 4)。结果发现对阿昔替尼、紫杉醇、顺铂、阿糖胞苷、喜树碱、长春碱等化疗药物,在 *LOXL3* 高表达的肝癌组织中 IC50 值较低,且差异均有统计学意义($P<0.05$),说明其对这些化疗药物敏感。

2.5 *LOXL3* 基因对肝癌患者生存情况的影响 根据 *LOXL3* 在肝癌组织中的表达中位数,将队列分为高、低表达两组,结果显示,低表达 *LOXL3* 组患者预后较好。见图 5。

2.6 *LOXL3* 在肝癌组织中的免疫预测 对肝癌患者的基因表达数据以自身平均值作为对照进行标准化处理,在 TIDE 数据库中预估肿瘤免疫逃逸的可能性,统计 *LOXL3* 不同表达情况下的响应效果,表明低表达 *LOXL3* 患者能够有较好的免疫获益。见图 6。

3 讨论

肝癌是一种恶性程度较高的肿瘤,发病率高,治愈率低,因而临床疗效差强人意。随着医疗水平的进

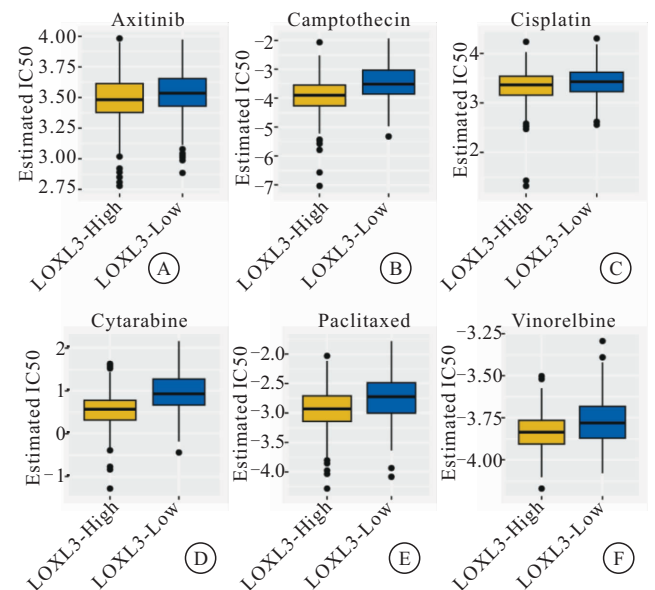


图 4 *LOXL3* 表达与化疗药物的敏感性预测

Figure 4 Sensitivity prediction for chemotherapeutic agents

注:A. 阿昔替尼;B. 喜树碱;C. 顺铂;D. 阿糖胞苷;E. 紫杉醇;F. 长春碱。

步,肿瘤的免疫治疗逐渐成为目前肝癌治疗的热点。

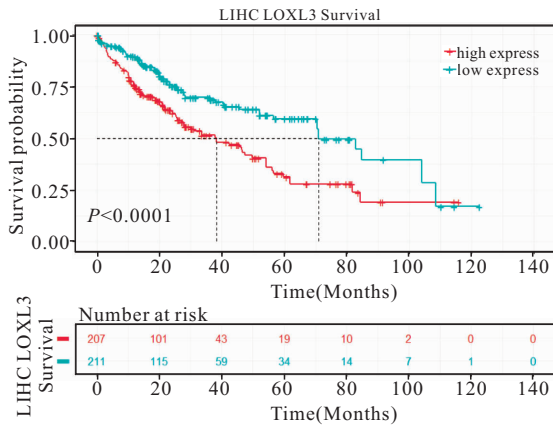


图 5 LOXL3 表达差异患者的生存曲线

Figure 5 Survival curve of patients with differential expression of LOXL3

但免疫治疗获益人群有限,因此找到合适的生物标记物来预测其疗效成为当前肝癌免疫治疗的研究热点。

本研究通过 TCGA 和 ICGC 数据库中肝癌患者的大队列分析了 LOXL3 基因在肝癌组织和正常组织中的表达差异,相对于正常组织 LOXL3 在肝癌组织中高表达。这一现象与 LOXL3 在胃癌^[7]、胶质瘤^[13]和黑色素瘤^[14]中一致,由此可以看出 LOXL3 基因在癌症病症发展中起到了一定的作用。同时也能从一定程度说明 LOXL3 可作为肝癌诊断或预后的生物标记物。

通过 GSEA 富集分析可发现,当 LOXL3 高表达时,可激活 TGF- β 、Wnt- β -Catenin、Hypoxia 和 PI3K/AKT 等相关通路,这些通路与 LOXL3 影响肝癌的肿瘤大小、临床分期和转移情况相关^[15]。

TGF- β 通路可直接影响肿瘤细胞的增殖、转移和凋亡^[16]等生命活动。研究表明在肿瘤的发展中 TGF- β 可通过经典途径上调血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)的表达,促进肿瘤血管的生成,因此 TGF- β 信号通路可以通过加强肿瘤的血供,促进肿瘤的发生发展^[17]。

细胞自噬在肝癌中起着重要作用,其通过激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路,诱导单羧酸转运体 1(MCT1)的表达,从而促进肝癌细胞的转移和糖酵解^[18]。

缺氧微环境是大多数实体肿瘤的常见和显著特征。缺氧对癌细胞的生物学行为和恶性表型有着深远的影响,通过复杂的机制介导癌症化疗、放疗和免疫治疗的作用,并与各种癌症患者的不良预后密切相关^[19]。

对于 PI3K/AKT 信号通路,它是个体的一个重要信号通路,用来参与多种细胞外基质、细胞因子等的

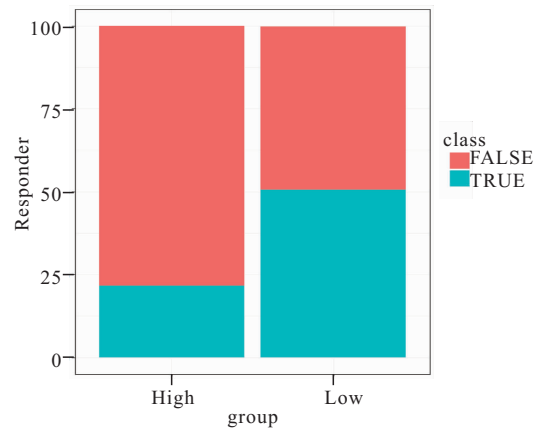


图 6 LOXL3 在肝癌组织中的免疫预测

Figure 6 Immune prediction of LOXL3 in hepatocellular carcinoma

信号转导。其功能包括:促进细胞代谢、增殖、存活、生长,参与癌症发生、化疗耐药和血管生成的调控。

在本研究中,LOXL3 高表达,也就意味着这四条通路均在一定程度上进行了激活,这四条通路的激活,一方面会促进肝肿瘤的生长,同时又进一步对肝癌的免疫微环境进行了抑制,这样更利于肝癌细胞的生长,因此高表达 LOXL3 患者肿瘤恶性程度较高,且免疫微环境是受到抑制的,这与预后和免疫治疗预测的结果一致。但 LOXL3 具体是通过什么样的机制对肝癌产生作用则需要进一步实验来验证。

本研究通过 TIMER 数据库对肝癌中 LOXL3 基因进行免疫细胞浸润相关性分析,发现其与 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞显著正相关。虽然 LOXL3 高表达,有可能肝癌微环境中 CD8⁺ T、CD4⁺ T 细胞高表达,但并不代表这些免疫细胞能发挥抗肿瘤作用,因为 TGF- β 通路被激活后,有可能会对 CD8⁺ T 产生一定的作用,致使 CD8⁺ T 细胞表面 PD-1 等高表达,从而使 CD8⁺ T 细胞免疫耗竭。这样肝癌肿瘤细胞就能逃脱免疫系统的监控。另外,由于 LOXL3 高表达,缺氧通路被激活,在缺氧状态下,VEGF 表达增多、稳定性提高;VEGF 通过激活下游 PI3K/AKT 通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-细胞外信号调节激酶(ERK)通路,使肿瘤细胞表达 Bcl-xL、Bcl-W,更进一步加剧了肿瘤细胞免于被免疫细胞所识别,说明 LOXL3 高表达患者免疫治疗疗效可能有限,因此若对 LOXL3 基因进行阻断,可能会增强免疫治疗对肝癌的治疗效果^[20]。

使用 TIDE 数据库进行免疫预测后发现,在 LOXL3 基因高表达组中能起到免疫响应的占比为 21.58%,远低于低表达组的 50.84%,且有统计学差异,说明 LOXL3 高表达患者免疫检查点治疗疗效有

限,也说明 *LOXL3* 对肝癌的免疫微环境有着重要的作用。

本研究通过 GDSC 数据库考察了 *LOXL3* 表达水平对于化疗药物的影响。结果表明 *LOXL3* 高表达组与正常表达组相比较,化疗药物有着更低的 IC50 值,如阿西替尼、紫杉醇、顺铂、阿糖胞苷、喜树碱、长春碱,说明对化疗药物敏感^[5]。但高表达 *LOXL3* 患者预后较差,可能原因有以下几点:①虽然高表达 *LOXL3* 对紫杉醇、顺铂、阿糖胞苷、喜树碱、长春碱等化疗药物敏感,但有可能这些药物只是改变肝癌患者的无进展生存期,对于总生存没有影响,因而患者预后较差。②患者对药物的反应情况通常是一个很复杂的现象,由遗传因素和环境共同决定着,对于肝癌,特别是 *LOXL3* 高表达患者,激活了 TGF- β 等通路,这对于肿瘤的生存提供了一定的基础,另外 *LOXL3* 也激活 PI3K/AKT 通路,其经活化后可灭活促凋亡因子,调节多种底物功能影响细胞的存活、周期进程和生长^[21-22]。因此从这个角度对高表达 *LOXL3* 患者肝癌免疫微环境来说,其肿瘤恶性程度要高一些,同时免疫抑制的程度也要强一些,因而患者预后较差。

4 结论

本文对 *LOXL3* 基因的表达差异与患者生存情况、免疫环境及化疗治疗效果的关系进行了研究。*LOXL3* 的表达差异在很大程度上影响了肝癌患者的治疗预后水平,对于患者的预后生存情况和化疗药治疗效果起到了重要的作用,因此可作为肝癌新型分子标志物。

【参考文献】

- [1] AN L, ZENG H M, ZHENG R S, *et al.* [Liver cancer epidemiology in China, 2015][J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2019, 41(10): 721-727.
- [2] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [4] SHI J F, CAO M, WANG Y, *et al.* Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050?[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5): 1051-1065.
- [5] SUN C, MA S, CHEN Y, *et al.* Diagnostic Value, Prognostic Value, and Immune Infiltration of LOX Family Members in Liver Cancer: Bioinformatic Analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 843880.
- [6] 陈茜,陈捷,陈涛,等. 2023 年 V1 版 NCCN 肝细胞癌临床实践指南更新解读[J]. *岭南现代临床外科*, 2023, 23(2): 95-99.
- [7] YE M, SONG Y, PAN S, *et al.* Evolving roles of lysyl oxidase family in tumorigenesis and cancer therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 215: 107633.
- [8] LAURENTINO T S, SOARES R D S, MARIE S K N, *et al.* *LOXL3* Function Beyond Amino Oxidase and Role in Pathologies, Including Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3587.
- [9] CHEN W, YANG A, JIA J, *et al.* Lysyl Oxidase (LOX) Family Members: Rationale and Their Potential as Therapeutic Targets for Liver Fibrosis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741.
- [10] LIN H Y, LI C J, YANG Y L, *et al.* Roles of Lysyl Oxidase Family Members in the Tumor Microenvironment and Progression of Liver Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9751.
- [11] UMEZAKI N, NAKAGAWA S, YAMASHITA Y I, *et al.* Lysyl oxidase induces epithelial-mesenchymal transition and predicts intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(6): 2033-2043.
- [12] CARROLL H K, DUFFY A G, OFARRELLY C. Liver Immunology, Immunotherapy, and Liver Cancers: Time for a Rethink?[J]. *Semin Liver Dis*, 2022, 42(2): 212-224.
- [13] LAURENTINO T S, SOARES R D S, LERARIO A M, *et al.* *LOXL3* Silencing Affects Cell Adhesion and Invasion in U87MG Glioma Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8072.
- [14] SANTAMARIA P G, FLORISTAN A, FONTANALS-CIRERA B, *et al.* Lysyl oxidase-like 3 is required for melanoma cell survival by maintaining genomic stability[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(5): 935-950.
- [15] LI R, SHANG R, LI S, *et al.* *LOXL3*-promoted hepatocellular carcinoma progression via promotion of Snail1/USP4-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(10): 2540-2551.
- [16] 陈莹莹,齐小雪,苟元钦. miR-215-5p 调控 YY1 通过 TGF- β 1/Smad 信号通路对 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. *西部医学*, 2023, 35(5): 662-669.
- [17] PRINCIPE D R, DOLL J A, BAUER J, *et al.* TGF- β : duality of function between tumor prevention and carcinogenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2): djt369.
- [18] HE S, TANG S. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110851.
- [19] 郭凯. 去泛素化酶 OTUD6B 调控 pVHL 抑制肾透明细胞癌转移[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [20] 杨帅. 肝细胞癌预后预测模型的建立及 OIT3 促进肝癌进展机制的初步研究[D]. 重庆:陆军军医大学, 2022.
- [21] WANG T, LI Y, TUERHANJIANG A, *et al.* Twist2 contributes to cisplatin-resistance of ovarian cancer through the AKT/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4): 1102-1108.
- [22] DONG W, WANG F, LIU Q, *et al.* Downregulation of miRNA-14669 Reverses Vincristine Resistance in Colorectal Cancer Cells through PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2022, 17(2): 178-186.

(收稿日期:2023-05-28;修回日期:2024-05-28;编辑:刘灵敏)