

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002478

高表达 TK1 与卵巢癌耐药性有关

许丁文¹, 雒 森¹, 金超超², 熊 彦¹, 严慧深¹

(1. 扬州市职业大学医学院临床教研室, 扬州 225100; 2. 黄石市中医医院肿瘤科, 黄石 435000)

【摘要】目的:研究胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)与卵巢癌耐药性之间的关系。**方法:**运用 GEPIA 在线工具分析 TK1 在正常卵巢组织与卵巢癌组织中的表达差异, 运用 kaplan-meier plotter 分析卵巢癌患者关于 TK1 的总生存曲线; 基于 GEO 数据库分析 TK1 在顺铂敏感性与顺铂耐药性的卵巢癌细胞株中的表达差异。综合运用基因互作分析、基因通路富集和文本挖掘、miRNA-mRNA 相互作用分析等生物信息学方法进一步证明 TK1 调节卵巢癌耐药性及探索其内在机制。**结果:**卵巢癌组织中的 TK1 表达明显高于正常卵巢组织, 高表达 TK1 与卵巢癌患者低生存率有关, 顺铂耐药的卵巢癌细胞株 TK1 表达明显高于顺铂敏感的卵巢癌细胞株, 与 TK1 具有高度关联性的基因大部分与卵巢癌耐药性有关; 利用基因通路富集对与 TK1 相关联的基因分析发现, 代谢相关通路程度最高; 文本挖掘显示, 细胞周期、细胞增殖、S 期、入胞、磷酸化等生物过程与 TK1 蛋白、卵巢癌、肿瘤耐药性具有明显的关联性; miRNA-mRNA 互作分析发现, 靶向于 TK1 的 11 个 miRNA 皆与卵巢癌耐药性或其他肿瘤耐药性相关。**结论:**高表达 TK1 与卵巢癌的耐药性相关。

【关键词】胸苷激酶 1; 卵巢癌; 耐药性**【中图分类号】**R737.31**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-07-12

Association of TK1 up-regulation with drug resistance of ovarian cancer

Xu Dingwen¹, Luo Sen¹, Jin Chaochao², Xiong Yan¹, Yan Huishen¹(1. Teaching and Research Section of Clinical Medicine, School of Medicine, Yangzhou Polytechnic College;
2. Department of Oncology, Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To analyze the association of thymidine kinase 1 (TK1) with drug resistance of ovarian cancer. **Methods:** GEPIA online tool was used to detect the mRNA expression of TK1 in normal ovary tissue and ovarian cancer tissue. KM-Plot was used to perform OS survival rate. GEO profiles database was used to analyze the mRNA expression of TK1 in cisplatin sensitive and cisplatin resistant A2780 cell lines. Comprehensive bioinformatic analyses, protein interaction analysis, genetic pathway enrichment analysis, text mining and miRNA-mRNA interaction analysis were performed to further demonstrate TK1 regulated ovarian cancer drug resistance and investigate its potential mechanism. **Results:** The TK1 expression in the cancer tissue was significantly higher than that in the normal tissue. The high TK1 expression was related with patients' low survival rates. The TK1 expression in cisplatin resistant A2780 was higher when compared with cisplatin sensitive A2780. Most genes that were closely interacted with TK1 were associated with drug resistance of ovarian cancer. By using genetic pathway enrichment to analyze genes interacted with TK1, it was found that most enriched pathways were related with metabolism. Text mining showed that cell cycle, cell proliferation, S phase, endocytosis and phosphorylation were significantly associated with TK1 protein, ovarian cancer and drug resistance. According to the miRNA-mRNA interaction analysis, it was showed that 11 TK1-targeted microRNAs were related to drug resistance of ovarian cancer or other cancers. **Conclusion:** Up-regulation of TK1 is associated with drug resistance of ovarian cancer.

【Key words】thymidine kinase 1; ovarian cancer; drug resistance

作者介绍: 许丁文, Email: dingwenxu@bjmu.edu.cn,
研究方向: 临床肿瘤研究。

通信作者: 严慧深, Email: yhsyhs2001@163.com。

基金项目: 江苏省高等学校自然科学基金面上资助项目(编号: 18KJD360003); 江苏省大学生创新训练资助项目(编号: 201911462011Y); 扬州市职业大学校级自然科学基金资助项目(编号: 2018ZR27)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1620.024.html>
(2020-05-08)

卵巢癌是妇科疾病中恶性程度高且致死率高的肿瘤之一, 化疗是目前治疗卵巢癌的主要手段。随着卵巢癌化疗方案的改善, 化疗疗效得到一定提高, 但并没有发生根本性改善^[1]。普遍的原因就是卵巢癌患者对化疗发生耐药性。其中, 耐药相关基因异常表达是导致耐药形成的重要原因^[2]。因此, 挖掘耐

药相关基因有助于提高卵巢癌临床化疗效果。

胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)作为嘧啶循环过程中补救合成途径的关键酶之一,是 DNA 复制、细胞增殖的重要调节因子。大量研究发现,TK1 在多种肿瘤中异常表达,因此被认为可以作为肿瘤标志物。此外,TK1 已被证明与直肠癌患者的曲氟尿苷耐药性明显相关^[3]。体外实验还显示 TK1 表达量下降可以增强直肠癌细胞对 5-FU 的敏感性^[4]。但是,TK1 与卵巢癌患者的预后及卵巢癌耐药性的关系目前仍未明确。本文运用生物信息学的方法,探索 TK1 与卵巢癌耐药性之间的关系。

1 材料与方法

1.1 TK1 在卵巢癌组织和耐药性细胞系中的表达对比及生存曲线分析

GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析 426 例肿瘤组织与 88 例正常卵巢组织的 TK1 mRNA 表达高低,数据来源于 TCGA (the Cancer Genome Atlas) 和 GTEx (Genotype-Tissue Expression) 项目^[5],其 mRNA 表达量以 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 表示。GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 分析顺铂敏感性与顺铂耐药性卵巢癌细胞株 A2780 各 5 例的 TK1 mRNA 表达高低。对以上数据的分析皆采用非配对 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。Kaplan-Meier plotter (www.kmplot.com) 进行高表达或低表达 TK1 与卵巢癌总体生存曲线 (overall survival curve, OS) 关系分析,其数据来源于 GEO、TCGA 数据库^[6]。

1.2 基因通路富集

在在线分析工具 STRING (<https://string-db.org/>) 中输入 TK1,筛选出与其存在连接的基因,然后在输出结果中挑选 10 个连接分数最高的基因运用 DAVID6.8 在线工具 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 KEGG 通路分析,运用 Fisher 精确检验计算 *P* 值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.3 文本挖掘

利用 COREMINE 在线工具 (<http://www.coremine.com>) 对 MEDLINE 数据库进行文本挖掘。在输入项输入 TK1、肿瘤耐药 (drug resistance)、卵巢癌 (ovarian cancer, alias ovarian neoplasms),可以挖掘出这三者之间的关系以及同时与这三者存在明显关联性的生物过程 (biological process)。红线表示输入项之间的关联,灰线表示输入项与输出项之间的关联。线条粗细代表关联程度高低。以连接相关性 (connection relevance) $P<0.05$ 作为筛选标准。

1.4 miRNA-mRNA 互作分析

利用 microRNA.org (<http://www.microrna.org>) 筛选热力学稳定性大小 (mirSVR) 分值可靠的 (即 $\text{mirSVR} \leq -0.1$) 靶向于

TK1 mRNA 的 miRNA,再利用 targetscan (www.targetscan.org/)、miRWalk3.0 (<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>) 2 个数据库进行验证,把能够同时被上述 3 个数据库中 2 个以上预测的 microRNA 作为本研究的分析对象。

2 结果

2.1 TK1 在卵巢癌组织和耐药性细胞系中的表达

通过 GEPIA 在线分析工具,发现卵巢癌肿瘤组织中 TK1 的 mRNA 表达水平要明显高于正常组织 ($P=0.000$) (图 1A),而且生存曲线分析显示,高表达 TK1 组的卵巢癌患者总体生存率要明显低于低表达组 ($P=0.01$) (图 1C)。运用 GEO 数据库对顺铂敏感和顺铂耐药的卵巢肿瘤细胞系 A2780 的 2 组生物性重复数据 (I: GSE15709/202338_at/TK1; II: GSE15709/1554408_a_at/TK1) 分析发现,顺铂耐药的卵巢癌细胞系中 TK1 的 mRNA 表达水平也明显高于对顺铂敏感性的肿瘤细胞系 ($P=0.000$) (图 1B)。这说明 TK1 很有可能在卵巢癌的发生发展和耐药性中发挥重要作用。

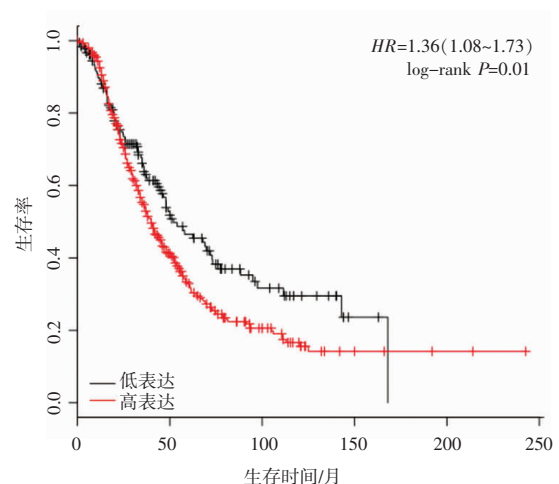
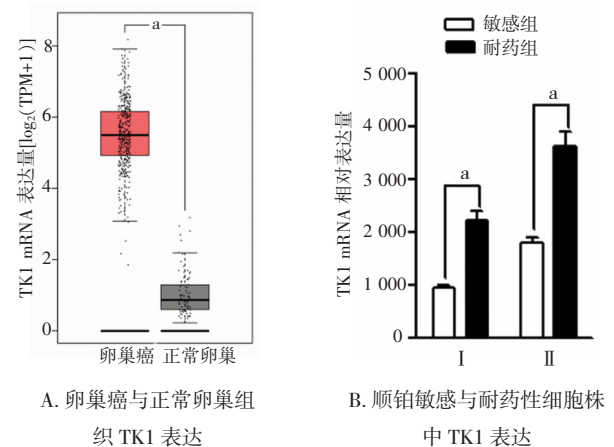
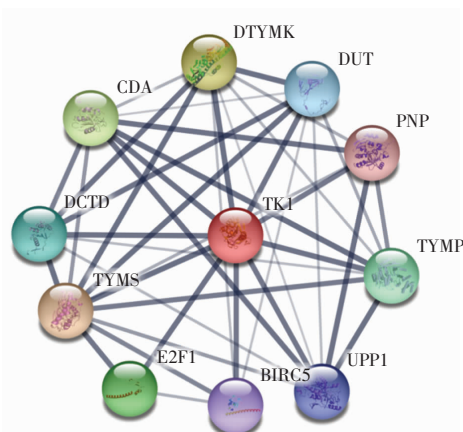


图 1 TK1 在卵巢癌组织和细胞中的表达以及生存曲线分析

2.2 基因互作分析 TK1 功能

为了验证 TK1 对卵巢癌的耐药性作用, 首先运用 STRING 数据库通过基因互作分析来研究 TK1 的耐药性相关功能。挑出 10 个与 TK1 联结分数最高的基因(图 2)。在这 10 个基因里面, E2F1 作为 E2F 家族的一员, 与 E2F7 的比值可以作为卵巢癌顺铂耐药性的预测指标^[7]; TYMP 的高表达增加五氟尿嘧啶(5'-FU)对卵巢癌细胞的敏感性^[8]。DUT 在顺铂耐药性的卵巢癌细胞系(COC1/DDP)中明显降低^[9]; 基于 PNP 的分子化疗手段可以增强多耐药性卵巢癌细胞的化疗敏感性^[10]; 而 TYMS 的抑制剂被认为具有克服卵巢癌耐药性的前景^[11]; 抑制 T 型钙离子通道可以下调 BIRC5 而增加卵巢癌细胞对卡铂的敏感性^[12]; CDA 在吉西他滨耐药性的卵巢癌细胞系中表达高于野生型的 a2780 细胞系^[13]。DCTD、DTYMK、UPP1 虽然没有直接报道与卵巢癌耐药性有关, 但这 3 个基因都被证明与其他肿瘤的耐药性有关。DCTD 可以作为预测乳腺癌患者吉西他滨耐药性的指标^[14]; UPP1 的表达增加与直肠癌细胞的 5'-FU 敏感性增强有关^[15]; DTYMK 敲低后可以增加直肠癌癌细胞对 5'-FU 的敏感性^[16]。



注: 蛋白-蛋白关联富集 P 值为 $6.27e-12$

图 2 STRING 在线分析工具对 TK1 蛋白/基因关联性分析

对上述基因进行 KEGG 通路富集分析显示, 最富集的 3 条通路都与代谢相关, 分别是嘌呤嘧啶代谢、代谢旁路、药物代谢(表 1)。无论是嘌呤嘧啶代谢还是药物代谢或者其中的代谢途径, 都与卵巢癌的耐药性密切相关。比如 5'-FU 通过增加 TYMP 的表达而引起卵巢癌细胞的耐药发生^[17]; 一期药物代谢酶细胞色素 P450, 二期药物代谢酶如谷胱甘肽-S-转移酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的异常表达都与卵巢癌细胞耐药性密切相关^[18]。此外, 氧化代谢、谷氨酰胺代谢途径也参与卵巢癌耐药性的发生^[19-20]。

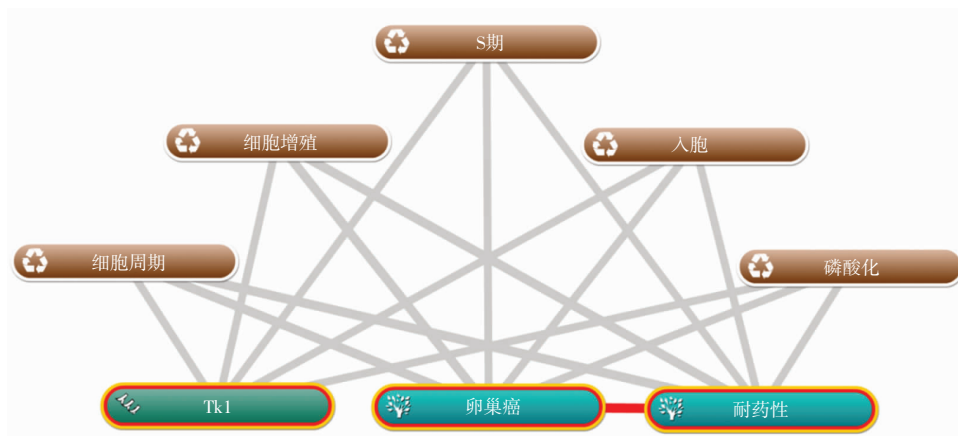
表 1 TK1 关联基因的功能旁路富集分析

旁路描述	样本基因比率	库基因比率	P 值
嘌呤嘧啶代谢	9/11	101/6879	$7.17e-14$
代谢旁路	9/11	1219/6879	$3.05e-05$
药物代谢	4/11	46/6879	$3.25e-05$

为了进一步从生物过程的角度研究 TK1 介导卵巢癌耐药性的机制, 通过文本挖掘在线工具 COREMINE 筛选出同时与 TK1、卵巢癌、耐药性三者明显相关的生物过程。结果显示细胞周期(cell cycle)、细胞周期相关的细胞增殖(cell proliferation)、S 期(S phase)以及入胞(import into cell)、磷酸化(phosphorylation)5 个过程同时与 TK1、卵巢癌、耐药性三者明显相关($P < 0.05$)。意味着 TK1 可能通过细胞周期或者是入胞、磷酸化等生物过程参与卵巢癌的耐药性(图 3)。

2.3 基于 miRNA-mRNA 互作的 TK1 功能分析

基因的功能可以通过靶向这个基因的微小 RNA(mi-microRNA)功能来预测。通过权威数据库 microRNA.org, 本研究筛选出 12 个具有良好 mirSVR 分值的 microRNA 靶向 TK1, 接着利用 targetscan、miRWalk3.0 进行验证。结果显示共有 11 个微小 RNA 可以被 2 个以上的数据库同时预测靶向 TK1(表 2)。在这 11 个微小 RNA 中, let-7g、let-7a、let-7i、let-7d 与卵巢癌紫杉醇耐药性有关^[21-23]; let-7e、miR-98、miR-18b 与卵巢癌细胞的顺铂耐药性相关^[24-26]; let-7c 与乳腺癌患者的他莫昔芬耐药性有关^[27]; let-7f 与白血病患者的阿霉素耐药性有



注: 红线代表输入项之间的联系, 灰线代表输入项与预测项之间的联系。直线的粗细代表关联性的强弱

图 3 文本挖掘引导 TK1 调控卵巢癌耐药性的生物过程

关^[28];let-7b 与肺癌的吉非替尼耐药性有关^[29];miR-18a 与乳腺癌患者的紫杉醇耐药性有关^[30]。因此,11 个靶向 TK1 的 miRNA 中,有 7 个已被证明直接与卵巢癌耐药性有关,而其余 4 个则被证明与其他肿瘤的化疗耐药性有关。这从侧面说明 TK1 与卵巢癌耐药性有关,而且有可能通过靶向其本身的 miRNA 产生或调节耐药性。

表 2 miRNA-mRNA 互作分析

microRNA	1	2	3	对应肿瘤耐药性(参考文献)
hsa-let-7g	✓	✓		卵巢癌紫杉醇耐药(21)
hsa-let-7a	✓	✓		卵巢癌紫杉醇耐药(22)
hsa-let-7c	✓	✓	✓	乳腺癌他莫昔芬耐药(27)
hsa-let-7e	✓	✓	✓	卵巢癌顺铂耐药(24)
hsa-let-7f	✓	✓		白血病阿霉素耐药(28)
hsa-let-7i	✓	✓		卵巢癌紫杉醇耐药(23)
hsa-miR-98	✓	✓		卵巢癌顺铂耐药(25)
hsa-let-7b	✓	✓	✓	肺癌吉非替尼耐药(29)
hsa-let-7d	✓	✓		卵巢癌紫杉醇耐药(22)
hsa-miR-18a	✓	✓		乳腺癌紫杉醇耐药(30)
hsa-miR-18b	✓	✓		卵巢癌顺铂耐药(26)

注:1、2、3 分别代表 microRNA.org、targetscan 和 miRWalk3.0 三种 miRNA-mRNA 互作分析工具;“✓”代表阳性关联

3 讨论

通过基因功能研究,能够了解疾病的发生发展,发现治疗新靶点,开发新药。通过生物信息学方法能够快而廉价地挖掘卵巢癌耐药性潜在基因,为提高卵巢癌化疗效率提供方向。通过生物信息学的方法,NEK2、NEK11、CCL21、SPARCL1 等基因被证明与卵巢癌耐药性有关^[2]。本文综合运用公共基因芯片数据库检索、基因互作分析、通路富集分析、文本挖掘、miRNA-mRNA 互作分析等方法,证明了 TK1 与卵巢癌耐药性相关。

基因互作分析结合文献检索发现与 TK1 具有高度联系的 10 个基因都跟肿瘤耐药性相关,而且大部分跟卵巢癌耐药性相关。对这 10 个基因进行 KEGG 基因通路分析,发现嘌呤嘧啶和药物代谢信号通路具有高度富集性。TK1 作为嘧啶循环过程中补救合成途径的关键酶之一,调控嘧啶合成,影响嘧啶相关化疗药物的代谢^[31]。但是 TK1 是否在卵巢癌细胞中通过嘌呤嘧啶和药物代谢相关途径而影响化疗药物的耐药性尚需进一步验证,比如改变 TK1 的表达后观察此类信号通路激活状态,或者干扰此类信号通路后观测 TK1 对卵巢癌细胞的耐药

作用。

因为缺乏 TK1 与卵巢癌、耐药性之间的研究,因此文本挖掘显示 TK1 与卵巢癌、耐药性两者之间不存在明显性关联,这也说明 TK1 与卵巢癌耐药性的关系有待进一步明确。文本挖掘结果显示 TK1 可能通过细胞周期相关生物过程或者入胞、磷酸化等生物过程来调节卵巢癌耐药性。细胞周期改变可以使卵巢癌细胞产生 5'-FU 耐药性^[17];通过抑制耐药相关基因的入胞过程可以作为克服卵巢癌患者顺铂耐药性的新途径^[32];嘌呤核苷酸的磷酸化与卵巢癌多药耐药性密切相关^[10]。但是,TK1 是通过上述单个还是同时通过多个生物过程来调控肿瘤细胞的耐药性,需要通过传统的生物实验方法来验证。

本研究同时运用 3 个权威的微小 RNA 数据库进行 miRNA-mRNA 互作分析,保证了分析结果的可靠性。对于筛选出来明显相关的 microRNA,文献检索都与肿瘤的耐药性相关,而且大部分被直接证明与卵巢癌耐药性相关。因此,miRNA-mRNA 互作分析进一步从转录调控的角度证明了 TK1 与卵巢癌耐药性密切相关,并为后续研究其潜在调控机制提供了选择。

综上所述,本文通过生物信息学的方法,首次证明了 TK1 与卵巢癌耐药性存在关联性。本研究为后续研究提供了方向,更为应对卵巢癌细胞耐药性提供了潜在的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] Yin F, Liu X, Li D, et al. Tumor suppressor genes associated with drug resistance in ovarian cancer(review)[J]. Oncol Rep, 2013, 30(1): 3-10.
- [3] Yoshino T, Yamazaki K, Shinozaki E, et al. Relationship between thymidine kinase 1 expression and trifluridine/tipiracil therapy in refractory metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(4): e719-e732.
- [4] González VM, Molina S, Vicente G, et al. Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells[J]. Pharmacol Res, 2013, 72: 61-68.
- [5] Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): 98-102.
- [6] Györfy B, Lanczky A, Szallasi Z. Implementing an online tool for genome-wide validation of survival-associated biomarkers in ovarian-

- cancer using microarray data of 1 287 patients[J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2012, 19(2): 197–208.
- [7] Reimer D, Sadr S, Wiedemair A, et al. Clinical relevance of E2F family members in ovarian cancer—an evaluation in a training set of 77 patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1): 144–151.
- [8] Ueda M, Fujii H, Yoshizawa K, et al. Effects of sex steroids and growth factors on invasive activity and 5'-deoxy-5-fluorouridine sensitivity in ovarian adenocarcinoma OMC-3 cells[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89(12): 1334–1342.
- [9] Zhou J, Wei YH, Liao MY, et al. Identification of cisplatin-resistance associated genes through proteomic analysis of human ovarian cancer cells and a cisplatin-resistant subline[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(12): 6435–6439.
- [10] Singh PP, Joshi S, Russell PJ, et al. Purine nucleoside phosphorylase mediated molecular chemotherapy and conventional chemotherapy: a tangible union against chemoresistant cancer[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 368.
- [11] Ferrari S, Severi L, Pozzi C, et al. Human thymidylate synthase inhibitors halting ovarian cancer growth[J]. *Vitam Horm*, 2018, 107: 473–513.
- [12] Dziegielewska B, Casarez EV, Yang WZ, et al. T-type Ca^{2+} channel inhibition sensitizes ovarian cancer to carboplatin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3): 460–470.
- [13] Ferrandina G, Mey V, Nannizzi S, et al. Expression of nucleoside transporters, deoxycytidine kinase, ribonucleotide reductase regulatory subunits, and gemcitabine catabolic enzymes in primary ovarian cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(4): 679–686.
- [14] Dorman SN, Baranova K, Knoll JH, et al. Genomic signatures for paclitaxel and gemcitabine resistance in breast cancer derived by machine learning[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1): 85–100.
- [15] Sakowicz BM, Przybyla T, Wesseling M, et al. Suppression of TWIST1 enhances the sensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 78: 268–278.
- [16] Muhale FA, Wetmore BA, Thomas RS, et al. Systems pharmacology assessment of the 5-fluorouracil pathway[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(3): 341–350.
- [17] Ligabue A, Marverti G, Liebl U, et al. Transcriptional activation and cell cycle block are the keys for 5-fluorouracil induced up-regulation of human thymidylate synthase expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47318.
- [18] Norouzi BL, Sarookhani MR, Sharifi M, et al. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4546–4562.
- [19] Amoroso MR, Matassa DS, Agliarulo I, et al. Stress-adaptive response in ovarian cancer drug resistance: role of TRAP1 in oxidative metabolism-driven inflammation[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 108: 163–198.
- [20] Hudson CD, Savadelis A, Nagaraj AB, et al. Altered glutamine metabolism in platinum resistant ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41637–41649.
- [21] Boyerinas B, Park SM, Murmann AE, et al. Let-7 modulates acquired resistance of ovarian cancer to Taxanes via IMP-1-mediated stabilization of multidrug resistance[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(8): 1787–1797.
- [22] Lu L, Schwartz P, Scarampi L, et al. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 366–371.
- [23] Liu N, Zhou C, Zhao J, et al. Reversal of paclitaxel resistance in epithelial ovarian carcinoma cells by a MUC1 aptamer-let-7i chimera[J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(8): 577–582.
- [24] Cai J, Yang C, Yang Q, et al. Deregulation of let-7e in epithelial ovarian cancer promotes the development of resistance to cisplatin[J]. *Oncogenesis*, 2013, 2: e75.
- [25] Geretto M, Pulliero A, Rosano C, et al. Resistance to cancer chemotherapeutic drugs is determined by pivotal microRNA regulators[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(6): 1350–1371.
- [26] Zou J, Yin F, Wang Q, et al. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6847–6858.
- [27] Ye P, Fang C, Zeng H, et al. Differential microRNA expression profiles in tamoxifen-resistant human breast cancer cell lines induced by two methods[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3532–3539.
- [28] Dai CW, Bai QW, Zhang GS, et al. MicroRNA let-7f is down-regulated in patients with refractory acute myeloid leukemia and is involved in chemotherapy resistance of adriamycin-resistant leukemic cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(7): 1645–1648.
- [29] Gong J, He L, Ma J, et al. The relationship between miR-17-5p, miR-92a, and let-7b expression with non-small cell lung cancer targeted drug resistance[J]. *J BUON*, 2017, 22(2): 454–461.
- [30] Sha LY, Zhang Y, Wang W, et al. MiR-18a upregulation decreases Dicer expression and confers paclitaxel resistance in triple negative breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11): 2201–2208.
- [31] Agarwal HK, Khalil A, Ishita K, et al. Synthesis and evaluation of thymidine kinase 1-targeting carboranyl pyrimidine nucleoside analogs for boron neutron capture therapy of cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 100: 197–209.
- [32] Wiedmann MM, Tan YS, Wu Y, et al. Development of cell-permeable, non-helical constrained peptides to target a key protein-protein interaction in ovarian cancer[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(2): 524–529.

(责任编辑:唐秋姗)