

本文引文格式: 欧阳苏杭, 梁华清, 黄丽清, 等. 综合生物信息学分析肺腺癌中 HSPB1 表达及调控网络[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(1): 111-117, 137.

【论著与临床报道】

综合生物信息学分析肺腺癌中 HSPB1 表达及调控网络

欧阳苏杭^{1,2}, 梁华清^{1,2}, 黄丽清^{1,2}, 黄月华^{1,2}, 谭有将^{1,2}, 屈迟文³, 王荣^{1,2}

1. 右江民族医学院附属医院输血科, 广西 百色 533000;
2. 广西高校桂西高发病临床分子诊断研究重点实验室, 广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院人文与管理学院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 用生物信息学技术分析 HSPB1 在肺腺癌中的异常表达及复杂的调控网络。方法 采用 Oncomine、DN-MIVD、UALCAN 和 Kaplan Meier-plotter 分析表达和生存情况。利用 STRING 和 LinkOmics 作基因富集分析 (GSEA)。通过 GSEA 富集激酶、miRNA 和转录因子的靶网络。结果 在 LUAD 中发现 HSPB1 过表达。HSPB1 的表达与 LUAD 的预后、分期和淋巴结转移状况有关, 且与通过调控 MAPK 信号通路和 VEGF 信号通路与功能网络相关。HSPB1 涉及一些肿瘤相关的激酶、miRNA 和转录因子。结论 HSPB1 可能作为 LUAD 的预后和治疗生物标志物。

关键词: 肺腺癌; HSP27 热休克蛋白质类; 生物信息学分析

中图分类号: R730.261.1; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2025)01-0111-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.019

Comprehensive bioinformatics analysis of HSPB1 expression and regulatory networks in lung adenocarcinoma

OUYANG Suhang^{1,2}, LIANG Huaqing^{1,2}, HUANG Liqing^{1,2}, HUANG Yuehua^{1,2}, TAN Youjiang^{1,2}, QU Chiwen³, WANG Rong^{1,2}

1. Department of Blood Transfusion, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Key Laboratory of Research on Clinical Molecular Diagnosis for High Incidence Diseases in Western Guangxi of Guangxi Higher Education Institutions, Baise 533000, Guangxi, China;
3. School of Humanities and Management, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To analyze the aberrant expression and complex regulatory networks of HSPB1 in LUAD by bioinformatics techniques. **Methods** Oncomine, DN-MIVD, UALCAN, and Kaplan Meier-plotter were employed to analyze expression and survival data. STRING and LinkOmics were used for gene set enrichment analysis (GSEA). GSEA was performed to enrich kinase, miRNA, and transcription factor target networks. **Results** Overexpression of HSPB1 was identified in LUAD. The expression of HSPB1 correlated with prognosis, stage, and lymph node metastasis status in LUAD, and it was associated with functional networks via regulation of the MAPK signaling pathway and VEGF signaling pathway. HSPB1 was implicated in several tumor-related kinases, miRNA, and transcription factors. **Conclusion** HSPB1 may serve as a prognostic and therapeutic biomarker for LUAD.

Key words: lung adenocarcinoma; HSP27 heat shock proteins; bioinformatics analysis

基金项目: 国家自然科学基金项目(62341210)

第一作者: 欧阳苏杭, 主治医师, 研究方向: 肿瘤大数据分析, E-mail: 282479723@qq.com

通讯作者: 王荣, 博士, 主管技师, 研究方向: 肿瘤耐药及放疗抵抗, E-mail: rongwang50@163.com

肺癌已被认为是世界上癌症相关死亡的主要原因。根据组织学特点,将其分为非小细胞肺癌和小细胞癌两种类型。非小细胞肺癌由大细胞癌、肺鳞状细胞癌和肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD)组成。其中,LUAD 在所有肺癌中所占比例为 60%^[1]。近年来,尽管 LUAD 患者的生存率不断提高,治疗方法不断创新,但 LUAD 患者的预后仍然较差^[2]。因此,发现更多的 LUAD 分子标志物对改善患者预后和个体化治疗具有重要意义。

热休克蛋白(Heat shock proteins, HSPs)是一类具有一定分子功能的蛋白,是在热休克或其他应激条件下,在蛋白质折叠和成熟过程中产生的一类蛋白。HSP27、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90 和大 HSP110、GRP170 在逆转或抑制应激或相对高温环境下细胞蛋白的变性或展开中起着至关重要的作用。HSPB1 被命名为 HSP27,是小 HSPs 家族的成员。越来越多的证据表明^[3],HSPB1 在癌症的进展、耐药和转移中起重要作用。有报道表明^[4],HSPB1 的功能通过调节 EMT 和干性与涎腺样囊性癌的进展相关,提示 EMT 与涎腺样囊性癌的放射耐药之间可能存在关联。此外,PtdIns(4,5) p2 关联可促进 p53 与 HSPB1 的相互作用,从而稳定核 p53^[5]。关于 HSPB1 与耐药的关系,HSPB1 通过激活磷酸化 AKT 通路,抑制 p21 从细胞核向血浆的移动起作用。最近的研究已经获得了 HSPB1 表达与多种人类肿瘤预后相关的成果,包括食管腺癌和胰腺导管腺癌^[6-7]。

鉴于 HSPB1 是癌症的重要基因。随着生物技术的快速发展,人们获得了大量数据,生物信息学分析被广泛应用于了解癌症。在本设计中,通过使用综合生物信息学方法来分析 LUAD 与 HSPB1 的转录谱、生存数据、功能等方面的关联,利用 Oncomine、UALCAN、GEPIA 等数据库分析其表达与临床特征及生存状况的关系。

1 材料与方法

1.1 在线数据库分析 利用 Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org>)^[8]分析 HSPB1 基因 mRNA 表达情况。在空缺中填上基因名称,并在 Oncomine 数据库中选择差异基因分析模块(Cancer vs. Normal analysis)。在癌症类型中选择 LUAD。一系列的研究结果在 Oncomine 中进行 Meta 分析。TIMER 2.0 数据库主要包含免疫(immune)、探索(exploration)、评估(estimation)3 个部分。Diff Exp 模块输入基因名“HSPB1”,点击提交,即可得到该基因在多种癌症中的表达情况的箱线图。

1.2 在 Human Protein Atlas 数据库中的分析 人类蛋白质图谱(<https://www.proteinatlas.org>)^[9]是一个开放且可用的数据库,存储了大量关于蛋白质的

数据。组织图谱包括基于主要不同正常组织的 RNA 深度测序(RNA-seq)和组织微阵列免疫组化的组织和器官蛋白质的表达。通过在该数据库中选择肺腺癌正常组织和肿瘤组织分析 HSPB1 蛋白的表达。

1.3 UALCAN 和 Kaplan-Meier 绘图仪数据库分析

UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu>)^[10]是一个分析 31 种癌症类型数据的通用交互式网站,因此,本课题组分析 HSPB1 在正常组织和癌组织中的表达对患者肿瘤分期和转移情况的影响。Kaplan-Meier plotter(<https://kmplot.com/analysis/>)^[11]是一个从基因表达方面分析和绘制生存信息的专业网站,本课题组利用它来估计 HSPB1 的潜在预后意义。

1.4 cBioPortal 数据库与 DAVIA 数据库分析

cbioportal(<http://cbioportal.org>)^[12]是一个包含 225 项癌症研究的综合性公共癌症基因组学数据集。在 cBioPortal 中,分析了 OncoPrint、Cancer Type Summary、Mutations、Co-expression 等部分 HSPB1 的数据。网络可以更好地解释 HSPB1 与邻近基因的相互作用。因此,本课题组通过 DAVIA 分析选择了 LUAD 中基因本体分析(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析的基因和过程。

1.5 LinkedOmics 数据库分析

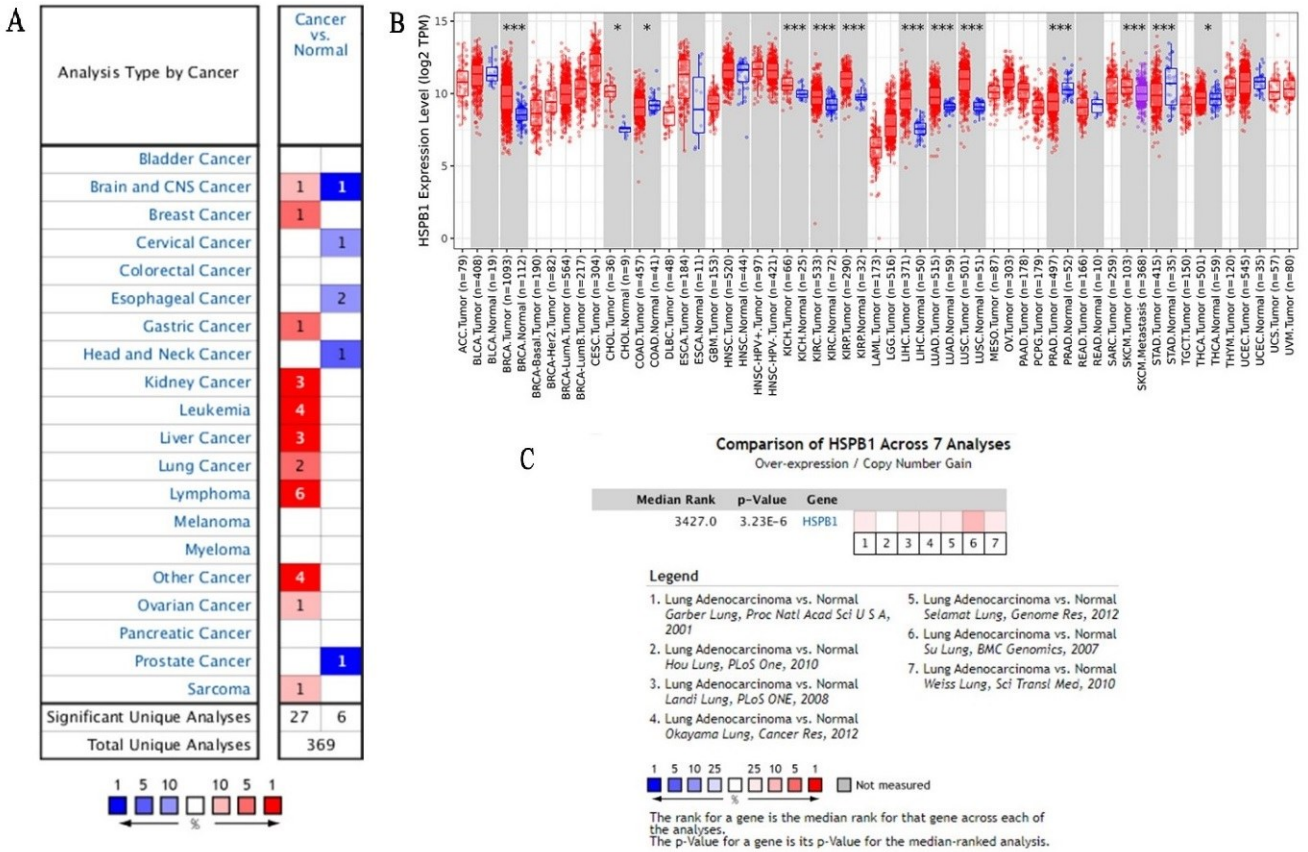
Linked Omics(<http://www.linkedomics.org/>)^[13]是一个公开的门户网站,包含了所有 32 种癌症的多组学数据。该应用程序允许搜索与查询相关的属性,例如转录因子、miRNA 或蛋白激酶的候选目标基因,分析结果可以用普通图形表示。不仅如此,它还基于基因本体、生物途径、网络模块等功能类别进行富集分析,以获得生物学见解。在 Link Finder 上,它还提供了火山图和热图,用于图形化呈现 LUAD 中与 HSPB1 相关的不同表达基因。本课题组找到了 LUAD 中 HSPB1 的 GO 分析和 KEGG 通路,并预测激酶、miRNA 和转录因子的靶标网络。

1.6 GeneMANIA 数据库分析

GeneMANIA(<http://www.genemania.org>)^[14]可以预测候选基因和基因集的功能,能够使用非常大的功能关联数据集筛选与一组输入基因相关的其他基因。因此,本课题组利用该工具构建了最重要的激酶 ATM 和转录因子 FOXO4 的蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络。

2 结果

2.1 HSPB1 在 LUAD 中的转录表达 HSPB1 在包括 LUAD 在内的癌症中表达显著上调(见图 1A、图 1B),结果表明,HSPB1 可能是这些癌症中的促癌基因。为了进一步探讨 HSPB1 的转录表达,采用 Meta 分析和多项研究中单项分析的方法分析正常组织和肿瘤组织之间的表达情况,荟萃分析显示,HSPB1 的表达明显升高($P < 0.01$),见图 1C。

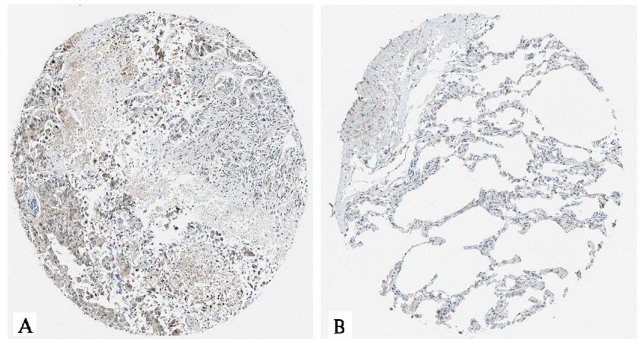


注:A和B(来自TIMER2数据库),HSPB1在各种癌症组织中的转录表达较高;C:对Oncomine数据库中7项研究的Meta分析。

图1 HSPB1在LUAD中的转录表达(基于2022年1月数据)

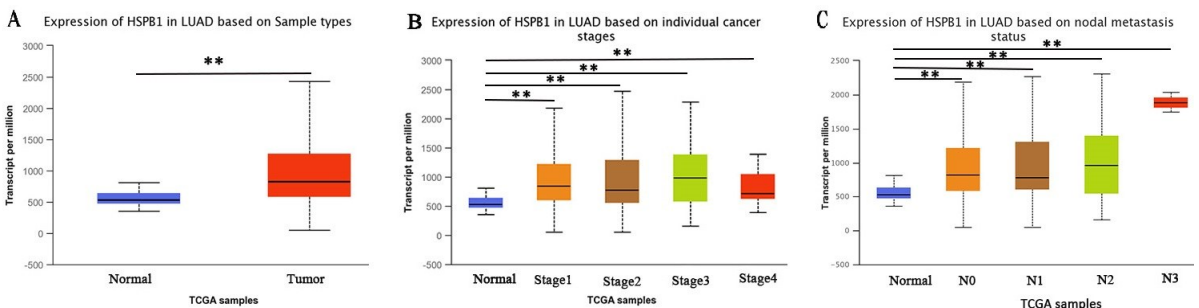
2.2 HSPB1蛋白的表达 基于 Human protein Atlas 数据库在细胞和组织上分析 HSPB1 在蛋白水平上的表达和定位,如图 2A 和图 2B 所示,HSPB1 蛋白在癌组织中的表达也高于正常组织。

2.3 HSPB1 表达及与临床特征的关系 正常组织与肿瘤组织差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 3A。在 HSPB1 表达与临床特征关系分析中,1、2、3、4 分期与对照组相比表达有差异,在 N0、N1、N2、N3 期和对照组相比表达有差异($P < 0.01$),见图 3B、图 3C。



注:A和B分别代表肺腺癌肿瘤组织和正常组织。样品编号:1394;抗体编号:CAB004439。

图2 HSPB1蛋白在 Human protein Atlas 数据库中的表达

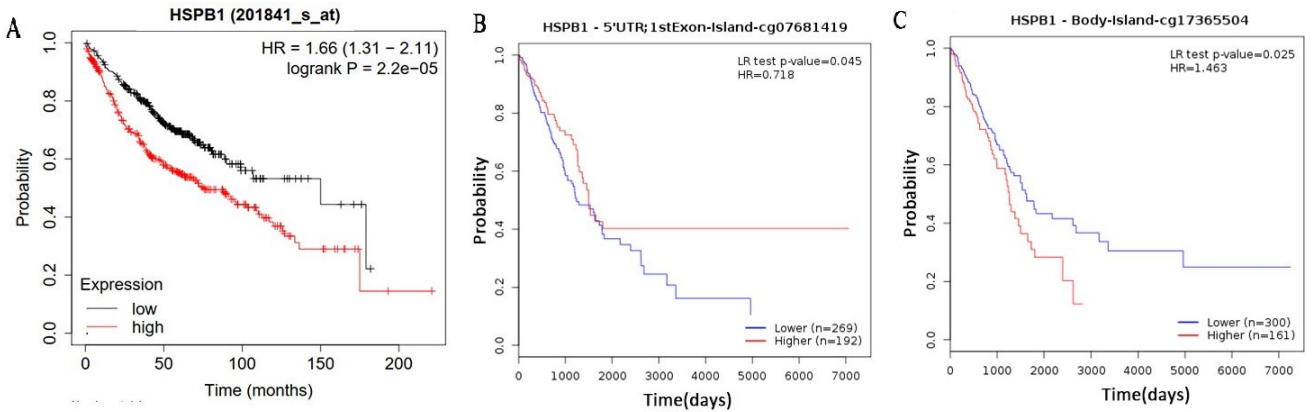


注:A为正常组织和癌组织中HSPB1 mRNA水平的比较; B、C为HSPB1 mRNA在肿瘤分期和转移状态中的表达。* $P < 0.01$ 。

图3 HSPB1表达及与临床特征的关系

2.4 HSPB1 表达与 LUAD 存活的关系 使用中位数作为截断值对高和低表达式进行分组,如图 4A 所示,*HSPB1* 基因高表达与低表达在总生存期上有显著差异($P < 0.001$),*HSPB1* 基因表达越高的患者总

生存期越短。*HSPB1*-5' UTR 的 cg07681419 位点甲基化和 *HSPB1*-Body 的 cg17365504 位点甲基化升高的患者生存期延长($P = 0.045$; $P = 0.025$),见图 4B、图 4C。

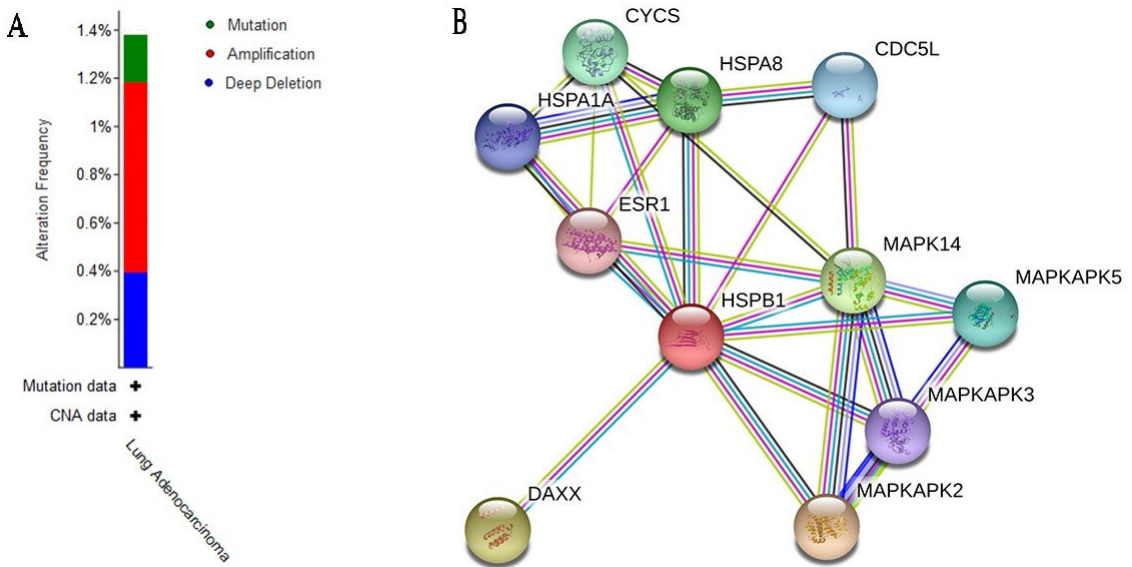


注:A为 LUAD 患者 *HSPB1* 表达与总生存率的关系;B为 *HSPB1*-5'UTR 甲基化表达与 LUAD 患者生存的相关性;C为 *HSPB1* 的超甲基化与 LUAD 生存的关系。

图 4 *HSPB1* 表达与 LUAD 生存的关系

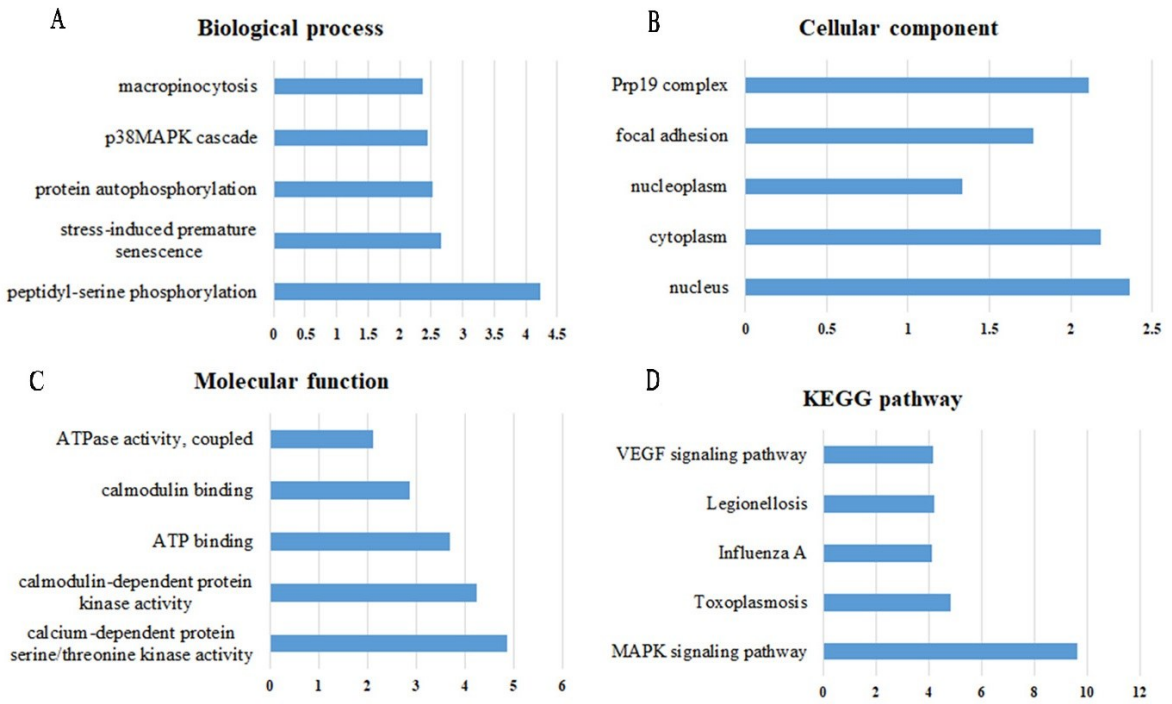
2.5 *HSPB1* 的基因组改变及相互作用网络 LUAD 的 *HSPB1* 基因存在一些突变形式,见图 5A。利用 STRING 数据库检测蛋白-蛋白相互作用网络,发现有一些蛋白与 *HSPB1* 相互作用,如 *CYCS*、*CDC5L*、*MAPK14* 等,见图 5B。为了了解这些蛋白的功能,使用 DAVID 软件进行 GO 分析和 KEGG 通路分析,这些蛋白互作基因 GO 富集的生物学过程包括:肽基丝氨酸磷酸化、应激诱导的过早衰老、蛋白质自磷酸化、MAPK 级联等,见图 6A。GO 富集的细胞组分包括:

细胞核、细胞质、核质、黏附灶和 PRP19 复合体上,见图 6B。GO 富集的分子功能包括:参与钙依赖性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、钙调素依赖性蛋白激酶活性、ATP 结合、商品结合和 ATP 酶活性,见图 6C。在 KEGG 通路分析中,发现在 MAPK 信号通路、弓形虫病、甲型流感、军团病和 VEGF 信号通路上富集,见图 6D。特别是两条通路(MAPK 信号通路和 VEGF 信号通路)对 LUAD 至关重要。



注:A为 *HSPB1* 患者的突变类型的分布;B为 *HSPB1* 邻居的交互网络。

图 5 *HSPB1* 的改变和相互作用网络



注:A为GO分析的生物过程分析;B为GO分析的细胞成分分析;

C为GO分析的分子功能分析;D为KEGG通路分析。

图6 交互基因的富集分析

2.6 功能网络富集分析 利用 Linked Omics 对功能网络进行富集分析。GSEA 中的 CC 模块表明,不同基因位于线粒体内膜、线粒体蛋白复合物、呼吸链、NADH 脱氢酶复合物和核糖体上。BP 分析提示它们参与线粒体基因表达、线粒体呼吸链复合体组装、

NADH 脱氢酶复合体组装、翻译延伸和三磷酸核苷代谢过程。此外,它们还参与核糖体的结构成分、氧化还原酶活性、作用于 NAD(P)H、电子转移活性、组蛋白结合、解旋酶活性,如表 1 所示。

表 1 HSPB1 基因编码蛋白的相互作用蛋白 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

Gene set	Description	Ontology	Count	FDR
GO:0140053	mitochondrial gene expression	BP	55	0
GO:0033108	mitochondrial respiratory chain complex assembly	BP	38	0
GO:0010257	NADH dehydrogenase complex assembly	BP	31	0
GO:0006414	translational elongation	BP	62	0
GO:0009141	nucleoside triphosphate metabolic process	BP	67	0.000265
GO:0005743	mitochondrial inner membrane	CC	162	0
GO:0098798	mitochondrial protein complex	CC	102	0
GO:0070469	respiratory chain	CC	44	0
GO:0030964	NADH dehydrogenase complex	CC	27	0
GO:0005840	ribosome	CC	84	0
GO:0003735	structural constituent of ribosome	MF	70	0
GO:0016651	oxidoreductase activity,acting on NAD(P)H	MF	37	0
GO:0009055	electron transfer activity	MF	45	0
GO:0042393	histone binding	MF	68	0.002571
GO:0004386	helicase activity	MF	56	0.002571
hsa00190	Oxidative phosphorylation	KP	48	0
hsa03010	Ribosome	KP	58	0
hsa05012	Parkinson disease	KP	44	0.001708
hsa03050	Proteasome	KP	23	0.002049
hsa05016	Huntington disease	KP	58	0.00244

Note:BP,biological process; CC,cellular component; GO,gene ontology; GSEA,gene set enrichment analysis; KP,KEGG pathway; MF,molecular function

2.7 LUAD 中激酶、miRNA 和转录因子靶点网络的构建 为了研究 HSPB1 是否具有转录因子、激酶和 miRNA 靶点网络,使用 GSEA 进行分析,见表 2。选择最重要的 Kinase_ATM 和转录因子 FOXO4,使用

GeneMANIA 构建 PPI 网络。Kinase_ATM 和转录因子 FOXO4 的富集分析有助于 DNA 完整性检查点、DNA 损伤检查点和细胞周期检查点,见图 7。

表 2 Linked Omics 分析、HSPB1 靶向的激酶、miRNA 和转录因子

Enriched category	Gene set	Leading EdgeNum	P-value
Kinase target	Kinase_ATM	46	0
	Kinase_CDK1	76	0
	Kinase_MAPK13	10	0
	Kinase_RPS6KB1	8	0.004386
	Kinase_CHEK1	40	0.005128
miRNA target	TTTGCAC, MIR-19A, MIR-19B	219	0
	TGTTTAC, MIR-30A-5P, MIR-30C, MIR-30D, MIR-30B, MIR-30E-5P	185	0
	TGAATGT, MIR-181A, MIR-181B, MIR-181C, MIR-181D	168	0
	TGCACTT, MIR-519C, MIR-519B, MIR-519A	161	0
	AATGTGA, MIR-23A, MIR-23B	161	0
Transcription Factor target	TTGTTT_V \$ FOXO4_01	625	0
	KCCGNSWTTT_UNKNOWN	37	0.001081
	V \$ SOX5_01	80	0.001261
	V \$ FOX_Q2	57	0.001513
	GCGSCMNTTT_UNKNOWN	21	0.001892

Note:Leading EdgeNum, the number of leading edge genes; FDR, false discovery rate of Benjamini and Hochberg from gene set enrichment analysis (GSEA). V \$, the annotation found in Molecular Signatures Database (MSigDB) for transcription factors (TF)

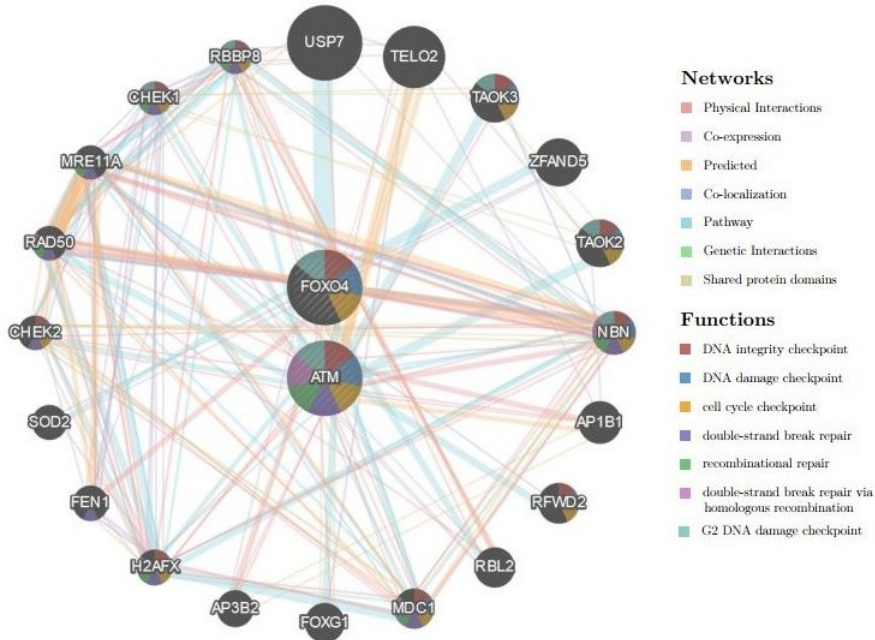


图 7 激酶 ATM 与转录因子 FOXO4 蛋白-蛋白相互作用

3 讨论

人类 HSPB1 的结构已被先前的研究阐明,但在癌症中尚未得到充分的研究。HSPB1 蛋白组学分析的研究认为它在 LUAD 的发展中起重要作用^[15]。在本研究中,利用大量的生物信息学数据来研究 HSPB1 在 LUAD 中的过表达功能,在几个数据库中发现了 LUAD 中 HSPB1 的过表达,通过疾病亚组的互作,发现

HSPB1 表达与临床病理特征的关系存在差异,其表达与临床分期和淋巴结转移有关。在生存研究中,高表达与生存状况不佳有关。所有这些发现都提高了 HSPB1 作为 LUAD 诊断、治疗和预后生物标志物的重要性和准确性。

本课题组推测 HSPB1 可能通过与其他蛋白质相互作用的网络起作用。在接下来对邻域基因与

HSPB1 相互作用的分析中,发现其对与癌症相关的基因有着密切的影响。根据 GO 和 KEGG 分析,它们涉及肽基丝氨酸磷酸化、应激诱导的过早衰老、蛋白质自磷酸化、MAPK 级联等。蛋白质包括钙依赖性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、钙调素依赖性蛋白激酶活性、ATP 结合、钙调素结合和 ATP 酶活性。MAPK 信号通路和 VEGF 信号通路是它们的信号途径。此外, XU Z H 等^[16]发现 MAPK 信号通路在 LUAD 的核心基因中富集。CHEN T M 等^[17]也通过 GEO 数据库的分析揭示了 MAPK 信号通路是 LUAD 的重要通路之一。基因可以通过 MAPK 信号通路影响癌症的表现,例如增殖和侵袭。

GSEA 富集了 miRNA 靶基因、转录因子靶基因和激酶靶基因。SHI D B 等^[18]报道了 miR-31C 与 HSPB1 的作用,然而其他 miRNA 与 HSPB1 的作用值得注意。叉头盒 O (FOXO)家族已被强调为影响许多癌症发展的重要转录调控因子,FOXO4 调节细胞周期,抵抗氧化应激和对缺氧的反应^[19]。ATM、CDK1、MAPK13、RPS6KB1 和 CHEK1 是前 5 位激酶。ZHAO M N 等^[20]发现 CDK1 是关键基因,CDK1 低表达的 LUAD 患者的总生存期明显更好。ATM 与 DNA 完整性、DNA 损伤和细胞周期检查点广泛相关^[21-23]。与这些结果一致,本课题组预测 HSPB1 可以通过 DNA 相关检查点调控激酶 ATM 和 FOXO4。综合生物信息学分析的优势在于,它提供了一种新的视角,可以将多种生物标志物分析合并在一起,而不是单一角度进行精确优化。肿瘤中免疫细胞浸润的类型和比例与临床结果密切相关,不仅对患者的生存有预测价值,而且影响肿瘤对治疗的反应。因此,它们作为药物靶点和临床生物学靶点具有广阔的前景。

总之,本研究为 HSPB1 在 LUAD 中的价值提供了广泛的证据,这种过表达在 LUAD 的发病机制中具有重要意义。此外,一些 miRNA、癌症相关激酶和转录因子可能是其靶点,HSPB1 在 LUAD 的预后标志物中起关键作用。

参考文献:

- [1] 何宗林,龙皆存,王家盛,等. 肺癌筛查的现状与发展[J]. 医学信息,2024,37(13):169-173.
- [2] TSUBOI M, KONDO K, MASUDA K, et al. Prognostic significance of GAD1 overexpression in patients with resected lung adenocarcinoma[J]. Cancer Med, 2019, 8(9): 4189-4199.
- [3] BABI A, MENLIBAYEVA K, BEX T, et al. Targeting heat shock proteins in malignant brain tumors: from basic research to clinical trials[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21):5435.
- [4] CHEN K, QUAN J, YANG J, et al. The potential markers of endocrine resistance among HR +/HER2 + breast cancer patients[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22:576-584.
- [5] CHOI S, CHEN M, CRYNS V L, et al. A nuclear phosphoinositide kinase complex regulates p53[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21:462-475.
- [6] SÖDERSTRÖM HK, KAUPPI JT, OKSALA N, et al. Overexpression of HSP27 and HSP70 is associated with decreased survival among patients with esophageal adenocarcinoma[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(3):260-269.
- [7] DREXLER RA-O, WAGNER KC, KÜCHLER M, et al. Significance of unphosphorylated and phosphorylated heat shock protein 27 as a prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(6):1125-1137.
- [8] RHODES D R, YU J J, SHANKER K, et al. Oncomine: a cancer microarray database and integrated data-mining platform[J]. Neoplasia, 2004, 6(1):1-6.
- [9] THUL P J, LINDSKOG C. The human protein atlas: a spatial map of the human proteome[J]. Protein Sci, 2018, 27(1):233-244.
- [10] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. Ualcan: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. Neoplasia, 2017, 19(8):649-658.
- [11] SONG S K, JUNG W Y, PARK S K, et al. Significantly different expression levels of microRNAs associated with vascular invasion in hepatocellular carcinoma and their prognostic significance after surgical resection[J]. PLoS One, 2019, 14(9):e0216847.
- [12] GAO J J, AKSOY B A, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal [J]. Sci Signal, 2013, 6(269):p11.
- [13] VASAIKAR SV, STRAUB P, WANG J, et al. Linked omics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1):D956-D963.
- [14] WARDE-FARLEY D, DONALDSON SL, COMES O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(Web Server issue):W214-220.
- [15] 李丽萍,陈智鹏,贾海涛,等. 人肺腺癌细胞系与支气管上皮细胞系差异蛋白质组学研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5):917-921.
- [16] XU Z H, WU Z L, XU J T, et al. Identification of hub driving genes and regulators of lung adenocarcinoma based on the gene co-expression network[J]. Biosci Rep, 2020, 40(4):BSR20200295.

- S A, et al. Pattern and risk factors of sharp object injuries among health care workers in two tertiary hospitals, Al Taif-Kingdom of Saudi Arabia 2016-2018[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(11): 6582-6585.
- [12] 王妍潼, 乔甫, 黄文治, 等. 2011 年—2014 年某大型综合性教学医院工作人员锐器伤情况分析[J]. 华西医学, 2017, 32(3): 348-351.
- [13] 栗昊, 张锦, 郭继强, 等. 某医院医务人员血源性职业暴露影响因素分析[J]. 护理研究, 2022, 36(3): 495-500.
- [14] MOHAMUD RYH, MOHAMED N A, DOĞAN A, et al. Needlestick and sharps injuries among healthcare workers at a tertiary care hospital: a retrospective single-center study[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2023, 16: 2281-2289.
- [15] 李好, 吴超贤, 杨平平. 医务人员血源性职业暴露的风险因素分析与干预[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(1): 53-56.
- [16] FENG H L, MAO X, LI M Q, et al. Analysis of characteristic and postexposure practices of occupational blood and body fluid exposures among health care workers in Chinese tertiary hospitals: a retrospective ten-year study [J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 256.
- [17] 朱田田, 张晓霞, 李娟, 等. 医务人员血源性职业暴露及防控情况调查[J]. 中国消毒学杂志, 2023, 40(12): 949-951.
- [18] DULON M, LISIAK B, WENDELER D, et al. Causes of needlestick injuries in three healthcare settings: analysis of accident notifications registered six months after the implementation of EU Directive 2010/32/EU in Germany[J]. J Hosp Infect, 2017, 95(3): 306-311.
- [19] BIANCO V, SPERA A M, MARAOLO A E, et al. Risk of professional accidental exposure to biological agents in health care workers: a retrospective analysis carried out in a southern Italian tertiary hospital [J]. Infez Med, 2019, 27(1): 40-45.
- [20] 张海燕, 王洁, 尚静, 等. 医护人员血源性传播疾病职业暴露现状分析[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(11): 1330-1333.
- [21] 王恬, 林宇坤, 岑艺穗, 等. 2013—2022 年广州市某综合医院 653 例医务人员锐器伤发生趋势及特征分析[J]. 伤害医学(电子版), 2023, 12(04): 24-29.
- [22] 陈建伟, 潘磊, 姜雪锦, 等. 2018—2021 年山东省某综合医院血源性职业暴露状况[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(14): 2190-2194.
- [23] 周娇, 崔雅清, 刘清元, 等. 西安地区三级医疗机构医护人员血源性职业暴露特征分析[J]. 华南预防医学, 2024, 50(1): 53-56.
- [24] 张燕华, 白嘉伟, 周英顺. 西南地区某医院 2015—2019 年血源性病原体职业暴露特点[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(12): 1054-1058.

收稿日期: 2024-09-05; 修回日期: 2024-10-28

(本文编辑 钟琳)

(上接第 117 页)

- [17] CHEN T M, XIAO Q, WANG X J, et al. miR-16 regulates proliferation and invasion of lung cancer cells via the ERK/MAPK signaling pathway by targeted inhibition of MAPK kinase 1 (MEK1) [J]. J Int Med Res, 2019, 47(10): 5194-5204.
- [18] SHI D B, MA R R, ZHANG H, et al. GAGE7B promotes tumor metastasis and growth via activating the p38 δ /pMAPKAPK2/pHSP27 pathway in gastric cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 124.
- [19] KIM C G, LEE H, GUPTA N, et al. Role of Forkhead Box Class O proteins in cancer progression and metastasis[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 50: 142-151.
- [20] ZHAO M N, CHEN Z C, ZHENG Y S, et al. Identification of cancer stem cell-related biomarkers in lung adenocarcinoma by stemness index and weighted correlation network analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(6): 1463-1472.
- [21] CHOI J E, CHUNG W H. Functional interplay between the oxidative stress response and DNA damage checkpoint signaling for genome maintenance in aerobic organisms[J]. J Microbiol, 2020, 58(2): 81-91.
- [22] ANAND S K, SHARMA A, SINGH N, et al. Entrenching role of cell cycle checkpoints and autophagy for maintenance of genomic integrity[J]. DNA Repair (Amst), 2020, 86: 102748.
- [23] RONCO C, MARTIN A R, DEMANGE L. ATM, ATR, CHK1, CHK2 and WEE1 inhibitors in cancer and cancer stem cells[J]. Medchemcomm, 2016, 8(2): 295-319.

收稿日期: 2024-08-22; 修回日期: 2024-09-30

(本文编辑 钟琳)