

上皮性卵巢癌中 ERCC1 及转录因子 Nanog 蛋白的表达水平及意义

刘慧玲,陈迎秀,李靖,李大众

(连云港市肿瘤医院妇科,江苏 连云港 222000)

[摘要]目的 探讨上皮性卵巢癌中核苷酸切除修复交叉互补组 1(ERCC1)及转录因子 Nanog 蛋白的表达水平及意义。

方法 收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月在连云港市肿瘤医院妇科行卵巢手术切除的组织标本,其中上皮性卵巢癌组织标本 101 例(上皮性卵巢癌组),良性卵巢肿瘤组织标本 80 例(对照组),采用免疫组化检测 ERCC1 及 Nanog 蛋白表达水平,并分析与临床病理指标的关系。分别用 0mg/L、1mg/L、2mg/L、4mg/L 不同浓度的顺铂处理人卵巢癌 OVCAR-3 细胞 24h,以 Western blot 检测细胞中 ERCC1、Nanog 蛋白的相对表达量,比较两组间 ERCC1 及 Nanog 蛋白的表达水平。**结果** 上皮性卵巢癌组 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 49.960、39.941, $P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示,上皮性卵巢癌组中 ERCC1 与 Nanog 蛋白表达水平呈正相关($r = 0.463$, $P < 0.01$);对照组中 ERCC1 与 Nanog 蛋白表达水平无相关性($r = 0.125$, $P > 0.05$)。在上皮性卵巢癌临床病理指标中,FIGO 分期为 III + IV 期的 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于 I + II 期(χ^2 值分别为 9.578、9.756),淋巴结转移阳性的 ERCC1、Nanog 蛋白阳性率均明显高于淋巴结转移阴性(χ^2 值分别为 3.018、2.389),经比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。1mg/L、2mg/L、4mg/L 浓度顺铂处理的 ERCC1 和 Nanog 蛋白相对表达量均明显高于 0mg/L 浓度顺铂处理的相对表达量,经比较差异均有统计学意义(F 值分别为 8.564、6.571, $P < 0.05$);在 ERCC1、Nanog 蛋白相对表达量中,顺铂处理浓度 1mg/L 与 0mg/L 相比(t 值分别为 17.236、5.381)、顺铂处理浓度 2mg/L 与 0mg/L 相比(t 值分别为 5.621、6.380)、顺铂处理浓度 4mg/L 与 0mg/L 相比(t 值分别为 12.813、6.810),差异均有统计学意义($P < 0.05$);且随顺铂浓度的增加,ERCC1、Nanog 蛋白相对表达量逐渐升高。**结论** ERCC1 及 Nanog 蛋白在上皮性卵巢癌中呈现出高表达,可能与该病的发病机理和病情发展具有相关性。顺铂可诱导卵巢癌细胞 ERCC1 及 Nanog 蛋白高表达,可能为化疗耐药的潜在机制。

[关键词] 上皮性卵巢癌;核苷酸切除修复交叉互补组 1;Nanog 蛋白;耐药性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.005

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)08-0032-06

Expression levels of ERCC1 and transcription factor Nanog protein in epithelial ovarian cancer and their significance

LIU Huiling, CHEN Yingxiu, LI Jing, LI Dazhong

(Department of Gynaecology, Lianyungang Municipal Cancer Hospital, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

[Abstract] Objective To explore expression levels and significance of ERCC1 and transcription factor Nanog protein in epithelial ovarian cancer. **Methods** 181 tissue specimens of patients who underwent ovarian surgery in Lianyungang Municipal Cancer Hospital from January 2019 to December 2022 were collected, including 101 specimens of epithelial ovarian cancer (epithelial ovarian cancer group) and 80 specimens of benign ovarian tumors (control group). Immunohistochemistry was used to detect expression levels of ERCC1 and Nanog protein, and their relationships with clinicopathological indexes were analyzed. OVCAR-3 cells were treated with different concentrations (0mg/L, 1mg/L, 2mg/L and 4mg/L) of cisplatin for 24 hours, and Western blot method was used to detect relative expression levels of ERCC1 and Nanog protein in the cells. The differences in expression levels of ERCC1 and Nanog protein between the two groups were compared. **Results** The positive expression rates of ERCC1 and Nanog protein in the epithelial ovarian cancer group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t = 49.960$ and 39.941 respectively, both $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that in the epithelial ovarian cancer group, the expression level of ERCC1 was positively correlated with that of Nanog protein ($r = 0.463$, $P < 0.01$); while there was no correlation between the expression level of ERCC1 and the expression level of Nanog protein in the control group ($r = 0.125$, $P > 0.05$). The positive rates of ERCC1 and Nanog protein in these ovarian cancer tissues with FIGO stage III + IV were significantly

[收稿日期] 2022-09-23

[作者简介] 刘慧玲(1983—),女,主治医师,主要从事妇科临床工作。

[通讯作者] 李大众,副主任医师。

higher than those in those ovarian cancer tissues with FIGO stage I + II ($\chi^2=9.578$ and 9.756 respectively), and the positive rates of ERCC1 and Nanog protein in these ovarian cancer tissues with positive lymph node metastasis were significantly higher than those in those ovarian cancer tissues without lymph node metastasis ($\chi^2=3.018$ and 2.389 respectively), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). After 24 hours of treatment with different concentrations of cisplatin on OVCAR-3 cells, the relative expression levels of ERCC1 and Nanog protein in the 1mg/L, 2mg/L and 4mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells groups were significantly higher than those in the 0mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group, and the differences were statistically significant ($F=8.564$ and 6.571 respectively, both $P<0.05$). In the relative expression amounts of ERCC1 and Nanog protein, there were significant differences between the 1mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group and 0mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group ($t=17.236$ and 5.381 respectively), between the 2mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group and 0mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group ($t=5.621$ and 6.380 respectively), and between the 4mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group and 0mg/L of cisplatin treated OVCAR-3 cells group ($t=12.813$ and 6.810 respectively), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). And with increase in cisplatin concentration, the relative expression amounts of ERCC1 and Nanog protein gradually increased. **Conclusion** ERCC1 and Nanog are highly expressed in epithelial ovarian cancer, which may be related to the pathogenesis and the progression of the disease. Cisplatin can induce high expressions of ERCC1 and Nanog protein in ovarian cancer cells, which may be a potential mechanism of chemotherapy resistance.

[Key words] epithelial ovarian cancer; nucleotide excision repair cross complementation group 1; Nanog protein; drug resistance

上皮性卵巢癌是妇科常见恶性疾病,该病致死率居高宫颈鳞癌和子宫内膜癌等妇科肿瘤^[1]。因该病患者病情确诊时多处于晚期,且化疗耐药性的发生率很高,导致 5 年生存率低于 50%^[2]。核苷酸切除修复交叉互补组 1 (nucleotide excision repair cross complementation group 1, ERCC1) 是一种 DNA 损伤修复基因,在核苷酸、碱基切除修复中发挥着关键作用,还参与端粒长度的调节^[3]。有研究显示,转录因子 Nanog 蛋白多表达于胚胎干细胞,病理状态下可表达于成体组织^[4-5],其在肿瘤发生、发展中的作用受到广泛关注。本研究以上皮性卵巢癌患者病灶组织为研究材料,分析上皮性卵巢癌组织中 ERCC1、Nanog 蛋白表达量及与临床病理指标的关系;并用不同浓度的顺铂处理人卵巢癌细胞 OVCAR-3,探讨化疗对 ERCC1、Nanog 蛋白基因表达的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月间在连云港市肿瘤医院妇科行卵巢手术切除患者的组织标本;将 101 例上皮性卵巢癌组织标本作为上皮性卵巢癌组,80 例良性卵巢肿瘤组织标本作为对照组。上皮性卵巢癌患者的年龄为 45~65 岁,平均 (45.31 ± 7.33) 岁,肿瘤直径为 5~12cm,平均 (7.10 ± 1.11) cm, BMI 为 18.5~24.0kg/m²,平均 (23.14 ± 2.11) kg/m²;对

照组患者的年龄为 44~66 岁,平均 (45.17 ± 7.15) 岁,肿瘤直径为 5~10cm,平均 (6.85 ± 1.01) cm, BMI 为 18.5~24.0kg/m²,平均 (23.14 ± 2.11) kg/m²。两组的年龄、肿瘤直径、BMI 比较差异均无统计学意义 (t 值分别为 8.123、5.270、9.102, $P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:上皮性卵巢癌组为经术后病理确诊的患者,均为初次手术,术前无放化疗、免疫治疗史;对照组为卵巢囊腺瘤行手术切除的患者,术前半年内无雌激素和孕激素服药史。排除标准:合并其他类型恶性肿瘤的患者。

本研究通过连云港市肿瘤医院医学伦理委员会审批(伦审 2019 研第 012 号)。

1.3 病理的判断标准

病理的判断依据国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期标准^[6], I 期:肿瘤局限于单侧卵巢表面,直径 ≤ 2 cm,无淋巴结转移; II 期:肿瘤局限于两侧卵巢表面,直径 > 2 cm,无淋巴结转移; III 期:肿瘤扩散至盆腔内或出现单侧区域淋巴结转移; IV 期:肿瘤侵犯其他器官或者远处转移。参考世界卫生组织肿瘤分类^[7]进行病理分型和分级。

1.4 细胞与试剂

人卵巢癌 OVCAR-3 细胞购于上海慧颖生物科技有限公司,用含 10% 胎牛血清的含各种氨基酸和

葡萄糖(DMEM)培养基,在 37℃ 的 5% CO₂ 细胞培养箱中孵育,收集对数期细胞进行后续实验。免疫组化试剂盒购于北京中山生物技术公司;小鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体、小鼠抗人 Nanog 单克隆抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗鼠 IgG 均购自美国 EPITOMICS 公司。

1.5 方法

1.5.1 免疫组化检测 ERCC1 及 Nanog 蛋白的表达

两组标本均经甲醛固定后石蜡包埋,4μm 连续切片。免疫组化 SP 法分批对两组标本进行染色,用磷酸缓冲液代替一抗作阴性对照,严格按试剂盒说明书进行操作。在光学显微镜下随机取 5 个高倍镜视野,对每个视野中阳性细胞比例进行评分,具体为:阳性细胞比例 < 5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、> 75% 分别计 0~4 分。对每个视野中阳性细胞染色强度进行评分,具体为:淡黄色、棕黄色、棕褐色分别计 1~3 分。将阳性细胞比例和染色强度评分的乘积为最终阳性表达强度,具体为:阴性(0~1 分)、弱阳性(2~3 分)、中等阳性(4~5 分)、强阳性(> 5 分)。

1.5.2 Western blot 检测顺铂处理后人卵巢癌 OVCAR-3 细胞中 ERCC1、Nanog 蛋白的表达

分别用终浓度为 0mg/L、1mg/L、2mg/L、4mg/L 的顺铂处理人卵巢癌 OVCAR-3 细胞 24h,加入蛋白裂解液,以 4℃、12 000r/min 恒温离心 10min,上清为总蛋白,以蛋白质浓度测定方法(BCA)测定蛋白含量,调整浓度至 3μg/μL,分别取 40μL 行十二烷基

硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),分离目标蛋白,转膜至聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF),封闭 1h,滴加小鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体(1:1 000)、小鼠抗人 Nanog 单克隆抗体(1:1 000),以鼠源性 β-actin(1:500)为内参,4℃ 孵育过夜;洗膜后滴加 HRP 标记的二抗,室温下反应 2h。以电化学发光法(ECL)显色,凝胶成像系统分析各条带灰度值。

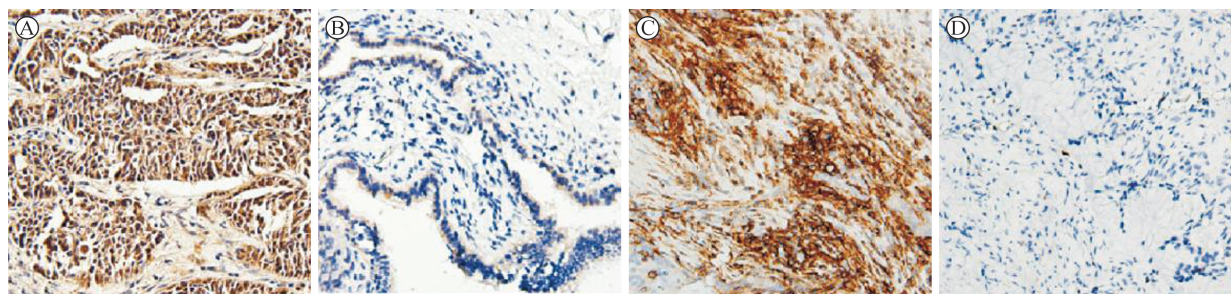
1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组标本组织中 ERCC1 及 Nanog 蛋白的表达情况

ERCC1 阳性染色位于细胞膜;Nanog 阳性染色多数位于细胞核,部分位于细胞浆。上皮性卵巢癌组 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);经 Spearman 相关性分析显示,上皮性卵巢癌组中 ERCC1 与 Nanog 蛋白表达水平呈正相关($r = 0.463, P < 0.01$),对照组中 ERCC1 与 Nanog 蛋白表达水平无相关性($r = 0.125, P > 0.05$),见图 1、表 1。



注:A 为 ERCC1 在上皮性卵巢癌组织中的阳性表达;B 为 ERCC1 在良性卵巢肿瘤组织中的阴性表达;C 为 Nanog 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的阳性表达;D 为 Nanog 蛋白在良性卵巢肿瘤组织中的阴性表达。

图 1 ERCC1 及 Nanog 蛋白在上皮性卵巢癌与良性卵巢肿瘤组织中的表达(SP, ×400)

Fig.1 Expressions of ERCC1 and Nanog protein in epithelial ovarian cancer tissues and benign ovarian tumor tissues(SP, ×400)

表 1 两组标本组织中 ERCC1 及 Nanog 蛋白表达分布的比较 [n(%)]
Table 1 Comparison of expression distribution of ERCC1 and Nanog protein
between the two groups of specimen tissues [n(%)]

指标	上皮性卵巢癌组(n=101)	对照组(n=80)	χ^2	P
ERCC1				
阴性	30(29.70)	66(82.50)	49.510	<0.05
弱阳性	32(31.69)	8(10.00)	12.191	<0.05
中等阳性	14(13.86)	2(2.50)	7.150	<0.05
强阳性	25(24.75)	4(5.00)	12.944	<0.05
阳性率	71(70.30)	14(17.50)	49.960	<0.05
Nanog 蛋白				
阴性	28(27.72)	60(75.00)	39.941	<0.05
弱阳性	30(29.71)	14(17.50)	3.612	<0.05
中等阳性	19(18.81)	4(5.00)	7.677	<0.05
强阳性	24(13.76)	2(2.50)	14.015	<0.05
阳性率	73(72.28)	20(25.00)	39.941	<0.05

2.2 ERCC1 和 Nanog 蛋白阳性表达在上皮性卵巢癌临床病理指标中的对比

在 101 例上皮性卵巢癌患者中,年龄≤50 岁者 43 例,ERCC1 和 Nanog 蛋白的阳性率分别占 72.09%(31/43)、74.42%(32/43);年龄>50 岁者 58 例,ERCC1 和 Nanog 蛋白的阳性率分别占 68.97%(40/58)、70.69%(41/58),不同年龄 ERCC1 和 Nanog 蛋白的阳性率比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.115,P=0.888;\chi^2=0.171,P=0.345$)。

在上皮性卵巢癌临床病理指标中,FIGO 分期为Ⅲ+Ⅳ期的 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于Ⅰ+Ⅱ期,淋巴结转移阳性的 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于淋巴结转移阴性,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);病理分型(浆液性与其他)、病理分级(G1+G2 级与 G3 级)、肿瘤位置(单侧与双侧)的 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 顺铂对人卵巢癌 OVCAR-3 细胞中 ERCC1 和 Nanog 蛋白表达的影响

不同浓度顺铂处理人卵巢癌 OVCAR-3 细胞 24h 后,1mg/L、2mg/L、4mg/L 浓度顺铂处理的 ERCC1 和 Nanog 蛋白相对表达量均明显高于 0mg/L 浓度顺铂处理的相对表达量,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);且随顺铂浓度的增加,ERCC1、Nanog 蛋白相对表达量逐渐升高,见图 2、表 3。

表 2 上皮性卵巢癌临床病理指标中 ERCC1 和 Nanog 蛋白阳性分布的比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of positive expression distribution of ERCC1 and Nanog protein in clinicopathological indexes of epithelial ovarian cancer [n(%)]

临床病理指标	例数(n)	ERCC1 阳性	Nanog 蛋白阳性
病理分型			
浆液性	85	59(69.41)	61(71.76)
其他	16	12(75.00)	12(75.00)
χ^2		0.201	0.070
P		0.060	0.941
病理分级			
G1+G2 级	29	18(62.07)	16(55.17)
G3 级	72	53(73.61)	57(79.17)
χ^2		1.319	5.940
P		0.235	0.052
FIGO 分期			
Ⅰ+Ⅱ期	36	15(41.67)	16(44.44)
Ⅲ+Ⅳ期	65	56(86.15)	57(87.69)
χ^2		9.578	9.756
P		0.013	0.001
淋巴结转移			
阳性	21	18(85.71)	18(85.71)
阴性	80	53(66.25)	55(68.75)
χ^2		3.018	2.389
P		0.000	0.001
肿瘤位置			
单侧	42	29(69.05)	30(71.43)
双侧	59	42(71.19)	43(72.88)
χ^2		0.530	0.250
P		0.100	0.976

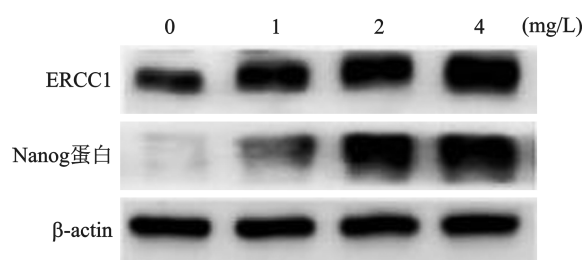


图2 Western blot 检测 ERCC1 和 Nanog 蛋白的表达情况

Fig.2 Expressions of ERCC1 and Nanog protein by Western blot method

表3 不同浓度顺铂处理后 ERCC1 和 Nanog 蛋白相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of relative expression amount of ERCC1 and Nanog protein after being treated by different concentrations of cisplatin ($\bar{x} \pm s$)

顺铂浓度	ERCC1 相对表达量	Nanog 蛋白相对表达量
0mg/L	0.77 ± 0.03	0.54 ± 0.11
1mg/L	0.92 ± 0.05	0.69 ± 0.15
2mg/L	0.97 ± 0.03	0.92 ± 0.19
4mg/L	1.15 ± 0.09	1.21 ± 0.21
F	8.564	6.571
P	<0.05	<0.05
t_1	17.236	5.381
P_1	<0.05	<0.05
t_2	5.621	6.380
P_2	<0.05	<0.05
t_3	12.813	6.810
P_3	<0.05	<0.05

注: t_1 、 P_1 为顺铂处理浓度 1mg/L 与 0mg/L 相比, t_2 、 P_2 为顺铂处理浓度 2mg/L 与 0mg/L 相比, t_3 、 P_3 为顺铂处理浓度 4mg/L 与 0mg/L 相比。

3 讨论

3.1 上皮性卵巢癌 DNA 损伤修复的途径和耐药的关系

研究显示,癌基因活化是导致各类肿瘤发生的重要因素之一,同时可能伴随着抑癌基因活性的抑制及 DNA 修复基因表达出现异常^[8]。ERCC1 即是一种新发现的重要 DNA 修复基因,其机制主要是通过切除核苷酸修复损伤 DNA^[9]。相关研究显示,肿瘤干细胞在多种实体肿瘤中广泛存在^[10]。上皮性

卵巢癌具有干细胞特征,与肺癌、乳腺癌等肿瘤比较,其侵袭力和细胞毒性耐受力相对更高^[11]。Nanog 蛋白是一种仅存在于生殖干细胞及早期胚胎中的重要转录因子,不存在已分化的组织中,对胚胎干细胞的自我更新、多向分化和高度繁殖的能力具有重要转录作用^[12]。相关报道证实,Nanog 蛋白在精原细胞瘤、前列腺癌及乳腺癌等恶性肿瘤患者组织中均存在异常表达^[13]。有研究发现,ERCC1、Nanog 蛋白不仅与肺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤发病具有相关性,还会影响基于顺铂联合化疗的耐药性^[14]。

3.2 ERCC1 和 Nanog 蛋白表达量与铂类药物敏感性的关系

本研究显示,上皮性卵巢癌组织中 ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率均明显高于良性卵巢肿瘤组织,且二者表达水平具有协同性;对患者的临床病理指标分析发现,ERCC1、Nanog 蛋白的阳性率与 FIGO 分期、淋巴结转移均明显有关联;其提示在上皮性卵巢癌病情的进展过程中存在 ERCC1、Nanog 蛋白表达上调,进而提升肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力和自我更新、分化水平,导致临床分期恶化,出现淋巴结转移;但该过程中所涉及到的调控通路仍需进一步深入探讨。有研究发现,放射抵抗细胞中 ERCC1、ERCC5 等基因表达上调,而在放射敏感细胞中表达下降^[15]。亦有研究显示,在乳腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中,ERCC1 高表达是引发顺铂同期放、化疗敏感性下降的主要原因之一,其作用机制可能与顺铂诱导癌细胞表达干性基因有关^[16]。本研究显示,用 0mg/L、1mg/L、2mg/L、4mg/L 不同浓度顺铂处理后的人卵巢癌 OVCAR-3 细胞中 ERCC1、Nanog 蛋白相对表达量明显升高,且随顺铂浓度的增加提升程度更明显;其提示卵巢癌发展过程中伴随着干性基因表达激活,顺铂化疗也会上调肿瘤干细胞相关基因的表达,进而促进卵巢癌的发生与发展。

3.3 小结

高表达的 ERCC1 与多种肿瘤的发生发展密切相关,在修复 DNA 损伤和维持遗传信息的完整性中发挥重要作用。Nanog 蛋白参与调控干细胞的自我更新和分化,其高表达与肿瘤增殖、侵袭和转移能力

增强及不良预后有关。因此,ERCC1 和 Nanog 蛋白的表达水平有望成为评估上皮性卵巢癌患者恶性程度及预后的指标,有助于指导治疗方案的选择和预后的评估。此外,本研究中样本量较小,样本中患者的 FIGO 分期、淋巴结转移方面存在个体差异,说明可能影响治疗方法及预后。未来希望深入研究其他基因对上皮性卵巢癌的影响,使上皮性卵巢癌患者获得针对性的精准治疗。

[参考文献]

- [1] Amin N, Chaabouni N, George A. Genetic testing for epithelial ovarian cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 125-138.
- [2] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [3] Jiang F, Shen Q, Zhang F, et al. ADH1C facilitates cisplatin resistance of lung adenocarcinoma cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(6): 631-640.
- [4] Hu Z, Cang R, Zhang H, et al. The expression levels of NF- κ B and IKK β in epithelial ovarian cancer and their correlation with drug resistance-related genes MDR1, TOPOII and ERCC1[J]. *Acta Biochim Pol*, 2023, 70(1): 23-29.
- [5] Konstantinopoulos P A, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1222-1245.
- [6] Neerja B, Daisuke A, Daya NS, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.
- [7] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [8] 董健, 翟梁好, 吕小慧, 等. 外泌体在上皮性卵巢癌中的研究进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(3): 111-115.
- [9] Armstrong D K, Alvarez R D, Backes F J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3. 2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9): 972-980.
- [10] Wood G E, Ledermann J A. Adjuvant and post-surgical treatment in high-grade epithelial ovarian cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2022, 78: 64-73.
- [11] Kuznetsova K, Chabot N M, Ugolini M, et al. Nanog organizes transcription bodies[J]. *Curr Biol*, 2023, 33(1): 164-173.
- [12] Chambers L M, Esakov Rhoades E L, Bharti R, et al. Disruption of the gut microbiota confers cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(24): 4654-4669.
- [13] Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 207-223.
- [14] Kim S, Cho H, Hong S O, et al. LC3B upregulation by NANOG promotes immune resistance and stem-like property through hyperactivation of EGFR signaling in immune-refractory tumor cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1978-1997.
- [15] Xu L M, Zhu L, Wang P. MicroRNA-135 inhibits initiation of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by targeting ZNF217 and promoting m6A modification of NANOG[J]. *Oncogene*, 2022, 41(12): 1742-1751.
- [16] Okimoto T, Hamaguchi S, Araki A. ERCC1 is a predictive biomarker for non-small cell lung cancer but is antibody-dependent[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(5): 2653-2660.

[专业责任编辑: 杨红 安瑞芳]
[中文编辑: 王懿; 英文编辑: 杨周岐]