DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230111

卵巢癌关键基因的筛选及其与免疫细胞浸润的相关性分析

徐紫薇[1]，李菲[1]，陶恒[1]，李雪婷[2]，陆进[1]*

（1. 蚌埠医学院，安徽 蚌埠 233030；
2. 蚌埠医学院第一附属医院，安徽 蚌埠 233030）

【摘要】目的 利用生物信息学方法筛选卵巢癌（Ovarian Cancer，OV）关键基因并分析及其与免疫细胞浸润的相关性。**方法** 从GEO检索并下载3组OV数据集，通过GEO2R在线分析工具筛选出OV组织中差异基因（Differentially Expressed Genes，DEGs），并利用Metascape数据库对DEGs进行基因本体论（Gene Ontology，GO）功能分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析；使用STRING数据库分析出DEGs的PPI网络后，再把结果导入Cytoscape软件，利用其中的CytoHubba插件提供的MCC算法最终得到排名前十的关键基因；然后利用Kaplan-Meier Plotter数据库和GEPIA对关键基因进行生存分析和共表达分析，得出相关性最高的一组基因再分析其mRNA和蛋白表达情况；最后利用TISIDB数据库探讨关键基因与OV免疫细胞浸润之间的关联。**结果** 本研究共得到161个DEGs，其GO功能主要与细胞对转化生长因子β刺激的反应、P53类介导的DNA损伤反应及因信号转导造成的细胞周期阻滞和蛋白激酶结合等相关；KEGG通路主要富集在癌症通路、P53信号通路、补体和凝血级联以及PI3K-Akt等信号通路上。通过Cytoscape筛选的10个关键基因中，仅*CCNB1*、*HMMR*、*KIAA0101*、*AURKA*、*CEP55*、*ECT2*和*TOP2A*对OV患者预后有显著影响，而其中*CCNB1*和*AURKA*在OV中表达相关性最高，且其mRNA和蛋白均高表达，并不利于患者预后；*CCNB1*与*AURKA*的表达与Th2细胞、Act-CD4细胞的表达丰度呈正相关，与嗜酸性粒细胞呈负相关。**结论** *CCNB1*和*AURKA*是OV的关键基因，且与OV微环境中免疫细胞相关，可作为OV的早期确诊和治疗生物标志物。

【关键词】卵巢癌；差异表达基因；免疫浸润；预后

中图分类号：R737.31　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）01-0084-09

Screening of key genes in ovarian cancer and their correlation with immune cell infiltration

Xu Ziwei[1], Li Fei[1], Tao Heng[1], Li Xueting[2], Lu Jin[1]*

（1. Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China;
2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China）

【Abstract】Objective Bioinformatics method was used to screen the key genes of ovarian cancer (OV) and analyze their correlation with immune cell infiltration. **Methods** We retrieved and downloaded three OV datasets from GEO, and screened DEGs in OV tissues by the GEO2R online analysis tool, then performed gene ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on DEGs using the Metascape database; after analyzing the PPI network of DEGs using the STRING database, the results were imported into Cytoscape software, and the MCC algorithm provided by the CytoHubba plugin was

收稿日期：2022-05-31；**修回日期：**2022-06-14

基金项目：蚌埠医学院大学生创新创业项目（bydc2021047）；蚌埠医学院自然科学研究重点项目（2021byzd147）；2021年教育部产学合作协同育人项目（202101160001）

通信作者：陆　进（1987-），男，安徽利辛人，实验师，主要从事肿瘤生物信息学研究。E-mail：0100197@bbmc.edu.cn

used to obtain the top 10 key genes; then we used the Kaplan-Meier Plotter database and GEPIA to perform survival analysis and co-expression analysis of key genes to derive the most highly correlated group of genes before doing their mRNA and protein expression; finally, the TISIDB database was used to explore the association between key genes and OV immune infiltration cell. **Results** A total of 161 DEGs were obtained in this study, and their GO functions were mainly related to the response of cells to TGF-β stimulation, P53-mediated DNA damage, cell cycle arrest and protein kinase binding caused by signal transduction, etc. KEGG pathway is mainly concentrated in cancer pathway, P53 signaling pathway, complement and coagulation cascade and PI3K-Akt signaling pathway. Among the 10 key genes screened by Cytoscape, only *CCNB1*, *HMMR*, *KIAA0101*, *AURKA*, *CEP55*, *ECT2* and *TOP2A* have significant effects on the prognosis of OV patients, among which *CCNB1* and *AURKA* have the highest expression correlation in OV, and their mRNA and protein are highly expressed, which is not conducive to the prognosis of patients. The expression of *CCNB1* and *AURKA* was positively correlated with the abundance of Th2 cells and Act-CD4 cells, but negatively correlated with eosinophils. **Conclusion** *CCNB1* and *AURKA* are the key genes of OV, which are related to immune cells in OV microenvironment, and can be used as biomarkers for early diagnosis and treatment of OV.

【**Keywords**】Ovarian cancer; Differentially expressed genes; Immune infiltration; Prognosis

卵巢癌（Ovarian Cancer，OV）是指发生在卵巢上皮的恶性肿瘤，且各年龄阶段的女性均可能发生[1]。世界卫生组织国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）于2020年发布的有关全球癌症的最新数据显示，全球女性OV新发病例31万，死亡病例21万，发病率和死亡率均位居女性常见癌症的第八位[2]。据统计数据，我国女性常见癌症中OV的发病率和病死率分别位居第三位和首位[3]。由于早期OV症状无特异性，诊断时大多数患者已处于晚期[4]。近年来研究发现，OV的发生发展与多种因素相关[5]，而癌症相关基因在其发生过程中发挥重要作用[6]。

随着生物信息学技术的发展，分析肿瘤发生发展过程中关键基因和蛋白水平上的改变，寻找利于癌症早期诊断和预后相关的潜在标记物成为当下的研究热点之一[7]。本研究通过生物信息学方法并结合多个数据库，挖掘OV潜在的生物标记物，有利于提高OV患者的早期诊断率，降低患者的死亡率。

1 材料与方法

1.1 数据来源

GEO数据库（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）收录了世界各国研究机构提交的基因表达数据库。从GEO数据库中筛选并下载3组OV数据集GSE14407、GSE54388、GSE40595（见表1）。

表1 OV芯片信息

芯片名称	平台	肿瘤样量（例）	正常样量（例）
GSE14407	GPL570	12	12
GSE54388	GPL570	16	6
GSE40595	GPL570	63	14

1.2 方法

1.2.1 筛选差异基因

利用GEO2R在线分析工具得到3组数据集的差异表达基因（Differentially Expressed Genes，DEGs），然后绘制韦恩图，最终筛选出OV的DEGs，筛选标准设为$P<0.05$且$|\log_2 FC|>2$。

1.2.2 GO和KEGG分析

Metascape数据库（https://metascape.org/gp/index.html）整合了GO、KEGG、String、UniProt等多个权威的数据资源，覆盖面广，可有效准确地对DEGs进行GO和KEGG分析。基因本体论（Gene Ontology，GO）功能注释是一种可以对基因进行分析并得出基因产物功能的研究手段。京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）是一个整合了基因组、化学和系统功能信息的数据库，可以系统地分析基因产物在细胞中的代谢途径以及这些基因产物的功能。利用Metascape数据库对DEGs进行GO功能注释与KEGG通路富集分析，条件设为：$P<0.05$，Count≥5。

1.2.3 PPI网络与关键基因筛选

STRING数据库（https://string-db.org）可以用来检索已知蛋白和预测蛋白之间的相互作用的数据库。利用STRING数据库对DEGs进行蛋白质-蛋白质相互作用（Protien-Protein Interactions，PPI）网络分析，然后将结果导入Cytoscape软件，选中CytoHubba插件中的MCC算法，最终得到关键基因。

1.2.4 生存预后和共表达分析

Kaplan-Meier Plotter（https://kmplot.com/analysis/）数据库是一个不仅数据全，生存分析也是最权威的网站；GEPIA（http://gepia.cancer-pku.cn/）数据库整合了目前癌症基因组学数据，可用于分析OV和正常组织之间的差异表达、预后和病理分期等。利用KM-plotter对关键基因与OV患者的预后进行总体生存（Overall Survival，OS）分析；再利用GEPIA数据库对OV患者总体生存有意义的基因进行共表达分析。

1.2.5 HPA和GEPIA数据库分析

HPA数据库（https://www.proteinatlas.org/）是一个收录了正常组织、肿瘤组织与细胞的蛋白表达情况以及肿瘤患者的生存曲线。本研究利用HPA得到OV关键基因免疫组织化学的结果，比较其在正常卵巢组织和OV病理组织中的关键基因蛋白表达情况；利用GEPIA中Expression DIY下的Stage plot得到关键基因在OV中不同分期的表达情况。

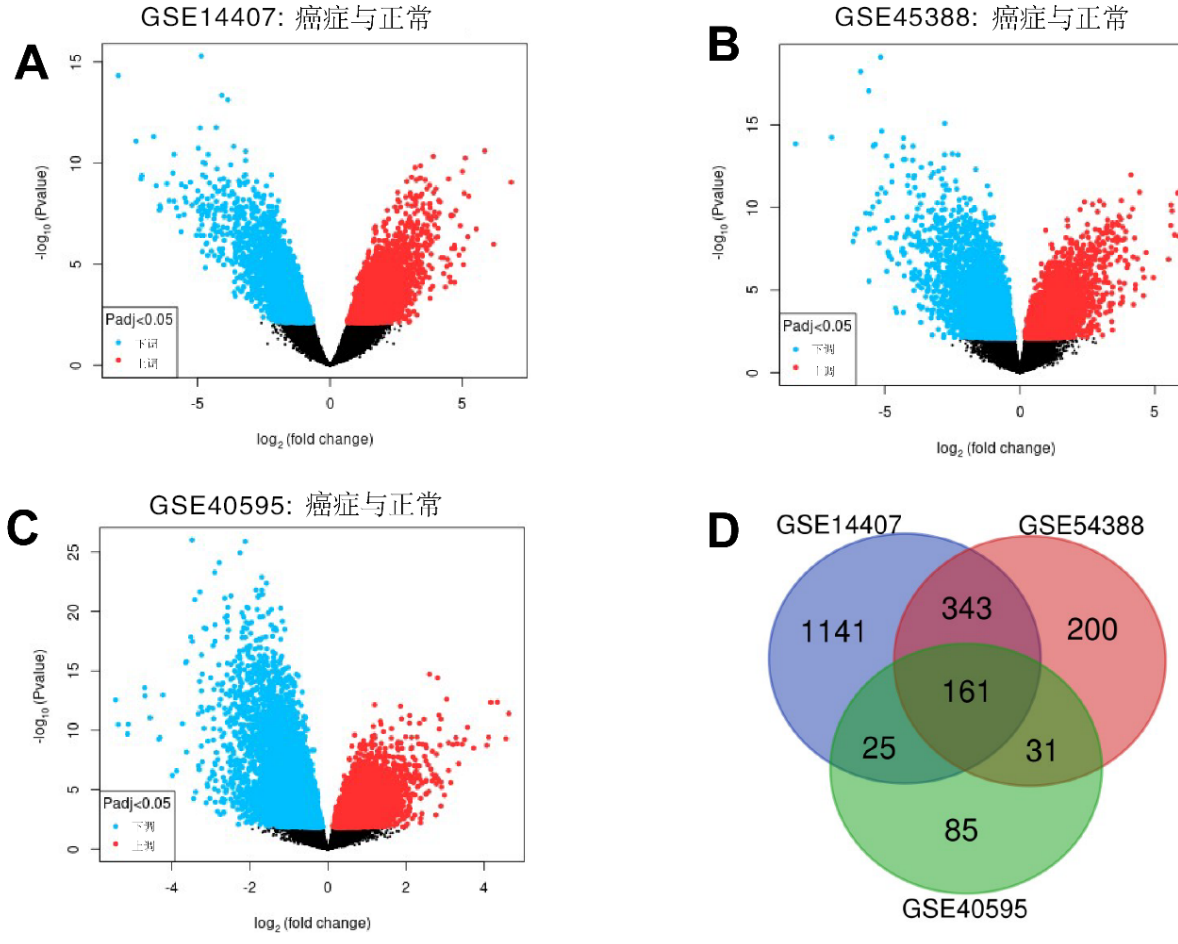
1.2.6 TISIDB数据库分析

TISIDB（http://cis.hku.hk/TISIDB/）数据库集成了肿瘤免疫中多种类型的数据资源，可用来分析肿瘤与免疫细胞之间的相互作用。利用TISIDB分析关键基因与肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor-Infiltrating Lymphocytes，TILs）在OV中的表达相关性。

2 结果

2.1 差异基因

对3组数据集以P<0.05且|log$_2$FC|>2为筛选条件处理后，进行火山图、韦恩图以及热图的绘制，共得到161个DEGs（见图1、图2）。



A~C：火山图；D：韦恩图。

图1 OV数据集火山图和韦恩图

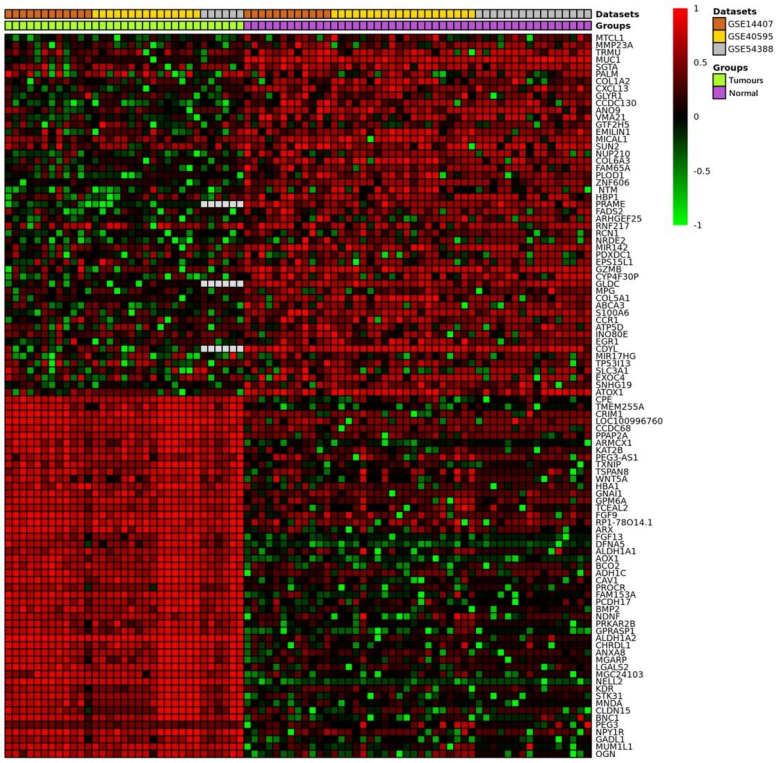
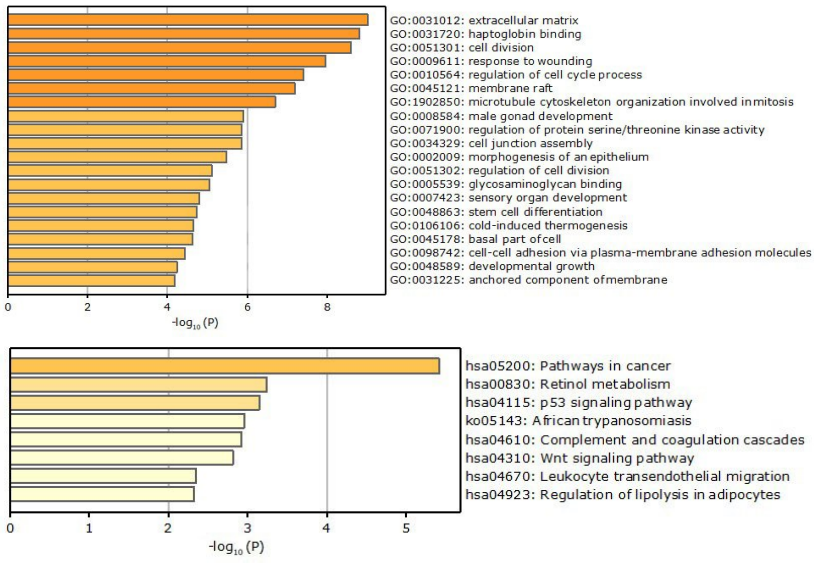


图2 差异基因表达热图

2.2 GO和KEGG富集分析

分析结果显示，GO功能主要与细胞对转化生长因子β刺激的反应、雄性性腺发育、P53类介导的DNA损伤反应及因信号转导造成的细胞周期阻滞、有丝分裂细胞周期的G/M转变、肝素结合、蛋白激酶结合、序列特异性DNA结合、钙离子结合等相关。KEGG通路富集分析显示DEGs主要参与癌症途径、P53信号通路、补体和凝血级联、PI3K-Akt信号通路等通路（见图3）。

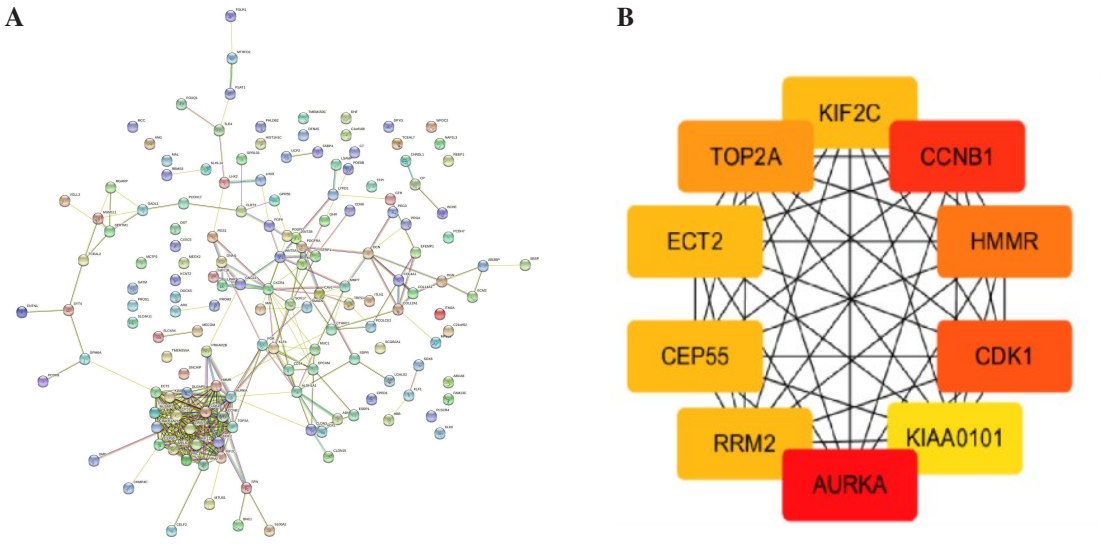


A：GO功能注释；B：KEGG通路富集分析。

图3 GO和KEGG富集分析结果

2.3 PPI网络构建与关键基因的筛选

采用STRING在线网络分析工具分析DEGs，将最低互动得分（Minimum Required Interaction Score）设置为0.4，其余条件采用默认值条件下得出PPI网络（见图4A），然后将结果导入Cytoscape软件，选中CytoHubba插件中的MCC算法，最终得到排名前十的基因作为本研究的关键基因（见图4B）。



A：PPI网络；B：关键基因。

图4　卵巢癌DEGs的PPI网络和关键基因

2.4 关键基因生存预后分析

利用KM-Plotter数据库对筛选出的关键基因进行总体生存分析，结果显示*CCNB1*、*HMMR*、*KIAA0101*、*AURKA*、*CEP55*、*ECT2*和*TOP2A*对OV患者预后具有显著性差异（$P<0.05$），其中*KIAA0101*高表达有利于患者生存预后，*CCNB1*等6个基因高表达不利于患者生存预后（见图5）。对7个基因进行共表达分析，结果显示*CCNB1*和*AURKA*在OV中的表达呈高度正相关（$r=0.7$，$P=0$）（见图6）。因此，综合以上分析结果，对*CCNB1*和*AURKA*进行深入分析。

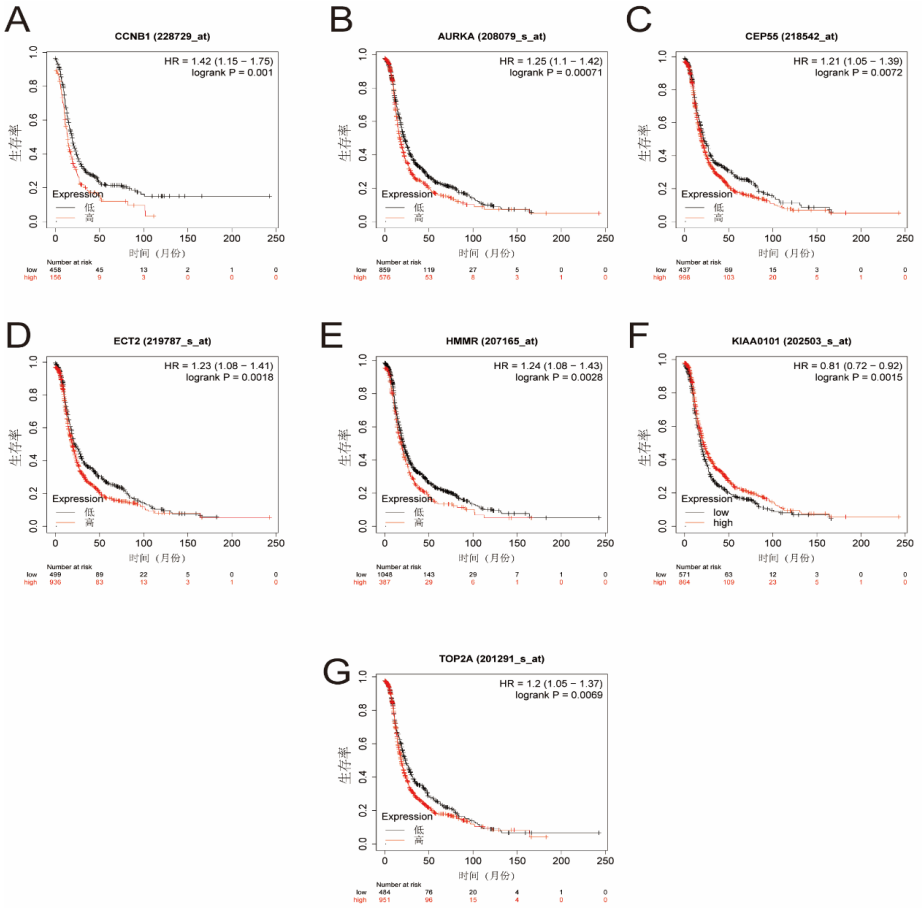


图5　关键基因表达对OV患者总体生存期的影响

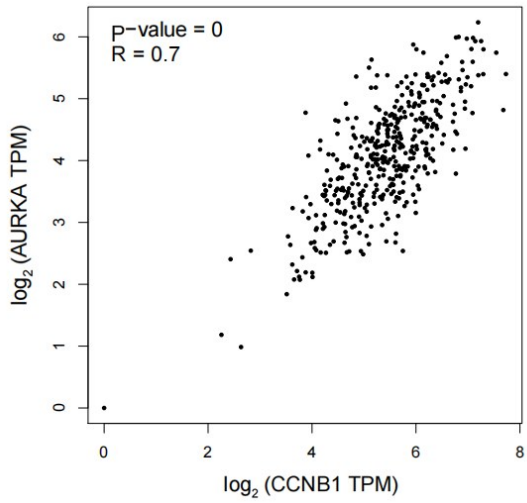
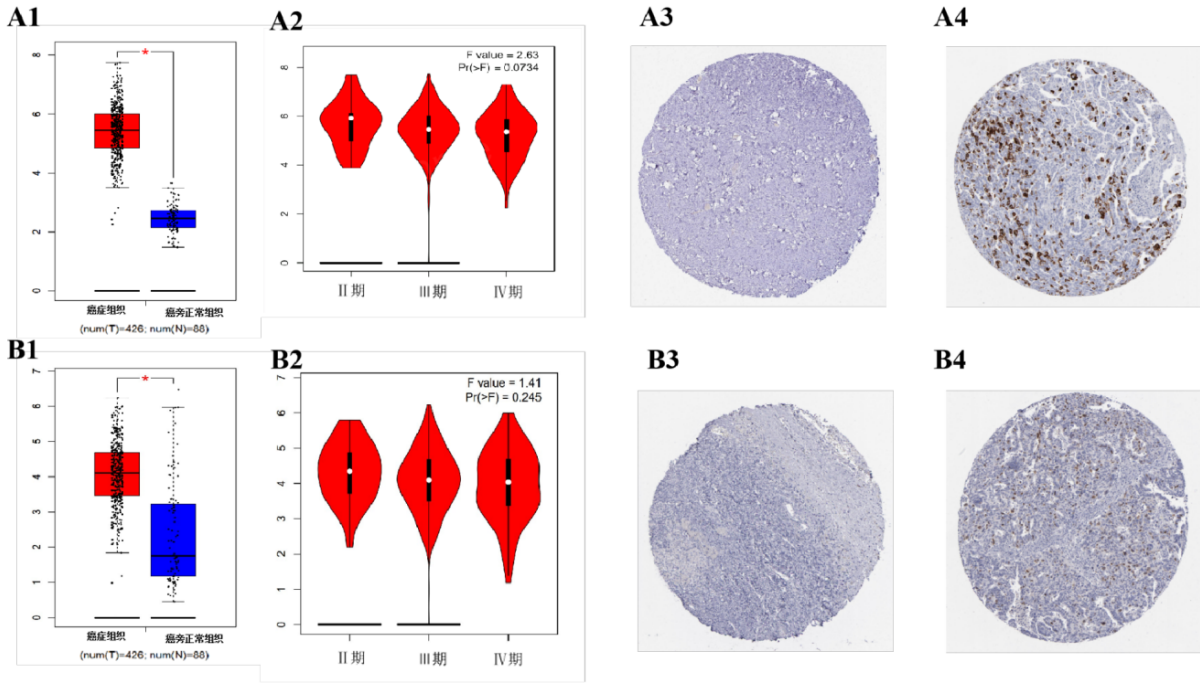


图6 *CCNB1*和*AURKA*在OV中的共表达关系

2.5 关键基因的表达分析

研究结果显示，*CCNB1*和*AURKA*在OV中的表达量均高于正常组织，但与OV临床分期无显著相关性（*P*>0.05）（见图7）；利用HPA数据库提供的*CCNB1*组化抗体（CAB003804）和*AURKA*组化抗体（CAB001454）对正常卵巢组织及OV组织进行免疫组化实验，免疫组化实验结果显示在正常卵巢组织和OV组织中有明显的差异，其中*CCNB1*通过抗体免疫染色后，在正常卵巢组织中未检测到染色结果，而OV组织中检测到中等强度的免疫染色结果；*AURKA*通过抗体染色后，在正常卵巢组织中同样未检测到染色结果，而在OV组织中检测到低强度的免疫染色结果（见图7），以上结果均进一步证实了*CCNB1*和*AURKA*蛋白在OV组织中高表达。因此，在OV组织中*CCNB1*和*AURKA*在基因组水平和蛋白水平均为高表达。



A1：*CCNB1*在正常组织和OV中的表达量；A2：*CCNB1*表达与患者病理分期的关系；A3：*CCNB1*在卵巢组织中的蛋白表达情况（IHC，×50）；A4：*CCNB1*在OV中的蛋白表达情况（IHC，×50）；B1：*AURKA*在正常组织和OV中的表达量；B2：*AURKA*表达与患者病理分期的关系；B3：*AURKA*在卵巢组织中的蛋白表达情况（IHC，×50）；B4：*AURKA*在OV中的蛋白表达情况（IHC，×50）。

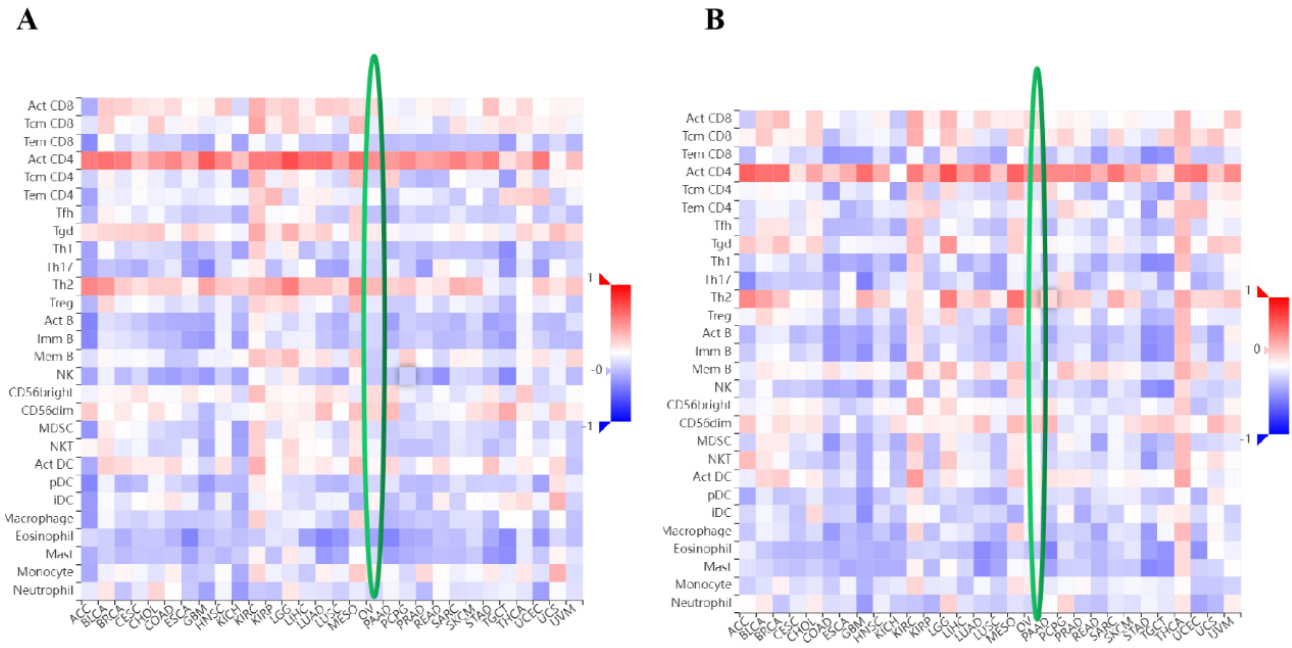
图7 *CCNB1*和*AURKA*的病理分期及其表达情况

2.6 关键基因与肿瘤免疫细胞浸润水平的相关性

通过TISIDB数据库评估了*CCNB1*和*AURKA*在OV中表达与28种肿瘤浸润淋巴细胞TILs的相关性。泛癌组织中*CCNB1*和*AURKA*表达与28种TILs之间的相关性热图（见图8）。TISIDB数据库分析结果显示：*CCNB1*和*AURKA*基因表达水平与OV肿瘤浸润Th2细胞、Act-CD4细胞的表达丰度呈正相关，与嗜酸性粒细胞的表达丰度呈负相关，*P*<0.05（见图9）。

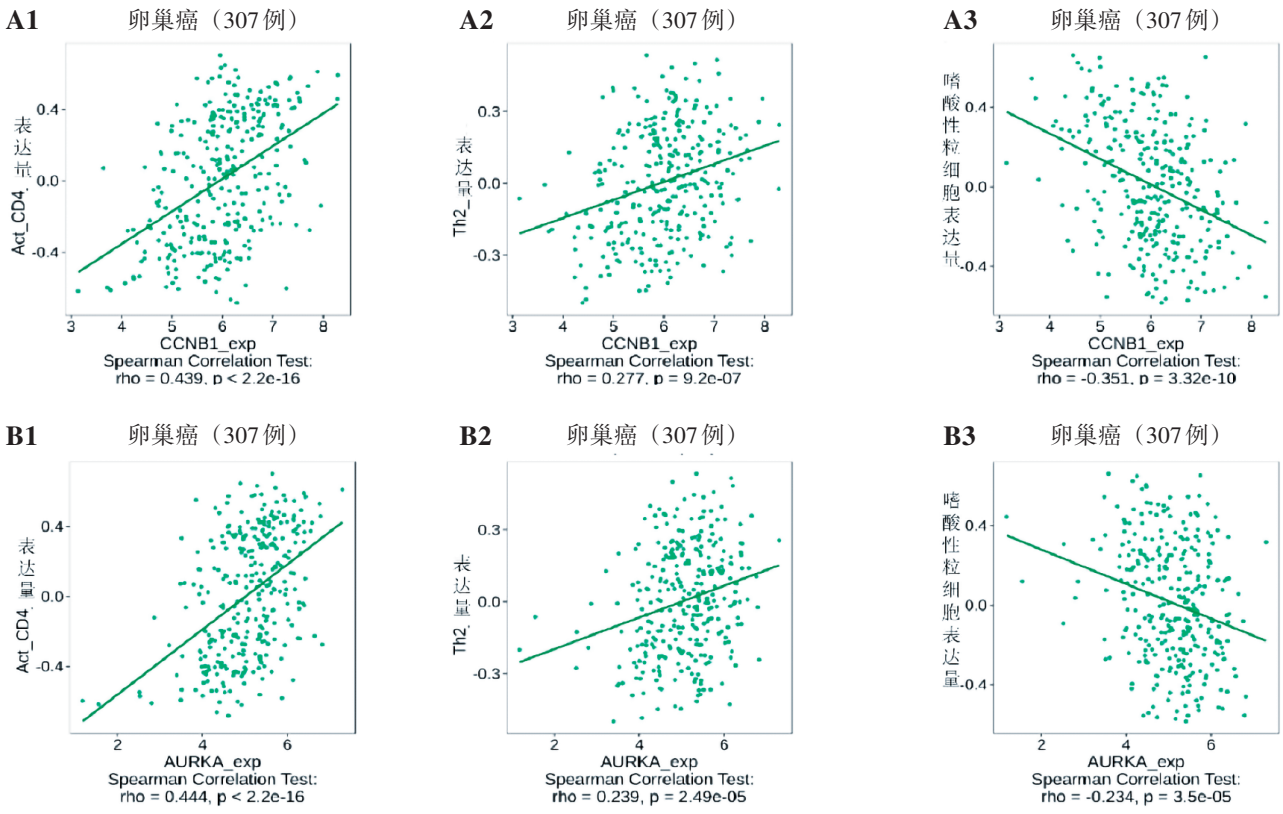
3 讨论

OV作为临床上常见的一类妇科恶性肿瘤疾病，因其较高的发病率和死亡率，在威胁女性生命健康的同时也造成了较大的社会疾病负担。然而，目前对于OV相关癌基因的分子机制还没有明确的结论，且疾病发展隐匿，大多数患者确诊时已为晚期[8]，即使晚期患者经积极治疗后病情得到完全缓



A：*CCNB1*在泛癌中与TILs表达相关性热图；B：*AURKA*在泛癌中与TILs表达相关性热图。

图8　*CCNB1*和*AURKA*在泛癌中与TILs表达相关性热图



A：*CCNB1*在OV中与激活CD4$^+$T细胞相关性；A2：*CCNB1*在OV中与Th2细胞相关性；A3：*CCNB1*在OV中与嗜酸性粒细胞相关性；B1：*AURKA*在OV中与激活CD4$^+$T细胞相关性；B2：*AURKA*在OV中与Th2细胞相关性；B3：*AURKA*在OV中与嗜酸性粒细胞相关性。

图9　*CCNB1*和*AURKA*在OV中与TILs相关性

解，仍有70%~80%会出现复发[9]，OV的高复发率也表明了肿瘤的异质性有助于其逃避细胞毒性治疗[10]。因此，为了有效地改善目前该疾病所处的境况，寻找高效、精准的新的生物标记物成为当下急需解决的问题。

研究共得到161个DEGs，其GO功能注释显示这些基因主要富集在细胞外基质、p53类介导的DNA损伤反应及细胞周期阻滞、有丝分裂细胞周

期的G/M转变等过程。细胞的增殖过程有一定的调控机制，一旦丧失了调控将会导致细胞无法控制的恶性增殖，最终发展成恶性病变。此外，癌细胞的生长、浸润、转移等过程离不开癌细胞外基质的作用，由此可见，细胞外基质在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。KEGG通路主要与p53信号通路、补体和凝血级联、PI3K-Akt信号通路等通路相关。据文献报道，补体既可提高机体免疫监视抑制肿瘤，亦可促进肿瘤发展[11]，此外，PI3K-Akt信号通路的异常同样也会导致某些癌症的发生[12]。目前与人类肿瘤相关性最高的一种基因便是*p53*，*p53*基因的表达不仅能够诱导细胞的凋亡，也能够抑制细胞的生长[13]。而p53通路是一个极其复杂精密的信号转导通路，其中涉及很多关键基因，它们与肿瘤的发生发展具有密切的联系，其关键基因表达或活性异常均可能导致p53通路的异常，最终导致肿瘤的发生发展[14, 15]。

研究发现，*CCNB1*和*AURKA*在OV中的表达呈高度正相关，且其高表达不利于患者生存预后。*CCNB1*是一种细胞周期蛋白，其作用于真核细胞有丝分裂周期中的G2/M阶段；有研究通过提取9例OV及其癌旁组织的mRNA做real-time PCR检测，结果显示，*CCNB1*在OV中高表达且不利于患者预后[16]；Yang等[17]通过免疫组织化学等实验发现，*CCNB1*可通过miR-599调控自身表达，且其高表达会促进肿瘤细胞的恶性增殖、转移和侵袭，以上均进一步证实了*CCNB1*高表达不利于患者预后。*AURKA*编码的蛋白是一种细胞周期调节的激酶，该基因可能通过作用于细胞分裂周期过程引起肿瘤的发生，据研究，*AURKA*在多种常见恶性肿瘤中高表达，通过各种转录调控机制来影响肿瘤的发生[18]；此外，Chung等[19]学者发现*AURKA*的异常表达在卵巢上皮细胞的恶性增殖过程中具有重要意义。*CCNB1*和*AURKA*均参与调控细胞周期，Otto等[20]认为，这些细胞周期蛋白过表达可能会导致肿瘤的发生，因此*CCNB1*与*AURKA*在肿瘤中发挥的作用不容小觑。

肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）是肿瘤细胞赖以生存的内环境，主要由肿瘤细胞以及免疫细胞、趋化因子、细胞因子等组成[21]，与肿瘤生长、转移、免疫逃逸等行为密切相关。TME中的Th2细胞是T淋巴细胞（Treg）亚群之一，当其在肿瘤患者体内处于优势的情况下，会抑制机体正常的免疫功能，癌细胞更容易逃避细胞免疫监视从而促进肿瘤发生发展。研究表明，OV患者体内Th2细胞的相对含量与机体免疫抑制效果之间显著正相关[22]。$CD4^+$是一种辅助性T细胞，在体液免疫和细胞免疫中均扮演着重要的角色，CD4细胞的异常不仅会引起感染性疾病、自身免疫性疾病，也会引起肿瘤的发生[23]。此外，当机体受到病原体侵袭或者发生过敏反应时，嗜酸性粒细胞数量就会剧增，增加的细胞移行至相关部位发挥免疫作用，同时释放内容物起到杀菌作用，能够有效地降低肿瘤的发生率，对机体具有保护作用。本研究通过分析发现*CCNB1*和*AURKA*的表达与肿瘤浸润Th2细胞、Act-CD4细胞表达丰度呈正相关，与嗜酸性粒细胞的表达丰度呈负相关，表明*CCNB1*和*AURKA*基因高表达的同时，Th2细胞和CD4细胞的含量会相应增加，嗜酸性粒细胞含量降低，最终导致OV患者预后差，这与前面对*CCNB1*和*AURKA*基因表达量与OV患者总体生存率二者之间的关系分析结果一致。

综上，本研究利用多个数据库进行分析，得到与OV早期确诊和预后相关的关键基因*CCNB1*和*AURKA*，为寻找OV潜在的生物学标志物提供重要的依据。*CCNB1*和*AURKA*作为OV发生发展过程中的关键基因与此前的相关报道结果基本一致，另外，有研究表明，*AURKA*的异常表达与OV患者耐药有关[24]，因此，也更加肯定了*CCNB1*和*AURKA*在OV进展中发挥的作用。此外，未来在肿瘤治疗过程中，免疫介导的抗肿瘤机制可能会占据主导地位，通过研究肿瘤发生发展过程中与免疫相关的关键基因，从免疫角度上寻找治疗肿瘤的突破点，使免疫治疗能够得到最大化利用，为癌症患者带来福音，这也正是本研究为OV的治疗提供的一个新方向。然而，本研究结果都是基于数据分析得出，未来仍需要大量的临床实验数据加以验证。

参 考 文 献

[1] DOUBENI C A, DOUBENI A R, MYERS A E. Diagnosis and management of ovarian cancer[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(11): 937-944.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] 王子涛, 代芳芳, 程艳香. 卵巢癌治疗靶点的研究现状[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(1): 135-139, 152.

[4] PUJADE-LAURAINE E, BANERJEE S, PIGNATA S. Management of platinum-resistant, relapsed epithelial ovarian cancer and new drug perspectives[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(27): 2437-2448.

[5] 李佳旎, 周雪影, 李亚兰. 卵巢癌患者发病危险因素及术后康复效果影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(1): 62-64.

[6] 何美慧. 基于生物信息学分析化疗影响乳腺癌和卵巢癌转移的共同分子机制[D]. 吉林大学, 2020.

[7] PFEIFER S P. From next-generation resequencing reads to a high-quality variant data set[J]. Heredity (Edinb), 2017, 118(2): 111-124.

[8] SUN H, CAO D, MA X, et al. Identification of a prognostic signature associated with DNA repair genes in ovarian cancer[J]. Front Genet, 2019, 10: 839.

[9] 高庆蕾, 孔北华, 尹如铁, 等. PARP抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 721-725.

[10] LIN C, HE H, LIU H, et al. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer[J]. Gut, 2019, 68(10): 1764-1773.

[11] 路平, 魏少忠, 梁新军. 补体系统与肿瘤免疫的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(13): 681-685.

[12] 徐利本, 吴朝阳, 王远东. PI3K/Akt信号传导通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 177-180.

[13] 刘怡君, 李宝生. p53与食管癌发生发展研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(13): 897-901.

[14] 杨阳, 陶仕英, 赵丕文, 等. 卵巢早衰颗粒细胞凋亡调控机制的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(1): 16-19.

[15] HERMEKING H. MicroRNAs in the p53 network: micromanagement of tumour suppression[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(9): 613-626.

[16] 李莉, 熊国平, 颜琳, 等. CCNB1在卵巢癌中的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(11): 818-820, 824.

[17] YANG X W, ZHOU S L, YANG C Y, et al. CCNB1, Negatively regulated by miR-559, promotes the proliferation, migration, and invasion of ovarian carcinoma cells[J]. Molecular Biotechnology, 2022 (prepublish).

[18] DU R, HUANG C, LIU K, et al. Targeting AURKA in Cancer: molecular mechanisms and opportunities for Cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 15.

[19] CHUNG C M, MAN C, JIN Y, et al. Amplification and overexpression of aurora kinase A (AURKA) in immortalized human ovarian epithelial (HOSE) cells[J]. Mol Carcinog, 2005, 43(3): 165-174.

[20] OTTO T, SICINSKI P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17 (2): 93-115.

[21] 徐丹, 王聪聪, 韩昱晨, 等. PD-L1与TIL在免疫治疗中的预测作用及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36 (13): 1654-1657.

[22] 王丽华, 王亮亮, 张競, 等. 卵巢癌患者外周血Th1/Th2及Treg/Th17细胞平衡关系[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(8): 1066-1070.

[23] 林瀚青, 陶磊, 路丽明. $CD4^+$调节性T细胞：功能异质性、分群与疾病[J]. 现代免疫学, 2022, 42(2): 89-96.

[24] BIRKBAK N J, LI Y, PATHANIA S, et al. Overexpression of BLM promotes DNA damage and increased sensitivity to platinum salts in triple-negative breast and serous ovarian cancers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 903-909.

（上接第29页）

[49] PARKER J, POWELL L, MAWSON S. Effectiveness of upper limb wearable technology for improving activity and participation in adult stroke survivors: systematic review[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(1): e15981.

[50] TAHIR A M, CHOWDHURY M E H, KHANDAKAR A, et al. A systematic approach to the design and characterization of a smart insole for detecting vertical ground reaction force (vGRF) in gait analysis[J]. Sensors (Basel), 2020, 20(4): 957.

[51] BONCI A, FIORI S, HIGASHI H, et al. An introductory tutorial on brain-computer interfaces and their applications [J]. Electronics, 2021, 10(5): 560.

[52] MOSES D A, METZGER S L, LIU J R, et al. Neuroprosthesis for decoding speech in a paralyzed person with anarthria[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 385(3): 217-227.