

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.007

· 临床研究 ·

## 桥接整合因子 1 在上皮性卵巢癌组织和细胞中的表达及其临床意义

吕微<sup>1</sup>, 贾云泷<sup>1</sup>, 王佳丽<sup>1</sup>, 刘天旭<sup>1</sup>, 段玉青<sup>1</sup>, 刘丽华<sup>1,2,3</sup> (1. 河北医科大学第四医院 肿瘤免疫治疗科, 河北石家庄 050035; 2. 河北省肿瘤研究所, 河北石家庄 050011; 3. 河北医科大学 国际合作研究干细胞实验室, 河北石家庄 050011)

**[摘要]** **目的:** 探讨桥接整合因子 1 (BIN1) 在上皮性卵巢癌 (EOC) 组织中的表达及其临床意义, 以及 BIN1 对 EOC 细胞 A2780 增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:** 收集 2017 年 7 月至 2018 年 1 月河北医科大学第四医院手术切除的 67 例 EOC 患者的肿瘤组织及同期因其他妇科疾病手术切除的 30 例非肿瘤患者的卵巢组织 (正常对照组) 标本。用免疫组织化学染色法检测 EOC 组织和非肿瘤卵巢组织中 BIN1 蛋白的表达水平,  $\chi^2$  检验分析 BIN1 表达与患者临床病理特征之间的关联, Kaplan-Meier 法分析 BIN1 表达与患者的无病生存期 (DFS) 和总生存期 (OS) 之间的关系。用 qPCR 和 WB 法检测 EOC 细胞 SKOV3、A2780 和人卵巢上皮细胞 IOSE80 中 BIN1 mRNA 和蛋白的表达水平。利用基因转染技术将 BIN1 质粒 CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin-BIN1 和空载体质粒 CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin 分别转染到 A2780 细胞以构建过表达 BIN1 细胞及其对照, 用 qPCR 和 WB 法分别检测转染细胞中 BIN1 mRNA 和蛋白的表达水平, CCK-8、划痕愈合和 Transwell 实验分别检测过表达 BIN1 对 A2780 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**结果:** EOC 组织中 BIN1 阳性表达率显著低于正常卵巢组织 ( $P < 0.01$ )。BIN1 表达与 EOC 患者较晚的术后病理分期、较差的组织学分级、淋巴结转移及腹膜转移存在正向关联 (均  $P < 0.05$ ); BIN1 低表达组患者的 DFS 和 OS 均短于 BIN1 高表达组患者 (均  $P < 0.05$ )。SKOV3 和 A2780 细胞中 BIN1 mRNA 和蛋白的表达水平均显著低于 IOSE80 细胞 (均  $P < 0.01$ ); 过表达 BIN1 显著抑制 A2780 细胞的增殖、迁移和侵袭 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:** BIN1 在 EOC 组织和细胞中呈低表达状态, 与患者的不良预后有关; 过表达 BIN1 可降低 EOC 细胞 A2780 的增殖、迁移和侵袭能力。

**[关键词]** 桥接整合因子 1; 上皮性卵巢癌; A2780 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

**[中图分类号]** R737.31; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0043-07

## Expression and clinical significance of bridging intergrator 1 in epithelial ovarian cancer tissues and cells

LYU Wei<sup>1</sup>, JIA Yunlong<sup>1</sup>, WANG Jiali<sup>1</sup>, LIU Tianxu<sup>1</sup>, DUAN Yuqing<sup>1</sup>, LIU Lihua<sup>1,2,3</sup> (1. Department of Tumor Immunotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei, China; 2. Hebei Cancer Institute, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 3. International Cooperation Laboratory of Stem Cell Research, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of bridging intergrator 1 (BIN1) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues, and to explore its effect on the proliferation, migration and invasion of ovarian cancer A2780 cells. **Methods:** The tumor tissues of 67 patients with EOC who underwent tumor resection in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from July 2017 to January 2018 were collected. Ovarian tissues resected from 30 non-tumor patients with other gynecological diseases during the same period were collected as normal controls. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of BIN1 in EOC tissues and non-tumor ovarian tissues.  $\chi^2$  test was used to analyze the correlation between the expression of BIN1 and various clinicopathological factors of EOC patients. Kaplan-Meier method was used to analyze the correlation between the expression of BIN1 and disease-free survival (DFS) or overall survival (OS) of patients. The mRNA and protein expression levels of BIN1 in EOC cells (SKOV3 and A2780) and human ovarian epithelial IOSE80 cells were detected by qPCR and WB. The BIN1 plasmid CMV-MCS-GFP-SV40-neomycin-BIN1 and the empty plasmid CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin were respectively transfected into A2780 cells to construct BIN1 overexpressed cells and its control. The mRNA and protein expression levels of BIN1 in transfected cells were detected by qPCR and WB, respectively. The effects of BIN1 overexpression on the proliferation, migration and invasion of A2780 cells were detected by CCK-8 test, wound-healing assay and Transwell test, respectively. **Results:** The positive expression rate of BIN1 in EOC

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 81871894, No. 91942314); 河北省自然科学基金资助项目 (No. H2018206318, No. H2020206236, No. H2020206309); 河北省政府资助省级临床医学优秀人才项目 (No. 2019139)

**[作者简介]** 吕微 (1986—), 女, 博士生, 主治医师, 主要从事肿瘤分子生物学和临床治疗研究, E-mail: lvwei0326@foxmail.com

**[通信作者]** 刘丽华, E-mail: cdlihua@aliyun.com

tissues was significantly lower than that in normal ovarian tissues ( $P < 0.01$ ). Low BIN1 expression was positively related with advanced postoperative pathological stage, worse histological grade, lymph node metastasis and peritoneal metastasis in patients with EOC (all  $P < 0.05$ ). The DFS and OS of the patients in the low BIN1 expression group were shorter than those in the high BIN1 expression group (all  $P < 0.05$ ). The mRNA and protein expression levels of BIN1 in SKOV3 and A2780 cells were significantly lower than those in IOSE80 cells (all  $P < 0.01$ ). Overexpression of BIN1 significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of A2780 cells ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** BIN1 is lowly expressed in EOC tissues and cells, and its low expression is related to the poor prognosis of EOC patients. Overexpression of BIN1 can inhibit the proliferation, migration and invasion ability of ovarian cancer A2780 cells.

**[Key words]** bridging intergrator 1 (BIN1); epithelial ovarian cancer (EOC); A2780 cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(1): 43-49. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.007]

卵巢癌在全球妇科恶性肿瘤中发病率居第三位,病死率居第一位,最常见的病理类型是上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)<sup>[1-4]</sup>。约80%的EOC患者确诊时已为晚期(III/IV期),患者5年生存率仅30%<sup>[5-7]</sup>。目前,参与EOC发生发展的分子机制仍不明确,制约着新型药物的研发及新治疗策略的确立。桥接整合因子1(bridging intergrator 1, BIN1)是一种与MYC相互作用的接头蛋白,具有抑瘤作用,在多种类型肿瘤中低表达<sup>[8-11]</sup>。本课题组前期研究结果<sup>[12-17]</sup>表明,BIN1可以通过NF- $\kappa$ B途径降低非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的侵袭与迁移能力,通过AKT-mTOR通路诱导NSCLC细胞周期阻滞,还可以抑制PD-L1介导的肿瘤免疫逃逸;BIN1通过诱导细胞周期阻滞而抑制食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)细胞的增殖。然而,目前尚少见BIN1在EOC中的研究报道。本研究检测BIN1在EOC组织中的表达,明确其表达与EOC患者临床病理特征和预后的关联,并观察过表达BIN1对卵巢癌A2780细胞增殖、侵袭和迁移的影响,旨在为阐明BIN1在EOC发生发展中的作用及其机制提供实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2017年7月至2018年1月河北医科大学第四医院手术切除的67例EOC患者的肿瘤组织,所有肿瘤组织均经2名以上病理医师确诊为EOC。患者年龄22~70岁。术后病理分期:I+II期20例,III+IV期47例;组织学分级:中、高分化25例,低分化42例;淋巴结转移:43例有淋巴结转移,24例无淋巴结转移;腹膜转移:27例有腹膜转移,40例无腹膜转移。同期收集了因其他妇科疾病而手术切除的30例非肿瘤卵巢组织作为对照组。所有组织离体后迅速置于液氮中,-80℃保存。患者术前均被告知并签署知情同意书。本研究方案征得所在医院医学伦理委员会的批准。

### 1.2 细胞系及主要试剂

人EOC细胞A2780、SKOV3和人卵巢上皮细胞IOSE80均购自中国科学院细胞库。胎牛血清购自美国Gemini公司,DMEM培养基及胰蛋白酶购自美国Gibco公司,TRIzol、逆转录试剂和SYBR Green实时荧光定量PCR试剂均购自美国Thermo Fisher公司,转染试剂Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司,Transwell小室购自美国康宁公司,CCK-8试剂盒购自北京索莱宝公司,引物由上海生物工程有限公司合成,质粒提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司,真核表达重组质粒CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin-BIN1和空载体质粒CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin均购自上海吉凯基因科技有限公司,ECL化学发光试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,鼠抗人BIN1单克隆抗体购自Merck Millipore公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的兔抗鼠二抗购自美国Abcam公司。

### 1.3 细胞培养、转染与分组

SKOV3、A2780细胞和IOSE80细胞均在含1%双抗和10%胎牛血清的DMEM完全培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。选取生长状况良好的对数生长期细胞,按照转染试剂Lipofectamine 2000说明书的步骤,将BIN1过表达质粒CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin-BIN1(CMV-BIN1)和空载体质粒CMV-MCS-GFP-SV40-Neomycin(CMV-NC)转染至A2780细胞。实验分组:空白对照组(NC组)、BIN1过表达组(CMV-BIN1组)和空载体质粒组(CMV-NC组)。培养6~8h后,更换成完全培养基继续培养48h,进行后续实验。

### 1.4 免疫组织化学染色法检测EOC组织及非肿瘤卵巢组织中BIN1阳性表达率

将石蜡切片常规脱蜡水化,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>封闭内源性过氧化物酶,加入BIN1(1:200)抗体4℃过夜。次日,加入二抗工作液和辣根酶标记链霉卵白素工作液,DAB显色,复染,脱水,封片。每个标本均随机选择5个视野( $\times 200$ )计算:(1)阳性细胞百分率计分: $< 25\%$

为0分, 25%~<50%为1分, 50%~<75%为2分, ≥75%为3分; (2) 按照阳性细胞染色程度计分: 无显色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。将上述2项得分相加, 0分为“-”, 1~2分为“+”, 3~4分为“++”, 5~6分为“+++”, 将“++”和“+++”判定为阳性表达, 将“-”和“+”判定为阴性表达。

### 1.5 qPCR法检测EOC细胞中BIN1 mRNA的表达水平

用TRIzol提取EOC细胞的总RNA。将RNA浓度稀释至500 ng/mL, 进行逆转录, 将获得的cDNA作为模板扩增BIN1及内参。引物序列: BIN1上游为5'-CAAGTCCCCATCTCAGCCAG-3', 下游为5'-GGATCA CCAGCACCACATCA-3'; GAPDH上游为5'-GTCACC TTCACCGTTCCAGTTTT-3', 下游为5'-CTTAGT TGCGTTACACCCTTTCTT-3'。PCR反应条件: 95 °C 10 min; 95 °C 15 s, 59 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共35个循环。根据每孔荧光信号达到阈值时经历的循环数作为Ct值, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算BIN1 mRNA的相对表达量。

### 1.6 WB法检测EOC细胞中BIN1蛋白的表达水平

取A2780、SKOV3细胞及IOSE80细胞分别加入细胞裂解液及蛋白酶抑制剂, 提取总蛋白。BCA法定量蛋白后, 进行SDS-PAGE分离蛋白, 以湿转法将分离的蛋白质转至PVDF膜, 在5%脱脂牛奶中在室温下封闭60 min。加入抗BIN1(1:2 000)、抗GAPDH(1:2 500)抗体, 4 °C过夜。TBST清洗膜3次(15 min/次), 加入HRP标记的兔抗鼠二抗(1:1 000), 室温处理60 min; TBST清洗膜后滴加ECL发光液显影, 以GAPDH为内参, 用ImageJ软件分析蛋白条带的灰度值, 并计算BIN1蛋白的相对表达量。

### 1.7 CCK-8法检测过表达BIN1对A2780细胞增殖的影响

将各组A2780细胞消化后按照每孔 $1 \times 10^3$ 个细胞接种于96孔板中, 将培养板放入培养箱中培养24、48、72、96 h后, 向每孔加入10 μL CCK-8试剂, 4 h后上酶标仪检测每孔波长450 nm处的光密度(D)值, 并绘制细胞增殖曲线。

### 1.8 划痕愈合实验检测过表达BIN1对A2780细胞迁移能力的影响

将各组A2780细胞接种于6孔板( $5 \times 10^5$ /孔), 在培养板背面画5条平行线作为标记, 24 h后用200 μL无菌移液器吸头在细胞层中划2条垂直于背面平行线的直线, 用PBS洗3次, 加入2 mL无血清培养基继续培养, 于0、24 h在倒置显微镜下观察测量细胞向划痕区域的迁移距离并拍照。

### 1.9 Transwell实验检测过表达BIN1对A2780细胞侵

### 袭能力的影响

将各组A2780细胞按照每孔 $2 \times 10^5$ 个细胞加入预铺人工基膜的Transwell小室的上室, 下室加入700 μL含10% FBS的DMEM培养基。培养24 h后取出小室, 经过PBS冲洗后, 用棉签将上室中残存的细胞擦去, 用4%多聚甲醛固定20 min, PBS清洗3次后, 用0.1%结晶紫染色15 min, PBS冲洗后风干, 在高倍显微镜( $\times 200$ )下拍照并随机选取10个视野计数侵袭细胞。

### 1.10 统计学处理

以上主要实验均独立重复3次。采用SPSS 22.0统计软件对实验数据进行分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间数据比较采取 $t$ 检验,  $\chi^2$ 检验分析BIN1表达与临床病理特征的关系, Kaplan-Meier法分析BIN1表达与患者无病生存(DFS)和总生存(OS)的关系, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BIN1在EOC组织中呈低表达

免疫组织化学染色结果(图1)显示, BIN1表达定位在细胞核中。EOC组织中BIN1阳性表达率明显低于非肿瘤卵巢组织[32.84% (22/67) vs 80.00% (24/30),  $\chi^2 = 15.105$ ,  $P < 0.01$ ]。

### 2.2 BIN1表达与EOC患者临床病理特征的关系

$\chi^2$ 检验分析BIN1表达与EOC患者临床病理特征的关系, 结果(表1)发现, BIN1低表达与EOC患者较晚的术后病理分期、较差的组织学分级、淋巴结转移和腹膜转移存在正向关联(均 $P < 0.05$ ), 而与年龄无关联( $P > 0.05$ )。

### 2.3 BIN1表达与EOC患者预后的关系

中位随访时间为39个月, 随访终止时间点为2021年4月30日。在随访期间, 获访患者中有26例死亡。Kaplan-Meier生存分析结果(图2)显示, BIN1低表达患者的DFS和OS均显著短于BIN1高表达患者(均 $P < 0.05$ )。

### 2.4 EOC细胞中BIN1 mRNA和蛋白均低表达

qPCR法检测结果(图3A)显示, EOC细胞SKOV3和A2780中BIN1 mRNA表达水平均显著低于正常卵巢上皮细胞IOSE80(均 $P < 0.01$ )。WB实验结果(图3B)显示, SKOV3和A2780细胞中BIN1蛋白表达水平均显著低于IOSE80细胞(均 $P < 0.01$ )。结果提示, EOC细胞中BIN1 mRNA和蛋白均呈低表达。相较于SKOV3细胞, A2780细胞中BIN1 mRNA和蛋白的表达水平更低(均 $P < 0.05$ ), 因此后续实验选用A2780细胞。

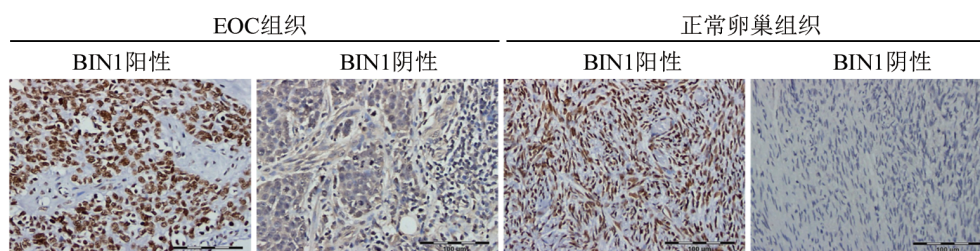


图1 EOC组织及非肿瘤卵巢组织中BIN1的表达(免疫组织化学染色, ×200)

表1 EOC组织中BIN1表达水平及其与患者临床病理特征的关系[n (%)]

临床病理特征	N	BIN1 高表达	BIN1 低表达	$\chi^2$	P
年龄(岁)					
≤60	43	13(30.2)	30(69.8)	0.369	0.544
>60	24	9(37.5)	15(62.5)		
FIGO分期					
I~II	20	14(70.0)	6(30.0)	17.855	<0.001
III~IV	47	8(17.0)	39(83.0)		
分化程度					
好+中	25	16(64.0)	9(36.0)	17.562	<0.001
差	42	6(14.3)	36(85.7)		
淋巴结转移					
有	43	10(23.3)	33(76.7)	4.995	0.025
无	24	12(50.0)	12(50.0)		
腹膜转移					
有	27	5(18.5)	22(81.5)	4.203	0.040
无	40	17(42.5)	23(57.5)		

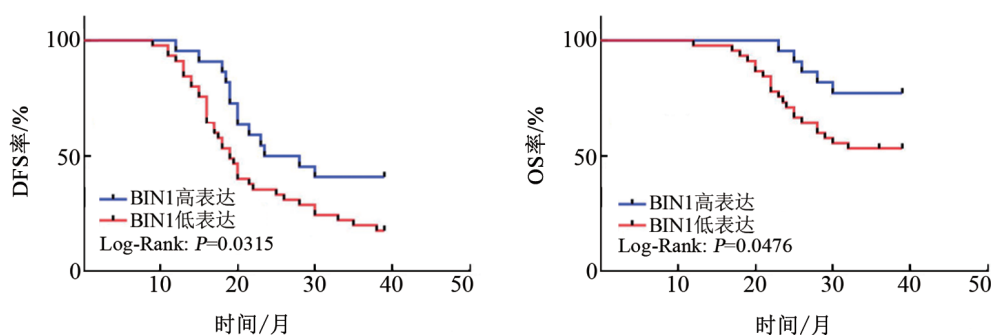
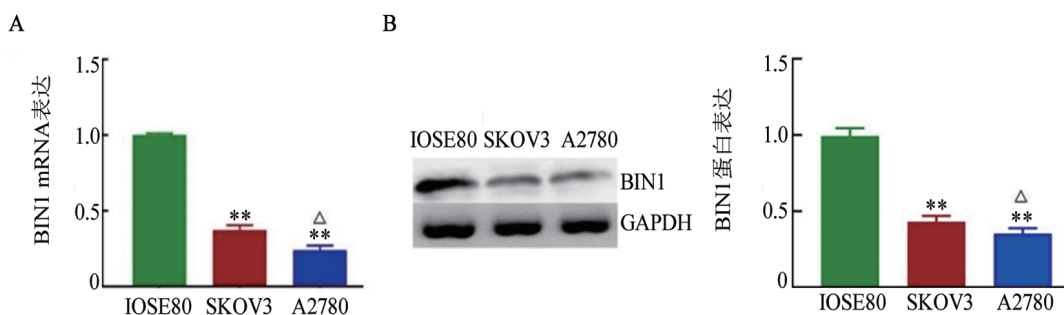


图2 Kaplan-Meier法分析BIN1表达对EOC患者DFS和OS的影响



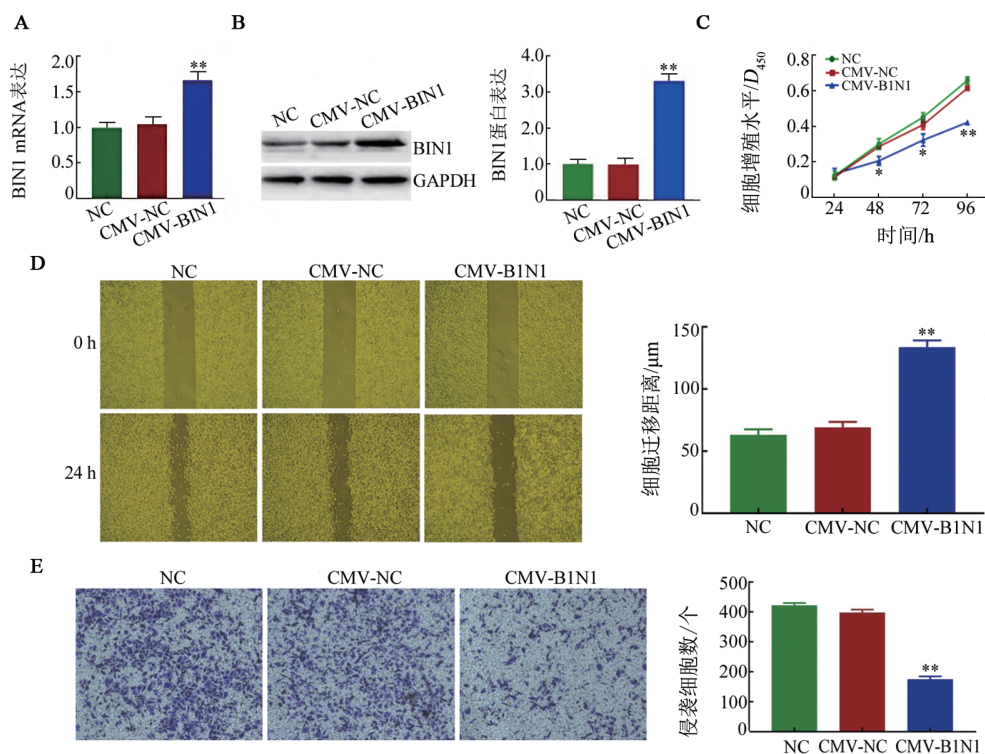
与IOSE80细胞比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与SKOV3细胞比较, ^ $P < 0.05$

图3 不同EOC细胞中BIN1 mRNA(A)和蛋白(B)的表达

### 2.5 过表达BIN1显著抑制A2780细胞的增殖、迁移及侵袭能力

转染BIN1后,qPCR和WB法检测结果(图4A、B)显示,与NC组和CMV-BIN1组相比,CMV-BIN1组A2780细胞中BIN1 mRNA和蛋白的表达水平均显著升高(均 $P<0.01$ )。结果提示,成功建立BIN1过表达的A2780细胞系。过表达BIN1后,CCK-8法实

验结果(图4C)显示,在48、72和96 h时A2780细胞的增殖能力显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );划痕愈合实验结果(图4D)显示,A2780细胞的迁移能力显著降低( $P<0.01$ );Transwell实验结果(图4E)显示,A2780细胞的侵袭能力显著降低( $P<0.01$ )。实验结果表明,过表达BIN1可显著抑制卵巢癌A2780细胞的增殖、迁移和侵袭。



与NC或CMV-NC组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

A: qPCR检测BIN1 mRNA的表达;B: WB法检测BIN1蛋白的表达;C: CCK-8法检测细胞增殖;

D:划痕愈合实验检测细胞的迁移( $\times 40$ );E: Transwell实验检测细胞的侵袭( $\times 200$ )

图4 过表达BIN1对A2780细胞增殖、迁移和侵袭的影响

### 3 讨论

EOC是国内外发病率和病死率较高的妇科恶性肿瘤之一,其侵袭性强、易复发和转移是预后不佳的主要原因;缺乏有效的治疗靶点也是临床治疗过程中制约EOC患者预后改善的主要瓶颈之一。因此,亟须深入研究EOC进展过程中的相关分子机制,为寻找其新的治疗靶点提供依据。

肿瘤细胞的无限增殖、侵袭和转移能力是肿瘤致死的主要原因。BIN1是机体中具有抑癌作用的配体蛋白,已被证实多种类型肿瘤中表达缺失。BIN1基因缺失可加速诱导RAS介导的小鼠恶性肿瘤的形成,且用Cre-Lox技术敲除BIN1基因,18~20个月后50%的小鼠自发性地发生肺癌,10%的小鼠自发性地发生肝癌<sup>[18]</sup>。ZHOU等<sup>[19]</sup>研究发现,在结直

肠癌中BIN1蛋白水平受miR-744的负向调控,且BIN1过表达可以抑制miR-744诱导的奥沙利铂耐药,提示miR-744可能通过抑制结直肠癌细胞中BIN1表达而诱导奥沙利铂的耐药。HU等<sup>[20]</sup>研究结果证实,在肝癌中BIN1基因异常剪接可导致其丧失抑癌功能,而HX9-NONO-SFPQ复合物是导致BIN1异常剪接的关键调节因子。研究结果<sup>[21]</sup>表明,在BIN1缺失的肿瘤细胞中,E2F1激活ATM从而导致顺铂耐药。多项研究结果<sup>[8-9,22]</sup>显示,BIN1可以通过直接与c-MYC结合逆转c-MYC介导的恶性转化,从而抑制肿瘤细胞的增殖能力。MULLER等<sup>[23]</sup>通过皮肤癌模型发现,BIN1缺失可以通过影响STAT1和NF- $\kappa$ B通路促进IDO表达,肿瘤浸润淋巴细胞的数量显著减少,进而诱导肿瘤免疫逃逸。本课题组在前期的研究<sup>[15,24-26]</sup>中发现,BIN1在ESCC及NSCLC中呈

低表达,且其低表达与肿瘤的临床分期、淋巴结转移、远处转移和OS呈负相关关系。进一步研究BIN1在肿瘤细胞中的功能,结果发现BIN1缺失能够提高肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

鉴于目前BIN1在EOC中的表达及其生物学功能尚未明了,本研究着重探讨了BIN1对EOC的影响。首先,通过免疫组织化学染色法检测EOC组织和非肿瘤卵巢组织中BIN1表达水平,结果发现EOC组织中BIN1的表达水平显著低于非肿瘤卵巢组织,提示BIN1在EOC发生发展中可能发挥抑癌作用。为明确BIN1在EOC中的临床意义,本研究进一步对BIN1表达与EOC患者临床病理特征的关系进行分析,结果发现BIN1低表达与患者较晚的术后病理分期、较差的组织学分级、淋巴结转移及腹膜转移有关;Kaplan-Meier生存分析结果表明,BIN1高表达EOC患者的术后DFS和OS显著长于BIN1低表达患者,提示BIN1低表达可独立作为EOC患者不良预后的生物标志物。

为了进一步研究BIN1在EOC中的生物学功能,本研究针对BIN1在EOC中的抑癌作用开展体外实验,结果表明,过表达BIN1能够显著降低EOC A2780细胞的增殖、迁移和侵袭能力。由于EOC细胞的异常增殖、侵袭和转移是影响患者预后的重要因素,本研究结果提示,BIN1可能通过抑制EOC细胞的恶性生物学行为而改善患者的预后。但BIN1是通过何种具体的分子机制来发挥抑癌作用有待深入研究。

综上所述,BIN1在EOC组织和细胞中低表达,且与EOC患者的多个临床病理特征有关。过表达BIN1能够显著抑制EOC细胞A2780的增殖、迁移和侵袭,说明BIN1在EOC的恶性进展过程中发挥了抑癌作用。本课题组后续将继续深入研究BIN1在EOC中发挥抑癌作用的具体机制,为寻找EOC的治疗靶点提供理论依据。

## [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] NATANZON Y, GOODE E L, CUNNINGHAM J M. Epigenetics in ovarian cancer[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 160-169[2021-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976557/>. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.08.003.
- [3] HENDERSON J T, WEBBER E M, SAWAYA G F. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 319(6): 595-606. DOI:10.1001/jama.2017.21421.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21442.
- [5] CANNISTRA S A, PUJADE-LAURINE E. Progress and promise in treating gynecologic cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(27): 2383-2385. DOI:10.1200/JCO.19.01097.
- [6] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304. DOI: 10.3322/caac.21559.
- [7] GOURLEY C, BOOKMAN M A. Evolving concepts in the management of newly diagnosed epithelial ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(27): 2386-2397. DOI:10.1200/JCO.19.00337.
- [8] ELLIOTT K, GE K, DU W, *et al.* The c-Myc-interacting adaptor protein Bin1 activates a caspase-independent cell death program[J]. *Oncogene*, 2000, 19(41): 4669-4684. DOI:10.1038/sj.onc.1203681.
- [9] ELLIOTT K, SAKAMURO D, BASU A, *et al.* BIN1 functionally interacts with Myc and inhibits cell proliferation via multiple mechanisms[J]. *Oncogene*, 1999, 18(24): 3564-3573. DOI:10.1038/sj.onc.1202670.
- [10] PYNDIAH S, SAKAMURO D. C-MYC, PARP1 and BIN1 as targets for therapy of cancer cell resistance[J]. *Med Sci (Paris)*, 2013, 29(2): 133-135. DOI:10.1051/medsci/2013292006.
- [11] GE K, DUHADAWAY J, SAKAMURO D, *et al.* Losses of the tumor suppressor BIN1 in breast carcinoma are frequent and reflect deficits in programmed cell death capacity[J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(3): 376-383. DOI:10.1002/(SICI)1097-0215(20000201)85:3:0.CO;2-1.
- [12] 王佳丽, 张翔宇, 邓佳, 等. BIN1基因通过NF- $\kappa$ B途径抑制非小细胞肺癌A549细胞的迁移和侵袭能力[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(4): 481-485. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.004.
- [13] 张翔宇, 邓佳, 王佳丽, 等. 桥接整合因子1通过AKT-mTOR通路诱导非小细胞肺癌H1975细胞周期阻滞[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2): 122-126. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.004.
- [14] WANG J, JIA Y, ZHAO S, *et al.* BIN1 reverses PD-L1-mediated immune escape by inactivating the c-MYC and EGFR/MAPK signaling pathways in non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(45): 6235-6243. DOI:10.1038/ncr.2017.217.
- [15] JIA Y L, WANG H Y, WANG Y, *et al.* Low expression of BIN1, along with high expression of IDO in tumor tissue and draining lymph nodes, are predictors of poor prognosis for esophageal squamous cell cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5): 1095-1106. DOI:10.1002/ijc.29481.
- [16] 王雪晓, 安入征, 张翔宇, 等. 食管鳞状细胞癌组织BIN1基因启动子甲基化状态及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(3): 382-386. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.015.
- [17] 刘天旭, 张翔宇, 邓佳, 等. 桥接整合因子1去甲基化诱导细胞周期阻滞抑制食管鳞状细胞癌EC109细胞增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(11): 1254-1259. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.11.002.
- [18] CHANG M Y, BOULDEN J, KATZ J B, *et al.* BIN1 ablation increases susceptibility to cancer during aging, particularly lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7605-7612. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-1100.
- [19] ZHOU Y, HE A, ZHANG L, *et al.* miR-744 mediates the oxaliplatin chemoresistance in colorectal cancer through inhibiting BIN1[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(2): 296-303. DOI: 10.4149/neo\_2019\_190508N411.

- [20] HU Z X, DONG L Q, LI S L, *et al.* Splicing regulator p54<sup>mb</sup>/non-POU domain-containing octamer-binding protein enhances carcinogenesis through oncogenic isoform switch of MYC box-dependent interacting protein 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 548-568. DOI:10.1002/hep.31062.
- [21] FOLK W P, KUMARI A, IWASAKI T, *et al.* Loss of the tumor suppressor BIN1 enables ATM Ser/Thr kinase activation by the nuclear protein E2F1 and renders cancer cells resistant to cisplatin [J/OL]. *J Biol Chem*, 2019, 294(14): 5700-5719[2021-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462522/>. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005699.
- [22] GE Y, SCHUSTER M B, PUNDIR S, *et al.* The splicing factor RBM25 controls MYC activity in acute myeloid leukemia[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 172[2021-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329799/>. DOI: 10.1038/s41467-018-08076-y.
- [23] MULLER A J, DUHADAWAY J B, DONOVER P S, *et al.* Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene BIN1, potentiates cancer chemotherapy[J]. *Nat Med*, 2005, 11(3): 312-319. DOI: 10.1038/nm1196.
- [24] WANG J L, LIU T X, WANG M J, *et al.* SRSF1-dependent alternative splicing attenuates BIN1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 946-953. DOI: 10.1002/jcb.29366.
- [25] ZHANG X Y, WANG J L, JIA Y L, *et al.* CDK5 neutralizes the tumor suppressing effect of BIN1 via mediating phosphorylation of c-MYC at Ser-62 site in NSCLC[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 226[2021-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720419/>. DOI:10.1186/s12935-019-0952-5.
- [26] ZHENG J B, WANG J L, JIA Y L, *et al.* microRNA-211 promotes proliferation, migration, and invasion ability of oral squamous cell carcinoma cells via targeting the bridging integrator 1 protein [J/OL]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4644-4653[2021-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585605/>. DOI: 10.1002/jcb.27753.

[收稿日期] 2021-08-04

[修回日期] 2021-10-15

[本文编辑] 党瑞山