

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.012

长链非编码 RNA HOXA11-AS 在胶质瘤中的表达及其临床意义的研究 *

宋 千¹ 庞宏刚² 祁 磊¹ 梁 晨¹ 王 拓¹ 王 伟¹ 郭世文^{1Δ}

(1 西安交通大学第一附属医院神经外科 陕西 西安 710061; 2 西安交通大学第一附属医院周围血管科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨长链非编码 RNA HOXA11-AS 在胶质瘤组织中的表达以及与胶质瘤患者临床预后的相关性。**方法:**首先,应用 RT-PCR 法检测人胶质瘤组织以及正常脑组织中 HOXA11-AS 的表达情况;其次,分析 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者临床病理学特征之间的关系;最后,探讨 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者预后之间的相关性。**结果:**RT-PCR 显示,较之于正常脑组织(1.00 ± 0.17),HOXA11-AS 在胶质瘤组织(3.89 ± 0.34)中的表达水平显著升高($P < 0.001$),且随着肿瘤学分级的增高,HOXA11-AS 的表达水平也随着升高(Grade I-II, 2.96 ± 0.21 vs. Grade III-IV, 4.83 ± 0.50 , $p = 0.003$)。x² 检验提示 HOXA11-AS 表达水平与胶质瘤患者的肿瘤学分级、KPS 评分以及患者的复发情况具有显著相关性,而与患者的年龄、性别、肿瘤大小等无相关性。Kaplan-Meier 分析患者生存率,结果显示,HOXA11-AS 低表达组患者的生存率明显高于 HOXA11-AS 高表达组患者,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。最后,我们的研究结果发现,HOXA11-AS 的高表达水平、肿瘤学分级的增高、KPS 评分 < 80 分均为影响胶质瘤患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**HOXA11-AS 与胶质瘤患者预后密切相关,且为预测患者预后的独立因素。

关键词:胶质瘤;长链非编码 RNA;HOXA11-AS

中图分类号:R739.41 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)21-4060-05

The Expression of Long Non-coding RNA HOXA11-AS and Its Clinical Significance in Glioma*

SONG Qian¹, PANG Hong-gang², QI Lei¹, LIANG Chen¹, WANG Tuo¹, WANG Wei¹, GUO Shi-wen^{1Δ}

(1 Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Peripheral Vascular, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression level of long non-coding RNA HOXA11-AS in glioma tissues and its correlation with clinical prognosis of glioma patients. **Methods:** First, we used RT-PCR to detect the expression level of HOXA11-AS in glioma tissues and normal brain tissues. Secondly, the relationship between HOXA11-AS expression and clinicopathological features of glioma patients was analyzed. Finally, we investigate the correlation between the expression level of HOXA11-AS and the prognosis of glioma patients. **Results:** The results from RT-PCR showed that the expression level of HOXA11-AS was significantly elevated in glioma tissues (3.89 ± 0.34), when compared to that in normal brain tissue (1.00 ± 0.17 , $P < 0.001$), and the expression level in glioma tissues was much higher in high-grade glioma than that in low-grade glioma (Grade I-II, 2.96 ± 0.21 vs. Grade III-IV, 4.83 ± 0.50 , $p = 0.003$). x² analysis revealed HOXA11-AS expression was closely related to tumor grade, KPS score and tumor recurrence, whereas, there was no relationship with age, sex and tumor size. In addition, Kaplan-meier analysis showed that the survival rate of patients in HOXA11-AS low expression group was much higher than that in HOXA11-AS high expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). Finally, our results showed that the high expression level of HOXA11-AS, the advance of tumor grade, and KPS < 80 were all independent risk factors affecting the prognosis of glioma patients ($P < 0.05$). **Conclusions:** HOXA11-AS is closely related to the prognosis of glioma patients and is an independent factor for predicting prognosis of patients.

Key words: Glioma; Long non-coding RNA; HOXA11-AS

Chinese Library Classification (CLC): R739.41 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4060-05

前言

胶质瘤是中枢神经系统恶性程度最高的原发性肿瘤,发生于神经外胚层,其生长迅速,侵袭性强,术后易复发,死亡率高,预

后差^[1,2]。现今,临床上胶质瘤的治疗手段包括手术切除以及术后同步放化疗,但治疗效果仍旧不理想,尤其是胶质母细胞瘤,其中位生存期仅为 9-12 个月^[3,4]。因此,寻找一种可靠的具有潜在特异性的诊断标记物以及治疗靶点,成为目前胶质瘤研究和

* 基金项目:陕西省自然科学基金面上项目(2015JM8398)

作者简介:宋千(1978-),医学博士,主治医师,主要研究方向:颅内恶性肿瘤的基础与临床研究,E-mail:fourcycle@126.com,电话:13289861731

Δ 通讯作者:郭世文(1962-),医学博士,主任医师,主要研究方向:胶质瘤的基础与临床研究,E-mail:gsw1962@126.com,电话:15809189939

(收稿日期:2018-03-28 接受日期:2018-04-23)

治疗的热点。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA^[5]。近年来,国内外大量的研究发现,lncRNA 可作为抑癌基因或促癌基因,在几乎所有类型的肿瘤(包括胶质瘤)的发生发展过程中均发挥着至关重要的调节作用^[6,7]。抑制或者过表达某一 lncRNA 的表达水平,可以调控肿瘤的增殖、迁移、侵袭、血管生成等诸多病理过程^[8]。最近有研究发现,lncRNA HOXA11-AS 作为致癌基因,通过调节 microRNA-214-3p/EZH2 轴促进胶质瘤细胞的生长和迁移^[9]。然而,HOXA11-AS 与胶质瘤患者临床预后是否具有相关性却没有报道,因此本课题组通过检测 HOXA11-AS 在胶质瘤组织中的表达情况,分析其与胶质瘤患者临床预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取 2010 年 6 月至 2012 年 11 月期间入住西安交通大学第一附属医院神经外科的胶质瘤患者 72 例,所有患者均为首次手术治疗,且术前未接受放化疗。手术切除的肿瘤组织以及术中切除的癌旁正常脑组织标本立刻储存在 -80℃ 液氮中,以备分离提取 RNA。根据 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准进行组织学分级:Grade I 级 13 例,Grade II 级 18 例,Grade III 级 22 例,Grade IV 级 19 例。本课题组患者出院后需持续随访 5 年,随访采取门诊复查或电话等方式,连续两次随访时间间隔少于 3 个月,随访截止日期为 2017 年 11 月。该研究获得西安交通大学第一附属医院伦理委员会同意,术前均签署知情同意书。

1.2 入选标准和排除标准

本研究中患者的入选标准为:(1) 病理诊断确诊为胶质瘤;(2) 所有患者均为首次手术治疗,且术前未接受放化疗;(3) 患者本人或家属签署知情同意书。排除标准为:(1) 病理诊断为胶质瘤以外的其他颅内肿瘤;(2) 随访资料不完整者。

1.3 胶质瘤组织和正常脑组织中 HOXA11-AS 的提取和检测

首先,从液氮中取出术后冻存的胶质瘤组织和正常脑组织标本,采用 Trizol 法(Invitrogen, CA, USA)提取该样本中的总 RNA。然后,采用紫外分光光度计测定样本在波长 260 nm 和 280 nm 处的吸光度比值,计算 OD 260/280,鉴定 RNA 的纯度。最后,应用 RT-PCR 法分别检测胶质瘤组织和正常脑组织标本中 HOXA11-AS 的表达情况。HOXA11-AS 引物正义链为:5'-TGCCAAGTTGTACTTACTACGTC-3', and 反义链为:5'-GTTGGAGGAGTAGGAGTATGTA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法对测得的数据进行相对定量分析,内参设置为 U6,所有实验至少重复 3 次。

1.4 统计学处理

应用 SPSS16.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)软件对所得数据进行统计分析。计量资料采用两组间的独立样本 t 检验,所得结果以均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用 χ^2 检验。患者的生存率的分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析各种临床病理特征对患者生存期长短的影响。 $P < 0.05$ 代表差异具有统计意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况

本研究根据入选和排除标准,共收入胶质瘤患者 72 例,其中男性 37 例,女性 35 例;年龄在 16 岁 -69 岁,平均年龄为 42 岁;根据 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准进行组织学分级:Grade I 级 13 例,Grade II 级 18 例,Grade III 级 22 例,Grade IV 级 19 例。

2.2 HOXA11-AS 的表达水平在胶质瘤组织中呈显著增高趋势

RT-PCR 法检测 HOXA11-AS 在胶质瘤组织和正常脑组织中的表达水平,结果显示:HOXA11-AS 在胶质瘤组织(3.89 ± 0.34)的表达水平显著高于正常脑组织(1.00 ± 0.17),差异具有统计学意义($P < 0.001$) (见图 1A)。与此同时,我们发现随着肿瘤学分级的升高,HOXA11-AS 的表达水平也随着升高,差异具有统计学意义 (Grade I-II, 2.96 ± 0.21 vs. Grade III-IV, 4.83 ± 0.50 , $P = 0.003$) (见图 1B)。

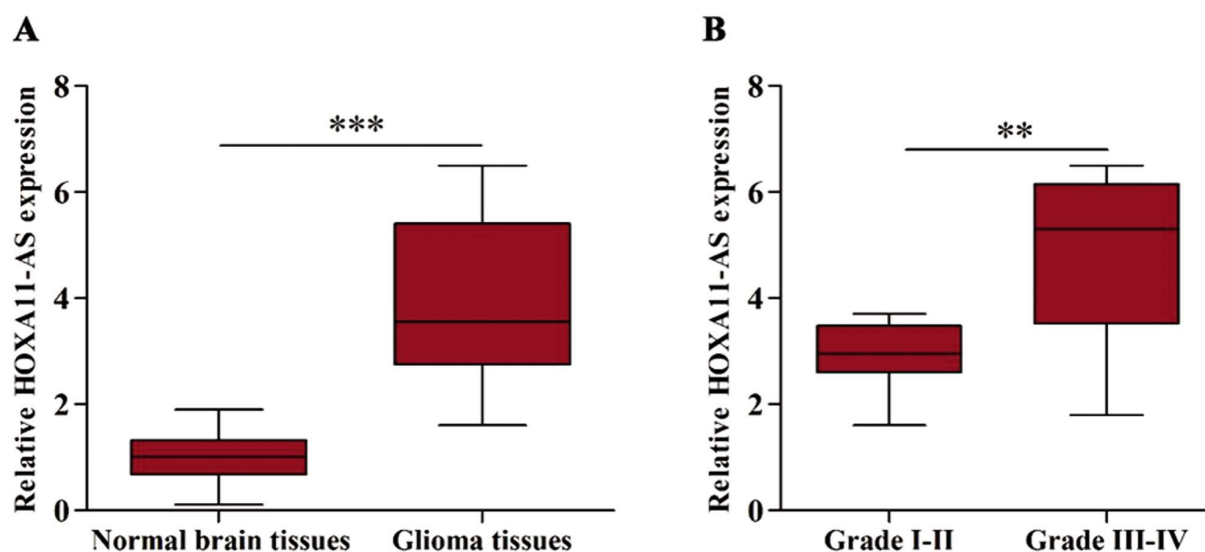


图 1 HOXA11-AS 在胶质瘤组织和正常脑组织中的表达(** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

Fig. 1 HOXA11-AS expression in and glioma tissues and normal brain tissues (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

2.3 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者临床病理特征的相关性

RT-PCR 法检测结果发现,HOXA11-AS 在肿瘤样本中的平均表达水平 (3.89 ± 0.34),39 例胶质瘤患者样本的 HOXA11-AS 表达水平高于平均水平,为高表达组;另外 33 例患者样本的 HOXA11-AS 表达水平低于平均水平,为低表达组。然

后,我们采用 χ^2 检验分析 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者临床病理特征的关系,结果显示:HOXA11-AS 的表达水平与肿瘤学分级、KPS 评分以及患者的复发情况具有显著相关性 ($P=0.006, <0.001, 0.001$),而与患者的年龄、性别、肿瘤大小等无关 ($P=0.751, 0.811, 0.844$),见表 1。

表 1 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者临床病理特征的相关性

Table 1 Correlation between the expression level of HOXA11-AS and clinicopathological characteristics in glioma patients

Characteristics	n	HOXA11-AS expression		x ²	P
		High (39)	Low (33)		
Age (years)					
< 50	32	18	14	0.101	0.751
≥ 50	40	21	19		
Gender					
Male	37	19	16	0.057	0.811
Female	35	18	17		
Tumor grade					
Grade I-II	31	11	20	7.654	0.006
Grade III-IV	41	28	13		
KPS (scores)					
≥ 80	35	10	25	17.972	<0.001
<80	37	29	8		
Tumor diameter (cm)					
< 4.5	34	18	16	0.039	0.844
≥ 4.5	38	21	17		
Tumor recurrence					
Yes	44	31	13	12.090	0.001
No	28	8	20		

KPS, Karnofsky performance score

2.4 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者预后之间的关系

应用 Kaplan-Meier 分析患者生存率,结果显示,HOXA11-AS 低表达组患者的生存率明显高于 HOXA11-AS 高表达组患者,差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。(图 2)。

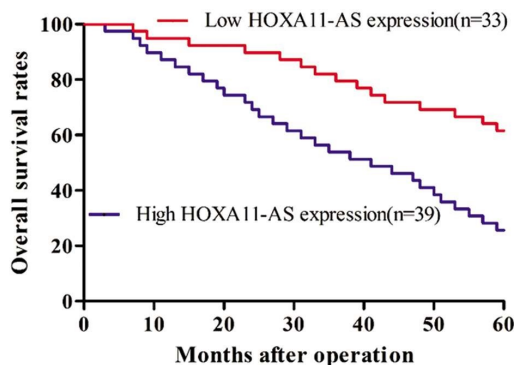


图 2 HOXA11-AS 高表达组和低表达组患者生存率的比较

Fig.2 Comparison of overall survival rate in glioma patients with high and low HOXA11-AS expression

为进一步研究 HOXA11-AS 是否为预测胶质瘤患者预后的独立因素,我们进行了单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型,结果显示:HOXA11-AS 的高表达水平、肿瘤学分级的增高、KPS 评分 <80 分均为影响胶质瘤患者预后的独立危险因素,见表 2。

3 讨论

近年来,国内外胶质瘤相关的基础和临床的研究越来越多地倾向于探索具有诊疗特性的生物学新靶点,并取得了一定的进展,有些研究成果已经应用的胶质瘤患者的临床诊疗中^[10]。在这些新发现的生物学新靶点中,lncRNA 成为科研工作者热门研究的对象。

lncRNA 是一类 200~100 000 核苷酸长度且无蛋白质编码功能的一类 RNA 分子,其种类、数量、功能都尚不明确。近年来,大量的研究发现,lncRNA 通过多种方式参与到细胞内多种生理和病理过程中,尤其是调控肿瘤的发生发展^[11,12]。例如,

表 2 胶质瘤患者不同临床病理变量和 HOXA11-AS 表达水平的单变量和多变量分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses of different clinicopathological variables and HOXA11-AS expression in glioma patients.

Characteristics	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age (<50 vs. ≥ 50 years)	0.692(0.308-1.533)	0.356	0.442 (0.182-1.213)	0.262
Gender (female vs. male)	0.647(0.292-1.502)	0.334	1.511 (0.701-3.427)	0.431
KPS (<80 vs. ≥ 80)	2.042(0.886-3.823)	0.022	2.355 (1.045-4.304)	0.013
Tumor grade (I-II vs. III-IV)	1.832(0.792-3.286)	0.031	2.264 (0.973-4.049)	0.016
Tumor diameter (≤ 4 vs. > 4 cm)	1.337(0.755-2.347)	0.287	1.194 (0.511-1.994)	0.576
Tumor recurrence (yes vs. no)	1.182(0.633-2.064)	0.551	0.912 (0.502-1.622)	0.658
HOXA11-AS expression(low vs. high)	2.221(1.307-4.121)	0.017	2.784(1.604-5.417)	0.008

KPS, Karnofsky performance score; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

lncRNA GAS5 作为促癌基因,通过调节 microRNA-301a 促进了食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时抑制了食管癌细胞的凋亡^[13]。lncRNA XLOC_000647 通过调节 NLRP3 的表达,抑制了胰腺癌的侵袭性,从而在胰腺癌的发生发展过程中发挥抑癌作用^[14]。与此同时,越来越多的研究报道,肿瘤中异常表达的 lncRNA 与患者的预后密切相关,可作为预测患者预后的独立危险因素。Chen 等报道高表达水平的 lncRNA Loc554202 是预测宫颈癌预后不良的独立危险因素^[15]。Lai 等发现表达异常降低的 lncRNA MLLT4-AS1 是一个预测胃癌患者预后不良的潜在的生物学标志物^[16]。HOXA11-AS 作为一种新发现的 lncRNA,被证实参与到多种肿瘤的病理进程。Richards EJ 等人的研究团队首次发现,HOXA11-AS 在人上皮性卵巢癌组织中的表达显著降低,在上皮性卵巢癌中发挥抑癌作用^[17]。另外有研究发现,HOXA11-AS 通过抑制 LATS1 基因的恶性转录,促进了肝癌细胞的恶性增殖,HOXA11-AS/PRC2/LATS1 之间的相互作用可为肝癌的治疗提供新的靶向^[18]。在胶质瘤的研究中,也有关于 HOXA11-AS 的报道。国内学者 Cui 等证实,HOXA11-AS 在胶质瘤组织中表达显著升高,抑制 HOXA11-AS 的表达可干扰胶质瘤细胞的增殖,促进肿瘤细胞的凋亡^[19]。然而,HOXA11-AS 与胶质瘤患者的临床预后的相关性却没有文献报道。因此,本课题组在前人研究的基础上,进行了该方面相关的研究。

本研究中,我们首先应用 RT-PCR 技术检测了胶质瘤组织中 HOXA11-AS 的表达情况。与之前的研究发现一样,我们的结果提示 HOXA11-AS 的表达水平在胶质瘤组织显著升高。与此同时,我们发现随着肿瘤学分级的升高,HOXA11-AS 的表达水平也随着升高。接下来,我们分析了 HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者临床病理特征的关系,结果显示:HOXA11-AS 的表达水平与肿瘤学分级、KPS 评分以及患者的复发情况具有显著相关性,而与患者的年龄、性别、肿瘤大小等无关。进一步,我们应用 Kaplan-Meier 分析患者生存率提示,HOXA11-AS 低表达组患者的生存率明显高于 HOXA11-AS 高表达组患者。最后,我们应用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型证实:HOXA11-AS 的高表达水平、肿瘤学分级的增高、KPS 评分 <80 分均为影响胶质瘤患者预后的独立危险因素。

综上所述,我们的研究成果证明了 HOXA11-AS 可作为预

测胶质瘤患者预后的独立危险因素,HOXA11-AS 有望成为临床上胶质瘤诊断和治疗的新靶点。下一步,我们课题组的主要研究方向将是探索 HOXA11-AS 在胶质瘤发生发展过程中的分子机制。

参考文献(References)

- [1] 张志文,张丰,李洁,等.成人胶质瘤诊断的分子遗传学研究进展[J].现代生物医学进展,2016, 12(16): 2363-2367
Zhang Zhi-wen, Zhang Feng, Li Jie, et al. Advances in molecular genetics of diagnosis of adult gliomas [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 12(16): 2363-2367
- [2] 陈正和, 陈忠平. 脑胶质瘤的治疗进展 [J]. 新医学, 2015, 07(46): 417-422
Chen Zheng-he, Chen Zhong-ping. Progress in the treatment of brain glioma[J]. New Medicine, 2015, 07(46): 417-422
- [3] 杨文涛,于喜贞,李正友,等.胶质瘤综合治疗方法研究进展[J].新乡医学院学报, 2016, 01(33):70-72
Yang Wen-tao, Yu Xi-zhen, Li Zheng-you, et al. Progress in comprehensive treatment of gliomas [J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2016, 01(33): 70-72
- [4] 郑立影,吕红,林赋桂,等.脑胶质瘤治疗策略及其研究进展[J].吉林医药学院学报, 2016, 01(37):50-53
Zheng Li-ying, Lv Hong, Lin Fu-gui, et al. Therapeutic strategy and research progress of glioma [J]. Journal of Jilin Medical College, 2016, 01(37): 50-53
- [5] 刘海柏,刘慧.长链非编码 RNA 功能的研究进展[J].长沙医学院学报, 2016, 02(14): 11-16
Liu Hai-bo, Liu Hui. Research progress of long non-coding RNA function [J]. Journal of Changsha Medical College, 2016, 02(14): 11-16
- [6] 密玉帅,岑刚,张威浩,等.长链非编码 RNA 在胃癌中的研究进展[J].现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2548-2551
Mi Yu-shuai, Cen Gang, Zhang Wei-hao, et al. Research progress of long non-coding RNA in gastric cancer [J]. Advances in modern Biomedical sciences, 2016, 16(13): 2548-2551
- [7] 梁亚雪,唐圣松.长链非编码 RNA 调控肿瘤细胞凋亡的研究进展[J].临床与病理杂志, 2016, 05(36): 675-680
Liang Ya-xue, Tang Sheng-song. Advances in the regulation of tumor cell apoptosis by long non-coding RNA [J]. Journal of Clinical and

- Pathological, 2016, 05(36): 675-680
- [8] 刘子豪,杨同昕,徐志鹏,等.长链非编码 RNA BANCR 在食管鳞癌中的表达及对细胞增殖和侵袭能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 24(16): 4622-4627
- Liu Zi-hao, Yang Tong-xin, Xu Zhi-peng, et al. Expression of long non-coding RNA banr in esophageal squamous cell carcinoma and its effect on cell proliferation and invasiveness [J]. Advances in modern Biomedical sciences, 2016, 24(16): 4622-4627
- [9] Xu C, He T, Li Z, et al. Regulation of HOXA11-AS/miR-214-3p/EZH2 axis on the growth, migration and invasion of glioma cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1504-1513
- [10] 袁凡恩,陈谦学.胶质瘤干细胞的研究进展[J].中国临床神经外科杂志, 2016, 08(21): 508-511
- Yuan Fan-en, Chen Lian-xue. Research progress of glioma stem cells [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2016, 08(21): 508-511
- [11] 高梦如,魏小丽,顾康生.长链非编码 RNA 在肿瘤耐药中的作用[J].中国药理学通报, 2017, 12(33): 1641-1645
- Gao Meng-ru, Wei Xiao-li, Gu Kang-sheng. The role of long non-coding RNA in drug resistance of cancer[J]. China Pharmacology Bulletin, 2017, 12(33): 1641-1645
- [12] 高逸冰,程文,高建平.长链非编码 RNA 与肿瘤的研究进展[J].中国老年学杂志, 2015, 07(35):1986-1989
- Gao Yi-bing, Cheng Wen, Gao Jian-ping. Research progress of long non-coding RNA and tumor [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 07(35): 1986-1989
- [13] Li W, Zhao W, Lu Z, et al. Long non-coding RNA GAS5 promotes proliferation, migration and invasion by regulation of miR-301a in esophageal cancer[J]. Oncol Res, 2018[Epub ahead of print]
- [14] Hu H, Wang Y, Ding X, et al. Long non-coding RNA XLOC_000647 suppresses progression of pancreatic cancer and decreases epithelial-mesenchymal transition-induced cell invasion by down-regulating NLRP3[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 18
- [15] Chen J, Zhu J. Elevated Expression Levels of Long Non-Coding RNA, Loc554202, Are Predictive of Poor Prognosis in Cervical Cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 243(3): 165-172
- [16] Lai Y, Xu P, Liu J, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA MLLT4 antisense RNA 1 is a potential biomarker and an indicator of a poor prognosis for gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 2629-2634
- [17] Richards E J, Permuth-Wey J, Li Y, et al. A functional variant in HOXA11-AS, a novel long non-coding RNA, inhibits the oncogenic phenotype of epithelial ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34745-34757
- [18] Yu J, Hong J F, Kang J, et al. Promotion of LncRNA HOXA11-AS on the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating the expression of LATS1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15): 3402-3411
- [19] Cui Y, Yi L, Zhao J Z, et al. Long Noncoding RNA HOXA11-AS Functions as miRNA Sponge to Promote the Glioma Tumorigenesis Through Targeting miR-140-5p [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(10): 822-828
- (上接第 4094 页)
- [15] Liu K, Hou Y, Liu Y, et al. LncRNA SNHG15 contributes to proliferation, invasion and autophagy in osteosarcoma cells by sponging miR-141[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 46
- [16] Naujokat H, Gü lses A, Wiltfang J, et al. Effects of degradable osteosynthesis plates of MgYREZr alloy on cell function of human osteoblasts, fibroblasts and osteosarcoma cells [J]. J Mater Sci Mater Med, 2017, 28(8): 126
- [17] Lee YH, Yang HW, Yang LC, et al. DHFR and MDR1 upregulation is associated with chemoresistance in osteosarcoma stem-like cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 171-179
- [18] Kubo T, Furuta T, Johan MP, et al. Value of diffusion-weighted imaging for evaluating chemotherapy response in osteosarcoma: A meta-analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7(1): 88-92
- [19] Li GL, Wu YX, Li YM, et al. High expression of long non-coding RNA XIST in osteosarcoma is associated with cell proliferation and poor prognosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12): 2829-2834
- [20] Sahin Y, Altan Z, Arman K, et al. Inhibition of miR-664a interferes with the migration of osteosarcoma cells via modulation of MEG3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(3): 1100-1105
- [21] Gieger TL, Nettifee-Osborne J, Hallman B, et al. The impact of carboplatin and toceranib phosphate on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and survival in canine osteosarcoma [J]. Can J Vet Res, 2017, 81(3): 199-205
- [22] Pridgeon MG, Grohar PJ, Steensma MR, et al. Wnt Signaling in Ewing Sarcoma, Osteosarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(4): 239-246
- [23] Liu Y, Zhang F, Zhang Z, et al. High expression levels of Cyr61 and VEGF are associated with poor prognosis in osteosarcoma [J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(8): 895-899
- [24] Aznab M, Hematti M. Evaluation of clinical process in osteosarcoma patients treated with chemotherapy including cisplatin, adriamycin, ifosfamide, and etoposide and determination of the treatment sequels in a long-term 11-year follow-up [J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(2): 291-296
- [25] Lu YC, Chou CT, Liang WZ, et al. Effect of Methoxsalen on Ca²⁺ Homeostasis and Viability in Human Osteosarcoma Cells [J]. Chin J Physiol, 2017, 60(3): 174-182