

急性胰腺炎患者血清葡萄糖调节蛋白 78、 miR-181-5p 的表达及意义

郑洲¹, 付桥²

(湖北省武汉市第三医院, 1. 急诊科, 2. 泌尿外科, 湖北 武汉, 430014)

摘要: **目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、miR-181-5p 的表达水平及其临床意义。**方法** 选取 141 例 AP 患者作为研究对象, 依据 AP 严重程度分为轻症组 86 例和重症组 55 例。另选取同期体检的健康人员 100 例纳入对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测受试者血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平。采用 Pearson 相关分析法分析血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平对重症 AP 的预测价值。**结果** 对照组、轻症组、重症组的血清 miR-181-5p 表达水平依次升高, GRP78 mRNA 表达水平依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-181-5p 与 GRP78 mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.665, P < 0.05$)。miR-181-5p 表达水平偏高、GRP78 mRNA 表达水平偏低是重症 AP 的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 miR-181-5p 预测重症 AP 的曲线下面积(AUC)为 0.836, 血清 GRP78 mRNA 预测重症 AP 的 AUC 为 0.741, 二者联合预测重症 AP 的 AUC 为 0.861。**结论** AP 患者血清 miR-181-5p 表达水平升高, GRP78 mRNA 表达水平降低。miR-181-5p、GRP78 与 AP 严重程度有关, 对重症 AP 具有一定预测价值, 可作为重症 AP 的潜在预测标志物。

关键词: 急性胰腺炎; 葡萄糖调节蛋白 78; 热休克蛋白家族 A 成员 5; miR-181-5p; 预测效能

中图分类号: R 657.51; R 446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)23-077-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20212089

Expression and clinical significance of glucose regulatory protein 78 and miR-181-5p in peripheral blood of patients with acute pancreatitis

ZHENG Zhou¹, FU Qiao²

(1. Emergency Department, 2. Department of Urology Surgery, Wuhan Third Hospital
of Hubei Province, Wuhan, Hubei, 430014)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of peripheral blood glucose regulatory protein 78 (GRP78) and miR-181-5p in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 141 AP patients were selected as research objects. According to the severity of AP, they were divided into mild group (86 cases) and severe group (55 cases). A total of 100 healthy people who underwent physical examinations in our hospital during the same period were selected as control group. Real-time fluorescent quantitative PCR method was used to detect the expression levels of serum miR-181-5p and GRP78 mRNA in subjects. Pearson method was used to analyze the correlation between serum miR-181-5p and GRP78 mRNA expression level. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum miR-181-5p and GRP78 mRNA expression levels for severe AP. **Results** The expression levels of serum miR-181-5p in the control group, the mild group, and the severe group increased sequentially, and their expression levels of GRP78 mRNA decreased ($P < 0.05$). The expression level of miR-181-5p was negatively correlated with GRP78 mRNA ($r = -0.665, P < 0.05$). Higher level of miR-181-5p and lower level of GRP78 mRNA were risk factors affecting severe AP ($P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) was 0.836 predicting severe AP by serum miR-181-5p, was 0.741 by serum GRP78 mRNA, and was 0.861 by combined detection. **Conclusion** The miR-181-5p expression level in serum increases and the GRP78 mRNA expression level decreases in AP patients, they

are both related to the severity of AP. They have a certain predictive value for severe AP and may be used as potential predictive markers.

Key words: acute pancreatitis; glucose regulatory protein 78; heat shock protein family A member 5; miR-181-5p; prediction efficacy

急性胰腺炎(AP)是胰腺的一种炎症性疾病,80%患者病情轻微,无严重并发症,总体病死率为5%,但重症AP患者的病死率可高达30%^[1]。miRNA是一种高度保守的非编码RNA,包含18~24个核苷酸,通过抑制mRNA的翻译或促进mRNA的降解而成为基因表达的负调节因子^[2]。自噬在AP的发病中起着非常重要的作用,可导致胰腺腺泡细胞中胰蛋白酶原激活并引起炎症反应的发生和加剧^[3]。葡萄糖调节蛋白78(GRP78)也称为热休克蛋白家族A成员5(HSPA5),属于HSP70家族,是一种内质网应激相关蛋白,对细胞有保护作用^[4]。在饥饿条件下,内质网中心的蛋白质合成发生改变,可使未折叠和错误折叠的蛋白质积累,造成内质网应激,最终导致细胞自噬^[5]。HSPA5可识别错误折叠的多肽,并与蛋白酶结合使其降解,参与细胞自噬过程^[6]。研究^[7]显示,miR-181可通过调控线粒体自噬的发生参与锯齿状腺瘤癌变的过程。本研究检测AP患者血清GRP78、miR-181-5p表达水平并分析其临床意义,以期为临床防治AP提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年9月—2020年9月武汉市第三医院收治的141例AP患者作为研究对象,患者均符合《中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)》^[8]的相关诊断标准,依据《2012版急性胰腺炎分类:亚特兰大国际共识的分类和定义的修订》^[9]将患者分为轻症组86例和重症组55例。纳入标准:①发病前无消化道疾病史、内分泌疾病史者;②病历资料完整者;③入院前未接受AP相关治疗者。排除标准:①慢性胰腺炎患者;②近3个月内使用激素或免疫抑制剂治疗者;③存在严重心、肺、肾等器官功能障碍者;④合并免疫缺陷病、急慢性肝炎、恶性肿瘤及外伤者。另选取同期体检的健康人员100例纳入对照组。收集受试者的体质质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、冠心病、糖尿病、总胆固醇(TC)、甘油三

酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等一般资料。本研究经武汉市第三医院医学伦理委员会审核批准后实施,且所有患者及其家属签署知情同意书,研究方法符合《赫尔辛基宣言》的要求。

1.2 主要试剂与仪器

Trizol试剂(美国Invitrogen公司,货号15596026);反转录试剂盒(上海吉至生化科技有限公司,货号RP1105-50T);SYBR Premix Ex Taq TM real-time PCR试剂盒(大连TaKaRa公司);实时荧光定量PCR仪(美国Applied biosystems公司,型号7300型);医用离心机(北京时代北利离心机有限公司型号,DT5-6);全自动生化分析仪(上海罗氏诊断产品有限公司,型号Cobas c 701);引物由上海生工生物工程有限公司设计并合成。

1.3 方法

1.3.1 样品采集及保存:受试者入院后经肘静脉穿刺抽取外周血3 mL,静置30 min,室温下3 000转/min离心15 min,吸取上清液即得血清,装入EP管中,置于-80℃冰箱保存备用。

1.3.2 生物信息学分析:通过检索生物信息学在线数据库TargetsCan(<http://www.targetscan.org/>)预测miR-181-5p与GRP78的靶向结合情况。

1.3.3 血清miR-181-5p、GRP78 mRNA表达水平检测:采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测。按照Trizol法提取AP患者血清总RNA,用分光光度计测定总RNA纯度及浓度,根据逆转录试剂盒说明书将RNA反转录为cDNA。参照SYBR Premix Ex Taq TM试剂盒说明书进行qRT-PCR反应,内参分别选用U6、GAPDH基因,miR-181-5p、GRP78 mRNA、U6、GAPDH引物序列见表1。反应条件:95℃ 10 min;40个PCR循环(95℃ 10 s,60℃ 20 s,72℃ 15 s)。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算miR-181-5p、GRP78 mRNA相对表达量。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较行 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析法分析血清miR-181-5p、GRP78 mRNA

表达水平的相关性。采用二元 Logistic 回归分析探讨重症 AP 的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平对重症 AP 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组受试者年龄、性别及 TC、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。轻症组、重症组初诊时白细胞 (WBC) 水平高于对照组, 血红蛋白

(Hb)、血小板 (PLT) 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组初诊时 WBC 水平高于轻症组, Hb、PLT 水平低于轻症组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平比较

重症组、轻症组血清 miR-181-5p 表达水平高于对照组, GRP78 mRNA 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重症组血清 miR-181-5p 表达水平高于轻症组, GRP78 mRNA 表达水平低于轻症组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-181-5p	AACATTCATTGCTGTCGGTGG	GAACATGCTCGCTATCTC
U6	TGCGGGTGCCTCGCAGC	CCAGTGCAGGTCGGAGGT
GRP78 mRNA	CCAAGAGAGGGTCTTGAATCTCG	ATGGCCAGCCTGGATATACAACA
GAPDH	CTGACTTCAACAGCGACACC	TGTGCTAGCCAAATTCGTTGT

表 2 3 组受试者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

指标	对照组 (n=100)	轻症组 (n=86)	重症组 (n=55)
年龄/岁	46.18 ± 5.22	46.15 ± 5.83	45.69 ± 5.92
性别			
男	47(47.00)	40(46.51)	25(45.45)
女	53(53.00)	46(53.49)	30(54.55)
初诊时 WBC/($\times 10^9/L$)	5.48 ± 1.26	11.56 ± 2.61*	14.72 ± 3.93*#
Hb/(g/L)	135.42 ± 16.73	91.14 ± 18.43*	85.36 ± 10.15*#
PLT/($\times 10^9/L$)	132.18 ± 29.37	72.18 ± 18.84*	48.76 ± 12.85*#
TC/(mmol/L)	4.75 ± 0.72	4.58 ± 0.69	4.48 ± 0.65
TG/(mmol/L)	2.58 ± 0.79	2.67 ± 0.83	2.74 ± 0.87
LDL-C/(mmol/L)	2.74 ± 0.42	2.72 ± 0.44	2.69 ± 0.49
HDL-C/(mmol/L)	1.58 ± 0.32	1.63 ± 0.35	1.65 ± 0.33

WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与轻症组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 3 组血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-181-5p	GRP78 mRNA
对照组	100	1.05 ± 0.19	1.01 ± 0.21
轻症组	86	1.68 ± 0.43*	0.75 ± 0.17*
重症组	55	2.74 ± 0.68*#	0.38 ± 0.11*#

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与轻症组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平的相关性

TargetsCan 网站预测, miR-181-5p 与 GRP78 存在结合位点。Pearson 相关分析结果显示, miR-181-5p 与 GRP78 mRNA 表达水平呈负相关 ($r = -0.665, P < 0.05$)。见图 1。

2.4 重症 AP 的影响因素分析

以受试者是否发生重症 AP 为因变量, 以受

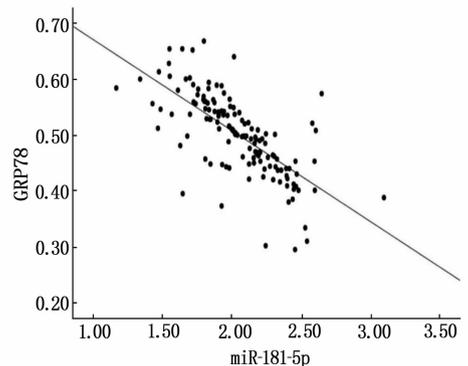


图 1 血清 miR-181-5p、GRP78 表达水平的相关性

试者血清 WBC、Hb、PLT、miR-181-5p、GRP78 mRNA 表达水平为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析。分析结果显示, 血清 WBC、Hb、PLT 不是受

受试者发生重症 AP 的影响因素 ($P > 0.05$); miR-181-5p 表达水平偏高、GRP78 mRNA 表达水平

偏低是受试者发生重症 AP 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 重症 AP 影响因素的二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	wald	P	OR	95% CI
WBC	0.232	0.209	1.231	0.267	1.261	0.837 ~ 1.899
Hb	0.318	0.228	1.942	0.163	1.374	0.879 ~ 2.148
PLT	0.267	0.215	1.542	0.214	1.306	0.857 ~ 1.990
miR-181-5p	0.695	0.147	22.330	<0.001	2.003	1.502 ~ 2.672
GRP78 mRNA	0.854	0.216	15.631	<0.001	2.349	1.538 ~ 3.587

WBC: 白细胞; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板; GRP78: 葡萄糖调节蛋白 78。

2.5 血清 miR-181-5p、GRP78 mRNA 单独及联合检测对重症 AP 的预测价值

ROC 曲线显示,血清 miR-181-5p 预测重症 AP 的曲线下面积 (AUC) 为 0.836 (95% CI 为 0.759 ~ 0.913), 敏感性为 85.2%, 特异性为 80.3%; 血清 GRP78 mRNA 预测重症 AP 的 AUC 为 0.741 (95% CI 为 0.649 ~ 0.833), 敏感性为 82.0%, 特异性为 70.5%。二者联合预测重症 AP 的 AUC 为 0.861 (95% CI 为 0.791 ~ 0.930), 敏感性为 82.0%、特异性为 85.2%。见图 2。

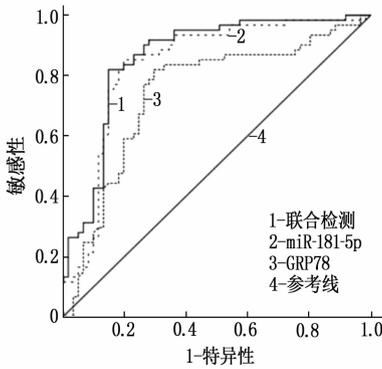


图 2 血清 miR-181-5p、GRP78 单独及联合检测对重症 AP 的预测价值

3 讨论

目前, AP 的发病机制和发展规律尚未完全阐明,其中重症 AP 的病情尤其凶险,患者手术病死率较高。近年来, AP 相关研究不断取得进展,大多数研究者认为胰酶原在胰腺细胞内非正常激活是造成 AP 发生的原因。胰腺细胞内胰酶原的激活机制目前尚未阐明,有研究称自噬参与了该过程,但关于自噬在该过程中起保护作用还是损害作用尚存较大争议。

GRP78 蛋白的分子量为 70 KDa, 主要位于内质网中,具有促进蛋白质正确折叠、保持内质网稳定、维持细胞稳态的功能,通过参与内质网应

激,改变内质网形态和功能,诱导自噬发生^[10]。韩世强等^[11]发现, GRP78 在小鼠脑缺血再灌注损伤中起保护作用,可通过促进自噬,促进神经细胞凋亡发挥作用。张志标等^[12]报道, GRP78 上调可修复雨蛙肽对胰腺腺泡细胞的损伤,对治疗胰腺炎有所帮助。除细胞内自噬相关蛋白参与的信号机制外, miRNA 在自噬调节中也起着重要的中心作用^[13]。miR-181 是一种新的重要的自噬调节剂,其过度表达可导致饥饿和雷帕霉素诱导的人乳腺癌细胞、人肝癌细胞和人髓性白血病细胞自噬的减弱^[14]。病理状态下,自噬受损,炎症水平升高,可能加重 AP,李霞等^[15]发现 AP 小鼠模型中炎症水平升高,自噬相关基因表达增强。本研究中,重症 AP 患者 GRP78 mRNA 水平显著低于轻症组和对照组, miR-181-5p 水平显著高于轻症组和对照组,提示 GRP78、miR-181-5p 可能与 AP 发生及病情严重程度有一定关联。

本研究显示, miR-181-5p 表达水平偏高、GRP78 mRNA 表达水平偏低是重症 AP 发生的危险因素,猜测是由于 miR-181-5p 过表达,抑制胰腺组织细胞自噬和 GRP78 mRNA 表达,而 GRP78 表达减弱,无法诱导自噬的发生,导致胰腺组织发生更严重的损伤。进一步分析发现,血清 miR-181-5p 预测重症 AP 的 AUC 为 0.836 (95% CI 为 0.759 ~ 0.913), 血清 GRP78 mRNA 的 AUC 为 0.741 (95% CI 为 0.649 ~ 0.833), 二者联合的 AUC 为 0.861 (95% CI 为 0.791 ~ 0.930)。由此提示, GRP78、miR-181-5p 对 AP 进展为重症 AP 均具有一定预测价值,且联合检测的预测价值更高,可作为潜在的预测重症 AP 的生物标志物。此外, Targetscan 网站预测 miR-181-5p 与 GRP78 存在结合位点,且 miR-181-5p 与 GRP78 mRNA 表达水平呈负相关,提示二者可能存在调控关系,其具体机制需在今

后扩大样本量后深入探讨。

综上所述, AP 患者血清 GRP78 mRNA 表达水平降低, miR-181-5p 表达水平升高。血清 miR-181-5p、GRP78 与 AP 严重程度有关,可作为潜在的预测重症 AP 的标志物。本研究纳入样本量相对较少,未检测自噬相关因子,且未深入研究 miR-181-5p、GRP78 共同作用与 AP 发生发展的关系,有待后续深入探究。

参考文献

[1] 崔勇鹤, 王文俊. 重症急性胰腺炎肠道屏障障碍及治疗研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 77-81.

[2] 麦尔哈巴·阿不都热依木, 潘熹. 非编码 RNA 作为 ceRNA 在人癌症中的功能及机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(8): 895-902.

[3] 黄野, 李红昌, 陈亚峰, 等. 自噬在急性胰腺炎中的作用及研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(3): 362-366.

[4] CHANG L, CHAI X, CHEN P, *et al.* miR-181b-5p suppresses starvation-induced cardiomyocyte autophagy by targeting Hspa5[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 143-154.

[5] ENOGERU A B, OMORUYI S I, HISS D C, *et al.* GRP78/BIP/HSPA5 as a therapeutic target in models of Parkinson's disease: a mini review[J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2019, 2019: 2706783.

[6] 彭志锋, 孟健, 张继红. 热休克蛋白 A5 介导的自噬在小

鼠脑缺血/再灌注损伤中的作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(3): 234-238.

[7] 李敏, 张春梅, 荣耕, 等. miR-181c 通过影响线粒体自噬发生调控锯齿状腺瘤癌变[J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2020, 60(3): 35-38, 52.

[8] 杜奕奇, 李维勤, 毛恩强. 中国急性胰腺炎多学科诊治 (MDT) 共识意见(草案)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(12): 1004-1010.

[9] FOSTER B R, JENSEN K K, BAKIS G, *et al.* Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay[J]. *Radiographics*, 2016, 36(3): 675-687.

[10] 冯竞仰, 陆冰, 朱鸿, 等. 热休克蛋白 5 调控内质网应激在视网膜色素上皮细胞保护中的作用[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(12): 1111-1115.

[11] 韩世强, 闵恒, 任海军, 等. 比较热休克蛋白 A5 和 3-甲基腺嘌呤和介导小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(3): 305-310.

[12] 张志标, 余伟, 马达, 等. 热休克蛋白 A5 对两蛙肽诱导的胰腺腺泡细胞损伤的作用研究[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(5): 357-362.

[13] 赵明一, 陈涛, 吴天鸣. microRNA-181 通过靶向 PTEN 对胰腺腺泡细胞自噬及凋亡的影响及作用机制研究[J]. *医学分子生物学报*, 2019, 16(3): 215-223.

[14] LI A L, LV J B, GAO L. MiR-181a mediates Ang II-induced myocardial hypertrophy by mediating autophagy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5462-5470.

[15] 李霞, 余泉, 余灿, 等. 自噬相关基因在小鼠急性胰腺炎中的表达及其意义[J]. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(4): 220-223. (本文编辑: 陆文娟)

(上接第 76 面)

[23] KAZAZIAN K, GO C, WU H, *et al.* *PLK4* promotes cancer invasion and metastasis through Arp2/3 complex regulation of the actin cytoskeleton[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 434-447.

[24] ROSARIO C O, KAZAZIAN K, ZIH F S, *et al.* A novel role for *PLK4* in regulating cell spreading and motility[J]. *Oncogene*, 2015, 34(26): 3441-3451.

[25] MORRIS E J, KAWAMURA E, GILLESPIE J A, *et al.* Stat3 regulates centrosome clustering in cancer cells via Stathmin/PLK1[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15289.

[26] LI Z H, DAI K, WANG C J, *et al.* Expression of polo-like kinase 4 (*PLK4*) in breast cancer and its response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2016, 7(9): 1125-1132.

[27] ZHANG Y, TIAN J, QU C, *et al.* A look into the link between centrosome amplification and breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110924.

[28] DENU R A, ZASADIL L M, KANUGH C, *et al.* Centrosome amplification induces high grade features and is prognostic of worse outcomes in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 47.

[29] OGDEN A, RIDA P C G, ANEJA R. Centrosome amplification: a suspect in breast cancer and racial disparities[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(9): T47-T64.

[30] VITRE B, HOLLAND A J, KULUKIAN A, *et al.* Chronic centrosome amplification without tumorigenesis[J]. *PNAS*, 2015, 112(46): E6321-E6330.

[31] PRESS M F, XIE B, DAVENPORT S, *et al.* Role for polo-like kinase 4 in mediation of cytokinesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(23): 11309-11318.

[32] TANG J N, LUO Y W, TIAN Z L, *et al.* TRIM11 promotes breast cancer cell proliferation by stabilizing estrogen receptor A[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(9): 343-351.

[33] LIU Z, ZHANG J, XU J, *et al.* RNF168 facilitates oestrogen receptor α transcription and drives breast cancer proliferation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4161-4170.

[34] MARINA M. *Nek2* and *PLK4*: prognostic markers, drivers of breast tumorigenesis and drug resistance[J]. *Front Biosci*, 2014, 19(2): 352.

[35] KONG X Y, ZHANG K, WANG X Y, *et al.* Mechanism of trastuzumab resistance caused by HER-2 mutation in breast carcinomas[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5971-5982.

[36] DE OLIVEIRA TAVEIRA M, NABAVI S, WANG Y, *et al.* Genomic characteristics of trastuzumab-resistant Her2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(7): 1255-1262.

[37] CHAKRABARTY A, BHOLA N E, SUTTON C, *et al.* Trastuzumab-resistant cells rely on a HER2-PI3K-FoxO-survivin axis and are sensitive to PI3K inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1190-1200.

[38] PEAKE B F, NAHTA R. Resistance to HER2-targeted therapies: a potential role for FOXM1[J]. *Breast Cancer Manag*, 2014, 3(5): 423-431.

[39] VARGAS-RONDÓN N, PÉREZ-MORA E, VILLEGAS V E, *et al.* Role of chromosomal instability and clonal heterogeneity in the therapy response of breast cancer cell lines[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 970-985. (本文编辑: 梁琥)