

BLM 基因与胃癌免疫浸润水平及临床预后的相关性分析

张伟康¹, 胡志耀¹, 钟剑锋¹, 姜德培¹, 文学¹, 王新友², 陈泓磊^{1*}

1. 中山大学附属第八医院 (深圳福田) 消化内镜中心, 广东 深圳 518033

2. 中山大学附属第六医院 胃外科, 广东 广州 510655

【摘要】 目的 探讨 *BLM* 基因与胃癌组织中免疫细胞浸润水平及患者预后的关系。**方法** 通过 TIMER 数据库分析 *BLM* 基因在不同恶性肿瘤中的表达水平差异, 并应用 GEPIA 数据库验证 *BLM* 基因在胃癌组织中的表达水平。对胃癌组织芯片(STC1602)进行免疫组织化学分析, 并对比胃癌组织和正常胃黏膜组织 *BLM* 免疫组织化学结果, 进一步验证 *BLM* 在胃癌组织中的表达差异。通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库对 *BLM* 基因与胃癌患者的生存预后关系进行评估。利用 TIMER 数据库分析了 *BLM* 基因在胃癌组织中的表达与免疫细胞浸润水平的相关性。从基因表达综合数据库中获取了 GSE84433 和 GSE62254 胃癌数据集, 进行了单样本基因集富集分析, 以验证 *BLM* 基因的高表达是否会影响胃癌组织中免疫细胞的浸润水平。**结果** *BLM* 基因在胃癌、结直肠癌、食管癌等恶性肿瘤组织中均高表达。*BLM* 基因高表达水平的胃癌患者的总生存和首次进展后生存均较差。胃癌组织中 *BLM* 基因的 mRNA 表达水平与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞的浸润水平呈负相关。**结论** *BLM* 基因在胃癌组织中高表达, *BLM* 基因的表达与胃癌组织中的免疫细胞浸润水平呈负相关, *BLM* 基因可作为评估胃癌患者预后的标志物。

【关键词】 胃癌; *BLM* 基因; 临床预后; 免疫浸润

Correlation analysis of *BLM* gene and immune infiltration level and clinical prognosis of gastric cancer

Zhang Weikang¹, Hu Zhiyao¹, Zhong Jianfeng¹, Jiang Depei¹, Wen Xue¹, Wang Xinyou², Chen Honglei^{1*}

1. Gastrointestinal Endoscopy Center, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China

2. Gastrointestinal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China

*Corresponding author; Chen Honglei, E-mail: chenhle3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between *BLM* gene and immune cell infiltration level in gastric cancer tissues and prognosis of gastric cancer patients. **Method** The expression levels of *BLM* gene in different malignant tumors were analyzed by the TIMER database, and the expression level of *BLM* gene in gastric cancer tissues was verified by GEPIA database. Besides, immunohistochemistry analysis was conducted on gastric cancer tissue microarray (STC1602), and the immunohistochemistry results of *BLM* between gastric cancer tissues and normal gastric mucosal tissues were compared to further verify the different expression of *BLM* in gastric cancer tissues. The prognostic relationship between the *BLM* gene and the survival of gastric cancer patients was assessed using the Kaplan-Meier Plotter database. Besides, the TIMER database was utilized to analyze the correlation between *BLM* gene expression in gastric cancer

基金项目: 深圳市福田区卫生公益科研项目 (FTWS2021056, FTWJ2023001); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515011630)

* 通信作者: 陈泓磊, E-mail: chenhle3@mail.sysu.edu.cn

tissues and the level of immune cell infiltration. And gastric cancer datasets GSE84433 and GSE62254 were obtained from the gene expression omnibus database and single-sample gene set enrichment analysis was conducted to validate whether the high expression of the *BLM* gene affects the level of immune cell infiltration in gastric cancer tissues. **Result** *BLM* gene was highly expressed in gastric cancer, colorectal cancer, esophageal cancer and other malignant tumor tissues. Gastric cancer patients with high expression level of *BLM* gene had poorer overall survival and first progression survival. The mRNA expression level of *BLM* gene in gastric cancer tissues was negatively correlated with the infiltration levels of CD8⁺ T cells, CD4⁺ T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells. **Conclusion** *BLM* gene is highly expressed in gastric cancer tissues, and the expression of *BLM* gene is negatively correlated with immune cell infiltration levels in gastric cancer tissues, and *BLM* gene can be used as a marker to evaluate the prognosis of gastric cancer patients.

【Key words】 Gastric cancer; *BLM* gene; Clinical prognosis; Immune infiltration

胃癌作为全球最常见的恶性肿瘤之一,是全球性的健康问题,其发病率和死亡率均位于前列。2020年,全球有超过100万病例,死亡人数超过76.8万,胃癌成为全球第五大最常诊断的癌症和癌症相关死亡的第三大原因^[1]。在我国,大部分胃癌患者在确诊时已处于中晚期,部分患者因错失了最佳的手术机会,导致治疗效果不理想^[2]。胃癌的发生和发展涉及外部环境因素和内部遗传因素,探索和发掘影响胃癌发生发展及治疗的分子机制是当前重要的研究方向和热点^[3]。目前,针对恶性黑色素瘤、肺癌和结直肠癌等一系列恶性肿瘤的免疫治疗方法的研究已经取得显著效果。然而,胃癌的免疫治疗方案研发进展相对滞后,寻找新的免疫治疗相关靶点也正是当前胃癌研究领域所关注的重点^[4]。

BLM 基因是 RECQ DNA 解旋酶家族的成员,该家族除 *BLM* 基因外,目前已知的还包括 *RECQL1* 基因、*WRN* 基因、*RECQL4* 基因和 *RECQL5* 基因,在保障基因组的稳定性以及在 DNA 复制、重组和转录的过程中,它们都担任了不可或缺的角色^[5]。RECQ 解旋酶基因的突变或蛋白的表达缺失均可能会导致基因组不稳定性 and 癌症易感性^[6]。作为 RECQ 家族中的一个成员,*BLM* 基因在多个 DNA 修复和维护机制中发挥重要作用,其表达异常、变异或缺失都与癌症的发生发展存在相关性^[7-8]。研究证实,*BLM* 基因突变会导致布卢姆综合征(Bloom syndrome,BS),BS 患者年轻时患癌的风险明显增加,包括前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤等^[9-11]。不仅 *BLM* 基因的突变会导致肿瘤的发生,该基因的过量表达也会引发肿瘤。研究人员观察到,*BLM* 基因

的过度表达能够在乳腺癌和卵巢癌中推动 DNA 损伤,并提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性,而对紫杉醇的敏感性并未产生影响^[12]。在前列腺癌的肿瘤组织中,*BLM* 基因的表达同样较癌旁正常组织高,而对 *BLM* 基因进行沉默表达能够限制前列腺癌细胞的生长增殖,使其更容易消亡^[13-14]。此外,有研究针对人类的肺癌细胞、胃癌细胞和前列腺癌细胞中 *BLM* 基因的表达进行了分析,结果发现,无论在 mRNA 还是蛋白质水平上,癌细胞中 *BLM* 基因的表达量均明显超过正常细胞^[15],这说明 *BLM* 基因的高度表达可能与癌症的发生有关。因此,抑制 *BLM* 基因的表达可能成为一种新的抗癌策略。然而,关于 *BLM* 基因在胃癌中的预后价值及其与免疫细胞浸润水平的关系尚不清晰。

本研究拟应用生物信息学数据库,探讨 *BLM* 基因在泛癌中的表达情况,分析 *BLM* 基因在胃癌组织中的表达及其与预后的关系,并评估 *BLM* 基因表达水平与胃癌组织中免疫细胞浸润水平的相关性,以期探索新的胃癌诊治标志物提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 *BLM* 基因表达水平的分析

TIMER 数据库(<http://timer.cistrome.org/>)包含了来自癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)的32种癌症的10 897例样本,它是一个公开的在线数据库,旨在提供多种癌症类型中肿瘤免疫细胞浸润的信息,包括免疫细胞类型的比例、基因表达和临床特征的相关性等。本研究运用 TIMER 数据库分析 *BLM* mRNA 在泛癌中的表达水平差异,并运用 GEPIA 数据库分析和验证 *BLM*

基因在胃癌组织中的表达水平,GEPIA 数据库中 包含胃癌组织样本例数 408 例,正常胃黏膜组织 例数 211 例。

1.2 免疫组织化学分析

用于免疫组织化学染色的胃癌组织芯片 (STC1602)来自桂林泛谱生物科技有限公司(其伦 理委员会审核号为泛谱【2018】23号),芯片中含 有 80 例胃癌患者的胃癌组织标本及配对的正常 胃黏膜组织标本,其中女性 24 例,男性 56 例,最 小年龄 33 岁,最大年龄 89 岁,中位年龄 61.5 岁。 本课题通过中山大学附属第六医院伦理委员会的 审批(编号 2022ZSLYEC-0441)。BLM 抗体 (ab223734)购自 Abcam 公司。采用免疫组织化学染 色(二步法)进行实验操作后,显微镜下放大 200 倍观察细胞染色结果,以观察到棕黄色颗粒判读 为阳性细胞。分别对阳性细胞的染色强度和百分 比进行评分,染色强度评分标准:无染色为 0 分, 淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,褐色为 3 分;阳性 细胞百分比评分标准:<5%为 0 分,5%~<25%为 1 分,25%~<50%为 2 分,50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。以染色强度评分和阳性细胞百分比评分的乘 积作为最终的免疫组织化学评分,0 分为阴性,>0 分为阳性。

1.3 预后分析

Kaplan-Meier Plotter 数据库(<http://kmplot.com/analysis/>)整合了基因表达综合(gene expression omnibus,GEO)数据库、欧洲基因组与表 型存档(European genome-phenome archive,EGA) 及 TCGA 等公共数据库的数据,用于分析和验证 人类基因表达水平与肿瘤患者生存率之间的关 系。本研究运用 Kaplan-Meier Plotter 数据库探索 了 BLM 基因的表达与胃癌患者的生存预后关系, 纳入了 GSE14210、GSE15459、GSE22377、GSE29272、 GSE38749、GSE51105、GSE62254 共 7 个胃癌基因 表达谱数据集进行总生存(overall survival, OS) 分析,纳入了 GSE14210、GSE15459、GSE22377、 GSE62254 共 4 个胃癌基因表达谱数据集进行首 次进展后生存(first progression survival,FP)分析, 排除信息缺失的样本后分别纳入 875 例和 640 例 患者进行 OS 和 FP 分析。

1.4 BLM 基因表达水平与免疫细胞浸润水平的 关系分析

运用 TIMER 数据库,评估 BLM 基因的表达

水平与肿瘤组织中免疫细胞浸润水平的相关性, 包括肿瘤纯度、B 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、 中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞的浸润水平。 从 GEO 数据库下载了 GSE84433(共 357 例样本) 和 GSE62254(共 300 例样本)胃癌患者基因表达 谱,以 BLM mRNA 表达水平中位数为界,将样本 分为高表达组和低表达组,进行单样本基因集富 集分析(single-sample gene set enrichment analysis, ssGSEA),比较两组免疫细胞的浸润水平差异,其中 免疫细胞标志基因集下载自 CIBERSORT 数据库。

1.5 统计学方法

数据使用 R 软件(4.3.1 版本)进行统计分析。 生存分析采用 Kaplan-Meier 法以及 Log-rank 检 验。胃癌组织和正常胃黏膜组织中的基因表达差 异用配对 *t* 检验。计数资料以频数或率或构成比 (%)表示,采用卡方检验进行组间比较。采用 Spearman 相关性分析 BLM 基因表达水平与免疫 细胞浸润水平的关系。ssGSEA 结果采用 Wilcoxon 秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BLM 基因在泛癌及胃癌中的差异性表达

TIMER 数据库的分析结果显示,BLM 基因在 多种恶性肿瘤组织的 mRNA 表达量均高于癌旁正 常组织,其中 BLM 基因在胃癌组织中的表达量高 于正常胃黏膜组织(图 1)。我们运用 GEPIA 数据 库验证胃癌组织中 BLM 基因的表达,结果显示在 mRNA 水平上,胃癌组织中 BLM 基因表达量高于 正常胃黏膜组织(*P*<0.05)(图 2)。此外,我们采用 免疫组织化学分析胃癌组织芯片(STC1602)中胃 癌组织和正常胃黏膜组织的 BLM 表达情况(图 3), 并比较了胃癌组织和正常胃黏膜组织的 BLM 免疫组织化学结果,发现相较于正常胃黏膜组织, 胃癌组织 BLM 免疫组织化学阳性率更高(表 1)。

2.2 BLM 基因的表达水平与胃癌患者预后的关系

本研究通过 Kaplan-Meier plotter 数据库评估 BLM 基因表达水平与胃癌患者临床预后的关系。 结果表明,BLM 基因高表达水平的胃癌患者 OS 和 FP 均较差(图 4)。

2.3 BLM 基因表达与免疫细胞浸润水平的相关性

我们还分析了 BLM mRNA 与免疫微环境的 相关性。TIMER 数据库中胃癌的 BLM mRNA 表达 水平与 CD8⁺ T 细胞(*r*=-0.19,*P*=2.42e-04)、CD4⁺

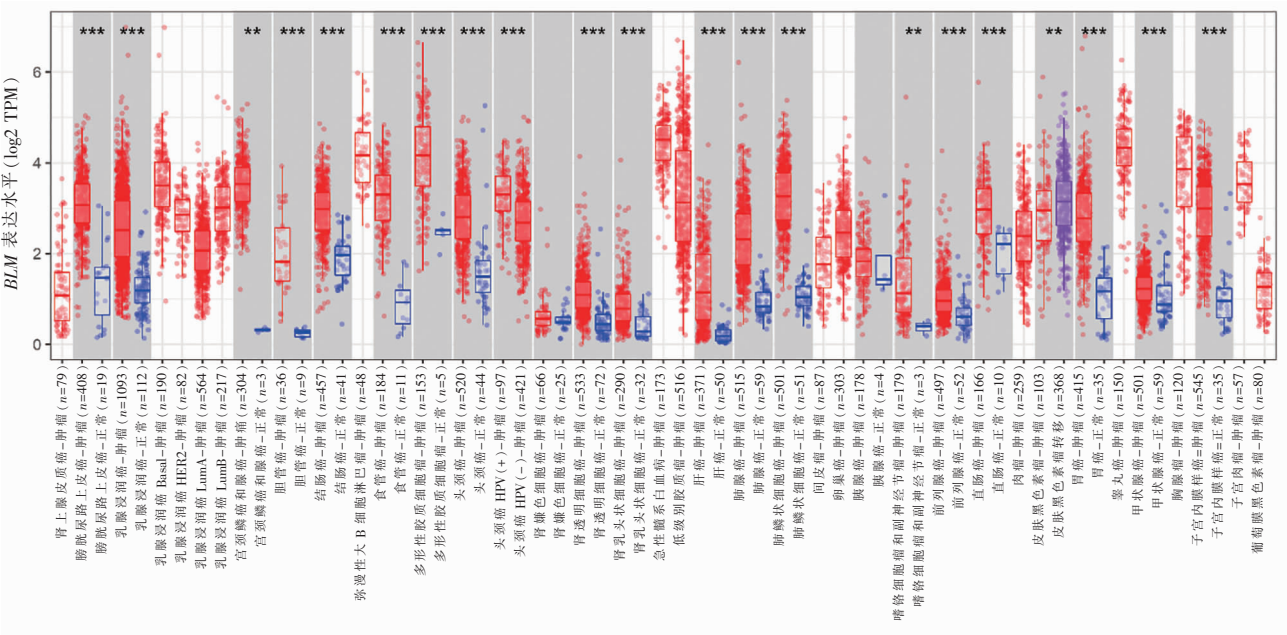


图1 TIMER数据库的癌症基因组图谱中不同肿瘤类型的BLM基因表达水平

注:TPM,每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本数; ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

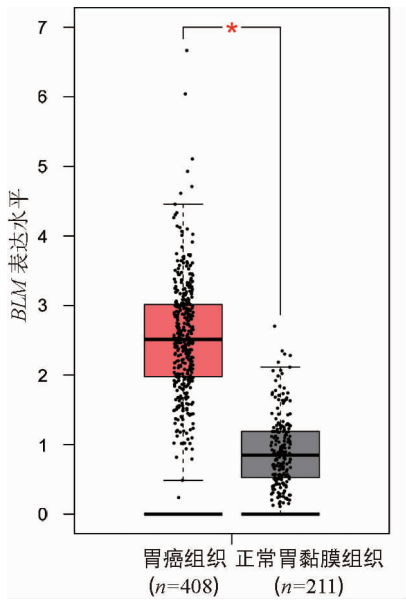


图2 GEPIA数据库中BLM基因在胃癌组织及正常胃黏膜组织中的表达量

注: * $P<0.05$ 。

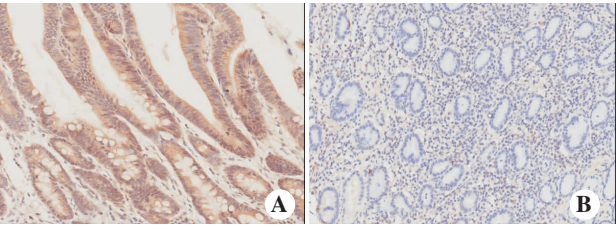


图3 胃癌组织和正常胃黏膜组织BLM免疫组织化学图片(免疫组织化学染色二步法,×200)

注:A,胃癌组织;B,正常胃黏膜组织。

表1 胃癌组织和正常胃黏膜组织BLM免疫组织化学分析结果[例(%)]

免疫组织化学结果	胃癌组织 (n=80)	正常胃黏膜组织 (n=80)	χ^2 值	P 值
阳性	54 (67.50)	29 (36.25)	14.4203	<0.001
阴性	26 (32.50)	51 (63.75)		

T 细胞($r=-0.12, P=1.81e-02$)、巨噬细胞($r=-0.30, P=4.31e-09$)、中性粒细胞($r=-0.12, P=1.75e-02$)及树突状细胞($r=-0.21, P=3.31e-05$)浸润水平呈负相关(图5)。对GEO数据库下载的GSE84433和GSE62254胃癌患者基因表达谱进行ssGSEA,比较了BLM mRNA高、低表达组免疫细胞的浸润水平差异,结果显示,相较于BLM mRNA高表达组,包括活化B细胞、中央记忆CD4⁺T细胞、中央记忆CD8⁺T细胞、效应记忆CD4⁺T细胞、效应记忆CD8⁺T细胞、未成熟B细胞、未成熟树突状细胞、巨噬细胞以及自然杀伤细胞等在内的多种免疫细胞在低表达组中的浸润水平更高(图6)。

3 讨论

在我国,胃癌是一种常见的恶性肿瘤,由于初期胃癌的迹象难以察觉,大部分患者到医院求诊时已进入中晚期,因此,胃癌的总体生存率在我国相对较低。早期筛查胃癌是提高生存率的重要策略,但由于内镜医师的短缺,大规模内镜筛查难度

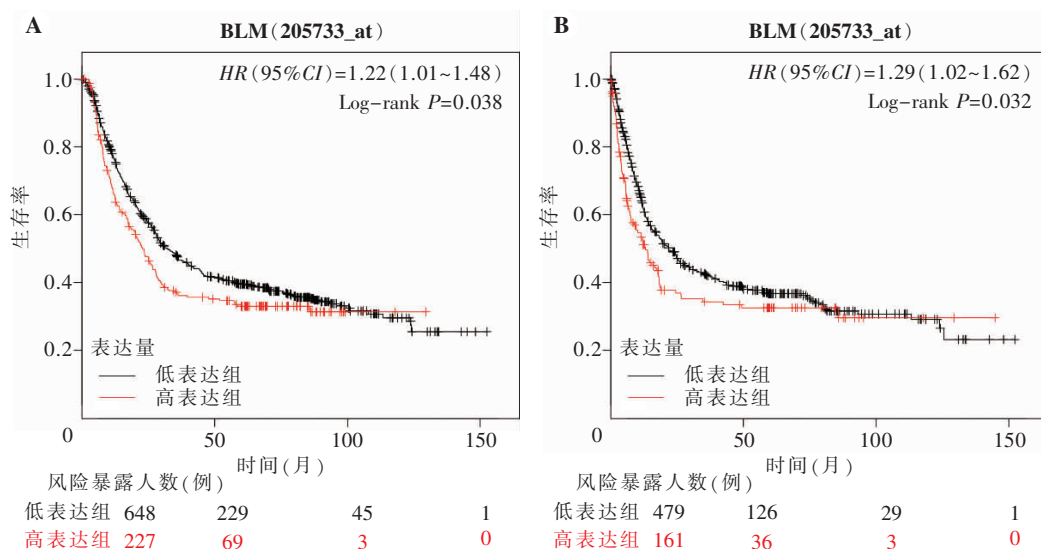


图4 BLM mRNA高表达与低表达胃癌患者的生存曲线分析

注:A,总生存曲线;B,首次进展后生存曲线。

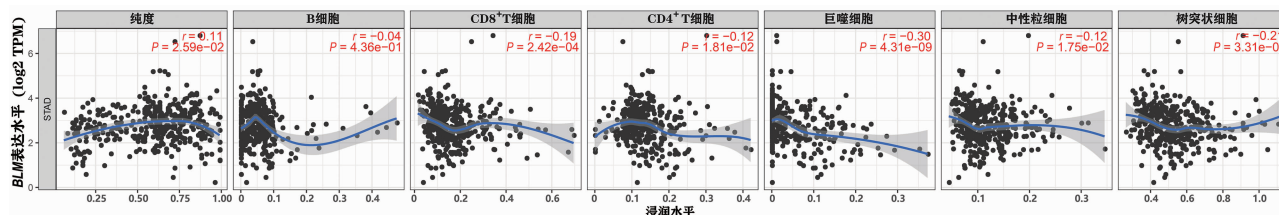


图5 TIMER数据库中BLM mRNA表达与免疫细胞浸润水平的相关性

较大^[16]。而近年来新型靶向药物和免疫治疗药物的开发及其与中药的联合应用,在一定程度上提升了晚期胃癌的治疗效果,但仍有部分晚期患者治疗效果较差^[17]。因此,探索新的血清或组织诊断标志物以及新的药物治疗靶点是胃癌诊疗研究的重点和热点。

BLM基因是DNA解螺旋酶的关键因子,在维持基因组稳定性、复制、重组和转录中发挥重要作用^[18]。BLM基因在包括乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、结直肠癌等在内的多种癌症组织中的表达高于癌旁正常组织,提示其与肿瘤细胞增殖密切相关^[12-13,19-20]。BLM是受细胞周期调控的,稳定状态的BLM水平在细胞周期的S晚期和G2期最高,在G1期早期最低^[21]。这些现象说明BLM与DNA的复制过程具有关联性,其具备修补不匹配的DNA碱基对的功能。若BLM基因出现缺失或突变,其修补DNA的能力将会受到影响,导致细胞增生周期的紊乱,容易引起肿瘤的发生^[22]。

研究显示,在乳腺癌中,BLM mRNA的过度表达与组织病理学分级高、肿瘤体积增大、雌激素受体阴性、孕激素受体阴性、三阴性表型有着密切的

联系;此外,过度表达的BLM mRNA与较差的乳腺癌生存率显著相关;在蛋白质水平方面,过高的细胞质BLM以及过低的细胞核BLM的亚细胞变化与侵略性表型有重大关联^[23]。除此之外,有研究发现沉默BLM基因表达可抑制前列腺癌细胞的增殖,促进其凋亡^[14]。以上研究结果提示BLM基因具有调控肿瘤细胞生物学功能的潜在能力,可能作为癌基因参与了胃癌的发生、发展。本研究运用TCGA的数据预测了BLM基因在泛癌中的表达水平,并通过GEPIA数据库以及对收集到的胃癌和正常胃黏膜组织BLM免疫组织化学结果进行卡方检验,验证了BLM基因在胃癌中的差异表达。结果显示BLM基因在多种恶性肿瘤中均有差异表达,其中胃癌患者的肿瘤组织中,BLM基因的表达水平高于正常胃黏膜组织。同时,BLM基因与胃癌患者的预后密切相关。高表达BLM基因的胃癌患者,其OS和FP均劣于低表达者,提示BLM基因可作为预测胃癌患者预后的潜在分子标志物。

近年来的研究表明,恶性肿瘤组织中的免疫细胞浸润水平与肿瘤患者的预后及诊疗密切相关。一项关于胃癌组织免疫细胞浸润对患者预后

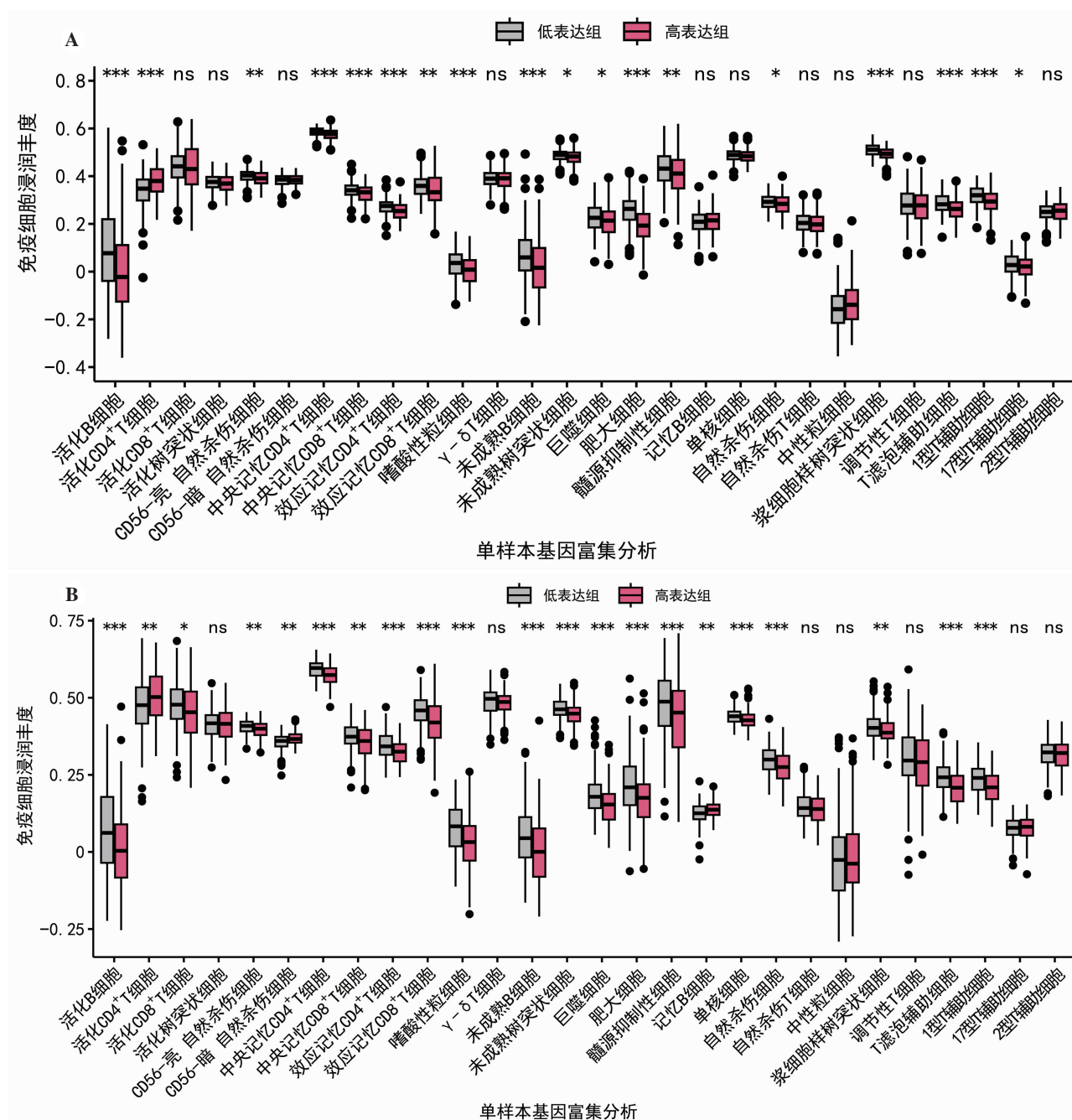


图6 GEO数据库中BLM mRNA高表达组与低表达组免疫细胞浸润差异

注:A,数据集GSE84433中BLM mRNA高表达组与低表达组免疫细胞浸润差异;B,数据集GSE62254中BLM mRNA高表达组与低表达组免疫细胞浸润差异。ns,差异无统计学意义;* $P<0.05$;** $P<0.01$;*** $P<0.001$ 。

影响的研究显示,与CD8⁺T细胞浸润阴性患者相比,阳性患者显示出更高的无复发生存率($P<0.001$)^[24]。本研究结果提示,BLM基因的表达与CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞在胃癌中的浸润水平呈负相关,与肿瘤纯度呈正相关。这些结果提示BLM基因可能通过限制免疫细胞在肿瘤组织中的浸润,达到免疫逃避,进一步导致肿瘤转移和进展。

综上所述,本研究应用生物信息学数据库探讨了BLM基因在胃癌组织中的表达水平及其与患者预后、免疫细胞浸润的关系,结果显示,在胃癌组织中,BLM基因的表达水平高于正常胃黏膜组织,且具有高度表达BLM基因的患者,其临床预后情况相对较差。此外,BLM基因可能在胃癌组织免疫细胞浸润过程中发挥重要作用。因此,BLM基因在胃癌发生、发展及诊疗、预后中发挥重要作用。

用,可能成为胃癌治疗和预后的新靶点。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68:394-424.
- [2] 赵文政,李洋,刘光艺.晚期胃癌治疗的研究现状与展望[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(8):1015-1024.
- [3] 董彩霞,袁瑛.晚期胃癌治疗现状及进展[J].肿瘤防治研究,2022,49(11):1095-1102.
- [4] 杨欢,彭建军.胃癌免疫治疗研究进展[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(3):268-278.
- [5] LEE S, LEE A, RYU K, et al. NMR Investigation of the Interaction between the RecQ C-Terminal Domain of Human Bloom Syndrome Protein and G-Quadruplex DNA from the Human c-Myc Promoter [J]. J Mol Biol, 2019,431: 794-806.
- [6] SATO A, MISHIMA M, NAGAI A, et al. Solution structure of the HRDC domain of human Bloom syndrome protein BLM [J]. J Biochem, 2010,148: 517-525.
- [7] MONNAT RJ JR. Human RECQ helicases: roles in DNA metabolism, mutagenesis and cancer biology [J]. Semin Cancer Biol, 2010,20(5):329-39.
- [8] NEWMAN JA, GILEADI O. RecQ helicases in DNA repair and cancer targets [J]. Essays Biochem, 2020,64(5):819-830.
- [9] SWAN MK, LEGRIS V, TANNER A, et al. Structure of human Bloom's syndrome helicase in complex with ADP and duplex DNA[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2014,70: 1465-1475.
- [10] ABABOU M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability[J]. Mol Genet Metab, 2021, 133(1): 35-48.
- [11] LEE J, ZHANG J, FLANAGAN M, et al. Bloom syndrome patients and mice display accelerated epigenetic aging [J]. Aging Cell, 2023, 22(10):e13964.
- [12] BIRKBAK NJ, 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: 903-909.
- [13] GUO Y, XU H, HUANG M, et al. BLM promotes malignancy in PCa by inducing KRAS expression and RhoA suppression via its interaction with HDGF and activation of MAPK/ERK pathway [J]. Cell Commun Signal, 2023,17(3):757-772.
- [14] QIAN X, FENG S, XIE D, et al. RecQ helicase BLM regulates prostate cancer cell proliferation and apoptosis [J]. Oncol Lett, 2017,14: 4206-4212.
- [15] 孟惠惠,许厚强,刘金河,等.三种癌细胞株中 Bloom 综合征解旋酶 (BLM) 的表达水平高于正常细胞[J].细胞与分子免疫学杂志,2014, 30 (6):649-651.
- [16] 王振宁.进一步提高我国早期胃癌诊治水平[J].中国实用外科杂志,2022,42(10):1092-1096.
- [17] 曾艳,游然,韩彬.中医药联合靶向药物治疗中晚期胃癌研究进展[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(3):262-268.
- [18] MO D, ZHAO Y, BALAJEE AS, et al. Human RecQL4 helicase plays multifaceted roles in the genomic stability of normal and cancer cells [J]. Cancer Lett, 2018,28:413: 1-10.
- [19] FENG S, QIAN X, FENG D, et al. Downregulation of BLM RecQ helicase inhibits proliferation, promotes the apoptosis and enhances the sensitivity of bladder cancer cells to cisplatin[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(4): 313.
- [20] CAROLINA V, CARMELO L, PIETRO P, et al. Aberrant BLM cytoplasmic expression associates with DNA damage stress and hypersensitivity to DNA-damaging agents in colorectal cancer [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(3):327-340.
- [21] DUTERTRE S, ABABOU M, ONCLERCQ R, et al. Cell cycle regulation of the endogenous wild type Bloom's syndrome DNA helicase [J]. Oncogene, 2000, 19: 2731-2738.
- [22] SANZ MM, PROYTCHIEVA M, ELLIS NA, et al. BLM, the Bloom's syndrome protein, varies during the cell cycle in its amount, distribution, and co-localization with other nuclear proteins [J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 91: 217-223.
- [23] BIRKBAK NJ, 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: 903-909.
- [24] LU J, XU Y, WU Y, et al. Tumor-infiltrating CD8+ T cells combined with tumor-associated CD68+ macrophages predict postoperative prognosis and adjuvant chemotherapy benefit in resected gastric cancer [J]. BMC cancer, 2019, 19(1):920.