

Runx2 影响肿瘤骨转移信号通路的研究进展

胡金龙 秦 晗

摘 要 成骨细胞特异性转录因子 2 (runt-related transcription factor2, Runx2) 属于转录因子 Runxx 家族成员, 可通过多种信号转导途径参与骨代谢异常、牙齿发育障碍、肿瘤以及器官纤维化等疾病的发生。近年来, Runx2 与肿瘤间关系的研究引起关注, 在肿瘤细胞中, Runx2 可以通过调节一系列信号通路影响转移和非转移性肿瘤细胞侵袭能力, 在肿瘤发生和转移过程中发挥重要作用。因此, 深入探讨 Runx2 在肿瘤骨转移中信号通路的分子机制, 对研究肿瘤骨转移的形成和防治起到重要促进作用。

关键词 成骨细胞特异性转录因子 2 肿瘤 骨转移 信号通路

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.003

肿瘤骨转移的有效治疗是临床学者攻关目标, 分子靶向治疗是一种肿瘤杀伤性和凋亡诱导性治疗, 因疗效显著已使其成为新的行之有效的治疗方式^[1]。因此研究肿瘤骨转移发生过程中分子机制, 寻找有效治疗靶点, 对于抑制骨转移病灶的有效治疗具有重要的科学意义和应用价值。Runx2 作为 Runt 结构域基因家族中的一员, 是由一个 DNA 结合的 α 亚基和一个非 DNA 结合的 β 亚基组成的异二聚体蛋白^[2,3]。其通常被称为成骨的主开关, 在骨发育过程中促进间充质干细胞向成骨细胞方向分化, 同时在成骨细胞分化的早期上调骨基质蛋白相关基因的表达以促进前成骨细胞成熟^[4,5]。近年来, Runx2 与肿瘤间关系的研究日益引起关注, 研究发现, Runx2 具有促进肿瘤细胞生长和骨转移的能力^[6]。肿瘤骨转移时, 肿瘤细胞最初处于休眠状态, 骨代谢平衡, 而随后破骨细胞导致的骨溶解打破该平衡, 引发癌细胞与骨微环境之间的恶性循环^[7]。越来越多的研究表明, Runx2 可能通过参与 NF- κ B 受体活化因子配体 (nuclear factor- κ B receptor activating factor ligand, RANKL)/NF- κ B 受体活化因子 (nuclear factor- κ B receptor activating factor, RANK)/骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 系统、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 通路、Wnt 通路以及信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等信号通路, 在肿瘤骨转移中起重要调控

作用^[8-12]。本文将 Runx2 影响肿瘤骨转移信号通路的研究进展做一综述, 以期对肿瘤骨转移有效治疗靶点的选择提供理论基础。

一、Runx2 与 RANKL/RANK/OPG 系统

RANKL/RANK/OPG 系统由 3 个主要信号分子组成, RANKL 是主要表达于成骨细胞上的跨膜蛋白, 与破骨前体细胞信号受体 RANK 结合后促进破骨前体细胞融合并分化为成熟的破骨细胞, 成熟的破骨细胞黏附于骨表面, 通过分泌酸和溶解酶促进骨吸收。OPG 是诱饵受体, 与 RANK 竞争结合 RANKL, 抑制破骨细胞分化、成熟, 避免骨组织过度吸收^[13]。

RANKL/RANK/OPG 系统生理状态下处于动态平衡, 维持正常骨代谢功能。而乳腺癌骨转移时, 在 Runx2 介导下该系统平衡失调, 导致破骨功能增强, 成骨功能抑制^[6]。Kim 等^[8]在高度骨转移的前列腺癌细胞 PC3 (mtPC3) 和乳腺癌细胞 MDA-MB-231 (mtMDA)、PC3、MDA 的染色质复合物中, 运用计算机分析寻找人 RANKL 启动子中 Runx2 的结合位点, 根据分析结果使用针对人 RANKL 启动子中 Runx2 结合区的引物对沉淀的 DNA 扩增, 根据染色质免疫沉淀分析发现, mtPC3 和 mtMDA 的 RANKL 启动子募集到的 Runx2 较 PC3 和 MDA 显著增高, 结果提示, 癌细胞骨转移时可以通过 Runx2 依赖性信号转导表达 RANKL, 促进破骨细胞成熟。Runx2 在骨发育过程中可诱导成骨细胞表达 RANKL 并通过调节 OPG 促进破骨细胞分化^[14]。Zhao 等^[15]利用乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和成骨细胞 MG-63 共培养, 对照组为 MG-63 单独培养, 实时 PCR 分析 MG-63 细胞中 Runx2、RANKL、OPG 表达水平, 研究发现共培养组较对照组的 Runx2 表达升高, 而 RANKL 与 Runx2

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81500893)

作者单位: 222002 南京医科大学连云港临床医学院口腔科

通讯作者: 秦晗, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: qinhan@njmu.

edu.cn

在不同观察时间具有相同的趋势,OPG 则较对照组表达下降。以上结果提示癌细胞不仅自身表达 Runx2 激活 RANKL 启动子促进破骨细胞成熟,还能直接作用于成骨细胞,通过上调 RANKL 和抑制 OPG 表达以促进骨溶解。

二、Runx2 与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种调控多种生物反应的核因子,其包含数个转录因子,分别为 p65 (RelA)、RelB、c-Rel、p50 (NF- κ B1) 和 p52 (NF- κ B2)。NF- κ B 既是炎症过程的主要介质,也是免疫反应的调节因子。炎性细胞因子尤其是 NF- κ B 在肿瘤发生、发展过程中具有双重作用,一方面,NF- κ B 的激活是免疫防御的一部分,可以靶向作用并消除肿瘤细胞;另一方面,NF- κ B 在许多类型的肿瘤中激活后可以发挥多种促癌作用^[16]。Li 等^[17]通过使用裸鼠模型,观察青蒿素对小鼠胫骨肿瘤生长和肿瘤导致骨质破坏的抑制作用,探索青蒿素的抑制溶骨原理。酶联免疫吸附实验结果显示,血清中的破骨细胞分化因子 RANKL 随青蒿素的浓度升高而下降,此外,蛋白印迹分析显示,青蒿素抑制了破骨细胞 NF- κ B p65 的磷酸化。推测在肿瘤骨转移中 Runx2 与 NF- κ B 信号通路主要关系如下:Runx2 激活 RANKL/RANK/OPG 系统促进破骨细胞成熟,而破骨细胞祖细胞表面的 RANK 受体诱导 NF- κ B 信号通路的级联反应,进一步促进破骨细胞形成,从而强化破骨细胞的溶骨作用^[8,9]。

三、Runx2 与 TGF- β 信号通路

TGF- β 是一类细胞因子超家族,TGF- β 信号通路包括 Smad 经典途径和非经典 MAPK 途径。在经典途径中,活化的受体复合物募集 R-Smad 并使其磷酸化,之后复合物易位到细胞核中与其他转录调节因子共同调节靶基因的表达^[18]。在正常骨代谢过程中 TGF- β 信号通路的 Smad 经典途径和非经典 MAPK 途径均可激活 Runx2 的转录,促进其成骨^[19]。TGF- β 信号转导在肿瘤的调控中起重要作用,最初是肿瘤抑制因子,而后随着肿瘤的发展成为促进肿瘤进展的积极介质^[20]。Zhang 等^[10]通过小鼠动物模型,探讨 Runx2-HTY 突变体对前列腺癌细胞 PC3 的 TGF- β -Smad 途径的影响,与野生型 Runx2-WT 比较,小鼠胫骨内注射含 Runx2-HTY 的 PC3 细胞导致的溶骨性病变更小,PC3 骨吸收因子-甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone related protein, PTHrP) 表达大幅降低,表明 Runx2 可能通过 TGF- β 信号通路的 Smad 经典途径促进 PTHrP 介导的骨吸收。另

有研究提示,Runx2 可以直接上调 Indian Hedgehog (IHH) 基因,与 TGF- β 通路协同作用下进一步促进 PTHrP 的产生,进而刺激成骨细胞或骨髓基质细胞表达 RANKL,诱导破骨细胞成熟,使骨微环境中骨质吸收增加^[21]。而骨基质中富含生长因子 TGF- β ,被吸收的骨基质释放出的 TGF- β ,正向刺激肿瘤细胞增殖,并促进 PTHrP 的分泌,从而在肿瘤细胞导致骨质破坏与骨质溶解诱发肿瘤生长之间形成恶性循环。

四、Runx2 与 Wnt 信号通路

Wnts 是一种分泌糖蛋白,Wnt 信号通路可分为 Wnt/ β -catenin 经典途径和一些非经典途径,如磷脂酶 C、蛋白激酶 C、平面细胞极性和 Wnt/ Ca^{2+} 等^[22]。生理状态下 Wnt 信号通路是调节成骨细胞活性的关键通路,并可通过经典和非经典途径促进 Runx2 表达以促进成骨^[19]。通过对发生骨转移的乳腺癌研究发现,骨转移肿瘤细胞不仅可以增强破骨细胞功能干扰正常的骨重塑,还可以抑制成骨细胞阻止新骨生成^[23]。Wnt 信号通路对维持骨稳态起重要作用,而骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 可以与 Wnt 信号通路中的 LRP5/6 结合,拮抗 Wnt 信号通路的传递,从而抑制新骨形成^[24]。Mendoza-Villanueva 等^[11]使用酶联免疫吸附试验测定乳腺癌细胞 MDA-MB-231 分泌到培养基中 SOST 含量,发现 siRunx2 转染的 MDA-MB-231 产生的 SOST 约比对照细胞少 5 倍。进一步测定 Runx2 与 SOST 的关系,用含有 SOST 启动子的质粒转染 siRunx2 及非特异性 siRNA 的 MDA-MB-231 细胞,与对照细胞比较,Runx2 基因沉默细胞中 SOST 启动子的活性显著降低。同时观察小鼠骨髓间充质干细胞在源自 MDA-MB-231 细胞的条件分化培养基中生长时,其分化被显著抑制,相比之下,在 SOST 耗尽的培养基中培养的小鼠骨髓间充质干细胞分化活跃。结果提示,Runx2 直接与 SOST 启动子结合促进 MDA-MB-231 细胞分泌 SOST,而 SOST 阻断 Wnt 信号通路从而导致成骨细胞活性降低,新骨形成抑制。在一些溶骨性骨转移中,癌细胞不仅作用于破骨细胞,同时还作用于成骨细胞抑制成骨,骨修复抑制解除可能是今后取代抑制破骨细胞功能类药物的潜在研究方向。

五、Runx2 与 STAT3 信号通路

STAT3 是信号转导及转录激活蛋白家族的一员,以转录的方式调控多种细胞过程。有研究发现,前列腺癌细胞通过 TGF- β 1 诱导的 Smad 和 AP-1 两种

途径刺激 IL - 11 表达,即 Runx2 - Smad 和 Runx2 - c - Jun 两种复合物相互作用,共同增强 IL - 11 的表达^[12]。Liang 等^[25]使用 IL - 11 的单克隆抗体阻断骨特异性转移乳腺癌细胞 BoM - 1833 的 IL - 11 表达,研究发现显著减少 BoM - 1833 诱导的破骨细胞形成。进一步分析 IL - 11 诱导破骨细胞形成过程中 STAT3 信号通路的活性,发现 IL - 11 诱导的破骨细胞形成依赖 STAT3 途径的活化。IL - 11 是 IL - 6 家族细胞因子的一员,多种细胞通过自分泌和旁分泌的方式分泌 IL - 11,从而激活乳腺癌细胞的 STAT3 信号通路以促进肿瘤进展^[26]。同时肿瘤细胞自身也可以分泌 IL - 11 直接作用于破骨前体细胞的 STAT 通路,正向调节破骨细胞的形成,促进骨质破坏。

六、展 望

肿瘤的骨转移往往导致预后不良,目前抑制骨破坏的药物主要有双磷酸盐、地诺单抗,其虽能抑制溶骨性病变,延长患者的生存期,但存在许多不良反应,如骨坏死、肾毒性、低钙血症等,因此有效药物的研发势在必行^[27,28]。靶向治疗是新近发展起来的,针对肿瘤发展过程中细胞受体、关键基因和调控分子等生物靶点进行干预,从而有效阻断肿瘤发展并且促进肿瘤细胞凋亡的特异性治疗^[29]。因此深入研究肿瘤骨转移发生过程中分子机制,寻找有效生物靶点,对肿瘤的治疗具有重要意义^[30]。近年来,Runx2 与肿瘤间关系日益受到重视,Runx2 介导下的溶骨机制主要分以下两方面:一方面,肿瘤细胞可能直接诱导或通过成骨细胞间接诱导破骨细胞成熟;另一方面,Runx2 可能通过参与多种信号通路打破骨代谢平衡,促进骨质溶解。然而,目前尚无确切证据证明这两方面是单独或者联合作用导致肿瘤骨转移的原因,因而也缺乏针对性治疗措施。因此,深入探讨 Runx2 和肿瘤骨转移相关分子调控机制,将为进一步了解肿瘤骨转移发病机制和寻找有效治疗靶点提供新的理论和实验依据。

参考文献

- 1 Qiao M, Zhao C, Liu Q, *et al.* Impact of ALK variants on brain metastasis and treatment response in advanced NSCLC patients with oncogenic ALK fusion [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1452 - 1463
- 2 Liu Y, Sun XY, Zhang XL, *et al.* Runx2 mutation impairs osteogenic differentiation of dental follicle cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 97: 156 - 164
- 3 Kong L, Zuo R, Wang M, *et al.* Silencing MicroRNA - 137 - 3p, which targets Runx2 and CXCL12 prevents steroid - induced osteonecrosis of the femoral head by facilitating osteogenesis and angiogenesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4): 655 - 670
- 4 Gao GC, Yang DW, Liu W. LncRNA TERC alleviates the progression of osteoporosis by absorbing miRNA - 217 to upregulate Runx2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 526 - 534
- 5 Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313 - 323
- 6 张萍, 何晓刚, 徐晓丹, 等. 转录因子 Runx2 对人乳腺癌 MDA - MB - 231 细胞上皮 - 间充质转化能力的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(4): 577 - 583
- 7 Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099 - 2113
- 8 Kim B, Kim H, Jung S, *et al.* A CTGF - RUNX2 - RANKL axis in breast and prostate cancer cells promotes tumor progression in bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(1): 155 - 166
- 9 Park JH, Lee NK, Lee SY. Current understanding of RANK signaling in osteoclast differentiation and maturation [J]. *Mol Cells*, 2017, 40(10): 706 - 713
- 10 Zhang X, Akech J, Browne G, *et al.* Runx2 - Smad signaling impacts the progression of tumor - induced bone disease [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6): 1321 - 1332
- 11 Mendoza - Villanueva D, Zeef L, Shore P. Metastatic breast cancer cells inhibit osteoblast differentiation through the Runx2/CBF β - dependent expression of the Wnt antagonist, sclerostin [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(5): R106
- 12 Zhang X, Wu H, Dobson JR, *et al.* Expression of the IL - 11 gene in metastatic cells is supported by Runx2 - Smad and Runx2 - cJun complexes induced by TGF - β 1 [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(9): 2098 - 2108
- 13 Ming J, Cronin SJF, Penninger JM. Targeting the RANKL/RANK/OPG axis for cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1283
- 14 Yahiro Y, Maeda S, Morikawa M, *et al.* BMP - induced atoh8 attenuates osteoclastogenesis by suppressing Runx2 transcriptional activity and reducing the RANKL/OPG expression ratio in osteoblasts [J]. *Bone Res*, 2020, 8: 32
- 15 Zhao H, Ning LL, Wang ZY, *et al.* Calcitonin gene - related peptide inhibits osteolytic factors induced by osteoblast in co - culture system with breast cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1097 - 1104
- 16 Collignon E, Canale A, Al Wardi C, *et al.* Immunity drives TET1 regulation in cancer through NF - κ B [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(6): eaap7309
- 17 Li J, Feng W, Lu H, *et al.* Artemisinin inhibits breast cancer - induced osteolysis by inhibiting osteoclast formation and breast cancer cell proliferation [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12663 - 12675
- 18 Xie F, Ling L, van Dam H, *et al.* TGF - β signaling in cancer metastasis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(1): 121 - 132
- 19 陈伟健, 晋大祥, 谢炜星, 等. Runx2 基因参与骨代谢相关通路的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4): 557 - 560

(下转第 162 页)

- 3 Su Z, Cheng Y, Wu Z, *et al.* Incidence and predictors of tracheo-bronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: a multicentre, large – scale and prospective study in southern China[J]. *Respiration*, 2019, 97(2): 153 – 159
- 4 黎燕琼, 谭守勇. 重视气管支气管结核的危害性[J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39(3): 220 – 221
- 5 张红红, 吴世满. 电子支气管镜介入治疗气管支气管结核的临床分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(6): 424 – 427
- 6 李庆伟, 孔祥臣, 刘莹, 等. 支气管镜局部注射化疗在支气管结核患者治疗中的应用[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5): 929 – 933
- 7 郭春辉, 张莹, 苏衍举, 等. 不同介入技术治疗炎症浸润型气管支气管结核的随机对照临床研究[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(11): 1211 – 1216
- 8 程超, 吕莉萍. 氩等离子体凝固治疗在溃疡坏死型气管支气管结核早期治疗中的临床价值[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(8): 1494 – 1497
- 9 罗林紫, 罗莉, 卢志斌, 等. 合并中心气道狭窄的溃疡坏死型支气管结核患者于临床好转期行球囊扩张治疗的疗效分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 237 – 242
- 10 秦林, 郭洋, 王文洁, 等. 高频电凝联合冷冻消融治疗肉芽增殖型支气管结核的有效性 & 安全性[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(11): 1950 – 1954
- 11 刘伟, 谢永宏, 顾兴, 等. 电子支气管镜下冷冻及氩气序贯治疗肉芽增殖型支气管结核的临床疗效分析[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2016, 9(1): 17 – 19
- 12 肖阳宝, 罗林紫, 卢志斌, 等. 超声引导下淋巴结穿刺注射给药联合冷冻治疗破溃期淋巴结瘘型气管支气管结核的价值[J]. *结核与肺部疾病杂志*, 2020, 1(3): 149 – 153
- 13 唐飞, 吕莉萍. 可弯曲支气管镜下冷热联合消融治疗中央气道淋巴结瘘型支气管结核的价值[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 657 – 661
- 14 程砚秋子, 苏柱泉, 吴智龙, 等. 结核性气道狭窄的临床特点分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(4): 379 – 383
- 15 Qin L, Ding WM, Zhang JY, *et al.* Efficacy and safety of cryotherapy combined with balloon dilatation through electronic bronchoscope in the management of airway occlusion caused by scar stenosis type of tracheobronchial tuberculosis [J]. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*, 2018, 41(11): 857 – 862
- 16 胡智敏, 靖秋生, 吴鸣镝, 等. 结核性气道狭窄患者行球囊扩张治疗的最佳时机探讨[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(3): 283 – 287
- 17 蒋德雄, 王红军, 张雪漫, 等. 经支气管镜球囊扩张术治疗良性中心气道狭窄临床分析[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2020, 13(5): 639 – 642
- 18 叶涛生, 曾旋, 徐宇翔, 等. 单纯球囊扩张术与冷冻联合球囊扩张术治疗疤痕型结核性气道狭窄的疗效 & 安全性分析[J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4(3): 156 – 159
- 19 田良东, 陆光兵, 方华. 支气管镜下冷冻联合球囊扩张及高频电刀治疗瘢痕狭窄型支气管结核的效果[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(8): 849 – 852
- 20 封萌, 杨增荣, 焦克岗, 等. 支气管镜介入治疗联合局部应用紫杉醇治疗良性气道瘢痕狭窄的临床研究[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(1): 19 – 23
- 21 Tay CK, Jeong BH, Kim H. Angulated stents – a novel stent improvisation to manage difficult post – tuberculosis bronchial stenosis [J]. *ASAIO J*, 2018, 64(4): 565 – 569
- 22 Sivokozov D, Dedushkin Y, Chesalina, *et al.* Photodynamic therapy for endobronchial and laryngeal tuberculosis: initial experience [J]. *Chest*, 2020, 157(6): A97
- 23 Komura M, Komura H, Komuro H, *et al.* Long – term follow – up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(12): 2394 – 2398

(收稿日期: 2021 – 03 – 25)

(修回日期: 2021 – 04 – 16)

(上接第 14 页)

- 20 Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF – β – mediated epithelial – mesenchymal transition and cancer metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2767
- 21 Zheng X, Kang W, Liu H, *et al.* Inhibition effects of total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don on human breast carcinoma bone metastasis via downregulating PTHrP pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3137 – 3146
- 22 Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1461 – 1473
- 23 Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, *et al.* Bone metastasis of breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 105 – 129
- 24 Han Y, You X, Xing W, *et al.* Paracrine and endocrine actions of bone – the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 16
- 25 Liang M, Ma Q, Ding N, *et al.* IL – 11 is essential in promoting osteolysis in breast cancer bone metastasis via RANKL – independent activation of osteoclastogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 353
- 26 Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: a review [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2570 – 2578
- 27 von Moos R, Costa L, Gonzalez – Suarez E, *et al.* Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 76: 57 – 67
- 28 Goldvaser H, Amir E. Role of bisphosphonates in breast cancer therapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(4): 26
- 29 张依, 张玉峰, 牛文辉, 等. 肝细胞癌相关差异表达基因和药物预测的生物信息学分析[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(2): 63 – 68
- 30 陶建春, 夏雪, 杨俊涛, 等. 靶向下调 PKM2 表达对骨肉瘤细胞增殖 & 侵袭影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(19): 1536 – 1541

(收稿日期: 2021 – 03 – 28)

(修回日期: 2021 – 04 – 06)