

文章编号 1006-8147(2022)03-0332-04

综述

miR-497 在恶性实体肿瘤以及耐药方面的研究

牛俊涛 综述,李超 审校

(天津医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科,天津 300211)

摘要 微小 RNA(miRNA)是一组在转录后水平上调节基因表达的小的、内源性的非编码 RNA 分子。研究发现,miR-497 通过多种调节机制,在人体肿瘤中发挥着抑癌基因的作用,与多种实体肿瘤的发生、发展、转移以及耐药明显相关。miR-497 可以靶向 BCL-2、mTOR、PD-L1 等多种耐药基因的表达,对多种实体瘤耐药的治疗具有潜在的临床应用价值,但仍面临着巨大的挑战,改进 miRNA 的递送,提高 miRNA 生物利用度以及改善 miRNA 靶向肿瘤细胞的特异性等问题亟需解决,本文针对 miR-497 在实体肿瘤以及耐药方面的研究进展作一综述。

关键词 微小 RNA497;肿瘤;耐药

中图分类号 R730.54

文献标志码 A

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约为 18~25 个核苷酸的非编码蛋白质、单链小分子 RNA^[1],主要是通过转录后调控影响目的基因的表达^[2]。miR-497 是 microRNA 的一种,在多种实体肿瘤组织中呈低表达,主要表现为基因缺失、甲基化或组蛋白修饰的改变^[3]。因此 miR-497 对其靶基因的抑制作用减弱与多种肿瘤的发生、发展和转移以及耐药密切相关。耐药性是限制各种癌症患者存活率的主要问题,而且耐药性的机制比较复杂,关于 miR-497 与肿瘤耐药性研究的报道较少。本文针对 miR-497 在人类实体肿瘤研究及耐药方面最新进展作一综述。

1 miR-497 简介

miR-497 是 miR-15 家族中的一员,该家族成熟的 miRNAs 5'端均含有一组高度保守的 AGCAGC 序列。在人体的组织和细胞中,呈中至高丰度的表达^[4]。人的 miR-497 由位于 17 号染色体短臂上 13.1 (17q13.1)的 miR-497HG(基因 ID:100506755)基因的第一个内含子编码,在几乎所有人类的器官和组织中均有分布^[5]。miR497 通过调节细胞周期或靶向其他信号通路发挥生物学功能,通常发挥抑癌基因的作用。

2 miR-497 在恶性实体肿瘤中的研究

2.1 miR-497 在女性生殖道肿瘤中的研究

卵巢癌是妇科恶性肿瘤死亡的主要原因。miR-497 在人卵巢癌组织中下调^[6],miR-497 通过靶向结合 SMURF1 进而抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[7]。miR-497 在宫颈癌组织中呈低表达状态。miR-497

通过靶向胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)和转酮醇酶(TKT)抑制宫颈癌细胞的侵袭、迁移和耐药性^[8],过表达的 miR-497 在 HeLa 细胞系中可以通过靶向结合细胞周期蛋白 E1(CCNE1)来抑制细胞增殖^[5]。

2.2 miR-497 在消化道肿瘤中的研究

miR-497 在消化道肿瘤中如食管癌、胃癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肝细胞癌中^[9]均呈低表达状态。miR-497 通过调节 ATG14 来促进发生自噬并诱导细胞抵抗,显著上调 IC50,增加细胞凋亡。抑制 miR-497 则促进胃癌细胞增殖和生长^[11]。miR-497 直接靶向并抑制 PDK3 的表达 GC 细胞 DNA 合成,影响细胞周期,抑制 GC 细胞的增殖和生长^[12]。在胰腺癌的研究中^[13],miR-497 直接靶向 IGF-1R,抑制了胰腺癌细胞的增殖以及侵袭,miR-497 可作为指导胰腺癌的 TNM 分期的新的生物标志物。结直肠癌中^[14],miR-497 通过靶向 fos 相关抗原-1 抑制结肠直肠癌细胞中的上皮-间质转化和转移。在肝细胞癌的研究中表明 miR-497 负性调控检测点激酶 1(CHEK1),增益和损失功能的研究表明,miR-497 在肝细胞癌中发挥肿瘤抑制功能,并提出 miR-497 是肝细胞癌治疗的潜在分子靶标。这些结果表明 miR-497 可能是潜在有效的基因治疗靶标^[15]。

2.3 miR-497 在骨肿瘤中的研究

miR-497 在骨肉瘤中呈低表达状态,miR-497 的下调与骨肉瘤患者的突触核蛋白 γ (SNCG)的上调相关,miR-497 的下调可能通过 SNCG mRNA 的上调导致骨肉瘤的发生、发展和转移^[16]。在体外实验中 miR-497 抑制骨肉瘤细胞系 MG63 细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭,并在细胞周期的 G0/G1 期诱导细胞凋亡和细胞阻滞。体内研究的结果表明,过表达 miR-497 在裸鼠模型中抑制肿瘤生长。可见 miR-497 在骨肉瘤进展中发

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81872079)

作者简介 牛俊涛(1979-),男,副主任医师,博士,研究方向:头颈部肿瘤的诊治;通信作者:李超,E-mail:earnose1234@163.com。

挥肿瘤抑制作用,并可以作为骨肉瘤新的治疗靶标^[17]。

2.4 miR-497在泌尿系统肿瘤中的研究 在膀胱癌中,通过深度测序检测到聚簇 miRNA 的异常表达,其中 miR-497 的表达下调,miR-497 的下调可以促进膀胱癌进展和转移。成熟 miR-497 的转染可以显著抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭,这表明 miR-497 簇在膀胱癌中作为肿瘤抑制物起作用^[18]。在肾细胞癌中^[19],miR-497 的表达显著降低。降低的 miR-497 表达与肿瘤分期、组织学分级和淋巴结转移显著相关。较低表达的 miR-497 的患者有较差的不良预后,体外实验中 miR-497 的过表达显著抑制肾癌细胞增殖、迁移和侵袭。在前列腺癌中^[20],miR-497 抑制前列腺癌细胞生长并增加细胞凋亡,表明 miR-497 是未来治疗前列腺癌潜在的药物选择。

2.5 miR-497在头颈部肿瘤中的研究 头颈部鳞状细胞癌是全世界第六大最常见的癌症^[21]。在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中,miR-497 的表达水平显著增加,而 SMAD7 的水平显著降低。因此,miR-497 和 SMAD7 在 OSCC 标本中呈负相关。生物信息学分析表明,miR-497 靶向结合 SMAD7 mRNA 的 3' UTR 可以抑制其表达,进而抑制细胞侵袭^[22]。miR-497 在甲状腺癌^[23]组织中下调,并且 miR-497 水平与晚期临床分期和淋巴结转移呈负相关。在鼻咽癌中,miR-497 呈低表达状态^[24],通过靶向肌动蛋白结合蛋白(ANLN)和热休克 70 kD 蛋白 4(HSPA4L)进而抑制鼻咽癌的癌症表型,具有抑癌基因的作用。

2.6 miR-497在神经胶质瘤中的研究 miR-497 在神经胶质瘤中研究尚具有争议,Lu 等^[25]证明 miR-497 在神经胶质瘤组织中表达水平下调,患者总体生存率下降,提示 miR-497 低表达与疾病不良进展相关。Regazzo 等^[26]指出,通常胶质母细胞瘤被认为是最常见和最恶性的神经胶质瘤亚型,miR-497 在此组织中表达水平更低,疾病进展更迅速。Ji 等^[27]报道,miR-497 在神经胶质瘤组织表达水平下调,并且与预后不良相关。miR-497 可以靶向抑制 CCNE1 表达从而抑制神经胶质瘤细胞的增殖,也有报道与此相矛盾^[28-29]。Lan 等^[28]发现 miR-497 在神经胶质瘤组织中表达上调,低氧环境诱导脑胶质瘤细胞增加 miR-497 表达,其可能的机制与低氧应答反应元件激活有关。Zhu 等^[29]报道,miR-497 表达水平在胶质瘤细胞系中上调,miR-497 通过靶向 mTOR/Bcl-2 途径使这些细胞对替莫唑胺产生耐药性。因此,miR-497 在神经胶质瘤中的表达尚不清楚,需要进一步扩大样本研究,并明确神经胶质瘤组织的基因表达

谱,另外,需要制定统一的全球标准,涵盖样本标准化的采集、储存、标准实验方案制定、miRNA 提取、纯化、分析和鉴定。而且多中心研究和队列研究必须取得一致和稳定的结果,这样才能服务于临床。

3 miR-497在恶性实体肿瘤耐药中的研究

近些年肿瘤的治疗手段有了长足的进展,放疗、化疗、分子靶向治疗、生物治疗、免疫治疗等蓬勃发展,但综合来看,晚期肿瘤患者的生存期并没有显著的延长,肿瘤耐药是生存期缩短的一个主要原因^[30]。已有研究表明,表观遗传改变在耐药性中发挥了关键作用。在获得耐药性的过程中,相关基因的 CpG 岛发生 DNA 甲基化而引起基因表达沉默^[31]。由于 DNA 甲基化是一个可逆过程,去甲基化试剂能够通过逆转 DNA 的高甲基化状态,从而恢复癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性。低剂量 DNA 去甲基化剂可以上调 miR-497 的表达,进而能够靶向肿瘤干细胞,提高了癌细胞的化学敏感性。已有资料显示,miR-497 作为潜在的治疗靶点在多种肿瘤上已得到了广泛的研究和报道^[32]。关于 miR-497 的表达、靶基因位点、生物学机制及其在肿瘤治疗中发挥的作用仍是研究的热点。

3.1 miR-497在消化道肿瘤耐药中的研究 在食管癌细胞系 KYSE180 中,经过无毒的低剂量地西他滨治疗后,食管癌细胞的化疗敏感性增强,表明 DNA 去甲基化试剂可以靶向肿瘤干细胞并通过调节 miR-497 的内源性表达来逆转它们的化疗耐药性。miR-497 在结直肠癌中表达下调,结直肠癌细胞对新辅助化疗药物的敏感性明显降低^[33]。miR-497 在耐药的结直肠癌细胞系显示出多种生物学特性,增加奥沙利铂、5-FU 化疗敏感性。miR-497 作为单个 miRNA 可以抑制细胞中 WEE1、CCNE1 等多个靶点,miRNA 的疗法可能是改善耐药结直肠癌患者治疗效果的一种有希望的策略^[34]。在肝细胞癌中发现 miR-497 可以调节肿瘤细胞多种耐药基因的表达^[35],如 BCL-2,BCL-2 基因是表达抗凋亡蛋白的,BCL-2 表达的增加可以促进肿瘤的耐药,抑制 BCL-2 基因的表达,蛋白合成减少,增强了肝癌细胞对化疗药物的敏感性。在胃癌的耐药细胞株研究中发现增加 miR-497 mimic 可以下调 BCL-2/Bax 的比值,下调耐药基因 MDR1、BCRP、MRP1 以及其编码蛋白 P-gp、BCRP、MRP1 的表达,并增加了胃癌耐药细胞株对顺铂的敏感性,促进了细胞凋亡,从而起到逆转细胞耐药的功能^[36]。

3.2 miR-497在女性生殖道肿瘤耐药中的研究 低剂量 DNA 去甲基化试剂广泛调节癌细胞对顺铂

的敏感性,miR-497 表达升高,卵巢癌细胞 A2780 对地西他滨的化疗抵抗降低^[32]。宫颈癌 HeLa 细胞对紫杉醇、5-FU 的敏感性均增加,这些结果表明 DNA 去甲基化试剂可以克服多种癌症的化学耐药性。Xu 等^[33]发现 miR-497 启动子的高甲基化降低了耐药卵巢癌细胞和肿瘤组织中 miR-497 的表达水平。miR-497 的过度表达使耐药卵巢肿瘤对顺铂治疗敏感。因此,miR-497 可能作为一种治疗性的补充药物来增加卵巢癌对顺铂的治疗反应。mTOR 是 miR-497 的下游靶点,miR-497 通过靶向 mTOR/P70S6K 信号通路显著降低 mTOR 表达增加顺铂的化疗敏感性,双荧光素实验证实了 mTOR 是 miR-497 的既定靶点。研究表明 mTOR 信号通路是耐药性的关键调节器,许多 mTOR 抑制剂正在研发中。

3.3 miR-497 在乳腺癌耐药中的研究 研究发现,miR-497 在乳腺癌紫杉醇耐药细胞中表达水平显著低于乳腺癌细胞系,实验证实 miR-497 可抑制乳腺癌紫杉醇耐药细胞增殖并促进细胞凋亡。进一步研究发现,miR-497 可与 PD-L1 结合并负向调控 PD-L1 表达。表明 miR-497 可通过靶向 PD-L1 抑制乳腺癌紫杉醇耐药细胞的增殖并诱导凋亡^[37]。

以上结果表明,miR-497 可以靶向 BCL-2、mTOR、PD-L1 等多种耐药基因的表达,对多种实体瘤尤其是消化道肿瘤耐药的治疗具有潜在的临床应用价值。但是以 miRNA 为基础的肿瘤耐药方面治疗仍面临着巨大的挑战,首先是如何改进 miRNA 的递送,提高 miRNA 生物利用度以及改善 miRNA 靶向肿瘤细胞的特异性等问题。其次是 miRNA 在肿瘤耐药的治疗方面资料较少,其疗效和不良反应尚未见大量报道,对于临床的大规模应用还需要更深入的研究。

综上所述,miR-497 参与了肿瘤的发生、发展、耐药等多个过程,机制复杂,其具有抑癌基因的特征;在耐药细胞系中 miR-497 的恢复可以增强肿瘤细胞的化疗敏感性,表明了 miR-497 在提高实体肿瘤化疗药物的敏感性方面具有很广阔的临床应用前景。因此,miR-497 有潜力成为实体肿瘤治疗的靶标,这对于提高患者的生存率和改善患者的生活质量意义重大,但在 miR-497 广泛应用到临床前还需要更深一步的研究。

参考文献:

- [1] PRATAMA M, PASCUT D, MASSI M, et al. The role of microRNA in the resistance to treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20):577.
- [2] DING L, GU H, XIONG X, et al. MicroRNAs involved in carcinogenesis, prognosis, therapeutic resistance and applications in human triple-negative breast cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1492.
- [3] ZHANG L, YAO L, ZHOU W, et al. MiR-497 defect contributes to gastric cancer tumorigenesis and progression via regulating CDC42/ITGB1/FAK/PXN/AKT signaling [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 8(25):567-577.
- [4] TURCO C, DONZELLI S, FONTEMAGGI G. MiR-15/107 microRNA gene group: characteristics and functional implications in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:427.
- [5] CHEN S, FU Z, WEN S, et al. Expression and diagnostic value of miR-497 and miR-1246 in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Genet*, 2021, 12:666306.
- [6] XU S, FU G B, TAO Z, et al. MiR-497 decreases cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting mTOR/P70S6K1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):26457-26471.
- [7] WANG W, REN F, WU Q, et al. MicroRNA-497 inhibition of ovarian cancer cell migration and invasion through targeting of SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(4):432-437.
- [8] YANG H, WU X, WU K, et al. MicroRNA-497 regulates cisplatin chemosensitivity of cervical cancer by targeting transketolase [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(11):2690-2699.
- [9] YANG J, YE Z, MEI D, et al. Long noncoding RNA DLX6-AS1 promotes tumorigenesis by modulating miR-497-5p/FZD4/FZD6/Wnt/ β -catenin pathway in pancreatic cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4209-4221.
- [10] WANG L, LI K, LIN X, et al. Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the miR-497/PELP1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2019, 28, (450):22-31.
- [11] SONG Z, JIA N, LI W, et al. LINC01572 regulates cisplatin resistance in gastric cancer cells by mediating miR-497 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:10878-10887.
- [12] FENG L, CHENG K, ZANG R, et al. MiR-497 inhibits gastric cancer cell proliferation and growth through targeting PDK3 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9):BSR20190654.
- [13] XU J, WANG T, YOU L, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) as a target of miR-497 and plasma IGF-1R levels associated with TNM stage of pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92847.
- [14] ZHANG N, SHEN Q, ZHANG P. MiR-497 suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer cells by targeting fos-related antigen-1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 25(9):6597-6604.
- [15] XU G, LI Z, HUANG Z, et al. MiR-497-5p inhibits cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by targeting insulin-like growth factor 1 [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(10):e00860.
- [16] ZHU X, MA X, ZHAO S, et al. DLX6-AS1 accelerates cell proliferation through regulating miR-497SNCG pathway in prostate cancer [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(3):308-319.
- [17] YU T, ZHANG X, ZHANG L, et al. MicroRNA-497 suppresses cell proliferation and induces apoptosis through targeting PBX3 in human multiple myeloma [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(12):2880-2889.
- [18] ITESAKO T, SEKI N, YOSHINO H, et al. The microRNA expression signature of bladder cancer by deep sequencing: the functional significance of the miR-195/497 cluster [J]. *Plos One*, 2014, 9(2):e84311.

- [19] JIN Y, HUANG R, XIA Y. Long noncoding RNA KIF9-AS1 regulates transforming growth factor- β and autophagy signaling to enhance renal cell carcinoma chemoresistance via microRNA -497-5p [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(7): 1096-1103.
- [20] WANG L, LI B, LI L, et al. MicroRNA-497 suppresses proliferation and induces apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3499-3502.
- [21] FARAH C. Molecular landscape of head and neck cancer and implications for therapy [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 915.
- [22] HU J, XU J, GE W. MiR-497 enhances metastasis of oral squamous cell carcinoma through SMAD7 suppression [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3023-3031.
- [23] REN J, ZHANG F, WANG J, et al. LINC01315 promotes the aggressive phenotypes of papillary thyroid cancer cells by sponging miR-497 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(6): 459-467.
- [24] JIN H, LIANG G, YANG L, et al. SP1-induced AFAP1-AS1 contributes to proliferation and invasion by regulating miR-497/CELF1 pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(2): 491-501.
- [25] LU F, YE Y, ZHANG H, et al. MiR-497/wnt3a/c-jun feedback loop regulates growth and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype in glioma cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A): 985-991.
- [26] REGAZZO G, TERRENATO I, SPAGNUOLO M, et al. A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas [J]. *J Exp Clin Cancer*, 2016, 35(1): 124.
- [27] JI L, WEI M, LIU Y, et al. MiR-497/497HG inhibits glioma cell proliferation by targeting CCNE1 and the miR-588/TUSC1 axis [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(6): 255.
- [28] LAN J, XUE Y, CHEN H, et al. Hypoxia-induced miR-497 decreases glioma cell sensitivity to TMZ by inhibiting apoptosis [J]. *FEBS Lett*, 2014, 17(588): 3333-3339.
- [29] ZHU D, TU M, ZENG B, et al. Up-regulation of miR-497 confers resistance to temozolomide in human glioma cells by targeting mTOR/Bcl-2 [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2): 452-462.
- [30] JEUGHT K, XU H, LI Y, et al. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(34): 3834-3848.
- [31] WANG F, KONG L, PU Y, et al. Long noncoding RNA DICER1-AS1 functions in methylation regulation on the multi-drug resistance of osteosarcoma cells via miR-34a-5p and GADD45A [J]. *Front Oncol*, 2021, 9(11): 685881.
- [32] XU S, FU G, TAO Z, et al. MiR-497 decreases cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting mTOR/P70S6K1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 26457-26471.
- [33] HONG S, YAN Z, SONG Y, et al. LncRNA AGAP2-AS1 augments cell viability and mobility, and confers gemcitabine resistance by inhibiting miR-497 in colorectal cancer [J]. *AGING*, 2020, 12(6): 5183-94.
- [34] POEL D, BOYD L, BEEKHOF R, et al. Proteomic analysis of miR-195 and miR-497 replacement reveals potential candidates that increase sensitivity to oxaliplatin in MSI/P53wt colorectal cancer cells [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1111.
- [35] FURUTA M, KOZAKI K, TANIMOTO K, et al. The tumor suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60155.
- [36] SONG Z, JIA N, LI W, et al. LINC01572 regulates cisplatin resistance in gastric cancer cells by mediating miR-497-5p [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 10877-10887.
- [37] TAO L, WU Y, ZHANG S. MiR-21-5P enhances the progression and paclitaxel resistance in drug resistant breast cancer cell lines by targeting PDCD4 [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(5): 746-755.

(2021-11-23 收稿)

(上接第 327 页)

因的表达明显上调,并且通过敲减 NCAPG 基因,成骨肉瘤细胞的增殖速度明显下降,因此,可以通过抑制 NCAPG 基因的表达来治疗成骨肉瘤改善患者预后。但本研究也存在一定局限性,单中心、小样本弱化了这一结论,因此需要更多的体内、体外研究进一步验证结论。

参考文献:

- [1] 王兆丰,许晓波,唐文潇,等. TRIM11 对骨肉瘤细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33(2): 162-163, 281.
- [2] 周灵,谢琳,廖洽丹,等. 骨肉瘤转移机制研究进展 [J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2019(3): 55-59.
- [3] SUN D P, LIN C C, HUANG S T, et al. Aberrant expression of NCAPG is associated with prognosis and progression of gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7837-7846.
- [4] 余海婷,殷雪琴,杨丽华. NCAPG 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(4): 496-501.
- [5] WU M, LIU Z, ZHANG A, et al. Identification of key genes and pathways in hepatocellular carcinoma: a preliminary bioinformatics analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(5): e14287.
- [6] 倪娜. NCAPG 基因在上皮性卵巢癌中的表达及生物学功能研究 [D]. 昆明医科大学, 2020.
- [7] SAINI H, SHARMA H, MUKHERJEE S, et al. Verteporfin disrupts multiple steps of autophagy and regulates p53 to sensitize osteosarcoma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 52.
- [8] 朱昱润,张春林. 骨肉瘤生物标志物研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2021, 42(2): 106-109.
- [9] 张新鑫. NCAPG 对食管胃结合部腺癌增殖影响的机制研究 [D]. 蚌埠医学院, 2021.
- [10] 陆进,杨月,赵学影,等. 肝细胞癌关键基因的筛选及其临床意义 [J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(7): 879-888.
- [11] 余海婷,殷雪琴,杨丽华. NCAPG 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2020, 31(4): 496-501.
- [12] 罗宏涛. LIF 对食管鳞癌中不同 LET 射线辐射应答的作用及机制研究 [D]. 兰州大学, 2020.
- [13] 艾济远. MiR-181c 靶向调节 NCAPG 抑制肝细胞性肝癌的生长和转移 [D]. 南昌大学, 2020.

(2021-09-20 收稿)