

文章编号 1006-8147(2023)04-0387-05

论著

SOX5在胶质瘤组织中的表达及对胶质瘤细胞株U87生物学行为的影响

钟天佑¹, 南阳², 王乐²

(1.天津医科大学总医院图书馆,天津 300052;2.天津医科大学总医院神经外科,天津 300052)

摘要 目的:探究 SRY-BOX 转录因子 5(SOX5)基因在胶质瘤组织中的表达及对胶质瘤细胞株 U87 增殖活性和侵袭能力的影响。方法:胶质瘤和正常脑组织标本各取 10 例,采用实时定量荧光 PCR(RT-PCR)、蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测 SOX5 基因的表达,培养胶质瘤细胞株 U87,将其分为对照组、无义序列组和 siRNA SOX5 转染组。利用 CCK8 实验和 Transwell 实验检测胶质瘤细胞株 U87 增殖活性及侵袭能力。利用 Western 印迹检测敲低 SOX5 表达后对基质金属蛋白酶(MMP-2)、MMP-9 以及细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)表达的影响。结果:与正常脑组织相比,胶质瘤组织中 SOX5 蛋白和 mRNA 水平均明显升高($t=23.38, 18.36$, 均 $P<0.01$)。siRNA SOX5 可有效敲低 SOX5 基因的表达,与对照组、无义序列组比较,siRNA SOX5 转染组 SOX5 蛋白和 mRNA 水平均明显降低($F=89.31, 123.34$, 均 $P<0.01$);CCK8 实验结果显示,敲低 SOX5 表达后,胶质瘤细胞的增殖活性受抑制,第 120 小时胶质瘤细胞增殖活性仅为对照组的 31.8%($F=553.62, P<0.05$);Transwell 实验结果显示,siRNA SOX5 转染组穿过小室膜细胞数为 9.22 ± 0.91 ,与对照组(19.62 ± 1.10)、无义序列组(18.56 ± 1.21)相比明显降低,仅为对照组的 46%($F=89.36, P<0.01$)。与对照组和无义序列组相比,siRNA SOX5 转染组 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 基因表达均明显下降($F=853.21, 602.30, 311.46$, 均 $P<0.01$)。结论:SOX5 在胶质瘤组织中表达异常升高,敲低 SOX5 表达后能明显抑制胶质瘤细胞的增殖活性和侵袭能力,SOX5 在胶质瘤中可能通过调控 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 基因表达发挥促癌基因的作用。

关键词 SOX5 基因;U87 细胞;增殖;侵袭;MMP-2;MMP-9;CyclinD1

中图分类号 R826.2

文献标志码 A

Expression of SOX5 in glioma tissue and its effect on biological behavior of glioma cell line U87

ZHONG Tian-you¹, NAN Yang², WANG Le²

(1.Department of Library, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2.Department of Neurosurgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To explore the expression of SOX5(SRY-box transcription factor 5) gene in glioma tissues and its effect on the proliferation activity and invasion of glioma cell line U87. **Methods:** Ten cases of glioma tissues and 10 cases of normal brain tissues were collected. The expression of SOX5 gene was detected by real-time quantitative fluorescent PCR (RT-PCR) and Western blotting. Glioma cell line U87 was cultured and divided into control group, nonsense sequence group and siRNA SOX5 transfection group ($n=3$ for each group), CCK8 and transwell assay was used to detect the proliferation activity and invasion ability of glioma cell line U87. Western blotting was used to detect the effect of SOX5 knockdown on the expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and G1/S-specific cyclin-D1 (CyclinD1). **Results:** Compared with normal brain tissue, the expression of SOX5 in glioma tissue was significantly higher in protein and mRNA levels ($t=23.38$ and 18.36 , respectively, both $P<0.01$). The siRNA SOX5 could effectively decrease the expression of SOX5 gene. Compared with the control group and the nonsense sequence group, the expression of SOX5 in the siRNA SOX5 transfection group was significantly reduced at the protein and mRNA levels ($F=89.31$ and 123.34 , respectively, both $P<0.01$). The results of CCK8 experiment showed that the proliferation of glioma cells was inhibited after knocking down the expression of SOX5, and the proliferation of glioma cells at 120th hour was only 31.8% of the control group ($F=553.62, P<0.05$). Transwell experiment results showed that the number of cells passing through the ventricular membrane in the siRNA SOX5 transfection group was (9.22 ± 0.91), which was significantly lower than that in the control group (19.62 ± 1.10) and the nonsense sequence group (18.56 ± 1.21), only 46% of the control group ($F=89.36, P<0.01$). Compared with control group and nonsense sequence group, the expression of MMP-2, MMP-9 and CyclinD1 were decreased in siRNA SOX5 transfection group ($F=853.21, 602.30$ and 311.46 , respectively, all $P<0.01$). **Conclusion:** The expression of SOX5 is abnormally increased in glioma tissue. Knocking down the expression of SOX5 can significantly inhibit the proliferation activity and invasion of glioma cells. SOX5 may play a role in cancer promoting genes by regulating the expression of MMP-2, MMP-9 and CyclinD1 genes in glioma.

Key words SOX5; U87 cells; proliferation; invasion; MMP-2; MMP-9; CyclinD1

胶质瘤起源于神经上皮细胞,是颅内最常见的原发性肿瘤,具有难治性、易复发的特点,我国的发病率为(5~8)/10万,5年病死率仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。因此,胶质瘤的发病原因仍需继续探究。近年来分子生物学相关的研究发现,胶质瘤的发生通常伴随着多种基因的异常表达,如BARF基因突变、O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基化转移酶(MGMT)启动子区甲基化、Fox Q1基因异常高表达等^[2-3]。

SOX5基因编码的蛋白与其他蛋白相结合,发挥转录因子的作用,在细胞的分裂、分化等生理过程中发挥重要作用^[4]。过度表达的SOX5与某些肿瘤的侵袭性生长、肿瘤细胞凋亡受抑制密切相关^[5-7]。但目前关于SOX5在胶质瘤中的表达情况及其发生、发展关系的报道较少。因此本实验重点研究SOX5在胶质瘤中的表达情况以及对胶质瘤细胞株U87生物学行为的影响,以期进一步探究胶质瘤新的发病机制。

1 材料与方法

1.1 组织标本 10例胶质瘤和10例正常脑组织标本均取自天津医科大学总医院神经外科行手术治疗的胶质瘤和自发性脑出血的患者,时间跨度为2019年9月—2021年6月,胶质瘤患者术前均未接受化疗或放射治疗。在手术室取得样本后,立即置入液氮环境中速冻,迅速转移至-80℃冰箱中保存。样本采集前均与患者沟通,患者同意,并签署同意书。

1.2 细胞培养与转染 使用RPMI-1640培养基(Invitrogen公司,美国),在37℃、含有5%CO₂的条件下培养U87细胞。本实验中细胞分为3组,分别为对照组、无义序列组和siRNA SOX5转染组转染组,将5 pmol/L PBS、无义序列和siRNA SOX5于5 μL Lipofectamine 2000(Invitrogen公司,美国)充分混匀后,分别加入各个实验孔中。无义序列为:5'-TTATCTGAACGAGCCACGT-3',siRNA SOX5序列为:5'-UCUUUACACCCGUAAGUG-3',均由金斯瑞公司合成。

1.3 RT-PCR检测SOX5 mRNA表达 采用Trizol一步法快速提取细胞及组织总RNA。取2 μg总RNA,按逆转录试剂盒说明书进行操作,逆转录成cDNA,进行RT-PCR。采用20 μL反应体系,其中包括40 ng目标基因反转录成的cDNA,10 μmol/L的上下游引物、10 μL Platinum Quantitative PCR SuperMix-UDG和TaqMan探针各0.4 μL。PCR条件为50℃ 2 min,95℃ 3 min,95℃变性30 s,58℃ 1 min,进行40个循环。以β-actin为内参,引物、探针均由金斯瑞生物科技有限公司合成。SOX5的上下游引物序列分别为:5'-CAGCCAGAGTTAGCACAATAGG-3'、5'-GTGTTGTTCCCGTCGGAGTT-3';β-actin的上下

游引物序列分别为:5'-CTCCATCCTGGCCTCGCT-GT-3'、5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'。数据采用相对标准曲线法进行分析,以对照组中管家基因β-actin mRNA的表达水平为1进行标准化。每组细胞进行3次检测,每次设置3个复孔。

1.4 Western印迹检测SOX5及基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)蛋白表达 常规制胶,将本实验提取的40 μg总蛋白电转印到PVDF膜上。利用含有5% ECL化学发光试剂的TBS-T(pH 8.3)在常温条件下封闭1 h后置入鼠抗人SOX5、MMP-2、MMP-9、CyclinD1一抗(1:1 000, invitrogen公司,美国),以β-actin为内参。4℃条件下轻摇15 h,加入HRP标记的二抗(1:1 000,北京中杉金桥生物技术有限公司),常温条件下反应1 h后加入ECL Western印迹试剂使其显色1~2 min,曝光X线胶片。每个实验组有3个复孔,蛋白条带的灰度值由Image J软件测得,将目标蛋白与内参β-actin灰度值进行比较为目标蛋白的相对表达量。

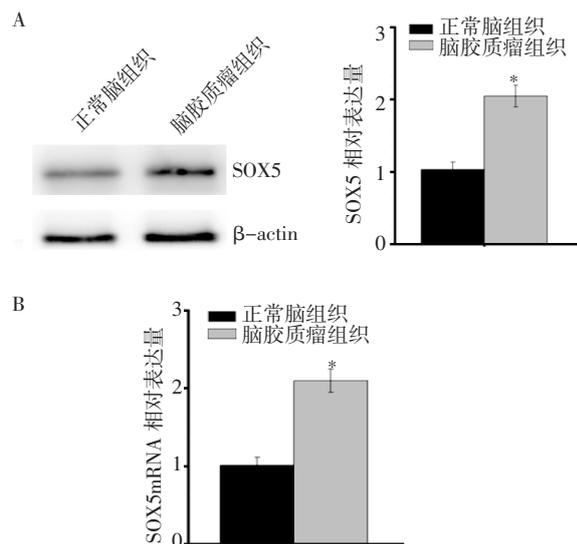
1.5 CCK8实验检测细胞生存能力 各组细胞培养48 h后,利用胰酶充分消化,离心机离心后收集细胞,以5×10⁴/mL的细胞密度接种于96孔板中,每个孔10 μL,每组设6个复孔。在37℃,5%CO₂培养箱中孵育,于第1~5天每孔加入CCK-8溶液10 μL,继续培养2 h,使用酶标仪检测(450 nm)吸光度。

1.6 Transwell实验检测细胞侵袭能力 在Transwell上室中加入1:2(Matrigel胶:DMEM)稀释后的Matrigel胶40 μL,在37℃的条件下30 min使聚合成凝胶。在下室中加入细胞条件培养液500 μL;在无血清培养基中制成单细胞悬液,上室中加入1×10⁵个细胞(100~200 μL),培养24 h。弃去上室液体,用湿棉签擦去未穿过膜的细胞。利用结晶紫对穿过膜的细胞进行染色,显微镜观察。在显微镜下取5个不同的视野,对每个视野内穿过小室膜的细胞数进行统计。

1.7 统计学处理 利用SPSS18.0软件进行统计学分析。服从正态分布的连续性变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验。多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD检验, $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织及其正常脑组织中SOX5的差异表达 SOX5蛋白在胶质瘤组织中的表达明显高于正常脑组织($t=23.38, P<0.01$),与正常脑组织相比,SOX5基因在胶质瘤组织中的表达明显升高($t=18.36, P<0.01$),见图1。



注:A:Western 印迹 RT-PCR 检测 SOX5 蛋白在正常组织及胶质瘤脑组织中的表达;B:RT-PCR 检测正常脑组织和胶质瘤组织 SOX5 mRNA 相对表达量;与正常脑组织相比,* $P<0.01$

图 1 胶质瘤组织及其正常脑组织中 SOX5 蛋白及 mRNA 的表达
Fig 1 Expression of SOX5 protein and mRNA in glioma tissue and normal brain tissue

2.2 siRNA SOX5 对胶质瘤细胞株 U87 SOX5 基因表达的影响

如图 2A 所示较对照组和无义序列组, 转染 siRNA SOX5 后 SOX5 mRNA 相对表达量明显下降($F=89.31, P<0.01$);而无义序列组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步通过 Western 印迹检测各实验组细胞 SOX5 基因在蛋白水平的相对表达量,与对照组和无义序列组相比,siRNA SOX5 组 SOX5 蛋白表达量明显减少($F=123.34, P<0.01$),而无义序列组较对照组相比则无明显变化($P>0.05$)。

2.3 CCK8 实验检测转染 siRNA SOX5 后对胶质瘤细胞株 U87 增殖活性的影响

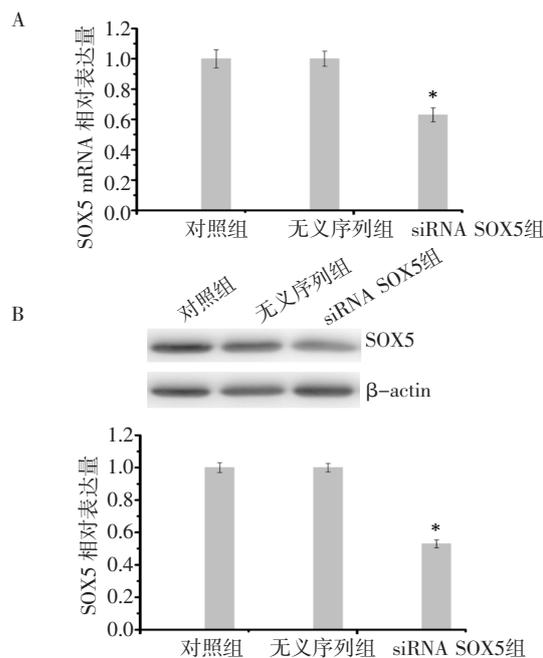
与对照组和无义序列组相比,培养第 24、48、72 小时,差异无统计学意义($P>0.05$),在培养第 96、120 小时,转染 siRNA SOX5 组的细胞的增殖活性明显下降($F=340.21、553.62$,均 $P<0.05$),见图 3。

2.4 Transwell 检测敲低 SOX5 基因表达对胶质瘤细胞株 U87 侵袭能力的影响

与对照组和无义序列组相比,siRNA SOX5 转染组穿过 Transwell 小室膜 U87 胶质瘤细胞数明显降低,差异具有统计学意义($F=89.36, P<0.01$),见图 4。

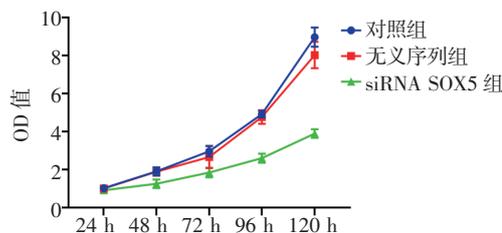
2.5 Western 印迹检测敲低 SOX5 后对肿瘤细胞侵袭相关 MMP-2、MMP-9 及 CyclinD1 的表达的影响

siRNA SOX5 转染 48 h 后,如图 5 所示,与对照组和无义序列组相比,MMP-2、MMP-9 及 CyclinD1 在 siRNA SOX5 转染组表达明显降低 ($F=853.21、602.30、311.46$,均 $P<0.01$)。



注:A:RT-PCR 检测各实验组 SOX5 基因在 mRNA 水平的表达(与对照组和无义序列组相比,* $P<0.01$);B:Western 印迹检测各实验组 SOX5 蛋白水平的表达;与对照组和无义序列组相比,* $P<0.01$

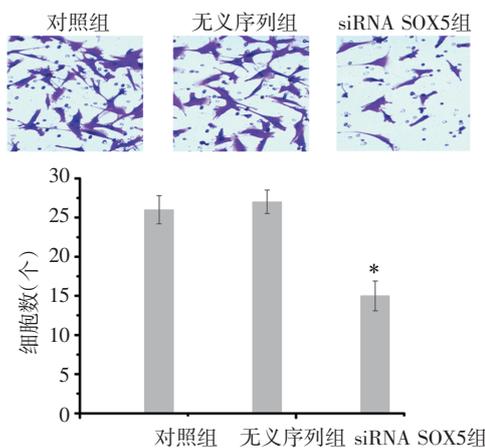
图 2 检测 siRNA SOX5 对 SOX5 基因和蛋白表达的干扰情况
Fig 2 Detection of interference of siRNA SOX5 on SOX5 gene and protein expression



注:CCK8 检测敲低 SOX5 基因表达后对胶质瘤细胞存活能力的影响

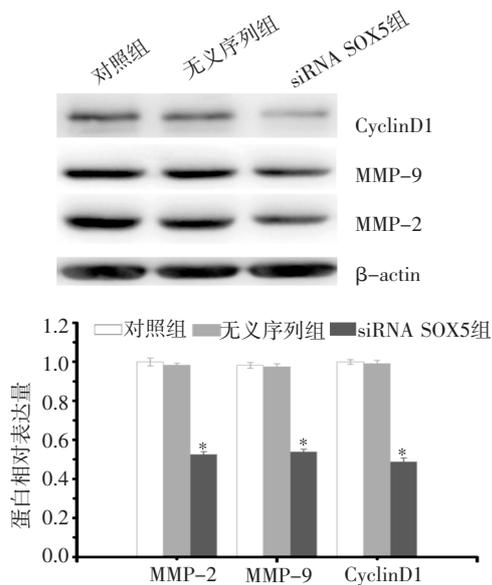
图 3 CCK-8 实验检测敲低 SOX5 基因表达对胶质瘤细胞生存能力的影响

Fig 3 CCK-8 detection of the effect of knockdown of SOX5 gene expression on the viability of glioma cells



注:各实验组穿过小室膜的细胞(结晶紫染色 100x)

图 4 Transwell 检测各实验组胶质瘤侵袭能力
Fig 4 Detection of the invasive ability of glioma in each experimental group by Transwell



注:与对照组和无义序列组相比,* $P < 0.01$;MMP:基质金属蛋白酶

图 5 Western 印迹检测各实验组 MMP-2、MMP-9 及 CyclinD1 表达情况

Fig 5 Detection of the expression of MMP-2, MMP-9 and CyclinD1 in each experimental group by Western blotting

3 讨论

胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤之一,具有难治性,并且及其容易复发的特点^[1]。胶质瘤的发生、发展往往伴随着多种基因的异常表达。Sun 等^[3]研究指出 FoxQ1 基因在胶质瘤中表达明显升高,并发挥促癌基因的作用。Xu 等^[8]研究发现, Cullin-7 基因在胶质瘤中表达异常升高,并与胶质瘤患者不良预后相关。另外, TAGLN2 基因及白细胞介素-13 受体(IL-13R)基因等在胶质瘤中的异常表达亦有相关报道^[9-10]。因此,在基因水平探究新的发病机制,寻找新的治疗策略势在必行。

SOX5 基因位于 12 号染色体,其编码的蛋白质与其他蛋白形成复合物,发挥转录调节因子的作用,并且与肿瘤的发生关系极为密切^[4-7]。在肝癌中,SOX5 通过调控 Twist1 基因的表达,发挥促进上皮间质转化和增加肝癌细胞侵袭力的作用^[7]。Huang 等^[5]研究指出,SOX5 作为转录因子能够通过下调 SPARC 基因表达,发挥促进鼻咽癌进展的作用。Chuntao 等^[6]研究发现,SOX5 在正常乳腺组织低表达,而在乳腺癌细胞中表达异常增高,并且其增高水平与患者不良预后密切相关。SOX5 与肝癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生、发展密切相关,本实验组进一步研究 SOX5 对胶质瘤的影响。

本实验首先发现与正常脑组织相比,SOX5 在胶质瘤组织中的表达异常升高,异常表达的 SOX5 可促进多种肿瘤的增殖、侵袭和转移,发挥促癌基

因的作用^[4-7]。由此推测 SOX5 在胶质瘤中亦有可能发挥促癌基因的作用。为进一步研究 SOX5 对胶质瘤发生、发展的影响,本实验在胶质瘤细胞株 U87 中有效敲低 SOX5 表达,为后续实验的可靠性提供了基础。利用 CCK8 实验和 Transwell 研究发现,降低 SOX5 基因表达后胶质瘤细胞的存活能力和侵袭能力明显下降,由此证实 SOX5 在胶质瘤中发挥促癌基因的作用。MMP 家族是经典的促进肿瘤细胞侵袭相关的基因,如 MMP-2、MMP-9^[11]。CyclinD1 是细胞周期的重要调节剂,在肿瘤细胞中异常高表达的 CyclinD1 与肿瘤细胞的增殖密切相关^[12]。为探究 SOX5 在胶质瘤中发挥促癌作用的机制,本实验进一步检测敲低 SOX5 基因的表达,对 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 表达的影响,其结果如图 5 所示,在胶质瘤细胞株 U87 中敲低 SOX5 基因的表达后 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 表达亦明显降低。由此推测在胶质瘤细胞中 SOX5 有可能是通过调控 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 的表达,发挥促癌基因的作用。

综上所述,本实验研究发现 SOX5 基因在胶质瘤中表达异常升高,敲低 SOX5 基因表达后能够明显降低胶质瘤细胞的存活能力和侵袭能力。并且 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 的表达亦明显下降,由此推测 SOX5 基因有可能通过调节 MMP-2、MMP-9 以及 CyclinD1 的表达发挥促癌基因的作用,但具体机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] RICKY C, MATTHEW S, ADAM L, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance[J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(2): 284-297.
- [2] 国家健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [3] SUN H T, CHENG S X, TU Y, et al. FoxQ1 promotes glioma cells proliferation and migration by regulating NRXN3 expression[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55693.
- [4] WEGNER M. All purpose Sox: the many roles of Sox proteins in gene expression[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42, 381-390.
- [5] HUANG D Y, LIN Y T, JAN P S, et al. Transcription factor SOX-5 enhances nasopharyngeal carcinoma progression by down-regulating SPARC gene expression[J]. J Pathol, 2008, 214(4): 445-455.
- [6] CHUNTAO S, YUNQING B, KAI W, et al. SOX5 promotes breast cancer proliferation and invasion by transactivation of EZH2[J]. Oncol Lett, 2019, 17(3): 2754-2762.
- [7] WANG D, HAN S, WANG X, et al. SOX5 promotes epithelial-mesenchymal transition and cell invasion via regulation of Twist1 in hepatocellular carcinoma[J]. Med Oncol, 2015, 32(2): 461.
- [8] XU J, ZHANG Z, QIAN M, et al. Cullin-7 (CUL7) is overexpressed

- Front Immunol, 2018, 9:2082.
- [8] WANG Y, ZHANG C. The roles of liver-resident lymphocytes in liver diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1582.
- [9] CHEN Y, TIAN Z. Innate lymphocytes: pathogenesis and therapeutic targets of liver diseases and cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1):57-72.
- [10] SEINO K, TANIGUCHI M. Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes [J]. J Exp Med, 2005, 202(12):1623-1626.
- [11] PAUL S, CHHATAR S, MISHRA A, et al. Natural killer T cell activation increases iNOS(+)CD206(-) M1 macrophage and controls the growth of solid tumor[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):208.
- [12] NELSON A, GEBREMESKEL S, LICHTY B D, et al. Natural killer T cell immunotherapy combined with IL-15-expressing oncolytic virotherapy and PD-1 blockade mediates pancreatic tumor regression[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3):e003923.
- [13] BIBURGER M, TIEGS G. Activation-induced NKT cell hyporesponsiveness protects from alpha-galactosylceramide hepatitis and is independent of active transregulatory factors[J]. J Leukoc Biol, 2008, 84(1):264-279.
- [14] UMESHAPPA C S, SOLE P, YAMANOUCI J, et al. Re-programming mouse liver-resident invariant natural killer T cells for suppressing hepatic and diabetogenic autoimmunity[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):3279.
- [15] ALTEVOGT P, SAMMAR M, HUSER L, et al. Novel insights into the function of CD24: a driving force in cancer[J]. Int J Cancer, 2021, 148(3):546-559.
- [16] LI D, HU M, LIU Y, et al. CD24-p53 axis suppresses diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis by sustaining intrahepatic macrophages[J]. Cell Discov, 2018, 4:6.
- [17] BAI X F, LI O, ZHOU Q, et al. CD24 controls expansion and persistence of autoreactive T cells in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Exp Med, 2004, 200(4):447-458.
- [18] CHEN G Y, TANG J, ZHENG P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses[J]. Science, 2009, 323(5922):1722-1725.
- [19] CROSBY C M, KRONENBERG M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9):559-574.
- [20] SANTODOMINGO-GARZON T, SWAIN M G. Role of NKT cells in autoimmune liver disease[J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(12):793-800.
- [21] TAKEDA K, HAYAKAWA Y, VAN KAER L, et al. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(10):5498-5503.
- [22] LEE Y J, WANG H, STARRETT G J, et al. Tissue-specific distribution of iNKT cells impacts their cytokine response[J]. Immunity, 2015, 43(3):566-578.
- [23] LIEW P X, LEE W Y, KUBES P. iNKT cells orchestrate a switch from inflammation to resolution of sterile liver injury[J]. Immunity, 2017, 47(4):752-765.
- [24] LEINWAND J C, PAUL B, CHEN R, et al. Intrahepatic microbes govern liver immunity by programming NKT cells[J]. J Clin Invest, 2022, 132(8):e151725.
- [25] GAPIN L. Development of invariant natural killer T cells[J]. Curr Opin Immunol, 2016, 39:68-74.
- [26] KAY R, TAKEI F, HUMPHRIES R K. Expression cloning of a cDNA encoding M1/69-J11d heat-stable antigens[J]. J Immunol, 1990, 145(6):1952-1959.
- [27] PEI Z, ZHU G, HUO X, et al. CD24 promotes the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells *in vitro*[J]. Oncol Rep, 2016, 35(3):1593-1601.
- [28] BENDELAC A, SAVAGE P B, TEYTON L. The biology of NKT cells [J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25:297-336.
- [29] BARRAL P, POLZELLA P, BRUCKBAUER A, et al. CD169 (+) macrophages present lipid antigens to mediate early activation of iNKT cells in lymph nodes [J]. Nat Immunol, 2010, 11(4):303-312.
- [30] SCHMIEG J, YANG G, FRANCK R W, et al. Glycolipid presentation to natural killer T cells differs in an organ-dependent fashion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(4):1127-1132.

(2023-02-02 收稿)

(上接第 390 页)

- in glioma cells and promotes tumorigenesis via NF- κ B activation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):59.
- [9] 陈云升, 郭杨, 申汉威, 等. TAGLN2 基因在低级别胶质瘤中的表达及其与患者预后相关性的生物信息学分析[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(12):1262-1267.
- [10] 夏之柏, 吴新建, 齐铁伟, 等. 人脑胶质瘤白介素 13 受体基因表达与肿瘤增殖活性的关系研究[J]. 中华显微外科杂志, 2006, 29(6):438-441.
- [11] ZHE S, JUNFU W, QINGHONG S, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2021, 87(5):521-528.
- [12] YONGQIANG Q, DA W, WENHUA H, et al. CyclinD1 inhibits dicer and crucial miRNA expression by chromatin modification to promote the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):413.

(2023-02-01 收稿)