

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.01.0041

论著

MCM4 促进透明细胞肾细胞癌细胞增殖的研究

张春锋, 刘沛, 韩广业

(新乡医学院第一附属医院泌尿外科, 新乡 453100)

摘要 目的:探讨微小染色体维持缺陷蛋白 4(MCM4)对透明细胞肾细胞癌(ccRCC)细胞的影响。**方法:**GEPIA 数据库分析不同肿瘤 MCM4 的表达,通过免疫组化染色(IHC)检测 ccRCC 病理标本中 MCM4 的表达。将 HTB-47 和 CRL-1932 细胞均各分为实验组与对照组,利用 RT-PCR、Western 印迹、细胞平板克隆形成实验、CCK-8 实验验证 MCM4 对细胞生长的影响。通过 GEPIA 数据库建立 MCM4 与增殖细胞核抗原(PCNA)共表达网络,IHC 验证 ccRCC 中 MCM4 和 PCNA 的相关性。**结果:**GEPIA 数据库结果显示 ccRCC 组织中 MCM4 蛋白有表达,且其高表达提示不良预后($P<0.001$)。IHC 显示,与正常组织相比,ccRCC 肿瘤组织中 MCM4 表达升高。临床特征显示肿瘤大小与 MCM4 表达水平相关($\chi^2=9.199, P<0.05$)。在敲低 MCM4 基因后 HTB-47 和 CRL-1932 细胞 MCM4 蛋白表达下降($T=5.432, 4.784$, 均 $P<0.05$),细胞增殖能力降低($T=4.798, 5.278, 5.112, 4.628$, 均 $P<0.05$)。在数据库及 IHC 中均观察到 MCM4 的表达与 PCNA 有一致性($R=0.64, \chi^2=8.414$, 均 $P<0.05$)。**结论:**MCM4 在 ccRCC 中高表达,且与不良的临床病理特征相关。敲低 MCM4 基因可抑制 ccRCC 细胞增殖,且其与 PCNA 基因表达高度一致。

关键词 微小染色体维持缺陷蛋白 4;增殖细胞核抗原透明细胞肾细胞癌;细胞增殖

中图分类号 R69

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)01-0041-07

MCM4 promotes the proliferation of clear cell renal cell carcinoma cells

ZHANG Chunfeng, LIU Pei, HAN Guangye

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of minichromosome maintenance protein 4 (MCM4) on clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) cells. **Methods:** GEPIA database was used to analyze the expression of MCM4 gene in different tumors, and immunohistochemical staining (IHC) was used to detect the expression of MCM4 in ccRCC pathological specimens. HTB-47 and CRL-1932 cells were divided into experimental and control groups, and the effect of MCM4 on cell growth were verified using RT-PCR, WB, cell plate clone formation assay, and CCK-8 assay. We established a co expression network of PCNA and MCM4 using the GEPIA database, and validated the correlation between MCM4 and proliferating cell nuclear antigen(PCNA) in ccRCC using IHC. **Results:** The GEPIA database showed the MCM4 protein was expressed in ccRCC tissues, and its high expression suggested poor prognosis($P<0.001$). The IHC showed that MCM4 expression in ccRCC was higher than that in normal tissues, and clinical features of patients showed a correlation between tumor size and MCM4 expression levels ($\chi^2=9.199, P<0.05$). Knocking down the MCM4 gene resulted in a decrease in MCM4 protein expression ($T=5.432, 4.784$, all $P<0.05$) and cell proliferation ability in HTB-47 and CRL-1932 cells ($T=4.798, 5.278, 5.112, 4.628$, all $P<0.05$). The high and low expression of MCM4 was consistent with PCNA expression in both the database and IHC ($R=0.64, \chi^2=8.414$, all $P<0.05$). **Conclusion:** MCM4 is highly expressed in ccRCC and is associated with adverse clinicopathological features. Knocking down the MCM4 gene can inhibit the proliferation of ccRCC cells, and its expression is highly consistent with PCNA gene expression.

Key words MCM4; PCNA; clear cell renal cell carcinoma; proliferation

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,目前,该病约占全球肿瘤总人数的5%,而其发病率还在逐年上升^[1-2]。在临床上,约80%的肾细胞癌被诊断为透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)^[3],而30%的ccRCC患者在初步诊断时便已经存在转移性病变^[4],患者经手术治疗后仍存在20%~40%的复发率^[5]。此外,ccRCC对放化疗均不敏感^[6]。因此,有必要研究ccRCC的影响因素,以优化治疗策略。

微小染色体维持缺陷蛋白(minichromosome

maintenance protein, MCM)4 位于 8q11.2 染色体上,其与 DNA 活化蛋白激酶 PRKDC/DNA-PK 相邻,共同参与 DNA 复制。MCM4 是启动真核细胞 DNA 复制所必需的,其参与了复制叉的形成和其他复制相关蛋白的组装^[7]。近年来,MCM2、MCM5 和 MCM7 在各种系统肿瘤中的研究均有报道^[8],但对 MCM4 的研究还较少。因此,MCM4 在 ccRCC 中的作用机制尚不清楚。

增殖细胞核抗原(proliferating nuclear antigen, PCNA)是一种存在于增殖细胞中的阶段性表达蛋

白^[9],它只存在于正常增殖细胞和肿瘤细胞中,并可以有效反映细胞增殖的情况^[10]。有研究证实 PCNA 蛋白与肿瘤细胞的生物学行为和恶性程度密切相关^[11]。临床上认为 PCNA 反映了肿瘤细胞增殖的情况,PCNA 的高表达表明肿瘤细胞的增殖活性显著提高,而肿瘤细胞增殖活跃将会导致多克隆细胞亚群的产生,从而增加了肿瘤转移的机会,导致患者的预后较差^[12]。然而,PCNA 在 ccRCC 发生、发展中的作用尚不清楚,且 MCM4 和 PCNA 之间的关系还需要进一步探讨。

1 材料和方法

1.1 数据提取 利用 GEPIA 在线数据库对来自不同组织肿瘤细胞中的 MCM4 和 PCNA 表达情况进行分析,GEPIA 在线数据库由北京大学研发,其内容是公开的,主要收录了 TCGA 和 GTEx 数据库的内容。本研究从 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php?gene=MCM4> 和 <http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php?gene=PCNA>)中提取了 MCM4 在包括 ccRCC 在内的 20 种不同类型肿瘤组织中的表达,分析 MCM4 和 PCNA 在 ccRCC 中的表达差异以及这种表达差异与疾病预后的关系,并利用 *Kaplan-Meier* 曲线比较无病生存率,然后使用此数据库对 MCM4 和 PCNA 之间的相关性进行分析。

1.2 研究对象 本研究纳入了自 2020 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于新乡医学院第一附属医院泌尿外科的 77 例 ccRCC 患者,77 例 ccRCC 组织及配对的癌旁组织样本均从本院采集。此外收集包括患者死亡年龄、性别、肿瘤分化级别、大小及 MCM4 表达水平等多个临床特征,根据患者的年龄、性别、肿瘤分化级别、肿瘤大小进行分组,并探究上述临床特征与 MCM4 表达水平之间的关系。研究纳入标准:(1)患者年龄在 18 岁及以上。(2)肾脏肿瘤为原发性单侧肿瘤。(3)符合手术指征且手术治疗方案为根治性肾切除或肾部分切除术。(4)术后病理切片诊断为 ccRCC。(5)无其他肿瘤性疾病及严重并发症。(6)患者及患者家属已知情并签署知情同意书。排除标准:(1)肾脏肿瘤为继发性、双侧肿瘤或存在远端转移。(2)临床及随访资料不完整。(3)患者术前已接受放化疗治疗。(4)术后病理结果不支持 ccRCC 诊断。(5)合并其他肿瘤性疾病及严重并发症。(6)患者及患者家属拒绝参与此项研究。

1.3 实验材料及仪器 兔抗人 MCM4 抗体、兔抗人 PCNA 抗体、羊抗兔二抗、 β -action(英国 Abcam 公司);胰酶细胞消化液、苏木素伊红(HE)染色试剂盒、蛋白 Marker、PVDF 膜、TRIzol 试剂(中国碧云天

生物技术股份有限公司);胎牛血清、第一链 cDNA 合成试剂盒、FastStart Universal SYBR Green 预混液(美国 Thermo Fisher 公司)。实验仪器:微孔板检测器(美国 Thermo Fisher 公司),冷冻高速离心机(德国 Eppendorf 公司),转膜仪(美国 Bio-Rad 公司),ABI PRISM 7900HT 序列检测系统(美国 Thermo Fisher 公司)。

1.4 细胞培养与分组 ccRCC HTB-47 和 CRL-1932 细胞购自 American Type Culture Collection 公司,两种细胞均用含 10% FBS 和 1%青霉素-链霉素双抗的 1640 培养液培养,培养箱环境设定为 37℃ 与 5% CO₂ 的湿润空气环境。将 HTB-47 和 CRL-1932 细胞均各分为 2 组:一组为对照组,不予特殊处理;另一组为实验组,培养环境与对照组一致,使用 shRNA 进行转染。

1.5 转染 HTB-47 和 CRL-1932 细胞种植于 24 孔板培养 1 d 后使用 shRNA(序列为 AAATGCATT-CTTCAGCTATCCCT)进行转染,转染试剂为 Lipofectamine 3000。使用 50 μ L Lipofectamine 3000 滴加入 24 孔板中并混合均匀,继续培养 48 h。

1.6 提取 RNA 和 PCR 本研究使用 Trizol 试剂从 HTB-47 和 CRL-1932 细胞中提取总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 纯度和浓度。应用反转录试剂盒将提取的总 RNA 反转录成为 cDNA,使用 FastStart Universal SYBR Green master 预混液和 ABI 7900HT 实时荧光定量 PCR 系统进行实时荧光定量 PCR 反应。PCR 反应最初在 95℃ 下进行 1 min,然后在 95℃ (15 s) 和 58℃ (30 s) 下进行 40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算 MCM4 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Tab.1 Primer sequences

基因	引物序列	引物大小
MCM4 上游引物	5'-AGGACTACATTGCCTACGCG-3'	20 bp
MCM4 下游引物	5'-AAACCATTCCTCCGGCTACTG-3'	20 bp
GAPDH 上游引物	5'-CATCACTGCCACCCAGAAGACTG-3'	23 bp
GAPDH 下游引物	5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTTCAG-3'	23 bp

注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4

1.7 Western 印迹实验 HTB-47 和 CRL-1932 细胞蛋白提取液使用 PBS 进行稀释,将每个样品的蛋白浓度调整至基本相同。在每个胶孔中按顺序加入 10 μ L 蛋白样品,在电泳胶最外侧的胶孔中加入 3.5 μ L 蛋白 Marker 以及 6.5 μ L 蛋白上样缓冲液后进行电泳,电泳结束后将胶片与 PVDF 薄膜固定于黑白夹套中,将薄膜测量仪与直流电源相连,置于 250 mA

恒定电流中工作 90 min。电转完成之后,取下 PVDF 薄膜,放入 5%脱脂奶粉溶液中在室温环境下封闭 2 h。用 1%BSA 对一抗稀释(1:2 000),在 4℃环境温度下摇床孵育过夜,过夜时间保存 12 h。一抗完成孵育后,将其放入配制好的二抗稀释液(1:5 000)中,在室温下摇床孵育 2~3 h。使用 Bio-Rad 化学发光成像仪对得到的 PVDF 薄膜进行扫描。

1.8 细胞平板克隆形成实验 利用胰酶将转染了 MCM4 shRNA 的 HTB-47 和 CRL-1932 细胞重悬稀释后,以每孔 3×10^3 个细胞的数量放入 6 孔板中,于 37℃、5% CO₂ 的湿润空气环境中培养 2 周,于此期间每 4 d 更换培养液并进行观察,2 周后每孔用 1.5 mL 4%多聚甲醛固定 15 min,并用 0.2%结晶紫染色 10 min,之后使用 PBS 冲洗干净后晾干,在显微镜下计算细胞克隆形成超过 50 个细胞的克隆数。

1.9 CCK-8 实验 将转染 MCM4 shRNA 的 HTB-47 和 CRL-1932 细胞按照上述步骤重悬并以每孔 2 000 个细胞的数量放入 96 孔板中培养 5 d 后,加入 10% CCK-8 试剂 4 h 并在 570 nm 环境下观察吸光度。

1.10 免疫组化染色 石蜡标本切片脱蜡后依次浸泡在二甲苯、无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、75%乙醇中,随后使用 PBS 缓冲液冲洗 3 次。将冲洗后放入柠檬酸缓冲液中,在微波炉中还原抗原,之后在室温下冷却约 2 h。切片置于湿盒中滴入 H₂O₂ 浸泡 15 min,再用 PBS 缓冲液清洗并滴入一抗(1:200),在 4℃过夜。第 2 天,在室温下恢复正常温度,后滴加二抗(1:500)反应 2 h,再用 PBS 缓冲液洗 1 次,使

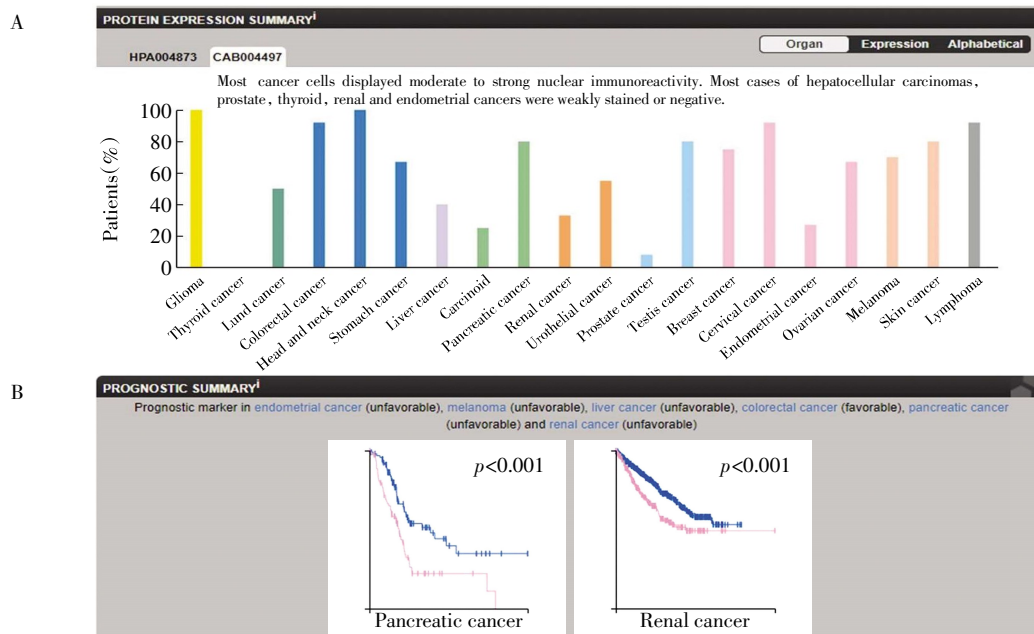
用 DAB(预先配好)染色约 15~20 s 后停染,再用苏木精染色 5~8 s,之后依次浸泡于梯度浓度酒精及二甲苯。最后,中性树脂封胶,在显微镜下观察。染色指数通过阳性面积和染色强度评分的乘积确定,其表达强度的评分如下(0=阴性,1=弱,2=适中,3=高),阳性细胞面积的百分比评分如下(0: <5%; 1: 5%~25%; 2: 26%~50%; 3: 51%~75%; 4: >76%),染色指数 0~6 分为低表达,6~12 分为高表达。

1.11 统计学处理 本研究使用 Graphpad Prism 8.0 软件分析数据,正态分布的定量数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间使用 Student *t* 检验比较组间差异。计数资料采用 *n*(%)表示,组间比较采用卡方检验分析 MCM4 与 PCNA 的关系以及 MCM4 表达与 ccRCC 常见临床病理参数的相关性。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MCM4 在 ccRCC 中表达上调并与预后相关

本研究通过 GEPIA 数据库分析了 MCM4 在各种肿瘤组织中的表达。结果显示,在包括 ccRCC 在内的大多数肿瘤组织中 MCM4 高表达(图 1A)。MCM4 表达升高会导致 ccRCC 患者预后不良(图 1B, *P*<0.001)。本研究收集了 77 例 ccRCC 及其邻近正常组织,通过免疫组织化学检测了 MCM4 的表达。通过分析实验结果发现,MCM4 在 ccRCC 中的表达明显高于正常组织(图 2)。MCM4 基因的表达与肿瘤大小密切相关(*P*<0.05),而与年龄、性别、肿瘤分化级别无明显相关性,见表 2。



注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4

图 1 MCM4 基因在不同肿瘤组织中的表达及与癌症患者预后相关

Fig.1 Expression of MCM4 gene in different tumor tissues and the correlation between MCM4 expression and prognosis of patients with cancer

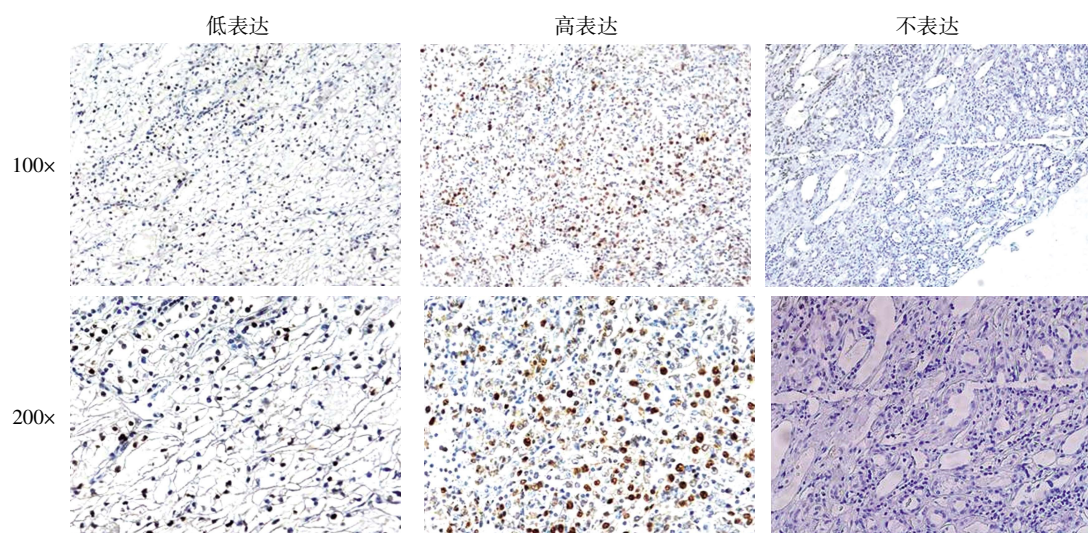


图 2 不同 ccRCC 组织样本与癌旁正常组织样本 MCM4 的表达

Fig.2 Expression of MCM4 in different ccRCC tissue samples and adjacent normal tissue samples

表 2 77 例 ccRCC 患者 MCM4 与临床特征的关系 [n(%)]

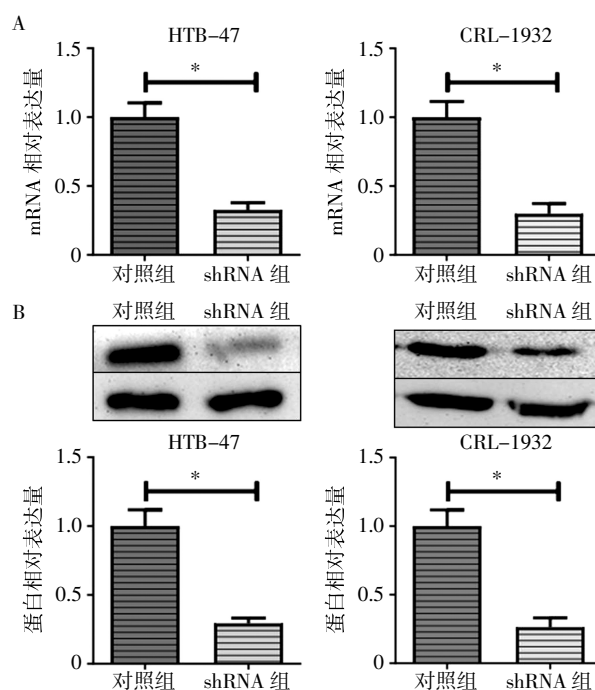
Tab.2 Relationships of MCM4 and clinical features in 77 patients with ccRCC [n(%)]

指标	例数	MCM4 表达		χ^2	P
		低表达 (n=33)	高表达 (n=44)		
年龄(岁)				1.256	0.262
<55	41	20(60.1)	21(47.7)		
≥55	36	13(39.9)	23(52.3)		
性别				0.994	0.319
男	44	21(63.6)	23(52.3)		
女	33	12(36.4)	21(47.7)		
分化级别				0.004	0.948
低级别	40	17(51.5)	23(52.3)		
高级别	37	16(48.5)	21(47.7)		
肿瘤大小				9.199	0.002
<4 cm	36	22(66.7)	14(31.8)		
≥4 cm	41	11(33.3)	30(68.2)		

注: MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4

2.2 敲低 MCM4 基因可抑制 ccRCC 细胞的增殖 RT-PCR 结果显示,与敲低前相比,MCM4 基因敲低后的 mRNA 表达水平受到显著抑制($T=5.128, 4.896$, 均 $P<0.05$,图 3A)。HTB-47 和 CRL-1932 细胞转染 MCM4 shRNA 后,Western 印迹结果显示,MCM4 基因表达明显降低(图 3B, $T=5.432, 4.784$, 均 $P<0.05$)。集落形成实验表明,与敲低前相比,MCM4 基因敲低后 HTB-47 和 CRL-1932 细胞的集落形成能力受到显著抑制($T=4.798, 5.278$, 均 $P<0.05$,图 4A)。CCK-8 结果显示,MCM4 敲低组 HTB-47 和 CRL-1932 细胞的增殖能力明显低于敲低前($T=5.112, 4.628$, 均 $P<0.05$,图 4B)。

2.3 MCM4 和 PCNA 与 ccRCC 的预后有关 本研究使用 GEPIA 数据库构建了 MCM4 和 PCNA 的共



注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4; A:敲低 MCM4 能明显抑制 T24 和 5637 细胞中 MCM4 mRNA 表达;B: 敲低 MCM4 后 T24 和 5637 细胞中 MCM4 的蛋白表达降低;* $P<0.05$

图 3 在体外细胞系中敲低 MCM4 后 mRNA 和蛋白的表达
Fig.3 The mRNA and protein expression after knocking down MCM4 in vitro cell lines

表达分析,发现 MCM4 基因的表达与 PCNA 基因的表达呈正相关($R=0.64$,图 5A、B)。PCNA 基因在 ccRCC 中的高表达预示着预后不良(图 5C)。

2.4 MCM4 基因表达与 PCNA 基因具有相关性 免疫组化分析显示,ccRCC 中 MCM4 基因的高表达和低表达分别与 PCNA 的高表达和低表达密切相关(图 6)。MCM4 基因与 PCNA 基因的表达具有相关性,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

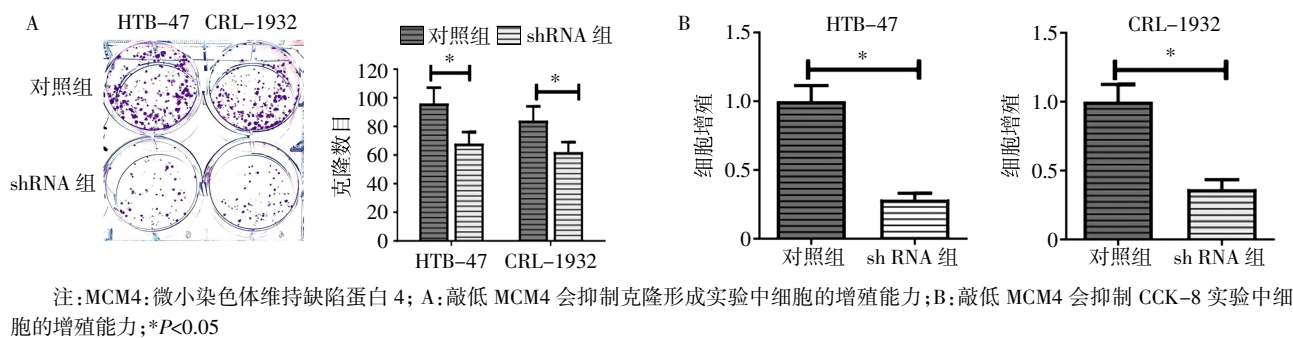
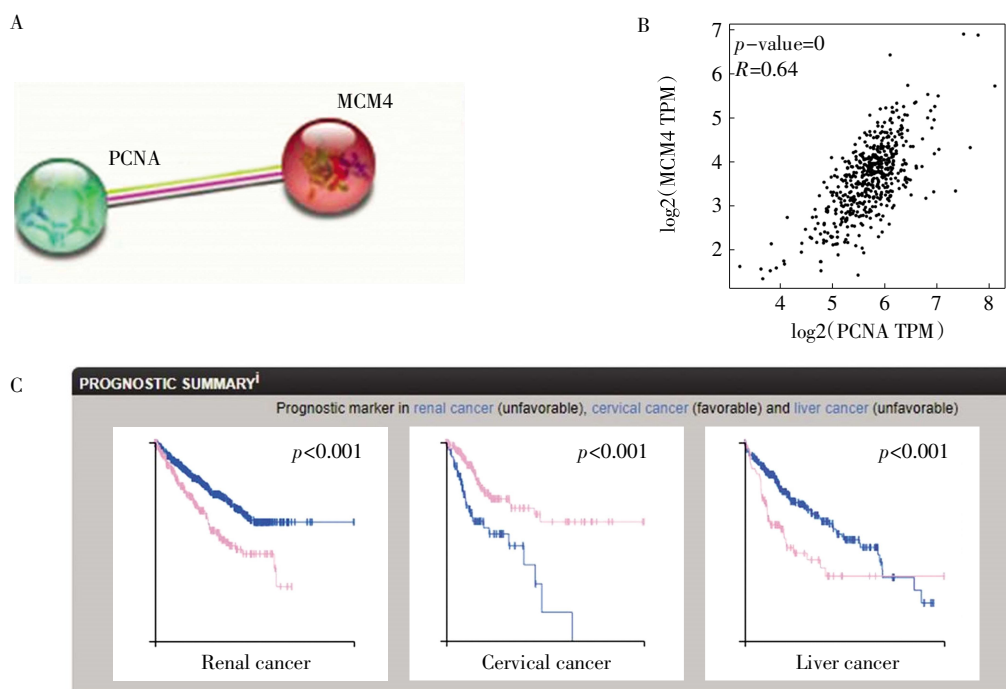


图 4 敲低 MCM4 对细胞增殖的影响

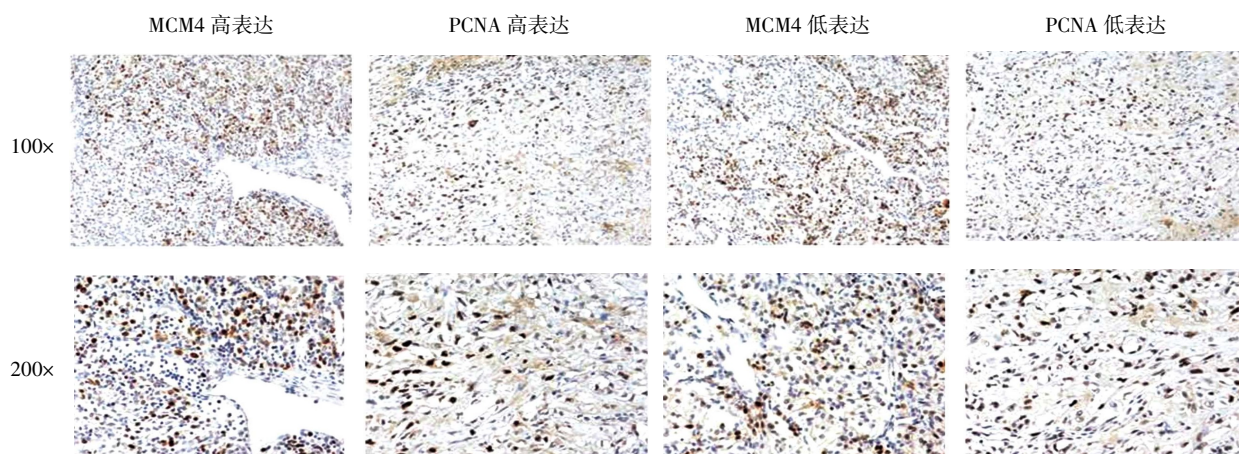
Fig.4 The effect of knocking down MCM4 on cell proliferation



注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4; PCNA:增殖细胞核抗原;A:在线数据库的 MCM4 和 PCNA 蛋白-蛋白相互作用网络;B:GEPIA 数据库显示 MCM4 与 PCNA 关系密切;C:GEPIA 数据库显示 PCNA 基因的高表达与癌症患者预后不良有关

图 5 MCM4 与 PCNA 在癌症中关系密切

Fig.5 Close relationship between MCM4 and PCNA in cancer



注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4; PCNA:增殖细胞核抗原

图 6 免疫组化染色观察 MCM4 和 PCNA 之间的相关性

Fig.6 Observation of the correlation between MCM4 and PCNA through IHC staining

表 3 77 例透明细胞肾细胞癌患者 MCM4 与 PCNA 的关系
[n(%)]

Tab.3 The relationship between MCM4 and PCNA in 77 patients
with ccRCC [n(%)]

PCNA 表达	MCM4		χ^2	P
	低表达 (n=33)	高表达 (n=44)		
低表达(n=28)	19(57.6)	11(25.0)	8.414	0.004
高表达(n=44)	14(42.4)	33(75.0)		

注:MCM4:微小染色体维持缺陷蛋白 4; PCNA:增殖细胞核抗原;ccRCC:透明细胞肾细胞癌

3 讨论

肾细胞癌是一种常见的泌尿系统肿瘤,而 ccRCC 约占肾细胞癌病例的 80%, 是最常见的恶性肿瘤之一。全世界每年有 40 多万人确诊 ccRCC,并导致每年约 17.5 万人死亡^[1]。目前,该病的治疗主要以手术为主^[2],虽然患者的术后生存率有所提高,但总体效果仍不理想,根治性肾切除术后仍有 30%~40% 的患者发生继发性肿瘤^[3]。无转移患者的 5 年生存率可高达 85%,而有转移患者的预后较差,5 年存活率仅为 10%^[3],造成这一结果的部分原因是缺乏可用的治疗靶点。因此,ccRCC 靶向化疗药物的选择非常重要。

MCM4 是 MCM 家族的成员,具有高度保守性。它是真核细胞 DNA 预复制复合物的关键组成部分,是启动真核基因组 DNA 复制过程所必需的,参与了 DNA 双链断裂的修复、复制叉的形成和其他复制相关蛋白的组装^[7]。研究表明,MCM4 在多种恶性肿瘤中异常表达,包括子宫内膜腺癌等,并与临床预后不良有关。研究发现,MCM4 基因在宫颈癌细胞中的表达高于正常宫颈增殖细胞,表明它可能是肿瘤的生物标志物^[7]。另一项研究检测了 80 例乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)组织和邻近正常组织中 MCM4 蛋白的表达,结果显示,IDC 组织中 MCM4 蛋白的阳性表达率显著高于正常组织^[8]。

本实验通过研究 GEPIA 数据库和 77 例 ccRCC 标本的 IHC 后发现,MCM4 基因在 ccRCC 中的表达高于癌旁正常组织,表明 ccRCC 组织会过度表达 MCM4,这与许多先前的研究一致。在对患者的临床特征进行分析后发现,肿瘤组织的 MCM4 表达水平与肿瘤大小有关,即更高的 MCM4 表达水平与肿瘤体积更大相关,所以本研究初步认为 MCM4 基因的过表达促进了 ccRCC 的发展。

本研究用 MCM4 shRNA 转染 HTB-47 和 CRL-1932 细胞,MCM4 基因被敲低,MCM4 蛋白及其相

应 mRNA 的表达水平均显著降低。之后通过 CCK-8 检测和细胞平板克隆形成实验获得的结果进一步表明,抑制 MCM4 基因的表达可以显著降低 ccRCC 细胞的集落形成能力与增殖能力。MCM4 基因的高表达可以促进多种肿瘤细胞的增殖^[11-13]。检测 102 例肝细胞癌组织及其配对邻近组织中 MCM4 蛋白的表达,结果显示,MCM4 基因在肝细胞癌中的表达明显高于其邻近组织,且与肝细胞癌患者的生存和预后密切相关^[13]。这些发现和本研究结果共同表明,MCM4 可以作为肿瘤的新治疗靶点。

为了进一步探讨 MCM4 基因促进 ccRCC 细胞增殖的内在机制,本研究通过 GEPIA 数据库发现 MCM4 基因表达与 PCNA 基因表达呈正相关。进一步研究发现,包括肾癌在内的多种肿瘤的预后受 PCNA 基因的调节,PCNA 基因高表达会导致患者预后较差,这与 MCM4 基因的结果一致。本研究发现 MCM4 高表达的患者同时存在 PCNA 高表达,进一步印证了 MCM4 基因的表达与 PCNA 基因的表达存在正相关。研究发现,MCM4 和 PCNA 可能是 mtP53 驱动途径中驱动肿瘤细胞增殖的关键蛋白,并在细胞周期调控中发挥积极作用^[14-15]。因此,MCM4 和 PCNA 可能是促进和介导 ccRCC 细胞增殖的内在机制之一。

综上所述,本研究初步验证了 MCM4 基因和 PCNA 基因在 ccRCC 发生、发展中的密切关系,为进一步探索 MCM4 基因和 PCNA 基因能否作为 ccRCC 潜在治疗靶点提供了思路。MCM4 基因和 PCNA 基因在 ccRCC 中的表达显著上调,并与预后有关。在 MCM4 基因敲低后,ccRCC 细胞的增殖能力随之下降。因此,MCM4 基因和 PCNA 基因可能是促进细胞增殖的重要机制之一。在未来可以通过抑制 MCM4 基因和 PCNA 基因的表达来治疗 ccRCC,以改善患者的预后,这为 ccRCC 的治疗提供了一种新的策略。

然而,本实验仍然存在明显的局限性。本研究主要采用生物信息学数据库检索集成,且研究涉及的临床样本量较小,其结果可能存在偏倚,因此需要更多的实验来巩固结论。在此之后,本研究将进一步探讨 MCM4 基因和 PCNA 基因之间的调控关系,并试图探索 MCM4 基因和 PCNA 基因在 ccRCC 进展中的具体作用,为未来的治疗提供更多思路。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.

(下转第 59 页)