

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

核糖核苷酸还原酶抑制剂治疗肿瘤的研究进展

王安鸽, 武喆, 王莉, 裘云庆

引用本文:

王安鸽, 武喆, 王莉, 等. 核糖核苷酸还原酶抑制剂治疗肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(08): 741-745.

WANG An'ge, WU Zhe, WANG Li, et al. Advances of Ribonucleotide Reductase Inhibitors on Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(08): 741-745.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0100>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(6): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026-1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

CDK4/6抑制剂的联合治疗模式

CDK4/6 Inhibitors-based Combinational Therapy for Human Cancers

肿瘤防治研究. 2019, 46(1): 72-75 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0906>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 604-608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

靶向FGFR4的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of FGFR4 Targeted Anti-tumor Drug

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 61-65 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.013>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0100

• 综述 •

核糖核苷酸还原酶抑制剂治疗肿瘤的研究进展

王安鸽¹, 武喆¹, 王莉¹, 裘云庆²**Advances of Ribonucleotide Reductase Inhibitors on Cancer**WANG An'ge¹, WU Zhe¹, WANG Li¹, QIU Yunqing²

1. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China; 2. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Zhejiang Provincial Key Laboratory for Drug Clinical Research and Evaluation, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China

Corresponding Author: QIU Yunqing, E-mail: qiuyq@zju.edu.cn

Abstract: Ribonucleotide reductase (RR) regulates dNTP production, catalyzing the reduction of ribonucleotide into deoxyribonucleotide diphosphate, which is essential in DNA synthesis and cell proliferation. RR overexpression is related with the tumorigenesis and tumor progression. At present, RR inhibitors have been used on clinical cancer treatment, and new anticancer drugs have been developed targeting RR and its subunits, which may provide new options for cancer therapy. This review discusses the structure and function of RR, the role of RR on cancer therapy, and future application of RR inhibitors.

Key words: Ribonucleotide reductase; Enzyme inhibitors; Tumor

摘要: 核糖核苷酸还原酶 (RR) 是生物细胞中唯一催化二磷酸核糖核苷酸还原为二磷酸脱氧核糖核苷酸 (dNTPs) 的酶, 调节dNTPs含量, 在DNA合成及细胞增殖中至关重要, 其过表达与肿瘤的发生发展有着明确的联系。目前RR抑制剂已应用于临床治疗肿瘤, 以RR及其亚单位为潜在靶点开发新型抗癌药物, 可望为临床治疗肿瘤提供新的选择。本综述从RR的结构和功能、RR在癌症发展中的作用、RR抑制剂的应用及研究前景几方面进行探讨。

关键词: 核糖核苷酸还原酶; 酶抑制剂; 肿瘤

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

核糖核苷酸还原酶 (ribonucleotide reductase, RR) 存在于所有类型的生物细胞中, 催化核糖核苷酸还原成相应的脱氧核糖核苷酸, 并且参与代谢核苷酸的过程。RR是DNA复制和修复所必需的一种多亚单位酶, 对于控制细胞增殖和维持基因组稳定性至关重要^[1]。几乎所有的真核生物都含有RR, 一些原核生物和噬菌体也表达这种酶, 它对于控制细胞的分裂增殖和维持基因组的稳定性发

挥着重要作用^[2]。人类RR的表达和活性增加与癌症发生发展密切相关, 临床上已有几代RR抑制剂被用于治疗多种实体瘤和血液恶性肿瘤^[3]。

在DNA合成和修复中, RR不仅提供各种前体物脱氧核糖核苷酸 (deoxyribonucleoside triphosphate, dNTPs), 而且有调节各种dNTPs含量平衡的作用, 在细胞增殖中起着关键作用。其活性的降低使细胞内dNTPs含量降低, 从而抑制DNA的合成和修复, 致使细胞周期停滞^[4]。研究证实^[5]RR活性的增加与恶性肿瘤的形成和转移密切相关, RRM2不仅能够与各种癌基因协同作用, 促进正常细胞向癌细胞转化, 还能提高癌细胞的侵袭能力。肿瘤细胞对RR抑制剂的敏感度较正常细胞高。RR在DNA合成和修复中的重要作用使其成为抗癌和抗病毒药物的重要靶点^[6]。目前应用的RR抑制剂不良反应仍较明显, 开发更有效、不良反应更小的RR抑制剂势在必行。

收稿日期: 2019-01-24; 修回日期: 2019-04-05

作者单位: 1. 310000 杭州, 浙江大学第一附属医院传染病诊断与治疗国家重点实验室; 2. 310000 杭州, 浙江大学第一附属医院传染病诊断与治疗国家重点实验室, 传染病诊断与治疗协同创新中心, 浙江省药物临床研究与评价重点实验室

通信作者: 裘云庆, E-mail: qiuyq@zju.edu.cn

作者简介: 王安鸽 (1993-), 女, 硕士在读, 住院医师, 主要从事乙肝及肝癌相关研究

1 RR的分类结构与功能调控

RR种类以及数量在不同种类生物以及不同阶段细胞周期存在一定差异, 目前以与RR结合的金属辅酶因子差异可分为三类。I类主要在哺乳动物、植物、酵母以及藻类等真核生物中大量存在, 在原核生物以及病毒中也可发现, 包含结构Fe-o-Fe, 由两个亚基二聚体构成。根据RR多肽序列的同源性和酶的变构特征, I类RR被进一步分为三个亚类: Ia、Ib和Ic。其中Ia主要存在于真核、原核、噬菌体以及病毒体中, 而Ib则主要存在于原核生物中, 人类RR属于I类。第II类RR主要存在于乳酸菌、古真菌以及真细菌中, 由两个亚基构成。第III类RR为厌氧酶类, 主要在厌氧噬菌体、古真菌、大肠杆菌以及真细菌中分布, 包含亚基结构4Fe-4S, 由两个大小不等的亚基二聚体构成^[7]。通过分析三类RR结构也可发现, 虽然氨基酸序列同源性较低, 但其三级结构却具有较为相似的活性中心结构。第I类的Ia与Ib两个亚类具有较大的蛋白序列差异。而同一类型RR在不同种类生物中所具有的相似性却较高。

人类的核糖核苷酸还原酶主要由大亚基M1和小亚基M2组成, 大亚基M1和小亚基M2均为二聚体结构, 只有在全酶结构亚基形成异四聚体结构后才具有活性^[8]。其中M1定位于染色体1p15.5, 存在结合底物及变构效应物的部位, 并且其包含的巯基可直接供给电子, 对底物特异性及酶活性发挥控制作用。RRM2基因主要存在于人染色体2p25-p24, 是一个8个长螺旋结构折叠形成的同源二聚体, 包含一个酪氨酸自由基与两个二价铁核心, 在催化过程中可有效触发电子运输。M2是铁硫蛋白的一种, 借助酪氨酸残基苯环产生特异性自由基而参与到催化反应过程中, 其所携带的接触抑制区能够对底物转化功能发挥控制作用, 因此M2兼具催化与控制作用^[9]。

哺乳动物细胞中存在多种RR活性的调节方式。细胞内RR水平与细胞所处生长周期密切相关, R1和R2基因的转录受细胞周期调控, 在G₀/G₁期细胞中检测不到其mRNA, R1和R2 mRNA在S期的表达达到最大水平^[10]。R1蛋白的半衰期长达18~24 h, 在增殖细胞中其含量几乎恒定, 在整个细胞周期中相对过量。R2蛋白则为S期特异表达, 其半衰期较短, 约为3~4 h。R2蛋白合成开始于晚期G₁期或早期S期, 迅速降解后在细胞中缓慢积累直至有丝分裂晚期^[11]。因此, 酶活性取决于R2蛋白水平的高低。

DNA合成和修复很大程度上依赖于脱氧核糖核苷酸池的平衡, dNTPs水平及其相对量的失衡可导致细胞死亡或遗传代谢异常^[12]。作为DNA聚合酶底物, dNTP影响复制的全部过程。在哺乳动物细胞中, 总dNTP池在S期间达到峰值, 以支持细胞核DNA的复制, 而G₀/G₁期时, dNTPs用于DNA修复和线粒体DNA合成, 此时dNTP池仅为S期时的十分之一。不平衡的dNTP池易导致DNA错误插入和校对受损来增强突变^[13]; 不同种类dNTPs在与模板碱基配对时相互竞争可能导致DNA的错误插入, 并且过量存在的dNTP可能很容易导致错掺的发生; 在dNTP浓度升高的情况下, DNA聚合酶校正减少, 这种现象又被称为下一核苷酸效应, 于是在碱基错误插入后, 还未及时去除错配的核苷酸, DNA链便已延伸从而导致突变。不受控制的增殖是癌症的特征^[14], 因此, 作为提供和调节dNTPs含量的RR, 其活性高低是DNA合成和修复的关键, 对于细胞增殖发挥了重要作用, 对肿瘤生物学行为、肿瘤转移及耐药均有重大影响。

2 RR作为癌症治疗的新靶点

RR负责维持DNA合成和修复所需的dNTP的平衡, 在细胞增殖中起着重要的作用^[5]。RR在细胞中可发挥降低细胞内dNTP的浓度, 抑制DNA合成, 抑制静止细胞中的DNA修复, 以及细胞周期阻滞和凋亡的作用^[15]。在肿瘤细胞中, 因细胞增殖对于dNTP的需求增加, 对调节信号的适应性及反应性降低, 因此肿瘤细胞对RR抑制的细胞毒作用比正常细胞更敏感^[16]。在许多研究中, RR活性增加与恶性肿瘤的转化和转移有关, 越来越多的证据表明RR在促进癌症发展中发挥生物学作用。R2不仅可以与各种癌基因协同作用促进恶变, 而且可以增强癌症的侵袭潜能。故核糖核苷酸还原酶一直被认为是癌症治疗的理想靶点。

Elford等^[17]在一系列大鼠肝癌模型中测定肿瘤生长速度, 发现RR活性与肿瘤生长速率之间有着极好的相关性, 在极快速生长和慢速生长的肿瘤细胞之间, RR酶活性的差异可高达200倍。Aird等^[18]研究发现在乳腺癌、上皮卵巢癌中, RRM2的表达量与肿瘤分级相关, 这也说明在恶性度较高的肿瘤细胞的快速细胞分裂中RRM2发挥重要的作用。RRM2水平在良性皮肤损伤中较低, 但在恶性黑色素瘤中显著较高, 并且较高的RRM2表达与较差的总生存相关。

田华等^[19]关于RR酶亚基RRM1、RRM2、RRM2B与肝细胞癌患者预后关系的研究中,对收集的197例原发性肝细胞癌患者的肝细胞癌组织标本进行免疫组织化学法分析发现,RRM1、RRM2、RRM2B蛋白主要表达于肝癌细胞细胞质中,RRM2B蛋白高表达的肝癌患者术后生存时间明显长于低表达者,并认为RRM2B蛋白表达水平是影响肝细胞癌的独立预后因素。大部分RRM1和RRM2定位于细胞质并扩散到细胞核中以提供DNA复制所需的dNTP,并可以在细胞核中的DNA损伤位点积聚。

Morikawa等^[20]通过免疫组织化学法检测胃癌组织和正常胃黏膜中RRM2的表达,正常胃黏膜中,核糖核酸还原酶M2亚单位表达局限于胃小凹区域,表面上皮未见表达。112例胃癌组织中,72例(64.3%)观察到核糖核酸还原酶M2亚单位过表达,并与男性、浸润肌层固有层、病毒感染正相关,但与年龄、组织学分型、肿瘤大小、淋巴结转移等无关。相关研究在口腔癌、结直肠癌、膀胱癌^[21-23]等多种恶性肿瘤中,都已发现RR存在过表达,并且其过表达与肿瘤预后差呈正相关性。

为了从宏观上评估RR在人类癌症中的影响,Aye等^[8]用ONCOMINE数据库调查了人类癌症中的RR基因表达。在对168种癌症的分析中,RRM2是73种癌症中过表达最多的基因之一,包括肝癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌和肉瘤、脑和中枢神经系统肿瘤等。在对170种肿瘤的分析中,RRM1是30种肿瘤中过表达最多的基因之一,包括脑和中枢神经系统癌,肺癌和肉瘤。相比之下,在对90种肿瘤的分析中,只有5项中p53R2属于过表达最多的基因之一。

3 RR抑制剂的抗肿瘤作用

基于前文所述,在肿瘤细胞中,因细胞增殖而对于dNTP的需求增加,而RR在细胞中负责维持dNTPs的产生与平衡,因此RR对于肿瘤细胞也是必需的。相关研究发现由人为诱导的衰老与RRM2表达的抑制相关,并且这种抑制可以通过用外源核苷处理或外源性的RRM2来消除^[24]。可见异常的RR表达可以使细胞逃避凋亡,而抑制RR表达使癌细胞对治疗敏感。

RR抑制剂作为潜在的抗肿瘤、抗病毒和抗细菌的化疗药物已被广泛研究。一些RR抑制剂已被证明用于癌症的临床治疗,另一些正在临床试验评估中,根据不同的标准,RR抑制剂可分为不同

的类别。(1)根据化学结构和理化性质,RR抑制剂可分为三类:小分子化合物、合成寡肽和寡核苷酸。(2)根据作用靶点和作用机制,可分为酶活性抑制剂和基因表达抑制剂,根据作用部位不同酶活性抑制剂又分为RRM1抑制剂和RRM2抑制剂^[25-26]。

RRM1抑制剂包括核苷类似物、底物和变构效应物类似物、巯基失活剂等。其中底物类似物具有脱氧胞苷类似物2'碳结构修饰,被RR识别为正常底物并与R1的酶活性中心结合,导致使酶失活,也被称为自杀抑制剂。RRM2抑制剂包括自由基清除剂、铁离子螯合剂和RRM1-RRM2聚合阻断剂。基因表达抑制剂则从mRNA水平和蛋白水平下调基因的表达水平,包括反义寡核苷酸和siRNA等^[5]。

李梦熊等^[27]构建了宫颈癌细胞系Siha/Gem耐药细胞,反转录检测结果显示Siha细胞RRM2 mRNA的表达低于Siha/Gem耐药细胞,通过RNA干扰技术敲低RRM2表达,处理后Siha/Gem耐药细胞中RRM2 mRNA表达较处理前明显降低,提示宫颈癌细胞系的RRM2表达增强可能是导致宫颈癌细胞对Gem继发耐药的因素。在Siha/Gem耐药细胞中通过RNA干扰后Siha/Gem细胞的RRM2基因表达水平明显受到抑制,同时Siha/Gem细胞对Gem的敏感度增加,提示敲低RRM2表达可以逆转细胞对吉西他滨的耐药性。

张梦等^[28]通过小干扰RNA(siRNA)介导RRM2沉默,转染顺铂诱导的卵巢癌耐药细胞株,发现转染RRM2-siRNA可以逆转卵巢癌耐药细胞株的DDP耐药性,使细胞对DDP的敏感度显著上调,RRM2的表达水平对卵巢癌治疗效果也具有一定的预测作用,RRM2可以作为逆转DDP耐药的卵巢癌患者治疗的分子靶点。

Karlsson等^[29-30]研究发现RRM2在子宫内膜癌细胞中具有较高的表达水平,在siRNA抑制RRM2表达影响子宫内膜癌Ishikawa细胞侵袭、增殖能力的实验中,通过在Ishikawa细胞中导入siRNA片段,对细胞转染率、细胞周期及凋亡率进行观察,发现siRNA可有效抑制癌细胞的增殖和侵袭,并且可诱导细胞凋亡,减少了RRM2在mRNA上的表达水平;由此说明siRNA在多种肿瘤细胞中均可有利于降低RRM2表达水平,使细胞侵袭和增殖能力降低,对细胞凋亡及生长停滞发挥促进作用。

吉西他滨是临床上最常见的RRM1抑制剂,相关研究认为高表达RRM1较低表达RRM1能显著提

高患者的总体生存率和无病生存期。RRM1的表达水平可以作为临床上评估吉西他滨治疗胰腺癌患者预后的指标之一^[31]。

4 RR抑制剂新药开发研究

近年来,出现了许多新的药物研发策略,包括基因组和蛋白质组学方法,如基因表达微阵列,内含硅和基于片段的筛选技术,用于合理药物设计。新的结构生物学方法和先进的化学技术,如高通量X射线晶体学和核磁共振,将为今后发现更有效的抗肿瘤药物RR抑制剂提供新的基础^[32]。

目前应用的RR抑制剂都有其缺点。例如,羧基脲对RR具有低亲和力;3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲虽然具有较强的抑制作用,但铁螯合能力也较强,其ROS作用机制不仅可引起RR抑制和DNA损伤,还可引起高铁血红蛋白、缺氧、呼吸窘迫等不良反应^[33]。不断的探索发现新的RR抑制剂,设计新靶向因子的亚单位抑制剂,使其具有较高的亲和力和选择性,是未来一代药物的发展方向。

5 结语

RR是最高度保守的酶之一,是生物DNA合成所必需的酶。关于RR的新研究加深了我们对RR酶在各种癌症发展中的认识。RR不仅发挥着提供dNTP的基本功能,而且每个独立的三个小亚基蛋白RRM1、RRM2和p53R2都在癌症发展中独立发挥着作用,因此RR在癌症治疗中发挥着重要作用。

RR抑制剂的临床应用已有几十年的历史,然而目前应用的RR抑制剂并不能覆盖临床需求。因此设计与开发新型RR是未来抗肿瘤策略的重要方向。继续寻找新的RR抑制靶点,应用新的药物研究策略,将为今后发现更有效的RR抑制剂提供有效的助力。

参考文献:

[1] Chabes A, Georgieva B, Domkin V, *et al.* Survival of DNA damage in yeast directly depends on increased dNTP levels allowed by relaxed feedback inhibition of ribonucleotide reductase[J]. *Cell*, 2003, 112(3): 391-401.

[2] 艾素芬,黄龙,丁剑午. 核糖核苷酸还原酶M2与恶性肿瘤的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(9): 100-103. [Ai SF, Huang L, Ding JW. Research progress of ribonucleotide reductase M2 in malignant tumors[J]. *Shi Yong Lin Chuang Yi Xue*, 2018, 19(9): 100-103.

[3] Dai L, Chen J, Cao Y, *et al.* Ribonucleotide reductase inhibitor

3-AP induces oncogenic virus infected cell death and represses tumor growth[J]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4503-4509.

[4] Rajabpour A, Afgar A, Mahmoodzadeh H, *et al.* MiR-608 regulating the expression of ribonucleotide reductase M1 and cytidine deaminase is repressed through induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 765-775.

[5] Shao J, Liu X, Zhu L, *et al.* Targeting ribonucleotide reductase for cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(12): 1423-1437.

[6] Nordlund P, Reichard P. Ribonucleotide Reductases[J]. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 681-706.

[7] 倪贺,李海航,黄文芳,等. 核糖核苷酸还原酶研究[J]. *科技导报*, 2008, 26(8): 79-83. [Ni H, Li HH, Huang WF, *et al.* Studies on ribonucleotide reductases and its inhibitors as anticancer drugs[J]. *Ke Ji Dao Bao*, 2008, 26(8): 79-83.

[8] Aye Y, Li M, Long MJ, *et al.* Ribonucleotide reductase and cancer: biological mechanisms and targeted therapies[J]. *Oncogene*, 2015, 34(16): 2011-2021.

[9] Xia G, Wang H, Song Z, *et al.* Gambogic acid sensitizes gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by reducing the expression of ribonucleotide reductase subunit-M2 (RRM2)[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 107.

[10] Wijerathna SR, Ahmad MF, Xu H, *et al.* Targeting the Large Subunit of Human Ribonucleotide Reductase for Cancer Chemotherapy[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2011, 4(10): 1328-1354.

[11] Li Y, Wang Z, Tang L, *et al.* RRM2 overexpression in glioblastoma enhances the proliferation and invasion of cancer cells[J]. *J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(11): 11623-11630.

[12] Jordan A, Reichard P. Ribonucleotide reductases[J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 71-98.

[13] Wheeler LJ, Rajagopal I, Mathews CK. Stimulation of mutagenesis by proportional deoxyribonucleoside triphosphate accumulation in *Escherichia coli*[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2005, 4(12): 1450-1456.

[14] Ward P, Thompson C. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.

[15] Rahmati-Yamchi M, Zarghami N, Nozad Charoudeh H, *et al.* Clofarabine has apoptotic effect on T47D breast cancer cell line via P53R2 gene expression[J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(4): 471-476.

[16] Furuta E, Okuda H, Kobayashi A, *et al.* Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(2): 141-152.

[17] Elford HL, Freese M, Passamani E, *et al.* Ribonucleotide reductase and cell proliferation. I. Variations of ribonucleotide reductase activity with tumor growth rate in a series of rat hepatomas[J]. *J Biol Chem*, 1970, 245(20): 5228-5233.

[18] Aird KM, Li H, Xin F, *et al.* Identification of ribonucleotide

- reductase M2 as a potential target for pro-senescence therapy in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(2): 199-207.
- [19] 田华, 李红, 张立行, 等. 核糖核苷酸还原酶亚基RRM1、RRM2和RRM2B表达对肝细胞癌患者预后的影响[J]. *肿瘤*, 2014, 34(5): 458-463. [Tian H, Li H, Zhang LX, *et al.* Effects of expression of ribonucleotide reductase subunits RRM1, RRM2 and RRM2B on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Zhong Liu*, 2014, 34(5): 458-463.
- [20] Morikawa T, Hino R, Uozaki H, *et al.* Expression of ribonucleotide reductase M2 subunit in gastric cancer and effects of RRM2 inhibition *in vitro*[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(12): 1742-1748.
- [21] Morikawa T, Maeda D, Kume H, *et al.* Ribonucleotide reductase M2 subunit is a novel diagnostic marker and a potential therapeutic target in bladder cancer[J]. *Histopathology*, 2010, 57(6): 885-892.
- [22] Liu X, Zhang H, Lai L, *et al.* Ribonucleotide reductase small subunit M2 serves as a prognostic biomarker and predicts poor survival of colorectal cancers[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(9): 567-578.
- [23] Khor GH, Froemming GR, Zain RB, *et al.* Screening of differential promoter hypermethylated genes in primary oral squamous cell carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(20): 8957-8961.
- [24] Mannava S, Moparthy KC, Wheeler LJ, *et al.* Depletion of deoxyribonucleotide pools is an endogenous source of DNA damage in cells undergoing oncogene-induced senescence[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 142-151.
- [25] 李禹. 人类核糖核苷酸还原酶的模拟分子对接[D]. 浙江大学, 2012. [Li Y. Simulated molecular docking on human ribonucleotide reductase[D]. Zhejiang University, 2012.]
- [26] Shao J, Liu X, Zhu L, *et al.* Targeting ribonucleotide reductase for cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(12): 1423-1437.
- [27] 李梦熊, 邓柳枝, 梁琼. 宫颈癌细胞系Siha和C33a中RRM2表达水平与细胞对吉西他滨敏感性的相关分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(34): 4792-4794. [Li MX, Deng LZ, Liang Q. Correlation between RRM2 expression level of cervical cancer cell line siha and C33a and cell sensitivity to gemcitabine[J]. *Zhongguo Yao Fang*, 2015, 26(34): 4792-4794.
- [28] 张梦, 王蕾, 焦金文, 等. siRNA介导RRM2沉默对卵巢癌细胞顺铂敏感性影响研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(4): 273-279. [Zhang M, Wang L, Jiao JW, *et al.* Influence of small interference RNA-mediated RRM2 silence on the DDP sensitivity of ovarian cancer cell[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2014, 21(4): 273-279.
- [29] Karlsson, A, Helou K, Walentinsson A, *et al.* Amplification of Mycn, Ddx1, Rrm2, and Odc1, in rat uterine endometrial carcinomas[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 31(4): 345-356.
- [30] 寻庆英, 王玲玲, 周怀君. siRNA抑制RRM2表达对子宫内膜癌Ishikawa细胞增殖影响的研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(6): 890-896. [Xun QY, Wang LL, Zhou HJ. Effect of siRNA inhibiting expression of RRM2 on Ishikawa cell proliferation[J]. *Dong Nan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)* 2015, 34(6): 890-896.
- [31] 黄龙, 黎功, 方子燕, 等. 核糖核苷酸还原酶M1在预测吉西他滨治疗胰腺癌患者疗效的Meta分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(23): 3789-3796. [Huang L, Li G, Fang ZY, *et al.* Predictive and prognostic roles of ribonucleotide reductase M1 in pancreatic cancer: A Meta-analysis[J]. *Shi Jie Hua Ren Xiao Hua Za Zhi*, 2015, 23(23): 3789-3796.
- [32] 袁杰, 王继见. 微小核糖核酸在胃癌中的应用研究进展[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(7): 181-183. [Yuan J, Wang JJ. Advances on the application of microRNA in gastric cancer[J]. *Zhong Wai Yi Xue Yan Jiu*, 2018, 16(7): 181-183.
- [33] Leighl NB, Laurie SA, Chen XE, *et al.* A phase I/II study of GTI-2040 plus docetaxel as second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a study of the PMH phase II consortium[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(9): 1163-1169.

[编辑: 周永红; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

王安鸽: 文献检索和论文撰写

武喆、王莉: 文献质量评价和论文修改

裘云庆: 文章框架构思及审核