

· 基础研究 ·

## 肾透明细胞癌关键候选基因和通路的生物信息学分析

肖菲, 祝恒成

(武汉大学人民医院东院泌尿外科, 湖北武汉 430060)

### Identification of key candidate genes and pathways in ccRCC by bioinformatic analysis

XIAO Fei, ZHU Heng-cheng

(Department of Urology, Eastern Campus of Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To identify the potential target genes and signal pathways involved with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). **Methods** The expression profiles GSE40435, GSE53757, GSE46699 and GSE16441 were searched on the GEO website. The differentially expressed genes (DEGs) between ccRCC and normal renal tissues were identified with GEO2R. The clustering analysis and functional enrichment analysis of these DEGs were performed. After that, the gene ontology analysis and KEGG pathway enrichment analysis of the DEGs were carried out using DAVID's website. Finally, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING website and Cytoscape software, and the most significant modules and hub genes were screened out. **Results** A total of 101 DEGs (33 up-regulated and 68 down-regulated) were identified from the four GSE datasets. Gene ontology analysis showed most of the DEGs were significantly enriched in lipid metabolism, transmembrane transport, channel activity and extracellular area. Signal pathway analysis showed that DEGs had common pathways in metabolism and adhesion molecule signaling pathways. All of the 10 hub genes selected from the PPI network were involved in the focal adhesion signaling pathway. **Conclusion** The 10 candidate genes identified may play an important role in the pathogenesis of ccRCC and may be new therapeutic targets for ccRCC.

**KEY WORDS:** clear cell renal cell carcinoma; bioinformatical analysis; differentially expressed genes; protein-protein interaction network; hub gene

**摘要:** **目的** 运用生物信息学方法筛选及鉴定肾透明细胞癌(ccRCC)相关的潜在靶基因及信号通路。 **方法** 在 GEO 网站搜索基因芯片 GSE40435、GSE53757、GSE46699 和 GSE16441 的数据集,用 GEO2R 识别 ccRCC 和正常肾组织之间的差异表达基因,并对 4 组数据的共同差异表达基因进行聚类分析。然后用 DAVID 网站对差异基因进行基因本体(gene ontology)分析和 KEGG 通路富集分析,最后用 STRING 网站和 Cytoscape 软件构建蛋白-蛋白互作(PPI)网络,同时从中筛选出最具有意义的模块及核心基因。 **结果** 与正常肾组织相比,共计 101 个基因在 4 组 ccRCC 中差异表达,其中 33 个基因高表达,68 个基因低表达。基因本体分析显示大部分差异表达基因在脂质代谢、跨膜转运、通道活性和胞外区中显著富集,信号通路分析表明差异表达基因在代谢和黏附分子信号途径中有共同的通路。从 PPI 网络中共挑选出的 10 个核心基因全部都参与黏着斑信号通路。 **结论** 被鉴定出的 10 个核心基因很可能在 ccRCC 的发病过程中发挥重要的作用,这些基因可能成为治疗的新靶点。

**关键词:** 肾透明细胞癌;生物信息学分析;差异表达基因;蛋白互作网络;核心基因

**中图分类号:** R737.11

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.12.017

2013年,全世界有超过35万人诊断出肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),这使其成为全球第7大最常见肿瘤,每年有超过14万人死于RCC<sup>[1]</sup>。其中70%~80%的病例被定义为透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)<sup>[2]</sup>。它的发病机制尚无定论,目前认为可能与吸烟及遗传因素相关。由于肾透明细胞癌的高发病率和死亡率,揭示其病因和

潜在的分子机制,寻找用于早期诊断、预防和个体化治疗的分子生物标记物是非常重要和迫切的。

基因芯片(gene chip)或基因图谱(gene profile)是一种已经使用了十多年的基因检测技术,利用基因芯片可以快速检测出同一样本时间点表达信息内的所有基因,特别适用于差异表达基因的筛选<sup>[3]</sup>。随着基因芯片的广泛应用,产生了大量的基因芯片数据,其中大部分数据已经存储在公共数据库中。整合和重新分析这些数据可以为新的研究提供有价值的线索。近年学者对ccRCC进行了大量的芯片数据分析研究,并获得了数百个差异表达基因(differentially

收稿日期:2020-06-29 修回日期:2020-09-03

通信作者:祝恒成,主任医师,教授,硕士生导师。

E-mail: zhuhengchengxf@163.com

作者简介:肖菲,博士,主治医师,研究方向:泌尿系肿瘤。

E-mail: xiaofei19871031@qq.com

expressed genes, DEGs)。然而,在独立研究中,由于组织或样本的异质性,或来自单一队列研究的结果往往有限或不一致。因此,在 ccRCC 中未发现可靠的生物标记物,然而,结合表达谱技术的生物信息学集成方法具有创新性,并可能弥补这些不足。

## 1 材料与方法

**1.1 数据下载与筛选** 从 NCBI-GEO 数据库下载 4 个原始的微阵列数据集 GSE40435<sup>[4]</sup>、GSE53757<sup>[5]</sup>、GSE46699<sup>[6]</sup> 和 GSE16441<sup>[7]</sup>, 共 91 对 ccRCC 及正常组织数据。用 GEO2R 识别 DEGs, 用 Morpheus 网站对 DEGs 进行聚类分析来评估数据质量。

**1.2 功能与富集分析** 用 DAVID 网络对筛选出的 DEGs 进行 GO 和 PATHWAY 富集分析。将 DEGs 分为 3 个功能组: 分子功能组、生物过程组和细胞组分组。

**1.3 蛋白-蛋白互作网络和核心基因的筛选** 利用 STRING 网站、Cytoscape 软件分别进行蛋白-蛋白互作网络 (protein-protein interaction network, PPI) 和模块化分析, 以确定核心基因。识别 DEGs 并对其关键通路进行富集分析。

## 2 结果

**2.1 ccRCC 的 DEGs 的识别和鉴定** 从 NCBI-GEO 数据库得到 GSE40435、GSE53757、GSE46699 和

GSE16441 数据, ccRCC 和邻近正常组织的基因表达谱。GSE40435 的芯片数据有 22 对一期 ccRCC 组织和正常组织, GSE53757 有 24 对; GSE46699 有 28 对 ccRCC 组织和正常组织, GSE16441 有 17 对。以  $P < 0.05$  和  $[\log FC] > 2$  作为剔除标准, 我们分别从表达谱数据集 GSE40435、GSE53757、GSE46699 和 GSE16441 中提取了 289、1118、337 和 779 个 DEGs。经整合分析, 与正常肾脏组织相比, 在 ccRCC 组织中从 4 个数据集中共鉴定出 101 个共同表达基因 (图 1), 其中 33 个高表达基因和 68 个低表达基因 (表 1)。利用 Morpheus 网站, 我们以 GSE16441 为参考, 绘制了  $[\log FC] > 2$  的 DEGs 的热图, 提示显著差异分布 (图 2)。

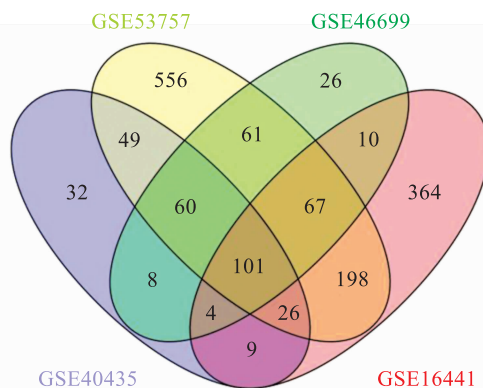


图 1 共同差异表达基因 DEGs 图

表 1 DEGs 中的 33 个高表达基因和 68 个低表达基因

差异表达基因	基因名称
高表达	NDUFA4L2、CA9、VWF、HILPDA、FABP7、IGFBP3、TNFAIP6、CYP2J2、ENPP3、RGS5、COL23A1、AN-GPTL4、NETO2、C10orf10、APOLD1、VEGFA、ENO2、SCD、PFKP、SCARB1、CXCR4、RNASET2、CD36、ZNF395、APOC1、INHBB、ESM1、AHNAK2、PGF、LAMA4、NOL3、BHLHE41、EGLN3
低表达	UMOD、AQP2、KNG1、MT1G、ATP6V1B1、HPD、CRYAA、SLC34A1、XPNPEP2、SLC47A2、FXSD4、DIO1、SERPINA5、PLG、DPEP1、SFRP1、KCNJ1、CLCNKB、SCNN1A、PTH1R、ATP6V0A4、MAL、SLC13A3、TMEM52B、PSAT1、NPHS2、ACSF2、MT1F、ALDH6A1、OGDHL、SCNN1G、TMPRSS2、TAC-STD2、GLDC、PROM2、UPP2、TSPAN8、SLC22A7、GPAT3、FBP1、DMRT2、PVALB、SLC12A3、G6PC、FGF9、PLPPR1、DCN、GGACT、EGF、PCK1、AIF1L、C7、TFPC2L1、RALYL、ABAT、HRG、TMEM178A、WDR72、WNK4、ERP27、PCP4、NELL1、ESRRG、PPP1R1A、GPC3、SCNN1B、SLC4A1、RHCG

高表达基因按差异倍数从最大到最小排列, 低表达基因从最小到最大的排列。

**2.2 DEGs 的 GO 分析** 对候选的 DEGs 使用 DAVID 网站进行 GO 和 PATHWAY 富集分析。3 个功能组基因表达量见图 3。在生物过程组, 高表达基因主要富集在应对缺氧、胆固醇输入和脂蛋白脂肪酶活性的负调控, 低表达基因主要富集在分泌、离子跨膜运输和多细胞生物水稳态。在细胞成分组中, 高表达基因主要富集于细胞周边、细胞外的外来体和胞外

区, 低表达基因主要富集于细胞外的外来体、顶端质膜和原生质膜的组成部分。在分子功能组中, 高表达基因主要富集于脂质结合、纤连蛋白结合和高密度脂蛋白颗粒结合, 低表达基因主要富集于配体门控钠通道活性、钠离子通道和肝素结合 (图 4、表 2)。这些结果表明, 大部分 DEGs 在脂质代谢、跨膜转运、通道活性和胞外区中显著富集。

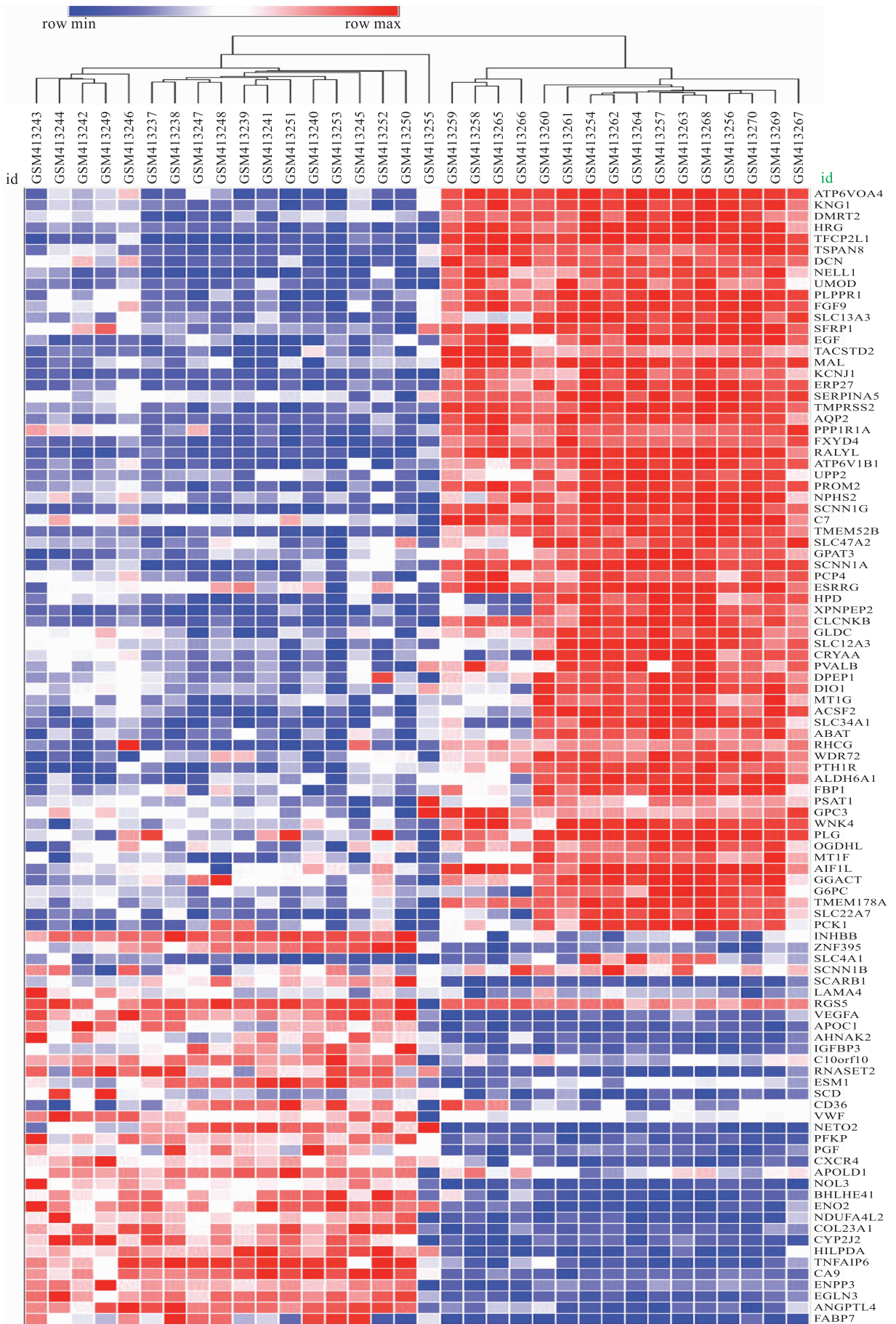


图2 以 GSE16441 为参考所绘 DEGs 热图

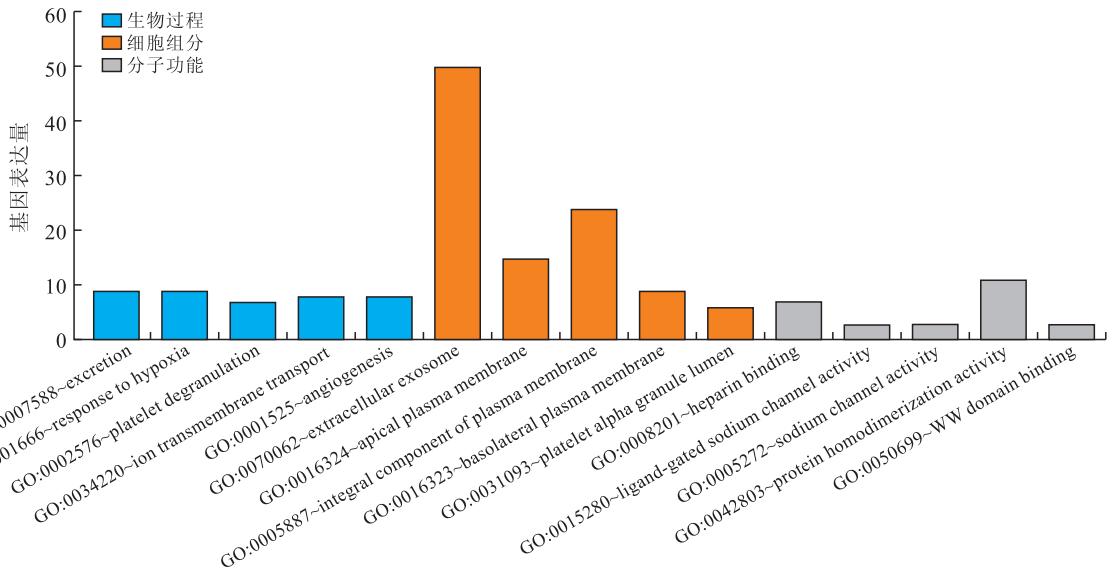


图3 三个功能组的基因表达量图

表2 ccRCC 中 DEGs 的显著富集分析

类别	GO 项	基因表达量	P 值
<b>高表达</b>			
分子功能	GO:0008289~lipid binding	3	0.005
生物过程	GO:0001666~response to hypoxia	3	0.007
生物过程	GO:0070508~cholesterol import	2	0.007
生物过程	GO:0051005~negative regulation of lipoprotein lipase activity	2	0.009
分子功能	GO:0001968~fibronectin binding	2	0.010
分子功能	GO:0008035~high-density lipoprotein particle binding	2	0.010
生物过程	GO:0034383~low-density lipoprotein particle clearance	2	0.013
生物过程	GO:0010886~positive regulation of cholesterol storage	2	0.013
生物过程	GO:0001525~angiogenesis	3	0.017
分子功能	GO:0030169~low-density lipoprotein particle binding	2	0.022
<b>低表达</b>			
细胞组分	GO:0070062~extracellular exosome	39	<0.001
生物过程	GO:0007588~excretion	9	<0.001
细胞组分	GO:0016324~apical plasma membrane	14	<0.001
细胞组分	GO:0005887~integral component of plasma membrane	21	<0.001
细胞组分	GO:0016323~basolateral plasma membrane	8	<0.001
生物过程	GO:0034220~ion transmembrane transport	8	<0.001
细胞组分	GO:0034706~sodium channel complex	3	<0.001
生物过程	GO:0035725~sodium ion transmembrane transport	5	<0.001
分子功能	GO:0015280~ligand-gated sodium channel activity	3	<0.001
生物过程	GO:0050891~multicellular organismal water homeostasis	3	<0.001

**2.3 信号通路富集分析** 利用 DAVID 网站对 DEGs 进行 KEGG 功能和信号通路富集。高表达基因主要富集于 PPAR 信号通路、黏着斑和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)受体交互,低表达基

因主要富集于醛固酮调节的钠重吸收、集合管的酸分泌和碳代谢(图 5、表 3)。信号通路分析表明,DEGs 在代谢和黏附分子信号途径中有共同的通路。

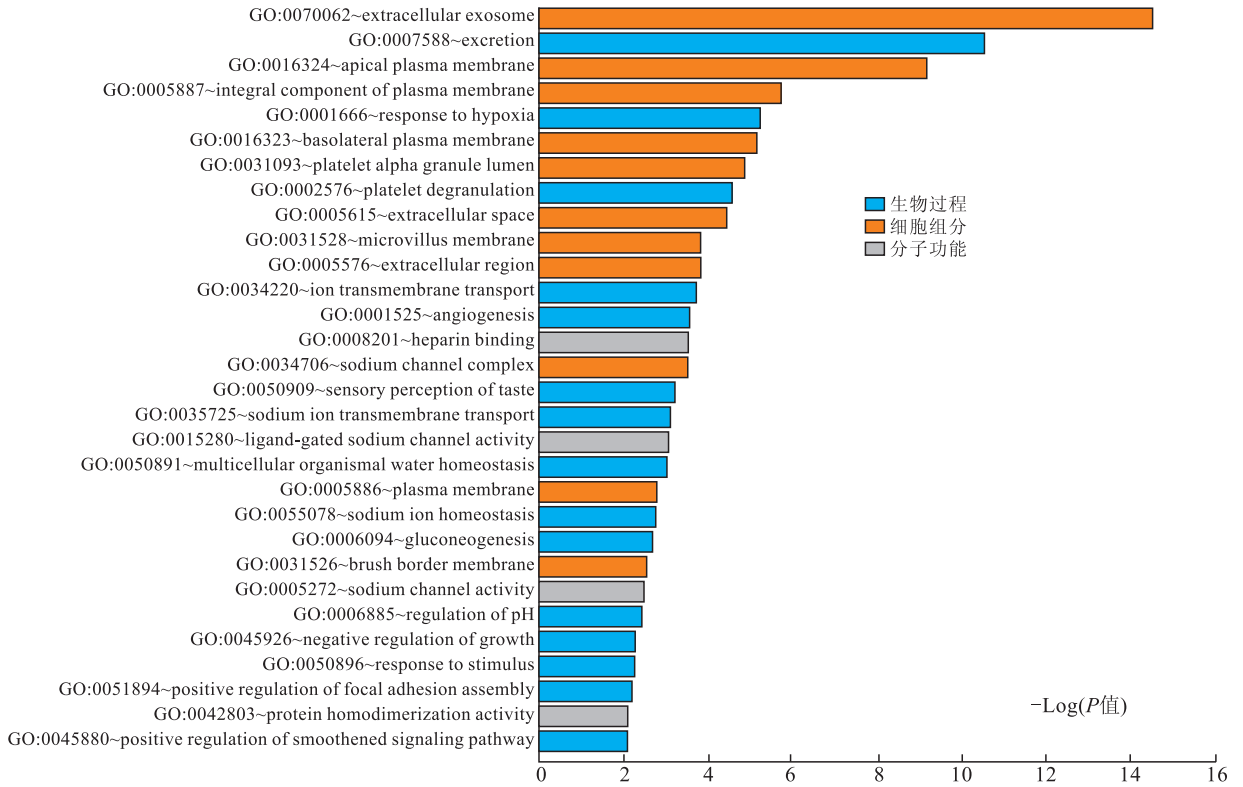


图 4 DEGs 显著富集的 GO 项

表 3 ccRCC 中 DEGs 的信号通路富集分析

信号通路富集项	基因表达量	P 值	基因
<b>高表达 DEGs</b>			
cfa03320;PPAR signaling pathway	4	0.001	CD36,SCD,FABP7,ANGPTL4
cfa04510;Focal adhesion	4	0.019	VWF,LAMA4,PGF,VEGFA
cfa05200;Pathways in cancer	5	0.021	LAMA4,PGF,CXCR4,VEGFA,EGLN3
cfa04512;ECM-receptor interaction	3	0.024	VWF,LAMA4,CD36
cfa04066;HIF-1 signaling pathway	3	0.030	VEGFA,EGLN3,ENO2
cfa04152;AMPK signaling pathway	3	0.045	CD36,SCD,PFKP
cfa04151;PI3K-Akt signaling pathway	4	0.066	VWF,LAMA4,PGF,VEGFA
cfa04975;Fat digestion and absorption	2	0.099	CD36,SCARB1
<b>低表达 DEGs</b>			
hsa04960;Aldosterone-regulated sodium reabsorption	5	<0.001	FXYD4,SCNN1G,SCNN1B,SCNN1A,KCNJ1
hsa04966;Collecting duct acid secretion	4	<0.001	CLCNKB,SLC4A1,ATP6V1B1,ATP6V0A4
hsa01200;Carbon metabolism	5	0.003	ALDH6A1,OGDHL,FBP1,PSAT1,GLDC
hsa04610;Complement and coagulation cascades	4	0.006	KNG1,C7,SERPINA5,PLG
hsa04742;Taste transduction	3	0.025	SCNN1G,SCNN1B,SCNN1A
hsa01100;Metabolic pathways	13	0.027	ALDH6A1,OGDHL,FBP1,UPP2,ATP6V1B1,GPAT3,PCK1,GLDC,G6PC,ABAT,ATP6V0A4,PSAT1,HPD
hsa01130;Biosynthesis of antibiotics	5	0.029	OGDHL,FBP1,PSAT1,PCK1,GLDC
hsa00010;Glycolysis/Gluconeogenesis	3	0.052	G6PC,FBP1,PCK1

**2.4 利用 PPI 对 DEGs 进行关键候选基因和通路的识别,并行模块化分析** 利用 STRING 网站和 Cytoscape 软件,经分析发现在 101 个 DEGs 中共有 79 个 DEGs(29 个高表达基因和 50 个低表达基因)被过滤到 PPI 网络中,其中包含 79 个节点和 159 条边(图 6)。使用 Cytotype MCODE 分析得到 1 个重要模块,由 16 个节点和 56 条边组成。79 个节点中,利用 cytohubba 筛选 10 个核心基因,分别为 VEGFA、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、KC-NJ1、PLG、AQP2、KNG1、血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、SLC12A3、血小板生长因子(platelet growth factor, PGF)和 SCNN1A。Pathway 富集分析显示,它们全部参与黏着斑信号通路。

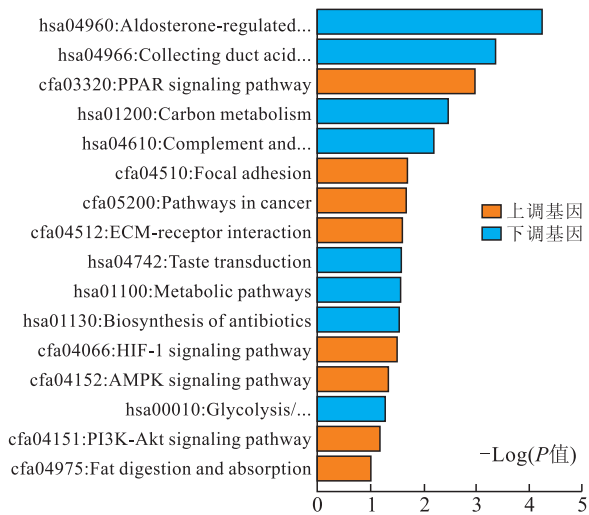
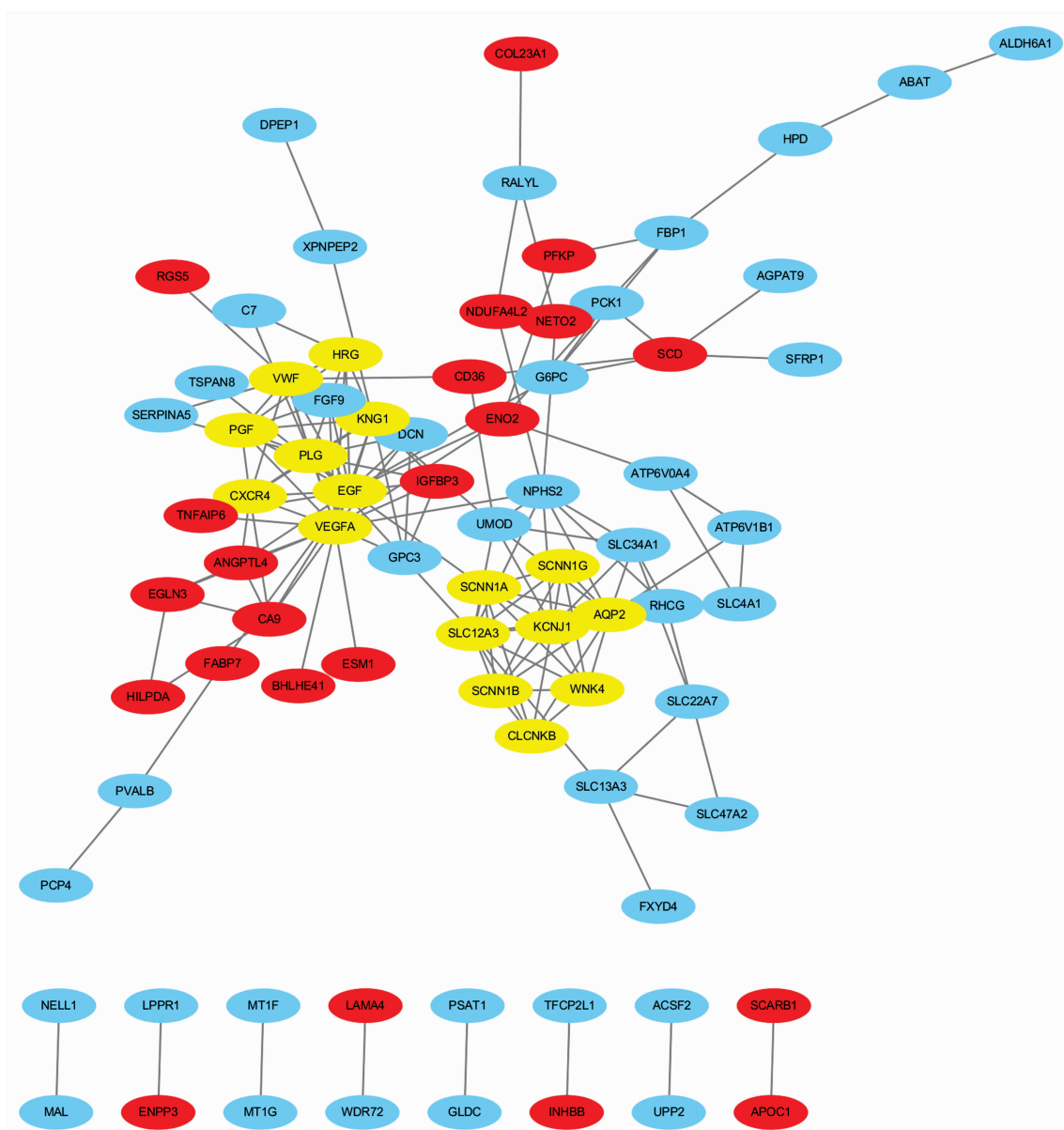


图 5 ccRCC 中 DEGs 的信号通路富集项



红色代表高表达基因,蓝色代表低表达,黄色为筛选出的模块。

图 6 PPI 网络图

### 3 讨论

本研究整合了 ccRCC 的四组基因芯片数据集,利用生物信息学方法对这些数据集进行深入分析,第1步识别出 101 个 DEGs(33 个高表达,68 个低表达)。第2步,采用多种方法将 101 个 DEGs 按 GO 术语分为 3 组(分子功能组、生物过程组和细胞组分组)。第3步,根据信号通路将高表达和低表达的 DEGs 进一步聚类并进行显著富集分析。第4步,利用 DEGs 构建 PPI 网络,识别 79 个节点(DEGs),共 159 条边,最后从 PPI 网络中筛选出 1 个最重要的模块,并鉴定出 10 个核心基因,全部参与黏着斑信号通路。

黏着斑是 ECM 通过整合素和蛋白多糖介导的与肌动蛋白细胞骨架的粘附连接的部位。黏着斑的成分多种多样,包括支架分子、GTP 酶和酶类,如激酶、磷酸酶、蛋白酶和脂肪酶。它在调节细胞增殖、存活、迁移和侵袭等过程中有重要作用,与恶性肿瘤的发生密切相关。

肿瘤的生长和扩散都依赖血管生成,VEGF 家族是最主要的血管生成因子家族,它们促进内皮细胞的增殖和迁移,从而正调控血管生成。还有一些生长因子通过增强 VEGF 基因的转录来促进血管生成,如 EGF、PGF 等。在 50%~60% 的 ccRCC 患者中,VHL 基因的失活或缺失与 VEGF 的表达增加有关。VEGF 被认为是可以促进 ccRCC 及其转移灶的新生血管的生长。目前用于治疗 ccRCC 的分子靶向药物正是血管内皮生长因子抑制剂<sup>[8]</sup>,如舒尼替尼和索拉非尼,这也印证了本研究的准确性。

钾向内整流通道 KCNJ1,亦称作肾外髓钾离子通道,是一种存在于肾小管顶端膜的 ATP 依赖性钾通道,它在钾平衡中起重要作用。GUO 等<sup>[9]</sup>的研究提示 KCNJ1 在 ccRCC 中低表达,并与不良预后相关,在 ccRCC 细胞生长和转移中发挥重要作用。水通道蛋白是参与多种生理功能和人类疾病的细胞膜通道。水通道蛋白 2 在多囊肾中过表达,提示其参与了液体分泌导致囊肿增大<sup>[10]</sup>。其与恶性肿瘤发生之间的关系未见报道。Kininogen-1(KNG1)可发挥抗血管生成的作用,抑制内皮细胞的增殖。XU 等<sup>[11]</sup>研究发现过表达 KNG1 通过抑制胶质瘤细胞的增殖和促进细胞的凋亡从而抑制胶质瘤的进展。血管性血友病因子(von willebrand factor,vWF)是一种复杂的多聚糖蛋白,在正常止血中起重要作用。血浆 vWF 水平显著升高与肿瘤晚期和转移有关。体内实验证明抑制 vWF 可显著减少小鼠转移<sup>[12]</sup>。SC-

NN1A 位于染色体 12p13.31 上,是由 3 个亚基( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ )组成的多蛋白复合物的一部分。SCNN1A 编码上皮钠通道的  $\alpha$  亚基,并在乳腺癌中通过启动子甲基化被沉默<sup>[13]</sup>,与本研究中 SCNN1A 低表达相符,其与 ccRCC 之间的联系未见报道。

局限性肾癌的首选治疗是外科手术,而转移性肾癌则应采取综合治疗,极少数转移性肾癌患者可通过外科手术获得较长生存期。分子靶向药物的临床应用,明显提高了患者的生存期。索拉非尼是转移性肾癌的一线治疗用药,它具有抑制 VEGFR-2,3 的作用。因为用药时手足综合征、消化道反应、高血压等不良反应的发生,部分患者需调整药物剂量甚至终止治疗,因此很有必要进行针对肾癌的新的分子靶向药物的研发,这也使得本研究具有重要的临床意义。肿瘤细胞的信号通路相互交联,单靶点抑制剂难以理想地阻断肿瘤发生发展的信号通路,多靶点抑制剂提供了一个新的思路。本研究筛选的多个核心基因和信号通路为 ccRCC 的分子靶向治疗提供了新的候选目标,有望为癌症患者带来福音。

本研究为生物信息学分析,因经费问题,未对筛选出的基因进行进一步验证,这是本文的不足之处。在后续的研究中,我们将对筛选出的关键基因进行实时定量聚合酶链反应、蛋白免疫印迹以及免疫组化等基础实验的验证,最终为 ccRCC 患者的诊断和治疗提供有临床意义的分子靶标。

#### 参考文献:

- [1] CAPITANIO U, MONTORSI F. Renal cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10021):894-906.
- [2] LI QK, PAVLOVICH CP, ZHANG H, et al. Challenges and opportunities in the proteomic characterization of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): A critical step towards the personalized care of renal cancers[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 55:8-15.
- [3] LI W, FREUDENBERG J, OSWALD M. Principles for the organization of gene-sets[J]. Comput Biol Chem, 2015, 59 Pt B: 139-149.
- [4] WOZNIAK MB, LE CALVEZ-KELM F, ABEDI-ARDEKANI B, et al. Integrative genome-wide gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma in Czech Republic and in the United States[J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57886.
- [5] HERREM CJ, TATSUMI T, OLSON KS, et al. Expression of EphA2 is prognostic of disease-free interval and overall survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(1):226-231.
- [6] ECKEL-PASSOW JE, SERIE DJ, BOT BM, et al. ANKS1B is a smoking-related molecular alteration in clear cell renal cell carcinoma[J]. BMC Urol, 2014, 14:14.

(下转第 1133 页)

差异。CDK12 双等位基因失活突变中 CCND1、MCL1 及 MYC 扩增频率升高, FANCA 失活率及 FOXA1 突变率较高, 但 TP53 突变率及 TMRSS2-ERG 融合基因发生率较低。经过通路富集后可发现相较于 CDK12 野生型, CDK12 双等位基因失活突变中细胞周期通路相关基因突变率较高, 但 P53、PIK-3/AKT 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关基因突变率则较低。

### 1.6 CDK12 突变的 PCa 临床病理特征及预后

CDK12 突变的 PCa 患者多存在与预后不良相关的临床病理特征, 主要包括初发转移性的患者比例较高 (40% vs. 26%)、诊断时高 PSA 水平 (14.8 vs. 9.0 ng/mL) 及高比例的 Gleason 评分 > 8 分 (80% vs. 57%)。在平均 30.2 个月的随访期内共 315 例患者发生死亡, 其中 CDK12 野生型 290 例, CDK12 突变型 25 例。相较于 CDK12 野生型, CDK12 突变型患者 OS 较短 (64.4 个月 vs. 74.9 个月)。调整包括基因组节段改变 (fraction of genome altered, FGA) 等已知预后相关因素, 两组之间 OS 仍存在显著差异 ( $aHR: 1.80, 95\%CI: 1.12 \sim 2.89; P=0.024$ )。其次 CDK12 突变型患者的进展至 CRPC 时间较 CDK12 野生型患者显著缩短 (10.8 个月 vs. 13.1 个月,

$aHR: 1.49, 95\%CI: 1.09 \sim 2.03; P=0.017$ ), 但两组患者之间 CRPC 阶段服用阿比特龙或恩杂鲁胺时间相似 (9.7 个月 vs. 8.7 个月,  $aHR: 1.08, 95\%CI: 0.57 \sim 1.51; P=0.8$ )。

## 2 结论

该研究结果指出 CDK12 基因在实体瘤当中突变较为罕见, 但多发生于前列腺癌当中。其突变多与前列腺癌基因组不稳定性、细胞周期通路相关基因改变及较差的临床预后相关, 是一种独特的前列腺癌分子亚型。

**点评:** 分子分型是当前肿瘤精准诊疗的核心聚焦点, 通过对特定亚型患者的早期识别可以有效地辨别疾病生物学特征及药物治疗反应性等特点, 从而使疾病得到更为有效的治疗和干预。该文研究结果指出 CDK12 基因突变代表一种新的前列腺癌分子亚型, 其具有独特基因组改变及较差的临床预后。因此对于存在该类突变的前列腺癌患者, 未来需要进一步研究探索以期发现新的治疗靶点。

(编辑 何婷)

(上接第 1123 页)

- [7] LIU H, BRANNON AR, REDDY AR, et al. Identifying mRNA targets of microRNA dysregulated in cancer: with application to clear cell renal cell carcinoma[J]. BMC Syst Biol, 2010, 4: 51.
- [8] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009.
- [9] GUO Z, LIU J, ZHANG L, et al. KCN11 inhibits tumor proliferation and metastasis and is a prognostic factor in clear cell renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 1251-1259.
- [10] NOITEM R, YUJIT C, SOODVILAI S, et al. Steviol slows renal cyst growth by reducing AQP2 expression and promoting AQP2 degradation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 754-762.

- [11] XU J, FANG J, CHENG Z, et al. Overexpression of the Kininogen-1 inhibits proliferation and induces apoptosis of glioma cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 180.
- [12] O'SULLIVAN JM, PRESTON RJS, ROBSON T, et al. Emerging roles for von willebrand factor in cancer cell biology[J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(2): 159-166.
- [13] WU L, LING ZH, WANG H, et al. Upregulation of SCNN1A promotes cell proliferation, migration and predicts poor prognosis in ovarian cancer through regulating epithelial-mesenchymal transformation[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(10): 642-649.

(编辑 郭楚君)