

· 综述 ·

自噬在视网膜母细胞瘤中的研究进展

孙洁,邵庆,刘庆淮*

南京医科大学第一附属医院眼科,江苏 南京 210029

[摘要] 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤。尽管近年来关于RB发病机理的研究逐渐深入,但仍保持较高的病死率,急需寻找更好的治疗策略。自噬是真核生物中高度保守的分解代谢过程。研究表明,自噬在RB疾病进展中起着至关重要的作用,有望成为RB治疗的新靶标。本文综述了自噬在RB疾病发展和治疗中的作用,为将来RB的临床治疗提供了新思路。

[关键词] 自噬;视网膜母细胞瘤

[中图分类号] R739.72

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-763-05

doi:10.7655/NYDXBNS20200528

Advances in research of autophagy in retinoblastoma

SUN Jie, SHAO Qing, LIU Qinghui*

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Retinoblastoma (RB) is the most common ocular malignancy in children. Despite a recently enhanced understanding of the etiology of RB, the mortality associated with it remains high worldwide. Hence, it's urgent to find better treatments. Autophagy is a highly conserved catabolism process in eukaryotes. Studies have shown that autophagy plays a crucial role in the progression of RB, and it is expected to become a new target for RB treatment. This article reviews the role of autophagy in the development and treatment of retinoblastoma, and provides new ideals for clinical treatment of RB.

[Key words] autophagy; retinoblastoma

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05):763-767]

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是一种源自视网膜视锥细胞前体细胞的恶性肿瘤,在全球范围内每年新病例约9 000例。临床症状主要为白瞳症和斜视^[1]。RB的治疗方式多样化,主要包括眼球摘除、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)、冷冻疗法和激光疗法等^[2]。由于其对治疗的敏感性有限,仍保持较高的死亡率,预后较差^[3]。

RB的发病机制可分为遗传性和非遗传性,分别与肿瘤抑制基因RB1的生殖细胞和体细胞突变有关。RB作为一种偶发性或者遗传性的儿童恶性肿瘤,是位于13号染色体上13q14区域的双等位基因RB1失活导致的^[4]。机制研究证实,RB1基因编码

的功能性RB蛋白作为主要的肿瘤抑制因子,对维持染色体的稳定性十分重要,缺失RBI使得视网膜母细胞瘤具有无限增殖能力^[5]。多种类型的肿瘤细胞中存在RBI失活,并参与促进肿瘤的发生发展^[6]。RBI和p107、p130一起,是口袋蛋白家族的一部分,可以与E2F转录因子家族结合,调节细胞周期、衰老和凋亡^[7]。近年来研究发现RB-E2F1途径参与调节肿瘤细胞自噬,RBI通过抑制E2F1活性诱导自噬,而E2F1拮抗RBI活性以抑制自噬^[8]。

自噬(autophagy)是一种高度保守的细胞过程,可通过溶酶体途径降解细胞质内受损的蛋白质和衰老的细胞器,回收细胞内的成分以维持细胞代谢和内环境稳态。在哺乳动物细胞中,自噬主要分为3种类型:巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)以及分子伴侣介导的自噬(chaperone-me-

[基金项目] 国家自然科学基金(81672673)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:liuqh@njmu.edu.cn

diated autophagy, CMA)。其中巨自噬在癌症中的研究最为广泛,本文的自噬即指巨自噬^[9]。自噬与癌症之间有着非常紧密而复杂的关系,已知自噬通过多种机制在肿瘤发生早期发挥抑癌作用,包括维持细胞正常的生理功能、维持基因组的稳定性、促进细胞内源性抗病毒、抗菌作用、促进致癌蛋白的降解、激活癌基因诱导的细胞衰老和细胞死亡程序以及诱导增加抗肿瘤免疫应答等。而在肿瘤晚期阶段,自噬能够促进肿瘤细胞在低氧条件下存活,维持癌症干细胞的“干性”,降低肿瘤细胞对治疗的敏感性,从促进肿瘤细胞的增殖和转移^[10]。此外,自噬还通过抑制先天性和适应性免疫应答的激活来影响肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用^[11]。抑制自噬可能是治疗晚期癌症的有效治疗策略,而当肿瘤细胞自噬水平过高时,细胞也可被诱导发生凋亡或坏死^[12]。

近年来,越来越多的研究发现自噬与RB发生和化疗耐药性密切相关。因此,本文对自噬与RB之间的关系研究进行阐述,探讨自噬在RB疾病进展以及治疗中的作用及调控机制,以期为临床RB的诊疗提供新思路。

1 自噬相关基因在视网膜母细胞瘤的表达

迄今为止,研究者已经鉴定出30多种自噬相关基因(autophagy related genes, Atg)。在这些已知的Atg编码蛋白中,只有微管相关蛋白1轻链3B(microtubule-associated protein 1 light chain 3 β , LC3B)可以定位于所有类型的自噬膜,包括吞噬泡、自噬体和自噬溶酶体。LC3B转化(LC3B-I到LC3B-II)和溶酶体降解LC3B-II反映自噬进程,因此LC3B是最广泛用于监测自噬的标志物^[13]。另一种广泛使用的自噬标记物是p62,它能够与LC3直接结合,负责传递自噬货物以通过溶酶体降解。p62蛋白本身会被自噬降解,可以作为研究自噬通量的标记^[14]。

最近研究表明,在福尔马林固定和石蜡包埋的人体组织上通过免疫组化染色检测自噬标志物LC3B和p62的表达是评价细胞自噬水平兼具特异性和可靠性的方法^[15]。有学者通过免疫组织化学染色技术评价了人RB组织的自噬活性,实验证实RB组织差异表达LC3B和p62,同时LC3B和p62的表达水平与RB的疾病进展和肿瘤侵袭有显著相关性,提示自噬能够促进RB的发生发展,LC3B和p62可能是RB患者病情进展的有效预测因子^[16]。p53是一种肿瘤抑制因子,往往在DNA损伤、代谢应激

和氧化应激等多种压力刺激下被激活。响应这些应激源,p53通过调节基因转录或非转录机制帮助细胞缓解应激刺激。自噬是p53介导转录反应的机制之一。相反的,细胞自噬能够抑制p53的表达水平和功能。与p53对自噬的直接转录激活相反,p53缺乏会激活自噬,从而促进细胞存活^[17]。在RB中,p53的胞质表达水平与LC3B和p62显著负相关,与肿瘤侵袭显著负相关,提示p53可能通过调控自噬在RB中发挥作用^[16]。

2 视网膜母细胞瘤中的自噬调控机制

microRNA(miRNA)是一类短链非编码单链RNA分子,通过调控转录后mRNA沉默和蛋白翻译来协调细胞程序^[18]。已有研究表明miRNA可作为多种类型癌症的诊断生物标志物,参与细胞内信号转导和细胞内生物学过程,如自噬、凋亡、衰老等,在包括RB在内的多种癌症中发挥重要作用^[19-20]。microRNA 34(miR34)家族,包括miR34a、miR34b和miR34c,与重要的肿瘤抑制通路p53通路相关,p53通路转录激活miR-34家族,通过诱导细胞周期阻滞和抑制细胞凋亡而起到抑癌作用^[21]。miR34a在视网膜母细胞瘤中差异表达,外源性miR34a能够抑制RB细胞生长,促进凋亡,是潜在的治疗靶标^[22]。后续研究发现在RB中HMGB1是miR-34a的下游靶标,miR34a通过调节HMGB1的表达抑制自噬,增加化疗药物诱导的细胞死亡,外源性miR34a抑制自噬,加重了化疗药物诱导的氧化应激和DNA损伤^[23]。microRNA-320(miR-320)已被证实与多种类型的癌症相关,在乳腺癌、结肠癌和卵巢癌中显著下调并抑制细胞增殖^[24-26]。在乳腺癌中,miR-320被鉴定为肿瘤抑制因子,通过AQP1调节肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[24]。miR-320的表达与结肠癌无复发生存率相关^[25]。miRNA芯片分析发现在RB中miR-320高表达,与RB的肿瘤发生相关^[27]。在RB低氧微环境中,miR-320的表达显著增加,HIF-1 α 是miR-320的下游靶标,miR-320能够诱导HIF-1 α 的表达,促进RB细胞发生自噬,增加肿瘤细胞在低氧微环境下的存活。RB细胞在低氧环境下自噬增强,而抑制miR-320或沉默HIF-1 α 可显著抑制自噬水平^[28]。

据报道长链非编码RNA(lncRNA)的突变和表达失调与人类癌症相关^[29]。lncRNA是染色质动力学和基因调控的主要调节剂,与多种细胞信号通路相关,是癌症诊断和治疗中的新兴之星^[30]。MALAT1(metastasis-associated lung adenocarcinoma

transcript 1)最初是在与肺癌转移相关的基因筛查中发现的^[31]。它在多种恶性肿瘤中显著上调,包括肺癌、子宫内膜间质肉瘤、宫颈癌和肝细胞癌等^[32-33]。在肺转移性肿瘤中,MALAT1的表达是非转移性肿瘤的3倍,它可以作为早期肺腺癌患者生存的独立预后参数^[34]。MALAT1是一种成熟的lncRNA,可作为癌基因,通过刺激自噬促进癌症的扩散和转移^[35]。在RB细胞系中饥饿能够诱导肿瘤细胞发生自噬,而敲低MALAT1可部分逆转饥饿诱导的自噬。MALAT1通过直接靶向miR-124抑制其表达来促进成RB细胞自噬。此外,STX17(Syntaxin 17)被证明是miR-124的下游靶标^[36]。据报道,STX17能够直接控制自噬体的形成以及自噬体和溶酶体膜的融合调控自噬^[37]。MALAT1可以通过miR-124调节STX17蛋白表达诱导RB细胞发生自噬,并可能进一步促进与自噬相关的化学耐药性。

3 以自噬为靶点在RB治疗中的应用

RB是小儿致命性恶性肿瘤之一。大约一半RB患儿死于这种疾病^[38]。治疗可抑制肿瘤生长,但对降低晚期癌症患者的死亡率几乎没有影响。因此,迫切需要寻找可行的治疗方法和化学治疗剂来治疗RB^[38]。自噬抑制可能是治疗晚期癌症的一种有前途的方法。同时,药物过度诱导自噬也可导致肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤效应^[39]。

天然产物一直被认为是临床药物的良好来源,目前约有一半以上的药物是天然产物。50多年来,天然产物在癌症化疗中发挥了重要的有益作用,它不仅可以被用作化疗药物先导化合物的主要来源,还为探索与癌症抑制相关的细胞分子机制提供物质^[40]。当前研究表明苯丙烯甲基丁香酚(phenylpropene methyl eugenol, ME),一种主要从丁香属植物中分离得到的生物活性分子,在RB中发挥抗癌效应。机制上它能靶向抑制PI3K/Akt/m-TOR信号通路,诱导RB细胞系RB355发生剂量依赖性自噬,降低细胞活力^[41]。因此ME可能是治疗RB的新药物,但还需要进一步的体内研究以确定其临床应用的可能性。人参皂苷(Ginsenoside Rh2, GRh2),一种来源于人参根部的活性物质,具有抗炎、抗糖尿病和抗肿瘤活性^[42]。在黑色素瘤小鼠模型中,GRh2能够增强肿瘤中T淋巴细胞的浸润并触发了脾淋巴细胞的细胞毒性,增强抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤生长并改善小鼠的存活时间^[43]。GRh2还可以通过诱导ROS介导的内质网应激依赖性细胞凋亡来抑制肺癌细胞

的增殖^[44]。在RB中,GRh2通过下调Y79和RBL-13细胞中的miR-638,上调p53介导PI3K/AKT/mTOR通路失活,促进细胞自噬和凋亡抑制细胞增殖^[45]。这为深入探讨GRh2在RB细胞中的作用提供了理论依据,有助于寻找创新的RB临床治疗策略。

2-甲基-2-丁醇(2-methyl-2-butanol, MBT),一种支链戊醇,是一种常见的有机溶剂,广泛应用于食品工业、农业和医药等领域。当前研究表明在RB细胞系HXO-RB44中低浓度的MBT通过调控PI3K/Akt途径,诱导细胞周期G2/M阻滞、凋亡和自噬,发挥抗肿瘤效应,自噬抑制剂bafilomycin A1能够阻断MTB诱导的细胞凋亡和坏死,此外,一种特定的Akt激动剂SC-79逆转了MBT诱导的细胞周期停滞和自噬^[46]。

自杀基因治疗被认为是一种潜在的有效治疗癌症的方法,其中应用最为广泛的是单纯疱疹病毒1型胸苷激酶/更昔洛韦(herpes simplex virus type 1 thymidine kinase/ganciclovir, HSV-TK/GCV)系统。该系统能够通过终止DNA链延长,诱导细胞死亡^[47]。HSV-TK/GCV可明显诱导RB细胞系HXO RB44和Y79的细胞毒性。进一步研究报道,其分子机制是通过特异性激活MAPK/ERK通路抑制RB细胞发生自噬而导致的,使用特异性MEK抑制剂U0126可以部分减轻HSV-TK/GCV的细胞毒性^[48]。因此,HSV-TK/GCV通过激活MAPK/ERK而抑制自噬可能是其发挥治疗作用的机制,这为探索HSV-TK/GCV治疗RB提供了新思路。

4 结语与展望

综上所述,大量研究证明自噬与RB的疾病进程以及治疗密切相关。自噬相关基因在RB组织中差异表达与肿瘤侵袭相关。另外,多种非编码RNA能够通过调控自噬影响RB细胞的增殖凋亡、在低氧环境下的存活以及对化疗敏感性等。多种药物以及基因治疗能够靶向自噬发挥抗肿瘤效应。然而,在RB中自噬相关的分子调控机制尚未完全阐明,开展临床应用尚需时日。通过对自噬机制与RB的后续研究,有望开发以自噬为靶点的新型药物以及治疗方式,为RB的治疗带来新突破。

[参考文献]

- [1] DIMARAS H, KIMANI K, DIMBA E A, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824):1436-1446
- [2] RAO R, HONAVAR S G. Retinoblastoma[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(12):937-944
- [3] DELHIWALA K S, VADAKKAL I P, MULAY K, et al.

- Retinoblastoma: an update [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2016, 33(3):133-140
- [4] ORTIZ M V, DUNKEL I J. Retinoblastoma [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(2):227-236
- [5] KNUDSEN E S, SEXTON C R, MAYHEW C N. Role of the retinoblastoma tumor suppressor in the maintenance of genome integrity [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(7):749-757
- [6] SHIELDS C L, PALAMAR M, SHARMA P, et al. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(3):282-290
- [7] DELOU J M, BIASOLI D, BORGES H L. The complex link between apoptosis and autophagy: a promising new role for RB [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2016, 88(4):2257-2275
- [8] JIANG H, MARTIN V, GOMEZ-MANZANO C, et al. The RB-E2F1 pathway regulates autophagy [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7882-7893
- [9] GOMES L R, MENCK C F M, LEANDRO G S. Autophagy roles in the modulation of DNA repair pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):
- [10] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. Autophagy in malignant transformation and cancer progression [J]. *Embo J*, 2015, 34(7):856-880
- [11] AMARAVADI R, KIMMELMAN A C, WHITE E. Recent insights into the function of autophagy in cancer [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(17):1913-1930
- [12] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9):528-542
- [13] JIANG P, MIZUSHIMA N. LC3- and p62-based biochemical methods for the analysis of autophagy progression in mammalian cells [J]. *Methods (San Diego, Calif)*, 2015, 75:13-18
- [14] LAMARK T, SVENNING S, JOHANSEN T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6):609-624
- [15] SCHLAFLI A M, BEREZOWSKA S, ADAMS O, et al. Reliable LC3 and p62 autophagy marker detection in formalin fixed paraffin embedded human tissue by immunohistochemistry [J]. *Eu J Histochem*, 2015, 59(2):2481
- [16] ZHANG M, ZHOU Y F, GONG J Y, et al. Expression of autophagy-related protein LC3B, p62, and cytoplasmic p53 in human retinoblastoma tissues [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(15):3152-3160
- [17] WHITE E. Autophagy and p53 [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(4):a026120
- [18] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3):203-222
- [19] DE CARVALHO I N, DE FREITAS R M, VARGAS F R. Translating microRNAs into biomarkers: What is new for pediatric cancer? [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(5):49
- [20] KESHAVARZI M, SORAYAYI S, JAFAR REZAEI M, et al. MicroRNAs-based imaging techniques in cancer diagnosis and therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12):4121-4128
- [21] ZHANG L, LIAO Y, TANG L. MicroRNA-34 family: a potential tumor suppressor and therapeutic candidate in cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):53
- [22] DALGARD C L, GONZALEZ M, DENIRO J E, et al. Differential microRNA-34a expression and tumor suppressor function in retinoblastoma cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10):4542-4551
- [23] LIU K, HUANG J, XIE M, et al. MIR34A regulates autophagy and apoptosis by targeting HMGB1 in the retinoblastoma cell [J]. *Autophagy*, 2014, 10(3):442-452
- [24] LUO L, YANG R, ZHAO S, et al. Decreased miR-320 expression is associated with breast cancer progression, cell migration, and invasiveness via targeting Aquaporin 1 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(5):473-480
- [25] VISHNUBALAJI R, HAMAM R, YUE S, et al. MicroRNA-320 suppresses colorectal cancer by targeting SOX4, FOXM1, and FOXQ1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):35789-35802
- [26] LI C, DUAN P, WANG J, et al. miR-320 inhibited ovarian cancer oncogenicity via targeting TWIST1 expression [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(8):3705-3713
- [27] ZHAO JJ, YANG J, LIN J, et al. Identification of miRNAs associated with tumorigenesis of retinoblastoma by miRNA microarray analysis [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(1):13-20
- [28] LIANG Y, CHEN X, LIANG Z. MicroRNA-320 regulates autophagy in retinoblastoma by targeting hypoxia inducible factor-1alpha [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3):2367-2372
- [29] SOUDYAB M, IRANPOUR M, GHAFOURI-FARD S. The role of long non-coding RNAs in breast cancer [J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(7):508-517
- [30] BHAN A, SOLEIMANI M, MANDAL S S. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):3965-3981
- [31] LIU J, PENG W X, MO Y Y, et al. MALAT1-mediated tumorigenesis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22:66-80
- [32] GUTSCHNER T, HAMMERLE M, DIEDERICH S. MALAT1 -- a paradigm for long noncoding RNA function

- in cancer[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2013, 91(7):791-801
- [33] 陈炜,于亮. 长链非编码RNA MALAT1在恶性肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(7):1082-1087
- [34] MULLER-TIDOW C, DIEDERICHS S, THOMAS M, et al. Genome-wide screening for prognosis-predicting genes in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2004, 45(Suppl 2):S145-150
- [35] LI L, CHEN H, GAO Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(9):2232-2243
- [36] HUANG J, YANG Y, FANG F, et al. MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):3853-3863
- [37] HEGEDUS K, TAKATS S, KOVACS A L, et al. Evolutionarily conserved role and physiological relevance of a STX17/Syx17 (syntaxin 17)-containing SNARE complex in autophagosome fusion with endosomes and lysosomes [J]. *Autophagy*, 2013, 9(10):1642-1646
- [38] SHIELDS C L, SHIELDS J A. Diagnosis and management of retinoblastoma [J]. *Cancer Control*, 2004, 11(5):317-327
- [39] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, et al. Targeting autophagy in cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124(16):3307-3318
- [40] KINGHORN A D, EJ D E B, LUCAS D M, et al. Discovery of anticancer agents of diverse natural origin [J]. *Anti-cancer Res*, 2016, 36(11):5623-5637
- [41] YIN L, SUN Z, REN Q, et al. Methyl eugenol induces potent anticancer effects in RB355 human retinoblastoma cells by inducing autophagy, cell cycle arrest and inhibition of PI3K/mTOR/Akt signalling pathway [J]. *J Buon*, 2018, 23(4):1174-1178
- [42] SONG B K, KIM K M, CHOI K D, et al. Production of the rare ginsenoside Rh2-MIX (20(S)-Rh2, 20(R)-Rh2, Rk2, and Rh3) by enzymatic conversion combined with Acid treatment and evaluation of its anti-cancer activity [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2017, 27(7):1233-1241
- [43] WANG M, YAN S J, ZHANG H T, et al. Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2):681-685
- [44] GE G, YAN Y, CAI H. Ginsenoside Rh2 inhibited proliferation by inducing ROS mediated ER stress dependent apoptosis in lung cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(12):2117-2124
- [45] LI M, ZHANG D, CHENG J, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits proliferation but promotes apoptosis and autophagy by down-regulating microRNA-638 in human retinoblastoma cells [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 108:17-23
- [46] LI X, ZHU X, XU C, et al. 2-Methyl 2-butanol suppresses human retinoblastoma cells through cell cycle arrest and autophagy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(5):e6889
- [47] TOMICIC M T, THUST R, KAINA B. Ganciclovir-induced apoptosis in HSV-1 thymidine kinase expressing cells: critical role of DNA breaks, Bcl-2 decline and caspase-9 activation [J]. *Oncogene*, 2002, 21(14):2141-2153
- [48] YI Q Y, BAI Z S, CAI B, et al. HSVTK/GCV can induce cytotoxicity of retinoblastoma cells through autophagy inhibition by activating MAPK/ERK [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2):682-692

[收稿日期]2019-11-13