

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA lnc02126 在尤文氏肉瘤中的表达及与预后的关系[△]

连笑宇, 王彦彪, 王家林, 王宏博, 刘斌峰, 刘震东, 高延征*

(郑州大学人民医院, 河南省人民医院脊柱脊髓外科, 河南郑州 450003)

摘要: [目的] 探讨长链非编码 RNA 02126 (lncRNA02126) 对尤文氏肉瘤患者预后的影响及其潜在的作用机制。[方法] 从国际癌症基因组联合体 (International Cancer Genome Consortium, ICGC) 数据库中获取了 56 例尤文氏肉瘤患者的基因表达数据。Kaplan-Meier 生存分析和单因素分析探究 lnc02126 与尤文氏肉瘤患者预后之间的关系, RT-qPCR 检测 lnc02126 在尤文氏肉瘤细胞中的表达水平。通过 GO 和 KEGG 分析了解 lnc02126 在尤文氏肉瘤的生物学进展中可能参与的信号通路, 通过 CMap 数据库 (Connectivity Map) 预测对尤文氏肉瘤具有潜在治疗作用的药物 [结果] lnc02126 高表达组的尤文氏肉瘤患者预后明显较差 ($P=0.025$)。lnc02126 可作为一个独立的预后风险因素 ($P<0.001$)。RT-qPCR 实验结果表明 lnc02126 在尤文氏肉瘤细胞中显著高表达 ($P=0.0043$)。GO 和 KEGG 分析发现细胞外的结构组织构建、细胞黏附、血管生成等相关信号通路是 lnc02126 引起尤文氏肉瘤恶性进程的分子机制。CMap 分析显示石蒜碱、伊洛前列素、毒胡萝卜素对尤文氏肉瘤具有潜在治疗作用。[结论] lnc02126 是尤文氏肉瘤的独立预后分子标志物, 有望成为尤文氏肉瘤的治疗靶点。

关键词: lnc02126, 尤文氏肉瘤, 分子标志物, 药物, 预后

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 01-0058-06

Expression of lncRNA 02126 in Ewing's sarcoma and its relationship with prognosis // LIAN Xiao-yu, WANG Yan-biao, WANG Jia-lin, WANG Hong-bo, LIU Bin-feng, LIU Zhen-dong, GAO Yan-zheng. Zhengzhou University People's Hospital, Department of Spine and Spinal Cord Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: [Objective] To investigate the effect of long noncoding RNA 02126 (lncRNA02126) on the prognosis of Ewing's sarcoma and its potential mechanism. [Methods] The gene expression data of 56 Ewing's sarcoma patients were obtained from ICGC (International Cancer Genome Consortium) database. Kaplan-Meier survival analysis and univariate analysis were used to explore the relationship between lnc02126 and prognosis of Ewing's sarcoma. RT-qPCR was used to detect the expression of lnc02126 in Ewing's sarcoma cells. Go and KEGG analysis were used to understand the possible signal pathway of lnc02126 in the biological progress of Ewing's sarcoma. CMAP (connectivity map) predicted the potential therapeutic drugs for Ewing's sarcoma. [Results] The prognosis of Ewing's sarcoma patients with high expression of lnc02126 was significantly poor ($P=0.025$). lnc02126 was an independent prognostic risk factor ($P<0.001$). RT-qPCR results showed that lnc02126 was highly expressed in Ewing sarcoma cells ($P<0.05$). Go and KEGG analysis showed that the molecular mechanism of malignant progression of Ewing's sarcoma induced by lnc02126 was related to the signal pathways of extracellular structure, tissue construction, cell adhesion and angiogenesis. CMap analysis showed that lycorine, iloprost and thapsigargin had potential therapeutic effects on Ewing's sarcoma. [Conclusion] lnc02126 is an independent prognostic molecular marker of Ewing's sarcoma and may be a therapeutic target for Ewing's sarcoma.

Key words: lnc02126, Ewing's sarcoma, molecular marker, drugs, prognosis

尤文氏肉瘤 (Ewing's sarcoma) 是一种侵袭性的恶性骨和软组织肿瘤, 起源于间充质干细胞, 是儿

童和青少年中仅次于骨肉瘤的第二大常见的原发性骨恶性肿瘤, 尤其在 10~20 岁发病率最高^[1, 2]。尽

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.11

[△]基金项目: 河南省科技攻关项目 (编号: 162102310018); 河南省医学科技攻关省部共建项目 (编号: SBG2018076)

作者简介: 连笑宇, 在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科, 骨肿瘤尤其是尤文氏肉瘤的致癌基因及相关机制方面的研究, (电话) 15188336535, (电子信箱) lianxiaoyu950728@163.com

* 通信作者: 高延征, (电子信箱) yanzhenggaoh@gs.zzu.edu.cn

管经过手术切除及放化疗等综合治疗后,尤文氏肉瘤患者的总体生存预后会得到一定改善,但尤文氏肉瘤具有易转移至肺及其他组织的生物学特性,致使肿瘤转移后患者的死亡率仍高居不下^[3, 4]。导致这种不利局面的主要原因是对于尤文氏肉瘤的病理发病机制尚未能全面理解,并且缺乏有高特异性和敏感性的生物标记物作为实现个体化诊治方案的靶点。因此,找到高特异性的新型治疗策略迫在眉睫。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的 ncRNA 的亚类,没有开放阅读框,不具备编码蛋白的能力^[5]。近年来已有研究表明,lncRNA 具有强大的基因调控功能,其中包括:表观遗传调控、控制转录、调节 mRNA 的稳定性、翻译和翻译后的修饰等,与神经系统疾病、内分泌失调和多种癌症有着千丝万缕的关系^[6-9]。本研究基于 ICGC 数据库的筛选,首次发现 lnc02126 可能是一个新的致癌候选基因。鉴于此,本研究进一步分析 lnc02126 在尤文氏肉瘤中的表达水平、临床意义以及潜在的发生发展机制,以期为尤文氏肉瘤的诊断和治疗确立一个新颖的生物靶点。

1 材料与方法

1.1 数据收集

国际癌症基因组联合体 (International Cancer Genome Consortium, ICGC, <https://daco.icgc.org/>) 收集了 50 种不同癌症类型 (或亚型) 的肿瘤相关数据,旨在揭示造成全人类疾病负担的多种癌症的基因组变化^[10]。在排除临床信息不完整的数据后,从 ICGC 数据库中获得了 56 例尤文氏肉瘤患者的基因表达数据及相关临床信息用于进一步分析。

1.2 细胞培养及实时荧光定量多聚核苷酸链式反应 (RT-qPCR)

人尤文肉瘤细胞株 RD-ES 和相应的正常细胞株 (人骨髓间充质干细胞, HBMSC) 均购买自上海舜冉 HAKATA 细胞库 (<http://www.xrshbio.com/>), 使用含有 10% 胎牛血清 (FBS, Gibco) 的 DMEM 培养基 (HyClone), 并在 37°C 和 5% CO₂ 的孵箱环境中对上述细胞进行培养。使用 Total RNA Kit I (Omega Biotek) 试剂盒提取细胞中的总 RNA。随后,使用超微量分光光度计 (NanoDrop One spectrophotometer, Thermo Fisher Scientific) 测定 RNA 浓度并进行反转录得到 cDNA (NovoScript Plus All-in-one 1st Strand

cDNA Synthesis SuperMix, Novoprotein)。最后,使用 NovoStart SYBR qPCR SuperMix Plus (Novoprotein) 试剂盒进行 RT-qPCR 测定 lnc02126 的表达水平。管家基因 GAPDH 及 lnc02126 的引物序列如下: (GAPDH-上游: 5'-CAAGGTCATCCATGACAACCTTTG-3', GAPDH-下游: 5'-GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG-3', lnc02126-上游: 5'-CCCTGTTTACATGGGTTCTCA-3', lnc02126-下游: 5'-AAGCCGGACTTCCAGATTCA-3')。

1.3 功能富集分析

基因本体 (gene ontology, GO) 包含了基因参与的生物过程 (biological process, BP), 细胞组分 (cellular component, CC), 发挥的分子功能 (molecular function, MF) 三方面功能信息^[11]。KEGG 数据库 (<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>) 是由日本京都大学生物信息学中心建立的基因组信息数据库。KEGG 数据库系统地分析基因产物在细胞中的代谢途径以及这些基因产物功能,并整合了基因组、化学分子和生化系统等方面的数据,包括代谢通路、药物、疾病、基因序列及基因组等^[12]。根据数据集将尤文氏肉瘤患者分为高表达和低表达两组。筛选出两组间差异表达基因。以 $\log_2FC \geq 1$ 且 $P < 0.05$ 的基因项为差异具有统计学意义。本研究利用 clusterProfiler R 语言包对 lnc02126 的进行了 GO 和 KEGG 注释分析。

1.3 CMap 分析

CMap 数据库 (Connectivity Map, <https://portals.broadinstitute.org/cmap>), 是由哈佛大学建立的药物研发系统,是发现药物潜在治疗作用的常用工具之一^[13]。因此基于 CMap 分析的原理,该研究将与 lnc02126 具有差异性关系的基因分为上调和下调基因加载到 CMap 数据库中。随后根据剪切标准 ($P < 0.005$ 和富集指数 < -0.7) 去获取对尤文氏肉瘤具有治疗作用的候选药物。最后在 PubChem 查找这些药物的化学结构式和二维结构、三维结构。

1.4 统计学方法

本研究中所有的统计数据均通过 R 语言软件 (v.4.0.3) 进行分析。首先将 ICGC 数据库中获得的基因表达数据根据 lnc02126 表达水平分为高表达组和低表达组,然后利用 Kaplan-Meier 方法和 Cox 回归模型对与尤文氏肉瘤患者生存相关的临床病理特征和预后进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lnc02126 对尤文氏肉瘤患者的生存结果影响及诊断价值

Kaplan-Meier 生存分析显示, lnc02126 高表达组的预后明显低于 lnc02126 低表达组, 这表明 lnc02126 异常高表达与尤文氏肉瘤的预后密切相关(图 1)。与此同时, 为了判断 lnc02126 作为尤文氏肉瘤预后指标的可靠性, 绘制了受试者工作特征曲线(ROC), 3 年曲线下面积(AUC)值为 0.664, 5 年 AUC 为 0.717(图 2), 这意味着 lnc02126 对尤文氏肉瘤预后具有一定的诊断价值。

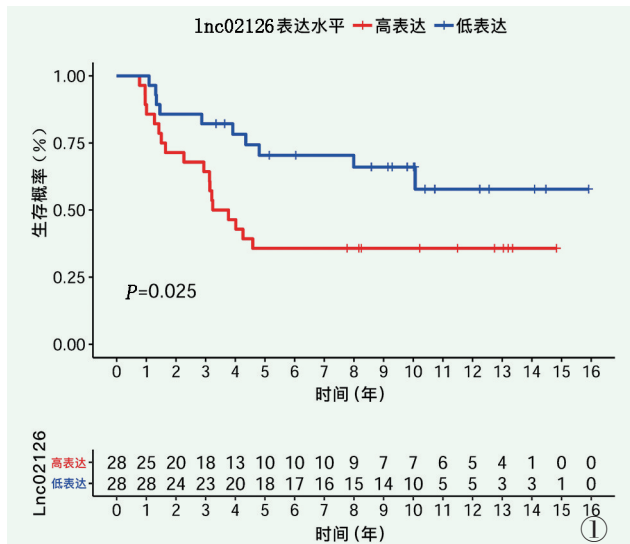


图 1 Kaplan-Meier 方法分析显示 lnc02126 的高表达导致尤文氏肉瘤预后不良

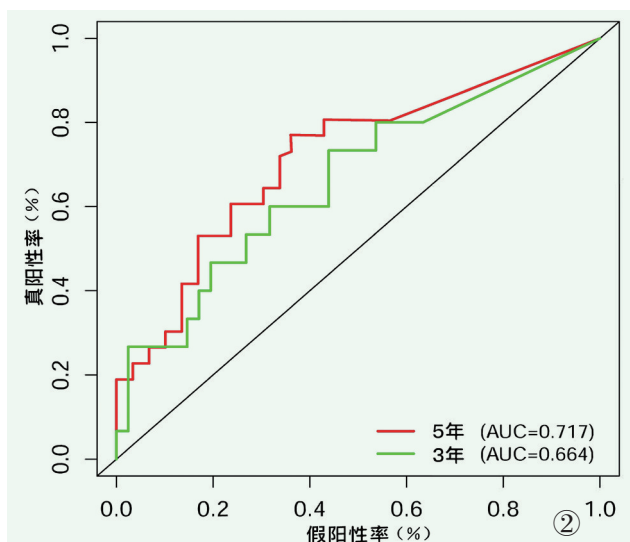


图 2 lnc02126 在尤文氏肉瘤患者中的预后诊断价值

2.2 lnc02126 的异常高表达是尤文氏肉瘤患者的独立危险因素

单因素分析表明, lnc02126 的高表达(图 3a)导致尤文氏肉瘤患者的预后较差($P=0.001$, $HR=4.006$, $95\% CI 1.717\sim 9.343$), 复发病例($P<0.001$, $HR=2.348$, $95\% CI 1.637\sim 3.367$)。随后, 多因素分析(图 3b)将用于使用 Cox 回归模型进行进一步分析。与导致尤文氏肉瘤发生相关的 lnc02126 表达($P=0.035$, $HR=2.638$, $95\% CI 1.071\sim 6.459$), 复发病例($P<0.001$, $HR=2.342$, $95\% CI 1.572\sim 3.490$)。

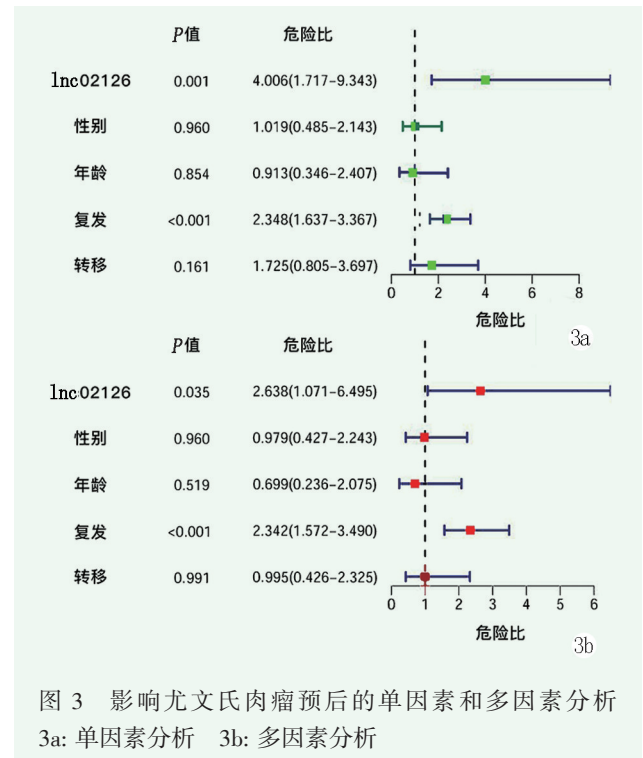


图 3 影响尤文氏肉瘤预后的单因素和多因素分析
3a: 单因素分析 3b: 多因素分析

2.3 lnc02126 在尤文肉瘤细胞中异常高表达

为了验证上述分析结果, 该研究进一步用 RT-qPCR 检测了尤文氏肉瘤细胞株(RD-ES)和正常细胞株(HBMS)中 lnc02126 的表达水平。结果表明, 与 HBMS 相比, lnc02126 在尤文氏肉瘤细胞株中异常高表达。

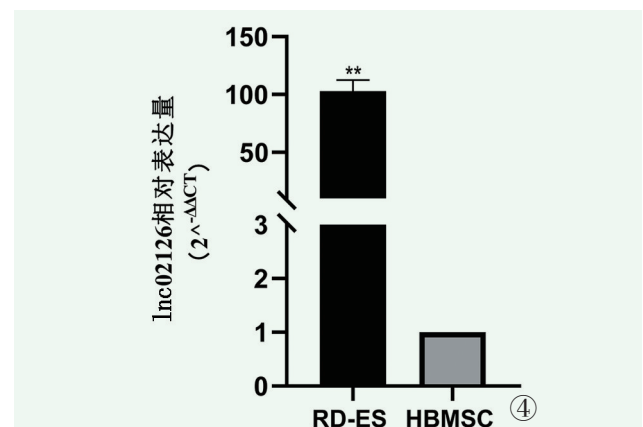


图 4 尤文氏肉瘤细胞及相应正常对照细胞中 lnc02126 的表达水平, $**P<0.005$

2.4 lnc02126 的 GO 分析及 KEGG 分析

通过 GO 分析和 KEGG 分析进一步了解 lnc02126 的生物过程 (biological process, BP)、细胞定位 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 及相关信号通路。图 5a 提示其可能参与了细胞外的结构组织构建 (如细胞外基质)、细胞黏附等生

物学过程, 并可能在其中发挥了重要的作用, 参与了癌症的发生和发展。KEGG 分析结果表明 lnc02126 可能参与了多种与肿瘤密切相关的信号通路, 如细胞外基质组织的构建、血管生成和发育的调节以及白细胞的迁移和活化等 (图 5b)。

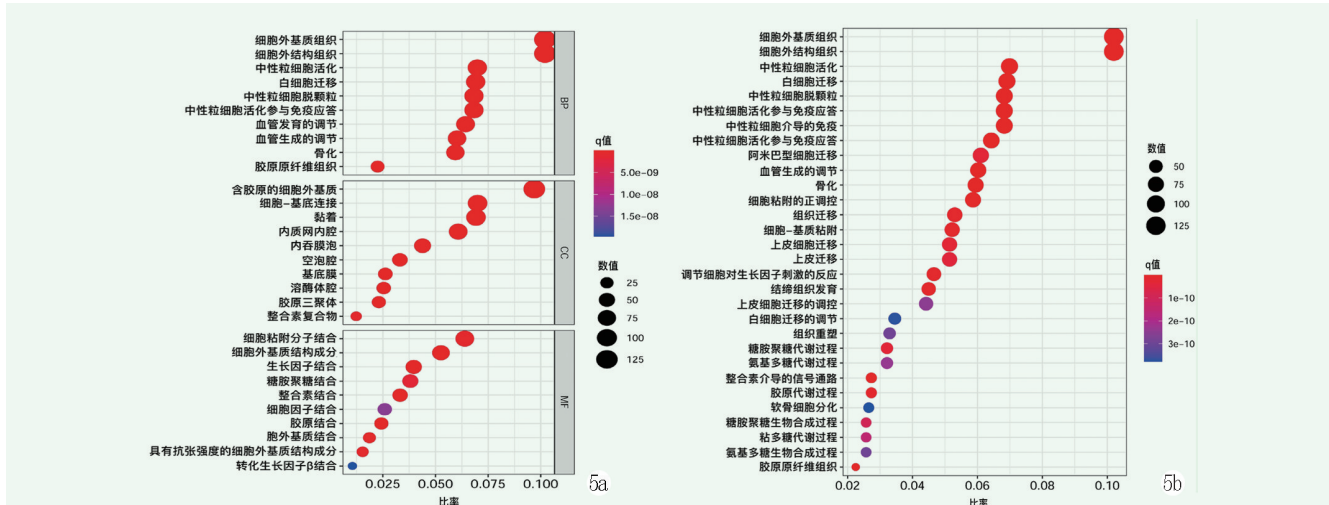


图 5 lnc02126 的 GO 分析及 KEGG 分析 5a: 尤文氏肉瘤中 lnc02126 相关的 GO 生物学信号途径 5b: 尤文氏肉瘤中 lnc02126 相关的 KEGG 生物学信号途径

2.5 药物分析

该研究以 lnc02126 为治疗靶点预测了 3 种可能对尤文氏肉瘤有潜在治疗作用的药物: 伊洛前列素、石蒜碱、毒胡萝卜素 (表 1)。这些小分子药物的二维和三维结构可从 PubChem 获得, 如图 6 所示。

表 1 对尤文氏肉瘤具有潜在治疗作用的三种药物		
药物名字	富集指数	P 值
石蒜碱	-0.726	0.003
伊洛前列素	-0.871	0.004
毒胡萝卜素	-0.898	0.002

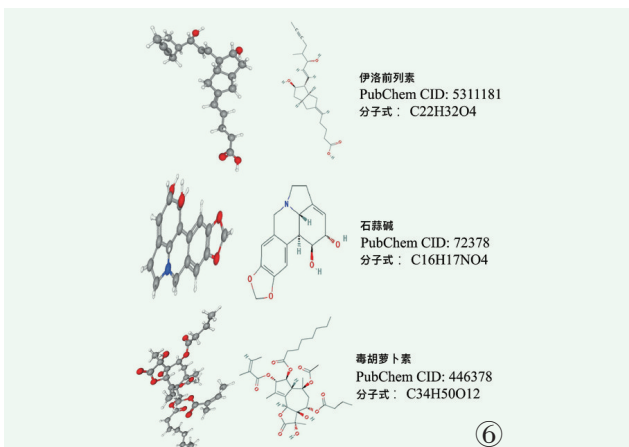


图 6 对尤文氏肉瘤具有潜在治疗作用的药物 (药物名称、化学结构、二维结构、三维结构)

3 讨论

越来越多的文献证明了 lncRNA 在一系列人类疾病中起着重要的作用, 如神经系统疾病、内分泌失调和多种癌症^[9, 14]。尤文氏肉瘤是儿童及青少年常见的恶性肿瘤之一。已有文献报道多种 lncRNA 与尤文氏肉瘤的发生发展密切相关。例如, lncRNA-DLX6-AS1 可以通过调节 miR-124-3p / CDK4 并构建级联调节来促进尤文氏肉瘤的发生^[15]。Ma 等^[16]研究发现 lncRNA SOX2OT 的表达水平升高与尤文氏肉瘤的恶性生物学行为密切相关。然而, 到目前为止尚未有关于 lnc02126 与尤文氏肉瘤的文献报道。

本研究致力于探讨 lnc02126 对尤文氏肉瘤患者预后的影响及其可能的机制, 这将有助于在现有治疗方法的基础上建立新的治疗靶点。首先, Kaplan-Meier 生存分析方法发现尤文氏肉瘤患者中 lnc02126 高表达者生存预后较差。随后单因素和多因素分析表明: lnc02126 异常高表达可作为尤文氏肉瘤患者预后的独立风险因素。除此之外, 采用 ROC 曲线分析 lnc02126 对尤文氏肉瘤的预测价值, 结果显示 5 年 AUC 值为 0.717, 说明 lnc02126 评估尤文氏肉瘤的预后具有一定的价值。最后, 本研究通过 RT-qPCR

进一步验证了 lnc02126 在尤文氏肉瘤细胞中表达变化, 结果显示 lnc02126 在尤文氏肉瘤中显著高表达。

为进一步揭示 lnc02126 在尤文氏肉瘤发生发展中可能的分子机制, 本研究对公共数据库中获得的数据进行了 GO 和 KEGG 注释分析, 并鉴定其重要的信号通路。图 5 中 GO 和 KEGG 分析提示其可能参与了细胞外的结构组织构建(如细胞外基质)、细胞黏附、血管生成和发育的调节以及白细胞的迁移和活化等生物学过程。众所周知, 肿瘤是由多种细胞、因子共同作用产生的, 它存在于一个动态且复杂的细胞生态系统。有研究表明: 癌症的发展过程是恶性细胞嵌入由不同的非转化细胞类型和细胞外基质组成的复杂微环境中的过程。除此之外, 癌细胞激活的正常成纤维细胞有助于细胞外基质组织构建, 有利于增加癌细胞迁移能力^[17, 18]。肿瘤血管生成是在内皮细胞对局部刺激产生反应并向生长的肿瘤转移时开始的, 其结果是形成由血管周围支持细胞包围的管状结构, 将血液输送到肿瘤内部。反过来, 新血管系统支持肿瘤的发展和最终的转移^[19]。因此, lnc02126 可能通过这些信号通路促进尤文氏肉瘤的发生、增殖、迁移和复发。

本研究通过 CMap 分析筛选出 3 种可能抑制尤文氏肉瘤发生发展的小分子药物: 石蒜碱、伊洛前列素、毒胡萝卜素。这些小分子药物对肿瘤的潜在治疗作用已经在先前的研究中被证实。例如, 石蒜碱通过靶向信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路能够显著抑制乳腺癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡^[20]。与此同时, 伊洛前列素和毒胡萝卜素的抗癌作用也逐渐被揭示^[21-23]。这些小分子药物对人类多种肿瘤恶性生长具有抑制作用。

综上所述, 本研究表明 lnc02126 在尤文氏肉瘤中的异常高表达导致尤文氏肉瘤患者的总生存率下降, 并可以作为一个独立的预后因素。此外, 研究发现 lnc02126 可能通过细胞外的结构组织构建、细胞黏附、血管生成和发育的调节等信号途径参与尤文氏肉瘤的病理过程。而三种小分子药物——石蒜碱、伊洛前列素、毒胡萝卜素在尤文氏肉瘤的临床治疗中具有重要的潜在价值。相信本研究可以进一步提高对尤文氏肉瘤发病机制的认识, 并为尤文氏肉瘤患者的诊断和预后提供了一个新颖的、有效的生物标志物。

参考文献

[1] Reed D, Hayashi M, Wagner L, et al. Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults [J]. *Cancer*, 2017, 123 (12): 2206-2218.

[2] Riggi N, Suvà M, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma [J]. *New England J Med*, 2021, 384 (2): 154-164.

[3] Karadurmus N, Sahin U, Bahadir Basgoz B, et al. Is there a role of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in the treatment of Ewing's sarcoma and osteosarcomas [J]. *J BUON*, 2018, 23 (5): 1235-1241.

[4] Bierbaumer L, Katschnig A, Radic-Sarikas B, et al. YAP/TAZ inhibition reduces metastatic potential of Ewing sarcoma cells [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10 (1): 2.

[5] Rybakova Y, Gonzalez J, Bogorad R, et al. Identification of a long non-coding RNA regulator of liver carcinoma cell survival [J]. *Cell DeathDis*, 2021, 12 (2): 178.

[6] Mohapatra S, Pioppini C, Ozpolat B, et al. Non-coding RNAs regulation of macrophage polarization in cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20 (1): 24.

[7] Mondal P, Meeran S. Long non-coding RNAs in breast cancer metastasis [J]. *Non-coding RNA Res*, 2020, 5 (4): 208-218.

[8] Riva P, Ratti A, Venturin M. The long non-coding rnas in neurodegenerative diseases: novel mechanisms of pathogenesis [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13 (11): 1219-1231.

[9] Liu H, Deng H, Zhao Y, et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-P13K-AKT signaling [J]. *J Exper Clinl Cancer Res*, 2018, 37 (1): 279.

[10] Zhang J, Bajari R, Andric D, et al. The international cancer genome consortium data portal [J]. *Nat Biotech*, 2019, 37 (4): 367-369.

[11] Manjang K, Tripathi S, Yli-Harja O, et al. Graph-based exploitation of gene ontology using GOxploreR for scrutinizing biological significance [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 16672.

[12] Chen J, Liu C, Cen J, et al. KEGG-expressed genes and pathways in triple negative breast cancer: protocol for a systematic review and data mining [J]. *Medicine*, 2020, 99 (18): e19986.

[13] Yen C, Chen L, Li C, et al. Identification of phenothiazine as an ETV1-targeting agent in gastrointestinal stromal tumors using the Connectivity Map [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55 (2): 536-546.

[14] Wei Y, Zhou K, Wang C, et al. Adsorption of miR-218 by lncRNA HOTAIR regulates PDE7A and affects glioma cell proliferation, invasion, and apoptosis [J]. *Int J Clin Exper Pathol*, 2020, 13 (12): 2973-2983.

[15] Lei X, Yang S, Yang Y, et al. Long noncoding RNA DLX6-AS1 targets miR-124-3p/CDK4 to accelerate Ewing's sarcoma [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (10): 6569-6576.

[16] Ma L, Sun X, Kuai W, et al. LncRNA SOX2 overlapping transcript acts as a miRNA sponge to promote the proliferation and invasion of Ewing's sarcoma [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (6): 3841-3849.

[17] Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance [J]. *Cell Communication Signaling*, 2020, 18 (1): 59.

(下转 68 页)

- gies [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14 (5) : 670-676.
- [17] Matsukawa K, Yato Y, Kato T, et al. In vivo analysis of insertional torque during pedicle screwing using cortical bone trajectory technique [J]. *Spine*, 2014, 39 (4) : 240-245.
- [18] Hu JN, Yang XF, Li CM, et al. Comparison of cortical bone trajectory versus pedicle screw techniques in lumbar fusion surgery: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(33) : e16751.
- [19] Hung CW, Wu MF, Hong RT, et al. Comparison of multifidus muscle atrophy after posterior lumbar interbody fusion with conventional and cortical bone trajectory [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 145 (1) : 41-45.
- [20] Lee GW, Son JH, Ahn MW, et al. The comparison of pedicle screw and cortical screw in posterior lumbar interbody fusion: a prospective randomized noninferiority trial [J]. *Spine J*, 2015, 15 (7) : 1519-1526.
- [21] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Short-term results of transforaminal lumbar interbody fusion using pedicle screw with cortical bone trajectory compared with conventional trajectory [J]. *Asian Spine J*, 2015, 9 (3) : 440-448.
- [22] Sakaura H, Miwa T, Yamashita T, et al. Posterior lumbar interbody fusion with cortical bone trajectory screw fixation versus posterior lumbar interbody fusion using traditional pedicle screw fixation for degenerative lumbar spondylolisthesis: a comparative study [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25 (5) : 591-595.
- [23] 王洋, 席焱海, 吴学铭, 等. 应用皮质骨轨迹螺钉内固定治疗骨质疏松腰椎退变性疾病临床疗效 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (21) : 1938-1942.
- [24] Matsukawa K, Yato Y, Kato T, et al. Cortical bone trajectory for lumbosacral fixation: penetrating S₁ endplate screw technique: technical note [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21 (2) : 203-209.
- [25] Chen YR, Deb S, Pham L, et al. Minimally invasive lumbar pedicle screw fixation using cortical bone trajectory—a prospective cohort study on postoperative pain outcomes [J]. *Cureus*, 2016, 8 (7) : e714.

(收稿:2021-04-01 修回:2021-09-26)

(同行评议专家: 刘德玉)

(本文编辑: 宁桦)

(上接 62 页)

- [18] Jena B, Mandal M. The emerging roles of exosomes in anti-cancer drug resistance and tumor progression: An insight towards tumor-microenvironment interaction [J]. *Biochimica Biophysica Acta Rev Cancer*, 2021, 1875 (1) : 188488.
- [19] Liu H, Qiu Y, Pei X, et al. Endothelial specific YY1 deletion restricts tumor angiogenesis and tumor growth [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 20493.
- [20] Wang J, Xu J, Xing G. Lycorine inhibits the growth and metastasis of breast cancer through the blockage of STAT3 signaling pathway [J]. *Acta Biochimica Biophysica Sinica*, 2017, 49 (9) : 771-779.
- [21] New M, White C, Mcgonigle P, et al. Prostacyclin and EMT pathway markers for monitoring response to lung cancer chemoprevention [J]. *Cancer Prevention Res (Philadelphia, Pa)*, 2018, 11 (10) : 643-654.
- [22] Körbel C, Linxweiler M, Bochen F, et al. Treatment of SEC62 over-expressing tumors by Thapsigargin and Trifluoperazine [J]. *Biomolecular Concepts*, 2018, 9 (1) : 53-63.
- [23] Kotnova A, Lyanova B, Dukhanina E, et al. Thapsigargin, inhibitor of sarco-endoplasmic Ca-ATPase, effectively suppresses the expression of S100A4 protein in human breast cancer cell line [J]. *Doklady Biochem Biophysics*, 2019, 486 (1) : 181-183.

(收稿:2021-04-19)

(同行评议专家: 李大森)

(本文编辑: 宁桦)