



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.014

· 论著 ·

长链非编码 RNA *HOTAIR* 在乙型肝炎病毒相关性肝癌患者组织学中表达水平与临床特征的相关性研究

张诗琬 冉紫晶 叶青 赵敏 梅小平

[摘要] 目的 初步了解乙型肝炎病毒 (HBV) 相关性肝癌组织、癌旁组织和外周血中长链非编码 RNA (lncRNA *HOTAIR*) 的表达, 探讨其 *HOTAIR* 表达水平与 HBV 相关肝细胞癌患者临床特征的相关性。方法 收集 73 例肝癌患者作为实验组, 根据有无 HBV 感染将其分为 HBV 相关性肝癌组及非 HBV 相关性肝癌组; 另选取同期无 HBV 感染的肝病患者的 20 例作为对照组。收集所有患者一般临床资料, 实验组患者肝癌组织、癌旁组织及同期外周血、对照组患者肝组织及同期外周血中 lncRNA *HOTAIR* 的表达水平。采用 *pearson* 相关分析评估肝癌组织、癌旁组织及外周血组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平的相关性。结果 实验组肝癌组织、癌旁组织及对照组肝组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平依次降低 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于非 HBV 相关性肝癌组 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组肝癌组织、外周血液组织及癌旁组织中 lncRNA *HOTAIR* 的表达水平依次降低 ($P < 0.001$); HBV 相关性肝癌组外周血中 HBV DNA 水平 ≥ 500 IU/ml 的肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于外周血 HBV DNA 水平 < 500 IU/ml 的肝癌组织 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, HBV 相关性肝癌组肝癌组织 lncRNA *HOTAIR* 表达水平与外周血组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关 ($P < 0.05$)。HBV 相关性肝癌组患者肿瘤直径 ≥ 5 cm 的肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于肿瘤直径 < 5 cm 的肝癌组织; 有门静脉侵袭及淋巴结转移患者肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于无门静脉侵袭和淋巴结转移患者; 低 TNM 分期 (I + II 期) 患者肝癌组织 lncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于高 TNM 分期 (III + IV 期) 患者 ($P < 0.05$)。结论 HBV 相关性肝癌组织中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平高于癌旁组织、外周血液组织及非癌肝组织; 与外周血液中 lncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关; 与肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤转移与否关系密切。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 肝细胞癌; 长链非编码 RNA *HOTAIR***[中图分类号]** R735.7; R512.6 + 2**[文献标识码]** A

肝癌在全球严重威胁着人类的生命健康, 全球每

年新增的肝癌患者中约 1/2 发生在我国^[1]。目前多数学者认为肝癌的发生发展与乙型肝炎病毒 (HBV) 感染密切相关^[2], 现全球约有 3.5 亿慢性 HBV 感染者是发展为原发性肝癌的最大风险人群与因素。为此针对 HBV 相关性肝癌的早期诊治及预后评估十分重要。

作者单位: 637000 四川南充, 川北医学院附属医院感染科 (张诗琬、梅小平); 四川成都新华医院 (冉紫晶); 乐山市人民医院感染科 (叶青); 遂宁市中心医院感染科 (赵敏)

通讯作者: 梅小平, E-mail: 1124377569@qq.com

- [11] Chaly Y, Hostager B, Smith S, et al. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases [J]. Immunol Res, 2014, 59 (1-3): 266-272.
- [12] Rao J, Wang H, Ni M, et al. FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2 [J]. Gut, 2022, 71 (12): 2539-2550.
- [13] 李瑞文, 黄明, 李聪, 等. 矽肺患者血 FSTL1、KL-6、TNF- α 、sIL-2R 水平变化及其临床意义 [J]. 广东医学, 2019, 40 (10): 1396-1400.
- [14] Liu Y, Xu J, Liu T, et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21 (1): 45.

- [15] Hu PF, Ma CY, Sun FF, et al. Follistatin-like protein 1 (FSTL1) promotes chondrocyte expression of matrix metalloproteinase and inflammatory factors via the NF- κ B pathway [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23 (3): 2230-2237.
- [16] Liu S, Lu C, Liu Y, et al. Hyperbaric Oxygen Alleviates the Inflammatory Response Induced by LPS Through Inhibition of NF- κ B/MAPKs-CCL2/CXCL1 Signaling Pathway in Cultured Astrocytes [J]. Inflammation, 2018, 41 (6): 2003-2011.

(收稿日期: 2023-09-02)

(本文编辑: 李丹青)

传统的肝癌标志物在肝癌早期诊断与预后评估方面的敏感性 & 特异性不高,为进一步提高对肝癌患者的早期诊断及预后评估,人们对肝癌的相关标志物开展了深入研究^[3]。目前非编码 RNA(ncRNA)已被部分学者发现其参与了肝癌的发生发展,且 LncRNA 的异常表达与肿瘤的增殖、迁移、凋亡等密切相关^[4-5]。其中, LncRNA HOTAIR 是最先被发现的 LncRNA,多以 RNA 模式在表观遗传学、转录调控等方式来调节其表达水平, LncRNA HOTAIR 在肝癌等肿瘤患者的肿瘤组织中高表达,被认为是一种致癌基因。本文通过对肝癌组织、癌旁组织和外周血中 LncRNA HOTAIR 表达水平检测来了解其与 HBV 相关性肝癌患者临床病理特征的相关性及临床意义。

对象与方法

1. 对象:收集 2021 年 2 月~2022 年 7 月在川北医学院附属医院治疗的 73 例肝癌患者作为实验组,另选取同期无 HBV 感染的肝病患者 20 例作为对照组,其中男 13 例、女性 7 例,年龄 20~76 岁,平均年龄(52.2 ± 11.8)岁。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)对照组经病理证实无恶性肿瘤和无 HBV 感染。排除标准:(1)已进行射频消融等治疗;(2)合并嗜肝病毒或非嗜肝病毒感染;(3)合并其他恶性肿瘤。实验组和对照组在年龄、性别构成比比较差异无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。经酶联法和 PCR 法检测后,根据有无 HBV 感染将实验组再分为 HBV 相关性肝癌组(48 例)及非 HBV 相关性肝癌组(25 例)。HBV 相关性肝癌组男 35 例、女 13 例,年龄 32~78 岁,平均年龄(51.6 ± 11.5)岁;非 HBV 相关性肝癌组男 15 例、女性 10 例,年龄 29~74 岁,平均年龄(51.9 ± 12.6)岁。本研究已通过川北医学院附属医院伦理委员会审核批准(2022ER378-1),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:包括年龄、性别、组织及外周血中 LncRNA HOTAIR 表达水平、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、HBV DNA 水平、肿瘤直径、肿瘤数目、TNM 分期、门静脉侵袭及淋巴结转移情况。收集实验组患者的肝癌组织、癌旁组织及同期外周血标本,癌旁组织取至距离肿瘤边缘 3 cm 内的肝组织;收集对照组的肝组织及同期外周血标本,肝组织来自于外伤性肝破裂及肝海绵状血管瘤等肝脏良性病变且无 HBV 感染的肝组织。肝癌 TNM 分期标准^[6]:原发性肝癌 TNM 分期按照相关标准进行分期,其中 T 表示是否原发病灶;N 表示是否有区域淋巴结侵犯;M 表示是否有远处转移。

(2)实验方法:获得的组织学标本需立即置于液氮中保存,随后与收集到的同期外周血液样本一同置于 -80°C 冰箱中保存。使用 TRIzol 试剂裂解样本将 RNA 与 DNA、蛋白质等物质分开,随后经氯仿处理后进行分层离心,取上清液中水相部分,加入异丙醇,使 RNA 沉淀,静置后离心收集 RNA 沉淀。沉淀的 RNA 使用 75% 的乙醇进行洗涤,去除残留杂质,再次离心去除乙醇,最后空气干燥后将 RNA 溶解在无 RNA 酶的 DEPC 水中;提取后的 RNA 样品用无 RNA 酶的水或 TE 缓冲液稀释后,使用微量分光光度计测定其在波长 260 nm、280 nm 和 230 nm 处的吸光度;使用逆转录试剂盒合成 cDNA;实验采用 ABI 7500 Real-Time PCR 系统进行扩增,反应条件:初始变性 95°C 30 秒,进行 40 个循环的扩增步骤,选用 GAPDH 为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算相对表达量。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用 *pearson* 相关分析评估肝癌组织、癌旁组织及外周血组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 实验组肝癌组织、癌旁组织及对照组肝组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平比较:实验组肝癌组织、癌旁组织及对照组肝组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平依次降低[(1.72 ± 0.40)比(1.14 ± 0.02)比(1.08 ± 0.09)], $P < 0.05$]。

2. HBV 相关性肝癌组与非 HBV 相关性肝癌组肝组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平比较:HBV 相关性肝癌组肝组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平高于非 HBV 相关性肝癌组[(2.11 ± 0.59)比(1.31 ± 0.56)], $P < 0.05$]。

3. HBV 相关性肝癌组中肝癌组织、癌旁组织及外周血液组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平比较:HBV 相关性肝癌组肝癌组织、外周血液组织及癌旁组织中 LncRNA HOTAIR 的表达水平依次降低[(2.11 ± 0.59)比(1.22 ± 0.02)比(1.36 ± 0.18)], $F = 23.712$, $P < 0.001$]。

4. HBV 相关性肝癌组外周血不同 HBsAg、HBV DNA 水平肝组织中 LncRNA HOTAIR 表达水平比较:HBV 相关性肝癌组外周血 HBV DNA 水平 ≥ 500 IU/ml 的肝癌组织 LncRNA HOTAIR 表达水平显著低于外周血 HBV DNA 水平 < 500 IU/ml 的肝癌组织[(2.40 ± 0.66)比(1.76 ± 0.56)], $P < 0.05$];外周血 HBsAg 水

平 ≥ 150 IU/ml 的肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平与 HBsAg < 150 IU/ml 的肝癌组织比较,差异无统计学意义 $[(2.11 \pm 0.81)$ 比 $(1.98 \pm 0.61), P > 0.05]$ 。

5. HBV 相关性肝癌组肝癌组织、癌旁组织及外周血组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平的相关性分析: *Pearson* 相关性分析结果显示,HBV 相关性肝癌组肝癌组织 LncRNA *HOTAIR* 表达水平与外周血组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关($r = 0.882, P < 0.05$);与癌旁组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平相关性无统计学意义($r = 0.034, P > 0.05$)。

6. HBV 相关性肝癌组不同临床特征的肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平比较:HBV 相关性肝癌组患者肿瘤直径 ≥ 5 cm 肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平高于肿瘤直径 < 5 cm 肝癌组织;有门静脉侵袭及淋巴结转移患者肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平均高于无门静脉侵袭和淋巴结转移患者;低 TNM 分期(I + II期)患者肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于高 TNM 分期(III + IV期)患者($P < 0.05$)。不同肿瘤数量及是否合并肝硬化患者的肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HBV 相关性肝癌组不同临床特征的肝癌组织中 LncRNA <i>HOTAIR</i> 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
临床特征	例数	LncRNA <i>HOTAIR</i> 表达水平	<i>P</i> 值
肿瘤直径			
≥ 5 cm	23	2.41 ± 0.24	0.002
< 5 cm	25	1.73 ± 0.26	
肿瘤数量			
单发	35	1.98 ± 0.13	0.272
多发	13	2.13 ± 0.10	
门静脉侵袭			
有	18	2.76 ± 0.69	0.004
无	30	1.35 ± 0.46	
TNM 分期			
I + II 期	22	1.42 ± 0.35	0.003
III + IV 期	26	2.73 ± 0.44	
肝硬化			
有	21	2.09 ± 0.69	0.073
无	27	1.98 ± 0.81	
淋巴结转移			
有	18	2.76 ± 0.59	0.002
无	30	1.36 ± 1.56	

讨 论

原发性肝癌是肝脏疾病中的常见恶性肿瘤,在我国是一种危害性极大的恶性肿瘤,多数患者在诊断时多为中晚期肿瘤。目前有关肝癌的发病原因及其机制尚不清楚,多数学者认为乙型(或丙型)肝炎病毒感

染、黄曲霉素、饮酒等是诱发肝癌的重要因素。目前研究发现,LncRNA 作为现在研究的“明星 RNA”,在表观遗传学中调控肿瘤的发生发展,并参与多种细胞生物的代谢进程^[7],已在多数学者的研究结果中显示出其与肝癌特别是 HBV 相关性肝癌发生发展中的密切关系。

本研究结果显示,肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平显著高于癌旁肝组织及非癌肝组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平,肝癌组织、癌旁组织、非癌肝组织间 LncRNA *HOTAIR* 表达水平比较差异有统计学意义,这提示 LncRNA *HOTAIR* 在肝癌的发生发展过程中可能发挥着致癌作用。也有学者发现,LncRNA *HOTAIR* 可通过募集系列蛋白复合体来调节下游靶标致癌基因和抑癌基因的水平表达来发挥调控作用^[8-9],目前对于 HBV 相关性肝癌的发生机制众说纷纭,尚无定论。

相关研究显示,HBV 相关性肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平较非 HBV 相关性肝癌组织中高表达,这与李双良等^[10]的研究一致,该结果提示 HBV 感染可能促进 LncRNA *HOTAIR* 表达水平的高表达,可能机制是在有 HBV 复制的肝细胞中有丝分裂 polo 样激酶 1(Plk1)水平表达增加,通过 LncRNA *HOTAIR* 而结合在一起的两种转录抑制因子多梳蛋白 SUZ12 和锌脂蛋白 198(ZNF198)水平明显下调,其中 SUZ12 为转录抑制多梳蛋白抑制复合体(PCR2)的关键物质,高表达的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平促进了 SUZ12 和 ZNF198 的 Plk1 依赖性泛素化,但也降低了 SUZ11 和 ZNF198 的稳定性,导致染色质出现再修饰、*HOTAIR* 转录的活化,肝细胞有丝分裂失常而导致肝细胞的癌变^[11-12]。

本研究结果显示,在 HBV 相关性肝癌组中,比较肝癌组织、癌旁肝组织、外周血液中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平,其中肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平最高,癌旁肝组织中的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平最低,三者间比较差异有统计学意义;进一步作相关性分析后的结果显示,肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平与外周血液中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平呈正相关,该结果提示外周血的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平可反映组织中的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平。在临床工作中,可通过检验外周血的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平来判断肝组织中的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平的高低,从而对 HBV 相关性肝癌的早诊早治及预后评估发挥作用,并有可能成为肝癌的临床诊治及预后评估的潜在生物学指标之一。本研究结果显示,外周血 HBV DNA 水平 ≥ 500 IU/ml 肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平高于外周血中 HBV DNA 水平 < 500 IU/ml LncRNA

HOTAIR 表达水平,该结果与 Ren 等^[13]的研究结果相一致,这提示高载量的 HBV DNA 可能促进了 LncRNA *HOTAIR* 表达水平高表达以及 HBV DNA 与 LncRNA *HOTAIR* 之间可能相互作用,共同协作促进其高表达,其可能的机制是 LncRNA *HOTAIR* 通过调控 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)结合转录因子 SP1 的水平表达,活化 HBV 启动子而促进 HBV 的转录和复制。同时,LncRNA *HOTAIR* 表达水平表达越高,其肝细胞癌变程度越高,随后机体免疫功能紊乱和低下导致 HBV 复制活跃。本研究结果显示,HBV 相关性肝癌组织中肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平高于肿瘤直径 < 5 cm 的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平;低 TNM 分期(Ⅰ+Ⅱ期)患者肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平显著低于高 TNM 分期(Ⅲ+Ⅳ期)患者;有门静脉侵袭及淋巴结转移的患者肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平均高于无门静脉侵袭和淋巴结转移的患者;不同肿瘤数量及是否合并肝硬化患者的肝癌组织中 LncRNA *HOTAIR* 表达水平比较,差异均无统计学意义,这与郭旗等^[14]的研究基本一致。此外,还有研究显示,LncRNA *HOTAIR* 表达水平在有肿瘤细胞侵犯血管的患者中高表达,且明显高于无血管侵犯患者,同时在有肿瘤细胞侵犯肝包膜的患者中的 LncRNA *HOTAIR* 表达水平表达显著高于无肿瘤细胞侵犯肝包膜的患者^[15]。Geng 等^[16]的研究结果发现,LncRNA *HOTAIR* 在肝癌组织中的表达与肿瘤的淋巴结转移相关,这与本文研究结果相一致,提示 LncRNA *HOTAIR* 表达水平影响肝癌细胞的侵袭与迁移。目前导致 HBV 相关性肝癌发生的机制尚不清楚,其可能的机制较多,其中 PRC2 作为一个高度保守的组蛋白甲基转移酶,构成一个重要催化因子 EZH2 并促进原代肝细胞的生长并与肝癌等恶性肿瘤的发生发展密切相关。而在 Gupta 等^[17]的研究结果发现,LncRNA *HOTAIR* 与 PRC2 结合并促进 H3 组蛋白第 27 位赖氨酸(H3K27)甲基化,促进 PRC2 抑制 *HOXD* 基因而下调抑癌基因转录的表达水平,进而促进肿瘤的漂移和再发。此外,上皮间质转化(EMT)是上皮细胞去极性并分化为间充质细胞的过程,EMT 在肿瘤形成和肝组织纤维化的发生中发挥促进作用,在 EMT 活化后,上皮细胞间的紧密连接缺失,细胞去极性而获得具有高漂移、侵袭的细胞表型而致 HBV 相关性肝癌等肿瘤细胞的漂移与迁移能力的增加。为此,EMT 活化是促进细胞向肿瘤

恶性转化与形成以及肿瘤转移程度的重要标志之一。
综合上述,LncRNA *HOTAIR* 在肝癌的发生发展中可能起到了重要的调控作用,可能作为肝癌早诊早治及预后评估的潜在生物学标志物之一。

参 考 文 献

- [1] 郭辉,杨彦平,鱼永宾,等.长链非编码 RNANEAT1 在肝癌组织中的表达及与临床预后的关系[J].河北医药,2019,41(10):1482-1485.
- [2] 崔敏虎,郑敬允.乙型肝炎病毒相关性肝癌发病机制的研究进展[J].中外医疗,2017,36(28):193-195.
- [3] 颜俊伟,周磊,陈珊珊,等.miR-375 靶向 SP1 通过 HK2 调控肝癌细胞增殖和糖酵解的作用机制研究[J].中华全科医学,2024,22(10):1665-1670.
- [4] 胡存梁,陈尼维.与肝纤维化相关的长链非编码 RNA 的研究进展[J].山东医药,2018,58(24):106-108.
- [5] 范晓航,秦鑫,张敏,等.长链非编码 RNA 作为肿瘤标志物的研究[J].湖北文理学院学报,2016,37(11):84-88.
- [6] van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer[J]. JAMA Surg,2018,153(12):e183617.
- [7] Zhang S, Chen S, Yang G, et al. Long noncoding RNA *HOTAIR* as an independent prognostic marker in cancer: A meta-analysis[J]. PLoS One,2014,9(8):e105538.
- [8] Shi Y, Huang Q, Kong X, et al. Current Knowledge of Long Non-Coding RNA *HOTAIR* in Breast Cancer Progression and Its Application[J]. Life (Basel),2021,11(6):483.
- [9] Yang Q, Chen Y, Guo R, et al. Interaction of ncRNA and Epigenetic Modifications in Gastric Cancer: Focus on Histone Modification[J]. Front Oncol,2022,11:822745.
- [10] 李双良,陶艳.长链非编码 RNA *HOTAIR*, *H19*, *HULC* 联合检测对 HBV 相关肝癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2020,35(2):219-222.
- [11] Zhong DN, Luo YH, Mo WJ, et al. High expression of long non-coding *HOTAIR* correlated with hepatocarcinogenesis and metastasis[J]. Mol Med Rep,2018,17(1):1148-1156.
- [12] 刘桂炎,张俊国,皮路程,等.*HOTAIR* 遗传变异及基因-环境交互作用与肝癌临床特征的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(6):1280-1285.
- [13] Ren F, Ren JH, Song CL, et al. LncRNA *HOTAIR* modulates hepatitis B virus transcription and replication by enhancing SP1 transcription factor[J]. Clin Sci,2020,134(22):3007-3022.
- [14] 郭旗,梁启新,徐余兴,等.长链非编码 RNA *HOTAIR* 在肝细胞癌中表达研究[J].肝胆外科杂志,2015,23(4):307-310.
- [15] Zhang H, Diab A, Fan H, et al. PLK1 and *HOTAIR* accelerate proteasomal degradation of SUZ12 and ZNF198 during hepatitis B virus-induced liver carcinogenesis[J]. Cancer Res,2015,75(11):2363-2374.
- [16] Geng YJ, Xie SL, Li Q, et al. Large intervening non-coding RNA *HOTAIR* is associated with hepatocellular carcinoma progression[J]. Int Med Res,2011,39(6):2119-2128.
- [17] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature,2010,464(7291):1071-1076.

(收稿日期:2023-08-04)

(本文编辑:李丹青)