doi:10.11659/jjssx.08E021028

·基础研究·

ADAMTS14 在肾透明细胞癌中的表达和作用机制

黄 尉[1],韩均凌[2],沈宏峰[1] (1.解放军联勤保障部队 928 医院泌尿外科,海南 海口 570206;2.解放军联勤保障部队 928 医院消化内科,海南 海口 570206)

[摘 要] **目的** 基于生物信息学分析Ⅰ型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 14(ADAMTS14)在肾透明细胞癌(ccRCC)中的表达和作用机制。**方法** 通过 TIMER、TCGA、ICGC、GEPIA 和 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 ADAMTS14 在 ccRCC 中的表达、预后价值、临床意义和作用机制。**结果** 泛癌分析结果显示,与正常组织相比,ADAMTS14 在包括 ccRCC 在内的多种恶性肿瘤中显著高表达。分析 TCGA 和 ICGC 数据库的转录数据发现,ADAMTS14 在 ccRCC 组织中显著高表达。*Kaplan-Meier* 生存曲线显示,ADAMTS14高表达与患者的预后较差有关。临床病理相关性分析结果显示,ADAMTS14 表达上调与患者较高的临床分期、组织学分级和 TNM 分期有关。单变量和多变量 *Cox* 分析结果显示,ADAMTS14 高表达是 ccRCC 患者总体生存率较低的独立预后因素。功能分析结果显示,高低表达组之间的差异表达基因主要富集在细胞外基质及其受体的相互作用、细胞因子及其受体的相互作用、PI3K-Akt 信号通路和 IL-17 信号通路。**结论** ADAMTS14 在 ccRCC 组织中高表达,且与患者的临床不良结局相关,可作为 ccRCC 的潜在生物标记物。

[关键词] 肾透明细胞癌;ADAMTS14;生物信息学;总体生存率

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-08-06

Expression and mechanism of action of ADAMTS14 in clear cell renal cell carcinoma

HUANG Wei[1], HAN Jun-ling[2], SHEN Hong-feng[1] (1. Department of Urology, 928th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Haikou Hainan 570206, China; 2. Department of Gastroenterology, 928th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Haikou Hainan 570206, China)

Abstract: Objective To analyze the expression and mechanism of action of ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 14 (ADAMTS14) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) based on bioinformatics. **Methods** The expression, prognostic value, clinical significance and mechanism of action of ADAMTS14 in ccRCC were analyzed by TIMER, TCGA, ICGC, GEPIA and Kaplan-Meier Plotter databases. **Results** The results of pan-cancer analysis showed that ADAMTS14 was significantly highly expressed in a variety of malignancies, including ccRCC, compared with the normal tissues. Analysis of transcriptional data from TCGA and ICGA databases revealed that ADAMTS14 was significantly highly expressed in ccRCC tissues. *Kaplan-Meier* survival curves showed that the high expression of ADAMTS14 was associated with a poorer prognosis of patients. The results of clinicopathological correlation analysis showed that the up-regulation of ADAMTS14 expression was associated with the higher clinical stage, histological grade and TNM stage in patients. The results of univariate and multivariate *Cox* analyses showed that the high expression of ADAMTS14 was an independent prognostic factor for lower overall survival in patients with ccRCC. The results of functional analysis showed that the differentially expressed genes between the high and low expression groups were mainly enriched in the interaction between extracellular matrix and its receptors, the interaction between cytokines and its receptors, the PI3K-Akt signaling pathway, and the IL-17 signaling pathway. **Conclusion** ADAMTS14 is highly expressed in ccRCC tissues and is associated with poor clinical outcome of patients, which can be used as a potential biomarker for ccRCC.

Keywords: clear cell renal cell carcinoma; ADAMTS14; bioinformatics; overall survival

肾细胞癌是常见的泌尿系恶性肿瘤,发病率仅次于膀胱癌,且其发病率和病死率逐年上升[1]。肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾细胞癌最常见的病理亚型,占 70% ~ 85%[2]。早期 ccRCC患者主要依赖手术治疗,而对于晚期ccRCC患者而言,治疗方式的选择十分有限[3-4]。靶向治疗是目前晚期 ccRCC 患者的主要治疗方式之一,但由于存在毒副作用以及耐药性,多数患者的预后仍较差[4-5]。因此,寻找新型靶向生物标记物及潜在的治疗靶点对于改善晚期 ccRCC 患者的预后具有十分重要的意义。

Ⅰ型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 14(ADAM metallopeptidase with thrombospondin type

[基金项目] 海南省重点研发计划项目(ZDYF2017125)

[通信作者] 沈宏峰,E-mail:shenhongfeng603@126.com

1 motif 14, ADAMTS14)定位于 10q22.1 区域,具有 25 个外显子区域。该基因主要编码 ADAMTS 蛋白,ADAMTS蛋白可催化细胞外基质中的多种底物[6]。有研究显示,ADAMTS14 与血液凝固、动脉粥样硬化、伤口愈合、血管生成、生育能力、关节炎和癌症等病理生理过程相关[7]。近年来,多项研究在多种人类恶性肿瘤中发现 ADAMTS14 异常表达。Lin 等[8]发现ADAMTS14在口腔癌组织中低表达,且ADAMTS14的低表达与患者较高的淋巴结转移率、更晚期的临床分期和较差的预后显著相关。Su 等[9]发现 ADAMTS14 基因多态性和环境诱变剂之间的相互作用是口腔癌发生的危险因素,且 ADAMTS14 的非同义单核苷酸多态性 rs12774070 与口腔癌细胞分化程度有关。Sheu 等[10]研究发现 ADAMTS14 的非同义单核苷酸多态性(rs12774070 和 rs61573157)参与肝细胞癌的发生发展。此外,Song 等[11]发现 ADAMTS14 可通过调节 microRNA-572/钙调神经磷酸酶 1 调节剂抑制肝细胞癌进展。ADAMTS14在多种恶性肿瘤中具有致癌潜力,但目前尚未见其在 ccRCC 中的相关报道。基于此,本研究通过生物信息学技术对肿瘤学数据资源进行二次分析,探索ADAMTS14与 ccRCC 的相关性,以期为后续实验研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 TIMER 数据库

TIMER 数据库是一个可以系统分析不同癌症类型中免疫细胞浸润的综合数据库[12],其“DiffExp”模块可以分析任何基因在 TCGA 所有肿瘤组织和正常组织之间的表达差异。本研究首先通过 TIMER 数据库分析 ADAMTS14 在 33 种恶性肿瘤中的表达。

1.2 TCGA 和 ICGC 数据库

TCGA 可通过大规模高通量测序分析技术创建全面的癌症基因组图谱[13]。本研究从该数据库中获取了 72 个正常肾组织样本和 530 个 ccRCC 组织样本的 RNA 测序数据,以及 530 例 ccRCC 患者的临床资料(表 1)。此外,本研究从 ICGC 数据库[14]中获得了 45 个正常肾组织样本和 91 个 ccRCC 组织样本的 RNA 测序数据。

1.3 GEPIA 和 Kaplan-Meier Plotter 数据库

GEPIA 数据库包含来自 TCGA 和 GTEx 项目的 9 736个肿瘤样本和 8 587 个正常样本的 RNA 测序表达数据[15]。其“survival”模块可以根据基因表达进行总生存率或无病生存率分析。Kaplan-Meier Plotter 数据库能够评估 54 000 多个基因对 21 种癌症生存预后的影响,该工具的主要目的为发现和验证肿瘤预后生物标记物[16]。本研究采用以上 2 个数据库进一步分析 ADAMTS14 对 ccRCC 患者生存预后的影响。

表 1 TCGA 数据库中 ccRCC 患者的临床资料

项目		总数(n=530)	百分比(%)
年龄	≤60 岁	264	49.81
	>60 岁	266	50.19
性别	女	186	35.09
	男	344	64.91
组织学分级	G1	14	2.64
	G2	227	42.83
	G3	206	38.87
	G4	75	14.15
	GX	5	0.94
	未知	3	0.57
临床分期	Ⅰ期	265	50.00
	Ⅱ期	57	10.74
	Ⅲ期	123	23.21
	Ⅴ期	82	15.48
	未知	3	0.57
T 分期	T1 期	271	51.13
	T2 期	69	13.02
	T3 期	179	33.77
	T4 期	11	2.08
M 分期	M0 期	420	79.25
	M1 期	78	14.72
	MX 期	30	5.66
	未知	2	0.37
N 分期	N0 期	239	45.09
	N1 期	16	3.02
	NX 期	275	51.89

1.4 ADAMTS14 高低表达组之间的差异表达基因和功能分析

为了探索 ADAMTS14 在 ccRCC 中的潜在作用机制,本研究获取了 ADAMTS14 高低表达亚组之间的差异基因。根据 ADAMTS14 的表达中位值,将 530 例患者分为高表达组和低表达组,采用 R 语言的“limma”包进行差异表达分析[17],错误发现率小于 0.05 且 logFC绝对值大于 1(变化倍数为 2 倍)的基因被视为 2 组的差异表达基因,通过 R 语言的“clusterProfiler”程序包对这些差异表达基因进行功能注释和通路富集分析[18]。

1.5 统计学分析

采用 R 3.6.1 软件进行统计学分析,使用 *Wilcoxon* 符号秩和检验比较 ccRCC 组织和正常肾组织中

ADAMTS14的表达差异,采用 *Kaplan-Meier* 生存曲线评估 ADAMTS14 表达对 ccRCC 患者生存预后的影响,采用 *Wilcoxon* 符号秩和检验或 *Kruskal-Wallis* 检验和 χ^2检验或 *Fisher* 确切概率法探讨 ccRCC 患者临床病理变量与 ADAMTS14 表达水平的关系。通过单变量和多变量 *Cox* 回归分析确定独立预后因素和临床变量。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ADAMTS14 在泛癌中的表达

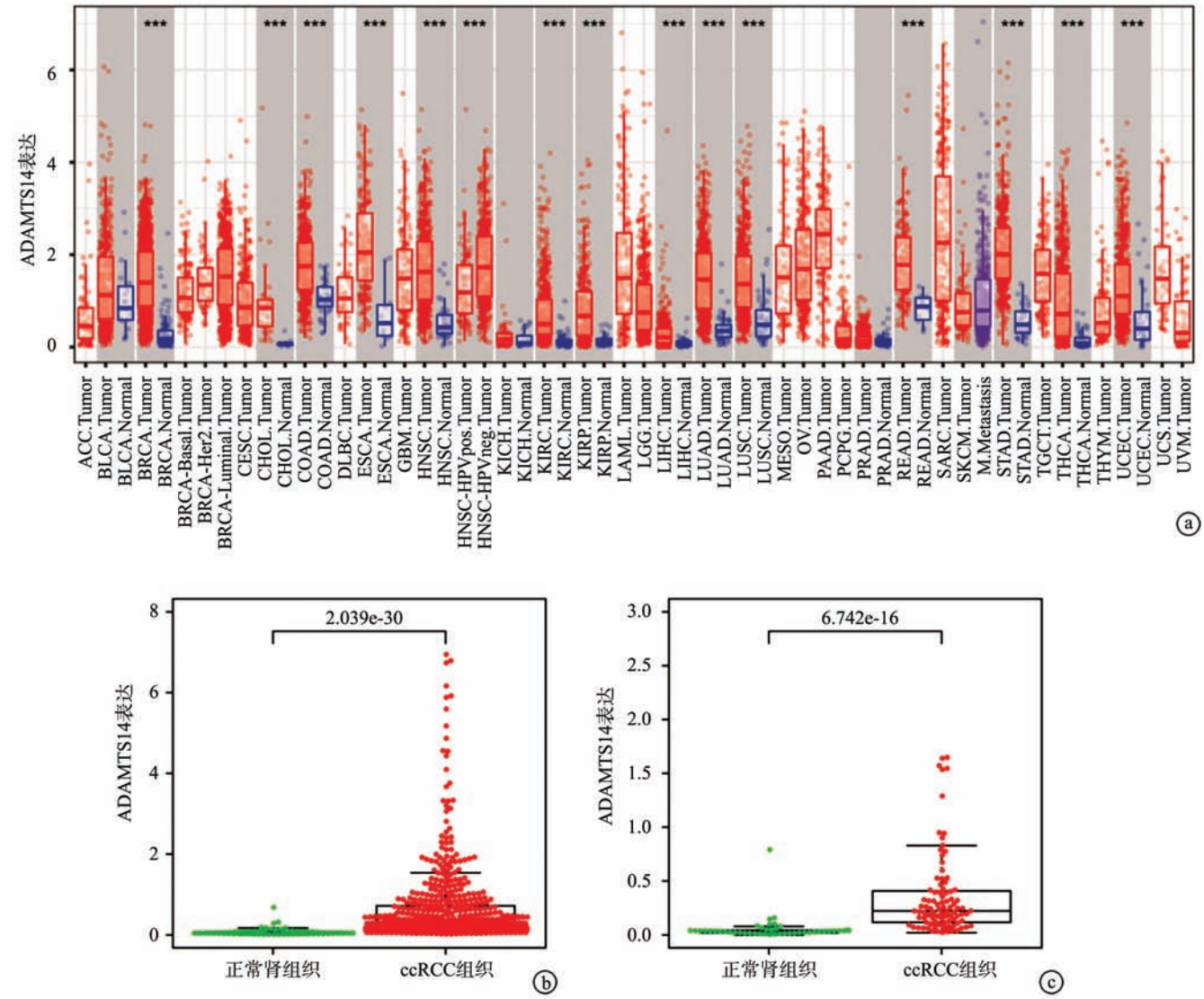
TIMER 数据库分析结果显示,与正常组织相比,ADAMTS14 在乳腺浸润癌、胆管癌、结肠癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、ccRCC、肾乳头状细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞癌、直肠腺癌、胃癌、甲状腺癌以及子宫内膜癌中显著高表达($P<0.001$),见图 1a。

2.2 ADAMTS14 在 ccRCC 中的表达验证

TCGA 数据库的 mRNA 数据分析显示,与正常肾组织相比,ADAMTS14 在 ccRCC 组织中显著高表达($P<0.001$),见图 1b。ICGC 数据库分析结果显示,与正常肾组织相比,ADAMTS14 在 ccRCC 组织中显著高表达($P<0.001$),见图 1c。

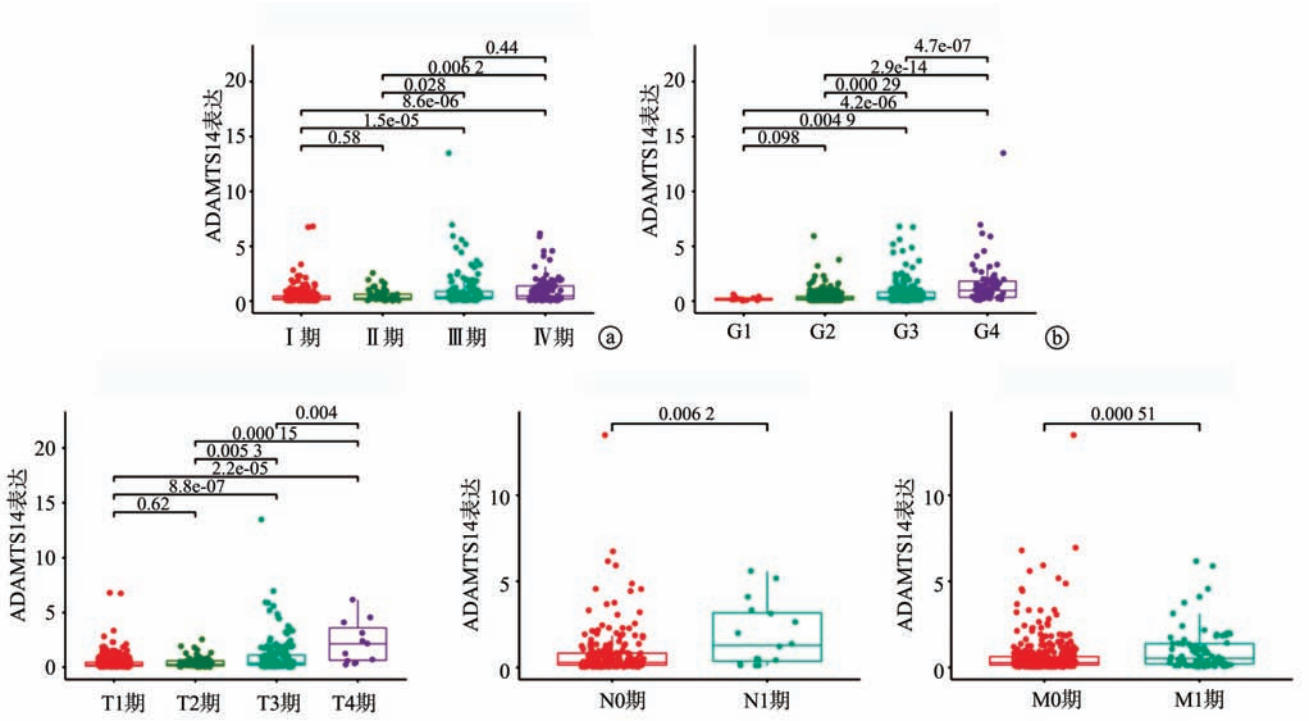
2.3 ADAMTS14 表达与 ccRCC 患者临床病理特征的相关性

ADAMTS14 与患者的组织学分级、临床分期以及 TNM 分期有关,随着 ADAMTS14 的上调,组织学分级、临床分期以及 TNM 分期越高,见图 2、表 2。



a:ADAMTS14 在泛癌中的表达(TIMER 数据库);b:ADAMTS14 在正常肾组织及 ccRCC 组织中的表达(TCGA 数据库);c:ADAMTS14在正常肾组织及 ccRCC 组织中的表达(ICGC 数据库) ***:与正常组织比较,$P<0.001$

图 1 ADAMTS14 在 ccRCC 中显著高表达



a:临床分期;b:组织学分级;c:T 分期;d:N 分期;e:M 分期

图 2 ADAMTS14 表达水平与 ccRCC 患者临床病理特征的关系

表 2 ADAMTS14 表达水平与 ccRCC 患者临床病理特征的关系[例(%)]

临床变量		*n*	高表达组	低表达组	*P*
年龄	>60 岁	266	122(46.04)	144(54.34)	0.068
	≤60 岁	264	143(53.96)	121(45.66)	
性别	女	186	82(30.94)	104(39.25)	0.056
	男	344	183(69.06)	161(60.75)	
临床分期	Ⅰ期	265	109(41.44)	156(59.09)	0.000
	Ⅱ期	57	27(10.27)	30(11.36)	
	Ⅲ期	123	74(28.14)	49(18.56)	
	Ⅳ期	82	53(20.15)	29(10.98)	
组织学分级	G1	14	3(1.15)	11(4.21)	0.000
	G2	227	86(32.95)	141(54.02)	
	G3	206	111(42.53)	95(36.40)	
	G4	75	61(23.37)	14(5.36)	
T 分期	T1 期	271	113(42.64)	158(59.62)	0.000
	T2 期	69	33(12.45)	36(13.58)	
	T3 期	179	109(41.13)	70(26.42)	
	T4 期	11	10(3.77)	1(0.38)	
N 分期	N0 期	239	115(90.55)	124(96.88)	0.068
	N1 期	16	12(9.45)	4(3.12)	
M 分期	M0 期	420	198(79.52)	222(89.16)	0.005
	M1 期	78	51(20.48)	27(10.84)	

2.4 ADAMTS14 表达对 ccRCC 患者预后的影响

ADAMTS14 高表达的患者总体生存率明显低于低表达的患者(图 3a)。Kaplan-Meier Plotter 数据库分析结果亦显示,ADAMTS14 表达水平越高,患者总体生存率越低(图 3b)。GEPIA 数据库分析结果显示,ADAMTS14高表达与患者较低的总体生存率和无病生存率显著相关(图 3c、d)。

2.5 独立预后因素和临床变量的鉴定

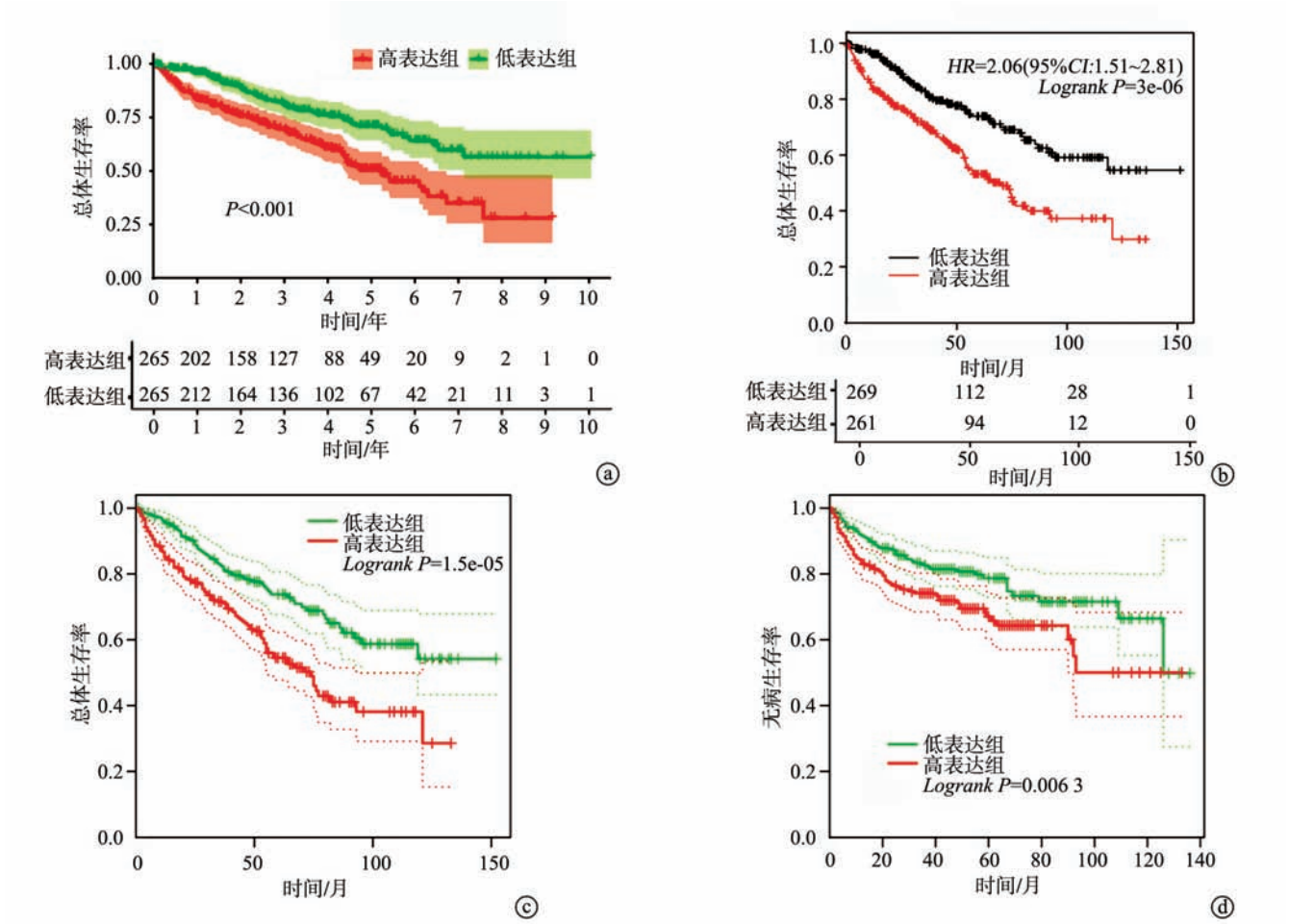
ADAMTS14 高表达是 ccRCC 患者总体生存率较低的独立预后因素(*HR* = 1.179,*P* < 0.05);年龄较大也是 ccRCC 患者的独立预后因素(*HR* = 1.034,*P* < 0.05),见表 3。

表 3 单变量和多变量 *Cox* 回归分析

变量	单变量			多变量		
	HR	95% *CI*	*P*	*HR*	95% *CI*	*P*
年龄	1.023	1.005~1.041	0.012	1.034	1.014~1.055	0.001
性别	1.013	0.666~1.541	0.951	1.302	0.829~2.044	0.252
组织学分级	2.242	1.682~2.988	0.000	1.386	0.988~1.943	0.059
临床分期	1.862	1.541~2.251	0.000	1.495	0.897~2.490	0.123
T 分期	1.943	1.538~2.456	0.000	0.899	0.551~1.468	0.670
M 分期	4.073	2.634~6.300	0.000	1.776	0.798~3.953	0.159
N 分期	2.932	1.517~5.668	0.001	1.374	0.664~2.845	0.392
ADAMTS14 表达	1.234	1.143~1.333	0.000	1.179	1.060~1.310	0.002

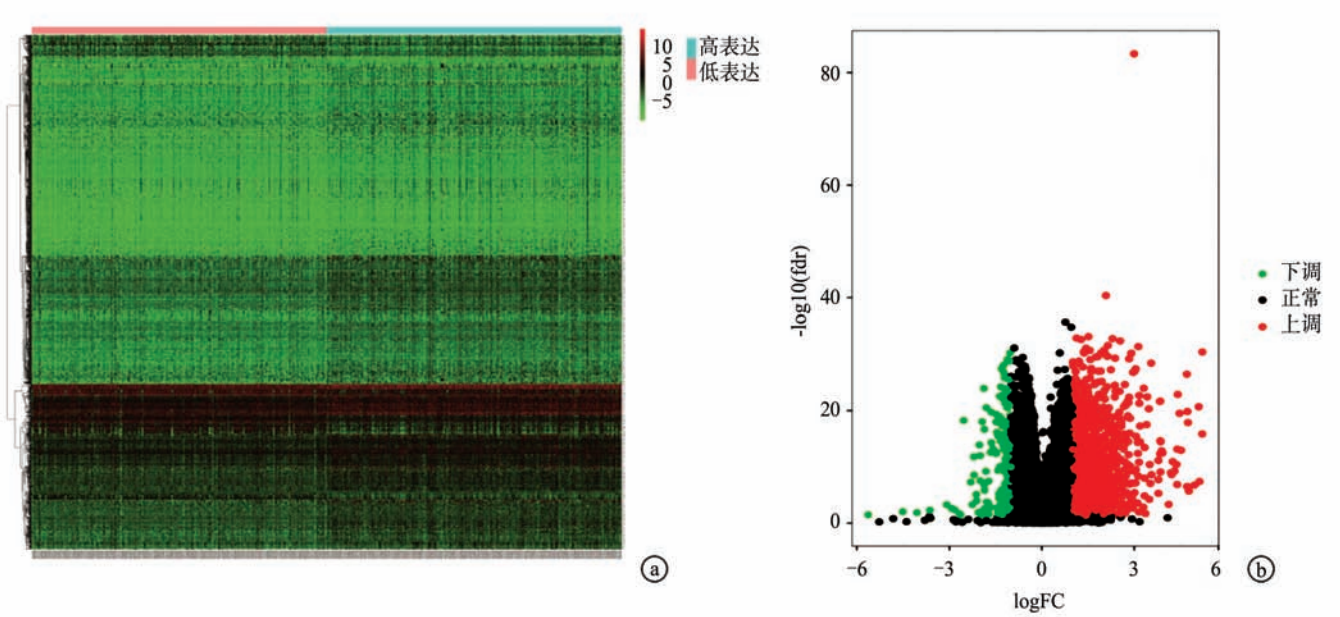
2.6 ADAMTS14 在 ccRCC 中的潜在作用机制

基于错误发现率小于 0.05 且 logFC 绝对值大于 1(变化倍数为 2 倍)的条件,本研究从 ADAMTS14 高低表达中鉴定出了 1 230 个差异表达基因。图 4a、b 分别为差异表达基因的热图和火山图。GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析结果显示,这些差异表达基因富集在细胞外基质及其受体的相互作用、细胞因子及其受体的相互作用、PI3K-Akt 信号通路和 IL-17 信号通路等已知的癌症相关生物学过程和通路中(图 5)。



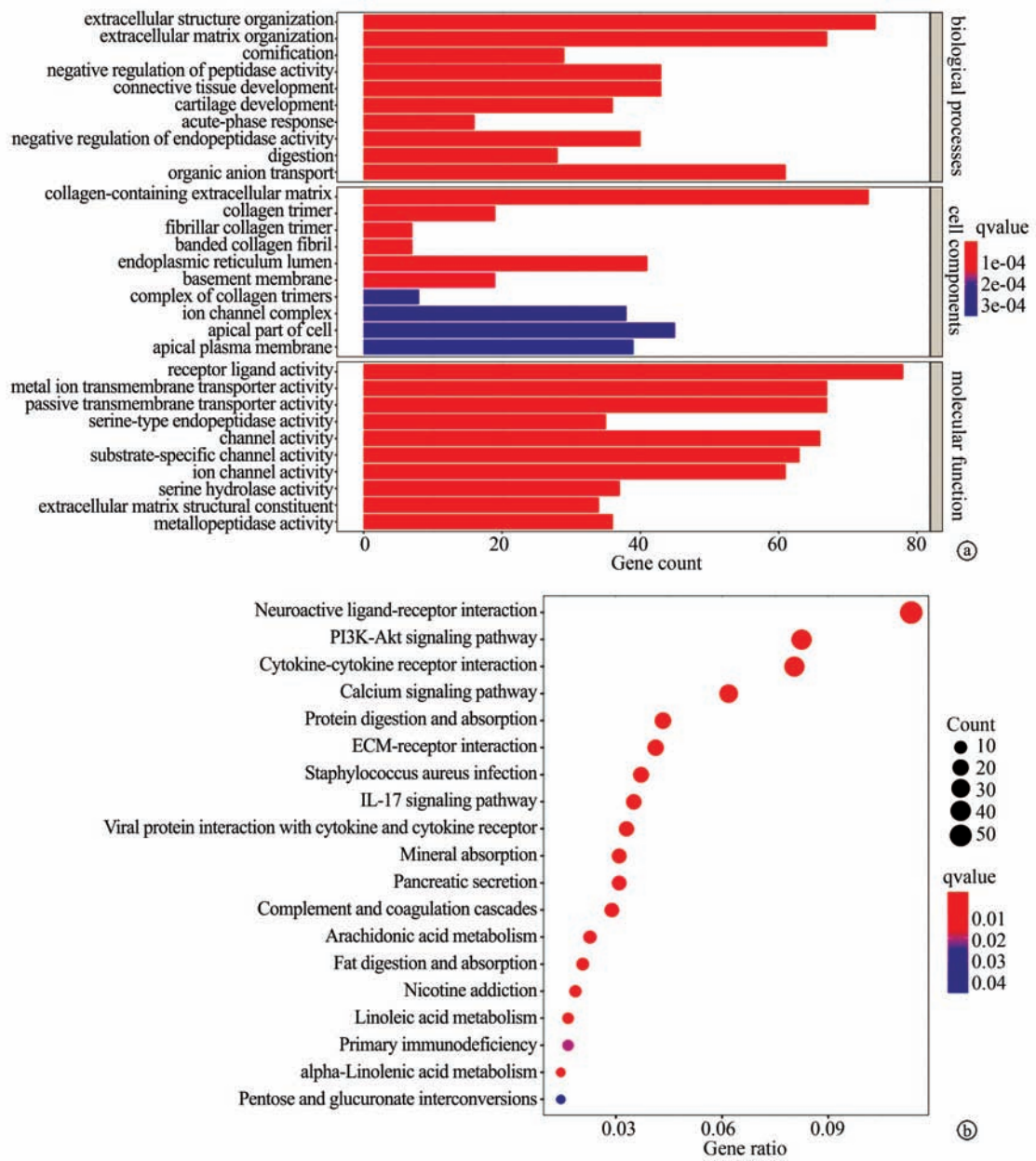
a~b:ADAMTS14 表达对患者总体生存率的影响(TCGA 数据库,Kaplan-Meier Plotter 数据库);c~d:ADAMTS14 表达对患者总体生存率和无病生存率的影响(GEPIA 数据库)

图 3 ADAMTS14 高表达与 ccRCC 患者的不良预后有关



a:热图;b:火山图

图 4 ADAMTS14 高低表达组之间的差异表达基因



a:GO 功能注释;b:KEGG 通路富集分析

图 5 差异表达基因的 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析

3 讨论

ccRCC 是高度异质性的泌尿系恶性肿瘤,其发生发展的生物学机制目前尚不完全清楚。靶向治疗是晚期 ccRCC 患者的主要治疗方式,但研究表明仅有 20% ~40% 的患者从中获益,多数高危患者的预后仍较差。探索新型生物标记物及其潜在的作用机制,对于理解 ccRCC 的发病机制以及改善患者预后有重要意义。因此,本研究基于生物信息学探索 ADAMTS14 作为 ccRCC 潜在治疗靶点的可能性。

本研究结果显示,ADAMTS14 在多种人类恶性肿瘤中高表达,其在 ccRCC 组织中也呈上调趋势;临床病理相关性分析显示,随着 ADAMTS14 表达的升高,ccRCC 患者的组织学分级、临床分期、TNM 分期越高;生存分析显示,ADAMTS14 高表达与患者较低的总体生存率和无病生存率相关;单变量和多变量 *Cox* 分析结果显示,ADAMTS14 高表达是 ccRCC 患者总体生存率较低的独立预后因素。基于以上结果,本研究推测,ADAMTS14 可能是 ccRCC 的潜在促癌因子,有望成为 ccRCC 的潜在预后生物标记物。

为了探索 ADAMTS14 在 ccRCC 中的潜在作用机制,本研究获取了 ADAMTS14 高低表达组之间的差异表达基因,对其进行功能分析发现,这些差异表达基因富集在经典的肿瘤信号通路,如细胞外基质及其受体

的相互作用、细胞因子及其受体的相互作用、PI3K-Akt 信号通路和 IL-17 信号通路,而这些信号通路被证实在癌症中具有关键的调节作用。细胞外基质由结构和功能复杂的大分子混合物组成,在组织器官的形态发生以及组织细胞的结构和功能维持上发挥着重要作用。细胞外基质及其受体相互作用,从而可实现对细胞活动的直接或间接控制,如黏附、迁移、分化、增殖及凋亡。有研究证实,细胞外基质及其受体相互作用的失调与多种癌症的进展有关[19]。细胞因子及其受体的相互作用在先天性免疫和抗肿瘤免疫过程中发挥着重要作用,细胞因子的信号转导被证实在肿瘤进程中扮演重要角色[20]。PI3K-Akt 信号通路是经典的肿瘤信号相关通路,其可被多种类型的细胞损伤激活,进一步调节基本的细胞功能,如转录、翻译、增殖、生长和存活[21]。由于 PI3K-Akt 信号通路在癌症发生发展中的作用,靶向该信号通路的药物研发也引起了人们的关注。正常生理状态下,IL-17 信号通路主要在保护宿主免受细胞外病原体侵害等方面发挥作用;病理状态下,IL-17 信号通路的异常激活与肿瘤免疫密切相关,具体表现为:IL-17是 Th17 衍生的细胞因子,可以通过直接促进转化细胞特性和邻近基质细胞活性来影响肿瘤微环境;此外,IL-17 还可通过调节骨髓细胞和 T 细胞的活性参与免疫系统的调节[22]。结合本研究以上结果和相关文献,推测 ADAMTS14 可能通过 IL-17 信号通路参与 ccRCC 的进程。

综上所述,ADAMTS14 具有作为 ccRCC 预后生物标记物和治疗靶点的潜力,ADAMTS14 潜在调控信号通路是理解 ccRCC 发病机理的突破点。但本研究也存在局限性,缺乏 ccRCC 中 ADAMTS14 蛋白水平的证据,且 ADAMTS14 影响 ccRCC 患者预后的确切机制尚未完全阐明,有待进一步研究以验证该结论。

[参考文献]

[1] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.

[2] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.

[3] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v58-v68. doi: 10.1093/annonc/mdw328.

[4] Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, et al. Resistance to systemic therapies in clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and management strategies[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(7): 1355-1364. doi: 10.1158/1535-7163. MCT-17-1299.

[5] Gulati S, Martinez P, Joshi T, et al. Systematic evaluation of the prognostic impact and intratumour heterogeneity of clear cell renal cell carcinoma biomarkers[J]. Eur Urol, 2014, 66(5): 936-948. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.053.

[6] Dupont L, Ehx G, Chantry M, et al. Spontaneous atopic dermatitis due to immune dysregulation in mice lacking Adamts 2 and 14[J]. Matrix Biol, 2018, 70: 140-157. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.002.

[7] Wang G, Muhl L, Padberg Y, et al. Specific fibroblast subpopulations and neuronal structures provide local sources of Vegfc-processing components during zebrafish lymphangiogenesis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2724. doi: 10.1038/s41467-020-16552-7.

[8] Lin YM, Lin CW, Lu JW. Decreased cytoplasmic expression of ADAMTS14 is correlated with reduced survival rates in oral squamous cell carcinoma patients[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(2): 122. doi: 10.3390/diagnostics10020122.

[9] Su SC, Hsieh MJ, Liu YF, et al. ADAMTS14 gene polymorphism and environmental risk in the development of oral cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159585. doi: 10.1371/journal.pone.0159585.

[10] Sheu MJ, Hsieh MJ, Chou YE, et al. Effects of ADAMTS14 genetic polymorphism and cigarette smoking on the clinicopathologic development of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172506. doi: 10.1371/journal.pone.0172506.

[11] Song C, Li D, Liu H, et al. The competing endogenous circular RNA ADAMTS14 suppressed hepatocellular carcinoma progression through regulating microRNA-572/regulator of calcineurin 1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2460-2470. doi: 10.1002/jcp.26764.

[12] Li T, Fan J, Wang B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): e108-e110. doi: 10.1158/0008-5472. CAN-17-0307.

[13] Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. Review The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1A): A68-A77. doi: 10.5114/wo.2014.47136.

[14] Zhang J, Bajari R, Andric D, et al. The international cancer genome consortium data portal[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(4): 367-369. doi: 10.1038/s41587-019-0055-9.

[15] Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W98-W102. doi: 10.1093/nar/gkx247.

[16] Nagy Á, Munkácsy G, Győrffy B. Pancancer survival analysis of cancer hallmark genes[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6047. doi: 10.1038/s41598-021-84787-5.

[17] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47. doi: 10.1093/nar/gkv007.

[18] Yu G, Wang LG, Han Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287. doi: 10.1089/omi.2011.0118.

[19] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2782-2790. doi: 10.1002/jcb.27681.

[20] Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(1): 11-22. doi: 10.1038/nrc1252.

[21] Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(2): 74-88. doi: 10.1038/s41568-019-0216-7.

[22] Chang SH. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(7): 549-559. doi: 10.1007/s12272-019-01146-9.

(编辑:贺绍梅)