doi:10.11659/jjssx.06E019095

·临床研究·

ART3 在口腔鳞癌组织中的表达及对患者预后的影响

钟 涛[1],李方杰[1],王 晴[1],皮会丰[2],张 胜[1] (1.中南大学湘雅二医院口腔医学中心,湖南 长沙 410011;2.陆军军医大学军事预防医学系军队劳动卫生学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究 ART3 在口腔鳞癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 选取中南大学湘雅二医院口腔医学中心收治的 50 例口腔鳞癌患者的口腔鳞癌组织及癌旁组织标本,对其进行石蜡包埋,预切片染色。采用免疫组织化学方法检测 ART3 蛋白的表达,分析其在口腔鳞癌组织中的表达与各临床病理学参数的关系。**结果** 相比于正常的口腔黏膜及异常增生的口腔黏膜,ART3 在口腔鳞癌(OSCC)肿瘤细胞中表达呈强阳性。Kaplan-Meier 生存曲线显示,ART3 表达阳性的患者生存率较低($P<0.01$)。多变量 Cox 回归分析显示,ART3 表达阳性是口腔鳞癌预后的独立危险因素($P=0.003$)。ART3 表达与淋巴结转移直接关联($P<0.001$),而与 OSCC 肿瘤分级无直接关联。**结论** 检测 ART3 蛋白的表达对口腔鳞癌诊断具有重要意义,并可有效地预测其转移与预后。

[关键词] 口腔鳞癌;ART3;侵袭;迁移;总体生存率;淋巴转移
[中图分类号] R739.85 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-06-16

Effect of ART3 expression on prognosis of oral squamous cell carcinoma

ZHONG Tao[1], LI Fang-jie[1], WANG Qing[1], PI Hui-feng[2], ZHANG Sheng[1] (1. Stomatology Center, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha Hunan 410011, China; 2. Department of Occupational Health, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of ART3 in oral squamous cell carcinoma and to analyze its clinical significance. **Methods** Paraffin-embedded sections of 50 patients with primary OSCC were collected in the stomatology center of second Xiangya hospital of central south university. The expression of ART3 in oral squamous cell carcinoma was detected by immunohistochemical staining, and the relationship between ART3 expression and clinicopathological parameters was analyzed. **Results** ART3 immunoreactivity was fairly weak in normal mucosa and dysplastic mucosa, whereas ART3 expression was strongly positive in OSCC tumor cells. The Kaplan-Meier survival curves showed that patients with positive expression of ART3 had a significantly lower 5-year overall survival rate($P<0.01$). The multivariate Cox regression analysis revealed that postive expression of ART3 was an independent factor for prognosis ($P=0.003$). The expression of ART3 was directly related with lymph node metastasis($P<0.001$). While no differences was found among the different grades or T categories of OSCC. **Conclusion** The expression of ART3 has significance in diagnosis of OSCC, which can be predictable factor for the metastasis and prognosis of OSCC patients.

Keywords: oral squamous cell carcinoma; ART3; invasion; migration; overall survival; lymphatic metastasis

口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)的发生发展是一个多步骤多因素协同作用的复杂过程,一般演变过程为:正常的口腔黏膜上皮→上皮的异常或者非典型增生→原位癌→侵袭癌→淋巴结转移→远处转移→机体死亡[1]。随着分子生物学和细胞生物学技术的不断发展,口腔鳞癌的诊断和治疗方法也在不断进步,但近 30 年来口腔鳞癌患者的生存率并未明显提高[2]。其原因在于口腔鳞癌远处转移、局部区域复发以及针对现阶段化疗方案的耐药性[3]。对于癌症发生发展的潜在分子机制的认识是探索有效治疗方案的基础,探究新的口腔鳞癌转移机制并及时干预对提高口腔鳞癌疗效和患者综合生存率具有非常重要的意义。

单-ADP-核糖基转移酶 3(mono-ADP-ribosyltransferase 3,ART3)催化单-ADP-核糖基化反应是一种重要的蛋白质翻译后修饰[4]。ART3 通过将尼克酰胺嘌呤二磷酸腺苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD+)的 ADP-核糖基团转移至靶蛋白特定的氨基酸残基上,并释放烟酰胺分子,导致蛋白质功能的改变,参与 DNA 修复、细胞分化与细胞周期的推进等[5-6]。有研究表明,ART3 在乳腺癌组织中较癌周组织的表达水平显著升高,ART3 高表达与肿瘤侵袭转移及患者的预后密切相关[4]。同时,体外干扰 ART3 表达可

[基金项目] 国家自然科学基金(81402502,81802716)
[通信作者] 张 胜,E-mail:drzhangsheng@csu.edu.cn

显著抑制黑色素瘤细胞增殖与迁移,因此也可以推测ART3 具有原癌基因的特性[7]。近年来对单-ADP-核糖基化的研究逐渐深入,然而对 ART3 在生理及病理过程的生物学作用仍未达成一致,尤其是口腔鳞癌侵袭、转移作用的机制未见相关报道。本研究分析口腔鳞癌组织 ART3 的表达和临床病理参数与患者预后的相关性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取湘雅二医院口腔医学中心 2010 年 6 月至 2011 年4 月收治的口腔鳞癌患者50 例,其中男37 例,女 13 例。随访时间为 5 年。入选患者术前检查无远处转移,未进行任何抗肿瘤治疗,包括放疗、化疗等辅助治疗手段,且记录有完整的临床病理及随访资料,包括年龄、性别、TNM 分期、浸润方式、浸润深度、复发和转移(表 1)。本研究人类组织标本收集及处理均经湘雅二医院伦理委员会批准,按照赫尔辛基宣言及 NIH 关于人类组织标本的使用条例进行相关的实验操作,患者均签署知情同意书。

表 1 患者临床病理特征与 ART3 表达的关系(例)

临床病理特征		*n*	ART3 阴性	表达阳性	*P*
性别	男	37	17	20	0.638
	女	13	3	10	
年龄	<60 岁	32	11	21	0.941
	≥60 岁	18	6	12	
吸烟	是	41	11	30	0.296
	否	9	4	5	
饮酒	是	21	8	13	0.990
	否	29	11	18	
肿瘤分级	3~4	20	8	12	0.641
	1~2	30	14	16	
临床分期	Ⅲ~Ⅳ	17	5	12	0.037
	Ⅰ~Ⅱ	33	20	13	
颈淋巴转移	+	17	3	14	0.001
	-	33	22	11	
组织学类型	低分化	4	1	3	0.692
	高中分化	46	16	30	

1.2 免疫组织化学方法

将口腔鳞癌组织及癌旁组织进行 5 μm 连续切片,梯度酒精脱蜡至水,高压抗原修复,血清封闭,滴加稀释(1∶10)的 ART3 一抗(Abcam,ab66038),4 ℃过夜,PBS 冲洗,滴加生物素标记二抗后,室温孵育 30 min,PBS 冲洗,DAB 显色后,苏木精复染,脱水,封片。阴性对照采用 PBS 代替一抗[8]。两人双盲阅片,随机选取 5 个视野观察(×400),根据染色强度计分及阳性细胞百分比计分对染色结果进行半定量分析,结果取平均值。ART3 以细胞膜或细胞质染成棕黄色为阳性细胞。染色强度(A)分为:0(无染色),1(淡黄色),2(黄色),3(棕黄色)。阳性细胞的比例(B)评分:1(0~10%),2(10%~50%),3(50%~100%)。最后评分为:A×B,0~3 分记为阴性,4 分及以上记为阳性[9]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,采用 χ^2 检验分析 ART3 表达与临床病理学参数的关系;运用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归模型进行生存和预后因素的分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ART3 在不同组织中的蛋白表达

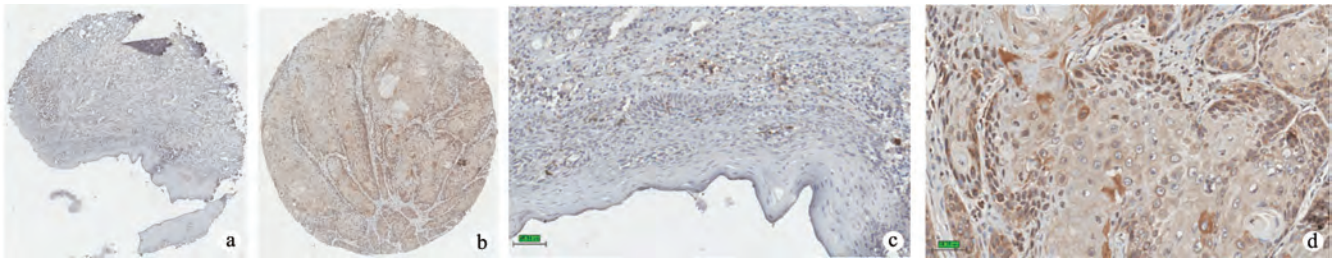
本研究使用免疫组织化学染色检测了 50 个口腔鳞状细胞癌组织样品中 ART3 的表达,并将其与成对的正常黏膜样品进行比较,结果表明 ART3 表达在正常黏膜中相当弱,而在肿瘤组织中呈强阳性(图 1)。通过定量分析发现,ART3 在口腔鳞癌中的表达较其在正常口腔黏膜及口腔黏膜非典型增生的组织中表达呈强阳性($P<0.05$,$P<0.001$),见图 2。

2.2 ART3 表达与口腔鳞癌患者预后的关系

基于 50 例 OSCC 患者的随访数据,本研究分析了 ART3 表达是否影响患者总体生存率(overall survival,OS)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,ART3 表达强阳性的患者 5 年生存率显著下降($P<0.01$),见图 3。此外,多变量 Cox 回归分析显示,ART3 表达是 OS 低的独立危险因素($P=0.003$),见表 2。本研究还发现,ART3 表达与临床病理特征之间存在相关性,进一步分析表明 ART3 表达与淋巴结转移相关性较大($P<0.001$),见表 2。

表 2 多变量 Cox 比例风险模型对 OSCC 患者生存因子的统计分析

变量	*RR*	95% *CI*	*P*
ART3 表达(阳性/阴性)	2.472	1.367~4.469	0.003
性别(男/女)	1.017	0.512~2.020	0.438
年龄(<60 岁/≥60 岁)	1.008	0.983~1.033	0.941
吸烟(是/否)	0.790	0.378~1.650	0.296
饮酒(是/否)	0.910	0.422~1.962	0.990
肿瘤分级(3~4/1~2)	1.005	0.525~1.791	0.641
颈淋巴转移(+/-)	1.676	1.230~2.282	0.001
临床分期(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	1.433	1.034~1.986	0.037
组织学类型(低分化/高中分化)	1.312	0.986~1.744	0.062



a:人类组织芯片正常口腔黏膜(×4);b:人类组织芯片口腔鳞癌(×4);c:人类组织芯片正常口腔黏膜(×20);d:人类组织芯片口腔鳞癌(×20)

图 1 ART3 在不同组织中的蛋白表达

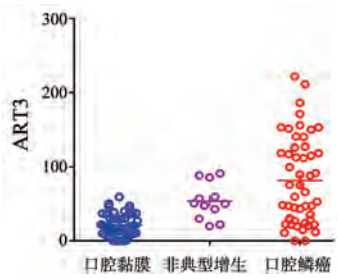


图 2 定量分析 ART3 在不同组织中的表达

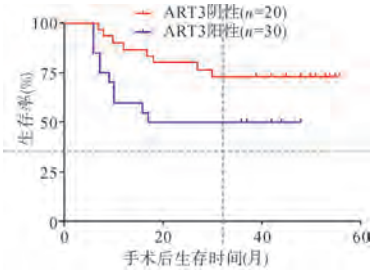
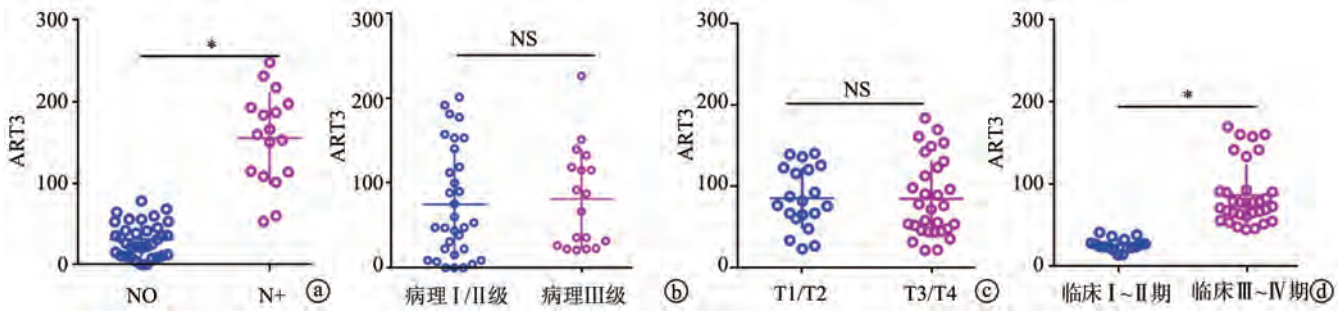


图 3 Kaplan-Meier 分析 ART3 表达与口腔鳞癌患者预后

2.3 ART3 与 OSCC 进展的相关性

为了进一步探讨 ART3 是否与 OSCC 进展相关,本研究比较了不同分化程度 OSCC 中 ART3 的表达、不同 T 分期及淋巴结转移中 ART3 的表达,结果显示,ART3 在不同病理分级及不同 T 分期的 OSCC 中的表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),但是在有淋巴结转移的 OSCC 中,ART3 的表达较无淋巴结转移的患者高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。



a:ART3 在有无淋巴结转移的 OSCC 患者中的表达;b:ART3 在病理Ⅰ/Ⅱ级及Ⅲ级 OSCC 患者中的表达;c:ART3 在 T1/T2 期及 T3/T4 期 OSCC 患者中的表达;d:ART3 在临床Ⅰ~Ⅱ期及Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者中的表达 *:$P<0.05$;NS:$P>0.05$

图 4 定量分析 ART3 与 OSCC 进展的相关性

3 讨论

OSCC 是全球第六大常见的癌症,2018 年全世界 OCSS 的发病人数大约 35.4 万,因 OSCC 死亡的人数约 17.7 万[8]。随着分子生物学和细胞生物学技术的不断发展,针对 OSCC 的诊断和治疗方法也在不断进步,但近 30 年来 OSCC 患者的生存率并未明显提高[10-12]。其原因在于 OSCC 远处转移、局部区域复发以及针对现阶段化疗方案的耐药性[13-17]。Zhang 等[13]报道 T3/T4 期口腔鳞癌患者比 T1/T2 期口腔鳞癌患者的 1~3 年无瘤生存率下降 57.7%,T 分期是口腔鳞癌预后的独立危险因素。这些临床病理学参数与预后的密切关系已经得到广泛证实,而临床医师希望通过术前标本检测某些标志物的表达水平,辅助判断疾病预后,以期指导临床实践。

ART3 了参与细胞代谢的多种途径,对生物能量供应、细胞增殖、基因表达调控等均有重要影响[18]。肿瘤中异常高表达的 ART3 可通过多个信号通路激活下游靶基因的表达,从而促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭[4,19]。最近的乳腺癌相关报道中发现 ART3 在乳腺癌组织中的表达水平较癌周组织的表达水平显著升高,提示 ART3 高表达与肿瘤侵袭转移及患者的预后密切相关[4]。本研究流式细胞术检测结果显示,过表达 ART3 的乳腺癌细胞凋亡率明显低于未转染组细

胞,表明 ART3 可能具有抑制细胞凋亡的作用。本研究免疫组化结果显示,ART3 在肿瘤组织中的表达显著高于正常口腔黏膜及口腔黏膜非典型增生的组织,即相对于正常的口腔黏膜、口腔黏膜非典型增生而言,ART3 在口腔鳞癌组织中表达量最高,提示 ART3 在患者的正常癌旁组织以及口腔鳞癌组织中存在差异性表达,为治疗口腔鳞癌寻找到了新的潜在生物标记物,提供了口腔鳞癌诊断和治疗的新方向。进一步 χ^2 检验分析发现,在肿瘤组织中 ART3 高表达均与 TNM 分期、淋巴结转移呈正相关,故推测 ART3 有促进肿瘤进展的作用,可能影响 OSCC 患者的预后。

影响 OSCC 预后的因素包括病理学亚型、TNM 分期、淋巴结侵犯等,通常认为组织学分级及临床分期是影响 OSCC 预后的关键因素。本研究进一步分析不同临床病理因素中 ART3 高表达与 ART3 低表达的 OSCC 预后是否存在统计学差异,Kaplan-Meier 法分析证实:进展期肿瘤(TNM Ⅲ/Ⅳ期)、T3/T4 分期,肿瘤细胞 CD73 高表达组 OSCC 中 ART3 显著低于 CD73 低表达组;然而组织学分级上低分化与高中分化 OSCC 患者中 ART3 的表达虽然没有统计学差异,但在有淋巴转移的 OSCC 中其表达差异有统计学意义,提示 ART3 的表达与 OSCC 患者的肿瘤临床分期存在一定相关性,参与了 OSCC 的发生、发展。

淋巴结转移和淋巴结外扩展(extra-lymph node expansion,ENE)是口腔鳞癌预后的独立危险因素。有文献报道,淋巴结转移阳性患者较阴性患者 5 年生存率下降 24.6% ~36.5%,而淋巴结转移阳性患者中 ENE(+)患者较 ENE(-)患者 5 年生存率下降 55.9%[14-17]。为进一步探究 ART3 表达和临床病理学参数与 OSCC 患者预后的关系,本研究运用 Kaplan-Meier 生存分析法,结果显示 ART3 高表达与患者总体生存率显著相关。这与人类乳腺癌的研究结果相符,即 ART3 上调与患者生存率降低显著相关[4]。最后,运用 Cox 回归模型分析影响OSCC预后的因素,发现出现淋巴结转移的患者或患者癌组织中 ART3 表达越高,患者总体生存率越低。其他研究也发现了 ART3 高表达与 OSCC 患者生存率降低显著相关[4]。本研究结果与上述研究结果相符,提示 OSCC 患者出现淋巴结转移且 ART3 高表达,可作为评估 OSCC 预后不良的重要指标。

本研究的局限性在于只检测了 OSCC 肿瘤组织中 ART3 的表达,但 OSCC 肿瘤间质中 ART3 分子的表达没有精确定位;TMA 的组织量有限,IHC 分析结果仅仅反应所选择区域的肿瘤特征,并不能完全说明整个肿瘤的病理特征。

综上所述,本研究发现 ART3 在 OSCC 组织中广泛呈阳性表达,ART3 阳性率越高,该患者预后就越差,且 ART3 的高表达与 TNM 分期、淋巴结转移呈显著正相关。肿瘤组织中 ART3 高表达可能是 OSCC 患者生存率和无病生存率降低的独立影响因素,但其具体的促瘤机制还需进一步研究。

[参考文献]

[1] Nilsen ML, Johnson JT. Potential for low-value palliative care of patients with recurrent head and neck cancer[J]. Lancet Oncol,2017,18(5):e284 - e289. doi:10.1016/S1470 - 2045(17)30260 - 7.

[2] Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review[J]. Lancet Oncol,2019,20(6):e313 - e326. doi:10.1016/ S1470 - 2045(19)30177 - 9.

[3] Adkins D, Mehan P, Ley J, et al. Oppelt,pazopanib plus cetuximab in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, phase 1b and expansion study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(8):1082 - 1093. doi:10.1016/S1470 - 2045(18)30350 - 4.

[4] Tan L, Song X, Sun X, et al. ART3 regulates triple-negative breast cancer cell function via activation of Akt and ERK pathways[J]. Oncotarget,2016,7(29):46589 - 46602. doi:10.18632/oncotarget.10306.

[5] Corda D,Girolamo M Di. Functional aspects of protein mono-ADP-ribosylation[J]. EMBO J,2003,22(9):1953 - 1958. doi:10.1093/emboj/cdg209.

[6] Van Tassell BW, Lipinski MJ, Appleton D, et al. Rationale and design of the virginia commonwealth university-anakinra remodeling trial-3 (VCU-ART3): a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study[J]. Clin Cardiol,2018,41(8):1004 - 1008. doi:10.1002/clc.22988.

[7] He J, Li Y, Wang Y, et al. Targeted silencing of the ADP-ribosyltransferase 3 gene inhibits the migration ability of melanoma cells[J]. Oncol Lett,2018,15(5):7053 - 7059. doi:10.3892/ol.2018.8252.

[8] Fan T, Pi H, Li M, et al. Inhibiting MT2-TFE3-dependent autophagy enhances melatonin-induced apoptosis in tongue squamous cell carcinoma[J]. J Pineal Res,2018,64(2):1 - 18. doi:10.1111/jpi.12457.

[9] Fan TF, Deng WW, Bu LL, et al. B7-H3 regulates migration and invasion in salivary gland adenoid cystic carcinoma via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res,2017,9(3):1369 - 1380.

[10] Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, et al. EMT,cell plasticity and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev,2016,35(4):645 - 654. doi:10.1007/s10555 - 016 - 9648 - 7.

[11] Nomura H, Uzawa K, Yamano Y, et al. Overexpression and altered subcellular localization of autophagy-related 16-like 1 in human oral squamous-cell carcinoma: correlation with lymphovascular invasion and lymph-node metastasis[J]. Hum Pathol,2009,40(1):83 - 91. doi:10.1016/j.humpath.2008.06.018.

[12] Ren ZH, Gong ZJ, Wu HJ. Unit resection of buccal squamous cell carcinoma: description of a new surgical technique[J]. Oncotarget, 2016,8(32):52420 - 52431. doi:10.18632/oncotarget.14191.

[13] Zhang L, Jing D, Wang L, et al. Unique photochemo-immuno-nanoplatform against orthotopic xenograft oral cancer and metastatic syngeneic breast cancer[J]. Nano Lett,2018,18(11):7092 - 7103. doi:10.1021/acs.nanolett.8b03096.

doi:10.11659/jjssx.07E019137

·临床研究·

经四脑室底切除桥脑海绵状血管瘤临床疗效分析

王 杰,刘雪娇,晁晓峰,张德云,石 林,张吉论,梁 君 (徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 分析桥脑海绵状血管瘤的病史、手术疗效及预后,探讨最佳手术入路,减少并发症。**方法** 回顾性分析徐州医科大学附属医院神经外科2014年1月至2018年8月收治的9例桥脑海绵状血管瘤患者的病例特点及手术效果。**结果** 9例患者病灶根据病变部位选择正确的手术入路全切除,术后4例神经功能改善,术后5例患者新增一过性神经功能障碍,其中眼震、视物模糊等眼球运动障碍2例,吞咽困难1例,面瘫2例。术后1个月mRS评分与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后6个月mRS评分与术前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 枕下后正中经四脑室底入路可以有效地切除桥脑海绵状血管瘤,患者术后症状改善明显,预后良好,生活质量提高。

[关键词] 桥脑;海绵状血管瘤;显微外科手术;预后

[中图分类号] R732.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-07-23

Curative efficacy of pontine cavernous hemangioma by trans-forth ventricle approach

WANG Jie, LIU Xue-jiao, CHAO Xiao-feng, ZHANG De-yun, SHI Lin, ZHANG Ji-lun, LIANG Jun (Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To explore the best surgical approach for pontine cavernous hemangioma by investigating the natural history, surgical efficacy and prognosis, and to reduce the complication rate. **Methods** The characteristics and surgical results of 9 patients with pontine cavernous hemangioma in neurosurgery department of affiliated hospital of Xuzhou medical university from January 2014 to August 2018 were retrospectively analyzed. **Results** Lesions were completely removed in 9 patients, and neurological function was improved in 4 cases after operation, 5 patients had temporary neurological dysfunction, including 2 cases of eye movement disorders such as nystagmus and blurred vision, 1 case of dysphagia and 2 cases of facial paralysis. Statistical analysis showed that there was no statistical significance in mRS score one month after surgery compared with that before surgery ($P>0.05$). The mRS score at 6 months after operation was statistically significant compared with that before operation ($P<0.05$). **Conclusion** Trans-forth ventricle approach can effectively remove the potine cavernous hemangioma, significantly improved the postoperative symptoms, with good prognosis and high quality of life.

Keywords: pons; cavernous hemangioma; microsurgery; prognosis

常见的脑干病变包括海绵状血管瘤、胶质瘤和成血管细胞瘤,在这些病变中,海绵状血管瘤的发生率最高[1]。在一般人群中,海绵状血管瘤的患病率接近0.5%,其中10%~35%的海绵状血管瘤位于脑干,脑干海绵状血管瘤又多见于桥脑[2]。脑干海绵状血管瘤是一种良性病变,常急性发病,可通过手术切除治

[基金项目] 国家自然科学基金(81772658)

[通信作者] 梁 君,E-mail: lj1971@126.com

[14] Saintigny P, William WN Jr, Foy JP, et al. Met receptor tyrosine kinase and chemoprevention of oral cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(3):250-257. doi:10.1093/jnci/djx186.

[15] Hartwell LH. Reply to Galvao-Moreira and da Cruz: Saliva biomarkers to complement the visualization-based oral cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(2): E111. doi: 10.1073/pnas.1618154114.

[16] Luo J, Bian L, Blevins MA, et al. Smad7 promotes healing of radiotherapy-induced oral mucositis without compromising oral cancer therapy in a xenograft mouse model[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 808-818. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1081.

[17] Chen YT, Chen HW, Wu CF, et al. Development of a multiplexed liquid chromatography multiple-reaction-monitoring mass spectrometry (LC-MRM/MS) method for evaluation of salivary proteins as oral cancer biomarkers[J]. Mol Cell Proteomics, 2017, 16(5):799-811. doi: 10.1074/mcp.M116.064758.

[18] Okada H, Tajima A, Shichiri K, et al. Genome-wide expression of azoospermia testes demonstrates a specific profile and implicates ART3 in genetic susceptibility[J]. PLoS Genet, 2008, 4(2): e26. doi:10.1371/journal.pgen.0040026.

[19] Janke H, Pastore F, Schumacher D, et al. Activating FLT3 mutants show distinct gain-of-function phenotypes in vitro and a characteristic signaling pathway profile associated with prognosis in acute myeloid leukemia[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e89560. doi:10.1371/journal.pone.0089560.

(编辑:贺绍梅)