doi:10.11659/jjssx.05E023092

·综 述·

CENPA表达与癌症的关系研究进展

王蓝天[1],张易青[2] (1.青海大学研究生院,青海 西宁 810000;2.青海大学附属医院病理科,青海 西宁 810000)

[摘 要] 异常的细胞分裂导致整个染色体不稳定是癌症发生的标志。染色体准确分离在细胞分裂中有着重要作用,而着丝粒则是染色体准确分离的关键。着丝粒蛋白A(CENPA)是一种着丝粒特异性组蛋白H3样变异基因,也是着丝粒蛋白家族中研究最广泛的因子,在多种癌症中过表达。CENPA过表达可能导致着丝粒异染色质沿染色体臂扩散,导致微管-动粒锚定缺陷,最终导致基因组不稳定。因此,探讨CENPA过表达与癌症进展的关系,对寻找新的靶向治疗方法有着重要意义。

[关键词] 着丝粒;着丝粒蛋白A;Holliday交叉识别蛋白;癌症;染色体不稳定
[中图分类号] R730 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-05-21

Research progress on the relationship between CENPA expression and cancer

WANG Lan-tian[1], ZHANG Yi-qing[2] (1. Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai 810000, China; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai 810000, China)

Abstract: The instability of the entire chromosome caused by abnormal cell division is a hallmark of cancer development. Accurate segregation of chromosomes plays a critical role in cell division, while the centromere is the key to accurate chromosome segregation. The centromere protein A (CENPA), as a centromere-specific histone H3-like variant gene and the most widely studied factor in the centromere protein family, is overexpressed in a variety of cancers. CENPA overexpression may lead to the proliferation of centromere heterochromatin along chromosomal arms, resulting in microtubule-kinetochore anchoring defects and ultimately genomic instability. Therefore, it is crucial to explore the relationship between CENPA overexpression and cancer progression for finding new targeted therapies.

Keywords: centromere; centromere proteinA; Holliday junction recognition protein; cancer; chromosome instability

生物体内,遗传物质的传递需要染色体在细胞分裂的过程中正确地分离,这一过程的失败会导致染色体不稳定(chromosome instability,CIN)。CIN是癌症发生的重要因素,而着丝粒是确保染色体正确分离的关键。目前已经被发现的着丝粒蛋白家族成员有着丝粒蛋白(centromere protein,CENP)A、B、C、D、E、F等[1],其中CENPA是组蛋白H3变体蛋白,在染色体分离、细胞分裂、细胞周期调控和肿瘤发生中发挥重要作用[2],其与癌症的关系也是目前研究的重点。

1 CENPA的结构与功能

CENPA先于硬皮病患者体内发现的自身抗体[3],是由位于染色体2p23的CENPA基因所编码的蛋白[4],其基因组DNA全长8 534 bp,因其与核小体组蛋白H3具有62%的同源性[5],因此CENPA又称组蛋白H3样核小体蛋白A[6]。

CENPA是唯一具有着丝粒特异性的组蛋白变体蛋白[3],在有丝分裂的过程中发挥着重要作用,其可以通过表观遗传学确定着丝粒在染色体上的位置,此外CENPA及其相关蛋白是细胞分裂完整性所必需的结构成分,因此,CENP的适当基因组定位是细胞周期中的关键事件[7]。CENPA过表达可导致非着丝粒区的错误定位、染色体分离、畸变和基因组不稳定[8],导致癌症的发生。Shrestha等[9]通过在DLD1细胞和异种移植小鼠模型中分析CENPA过表达导致CIN和非整倍体的分子机制,指出CENPA过表达导致其错误定位到非着丝粒区域,从而引起CIN表型以及具有核型异质性的非整倍体。在CENPA过表达细胞中的CIN表型是由于着丝粒体和动粒蛋白亚群的定位减少,从而导致动粒完整性缺陷和不稳定的动粒-微管附着;此外,CENPA过表达还会降低细胞黏附基因的表达。以上研究为CENPA过表达与具有核型异质性的非整倍体之间的分子联系提供了证据,且指出CENPA过表达可导致CIN和核膜破裂的微核发生率增加。因此,由CENPA过表达引起的染色体不稳定和非整倍体是许多癌症发生发展的重要原因之一,包括乳腺癌、肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)、肾癌、结直肠癌、卵巢癌等。

CENPA正确沉积在着丝粒上是确保着丝粒稳定的主要方法。CENPA的沉积受细胞周期的严格调节,在细胞退出有丝分裂后的G1期间,需要将染色质调整或维持在CENPA沉积的允许状态,从而使CENPA特

[通信作者] 张易青,E-mail: zhangyiqing_zyq@sina.com

定的组装因子与着丝粒相关联，使CENPA沉积[10]。Holliday交叉识别蛋白(Holliday junction recognition protein，HJURP)是CENPA特异性伴侣蛋白，也是着丝粒中CENPA沉积和维持的关键因素。HJURP定位于G1期中的着丝粒，能够在体外将CENPA核小体组装到质粒DNA上[11]。然而，CENPA过表达会导致CENPA核小体错误地插入基因组内的其他位点，引起CENPA在非着丝粒位点沉积，可能形成异位着丝粒[12]。

2 CENPA在肾癌中的研究进展

肾癌是一种起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤，根治性外科切除是其有效的治疗方法，但由于其特殊的解剖学位置，大多数患者发现时已是晚期，往往已经失去手术治疗机会。对于晚期患者，放疗或者化疗效果都不理想，因而预后特别差。Wang等[13]对透明细胞肾细胞癌的研究发现，与相邻正常组织相比，肿瘤组织中的CENPA表达水平显著升高；采用TCGA-KIRC队列进行功能富集分析，并进行蛋白印迹测定发现，CENPA过表达可以上调透明细胞肾细胞癌中β-CTNNB1和细胞周期蛋白CCND1的表达，还能观察到β-CTNNB1的核积累，可通过加速细胞周期和激活Wnt/β-catenin信号通路来促进透明细胞肾细胞癌增殖和转移。Wnt/β-catenin信号通路过度激活会引起细胞异常增殖和分化，导致肿瘤形成[14]。由此推断，CENPA可能是透明细胞肾细胞癌的潜在治疗靶点。Li等[15]通过免疫组织化学法确定了CENPA在乳头状肾细胞癌组织中显著高表达，其高表达与病理TNM分期和临床分期相关；同时，生存分析表明，CENPA过表达与不良预后密切相关，其可能通过调节B细胞和CD_8^+ T细胞的水平来影响乳头状肾细胞癌患者的预后。因此，CENPA是乳头状肾细胞癌的潜在预后生物标志物。

3 CENPA在结直肠癌中的研究进展

结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一，其发病率在全球癌症中居第3位，病死率居第2位[16]，且有年轻化的趋势。预计2030年全球结直肠癌新发例数将超过2 200 000例，死亡例数将达1 100 000例[17]。随着医疗技术的发展及社会经济水平的提高，人们对肿瘤的发生与发展也越来越重视。目前，对于结直肠癌的筛查主要依靠肿瘤血清标志物检查，但由于血清学检查结果易受标本采集及保存、药物浓度、生物学因素等多方面影响，且其特异性不高，因此难以用于肿瘤的早期诊断。结肠直癌患者在就医时往往已处于晚期，错过最佳的治疗时间，治疗效果差。尽管手术和辅助化疗可提高结直肠癌患者的生存率，但其早期转移率和术后复发率较高，患者总生存期仍较短[18]。

核转运蛋白α2(karyopherin α2，KPNA2)是一种癌基因，目前研究发现其在不同的肿瘤中均有上调[19]。癌症的本质是细胞异常的增殖，而癌细胞为满足能量需求，会改变代谢模式，以促进其增殖和生长。正常细胞通过有氧呼吸作用产生能量，在缺氧条件下通过糖酵解产生能量，而癌细胞即使在有氧条件下也通过糖酵解产生能量，这一过程称为葡萄糖代谢重编程[20]。KPNA2参与癌症的代谢重编程。Liang等[21]经过生物信息学分析表明，KPNA2在结肠癌细胞系中高表达，同时CENPA被证实是KPNA2的上游转录激活剂，其通过将GCN-5募集到KPNA2的启动子区域以诱导KPNA2活化，加速结肠癌细胞的生长和糖酵解，并促进结肠癌的发展。陆伟杰等[4]通过免疫组织化学法对结直肠癌组织及正常组织进行研究表明，c-myc与CENPA在癌组织中高表达，均与病理分级、淋巴结转移及TNM分期密切相关，c-myc作为Akt/mTOR、Wnt/β-catenin等多个信号通路的下游基因，与肿瘤的发生发展密切相关。许多转录因子在结直肠癌的发展中起着重要作用，如TEAD4可以通过促进WNK1的表达，激活Wnt/β-catenin等多个信号通路[22]，上调c-myc的表达，而c-myc又能通过多种途径进一步刺激自身表达上调，从而促进CENPA的表达上调，并使二者表达呈正相关[23]。但c-myc与CENPA间的相关调控机制，仍需要后续体内外研究进一步验证。

4 CENPA在乳腺癌中的研究进展

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，Rajput等[24]采用免疫组织化学法，评估了20份正常乳腺组织样本和63份癌组织样本中CENPA的表达，结果显示，与正常乳腺组织相比，CENPA在乳腺癌组织中高表达。Xu等[25]通过在GEO数据库中选择1 088例乳腺癌患者进行lnRNA分析，结果显示，多种lncRNA是乳腺癌进展的重要参与者，而MBNL1-AS1是乳腺癌中下调的lncRNA之一。Ding等[26]认为CENPA在乳腺癌的发展中起重要作用，主要通过ZFP36调节，ZFP36调节CENPA mRNA稳定性的能力受MBNL1-AS1的调控，而MBNL1-AS1被视为肿瘤抑制因子，可直接与ZFP36相互作用下调CENPA mRNA表达，从而降低CENPA mRNA的稳定性。MBNL1-AS1/ZFP36/CENPA轴可作为乳腺癌患者的治疗靶点。

化疗是乳腺癌的重要治疗手段，其通过破坏癌细胞DNA和参与有丝分裂的细胞内成分来防止癌细胞的分裂和增殖。CENPA可能参与双链DNA断裂的修复，CENPA水平升高可能会增加乳腺癌化疗的耐药性[27]。McGovern等[28]研究认为，CENPA仅对雌激素受体阳性乳腺癌患者的预后有影响，主要是因为雌激素

受体对CENPA具有调节作用,雌激素受体通过调节FOXM1的表达,进而影响CENPA的转录;其次,雌激素暴露会增加极光激酶A的表达,极光激酶A是磷酸化CENPA在有丝分裂时维持正常动粒功能所必需的;在未接受全身治疗或他莫昔芬治疗的雌激素受体阳性乳腺癌患者中,高水平的CENPA与患者5年生存率较低相关,且与Ki-67表达水平呈正相关,因此,CENPA可以作为雌激素受体阳性乳腺癌患者的重要预后标志物。

5 CENPA在卵巢癌中的研究进展

卵巢癌也是女性最常见的恶性肿瘤之一,全球每年约有313 000例新增病例和207 000例死亡病例[29],患者早期症状不明显,在确诊时患者往往已经发生转移,治疗效果较差。寻找早期诊断及预后标志物,对提高卵巢癌患者生存率具有重要意义[30]。HJURP在CENPA的正确沉积中至关重要,其在DNA修复和染色体正确分离中起重要的作用。HJURP的过表达与多种癌症的不良预后有关[31],并已被用作卵巢癌[32]、前列腺癌[33]等癌症的预后生物标志物。Zhang等[34]的研究表明,HJURP低表达通过CENPA途径引起线粒体损伤,导致卵巢癌细胞凋亡;HUJRP直接靶向CENPA,并通过CENPN促进卵巢癌进展。这为卵巢癌的诊断与治疗提供了新的线索。

成髓细胞瘤转录因子第2亚型(MYB proto-oncogene like 2,MYBL2)是一种转录因子,在细胞周期、存活和分化的调节中起重要作用。目前已在多种癌症中检测到MYBL2的高表达,表明其可驱动癌症发生和/或进展。Han等[35]对卵巢癌的研究发现,CENPA水平随着SKOVE细胞系中MYBL2的敲低而降低,这表明MYBL2与CENPA的表达呈正相关。MYBL2通过与CENPA的启动子区域结合,可以直接调控CENPA的表达,从而促进卵巢癌细胞增殖。MYBL2/CENPA信号通路在卵巢癌细胞系中的增殖作用,表明其可能是卵巢癌的潜在治疗靶点。

6 CENPA在肝癌中的研究进展

肝癌起病隐匿,早期症状不明显,患者确诊时往往已经是晚期。目前,现有的诊疗手段提高了肝癌的个体生存率,但是由于治疗选择有限,且肝癌对常规的放化疗不敏感,患者预后很差。因此,寻找肝癌患者新的治疗靶点尤为重要。以往的研究表明,CENPA在HCC组织中异常过表达,CENPA敲低可以阻断G1期,降低HCC细胞的增殖能力[36]。因此,CENPA过表达可能促进HCC进展。Li等[37]的研究发现,CENPA过表达与晚期组织学分级、血清HBsAg阳性、Ki-67高表达水平和p53阳性有关。Zhang等[38]的研究表明,CNEPA mRNA上调与HCC的总生存期和无病生存期呈负相关。

铁死亡是近年发现的一种新的细胞程序性死亡方式,参与多种疾病的病理过程[39-40]。肝是铁代谢的关键部位,铁死亡在HCC的发生及治疗中有着重要作用[41]。Yang等[42]研究表明通过COMMD10升高的铁死亡促进了HCC细胞的放疗敏感性。Liang等[43]通过对来自癌症基因组图谱和基因型组织表达中160个正常肝组织样本和374个HCC组织样本进行研究,推测沉默CENPA可以限制STMN1转录,促进癌细胞铁死亡,抑制HCC生长,因此认为CENPA/STMN1轴可能是HCC新的治疗靶点。

7 小结与展望

癌症的重要特征之一是细胞不受控制的分裂,而CENPA是染色体正确分离的关键。目前研究已经证明,CENPA的过表达与肿瘤的发生发展密切相关,但由于其机制尚不明确,因此,CENPA及其相关因子在癌症进展中的机制仍需要深入研究。

[参考文献]

[1] 张云波,陈聪旺. 着丝粒蛋白M在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 局解手术学杂志,2022,31(4):354-357. doi:10.11659/jjssx.10E021005.

[2] Liao J, Chen Z, Chang R, et al. CENPA functions as a transcriptional regulator to promote hepatocellular carcinoma progression via cooperating with YY1[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(16): 5218-5232. doi: 10.7150/ijbs.85656.

[3] Renaud-Pageot C, Quivy JP, Lochhead M, et al. CENP-A regulation and cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 907120. doi: 10.3389/fcell.2022.907120.

[4] 陆伟杰,高小姣. c-myc与CENPA在结直肠癌表达的相关性及其临床病理学价值[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1731-1740. doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.024.

[5] Sullivan KF, Hechenberger M, Masri K. Human CENP-A contains a histone H3 related histone fold domain that is required for targeting to the centromere[J]. J Cell Biol, 1994, 127(3): 581-592. doi: 10.1083/jcb.127.3.581.

[6] 杨业然,伏利兵,王焕民,等.CENPA表达与儿童神经母细胞瘤进展和化疗耐受的关系[J].标记免疫分析与临床,2020,27(5):823-828.doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.05.023.

[7] Saha AK, Contreras-Galindo R, Niknafs YS, et al. The role of the histone H3 variant CENPA in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2020, 295(25): 8537-8549. doi: 10.1074/jbc.RA119.010080.

[8] Mahlke MA, Nechemia-Arbely Y. Guarding the genome: CENP-A-chromatin in health and cancer[J]. Genes (Basel), 2020, 11(7): 810. doi: 10.3390/genes11070810.

[9] Shrestha RL, Rossi A, Wangsa D, et al. CENP-A overexpression promotes aneuploidy with karyotypic heterogeneity[J]. J Cell Biol, 2021, 220(4): e202007195. doi: 10.1083/jcb.202007195.

[10] Stellfox ME, Bailey AO, Foltz DR. Putting CENP-A in its place[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(3): 387-406. doi: 10.1007/s00018-012-1048-8.

[11] Bassett EA, DeNizio J, Barnhart-Dailey MC, et al. HJURP uses distinct CENP-A surfaces to recognize and to stabilize CENP-A/

histone H4 for centromere assembly[J]. Dev Cell,2012,22(4):749-762. doi:10.1016/j.devcel.2012.02.001.

[12] Stirpe A,Heun P. The ins and outs of CENP-A:chromatin dynamics of the centromere-specific histone[J]. Semin Cell Dev Biol,2023,135:24-34. doi:10.1016/j.semcdb.2022.04.003.

[13] Wang Q,Xu J,Xiong Z,et al. CENPA promotes clear cell renal cell carcinoma progression and metastasis via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. J Transl Med,2021,19(1):417. doi:10.1186/s12967-021-03087-8.

[14] 陈 苗,董 雪. Wnt/β-连环蛋白信号通路与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 山东医药,2022,62(28):101-104. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.28.024.

[15] Li J,Li Q,Yuan Y,et al. High CENPA expression in papillary renal cell carcinoma tissues is associated with poor prognosis[J]. BMC Urol,2022,22(1):157. doi:10.1186/s12894-022-01106-4.

[16] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN2020全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志,20211, 11(3):63-69. doi:10.12037/YXQY.2021.03-10.

[17] Arnold M,Sierra MS,Laversanne M,et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut,2017,66(4):683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912.

[18] 张 恒,孔 灿,宋 伟. IMPA2在结肠癌中的表达和预后价值分析[J]. 实用肿瘤杂志,2023,38(5):461-469. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.07.

[19] Sun Y,Li W,Li X,et al. Oncogenic role of karyopherin α2 (KPNA2) in human tumors:a pan-cancer analysis[J]. Comput Biol Med,2021,139:104955. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104955.

[20] 李 婷,郭维华. 糖酵解重编程在口腔鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2023,44(6):155-161. doi:10.12259/j.issn.2095-610X.S20230611.

[21] Liang YC,Su Q,Liu YJ,et al. Centromere protein A (CENPA) regulates metabolic reprogramming in the colon cancer cells by transcriptionally activating karyopherin subunit alpha 2 (KPNA2)[J]. Am J Pathol,2021,191(12):2117-2132. doi:10.1016/j.ajpath.2021.08.010.

[22] 钱治宇,辛向红,杨曦晨. 转录因子TEAD4调控WNK1表达介导Wnt/β-catenin信号通路促进结肠癌增殖和迁移[J]. 中国老年学杂志,2023,6(43):2720-2726. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.11.044.

[23] Lee CC,Ho KH,Huang TW,et al. A regulatory loop among CD276,miR-29c-3p,and Myc exists in cancer cells against natural killer cell cytotoxicity[J]. Life Sci,2021,277:119438. doi:10.1016/j.lfs.2021.119438.

[24] Rajput AB,Hu N,Varma S,et al. Immunohistochemical assessment of expression of centromere protein-A (CENPA) in human invasive breast cancer[J]. Cancers (Basel),2011,3(4):4212-4227. doi:10.3390/cancers3044212.

[25] Xu S,Kong D,Chen Q,et al. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer[J]. Mol Cancer,2017,16(1):129. doi:10.1186/s12943-017-0696-6.

[26] Ding Y,Li Y,Duan Y,et al. LncRNA MBNL1-AS1 represses proliferation and cancer stem-like properties of breast cancer through MBNL1-AS1/ZFP36/CENPA axis[J]. J Oncol,2022,2022:9999343. doi:10.1155/2022/9999343.

[27] Zeitlin SG,Baker NM,Chapados BR,et al. Double-strand DNA breaks recruit the centromeric histone CENP-A[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(37):15762-15767. doi:10.1073/pnas.0908233106.

[28] McGovern SL,Qi Y,Pusztai L,et al. Centromere protein-A,an essential centromere protein,is a prognostic marker for relapse in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res,2012,14(3):R72. doi:10.1186/bcr3181.

[29] Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al. Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[30] 徐 捷,林 梅,袁冬兰,等. ADAM9和p53在卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 泰州职业技术学院学报,2023,23(4):62-64. doi:10.3969/j.issn.1671-0142.2023.04.018.

[31] 拓庆银,党庆庆,李 震. Holliday交叉识别蛋白的肿瘤标志潜能研究[J]. 延安大学学报,2022,19(2):91-93. doi:10.19893/j.cnki.ydyxb.2021-0018.

[32] Dou Z,Qiu C,Zhang X,et al. HJURP promotes malignant progression and mediates sensitivity to cisplatin and WEE1-inhibitor in serous ovarian cancer[J]. Int J Biol Sci,2022,18(3):1188-1210. doi:10.7150/ijbs.65589.

[33] Lai W,Zhu W,Xiao C,et al. HJURP promotes proliferation in prostate cancer cells through increasing CDKN1A degradation via the GSK3β/JNK signaling pathway[J]. Cell Death Dis,2021,12(6):583. doi:10.1038/s41419-021-03870-x.

[34] Zhang Y,Zhang W,Sun L,et al. HJURP inhibits proliferation of ovarian cancer cells by regulating CENP-A/CENP-N[J]. Bull Cancer,2022,109(10):1007-1016. doi:10.1016/j.bulcan.2021.12.011.

[35] Han J,Xie R,Yang Y,et al. CENPA is one of the potential key genes associated with the proliferation and prognosis of ovarian cancer based on integrated bioinformatics analysis and regulated by MYBL2[J]. Transl Cancer Res,2021,10(9):4076-4086. doi:10.21037/tcr-21-175.

[36] 石慧娟,袁 博,孙荣青. 基于TCGA数据库分析CENPA在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 河南医学研究,2021,30(13):2310-2313. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2021.13.002.

[37] Li Y,Zhu Z,Zhang S,et al. ShRNA-targeted centromere protein A inhibits hepatocellular carcinoma growth[J]. PLoS One,2011,6(3):e17794. doi:10.1371/journal.pone.0017794.

[38] Zhang Y,Yang L,Shi J,et al. The oncogenic role of CENPA in hepatocellular carcinoma development:evidence from bioinformatic analysis[J]. Biomed Res Int,2020,2020:3040839. doi:10.1155/2020/3040839.

[39] 阳庆林,秦庆庆,王一坤,等. 铁死亡在骨肉瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2023(10):1245-1247doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2023.10.020.

[40] 张海燕,王 欣,李锦硕,等. 铁死亡与肿瘤及肿瘤耐药的研究进展[J]. 山西大同大学学报(自然科学版),2023,39(4):86-90. doi:10.3969/j.issn.1674-0874.2023.04.017.

[41] 张紫英,范 兴,李甜甜,等. 铁死亡在肝脏疾病中的作用与机制研究进展[J]. 传染病信息,2023,36(3):256-262.doi:10.3969/j.issn.1007-8134.2023.03.013.

[42] Yang M,Wu X,Hu J,et al. COMMD10 inhibits HIF1α/CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2022,76(5):1138-1150. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.009.

[43] Liang D,Luo L,Wang J,et al. CENPA-driven STMN1 transcription inhibits ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Transl Hepatol,2023,11(5):1118-1129. doi:10.14218/JCTH.2023.00034.

(编辑:贺绍梅)