

· 综述 ·

miRNA 在肿瘤糖代谢中的调节作用

李雪梅

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室,天津 300134

通信作者:李雪梅,Email:xmlixi@163.com

【摘要】 代谢重编程是肿瘤发生的重要特征,其中糖代谢异常在肿瘤的发生和转移中扮演了重要角色,而微小 RNA(micro RNA, miRNA)直接或间接参与肿瘤细胞糖代谢的调控。miRNAs 通过对糖代谢关键酶、信号通路以及转录因子的正向或负向调节,改变肿瘤细胞糖代谢过程,进而对肿瘤细胞的生物学特性产生影响。一些临床前期研究已经观察到基于 miRNA 靶向治疗的安全性和有效性。因此,对 miRNAs 在肿瘤糖代谢中的调控作用进行综述,可能为肿瘤发病机制的研究和治疗提供新的方向。

【关键词】 糖代谢;微小 RNA;肿瘤

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211025-10054

The regulatory role of miRNA in tumor glucose metabolism Li Xuemei. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Li Xuemei, Email:xmlixi@163.com

【Abstract】 Metabolic reprogramming is an important feature of tumorigenesis, and in this process abnormal glucose metabolism plays an important role in tumorigenesis and metastasis, while microRNA (miRNA) are involved in the regulation of glucose metabolism of tumor cells directly or indirectly. miRNAs change the process of glucose metabolism of tumor cells through positive or negative regulation of key enzymes, signal pathways and transcription factors of glucose metabolism, thus affecting the biological characteristics of tumor cells. Some preclinical studies have observed the safety and effectiveness of miRNA-based targeted therapy. A review of the regulatory role of miRNA in tumor glucose metabolism may provide new directions for the study of pathogenesis and treatment of tumor.

【Keywords】 Glucose metabolism; MicroRNA; Tumor

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211025-10054

肿瘤是一种由多种致癌因素参与的复杂疾病,是导致早死的重要原因。在世界范围内,肿瘤的防控形势依然十分严峻,2008—2018 年全球人口癌症死亡增长了 26.3%^[1]。因此,需要深入研究肿瘤的发病机制,寻找特异、灵敏的诊断标志物,发掘新的治疗靶点,积极改善肿瘤患者预后。

代谢重编程是肿瘤发生的重要特征,其中糖代谢异常是肿瘤细胞最突出的代谢改变,肿瘤细胞即使在有氧条件下依然主要通过糖酵解提供能量,并在乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)A 帮助下生成乳酸和少量 ATP,这种现象被称为瓦博格效应。糖酵解增加与肿瘤的侵袭性以及转移和预后有关。因此,在肿瘤临床治疗中靶向肿瘤糖代谢异

常的研究已经成为热点。

微小 RNA(microRNA, miRNA)是重要的表观遗传修饰物,参与了很多肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡乃至肿瘤耐药的调节。miRNAs 可以调节葡萄糖摄取、转运和胰岛素分泌,与 2 型糖尿病的发病机制密切相关^[2]。目前有关 miRNAs 与肿瘤糖代谢异常的关系尚不十分清楚,故本文对 miRNAs 在肿瘤糖代谢中对糖代谢酶、信号通路和转录因子的调控作用进行综述,以期对肿瘤发病机制的研究和治疗提供新的思路。

1 miRNAs 与肿瘤糖代谢酶

糖代谢为机体提供必要的能量和细胞所需的重要物质。虽然肿瘤细胞糖代谢过程与正常细胞

存在差异,但是参与肿瘤细胞糖代谢的酶与正常细胞基本相同,越来越多的研究表明,在肿瘤发生发展过程中,miRNAs 参与了肿瘤细胞糖代谢酶的调控^[3]。糖酵解主要限速酶有 3 种,分别是己糖激酶(hexokinase, HK)、6-磷酸果糖激酶 1、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)。而 LDH 是生物体内糖酵解途径中一种至关重要的氧化还原酶,能可逆地催化乳酸氧化为丙酮酸。在肿瘤糖代谢研究中,关于 6-磷酸果糖激酶 1 与 miRNAs 关系的研究非常少。故本文主要对 HK、PK、LDHA 进行综述。

1.1 HK HK2 是糖酵解的第一个限速酶,受到 miRNAs 的转录后调控。Fang 等^[4]报道, HK2 可以被 miR-143 及 miR-125a/b 等多种 miRNAs 修饰, miR-125a/b 和 miR-143 通过下调 HK2,抑制肺癌细胞的糖酵解,进而抑制癌细胞增殖和肿瘤发生。miR-143 对 HK2 的调控也在其他癌症中得到了验证,如结直肠癌、胶质瘤和肝癌等。miR-155 是除 miR-143 外另一个在肿瘤糖代谢中研究较多的 miRNA,可通过上调 HK2 影响多种癌细胞糖代谢。在乳腺癌中发现 miR-155 通过 2 条途径上调 HK2,促进癌细胞的糖酵解。一方面 miR-155 可通过激活信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)/HK2 轴,上调 HK2,促进糖酵解,另一方面还可以通过抑制 HK2 的负调控因子——miR-143 的转录激活因子,抑制 miR-143 的表达,使 HK2 表达上调,最终促进乳腺癌细胞糖酵解。可见 miR-143 和 miR-155 可直接或间接调控 HK2,参与多种癌细胞糖代谢过程,进而影响了肿瘤的发生和转移。此外,其他 miRNAs,如 miR-216a-5p、miR-125a 和 miR-185 在肝癌、骨肉瘤和黑色素瘤模型中可下调 HK2 水平,抑制糖酵解,抑制肿瘤发生^[5]。

1.2 PK M2 型 PK (M2-type pyruvate kinase, PKM2) 在多种肿瘤组织中高表达,被认为是一种新的肿瘤标记物。在肿瘤发生过程中多种 miRNA 对 PK 均有调控作用,miR-122 在正常肝组织中高表达,调节包括细胞代谢在内的多种生物过程,但在肝细胞癌中表达减少。Liu 等^[6]研究发现,PKM2 在肝细胞癌中表达明显升高,miR-122 可以抑制肿瘤细胞有氧糖酵解,进一步研究发现,PKM2 是 miR-122 的直接靶点,miR-122 过表达可以使 PKM2 的 mRNA 和蛋白水平均降低,而过表达 PKM2 也可抑制 miR-122 介导的糖酵解,证实 miR-122 对肝癌细胞中 PKM2 的调控作用,可作为靶向癌症代谢治疗干预的介入点。在对胶质瘤的研究中发现,与

miR-122 作用相似,肿瘤抑制因子 miR-326 也可直接靶向 PKM2,并调节胶质瘤细胞的存活。此外,PKM 还受 miR-124、miR-137 和 miR-340 的调控,这种依赖于 miRNAs 的 PKM 调控能够影响结直肠癌的生长,抑制肿瘤细胞瓦博格效应的发生^[7]。因此,PKM 受 miR-122、miR-326 等多种 miRNAs 的负向调控,这种调控作用的减弱使肿瘤细胞糖酵解增加,进而导致了肝癌、直肠癌等肿瘤的发生发展。

1.3 LDHA LDHA 是调节有氧糖酵解的关键酶之一,优先将丙酮酸转化为乳酸。LDHA 在胰腺癌、胃癌、鼻咽癌等许多人类癌症中过度表达。Li 等^[8]报道,在乳腺癌细胞中,miR-30a-5p 通过抑制 LDHA,降低葡萄糖摄取,抑制糖酵解,miR-30a-5p 可能成为乳腺癌的一个潜在治疗靶点。骨肉瘤是最具侵袭性和最常见的原发性恶性骨肿瘤之一。研究发现,过表达 miR-329-3p 能够有效抑制骨肉瘤细胞 LDHA 活性,抑制糖酵解,进而增加骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性^[9]。在对卵巢癌、肝癌、乳腺癌等的相关研究中发现,miR-383 可抑制 LDHA 表达,通过靶向 LDHA 抑制癌细胞有氧糖酵解,抑制癌细胞的增殖和侵袭^[10]。LDH 在调节肿瘤和间质间的营养交换中起重要作用,靶向调节 LDH 相关 miRNAs 的研究,可为潜在抗癌药物研究提供新靶点。

由此可见,miRNAs 在肿瘤细胞糖代谢中发挥重要的调控作用,通过对 HK、PK 及 LDH 等多个糖酵解关键酶的正相或负向调控,影响肿瘤细胞的糖代谢,进而对肿瘤的发生和转移产生影响。

2 miRNAs 与肿瘤糖代谢信号通路

miRNAs 对肿瘤糖代谢的调控不仅在代谢酶水平,对糖代谢信号通路的调控也发挥重要作用。磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)通路是经典的胰岛素信号通路,很多 miRNA 直接或间接通过该通路影响肿瘤细胞糖代谢。磷酸酶基因(PTEN)是新发现的抑癌基因,miR-214 可直接靶向 PTEN,通过调节 PTEN/Akt/mTOR 通路,调节非小细胞肺癌(NSCLC)细胞糖酵解,影响癌细胞的增殖,下调 miR-214 可抑制 PKM2 和 HK2 的表达,减少葡萄糖消耗。miR-214 模拟物可通过对 PTEN/Akt/mTOR 通路的作用,使 NSCLC 细胞 HK2 和 PKM2 表达上调。提示对于 NSCLC 患者,可能通过抑制 miR-214 表达,影响 PTEN/Akt/mTOR 通路,进而下调 HK2 和 PKM2 水平,抑制细胞糖酵解^[11]。另有研究发现多个 miRNA 可通过对 PI3K/Akt 通路的调控影响膀胱癌细胞糖酵解,进而影响膀胱癌的进展,如 Yang 等^[12]

研究发现, miR-21 通过 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 通路, 调控膀胱癌细胞的糖酵解过程, 阻断 miR-21 可以成为膀胱癌有效的诊断和治疗方法。Liu 等^[13]研究发现, miR-125b-5p 也可以通过抑制 PI3K/Akt 通路靶向 HK2, 发挥了对膀胱癌的抑制作用。miRNAs 还可通过其他通路影响肿瘤细胞糖酵解的发生。在一项关于乳腺癌的研究中发现, miR-155 通过对 PI3K 调节亚单位 α -3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PIK3R1-PDK1)/Akt-叉头框 O3A (FOXO3a) 通路的控制, 正向调节葡萄糖转运蛋白和代谢酶 (包括 HK2、PKM2 和 LDHA), 影响乳腺癌细胞葡萄糖摄取和糖酵解, 促进肿瘤生长^[14]。对骨肉瘤的研究发现, miR-485-3p 可直接与细胞间质上皮转换因子 (c-MET) 和 Akt3 的 mRNA 结合, 通过抑制 c-MET 和 Akt3/mTOR 通路, 减少糖酵解相关蛋白, 从而抑制骨肉瘤细胞的糖酵解^[15]。而 miR-455-5p 可通过靶向胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) 作用于 IGF-1R/Akt/葡萄糖转运蛋白 1 通路抑制肝癌细胞糖代谢, 进而抑制癌细胞生长和侵袭^[16]。因此, miRNAs 通过抑制或者激活某个或者某些糖代谢信号通路发挥对肿瘤细胞糖代谢的调控作用, 进而影响肿瘤的发生、侵袭和转移。

3 miRNAs 与肿瘤糖代谢转录因子调控

miRNAs 也可通过对转录因子特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和同源异型盒基因 1 (secreted in xylem1, SIX1) 等多种转录因子的调控在转录水平上调控肿瘤细胞糖代谢。Sp1 在去势抵抗性前列腺癌细胞中过度表达, 且 PKM2 与 Sp1 表达呈正相关, 肿瘤抑制因子 miR-361-5p 通过直接靶向 Sp1 的 3'非翻译区 (3'UTR) 中的结合位点来反向调节 Sp1。miR-361-5p 抑制 Sp1/PKM2 轴, 从而影响癌细胞的糖代谢以及前列腺癌的进展^[17]。Liu 等^[18]报道, LDHA、单羧酸转运蛋白 1、磷酸甘油酸激酶 1 和 TP53 诱导型糖酵解和凋亡调节剂在恶性睾丸生殖细胞肿瘤中显著高表达, 且它们的表达水平与 miR-199a-3p 的表达呈负相关, 提示这 4 个基因可能受 miR-199a-3p 调控影响, 而这 4 个基因的启动子区域中鉴定出了转录因子 Sp1 结合位点, 表明 miR-199a-3p 可能通过 Sp1 下调这 4 种代谢基因, 影响肿瘤细胞的糖代谢。HIF-1 对很多参与糖酵解酶的基因均有调控作用, 包括 LDHA、HK、醛缩酶 A、2,3-磷酸甘油醛脱氢、烯醇化酶 1 (enolase 1, ENO1)、磷酸果糖激酶 1 等。在乳腺癌的相关研究中还发现, 下调 miR-487a 表达可以增加 HIF-1 α 水

平, 应用免疫共沉淀技术和荧光素酶报告基因技术研究发现, HIF-1 α 可以与 HK2 启动子的 1 位点结合, 增加 HK2 的转录, 促进乳腺癌细胞糖酵解^[19]。此外, 在关于 NSCLC 的一项研究中, 对具有过表达 miR-182 的细胞进行代谢分析显示, 葡萄糖消耗和乳酸释放以及糖酵解中间代谢物显著增加^[20], 进一步研究发现, MiR-182 通过上调 NSCLC 细胞 HIF-1 α 促进了糖代谢。SIX1 是调节有氧糖酵解的关键转录因子, 参与多种癌症的发生, 研究表明, miR-489-3p 通过直接靶向黑色素瘤细胞中的 3'UTR 来抑制 SIX1 表达, miR-489-3p 通过抑制 SIX1 而抑制黑色素瘤细胞的糖代谢, 影响细胞的增殖、迁移和侵袭^[21]。

4 总结与展望

一些临床前期研究已经观察到基于 miRNA 靶向治疗的安全性和有效性。如 miRNA-34a 是重要的抑癌基因, 其模拟物 MRX34 也是第 1 个进入临床试验的基于 miRNA 的癌症治疗药物, I 期临床研究发现 MRX34 在部分晚期实体瘤患者中显示出抗肿瘤活性。Cobomarsen 是 miRagen 公司开发的 miR-155 抑制剂, 目前正在进行成人 T-细胞白血病/淋巴瘤的 I 期临床试验和皮肤 T 细胞淋巴瘤的 II 期临床试验, 在 2020 年被美国食品药品监督管理局指定为孤儿药物用于 T 细胞淋巴瘤的治疗。miRNAs 通过对糖代谢关键酶、信号通路以及转录因子的正向或负向调节, 改变肿瘤细胞糖代谢过程, 进而对肿瘤细胞的生物学特性产生影响, 因此, 基于糖代谢相关的 miRNAs 的检查和治疗也有望成为肿瘤诊断及靶向治疗新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10. 3322/caac. 21492.
- [2] Shi T, Kobara H, Oura K, et al. Mechanisms underlying hepatocellular carcinoma progression in patients with type 2 diabetes [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 45-55. DOI: 10. 2147/JHC. S274933.
- [3] Li G, Li Y, Wang DY. Overexpression of miR-329-3p sensitizes osteosarcoma cells to cisplatin through suppression of glucose metabolism by targeting LDHA [J]. Cell Biol Int, 2021, 45 (4): 766-774. DOI: 10. 1002/cbin. 11476.
- [4] Fang R, Xiao T, Fang Z, et al. MicroRNA-143 (miR-143) regulates cancer glycolysis via targeting hexokinase 2 gene [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (27): 23227-23235. DOI: 10. 1074/jbc. M112. 373084.

- [5] Ciscato F, Ferrone L, Masgras I, et al. Hexokinase 2 in cancer: a prima donna playing multiple characters[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4716. DOI:10.3390/ijms22094716.
- [6] Liu AM, Xu Z, Shek FH, et al. MiR-122 targets pyruvate kinase M2 and affects metabolism of hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86872. DOI: 10.1371/journal.pone.0086872.
- [7] Sun Y, Zhao X, Zhou Y, et al. MiR-124, miR-137 and miR-340 regulate colorectal cancer growth via inhibition of the Warburg effect[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4):1346-1352. DOI:10.3892/or.2012.1958.
- [8] Li L, Kang L, Zhao W, et al. MiR-30a-5p suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of LDHA-mediated Warburg effect[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400:89-98. DOI:10.1016/j.canlet.2017.04.034.
- [9] Li G, Li Y, Wang DY. Overexpression of miR-329-3p sensitizes osteosarcoma cells to cisplatin through suppression of glucose metabolism by targeting LDHA[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4):766-774. DOI:10.1002/cbin.11476.
- [10] Yi Q, Xie W, Sun W, et al. A concise review of microRNA-383: exploring the insights of its function in tumorigenesis[J]. *J Cancer*, 2022, 13(1):313-324. DOI:10.7150/jca.64846.
- [11] Zhang K, Zhang M, Jiang H, et al. Down-regulation of miR-214 inhibits proliferation and glycolysis in non-small-cell lung cancer cells via down-regulating the expression of hexokinase 2 and pyruvate kinase isozyme M2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:545-552. DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.009.
- [12] Yang X, Cheng Y, Li P, et al. A lentiviral sponge for miRNA-21 diminishes aerobic glycolysis in bladder cancer T24 cells via the PTEN/PI3K/AKT/mTOR axis[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1):383-391. DOI:10.1007/s13277-014-2617-2.
- [13] Liu S, Chen Q, Wang Y. MiR-125b-5p suppresses the bladder cancer progression via targeting HK2 and suppressing PI3K/AKT pathway[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1):185-194. DOI:10.1007/s13577-019-00285-x.
- [14] Kim S, Lee E, Jung J, et al. MicroRNA-155 positively regulates glucose metabolism via PI3K1-FOXO3a-cMYC axis in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(22):2982-2991. DOI:10.1038/s41388-018-0124-4.
- [15] Wang Q, Liu MJ, Bu J, et al. MiR-485-3p regulated by MALAT1 inhibits osteosarcoma glycolysis and metastasis by directly suppressing c-MET and AKT3/mTOR signalling[J]. *Life Sci*, 2021, 268:118925. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118925.
- [16] Hu Y, Yang Z, Bao D, et al. MiR-455-5p suppresses hepatocellular carcinoma cell growth and invasion via IGF-1R/AKT/GLUT1 pathway by targeting IGF-1R[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(12):152674. DOI:10.1016/j.prp.2019.152674.
- [17] Ling Z, Liu D, Zhang G, et al. MiR-361-5p modulates metabolism and autophagy via the Sp1-mediated regulation of PKM2 in prostate cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1621-1628. DOI:10.3892/or.2017.5852.
- [18] Liu X, Duan H, Zhou S, et al. MicroRNA-199a-3p functions as tumor suppressor by regulating glucose metabolism in testicular germ cell tumors[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2311-2320. DOI:10.3892/mmr.2016.5472.
- [19] Cao L, Wang M, Dong Y, et al. Circular RNA circRNF20 promotes breast cancer tumorigenesis and Warburg effect through miR-487a/HIF-1 α /HK2[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):145. DOI:10.1038/s41419-020-2336-0.
- [20] Wang M, Wang W, Wang J, et al. MiR-182 promotes glucose metabolism by upregulating hypoxia-inducible factor 1 α in NSCLC cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2):400-405. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.06.035.
- [21] Yang X, Zhu X, Yan Z, et al. MiR-489-3p/SIX1 axis regulates melanoma proliferation and glycolytic potential[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 16:30-40. DOI:10.1016/j.omto.2019.11.001.

(收稿日期:2021-10-25)

(上接第 103 页)

- [15] Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active surveillance for T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2019, 29(1):59-63. DOI:10.1089/thy.2018.0462.
- [16] Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2018, 28(1):23-31. DOI:10.1089/thy.2017.0227.
- [17] 中国医师协会超声医师分会. 甲状腺微小乳头状癌热消融诊疗指征专家共识[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(8):571-574. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.08.004.
- [18] van Dijk SPJ, Coerts HI, Gunput STG, et al. Assessment of radiofrequency ablation for papillary microcarcinoma of the thyroid: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148(4):317-325. DOI:10.1001/jamaoto.2021.4381.
- [19] Bernardi S, Palermo A, Grasso RF, et al. Current status and challenges of US-guided radiofrequency ablation of thyroid nodules in the long term: a systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11):2746. DOI:10.3390/cancers13112746.
- [20] Ma B, Wei W, Xu W, et al. Surgical confirmation of incomplete treatment for primary papillary thyroid carcinoma by percutaneous thermal ablation: a retrospective case review and literature review[J]. *Thyroid*, 2018, 28(9):1134-1142. DOI:10.1089/thy.2017.0558.
- [21] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(3):185-197. DOI:10.1159/000516469.
- [22] Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: an international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association[J]. *Head Neck*, 2022, 44(3):633-660. DOI:10.1002/hed.26960.
- [23] Yan L, Luo Y, Zhang Y, et al. The clinical application of core-needle biopsy after radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort of 202 patients study[J]. *J Cancer*, 2020, 11(18):5257-5263. DOI:10.7150/jca.42673.

(收稿日期:2022-04-24)