

# 卵巢癌组织 KLF5 的表达及与患者临床病理特征、预后的相关性

杨至纯, 朱晓华

**【摘要】目的** 探讨转录因子 Krüppel 样因子 5(KLF5)在卵巢上皮性癌(EOC)患者中的表达及与患者临床病理特征、生存预后的关系。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 1 月丽水市中心医院收治的 98 例 EOC 患者的临床资料。采用 COX 比例风险模型预测影响 EOC 患者生存预后的危险因素;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 KLF5 水平与 EOC 患者生存预后的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(AUC)评估 KLF5 对 EOC 患者生存预后的预测效果;采用染色质免疫沉淀测序分析卵巢癌组织中 KLF5 对细胞周期蛋白和凋亡蛋白的结合丰度,并检测周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)、CDK6、B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL2)及 BCL2 相关 X 蛋白(BAX)的 mRNA 表达水平。**结果** 转录组测序结果显示 KLF5 位于卵巢癌组织高表达基因前列。卵巢癌组织 KLF5 mRNA 和蛋白表达水平均高于癌旁组织(均  $P < 0.05$ );KLF5 高表达组 III~IV 期、低分化、淋巴结转移、腹膜转移及存在腹水患者占比显著高于 KLF5 低表达组(均  $P < 0.05$ );多因素 COX 分析显示,淋巴结转移、腹膜转移及 KLF5 血清水平与 EOC 患者生存预后相关(均  $P < 0.05$ );与 KLF5 低表达组相比, KLF5 高表达组生存期较差 [ $HR=1.37$  (1.06 ~ 1.77),  $P < 0.05$ ];血清 KLF5 预测 EOC 患者预后的准确度为 0.854, AUC 为 0.893 (95%CI: 0.860 ~ 0.952)。卵巢癌组织中 KLF5 对 BAX 结合丰度显著降低,但与 BCL2、CDK6 和 CDK4 结合丰度显著增强(均  $P < 0.05$ )。卵巢癌组织中 BAX mRNA 表达显著低于癌旁组织,而 BCL2、CDK6 和 CDK4 mRNA 表达显著高于癌旁组织(均  $P < 0.05$ )。**结论** KLF5 在 EOC 组织中高表达,并与肿瘤恶性程度呈正相关,其相关机制可能与 KLF5 对细胞周期蛋白和凋亡蛋白的转录调控相关。

**【关键词】** 卵巢癌; KLF5; 临床病理特征; 癌症转移; 生存预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.005

**【中图分类号】** R737.31 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)02-0129-05

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性三大生殖系统恶性肿瘤之一,其发病率在妇科恶性肿瘤中居于第 3 位,死亡率居妇科恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是 OC 最常见的病理类型,其转移相关生物学特征和机制是目前研究热点<sup>[2]</sup>。近年来, KLF 家族特别是转录因子 Krüppel 样因子 5(krüppel-like factor 5, KLF5)的研究在肿瘤进展及转移过程中备受关注。以往研究表明,前列腺癌、甲状腺癌及肾癌的发展进程与 KLF5 表达异常密切相关<sup>[3]</sup>。然而,目前 KLF5 的表达与 OC 患者临床病理特征、转移及预后的关系并未明确。本研究对 KLF5 在 EOC 不同组织学分型、分期中的表达及其与疾病病理特征和预后的关联性进行分析,现报道如下。

作者单位: 323000 浙江省丽水市,丽水市中心医院

通信作者: 杨至纯, Email: yzctc2018@163.com

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2013 年 1 月至 2019 年 1 月于丽水市中心医院接受诊断及治疗的 98 例 EOC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)》<sup>[4]</sup>中 EOC 的诊断标准,(2)行手术治疗,(3)首次确诊,(4)卡氏功能(KPS)评分  $\geq 70$  分,(5)临床资料完整。排除标准:(1)重要脏器功能不全无法耐受手术治疗者;(2)存在精神障碍、无法正常交流者;(3)伴随远处脏器转移者。本研究获得丽水市中心医院伦理委员会科研伦理小组批准,豁免/免除知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 KLF5 mRNA 检测** 取手术过程中切除的癌旁组织(距离癌组织  $> 5$  cm)和癌组织,加入 Trizol 试剂(上海翌圣生物科技股份有限公司,货号:19202ES60)提取总 RNA。使用反转录试剂盒(美国

赛默飞世尔科技公司,货号:K1691)将 RNA 逆转录为 cDNA 后采用实时荧光定量 PCR 检测 KLF5 RNA 表达量。KLF5 正向引物序列为 5'-TACTTTCC-CCCGTCACCA-3', 反向引物序列为 5'-ATCGGGGTTACTCCTT-3'。以 GAPDH 作为内参基因, GAPDH 正向引物序列为 5'-GGCATGGCCTTCCGTG-3', 反向引物序列为 5'-CATA-CCAGGAAATGAGCT-3'。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算组织中 KLF5 RNA 的相对表达水平。

**1.2.2 KLF5 蛋白检测** 取 100 mg 样本置于研钵中,加入细胞组织快速裂解液(含 1/100 苯甲基磺酰氟)。4 °C, 13 000 r/min, 离心 10 min, 转移上清液至新 EP 管中。加入 Loading Buffer 调整终浓度后,加热煮沸。后采用 SDS-PAGE 电泳分离不同大小蛋白质,结束后将蛋白转移至 PVDF 膜上。5%脱脂奶粉封闭 2 h。使用 KLF5 抗体(美国赛默飞世尔科技公司,货号:701885, 1:2 500)、GAPDH 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:1E6D9, 1:10 000)孵育过夜。次日采用化学发光法检测蛋白质印迹。

**1.2.3 患者血清 KLF5 检测** 采用酶联免疫吸附试剂盒(武汉科鹿生物科技有限责任公司,货号:ELK2160)检测患者血清 KLF5 的表达水平。

**1.2.4 细胞周期与凋亡相关蛋白 mRNA 检测** 按 1.2.1 方法提取卵巢癌与癌旁组织总 RNA, 检测卵巢癌与癌旁组织细胞周期、凋亡蛋白的 mRNA 水平, 包括周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)、CDK6、B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL2)及 BCL2 相关 X 蛋白(BAX)。CDK4 正向引物序列为 5'-GTGTACAAGGCCCGT-3', 反向引物序列为 5'-ATCAGATCCTTGATCGT-3'; CDK6 正向引物序列为 5'-CCAGC-AGTACGAATGC-3', 反向引物序列为 5'-CGGAG-AAGCTGAAACA-3'; BAX 正向引物序列为 5'-CTCAGGATGCGTCCA-3', 反向引物序列为 5'-CTTGATCCAGCCCAA-3'; BCL2 正向引物序列为 5'-GATTCATGCCTGTGCC-3', 反向引物序列为 5'-GCATGATCCTCTGTC-3'。

**1.2.5 转录组测序** 随机选取选取 10 例 EOC 患者癌组织和癌旁组织, 寄送至上海欧易生物医学科技有限公司进行总 RNA 建库及测序。采用 R 软件中“DESeq2”包筛选差异基因, 筛选标准为  $|\log_2(\text{差异倍数})| > 1$

且  $P < 0.05$ , 采用“Clusterprofile”包对差异基因进行功能富集。

**1.2.6 染色质免疫沉淀** 将样品剪碎加入 1 ml 含蛋白酶抑制剂混合物的 PBS。加入 28  $\mu\text{l}$  37%的甲醛溶液使蛋白和 DNA 交联, 室温下低速摇动 10 min。再加入 100  $\mu\text{l}$  10 $\times$ 甘氨酸溶液终止交联反应。使用自动化匀浆机将样本分解成单细胞悬液。离心后转移上清到离心管进行后续的细胞核处理和染色质片段化处理。染色质免疫沉淀过程参考 Sonication ChIP Kit (武汉爱博泰克生物科技有限公司, 货号: RK20258)。染色质免疫沉淀使用的 KLF5 抗体同蛋白免疫印记。采用离心柱式 DNA 纯化试剂盒(北京天根生化科技有限公司, 货号: DP214-02)纯化 DNA 片段。染色质免疫沉淀 DNA 建库、测序由武汉康测科技有限公司完成。

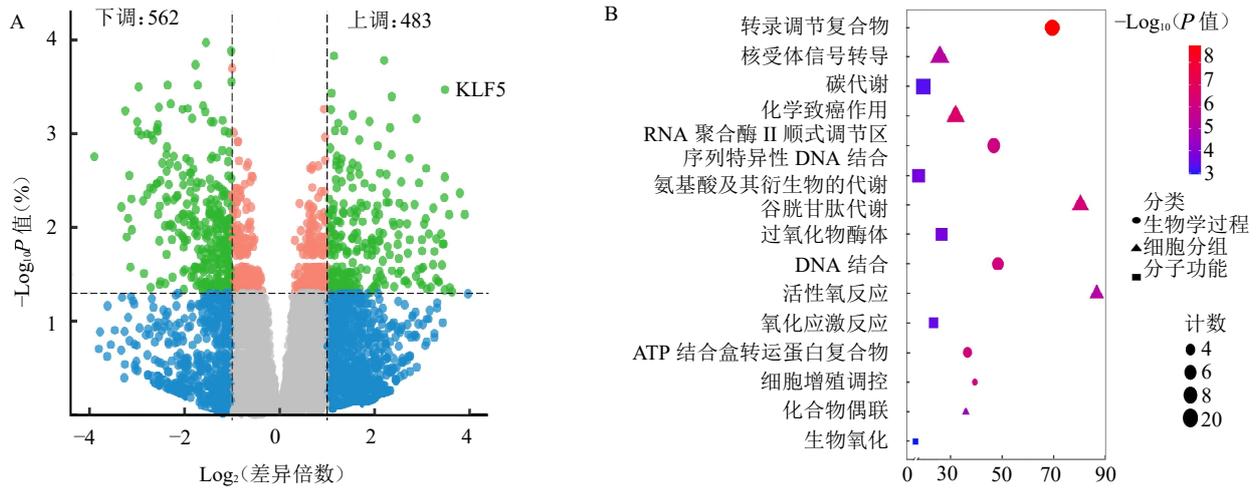
**1.2.7 KLF5 蛋白表达与 EOC 预后的关系** 采用电话或门诊复查对患者进行为期 5 年的随访, 统计术后 5 年总生存率, 截止时间为死亡或 2024 年 1 月。将 KLF5 蛋白表达水平高于平均水平的患者纳入 KLF5 高表达组, KLF5 蛋白表达水平低于平均水平的患者纳入 KLF5 低表达组, 对比两组生存差异。

**1.3 统计方法** 采用 Prism 9.2.1 和 R 4.3.1 进行数据分析, 计数资料以百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用  $t$  检验。采用 Kaplan-Meier 法分析两组患者生存期差异。采用 COX 比例风险模型分析血清 KLF5 与 EOC 患者生存预后的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 以曲线下面积(AUC)评估预测效能。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 卵巢癌与癌旁组织转录组测序** 相对于癌旁组织, 卵巢癌组织中上调基因 483 个, 下调基因 562。其中 KLF5 在卵巢癌组织中显著高表达, 见图 1A。上调差异基因富集分析结果显示, “转录调节复合物”、“核受体信号转导”等为显著富集信号通路(均  $P < 0.05$ ), 见图 1B。

**2.2 卵巢癌与癌旁组织中 KLF5 mRNA 和蛋白表达水平对比** 卵巢癌组织 KLF5 mRNA 和蛋白表达水平平均高于癌旁组织(均  $P < 0.05$ ), 见表 1。



注:A为差异基因火山图;B为卵巢癌组织上调差异基因富集分析

图1 卵巢癌与癌旁组织中转录组测序

2.3 不同KLF5水平患者临床病理特征比较 将血清KLF5水平>578.31 ng/ml的EOC患者纳入KLF5高表达组,≤578.31 ng/ml的EOC患者纳入KLF5低表达组,各49例。两组FIGO分期、分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、腹膜转移及腹水差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表2。

2.4 影响EOC患者生存的COX风险模型分析 所有患者中位随访时间为53个月,随访结束时存活38例,死亡60例,5年生存率为38.78%。单因素COX分析显示,FIGO分期、肿瘤直径、淋巴结转移、腹膜转移、腹水和KLF5血清水平与EOC患者生存预后相关(均 $P < 0.05$ )。多因素COX分析显示,淋巴结转移、腹膜转移和KLF5血清水平与EOC患者生存预后相关(均 $P < 0.05$ ),见表3。

2.5 血清KLF5水平与EOC患者生存预后的关系 KLF5高表达EOC患者的中位生存期为32个月,KLF5低表达EOC患者的中位生存期为60个月,KLF5高表达的EOC患者的生存期较差[ $HR=1.37$  (1.06~1.77), $P < 0.05$ ]。ROC曲线显示KLF5的截断值为687.59 ng/ml,灵敏度为0.818,特异度为0.910,准确度为0.854,AUC为0.893(95%CI:0.860~0.952),见图2。

2.6 KLF5对EOC细胞周期和凋亡蛋白调控作用 染色质免疫沉淀结果分析显示,相对与癌旁组织,卵巢癌组织中KLF5对BAX结合丰度显著降低,但对BCL2、CDK6和CDK4结合丰度显著增强(均 $P < 0.05$ ),见图3。卵巢癌组织中BAX mRNA表达显著低于癌旁组织,而BCL2、CDK6和CDK4 mRNA

表达显著高于癌旁组织(均 $P < 0.05$ ),见表4。

### 3 讨论

EOC占女性卵巢恶性肿瘤的80%左右,2020年我国死亡病例37 519例,占全球EOC新发病例的17.6%<sup>[5]</sup>。EOC早期无典型症状,70%左右的EOC患者首诊时已处于中晚期阶段,5年生存率仅为30%

表1 卵巢癌与癌旁组织中KLF5 mRNA和蛋白表达

指标	癌旁组织	卵巢癌组织	t值	P值
mRNA	1.01±0.32	4.65±0.89	38.10	< 0.05
蛋白	0.28±0.12	1.89±0.72	21.84	< 0.05

表2 不同KLF5水平患者临床病理特征 n=49

指标	KLF5低表达组	KLF5高表达组	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄(岁)	57.8±8.7	59.6±8.9	(1.00)	> 0.05
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.63±2.74	24.72±2.82	(0.16)	> 0.05
FIGO分期[例(%)]			6.91	< 0.05
I~II期	32(65.31)	19(38.77)		
III~IV期	17(34.69)	30(61.22)		
分化程度[例(%)]			4.64	< 0.05
低分化	11(22.45)	21(42.86)		
中高分化	38(77.55)	28(57.14)		
组织学类型[例(%)]			2.13	> 0.05
黏液型	15(30.61)	22(44.90)		
浆液型	34(69.39)	27(55.10)		
肿瘤直径(cm)	4.35±1.05	4.98±1.19	(2.78)	< 0.05
淋巴结转移[例(%)]			4.91	< 0.05
有	6(12.24)	15(30.61)		
无	43(87.76)	34(69.39)		
腹膜转移[例(%)]			5.29	< 0.05
有	5(10.20)	14(28.57)		
无	44(89.80)	35(71.43)		
腹水[例(%)]			4.02	< 0.05
有	6(10.20)	14(28.57)		
无	43(89.80)	35(71.43)		

表3 影响EOC患者生存的COX风险模型

指标	单因素			多因素		
	$\beta$ 值	HR 值(95%CI)	P 值	$\beta$ 值	HR 值(95%CI)	P 值
年龄	0.152	1.164(0.842 ~ 1.492)	> 0.05	-0.343	0.710(0.654 ~ 1.589)	> 0.05
体质量指数	0.471	1.602(0.268 ~ 2.443)	> 0.05	0.632	1.881(0.782 ~ 3.653)	> 0.05
FIGO 分期						
I ~ II 期		参考			参考	
III ~ IV 期	0.967	2.630(1.385 ~ 4.765)	< 0.05	0.372	1.451(0.509 ~ 2.541)	> 0.05
分化程度						
中高分化		参考			参考	
低分化	1.332	3.789(0.854 ~ 5.781)	> 0.05	0.799	2.223(0.907 ~ 4.149)	> 0.05
组织学类型						
黏液型		参考			参考	
浆液型	0.563	1.755(0.467 ~ 3.143)	> 0.05	-0.339	0.712(0.347 ~ 1.895)	> 0.05
肿瘤直径	0.782	2.186(1.167 ~ 4.641)	< 0.05	0.563	1.756(0.489 ~ 2.674)	> 0.05
淋巴结转移						
无		参考			参考	
有	1.563	4.773(2.654 ~ 6.742)	< 0.05	1.342	3.827(1.679 ~ 5.248)	< 0.05
腹膜转移						
无		参考			参考	
有	1.382	3.983(1.998 ~ 5.772)	< 0.05	1.178	3.248(1.567 ~ 5.993)	< 0.05
腹水						
无		参考			参考	
有	0.943	2.568(1.093 ~ 3.287)	< 0.05	0.864	2.373(0.867 ~ 4.831)	> 0.05
KLF5 血清水平						
低表达		参考			参考	
高表达	1.267	3.550(1.698 ~ 5.632)	< 0.05	1.238	3.449(1.145 ~ 5.196)	< 0.05

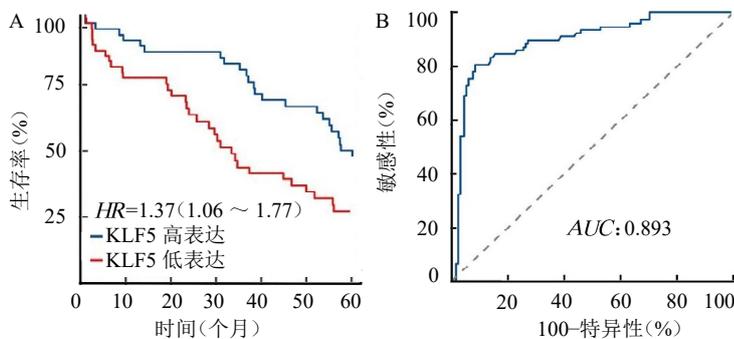
表4 卵巢癌与癌旁组织 BAX、BCL2、CDK6 和 CDK4 mRNA 表达

指标	癌旁组织(n=98)	卵巢癌组织(n=98)	t 值	P 值
BAX/GAPDH	1.09±0.25	0.54±0.12	19.63	< 0.05
BCL2/GAPDH	1.01±0.38	2.78±0.59	24.97	< 0.05
CDK6/GAPDH	1.12±0.28	4.69±1.25	27.59	< 0.05
CDK4/GAPDH	1.26±0.33	3.89±1.71	14.95	< 0.05

~ 40%<sup>[6]</sup>。本研究 EOC 患者 5 年生存率为 38.78%，与以往研究相近。手术联合含铂化疗是目前 EOC 患者临床治疗的首选方案，然而，高转移性和耐药使 EOC 的治疗成为难点，监测 EOC 生存预后和探寻全

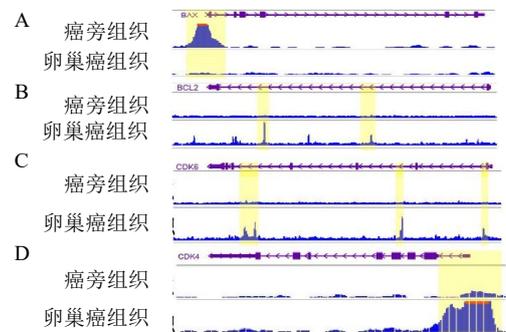
新的治疗靶点尤为重要。

KLF5 在结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌等肿瘤中呈现异常表达，并特异性调控肿瘤的发生发展<sup>[7]</sup>。研究表明，KLF5 与 TNF 受体超家族成员 11a 启动子结合并促进其表达，进而促进宫颈癌细胞迁移和侵袭<sup>[8]</sup>；而 KLF5 小分子抑制剂 ML264 处理则可抑制肿瘤细胞增殖并阻滞细胞周期<sup>[9]</sup>。体外细胞实验表明，在 EOC 细胞中过表达 KLF5 能促进肿瘤的发生，低表达 KLF5 则增强紫杉醇或顺铂对肿瘤细胞的抗



注：A 为 Kaplan-Meier 生存曲线分析；B 为血清 KLF5 对 EOC 患者生存预后预测价值的 ROC 曲线

图2 EOC 患者血清 KLF5 水平与 EOC 患者生存预后的关系



注：A 为 KLF5 对 Bax 的结合作用；B 为 KLF5 对 BCL2 的结合作用；C 为 KLF5 对 CDK6 的结合作用；D 为 KLF5 对 CDK4 的结合作用。黄色区域为两组差异信号基因区域

图3 染色质免疫沉淀测序结果分析

癌效力<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示 KLF5 位于 EOC 癌症组织高表达基因前列,提示 KLF5 在 EOC 患者疾病发展中发挥着十分重要的作用。上调差异基因富集分析显示,“转录调节复合物”、“核受体信号转导”等转录调节相关通路为显著富集信号通路,表明 DNA 信号转导参与 EOC 发生发展,与 KLF5 作为转录因子的功能相符。本研究进一步验证 EOC 组织 KLF5 mRNA 和蛋白表达水平均显著高于癌旁组织(均  $P < 0.05$ ),与转录组测序结果一致。此外,本研究还提示 KLF5 在恶性程度更高的 EOC 中表达丰度升高,并参与 EOC 淋巴结及腹腔转移。COX 比例风险模型分析结果显示淋巴结转移、腹膜转移和 KLF5 血清水平与 EOC 患者生存预后相关,KLF5 高表达组 EOC 患者的生存期显著短于 KLF5 低表达组患者[ $HR=1.37$  (1.06 ~ 1.77),  $P < 0.05$ ],表明 KLF5 高表达与 EOC 生存期呈负相关,KLF5 为 EOC 生存预后的危险因素。ROC 分析发现血清 KLF5 预测 EOC 患者生存预后的准确度为 0.854,  $AUC$  为 0.893 (95% $CI$ : 0.860 ~ 0.952),预测效能较高,提示 KLF5 可作为 EOC 生存预后预测的生物标记物。

研究表明,EOC 转移和铂类耐药的机制包括表观遗传改变、基因突变和细胞凋亡途径改变等<sup>[11]</sup>。BCL2 蛋白是细胞内源性凋亡通路的经典代表分子,其在 EOC 中的表达水平显著高于正常卵巢组织。BAX 属于 BCL2 基因家族,是机体最主要的促凋亡基因,其可促进 EOC 细胞线粒体释放细胞色素 C,进而导致癌症细胞凋亡<sup>[12]</sup>。本研究通过染色质免疫沉淀测序发现,相对于癌旁组织,卵巢癌组织中 KLF5 对 BAX 结合丰度显著降低,但对 BCL2 结合丰度显著增强( $P < 0.05$ ),卵巢癌组织中 BAX mRNA 表达显著低于癌旁组织,而 BCL2 表达显著高于癌旁组织( $P < 0.05$ )。故 EOC 组织中 KLF5 可能通过与 BAX 和 BCL2 结合,激活 BCL2 表达并抑制 BAX 表达,促进 EOC 细胞存活,进而加速其转移。CDK4 和 CDK6 同属细胞周期依赖性激酶,两者在恶性肿瘤细胞的高表达通常导致肿瘤细胞的增殖不受控制<sup>[13]</sup>。本研究中,卵巢癌组织中 KLF5 对 CDK4 和 CDK6 结合丰度显著增强(均  $P < 0.05$ ),卵巢癌组织中 CDK4 和 CDK6 mRNA 表达显著高于癌旁组织( $P < 0.05$ )。故

KLF5 可能同时协调 EOC 细胞的周期和凋亡促进肿瘤细胞的增殖、存活及转移。

综上所述,KLF5 在 EOC 组织中显著高表达,不同临床特征 EOC 患者 KLF5 血清水平存在差异。KLF5 高表达导致患者生存期缩短,并与肿瘤更高恶性程度呈正相关,其相关机制可能与 KLF5 对细胞周期蛋白和凋亡蛋白的转录调控相关。KLF5 有望成为监测 EOC 患者生存预后的有效指标和新的临床治疗靶点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨至纯:论文撰写、数据分析;朱晓华:研究指导

## 参 考 文 献

- [1] FORTNER R T, SCHOCK H, LE CORNET C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort[J]. Int J Cancer, 2018, 142(7): 1355-1360.
- [2] WU R C, WANG P, LIN S F, et al. Genomic landscape and evolutionary trajectories of ovarian cancer precursor lesions[J]. J Pathol, 2019, 248(1): 41-50.
- [3] TETREAULT M P, YANG Y Z, KATZ J P. Krüppel-like factors in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13: 701-713.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [5] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [6] 李一帆, 李宁. 中国卵巢上皮癌靶向治疗现状及进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(4): 337-341.
- [7] 吴小飞, 赛文莉, 朱海燕, 等. 血清 KLF5 异常对良、恶性肝病诊断与鉴别诊断的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(9): 1044-1049.
- [8] MA D, CHANG L Y, ZHAO S, et al. KLF5 promotes cervical cancer proliferation, migration and invasion in a manner partly dependent on TNFRSF11a expression[J]. Sci Rep, 2017, 7: 15683.
- [9] RUIZ DE SABANDO A, WANG C, HE Y, et al. ML264, A novel small-molecule compound that potently inhibits growth of colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(1): 72-83.
- [10] WU Y, CHEN S, SHAO Y, et al. KLF5 promotes tumor progression and parp inhibitor resistance in ovarian cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(31): e2304638.
- [11] KOSSAD M, LEARY A, SCOAZEC J Y, et al. Ovarian cancer: A heterogeneous disease[J]. Pathobiology, 2018, 85(1/2): 41-49.
- [12] 曾俊, 杨靖, 陈登榜, 等. Bax 对人卵巢癌细胞的凋亡诱导作用及其机制研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 46(5): 697-701.
- [13] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23: 74-88.

收稿日期: 2024-09-23

(本文编辑: 吴迪汉)