

SETDB2 在甲状腺癌中的表达及临床意义

张伟,钱玥,金雪,王艺贤,牟丽丽

(贵州护理职业技术学院基础医学部,贵州 贵阳 550000)

摘要:目的 利用TCGA数据库探讨SETDB2与甲状腺癌(THCA)临床特征之间的相关性。方法 在TCGA数据库下载510例甲状腺癌患者和58份癌旁对照组织样本的临床数据和RNA-seq结果,探究SETDB2在甲状腺癌患者肿瘤组织和健康对照组织中的表达;应用HPA和GEO数据库检索SETDB2基因的表达;采用UALCAN数据库分析SETDB2表达水平和甲状腺癌患者临床病理特征之间的关系;通过GEPIA数据库评估甲状腺癌患者无进展间隔期(PFI)与SETDB2表达水平的关系;使用ROC曲线下面积(AUC)评估SETDB2作为甲状腺癌患者分类的价值;利用LinkedOmics数据库分析甲状腺癌中与SETDB2共表达的基因及其富集分析;利用TIMER2.0在线分析免疫细胞浸润,评估SETDB2的表达水平对免疫治疗的反应。结果 甲状腺癌组织中SETDB2表达水平低于正常对照组($P<0.05$);甲状腺癌患者中SETDB2的低表达与T期、淋巴结转移、肿瘤残余和肿瘤分期有关($P<0.05$);ROC曲线显示,SETDB2在甲状腺癌分类中具有较高的诊断价值($AUC=0.898$);SETDB2表达降低与患者较差的PFI相关($P<0.05$);SETDB2可能参与抗菌素的体液反应和细胞凋亡;SETDB2低表达与免疫细胞的浸润能力增强有关。结论 SETDB2表达降低与甲状腺癌患者预后较差和免疫细胞浸润增强相关,提示SETDB2可能可以作为甲状腺癌的预后生物标志物。

关键词: 甲状腺癌;SETDB2;肿瘤免疫浸润;免疫治疗

中图分类号:R392.12;R736.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.24.003

文章编号:1006-1959(2022)24-0012-06

The Expression and Clinical Significance of SETDB2 in Thyroid Cancer

ZHANG Wei,QIAN Yue,JIN Xue,WANG Yi-xian,MU Li-li

(Department of Basic Medicine,Guizhou Nursing Vocational College,Guiyang 550000,Guizhou,China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between SETDB2 and clinical features of thyroid cancer (THCA) using TCGA database. **Methods** The clinical data and RNA-seq results of 510 thyroid cancer patients and 58 adjacent control tissue samples were downloaded from the TCGA database to explore the expression of SETDB2 in tumor tissues of thyroid cancer patients and healthy control tissues. The expression of SETDB2 gene was retrieved by HPA and GEO databases. UALCAN database was used to analyze the relationship between SETDB2 expression level and clinicopathological features of thyroid cancer patients. The relationship between progression-free interval (PFI) and SETDB2 expression level in thyroid cancer patients was evaluated by GEPIA database. The area under the ROC curve (AUC) was used to evaluate the value of SETDB2 as a classification of thyroid cancer patients. The genes co-expressed with SETDB2 in thyroid cancer and their enrichment analysis were analyzed by LinkedOmics database. TIMER2.0 online analysis of immune cell infiltration was used to evaluate the response of SETDB2 expression level to immunotherapy. **Results** The expression level of SETDB2 in thyroid cancer tissues was lower than that in normal control group ($P<0.05$). The low expression of SETDB2 in thyroid cancer patients was related to T stage, lymph node metastasis, tumor residual and tumor stage ($P<0.05$). ROC curve showed that SETDB2 had high diagnostic value in thyroid cancer classification ($AUC=0.898$). The decreased expression of SETDB2 was associated with poor PFI ($P<0.05$). SETDB2 may be involved in the humoral response and apoptosis of antibiotics. The low expression of SETDB2 was related to the enhanced infiltration ability of immune cells. **Conclusion** The decreased expression of SETDB2 is associated with poor prognosis and enhanced immune cell infiltration in patients with thyroid cancer, suggesting that SETDB2 may be a prognostic biomarker for thyroid cancer.

Key words: Thyroid cancer;SETDB2;Tumor immune infiltration;Immunotherapy

甲状腺癌(thyroid cancer,THCA)为最常发生的内分泌恶性肿瘤^[1]。最近的全球癌症报告指出,2020年确诊的甲状腺癌患者达到586 000人,全球每36个新确诊的恶性肿瘤中11个为甲状腺癌^[2,3]。甲状腺癌可以被细分为4个组织学亚型,包括甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺滤泡癌(FTC)、未分化或无细胞甲状腺癌(ATC)和甲状腺髓质癌(MTC)。PTC作为最常见的甲状腺癌类型之一,几乎占有病例的85%~90%。甲状腺乳头状癌通常进展缓慢,通过标准治疗的甲状腺乳头状癌显示出良好的预后,10年

生存率为93%^[4-6]。然而超过30%的甲状腺癌显示出复发或早期淋巴结转移的倾向性^[7]。最近针对特定靶点的个性化治疗方法已经出现,但到目前为止只有少数合适的靶点被确定。虽然甲状腺癌患者的生存率很高,但随着甲状腺癌发病率的迅速增加,其对人类健康构成了严重威胁。因此,识别甲状腺癌中的生物标志物及其分子功能对于甲状腺癌的诊断和特异性治疗至关重要。H3K9甲基化是一种与基因转录抑制相关的常见组蛋白标记物。SETDB2是组蛋白H3K9甲基转移酶家族的成员,包含一个分叉的SET结构域、一个预SET结构域和一个甲基CpG结合结构域^[8-10]。SETDB2在机体免疫系统和胚胎发育中发挥重要作用。最近研究结果显示,SETDB2参与急性白血病的细胞周期失调以及与肾癌的预后和转移相关,并且在胃癌中发挥致癌作用。目前对于SETDB2在甲状腺癌中的作用和具体的分子机制尚

基金项目:1. 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(编号:gzwkj2022-518);2. 贵州护理职业技术学院基金项目(编号:gzh-ljy2021-02)

作者简介:张伟(1985.8-),男,河北清河县人,硕士,讲师,主要从事生物信息学和肿瘤免疫学研究

不清楚。基于此,本研究旨在通过生物信息学方法检测 SETDB2 在甲状腺癌的发生发展中可能的机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在 TCGA 数据库(<https://genome.cancer.ucsc.edu/>)以 FPKM 数据格式下载 510 例甲状腺癌患者和 58 份癌旁对照组织样本的临床数据和 RNA-seq 结果,将这些数据转换为 TPM 格式。RNA-seq 数据分别从 TCGA 和 GTEx 数据库下载 TPM 格式的数据, GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载 GSE33630 数据集的转录组数据及临床数据进行验证。

1.2 HPA 数据库 人类蛋白图谱数据库(HPA)中储存了 44 种健康组织和 20 种不同类型的癌症细胞和组织样本的转录组学、蛋白质组学数据,从该数据库中下载与甲状腺癌相关的免疫组化结果。检索条件如下:在 Search 输入 SETDB2;GENES FOUND 栏选择 TISSUE&PATHOLOGY,点击 Explore;TISSUE 选择 THYROID GLAND 下载免疫组化结果;PATHOLOGY-CANCERS 栏选择 THYROID CANCER 下载免疫组化结果。

1.3 SETDB2 表达与临床特征的关系 UALCAN 是一个基于 TCGA 数据库的癌症数据在线分析和挖掘工具^[10]。利用 UALCAN 数据库分析(<http://ualcan.path.uab.edu/>)SETDB2 的表达与甲状腺癌临床特征之间的相关性。检索条件如下:在 Enter genesymbol 输入 SETDB2;Select cancer 栏选择 Thyroid carcinoma,点击 Explore;SETDB2 Links for analysis 选择 Survival plots 和 individual cancer stages。

1.4 生存分析 GEPIA 数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)是一个整合 TCGA 癌症数据和 GTEx 正常组织数据的高度可视化数据库。运用 GEPIA 数据库分析 SETDB2 表达与甲状腺癌患者的预后关系。检索条件如下:在 Enter gene nam 检索栏输入 SETDB2,Survival 选择 Survival plots,Cancer name 选择

甲状腺癌(THCA)。

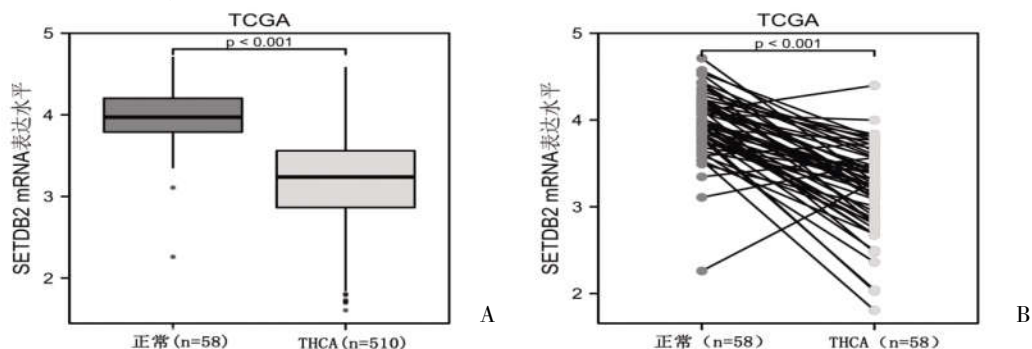
1.5 富集分析 LinkedOmics 数据库(<http://www.linkedomics.org/login.php>)是一个包含 32 种癌症类型的多组学数据的数据库。利用 LinkedOmics 数据库分析甲状腺癌中与 SETDB2 共表达的基因及其富集分析。检索条件如下:登陆账号;选择数据集:甲状腺癌 Thyroid carcinoma(TCGA_THCA);选择搜索数据类型-THCA-高通量 RNA-seq;选择基因 SETDB2;选择统计学方法 pearson correlation test,点击“submit query”。

1.6 免疫细胞浸润分析 TIMER2.0 数据库是用于分析不同癌症类型的免疫细胞浸润的综合资源,该数据库存储 TCGA 的 32 种癌症类型的 10 897 个样本的数据信息。利用该数据库的“基因”模块和肿瘤纯度分析 SETDB2 的表达与免疫细胞(B 细胞、巨噬细胞、CD4⁺/CD8⁺T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞)浸润的关系。

1.7 统计学方法 所有统计学分析均采用 R(v.3.6.3)语言进行。采用 Wilcoxon 秩和检验、 χ^2 检验、Fisher 精确检验和 Logistic 回归分析临床病理特征与 SETDB2 的关系,利用 Kaplan-Meier 法计算甲状腺癌患者的生存率。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

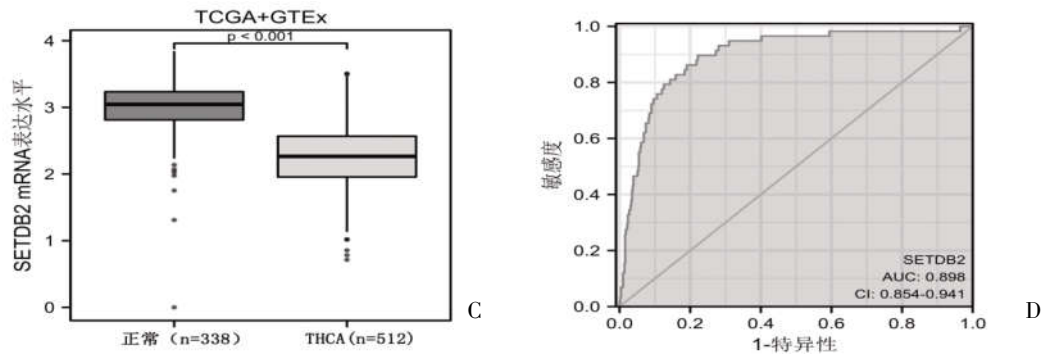
2 结果

2.1 SETDB2 在甲状腺癌中的表达 甲状腺癌组织样本中 SETDB2 表达水平低于正常甲状腺组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1A;SETDB2 在甲状腺癌组织及其匹配的邻近正常组织中的表达比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1B;与正常组织样本相比,甲状腺癌组织样本 SETDB2 mRNA 的表达降低($P < 0.05$),见图 1C;采用 ROC 曲线显示,SETDB2 区分甲状腺癌和非癌组织的 AUC 为 0.898,是理想的生物标志物,见图 1D。同时,通过 GEO 数据库的分析中也证实甲状腺癌组织样本 SETDB2 mRNA 的表达降低($P < 0.05$),见图 2A;SETDB2 在甲状腺癌组织中的表达低于正常组织($P < 0.05$),见图 2B、2C。



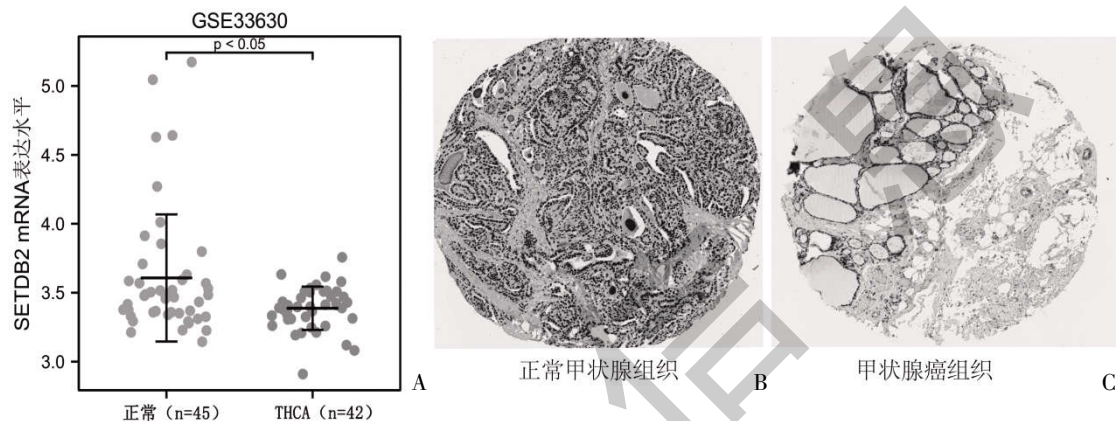
注:A:SETDB2 在甲状腺癌组织和对照组样本中的表达;B:SETDB2 在甲状腺癌组织和配对正常腺体组织样本中的表达;C: GTEx 数据库中正常组织与 TCGA 数据库中甲状腺癌组织和正常组织间 SETDB2 表达的差异;D:SETDB2 区分甲状腺癌和非肿瘤组织的 ROC 曲线

图 1 SETDB2 在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征的关系



注:A:SETDB2 在甲状腺癌组织和对照组样本中的表达;B:SETDB2 在甲状腺癌组织和配对正常腺体组织样本中的表达;C: GTEx 数据库中正常组织与 TCGA 数据库中甲状腺癌组织和正常组织间 SETDB2 表达的差异;D:SETDB2 区分甲状腺癌和非肿瘤组织的 ROC 曲线

图 1 SETDB2 在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征的关系(续)



注:A:GSE33630 数据集中,SETDB2 在甲状腺癌组织和对照组样本中的表达;B:HPA 中 SETDB2 在甲状腺癌组织和对照组样本中蛋白水平比较

图 2 GEO 数据库和 HPA 数据库中甲状腺癌中 SETDB2 的表达

2.2 SETDB2 在甲状腺癌中的表达水平与临床病理特征的关系 SETDB2 表达水平的下降与 T 期、淋巴结转移、肿瘤残余和肿瘤分期有关($P < 0.05$),见表 1、图 3A~图 3D。与 SETDB2 表达水平较高的患者相比,SETDB2 水平较低的患者肿瘤恶性程度更高。

2.3 SETDB2 表达与甲状腺癌预后的关系 低表达的 SETDB2 患者与较差的无进展间隔期(PFI)相关($P < 0.05$),见图 4A;亚组分析进一步证实,SETDB2 下调与甲状腺癌患者预后较差有关,见图 4B、4C,SETDB2 是甲状腺癌患者生存预后不良的独立危险因素。

2.4 SETDB2 在甲状腺癌中共表达的基因及其富集分析 使用 LinkedOmics 获得与甲状腺癌中 SETDB2 基因相关的基因集,热图显示与甲状腺癌中

SETDB2 正相关或负相关的有 50 个基因集,见图 5A~图 5C。功能注释显示这些基因参与细胞器分化、细胞外基质和包膜合成的调控;生物学过程(BP)和分子功能(MF)与神经活性配体-受体、细胞因子受体、受体抑制剂活性和受体拮抗剂活性相关;KEGG 的分子途径包括抗菌素的体液反应和正、负调控细胞凋亡的作用途径,见图 5D。

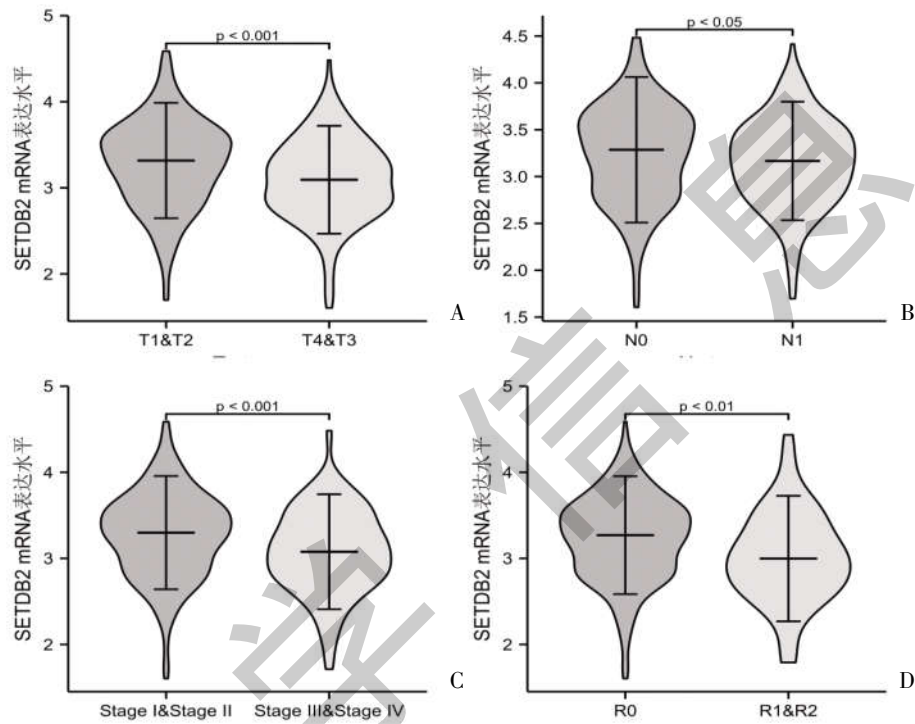
2.5 SETDB2 表达与免疫浸润的相关性 SETDB2 的表达水平与 B 细胞($r=0.423, P=2.57e-22$)、CD8⁺T 细胞($r=0.331, P=6.97e-14$)、CD4⁺T 细胞($r=0.442, P=9.89e-25$)、巨噬细胞($r=0.495, P=1.55e-31$)、中性粒细胞($r=0.216, P=1.47e-06$)以及树突状细胞($r=0.165, P=2.61e-04$)均有相关性。

表 1 SETDB2 表达水平与甲状腺癌临床病理特征的 Logistic 回归分析

临床病理特征	n	OR	P
浸润深度(T ₃ &T ₄ vs. T ₁ &T ₂)	500	0.453 (0.312~0.653)	0.000
淋巴结转移(N ₁ vs. N ₀)	452	0.688 (0.474~0.996)	0.048
远处转移(M ₁ vs. M ₀)	291	1.863 (0.482~8.964)	0.386
肿瘤分期(Stage III~IV vs. Stage I~II)	500	0.461 (0.314~0.673)	0.000

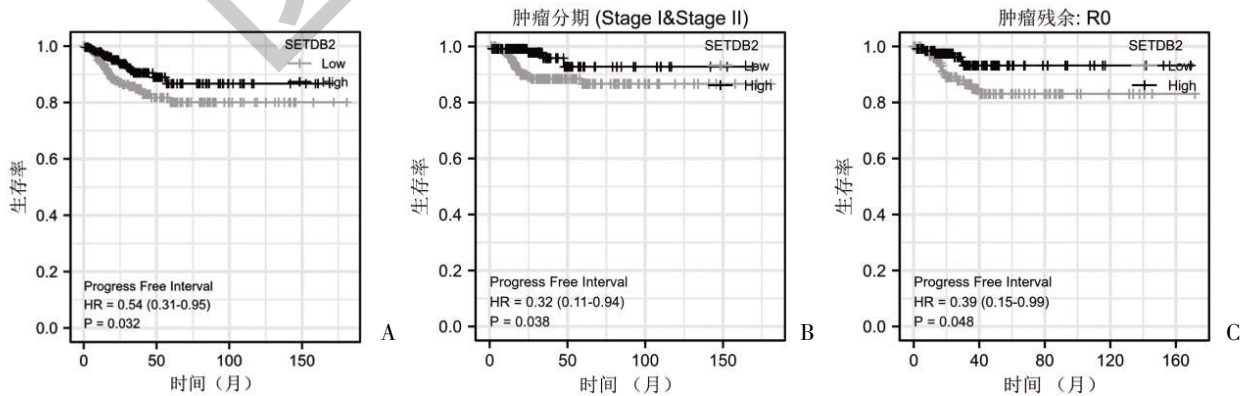
表 1(续)

临床病理特征	n	OR	P
性别(Male vs. Female)	502	0.980 (0.660~1.455)	0.920
种族(White vs. Asian&Black or African American)	410	0.702 (0.425~1.151)	0.162
年龄(>45 岁 vs. ≤45 岁)	502	0.598 (0.419~0.850)	0.004
组织学类型(Other&Tall Cell vs. Classical&Follicular)	502	0.293 (0.138~0.574)	0.000
肿瘤残余(R1&R2 vs. R0)	440	0.389 (0.208~0.700)	0.002
甲状腺外扩张(Yes vs. No)	484	0.368 (0.246~0.547)	0.000
原发性肿瘤灶型(Unifocal vs. Multifocal)	492	0.709 (0.496~1.012)	0.059



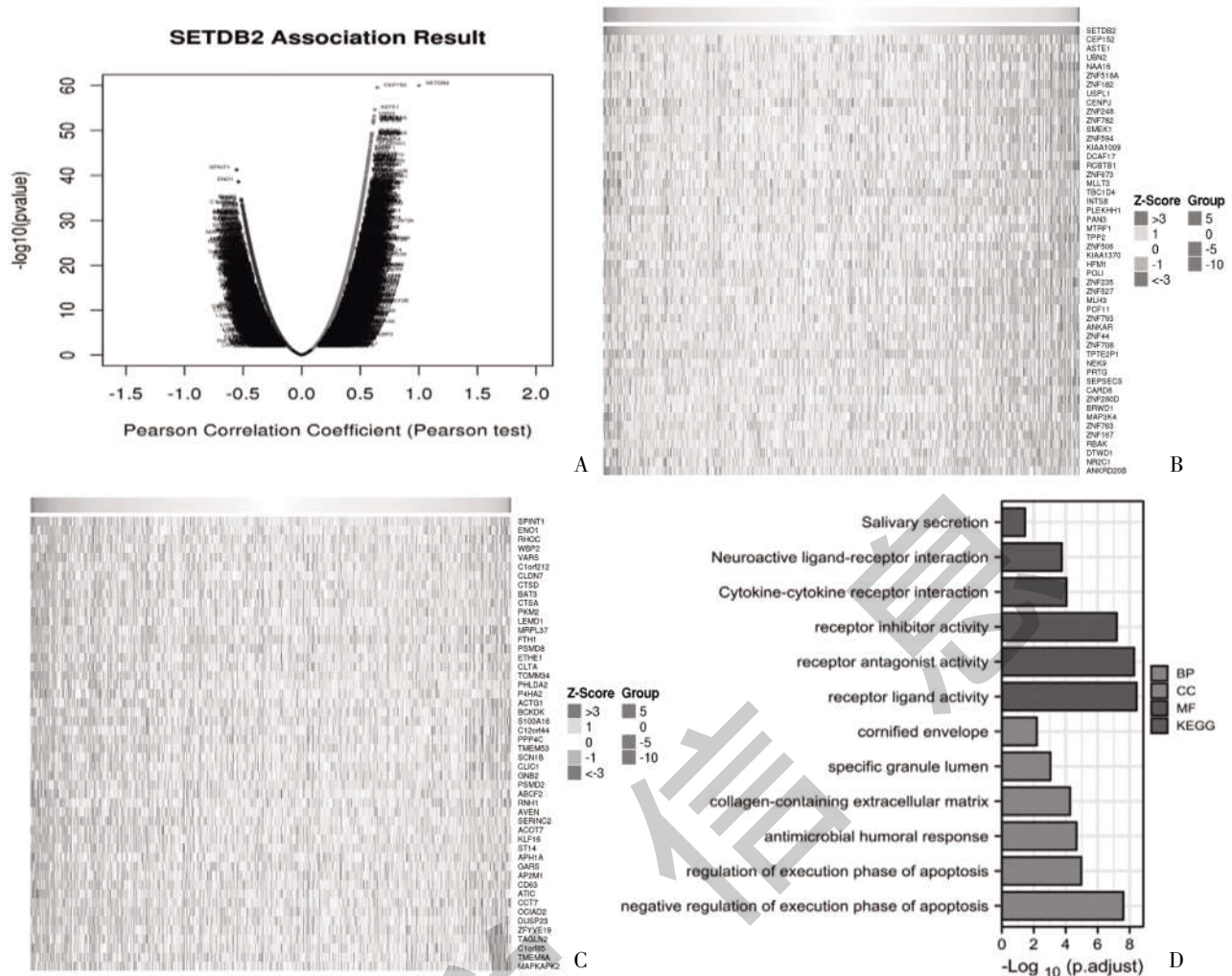
注:A:甲状腺癌中 SETDB2 的表达与浸润深度的相关性;B:甲状腺癌中 SETDB2 的表达与淋巴结转移的相关性;C:甲状腺癌中 SETDB2 的表达与肿瘤分期的相关性;D:甲状腺癌中 SETDB2 的表达与肿瘤残余的相关性

图 3 SETDB2 表达水平与甲状腺癌恶性程度的相关性



注:A:SETDB2 表达水平与甲状腺癌患者 PFI 的相关性;B:SETDB2 表达水平与甲状腺癌患者肿瘤分期的相关性;C:SETDB2 表达水平与甲状腺癌患者肿瘤残余的相关性

图 4 SETDB2 表达与甲状腺癌预后的关系



注:A:LinkedOmics 中与 SETDB2 存在共表达的基因;B:与 SETDB2 正相关的 50 个基因集;C:与 SETDB2 负相关的 50 个基因集;D:基因富集分析

图 5 甲状腺癌中与 SETDB2 共表达的基因及其富集分析

3 讨论

甲状腺癌来源于滤泡性甲状腺细胞,是世界范围内最常见的内分泌系统恶性肿瘤^[12-14]。近几十年来,甲状腺癌的发病率一直在上升。大多数甲状腺癌患者在接受标准治疗(手术切除、放疗和左旋甲状腺素治疗)后的预后相对较好,然而部分患者可能会发生颈部淋巴结转移,从而导致局部复发。因此迫切需要确定可靠的预测因素并提供新的治疗目标。SETDB2 是一种组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9)三甲基转移酶,通过对组蛋白 H3 蛋白第 9 个赖氨酸残基(H3K9)进行三甲基化来介导基因沉默^[15,16]。研究表明^[17],SETDB2 可以通过表观遗传学调控靶基因沉默,从而调节斑马鱼的早期胚胎发育,抑制炎症反应。此外,TCGA 数据库的基因组测序数据表明,SETDB2 在各种癌症亚组中有突变和拷贝数变化。SETDB2 在急性淋巴细胞白血病中直接受 E2A-PBX1 的调控,而 SETDB2 通过组蛋白 H3K9 三甲基化抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 抑制剂 C(CD-

KN2C)的表达,从而促进 ALL 的进展^[18-20]。最近的研究表明^[21],SETDB2 促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。目前关于 SETDB2 在甲状腺癌的作用和具体分子机制还不清楚,故本研究通过生物信息学方法探讨 SETDB2 的表达水平及其对甲状腺癌发生发展的影响。

本研究结果表明,SETDB2 不仅在甲状腺癌中表达降低,并且与肿瘤分期和淋巴结转移有关,另外 SETDB2 的低表达与患者的无进展间隔期相关,推测 SETDB2 在甲状腺癌的发生发展中发挥了重要作用。ROC 曲线分析显示,SETDB2 具有较高的诊断价值(AUC=0.898),该基因可作为诊断甲状腺癌的候选生物标志物,可能是甲状腺癌新的治疗靶点。本研究发现,与 SETDB2 共表达的基因可能与分化过程中细胞器形成、细胞外基质、包膜合成和细胞凋亡的正向调节有关,这些将有利于探索 SETDB2 参与甲状腺癌发生发展的过程,对甲状腺癌的发生机制研究具有重要价值。

肿瘤免疫微环境在甲状腺癌的恶性发展中发挥着重要作用。不同免疫细胞群对肿瘤微环境(TME)的浸润可以影响患者的生存并预测患者的预后^[2]。肿瘤微环境由肿瘤细胞、多种免疫细胞以及基质细胞如神经元、内皮细胞和成纤维细胞等组成,分析肿瘤微环境内的免疫细胞浸润可以帮助预测患者的免疫治疗反应性^[23-25]。本研究显示,SETDB2 的表达水平与 CD4⁺CD8⁺T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的浸润相关,提示 SETDB2 可能影响甲状腺癌的肿瘤免疫微环境,调节肿瘤的恶性进展。

综上所述,SETDB2 在甲状腺癌患者中表达下调,且与患者较短的生存时间相关。SETDB2 可能通过调节免疫细胞的浸润,调控甲状腺癌的恶性进展,其可作为一种很有前途的甲状腺癌诊断和预后生物标志物。

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.
- [2]Staniforth J,Erdirmann S,Eslick GD.Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis[J].Int J Surg,2016,27:118-125.
- [3]Nath MC,Erickson LA.Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid[J].Adv Anat Pathol,2018,25(3):172-179.
- [4]Lan X,Bao H,Ge X,et al.Genomic landscape of metastatic papillary thyroid carcinoma and novel biomarkers for predicting distant metastasis[J].Cancer Sci,2020,111(6):2163-2173.
- [5]孙黎明.分化型甲状腺癌腺外侵犯和预后水平的影响因素[J].中国卫生工程学,2022,21(3):424-426.
- [6]Coca-Pelaz A,Shah JP,Hernandez-Prera JC,et al.Papillary Thyroid Cancer -Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review [J].Adv Ther,2020,37 (7): 3112-3128.
- [7]Donaldson LB,Yan F,Morgan PF,et al.Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J].Endocrine,2021,72(1):27-39.
- [8]Na HH,Moon S,Kim KC.Knockout of SETDB1 gene using the CRISPR/cas-9 system increases migration and transforming activities via complex regulations of E-cadherin, beta-catenin, STAT3, and Akt [J].Biochem Biophys Res Commun,2020,533 (3):486-492.
- [9]Pan D,Bao X,Hu M,et al.SETDB1 Restrains Endogenous Retrovirus Expression and Antitumor Immunity during Radiotherapy[J].Cancer Res,2022,82(15):2748-2760.
- [10]Du TT,Xu PF,Dong ZW,et al.Setdb2 controls convergence and extension movements during zebrafish gastrulation by transcriptional regulation of dvr1 [J].Dev Biol,2014,392(2):233-244.
- [11]桂慧慧,刘霞.基于多数据库分析 MYH10 在肾透明细胞癌中的表达与意义[J].医学信息,2022,35(10):20-25.
- [12]Ibrahimpasic T,Ghossein R,Shah JP,et al.Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects[J].Thyroid,2019,29(3):311-321.
- [13]Cipriani NA.The metamorphosis of papillary thyroid carcinoma[J].Histopathology,2022,81(2):168-170.
- [14]Sur ML,Gaga R,Lazar C,et al.Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis-a review of the literature between 2000 and 2020 [J].J Pediatr Endocrinol Metab,2020,33 (12):1511-1517.
- [15]Ying L,Fei X,Jialun L,et al.SETDB2 promoted breast cancer stem cell maintenance by interaction with and stabilization of DeltaNp63alpha protein [J].Int J Biol Sci,2020,16 (12):2180-2191.
- [16]Mu G,Chen F.Oncogenic Roles Of A Histone Methyltransferase SETDB2 In AML1-ETO Positive AML [J].Cancer Manag Res,2020,12:783-792.
- [17]Lin CH,Wong SH,Kurzer JH,et al.SETDB2 Links E2A -PBX1 to Cell-Cycle Dysregulation in Acute Leukemia through CDKN2C Repression[J].Cell Rep,2018,23(4):1166-1177.
- [18]Maghsoudloo M,Azimzadeh JS,Najafi A,et al.An efficient hybrid feature selection method to identify potential biomarkers in common chronic lung inflammatory diseases [J].Genomics, 2020,112(5):3284-3293.
- [19]贾龙梅,殷香宝,曾磊,等.甲基转移酶 SETDB2 对肝癌侵袭迁移的影响及其机制研究 [J].天津医药,2018,46 (10):1039-1044.
- [20]Islam R,Liu X,Gebreselassie G,et al.Genome-wide association analysis reveals the genetic locus for high reproduction trait in Chinese Arbas Cashmere goat [J].Genes Genomics,2020,42(8):893-899.
- [21]Li YC,Wang GW,Xu SR,et al.The expression of histone methyltransferases and distribution of selected histone methylations in testes of yak and cattle-yak hybrid [J].Theriogenology,2020,144:164-173.
- [22]Ocklenburg S,Arning L,Gerding WM,et al.Left-Right Axis Differentiation and Functional Lateralization: a Haplotype in the Methyltransferase Encoding Gene SETDB2 Might Mediate Handedness in Healthy Adults [J].Mol Neurobiol,2016,53 (9): 6355-6361.
- [23]Cowman SJ,Koh MY.Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment [J].Trends Cancer, 2022,8(1):28-42.
- [24]Wiede F,Lu KH,Du X,et al.PTP1B Is an Intracellular Checkpoint that Limits T-cell and CAR T-cell Antitumor Immunity[J].Cancer Discov,2022,12(3):752-773.
- [25]Janes PW,Vail ME,Ernst M,et al.Eph Receptors in the Immunosuppressive Tumor Microenvironment [J].Cancer Res, 2021,81(4):801-805.

收稿日期:2022-07-29;修回日期:2022-08-17

编辑/成森