

基于生物信息学的宫颈癌关键基因筛选及生物学途径分析

魏本飞, 王 洁

(扬州大学附属医院肿瘤科, 江苏 扬州 225000)

摘要:目的 用生物信息学技术分析宫颈癌发生、发展的关键基因及生物学途径,为宫颈癌的临床诊断、预后评估及靶向治疗提供理论依据。方法 在 NCBI-GEO 数据库中下载 GSE6791、GSE63514、GSE7803、GSE52903 和 GSE9750 共 5 组宫颈癌基因芯片表达谱,利用 Venn 在线软件对数据进行整合分析得到宫颈癌组织和正常宫颈组织的差异表达基因(DEGs),并对差异表达基因进行 GO、KEGG 富集分析。利用 STRING 数据库构建 DEGs 的蛋白互作网络,基于 Cytoscape 软件的 MCODE 插件识别重要的功能模块,基于 cytoHubba 插件筛选出关键基因,并通过 GEPIA 数据库对关键基因进行验证。结果 共筛选出 138 个 DEGs,其中上调基因 81 个,下调基因 57 个。GO 功能分析显示,DEGs 涉及的分子功能包括蛋白质结合、DNA 复制起点结合、染色质结合、丝氨酸型肽酶及内肽酶活性、蛋白激酶结合、DNA 解旋酶活性、ATP 结合。KEGG 通路分析显示,DEGs 主要富集在细胞周期、DNA 复制、卵母细胞减数分裂、p53 信号通路、膀胱癌等通路。通过蛋白互作网络发现 3 个重要功能模块,筛选出 16 个关键基因,其中与患者预后相关基因有 3 个: CDC45、TOP2A、RRM2。结论 TOP2A、CDC45、RRM2 在宫颈癌组织中高表达,与患者预后明显相关,是宫颈癌临床诊断、治疗及预后的潜在分子标志物和作用靶点。

关键词: 宫颈癌; 差异表达基因; 分子标志物

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.002

文章编号: 1006-1959(2023)17-0007-08

Key Gene Screening and Biological Pathway Analysis of Cervical Cancer Based on Bioinformatics

WEI Ben-fei, WANG Jie

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To analyze the key genes and biological pathways of the occurrence and development of cervical cancer by bioinformatics, and to provide theoretical basis for clinical diagnosis, prognosis evaluation and targeted therapy of cervical cancer. **Methods** Five groups of cervical cancer gene chip expression profiles of GSE6791, GSE63514, GSE7803, GSE52903 and GSE9750 were downloaded from NCBI-GEO database. Venn online software was used to integrate and analyze the data to obtain differentially expressed genes (DEGs) in cervical cancer tissues and normal cervical tissues, and GO and KEGG enrichment analysis were performed on differentially expressed genes. The protein interaction network of DEGs was constructed using the STRING database. The important functional modules were identified based on the MCODE plug-in of Cytoscape software. The key genes were screened based on the cytoHubba plug-in, and the key genes were verified by the GEPIA database. **Results** A total of 138 DEGs were screened, including 81 up-regulated genes and 57 down-regulated genes. GO functional analysis showed that the molecular functions involved in DEGs included protein binding, DNA replication origin binding, chromatin binding, serine peptidase and endopeptidase activity, protein kinase binding, DNA helicase activity, ATP binding. KEGG pathway analysis showed that DEGs were mainly enriched in cell cycle, DNA replication, oocyte meiosis, p53 signaling pathway, bladder cancer and other pathways. Through the protein interaction network, three important functional modules were found, and 16 key genes were screened. Among them, there were three genes related to the prognosis of patients: CDC45, TOP2 A, and RRM2. **Conclusion** TOP2A, CDC45 and RRM2 are highly expressed in cervical cancer, which are significantly related to the prognosis of patients, and may be potential molecular markers and targets for clinical diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: Cervical cancer; Differentially expressed genes; Molecular markers

宫颈癌(cervical cancer)在全世界女性最常见癌症中排名第 4,在发展中国家女性中死亡率很高^[1],且发病年龄趋于年轻化^[2]。早期宫颈癌患者建议采取手术治疗,术后放化疗可降低远处转移及复发机率,但晚期患者现有治疗手段疗效很差^[3]。宫颈癌的发病机制复杂,尽管人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌

发生的必要条件,但这只是部分女性患癌诱因,证据显示单一的 HPV 感染不足以导致宫颈癌。越来越多的证据表明,基因表达失调在宫颈癌的发病过程中起着重要作用^[4]。随着高通量技术发展,基因芯片和基因测序的运用被广泛用于筛选基因组水平的遗传改变^[5,6],可以通过此项技术发现肿瘤发生发展过程中众多肿瘤相关基因发生突变、扩增、过或低表达等变化。由于宫颈癌早期缺乏有效的诊断方法,转移和复发风险很高,一旦复发预后极差。因此,本研究通过分析多组 NCBI-GEO 数据库中宫颈癌组织和正

作者简介:魏本飞(1988.4-),男,江苏扬州人,本科,主治医师,主要从事肿瘤放疗技术及生物信息学研究

常对照组织的基因差异,筛选出参与宫颈癌发生与发展的关键基因,为研究宫颈癌的分子机制提供参考,以期提供可靠的诊断和预后生物学标志物,为宫颈癌的治疗提供新的有效靶点。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从NCBI平台的GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载编号为GSE6791^[7]、GSE63514^[8]、GSE7803^[9]、GSE52903^[10]和GSE9750^[11]的宫颈癌基因表达谱矩阵文件以及对应的平台文件。GSE6791数据集(平台:GPL570)包含8个正常宫颈组织样本和20个宫颈癌样本。GSE63514数据集(平台:GPL570)包含24个正常宫颈组织样本和28个宫颈癌样本。GSE7803数据集(平台:GPL96)包含10个正常宫颈组织样本和21个宫颈癌样本。GSE52903数据集(平台:GPL6244)包含17个正常宫颈组织样本和55个宫颈癌样本。GSE9750数据集(平台:GPL96)包含24个正常宫颈组织样本和33个宫颈癌样本。

1.2 数据处理与差异基因筛选 将5个宫颈癌芯片数据集依次导入R Studio软件,使用R语言命令将基因表达谱矩阵文件中的基因探针ID转换为平台文件中的基因符号,以获得包含国际标准基因名称的矩阵文件,剔除没有相对应的基因名和一个探针对应多个基因的数据,对多个探针对应一个基因的数据取均值。使用limma R软件包对每个数据集进行标准化处理,并将GSE9750所数据集的基因表达数据进行Log₂转化。根据下载的GEO数据集中样本性状信息将样本分为正常组织组以及肿瘤组织组,以adj.P<0.05且|Log₂FC|>1为筛选标准,使用limma R软件包筛选每个数据集中的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。然后利用Venn软件(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>)进行在线检测,对5组数据进行整合分析,筛选出5组数据中共有差异表达基因。

1.3 差异表达基因的GO以及KEGG富集分析 利用DAVID(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)在线分析工具对整合的差异基因进行GO注释和KEGG通路富集分析,以P<0.05将分析结果纳入。

1.4 PPI网络构建及关键基因筛选 将整合的差异基因导入在线STRING网站(<http://string-db.org/cgi/input.pl>)构建PPI网络,Confidence score≥0.7作为筛

选标准,剔除孤立节点,然后运用Cytoscape3.8.2.软件对STRING数据库分析的相互作用数据进行可视网络分析。使用MCODE插件筛选PPI网络中的重要功能模块,并对筛选的功能模块进行通路富集分析。使用cytoHubba插件的MMC、MNC、EPC、Degree法分别筛选出排名前20位的基因,再利用韦恩图筛选出现在4种算法中均排名前20的基因作为关键基因。

1.5 TCGA数据库中关键基因与预后的关系 利用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)对筛选的关键基因在宫颈癌和正常组织中的表达再次验证,并绘制Kaplan-Meier生存曲线,分析关键基因的表达与宫颈癌预后的关系。其中癌症组织样本和正常组织样本均选择TCGA和GTEx中的数据,箱图抖动大小设置为0.4,以|log₂FC|>1和P<0.01作为检验阈值。

2 结果

2.1 差异表达基因的筛选 选择NCBI-GEO数据库中的5组数据集(GSE6791、GSE63514、GSE7803、GSE52903、GSE9750),共包含157例宫颈癌组织和83例正常对照组织,进行归一化处理,其中GSE9750数据集中的基因表达数据进行Log₂转化。筛选出各组数据中表达差异达2倍以上的基因见表1,5个数据集的差异基因表达火山图见图1。利用Venn软件筛选5组数据中共有的差异表达基因,共138个,其中上调基因81个,下调基因57个,见表2、图2。

2.2 GO功能富集分析和KEGG通路分析 GO分析显示这些差异表达基因在生物过程中主要集中在细胞分裂、有丝分裂细胞周期G₁/S转换及其转录调控、DNA复制、核分裂、染色体分离、纺锤组织、细胞过氧化氢反应、细胞增殖、上皮细胞分化、有丝分裂细胞周期G₂/S转换、泛素蛋白连接酶活性在有丝分裂细胞周期中的调控等。在细胞组分中,主要作用于中体、核质、细胞质、细胞外区域、微管细胞骨架、纺锤体、染色体等。在分子功能中,主要包括蛋白质结合、DNA复制起源结合、染色质结合、丝氨酸型肽酶及内肽酶活性、蛋白激酶结合、DNA解旋酶活性、ATP结合,见图3。KEGG通路分析显示差异基因主要集中在以下5个途径中,即细胞周期、DNA复制、卵母细胞减数分裂、p53信号通路、膀胱癌,见图4。使用Cytoscape软件绘制KEGG富集通路网络图,见图5。

表 1 各组数据中的差异基因

GEO ID	正常宫颈样本数	宫颈癌样本数	上调基因数	下调基因数	DEGs 数
GSE6791	8	20	1496	717	2213
GSE63514	24	28	944	963	1907
GSE7803	10	21	329	289	618
GSE52903	17	55	345	573	918
GSE9750	24	33	690	623	1313

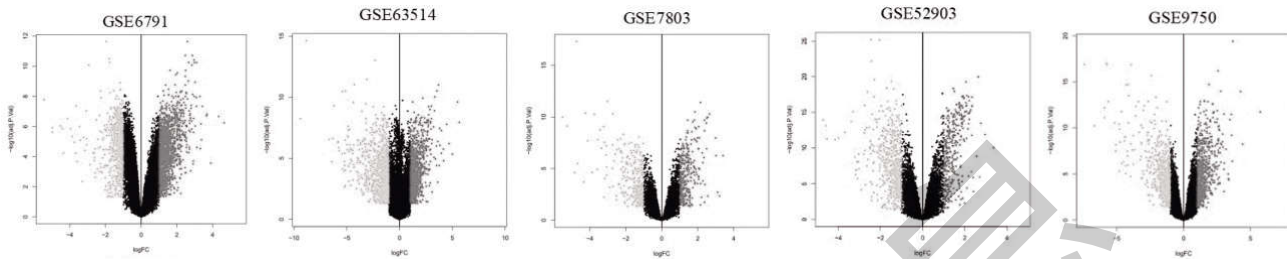


图 1 不同数据集的差异表达基因的火山图

表 2 差异基因列表

项目	上调基因	下调基因
基因名	CCNB1、CXCL13、FOXM1、CDK1、MLF1、KIF14、MAD2L1、KIF4A、MCM10、MCM5、MELK、NDC80、OIP5、MMP1、CKS2、KIF23、LMNB1、SPAG5、PRC1、MOCOS、CDC45、MCM2、NEK2、EZH2、KIF11、FBXO5、CENPN、CDC20、RFC4、POLQ、CDC7、LYN、IFI44L、RRM2、TOP2A、FEN1、HELLS、FANCI、MCM6、AIM2、CDKN2A、CDKN3、CENPF、TPX2、GINS1、KNTC1、LAMP3、C3orf52、APOBEC3B、AURKA、SPP1、USP18、DNA2、ZWINT、PLOD2、MMP12、ECT2、TACC3、CEP55、PLA2G7、DLGAP5、RAD51AP1、RPL39L、HLTF、TOPBP1、ATP13A3、DSG2、SMC4、CXCL8、PCNA、SHCBP1、ASPM、DNMT1、HJURP、SYCP2、DTL、GMNN、KIF20A、ORC6、TTK、NCAPG	BBOX1、SPRR2B、SPINK5、KLF4、SCNN1B、ALOX12、KRT4、SOSTDC1、SLURP1、SLIT2、HOPX、CXCL14、HSPB8、KRT13、CRYAB、MAL、EREG、CRISP3、ID4、PAMR1、KLK10、GPX3、THSD4、TRPS1、AR、UPK1A、ENDOU、KRT1、PPL、PDGFD、KLK12、TMPRSS11D、CWH43、FGFBP1、PRSS3P2、CRABP2、SASH1、PRSS2、GYS2、APOD、TGFB3R、LDOC1、SULT2B1、IVL、CFD、EMP1、EDN3、DSG1、HPGD、RHCG、CLCA4、CRNN、FMO2、SPRR3、PPP1R3C、KLK11、CRCT1
总数	81	57

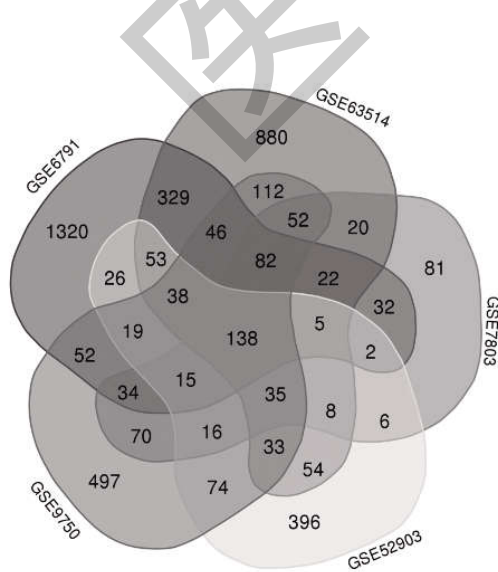


图 2 不同数据集的差异表达基因的韦恩图

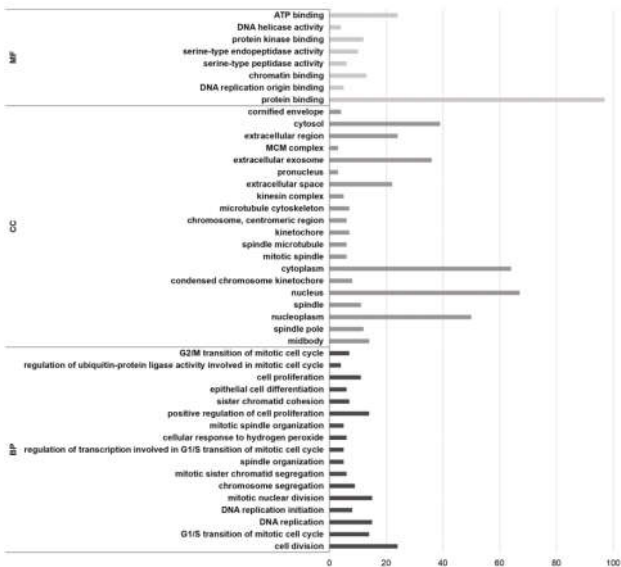


图 3 差异表达基因的 GO 富集分析

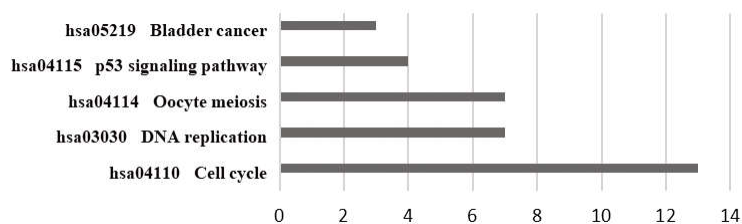


图 4 差异表达基因的 KEGG 富集分析

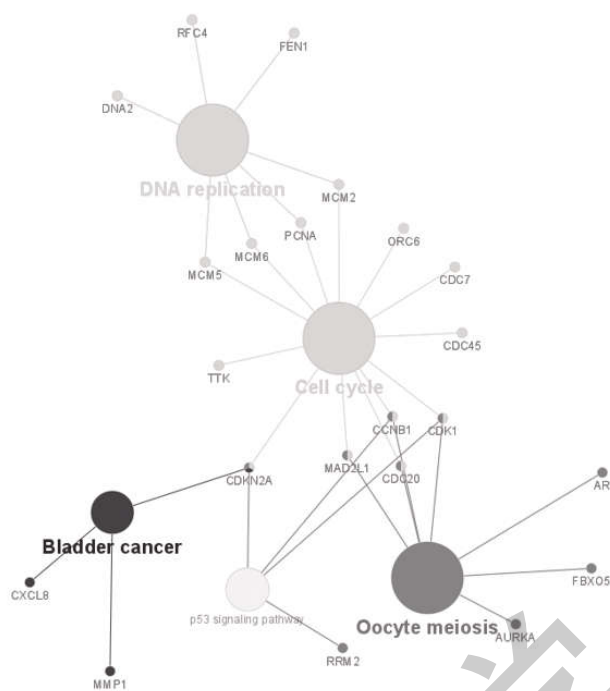


图 5 KEGG 富集通路网络图

2.3 PPI 网络构建、功能模块分析及关键基因筛选

将整合的差异基因导入 String 蛋白互作分析结果导入 Cytoscape 软件中进行可视化 (图 6)。通过使用 MCODE 插件从 PPI 网络获得 3 个功能模块, 其中 2 个由上调基因组成, 1 个由下调基因组成 (图 7)。对这 3 个功能模块进行通路富集分析, 主要富集在细胞周期、p53 信号通路、孕酮介导的卵母细胞成熟和 DNA 复制。使用 Cytoscape 软件的 cytoHubba 插件筛选 Degree、MCC、MNC、EPC 四种算法得分靠前的 20 个关键基因, 最后利用 Venn 网站绘制四种算法筛选出的关键基因的韦恩图, 总共得到 16 个共同的关键基因 (图 8), 分别为 KIF20A、RRM2、KIF11、MAD2L1、CCNB1、CDK1、AURKA、NDC80、NCAPG、TOP2A、DLGAP5、TTK、CDC45、MELK、PRC1、ASPM, 其均为 MCODE 插件获得 3 个功能模块中的核心基因。

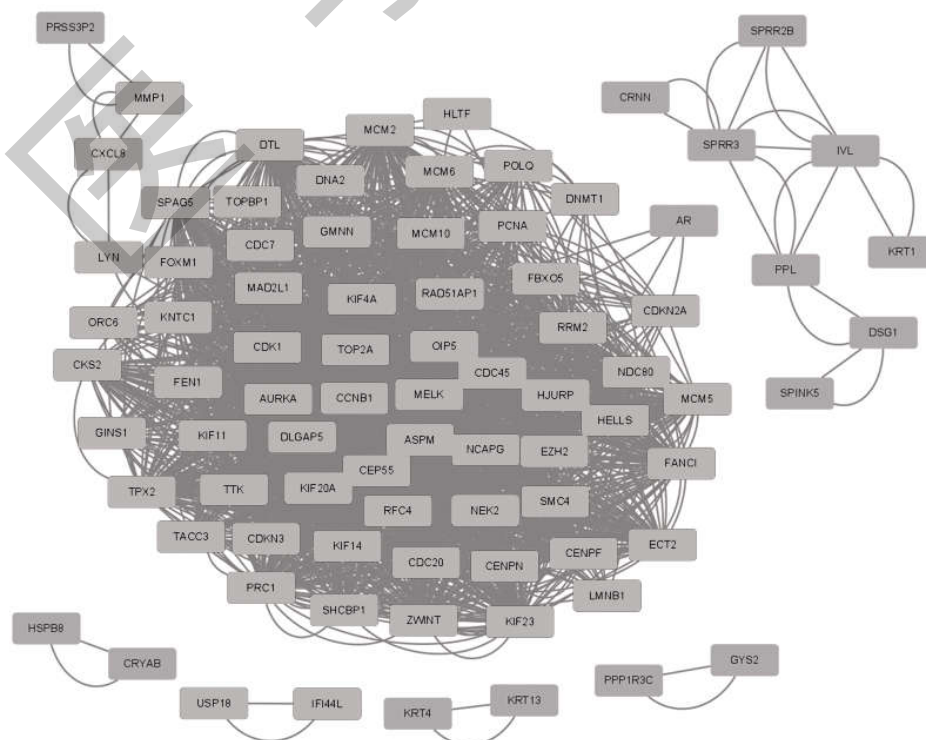
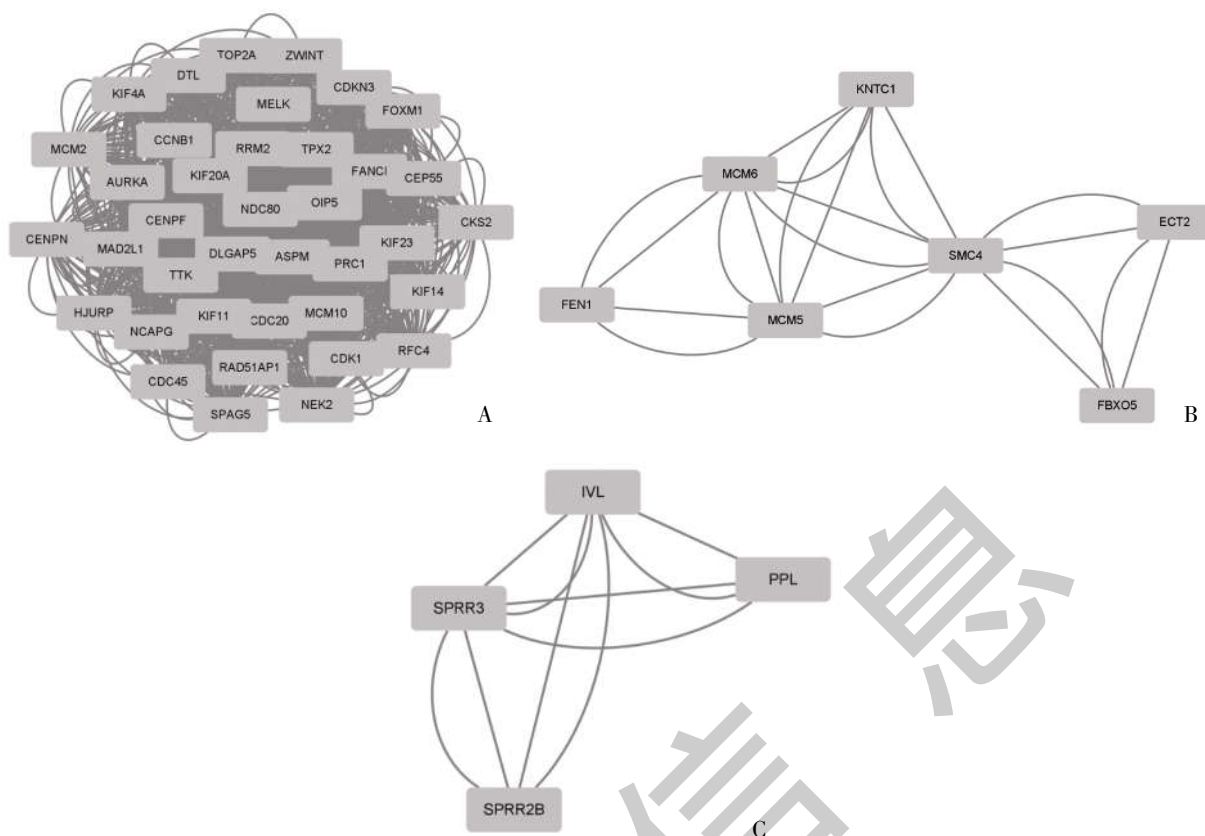
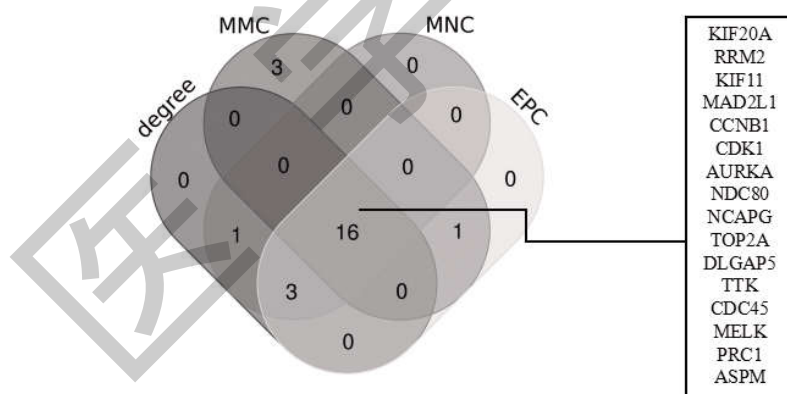


图 6 差异表达基因 PPI 网络



注: A、B 由上调基因组成, C 由下调基因组成

图 7 基于 MOCDE 插件构建的功能模块



注: Degree、MCC、MNC、EPC 算法筛选的前 20 个关键基因的韦恩图

图 8 宫颈癌关键基因筛选

2.4 关键基因的验证及预后分析 GEPIA 数据库中有 306 例宫颈癌组织和 13 例正常组织,对筛选得到的 16 个关键基因进行分析发现,与正常宫颈组织比较,这些关键基因均在宫颈癌中表达上调,与 GEO 分析一致 (图 9)。生存分析显示, TOP2A、CDC45、RRM2 与宫颈癌患者预后相关, 差异有统计学意义

(Log-rank $P < 0.05$) (图 10), 其他关键基因与宫颈癌患者预后无关。宫颈癌组织中 TOP2A、CDC45 基因表达量越高, 患者总生存期越长; 但 RRM2 基因表达量越高, 患者总生存期越短, 表明这 3 个关键基因可能是宫颈癌异常信号传导途径中的关键参与者, 可作为宫颈癌潜在的预后生物标志物。

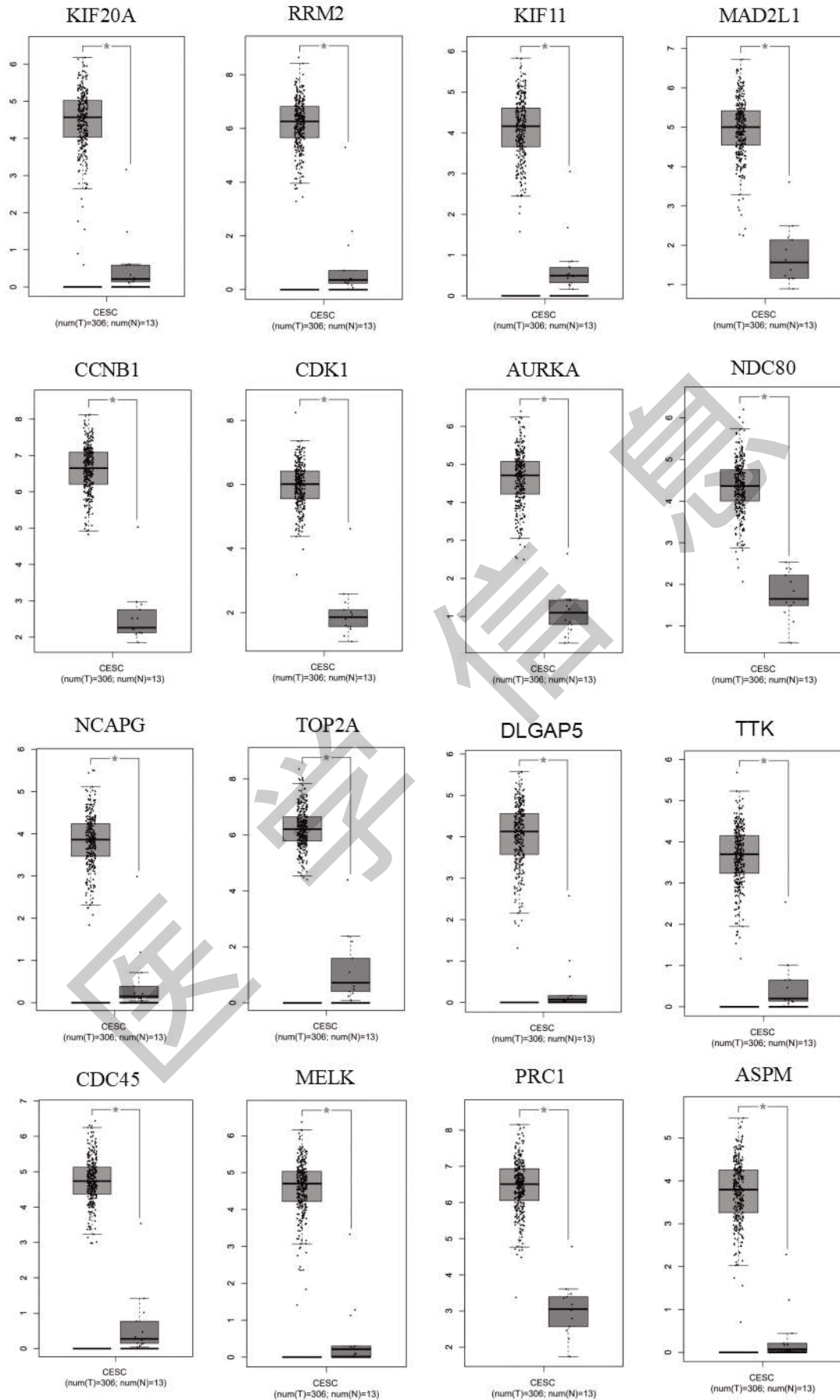


图 9 GEPIA 数据库关键基因表达水平

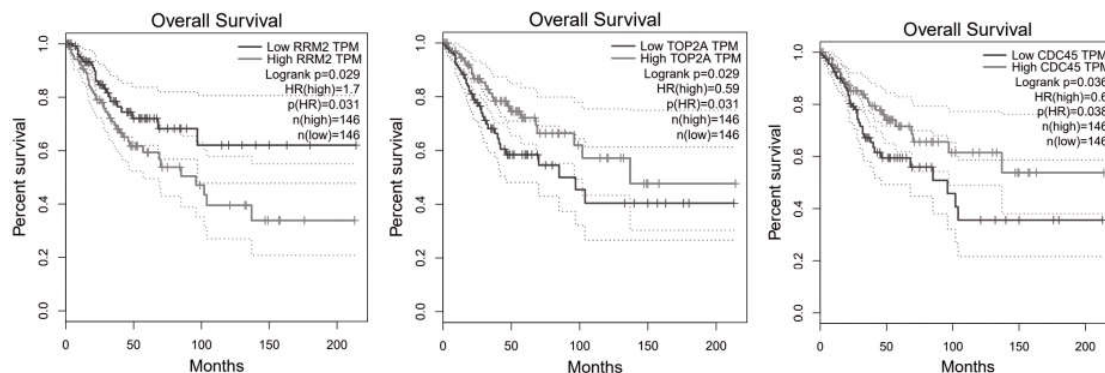


图 10 GEPIA 数据库关键基因的生存曲线

3 讨论

宫颈癌是一种常见的女性恶性肿瘤,其发病率逐年上升^[12]。尽管放化疗和手术切除可以治愈早期患者,但仍有许多患者出现复发和转移,且目前临床对于复发患者的治疗效果很差。因此,从基因水平研究宫颈癌发生发展的分子机制,对早期诊断、临床治疗及预后评估至关重要。

微阵列分析是一种高通量技术,已被广泛用于测量各种肿瘤中的基因表达谱,以寻找关键基因和途径作为潜在的治疗靶点^[13,14]。本研究从 GEO 数据库中筛选出 GSE6791、GSE63514、GSE7803、GSE52903 和 GSE97505 个芯片数据集,总共纳入 157 例宫颈癌组织和 83 例正常宫颈组织,筛选得到 138 个共有的差异基因。这些基因在宫颈癌组织中表达上调的有 81 个,下调的有 57 个,随后将整合的 138 个差异基因进行 GO 和 KEGG 分析。GO 功能分析发现,差异基因主要参与的分子功能包括蛋白质结合、DNA 复制起点结合、染色质结合、丝氨酸型肽酶及内肽酶活性、蛋白激酶结合、DNA 解旋酶活性、ATP 结合等。KEGG 通路分析发现,其主要富集在细胞周期、DNA 复制、卵母细胞减数分裂、p53 信号通路、膀胱癌。通过蛋白互作网络和韦恩图法筛选出 16 个关键基因,利用 GEPIA 数据库再次验证,关键基因表达水平与芯片分析结果一致。但进一步的生存分析显示仅 CDC45、TOP2A、RRM2 基因与宫颈癌患者预后相关,提示其可能是潜在的宫颈癌预后标志物。

CDC45 是一种蛋白质编码基因,参与 E2F 介导的 DNA 复制和细胞周期调控通路^[15]。CDC45 是高度保守的多蛋白复合物的成员,包括 CDC6/CDC18、MCM 和 DNA 聚合酶,在真核生物中 DNA 复制的早期步骤很重要^[16]。研究报道^[17],RYBP 通过下调 CDC6

和 CDC45 抑制食管鳞状细胞癌的增殖,从而抑制 G₁/S 转换。DNAJA1 可被 E2F1 激活^[18],然后通过稳定 CDC45 促进细胞周期。另外,结直肠癌组织中 DNAJA1 表达显著上调,其表达量与肿瘤组织中 E2F1 和 CDC45 有高度相关性。TOP2A 能够控制和改变转录过程中 DNA 拓扑状态的酶,参与 DNA 复制、染色体分离及染色体浓缩等细胞生物学过程^[19]。有研究表明^[20],较正常组织相比,肺腺癌组织中 TOP2A 表达显著升高,且敲除体外肺腺癌细胞株中的 TOP2A 可抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力。WTOP2A 在宫颈癌组织中异常高表达,且 TOP2A 高表达可激活 PI3K/AKT 信号通路促进细胞迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化^[21]。

核糖核苷酸还原酶 (ribonucleotide reductase, RR) 广泛分布于各种生物细胞中,是 DNA 通路中合成和修复的限速酶^[22]。RR 由 3 个亚基构成,包括 1 个大亚基 M1(RRM1)、小亚基 M2(RRM2)和 p53R2 亚基组成。研究表明^[23-26],RRM2 是细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡的重要调控基因,在恶性肿瘤中呈现高表达水平,其表达水平与肿瘤生长、侵袭力、浸润能力及耐药性产生密切相关,是许多恶性肿瘤潜在的分子标志物。

综上所述,生物信息技术的发展和应用为宫颈癌的机制研究提供了重要的理论参考,有利于发现肿瘤分子标志物和靶向治疗位点。本研究在不同微阵列数据集的基础上,发现宫颈癌组织和正常宫颈组织之间的 3 个关键差异基因(CDC45、TOP2A、RRM2)在宫颈癌的发生、发展的分子生物学机制中发挥重要作用,有可能成为宫颈癌临床诊断、治疗及预后的分子标志物和作用靶点。

参考文献:

- [1] Small W, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: a global health crisis[J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2404–2412.
- [2] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9–29.
- [3] Kim H, Cho WK, Kim YJ, et al. Significance of the number of high-risk factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and concurrent chemoradiotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 423–428.
- [4] Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management[J]. *Prim Care*, 2019, 46(1): 117–134.
- [5] Yao XJ, Zhang HW, Tang SJ, et al. Bioinformatics analysis to reveal potential differentially expressed long non-coding RNAs and genes associated with tumour metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 3197–3207.
- [6] Gong BJ, Kao YL, Zhang CL, et al. Identification of hub genes related to carcinogenesis and prognosis in colorectal cancer based on integrated bioinformatics [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 5934821.
- [7] Pyeon D, Newton MA, Lambert PF, et al. Fundamental differences in cell cycle deregulation in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4605–4619.
- [8] den Boon JA, Pyeon D, Wang SS, et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: role of stromal estrogen receptor signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(25): E3255–E3264.
- [9] Zhai YL, Kuick R, Nan B, et al. Gene expression analysis of preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinomas identifies HOXC10 as a key mediator of invasion[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10163–10172.
- [10] Medina-Martínez I, Barrón V, Roman-Bassare E, et al. Impact of gene dosage on gene expression, biological processes and survival in cervical cancer: a genome-wide follow-up study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97842.
- [11] Scotto L, Narayan G, Nandula SV, et al. Identification of copy number gain and overexpressed genes on chromosome arm 20q by an integrative genomic approach in cervical cancer: potential role in progression [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(9): 755–765.
- [12] Vormittag-Nocito E, Groth JV, Mohapatra G. Next generation sequencing of cervical high grade dysplasia and invasive squamous cell carcinoma: a case study [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(4): 152863.
- [13] Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma [J]. *Nature*, 2017, 541(7636): 169–175.
- [14] Wang L, Zhao HY, Xu YQ, et al. Systematic identification of lincRNA-based prognostic biomarkers by integrating lincRNA expression and copy number variation in lung adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7): 1723–1734.
- [15] Szambowska A, Tessmer I, Prus P, et al. Cdc45-induced loading of human RPA onto single-stranded DNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(6): 3217–3230.
- [16] Pellegrini L. Structural insights into Cdc45 function: was there a nuclease at the heart of the ancestral replisome? [J]. *Biophys Chem*, 2017, 225: 10–14.
- [17] Ke Y, Guo W, Huang S, et al. RYBP inhibits esophageal squamous cell carcinoma proliferation through downregulating CDC6 and CDC45 in G1-S phase transition process[J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117578.
- [18] Yang SS, Ren XL, Liang YS, et al. KNK437 restricts the growth and metastasis of colorectal cancer via targeting DNA-JA1/CDC45 axis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 249–261.
- [19] Yu X, Davenport JW, Urtishak KA, et al. Genome-wide TOP2A DNA cleavage is biased toward translocated and highly transcribed loci[J]. *Genome Res*, 2017, 27(7): 1238–1249.
- [20] Kou F, Sun HF, Wu L, et al. TOP2A promotes lung adenocarcinoma cells' malignant progression and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(9): 2496–2508.
- [21] Wang B, Shen YP, Zou Y, et al. TOP2A promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer via activating the PI3K/AKT signaling [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3807–3814.
- [22] Shao J, Liu X, Zhu L, et al. Targeting ribonucleotide reductase for cancer therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(12): 1423–1437.
- [23] Chen CW, Li YM, Hu SY, et al. DHS (trans-4, 4'-dihydroxystilbene) suppresses DNA replication and tumor growth by inhibiting RRM2 (ribonucleotide reductase regulatory subunit M2)[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2364–2379.
- [24] Li C, Zheng JF, Chen S, et al. RRM2 promotes the progression of human glioblastoma[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6759–6767.
- [25] Zhang S, Yan L, Cui C, et al. Downregulation of RRM2 attenuates retroperitoneal liposarcoma progression via the Akt/mTOR/4EBP1 pathway: clinical, biological, and therapeutic significance[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 6523–6537.
- [26] Grolmusz VK, Karácsi K, Micsik T, et al. Cell cycle dependent RRM2 may serve as proliferation marker and pharmaceutical target in adrenocortical cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(9): 2041–2053.

收稿日期: 2022-10-17; 修回日期: 2022-11-09

编辑/成森