

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.003

❖ 基础研究 ❖

CCT 亚基 γ 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义

李刚¹, 高天生¹, 黎骋², 李冬梅¹, 梁伟¹, 黄卓³

(梧州市红十字会医院, 1. 肿瘤科, 2. 病理科, 3. 院感科, 广西 梧州 543002)

【摘要】目的: 探讨 CCT 亚基 γ 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义。**方法:** 收集 100 例鼻咽癌组织(鼻咽癌组)和 60 例鼻咽黏膜慢性炎症组织(鼻咽黏膜慢性炎症组), 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 CCT 亚基 γ mRNA 表达水平, 免疫组化及免疫印迹检测组织标本中 CCT 亚基 γ 蛋白表达水平, 单因素分析 CCT 亚基 γ 与鼻咽癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果:** 鼻咽癌组 CCT 亚基 γ mRNA 表达水平、蛋白阳性表达率评分及蛋白水平均高于鼻咽黏膜慢性炎症组 ($P < 0.05$)。CCT 亚基 γ 蛋白表达水平与鼻咽癌患者的 TNM 分期、复发有关 ($P < 0.05$), 与年龄、性别、吸烟史、远处转移及病理分型无关 ($P > 0.05$)。CCT 亚基 γ 高表达水平患者的 3 年总生存率低于低表达水平患者 ($P < 0.05$)。**结论:** CCT 亚基 γ 在鼻咽癌组织高表达与鼻咽癌患者临床分期及复发密切相关, CCT 亚基 γ 增高预示着患者预后不良。

【关键词】 鼻咽癌; 鼻咽黏膜慢性炎症; CCT 亚基 γ ; mRNA; 蛋白; 临床病理特征; 生存分析

【中图分类号】 R739.63 **【文献标志码】** A

Expression of CCT subunit γ in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance

LI Gang¹, GAO Tian-sheng¹, LI Cheng², LI Dong-mei¹, LIANG Wei¹, HUANG Zhuo³

(1. Department of Oncology; 2. Department of Pathology; 3. Department of Hospital Symptoms, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To explore the expression of CCT subunit γ in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance. **Methods:** A total of 100 cases of nasopharyngeal carcinoma (nasopharyngeal carcinoma group) and 60 cases of nasopharyngeal mucosal chronic inflammation (nasopharyngeal mucosal chronic inflammation group) were collected, the expression level of CCT subunit γ mRNA was detected by quantitative real-time PCR (RT-qPCR), and the expression level of CCT subunit γ protein in tissue samples was detected by immunohistochemistry and Western blotting. The relationship between CCT subunit γ and clinicopathological characteristics of NPC patients and the prognosis of NPC patients was analyzed by univariate analysis. **Results:** The mRNA expression, the positive expression rate score and protein level of CCT subunit γ in nasopharyngeal carcinoma group were significantly higher than those in nasopharyngeal mucosal chronic inflammation group ($P < 0.05$). The expression level of CCT subunit γ was significantly correlated with TNM stage and recurrence of NPC patients ($P < 0.05$), but not with age, sex, smoking history, distant metastasis and pathological classification ($P > 0.05$). The 3-year overall survival rate of patients with high expression of CCT subunit γ was lower than that of patients with low expression of CCT subunit γ ($P < 0.05$). **Conclusion:** The high expression of CCT subunit γ in nasopharyngeal carcinoma tissues is closely related to clinical stage and recurrence of nasopharyngeal carcinoma patients, and the increase of CCT subunit γ is predictive of poor prognosis.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Chronic nasopharyngeal mucosal inflammation; CCT subunit γ ; mRNA; Protein; Clinicopathological features; Survival analysis

鼻咽癌是一种常见的头颈部恶性肿瘤,好发于鼻咽黏膜处。现阶段治疗手段较之前已取得较大的进步,然而仍有部分患者治疗后存在复发和转移风险,预后并不理想^[1]。随着现代分子生物学的不断发展,基因的检测及靶向诊治已成为现代学者研究的焦点^[2-3]。伴侣蛋白携带 t 复合多肽 1 (chaperones carry T complex polypeptide 1, CCT) 作为分子伴

侣素,在哺乳动物中由 7~9 种不同的亚基组成,且每个亚基的病理生理作用存在一定差异^[4]。有研究^[5]报道, CCT 亚基 γ 与恶性肿瘤患者肿瘤细胞分化程度相关。但目前国内外尚未见有 CCT 亚基 γ 和人鼻咽癌关系的研究报道。本研究首次通过实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)、免疫组化及免疫印迹法检测人鼻咽癌组织及鼻咽黏膜慢性炎症组织中 CCT

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹科研课题(z2012702)

作者简介: 李刚(1976-),男,副主任医师。E-mail: ligang20210701@163.com

亚基 γ 表达情况,初步探讨 CCT 亚基 γ 与鼻咽癌患者临床病理特征的关系及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选择 2012 年 5 月至 2017 年 6 月梧州市红十字会医院随访资料完整的的活检术标本,所有标本均经过病理试验证实,包括 100 例鼻咽癌患者的癌组织(鼻咽癌组)和 60 例鼻咽黏膜慢性炎患者的炎症组织(鼻咽黏膜慢性炎组)。鼻咽癌组中,男性 72 例,女性 28 例;年龄 19 ~ 76 岁,平均(45.10 ± 9.12)岁。鼻咽黏膜慢性炎组中,男性 46 例,女性 14 例;年龄 17 ~ 78 岁,平均(45.52 ± 8.06)岁。本研究经院医学伦理委员会批准,研究对象均已签署知情同意书。鼻咽癌纳入标准:(1)所有鼻咽癌患者均经过病理活检诊断证实,并符合鼻咽癌诊断标准^[6];(2)均为初发鼻咽癌患者;(3)在本次确诊前未接受过放化疗等抗肿瘤手段。排除标准:(1)临床资料不齐全;(2)精神异常或认知功能障碍者;(3)患其他恶性肿瘤者;(4)患有严重感染性及内科疾(心肝肾肺脑等)病者。

1.1.2 主要仪器与试剂 PrimeScript RT(货号:RR037A)和 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II 试剂盒(货号:RR820A)均购自宝生物工程(大连)有限公司;CCT 亚基 γ (货号:7203)和磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)(货号:113444562)引物交由上海生工生物工程有限公司,使用 primer premier5.0 软件设计;蛋白提取试剂盒(货号:R0050)及紫外分光光度计(型号:UV-1500)均购自北京索莱宝科技有限公司;兔抗人 CCT 亚基 γ 抗体(货号:10571-1-AP)和兔抗人 GAPDH 抗体(货号:10494-1-AP)购自 Proteintech 公司,山羊抗兔二抗(货号:A21020)购自艾美捷科技有限公司;BCA 试剂盒(货号:23227)购自 Invitrogen 公司。

1.2 方法

1.2.1 荧光定量 PCR(Real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测 通过 TRIzol 法提取各组织标本中总 RNA,具体操作如下:取咽癌组织和鼻咽黏膜慢性炎组织 50 ~ 100 mg,加入 1 mL 的 TRIzol,对组织剪碎及匀浆,再加入氯仿,高速离心分离后,将上层(含有 RNA 的无色水样层)移至新的 EP 管中,经 0.5 mL 异丙醇处理,高速离心分离,弃上清,加入 75% 乙醇 1 mL 处理,高速离心分离,弃上清,室温晾干,再加入 20 μ L DEPC 水溶解,促溶后 -80℃ 保存待用。利用 Nanodrop 法对 RNA 浓度、纯度进行定量,将 RNA 逆转录合成 cDNA:逆转录体系为 10

μ L,反应条件设置为:37℃,15 min × 3 次,85℃ 条件下 5 s。CCT 亚基 γ (扩增片段大小 117 bp)上游引物序列:5'-GCAAGTGTGCCGCAATGTTCTACT-3';下游引物序列:5'-TGTTCCACACCAGTCATGGCCT-TA-3'。GAPDH(扩增片段大小 115 bp)上游引物序列:5'-TCAACAGCAACTCCCACTCTTCCA-3';下游引物序列:5'-ACCCTGTTGCTGTAGCCGTATTCA-3'。实施荧光定量 PCR 操作,总反应体系为 20 μ L:SYBR Green Premix 10 μ L,上游和下游引物各 1 μ L,2 μ L 模板,6 μ L 去离子水。CCT 亚基 γ 反应条件设定为:预变性 95℃ 30 s,变性 95℃ 5 s,退火 60℃ 30 s,延伸 72℃ 30 s,40 个循环。利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CCT 亚基 γ 的相对表达水平。

1.2.2 免疫印迹检测 将各组织标本剪碎并在匀浆器中进行匀浆,加入裂解液于匀浆中进行匀浆,置于冰上,重复几次后使组织尽量碾碎,裂解 0.5 h 后将裂解液转移至离心管中,离心分离组织总蛋白。定量上清液蛋白,加上样缓冲液,沸水浴 10 min,予以 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶密封 2 h,添加 CCT 亚基 γ 一抗(稀释 1:500)、GAPDH(稀释 1:1 000)4℃ 孵育过夜,冲洗后,将相应二抗(稀释 1:5 000)与 PVDF 膜室温下孵育 1 h。ECL 暗室曝光显影,利用图像扫描采集图片数据(蛋白条带灰度值),蛋白相对表达量 = 灰度值/GAPDH 条带灰度值。

1.2.3 免疫组化检测 将各组织标本于 10% 的甲醛中固定,进行切片脱蜡和复水,将切片放置于 0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液中,沸水浴 20 min 进行抗原修复,将抗原修复的石蜡切片冷却至室温,通过双蒸水浸泡 10 min 后,吸去切片表面双蒸水,在 10% 山羊血清中室温孵育 30 min。吸去山羊血清,加 CCT 亚基 γ 一抗(稀释 1:50),4℃ 孵育过夜,吸去一抗,冲洗三遍。滴加辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释 1:200),孵育 1 h,冲洗 3 遍后,显色封片。通过 SDX-100 倒置显微镜进行摄片,免疫组化染色结果根据染色强度及阳性率进行判断,其中染色强度为颜色从无色逐渐加深至棕褐色,表明染色度越明显,CCT 亚基 γ 阳性表达越明显。CCT 亚基 γ 阳性表达率 = CCT 亚基 γ 细胞个数 × 100% / 总细胞,其中 0 分为阴性;阳性率 1% ~ 25% 为 1 分;阳性率 26% ~ 50% 为 2 分;阳性率 51% ~ 75% 为 3 分;阳性率在 76% ~ 100% 为 4 分^[7]。

1.2.4 临床病理特征分析 整理全部鼻咽癌患者临床资料,根据 CCT 亚基 γ 蛋白相对表达中位值将鼻咽癌患者分为高低表达组,其中超过 CCT 亚基 γ 蛋白相对表达水平中位值的患者纳入高表达组,低

于 CCT 亚基 γ 蛋白相对表达水平中位值的患者纳入低表达组^[8],并分析 CCT 亚基 γ 不同表达水平与鼻咽癌患者年龄、性别、吸烟史、原发肿瘤局部淋巴结远处转移分期(distant lymph node metastases of the primary tumor, TNM 分期)、复发、远处转移及病理分型等临床病理资料之间的关系。对 2012 年至 2017 年期在本院诊治的鼻咽癌患者,以电话、门诊检查等方式进行随访,每次随访做好记录,以病理确诊日作为观察起点,随访至 2021 年 6 月,分析 CCT 亚基 γ 不同表达水平对患者生存情况的影响,记录患者的 3 年总生存率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;CCT 亚基 γ 不同表达水平对鼻咽癌患者生存的影响采用 Kaplan-Meier 法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCT 亚基 γ mRNA 的表达水平

RT-qPCR 实验结果显示,鼻咽癌组 CCT 亚基 γ mRNA 相对表达水平高于鼻咽黏膜慢性炎组($P < 0.05$)。见图 1。

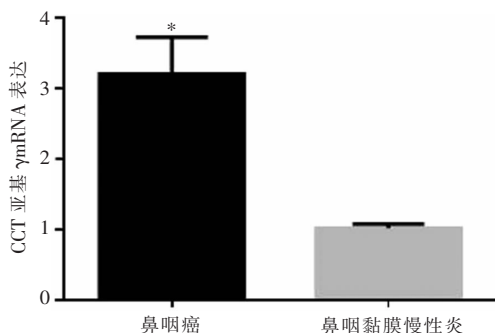


图 1 CCT 亚基 γ mRNA 表达水平

* $P < 0.05$ 。

2.2 各组织标本中 CCT 亚基 γ 蛋白表达情况

免疫组化及免疫印迹实验结果显示,鼻咽癌组 CCT 亚基阳性表达率评分及蛋白水平均高于鼻咽黏膜慢性炎组($P < 0.05$),并根据 CCT 亚基 γ 蛋白相对表达中位值将鼻咽癌患者分为高表达组和低表达组,每组各 50 例。见图 2。

2.3 CCT 亚基 γ 表达与鼻咽癌患者临床病理资料之间的关系

CCT 亚基 γ 蛋白表达水平与鼻咽癌患者的 TNM 分期、复发有关($P < 0.05$),而与年龄、性别、吸烟史、远处转移及病理分型无关($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 CCT 亚基 γ 蛋白表达与鼻咽癌患者临床病理资料之间的关系[n(%)]

临床病理资料	低表达组(n=50)	高表达组(n=50)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			1.268	0.260
≥50	11(22.00)	16(32.00)		
<50	39(78.00)	34(68.00)		
性别			1.786	0.181
男	33(66.00)	39(78.00)		
女	17(34.00)	11(22.00)		
吸烟史			3.560	0.059
有	28(56.00)	37(74.00)		
无	22(44.00)	13(26.00)		
TNM 分期			11.947	0.001
I~II	29(58.00)	12(24.00)		
III~IV	21(42.00)	38(76.00)		
复发			5.005	0.025
有	2(4.00)	9(18.00)		
无	48(96.00)	41(82.00)		
远处转移			1.974	0.160
有	9(18.00)	15(30.00)		
无	41(82.00)	35(70.00)		
病理分型			3.840	0.050
非角化型未分化癌	49(98.00)	44(88.00)		
非角化型分化癌	1(2.00)	6(12.00)		

2.4 CCT 亚基 γ 基因表达水平对乳腺癌患者预后的影响

CCT 亚基 γ 蛋白高表达水平患者 3 年总生存率为 68.00%,低于 CCT 亚基 γ 低表达水平患者的 92.00% ($\chi^2 = 3.984, P = 0.046$)。见图 3。

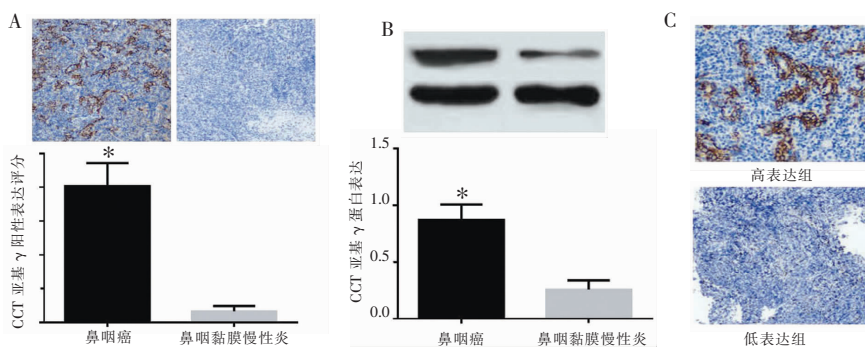


图 2 CCT 亚基 γ 蛋白表达情况

A.鼻咽癌和鼻咽黏膜慢性炎组中 CCT 亚基 γ 免疫组化图($\times 40$)及其阳性表达评分;B.CCT 亚基 γ 蛋白条带图及其蛋白表达情况;C.CCT 亚基 γ 高表达组和其低表达组免疫组化图($\times 40$)。* $P < 0.05$ 。

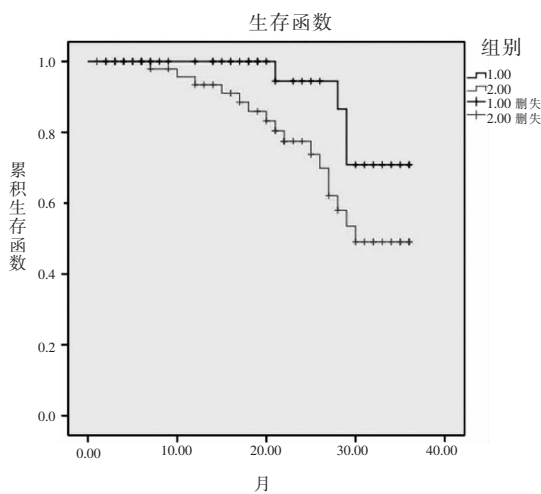


图 3 CCT 亚基 γ 高低表达的鼻咽癌患者生存分析曲线
1.CCT 亚基 γ 低表达;2.CCT 亚基 γ 高表达。

3 讨论

鼻咽癌是发病于鼻咽顶壁及咽隐窝的常见恶性肿瘤,全球发病率及死亡率较高,对放化疗比较敏感,早期患者予以积极治疗,生存预后尚可,而中晚期患者已出现肿瘤细胞局部浸润及远处转移,往往患者预后不佳。因此,有必要探究鼻咽癌的发生发展的机制,寻找有助于鼻咽癌诊治及预后判断的新型肿瘤标志物。

分子伴侣素是一类能特异结合及释放底物蛋白的蛋白分子,在原核细胞、真核细胞和古细菌中均有分布,主要以由 8 个不同的亚基排成的一个中空柱状体 CCT 为代表。现代研究多集中于 CCT 亚基 α 与肿瘤发展机制的报道^[9-10],而关于 CCT 亚基 γ 在鼻咽癌组织中表达及其与患者病理特征和预后关系尚未见报道。近些年来,谭晓虹等^[5]研究发现,伴侣素 CCT 亚基 γ 在肝癌组织中呈异常高表达水平,且与肝癌患者肿瘤细胞的分化密切相关,表明 CCT 亚基 γ 可能参与肿瘤分子发病机制。

本研究结果显示,鼻咽癌组 CCT 亚基 γ mRNA、阳性表达率评分及蛋白水平均高于鼻咽黏膜慢性炎症组 ($P < 0.05$),提示鼻咽癌组织中呈高表达水平,推测 CCT 亚基 γ 可能参与鼻咽癌的发生发展;其原因可能是有关上游非编码 RNA 的 CCT 亚基 γ 靶基因,在鼻咽癌组织中呈低表达水平,进而靶向上调了鼻咽癌组织中 CCT 亚基 γ 表达。肖晶鑑^[11] 研究报告 mir-24 在鼻咽癌细胞中呈低表达水平,且已有研究^[12] 证实,mir-24 与 CCT 亚基 γ 之间呈靶向负调控关系,进而 mir-24 低表达通过靶向上调 CCT 亚基 γ 水平起到参与癌细胞的增殖、侵袭及迁移。但具体分子生物学作用机制有待进一步深入研究。本研究临床病理特征分析结果显示,CCT 亚基 γ 表达水平

与鼻咽癌患者的 TNM 分期、复发有关 ($P < 0.05$),而与年龄、性别、吸烟史、远处转移及病理分型无关 ($P < 0.05$)。TNM 分期是反应鼻咽癌原发肿瘤侵犯程度、区域淋巴结转移及是否发生远处转移的重要依据,而 TNM 分期 III ~ IV 期鼻咽癌组织中 CCT 亚基 γ 高表达占比较多,说明 CCT 亚基 γ 的高表达参与了鼻咽癌肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移,促进鼻咽癌患者病情的发生发展,并增加了患者治疗后的复发风险。有研究^[13-15] 认为,CCT 亚基 γ 的高表达可能会促进肿瘤细胞的有丝分裂及增殖,进而调控肿瘤的发生发展,对鼻咽癌的发生进展具有促进意义;其次 CCT3 诱导细胞内 ROS 和能量代谢中游离氨基酸的失衡来抑制肿瘤细胞凋亡的机制,进而促进肿瘤细胞增殖分化,参与疾病的进展^[16];另外,CCT3 基因表达上调与丝裂原活化蛋白激酶激酶 7、细胞分裂周期 42、细胞周期蛋白 D3 上调、细胞周期蛋白依赖激酶 2、6 下调有关,进而对 CCT3 在肿瘤的发生发展中起着重要作用^[17]。而谭晓虹等^[5] 研究则认为,CCT 亚基 γ 的高表达水平与肿瘤分化程度有关,与肿瘤临床分期、年龄等无关,原因可能与本研究纳入病例不够丰富、疾病种类不同及对每一例患者进行直接上门随访各种原因的限制等原因有关。后期研究值得进一步扩大样本量,以及完善随访效果,以进一步明确 CCT 亚基 γ 与鼻咽癌病理发展的关系。

本研究还发现,CCT 亚基 γ 高表达水平患者的 3 年总生存率为 68.00%,低于 CCT 亚基 γ 低表达水平患者 92.00% ($P < 0.05$),提示 CCT 亚基 γ 高表达水平预示鼻咽癌患者预后不良,原因可能是 CCT 亚基 γ 高表达水平促进鼻咽癌的疾病进展,进而缩短了患者的生存时间。同时临床上通过检测鼻咽癌组织中 CCT 亚基 γ 水平,有助于患者预后生存情况的评估。因此 CCT 亚基 γ 有望成为鼻咽癌临床分期、复发及预后的生物学指标,对术前方案制定、术后辅助治疗及预后评估具有一定的辅助指导价值。

综上,CCT 亚基 γ 在鼻咽癌组织中呈高表达水平,与鼻咽癌患者临床分期及复发密切相关,CCT 亚基 γ 水平的增高预示着患者预后不良。

参考文献

[1] 付由户,张玉平,王雷,等. 鼻咽癌三维适形放射治疗疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中医学科学杂志,2018,46(1):6-12.
[2] Sun LL, Song JG, Huang QL. Clinicopathological and prognostic significance of p16 protein in nasopharynx cancer patients: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(11):e14602-e14602.

- [3] Chua KLM, Yeo ELL, Shihabudeen WA, *et al.* Intra-patient and inter-patient comparisons of DNA damage response biomarkers in Nasopharynx Cancer (NPC): analysis of NCC0901 randomised controlled trial of induction chemotherapy in locally advanced NPC [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1095.
- [4] Vallin JF, Crdoba BCM, Grantham J. Sequestration of the Transcription Factor STAT3 by the Molecular Chaperone CCT: A Potential Mechanism for Modulation of STAT3 Phosphorylation [J]. *Journal of molecular biology*, 2021, 433(13):166958.
- [5] 谭晓虹,曹骥,欧超,等. CCT 亚基 γ 在人肝细胞癌组织中的表达及意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(28):2987-2990.
- [6] Bossi P, Chan AT, Licitra L, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma; ES-MO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4):452-465.
- [7] 施晓辉. CCT3 在甲状腺乳头状癌中的表达及对癌细胞增殖的影响 [D]. 武汉:武汉大学, 2018.
- [8] Wang P, Liu XF, Han GH, *et al.* Downregulated lncRNA UCA1 acts as ceRNA to adsorb microRNA-498 to repress proliferation, invasion and epithelial mesenchymal transition of esophageal cancer cells by decreasing ZEB2 expression [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(18):2359-2376.
- [9] Hemdan T, Turker P, Malmström P, *et al.* Choline-phosphate cytidylyltransferase- α as a possible predictor of survival and response to cisplatin neoadjuvant chemotherapy in urothelial cancer of the bladder [J]. *Scand J Urol*, 2018, 52(3):200-205.
- [10] Yang JP, Zhang ZP, Zhao Y, *et al.* CCT α is a novel biomarker for diagnosis of laryngeal squamous cell cancer [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(15):7-34.
- [11] 肖晶鑑. MicroRNA-24 增强人鼻咽癌 CNE2 细胞裸鼠移植瘤放疗敏感性的研究 [D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
- [12] Temiz E, Koyuncu i, Sahin E. CCT3 suppression prompts apoptotic machinery through oxidative stress and energy deprivation in breast and prostate cancers [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165(1):88-99.
- [13] Shi XH, Cheng SS, Wang WX. CCT3 Suppression of inhibits malignant proliferation of human papillary thyroid carcinoma cell [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9202-9208.
- [14] Liu Y, Zhang X, Lin JF, *et al.* CCT3 acts upstream of YAP and TF-CP2 as a potential target and tumour biomarker in liver cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):644.
- [15] Hou JY, Wu HY, He RQ, *et al.* Clinical and prognostic value of chaperonin containing T-complex 1 subunit 3 in hepatocellular carcinoma: A Study based on microarray and RNA-sequencing with 4272 cases [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(1):177-194.
- [16] Temiz E, Koyuncu I, Sahin E. CCT3 suppression prompts apoptotic machinery through oxidative stress and energy deprivation in breast and prostate cancers [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165(1):88-99.
- [17] Li LJ, Zhang LS, Han ZJ, *et al.* Chaperonin containing TCP-1 subunit 3 is critical for gastric cancer growth [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67):111470-111481.

(收稿日期:2021-06-12

修回日期:2021-07-30)