

ROR1 在不同组织学分级浸润性肺腺癌中的表达与临床意义

沈旺寻¹⁾, 杨银煜¹⁾, 李灿伟¹⁾, 杨金荣¹⁾, 伍思婧¹⁾, 赵华君²⁾, 陀晓宇³⁾

(1)昆明医科大学第一临床医学院, 云南 昆明 650032; 2)昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南 昆明 650224; 3)昆明医科大学第一附属医院病理科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 目的 研究受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)在不同组织学分级的浸润性肺腺癌中的表达情况, 分析其与肺腺癌病理组织学分级的关系; 探讨其是否可作为浸润性肺腺癌诊断评估的潜在指标。方法 收集浸润性肺腺癌石蜡包埋组织标本 290 例, 行 HE 染色切片后进行组织学分级, 通过免疫组化染色, 使用半定量法判读 ROR1 表达水平, 统计分析 ROR1 表达与浸润性肺腺癌分级的关系。结果 ROR1 高表达于低分化的浸润性肺腺癌($P < 0.001$); 低分化组的浸润性肺腺癌中 Ki-67 指数明显高于高、中分化组($P < 0.001$); Ki-67 指数在 ROR1 高表达组高于低表达组($P < 0.01$)。结论 ROR1 在不同分级的肺腺癌中表达水平存在明显差异, 其表达水平与浸润性肺腺癌的分化程度及恶性程度密切相关, 这使得它有可能成为新的肺腺癌诊断生物标志物并辅助肺腺癌的临床特征和预后的评估, 为患者制定个性化治疗策略提供科学依据。

[关键词] 肺腺癌; ROR1; Ki-67; 病理学分级; 免疫组化

[中图分类号] R734.2; R366; R36 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)05-0060-06

Expression and Clinical Significance of ROR1 in Different Histologic Types of Invasive Lung Adenocarcinoma

SHEN Wangxun¹⁾, YANG Yinyu¹⁾, LI Canwei¹⁾, YANG Jinrong¹⁾, WU Sijing¹⁾,
ZHAO Huajun²⁾, TUO Xiaoyu³⁾

(1) *The 1st Clinical Medical College of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032;*
2) *Mental Health Center of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650224;*
3) *Dept. of Pathology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)*

[Abstract] Objective To investigate the expression of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1) in invasive lung adenocarcinoma with different histological grades, and to analyze its relationship with histopathological grade of lung adenocarcinoma so as to explore whether it can be used as a potential indicator for the diagnostic evaluation of invasive lung adenocarcinoma. Methods A total of 290 paraffin-embedded tissue specimens of invasive lung adenocarcinoma were collected, and the relationship between ROR1 expression and invasive lung adenocarcinoma grade was statistically analyzed by HE staining sections. Results ROR1 was significantly highly expressed in the poorly differentiated invasive lung adenocarcinoma ($P < 0.001$), the Ki-67 index in the low-differentiated group was significantly higher than that in the high-differentiation and medium-differentiated groups ($P < 0.001$), and the Ki-67 index was higher in the high-expression group than in the low-expression group ($P < 0.01$). Conclusion There are significant differences in the expression levels of ROR1 in

[收稿日期] 2024-01-25

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划基金资助项目(202210678020); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2024J0206); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202001AY070001-103)

[作者简介] 沈旺寻(2002~), 男, 云南昭通人, 昆明医科大学在读本科生。

[通信作者] 陀晓宇, E-mail: txyhere@sina.com; 赵华君, E-mail: 782676328@qq.com

different grades of lung adenocarcinoma, and its expression level is closely related to the degree of differentiation and malignancy of invasive lung adenocarcinoma, which makes it possible to become a new biomarker for the diagnosis of lung adenocarcinoma and assist in the evaluation of clinical features and prognosis of lung adenocarcinoma, and provide a scientific basis to formulate personalized treatment strategies for patients.

[**Key words**] Lung adenocarcinoma; ROR1; Ki-67; Pathological grading; Immunohistochemistry

近年来, 肺癌已成为全世界范围内最普遍的恶性肿瘤之一。据 2018 年统计数据显示, 肺癌发病人数占癌症发病总数的 11.5%, 而肺癌导致的死亡人数占癌症死亡总数的 18.3%^[1]。肺癌的病理学类型主要包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌约占原发性肺癌的 80%^[2]。非小细胞肺癌以鳞状细胞癌和腺癌为主^[3], 其中肺腺癌约占肺癌的 40%, 且发病率呈现出逐年递增的趋势^[4]。肺腺癌的发生、发展、侵袭、转移是一个十分复杂的病理生理学过程, 受多种基因及其表达产物的调控, 且缺乏早期特异性临床表现。随着诊疗方法的发展, 肺腺癌的早期诊断和治疗取得了很多成就, 但由于术后复发、转移等多种因素影响, 患者 5 a 生存率仍低于 18%^[5]。为了提高患者的生存率及预后, 早期诊断、精准治疗是关键。目前除了病理组织学诊断外, 还有研究发现了部分特异性的生物学标记物来协助诊断肺腺癌, 例如: 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, Cyfra 21-1)、血浆激肽释放酶 B1(plasma kallikrein B1, KLKB1)等, 但由于其特异性及敏感性不高, 不能完全满足临床诊断的需要, 对患者肺腺癌组织学分型及预后判断价值有限^[6]。因此, 当前的研究热点在于寻找具有显著临床病理诊断价值以及在辅助预后判断方面起重要作用的生物标志物。

受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 是 I 型受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK) 家族中的一类跨膜蛋白, 由 ROR1 基因编码, ROR1 包含胞外免疫球蛋白样(Ig 样)、Frizzled 和 Kringle 结构域, 以及跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域^[7-8]。ROR1 基因在不同发育阶段的组织中表达水平不同, 且在胚胎发育过程中起着重要作用, 表达水平较高^[9-10]; 在成人正常组织中表达水平低^[11]。目前研究发现, ROR1 受体具有调节细胞代谢、增殖、凋亡、分化、迁移、转移等功能, 还参与细胞之间信号交流和胞内信号转导的过程^[12]。ROR1 在血液系统恶性肿瘤、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌等多种恶性肿

瘤中都有较高的表达^[13]。研究发现, 通过上调 ROR1 基因的表达会增强乳腺癌组织的转移能力^[14], 而下调 ROR1 基因的表达可抑制癌细胞的侵袭、转移及成瘤能力^[15]。近年来国内外的研究发现, ROR1 的表达水平与肿瘤细胞的恶性程度和侵袭行为存在密切联系^[16]。因此 ROR1 有望成为浸润性肺腺癌的生物标志物, 并作为肿瘤诊断与治疗的潜在靶点。

细胞核增殖抗原(Ki-67)是 1 种与细胞增殖密切相关的核蛋白, 可以用于评估特定细胞群的增殖率。Ki-67 的阳性表达与恶性肿瘤的恶性程度、侵袭能力、转移以及患者预后的生存率密切相关。同时, 它还与肿瘤的发生和发展有紧密的联系^[17]。许丽莉等^[18]对 118 例 I 期肺腺癌患者进行回顾性调查, 生存分析显示 Ki-67 指数与患者术后 5 a 无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)呈现出负相关。因此通过测定肺腺癌组织中的 Ki-67 指数可预估肺腺癌的恶性程度与侵袭力, 并对肺腺癌的预后进行合理的推测。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究材料为昆明医科大学第一附属医院病理科自 2019 年 6 月至 2021 年 6 月所收集的肺腺癌石蜡包埋组织标本, 共计 290 例。其中男性 112 例(38.6%), 女性 178 例(61.4%), 年龄在 30~82 岁之间, 中位年龄为 56 岁。所有研究标本均为术前未接受过放疗或化疗的病理明确诊断为浸润性肺腺癌病例, 同时排除原位癌、微浸润性肺腺癌、浸润性粘液腺癌等病例。通过复习病理切片, 按 2021 年出版的《WHO 胸部肿瘤分类(第 5 版)》中浸润性非黏液性肺腺癌的国际肺癌研究学会(international association for the study of lung cancer, IASLC)分级系统为标准, 将浸润性肺腺癌分为高分化、中分化、低分化 3 个等级^[19]。本研究已通过昆明医科大学第一附属医院伦理委员会批准[伦理批号:(2021)伦理L第 112 号]。

1.2 实验方法

实验标本均经中性福尔马林固定, 并进一步进行石蜡包埋处理; 切片后, 经 HE 及 EnVision 两步法免疫组化染色(IHC)。其中 ROR1 蛋白一抗购自美国 Thermo Fisher 公司; 二抗购自迈新生物技术公司; 阴性对照采用磷酸缓冲盐溶液(PBS)代替一抗。

1.3 结果判断

1.3.1 组织学分级与与分组

由 2 位经验丰富的病理医师重新审阅所有肺腺癌 HE 切片, 根据 2021 年《WHO 胸部肿瘤分类(第5版)》中 IASLC 新分级系统重新分级如下: (1)高分化组, 以附壁亚型为主且高级别成分<20%; (2)中分化组, 以腺泡、乳头或微乳头亚型为主且高级别成分<20%; (3)低分化组, 包括任意 1 种或多种亚型且高级别成分 \geq 20%。这里的高级别成分指的是实性型、微乳头型、筛状型或具有复杂腺体形态(融合腺体及促间质增生性的单个浸润肿瘤细胞)的成分^[19], 见图 1。

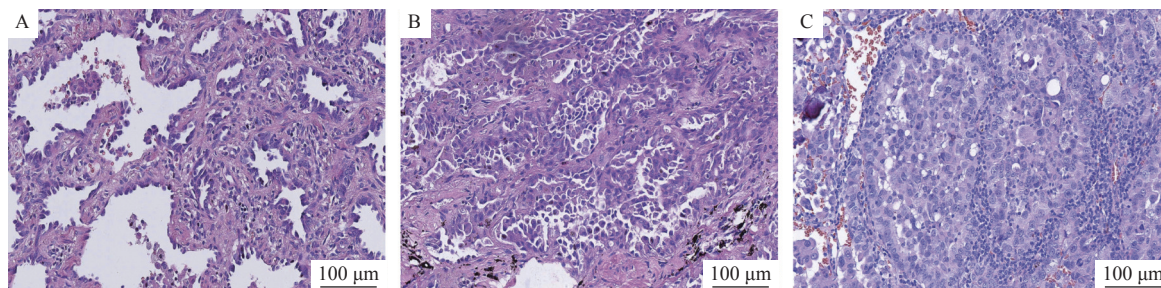


图 1 浸润性肺腺癌组织学分级(HE×200)

Fig. 1 Histological grading of invasive lung adenocarcinoma (HE×200)

A: 高分化; B: 中分化; C: 低分化。

1.3.2 免疫组化结果判断

ROR1 蛋白阳性染色位于细胞质和细胞膜上(通过对比背景的非特异着色来评判染色强度)。采用半定量积分法来评估染色结果^[20], 方法如下: (1)根据多数细胞呈现的染色特性来对染色强度进行评分: 未着色计为 0 分, 浅黄色(弱阳性)计为 1 分, 棕黄色(中阳性)计为 2 分, 棕褐色(强阳性)计为 3 分。见图 2; (2)对阳性肿瘤细胞的百分比进行计算, 并

进行评分: 当阳性肿瘤细胞百分比为 0%~5% 时计为 0 分, 当阳性肿瘤细胞百分比为 6%~25% 时计为 1 分, 当阳性肿瘤细胞百分比为 26%~50% 时计为 2 分, 当阳性肿瘤细胞百分比为 51%~75% 时计为 3 分, 当阳性肿瘤细胞百分比为大于 75% 时计为 4 分。2 者结果相乘计为最终得分, 得分大于等于 4 分判定为高表达, 得分小于 4 分则判定为低表达。

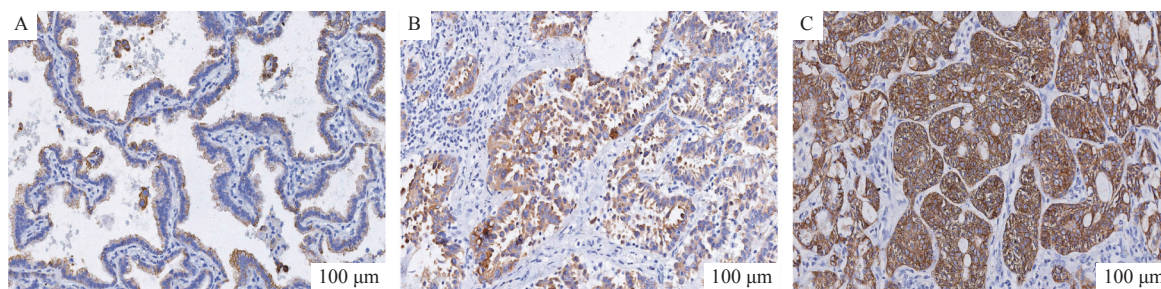


图 2 ROR1 在不同组织学分级肺腺癌中的强度(IHC×200)

Fig. 2 The intensity of ROR1 in different histologically graded lung adenocarcinoma (IHC×200)

A: 弱阳性; B: 中阳性; C: 强阳性。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 统计软件, 通过 χ^2 检验和线性相关分析的统计方法, 对所收集的研究数据进行统计分析。分别比较 ROR1 在不同肺腺癌病理分级中的表达水平, 不同分级肺腺癌 Ki-67 指数的差异以及 ROR1 的表达与 Ki-67 指数的关系。

$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ROR1 在不同分级肺腺癌中的表达

通过对 290 例不同分级的浸润性肺腺癌组织

的临床标本进行免疫组织化学染色, 结果显示 ROR1 在不同分级的浸润性肺腺癌中均有表达。统计分析表达情况发现: ROR1 在高分化组、中分化组、低分化组中的高表达所占的比率分别为 30.61%、77.22%、95.08% ($P < 0.001$)。表明 ROR1 高表达于低分化的浸润性肺腺癌且 ROR1 的高表达所占的比率随浸润性肺腺癌分化程度的降低而升高, 见表 1。

表 1 ROR1 在不同分级肺腺癌中的表达 [n(%)]

Tab. 1 Expression of ROR1 in different grades of lung adenocarcinoma [n(%)]

肺腺癌病理分级	n	ROR1		χ^2	P
		高表达	低表达		
高分化	49	15(30.61)	34(69.39)	61.534	<0.001*
中分化	180	139(77.22)	41(22.88)		
低分化	61	58(95.08)	3(4.92)		

* $P < 0.05$ 。

2.2 不同分级肺腺癌中 Ki-67 指数的差异

采用免疫组化法检测 290 例不同分级浸润性肺腺癌组织细胞的 Ki-67 指数发现: 在高分化组、中分化组、低分化组中 Ki-67 指数分别为 4.78%、11.68%、38.85% ($P < 0.001$)。表明低分化的浸润性肺腺癌细胞增殖(Ki-67)指数高, 提示肿瘤细胞具有更高的增殖活性; 同时浸润性肺腺癌的分化程度与 Ki-67 指数呈负相关, 见表 2。

表 2 肺腺癌不同组织学分级与 Ki-67 指数相关性

Tab. 2 Ki-67 index of lung adenocarcinoma with different histological grades

肺腺癌病理分级	n	Ki-67指数	r	P
高分化	49	4.78	-0.750	<0.001*
中分化	180	11.68		
低分化	61	38.85		

* $P < 0.05$ 。

2.3 ROR1 的表达与 Ki-67 指数的关系

采用免疫组化法检测 290 例浸润性肺腺癌组织细胞的 Ki-67 指数发现: Ki-67 指数在 ROR1 高表达组、低表达组中分别为 19.88%、6.32% ($P < 0.01$)。表明浸润性肺腺癌组织细胞中 ROR1 高表达, 其 Ki-67 指数高, 提示 ROR1 高表达的肿瘤细胞具有更高的增殖活性且 ROR1 的表达程度和 Ki-67 指数呈负相关, 见表 3。

表 3 ROR1 表达程度与 Ki-67 指数的相关性

Tab. 3 Relationship between ROR1 expression degree and Ki-67 index

ROR1	n	Ki-67指数	r	P
高表达	212	19.88	-0.527	0.001*
低表达	78	6.32		

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究在 290 例浸润性肺腺癌患者中进行了观察和检测, 并获得了相应的结果。ROR1 高表达的肺腺癌组织分化程度低, Ki-67 指数高。因此推断 ROR1 的表达水平可以辅助判断肺腺癌组织的分化及恶性程度, 帮助临床判断预后。

ROR1 在肺腺癌的发生发展中起着关键作用, 其高表达可以促进肺腺癌的发展。然而, 目前关于 ROR1 在肺腺癌中发挥作用的病理生理学机制仍未完全明了。根据现有相关文献报道, 潜在机制可能主要有以下几方面: (1)ROR1 在维持 PI3K-AKT 介导的促存活信号和促凋亡 p38 通路之间的有利平衡中起着至关重要的作用, 其高表达会破坏这种平衡。ROR1 维持这种平衡的机制可能为通过 ROR1 激酶依赖的 c-Src 激活并独立维持激酶活性 EGFR-ERBB3 结合, ERBB3 磷酸化相应的 PI3K 激活, 最终导致肿瘤细胞中 EGFR 过表达^[21]。在肺腺癌的发生发展中, EGFR 起到了关键作用。并且 EGFR 在肿瘤发生时的突变与高表达还与肿瘤性新生血管生成、肿瘤的侵袭与转移、化疗抗性、预后等密切相关^[22]。综上推测 ROR1 在肺腺癌中的高表达会促进 EGFR 过表达从而加速肺腺癌的侵袭和转移, 加重肺腺癌的病程; (2)通过 siROR1 参与调控 AKT/mTOR 信号通路关键信号分子的活性使人肺腺癌细胞株的迁移和侵袭能力受到一定程度的抑制^[23]。刘艳春等^[24]研究 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来解释 ROR1 介导的肺腺癌生存信号时, 发现 ROR1 沉默降低了 AKT 和 mTOR 的磷酸化; siROR1 处理还显著降低了 PTEN 的磷酸化, PTEN 是 PI3K / AKT 信号通路的负调节因子。从而推测 AKT / mTOR 信号通路可能是 ROR1 介导的生存信号在肺腺癌中发生的方式之一。肺腺癌中 ROR1 的高表达则促进了 AKT/mTOR 的磷酸化进而加强了肺腺癌细胞株的迁移和侵袭能力, 导致肺腺癌的恶化程度变高; (3)ROR1-AS1 通过诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进肺腺癌的发生。

EMT 是 1 种细胞转变的过程, 它使得原本连接在一起的上皮细胞不再保持连接并丧失其细胞定位, 而获得了类似间质细胞的特征。由于 EMT 的发生, 肿瘤细胞极性丧失, 粘附性下降, 迁移能力增强^[14]。徐南等^[25]将针对 ROR1-AS1 的 shRNA 转染到 A549 人肺腺癌细胞系中后发现在肺腺癌细胞中敲低 ROR1-AS1 后, 迁移和侵入的细胞明显减少; 且肺腺癌细胞中 N-钙粘蛋白和波形蛋白的表达下调, E-钙粘蛋白上调, 抑制了肺腺癌细胞的 EMT 过程。这表明 ROR1-AS1 可通过诱导 EMT 过程增强肺腺癌细胞的迁移和侵袭。此外, 多项关于癌症的研究表明, ROR1 高表达具有促进肿瘤细胞 EMT 的发生^[14, 23, 26]。

综上所述, ROR1 高表达的浸润性肺腺癌分化程度差, 且此类分化差的肺腺癌 Ki-67 指数高, 提示肿瘤细胞的增殖活性强, 恶性程度高。因此在确定浸润性肺腺癌的组织学分级方面, ROR1 具有较高价值, ROR1 有望成为临床诊断浸润性肺腺癌的重要生物学指标。通过检测 ROR1 的表达水平, 能够辅助判断浸润性肺腺癌组织的分化程度和恶性程度, 从而在临床上制定个性化的诊疗方案, 为患者提供治疗指导, 同时为术后治疗方案提供参考, 以改善肺腺癌患者的预后。但 ROR1 在低分化浸润性肺腺癌中高表达这一现象的病理生理学机制仍需进行更深入的研究。

【参考文献】

- [1] 金美华, 唐娟, 秦家丽, 等. 2002—2020 年间的肺癌流行病学分析 [J]. 华夏医学, 2021, 34(6): 34—38.
- [2] 司华, 闫灿, 曾宪焕. TN-C 和 Ki-67 的表达与非小细胞肺癌临床病理特征的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 360—363.
- [3] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937—970.
- [4] 张仁锋, 张岩, 温丰标, 等. 6, 058 例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(3): 129—135.
- [5] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7—30.
- [6] Sung H J, Cho J Y. Biomarkers for the lung cancer diagnosis and their advances in proteomics [J]. *BMB Rep*, 2008, 41(9): 615—625.
- [7] Borcherding N, Kusner D, Liu G H, et al. ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(7): 496—502.
- [8] Cetin M, Odabas G, Douglas L R, et al. ROR1 expression and its functional significance in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cells*, 2019, 8(3): 210.
- [9] Nomi M, Oishi I, Kani S, et al. Loss of mRor1 enhances the heart and skeletal abnormalities in mRor2-deficient mice: Redundant and pleiotropic functions of mRor1 and mRor2 receptor tyrosine kinases [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(24): 8329—8335.
- [10] Ho H Y, Susman M W, Bikoff J B, et al. Wnt5a-Ror-Dishevelled signaling constitutes a core developmental pathway that controls tissue morphogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(11): 4044—4051.
- [11] Hudecek M, Lupo-Stanghellini M T, Kosasih P L, et al. Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigen receptor T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3153—3164.
- [12] Ma X, Zhang Y, Liu B, et al. Backbone and side-chain chemical shift assignments of the kringle domain of human receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1) [J]. *Biomol NMR Assign*, 2018, 12(1): 145—148.
- [13] 赵鑫, 丁琳, 陈煜选, 等. ROR 蛋白在癌症中的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(12): 2354—2365.
- [14] Cui B, Zhang S, Chen L, et al. Targeting ROR1 inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3649—3660.
- [15] Qi J, Li X, Peng H, et al. Potent and selective antitumor activity of a T cell-engaging bispecific antibody targeting a membrane-proximal epitope of ROR1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(24): E5467—E5476.
- [16] Zhang S, Chen L, Cui B, et al. ROR1 is expressed in human breast cancer and associated with enhanced tumor-cell growth [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31127.
- [17] 陈梦云, 张翠翠, 轩菡, 等. Ki67 在肿瘤中的表达及其临床指导意义 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3193—3196.
- [18] 许丽莉, 郭人花. Ki67 表达及 EGFR 突变对 I 期肺腺癌患者术后复发转移风险的相关分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(12): 852—861.

- [19] 李媛, 谢惠康, 武春燕. WHO 胸部肿瘤分类(第5版)中肺肿瘤部分解读 [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(7): 574–580.
- [20] Zhang S, Cui B, Lai H, et al. Ovarian cancer stem cells express ROR1, which can be targeted for anti-cancer-stem-cell therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(48): 17266–17271.
- [21] Yamaguchi T, Yanagisawa K, Sugiyama R, et al. NKX2-1/TTF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 348–361.
- [22] 曹雨婷, 郭中原, 刘晓谦, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2023, 58(22): 2016–2027.
- [23] 龙明鹏. 基于 AKT/mTOR 通路研究小干扰 RNA 沉默 ROR1 抑制肺腺癌转移和侵袭的分子机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [24] Liu Y, Yang H, Chen T, et al. Silencing of receptor tyrosine kinase ROR1 inhibits tumor-cell proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127092.
- [25] Xu N, Qiao L, Yin L, et al. Long noncoding RNA ROR1-AS1 enhances lung adenocarcinoma metastasis and induces epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-375 [J]. *J BUON*, 2019, 24(6): 2273–2279.
- [26] 马文琦, 何鑫, 张红丽, 等. 下调结直肠癌细胞受体酪氨酸激酶样孤儿受体抑制细胞生长并促进其凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(5): 655–659, 665.

征稿启事

为积极支持和推动昆明医科大学学科建设和发展, 进一步提升《昆明医科大学学报》的办刊质量, 不断扩大本刊的学术影响力, 特对高质量稿源进行广泛征集。(1)国家自然科学基金资助课题的综述类论文可以在学报正刊发表;(2)对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十三五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文, 给予优先刊登。另外, 投稿时需同时附: 投稿单位证明、论文诚信承诺书以及基金项目证明。欢迎广大临床科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。

网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871—65936489, 65393133, 65922951, 65922874。

昆明医科大学学报编辑部

2024年1月1日