



· 论 著 ·

FAM83A在肺腺癌组织中高表达且促进肺腺癌细胞的侵袭和转移

王晓栋¹, 周丹丹², 张丽萍², 郑 荃², 牟青杰³, 尹崇高⁴, 李洪利⁵

1. 潍坊医学院生命科学与技术学院, 山东 潍坊 261053 ;
2. 潍坊医学院病理学教研室, 山东 潍坊 261053 ;
3. 潍坊医学院临床学院, 山东 潍坊 261053 ;
4. 潍坊医学院护理学院, 山东 潍坊 261053 ;
5. 潍坊医学院医学研究实验中心, 山东 潍坊 261053

[摘要] 背景与目的: 越来越多的研究表明, 序列相似性为83的家族成员A (family with sequence similarity 83 member A, FAM83A) 与肿瘤的侵袭和转移相关, 但FAM83A在肺腺癌中的作用尚不清楚。探讨FAM83A在肺腺癌组织中的表达情况, 与肺腺癌患者预后的关系以及对肺腺癌细胞增殖、侵袭转移能力的影响。**方法:** 运用人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 和基因表达谱动态分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 数据库分析并选取与肺腺癌预后相关的基因; 运用UALCAN和GEPIA数据库研究FAM83A的表达量对肺腺癌生存率的影响; 采用UALCAN数据库分析FAM83A在肺腺癌组织中的表达及其与肺腺癌患者的性别、淋巴结的分期和转移的关系; 采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测人正常肺上皮细胞BEAS-2B和肺腺癌细胞A549中FAM83A蛋白的表达情况及FAM83A的转染效率; 采用细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 检测转染后敲减FAM83A对肺腺癌细胞增殖能力的影响; 采用transwell侵袭实验检测FAM83A对肺腺癌细胞侵袭能力的影响。**结果:** 采用HPA、GEPIA和UALCAN数据库分析发现高表达的FAM83A与肺腺癌不良预后相关且FAM83A在肺腺癌组织中高表达, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); FAM83A的表达与肺腺癌的临床分期和淋巴结转移相关; Western blot检测结果显示, FAM83A在肺腺癌细胞中高表达且敲减质粒转染成功; CCK-8细胞增殖实验结果提示FAM83A可促进细胞的增殖能力 ($P<0.05$); Transwell侵袭实验提示FAM83A促进A549的侵袭能力 ($P<0.05$)。**结论:** FAM83A在肺腺癌组织和细胞中高表达且促进肺腺癌细胞的增殖、侵袭和转移。

[关键词] FAM83A; 肺腺癌; 预后; 增殖; 侵袭; 转移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.08.004

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)08-0586-07

FAM83A is highly expressed in lung adenocarcinoma tissues and promotes invasion and metastasis of lung adenocarcinoma cells

WANG Xiaodong¹, ZHOU Dandan², ZHANG Liping², ZHENG Quan², MU Qingjie³, YIN Chonggao⁴, LI Hongli⁵ (1. College of Life Science and Technology, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; 2. Department of Pathology, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; 3. College of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; 4. College of Nursing, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; 5. Medicine Research Center, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China)

Correspondence to: LI Hongli E-mail: lihongli@wfmuc.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** A growing number of studies have shown that family with sequence similarity 83 member A (FAM83A) is correlated with the invasion and metastasis of tumor, however, the role of FAM83A in lung adenocarcinoma

基金项目: 国家自然科学基金 (81702932); 山东省自然科学基金 (ZR2019MH033); 山东省高等学校青创人才引育计划; 潍坊市科学技术发展计划 (高校部分) 项目 (2018GX077); 潍坊市科技局医学类项目 (2019YX029); 山东省大学生创新创业训练计划项目 (S201910438001); 潍坊医学院大学生科技创新基金 (KX 2019017, KX2019078)。
通信作者: 李洪利 E-mail: lihongli@wfmuc.edu.cn

is unclear. This study aimed to explore FAM83A expression in lung adenocarcinoma tissues, and its relationship with prognosis of patients with lung adenocarcinoma and the abilities of lung adenocarcinoma cancer cell proliferation, invasion and metastasis.

Methods: The Human Protein Atlas (HPA) and Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) databases were used to analyze and to select the genes related to the prognosis of lung adenocarcinoma. The UALCAN and GEPIA databases were used to study the correlation between FAM83A expression level and survival time of patients with lung adenocarcinoma. The UALCAN database was used to analyze the expression of FAM83A in lung adenocarcinoma tissues and its correlation among the gender, lymph node stage and metastasis in lung adenocarcinoma patients. The expression and transfection efficiency of FAM83A protein in human normal lung epithelial cells BEAS-2B and lung adenocarcinoma cells A549 were detected by Western blot. The effect of FAM83A knockdown after transfection on the proliferation of lung adenocarcinoma cells was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) cell proliferation assay. Transwell invasion assay examined the effect of FAM83A on the invasion ability of lung adenocarcinoma cells.

Results: HPA, GEPIA and UALCAN databases were used to analyze the correlation between FAM83A and the prognosis of lung adenocarcinoma, and FAM83A was highly expressed in lung adenocarcinoma tissues. The survival rate of lung adenocarcinoma patients with high expression of FAM83A was low ($P<0.05$). The expression of FAM83A was correlated with the clinical stage and lymph node metastasis of lung adenocarcinoma, but not with the patient's gender. Western blot results showed that FAM83A was highly expressed in lung adenocarcinoma cells and transfected successfully with reduced plasmid. The results of CCK-8 cell proliferation assay showed that the proliferation capacity of A549/siFAM83A cells in the knockdown group was significantly reduced compared with A549/Scr cells in the control group ($P<0.05$). Transwell invasion experiments showed that the invasion capacity of A549 was significantly reduced after FAM83A was subtracted ($P<0.05$). **Conclusion:** FAM83A was highly expressed in lung adenocarcinoma tissues and cells and promoted the proliferation, invasion and metastasis of lung adenocarcinoma cells.

[Key words] FAM83A; Lung adenocarcinoma; Prognosis; Proliferation; Invasion; Metastasis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的85%, 其较常见的两种亚型是肺腺癌和肺鳞癌^[1]。肺腺癌是NSCLC中最常见的亚型, 平均5年生存率为15%。随着化疗新药以及分子靶向治疗药物的不断出现, 肺腺癌的药物治疗取得了较大进展, 肺腺癌患者的5年生存率从4.5%提高到了5.5%, 但是由于肿瘤细胞异质性及肿瘤患者耐药性等因素, 转移性肺腺癌的治疗现仍有诸多问题尚待解决^[2]。

序列相似性为83的家族成员A (family with sequence similarity 83 member A, FAM83A) 基因又称BJ-TSA-9, 位于8q24染色体上, 最初通过生物信息学方法被鉴定为一个潜在的肿瘤基因。先前研究报道, FAM83A在多种肿瘤中起着促癌作用^[3]; Lee等^[4]证明, 过表达FAM83A时会产生表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 耐药性, 且与乳腺癌患者的不良预后相关^[5]。因此本研究采用生物信息学相关数据库分析后挑选与肺腺癌侵袭转移相关基因进行研究, 旨在为临床抑制肺腺癌侵袭转移提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

胎牛血清、F-12K培养基和DMEM培养基购自美国HyClone公司, LipofectamineTM2000 Reagent购自美国Invitrogen公司, 鼠抗人 β -actin单抗与兔抗人FAM83A单抗购自英国Abcam公司, 质粒均由上海吉凯基因科技有限公司设计合成, transwell小室购自美国Corning公司, 细胞计数试剂盒 (cell counting kit-8, CCK-8) 购自英国Abcam公司。正常肺上皮细胞BEAS-2B及肺腺癌细胞A549均由本实验室保存, 并通过细胞鉴定。

1.2 利用人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 数据库进行与肺腺癌预后的相关性的分析

HPA数据库 (<https://www.proteinatlas.org>) 是基于RNA测序分析和免疫组织化学分析的大型转录组和蛋白组数据库, 可用于正常组织和肿瘤组织蛋白差异表达分析^[6]。本研究使用HPA数据库找到基因在正常组织和肿瘤组织中

的表达情况, 然后再选取表达差异高且与预后相关的基因进行研究, 分析其表达与肺腺癌预后的相关性。

1.3 利用基因表达谱动态分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 数据库进行 FAM83A 的表达与肺腺癌患者生存期关系的分析

GEPIA数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>) 是由北京大学新开发的一种交互式网络服务器, 用于分析来自癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 和基因型-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 项目的9 736个肿瘤和8 587个正常样本的RNA测序表达数据。GEPIA提供关键的交互式和可定制功能, 包括差异表达分析、分析绘图、相关分析、患者生存分析、类似基因检测和降维分析^[7]。运用GEPIA数据库研究FAM83A的表达与肺腺癌患者生存期的关系。

1.4 利用UALCAN数据库进行FAM83A的mRNA水平在肺腺癌与正常肺腺组织表达差异性的分析

UALCAN数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) 使用来自31种癌症类型的TCGA 3级RNA-seq和临床数据, 根据个体癌症分期、肿瘤分级、种族、体质量来分析肿瘤组织和正常组织样本以及各种肿瘤亚组中查询基因的相对表达或其他临床病理学特征, 估计基因表达水平和临床病理学特征对患者生存的影响^[8]。本研究运用UALCAN数据库分析FAM83A的mRNA水平在肺腺癌与正常肺腺组织中表达的差异性。

1.5 细胞培养及转染

人肺腺癌细胞A549和人正常肺上皮细胞BEAS-2B分别培养在含有10%胎牛血清、1%青霉素和链霉素的F-12K培养基和DMEM培养基中培养, 置于37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养。待其生长至对数期, 铺到6孔板中, 培养24 h后再进行转染。将细胞分为3组:

- ① A549组: 常规培养, 不做任何处理;
- ② A549/Scr组: 转入空载质粒;
- ③ A549/siFAM83A组: 转入FAM83A敲减质粒。

1.6 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

由各组细胞抽提总蛋白质, 各组蛋白质样品经电泳、转膜、封闭1 h后敷一抗4 °C过夜, 再经洗膜3次, 常温敷二抗1 h后, 洗膜3次并曝光。所用抗体浓度如下: β -actin (1 : 1 000)、FAM83A (1 : 500)。结果使用Image J软件进行灰度分析, 实验重复3次。

1.7 CCK-8细胞增殖实验

取各组细胞 2×10^3 个, 接种于96孔板中置于37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养24 h后, 向每孔加入10 μ L CCK-8溶液。将96孔板在培养箱内温育4 h, 酶标仪测定450 nm处的吸光度 (*D*) 值。以各组的*D*值测定细胞在转染后24、48、72、96 h细胞增殖能力的变化。

1.8 Transwell侵袭实验

将转染后的150 μ L (4×10^5 个/mL) 细胞悬液添加到已加入基质胶的transwell小室上室中, 下室加入含有20%胎牛血清的培养基, 放入37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱培养24 h。24 h后用4%多聚甲醛固定20 min, Giemsa染液染色35 min, 磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS) 清洗3次, 弃PBS后于显微镜下随机选取5个良好视野拍照计数, 取平均值为transwell侵袭实验的最终结果。所有实验均独立重复3次。

1.9 统计学处理

所有实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并使用SPSS 17.0进行统计学分析, 采用独立样品*t*检验分析两组定量资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FAM83A为与肺腺癌预后相关的基因

本研究中我们先运用HPA数据库分析与肺癌预后相关的基因, 筛选出与肺癌不良预后相关的基因354个, 与肺癌良好预后相关的基因297个 (图1A)。根据*P*值的大小进行排序, 选取肺癌中*P*值最小的FAM83A (图1B)。利用GEPIA数据库分析FAM83A在肺腺癌亚型中的表达情况, 通过对483例肺腺癌组织和347例

正常肺上皮组织的比较分析，发现FAM83A在肺腺癌组织中高表达（图1C），所以我们选择

FAM83A为目的基因进行后续的研究。

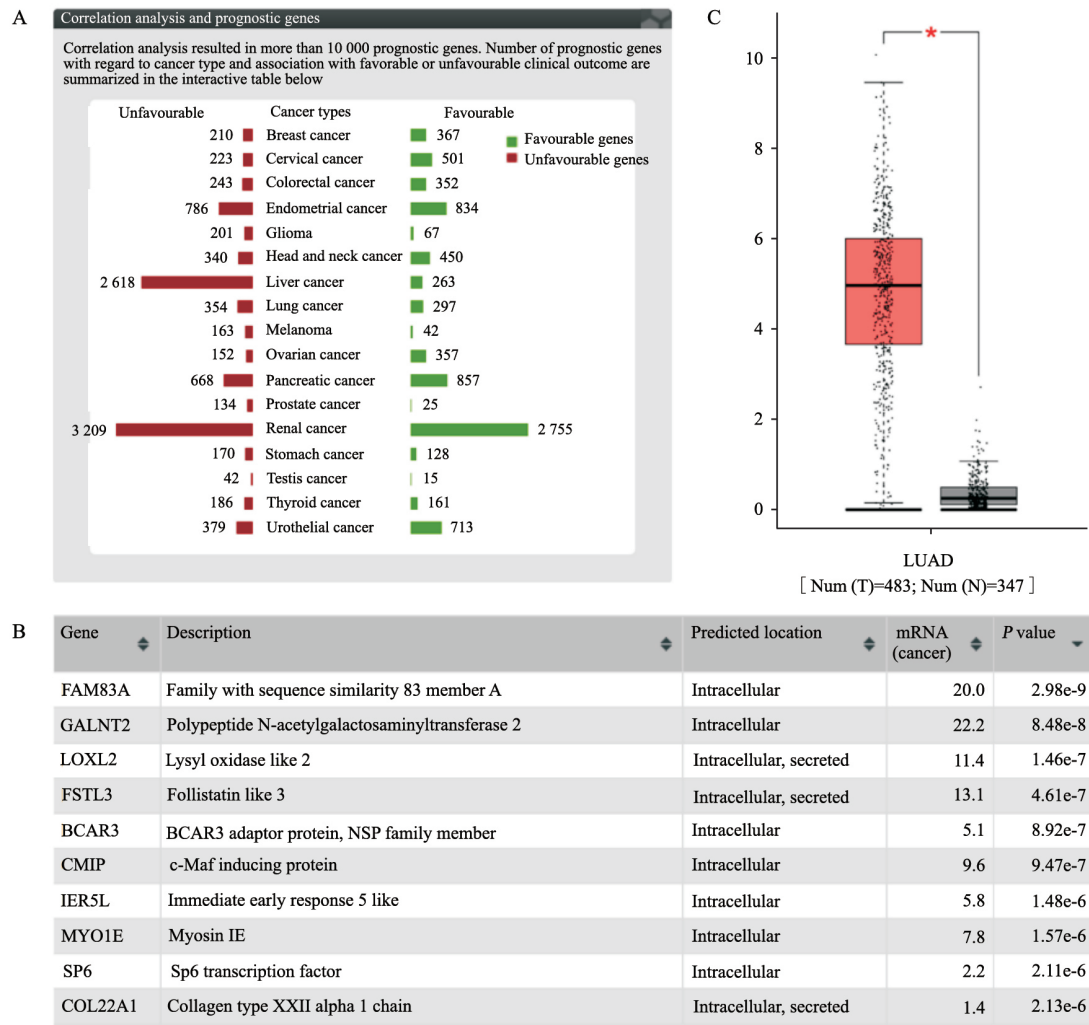


图1 HPA和GEPIA数据库找出与肺腺癌预后相关的基因

Fig. 1 The HPA and GEPIA databases identified genes associated with the prognosis of lung adenocarcinoma

2.2 FAM83A高表达的肺腺癌患者生存率低

运用UALCAN数据库检测FAM83A的表达与肺腺癌患者生存率的关系，对502例（高表达患者125例，低表达患者377例）肺腺癌患者进行统计分析，结果显示，高表达FAM83A与肺腺癌患者的不良预后有关（ $P < 0.0001$ ，图2A）。运用GEPIA数据检测FAM83A的表达量与肺腺癌患者生存率之间的关系，对478例（高表达患者239例，低表达患者239例）肺腺癌患者进行统计分析，结果显示，高表达FAM83A与肺腺癌患者的不良预后有关（ $P = 0.0003$ ，图2B）。结果均显示，高表达FAM83A的肺腺癌患者生存率较低。

2.3 FAM83A在肺腺癌组织中表达高且与肺腺癌的分期和淋巴结转移有关

运用UALCAN数据库分析正常肺上皮组织（59例）和肺腺癌组织（515例）中FAM83A的表达，结果显示，肺腺癌组织中FAM83A的表达量明显高于正常肺上皮组织（图3A）。与正常肺腺组织（59例）相比，FAM83A在1级（277例）、2级（125例）、3级（85例）和4级（28例）的肺腺癌患者中的表达差异有统计学意义，在1级和3级，2级和3级的肺腺癌患者中的表达差异有统计学意义，在其他分级中表达差异无统计学意义（图3B）。与正常肺腺组织（59例）

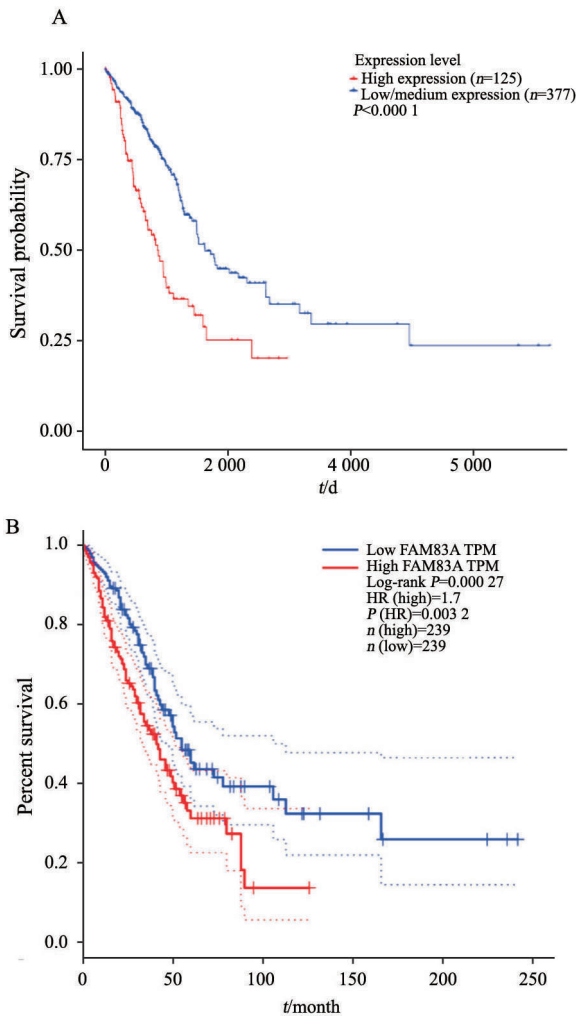


图2 UALCAN和GEPIA数据库检测FAM83A的表达对患者生存率的影响

Fig. 2 UALCAN and GEPIA databases were used to detect the effect of FAM83A expression on patients' survival

A: The effect of FAM83A expression level on lung adenocarcinoma patients' survival; B: Overall survival

相比, FAM83A的表达在男性(238例)或女性乳腺癌组织(276例)中的差异有统计学意义($P < 0.05$), FAM83A在性别上的表达差异无统计学意义(图3C, $P > 0.05$)。基于FAM83A的表达对淋巴结转移的影响进行研究, 结果显示, N_0 (331例)、 N_1 (96例)、 N_2 (74例)组与59例正常肺上皮组织相比, N_0 和 N_2 , N_1 和 N_2 组相比FAM83A的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。 N_0 和 N_1 , N_0 和 N_3 , N_1 和 N_3 , N_2 和 N_3 组相比, FAM83A的表达差异无统计学意义(图3D, $P > 0.05$)。结果显示, 肺腺癌组织中FAM83A的表达高与肺腺癌分期及淋巴结转移有关。

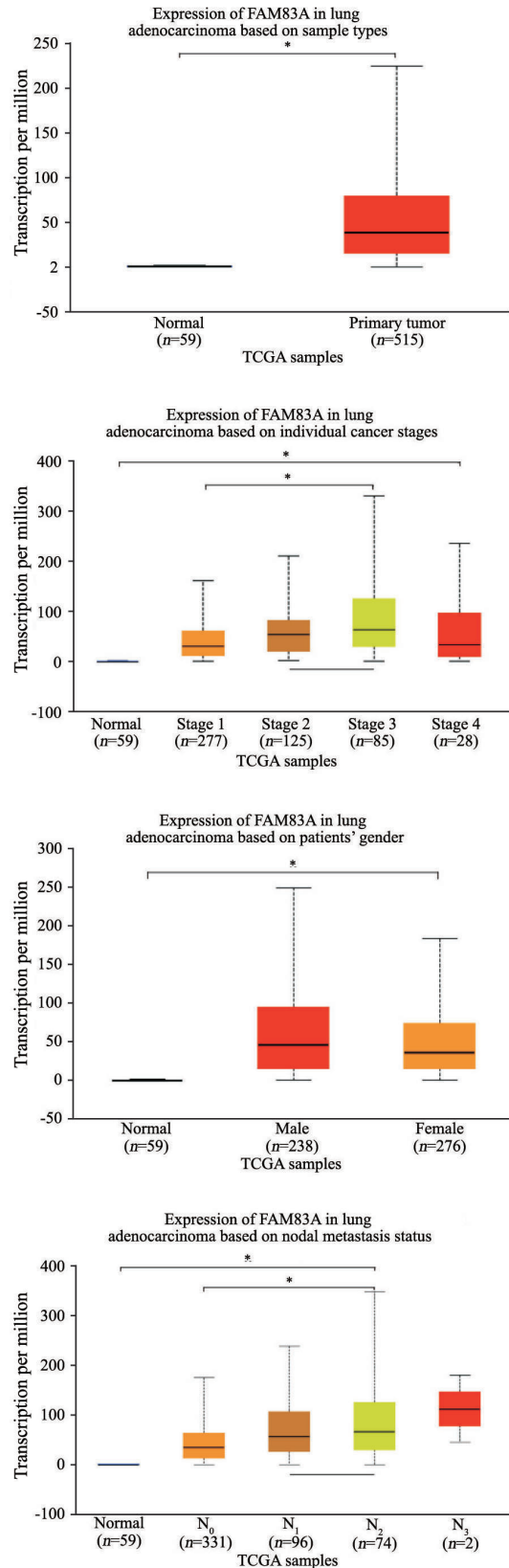


图3 UALCAN数据库分析FAM83A在肺腺癌细胞中的表达
Fig. 3 UALCAN database analysis of FAM83A expression in lung adenocarcinoma cells

*: $P < 0.05$, compared with each other

2.4 FAM83A在肺腺癌细胞系A549中高表达

Western blot检测结果显示，FAM83A在肺腺癌细胞系A549中的表达量显著高于人正常肺上皮细胞BEAS-2B。转染24 h后，低温提取对照组及敲减组细胞总蛋白质，采用Western blot检测转染效率，与对照组细胞A549/Scr相比，敲减组细胞A549/siFAM83A中FAM83A的表达量显著降低（图4），结果表明，敲减质粒转染成功（ $P<0.05$ ）。

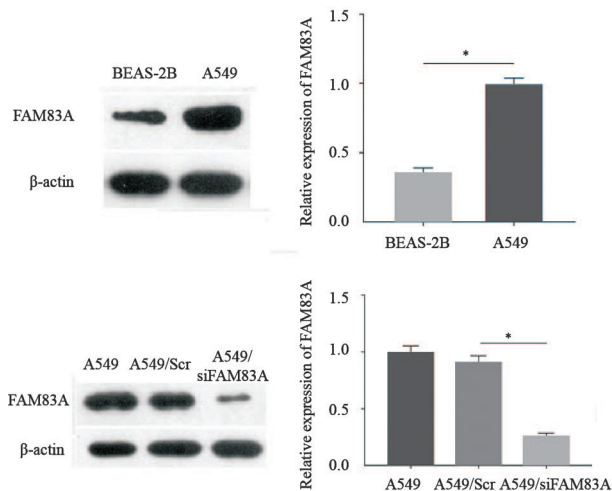


图4 Western blot检测FAM83A的表达并检测转染效率

Fig. 4 Western blot was used to detect the expression of FAM83A and the transfection efficiency

*: $P<0.05$, compared with each other

2.5 敲减FAM83A抑制了肺腺癌细胞的增殖

CCK-8检测结果显示，72 h之后A549/siFAM83A组与A549/Scr组相比，细胞的增殖能力明显降低（ $P<0.05$ ，图5）。

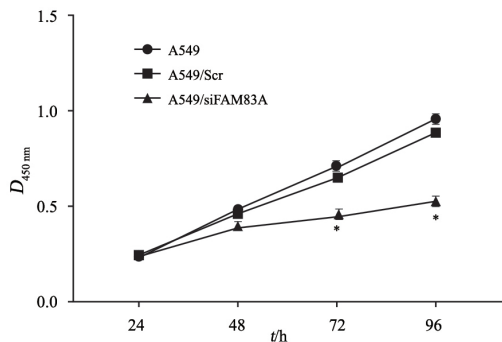


图5 CCK-8检测FAM83A对肺腺癌细胞增殖能力的影响

Fig. 5 CCK-8 was used to detect the effect of FAM83A on the proliferation of lung adenocarcinoma cells

*: $P<0.05$, compared with A549 and A549/Scr groups

2.6 FAM83A在腺癌细胞中表达增高且促进肺腺癌细胞的侵袭能力

Transwell侵袭实验结果显示，A549/siFAM83A组穿过基底膜的细胞数明显少于A549/Scr组（图6）。实验证明敲减FAM83A能降低肺腺癌细胞的侵袭，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

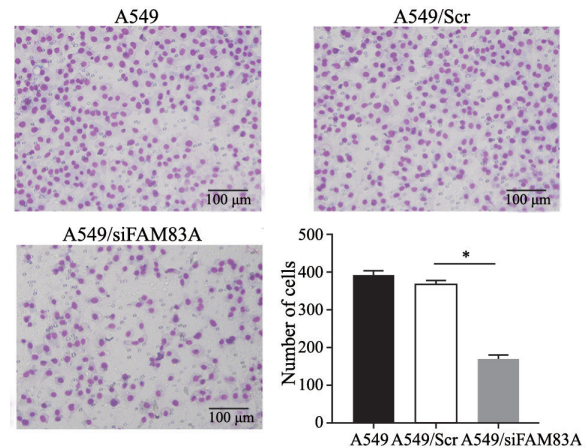


图6 Transwell侵袭实验检测FAM83A对肺腺癌细胞侵袭能力的影响

Fig. 6 Transwell invasion assay detected the effect of FAM83A on the invasion ability of lung adenocarcinoma cells

*: $P<0.05$, compared with each other

3 讨论

晚期NSCLC的5年生存率低至5%~15%^[9]。在肺腺癌新型化疗药物及免疫治疗取得重大突破之前，急需寻找新的治疗靶点，为肺腺癌的靶向治疗提供更多线索。有研究^[10-11]发现，FAM83家族成员A、B和D最近被证明具有致癌潜力，FAM83A的表达也与肿瘤的生长速度相关，在NSCLC中的表达受环状RNA调控，内源性FAM83A基因的表达和DNA拷贝数增加，使存活的肿瘤细胞对治疗产生耐药性。

有研究^[12]发现，FAM83家族基因对多种癌症都有着促进作用，在乳腺上皮细胞中FAM83蛋白的功能与RAS相似，能驱动PI3K和MAPK信号的激活，FAM83D可以促进MCF-10A正常乳腺上皮细胞系的增殖和迁移，还可以激活MEK/ERK信号通路从而影响肿瘤的发生、发展^[13]。FAM83A最初被确定为肿瘤特异性生

物标志物,并在近一半的肺癌组织样本中高表达,有研究^[14]报道,FAM83A通过ERK和PI3K/Akt/mTOR信号通路促进肺腺癌的进展。Zheng等^[15]发现,FAM83A通过调控Wnt和Hippo信号通路和EMT过程,促进肺癌细胞的增殖和侵袭,且FAM83A在肺癌中高表达,并与晚期TNM分期和不良预后相关,这也与本研究结果一致。本研究通过TCGA数据分析了FAM83A的表达与肺腺癌患者的预后、生存率、肺腺癌分期、淋巴结转移等的关系,发现FAM83A在肺腺癌组织及细胞中高表达,FAM83A高表达的肺腺癌患者生存率低,且FAM83A高表达与肺腺癌的淋巴结转移和临床分期显著相关。有研究^[16]证明,肺腺癌晚期肿瘤(Ⅲ~Ⅳ期)的FAM83A表达水平高于肺腺癌早期肿瘤(Ⅰ~Ⅱ期),这和本研究中FAM83A的表达与肺腺癌的分期相关相符合。以上分析均提示FAM83A能作为一个癌基因影响肺腺癌的发生、发展。我们通过Western blot、CCK-8、transwell细胞实验进行进一步的验证,发现FAM83A在肺腺癌细胞系中高表达,且FAM83A可以促进肺腺癌细胞的增殖和侵袭能力,本实验结果与TCGA数据库中FAM83A的预测结果相符。结合前人以及我们对FAM83A的研究,提示FAM83A可能作为肺腺癌的潜在生物标志物。

综上所述,FAM83A在肺腺癌组织和细胞中高表达并与肺腺癌的不良预后有关,且FAM83A可促进肺腺癌的增殖和侵袭。

[参 考 文 献]

- [1] ZHOU M, CHEN X, ZHANG H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 36-46.
- [2] WU L, KANG P, TAO S, et al. Genomic profiles and transcriptomic microenvironments in 2 patients with synchronous lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: a case report [J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 15-23.
- [3] WANG Y, XU R, ZHANG D, et al. Circ-ZKSCAN1 regulates FAM83A expression and inactivates MAPK signaling by targeting miR-330-5p to promote non-small cell lung cancer progression [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 862-875.
- [4] LEE S Y, MEIER R, FURUTA S, et al. FAM83A confers EGFR-TKI resistance in breast cancer cells and in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3211-3220.
- [5] BARTEL C A, JACKSON M W. HER2-positive breast cancer cells expressing elevated FAM83A are sensitive to FAM83A loss [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176778.
- [6] THUL P J, LINDSKOG C. The human protein atlas: a spatial map of the human proteome [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(1): 233-244.
- [7] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): 98-102.
- [8] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658.
- [9] WANG G, LIU L, ZHANG J, et al. The analysis of prognosis factor in patients with non-small cell lung cancer receiving pneumonectomy [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(4): 1366-1373.
- [10] WU Q, YU L, LIN X, et al. Combination of serum miRNAs with serum exosomal miRNAs in early diagnosis for non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 485-495.
- [11] LIANG W, CAI K, CHEN C, et al. Society for Translational Medicine consensus on postoperative management of EGFR-mutant lung cancer (2019 edition) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 1163-1173.
- [12] PARAMESWARAN N, BARTEL CA, HERNANDEZ-SANCHEZ W, et al. A FAM83A positive feed-back loop drives survival and tumorigenicity of pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13396-13406.
- [13] YU J, HOU M, PEI T. Is a prognosis signature and potential oncogene of lung adenocarcinoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(5): 890-899.
- [14] HU H, WANG F, WANG M, et al. FAM83A is amplified and promotes tumorigenicity in non-small cell lung cancer via ERK and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(6): 807-814.
- [15] ZHENG Y W, LI Z H, LEI L, et al. FAM83A promotes lung cancer progression by regulating the Wnt and Hippo signaling pathways and indicates poor prognosis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 180-192.
- [16] ZHANG J, SUN G, MEI X E. Elevated FAM83A expression predicts poorer clinical outcome in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(3): 367-373.

(收稿日期: 2020-02-13 修回日期: 2020-05-23)