

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.005

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210520.1626.016.html>(2021-05-20)

ERK5 对人肺成纤维细胞自噬、凋亡和增殖的调控

华晓敏,王昌明[△]

(桂林医学院附属桂林市人民医院呼吸内科,广西桂林 541000)

[摘要] **目的** 探讨细胞外信号调节蛋白激酶-5(ERK5)对人肺成纤维细胞系(HLFs)自噬、凋亡和增殖的调控及对成纤维细胞表型转化的影响。**方法** 转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)诱导 HLFs 建立肺纤维化细胞模型,过表达 ERK5 基因(ERK5)后通过 Western blot 检测自噬、凋亡、增殖相关因子和表型转化标志因子 α -SMA 的表达,通过细胞增殖/毒性检测(CCK8)试剂盒检测细胞增殖率。**结果** 经 TGF- $\beta 1$ 处理后,与对照组相比,ERK5 组细胞 α -SMA、P62 蛋白表达水平升高,LC3 II、Beclin-1 蛋白表达水平降低;促凋亡蛋白 Cleaved-Caspase-3 表达水平降低,抗凋亡蛋白 Bcl-2 和增殖细胞核抗原 PCNA 表达水平升高,CCK8 检测到细胞增殖率升高。**结论** 在 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HLFs 表型转化过程中,ERK5 高表达促进细胞增殖、抑制细胞自噬和凋亡。

[关键词] 肺;成纤维细胞;细胞外信号调节蛋白激酶-5;增殖;自噬;凋亡

[中图法分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2362-04

Regulation of ERK5 on autophagy, apoptosis and proliferation of human lung fibroblasts

HUA Xiaomin, WANG Changming[△]

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Guilin Municipal People's Hospital, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the regulation of extracellular signal-regulated protein kinase-5 (ERK5) on autophagy, apoptosis and proliferation of human lung fibroblasts (HLFs) and its influence on the phenotypic transformation of fibroblasts. **Methods** TGF- $\beta 1$ induced HLFs to establish the pulmonary fibrotic cell model. After overexpressing ERK5 gene (ERK5), the expressions of autophagy, apoptosis, proliferation-related factors and phenotypic transformation marker α -SMA were detected by Western blot, and the cell proliferation rate was detected by the cell proliferation/toxicity detection kit (CCK8). **Results** After the treatment with TGF- $\beta 1$, compared with the control group, the expression levels of α -SMA and p62 proteins in the ERK5 group were increased, and the expression levels of LC3 II and Beclin-1 proteins were decreased; the expression level of the pro-apoptotic protein cleaved-caspase-3 was decreased, and the expression levels of anti-apoptosis protein Bcl-2 and proliferating cellular nuclear antigen PCNA were increased, and the increase of cell proliferation rate was detected by CCK8. **Conclusion** During the phenotypic transformation process of HLFs induced by TGF- $\beta 1$, the high expression of ERK5 promotes the cell proliferation and inhibits the cellular autophagy and apoptosis.

[Key words] lung; fibroblast; ERK5; proliferation; autophagy; apoptosis

细胞外信号调节激酶 5(ERK5)是一种促分裂原活化蛋白激酶,在许多组织中普遍表达,并被多种细胞外刺激信号激活,以调节细胞增殖和分化、细胞存活、抗凋亡信号传导^[1]。ERK5 属于促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号家族,其氨基末端激酶结构域具有相对较大的羧基末端,由于此独特的结构和功能使其与其他 MAPK 成员区分开^[2]。研究表明 ERK5 作为不同癌症的靶向因子,抑制 ERK5 活性或沉默 ERK5 在癌细胞中具有抗增殖活性,并在动物模型中

阻断肿瘤生长^[3]。已有研究发现 ERK5 抑制剂有缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的作用^[4],但其对减轻肺纤维化的机制尚未有充足的研究。本研究通过细胞实验探讨 ERK5 对成纤维细胞增殖、凋亡和自噬的调控及对成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响,为研究肺纤维化的发生机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验细胞

人肺成纤维样细胞系(HLFs),细胞编号

KCB200695,来源于中国科学院昆明细胞库。细胞培养箱条件:5% CO₂、37℃培养箱。完全培养基:DMEM 高糖培养基+10%胎牛血清(美国 Gibco 公司)+0.5%青霉素-链霉素混合液。

1.2 主要实验试剂

Recombinant Human 转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)2 μ g 粉剂(美国 PeproTech 公司),用含海藻糖溶液溶解至 10 μ g/mL,分装后于-80℃储存。Vector-flag 空载体、ERK5-flag(吉玛基因)各 50 μ g 干粉分别经短暂高速离心后溶于 50 μ L ddH₂O,溶解为 1 μ g/ μ L 的储存液,分装后于-20℃储存。DMEM 高糖培养基(美国 Gibco 公司),胎牛血清(Gibco FBS-10099-141,美国 Gibco 公司),1%青霉素及链霉素(美国 Gibco 公司),0.25%含乙二胺四乙酸(EDTA)胰酶(美国 Gibco 公司)。 α -SMA、Fibronectin、Bcl-2、Cleaved-Caspase3 和增殖细胞核抗原(PCNA)一抗(美国 Abcam 公司),辣根过氧化物酶标记过的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。细胞增殖/毒性检测(CCK8)试剂盒(美国 MCE 公司)。细胞凋亡双染试剂盒(美国 BD 公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验分组

(1)建立肺纤维化细胞模型:NC 组、TGF- β 1 组。
(2)检测细胞增殖、凋亡:vector 组、ERK5 组、vector+TGF- β 1 组、ERK5+TGF- β 1 组。
(3)检测细胞自噬:vector 组、ERK5 组、ERK5+TGF- β 1 组、vector+TGF- β 1 组、ERK5+TGF- β 1+Rapamycin 组、Rapamycin 对照组。

1.3.2 Western blot

建立浓度为 10 ng/mL 的 TGF- β 1 作用 24 h 诱导 HLFs 肺纤维化模型,采用 Western blot 检测各组细胞表型转化标志性蛋白 Fibronectin、 α -SMA 的表达水平;HLFs 经过转染过表达 ERK5 基因的质粒(ERK5)48 h 后,再用 TGF- β 1 处理,采用 Western blot 分别检测各组自噬相关蛋白 P62、Beclin-1 和 LC3 II 的表达水平,凋亡相关因子 Cleaved-Caspase-3 和 Bcl-2 的蛋白表达水平,PCNA 的表达水平。细胞培养完成后,经 RIPA 裂解液裂解后提取总蛋白,蛋白定量采用 BCA 试剂盒定量方法,制备等质量上样蛋白样品,经过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳后使蛋白质转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,封闭和孵育抗体后,在暗室中压片,将胶片扫描到电脑后进行条带灰度值量化分析。

1.3.3 CCK8 检测细胞增殖

HLFs 在 96 孔板中培养 24 h,每组设置 6 个复孔,经过 TGF- β 1 处理 24 h、转染 48 h 后加入用完全培养基稀释 10 倍的 CCK8 试剂,设置 3 个空白对照组,加入 CCK8 试剂后孵育 4 h 后,用多功能酶标仪检测吸光度(A)值,波长取 460 nm。计算:细胞增殖率

(%)=[实验组 A 值-空白对照组 A 值]/[NC 组 A 值-空白对照组 A 值]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS20.0 软件进行数据统计学分析。用单因素方差分析,先进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布、方差齐者两两比较采用 S-N-K 法分析,方差不齐者采用 Dunnett's *t*3 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLFs 中 Fibronectin 和 α -SMA 的表达

TGF- β 1 处理后,Western blot 检测结果显示 TGF- β 1 组中 Fibronectin 和 α -SMA 蛋白相对表达较 NC 组明显增加,见图 1。

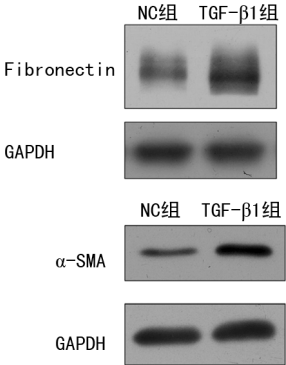


图 1 Western blot 检测 HLFs 中 Fibronectin 和 α -SMA 的表达

2.2 过表达 ERK5 促进 HLFs 中 α -SMA 的表达

Western blot 检测结果显示:过表达 ERK5 组 ERK5 表达水平较 vector 组明显增加(图 2)。过表达 ERK5 后,TGF- β 1 处理细胞 24 h,Western blot 检测 α -SMA 蛋白相对表达水平。结果显示:与 vector+TGF- β 1 组相比,ERK5+TGF- β 1 组 α -SMA 蛋白相对表达水平增加(图 3)。

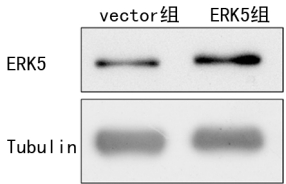
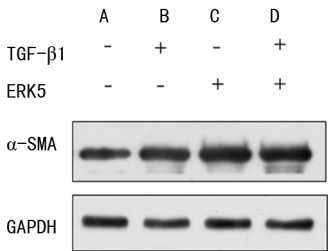


图 2 Western blot 检测过表达 ERK5 效果

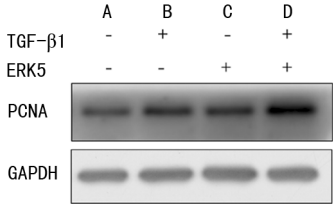


A:vector 组;B:vector+TGF- β 1 组;C:ERK5 组;D:ERK5+TGF- β 1 组。

图 3 Western blot 检测过表达 ERK5 基因后 α -SMA 蛋白表达水平

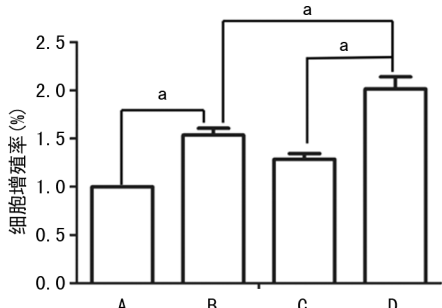
2.3 过表达 ERK5 促进 HLFs 增殖

过表达 ERK5 基因后,TGF- β 1 处理细胞 24 h, Western blot 检测 PCNA 的表达,CCK8 检测细胞增殖率。结果显示:与 vector + TGF- β 1 组相比, ERK5+TGF- β 1 组 PCNA 相对表达水平,见图 4; vector+TGF- β 1 组较 vector 组细胞增值能力增强, ERK5+TGF- β 1 组较 vector+TGF- β 1 组细胞增殖能力增强,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 5。



A:vector 组;B:vector+TGF- β 1 组;C:ERK5 组;D:ERK5+TGF- β 1 组。

图 4 Western Blot 检测过表达 ERK5 基因后 PCNA 蛋白表达水平

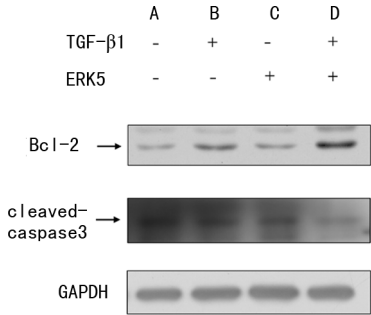


A:vector 组;B:vector+TGF- β 1 组;C:ERK5 组;D:ERK5+TGF- β 1 组。^a: $P<0.05$ 。

图 5 CCK8 检测过表达 ERK5 基因后细胞增殖率

2.4 过表达 ERK5 抑制 HLFs 凋亡

过表达 ERK5 基因后,TGF- β 1 处理细胞 24 h, Western blot 检测 Bcl-2 和 Cleaved-Caspase-3 的表达。与 vector + TGF- β 1 组比较,ERK5 + TGF- β 1 组 Cleaved-Caspase-3 蛋白相对表达水平降低,Bcl-2 蛋白增加,见图 6。



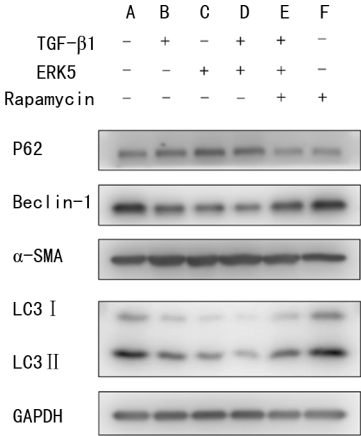
A:vector 组;B:vector+TGF- β 1 组;C:ERK5 组;D:ERK5+TGF- β 1 组。

图 6 Western blot 检测过表达 ERK5 基因后 Bcl-2 和 cleaved-caspase3 蛋白表达水平

2.5 过表达 ERK5 抑制 HLFs 自噬

ERK5+TGF- β 1 组较 vector+TGF- β 1 组 P62 蛋白相对表达水平增加,LC3 II、Beclin-1 蛋白相对表达

水平降低,表明细胞自噬受到抑制; α -SMA 蛋白相对表达水平增加,表明细胞表型转化增加。应用自噬激活剂后的 ERK5+ TGF- β 1 + Rapamycin 组较 ERK5+TGF- β 1 组 α -SMA、P62 蛋白相对表达水平均降低,LC3 II、Beclin-1 蛋白相对表达水平增加,表明自噬受到激活后抑制了细胞表型转化,见图 7。



A:vector 组;B:vector+TGF- β 1 组;C:ERK5 组;D:ERK5+TGF- β 1 组;E:ERK5+TGF- β 1+Rapamycin 组;F:Rapamycin 对照组。

图 7 Western blot 检测 P62、LC3 II、Beclin-1、 α -SMA 表达

3 讨 论

肺纤维化是一种以持续上皮细胞损伤和过量细胞外基质沉积为主要病理特征的慢性纤维增生性疾病。在疾病的发展过程中,成纤维细胞向肌成纤维细胞(MF)的转化,进而分泌胶原、促进细胞外基质的沉积^[5]。TGF- β 1 是致肺纤维化关键性的细胞因子,其在促进肺成纤维细胞的表型转化和细胞外基质沉积过程发挥着重要作用。已有研究表明在肺纤维化中 TGF- β 1 mRNA 水平高表达^[6]。Fibronectin、 α -SMA、Collagen-I 等是成纤维细胞转化为肌成纤维细胞的标志因子,在肌成纤维细胞中,此类因子的表达水平明显高于在成纤维细胞^[7]。在本研究中,以 Fibronectin 和 α -SMA 的蛋白表达水平反映 HLFs 向肌成纤维细胞的表型转化情况。经 TGF- β 1 处理 HLFs 后,Western blot 检测结果显示 α -SMA 和 Fibronectin 的蛋白表达水平明显增加,证明实验中 TGF- β 1 成功诱导 HLFs 的表型转化。过表达 ERK5 后,Western blot 检测结果显示 α -SMA 蛋白表达量增加,说明 ERK5 可促进 TGF- β 1 诱导的 HLFs 表型转化过程。

体内细胞增殖的测量通常通过检查静态方法进行,比如检测标记物指数,包括 DNA 合成标记物如溴脱氧尿苷,或固有标记物如 Ki67 和增殖细胞核抗原(PCNA)^[8]。PCNA 是存在于真核细胞核中的一种多功能蛋白质,它作为 DNA 复制和修复的组成部分发挥重要作用^[9]。通过 Western blot 检测 PCNA 的表达水平,结果表明过表达 ERK5 后,PCNA 表达水平升高,CCK8 细胞增殖检测到过表达 ERK5 后细胞增殖率上升,说明 ERK5 促进 HLFs 增殖。但在 HLFs 表

型转化过程中,ERK5 调控细胞增殖的分子机制及其与在表型转化中发挥的作用需要进一步探讨。

细胞凋亡是指机体细胞在发育过程中或在某些因素作用下通过细胞内基因及其产物的调控而发生的程序性细胞死亡过程^[10]。细胞凋亡被认为是各种过程的重要组成部分,细胞凋亡对组织内正常细胞群的稳定、机体的防御和免疫反应、疾病或中毒时引起的细胞损伤、老化、肿瘤的发生进展起着重要作用^[11]。非正常的细胞凋亡(太少或太多)是许多人类疾病的一个重要因素,包括自身免疫性疾病和许多类型的癌症。Bcl-2 是凋亡调节蛋白家族的创始成员,破坏 Bcl-2 会导致细胞死亡,抗凋亡的 Bcl-2 被归为致癌基因,研究表明 Bcl-2 基因的损伤会引起多种癌症,包括淋巴瘤等^[12]。Caspase-3 是一种凋亡效应类蛋白,Caspase-3 的活化(Cleaved-Caspase-3 即 Caspase-3 的活化形式)可直接促使细胞发生凋亡,因此,检测 Cleaved-Caspase-3 的蛋白表达水平可直观地反映 HLFs 凋亡情况。而 Bcl-2 的过度表达可抑制 Caspase-3 的活化,阻断凋亡进程^[13]。所以 Bcl-2 的表达水平,可在一定程度上反映细胞凋亡抑制情况。在本研究中,过表达 ERK5 后,Cleaved-Caspase-3 的蛋白表达水平明显降低,而 Bcl-2 的蛋白表达水平增加,说明在 TGF- β 1 诱导的细胞表型转化过程中,ERK5 起到抑制凋亡的作用。

细胞自噬导致真核细胞内一部分受损、多余的或老化的细胞器及大分子蛋白质被吞噬和降解,从而更利于细胞的存活,该过程的功能障碍导致许多疾病的发生^[14]。Beclin-1、LC3、P62 是目前研究相对较成熟的自噬相关蛋白。Beclin-1 介导细胞自噬起始过程,在启动阶段发挥了重要作用,研究表明在哺乳动物中 Beclin-1 的过表达可刺激自噬^[15];LC3 是自噬标志物,自噬形成时,胞浆型 LC3(即 LC3-I)酶解掉一小段多肽,转变为膜型 LC3(即 LC3-II),LC3 II 参与自噬溶酶体的形成,所以 LC3-II 的蛋白表达水平可反映细胞自噬水平的高低^[16];P62 可作为将要被自噬作用降解的小泡的受体,在自噬形成的过程中不断被消耗,所以其表达水平可间接反映细胞自噬情况^[17]。在 TGF- β 1 诱导 HLFs 表型转化过程中,过表达 ERK5 后,Western blot 检测结果显示 LC3 II 与 Beclin-1 的表达水平降低,P62 表达水平升高,说明 ERK5 抑制 HLFs 自噬;过表达 ERK5 后,表型转化的标志性蛋白 α -SMA 表达水平升高,说明 ERK5 参与了 TGF- β 1 诱导的细胞表型转化。应用自噬激活剂后,与未激活自噬组相比, α -SMA 组的表达水平下降,说明 ERK5 有可能通过抑制自噬来促进 α -SMA 的表达。这为进一步研究 ERK5、自噬、肺成纤维细胞表型转化过程的相互关系提供了一定的基础依据,但细胞自噬是一个复杂的动态过程,若要明确 ERK5 是否通过在细胞自噬过程中发挥作用,进而影响表型转化过程,需要更

深入的研究。

参考文献

- [1] VITHAYATHIL J,PUCILOWSKA J,LANDR ETH G. ERK/MAPK signaling and autism spectrum disorders[J]. Prog Brain Res, 2018, 241:63-112.
- [2] NITHIANANDARAJAH-JONES G N,WILM B,GOLDRING C E, et al. ERK5: structure, regulation and function[J]. Cell Signal, 2012, 24 (11):2187-2196.
- [3] GOMEZ N, ERAZO T, LIZCANO J M. ERK5 and cell proliferation: nuclear localization is what matters[J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4:105.
- [4] KIM S, LIM J H, WOO C H. ERK5 inhibition ameliorates pulmonary fibrosis via regulating Smad3 acetylation[J]. Am J Pathol, 2013, 183 (6):1758-1768.
- [5] PAN Y, FU H, KONG Q, et al. Prevention of pulmonary fibrosis with salvianolic acid a by inducing fibroblast cell cycle arrest and promoting apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155 (3):1589-1596.
- [6] NAGARAJU C K, DRIES E, GILBERT G, et al. Myofibroblast modulation of cardiac myocyte structure and function[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1):8879.
- [7] SCHRUF E, SCHROEDER V, CHRISTIAN A K, et al. Human lung fibroblast-to-myofibroblast transformation is not driven by an LDH5-dependent metabolic shift towards aerobic glycolysis[J]. Respir Res, 2019, 20(1):87.
- [8] GOODLAD R A. Quantification of epithelial cell proliferation, cell dynamics, and cell kinetics in vivo [J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2017, 6(4): e274.
- [9] KOWALSKA E, BARTNICKI F, FUJISAWA R, et al. Inhibition of DNA replication by an anti-PCNA aptamer/PCNA complex[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(1):25-41.
- [10] PISTRITTO G, TRISCIUOGLIO D, CECI C A, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. Aging, 2016, 8(4):603-619.
- [11] ELMORE S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4):495-516.

(下转第 2370 页)

- tive markers (Ki-67, MCM3, PCNA, and topoisomerase II α) in borderline ovarian tumors; Correlation with clinicopathological features[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(2):171-179.
- [12] IQBAL M, ARORA S, PRAKASAM G, et al. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70:3-20.
- [13] LIU X, SONG J, KANG Y, et al. Long noncoding RNA SOX21-AS1 regulates the progression of triple-negative breast cancer through regulation of miR-520a-5p/ORMDL3 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(11):4601-4611.
- [14] QU X, YANG L, SHI Q Q, et al. Lidocaine inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by upregulating mir-520a-3p and targeting EGFR[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12):1974-1979.
- [15] PAN C, LIU Q, WU X. HIF1 α /miR-520a-3p/AKT1/mTOR feedback promotes the proliferation and glycolysis of gastric cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:10145-10156.
- [16] LI J, SHAO W, ZHAO J. MiR-520a-3p inhibits malignant progression of epithelial ovarian cancer by targeting SUV39H1 expression[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(2): 570-578.
- [17] HUANG J, YANG J, LEI Y, et al. An ANC-CA/PRO2000-miR-520a-E2F2 regulatory loop as a driving force for the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(5):e229.
- [18] KAYMAZ B T, CETINTAS V B, AKTAN C, et al. MicroRNA-520a-5p displays a therapeutic effect upon chronic myelogenous leukemia cells by targeting STAT3 and enhances the anticarcinogenic role of capsaicin[J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(9):8733-8742.
- [19] LI J, SHAO W, ZHAO J. MiR-520a-3p inhibits malignant progression of epithelial ovarian cancer by targeting SUV39H1 expression [J/OL]. [2020-11-19] (2020-12-10). *Hum Cell*, <https://link.springer.com/article/10.1007/s13577-020-00455-2>.
- [20] SUN D, ZHONG J, WEI W, et al. Long non-coding RNAs lnc-ANGPTL1-3: 3 and lnc-GJA10-12:1 present as regulators of sentinel lymph node metastasis in breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5):188.
- [21] LI H T, WEI B, ZQ L, et al. Diagnostic and prognostic value of MCM3 and its interacting proteins in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6):308.
- [22] ZHOU H, XIONG Y, ZHANG G, et al. Elevated expression of minichromosome maintenance 3 indicates poor outcomes and promotes G1/S cell cycle progression, proliferation, migration and invasion in colorectal cancer [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7):BSR20201503.
- [23] GAO Z, MAN X, LI Z, et al. PLK1 promotes proliferation and suppresses apoptosis of renal cell carcinoma cells by phosphorylating MCM3 [J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(6):412-423.

(收稿日期:2020-09-20 修回日期:2021-02-08)

(上接第 2365 页)

- [12] EBRAHIM A S, SABBAGH H, LIDDANE A A, et al. Hematologic malignancies: newer strategies to counter the BCL-2 protein[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(9):2013-2022.
- [13] WENG C, CHEN Y, WU Y, et al. Silencing UBE4B induces nasopharyngeal carcinoma apoptosis through the activation of caspase3 and p53 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2553-2561.
- [14] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473.
- [15] JI J, WU L W, FENG J, et al. Cafestol preconditioning attenuates apoptosis and autophagy during hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting ERK/PPAR γ pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106529.
- [16] YC M, LOU X L, YANG L Y, et al. Role of the autophagy-related marker LC3 expression in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(5):1103-1113.
- [17] YAN X Y, QU X Z, XU L, et al. Insight into the role of p62 in the cisplatin resistant mechanisms of ovarian cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:128.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-03-08)