

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210716.1621.006.html\(2021-07-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210716.1621.006.html(2021-07-19))

CDK4 在骨肉瘤中的研究进展*

张 兵 综述,李大鹏[△],毛良浩 审校
(江苏大学附属医院脊柱外科,镇江 212001)

[摘要] 骨肉瘤是未成年人常见的原发性高度恶性骨肿瘤,转移性或复发性患者 5 年生存率仅为 20%。因此,需要研究其转移和复发机制,制订新的治疗方案。细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与了细胞周期和转录活性的调节。染色体变异、DNA 甲基化、非编码 RNA 及细胞因子和激素的改变促进了 CDK4 在骨肉瘤中的表达,并参与了骨肉瘤的发生和发展。利用 CDK4 在骨肉瘤中特异性表达可有助于临床诊断和分型。该文对骨肉瘤中 CDK4 作用机制及临床意义的研究进展进行了综述。

[关键词] 骨肉瘤;细胞周期依赖性蛋白激酶 4;基因突变;非编码 RNA;靶向治疗
[中图分类号] R738.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3746-04

Research progress of cyclin-dependent kinase 4 in osteosarcoma*

ZHANG Bin,LI Dapeng[△],MAO Lianghao
(Department of Spinal Surgery,Affiliated Hospital of Jiangsu University,
Zhenjiang,Zhenjiang 212001,China)

[Abstract] Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor in juveniles. The 5-year survival rate is only 20% in the patients with metastasis or recurrence. Therefore,the mechanisms of its metastasis and recurrence needs to be further studied for formulating the new treatment regimen. Cycle-dependent kinase 4 is a serine/threonine (Ser/Thr) protein kinase involved in the regulation of cell cycle and transcriptional activity. Chromosomal variation,DNA methylation,noncoding RNA,and the changes of cytokines and hormones promote the expression of CDK4 in osteosarcoma and contribute to the occurrence and development of osteosarcoma. Using the specific expression of CDK4 in osteosarcoma is conducive to clinical diagnosis and typing. This paper reviews the research progress in the action mechanism and clinical significance of CDK4 in osteosarcoma.

[Key words] osteosarcoma;CDK4;gene mutation;non-coding RNA;targeted therapy

骨肉瘤是未成年人常见的原发性高度恶性骨肿瘤^[1],是一种极具侵袭性的恶性肿瘤,目前一般认为起源于间叶组织。骨肉瘤虽然在临床诊治方法方面已取得了很大的进步,包括手术切除、新辅助或辅助化疗和放疗,但转移性或复发性患者 5 年生存率仅为 20%^[2]。骨肉瘤的发生和发展可能涉及基因突变、染色体变异和 DNA 异常甲基化等病理和生理机制,但依然存在许多盲点。

癌症的特性之一是细胞不受节制地增殖和生长,细胞周期机制控制着细胞的增殖。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDK)在肿瘤中常过度表达和过度活跃,这是由于各种遗传和表观遗传事件影响了它们的调节途径,导致检查点完整性的丧失,并最终导致不受控制的细胞增殖和恶性转

化^[3-4]。CDK4 是细胞周期依赖性蛋白激酶家族一员,是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是调节细胞周期的核心因子之一。有研究发现,CDK4 在乳腺癌^[5]、肝癌^[6]等多种肿瘤的发生过程中均发生了改变。此外,CDK4 在人骨肉瘤细胞和组织中也呈高表达,且与骨肉瘤患者预后不良相关^[7]。这些发现提示了 CDK4 在人骨肉瘤中扮演了重要角色。CDK4 的表达异常有可能涉及调节 CDK4 的因子异常和(或)影响细胞增殖的活性物质表达的变化。现将 CDK4 在骨肉瘤的作用机制及临床意义的研究进展综述如下。

1 CDK4 在调控细胞周期中的作用

CDK 是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与了细胞周期的进程。随着细胞周期的进行,各种 CDK 随着细胞周期的进展而交替发挥作用。CDK 调节细胞

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016844);江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2019089);江苏省研究生实践创新计划(SJCX19_0580);江苏省镇江市重点研发社会发展项目(SH2018036)。 作者简介:张兵(1994—),在读硕士研究生,主要从事骨肉瘤研究。 △ 通信作者,E-mail:lidapeng706@163.com。

周期转变,使细胞周期有序地进行。特别是 CDK4/6 通过控制 G1 期限制点向 S 期的过渡,在细胞增殖中具有重要作用。

CDK4 通过与细胞周期蛋白 D(cyclin D)结合从而调节视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)蛋白磷酸化,促进了细胞由 G1 期向 S 期推进^[8]。磷酸化后的 Rb 蛋白与 E2F 转录因子(E2F transcription factor, E2F)解离,释放出 E2F 转录因子参与细胞由 G1 期向 S 期转换,而未磷酸化的 Rb 蛋白与 E2F 转录因子结合并抑制其功能而抑制细胞增殖。cyclin D-CDK4/6 活性的增加可促进 Rb 蛋白磷酸化,促进细胞增殖状态。p16INK4A 基因(p16INK4A gene, p16INK4A)是 CDK4 的负调控因子,p16INK4A 缺失上调了 CDK4 表达,使 Rb 蛋白磷酸化水平升高,导致细胞周期进程加快^[9]。CDK4 在调控细胞周期中具有重要作用,通过抑制 CDK4 在骨肉瘤中活性和(或)表达可以达到抑制骨肉瘤增殖和转移的目的。

2 CDK4 在骨肉瘤中的作用机制研究

2.1 骨肉瘤中染色体和基因变异对 CDK4 的作用

有研究表明,CDK4 基因改变可导致 CDK4 表达的改变,其基因改变涉及染色体和 DNA 甲基化^[10-11]。有学者指出,在骨肉瘤中出现染色体 12q13~15 区域的扩增,该区域包含 2 个不同的扩增子,一个在 12q15 以 MDM2 为中心;另一个在 12q13~14 以 CDK4 为中心,这 2 个区域在骨肉瘤中经常同时扩增,MDM2 和 CDK4 扩增与这 2 个基因的高表达水平相关^[10,12]。7q22~q34 区域与人类染色体带 12q13~q15/8q24/22q11~q13 同源,包括 Mdm2、Cdk4、c-Myc、Pdgf-b 基因位点。也有研究表明,CDK4 基因是骨肉瘤中染色体 7q22~34 处频繁增加的靶基因,染色体 7q22~34 区域的增加促进了 CDK4 的表达^[13]。这些染色体的改变通过扩增 CDK4 影响正常细胞周期进程,从而促进骨肉瘤增殖和转移,可能有助于进一步了解人类骨肉瘤发生和发展的分子机制,然而 CDK4 基因表达仍可能受基因组增益以外的机制调控。

CpG 岛常处于基因的启动子和外显子区域,与人类基因组编码基因相关,位于基因转录区域 CpG 的甲基化状态影响基因的表达,对肿瘤的研究意义重大。在基于骨肉瘤的 DNA 甲基化和基因表达谱的 CpG 甲基化模式研究中,整合分析差异化基因(DEGs)和差异甲基化基因后发现,MEF2 转录因子水平升高,上调了下游靶点 CDK4 表达^[11]。同时 CpG 异常甲基化也存在于 CDK4 的抑制因子 p16INK4A 中,p16INK4A 中的 CPG 岛的甲基化使 p16INK4A 表达缺失,导致 cyclin D-CDK4/6 失调^[9]。也有研究表明,p16INK4A 的表达抑制了 Brca1 启动子以 Rb-E2F 依赖方式的 CDK4 的表达^[14]。CDK4 的异常扩增也可能是基因突变所致,如 Rb 基因突变导致 CDK4 异常扩增^[15]。p16INK4A 的缺失上调了

CDK4 表达,促进 Rb 蛋白磷酸化,加快了 G1 期到 S 期细胞周期的进展。这些变化也可能来自包括 p16INK4A 突变失活、cyclin D 过表达和产生无法与 p16INK4A 相互作用的 CDK4 突变体等。这些改变通过促进 CDK4 基因表达,在促进骨肉瘤增殖和转移的发展中可能充当着重要角色。染色体和基因变异在 CDK4 发挥着关键作用。

2.2 骨肉瘤中非编码 RNA 对 CDK4 的作用

在 CDK4 的表达过程中,其接受特定 RNA 的调控,可能在肿瘤发生和发展进程中承担着不可或缺的作用。这些调控骨肉瘤细胞中 CDK4 表达的 RNA 涉及微小 RNA(micro RNA, miRNA)、长非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等。miRNA 是一种非编码单链 RNA 分子,参与了基因的表达。有研究表明,miRNA-506-3p 在骨肉瘤细胞中具有抑癌作用,miRNA-506-3p 在骨肉瘤细胞中表达降低,导致 Rab-3D 表达增加,进而导致 CDK4 和 MMP9(matrix metalloprotein 9, MMP9)表达活性增加,导致肿瘤细胞增殖和转移^[16]。也有学者指出,骨肉瘤细胞中过表达 miR-590-3p 可增加 P53 和 P21 表达,抑制增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、cyclin、CDK4 表达而抑制肿瘤细胞增殖和迁移^[17]。同时也有研究者证实,miR-212^[18]及 miR-505^[19]等可抑制骨肉瘤细胞中 CDK4 的表达而抑制骨肉瘤的生物学行为。而 miR-203a 可上调 cyclin D1、cyclin B1、CDK1、CDK4 的表达,而 lncRNA GAS5 负调控 miR-203a, lncRNA GAS5 沉默对 MG-63 细胞生长和转移的促进作用被 miR-203a 抑制而逆转^[20]。lncRNA FBXL19-AS1 通过调控 miR-346 影响骨肉瘤细胞中 CDK4 的表达而影响肿瘤的恶性行为能力^[21]。miRNA 连同其靶基因已被证明是骨肉瘤潜在的治疗性生物标志物^[22]。研究骨肉瘤中 miRNA 对 CDK4 的作用可能有助于更好地理解骨肉瘤的发生和发展的机制,并为临床治疗骨肉瘤带来新的线索。

2.3 骨肉瘤中细胞因子和激素对 CDK4 的作用

在骨肉瘤的产生及分化的过程中,细胞内某些蛋白和(或)因子可通过调节 CDK4 参与调控肿瘤增殖和转移。如丝氨酸蛋白酶抑制剂 E2(Serpine2),是 Serpins 家族的成员之一,可抑制丝氨酸蛋白酶,促进肿瘤进展,尤其是在肿瘤转移过程中。Serpine2 在骨肉瘤组织中表达水平升高,特别是在转移期患者的组织中,Serpine2 的高表达导致了骨肉瘤患者的低生存率,Serpine2 的表达与 CDK4、cyclin D1 在骨肉瘤细胞中表现出正相关,且转染 Serpine2 后骨肉瘤细胞对硼替佐米和阿霉素的耐药性增加,Serpine2 在骨肉瘤中的高表达可通过提高 CDK4、cyclin D1 水平刺激细胞增殖,促进药物耐药性,并导致不良生存^[23]。而 S100A9 表达下调促进 p27 表达,进而抑制了 CDK2、CDK4 活性,这种抑制作用导致低磷酸化 Rb 蛋白大量

积累,通过抑制细胞周期从 G1 期向 S 期的转变抑制 U2OS 人骨肉瘤细胞的增殖^[24]。蛋白是生命活动的主要承担者,上述蛋白在骨肉瘤中低表达从而促进 CDK4 的表达参与了骨肉瘤的增殖和转移的进程,但为何在骨肉瘤中这些蛋白低表达值得更深层次的研究。

在体内有些激素可能参与了骨肉瘤的形成。有学者指出,褪黑素在肺癌中可发挥抗肿瘤作用^[25]。相似的研究发现,骨肉瘤的发生和褪黑素的减少似乎是同时发生的,随后证明褪黑素下调 G₁ 期相关的 cyclin D1 和 CDK4,与 G(2)/M 期相关的 cyclin B1 和 CDK1,增加了细胞周期 G₀/G₁ 期细胞比例,同时降低了 S 期和 G(2)/M 期细胞比例,抑制细胞在体内的增殖和转移^[26]。肿瘤的发生和发展需依赖于肿瘤细胞获得维持恶性生长的能力,体内激素是否在其中具有重要的作用,其是否在骨肉瘤中有作用值得后续研究。

3 CDK4 在骨肉瘤中的临床意义

3.1 CDK4 在骨肉瘤中的诊断意义

确诊和区分骨肉瘤的类型可为下一步治疗提供诊疗意见,为进一步优化治疗方案提供支持。MDM2、CDK4 在低分化骨肉瘤中表达有助于支持低分化骨肉瘤的诊断^[27-29]。低级别骨肉瘤在放射学和组织学上可与纤维和纤维骨性病变(如纤维瘤病和纤维异常增生)混淆,低级别骨肉瘤中 MDM2、CDK4 的免疫组织化学表达具有特异性,有助于将其与良性纤维性骨组织病变和良性肿瘤区分开来^[27,30]。此外,在低级别骨肉瘤中一些偶尔会分化为高级别骨肉瘤,在组织学上与传统骨肉瘤难以区分,MDM2、CDK4 在低分化骨肉瘤和去分化骨肉瘤中经常被扩增,而 MDM2、CDK4 对那些从低级别骨肉瘤进展而来的高级别骨肉瘤具有灵敏度和特异性,免疫组织化学可能有助于识别这一去分化亚群进行精确的亚分类^[31]。此外,有研究发现,CDK4、MDM2 的共表达可区分骨肉瘤类型,但其阴性不能排除骨肉瘤^[29]。因此,CDK4 的免疫组织化学特异性表达为临床医师对骨肉瘤的诊断及分型提供了诊疗意见,也在很大程度上为个体化和精准化治疗提供了治疗依据。然而,仍存在部分 CDK4 阴性表达的骨肉瘤,这也是临床诊疗面临的困难,需探索其他可能的骨肉瘤标志物与 CDK4 联合诊断,以提高骨肉瘤筛查率。

3.2 CDK4 抑制药物的研究进展

基于在恶性肿瘤细胞增殖和转移过程 CDK4 的恶性生物学作用,CDK4 抑制药物的研究在不断的探索中。首个 CDK4 抑制剂——palbociclib 已获批用于乳腺癌的治疗,治疗骨肉瘤的 CDK4 抑制药物也在研发中。如 palbociclib 和 CDK4 特异性小干扰 RNA 抑制 CDK4/6-cyclinD-Rb 信号通路,抑制骨肉瘤细胞增殖和生长^[7]。动力蛋白抑制剂(Dynasore)^[32]和斑

蝥酸钠^[33]等也已被研究证实可通过直接或间接作用抑制 CDK4 表达而抑制骨肉瘤的增殖和转移。这些药物的研究为 CDK4 抑制药物在骨肉瘤中治疗的可行性提供了支持,为骨肉瘤治疗药物的研究打开了新的方向,同时也为 CDK4 抑制药物与其他抗肿瘤药物联合应用提供了新的思路。通过联合用药增强抗肿瘤药物的敏感性、降低抗肿瘤药物的不良反应存在巨大的研究价值。但这些药物的研究目前仅局限于临床前的基础研究,尚需得到进一步的临床考证。

4 小结与展望

骨肉瘤的发生和发展是多因素共同作用的结果,在调控骨肉瘤细胞周期进程中 CDK4 具有核心地位。在骨肉瘤细胞中 CDK4 的扩增加快了细胞周期 G1 期到 S 期转变。CDK4 的扩增涉及染色体变异、甲基化、基因突变和细胞因子表达的改变等。但在骨肉瘤中 CDK4 扩增机制的研究尚未完全成为一个体系。CDK4 在骨肉瘤中的高表达差异性为在临床工作中诊断骨肉瘤、分型、治疗及预后提供了依据。CDK4 抑制剂已在乳腺癌中应用,在骨肉瘤基础研究中也取得了初步进展。但在临床应用方面缺乏有效的研究。探索在骨肉瘤中 CDK4 的作用机制,以及 CDK4 抑制药物的研究、CDK4 抑制药物与其他抗骨肉瘤药物联合应用以实现精准化和个体化治疗后续存在较大研究空间及价值。深入研究骨肉瘤中 CDK4 作用将会为骨肉瘤的精准和个体化诊治提供更多的选择。

参考文献

[1] LILLO OSUNA M A,GARCIA-LOPEZ J,EL AYACHI I,et al. Activation of estrogen receptor Alpha by decitabine inhibits osteosarcoma growth and metastasis[J]. Cancer Res,2019,79(6):1054-1068.

[2] HE X,GAO Z,XU H,et al. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes[J]. J Orthop Surgery Res,2017,12(1):5.

[3] ZHOU Y,HAN C,LI D,et al. Cyclin-dependent kinase 11(p110) (CDK11(p110)) is crucial for human breast cancer cell proliferation and growth[J]. Sci Rep,2015,5:10433.

[4] KATO S,SCHWAEDERLE M,DANIELS G A,et al. Cyclin-dependent kinase pathway aberrations in diverse malignancies:clinical and molecular characteristics[J]. Cell Cycle,2015,14(8):1252-1259.

[5] CORONA S P,RAVELLI A,CRETELLA D,et al. CDK4/6 inhibitors in HER2-positive breast

- cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 112: 208-214.
- [6] WAN J, LIU H, YANG L, et al. JMJD6 promotes hepatocellular carcinoma carcinogenesis by targeting CDK4[J]. Int J Cancer, 2019, 144(10): 2489-2500.
- [7] ZHOU Y, SHEN J K, YU Z, et al. Expression and therapeutic implications of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) in osteosarcoma[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(5 Pt A): 1573-1582.
- [8] SHAPIRO G I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(11): 1770-1783.
- [9] ASHIZAWA S, NISHIZAWA H, YAMADA M, et al. Collective inhibition of pRB family proteins by phosphorylation in cells with p16INK4a loss or cyclin E overexpression[J]. J Biol Chem, 2001, 276(14): 11362-11370.
- [10] MEJIA-GUERRERO S, QUEJADA M, GOKGOZ N, et al. Characterization of the 12q15 MDM2 and 12q13-14 CDK4 amplicons and clinical correlations in osteosarcoma[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(6): 518-525.
- [11] WANG Q. CpG methylation patterns are associated with gene expression variation in osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 901-907.
- [12] MAKISE N, SEKIMIZU M, KUBO T, et al. Extraskelatal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity [J]. Histopathology, 2018, 73(1): 147-156.
- [13] ROCH-LEFEVRE S, DAINO K, ALTMEYER-MOREL S, et al. Cytogenetic and molecular characterization of plutonium-induced rat osteosarcomas[J]. J Radiat Res, 2010, 51(3): 243-250.
- [14] WANG A, SCHNEIDER-BROUSSARD R, KUMAR A P, et al. Regulation of BRCA1 expression by the Rb-E2F pathway[J]. J Biol Chem, 2000, 275(6): 4532-4536.
- [15] BENASSI M S, MOLENDINI L, GAMBERI G, et al. Alteration of pRb/p16/cdk4 regulation in human osteosarcoma[J]. Int J Cancer, 1999, 84(5): 489-493.
- [16] JIASHI W, CHUANG Q, ZHENJUN Z, et al. MicroRNA-506-3p inhibits osteosarcoma cell proliferation and metastasis by suppressing RAB3D expression[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(6): 1294-1305.
- [17] WANG W T, QI Q, ZHAO P, et al. miR-590-3p is a novel microRNA which suppresses osteosarcoma progression by targeting SOX9[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1763-1769.
- [18] 裴祎, 张晓晶, 郑珂, 等. miR-212 抑制骨肉瘤细胞恶性生物学行为的实验研究[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(10): 924-928.
- [19] 杨晋, 瓦庆德, 余浩, 等. miR-505 对骨肉瘤细胞增殖、侵袭的影响及相关机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(2): 228-233.
- [20] WANG Y, KONG D. LncRNA GAS5 represses osteosarcoma cells growth and metastasis via sponging MiR-203a[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(2): 844-855.
- [21] 潘润桑. 长链非编码 RNA FBXL19-AS1 作为 ceRNA 调控 miR-346 促进骨肉瘤的增殖与侵袭转移[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2018.
- [22] LIAN F, CUI Y, ZHOU C, et al. Identification of a plasma four-microRNA panel as potential noninvasive biomarker for osteosarcoma [J]. PloS One, 2015, 10(3): e0121499.
- [23] MAO M, WANG W. SerpinE2 promotes multiple cell proliferation and drug resistance in osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 881-887.
- [24] CHENG S, ZHANG X, HUANG N, et al. Down-regulation of S100A9 inhibits osteosarcoma cell growth through inactivating MAPK and NF-kappaB signaling pathways[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 253.
- [25] GURUNATHAN S, JEYARAJ M, KANG M H, et al. Melatonin Enhances Palladium-Nanoparticle-Induced Cytotoxicity and Apoptosis in Human Lung Epithelial Adenocarcinoma Cells A549 and H1229 [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(4): 357.
- [26] LIU L, XU Y, REITER R J. Melatonin inhibits the proliferation of human osteosarcoma cell line MG-63[J]. Bone, 2013, 55(2): 432-438.
- [27] CHEN C Y, ZHANG H Z, JIANG Z M, et al. Value of MDM2, CDK4 and SATB2 immunohistochemistry in histologic diagnosis of low-grade osteosarcoma[J]. Chin J Pathol, 2016, 45(6): 387-392.

[23] 国家卫生健康委员会医管中心加速康复外科专家委员会,浙江省医师协会临床药师专家委员会,浙江省药学会医院药学专业委员会. 中国加速康复外科围术期非甾体抗炎药临床应用专家共识[J]. 中华普通外科杂志,2019,34(3):283-288.

[24] 叶淑屏. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的有效性和安全性[J]. 哈尔滨医药,2020,40(6):515-516.

[25] 叶勇健,史德军,舒武斌. 超前镇痛与多模式镇痛联合在全髌置换术后镇痛的疗效评估[J]. 浙江创伤外科,2020,25(5):1012-1013.

[26] 张亚鑫,孙钰,李小磊,等. 艾瑞昔布超前镇痛对全髌关节置换术患者术后早期康复的影响[J]. 江苏医药,2018,44(11):1247-1249.

[27] 汤玲珺,钱元霞,钱祯. 塞来昔布超前镇痛对人工全髌膝关节置换术后疼痛疗效的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(9):1118-1122.

[28] LIU J, WANG F. Preoperative celecoxib analgesia is more efficient and equally tolerated compared to postoperative celecoxib analgesia in knee osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: a randomized, controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2018,97(51):e13663.

[29] DU X, GU J. The efficacy and safety of parecoxib for reducing pain and opioid consumption following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Surg*,2018,59:67-74.

[30] PROZZI G R, CAÑÁNÁS M, URTASUN M A, et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Medicine (B Aires)*,

2018,78(5):349-355.

[31] WAN R, LI P, JIANG H. The efficacy of celecoxib for pain management of arthroscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (49): e17808.

[32] JIANG M, DENG H, CHEN X, et al. The efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee/hip arthroplasty: a meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*,2020,15(1):39.

[33] BAKRIN F S, MAKOR-BAKRY M, CHE HON W H, et al. Defined daily dose and appropriateness of clinical application; the Coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative orthopaedics pain control in a private hospital in malaysia[J]. *Pharmacy (Basel)*,2020,8(4):235.

[34] 郑西希,郑文洁,张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的Ⅳ期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(11):730-733.

[35] PENG H M, WANG L C, WANG W, et al. Preemptive analgesia with parecoxib in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pain physician*,2018,21(5):483-488.

[36] GUILLERMO R, PROZZI, MARTÍN, et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Medicina*,2018,78(5):349-355.

(收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-29)

(上接第 3749 页)

[28] TANG F, MIN L, ZHOU Y, et al. Low-grade central osteosarcoma in proximal humerus: a rare entity [J]. *OncoTargets Ther*, 2017, 10: 5165-5172.

[29] JEON D G, KOH J S, CHO W H, et al. Clinical outcome of low-grade central osteosarcoma and role of CDK4 and MDM2 immunohistochemistry as a diagnostic adjunct[J]. *J Orthop Sci*, 2015,20(3):529-537.

[30] SONG W, VAN DEN BERG E, KWEE T C, et al. Low-grade central fibroblastic osteosarcoma may be differentiated from its mimicker desmoplastic fibroma by genetic analysis[J]. *Clin Sarcoma Res*,2018,8:16.

[31] YOSHIDA A, USHIKU T, MOTOI T, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemical coexpression in high-grade osteosarcoma: correlation with a dedifferentiated subtype[J]. *Am J Surg Pathol*,2012,36(3):423-431.

[32] ZHONG B, SHI D, WU F, et al. Dynasore suppresses cell proliferation, migration, and invasion and enhances the antitumor capacity of cisplatin via STAT3 pathway in osteosarcoma[J]. *Cell Death Disease*,2019,10(10):687.

[33] 刘公. 斑蝥酸钠抑制人骨肉瘤细胞 MG-63 增殖的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-05-23)