

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research他泽司他对弥漫大 B 细胞淋巴瘤干性和增殖的
影响及其作用机制研究Effects of tazemetostat on stem and proliferation of diffuse large B – cell lymphoma
and its mechanism of action陈 琦^{1a}, 彭群艺^{1b}, 韩 妍^{1a,1c},
吴立德^{1a}(1. 泉州市第一医院, a. 血液内科; b. 血液内科
流式细胞学实验室; c. 病理科, 福建 泉州
362000)CHEN Qi^{1a}, PENG Qun – yi^{1b},
HAN Yan^{1a,1c}, WU Li – de^{1a}(1. a. Department of Hematology;
b. Flow Cytometry Laboratory of
Hematology Department; c. Department
of Pathology, Quanzhou First Hospital,
Quanzhou 362000, Fujian Province,
China)基金项目: 泉州市科技计划基金资助项目
(2022NS053)作者简介: 陈琦(1982 –), 男, 主治医师, 主要从
事淋巴瘤、白血病方面的相关研究

通信作者: 吴立德, 副主任医师

MP: 13805926682

E – mail: wulidefj@126. com

摘要:目的 研究他泽司他对弥漫大 B 细胞淋巴瘤干性的影响, 及其相关作用机制。方法 将 OCI – LY3 细胞分为空白组、他泽司他组和微小 RNA – 378a – 3p (*miR* – 378a – 3p) mimics 组。空白组细胞常规培养; 他泽司他组用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 他泽司他处理; *miR* – 378a – 3p mimics 组转染 *miR* – 378a – 3p 模拟物。用荧光原位杂交检测 *miR* – 378a – 3p 相对表达水平, 用实时定量聚合酶链反应法检测干性相关因子信使核糖核酸 (mRNA) 相对表达水平, 用蛋白质印迹法检测信号通路相关蛋白的相对表达水平。结果 空白组和他泽司他组的 *miR* – 378a – 3p 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.14 和 0.52 ± 0.08 , 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。空白组、他泽司他组和 *miR* – 378a – 3p mimics 组的八聚体结合转录因子 4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.16 、 0.21 ± 0.06 和 0.49 ± 0.08 , 性别决定区 Y 框蛋白 2 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.09 、 0.39 ± 0.05 和 0.85 ± 0.11 , Nanog 同源框 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.13 、 0.17 ± 0.03 和 0.65 ± 0.10 , Kruppel 样因子 4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.10 、 0.28 ± 0.05 和 0.86 ± 0.14 , Yes 相关蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.19 、 3.46 ± 0.52 和 2.14 ± 0.36 , 转录辅激活因子复合物蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.14 、 1.90 ± 0.35 和 1.51 ± 0.33 。他泽司他组的上述指标与空白组比较, *miR* – 378a – 3p mimics 组的上述指标与他泽司他组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.001$, $P < 0.05$)。结论 他泽司他可以通过下调 *miR* – 378a – 3p 水平, 抑制 OCI – LY3 细胞干性, 这可能是通过 Yes 相关蛋白/转录辅激活因子复合物信号通路实现的。

关键词: 他泽司他; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 细胞干性; 细胞增殖

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.016

中图分类号: R979.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)05-0681-05

Abstract: Objective To study the effect of tazemetostat on the stemness of diffuse large B – cell lymphoma and the related mechanism of action. **Methods** OCI – LY3 cells were divided into blank group, tazemetostat group and microRNA – 378a – 3p (*miR* – 378a – 3p) mimics group. Blank group cell conventional culture; tazemetostat group was treated with $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ tazemetostat; *miR* – 378a – 3p mimics group was transfected with *miR* – 378a – 3p mimics. The relative expression level of *miR* – 378a – 3p was detected by fluorescence in situ hybridization. mRNA expression levels of dryness related factors were detected by quantitative real time polymerase chain reaction; the expression of signal pathway – related proteins was detected by Western

blot. **Results** The relative expression levels of *miR-378a-3p* in blank group and tazemetostat group were 1.00 ± 0.14 and 0.52 ± 0.08 , respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The relative expression of octamer binding transcription factor 4 mRNA in blank group, tazemetostat group and *miR-378a-3p* mimics group were 1.00 ± 0.16 , 0.21 ± 0.06 and 0.49 ± 0.08 , respectively; the relative expression of sex determining region Y box protein 2 mRNA were 1.00 ± 0.09 , 0.39 ± 0.05 and 0.85 ± 0.11 , respectively; the relative expression of Nanog homeobox mRNA were 1.00 ± 0.13 , 0.17 ± 0.03 and 0.65 ± 0.10 , respectively; the relative expressions of Kruppel like factor 4 mRNA were 1.00 ± 0.10 , 0.28 ± 0.05 and 0.86 ± 0.14 , respectively; the relative expressions of Yes associated protein were 1.00 ± 0.19 , 3.46 ± 0.52 and 2.14 ± 0.36 , respectively; the relative expression of transcriptional coactivator with PDZ-binding motif protein were 1.00 ± 0.14 , 1.90 ± 0.35 and 1.51 ± 0.33 , respectively. The above indexes of tazemetostat group were compared with those of blank group, and the above indexes of *miR-378a-3p* mimics group were compared with those of tazemetostat group, the differences were statistically significant ($P < 0.001$, $P < 0.05$). **Conclusion** Tazemetostat can inhibit the stemness of OCI-LY3 cells by down-regulating the level of *miR-378a-3p*, which may be achieved through the Yes associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif signaling pathway.

Key words: tazemetostat; diffuse large B-cell lymphoma; cell stemness; cell proliferation

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种恶性淋巴瘤,发生于淋巴结或结外淋巴组织,常见于老年人^[1]。他泽司他是首个组蛋白赖氨酸甲基转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)抑制药,常用于上皮样肉瘤及多种淋巴瘤的治疗,于2020年在美国批准上市。微小RNA-378a-3p(*microRNA-378a-3p*, *miR-378a-3p*)参与多种肿瘤的发生发展,有研究发现*miR-378a-3p*通过抑制NUAK家族激酶2的表达,抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[2]。Yes相关蛋白(yes associated protein, YAP)/转录辅激活因子复合物(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)的上调在多种癌症中发挥重要作用。鞠晓雨等^[3]研究发现,根皮素抑制宫颈癌细胞的迁移、侵袭和增殖,可能与抑制YAP/TAZ轴有关。本研究旨在探索他泽司他对DLBCL干性和增殖的影响及相关作用机制。

材料与方法

1 材料

细胞 人DLBCL细胞、OCI-LY3细胞,均购自武汉尚恩生物技术有限公司。

药品与试剂 他泽司他,规格:每瓶10 mg,纯度:99.90%,批号:S712819,美国Selleck生物科技有限公司生产。化学发光显影液,上海雅酶生物科技有限公司生产;兔抗人YAP、TAZ、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球

蛋白G二抗,均为英国Abcam公司生产;4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色液,上海碧云天公司生产;细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)试剂盒,上海吉至生化科技有限公司生产;核糖核酸酶A、碘化丙啶、总核糖核酸抽提试剂(total ribonucleic acid extraction kit, TRIZOL),均由和元李记(上海)生物技术公司生产;互补脱氧核糖核酸(complementary DNA, cDNA)反转录试剂盒、实时定量聚合酶链反应(quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒,均由美国赛默飞公司生产;原位末端标记术(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒,翌圣生物科技(上海)股份有限公司生产;*miR-378a-3p*抑制物阴性对照、*miR-378a-3p*抑制物、*miR-378a-3p*模拟物,均为上海艾博思生物技术有限公司生产。

仪器 PikoReal qRT-PCR仪、Multiskan SkyHigh酶标仪,均为美国赛默飞公司产品;Canto II流式细胞仪,美国BD公司产品;Ni-E正置荧光显微镜,日本尼康公司产品;DM750光学显微镜,德国徕卡公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养^[4]

RPMI-1640培养基设置10%胎牛血清、100 U·mL⁻¹青霉素、100 mg·mL⁻¹链霉素,置于37℃,5%CO₂的培养箱中,取对数生长期OCI-LY3细胞进行后续实验。

2.2 细胞分组与处置方法

取正常培养的对数生长期OCI-LY3细胞,将细

胞分为空白组、inhibitor - NC 组、miR - 378a - 3p inhibitor组、他泽司他组和 miR - 378a - 3p mimics 组。空白组细胞按常规方法培养; inhibitor - NC 组细胞转染 miR - 378a - 3p 抑制物阴性对照; miR - 378a - 3p inhibitor 组细胞转染 miR - 378a - 3p 抑制物; 他泽司他组细胞用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 他泽司他处理; miR - 378a - 3p mimics 组用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 他泽司他处理 + 转染 miR - 378a - 3p 模拟物。

2.3 qRT - PCR 法检测 miR - 378a - 3p 及干性相关因子 mRNA 表达情况^[4]

用 TRIZOL 试剂提取各组对数生长期 OCI - LY3 细胞总 RNA, 反转录合成 cDNA, 以 U6、GAPDH 为内参, 用 qRT - PCR 试剂盒扩增。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR - 378a - 3p、性别决定区 Y 框蛋白 2 (sex determining region Y box protein 2, SOX2)、八聚体结合转录因子 4 (octamer binding transcription factor 4, OCT4)、Nanog 同源框 (Nanog homeobox, Nanog)、Kruppel 样因子 4 (Kruppel like factor 4, KLF4) mRNA 相对表达水平。

2.4 CCK - 8 法检测 OCI - LY3 细胞的增殖情况^[4]

取对数生长期 OCI - LY3 细胞, 将细胞按每孔 1×10^4 个的浓度接种至 96 孔板中, 按照“2.2”方法处理细胞, 分别培养 0、24、48、72 h。对应时间处理结束后, 每孔内加 CCK - 8 溶液 10 μL 。用酶标仪测定波长 450 nm 处光密度值, 计算细胞增殖率。

2.5 TUNEL 法检测 OCI - LY3 细胞的凋亡情况^[5]

取对数生长期 OCI - LY3 细胞, 按照“2.2”方法处理后, 以每孔 1×10^5 个细胞接种到 96 孔板中, 加入固定液, 室温固定 15 min, 洗涤后加入通透液, 室温孵育 15 min, 洗涤后加入 TUNEL 反应混合液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 1 h, 洗涤后加入 DAPI 溶液, 室温避光孵育 10 min, 洗涤后在荧光显微镜下观察 24、48 和 72 h 时的凋亡情况。

2.6 流式细胞术检测细胞周期^[6]

收集对数生长期 OCI - LY3 细胞, 用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) 洗涤, 75% 乙醇固

定, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下储存过夜。用 PBS 洗涤后, 避光条件下加入核糖核酸酶 A 100 μL 和碘化丙啶溶液 400 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光染色 30 min, 用流式细胞仪进行细胞周期分析, 统计 G0/G1、S 和 G2/M 期的细胞数量。

2.7 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 法检测 miR - 378a - 3p 的表达情况^[7]

收集对数生长期 OCI - LY3 细胞, 4% 多聚甲醛固定, 与含有 miR - 378a - 3p 探针的杂交缓冲液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光杂交过夜, DAPI 复染细胞核, 用荧光显微镜观察。

2.8 蛋白质印迹法检测 YAP/TAZ 信号通路相关蛋白的表达情况^[4]

提取各组对数生长期 OCI - LY3 细胞总蛋白并定量。上样, 蛋白经电泳分离、转膜后, 用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h。洗膜, 加入一抗 YAP (1:5 000)、TAZ (1:1 000) 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。洗膜后加入二抗孵育 1 h。用化学发光试剂显色, 以 GAPDH 为内参计算 YAP/TAZ 信号通路相关蛋白的相对表达水平。

3 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验。

结 果

1 miR - 378a - 3p 对 OCI - LY3 细胞增殖和凋亡的影响

空白组常规方法培养; inhibitor - NC 组转染 miR - 378a - 3p 抑制物阴性对照; miR - 378a - 3p inhibitor 组 (转染 miR - 378a - 3p 抑制物; 他泽司他组用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 他泽司他处理; miR - 378a - 3p mimics 组用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 他泽司他处理 + 转染 miR - 378a - 3p 模拟物。

miR - 378a - 3p inhibitor 组与 inhibitor - NC 组比较, miR - 378a - 3p 相对表达水平和细胞增殖率均显著降低, 细胞凋亡率显著升高 (均 $P < 0.001$), 见表 1。

表 1 各组细胞微小 RNA - 378a - 3p 的相对表达水平、增殖率、凋亡率的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of microRNA - 378a - 3p expression in cells and comparison of cell proliferation and apoptosis rates in all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	miR - 378a - 3p	Proliferation rate (%)	Apoptosis rate (%)
Inhibitor - NC	10	1.00 $\pm$ 0.11	87.05 $\pm$ 11.84	8.44 $\pm$ 2.66
miR - 378a - 3p inhibitor	10	0.36 $\pm$ 0.06 ***	49.24 $\pm$ 8.65 ***	19.09 $\pm$ 4.54 ***

Inhibitor - NC group: Transfected miR - 378a - 3p inhibitor negative control; miR - 378a - 3p inhibitor group: Transfected with miR - 378a - 3p inhibitor; Compared with inhibitor - NC group, *** $P < 0.001$.

表2 各组细胞凋亡率及细胞周期的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of apoptosis rate and cell cycle in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Apoptosis rate(%)				Cell cycle		
		0 h	24 h	48 h	72 h	G0/G1 (%)	S (%)	G2/M (%)
Blank	10	98.24 ± 1.74	101.66 ± 2.17	99.20 ± 2.23	98.73 ± 3.14	32.84 ± 4.57	49.64 ± 6.41	17.52 ± 2.45
Tazemetostat	10	98.38 ± 2.44	73.38 ± 12.56***	51.86 ± 7.17***	24.30 ± 4.65***	12.62 ± 1.68***	60.21 ± 8.52**	27.17 ± 4.07***

Blank group: Conventional culture; Tazemetostat group: 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ tazemetostat; Compared with blank group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

2 他泽司他对 OCI-LY3 细胞凋亡和周期的影响

24、48 和 72 h 时,他泽司他组与空白组相比,细胞凋亡率均显著下降(均 $P < 0.001$)。他泽司他组与空白组相比,处于 G0/G1 期的细胞显著减少($P < 0.001$),处于 S 期和 G2/M 期的细胞均显著增多($P < 0.01$, $P < 0.001$),见表 2。

3 他泽司他影响 OCI-LY3 细胞中 miR-378a-3p 的表达情况

空白组和他泽司他组的 miR-378a-3p 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.14 和 0.52 ± 0.08 。他泽司他组与空白组相比,miR-378a-3p 相对表达水平显著下降($P < 0.001$);他泽司他组与空白组相比,miR-378a-3p 相对荧光强度显著下降($P < 0.05$),见图 1。

4 他泽司他调控 miR-378a-3p 影响 OCI-LY3 细胞中干性相关因子

他泽司他组与空白组相比,细胞中 OCT4、SOX2、Nanog 和 KLF4 mRNA 相对表达水平均显著降低(均

$P < 0.001$); miR-378a-3p mimics 组与他泽司他组相比,细胞中 OCT4、SOX2、Nanog 和 KLF4 mRNA 相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.001$),见表 3。

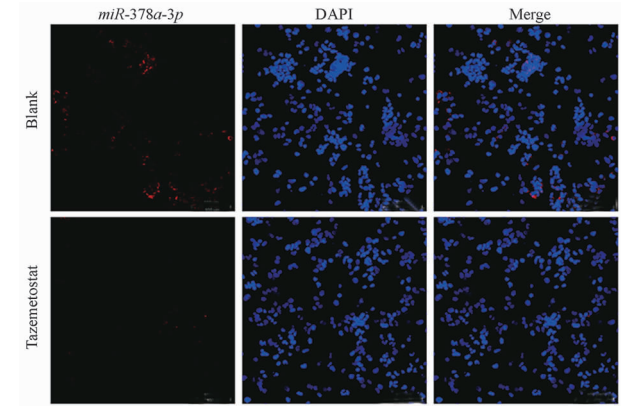


图1 荧光原位杂交法检测各组细胞中微小 RNA-378a-3p 的表达情况($\times 100$)

Figure 1 Expression of microRNA-378a-3p in cells of each group detected by fluorescence in situ hybridization ($\times 100$)

表3 各组细胞中干性相关因子信使核糖核酸相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of messenger ribonucleic acid expression levels of dryness related factors in cells of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	OCT4	SOX2	Nanog	KLF4
Blank	10	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.10
Tazemetostat	10	0.21 ± 0.06***	0.39 ± 0.05***	0.17 ± 0.03***	0.28 ± 0.05***
miR-378a-3p mimics	10	0.49 ± 0.08###	0.85 ± 0.11###	0.65 ± 0.10###	0.86 ± 0.14###

miR-378a-3p mimics group: On the basis of tazemetostat group, miR-378a-3p mimics were transfected; OCT4: Octamer binding transcription factor 4; SOX2: Sex determining region Y box protein 2; Nanog: Nanog homeobox; KLF4: Kruppel like factor 4; Compared with blank group, *** $P < 0.001$; Compared with tazemetostat group, ### $P < 0.001$.

表4 各组细胞中 Yes 相关蛋白(YAP)和转录辅激活因子复合物蛋白(TAZ)相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the relative expression levels of Yes associated protein (YAP) and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ) proteins of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	YAP	TAZ
Blank	10	1.00 ± 0.19	1.00 ± 0.14
Tazemetostat	10	3.46 ± 0.52***	1.90 ± 0.35***
miR-378a-3p mimics	10	2.14 ± 0.36###	1.51 ± 0.33#

Compared with blank group, *** $P < 0.001$; Compared with tazemetostat group, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$.

5 他泽司他调控 miR-378a-3p 抑制 YAP/TAZ 信号通路

他泽司他组与空白组相比,细胞中 YAP 和 TAZ 蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.001$); miR-378a-3p mimics 组与他泽司他组相比,细胞中 YAP 和 TAZ 蛋白相对表达水平均显著降低($P < 0.001$, $P < 0.05$),见表 4。

讨论

研究发现,抑制 EZH2 可使生发中心 B 细胞停止

生长分化,上调相关抑癌基因表达^[8]。他泽司他属于 EZH2 抑制药,对 DLBCL 患者的临床疗效明显^[9]。本研究中,他泽司他处理后,OCI-LY3 细胞增殖率均显著下降,且处于 S 期和 G2/M 期的 OCI-LY3 细胞比例增多。有研究发现,miR-378a-3p 通过激活 EZH2 相关信号通路促进乳腺癌的干细胞性和化疗耐药^[10]。刘易婷等^[11]研究发现,miR-193a-3p 的相对表达水平与 DLBCL 细胞增殖、迁移及调控细胞周期有关。本研究中,miR-378a-3p inhibitor 组的细胞增殖率降低,细胞凋亡率升高,他泽司他组 miR-378a-3p 的相对表达水平显著下降。本研究结果提示,他泽司他能抑制 OCI-LY3 细胞增殖,并诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期,促进细胞凋亡,可能是通过下调 miR-378a-3p 的表达实现的。

有研究发现,OCT4 表达上调促进 DLBCL 细胞的干性^[12]。SOX2 通过与 OCT4 等干细胞标志物形成复合物,在癌症中维持干细胞样特性^[13]。对于食管鳞癌患者,Nanog 高表达的浸润深度高于低表达患者,且术后生存时间更短^[14]。KLF4 与细胞干性、上皮间质转化和 DNA 的损伤修复等过程相关^[15]。本研究中,他泽司他组 OCT4、SOX2、Nanog 和 KLF4 mRNA 表达降低,在此基础上上调 miR-378a-3p,OCI-LY3 细胞中干性相关因子 mRNA 表达升高,提示他泽司他通过下调 miR-378a-3p 的水平抑制干性相关因子的表达。

YAP/TAZ 信号通路影响肿瘤细胞的生物学行为和铁死亡易感性^[16]。有研究发现,激活 YAP 相关信号通路能减小结肠癌肿瘤的体积,抑制 LS180 细胞恶性生物学行为^[17]。本研究中,他泽司他处理能提升 YAP 和 TAZ 蛋白的表达;过表达 miR-378a-3p 则细胞中 YAP 和 TAZ 蛋白水平显著降低,提示他泽司他的抗 DLBCL 作用可能通过激活 YAP/TAZ 信号通路实现。

本研究提示:他泽司他可通过下调 miR-378a-3p 水平,抑制 OCI-LY3 细胞增殖、干性,这可能是通过 YAP/TAZ 信号通路实现的。

参考文献:

- [1] 孔祥图,徐小梦,白洁,等. 基于国医大师癌毒病机理论研究老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床干预范式[J]. 世界中医药,2022,17(19):2814—2817.
- [2] 陈建彬,王泰人. miR-378a-3p 靶向 NUA2 抑制乳腺癌细胞

的增殖、迁移和侵袭[J]. 肿瘤防治研究,2024,51(6):432—439.

- [3] 鞠晓雨,魏茜雪,王兰. 根皮素调节 YAP/TAZ 信号通路对 HPV 阳性宫颈癌细胞恶性进展的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(9):1057—1060,1065.
- [4] 路晓辉,李文永,王孟林,等. LncRNA PVT1 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞活性的影响及其机制[J]. 青岛大学学报(医学版),2024,60(3):381—387.
- [5] 文丹,邹登,雷媛. 姜黄素调控 miR-142-5p 靶向 PLEKHA3 对肾上腺皮质癌细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(14):2043—2047.
- [6] 黄惠燕,吴艳芳,王爱伟,等. 灵芝多糖肽通过调控 PRMT6 表达影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖、迁移和凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(15):2187—2191.
- [7] 张亚男,崔莹,王天娇,等. 环状 RNA_PLEKHM3 通过 miR-320/KLF4 轴调控宫颈癌细胞上皮间质转化[J]. 安徽医科大学学报,2024,59(3):403—412.
- [8] 刘静,梁蓉,高广勋,等. 组蛋白甲基化酶 G9a 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2022,49(14):721—726.
- [9] 汪璐,任燕,杨也,等. EZH2 抑制剂 tazemetostat 治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 世界临床药物,2021,42(6):509—513.
- [10] YANG Q,ZHAO S,SHI Z,et al. Chemotherapy-elicited exosomal miR-378a-3p and miR-378d promote breast cancer stemness and chemoresistance via the activation of EZH2/STAT3 signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1):1—18.
- [11] 刘易婷,康婷,赵越,等. miR-193a-3p 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(9):865—871.
- [12] 荀敬,高瑞芳,张琦,等. 组蛋白去甲基化酶 JMJD3 促进弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞的干性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(4):403—409.
- [13] 曼热帕·吐尔逊,马蓉,祖菲娅·艾力. 干细胞转录因子 Oct4 及 Sox2 对宫颈癌细胞成瘤、迁移和浸润能力的影响[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(1):145—148.
- [14] 孙畅,郑士耀,李梅,等. 干性相关分子 Nanog 在食管鳞状细胞癌组织中高表达并促进食管鳞癌细胞的侵袭转移:基于激活 TGF- β 信号通路[J]. 南方医科大学学报,2024,44(6):1209—1216.
- [15] 司书遥,李春鸣,梁娜. KLF4 与上皮间质转化的关系在肿瘤中的研究进展[J]. 遵义医科大学学报,2022,45(2):266—269.
- [16] 咎晓晖,刘靖芳. Hippo-YAP/TAZ 信号通路调控铁死亡对肿瘤影响的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2023,30(10):919—924.
- [17] 郑成富,周贵丰,李青,等. 连翘苷通过激活 Hippo-YAP 信号通路抑制结肠癌 LS180 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(6):566—572.

(收稿日期 2024-09-24)