

· 脑胶质瘤精准治疗专题 ·

CLDN7在胶质母细胞瘤中的表达及临床意义

李允 毛轶青 钟宗烨 刘光华 刘邦忠

200032 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科(李允、毛轶青); 200032 复旦大学附属中山医院康复医学科 上海市中西医结合康复医学研究所(钟宗烨、刘光华、刘邦忠)

通信作者: 钟宗烨, Email: zhong.zongye@zs-hospital.sh.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.01.005

【摘要】目的 探讨胶质母细胞瘤(GBM)组织内封闭蛋白7(*CLDN7*)的表达水平及临床意义。**方法** 从癌症基因组图谱计划(TCGA)和基因型-组织表达(GTEX)数据库分别获得GBM与正常脑组织相关的基因表达数据,借助R软件比较两组内*CLDN7*基因的表达差异,分析*CLDN7*与临床数据的相关性。用Kaplan-Meier生存分析、受试者工作特征(ROC)曲线分析及列线图评估*CLDN7*在GBM患者的预后。使用STRING数据库评估*CLDN7*的相互作用基因及信号通路。**结果** 共收集689份正常样本和1 157例胶质瘤样本。GBM组织内*CLDN7*的表达高于正常脑组织[1.029(0.642, 1.546)]比[0.475(0.275, 0.740)],差异有统计学意义($Z=-20.004, P<0.001$)。年龄>60岁、WHO病理学分级高、1p/19q非共缺失患者的*CLDN7*表达量高于年龄≤60岁、WHO病理学分级低、1p/19q共缺失患者,差异有统计学意义($Z/H=-20.683, 154.210, -2.699$, 均 $P<0.001$)。生存分析显示,*CLDN7*高表达组较低表达组生存期缩短,差异有统计学意义($P<0.001$)。ROC曲线结果显示,*CLDN7*诊断GBM患者的曲线下面积为0.776。京都基因和基因组数据库(KEGG)分析结果显示,*CLDN7*相关联的蛋白质主要参与紧密连接、黏附链接、细胞黏附分子及白细胞跨内皮迁移等信号通路。**结论** *CLDN7*在GBM组织中高表达,可能成为诊断GBM的指标,是预后不良的相关指标。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 封闭蛋白7; 基因表达; 预后; 生物信息学

基金项目: 上海市临床重点专科项目(shslczdk02703); 复旦大学附属中山医院科技创新基金(2024-ZSCX24)

Expression and clinical significance of *CLDN7* in glioblastoma Li Yun, Mao Yiqing, Zhong Zongye, Liu Guanghua, Liu Bangzhong

Department of Spleen and Stomach Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China (Li Y, Mao YQ); Department of Rehabilitation Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University & Shanghai Institute of Integrated Chinese and Western Medicine and Rehabilitation Medicine, Shanghai 200032, China (Zhong ZY, Liu GH, Liu BZ)

Corresponding author: Zhong Zongye, Email: zhong.zongye@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】Objective To explore the expression level and clinical significance of claudin 7 (*CLDN7*) in glioblastoma (GBM) tissues. **Methods** The gene expression data related to GBM and normal brain tissues were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Genotype-Tissue Expression (GTEX) databases, respectively, and the correlation between *CLDN7* and clinical data was analyzed by comparing the differences in *CLDN7* gene expression within the two groups with the help of R software. The prognosis of *CLDN7* in patients with human GBM was assessed using Kaplan-Meier survival analysis, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and nomogram. STRING database was used to evaluate the interacting genes and signaling pathways of *CLDN7*. **Results** A total of 689 normal samples and 1 157 GBM samples were collected. The expression of *CLDN7* in GBM tissue was higher than that in normal brain tissue [1.029 (0.642, 1.546)] vs. [0.475 (0.275, 0.740)], and the difference was statistically significant ($Z=-20.004, P<0.001$). The expression level of *CLDN7* in patients aged > 60 years, with high WHO pathological grade and 1p/19q non co-deletion was higher than that in patients aged ≤ 60 years, with low WHO pathological grade and 1p/19q co-deletion, and the difference was statistically significant ($Z=-20.683, 154.210, -2.699$, all $P<0.001$). Survival analysis showed that *CLDN7* high expression group had a shorter survival period compared to the low expression group, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). ROC curve showed that the area under the curve

for diagnosing glioblastoma patients with *CLDN7* was 0.776. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis revealed that proteins associated with *CLDN7* were mainly involved in signaling pathways such as tight junctions, adhesion links, cell adhesion molecules, and leukocyte transendothelial migration.

Conclusions *CLDN7* is highly expressed in GBM tissues and may be an indicator of diagnosis of GBM and poor prognosis.

【Key words】 Glioblastoma; *CLDN7*; Gene expression; Prognosis; Computational biology

Fund programs: Shanghai Clinical Key Specialty Project (shslczdzk02703); Science and Technology Innovation Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2024-ZSCX24)

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是原发性脑肿瘤中最具有侵袭性的一种, 占所有胶质瘤的一半以上^[1]。目前GBM患者的生存率仍然较低^[2], 手术和化疗都无法达到治愈^[3-4]。异常基因表达为研究原发性GBM进化早期阶段提供了新的突破点^[5]。研究表明, Claudin7 (*CLDN7*) 在多种癌症中异常调控, 与癌症的病因和进展密切相关^[6]。因此, 本研究采用生物信息学方法分析*CLDN7*在GBM中的表达变化及相关通路, 以及与患者临床特征和预后的相关性。

一、资料与方法

1. GBM *CLDN7*的表达情况: 从癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库下载并整理GBM的遗传资料和患者的临床资料, 取基因型-组织表达(Genotype-Tissue Expression, GTEx)数据库中的正常组织数据作为健康对照。将TCGA GBM和GTEx中正常组织的数据导入R软件, 计算并比较*CLDN7*在胶质瘤和正常组织中的情况。

2. *CLDN7*的表达与临床特征的相关性: 以*CLDN7*在GBM中的表达量中位数1.029为界, ≥ 1.029 为高表达组, < 1.029 为低表达组, 采用R软件提取*CLDN7*基因的表达和所有临床资料, 采用ggplot2软件包进行*CLDN7*与年龄、WHO分级、1p/19q缺失情况的临床特征的相关性分析。

3. *CLDN7*在胶质瘤中的预后及诊断价值: 采用R软件中的survival软件包进行Kaplan-Meier生存分析。分别采用pROC、timeROC和survival软件包分析诊断受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、时间依赖ROC曲线。将TCGA-GBM的RNAseq数据中患者年龄(≤ 60 岁与 > 60 岁)、1p/19q缺失情况(编码与非编码)及*CLDN7*(低表达与高表达)纳入单因素及多因素Cox回归分析, 使用rms包构建nomogram相关模型并绘制列线图。

4. 蛋白质相互作用和京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析: 采用STRING数据库(<https://string-db.org/>)分析与*CLDN7*相互作用的基因, 将分析条件“蛋白质名

称”设为*CLDN7*, 物种选择人类。同时利用数据库的KEGG分析功能, 综合预测*CLDN7*的KEGG富集分析。

5. 统计学方法: 采用SPSS 12.0统计学软件进行数据分析。采用Shapiro-Wilk方法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。Kaplan-Meier生存曲线分析采用Log-rank检验法。计数资料用频数表示。采用单因素及多因素Cox回归分析年龄、1p/19q缺失情况及*CLDN7*表达的影响因素。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. *CLDN7*在不同组织中的表达差异情况: 共收集689份正常样本和1157例GBM样本。*CLDN7*基因在GBM组织中的表达量为1.029(0.642, 1.546), 高于正常脑组织的表达量0.475(0.275, 0.740), 差异有统计学意义($Z = -20.004, P < 0.001$)。

2. 不同临床特征GBM患者的*CLDN7*表达量比较: 不同年龄、WHO病理学分级、1p/19q缺失情况患者的*CLDN7*表达量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 不同临床特征GBM患者的*CLDN7*基因表达量比较

项目	例数	表达水平(TPM)	Z/H值	P值
年龄(岁)				
≤ 60	802	0.851(0.506, 1.297)	-20.683	< 0.001
> 60	335	1.218(0.889, 1.638)		
WHO病理学分级				
II级	224	0.665(0.400, 1.050) ^{ab}	154.210	< 0.001
III级	247	0.827(0.495, 1.257) ^c		
IV级	598	1.435(1.124, 1.813)		
1p/19q缺失情况				
共缺失	174	0.506(0.340, 0.758)	-2.699	< 0.001
非共缺失	939	1.114(0.746, 1.541)		

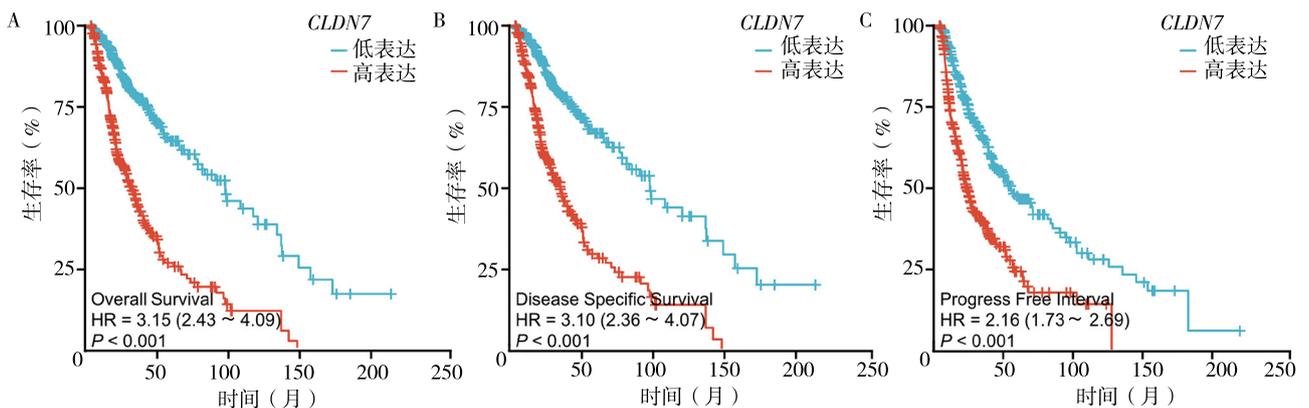
注: 样本量有缺失; 与III级比较, ^a $P < 0.001$; 与IV级比较, ^b $P < 0.001$; 与IV级比较, ^c $P < 0.001$; WHO世界卫生组织

3. *CLDN7*的表达与患者的诊断和预后：*CLDN7*高表达组GBM患者的总生存期、疾病特异性生存期和无进展间隔均短于*CLDN7*低表达组患者，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见图1。ROC曲线显示*CLDN7*诊断GBM患者的准确性较好，曲线下面积(area under curve, *AUC*)为0.776，见表2、图2A。*CLDN7*表达量预测GBM患者生存期为1、3、5年的ROC曲线下面积均 > 0.7 ($AUC=0.736, 0.755, 0.734$)，见表2、图2B。GBM患者的单因素和多因素Cox回归分析结果显示，年龄、1p/19q缺失情况、*CLDN7*表达量均与GBM患者的生存时间存在相关性($P < 0.001$)，见表3。列线图模型显示，GBM患者5年存活率与3年存活率相似， < 60 岁的患者存活率最高，为0.8；而 ≥ 60 岁的*CLDN7*低表达患者的存活率最低，为0.2，见图3。

4. *CLDN7*蛋白质相互作用网络图及KEGG分析：STRING数据库(11.5)中为*CLDN7*构建的蛋白质相互作用网络分析显示，TJP3、F11R、TJP1、OCLN、CDH1、ITGA2、CD44、TSPAN8、EPCAM和ENSP00000417050蛋白质与*CLDN7*关系密切，这些蛋白质主要参与紧密连接、黏附连接、细胞黏附分子和白细胞跨内皮迁移，见表4。

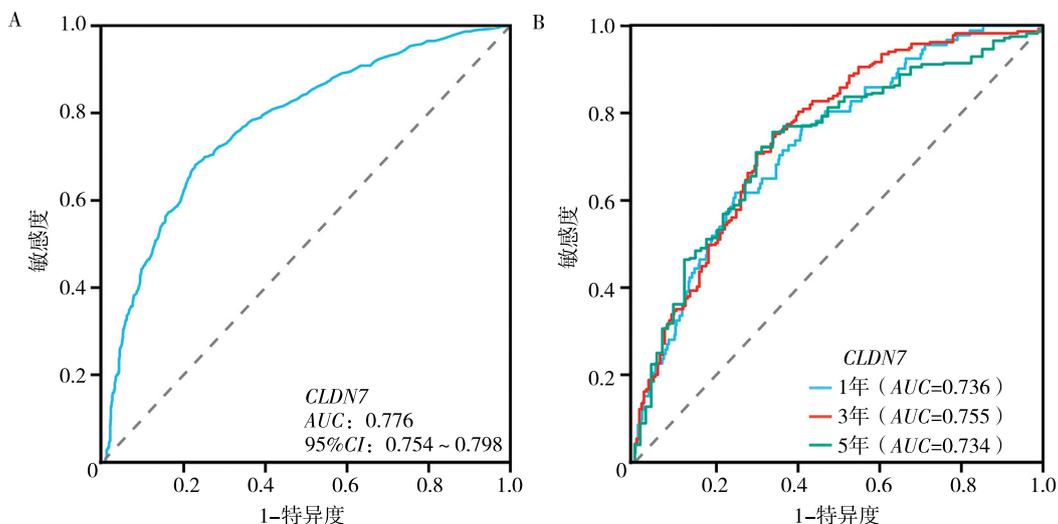
讨论 GBM是最常见的原发性恶性脑肿瘤类型，发病率为(2~3)/10万人^[7]。相关研究表明，随着时间的推移，GBM的总体发病率正在持续上升且老龄化的增加还将继续^[8]。GBM具有高度的侵袭性，尽管对GBM进行了多模式治疗，但预后仍较差^[9]。因此，在GBM的预防、诊断、预后和治疗方面存在迫切未满足的临床需求。

*CLDN7*属于致密蛋白家族成员，与多种肿瘤预后



注：A为GBM患者*CLDN7*高低表达组的总生存期；B为GBM患者*CLDN7*高低表达组的疾病特异性生存期；C为GBM患者*CLDN7*高低表达组的无进展间隔；GBM胶质母细胞瘤；Overall Survival 总生存期；Disease Specific Survival 疾病特异性生存期；Progress Free Interval 无进展间隔；HR 风险比

图1 *CLDN7*表达水平与GBM患者的预后关系



注：A为诊断ROC曲线区分GBM患者和正常脑组织；B为时间依赖生存曲线预测1、3、5年的生存率；AUC曲线下面积；ROC受试者工作特征；GBM胶质母细胞瘤

图2 *CLDN7*诊断GBM患者及预测1、3、5年生存率的ROC曲线分析

表2 *CLDN7*诊断GBM及预测1、3、5年的生存率分析

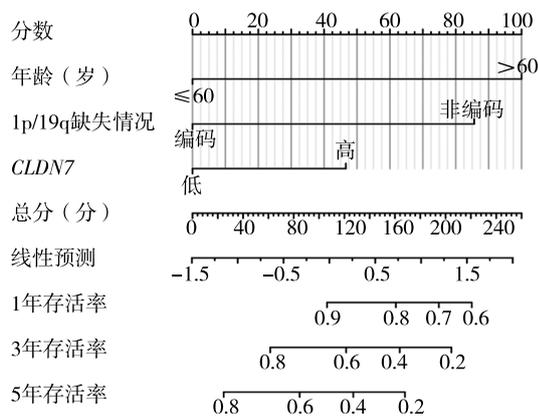
项目	AUC(%)	敏感度(%)	特异度(%)	P值
诊断	77.6	68.2	77.1	<0.001
1年	73.6	61.8	75.4	<0.001
3年	75.5	70.8	70.1	<0.001
5年	73.4	75.6	66.2	<0.001

注: GBM 胶质母细胞瘤; AUC 曲线下面积

表3 GBM患者生存率的单因素和多因素的Cox回归分析结果

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)值	P值	HR(95%CI)值	P值
年龄	4.696(3.620 ~ 6.093)	<0.001	3.976(3.037 ~ 5.205)	<0.001
1p/19q缺失情况	0.225(0.147 ~ 0.346)	<0.001	0.306(0.196 ~ 0.478)	<0.001
<i>CLDN7</i>	3.149(2.428 ~ 4.086)	<0.001	1.903(1.442 ~ 2.511)	<0.001

注: GBM 胶质母细胞瘤; HR 风险比



注: GBM 胶质母细胞瘤

图3 *CLDN7*与临床特征相结合预测GBM患者生存率列线图模型

表4 KEGG分析GBM *CLDN7*的作用信号通路

信号通路编号	信号通路	基因数	错误发现率
hsa04530	紧密连接	5	<0.001
hsa05120	幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导	2	0.044
hsa04520	黏附连接	2	0.044
hsa04514	细胞黏附分子	4	<0.001
hsa04670	白细胞跨内皮迁移	3	0.003
hsa05130	致病性大肠杆菌感染	3	0.012

注: KEGG 京都基因和基因组数据库; GBM 胶质母细胞瘤

不良有关,包括直肠癌、食管癌、鼻咽癌^[6]。Hou等^[10]通过体内体外实验评估了结直肠癌中*CLDN7*的功能,发现其表达与p53水平呈负相关,而其高表达与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移呈负相关。*CLDN7*通过p53抑制肿瘤功能,可能介导p53缺失

或突变诱发结直肠癌。Zhang等^[11]研究了miR-1193对*CLDN7*的靶向性,分析了*CLDN7*表达与miR-1193表达的相关性,证实*CLDN7*是miR-1193的作用靶点,在异常宫颈组织中表达上调,与宫颈癌中miR-1193的表达呈负相关,说明miR-1193通过直接负调控*CLDN7*在宫颈癌中发挥抗癌作用。但是,目前关于*CLDN7*在GBM中的作用的研究较少。因此,本研究探讨*CLDN7*与GBM之间的关系。

本研究结果显示,与正常脑组织相比,*CLDN7*在GBM中异常高表达;年龄>60岁的GBM患者的*CLDN7*的表达水平高于年龄≤60岁患者;WHO病理学分级高的GBM患者的*CLDN7*表达水平高于分级低的患者;1p/19q非共缺失型GBM患者的*CLDN7*表达水平高于共缺失型GBM患者。本研究通过Kaplan-Meier生存曲线分析显示*CLDN7*高表达组的总生存期、疾病特异性生存期和无进展间隔短于低表达组。研究通过ROC曲线分析*CLDN7*在GBM中的诊断价值,*CLDN7*的表达量对诊断GBM具有良好能力(AUC为0.776,95%CI为0.754~0.798),并可预测1、3和5年生存率(AUC分别为0.736、0.755、0.734),表明*CLDN7*可用作GBM诊断和预后的潜在标志物。列线图还显示*CLDN7*的表达可以预测GBM患者预后。相关研究显示,*CLDN7*表达水平与喉鳞状细胞癌远处转移有关,可作为不良预后的潜在预测因素^[12]。Li等^[13]比较120份透明细胞肾癌标本和144份原发性肾细胞癌标本及邻近非恶性肾石蜡标本,发现*CLDN7*可帮助预测慢性肾细胞癌患者的侵袭性肿瘤状态和不良预后。

STRING数据库构建的相互作用网络显示,*CLDN7*与*CDH1*、*ITGA2*、*CD44*、*TSPAN8*等基因密切相关。*FOXD2-AS1*长非编码RNA通过miR-506-5p海绵作用借助*CDH1*的调控诱导胶质瘤细胞增殖^[14]。*ITGA2*在GBM中的表达较正常胶质细胞更显著,通过单克隆抗体靶向*ITGA2*可以阻止GBM细胞的迁移,但不能阻止其增殖^[15]。*CD44*是一种和GBM侵袭相关的标志物,高水平的*CD44*会促进肿瘤细胞的侵袭^[16-17]。此外,*TSPAN8*复合物通过刺激血管生成在GBM的进展中起关键作用,因此GBM的迁移和耐药性依赖于*TSPAN8*复合物的形成^[18]。KEGG通路分析表明,*CLDN7*和相关基因主要参与紧密连接、黏附连接、细胞黏附分子和白细胞跨内皮迁移。*CLDN7*是一种紧密连接蛋白,对屏障功能至关重要^[19]。*CLDN7*是紧密连接中的关键快膜蛋白,调控水和上皮细胞运动的重要通路,即细胞旁或细胞间通路^[20]。

EGFR突变会导致细胞黏附分子的激活,进而增加GBM的侵袭力^[21]。*CLDN7*及相关基因与白细胞跨内皮迁移途径有关,可能提示GBM与异常免疫状态有关。根据上述结果,GBM中*CLDN7*基因异常表达可能通过上述基因和通路影响GBM的进展。

本研究存在不足:本研究数据主要来源为TCGA和GTEX数据库,虽然涵盖了较大的样本量,但可能存在样本的异质性和数据的偏倚问题;本研究采用生物信息学分析对*CLDN7*的表达及其临床意义进行分析,缺乏病理学样本分析和细胞功能实验。

综上所述,本研究揭示了*CLDN7*基因在GBM中高表达,有可能成为预测GBM诊断、治疗和预后的潜在因素。*CLDN7*在GBM中的具体作用机制有待进一步研究,以验证本研究发现并促进其临床应用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 数据分析、论文撰写为李允,绘图者为毛轶青,研究构思与设计为钟宗焯,文献调研与整理为刘光华、刘邦忠

参 考 文 献

- [1] Zhang L, He A, Chen B, et al. A HOTAIR regulatory element modulates glioma cell sensitivity to temozolomide through long-range regulation of multiple target genes[J]. *Genome Res*, 2020, 30(2): 155-163. DOI: 10.1101/gr.251058.119.
- [2] Eryi S, Zheng L, Honghua C, et al. HOXC6 regulates the epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β /Smad signaling pathway and predicts a poor prognosis in glioblastoma[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8016102. DOI: 10.1155/2022/8016102.
- [3] Rossmeisl JH, Herpai D, Quigley M, et al. Phase I trial of convection-enhanced delivery of IL13RA2 and EPHA2 receptor targeted cytotoxins in dogs with spontaneous intracranial gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(3): 422-434. DOI: 10.1093/neuonc/noaa196.
- [4] 杨雅婷,李晖. AEBP1在胶质母细胞瘤中的表达及临床意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(8): 521-524. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.08.008.
Yang YT, Li H. Expression of AEBP1 in human glioblastoma tissues and its clinical significance[J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2020, 25(8): 521-524.
- [5] Li Y, Li B, Li W, et al. Murine models of IDH-wild-type glioblastoma exhibit spatial segregation of tumor initiation and manifestation during evolution[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3669. DOI: 10.1038/s41467-020-17382-3.
- [6] Ji H, Ding X, Zhang W, et al. Claudin-7 inhibits proliferation and metastasis in salivary adenoid cystic carcinoma through Wnt/ β -Catenin signaling[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720943583. DOI: 10.1177/0963689720943583.
- [7] Sánchez-Martín V, Jiménez-García L, Herranz S, et al. α -Hispanolol induces apoptosis and suppresses migration and invasion of glioblastoma cells likely via downregulation of MMP-2/9 expression and p38MAPK Attenuation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 935. DOI: 10.3389/fphar.2019.00935.
- [8] Bruno F, Pellerino A, Pronello E, et al. Elderly glioblastoma patients: the impact of surgery and adjuvant treatments on survival: a single institution experience[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 632. DOI: 10.3390/brainsci12050632.
- [9] Ghosalkar J, Sonawane V, Pisal T, et al. Prostate apoptosis response-4 (Par-4): a novel target in pyronaridine-induced apoptosis in glioblastoma (GBM) cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13): 3198. DOI: 10.3390/cancers14133198.
- [10] Hou Y, Hou L, Liang Y, et al. The p53-inducible *CLDN7* regulates colorectal tumorigenesis and has prognostic significance[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(11): 590-603. DOI: 10.1016/j.neo.2020.09.001.
- [11] Zhang B, Lin Y, Bao Q, et al. MiR-1193 inhibits the malignancy of cervical cancer cells by targeting claudin 7 (*CLDN7*) [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4349-4358. DOI: 10.2147/OTT.S247115.
- [12] Zhou S, Piao X, Wang C, et al. Identification of claudin-1, -3, -7 and -8 as prognostic markers in human laryngeal carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 393-400. DOI: 10.3892/mmr.2019.10265.
- [13] Li Y, Gong Y, Ning X, et al. Downregulation of *CLDN7* due to promoter hypermethylation is associated with human clear cell renal cell carcinoma progression and poor prognosis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 276. DOI: 10.1186/s13046-018-0924-y.
- [14] Nasrpour Navaei Z, Taghehchian N, Zangouei AS, et al. MicroRNA-506 as a tumor suppressor in anaplastic thyroid carcinoma by regulation of WNT and NOTCH signaling pathways[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(5): 594-602. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.69174.15069.
- [15] Vishnubalaji R, Sasidharan Nair V, Ouararhni K, et al. Integrated transcriptome and pathway analyses revealed multiple activated pathways in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 910. DOI: 10.3389/fonc.2019.00910.
- [16] Zhao J, Chen AX, Gartrell RD, et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 462-469. DOI: 10.1038/s41591-019-0349-y.
- [17] Kolliopoulos C, Ali MM, Castillejo-Lopez C, et al. CD44 depletion in glioblastoma cells suppresses growth and stemness and induces senescence[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15). DOI: 10.3390/cancers14153747.
- [18] Zhao K, Wang Z, Hackert T, et al. Tspan8 and Tspan8/CD151 knockout mice unravel the contribution of tumor and host exosomes to tumor progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 312. DOI: 10.1186/s13046-018-0961-6.
- [19] Soutto M, Chen Z, Bhat AA, et al. Activation of STAT3 signaling is mediated by TFF1 silencing in gastric neoplasia[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3039. DOI: 10.1038/s41467-019-11011-4.
- [20] Schaefer J, Vilos AG, Vilos GA, et al. Uterine kisspeptin receptor critically regulates epithelial estrogen receptor α transcriptional activity at the time of embryo implantation in a mouse model[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(10): gaab060. DOI: 10.1093/molehr/gaab060.
- [21] Ibrahim K, Abdul Murad NA, Harun R, et al. Knockdown of tousel like kinase 1 inhibits survival of glioblastoma multiforme cells[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 685-699. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4619.

(收稿日期: 2024-06-12)

(本文编辑: 王影)