

# 视网膜母细胞瘤组织中赖氨酸羟化酶2表达及其对瘤细胞迁移和侵袭的影响

章晋伟, 曹刚琴, 汪建 (爱尔眼科医院集团大冶爱尔眼科医院, 湖北黄石 435000)

**摘要:** **目的** 探讨前胶原赖氨酸-2-酮戊二酸-5-双加氧酶2 (procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2, PLOD2) 在视网膜母细胞瘤中的表达, 以及下调该基因对细胞迁移和侵袭的影响。**方法** 选取2011年3月~2019年3月在湖北省大冶爱尔眼科医院和中国人民解放军广州军区武汉总医院行眼球摘除手术治疗的视网膜母细胞瘤患儿73例, 同期, 留取正常视网膜组织32例作为对照组, 免疫组织化学法检测视网膜母细胞瘤和对照组组织中 PLOD2 蛋白表达, 培养 Y79 细胞并分为 PLOD2 干扰组 (I 组)、阴性对照组 (NC 组) 和空白组 (B 组), 分别转染 PLOD2 干扰序列、阴性对照序列及不作任何处理, RT-qPCR 检测 PLOD2 mRNA 表达, Transwell 法检测细胞迁移和侵袭能力, Western blot 法检测 PLOD2, E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin, N-cad) 表达。**结果** 与对照组相比, 在视网膜母细胞瘤组织中 PLOD2 蛋白阳性表达率升高 (75.34% vs 25.00%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=23.493$ ,  $P < 0.001$ ); 与国际眼内视网膜母细胞瘤分类 (intraocular international retinoblastoma classife, IIRC) D 期 [18(60%)]、未发生脉络膜浸润 [31(65.96%)] 和未发生视神经浸润 [22(62.86%)] 比较, IIRC 分期 E 期 [37(86.05%)]、发生脉络膜浸润 [24(92.31%)] 和发生视神经浸润 [33(86.84%)] 的视网膜母细胞瘤患者组织中 PLOD2 蛋白阳性表达率明显升高, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=6.453, 6.256, 5.642$ , 均  $P < 0.05$ ); 与 NC 组和 B 组比较, 在 I 组细胞中 PLOD2 mRNA 相对表达量明显降低 ( $0.27 \pm 0.09$  vs  $1.01 \pm 0.08, 1.00 \pm 0.05$ ), 差异有统计学意义 ( $F=183.919$ ,  $P < 0.001$ ); 与 NC 组和 B 组比较, 下调 PLOD2 表达后细胞迁移能力和侵袭能力均显著降低 ( $F=10.163, 24.094$ , 均  $P < 0.05$ ); 与 NC 组和 B 组比较, 下调 PLOD2 表达后 N-cad 蛋白相对表达量明显降低, 而 E-cad 蛋白相对表达量明显升高, 差异均有统计学意义 ( $F=62.122, 36.641$ , 均  $P < 0.001$ )。**结论** 视网膜母细胞瘤组织 PLOD2 蛋白呈高表达, 下调 PLOD2 可抑制 EMT 而降低 Y79 细胞的迁移和侵袭力。

**关键词:** 视网膜母细胞瘤; 赖氨酸羟化酶2; 细胞迁移; 细胞侵袭; 上皮-间质转化

**中图分类号:** R739.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-105-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.022

## Expression of Procollagen-lysine 2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 2 in Retinoblastoma and Its Effect on Tumor Cell Migration and Invasion

ZHANG Jin-wei, CAO Gang-qin, WANG Jian

(Aier Eye Hospital Group Daye Aier Eye Hospital, Hubei Huangshi 435000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase (PLOD2) in retinoblastoma tissues, and explore the effect of down-regulating this gene on cell migration and invasion. **Methods** A total of 73 cases of children with retinoblastoma who underwent eye removal surgery treatment in the Aier Eye Hospital of Daye City in Hubei Province and Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region of the People's Liberation Army were selected from March 2011 to March 2019 were selected. In the same period, 32 cases of normal retinal tissues were retained as the control group. The expressions of PLOD2 proteins in the retinoblastoma tissue and control group were detected by using immunohistochemistry. Y79 cells were cultured and divided into PLOD2 interference group (I group), negative control group (NC group) and blank group (B group), transfected with PLOD2 interference sequence, negative control sequence, and no treatment, respectively. The expression of PLOD2 mRNA was detected by RT-PCR. The cell migration ability and invasion ability were detected by Transwell method. The expressions of PLOD2, E-cad and N-cad proteins were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the positive expression rate of PLOD2 protein in the retinoblastoma tissues was increased (75.34% vs 25.00%), the difference was statistically significant ( $\chi^2=23.493$ ,  $P < 0.001$ ). Compared with IIRC stage D [18(60%)], no choroidal infiltration [31(65.96%)] and no optic nerve infiltration [22(62.86%)], the positive expression rate of PLOD2 protein in the retinoblastoma tissues with IIRC stage E [37(86.05%)], choroidal infiltration [24(92.31%)] and optic nerve

**作者简介:** 章晋伟 (1982-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼综合治疗, E-mail: 3219475665@qq.com。

**通讯作者:** 汪建 (1970-), 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 白内障、青光眼综合治疗, E-mail: 88197982@qq.com。

infiltration [33(86.84%)] was significantly increased, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=6.453, 6.256, 5.642$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with the NC group and B group, the relative expression level of PLOD2 mRNA in the I group was significantly reduced ( $0.27 \pm 0.09$  vs  $1.01 \pm 0.08, 1.00 \pm 0.05$ ), and the difference was statistically significant ( $F=183.919, P < 0.001$ ). Compared with the NC group and the B group, the cell migration ability and invasion ability were significantly reduced after down-regulating the expression of PLOD2 ( $F=10.163, 24.094$ , all  $P < 0.05$ ). The relative expression level of N-cad protein was significantly reduced after down-regulating the expression of PLOD2, while the relative expression of E-cad protein was significantly increased, and the differences were statistically significant ( $F=62.122, 36.641$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** PLOD2 protein was highly expressed in retinoblastoma tissues. Down-regulating the expression of PLOD2 in Y79 cells can inhibit cell migration and cell invasion by inhibiting the formation of EMT.

**Keywords:** retinoblastoma; procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2; cell migration; cell invasion; epithelial-mesenchymal transition

视网膜母细胞瘤作为儿童特别是5岁以内婴幼儿最常见的恶性程度较高的眼内肿瘤,不仅影响患儿视力和生活质量,而且给患儿生命安全带来了严重威胁<sup>[1]</sup>。近年来,随着临床诊疗手段的不断进展,在保留患儿眼球及提高生存率方面取得了一定效果,但仍有一部分患儿治疗失败<sup>[2]</sup>。有研究指出<sup>[3]</sup>,肿瘤细胞高侵袭、转移性是导致视网膜母细胞瘤患儿治疗失败及导致死亡的重要原因。前胶原赖氨酸-2-酮戊二酸-5-双加氧酶2 (procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2, PLOD2) 是 PLOD 家族成员之一,参与了胶原纤维交联及重构<sup>[4]</sup>,而胶原纤维重构与肿瘤细胞侵袭转移密切相关<sup>[5]</sup>,研究表明<sup>[6-7]</sup>,PLOD2 在食管癌、喉癌组织中高表达,且与肿瘤转移及患者预后有关。本研究通过检测 PLOD2 蛋白在视网膜母细胞瘤组织中表达比较不同病理指标的差异性,并观察下调 Y79 细胞中 PLOD2 表达对细胞迁移和侵袭力的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 来源于湖北省黄石市大冶爱尔眼科医院和中国人民解放军广州军区武汉总医院 2011 年 3 月 ~ 2019 年 3 月间行眼球摘除手术治疗的患儿 73 例,其中男童 45 例,女童 28 例,年龄 6 个月 ~ 12 岁,中位年龄 4.1 岁,发病侧:左侧 38 例,右侧 35 例;分化程度:低-未分化 33 例;中-高分化 40 例;按照国际视网膜母细胞瘤分期标准 (IIRC): D 期 30 例, E 期 43 例;发生脉络膜浸润 26 例;发生视神经浸润 38 例。纳入标准:①均为单眼;②术前未接受放化疗治疗;③术后病理确诊为视网膜母细胞瘤;④临床资料完整。同期,收集 32 例因外伤行手术治疗患儿的正常视网膜组织作为对照组,其中,男童 19 例,女童 13 例,年龄 8 个月 ~ 14 岁,中位年龄 4.7 岁。两组患儿在性别、年龄均衡可比。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患儿家属均知情同意。

**1.2 仪器与试剂** 兔抗人 PLOD2 多克隆抗体 (美国 CST 公司),免疫组织化学试剂盒和配套试剂

(武汉博士德生物工程有限公司), Y79 细胞 (美国 ATCC 公司),胎牛血清、RPMI-1640 培养液、青霉素和链霉素 (美国 Gibco 公司),胰蛋白酶 (上海甘源实业有限公司), PLOD2 和内参引物由上海生工生物公司设计合成, Trizol 总 RNA 提取试剂 (上海酶联生物公司), Lipofectamine 2000 试剂 (美国 Invitrogen 公司), PLOD2 干扰及阴性对照序列均由上海吉玛公司设计合成,逆转录和 PCR 试剂盒 (大连宝生物公司), Transwell 小室 (美国 Corning 公司), 基质胶 (美国 BD 公司), 兔抗人 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin, N-cad) 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司), CX41 生物显微镜 (日本 Olympus 公司), LightCycler 96 实时荧光定量 PCR 仪 (瑞士 Roche 公司), 凝胶电泳图像分析系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学法检测组织中 PLOD2 蛋白表达:**按照试剂盒说明,组织石蜡标本经切片、烤片、脱蜡、脱水、灭活内源性过氧化物酶。10g/dl 山羊血清封闭,加入 1:400 稀释的一抗兔抗人 PLOD2 多克隆抗体,室温孵育 60min,滴加二抗,37℃孵育 30min, DAB 显色,苏木素复染,脱水、透明、封片、观察,用 PBS 替代一抗作为阴性对照。结果判定<sup>[8]</sup>: PLOD2 蛋白主要表达于细胞质中,①根据染色:无着色 0 分,淡黄 1 分,棕黄 2 分,黄褐 3 分;②按阳性细胞比:<5% 0 分,5% ~ 25% 1 分,26% ~ 50% 2 分,51% ~ 75% 3 分和 >75% 4 分;按① × ②总分,≤ 4 分 (-), >4 分 (+)。

**1.3.2 细胞培养和处理:** Y79 细胞置于含 10g/dl 胎牛血清 RPMI-1640 培养液培养,培养条件:5ml/dl CO<sub>2</sub>, 37℃培养箱,胰酶消化、传代,将对数生长期细胞消化后接种于 6 孔板,  $1 \times 10^6$  个/孔,常规培养 24h,将细胞分为 PLOD2 干扰组 (I 组)、阴性对照组 (NC 组) 和空白组 (B 组),按照 Lipofectamine 2000 转染试剂操作说明分别转染 PLOD2 干扰序列、阴性对照序列和不作任何处理。

转染后培养 48h 进行后续实验。

**1.3.3 RT-qPCR 检测 PLOD2 mRNA 表达:** 取细胞, 按 Trizol 法提取总 RNA, 并检测纯度及浓度。对总 RNA 反转录为 cDNA, RT-qPCR 检测细胞中 PLOD2 mRNA 表达量。引物: PLOD2: 上游: 5'-GACAGCGTTCTCTTCGTCCTCA-3', 下游: 5'-CTCCAGCCTTTCGTGGTGACT-3'; GAPDH: 上游: 5'-TCAGCAATGCCTCCTGCAC-3', 下游: 5'-TCTGGGTGCGAGTGATGGC-3'。条件: 96℃ 2min, 95℃ 30s, 58℃ 30s, 73℃ 30s, 循环 38 次。用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算细胞中 PLOD2 mRNA 表达量。

**1.3.4 细胞迁移实验:** 取各组细胞, 离心取沉淀, 用无血清培养液按  $2 \times 10^6/\text{ml}$  重悬。小室上室中加入 100  $\mu\text{l}$  悬液, 同时取含 10ml/dl 胎牛血清的培养液 600  $\mu\text{l}$  加入下室, 常规培养 24h, 将小室取出, 4g/dl 多聚甲醛固定, 1g/dl 结晶紫作用 15min, 自然干燥, 镜下观察。重复实验 3 次。

**1.3.5 细胞侵袭实验:** 用培养液稀释基质胶, 涂抹在小室上室, 风干使用。其余步骤同 1.3.4。

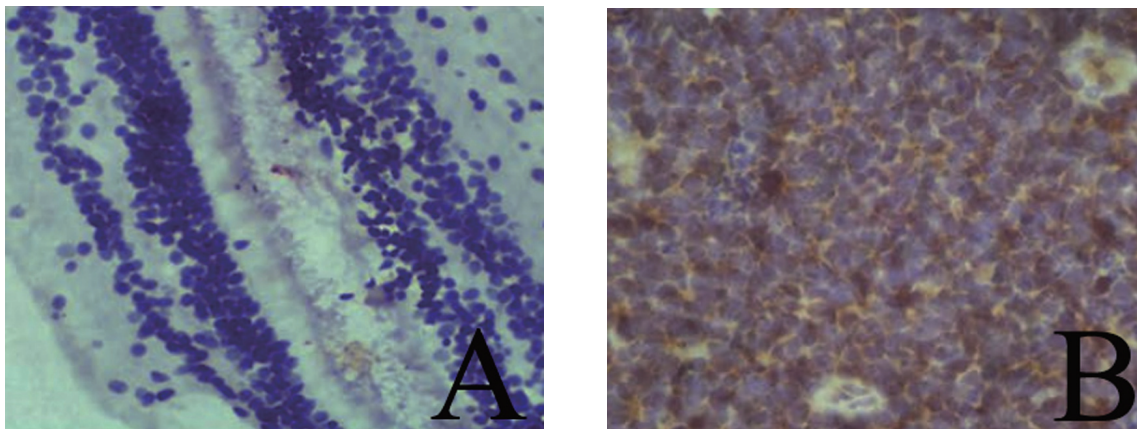
**1.3.6 Western blot 法检测 PLOD2, E-cad 和 N-cad 蛋白表达:** 取各组细胞, 加入细胞裂解液, 提取总

蛋白, 并用 BCA 法检测浓度。取总蛋白 30  $\mu\text{g}$ , 行 SDS-聚丙烯酰胺电泳分离, 电转至 PVDF 膜, 用 5g/dl 脱脂奶粉封闭 120min, 4℃ 下加入目标抗体 [兔抗人 PLOD2, E-cad 和 N-cad 多克隆抗体 (稀释比例 1:500, 1:1 000 和 1:800)], 过夜孵育, 用 TBST 冲洗 3 次, 室温下加入二抗, 孵育 120min。避光加入 ECL 液, 显影后拍照, 利用 Quantity One 软件对条带进行分析, 计算目标蛋白相对于内参蛋白的相对表达量。

**1.4 统计学分析** 将研究结果数据纳入 SPSS 13.0 统计软件中, 计数资料采用百分率 (%) 表示, 使用  $\chi^2$  检验; 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 使用方差分析进行组间比较, 经  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视网膜母细胞瘤和对照组组织中 PLOD2 蛋白表达** 见图 1。与对照组比较, PLOD2 蛋白在视网膜母细胞瘤组织中阳性表达率明显升高 (75.34% vs 25.00%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=23.493$ ,  $P < 0.001$ )。



A. 对照组; B. 视网膜母细胞瘤

图 1 免疫组织化学法检测 PLOD2 蛋白在视网膜母细胞瘤和对照组组织中的表达 (SP  $\times 200$ )

**2.2 不同临床病理指标间 PLOD2 蛋白表达差异** 见表 1。不同性别、年龄、发病侧和分化程度的视网膜母细胞瘤患者组织中 PLOD2 蛋白阳性表达率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与 IIRC 分期 D 期、未发生脉络膜浸润和未发生视神经浸润比较, IIRC 分期 E 期、发生脉络膜浸润和发生视神经浸润的视网膜母细胞瘤患者组织中 PLOD2 蛋白阳性表达率明显升高, 以上差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

**2.3 三组细胞中 PLOD2 mRNA 表达量** 与 NC 组和 B 组比较, PLOD2 mRNA 在 I 组细胞中相对表达量明显降低 ( $0.27 \pm 0.09$  vs  $1.01 \pm 0.08$ ,  $1.00 \pm 0.05$ ),

组间差异有统计学意义 ( $F=183.919$ ,  $P < 0.001$ )。NC 组与 B 组 PLOD2mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ( $t=0.392$ ,  $P=0.704$ )。

**2.4 下调 PLOD2 表达抑制细胞迁移力和侵袭力** 见表 2 和图 2。与 NC 组和 B 组比较, I 组下调 PLOD2 表达后细胞迁移能力和侵袭能力均显著降低 (均  $P < 0.05$ )。I 组与 B 组比较迁移细胞数和侵袭细胞数 ( $t=3.849$ ,  $7.415$ ), I 组与 NC 组比较迁移细胞数和侵袭细胞数 ( $t=4.041$ ,  $5.225$ ) 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。NC 组与 B 组迁移细胞数和侵袭细胞数比较, 差异无统计学意义 ( $t=0.469$ ,  $0.939$ ,  $P=0.649$ ,  $0.370$ )。



表1 PLOD2 蛋白在不同临床病理指标间的表达差异 [n, (%)]

项 目	n	阳性 (n=55)	阴性 (n=18)	$\chi^2$	P
性别					
男	45	35 (77.78)	10 (22.22)	0.375	0.541
女	28	20 (71.43)	8 (28.57)		
年龄 (岁)					
≤ 4	37	26 (70.27)	11 (29.73)	1.039	0.308
>4	36	29 (80.56)	7 (19.44)		
发病侧					
左侧	38	27 (71.05)	11 (28.95)	0.785	0.376
右侧	35	28 (80.00)	7 (20.00)		
分化程度					
低-未分化	33	28 (84.85)	5 (15.15)	2.929	0.087
中-高分化	40	27 (67.50)	13 (32.50)		
IIIC 分期					
D 期	30	18 (60.00)	12 (40.00)	6.453	0.011
E 期	43	37 (86.05)	6 (13.95)		
脉络膜浸润					
是	26	24 (92.31)	2 (7.69)	6.256	0.012
否	47	31 (65.96)	16 (34.04)		
视神经浸润					
是	38	33 (86.84)	5 (13.16)	5.642	0.018
否	35	22 (62.86)	13 (37.14)		

表2 三组细胞迁移和侵袭能力比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)

项 目	I 组	NC 组	B 组	F	P
迁移细胞数	108.17 ± 7.52	124.67 ± 6.59	126.83 ± 9.20	10.163	0.002
侵袭细胞数	88.17 ± 6.1	111.50 ± 9.05	115.83 ± 6.77	24.094	< 0.001

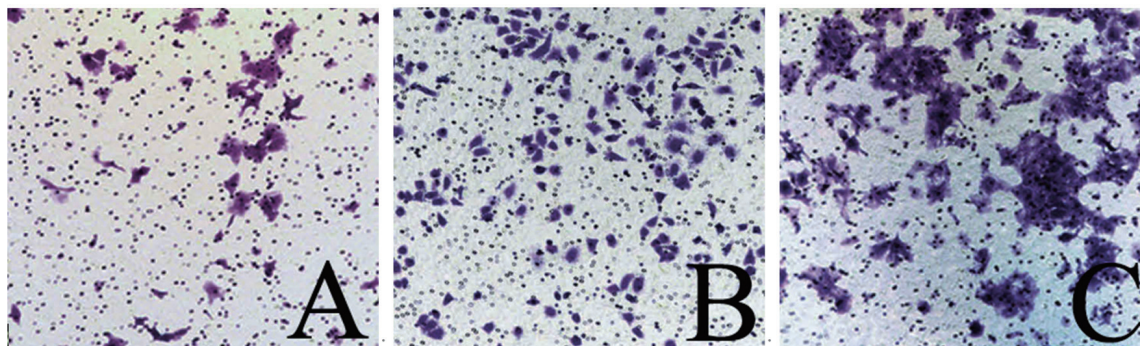


图2 各组细胞迁移能力 (A: I 组, B: NC 组, C: B 组, 结晶紫 × 100)

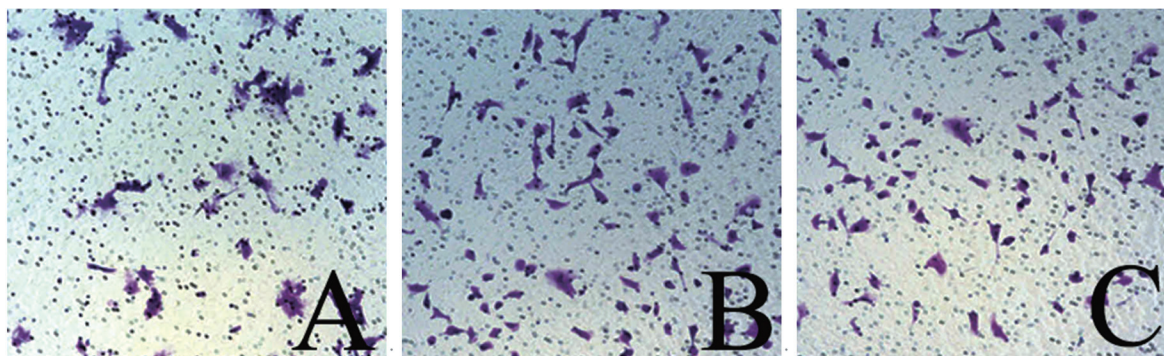


图3 各组细胞侵袭能力 (A: I 组, B: NC 组, C: B 组, 结晶紫 × 100)

2.5 下调 PLOD2 表达抑制细胞 EMT 的形成 见表 3 和图 3。与 NC 组和 B 组比较, 下调 PLOD2 表达后 N-cad 蛋白相对表达量明显降低, 而 E-cad 蛋白相对表达量明显升高, 差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ )。I 组与 B 组 PLOD2, E-cad 蛋白, N-cad 蛋白相对表达量比较 ( $t = 16.028, 9.558, 9.363$ ), I 组与 NC 组 PLOD2, E-cad 蛋白, N-cad 蛋白相对表达量比较 ( $t = 19.220, 8.977, 6.756$ ), 差异均

有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。NC组与B组比较, PLOD2, E-cad蛋白, N-cad蛋白相对表达量差异

无统计学意义( $t=0.806, 0.900, 0.833, P=0.439, 0.389, 0.425$ )。提示 PLOD2 促进细胞 EMT 形成。

表 3 3组细胞中 PLOD2, E-cad 和 N-cad 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ , 个)

项目	I组	NC组	B组	F	P
PLOD2 蛋白	$0.23 \pm 0.05$	$0.78 \pm 0.05$	$0.81 \pm 0.07$	189.573	<0.001
E-cad 蛋白	$0.78 \pm 0.11$	$0.28 \pm 0.08$	$0.23 \pm 0.09$	62.122	<0.001
N-cad 蛋白	$0.38 \pm 0.08$	$0.81 \pm 0.14$	$0.87 \pm 0.10$	36.641	<0.001

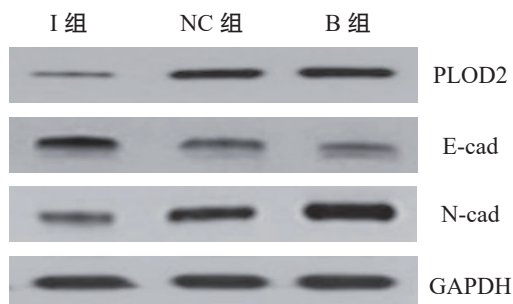


图 3 各组细胞中 PLOD2, E-cad 和 N-cad 蛋白表达

### 3 讨论

视网膜母细胞瘤作为婴幼儿最常见且致盲率、致死率较高的眼内原发性恶性肿瘤,近年来发病率呈上升趋势<sup>[9]</sup>,给婴幼儿生命安全构成严重威胁。有研究指出<sup>[10]</sup>,视网膜母细胞瘤细胞易发生侵袭和转移,转移是导致患儿死亡的主要危险因素。研究表明<sup>[11]</sup>,肿瘤微环境特别是细胞外基质在肿瘤细胞侵袭和转移中的作用举足轻重。有研究指出<sup>[12]</sup>,胶原纤维作为细胞外基质主要成分,其发生增多、重构及硬度增加会加速肿瘤细胞快速运动。PLOD家族包括 PLOD1, PLOD2 和 PLOD3,在促进胶原成熟及分泌中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,其中, PLOD2 受缺氧诱导因子 1 调节,可特异性调控胶原纤维交联模式,在胶原纤维交联、排列、重构中发挥关键性作用<sup>[14]</sup>。有研究指出<sup>[15]</sup>, PLOD2 是晚期胃癌腹膜扩散的潜在调节剂。亦有研究指出<sup>[16]</sup>, PLOD2 在食管癌组织中表达升高,且与肿瘤转移相关。李丹等<sup>[17]</sup>指出, PLOD mRNA 在肺腺癌组织中表达升高,与预后关系密切。本研究显示, PLOD2 蛋白在视网膜母细胞瘤组织中阳性表达率高于癌旁组织,说明视网膜母细胞瘤组织中 PLOD2 蛋白呈高表达。同时,对不同病理特征患儿组织中 PLOD2 蛋白表达情况比较发现, IIRC 分期 E 期、发生脉络膜浸润和视神经浸润患儿组织中阳性表达率升高,说明 PLOD2 蛋白可能与肿瘤恶性化进程有关,参与了肿瘤进展及脉络膜和视神经浸润过程。

有研究指出<sup>[15]</sup>, PLOD2 可促进胃癌细胞侵袭和迁移,导致胃癌的腹膜扩散。亦有研究指出<sup>[18]</sup>, PLOD2 可调节子宫内膜癌细胞的迁移和侵袭。本研究通过转染 PLOD2 干扰物的方法下调 Y79 细胞

中 PLOD2 基因表达, RT-qPCR 和 Western blot 实验结果均提示成功下调细胞中 PLOD2 表达。本研究 Transwell 实验示,下调 PLOD2 可显著抑制细胞迁移和侵袭。NAGARAJA 等<sup>[19]</sup>指出,上皮-间质转化与肿瘤细胞迁移和侵袭密切相关。而 KIYOZUMI 等<sup>[15]</sup>亦指出, PLOD2 是胆管癌上皮-间质转化的关键调节剂。本研究结果显示,抑制 PLOD2 基因表达后,细胞中与上皮-间质转化过程中上皮性标志物 E-cad 蛋白表达量升高,而间质标志物 N-cad 蛋白表达量降低,表明 PLOD2 表达被抑制后可抑制细胞上皮-间质转化的发生,从而使细胞迁移和侵袭能力被抑制。

综上所述, PLOD2 蛋白在视网膜母细胞瘤组织中高表达,可能通过促进 EMT 形成而促进癌细胞的迁移和侵袭能力,但其可能的机制尚待开展相关研究予以明确。

### 参考文献:

- [1] 钱斌,张成娟,王伟,等.视网膜母细胞瘤的遗传学特征及临床筛查与治疗[J].国际眼科杂志,2019,19(7):1134-1137.  
QIAN Cheng, ZHANG Chengjuan, WANG Wei, et al. Genetic characteristics and clinical screening and treatment of retinoblastoma [J]. International Eye Science, 2019, 19(7):1134-1137.
- [2] 陆烨,童剑萍.视网膜母细胞瘤的发生机制及诊断和治疗进展[J].现代肿瘤医学,2016,24(6):1007-1014.  
LU Ye, TONG Jianping. The pathogenesis, diagnosis and treatment of retinoblastoma [J]. Journal of Modern Oncology, 2016, 24(6):1007-1014.
- [3] KALIKI S, SHIELDS C L, EAGLE R J, et al. High-risk intraocular retinoblastoma: comparison between Asian Indians and Americans from two major referral centers[J]. Retina (Philadelphia, Pa.), 2018, 38(10): 2023-2029.
- [4] OKUMURA Y, NODA T, EGUCHI H, et al. Hypoxia-induced PLOD2 is a key regulator in epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in biliary tract cancer[J]. Annals of Surgical Oncology, 2018, 25(12): 3728-3737.
- [5] 邝新红,卫晓慧,孙立,等.胶原翻译后修饰酶与肿瘤关系的研究进展[J].肿瘤防治研究,2016,43(12):1085-1089.  
KUANG Xinhong, WEI Xiaohui, SUN Li, et al. Progress on relationship between posttranslational modification enzymes of collagen and tumor[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2016, 43(12):1085-1089.

(下转第 161 页)