

• 论 著 •

ccRCC 中 ATF5 表达与舒尼替尼疗效及干细胞特性的相关性分析*

植 曦¹, 何 烨^{2△}

(肇庆市第一人民医院:1. 泌尿外科;2. 神经内科, 广东 肇庆 526060)

[摘要] **目的** 探讨肾透明细胞癌(ccRCC)中激活转录因子 5(ATF5)的表达水平差异、与靶向治疗药物舒尼替尼疗效之间的相关性以及与干细胞特性之间的相关性。**方法** 利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的 ccRCC 样本数据,分为靶向治疗组(包括舒尼替尼治疗组)和非靶向治疗组,使用 R 软件进行数据处理和统计分析,包括表达差异分析、ROC 曲线分析、Kaplan-Meier 生存分析、Spearman 相关性分析和基因集富集分析(GSEA)。**结果** ATF5 在靶向治疗组肾癌患者中的表达水平显著升高($P < 0.001$);ROC 曲线分析显示,ATF5 能有效区分靶向治疗组和非靶向治疗组肾癌组织[曲线下面积(AUC)=0.714]。在舒尼替尼治疗组中,ATF5 表达水平也显著升高($P < 0.001$);ROC 曲线分析显示,ATF5 能更准确区分舒尼替尼治疗组和非靶向治疗组肾癌组织(AUC=0.745);Kaplan-Meier 生存分析显示,在接受舒尼替尼治疗的肾癌患者中 ATF5 高表达与更低的总生存率有关($P = 0.039$)。Spearman 相关性分析显示,肾癌中 ATF5 表达水平与干细胞特性相关基因 CD44、CXCR4、MYC、SOX2 的表达水平均呈正相关($P < 0.05$)。GSEA 显示,ATF5 高表达与干细胞特性显著相关,且激活干细胞特性关键信号通路 Wnt、Hedgehog 和 Cell Cycle($P < 0.05$)。在接受舒尼替尼治疗的肾癌患者组织中,干细胞特性相关基因 CD44、CRCX4 表达水平显著增加($P < 0.05$)。**结论** ATF5 的高表达与 ccRCC 的靶向治疗抵抗性相关,且可能成为预测舒尼替尼疗效的重要生物标志物。ATF5 的表达与肾癌干细胞特性密切相关,这可能是其影响舒尼替尼疗效的机制之一。

[关键词] 激活转录因子 5; 肾透明细胞癌; 舒尼替尼; 靶向治疗; 干细胞特性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.001

中图法分类号:R737.11

文章编号:1009-5519(2025)07-1537-08

文献标识码:A

Correlation analysis of ATF5 expression with sunitinib efficacy and stem cell characteristics in ccRCC*

ZHI Xi¹, HE Ye^{2△}

(1. Department of Urology; 2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing, Guangdong 526060, China)

[Abstract] **Objective** To explore the difference in the expression levels of activated transcription factor 5 (ATF5) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its correlation with the efficacy of targeted therapy drug sunitinib, as well as its correlation with stem cell characteristics. **Methods** Using ccRCC sample data from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database, the samples were divided into a targeted therapy group (including the sunitinib treatment group) and a non-targeted therapy group. Then R software was used to process and analyze the data, including expression difference analysis, ROC curve analysis, Kaplan-Meier survival analysis, Spearman correlation analysis, and gene set enrichment analysis (GSEA). **Results** The expression level of ATF5 was significantly elevated in renal cancer patients in the targeted therapy group ($P < 0.001$). ROC curve analysis showed that ATF5 could effectively distinguish between renal cancer tissues in the targeted therapy group and the non-targeted therapy group (AUC=0.714). In the sunitinib treatment group, ATF5 expression levels were also significantly elevated ($P < 0.001$). ROC analysis showed that ATF5 could more accurately distinguish between sunitinib treatment group and non-targeted therapy group renal cancer tissues (AUC=0.745). Kaplan-Meier survival analysis showed that high ATF5 expression was associated with lower overall survival in renal cancer patients receiving sunitinib treatment ($P = 0.039$). Spearman correlation analysis showed that ATF5 expression in renal cancer was positively correlated with the expression levels of stem

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(B2023226)。

作者简介:植曦(1994—),硕士研究生,主治医师,主要从事泌尿外科工作。△ 通信作者, E-mail:503691370@qq.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1927.048>

cell-related genes CD44, CXCR4, MYC, and SOX2 ($P<0.05$). GSEA revealed that ATF5 high expression was significantly associated with stem cell characteristics and activated key stem cell characteristic signaling pathways, including Wnt, Hedgehog, and Cell Cycle ($P<0.05$). In the tissues of renal cell carcinoma patients treated with sunitinib, the expression levels of stem cell characteristic-related genes CD44 and CXCR4 were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of ATF5 is associated with the resistance of ccRCC to targeted therapy, and may be an important biomarker for predicting the efficacy of sunitinib. The expression of ATF5 is closely related to the characteristics of renal cancer stem cells, which may be one of the mechanisms by which it influences the efficacy of sunitinib.

[Key words] activated transcription factor 5; clear cell renal cell carcinoma; Sunitinib; Targeted therapy; Stem cell characteristics

肾透明细胞癌(ccRCC)是最常见的泌尿系肿瘤之一。由于肾癌对放、化疗均不敏感,对于已无法进行手术治疗的晚期肾癌患者,靶向治疗在近十几年来已逐渐成为一线治疗方案。血管生成过程对肾癌的发生、发展起着关键作用,靶向血管内皮生长因子(VEGF)的抑制剂可以通过有效阻断血管生成过程来延缓肾癌的进展^[1]。舒尼替尼作为一种抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(TKIs),能显著延长肾癌患者的生存期,被推荐为晚期肾癌的一线用药^[2]。然而,晚期肾癌患者最终会对靶向治疗产生抵抗,这种靶向治疗抵抗的机制尚不清楚,提示该治疗效果的生物标记物仍然缺乏。

TKIs 耐药性的产生与其治疗过程中引起的肿瘤干细胞特性增强密切相关^[3-4]。干细胞特性是指肿瘤细胞具有与干细胞类似的特性,包括多向分化、自我更新和无限增殖潜能。在接受各种药物治疗过程中,肿瘤细胞在选择性压力下,可以通过获取干细胞特性,从而适应恶劣环境,获得药物抵抗能力^[5-6]。激活转录因子 5(ATF5)属于亮氨酸拉链转录因子。已有多项研究报道,ATF5 在干细胞的自我更新和分化中

起重要作用^[7-10]。另外,ATF5 在肿瘤耐药性的产生过程中也扮演着重要角色^[11-13]。

基于此,本研究拟利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的 ccRCC 样本数据,分析 ATF5 表达水平差异与靶向治疗药物舒尼替尼疗效之间的相关性,并探讨其与肿瘤干细胞特性之间的相关性,从而探讨 ATF5 成为肾癌患者舒尼替尼靶向治疗效果的精准评估指标的可行性,为临床上提高靶向药物治疗效果、改善肾癌患者预后提供新的视角。

1 材料与方法

1.1 数据获取和处理 从 TCGA 数据库下载整理 ccRCC(TCGA-KIRC)项目 STAR 流程的 RNAseq 数据并提取 TPM 格式的数据及临床数据,使用 R 软件(R 版本 4.2.1)进行数据处理和可视化,其中去除了临床上无关和重复的数据。基于数据格式特点,适当选择统计方法(R 包“STATS”和 R 包“CAR”)进行统计分析,R 包“GGPLOT2”用于数据可视化。在 533 例 ccRCC 患者中,52 例患者接受了靶向药物治疗,其中接受舒尼替尼治疗 24 例。见表 1。

表 1 在 TCGA 数据集中接受靶向治疗的 ccRCC 患者的 ATF5 表达情况

样本编号	靶向治疗药物	ATF5 mRNA 相对表达量	生存结局
TCGA-CJ-4644-01	干扰素 α/吉西他滨/贝伐珠单抗	8.953 7	死亡
TCGA-CJ-4904-01	索拉非尼	8.980 7	非死亡
TCGA-BP-4974-01	舒尼替尼/索拉非尼/吉非替尼	9.048 5	死亡
TCGA-CJ-4875-01	索拉非尼	9.181 0	非死亡
TCGA-B0-5094-01	替西罗莫司	9.305 7	死亡
TCGA-BP-5189-01	替西罗莫司/贝伐珠单抗	9.479 6	死亡
TCGA-CJ-5681-01	白细胞介素-2/吉西他滨/贝伐珠单抗	9.497 7	死亡
TCGA-B8-5162-01	舒尼替尼	9.590 0	非死亡
TCGA-B0-5694-01	帕唑帕尼	9.616 7	死亡
TCGA-BP-5009-01	舒尼替尼/依维莫司/贝伐珠单抗/帕唑帕尼	9.618 2	死亡
TCGA-BP-4165-01	舒尼替尼	9.700 8	非死亡
TCGA-CJ-5680-01	贝伐珠单抗/白细胞介素-2/吉西他滨	9.730 9	死亡
TCGA-B2-5639-01	坦西莫司	9.742 3	非死亡

续表 1 在 TCGA 数据集中接受靶向治疗的 ccRCC 患者的 ATF5 表达情况

样本编号	靶向治疗药物	ATF5 mRNA 相对表达量	生存结局
TCGA-B0-5115-01	依维莫司	9.762 2	非死亡
TCGA-CW-5585-01	舒尼替尼	9.767 7	非死亡
TCGA-A3-3317-01	索拉非尼	9.806 0	非死亡
TCGA-AK-3436-01	舒尼替尼	9.815 7	非死亡
TCGA-BP-4804-01	舒尼替尼	9.859 6	非死亡
TCGA-B8-4153-01	帕唑帕尼	9.892 6	非死亡
TCGA-BP-4329-01	替西罗莫司/干扰素	9.956 2	死亡
TCGA-CJ-4890-01	索拉非尼/舒尼替尼/替吡法尼/干扰素	9.970 6	非死亡
TCGA-BP-4338-01	舒尼替尼/索拉非尼/依维莫司	10.033 8	非死亡
TCGA-CZ-5454-01	舒尼替尼	10.100 4	死亡
TCGA-CJ-4637-01	替西罗莫司/基因重组干扰素 α -2 α /干扰素 α /舒尼替尼/索拉非尼/白蛋白结合型雷帕霉素/贝伐珠单抗/帕唑帕尼/硼替佐米	10.109 6	死亡
TCGA-BP-4985-01	舒尼替尼	10.127 1	死亡
TCGA-BP-4787-01	舒尼替尼/索拉非尼/替西罗莫司	10.197 1	死亡
TCGA-CJ-4869-01	舒尼替尼/索拉非尼	10.321 3	非死亡
TCGA-CJ-4871-01	干扰素 α	10.346 6	非死亡
TCGA-CJ-4868-01	贝伐珠单抗/阿地白细胞介素/吉西他滨	10.348 3	死亡
TCGA-CW-5590-01	舒尼替尼	10.371 5	死亡
TCGA-CZ-5456-01	帕唑帕尼	10.393 0	非死亡
TCGA-CJ-4895-01	吉西他滨/贝伐珠单抗	10.396 0	死亡
TCGA-CJ-4638-01	吉西他滨/5-氟尿嘧啶/白细胞介素-2/贝伐珠单抗	10.467 9	死亡
TCGA-BP-4354-01	舒尼替尼/索拉非尼/替西罗莫司/吉非替尼	10.534 3	死亡
TCGA-CJ-4881-01	替西罗莫司	10.572 3	非死亡
TCGA-CZ-5461-01	舒尼替尼	10.582 9	死亡
TCGA-CZ-5464-01	帕唑帕尼/舒尼替尼	10.618 2	非死亡
TCGA-B0-4837-01	酪氨酸激酶抑制剂	10.670 2	死亡
TCGA-BP-4342-01	索拉非尼	10.692 3	死亡
TCGA-B0-5107-01	舒尼替尼	10.696 3	死亡
TCGA-BP-4161-01	舒尼替尼	10.752 7	非死亡
TCGA-BP-5178-01	索拉非尼	10.839 2	死亡
TCGA-CJ-4888-01	舒尼替尼	10.943 1	死亡
TCGA-CZ-5462-01	舒尼替尼	10.984 4	死亡
TCGA-CJ-5676-01	帕唑帕尼	11.050 2	非死亡
TCGA-CZ-4861-01	索拉非尼	11.076 1	死亡
TCGA-CZ-5469-01	舒尼替尼	11.295 3	死亡
TCGA-CJ-4900-01	吉西他滨/贝伐珠单抗	11.304 4	死亡
TCGA-CJ-6028-01	舒尼替尼/索拉非尼/干扰素	11.369 2	死亡
TCGA-CZ-4860-01	索拉非尼	11.383 5	死亡
TCGA-BP-4169-01	阿昔替尼/干扰素	12.647 2	死亡
TCGA-CJ-6033-01	贝伐珠单抗/吉西他滨/干扰素	12.678 9	死亡

1.2 受试者工作特征(ROC)曲线分析 使用 R 软件(R 版本 4.2.1)进行数据处理和可视化,使用了 R 包“pROC [1.18.0]”对先前处理的数据进行 ROC 曲线

分析。结果使用 R 包“GGPLOT2”进行可视化。
1.3 Kaplan-Meier 曲线分析 使用 R 软件(R 版本 4.2.1)进行数据处理和可视化,使用了 R 包“survival

[3. 3. 1]”对先前处理的数据进行 Kaplan-Meier 生存分析,结果通过 R 包“survminer[0. 4. 9]”进行可视化。

1.4 基因集富集分析(GSEA) 使用 R 软件(版本 4. 2. 1)分析 ATF5 表达与所有基因之间的相关性,然后使用 R 包“cluster Profiler”进行 GSEA, $|NES| > 1$ 、 $P < 0. 05$ 、 $FDR < 0. 25$ 为差异有统计学意义。

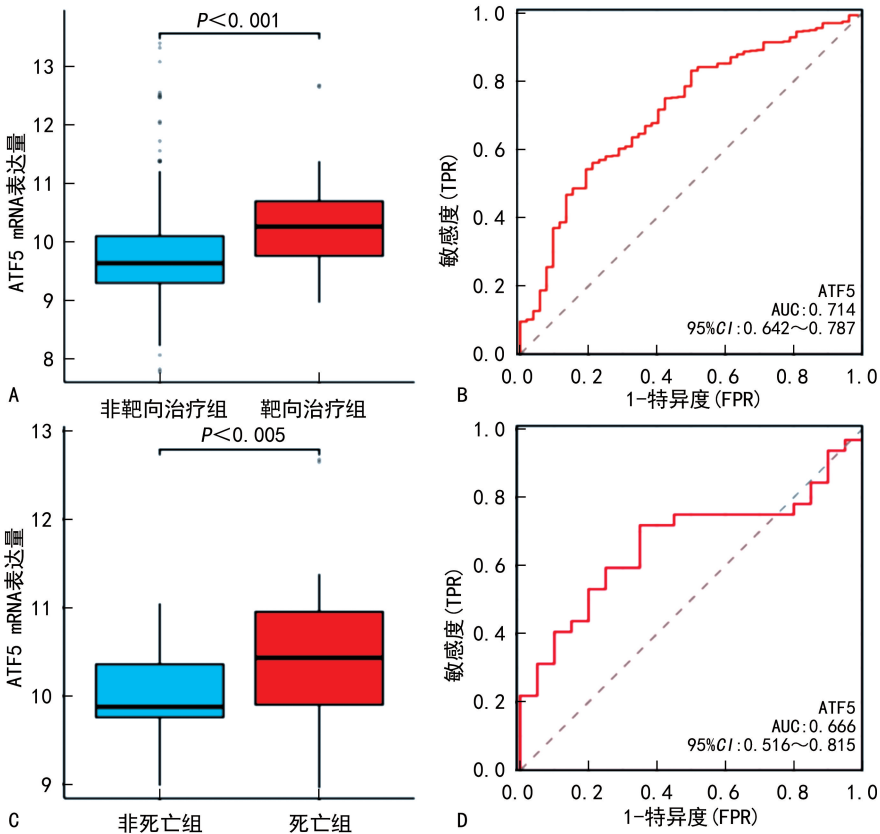
1.5 统计学处理 应用 R 软件(R 版本 4. 2. 1)对数据进行分析,采用 Mann-Whitney U 检验及独立样本 t 检验进行差异基因表达分析,使用 Spearman 分析比较两基因的表达相关性。 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ATF5 在接受靶向治疗肾癌患者中的表达情况及意义 靶向治疗组($n = 52$)患者肿瘤组织中的 ATF5 基因表达较非靶向治疗组($n = 481$)显著升高($P < 0. 001$)。见图 1A。ATF5 的曲线下面积

(AUC)为 0. 714(95%CI:0. 642~0. 787)。见图 1B。死亡组($n = 32$)患者肿瘤组织中的 ATF5 基因表达较非死亡组($n = 20$)显著升高($P < 0. 05$)。见图 1C。在靶向治疗患者数据中使用 ROC 曲线分析来评估 ATF5 在区分死亡组肿瘤组织和非死亡组肿瘤组织的准确性,AUC 为 0. 666(95%CI:0. 516~0. 815)。见图 1D。

2.2 ATF5 在接受舒尼替尼治疗肾癌患者中的表达情况及预后价值 舒尼替尼治疗组($n = 24$)患者肿瘤组织中的 ATF5 基因表达较非靶向治疗组($n = 481$)显著升高($P < 0. 001$)。见图 2A。使用 ROC 曲线分析来评估 ATF5 在区分舒尼替尼治疗组肿瘤组织和非靶向治疗组肿瘤组织的准确性,AUC 为 0. 745(95%CI:0. 660~0. 831)。见图 2B。利用 Kaplan-Meier 生存曲线对接受舒尼替尼治疗的肾癌患者数据进行分析,高 ATF5 表达的患者具有显著更低的生存率($P = 0. 039$)。见图 2C。



注:A. ccRCC 组织中靶向治疗组与非靶向治疗组之间 ATF5 的表达差异;B. ROC 曲线显示 ATF5 在区分靶向治疗组组织和非靶向治疗组组织中的准确性;C. 接受靶向治疗的 ccRCC 组织中死亡组与非死亡组之间 ATF5 的表达差异;D. ROC 曲线显示 ATF5 在区分死亡组组织与非死亡组肿瘤组织中的准确性。

图 1 ATF5 在接受靶向治疗肾癌患者中的表达情况及意义

2.3 ATF5 表达与肾癌干细胞特性的相关性 Spearman 相关性分析,ATF5 的表达水平与肿瘤干细胞特性关键基因 CD44($R = 0. 213$, $P < 0. 001$)、CXCR4($R = 0. 194$, $P < 0. 001$)、MYC($R = 0. 173$, $P < 0. 001$)、SOX2($R = 0. 086$, $P = 0. 046$)的表达水平呈

正相关。见图 3A、B、C、D。进行 GSEA 分析预测 ATF5 在 ccRCC 中的生物学功能,高表达的 ATF5 与干细胞特性显著相关($|NES| = 1. 747$, $P = 0. 013$, $FDR = 0. 009$)。见图 4A。

2.4 ATF5 表达与干细胞特性相关信号通路的相关

性 进行 GSEA 分析以识别 ATF5 在 ccRCC 中激活的信号通路,发现 ATF5 高表达激活了肿瘤干细胞特性的关键信号通路 Wnt($NES=1.678, P=0.007$, $FDR=0.005$)、Hedgehog($|NES|=1.787, P=0.010, FDR=0.007$)和 Cell Cycle($|NES|=2.071, P<0.001, FDR<0.001$)。见图 4B、C、D。

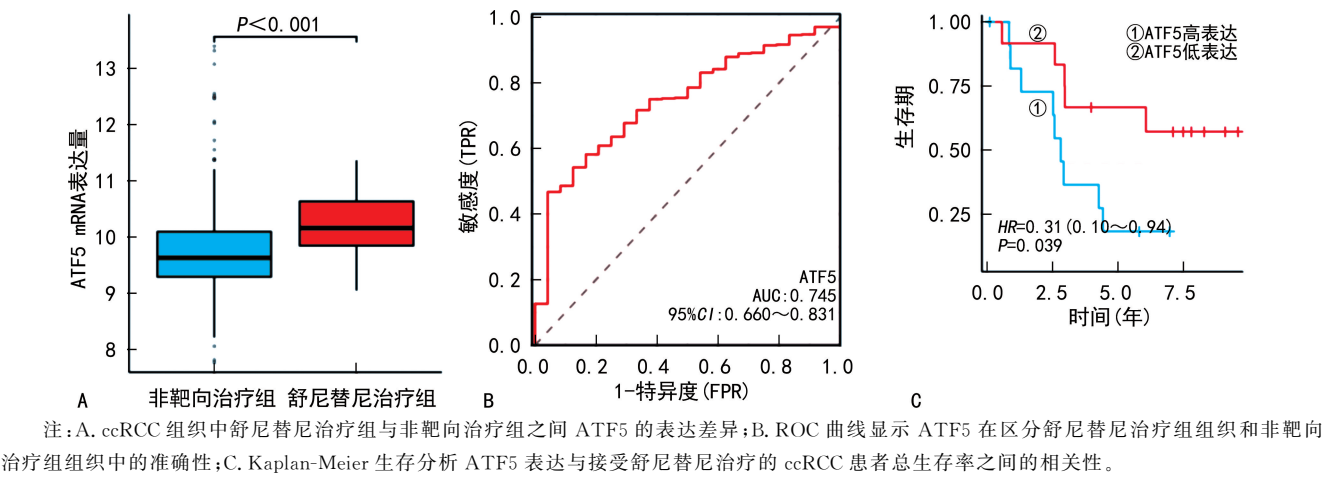


图 2 ATF5 在接受舒尼替尼治疗肾癌患者中的表达情况及预后价值

2.5 CD44、CRCX4 在接受舒尼替尼治疗肾癌患者的组织中高表达 舒尼替尼治疗组($n=24$)患者肿瘤组织中的干细胞特性相关基因 CD44($P<0.01$)、CX-
CR4($P<0.05$)基因表达较非靶向治疗组($n=481$)显著升高。见图 5A、B、C、D。

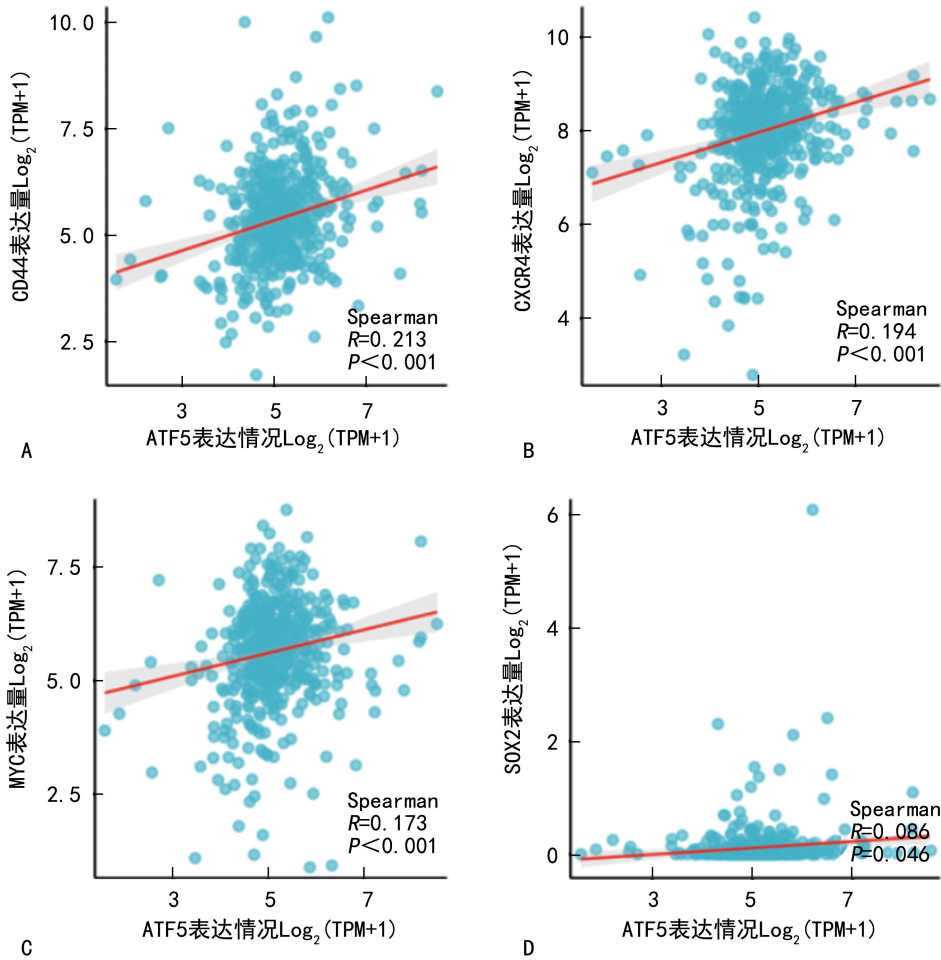
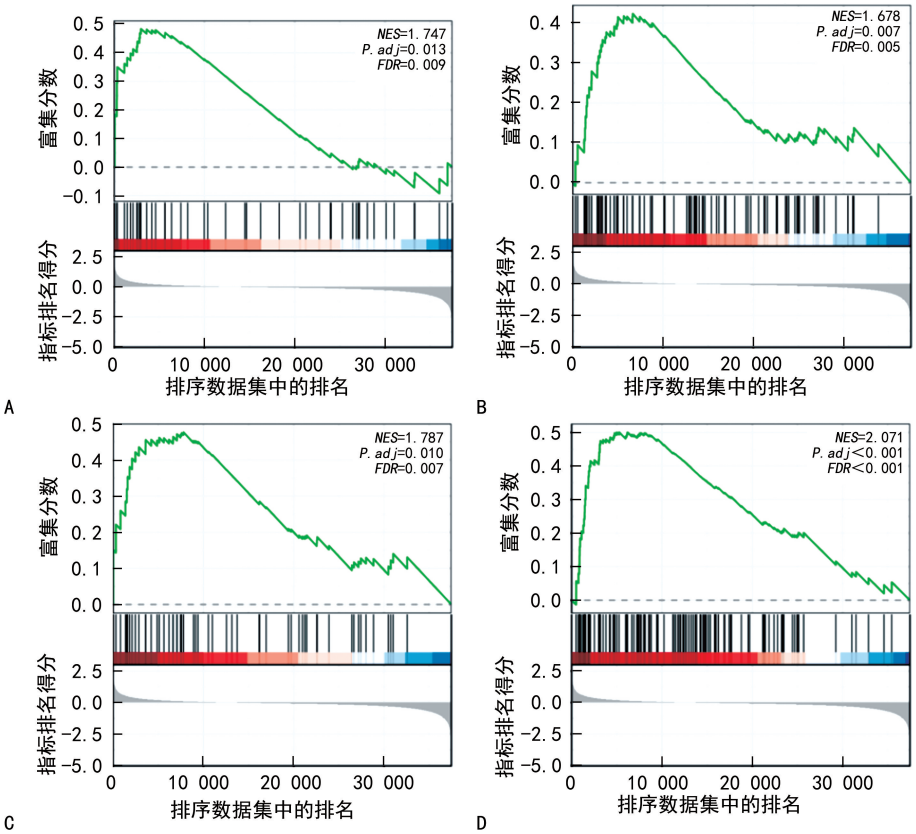
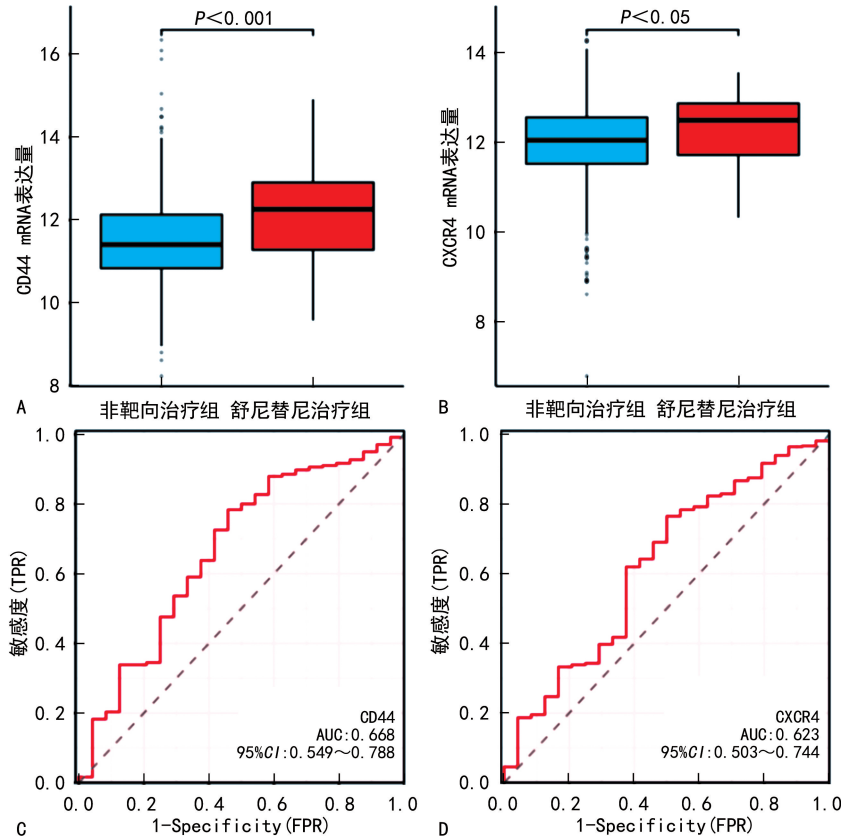


图 3 ATF5 表达与肾癌干细胞特性的相关性



注:A. GSEA 显示 ATF5 的高表达与干细胞特性呈正相关;B. GSEA 显示 ATF5 的高表达与 Wnt 信号通路的激活呈正相关;C. GSEA 显示 ATF5 的高表达与 Hedgehog 信号通路的激活呈正相关;D. GSEA 显示 ATF5 的高表达与 Cell Cycle 呈正相关。

图 4 肾癌中 ATF5 表达与干细胞特性相关信号通路的相关性



注:A. ccRCC 组织中舒尼替尼治疗组与非靶向治疗组之间 CD44 的表达差异;B. ccRCC 组织中舒尼替尼治疗组与非靶向治疗组之间 CXCR4 的表达差异;C. ROC 曲线显示 CD44 在区分舒尼替尼治疗组组织和非靶向治疗组组织中的准确性;D. ROC 曲线显示 CXCR4 在区分舒尼替尼治疗组组织和非靶向治疗组组织中的准确性。

图 5 干细胞特性基因 CD44、CRCX4 在接受舒尼替尼治疗肾癌患者的组织中高表达

3 讨 论

ccRCC 占肾脏恶性肿瘤的 90%，外科手术是治疗 ccRCC 的主要途径。早期的局限性肿瘤通过肾部分切除术、根治性肾切除术有较大可能彻底治愈。然而，约 30% 的肾癌患者初诊时就被诊断为进展期肾癌，约 30% 的早期肾癌患者在接受外科手术后复发病，并转变为进展期肾癌，这些患者均已失去了手术根治的机会^[14]。ccRCC 对放、化疗均不敏感，靶向治疗是目前进展期肾癌患者的一线治疗方案，其中靶向 VEGF 的抑制剂可以通过有效阻断血管生成过程来延缓 ccRCC 的进展^[1]。舒尼替尼是最具代表性的药物，也是临床应用最广泛的药物，其能使进展期肾癌患者的总体生存率延长 1~2 年。作为一种抗血管生成的 TKIs，舒尼替尼的作用机制包括有效阻断血管生成过程、延缓肾癌细胞增殖和诱发肾癌细胞的凋亡^[2]。然而，在治疗过程中，约 80% 以上的患者会产生耐药性，因此舒尼替尼的临床疗效受到很大限制。

ATF5 属于亮氨酸拉链转录因子，参与多种细胞囊性应激源的转录反应，如胞质热休克反应^[15]、内质网无折叠蛋白反应^[16]，进而介导肿瘤细胞的增殖或凋亡，而这些反映的是级联效应与肿瘤的生长、侵袭、转移和耐药密切相关^[17-18]。近期有研究表明，ATF5 与多种癌症的抗癌药物抵抗性相关，包括食管鳞状细胞癌^[11]、胰腺癌^[12]和肺癌^[13]。本研究通过生物信息学分析发现，ATF5 在接受过靶向药物治疗的 ccRCC 组织中的表达水平显著高于未接受过靶向药物治疗的 ccRCC 组织，ROC 曲线分析也证实了 ATF5 是区分 ccRCC 患者是否接受过靶向药物治疗的一个有效生物学标志物 (AUC=0.714)，而在接受靶向药物治疗的 ccRCC 患者中，ATF5 高表达意味着更高的死亡率。本研究发现，ATF5 在接受舒尼替尼治疗的 ccRCC 组织中的表达也显著高于未接受过靶向药物治疗的 ccRCC 组织。ROC 曲线分析同样证实，ATF5 是区分 ccRCC 患者是否接受过舒尼替尼治疗的一个有效生物学标志物，并且其准确性更高 (AUC=0.745)。此外，在接受舒尼替尼治疗的 ccRCC 患者中，高 ATF5 表达意味着更低的总生存率。因此，ATF5 基因可能是预测 ccRCC 患者舒尼替尼疗效的重要生物标志物。

为进一步探究 ATF5 影响 ccRCC 患者舒尼替尼疗效的可能机制，本研究进行 Spearman 相关性分析发现，ATF5 表达与干细胞特性相关基因 CD44、CXCR4、MYC、SOX2^[19-21] 的数量变化呈显著正相关，GSEA 分析也证实高表达的 ATF5 与干细胞特性显著相关。此外，在肾癌中 ATF5 激活了肿瘤干细胞特性的关键信号通路 Wnt、Hedgehog 和 Cell Cycle^[19]。

研究表明，绝大部分肿瘤中都存在一种特殊细胞亚群，名为肿瘤干细胞 (CSCs)。这类细胞具有与干细胞类似的干细胞特性，包括多向分化、自我更新和无限增殖潜能，肿瘤细胞的干细胞特性与肿瘤的进展、转移、复发密切相关，是导致肿瘤患者预后不良的重要原因^[22-23]。肿瘤细胞干细胞特性的增强也是导致肿瘤发生耐药的主要原因之一，如今普遍认为，传统的细胞毒性药物会优先清除分化的肿瘤细胞，但却会保留较多的相对惰性的干细胞样癌细胞，而这些细胞会导致药物治疗失去敏感性^[24-25]；此外，在接受各种药物治疗的过程中，肿瘤细胞在选择性压力下，可以通过获取干细胞特性潜能，从而适应恶劣环境，获得药物抵抗能力^[5-6]。大量证据表明，TKIs 等靶向药物治疗过程中产生的耐药性与肿瘤细胞的干细胞特性增强密切相关^[3-4]。在 GAO 等^[26]的研究中，靶向血管 VEGF 的 TKIs 索拉菲尼会增强肾癌细胞的干细胞特性，而抑制这种增强的干细胞特性则可以使肾癌细胞对索拉菲尼的敏感性增强。舒尼替尼作为一种靶向 VEGF 的 TKIs，与索拉菲尼具有相似作用机制，目前有证据表明舒尼替尼治疗过程中也存在肿瘤细胞干性增强的现象^[27]，抑制肿瘤细胞的干性，很可能是减少进展期肾癌患者在舒尼替尼疗程中发生耐药事件的关键。最后，本研究发现，干细胞特性相关基因 CD44、CXCR4 在接受舒尼替尼治疗的肾癌患者组织中显著高表达，也侧面验证了肾癌中干细胞特性与舒尼替尼疗效存在密不可分的关系。

综上所述，ATF5 高表达与 ccRCC 靶向治疗抵抗性相关，并且 ATF5 的表达水平可以预测舒尼替尼对 ccRCC 患者的疗效。此外，ATF5 的表达与肿瘤干细胞特性密切相关，这可能是其影响舒尼替尼疗效的机制。ATF5 有成为肾癌患者舒尼替尼靶向疗效精准评估指标的潜在可能性。

参考文献

- [1] GULATI S, VAISHAMPAYAN U. Current state of systemic therapies for advanced renal cell carcinoma[J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(3): 26.
- [2] LALANI A-K A, MCGREGOR B A, ALBIGES L, et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions[J]. Eur Urol, 2019, 75(1): 100-110.
- [3] XIN H W, AMBE C M, HARI D M, et al. Label retaining liver cancer cells are relatively resistant to sorafenib[J]. Gut, 2013, 62(12): 1777-1786.
- [4] BERASAIN C. Hepatocellular carcinoma and sorafenib: too many resistance mechanisms? [J] Gut, 2013, 62

(12);1674-1675.

[5] HU X, GHISOLFI L, KEATES A C, et al. Induction of cancer cell stemness by chemotherapy[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(14):2691-2698.

[6] GUPTA P B, FILLMORE C M, JIANG G, et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells[J]. *Cell*, 2011, 146(4):633-644.

[7] GREENE L A, LEE H Y, ANGELASTRO J M. The transcription factor ATF5: role in neurodevelopment and neural tumors[J]. *J Neurochem*, 2009, 108(1):11-22.

[8] ARIAS A, LAME M W, SANTARELLI L, et al. Regulated ATF5 loss-of-function in adult mice blocks formation and causes regression/eradication of gliomas[J]. *Oncogene*, 2012, 31(6):739-751.

[9] MASON J L, ANGELASTRO J M, IGNATOVA T N, et al. ATF5 regulates the proliferation and differentiation of oligodendrocytes[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29(3):372-380.

[10] ZHOU J, TIAN H, ZHI X, et al. Activating transcription factor 5 (ATF5) promotes tumorigenic capability and activates the Wnt/b-catenin pathway in bladder cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):660.

[11] 刘洁, 李立平, 朱鸿武, 等. ATF5 蛋白对食管鳞癌细胞耐药性影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(5):291-296.

[12] HU M, WANG B, QIAN D, et al. Interference with ATF5 function enhances the sensitivity of human pancreatic cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(10):4385-4394.

[13] LAI C, ZHANG J, TAN Z, et al. Maf1 suppression of ATF5-dependent mitochondrial unfolded protein response contributes to rapamycin-induced radio-sensitivity in lung cancer cell line A549[J]. *Aging*, 2021, 13(5):7300-7313.

[14] SANCHEZ-GASTALDO A, KEMPF E, GONZALEZ DEL ALBA A, et al. Systemic treatment of renal cell cancer: a comprehensive review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60:77-89.

[15] LI G, XU Y, GUAN D, et al. HSP70 protein promotes survival of C6 and U87 glioma cells by inhibition of ATF5 degradation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23):20251-20259.

[16] TORRES-PERAZA J F, ENGEL T, MARTIN-IBANEZ R, et al. Protective neuronal induction of ATF5 in endoplasmic reticulum stress induced by status epilepticus[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 4):1161-1176.

[17] 杨将, 王俊, 洪莉. 转录因子 ATF5 在肿瘤中的作用及分子机制研究进展[J]. *癌症*, 2020, 39(9):407-412.

[18] RUSSELL G, LIGHTMAN S. The human stress response[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(9):525-534.

[19] 高雨, 张国宁, 王玉成. 肿瘤干细胞在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2024, 19(4):342-346.

[20] KATOH M, KATOH M. WNT signaling and cancer stemness[J]. *Essays Biochem*, 2022, 66(4):319-331.

[21] ZHOU T, LIU J, XIE Y, et al. ESE3/EHF, a promising target of rosiglitazone, suppresses pancreatic cancer stemness by downregulating CXCR4[J]. *Gut*, 2022, 71(2):357-371.

[22] JORDAN C T, GUZMAN M L, NOBLE M. Cancer stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12):1253-1261.

[23] BATLLE E, CLEVERS H. Cancer stem cells revisited[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10):1124-1134.

[24] LOBO N A, SHIMONO Y, QIAN D, et al. The biology of cancer stem cells[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23:675-699.

[25] DEAN M, FOJO T, BATES S. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4):275-284.

[26] GAO X, JIANG P, ZHANG Q, et al. Peglated-H1/pHG-FK1 nanoparticles enhance anti-tumor effects of sorafenib by inhibition of drug-induced autophagy and stemness in renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):362.

[27] KOTLARZ A, PRZYBYSZEWSKA M, SWOBODA P, et al. Imatinib inhibits the regrowth of human colon cancer cells after treatment with 5-FU and cooperates with vitamin D analogue PRI-2191 in the downregulation of expression of stemness-related genes in 5-FU refractory cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 2019:18948-18962.

(收稿日期:2024-10-26 修回日期:2025-04-23)