

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-034

· 综 述 ·  
· REVIEW ·

## RGS16 在肿瘤中的研究进展<sup>①</sup>

邓建斌<sup>1②</sup>, 宋武强<sup>1</sup>, 韩永波<sup>2</sup>, 涂 剑<sup>1③</sup>, 谢伟全<sup>1③</sup>

(1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2. 广州泽力医药科技有限公司, 广东 广州 510700)

**摘要** RGS16 蛋白是 G 蛋白信号调节 (RGS) 蛋白家族的成员之一, 是一类对 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 及其调控信号传导具有抑制作用的胞内蛋白。近年来研究发现 RGS16 不仅参与调控细胞生长分化、物质运输、细胞免疫反应等生理过程, 还可以通过调节某些重要的蛋白质或生长因子影响许多肿瘤的发生、发展。RGS16 有望成为一种新的肿瘤预后标志物以及肿瘤治疗的新靶点, 为肿瘤在分子水平上的诊断与治疗提供思路。

**关键词:** RGS16; 肿瘤; 预后标志物; 调控机制

中图分类号: R730

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)01-0165-06

## Research progress of RGS16 in tumors<sup>①</sup>

DENG Jianbin<sup>1②</sup>, SONG Wuqiang<sup>1</sup>, HAN Yongbo<sup>2</sup>, TU Jian<sup>1③</sup>, XIE WeiQuan<sup>1③</sup>

(1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199; 2. Guangzhou Zeli Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Guangzhou 510700, China)

**Abstract** RGS16 protein, a member of the regulators of G protein signaling (RGS) protein family, is a class of intracellular proteins with inhibitory effects on G protein-coupled receptors (GPCRs) and their regulated signal transduction. Recent studies have found that RGS16 is not only involved in regulating cell growth, differentiation, substance transport, cellular immune response and other physiological processes, but also affects the occurrence and development of many tumors by regulating certain important proteins or growth factors. RGS16 is expected to be a new prognostic marker and a new target for tumor therapy, providing a new idea for tumor diagnosis and treatment at molecular level.

**Keywords:** RGS16; tumor; prognostic marker; regulatory mechanism

G 蛋白信号调节 (regulators of G protein signaling, receptors, GPCRs) 的重要负调控因子, RGS 蛋白作为 RGS) 蛋白家族是 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled GTPase 激活蛋白 (GTPase-activating protein, GAP),

① 基金项目: 广西壮族自治区教育厅中青年教师科研基础能力提升项目 (2020KY12033)。

② 第一作者简介: 邓建斌, 硕士研究生在读, 研究方向为抗肿瘤药物作用机制。

③ 通信作者: 谢伟全, E-mail: weiQuanxie@163.com; 涂剑, E-mail: tujian0734@aliyun.com。

与 G $\alpha$  结合,能极大地提高 GTPase 的活性,加速 GTP 的水解<sup>[1]</sup>,使 G 蛋白迅速失活,终止 G protein-coupled receptors 下游信号的传递,影响 G 蛋白所调控的一系列生理活动。RGS 蛋白家族都有一个共同的 RGS 结构域,该结构域由 120 个氨基酸残基组成,是 RGS 蛋白与 G $\alpha$  相互作用的关键结构以及其 GAP 活性的结构基础<sup>[2]</sup>。

RGS 蛋白家族有 7 个亚家族(R4、R7、R12、RZ、RA、GEF 和 GRK),其中 R4 亚家族的结构和功能最简单,RGS16 蛋白是 R4 亚家族的小蛋白。RGS16 参与适应性免疫、血小板迁移、糖代谢和脂代谢等细胞内的生理活动<sup>[3]</sup>,还参与一些致癌基因通路的负调控,是许多肿瘤治疗的新靶点。近年来的研究发现 RGS16 的过表达和低表达在不同肿瘤中具有截然不同的影响,这说明 RGS16 在影响肿瘤的进程中担任着不同的角色,值得深入研究。

## 1 RGS16 在肿瘤中的表达

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html#>) 是一个癌症基因组图谱(TCGA)数据库在线分析和挖掘网站,研究者应用这个网站对 RGS16 基因的表达进行分析。输入目的基因 RGS16,选择癌症类型与表达进行基因表达谱分析,在线收集结肠癌、直肠癌、肺癌的基因组图谱和组织样本数据,筛选结果显示,RGS16 在直肠癌、结肠癌组织中的表达高于正常对照组织,但 RGS16 在肺癌组织中的表达显著低于正常对照组织,表明 RGS16 与肿瘤的发生发展关系密切。

## 2 RGS16 对肿瘤的抑制作用及机制

### 2.1 RGS16 与胰腺癌

胰腺癌是起源于胰腺的恶性肿瘤,恶性程度高,病死率也高,被称为“癌中之王”。胰腺癌的治疗方法有化疗、放疗、靶向治疗以及组合治疗,但这些治疗方法的预后普遍较差<sup>[4]</sup>,5 年生存率仅为 10%<sup>[5]</sup>。因此,开发有效的胰腺癌治疗药物显得尤为重要。Kim 等<sup>[6]</sup>研究发现,淋巴结转移是胰腺癌最重要的预后不良因素之一,RGS16 与 FosB 在无淋巴结转移的胰腺癌组织中的表达水平比在淋巴结转移的胰腺

癌组织中高,胰腺癌患者生存率也与 RGS16、FosB 的表达密切相关。这是因为 RGS16、FosB 的低表达会促进胰腺癌细胞的转移,从而使胰腺癌侵袭性强,这表明 RGS16 与 FosB 可能是胰腺癌的预后标志物,并且对胰腺癌的发展具有抑制作用。Carper 等<sup>[7]</sup>首次发现 RGS16 是 p53 和 pRb 交叉作用的基因,在 p53 和 pRb 的共同调控下,RGS16 具有抑制胰腺癌转移和侵袭的作用,并且该抑制效应与 p53、pRb 单独调节的效应不同,这表明 RGS16 可能是 p53 和 pRb 调节细胞迁移和侵袭的另一种机制。ras 同源物基因家族成员 A (ras homolog gene family, member A, RhoA) 是一种参与肌动蛋白细胞骨架重组的小 GTPase,也是表皮生长因子诱导胰腺癌细胞系侵袭的中介物,RGS16 蛋白能阻断 G $\alpha$ 13 介导的 RhoA 激活,抑制胰腺癌细胞的侵袭作用<sup>[8]</sup>。Layeghi-Ghalehsoukhteh 等<sup>[9]</sup>建立了一种使细胞表达 RGS16 绿色荧光蛋白的方法,发现 RGS16 绿色荧光蛋白在胰腺导管腺癌的整个进程中都有表达,在胰腺导管腺癌小鼠模型中,RGS16 绿色荧光蛋白可用于临床快速验证胰腺导管腺癌的化疗药物的疗效以及筛选最佳候选药物。以上研究表明,RGS16 有望成为胰腺癌的重要生物标志物,可为胰腺癌的诊断、治疗以及化疗药物的筛选提供帮助。

### 2.2 RGS16 与肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤,也是全球病死率最高的肿瘤,2020 年大约有 220 万新增肺癌患者,有 180 万人因肺癌而死亡,占有癌症死亡人数的 18%<sup>[10]</sup>。肺癌患者早期大多采用药物治疗或者放射治疗,但对中晚期或伴有转移和复发的患者来说疗效甚微,肺癌严重威胁着人类的生命健康。因此,寻找新的治疗策略迫在眉睫。RGS16 与多种肿瘤密切相关,可作为肿瘤新的治疗靶点。唐松云等<sup>[11]</sup>发现,在 RGS16 过表达的 A549 细胞中,细胞的增殖率相比阴性对照组下降了 62.8%,克隆形成能力降低了约 73%,表明 RGS16 基因可抑制肺癌细胞的增殖。并且,在 RGS16 过表达后,A549 细胞的迁移率比阴性对照组降低了 88%,说明 RGS16 可抑制肺癌细胞的转移,研究还发现 RGS16 可诱导肺癌细胞凋亡,在 RGS16 过表达的 A549 细胞中,阴性对照组中

的细胞凋亡率为 3.6%, 而 RGS16 过表达的细胞凋亡率为 10.7%, 约是阴性对照组的 3 倍, 这项研究表明, RGS16 基因可通过调节细胞的增殖、转移和凋亡抑制肺癌发展, 可为中晚期肺癌的治疗提供新思路。

### 2.3. RGS16 与乳腺癌

乳腺癌是乳腺上皮细胞在多种致癌因子的作用下增殖失控所导致的, 它已成为全球女性发病率和病死率最高的恶性肿瘤<sup>[12]</sup>。RGS16 被鉴定为乳腺癌的易感基因, 可能通过抑制 PI3K 信号通路发挥抑制乳腺癌发展的作用, PI3K 的持续活化与乳腺癌细胞对靶向化疗药物的耐药性相关<sup>[13]</sup>。因此, 调节乳腺癌患者 RGS16 的表达水平, 抑制 PI3K 信号通路, 对延长乳腺癌患者的生存期至关重要。Liang 等<sup>[13]</sup>发现 RGS16 在 MCF7 乳腺癌细胞中过表达, 通过减弱 PI3K 信号的传递抑制乳腺癌细胞的生长, 而乳腺癌细胞对包括酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 在内的靶向化疗的耐药性与 PI3K 的持续活性有关。RGS16 的过表达能通过抑制 PI3K 的活性限制乳腺细胞的增殖, 并且还能降低 TKI 的耐药性增强靶向化疗效果, 延长乳腺癌患者的生存期。一项针对人类乳腺癌基因的研究显示, 10% 的乳腺癌患者 RGS16 的启动子被甲基化, RGS16 基因所在的染色体区域高度不稳定, 存在染色体断点和基因缺失等现象<sup>[14]</sup>, 这些现象会造成乳腺上皮细胞中的 RGS16 蛋白表达水平过低, 从而促进乳腺癌的进展。Vasilatos 等<sup>[15]</sup>发现赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 可能具有促进乳腺癌细胞生长的作用, RGS16 通过抑制 LSD1 和 HDACs 的表达而引起乳腺癌的生长抑制。Hoshi 等<sup>[16]</sup>发现 RGS16 的表达水平受到  $\delta$ EF1 家族蛋白的抑制, 从而直接或间接地促进了乳腺癌细胞的转移。并且 RGS16 在乳腺癌管腔亚型中过表达, 预后良好, 而在 RGS16 表达水平较低的基底样乳腺癌细胞中, 预后较差并且表现出较高的侵袭性, 而敲低  $\delta$ EF1 则会使 RGS16 的表达水平上升, 乳腺癌的侵袭性也会下降。这表明 RGS16 抑制了由  $\delta$ EF1 介导的乳腺癌细胞转移, 其可能是乳腺癌细胞侵袭性的抑制因子。作为乳腺癌的易感基因, RGS16 在乳腺癌细胞的增

殖与转移过程中有较大的影响, RGS16 的过表达可抑制乳腺癌细胞的生长、增殖以及转移, 从而抑制 PI3K 信号的传递, 降低乳腺癌细胞对靶向化疗药物的耐药性, 延长乳腺癌患者的生存期。然而 RGS16 在乳腺癌中不稳定, 可能存在 RGS16 的启动子甲基化的问题, 使 RGS16 基因的转录与翻译都受到影响, 降低 RGS16 的表达水平, 使乳腺癌侵袭性变强, 对靶向化疗药物的抗性增强。

### 2.4 RGS16 与软骨肉瘤

软骨肉瘤是最常见的软骨性骨肿瘤之一, 是恶性程度不一的原发于软骨细胞的原发性骨肿瘤, 对放疗和化疗不敏感, 并倾向于转移, 患者多为成人, 多因肺部转移死亡<sup>[17]</sup>。CXC 趋化性细胞因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 在软骨肉瘤中的表达可促进软骨肉瘤细胞的运动和转移, 而 RGS16 蛋白是 CXCR4 信号的负调控因子, 可抑制 CXCR4 的表达。miR-181a 是一种促进软骨肉瘤发展的在癌症发生、发展中发挥作用的微小 RNA, RGS16 则是 miR-181a 的一个靶点, 抑制 miR-181a 的表达能使 RGS16 的表达上调进而抑制 CXCR4 信号传递, 间接地降低基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinases 1, MMP-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达<sup>[18]</sup>, 从而抑制软骨肉瘤的转移性, 抑制软骨肉瘤的发展。Sun 等<sup>[18]</sup>使用纳米递送平台对移植软骨肉瘤的裸鼠瘤内注射和全身给药靶向 miR-181a 抗 miRNA 寡核苷酸 (anti-miRNA oligonucleotide, AMO), RGS16 的表达上调, VEGF 和 MMP-1 表达下降, 肿瘤体积减少 32%, 小鼠的生存率从 23% 升高至 45%。说明 RGS16 表达影响软骨肉瘤的发展, 它的高表达可抑制肿瘤的发展, 这些数据表明 AMO 具有成为治疗软骨肉瘤药物的潜力。

## 3 RGS16 对肿瘤的促进作用及机制

### 3.1 RGS16 与胶质瘤

胶质瘤是最常见、最致命的原发性脑肿瘤, 起源于胶质细胞。恶性胶质瘤的症状、预后和治疗与患者的年龄、肿瘤类型和肿瘤在脑中的位置有关, 手术切除困难甚至无法切除。洪柳<sup>[19]</sup>发现, RGS16 在胶

质瘤细胞的胞浆、胞突中高表达,而在瘤旁正常脑组织胶质细胞中没有表达,说明 RGS16 可能在胶质瘤中起作用,并且发现野生型的 p53 可以诱导 RGS16 的表达,突变型的 p53 则会抑制 RGS16 的表达。他们还使用外源性 RGS16,经脂质体转染大鼠胶质瘤 C6 细胞,探讨外源性 RGS16 对 C6 细胞的影响,发现 RGS16 促进 C6 细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,加快细胞分裂,促进胶质瘤细胞的增殖<sup>[20]</sup>,这说明胶质瘤的发生、发展与 RGS16 的表达有关。Huang 等<sup>[21]</sup>发现, RGS16 在胶质瘤细胞中过表达,并且参与胶质瘤细胞的增殖、迁移和上皮细胞间质转化过程。这意味着 RGS16 高表达可促进胶质瘤的进展,其有望成为胶质瘤治疗的新靶点以及预后的生物标志物。

### 3.2 RGS16 与口腔鳞状细胞癌

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是指发生于口腔内,以鳞状细胞为主的恶性肿瘤,是全球最常见的口腔肿瘤,占全球口腔癌的 90%以上<sup>[22]</sup>。近几十年来,尽管医疗技术水平有了很大的提升,但 OSCC 患者的预后与生存率并无明显的提升<sup>[23]</sup>。有研究表明,OSCC 患者与正常人之间的蛋白质表达存在较大的差异<sup>[24]</sup>,这为分子水平诊断与治疗 OSCC 提供了可能。宁毅等<sup>[24]</sup>通过免疫组织化学染色法检测了 84 例 OSCC 组织中 RGS16 蛋白的表达,发现 78 例 OSCC 组织中 RGS16 蛋白表达为阳性,且主要分布在细胞质中,并且发现 RGS16 的表达与 OSCC 的临床分期有关,分期越晚 RGS16 的表达水平越高,分期越早 RGS16 的表达水平越低。他们还对比术后 OSCC 患者进行了随访,结果显示 RGS16 高表达患者的生存率为 62.7%,而 RGS16 低表达患者的生存率为 85.7%。RGS16 高表达人群死亡的风险高于低表达人群<sup>[25]</sup>,说明 RGS16 高表达能缩短患者的生存期。上述结果表明 RGS16 表达可促进 OSCC 的发展,RGS16 是 OSCC 的临床分期与预后的重要因素之一,可作为 OSCC 恶性程度判断以及预后不良的标志物。

### 3.3 RGS16 与黑色素瘤

皮肤黑色素瘤是由皮肤基底层黑色素细胞失控并大量繁殖所引起的高度恶性肿瘤,黑色素瘤的发病率不断提高,据估计,美国 2022 年有近 10 万的新

增病例,这与人们的生活环境改变、工作方式、日光浴等因素相关<sup>[26]</sup>。黑色素瘤具有进展迅速、预后差、病情险恶等特点,是最为致命的皮肤癌,对于黑色素瘤患者来说,早期诊断和手术切除能最大限度地挽救生命,分子靶向治疗和免疫治疗也是不错的治疗选项<sup>[26-27]</sup>。但靶向治疗会产生耐药性,仍需研究代偿途径来对黑色素瘤进行治疗,T 细胞衰竭是肿瘤免疫治疗的主要障碍,最近,Weisshaar 等<sup>[28]</sup>研究发现, RGS16<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 是终末分化细胞,低表达 T 细胞因子,容易发生凋亡, RGS16<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> TILs 在 RGS16 表达 6 d 后开始凋亡。RGS16 缺乏会抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞凋亡,并促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤效应。此外, RGS16 缺乏与程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 阻断协同抑制 CD8<sup>+</sup>T 的凋亡,增强抗肿瘤效应。RGS16 以限制 Erk1 激活的形式抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞存活和抗肿瘤功能, Erk1 功能的丧失则会降低 RGS16 缺乏对 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤效应的促进作用,黑色素瘤患者 CD8<sup>+</sup> TIL 中 RGS16 mRNA 表达水平与 T 细胞干细胞的 *SELL*、*TCF7* 和 *IL7R* 等基因呈负相关。这项研究揭示 RGS16 可影响 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤效应,低表达则会促进抗肿瘤效应,抑制肿瘤的进展,这对改善 T 细胞的免疫治疗和开发抗肿瘤的免疫治疗具有重要意义。RGS16 在部分肿瘤中的调控机制见图 1。

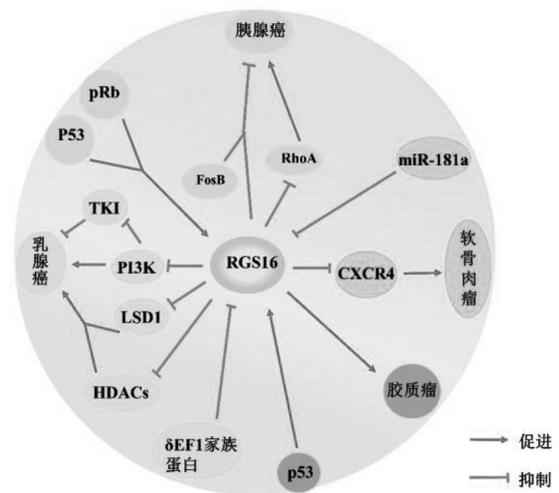


图 1 RGS16 在部分肿瘤中的调控机制

## 4 结语

RGS16 是 GPCRs 的负性调控因子,在多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用,是某些肿瘤的预后标志物。RGS16 对肿瘤进展的影响主要体现在两个方面:①快速终止 GPCRs 下游信号的传递,影响 G 蛋白调控的一系列生理活动,这是许多肿瘤常见的调控靶点;②参与 PI3K、RhoA 和 CXCR4 这些致癌基因通路的负调控,影响肿瘤的发生与发展。但 RGS16 对肿瘤的影响并不是单一的抑制或者促进作用,而是对某些肿瘤具有抑制作用(如胰腺癌、肺癌、乳腺癌、软骨肉瘤),对某些肿瘤具有促进作用(如胶质瘤、口腔鳞状细胞癌和黑色素瘤),则具有促进作用这是由于 RGS16 在不同肿瘤中的作用机制不同所决定的。因此,阐明 RGS16 在不同肿瘤中的作用与机制将对肿瘤的诊断、预后、治疗药物的研发有重要意义。

## 参考文献:

- [1] BERMAN D M, WILKIE T M, GILMAN A G. GAIP and RGS4 are GTPase-activating proteins for the G<sub>i</sub> subfamily of G protein  $\alpha$  subunits[J]. Cell,1996,86(3):445-452.
- [2] O'BRIEN J B, WILKINSON J C, ROMAN D L. Regulator of G-protein signaling (RGS) proteins as drug targets: progress and future potentials [J]. J Biol Chem, 2019, 294(49): 18571-18585.
- [3] SUURVÄLI J, PAHTMA M, SAAR R, et al. RGS16 restricts the pro-inflammatory response of monocytes [J]. Scand J Immunol,2015,81(1):23-30.
- [4] PAPAGEORGE M V, EVANS D B, TSENG J F. Health care disparities and the future of pancreatic cancer care[J]. Surg Oncol Clin N Am,2021,30(4):759-771.
- [5] CAI J, CHEN H D, LU M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. Cancer Lett,2021,520:1-11.
- [6] KIM J H, LEE J Y, LEE K T, et al. RGS16 and FosB underexpressed in pancreatic cancer with lymph node metastasis promote tumor progression [J]. Tumour Biol, 2010, 31(5): 541-548.
- [7] CARPER M B, DENVER J, BOSKOVIC G, et al. RGS16, a novel p53 and pRb cross-talk candidate inhibits migration and invasion of pancreatic cancer cells[J]. Genes Cancer, 2014,5(11-12):420-435.
- [8] JOHNSON E N, SEASHOLTZ T M, WAHEED A A, et al. RGS16 inhibits signalling through the G $\alpha$ 13-Rho axis[J]. Nat Cell Biol,2003,5(12):1095-1103.
- [9] LAYEGHI-GHALEHSOUKHTTEH S, PAL CHOUDHURI S, OCAL O, et al. Concerted cell and in vivo screen for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) chemotherapeutics [J]. Sci Rep,2020,10(1):20662.
- [10] 田艳涛,康文哲.全球癌症发病情况研究新进展[J].中国医药,2021,16(10):1446-1447.
- [11] 唐松云,谢伟全.RGS16 基因抑制肺癌发病进展的功能研究[J].生物技术,2020,30(1):82-87.
- [12] 师金,梁迪,李道娟,等.全球女性乳腺癌流行情况研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):683-690.
- [13] LIANG G Q, BANSAL G, XIE Z H, et al. RGS16 inhibits breast cancer cell growth by mitigating phosphatidylinositol 3-kinase signaling [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (32): 21719-21727.
- [14] WIECHEC E, OVERGAARD J, HANSEN L L. A fragile site within the HPC1 region at 1q25.3 affecting RGS16, RGS11, and RGS12 in human breast carcinomas [J]. Genes Chromosomes Cancer,2008,47(9):766-780.
- [15] VASILATOS S N, KATZ T A, OESTERREICH S, et al. Crosstalk between lysine-specific demethylase 1 (LSD1) and histone deacetylases mediates antineoplastic efficacy of HDAC inhibitors in human breast cancer cells [J]. Carcinogenesis,2013,34(6):1196-1207.
- [16] HOSHI Y, ENDO K, SHIRAKIHARA T, et al. The potential role of regulator of G-protein signaling 16 in cell motility mediated by  $\delta$ EF1 family proteins[J]. FEBS Lett, 2016,590(2):270-278.
- [17] WEINSCHENK R C, WANG W L, LEWIS V O. Chondrosarcoma[J]. J Am Acad Orthop Surg,2021,29(13):553-562.
- [18] SUN X J, CHEN Y P, YU H C, et al. Anti-miRNA oligonucleotide therapy for chondrosarcoma [J]. Mol Cancer Ther, 2019,18(11):2021-2029.
- [19] 洪柳.RGS16 在胶质瘤中的表达与作用及其与 P53 相关性的研究[D].西安:第四军医大学,2005.
- [20] 洪柳,李青,陈广生,等.外源性 RGS16 基因稳定转染对胶质瘤 C6 细胞生长的影响[J].癌症,2006(1):51-55.
- [21] HUANG R Y, LI G Z, ZHAO Z, et al. RGS16 promotes glioma progression and serves as a prognostic factor [J].

- CNS Neurosci Ther, 2020, 26(8):791-803.
- [22] 杨彩云. 口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 的相关基因的检测研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2019.
- [23] 陈新, 徐文华, 周健, 等. 口腔鳞状细胞癌现状 [J]. 口腔医学, 2017, 37(5):462-465.
- [24] 宁毅, 翟利琴, 孙睿. RGS16 蛋白在口腔鳞状细胞癌中表达意义的初探 [J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(5):702-704.
- [25] 宁毅. Transformer 2 $\beta$ 、RGS16 蛋白在口腔鳞状细胞癌中的表达 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [26] WAGSTAFF W, MWAMBA R N, GRULLON K, et al. Melanoma: molecular genetics, metastasis, targeted therapies, immunotherapies, and therapeutic resistance [J]. Genes Dis, 2022, 9(6):1608-1623.
- [27] 谢超群, 苗秀明, 宋业强. 黑色素瘤的中西医研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(6):99-102.
- [28] WEISSHAAR N, WU J X, MING Y N, et al. Rgs16 promotes antitumor CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion [J]. Sci Immunol, 2022, 7(71):eabh1873.

[收稿日期: 2022-09-16]

[责任编辑: 郭海婷, 向 秋 英文编辑: 阳雨君]