

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.003

Shh、Smo、Gli1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义*

时杜娟¹, 黄云霞¹, 蒙玉娜¹, 马淑萍¹, 李红玲^{2△}

1. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏银川 750000; 2. 甘肃省人民医院肿瘤内科, 甘肃兰州 730000

摘 要:目的 探讨弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)组织中音猬因子(Shh)、平滑受体蛋白(Smo)、神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1(Gli1)的表达及其临床意义。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 58 例 DLBCL 组织标本及 20 例淋巴结反应性增生组织标本中 Shh、Smo、Gli1 的表达情况, 分析 Shh、Smo、Gli1 表达与 DLBCL 临床病理特征的关系。结果 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中的阳性率分别为 34.5%(20/58)、41.4%(24/58)、29.3%(17/58), 均高于在淋巴结反应性增生组织中的阳性率[分别为 5.0%(1/20)、5.0%(1/20)、0.0%(0/20)], 差异均有统计学意义($P<0.05$)。DLBCL 组织中 Shh、Smo、Gli1 的表达均与 DLBCL 患者的 Ann-Arbor 临床分期有关($P<0.05$), 且分期越晚(Ⅲ+Ⅳ期), Shh、Smo、Gli1 的阳性率越高。Shh 的表达还与国际预后指数(IPI)评分有关($P<0.05$), Smo 的表达还与骨髓侵犯有关($P<0.05$), 而 Gli1 的表达还与 IPI 评分、B 症状有关($P<0.05$), 但三者的表达与患者的年龄、性别, 以及乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)水平无关($P>0.05$)。Spearman 相关分析显示, DLBCL 组织中 Shh、Smo、Gli1 之间的表达呈正相关($P<0.05$)。结论 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中高表达, 可能参与肿瘤的进展, 有望为 DLBCL 的病因学研究及治疗提供理论依据。

关键词:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 音猬因子; 平滑受体蛋白; 神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1; 免疫组织化学

中图法分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)11-1450-05

Expression and clinical significance of Shh, Smo and Gli1 in diffuse large B-cell lymphoma*

SHI Dujuan¹, HUANG Yunxia¹, MENG Yuna¹, MA Shuping¹, LI Hongling^{2△}

1. Clinical College, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. Department of Oncology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of sonic hedgehog (Shh) and smoothened (Smo), glioma-associated oncogene homolog 1 (Gli1) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) tissues and their clinical significance. **Methods** The expressions of Shh, Smo and Gli1 were detected in 58 cases of DLBCL tissue samples and 20 cases of lymph node reactive hyperplasia tissue samples by using immunohistochemistry SP method. The correlation between Shh, Smo and Gli1 expressions with the clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** The positive rates of Shh, Smo and Gli1 in DLBCL tissues were 34.5%(20/58), 41.4%(24/58) and 29.3%(17/58), respectively, which were significantly higher than 5.0%(1/20), 5.0%(1/20) and 0.0%(0/20) in lymph node reactive hyperplasia tissues, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expressions of Shh, Smo and Gli1 in DLBCL tissue were related to the Ann-Arbor clinical stage in the DLBCL patients ($P<0.05$), moreover the later the stage (Ⅲ+Ⅳ), the higher the positive rates of Shh, Smo and Gli1. The Shh expression was also related to the international prognostic index (IPI) score ($P<0.05$), the Smo expression was related to the bone marrow involvement ($P<0.05$), and the Gli1 expression was also related to the IPI score and B symptoms ($P<0.05$), but their expressions had no correlation with the age, sex, LDH, β_2 -MG and CRP levels ($P>0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the expressions in DLBCL tissue showed the positive correlation among Shh, Smo and Gli1 ($P<0.05$). **Conclusion** Shh, Smo and Gli1 are highly expressed in DLBCL tissue, which may be involved in the tumor progression and is expected to provide the theoretical basis for etiological research and treatment of DLBCL.

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760537, 81560498)。
作者简介: 时杜娟, 女, 在读硕士研究生, 主要从事血液系统肿瘤的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail: lihongling1969@126.com。
网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220509.1025.002.html>(2022-05-10)

Key words: diffuse large B-cell lymphoma ;sonic hedgehog; smoothened; gliomaassociated oncogene homolog 1 ;immunohistochemistry

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是成人淋巴瘤中最常见的组织亚型,占成人非霍奇金淋巴瘤的 25%~35%^[1],具有高度异质性,可原发也可由惰性 B 细胞淋巴瘤转化而来。在过去 20 年中,R-CHOP 方案成为治疗 DLBCL 的标准方案,患者治愈率为 50%~70%,但复发和难治病例仍然高达 40%^[2],因此,寻找新的标志物对于 DLBCL 的诊疗具有重要的临床意义。

刺猬(HH)信号通路最早在果蝇中被发现,目前研究表明,HH 信号通路不仅对胚胎发育至关重要,并且对成年生物体的组织和器官稳态起关键作用,该通路的激活可影响与增殖、血管生成及干细胞自我更新相关的靶基因的表达^[3]。近年来研究发现,HH 信号通路的异常激活可通过促进肿瘤细胞的增殖、存活、转移,血管生成,遗传不稳定性 and 肿瘤干细胞的自我更新等方式参与肿瘤的发生、发展^[4]。音猬因子(Shh)、平滑受体蛋白(Smo)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白 1(Gli1)作为这条信号通路的关键蛋白因子,其异常表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关。本研究通过免疫组织化学 SP 法检测 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中的表达情况,探讨 Shh、Smo、Gli1 表达与 DLBCL 临床病理参数的关系,以期对 DLBCL 的诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集甘肃省人民医院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月首次经病理学确诊的 DLBCL 患者石蜡包埋组织标本 58 例。其中来源于男性 32 例,女性 26 例;患者年龄 15~83 岁,中位年龄 54 岁。收集同期 20 例淋巴结反应性增生患者的淋巴组织作为对照。入选患者均未行抗肿瘤治疗,所有患者均以相应组织的病理活检结果为诊断依据,诊断参照《淋巴瘤病理诊断》^[5]。本研究符合医学伦理学规范并获甘肃省人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 从医院病历记录中收集患者以下临床资料:年龄、性别、Ann-Arbor 临床分期、B 症状、国际预后指数(IPI)评分、骨髓侵犯情况,以及乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)水平。入选患者的淋巴组织标本使用 10%甲醛固定,常规石蜡包埋并连续切片,厚度为 4 μ m,使用免疫组织化学 SP 法检测 DLBCL 组织及淋巴结反应性增生组织中 Shh、Smo、Gli1 的表达水平。兔抗人 Shh 多克隆抗体、兔抗人 Smo 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司,兔抗人 Gli1 多克隆抗体购自 GeneTex 公司。检测过程按照试剂盒说明书进行操作,Shh、Smo、Gli1

试剂工作浓度均为 1:200,一抗对照使用磷酸盐缓冲液(PBS)。

1.3 判断标准 镜下观察制备好的切片,采用半定量积分法:根据着色强度和着色细胞所占百分比综合判断。分别对 Shh、Smo、Gli1 阳性细胞数和染色强度两个变量进行评分,以细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性染色,采用阳性细胞百分比与染色强度之积对结果进行判定。阳性细胞的评分如下:0~5%计 0 分,>5%~25%计 1 分,>25%~50%计 2 分,>50%~75%计 3 分,>75%~100%计 4 分。染色强度评分如下:未染色者为阴性,计 0 分;淡黄色者为弱染色,计 1 分;棕黄色者为中度染色,计 2 分;棕褐色者为强染色,计 3 分。将上述两项评分结果相乘:0 分为阴性;1~12 分为阳性,其中 1~4 分(+,弱阳性),5~8 分(++ ,中度阳性),9~12 分(+++,强阳性)。以上步骤均由两位具有丰富临床经验的病理科医师采用双盲法阅片。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级变量之间的相关性采用 Spearman 相关进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

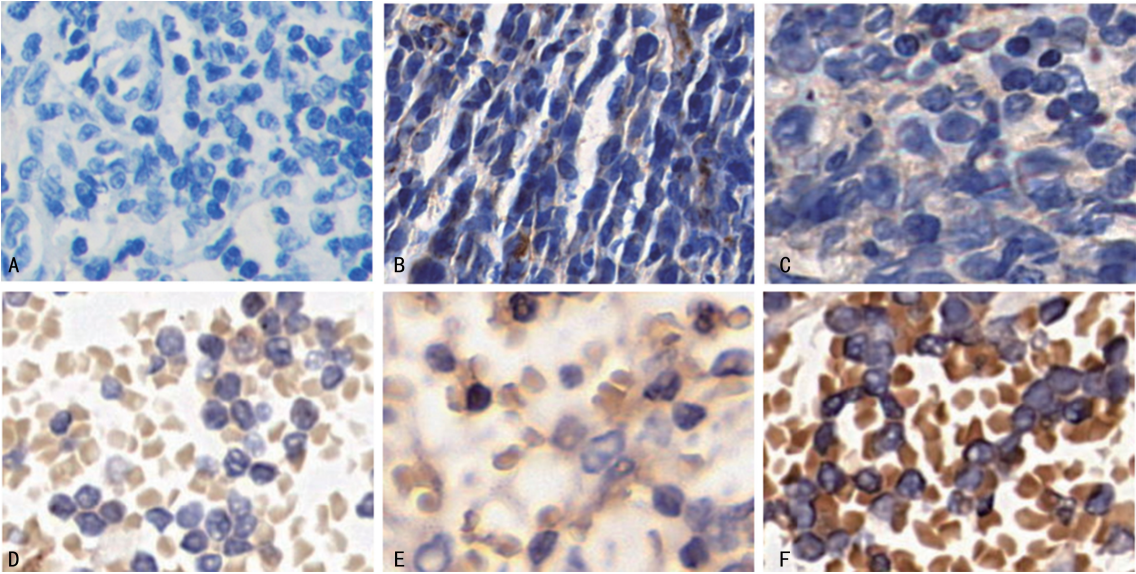
2 结果

2.1 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织及淋巴结反应性增生组织中的表达 Shh 在 58 例 DLBCL 组织中的阳性率为 34.5%(20/58),而在 20 例淋巴结反应性增生组织中的阳性率为 5.0%(1/20),差异有统计学意义($\chi^2=5.194, P<0.05$)。DLBCL 组织中 Smo 阳性率为 41.4%(24/58),明显高于淋巴结反应性增生组织的 5.0%(1/20),差异有统计学意义($\chi^2=7.145, P<0.05$)。Gli1 在 DLBCL 组织中的阳性率为 29.3%(17/58),在淋巴结反应性增生组织中未见阳性表达,差异有统计学意义($\chi^2=6.307, P<0.05$)。见图 1。

2.2 Shh、Smo、Gli1 表达与 DLBCL 患者临床病理参数间的关系 Shh、Smo、Gli1 的表达均与 DLBCL 患者的 Ann-Arbor 临床分期有关($P<0.05$),且分期越晚(Ⅲ+Ⅳ期),Shh、Smo、Gli1 的阳性率越高。Shh 的表达还与 IPI 评分有关($P<0.05$),Smo 的表达还与骨髓侵犯有关($P<0.05$),而 Gli1 的表达还与 IPI 评分、B 症状有关($P<0.05$)。但三者与患者的年龄、性别,以及 LDH、 β_2 -MG、CRP 水平无关($P>0.05$)。见表 1。

2.3 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中表达的相关性 经 Spearman 相关分析,Shh 与 Smo 的表达呈正

相关($r=0.571, P<0.01$), Shh 与 Gli1 的表达呈正 相关($r=0.662, P<0.01$)。见表 2~4。
相关($r=0.678, P<0.01$), Smo 与 Gli1 的表达呈正



注:A 为 Shh 阴性表达;B 为 Smo 阴性表达;C 为 Gli1 阴性表达;D 为 Shh 中度阳性表达;E 为 Smo 中度阳性表达;F 为 Gli1 强阳性表达。

图 1 免疫组织化学 SP 法检测 Shh、Smo、Gli1 的表达(×400)

表 1 Shh、Smo、Gli1 表达与 DLBCL 患者临床病理参数间的关系(n)

项目	n	Shh($n=20$)			Smo($n=24$)			Gli1($n=17$)		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			3.253	0.071		0.165	0.685		0.477	0.490
≤60	38	10			15			10		
>60	20	10			9			7		
性别			1.277	0.258		0.017	0.897		1.905	0.168
男	32	9			13			7		
女	26	11			11			10		
Ann-Arbor 临床分期(期)			9.929	0.002		9.702	0.002		12.389	<0.001
I+II	31	5			7			3		
III+IV	27	15			17			14		
骨髓侵犯			1.329	0.249		5.334	0.021		0.098	0.794
有	15	7			10			4		
无	43	13			14			13		
IPI 评分(分)			4.120	0.042		0.418	0.518		4.447	0.035
≤2	39	10			15			8		
>2	19	10			9			9		
B 症状			2.747	0.097		0.284	0.594		4.077	0.043
有	29	13			11			12		
无	29	7			13			5		
LDH(U/L)			0.276	0.599		0.079	0.778		1.054	0.304
≤250	23	7			9			5		
>250	35	13			15			12		
β2-MG(mg/L)			1.437	0.231		0.007	0.933		0.705	0.401
≤1	7	1			3			3		
>1	51	19			21			14		
CRP(mg/L)			0.817	0.366		0.034	0.853		1.838	0.175
≤8	25	7			10			5		
>8	33	13			14			12		

表 2 Shh 与 Smo 在 DLBCL 组织中的表达情况 (n)				
项目	n	Smo		
		阳性	阴性	
Shh	阳性	20	17	3
	阴性	38	7	31

表 3 Shh 与 Gli1 在 DLBCL 组织中的表达情况 (n)				
项目	n	Gli1		
		阳性	阴性	
Shh	阳性	20	15	5
	阴性	38	2	36

表 4 Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中的表达情况 (n)				
项目	n	Smo		
		阳性	阴性	
Gli1	阳性	17	16	1
	阴性	41	8	33

3 讨 论

多项研究表明,HH 信号通路在多种肿瘤的发生、发展中存在异常激活^[6-7]。在该通路中,目前研究最为深入的是 Shh 配体,其活性最高,并参与胚胎发育过程中各器官的发育。Shh 配体已被证明通过调节癌细胞的增殖、恶性肿瘤转移和肿瘤干细胞的扩张来驱动癌症的进展。Smo 是 HH 信号通路中的一个辅助受体,它在结构上类似于 G 蛋白偶联受体,被认为是一种积极的 HH 信号通路调节因子。Gli1 作为该通路的最终靶标,为 HH 信号通路提供正反馈。HH 信号通路在肿瘤中的异常激活存在多种方式,包括依赖配体的激活及非依赖配体的激活,其中依赖配体的激活还包括自分泌、旁分泌机制和反向旁分泌机制^[8]。有研究报道,在基底细胞癌患者中经常出现表达 Smo 的体细胞突变,这是通过非依赖配体的方式激活 HH 信号通路^[9],在髓母细胞瘤(MB)中也存在同样的方式,TAN 等^[10]由此分析了 38 例 MB 的 Shh 亚型(Shh-MB)患者的数据,结果显示 80% 的 Smo 突变优先在小脑半球中形成,在成人肿瘤中 Smo 突变率更高,从而推测成人 Shh-MB 的突变似乎会影响肿瘤的定位。

目前关于 HH 信号通路在 DLBCL 中的作用研究甚少,故本研究通过免疫组织化学 SP 法检测了 DLBCL 组织中 Shh、Smo、Gli1 的表达情况。结果表明,Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 组织中的表达明显高于淋巴结反应性增生组织,Shh、Smo、Gli1 的表达均与 Ann-Arbor 临床分期有关($P<0.05$),这表明以 Shh 为配体的 HH 信号通路可能在 DLBCL 的疾病进展中发挥重要作用。Shh 的表达还与 IPI 评分有关

($P<0.05$),而 Smo 的表达还与骨髓侵犯有关($P<0.05$),Gli1 的表达与 IPI 评分、B 症状有关($P<0.05$)。有报道称,Shh 和 Gli1 为接受治疗性手术的胰腺癌患者提供了重要和独立的预后信息,肿瘤细胞低水平表达 Gli1 或 Shh 与较长的无病生存期和总生存期有关,Gli1 和 Shh 是潜在的生物预后标志物^[11]。总之,HH 信号通路可能参与了 DLBCL 细胞的增殖并促进肿瘤的转移。

近年来以 HH 信号通路关键蛋白为作用靶点的抗肿瘤药物研究也是一大热点,ALAM 等^[12]研究表明,运用 Shh 抑制剂环巴胺可以抑制大鼠肿瘤血管内皮细胞增殖和迁移,减缓肿瘤的增殖和侵袭。针对 Smo 基因位点的抑制剂,通过抑制 Smo 活性可直接阻断 Gli1 转录因子的激活,抑制下游基因的表达。目前维莫德吉和索尼吉布已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市用于治疗基底细胞癌^[13-14],但是随着获得性耐药的出现也限制了 Smo 抑制剂的长期疗效^[15]。目前针对 Gli1 基因的靶向抑制剂有 GANT61、ATO、格拉斯吉布和 GANT58 等,格拉斯吉布和小剂量阿糖胞苷联用也被美国 FDA 批准用于治疗急性粒细胞白血病^[16]。这为使用 HH 信号通路抑制剂联合其他药物治疗恶性肿瘤提供了一个新的思路。

本研究结果显示,在 DLBCL 组织中存在 HH 信号通路的过度激活,并参与了 DLBCL 的发生、发展,这表明 Shh 配体介导的 HH 信号通路的过度激活在 DLBCL 的疾病进展中发挥独特的作用。但由于纳入样本量有限,时间跨度较大,可能造成选择性偏倚,导致统计结果出现差异。并且目前部分样本的随访时间较短,因此,三者是否与 DLBCL 患者的生存期及预后有关仍需要进一步验证并随访。

综上所述,本研究的结果显示 Shh、Smo、Gli1 在 DLBCL 中过表达,表明 HH 信号通路在 DLBCL 发生、发展密切相关,有望为 DLBCL 的治疗提供新的思路。关于 HH 信号通路在 DLBCL 发生、发展中的具体机制及与预后的相关性目前仍有待进一步的研究。

参考文献

[1] TERAS L R,DESANTIS C E,CERHAN J R,et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. Ca Cancer J Clin,2016,66(6):443-459.

[2] BAPTISTE E,STÉPHANIE N,NATHALIE F,et al. The alternative RelB NF-κB subunit is a novel critical player in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood,2021,139(3):384-398.

[3] ANVARIAN Z,MYKYTYN K,MUKHOPADHYAY S,et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease[J]. Nature Rev Nephrol,2019,15(4):199-219.

(下转第 1457 页)

不同,样本量较少,样本选择范围有限以及不同的暴露环境、遗传异质性和种族差别,导致本研究并未发现 FcεR1α 基因 rs2427827 位点的多态性与 AR 之间的相关性。

参考文献

[1] WANG J, ZHANG Y, LI B, et al. Asthma and allergic rhinitis among young parents in China in relation to outdoor air pollution, climate and home environment[J]. Sci Total Environment, 2021, 751(1): 141734-141739.

[2] BOUSQUET J, AGACHE I, ANTO J M, et al. Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries[J]. Allergy, 2017, 72(8): 1261-1266.

[3] CHEN M L, ZHAO H, HUANG Q P, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-13 and CD14 genes in allergic rhinitis: a Meta-analysis[J]. Euro Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(6): 1491-1500.

[4] KARUNAS A S, FEDOROVA Y Y, GIMALOVA G F, et al. Association of gasdermin B gene GSDMB polymorphisms with risk of allergic diseases[J]. Biochem Genet, 2021, 59(6): 1-17.

[5] CROSSON T, WANG J C, DOYLE B, et al. FcεR1-expressing nociceptors trigger allergic airway inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(6): 2330-2342.

[6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.

[7] ELLIE A S, SUN Y, HOU J, et al. Prevalence of childhood asthma and allergies and their associations with per-

inatal exposure to home environmental factors: a cross-sectional study in Tianjin, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(8): 4131-4135.

[8] ZHANG Y, LAN F, ZHANG L. Advances and highlights in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2021, 76(11): 3383-3389.

[9] CUI Q, LI J, WANG J. The assessment of TNF-α gene polymorphism association with the risk of allergic rhinitis in the Chinese Han population[J]. Int J Gene Med, 2021, 14(9): 5183-5192.

[10] KITAURA J, SONG J, TSAI M, et al. Evidence that IgE molecules mediate spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεR1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(22): 12911-12916.

[11] ROSHANIZADEH Z, GHANDIL P, KHODADADI A, et al. Genetic association study of CTLA4 and FCεRIα polymorphisms in asthmatic patients in the southwestern region of Iran[J]. Nucle Nucleot Nucleic Acid, 2021, 40(9): 914-925.

[12] PALIKHE N S, KIM S H, CHO B Y, et al. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma[J]. Respira Med, 2008, 102(8): 1132-1139.

[13] ZHANG W, XU Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphism rs2228570 and allergic rhinitis[J]. Pharmacogen Persona Med, 2020, 13(8): 327-335.

[14] LI J Y, ZHANG Y, ZHANG L. Association between single nucleotide polymorphisms in NOS2 gene and house dust mite-sensitive allergic rhinitis[J]. J Capit Med Univ, 2018, 39(1): 51-56.

(收稿日期: 2021-11-16 修回日期: 2022-03-08)

(上接第 1453 页)

[4] COCHRANE C, SZCZEPNY A, WATKINS D, et al. Hedgehog signaling in the maintenance of cancer stem cells[J]. Cancers, 2015, 7(3): 1554-1585.

[5] 孟斌, 付凯. 淋巴瘤病理诊断新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(14): 613-619.

[6] 高倩雯, 刘陶文. 恶性肿瘤中 Hedgehog 信号通路的表现遗传调控研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(9): 1276-1280.

[7] ZHAO Y, TONG C, JIANG J. Hedgehog regulates smoothed activity by inducing a conformational switch[J]. Nature, 2007, 450(7167): 258-252.

[8] SIGAFOOS A, PARADISE B, FERNANDEZ-ZAPICO M. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease[J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.

[9] XIE J, MURONE M, LUOH S, et al. Activating smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma[J]. Nature, 1998, 391(6662): 90-92.

[10] TAN I L, WOJCINSKI A, RALLAPALLI H, et al. Lateral cerebellum is preferentially sensitive to high sonic hedgehog signaling and medulloblastoma formation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(13): 3392-3397.

[11] MARÉCHAL R, BACHET J, CALOMME A, et al. Sonic hedgehog and Gli1 expression predict outcome in resected pancreatic adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(5): 1204-1215.

[12] ALAM M M, SOHONI S, KALAINAYAKAN S P, et al. Cyclopamine tartrate, an inhibitor of Hedgehog signaling, strongly interferes with mitochondrial function and suppresses aerobic respiration in lung cancer cells[J]. Bmc Cancer, 2016, 16(1): 1-10.

[13] SANDHIYA S, MELVIN G, KUMAR S, et al. The dawn of hedgehog inhibitors: vismodegib[J]. J Pharmacol Pharmacoth, 2013, 4(1): 4-7.

[14] BURNES, CELESTE B. Sonidegib; first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(13): 1559-1566.

[15] ATWOOD S, SARIN K, WHITSON R, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma[J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 342-353.

[16] HOY S. Glasdegib; first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(2): 207-213.

(收稿日期: 2021-10-10 修回日期: 2022-02-22)