

脂肪因子PAMM的生物学功能及其临床应用前景

杨欣欣^{1,2}, 何月敬³, 马佳仪^{1,2}, 叶轩轩^{1,2}, 史玉仓⁴, 徐明锋⁵, 梁杰⁴, 吴志远⁴, 孙雪荣^{1*} (1. 广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室衰老研究所, 广东东莞 523808; 2. 广东医科大学第二临床医学院, 广东东莞 523808; 3. 东莞市第八人民医院临床检验科, 广东东莞 523321; 4. 广东医科大学附属医院整形外科, 广东湛江 524001; 5. 广东医科大学生理学教研室, 广东湛江 524023)

摘要: PAMM (Peroxisome-like 2 activated in M-CSF stimulated monocytes) 是一种氧化还原调节蛋白, 在脂肪组织中高表达, 具有广泛的生物学作用, 是脊髓损伤的标志物及某些肿瘤治疗的候选靶点。该文就PAMM的生物学功能及其临床应用前景作一综述。

关键词: PAMM; 脂肪因子; 抗氧化

中图分类号: R 3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 01-0093-06

Biological function and potential application of adipocytokine PAMM

YANG Xin-xin^{1,2}, HE Yue-jing³, MA Jia-yi^{1,2}, YE Xuan-xuan^{1,2}, SHI Yu-cang⁴, XU Ming-feng⁵, LIANG Jie⁴, WU Zhi-yuan⁴, SUN Xue-rong^{1*} (1. Institute of Aging Research, Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. The Second Clinical Medical School, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3. Clinical Laboratory, Dongguan Eighth People's Hospital, Dongguan 523321, China; 4. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 5. Department of Physiology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: PAMM (Peroxisome-like 2 activated in M-CSF stimulated monocytes) is a redox-regulated protein that is highly expressed in adipose tissue, and has various biological roles. It can serve as a biomarker for spinal cord injury and a candidate target for certain tumors. This paper reviews the biological function and potential application of PAMM.

Key words: PAMM; adipocytokine; antioxidation

PAMM (Peroxisome-like 2 activated in M-CSF stimulated monocytes) 也称为FAM213A或PRXL2A, 是2010年首次报道的具有CXXC序列的含有类似过氧化物酶2结构域的分泌型蛋白^[1]。PAMM在脂肪组织中表达量较高, 具有抗氧化、抗炎症作用, 且在破骨细胞生成中发挥重要调节功能, 因其可分泌到细胞外间隙和血液循环系统, 易于检测, 具有较大的临床应用前景。本文就PAMM的生物学功能及其临床应用前景作一综述。

1 PAMM的生物学作用和功能

PAMM作为一种具有抗氧化功能的蛋白被首次

报道, 随后发现, 其还具有抗炎功能, 这是已知PAMM最基本的两种生物学作用^[2-3]。基于这些作用, PAMM可调节破骨细胞生成, 抑制内皮细胞活化等。由于PAMM调节破骨细胞生成同时涉及抗炎、抗氧化作用, 且研究比较透彻, 故将其单独进行阐述。

1.1 抗氧化作用

细胞在新陈代谢过程中, 经常会产生过多氧化性物质, 造成氧化应激, 导致机体出现损伤。氧化应激与动脉硬化、老年痴呆、糖尿病等的发生发展有密切关系^[4-5]。引起氧化应激的原因包括活性氧(ROS)增多或抗氧化物减少、肺一氧化氮生物利用度降低等。还原型

收稿日期: 2023-05-05

基金项目: 广东省自然科学基金(2021A1515012236), 广东医科大学附属医院“临床医学+”科技合作项目(CLP2021B011), 广东医科大学学科建设类“临床+基础”专项项目(4SG23287G)

作者简介: 杨欣欣(2004-), 女, 在读本科生, E-mail: 2789007747@qq.com

通信作者: 孙雪荣(1974-), 男, 副教授, E-mail: xuerongsun@126.com

谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)是细胞内氧化还原稳态系统的重要组成部分^[6], GSH/GSSG 比值反映了细胞内氧化还原状态, 比值升高说明细胞向还原态转移, 此时具有较强的清除自由基能力。

1.1.1 PAMM的抗氧化机制 研究表明, PAMM在体内有重要的抗氧化作用^[7]。在高浓度过氧化氢条件下, 细胞出现毒性反应, 增殖能力显著降低, 而过表达PAMM的细胞表现出显著抵抗外源性过氧化氢的能力, 胞内GSH/GSSG比率增加, ROS减少, 氧化应激降低; 在PAMM稳定转染细胞系中, 细胞增殖活性升高(图1)^[7]。PAMM可通过抗炎作用, 抑制血管内皮细胞、巨噬细胞活化; 通过抗氧化作用, 减少细胞氧化应激, 增加口腔鳞状细胞癌发生率, 并降低顺铂敏感性; PAMM也可抑制NF- κ B和c-Jun活性, 从而抑制破骨细胞生成。

PAMM发挥抗氧化功能的核心在其CXXC结构, 关键位点是第85位和第88位半胱氨酸, 突变后PAMM的抗氧化功能受到显著影响^[7]。因此, 这两个氨基酸所构成的CXXC序列是PAMM发挥抗氧化功能的关键。

PAMM的抗氧化功能还与上调核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)表达相关。Nrf2是一种转录因子, 可与抗氧化响应元件(ARE)结合, 参与调节氧化应激反应, 使得内环境维持氧化还原稳态^[8-9]。在斑马鱼胚胎中, PAMM可调节Nrf2, 激活Nrf2/ARE信号通路, 减少氧化应激, 促进抗氧化作用(图1)^[10], 但PAMM激活Nrf2的具体方式尚不清楚。

1.1.2 PAMM可抑制低氧环境中的氧化应激 PAMM

也可有效抑制低氧环境中的氧化应激。低氧环境可诱导体外细胞产生大量ROS, 从而导致氧化应激增强^[11]。长期生活在高纬度、氧气浓度较低环境中的人, 由于PAMM基因增强子活性增加, 导致PAMM表达增加, 进而通过其抗氧化功能, 提高人们对高原缺氧环境的适应能力^[11]。

1.1.3 PAMM参与调节脂肪细胞的分泌功能 PAMM对脂肪细胞的分化无影响^[12], 但可调节脂肪细胞的分泌功能, 在新陈代谢调节中发挥关键作用, 机制可能与调节内质网伴侣分子PD1a1的氧化水平相关^[13]。PAMM高度富集于脂肪细胞并定位于内质网^[13]。当PAMM低表达时, 脂肪细胞分泌脂联素和胶原蛋白减少, 同时编码内质网应激蛋白的mRNA水平升高, 产生内质网应激, 导致脂肪细胞和机体代谢紊乱^[13]。PAMM高表达则可促进蛋白质折叠和分泌, 减少内质网氧化应激^[14]。

1.1.4 PAMM可抑制内皮细胞活化 PAMM可通过抗氧化作用抑制内皮细胞活化(图1)^[15]。如PAMM的CXXC基序发生突变, 会导致其失去抗氧化还原活性, 且在抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导黏附分子表达方面, 弱于野生型PAMM^[15], 这提示野生型PAMM在抑制内皮细胞活化方面有更好的应用前景。

1.2 抗炎作用

慢性炎症严重影响着人们的身体健康, 与动脉硬化、癌症、糖尿病等的发生发展有密切关系^[16], 与慢性炎症密切相关的信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、核因子- κ B(NF- κ B)通路等。

1.2.1 PAMM的抗炎作用机制 PAMM具有很强的抗

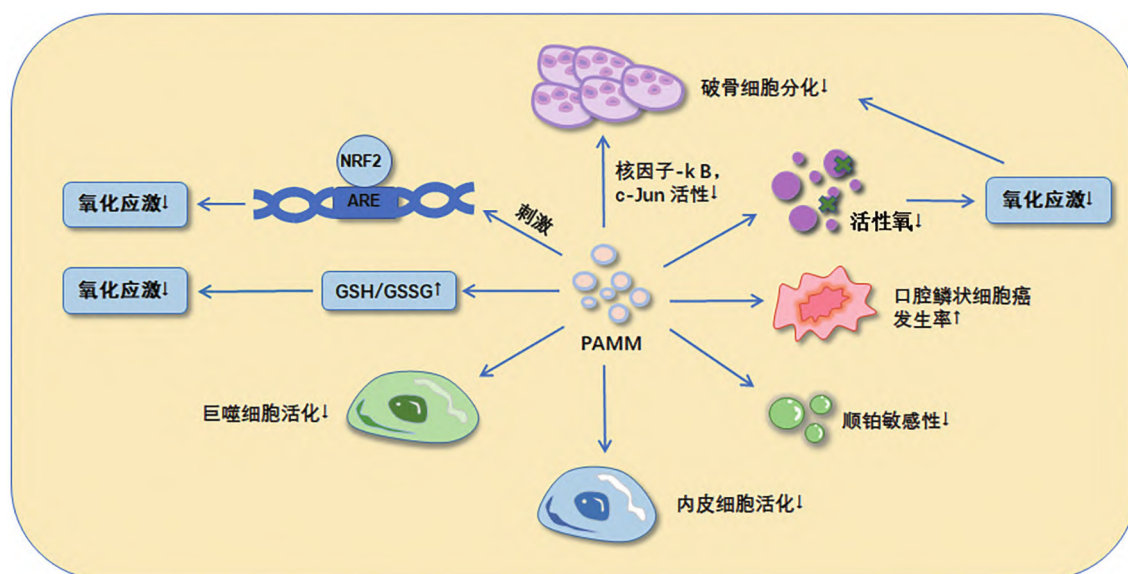


图1 PAMM的主要生物学功能

炎作用,其发挥抗炎特性主要依靠抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路来实现^[17]。PAMM通过阻碍MAPK通路的磷酸化级联反应,减少下游转录因子激活,导致促炎细胞因子、炎症趋化因子和细胞黏附分子表达下降,进而阻碍单核细胞和巨噬细胞募集和细胞浸润,发挥抗炎作用^[17](图2)。PAMM还可能通过抑制NF- κ B通路活化,减少P65蛋白进入细胞核,并抑制其与靶基因的 κ 结构域的结合,阻碍相应基因的转录、炎症反应介质转录和翻译,进而阻碍促炎症细胞因子的表达(图2)^[17]。

PAMM中CXXC基序突变可使其失去抗氧化功能。研究表明,过表达野生型及突变体PAMM,均可显著抑制RAW264.7细胞的白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)和白细胞介素-8(Interleukin 8, IL-8)促炎因子的表达^[17],提示PAMM发挥抗炎作用不依赖于其抗氧化特性。

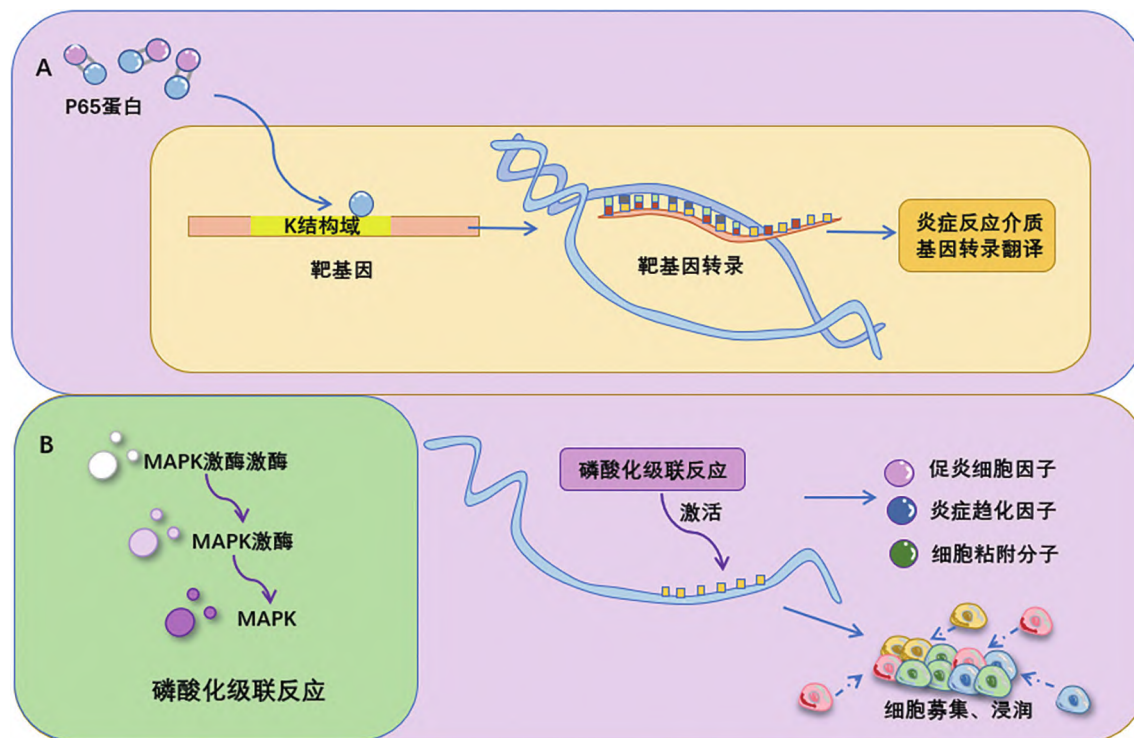
1.2.2 PAMM抑制血管内皮细胞活化 血管内皮细胞活化是指内皮细胞受到刺激后,出现趋化因子和黏附分子,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等表达增强,导致白细胞、血小板等结合到内皮细胞上,从而促进动脉粥样硬化等疾病发生^[18-19]。抑制血管内皮细胞活化是防治此类疾病的有效手段^[20]。PAMM表达于多种人内皮细胞

系中,表达水平可被不同的促炎刺激物上调^[15]。过表达PAMM可抑制TNF- α 诱导的ICAM-1和VCAM-1表达,减少单核细胞在血管内皮细胞粘附,并减少MAPK和NF- κ B通路中关键信号分子的磷酸化^[15],从而发挥抑制血管内皮细胞活化的作用(图1、3)。

1.2.3 PAMM抑制巨噬细胞的炎症表型 巨噬细胞起源于单核细胞,分为M1和M2亚型,其中M1型有促炎功能^[21]。研究发现,PAMM过表达可显著减弱脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症,即PAMM蛋白可显著增强LPS诱导的巨噬细胞白细胞介素12(IL-12)表达,进而抑制炎症基因表达,发挥抗炎作用(图1、3)^[22]。在巨噬细胞中过表达PAMM,可通过抑制MAPK信号通路,导致LPS诱导的细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、p38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)磷酸化水平减少^[22](图3)。

1.3 调节破骨细胞生成

破骨细胞是多核细胞,起源于单核-巨噬细胞,主要作用是骨质吸收,并参与维持机体骨稳态^[23]。破骨细胞活性缺陷会导致骨石化和骨髓衰竭,而活性过强会导致骨质疏松^[24]。破骨细胞的生成受诸多因素调节,核因子- κ B受体激活因子配体(Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)与受体RANK结



A.NF- κ B炎症通路: NF- κ B通路活化后, P65 蛋白进入细胞核, 结合到靶基因 κ 结构域; B.MAPK炎症通路: 磷酸化级联反应激活下游转录因子, 进而激活促炎细胞因子、炎症趋化因子和细胞黏附分子表达, 促进单核细胞、巨噬细胞募集和浸润

图2 受PAMM调节的两条炎症相关通路

合后,可通过活化NF- κ B,刺激JNK,并活化关键因子c-Jun,诱导破骨细胞生成^[7]。RANKL也能够直接激活JNK,诱导破骨细胞生成^[25]。PAMM可通过抗炎及抗氧化功能,抑制破骨细胞生成。

1.3.1 PAMM通过抑制NF- κ B和c-Jun活性抑制破骨细胞生成 研究表明,PAMM过表达可阻断RANKL诱导的破骨细胞生成^[7]。用RANKL处理巨噬细胞,可使细胞中NF- κ B2和c-Jun活性明显升高;而在PAMM过表达的巨噬细胞中,NF- κ B2和c-Jun的活化被明显抑制^[7]。因此,PAMM可能通过抑制NF- κ B2和c-Jun的活性,抑制破骨细胞生成(图4)。

1.3.2 PAMM通过抗氧化功能抑制破骨细胞生成 PAMM调节破骨细胞生成功能的实现也依赖着它的抗氧化功能。PAMM过表达会增加GSH/GSSG比

值,并通过降低ROS水平,抑制破骨细胞生成^[26]。将PAMM的CXXC结构中的半胱氨酸(C)突变为胱氨酸(G)后,PAMM不再抑制破骨细胞的形成,说明PAMM分子上的CXXC结构不仅是抗氧化功能的核心,也是PAMM抑制破骨细胞生成的核心^[7]。

2 PAMM的临床应用前景

2.1 作为潜在的抗炎、抗氧化药物

机体慢性炎症或氧化应激严重影响着人们的健康,如巨噬细胞相关炎症因子在糖尿病的发生发展中起重要作用,血管内皮细胞炎症在冠心病的发生中起关键作用^[27]。PAMM通过发挥抗炎、抗氧化功能,在人胚胎肾细胞和巨噬细胞中,可保护细胞免受氧化损伤^[27]。此外,PAMM表达量在人体动脉粥样硬化组织中增高,提示其在机体内发挥自我保护作用^[2]。

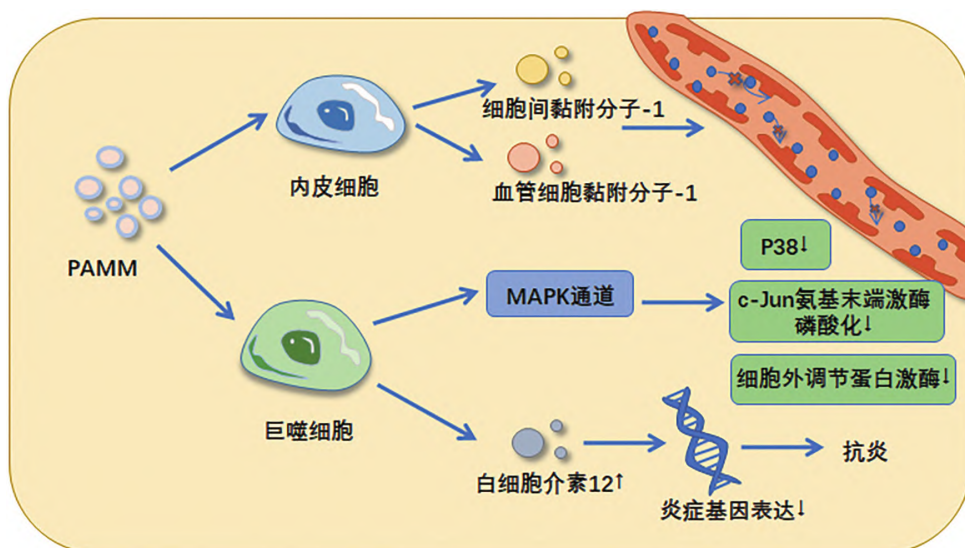


图3 PAMM发挥抗炎作用的机制

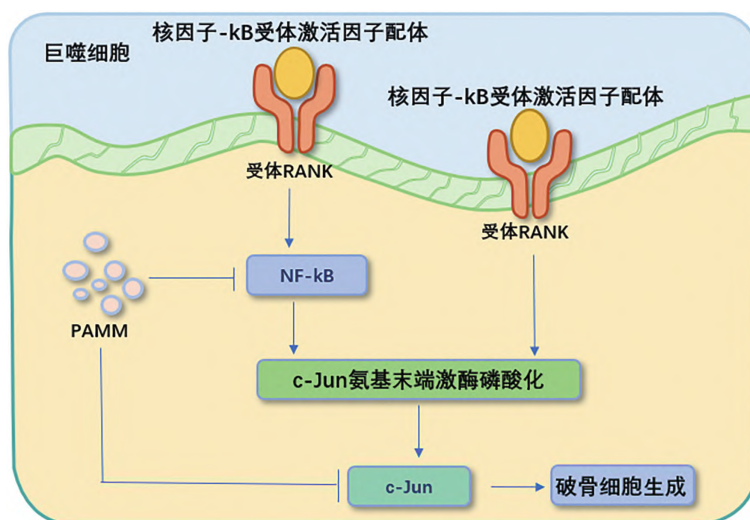


图4 PAMM通过抗炎作用调节破骨细胞生成的机制

PAMM是一种分泌蛋白,易于递送,可能在炎症或氧化应激相关疾病中,具有较好的应用前景。

2.2 急性脊髓损伤的生物标志物

脊髓损伤(SCI)发生在年轻人中的严重神经系统疾病之一,具有高发病率和残疾率,但临床尚缺乏理想的评价SCI损伤程度或治疗反应的生物标志物。

SCI可以引起神经炎症,在发生SCI后,患者血液中PAMM升高,推测可能是由于急性神经创伤引起的先天性抗炎反应^[2],但其升高的原因及具体作用仍不清楚。研究表明,PAMM水平与急性SCI的发生紧密相关,SCI患者的平均PAMM水平显著高于非SCI患者^[2]。患者受伤1年后神经系统自发恢复的变异性很大,神经系统检查难以区分恢复者和未恢复者,而循环PAMM水平的高低可反映急性SCI的有无^[2]。因此,PAMM可能是急性SCI神经功能恢复的新型预后评估指标^[2]。

2.3 多种癌症的潜在治疗靶点

子宫内膜癌(EC)是全球最常见的妇科癌症之一。研究发现,敲低PAMM表达显著抑制了EC细胞的集落形成能力,并抑制细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤生长^[28]。因此,PAMM可能是EC治疗的潜在靶点。

胰腺癌是恶性程度最高的癌症之一。研究发现,抑癌基因P21和P26可以显著抑制胰腺癌细胞的存活,并鉴定出一系列相互作用蛋白,其中包括PAMM及胰腺癌的关键靶标谷胱甘肽S-转移酶omega1(GSTO1)^[29],提示PAMM可能参与胰腺癌的发生发展,有可能成为其治疗新靶标。

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是一种危害极大的恶性肿瘤。PAMM过表达可能导致OSCC的发生率增加,并使肿瘤细胞内ROS减少和顺铂敏感性降低,同时上调各种抗氧化因子表达,包括谷胱甘肽S-转移酶P1(GSTP1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX1/2)和Nrf2(图4)。在OSCC中,miR-125b能够通过直接靶向PAMM的mRNA3'末端非翻译区(3' Untranslated region, 3' UTR)来抑制PAMM表达;在OSCC细胞中沉默PAMM,可降低正常细胞癌变的概率^[25]。因此,抗PAMM可能是改善OSCC治疗可行方法。

2.4 阿尔茨海默病的潜在治疗靶点

阿尔茨海默病(AD)是一种无法治愈的毁灭性神经退行性疾病,其发生发展与氧化应激相关^[14]。矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(C3G)是一种抗氧化剂,可有效预防AD等的发生^[3]。研究发现,在C3G治疗小鼠中观察到PAMM上调,可能是C3G发挥效应的关键机制^[3]。这为探索PAMM作为AD的治疗靶点提供了新方向。

2.5 急性髓性白血病潜在的预后评估指标

急性髓性白血病(AML)是一种常见的血液肿瘤。研究表明,尽管AML已有许多预后评估指标,但由于肿瘤异质性,准确预测仍较困难^[10]。因此,开发新的预后因子将有利于准确评估AML患者的生存。

在斑马鱼胚胎中,PAMM可调节Nrf2,激活Nrf2/ARE信号通路,减少氧化应激,进而减少抑癌基因p53激活,并可能影响AML化疗敏感性^[10]。研究还发现,PAMM可促进斑马鱼胚胎骨髓前体细胞的产生,特别是在斑马鱼胚胎中生成中性粒细胞期间^[10]。PAMM低表达可导致中性粒细胞特异性标记物(mpx)的减少,mpx减少提示AML发生,因此PAMM可能是评估AML患者预后的重要指标^[10],但其在AML发生发展中的作用尚不清楚。

2.6 参与雌激素的骨保护效应

骨质疏松症是常见的老年性疾病。女性绝经后雌激素缺乏是骨质流失加速的重要原因,雌激素丧失使得白细胞介素-1、TNF- α 、IL-6等水平上升,并通过增加破骨细胞的招募、生成和激活,以增强骨吸收,从而加速骨质疏松。

雌激素骨保护效应的机制之一,可能是刺激PAMM表达,从而阻止破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞^[7]。研究表明,卵巢切除小鼠体内ROS水平升高,导致氧化应激,且PAMM表达增加,保护细胞免受氧化应激损伤;而补充雌激素后PAMM进一步升高,骨组织中GSH/GSSG比值上升,同时骨质疏松明显改善^[7]。因此,利用PAMM在雌激素骨保护效应中的作用,可为绝经后骨质疏松症提供新的治疗方案。

3 展望

PAMM有广泛的生物学功能,利用其抗炎作用,可有效抑制内皮细胞活化和巨噬细胞活性,减缓炎症反应;利用PAMM的抗氧化作用,可保护细胞免受氧化应激损伤,并可能抑制某些抑癌基因表达。PAMM可有效抑制破骨细胞生成而发挥骨保护作用,有利于增加骨密度;PAMM还是某些肿瘤治疗的潜在靶点,脊髓损伤的标志物及某些白血病的预后评估指标。更重要的是,PAMM表达丰度较高,可分泌到胞外和血液中,为其检测和应用提供了便利。

参考文献:

- [1] XU Y, MORSE L R, DA SILVA R A, et al. PAMM: A redox regulatory protein that modulates osteoclast differentiation[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 13(1):27-37.

- [2] MORSE L R, NGUYEN N, XU Y, et al. Circulating PAMM, a novel antioxidant and anti-inflammatory protein, is elevated in acute SCI[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):135.
- [3] JAISWAL V, PARK M, LEE H J. Comparative transcriptome analysis of the expression of antioxidant and immunity genes in the spleen of a cyanidin 3-o-glucoside-treated alzheimer's mouse model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9):1435.
- [4] 赵贵. 人体自由基及食药抗氧化作用[J]. 开卷有益-求医问药, 2019, 355(1):57-58.
- [5] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9):689-709.
- [6] MARANGON JUNIOR H, MELO V V M, CAIXETA Â B, et al. Immunolocalization of cancer stem cells marker aldh1 and its association with tumor budding in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(4):535-542.
- [7] 许琰. 新型抗氧化蛋白 PAMM 及其在破骨细胞分化和雌激素缺乏所致骨质疏松中的作用[J]. 医药卫生科技, 2016(2):122.
- [8] HE F, RU X, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4777.
- [9] ZHANG W W, FENG C, JIANG H. Novel target for treating Alzheimer's diseases: Crosstalk between the Nrf2 pathway and autophagy[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65:101207.
- [10] OH C K, HA M, HAN M E, et al. FAM213A is linked to prognostic significance in acute myeloid leukemia through regulation of oxidative stress and myelopoiesis[J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(3):381-389.
- [11] VALVERDE G, ZHOU H, LIPPOLD S, et al. A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations[J]. *PloS One*, 2015, 10(5):e0125444.
- [12] MING-MENG Z, YING W, JIE L, et al. PAMM does not affect adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2022, 49(7):1305-1317.
- [13] JEDRYCHOWSKI M P, LIU L, LAFLAMME C J, et al. Adiporedoxin, an upstream regulator of ER oxidative folding and protein secretion in adipocytes[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(11):758-770.
- [14] TRIPATHI A, KALITA J, KANT S, et al. Oxidative stress and ER stress are related to severity of tubercular infection[J]. *Microb Pathog*, 2022, 172:105764.
- [15] HE H, GUO F, LI Y, et al. Adiporedoxin suppresses endothelial activation via inhibiting MAPK and NF- κ B signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38975.
- [16] FROSTEGÅRD J. Antibodies against phosphorylcholine and protection against atherosclerosis, cardiovascular disease and chronic inflammation[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(5):525-532.
- [17] 郭芳. 脂肪细胞的新分泌蛋白 PAMM 对巨噬细胞炎症因子表达的调控作用研究[J]. 医药卫生科技, 2016(2):86.
- [18] PATE M, DAMARLA V, CHI D S, et al. Endothelial cell biology: Role in the inflammatory response[J]. *Adv Clin Chem*, 2010, 52:109-130.
- [19] CHENG H, ZHONG W, WANG L, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114198.
- [20] FU Y, QIU J, WU J, et al. USP14-mediated NLRC5 upregulation inhibits endothelial cell activation and inflammation in atherosclerosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2023, 1868(5):159258.
- [21] LEE-RUECKERT M, LAPPALAINEN J, KOVANEN P T, et al. Lipid-laden macrophages and inflammation in atherosclerosis and cancer: An integrative view[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:777822.
- [22] GUO F, HE H, FU Z C, et al. Adipocyte-derived PAMM suppresses macrophage inflammation by inhibiting MAPK signalling[J]. *Biochem J*, 2015, 472(3):309-318.
- [23] WANG Q, CHEN D, WANG Y, et al. Thiaplakortone B attenuates RANKL-induced NF- κ B and MAPK signaling and dampens OVX-induced bone loss in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113622.
- [24] YAN C, SHI Y, YUAN L, et al. Mitochondrial quality control and its role in osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1077058.
- [25] HUANG X L, LIU C, SHI X M, et al. Zoledronic acid inhibits osteoclastogenesis and bone resorptive function by suppressing RANKL-mediated NF- κ B and JNK and their downstream signalling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(2):59.
- [26] XU Y, MORSE L R, DA SILVA R A B, et al. A short report: PAMM, a novel antioxidant protein, induced by oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2015, 6:446-453.
- [27] 付志超. 人 PAMM 蛋白的原核细胞表达、纯化及其体外抗炎作用研究[J]. 医药卫生科技, 2015(3):57.
- [28] YU J, YAO H W, LIU T T, et al. Comprehensive analysis and experimental validation of a novel estrogen/progesterone-related prognostic signature for endometrial cancer[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(6):914.
- [29] LIU W, ZHANG Z, ZHANG Z M, et al. Integrated phenotypic screening and activity-based protein profiling to reveal potential therapy targets of pancreatic cancer[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(11):1596-1599.

(责任编辑: 林加西)