

· 疾病控制 ·

氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的孟德尔随机化研究

李晓珊, 王曼怡, 张慧茹, 王顺桃, 刘新月, 曾谷清

南华大学护理学院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 目的 探讨氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联及其潜在机制。方法 甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸和亮氨酸全基因组关联研究(GWAS)资料来源于IEU OpenGWAS数据库和GWAS Catalog, 原发性恶性骨肿瘤GWAS资料来源于芬兰数据库。分别以6种氨基酸为暴露, 以原发性恶性骨肿瘤为结局, 以逆方差加权法为主要方法进行两样本孟德尔随机化(MR)分析, 并采用多变量MR控制氨基酸间的共线性影响; 采用Cochran Q检验、MR-Egger回归法和MR Steiger检验进行敏感性分析。采用京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析和蛋白互作网络分析潜在机制和关键基因。**结果** MR分析结果显示, 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联有统计学意义($OR=1.719$, 95%CI: 1.083~2.728), 未发现其他5种氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联(均 $P>0.05$)。多变量MR分析结果显示, 控制其他5种氨基酸后, 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤存在正向因果关联($OR=1.512$, 95%CI: 1.125~2.031)。敏感性分析结果显示, 未发现异质性和水平多效性, 且不存在反向因果关联(均 $P>0.05$)。与甘氨酸代谢、原发性恶性骨肿瘤的相关基因富集于Janus激酶-信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路, 丝氨酸羟甲基转移酶2(SHMT2)是关键基因。**结论** 较高的甘氨酸水平可能通过SHMT2-JAK-STAT通路增加原发性恶性骨肿瘤风险。

关键词: 氨基酸; 原发性恶性骨肿瘤; 孟德尔随机化; 富集分析

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2025) 12-1252-05

Association between amino acids and primary malignant bone tumor: a Mendelian randomization study

LI Xiaoshan, WANG Manyi, ZHANG Huiru, WANG Shuntao, LIU Xinyue, ZENG Guqing

School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Abstract: Objective To investigate the causal association between amino acids and the primary malignant bone tumor and its underlying mechanism. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data of glycine, serine, arginine, glutamine, methionine, and leucine was sourced from the IEU OpenGWAS database and the GWAS Catalog. GWAS data of primary malignant bone tumor were obtained from the FinnGen database. Using each of the six amino acids as the exposure and primary malignant bone tumor as the outcome, two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was performed with the inverse-variance weighted method as the primary approach. Multivariable MR analysis was employed to control for collinearity among amino acids. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's *Q* test, MR-Egger regression and the MR Steiger test. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and protein-protein interaction network analysis were explored to explore potential mechanisms and identify key genes. **Results** MR analysis results indicated a statistically significant causal association between glycine and primary malignant bone tumor ($OR=1.719$, 95%CI: 1.083~2.728). No significant causal associations were found for the other five amino acids (all $P>0.05$). Multivariable MR analysis revealed that, after adjusting for the other five amino acids, confirmed a pos-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.12.013

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2021JJ3586); 湖南省财政厅项目([2022] 44); 湖南省研究生科研创新项目(CX20251468)

作者简介: 李晓珊, 硕士研究生在读, 护理学专业

通信作者: 曾谷清, E-mail: zengguqing0123@163.com

itive causal association between glycine and primary malignant bone tumor ($OR=1.512$, 95%CI: 1.125–2.031). Sensitivity analyses revealed no significant heterogeneity, horizontal pleiotropy, or reverse causality (all $P>0.05$). Genes associated with both glycine metabolism and primary malignant bone tumor were enriched in the JAK–STAT signaling pathway, with *serine hydroxymethyltransferase 2* (SHMT2) identified as a key gene. **Conclusion** Higher glycine levels may increase the risk of primary malignant bone tumor via the SHMT2–JAK–STAT pathway.

Keywords: amino acid; primary malignant bone tumor; Mendelian randomization; enrichment analysis

原发性恶性骨肿瘤恶性程度高、易复发转移^[1]，患者 10 年生存率约为 58.0%，且致残率较高，严重影响患者生存质量^[2]。近年来，随着对肿瘤代谢特点认知的深入，代谢重编程已被广泛认定为恶性肿瘤的关键生物学特征之一^[3]。除经典的 Warburg 效应外，肿瘤细胞还表现出对多种氨基酸的特异性代谢依赖，包括甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸和亮氨酸等^[4–7]。这些氨基酸不仅为肿瘤细胞提供生物合成前体，还参与维持细胞内氧化还原稳态、调控表观遗传修饰等重要生物学过程^[8–9]。目前以上 6 种氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联尚不明确，孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是基于遗传变异的因果推断方法，其核心原理是单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNP）位点作为工具变量，评估暴露与结局的潜在因果关联，可以避免混杂因素的干扰和反向因果关联。本研究采用 MR 方法分析氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联，并探究潜在机制，为预防和干预原发性恶性骨肿瘤提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸和亮氨酸 6 种氨基酸全基因组关联研究（genome wide association study, GWAS）资料来源于 IEU OpenGWAS 数据库（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets>）和 GWAS Catalog（<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>）。原发性恶性骨肿瘤 GWAS 数据来自芬兰数据库（<https://www.finngen.fi/fi>）。暴露与结局资料来自不重叠的独立样本，GWAS 资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 研究设计和工具变量筛选

本研究采用两样本 MR 分析，需满足以下 3 个核心假设，确保因果推断的有效性。（1）相关性假设：工具变量与暴露显著相关。纳入与暴露显著相关（ $P<5.0\times10^{-8}$ ）的 SNP，进一步进行连锁不平衡分析，筛选 $r^2<0.001$ ，物理遗传距离为 10 000 kb 的独立 SNP；计算 F 统计量以降低弱工具变量偏倚风险，仅

表 1 暴露与结局 GWAS 资料

Table 1 GWAS data of exposure and outcome

项目	数据库	样本量	SNP数量
甘氨酸	IEU OpenGWAS	8 271	12 321 875
丝氨酸	GWAS Catalog	7 796	2 545 555
精氨酸	GWAS Catalog	8 237	15 429 048
谷氨酰胺	IEU OpenGWAS	114 751	11 590 399
蛋氨酸	GWAS Catalog	8 222	15 429 509
亮氨酸	IEU OpenGWAS	115 074	12 321 875
原发性恶性骨肿瘤	芬兰数据库	218 792	16 380 466

纳入 $F\geq 10$ 的 SNP。亮氨酸、丝氨酸和精氨酸在 $P<5.0\times10^{-8}$ 条件下提取的 SNP 数量过少，条件放宽至 $P<5.0\times10^{-6}$ 。（2）独立性假设：工具变量与混杂因素不相关。通过文献回顾筛选与氨基酸代谢、原发性恶性骨肿瘤相关的影响因素，并运用有向无环图构建了暴露、结局与所有潜在影响因素的关联网络，确定需要控制的混杂因素；在此基础上，通过 LDlink 平台（<https://ldlink.nih.gov>）筛选并剔除与混杂因素相关的 SNP。（3）排他性假设：工具变量仅通过暴露影响结局，采用多变量 MR 控制已知混杂因素，增强两样本 MR 主要分析结果的可靠性。

1.2.2 MR 分析

分别以 6 种氨基酸为暴露，以原发性恶性骨肿瘤为结局进行两样本 MR 分析^[10]。以逆方差加权（inverse-variance weighted, IVW）法为主要分析方法，加权中位数（weighted median estimator, WME）法和 MR-Egger 回归法补充验证^[11]。IVW 法通过加权整合各 SNP 的 Wald 比值得到总的因果效应估计，当不存在水平多效性时，可提供相对稳定和准确的因果效应估计^[12]。进一步采用多变量 MR 分析以保证单变量 MR 分析结果的独立性和稳健性。多变量 MR 分析可同时纳入多个相关暴露，控制其他暴露变量对结局的干扰，识别特定暴露对结局的独立因果关联^[13]，从而有效减弱暴露间的共线性引起的偏倚。

1.2.3 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估 SNP 的异质性， $P<0.05$ 时采用随机效应模型，反之采用固定效应模型^[14]。采用 MR-Egger 回归法检验水平多效性，若

截距项 $P > 0.05$ 且截距值接近 0, 且其因果效应估计值与 IVW 法所得估计值接近, 表明结果受水平多效性影响较小^[15]。采用 MR Steiger 检验验证因果关联的方向, 该方法通过比较 SNP 与暴露、结局的关联强度明确氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的因果方向^[16]。

1.2.4 关键基因筛选

本研究采用 FUMA GWAS (<https://fuma.ctglab.nl>) 的位置映射注释功能, 使用国际千人基因组计划中欧洲人群数据作为参考面板, 对最终纳入的 SNP 进行基因功能注释。设定物理遗传距离为 10 kb, 对独立显著 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$ 和 $r^2 < 0.6$) 进行基因定位。将注释基因导入 Metascape 在线分析平台 (<https://metascape.org>) 进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析和蛋白互作网络分析, 探究氨基酸与原发性恶性骨肿瘤关联的潜在机制。使用 Cytoscape 3.7.2 软件可视化, 以节点大小映射 degree 值, 筛选关键基因。

1.3 统计分析

采用 R 4.1.2 软件统计分析。采用 TwoSampleMR 0.6.8 程序包进行 MR 分析和敏感性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Bonferroni 法校正多重比较, 以 $P < 0.008$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 6 种氨基酸与原发性恶性骨肿瘤两样本 MR 分析结果

基于文献回顾, 通过有向无环图确定 4 个潜在混杂因素, 包括性别^[17-18]、年龄^[18-19]、白细胞计数^[20-21]和 C-反应蛋白^[21-22]。依据工具变量筛选标准, 甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸和亮氨酸分别纳入 37、14、17、28、12 和 14 个 SNP。MR 分析结果显示, 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤存在正向因果关联 ($P < 0.05$), 丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸、亮氨酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。MR-Egger 回归法、WME 法结果与 IVM 法一致。见表 2。多变量 MR 分析结果显示, 控制丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸和亮氨酸的共线性影响后, 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤的正向因果关联有统计学意义 ($OR=1.512$, $95\%CI: 1.125\sim2.031$, $P=0.006$), 表明甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤的因果效应具有独立性与稳健性。

2.2 敏感性分析结果

Cochran Q 检验结果显示, 6 种氨基酸的 SNP 间

不存在异质性 (均 $P > 0.05$); MR-Egger 回归截距均接近 0 且 $P > 0.05$, 表明结果受水平多效性的影响较小。MR Steiger 检验结果均为 “TRUE”, 表明氨基酸与原发性恶性骨肿瘤存在正向因果关联, 排除反向因果关联的可能。见表 2。

2.3 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤因果关联的机制

共鉴定出 87 个与甘氨酸代谢、原发性恶性骨肿瘤相关的基因。KEGG 通路富集分析结果显示, 4 个基因在 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子 (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路上富集 ($P=0.009$)。构建包含 27 个节点和 44 条边的蛋白互作网络, 其中丝氨酸羟甲基转移酶 2 (SHMT2) 是网络中连接度最高的关键基因 (degree=10)。

3 讨 论

本研究采用 MR 分析探讨了甘氨酸、丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸、亮氨酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联, 结果表明, 甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤风险间存在正向因果关联, 且具有独立性与稳健性, 但未见其他 5 种氨基酸与原发性恶性骨肿瘤风险的统计学关联。KEGG 通路富集分析和蛋白互作网络表明, 与甘氨酸代谢、原发性恶性骨肿瘤高度相关的基因富集于 JAK-STAT 信号通路, SHMT2 是网络核心枢纽基因。

较高的甘氨酸水平可增加原发性恶性骨肿瘤风险。甘氨酸作为一碳代谢的关键底物, 在肿瘤细胞的核苷酸合成中发挥重要作用, 能够满足其快速增殖的代谢需求。甘氨酸转运体 SNAT5 在肿瘤微环境中过表达可促进甘氨酸摄取, 进而激活促增殖信号通路, 驱动骨肿瘤细胞的代谢重编程^[23]。体内甘氨酸水平升高可将局部微环境维持在促增殖浓度范围, 从而持续驱动肿瘤的恶性进展^[24]。该结果为骨肿瘤的代谢调控机制提供了新视角, 提示靶向甘氨酸代谢可能成为预防和治疗原发性恶性骨肿瘤的策略。丝氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸、亮氨酸与原发性恶性骨肿瘤的因果关联无统计学意义, 可能因为这 5 种氨基酸主要参与机体的基础能量代谢和生物合成等基本生理过程, 其循环水平的变化通常反映肿瘤进展所引发的代谢重构或机体代偿机制^[5, 7], 可能主要作为肿瘤发生后的下游标志物, 而非启动恶性转化的上游驱动因素。

甘氨酸与原发性恶性骨肿瘤高度相关的基因富集于 JAK-STAT 信号通路, SHMT2 为网络枢纽基因,

表 2 6种氨基酸与原发性恶性骨肿瘤的 MR 分析和敏感性分析结果

Table 2 Results of MR analysis and sensitivity analysis of six amino acids and primary malignant bone tumor

暴露	SNP数量	MR 分析结果			敏感性分析结果		
		方法	OR值 (95%CI)	P值	Cochran Q 检验P值	MR-Egger 回归截距P值	MR Steiger 检验
甘氨酸	37	IVW	1.719 (1.083~2.728)	0.022	0.503	0.306	TRUE
		MR-Egger	2.003 (1.162~3.453)	0.017			
		WME	1.866 (1.132~3.076)	0.014			
丝氨酸	14	IVW	6.016 (0.006~6.411)	0.614	0.696	0.302	TRUE
		MR-Egger	3.075 (0.026~3.643)	0.259			
		WME	1.237 (0.076~2.014)	0.841			
精氨酸	17	IVW	1.604 (0.757~3.396)	0.217	0.342	0.717	TRUE
		MR-Egger	1.114 (0.139~8.930)	0.920			
		WME	1.234 (0.410~3.712)	0.708			
谷氨酰胺	28	IVW	0.609 (0.241~1.537)	0.293	0.828	0.875	TRUE
		MR-Egger	0.658 (0.174~2.492)	0.543			
		WME	0.673 (0.206~2.202)	0.513			
蛋氨酸	12	IVW	1.301 (0.430~3.936)	0.641	0.277	0.657	TRUE
		MR-Egger	2.239 (0.168~29.862)	0.556			
		WME	1.083 (0.275~4.258)	0.909			
亮氨酸	14	IVW	1.151 (0.153~8.677)	0.892	0.886	0.147	TRUE
		MR-Egger	0.043 (0.001~4.376)	0.207			
		WME	0.802 (0.050~12.906)	0.876			

提示甘氨酸可能通过 SHMT2-JAK-STAT 通路影响原发性恶性骨肿瘤的发生发展。既往研究发现, JAK-STAT 信号通路在多种恶性肿瘤中存在异常激活, 可调控细胞增殖、凋亡和免疫逃逸等关键生物学过程, 其中 STAT3 和 STAT5 的持续激活与肿瘤的发生发展密切相关^[25]。在骨肉瘤组织中, STAT3 磷酸化水平增高, 阻断 JAK-STAT 信号通路, 可有效抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[26]。在尤文肉瘤的研究中发现 JAK-STAT 信号通路的异常激活可通过驱动细胞增殖等过程促进肿瘤的进展^[27]。此外, 有研究表明, 甘氨酸合成关键酶 SHMT2 可以催化丝氨酸转化为甘氨酸, 通过调控 JAK-STAT 信号通路促进癌细胞生长^[28], 与本研究蛋白互作网络分析结果一致。因此, 较高的甘氨酸水平可能通过 SHMT2-JAK-STAT 通路促进原发性恶性骨肿瘤的发生发展。

本研究的局限性在于 GWAS 数据库未收录不同种类原发性恶性骨肿瘤的数据, 无法深入分析甘氨酸与不同类型原发性恶性骨肿瘤的特异性关联; 为控制人群异质性, 本研究仅纳入欧洲人群样本, 其结论的普适性和外推性尚需验证; 虽然本研究通过生物信息学方法初步揭示了甘氨酸影响原发性恶性骨肿瘤发生的潜在机制, 但仍需后续实验研究证实。

参考文献

- CHOI J H, RO J Y. The 2020 WHO classification of tumors of bone: an updated review [J]. Adv Anat Pathol, 2021, 28 (3): 119-138.
- XU Y, SHI F Q, ZHANG Y T, et al. Twenty-year outcome of prevalence, incidence, mortality and survival rate in patients with malignant bone tumors [J]. Int J Cancer, 2024, 154 (2): 226-240.
- HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12 (1): 31-46.
- WANG D W, WU L W, CAO Y, et al. A novel mechanism of mTORC1-mediated serine/glycine metabolism in osteosarcoma development [J]. Cell Signal, 2017, 29: 107-114.
- JIMÉNEZ J A, LAWLOR E R, LYSSIOTIS C A. Amino acid metabolism in primary bone sarcomas [J/OL]. Front Oncol, 2022, 12 [2025-11-17] .https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1001318.
- ZHANG X D, ZHAO Z G, WANG X P, et al. Deprivation of methionine inhibits osteosarcoma growth and metastasis via Clorf112-mediated regulation of mitochondrial functions [J/OL]. Cell Death Dis, 2024, 15 (5) [2025-11-17] .https://doi.org/10.1038/s41419-024-06727-1.
- MARTIN S B, REICHE W S, FIFELSKI N A, et al. Leucine and branched-chain amino acid metabolism contribute to the growth of bone sarcomas by regulating AMPK and mTORC1 signaling [J]. Biochem J, 2020, 477 (9): 1579-1599.
- LIEU E L, NGUYEN T, RHYNE S, et al. Amino acids in cancer [J]. Exp Mol Med, 2020, 52 (1): 15-30.
- LIU X H, REN B, REN J, et al. The significant role of amino acid

- metabolic reprogramming in cancer [J/OL]. Cell Commun Signal, 2024, 22 (1) [2025-11-17]. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01760-1>.
- [10] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. JAMA, 2021, 326 (16): 1614–1621.
- [11] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods [J]. Stat Med, 2016, 35 (11): 1880–1906.
- [12] 梁伟, 贡欣, 张晓晓, 等. 子宫内膜癌与乳腺癌的双向孟德尔随机化研究 [J]. 预防医学, 2024, 36 (4): 350–354.
LIANG W, GONG X, ZHANG X X, et al. A bidirectional Mendelian randomization study of endometrial cancer and breast cancer [J]. China Prev Med J, 2024, 36 (4): 350–354. (in Chinese)
- [13] SANDERSON E. Multivariable Mendelian randomization and mediation [J/OL]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11 (2) [2025-11-17]. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038984>.
- [14] BOWDEN J, HOLMES MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. Res Synth Methods, 2019, 10 (4): 486–496.
- [15] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32 (5): 377–389.
- [16] BOEHM F J, ZHOU X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: a review [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 2338–2351.
- [17] LAMONT L S, MCCULLOUGH A J, KALHAN S C. Gender differences in the regulation of amino acid metabolism [J]. J Appl Physiol, 2003, 95 (3): 1259–1265.
- [18] BIERMANN J S, HIRBE A, AGULNIK M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): bone cancer (Version 1, 2024) [EB/OL]. [2025-11-17]. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
- [19] LI C W D, HERPICH C, HAß U, et al. Essential amino acids and branched-chain amino acids are associated with skeletal muscle and inflammatory parameters in older age [J/OL]. Biogerontology, 2025, 26 (2) [2025-11-17]. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10206-1>.
- [20] YANG L M, CHU Z L, LIU M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy [J/OL]. J Hematol Oncol, 2023, 16 (1) [2025-11-17]. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01453-1>.
- [21] LI Y Y, LIU X X, ZHANG J, et al. Prognostic role of elevated preoperative systemic inflammatory markers in localized soft tissue sarcoma [J]. Cancer Biomark, 2016, 16 (3): 333–342.
- [22] ZHOU H H, TANG Y L, XU T H, et al. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases [J/OL]. Front Immunol, 2024, 15 [2025-11-17]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425168>.
- [23] TAURINO G, CHIU M, BIANCHI M G, et al. The SLC38A5/SNAT5 amino acid transporter: from pathophysiology to pro-cancer roles in the tumor microenvironment [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 325 (2): 550–562.
- [24] GORSKA-PONIKOWSKA M, PERRICONE U, KUBAN-JANKOWSKA A, et al. 2-methoxyestradiol impacts on amino acids-mediated metabolic reprogramming in osteosarcoma cells by its interaction with NMDA receptor [J]. J Cell Physiol, 2017, 232 (11): 3030–3049.
- [25] RAH B, RATHER R A, BHAT G R, et al. JAK/STAT signaling: molecular targets, therapeutic opportunities, and limitations of targeted inhibitions in solid malignancies [J/OL]. Front Pharmacol, 2022, 13 [2025-11-17]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.821344>.
- [26] WEI D Q, LI C, YE J W, et al. Extracellular collagen mediates osteosarcoma progression through an integrin $\alpha 2\beta 1$ /JAK/STAT3 signaling pathway [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12067–12075.
- [27] KANG H G, JENABI J M, LIU X F, et al. Inhibition of the insulin-like growth factor I receptor by epigallocatechin gallate blocks proliferation and induces the death of Ewing tumor cells [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9 (5): 1396–1407.
- [28] ZHU S Q, LIU Y, CHEN H, et al. Mechanism and therapeutic progress of one-carbon metabolic key enzyme: serine hydroxymethyltransferase 2 in cancer [J/OL]. Clin Med Insights Oncol, 2025, 19 [2025-11-17]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.821344>.

收稿日期: 2025-08-12 修回日期: 2025-11-17 本文编辑: 徐亚慧