

喉鳞癌组织中 miR-1225-5p 和 CDC14B 蛋白水平表达与临床病理特征及预后的关系

闫娟, 安丽, 张杰, 拓明祥 (延安市人民医院, 陕西延安 716000)

摘要: 目的 探究喉鳞癌组织中 miR-1225-5p 基因和细胞分裂周期蛋白 14B (CDC14B) 蛋白表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2012 年 1 月~2015 年 6 月在延安市人民医院行手术切除的 67 例喉鳞癌患者癌组织及其对应癌旁正常组织进行实验。采用 qRT-PCR 法检测癌组织及癌旁正常组织中 miR-1225-5p mRNA 表达; 采用 SP 免疫组化染色法检测癌组织及癌旁正常组织中 CDC14B 蛋白表达; 探究 miR-1225-5p 及 CDC14B 与临床病理特征及预后的关系。结果 喉鳞癌组织中 miR-1225-5p mRNA 表达水平显著低于癌旁正常组织 (1.7 ± 0.5 vs 5.9 ± 1.6), 差异具有统计学意义 ($t=20.508$, $P<0.001$); CDC14B 蛋白阳性表达率显著高于癌旁正常组织 (76.1% vs 37.3%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=20.550$, $P<0.001$)。miR-1225-5p mRNA 不同表达在喉鳞癌患者分化程度 ($\chi^2=3.824$, $P=0.000$)、T 分期 ($\chi^2=1.859$, $P=0.034$)、TNM 分期 ($\chi^2=3.597$, $P=0.000$) 及是否淋巴结转移 ($\chi^2=2.191$, $P=0.016$) 之间的差异均具有统计学意义。CDC14B 蛋白不同表达在喉鳞癌患者肿瘤直径 ($\chi^2=5.060$, $P=0.025$)、分化程度 ($\chi^2=6.125$, $P=0.013$)、T 分期 ($\chi^2=10.129$, $P=0.001$)、TNM 分期 ($\chi^2=8.114$, $P=0.014$) 及是否淋巴结转移 ($\chi^2=4.273$, $P=0.038$) 之间的差异均具有统计学意义。miR-1225-5p 低表达、CDC14B 阳性患者术后 5 年总生存率低于 miR-1225-5p 高表达、CDC14B 阴性患者 (Log-rank $P=0.046$, 0.023)。结论 喉鳞癌组织中 miR-1225-5p 低表达、CDC14B 阳性表达与喉鳞癌恶性程度及预后密切相关, 可作为喉鳞癌潜在的肿瘤标志物及治疗靶点。

关键词: 喉鳞癌; miR-1225-5p; 细胞分裂周期蛋白 14B

中图分类号: R739.65; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-114-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.028

Relationship between miR-1225-5P and CDC14B Expression Levels and Clinicopathological Features and Prognosis in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

YAN Juan, AN Li, ZHANG Jie, TUO Ming-xiang (Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between miR-1225-5p gene and CDC14B protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma, clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 67 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical resection in Yan'an People's Hospital from January 2012 to June 2015 were selected for the experiment. The expression of miR-1225-5p mRNA in cancer tissues and adjacent normal tissues was detected by qRT-PCR. SP immunohistochemical staining was used to detect CDC14B protein expression in cancer tissues and adjacent normal tissues, and explore the relationship between miR-1225-5P and CDC14B and the clinicopathological features and prognosis of the patients. **Results** The expression level of miR-1225-5p mRNA in laryngeal squamous cell carcinoma tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues (1.7 ± 0.5 vs 5.9 ± 1.6), with statistically significant difference ($t=20.508$, $P<0.001$). The positive expression rate of CDC14B protein was significantly higher than that of adjacent normal tissues (76.1% vs 37.3%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=20.550$, $P<0.001$). The differences of miR-1225-5p mRNA expression in differentiation degree ($\chi^2=3.824$, $P=0.000$), T stage ($\chi^2=1.859$, $P=0.034$), TNM stage ($\chi^2=3.597$, $P=0.000$) and lymph node metastasis ($\chi^2=2.191$, $P=0.016$) were statistically significant. The differences of CDC14B expression in tumor diameter ($\chi^2=5.060$, $P=0.025$), differentiation degree ($\chi^2=6.125$, $P=0.013$), T stage ($\chi^2=10.129$, $P=0.001$), TNM stage ($\chi^2=8.114$, $P=0.014$) and lymph node metastasis ($\chi^2=4.273$, $P=0.038$) were statistically significant. The 5-year postoperative overall survival rate of patients with low miR-1225-5p expression and positive CDC14B expression was lower than that of patients with high miR-1225-5p expression and negative CDC14B expression (log-rank P value was 0.046, 0.023). **Conclusion** The low expression of miR-1225-5p and the positive expression of CDC14B in laryngeal squamous cell carcinoma were closely related to the degree of malignancy and prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma, which can be used as potential tumor markers and therapeutic targets for laryngeal squamous cell carcinoma.

作者简介: 闫娟 (1987-), 女, 汉, 硕士, 主治医师, 耳鼻咽喉头颈外科。E-mail: fhfh255457gye@163.com。

通讯作者: 安丽 (1986-), 女, 汉, 学士, 主治医师, 耳鼻咽喉头颈外科。

Keywords: laryngeal squamous carcinoma; miR-1225-5p; cell division cycle 14B

喉癌是最常见的头颈部恶性肿瘤,以鳞状细胞癌最为常见,手术是其主要治疗方式,然而晚期患者预后较差,放化疗耐药及术后局部高复发率是晚期患者死亡的主要原因^[1]。因此,基于分子水平研究喉癌的发展具有积极意义。miRNA是由19~24个核苷酸组成的短链非编码RNA,近年研究证实^[2-3],miRNAs能够调控人类基因组中约60%的基因,在人类多种恶性肿瘤中表达异常,可通过调节肿瘤细胞生物学行为参与肿瘤的发生发展进程,作为致癌基因或抑癌基因发挥作用。miR-1225-5p作为肿瘤抑制因子,最先于胃癌研究中被报道表达下调,与胃癌侵袭性表型及不良预后密切相关^[4]。胶质母细胞瘤中miR-1225-5p异常过表达可抑制细胞的增殖、侵袭及迁移,在癌组织中低表达与肿瘤恶性程度显著相关^[5]。细胞分裂周期蛋白14B(cell division cycle 14B, CDC14B)是细胞周期重要调节因子,能够抑制癌基因的异常表达,防止细胞恶性病变^[6]。据研究报道,乳腺癌、肝癌、卵巢癌等^[7-8]肿瘤中均见CDC14B低表达,与肿瘤分化程度及病理分期相关。然而目前有关miR-1225-5p和CDC14B在喉癌中的表达作用尚不明确。因此,本研究对miR-1225-5p基因和CDC14B蛋白在喉鳞癌组织中的表达及临床意义进行探究,现总结如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月~2015年6月在我院行手术切除的67例喉鳞癌患者癌组织及其配对的癌旁正常组织进行实验。入组患者均为原发病例,术前未接受任何放化疗治疗,临床病理资料完整;排除并发其他部位恶性肿瘤或存在严重脏器功能障碍及精神、认知功能障碍等病例。所有组织标本于液氮中低温保存,制成石蜡标本,用于后续研究。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情同意。

收集入组67例喉鳞癌患者病例资料,包括:年龄40~79岁,平均年龄 57.3 ± 7.2 岁,男性56例,女性11例;分化程度:高分化41例,中低分化26例;颈部淋巴结转移36例;T分期:T1~T2的40例,T3~T4的27例;TNM分期:I~II期38例,III~IV期29例;喉癌发生部位:声门型43例,声门上型19例,声门下型5例;既往有吸烟/饮酒史46例;肿瘤直径:<2cm的35例,2~4cm的19例,>4cm的13例。术后对入组患者进行为期5年随访,以死亡或随访终止为研究终点,观察术后总生存情况。

1.2 试剂和仪器 Trizol试剂购自美国Invitrogen

公司;实时荧光定量PCR仪购自瑞士Roche公司;紫外分光光度计购自上海精科分析仪器厂;逆转录试剂盒购自TAKARA公司;CDC14B抗体购自美国Abcam公司。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR法检测miR-1225-5p mRNA相对表达:取组织样本研磨匀浆处理,采用Trizol法提取总RNA,并检测其浓度及纯度,后按照逆转录试剂盒说明书逆转录合成cDNA,并以此为模板配置20 μ mol/L PCR反应体系,应用荧光定量PCR仪进行扩增反应,以GAPDH为内参。引物序列由Invitrogen设计合成,miR-1225-5p上游:5'-ACAGTGCGGTCTACGCATGCGTTCGGTAGACAGTCGTAG-3',下游:5'-GCGACAGCTGCTTACGTAGGATGCGCGCATAGCTTGACAG-3';GAPDH上游:5'-GCATGTGATCGATGACAGTTATCAG-3',下游:5'-GTCCTGATGATGCGTAGCATGATAGC-3'。反应条件:95 $^{\circ}$ C 10 min预变性,95 $^{\circ}$ C变性10 s,60 $^{\circ}$ C退火20 s,72 $^{\circ}$ C延伸10 s,循环40次,实验重复3次取平均值。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析miR-1225-5p mRNA相对表达。

1.3.2 SP免疫组化染色法检测CDC14B蛋白表达:取组织样本切片、脱蜡、水化,PBS清洗,3g/dl H₂O₂阻断内源性过氧化物酶,枸橼酸盐缓冲液高压修复抗原;滴加正常山羊血清室温封闭20 min,加入一抗,4 $^{\circ}$ C过夜;次日,加入生物素化二抗(IgG),37 $^{\circ}$ C孵育20 min,PBS清洗,加入辣根过氧化物酶标记链霉卵白素孵育20 min;DAB染色,苏木素复染,脱水、透明,封片。鼠抗人PTEN单抗、OTUD3抗体购自Abcam公司,SP试剂盒、DAB显色液购自福州迈新生物技术开发公司,PBS代替一抗作阴性对照。

结果判读:CDC14B阳性判定为细胞浆内呈现棕黄色颗粒。根据阳性细胞数及染色强度进行半定量评分,于高倍镜下随机选取5个视野进行阳性细胞计数,评分标准:染色程度:无染色(0分),轻度染色(1分),中度染色(2分),强染色(3分);阳性细胞数计数:阴性(0分), $\leq 10\%$ (1分),11%~50%(2分),51%~75%(3分), $> 75\%$ (4分)。两积分和为0~2分记为阴性表达, > 2 分记为阳性表达。

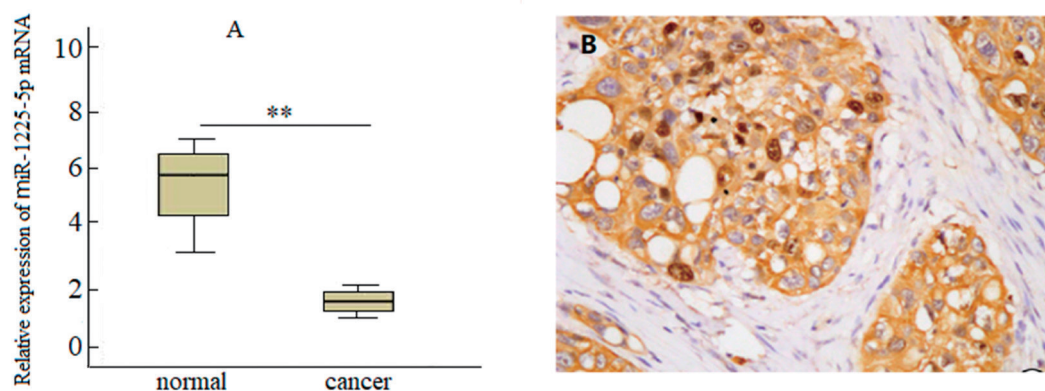
1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0进行数据分析处理,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。癌组织及癌旁正常组织中miR-1225-5p及CDC14B表达比较采用配对样本 t 检验和 χ^2 检验;两者表达与临床病理特征的关系

系分析采用 t 检验和 χ^2 检验; K-M 法分析两者表达与预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 喉鳞癌组织及癌旁正常组织中 miR-1225-5p 及 CDC14B 相对表达比较 喉鳞癌组织中 miR-1225-5p mRNA 相对表达水平显著低于癌旁正常组织

(1.7 ± 0.5 vs 5.9 ± 1.6), 差异有统计学意义 ($t=20.508$, $P < 0.001$)。见图 1A。CDC14B 蛋白阳性主要定位于细胞浆呈棕黄色, 代表性图见图 1B。喉鳞癌组织中 CDC14B 蛋白阳性率 (76.1% vs 37.3%) 高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义 ($\chi^2=20.550$, $P < 0.001$)。



A: 喉鳞癌组织及癌旁正常组织中 miR-1225-5p mRNA 表达 (** $P < 0.01$); B: 喉鳞癌组织中 CDC14B 蛋白阳性表达 ($\times 400$)

图 1 miR-1225-5p 及 CDC14B 在喉鳞癌组织中的表达

2.2 miR-1225-5p 及 CDC14B 表达与喉鳞癌临床病理特征的关系 见表 1。根据免疫组化结果将入组患者分为 CDC14B 阳性组 ($n=51$) 和阴性组 ($n=16$), 经分析 miR-1225-5p 及 CDC14B 表达与临床病理特征的关系, 结果显示: miR-1225-5p mRNA 不同表达在喉鳞癌患者分化程度 ($\chi^2=3.824$, $P=0.000$)、T 分期 ($\chi^2=1.859$, $P=0.034$)、TNM 分期 ($\chi^2=3.597$,

$P=0.000$) 及是否淋巴结转移 ($\chi^2=2.191$, $P=0.016$) 之间的差异具有统计学意义。CDC14B 蛋白不同表达在喉鳞癌患者肿瘤直径 ($\chi^2=5.060$, $P=0.025$)、分化程度 ($\chi^2=6.125$, $P=0.013$)、T 分期 ($\chi^2=10.129$, $P=0.001$)、TNM 分期 ($\chi^2=8.114$, $P=0.014$) 及是否淋巴结转移 ($\chi^2=4.273$, $P=0.038$) 之间的差异具有统计学意义。

表 1 miR-1225-5p 及 CDC14B 表达与临床病理特征的关系

临床特征		n=67	miR-1225-5p mRNA			CDC14B (n=51)		
			$\bar{x} \pm s$	t	P	positiv(%)	χ^2	P
年龄 (岁)	≥ 60	36	1.6 ± 0.7	1.325	0.095	27 (75.0)	0.054	0.817
	< 60	31	1.8 ± 0.5			24 (77.4)		
性别	男	56	1.7 ± 0.9	0.352	0.363	44 (78.6)	1.128	0.288
	女	11	1.8 ± 0.6			7 (63.6)		
吸烟 / 饮酒史	有	46	1.8 ± 1.0	1.208	0.116	37 (80.4)	1.504	0.220
	无	21	1.5 ± 0.8			14 (66.7)		
肿瘤部位	声门型	43	1.8 ± 1.1	0.841	0.202	35 (81.4)	1.838	0.175
	声门上 / 下型	24	1.6 ± 0.5			16 (66.7)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 4	54	1.8 ± 1.5	1.427	0.079	38 (70.4)	5.060	0.025
	> 4	13	1.2 ± 0.3			13 (100.0)		
分化程度	高分化	41	2.0 ± 0.6	3.824	0.000	27 (65.9)	6.125	0.013
	中低分化	26	1.3 ± 0.9			24 (92.3)		
TNM 分期	I ~ II	38	1.9 ± 0.7	3.597	0.000	24 (63.2)	8.114	0.004
	III ~ IV	29	1.4 ± 0.3			27 (93.1)		
T 分期	T1~T2	40	1.8 ± 0.8	1.859	0.034	25 (62.5)	10.129	0.001
	T3~T4	27	1.5 ± 0.3			26 (96.3)		
淋巴结转移	是	36	1.6 ± 0.4	2.191	0.016	31 (86.1)	4.273	0.038
	否	31	1.9 ± 0.7			20 (64.5)		

2.3 miR-1225-5p 及 CDC14B 与喉鳞癌患者预后的关系 见图2。根据入组患者 miR-1225-5p mRNA 表达平均数分为 miR-1225-5p 高表达组 (n=18) 和低表达组 (n=49)。至末次随访结束, 所有患者均获得完整随访资料, 随访时间为 4 ~ 60 个月, 失访 6 例, 死亡 20 例 (miR-1225-5p 低表达组死

亡 18 例, CDC14B 阳性组 19 例)。K-M 法绘制生存曲线分析预后总生存率, 结果显示: miR-1225-5p 低表达组术后 5 年总生存率明显低于高表达组, 差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.046$); CDC14B 阳性表达组术后 5 年总生存率明显低于阴性表达组, 差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.023$)。

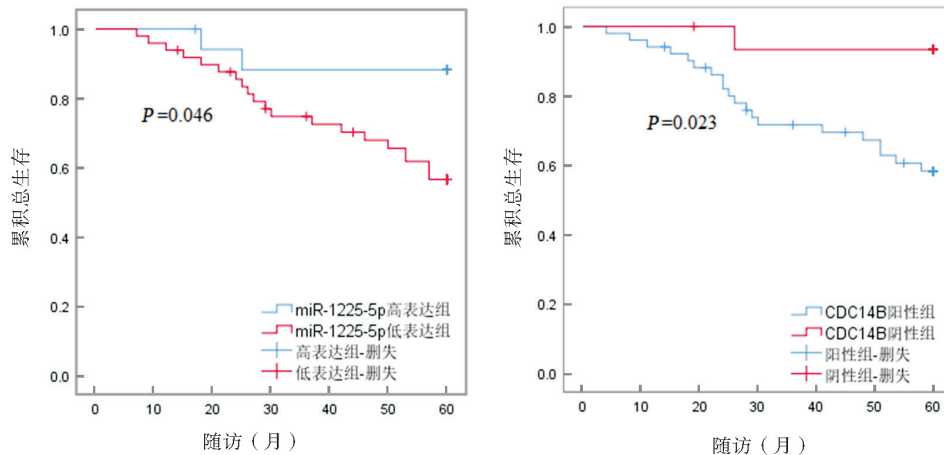


图2 miR-1225-5p 及 CDC14B 表达与喉鳞癌患者预后的关系

3 讨论

近年在对肿瘤分子机制的研究中发现, miRNA 参与基因表达的调控, 与人类多种肿瘤的发生发展密切相关^[9]。研究表明^[10], miRNAs 作为致癌或抑癌基因在人类多种肿瘤发病机制中发挥肿瘤抑制因子、癌基因或肿瘤干细胞调节因子等重要作用。且在 miRNA 表达差异的研究中, 有文献综述了近几年国内外研究癌症相关的 miRNA 标记物, 发现癌症的发生发展过程伴随着众多 miRNAs 的异常表达, 不同类型恶性肿瘤发生发展的不同阶段常伴随着某些特异性 miRNA 分子表达的增高或降低^[11-12]。由此可见, miRNAs 参与癌症发展的各个阶段, 通过对 miRNAs 进行探究分析, 可为喉癌临床诊治提供帮助。

miR-1225-5p 是近年新发现的一个 miRNA, 研究发现在胃癌及胶质母细胞瘤中 miR-1225-5p 表达抑制, 其异常过表达可抑制细胞的增殖、侵袭及迁移, 并证实胰岛素受体底物 1 (nIRS1) 可能是 miR-1225-5p 的功能靶点, 其可能通过抑制 IRS1 进而发挥抑制作用^[4-5]。胰腺癌细胞系中 miRNA-1225-5p 通过靶向 JAK1 抑制胰腺癌细胞凋亡^[13]。miRNA-1225-5p 通过介导 ROS 生成, 激活 Keap1-Nrf2-HO-1 信号通路, 抑制 TNF-TNF-诱导的小鼠破骨细胞形成^[14]。miR-1225-5p 差异表达是星形细胞瘤临床诊断及预测预后的良好标记物^[15]。提示 miR-1225-5p 可作为新的肿瘤治疗靶标及预后标志物。本研究探究发现喉鳞癌组织中 miR-1225-5p 表达下降, 进一步分析发现其与恶性病理及预后关系密切,

表明 miR-1225-5p 参与喉鳞癌发生发展进程。

CDC14B 是一种高度保守的双特异性磷酸酶, 在肿瘤的研究中发现^[16], CDC14B 作为重要细胞周期调节因子, 能够帮助 DNA 修复损伤, 保证基因遗传稳定性, 也可抑制癌基因异常表达, 防止细胞恶性病变。CHIESA 等^[17]发现, 在鼠成纤维细胞系 NIH3T3 中 CDC14B 过表达可导致细胞发生恶性转变。WEI 等^[18]研究发现, CDC14B 以和癌基因 H-RasV12 相似的作用方式发挥致癌作用。神经胶质瘤中, CDC14B 通过调控 SKP2/p21/p27 信号通路抑制癌细胞的增殖和分化^[19]。肾透明细胞癌组织中 CDC14B mRNA 表达水平明显降低, 其低表达患者肿瘤分期和复发风险更高^[20]。恶性程度越高、侵袭性越强的不同类型甲状腺髓样癌组织中 CDC14B 表达水平越低^[21]。乳腺癌组织中 CDC14B 表达水平均较正常组织明显降低, 其低表达患者肿瘤恶性程度越高, 预后越差^[7]。大量研究已证实^[16,18], CDC14B 涉及肿瘤发生发展的多个方面, 具有多种生物学功能, 既充当致癌基因, 又可充当抑癌基因。而本研究检测发现, 喉鳞癌组织中 CDC14B 蛋白随着喉鳞癌恶性发展明显增加, 提示其在喉鳞癌中可能充当致癌因子。本研究结果提示 miR-1225-5p 和 CDC14B 与喉鳞癌恶性发展进程及预后关系密切, 为喉鳞癌的研究提供了新的思路和目标, 但将其作为理想的预后分子标志物仍需纳入更多临床数据进行探讨。此外, 目前有关 miR-1225-5p 和 CDC14B 在喉鳞癌中的研究报道较少, 而本研究仅基于临床

病理初步探究了两者在喉鳞癌中的表达及作用,其具体调控的作用机制及两者间的相互作用还尚未知,后期还需通过设计体外实验于分子细胞生物学角度对两者参与调控喉鳞癌发生发展的内在分子作用机制进行深入探讨,以期为喉鳞癌临床治疗提供新的可靠靶点。

综上所述,喉鳞癌组织中 miR-1225-5p 低表达, CDC14B 阳性表达,与临床病理及预后关系密切,进一步探究其与喉鳞癌发生发展的分子作用机制,可为喉鳞癌提供新的治疗靶点。

参考文献:

- [1] 乐慧君,陈思宇,李芸,等.喉癌诊疗策略及进展[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(11):1017-1021.
LE Huijun, CHEN Siyu, LI Yun, et al. The progress on diagnosis and treatment of larynx cancer [J]. Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery (China), 2019, 33(11):1017-1021.
- [2] 张振,李芬.ceRNA与肿瘤[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):128-130.
ZHANG Zhen, LI Fen.ceRNA and tumor [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):128-130.
- [3] WANG Xin, ZHANG Yi, ZHI Xiuyi. Correlation between microRNA expression, clinicopathological characteristics, and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective study[J]. Thoracic Cancer, 2017, 8(5):511-516.
- [4] ZHENG Haiyin, ZHANG Fuxing, LIN Xinjian, et al. MicroRNA-1225-5p inhibits proliferation and metastasis of gastric carcinoma through repressing insulin receptor substrate-1 and activation of β -catenin signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(4):4647-4663.
- [5] LI Dongyuan, CHI Guonan, CHEN Zhuo, et al. MicroRNA-1225-5p behaves as a tumor suppressor in human glioblastoma via targeting of IRS1[J]. OncoTargets and Therapy, 2018, 2018(11): 6339-6350.
- [6] 刘儒,谢基明,孟峻.细胞分裂周期蛋白14生物学功能的研究进展[J].吉林大学学报(医学版), 2019, 45(4):960-964.
LIU Ru, XIE Jiming, MENG Jun. Research progress in biological functions of cell division cycle protein 14 [J]. Journal of Jilin University (Medical Edition), 2019, 45(4):960-964.
- [7] 吴媚,黄羽,侯佳音,等.CDC14b在乳腺癌组织中的表达水平和临床预后价值研究[J].广西医科大学学报,2020,37(6):1119-1125.
WU Mei, HUANG Yu, HOU Jiayin, et al. Study on the expression level and clinical prognostic value of CDC14b in breast cancer tissues and its clinical [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2020, 37(6):1119-1125.
- [8] 李瑞林,孟峻.细胞分裂周期蛋白14B在肿瘤中的研究进展[J].临床检验杂志,2018,36(8):632-633.
LI Ruilin, MENG Jun. Progress of cell division cyclin 14B in tumor [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2016, 36(8):632-633.
- [9] HEIM S, MITELMAN F. Cancer cytogenetics: chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells[M]. 4th Ed. Hoboken: Wiley & Blackw, 2015: 351-357.
- [10] TAHIRI A, AURE M R, KRISTENSEN V N. MicroRNA networks in breast cancer cells [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1711: 55-81.
- [11] SAHABI K, SELVARAJAH G T, ABDULLAH R, et al. Comparative aspects of microRNA expression in canine and human cancers[J]. Journal of Veterinary Science, 2018, 19(2):162-171.
- [12] 李洪,唐浏,郑淋,等.结肠癌组织中 microRNA-126 表达及临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(4):60-63.
LI Hong, TANG Liu, ZHENG Lin, et al. Expression of microRNA-126 in colon cancer and its clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(4):60-63.
- [13] ZHONG Ruolei, LI Sheng, FANG Kaifeng, et al. microRNA-1225 inhibit apoptosis of pancreatic cancer cells via targeting JAK1[J]. Cell Cycle, 2019, 18(9):990-1000.
- [14] REZIWAN K, SUN Dalei, ZHANG Bo, et al. MicroRNA-1225 activates Keap1-Nrf2-HO-1 signalling to inhibit TNF α -induced osteoclastogenesis by mediating ROS generation[J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(4):256-265.
- [15] RIVERA-DÍAZ M, MIRANDA-ROMAN M A, SOTO D, et al. MicroRNA-27a distinguishes glioblastoma multiforme from diffuse and anaplastic astrocytomas and has prognostic value[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(1):201-218.
- [16] LIN Han, HA Kyungsoo, LU Guojun, et al. Cdc14A and Cdc14B redundantly regulate DNA double-strand break repair[J]. Molecular & Cellular Biology, 2015, 35(21):3657-3668.
- [17] CHIESA M, GUILLAMOT M, JOSE BUENO M, et al. The Cdc14B phosphatase displays oncogenic activity mediated by the Ras-Mek signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2011, 10(10):1607-1617.
- [18] WEI Zubo, ZHANG Pumin. A phosphatase turns aggressive: the oncogenicity of Cdc14B[J]. Cell Cycle, 2011, 10(15):2414.
- [19] CHEN Nanpeng, UDDIN B, HARDT R, et al. Human phosphatase CDC14A regulates actin organization through dephosphorylation of epithelial protein lost in neoplasm[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(20):5201-5206.
- [20] KIM Y, CHOI J W, LEE J H, et al. Loss of CD-C14B Expression in clear cell renal cell carcinoma: meta-analysis of microarray data sets[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(4):551-558.
- [21] OCZKO-WOJCIECHOWSKA M, SWIERNIAK M, KRAJEWSKA J, et al. Differences in the transcriptome of medullary thyroid cancer regarding the status and type of RET gene mutations[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42074.