

上皮性卵巢癌组织 CDCA7 表达水平及其与患者预后的相关性研究

李 苗, 龚 珊, 金海红, 付静静, 韩 坤 (秦皇岛市第一医院妇科, 河北秦皇岛 066000)

摘要: **目的** 探讨上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 组织细胞分裂周期相关蛋白 (cell division cycle associated protein 7, CDCA7) 表达水平及其与患者预后的相关性。**方法** 收集 2010 年 10 月~2020 年 10 月河北省秦皇岛市第一医院收治的 90 例 EOC 患者癌组织标本和 50 例癌旁组织标本, 采用免疫组织化学法检测癌组织、癌旁组织标本 CDCA7 阳性表达情况; 采用实时荧光定量 (qRT-PCR) 法检测癌组织、癌旁组织标本 CDCA7 mRNA 相对表达量。比较 EOC 癌组织标本中 CDCA7 表达情况与临床病理特征的关系; Kaplan-Meier 法分析 EOC 癌组织标本中 CDCA7 表达情况与患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和生存率的相关性以及 COX 风险比例回归分析影响预后的因素。**结果** CDCA7 蛋白在 EOC 癌组织中阳性表达率为 78.33%, 高于癌旁组织的 64.17%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=70.767$, $P=0.000$); CDCA7mRNA 在癌组织中的相对表达量为 6.05 ± 0.32 , 高于癌旁组织 (1.08 ± 0.06), 差异有统计学意义 ($t=108.600$, $P=0.000$); CDCA7 高表达与 EOC 患者病理分期、肿瘤浸润深度、病理分型、淋巴结转移、CA125 水平和 HE4 水平等临床特征有关 ($\chi^2=3.947 \sim 8.420$, 均 $P < 0.05$); Kaplan-Meier 法生存分析, CDCA7 低表达 EOC 患者 PFS 生存时间为 98.15 ± 10.72 个月, 高于 CDCA7 高表达患者 (63.25 ± 7.49 个月), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=3.849$, $P=0.049$); CDCA7 低表达患者 12 个月的总生存率为 87.35%, 高于 CDCA7 高表达患者的 45.76%, 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=6.905$, $P=0.012$); COX 比例风险回归, TNM 分期为 III~IV 期、并发淋巴结转移、CDCA7 高表达为影响患者 12 个月 PFS 的独立危险因素 (Wald $\chi^2=4.858, 4.892, 5.025$, $P=0.028, 0.028, 0.026$)。**结论** CDCA7 在 EOC 患者癌组织中阳性表达率高于癌旁组织, CDCA7 高表达是影响患者 12 个月 PFS 的独立危险因素, 可作为 EOC 患者不良预后评估的分子标志物。

关键词: 上皮性卵巢癌; 细胞分裂周期相关蛋白 7

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-118-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.022

Expression Level of CDCA7 in Epithelial Ovarian Cancer Tissues and Its Correlation with Prognosis of Patients

LI Miao, GONG Shan, JIN Hai-hong, FU Jing-jing, HAN Kun

(Department of Gynaecology, the First Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

Abstract: Objective To explore the expression level of cell division cycle associated protein 7 (CDCA7) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues and its correlation with prognosis of patients. **Methods** The cancer tissue samples from 90 EOC patients and para-cancerous tissue samples from 50 EOC patients admitted to the First Hospital of Qinhuangdao City were collected between October 2010 and October 2020. The positive expression of CDCA7 in cancer tissues and para-cancerous tissues was detected by immunohistochemistry. The relative expression level of CDCA7 mRNA in cancer tissues and para-cancerous tissues was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). The relationship between CDCA7 in EOC tissues and clinicopathological characteristics was compared. The correlation between CDCA7 in EOC tissues and progression-free survival (PFS), survival rate was analyzed by Kaplan-Meier. The influencing factors of prognosis were analyzed by COX hazard proportional regression model. **Results** The positive expression rate of CDCA7 protein in EOC tissues was higher than that in para-cancerous tissues (78.33% vs 64.17%), the difference was statistically significant ($\chi^2=70.767$, $P=0.000$). The relative expression level of CDCA7 mRNA in cancer tissues was higher than that in para-cancerous tissues (6.05 ± 0.32 vs 1.08 ± 0.06), the difference was statistically significant ($t=108.600$, $P=0.000$). The high-expression CDCA7 was correlated with pathological staging, tumor invasion depth, pathological classifications, lymph node metastasis, CA125 and HE4 levels ($\chi^2=3.947 \sim 8.420$,

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20221606); 秦皇岛市科学技术研究与发展项目 (202101A066)。

作者简介: 李苗 (1979-), 女, 本科, 副主任护师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: lkdd20220415@163.com。

通讯作者: 龚珊 (1986-), 女, 副主任医师, E-mail: lunazi2233@163.com。

all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that PFS in EOC patients with low-expression CDCA7 was longer than that with high-expression CDCA7 (98.15 ± 10.72 months vs 63.25 ± 7.49 months), the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2=3.849$, $P=0.049$) and 12-month overall survival rate was higher than that with high-expression CDCA7 (87.35% vs 45.76%) and the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2=6.905$, $P=0.012$). COX hazard proportional regression model showed that TNM staging at stage III-IV, lymph node metastasis and high-expression CDCA7 were independent risk factors of 12-month PFS (Wald $\chi^2=4.858$, 4.892 , 5.025 , $P=0.028$, 0.028 , 0.026). **Conclusion** The positive expression rate of CDCA7 in cancer tissues was higher than that in para-cancerous tissues in EOC patients. The high-expression CDCA7 is an independent risk factor of 12-month PFS, which can be applied as a molecular marker to evaluate poor prognosis of EOC patients.

Keywords: epithelial ovarian cancer; cell division cycle associated protein 7

上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 是发生于卵巢表面生发上皮的恶性肿瘤, 通常以双侧浆液性囊腺癌最为常见, 具有起病晚、复发性高的特征^[1-2]。因 EOC 早期症状不典型, 多数患者确诊时已处于中晚期, 整体预后较差, 五年生存率极低^[3]。因此, 选取早期特异性诊断生物标志物对 EOC 进行诊断和评估, 进一步研究 EOC 肿瘤细胞的转移、浸润机制, 是改善患者预后的关键。细胞分裂周期相关蛋白 7 (cell division cycle associated protein 7, CDCA7) 是一种参与 DNA 复制起始过程的蛋白激酶, 在 DNA 复制及损伤应答等细胞周期中发挥重要的调控作用^[4-5]。CDCA7 基因与多种生物学行为有关, 可作为编码致癌转录调节因子 Myc 基因的下游靶基因, 通过与基因组中多种受控基因结合, 达到使正常细胞转化为癌细胞的目的^[6]。既往有研究报道了 CDCA7 在人脑胶质瘤组织中的表达及意义^[7], 但少见 EOC 癌组织、癌旁组织中 CDCA7 表达检测及其与患者预后的相关报道。本研究主要探讨 CDCA7 在 EOC 癌组织、癌旁组织中表达量, 并分析其与患者预后的相关性, 旨在为 EOC 的临床诊治、病情进展及预后评估提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2010 年 10 月 ~ 2020 年 10 月河北省秦皇岛市第一医院收治的 90 例 EOC 患者癌组织标本。纳入标准: ①符合 EOC 诊断标准^[8], 经临床病理检查证实; ②术前未接受放疗、化疗或其他辅助治疗; ③均于本院顺利完成卵巢癌切除术, 术后均参照《2012 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》^[9] 标准进行化疗; ④临床资料完整。排除标准: ①并发严重心、肝、肾等脏器功能不全及其它免疫性相关性疾病; ②并发其他恶性肿瘤; ③并发血液系统疾病; ④并发心理、精神疾病。从纳入的 90 例 EOC 患者中随机选取 50 例癌旁正常组织, 癌旁组织选取癌旁 1cm 组织。本研究经河北省秦皇岛市第一医院伦理委员会通过。

1.2 仪器与试剂 CDCA7 多克隆抗体 (美国 Thermo 公司), 免疫组织化学试剂盒 (上海彩佑实

业有限公司), 枸橼酸修复液 (北京普非生物科技有限公司), Trizol 试剂盒 (上海源叶生物科技有限公司), 逆转录试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司), 荧光定量 PCR 仪 (南京贝登医疗股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集: 记录 EOC 患者年龄、肿瘤直径、肿瘤分化程度、肿瘤部位、有无远处转移、肿瘤病理分期、病灶大小、病理分型、淋巴结转移、CA125 水平、HE4 水平等临床病理资料。患者自确诊之日起开始经门诊复查或电话随访, 治疗后一年内每 3 个月经门诊复查 1 次, 二年内半年复查 1 次, 以后至少每年复查一次, 期间失访 13 例, 失访患者以末次随访为随访结果。随访截止 2020 年 10 月, 共计随访 120 个月, 中位随访时间 61.47 ± 7.83 个月。随访记录患者病灶情况、生存时间及随访时状态 (存活、死亡或其他) 等, 统计 EOC 患者术后随访期间无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存情况, 并进行对比。

1.3.2 CDCA7 表达检测及结果判断: 手术切除的癌组织、癌旁组织标本均经 4g/dl 中性甲醛液固定, 经浸蜡包埋后制成连续切片, 以枸橼酸高压修复后使用 3g/dl H_2O_2 室温孵育, 时间约 15min。孵育后采用磷酸盐缓冲液反复洗涤 3 次后常规脱水, 石蜡包埋、切片, HE 染色后光镜观察。用 PBS 液替代一抗作为阴性对照。综合分析基于肿瘤基因组计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库的 UALCAN 数据库资料, 探讨 CDCA7 在 EOC 癌组织、癌旁组织中的异常表达情况。所有 EOC 癌蜡块标本和癌旁组织蜡块标本均经临床、高年资病理医师确诊。依据美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 分级对 CDCA7 结果进行判读。其中 CDCA7 阳性标准: 以棕黄色颗粒定位于细胞核; CDCA7 表达高低标准: 以低于 50% 的肿瘤细胞着色判断为 CDCA7 低表达, 以超过 50% 的肿瘤细胞着色判断为 CDCA7 高表达。

1.3.3 CDCA7 mRNA 相对表达量检测: 采集所有

入组研究对象空腹静脉血 3ml, 离心后取上清, 采用 Trizol 试剂盒提取总 RNA 并检测其纯度和浓度, 采用逆转录试剂盒说明将总 RNA 逆转录为 cDNA, 反应产物稀释后作为实时荧光定量 (qRT-PCR) 模板。使用实时荧光定量 PCR 仪进行扩增, 每个样品设 3 个平行样。引物序列, CDCA7 mRNA: 上游引物 5'-AGCCAGGAGAGTTCAGATG-3', 下游引物 5'-TGAGGTTGGGGTTCGTAC-3'; 以 GAPDH 为内参, 上游引物 5'-AGAAGGCTGGGGC TCATTG-3', 下游引物 5'-AGGGGCCATCCACAG TCTC-3'。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 CDCA7 mRNA 的相对表达量, 所有操作步骤均严格按照各仪器及试剂说明书进行。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料采用两样本独立 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验; COX 风险比例回归分析患者预后的因素, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存率比较采用 Log-rank 进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 EOC 癌组织标本中 CDCA7 表达与临床病理指标的关系 [n (%)]

类别		CDCA7 表达		χ^2	P/Fisher P
		低表达 (n=13)	高表达 (n=59)		
年龄 (岁)	< 50	9 (69.23)	44 (74.58)	0.157	0.692
	≥ 50	4 (30.77)	15 (25.42)		
肿瘤直径 (cm)	< 3.5	8 (61.54)	40 (67.80)	0.188	0.665
	≥ 3.5	5 (38.46)	19 (32.20)		
肿瘤分化程度	好	9 (69.23)	38 (64.41)	0.109	0.741
	差	4 (30.77)	21 (35.59)		
肿瘤位置	左	6 (46.15)	32 (54.24)	0.279	0.597
	右	7 (53.85)	27 (45.76)		
病灶浸润深度	T1-T2	4 (30.77)	37 (62.71)	4.433	0.035
	T3-T4	9 (69.23)	22 (37.29)		
TNM 分期 (期)	I	2 (15.38)	13 (22.03)	-	0.031
	II	2 (15.38)	29 (49.15)		
	III	6 (46.15)	12 (20.34)		
	IV	3 (23.08)	5 (8.47)		
淋巴结转移	无	5 (38.46)	41 (69.49)	4.446	0.035
	有	8 (61.54)	18 (30.51)		
远处转移	无	10 (76.92)	45 (76.27)	0.003	0.960
	有	3 (23.08)	14 (23.73)		
病理分型	浆液性癌	9 (69.23)	16 (27.12)	8.420	0.038
	黏液性癌	2 (15.38)	19 (32.20)		
	子宫内膜样癌	1 (7.69)	15 (25.42)		
	透明细胞癌	1 (7.69)	9 (15.25)		
血清 CA125 (ng/ml)	< 5	4 (30.77)	36 (61.02)	3.947	0.047
	≥ 5	9 (69.23)	23 (38.98)		
血清 HE4 (pmol/L)	< 150	6 (46.15)	44 (74.58)	4.056	0.044
	≥ 150	7 (53.85)	15 (25.42)		

2.1 CDCA7 蛋白在 EOC 癌组织和癌旁组织中的表达率比较 CDCA7 蛋白在 EOC 癌组织中阳性表达 72 例 (80.00%), 阴性表达 18 例 (20.00%); CDCA7 蛋白在癌旁组织中阳性表达 3 例 (6.00%), 阴性表达 47 例 (94.00%)。CDCA7 蛋白在 EOC 癌组织中表达率为 78.33%, 与癌旁组织中的 64.17% 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=70.767$, $P < 0.05$)。

2.2 CDCA7 mRNA 在 EOC 癌组织和癌旁组织中的相对表达量比较 CDCA7 mRNA 在 EOC 卵巢癌组织中的相对表达量为 6.05 ± 0.32 , 高于癌旁组织 (1.08 ± 0.06), 差异有统计学意义 ($t=108.600$, $P=0.000$)。

2.3 EOC 癌组织标本中 CDCA7 表达与临床病理特征的关系 见表 1。72 例 CDCA7 阳性表达的 EOC 患者中, CDCA7 高表达 59 例, CDCA7 低表达 13 例。CDCA7 高表达与 EOC 患者病理分期、肿瘤浸润深度、病理分型、淋巴结转移、CA125 水平、HE4 水平等临床特征有关 ($\chi^2=3.947\sim 8.420$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 CDCA7表达与EOC患者预后的相关性分析 CDCA7低表达EOC患者PFS生存时间为 98.15 ± 10.72 个月, 高于CDCA7高表达患者(63.25 ± 7.49 个月), 经Log-Rank检验, 差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=3.849$, $P=0.049$), 见图1。CDCA7低表达患者总生存率为87.35%, 高于CDCA7高表达患者的45.76%, 差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=6.905$, $P=0.012$), 见图2。

2.5 COX分析影响EOC预后的因素 见表2。对影响CDCA7表达的因素进行变量赋值, 肿瘤直径: ≤ 3.5 cm=0, >3.5 cm=1; 肿瘤分化程度: 好=0, 差=1; TNM分期: I~II期=0, III~IV期=1; 肿瘤浸润深度: $T_1 \sim T_2=0$, $T_3 \sim T_4=1$; 淋巴结转移: 有淋巴结转移=0, 无淋巴结转移=1; 血清CA125 ≤ 5 ng/ml=0, 血清CA125 >5 ng/ml=1; 血清HE4 ≤ 150 pmol/L=0, 血清CA125 >150 pmol/L=1; CDCA7低表达=0, CDCA7高表达=1。COX比例风险回归显示: TNM分期为III~IV期、并发淋巴结转移、CDCA7高表达为影响EOC患者12个月PFS的独立危险因素($P < 0.05$)。

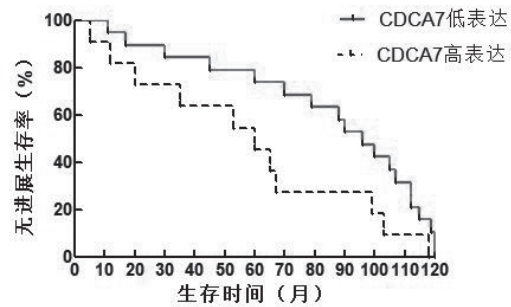


图1 CDCA7高表达和低表达EOC患者PFS生存曲线图

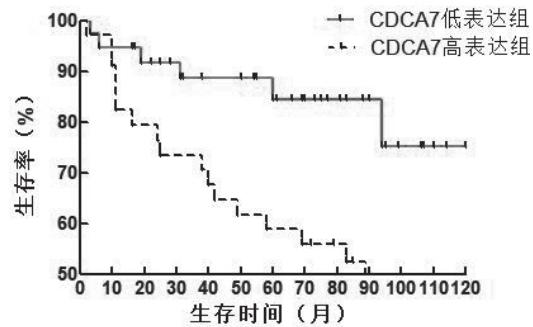


图2 CDCA7高表达和低表达EOC患者生存曲线图

表2

COX比例风险模型多因素分析结果

类别	回归系数	SE	Wald χ^2	Exp (β)	95%CI		P值
					下限	上限	
肿瘤直径	-0.485	0.387	1.571	0.616	0.288	1.315	0.211
肿瘤分化程度	-0.549	0.552	0.989	1.732	0.587	5.109	0.321
TNM分期	-0.745	0.338	4.858	2.106	1.086	4.086	0.028
肿瘤浸润深度	-0.678	0.394	2.961	1.970	0.910	4.264	0.086
淋巴结转移	0.783	0.354	4.892	2.188	1.093	4.379	0.028
血清CA125	-0.845	0.506	2.789	2.328	0.864	6.276	0.096
血清HE4	-0.673	0.349	3.719	1.960	0.989	3.885	0.054
CDCA7	-0.742	0.331	5.025	2.100	1.098	4.018	0.026

3 讨论

EOC是女性生殖系统常见的卵巢恶性肿瘤, 发生于卵巢表面生发上皮, 早期常无明显症状, 确诊时多处于中晚期, 相对生存期较短^[10]。目前临床尚缺乏可靠的指标对EOC进行早期诊断和预后评估, 近年来随着细胞学和肿瘤基因学的发展, 细胞周期调控在细胞恶变过程中的作用研究越来越受到临床工作者的重视^[11]。细胞分裂周期蛋白是一种与细胞周期调节密切相关的调控蛋白, 其中CDCA7可诱导和复制DNA复制, 扰乱细胞周期进程, 导致多种组织形成肿瘤^[12]。

本研究结果显示, CDCA7在EOC癌组织中阳性表达率和CDCA7mRNA在EOC癌组织中的相对表达量均高于癌旁组织, 说明CDCA7在EOC癌组

织和癌旁正常组织的细胞核中均可见表达, 但在癌组织中阳性表达率和相对表达量明显增高。恶性肿瘤的生长、侵袭和转移依赖于肿瘤细胞的生长、增殖和迁移, 而肿瘤细胞的增殖与致癌基因激活和抑癌基因失活有关^[13]。核蛋白类调控基因Myc基因的产物蛋白可通过诱导细胞周期中有丝分裂进程对肿瘤细胞的增殖产生影响, 通常在人类肿瘤中呈现高表达状态。CDCA7是Myc基因依赖性转录调控靶基因, 其转录调控失衡与Myc介导的肿瘤增殖过程密切相关^[14]。JIMENEZ-P等^[15]研究发现, 敲除CDCA7基因可对淋巴瘤细胞的侵袭和转移能力造成明显抑制作用, 但对淋巴瘤细胞的增殖能力无显著抑制作用。杨得草等^[16]研究发现CDCA7在基底型乳腺癌细胞中表达高于其他亚型, 可作为促

瘤基因通过依赖 β -catenin 及 Wnt 信号通路等方式诱导乳腺癌细胞转化, 以上研究结果与本研究结果类似, 说明 CDCA7 可能参与了 EOC 的发生发展, 抑制 CDCA7 的报道有望成为 EOC 防治的新靶点。

本研究结果显示, CDCA7 高表达与 EOC 患者病理分期、肿瘤浸润深度、病理分型、淋巴结转移、CA125 水平、HE4 水平等临床特征相关, 提示 CDCA7 基因可能在 EOC 肿瘤细胞的浸润、转移和增殖过程中发挥重要作用。细胞分裂周期相关蛋白具有调节细胞周期、促进肿瘤细胞增殖和减少凋亡的作用, 在肿瘤中高度表达, CDCA7 可参与 Myc 介导的细胞转化过程, 与致癌性密切相关^[17-18]。CA125, HE4 是 EOC 临床诊断常用的血清学筛查肿瘤标志物, 其中 HE4 mRNA 在卵巢癌组织中常呈现高表达, 对卵巢恶性肿瘤具有较好的诊断特异度。Wnt 信号转导通路是一种参与正常生理过程的蛋白质作用网络, 主要由配体蛋白质 Wnt 和膜蛋白受体结合激发的一组多下游通道的信号传导途径, 可通过与靶细胞受体作用调控肿瘤的发生。Wnt 信号转导通路异常激活与多种癌症类型有关, 而 Myc 作为 Wnt 信号转导通路中重要的下游靶基因, 其表达可通过 Wnt 信号转导通路的激活而显著增加, 并进一步增加 CDCA7 的表达^[19-20]。本研究中分化程度较低、病灶直径较大、病理分型为浆液性癌及 CA125, HE4 水平显著升高的 EOC 患者 CDCA7 出现高表达现象, 分析其原因可能在于恶性程度越高的 EOC 患者 Wnt 信号转导通路与 CDCA7 间的正反馈有关。本研究采用 Kaplan-Meier 法对 CDCA7 表达与 EOC 患者预后的相关性进行分析, 结果说明 CDCA7 高表达的 EOC 患者中位 PFS 生存时间和 12 个月生存率均出现显著降低, 提示临床可将 CDCA7 作为 EOC 患者预后评估的分子标志物。本研究结果显示, CDCA7 高表达为影响 EOC 患者一年 PFS 的独立危险因素, 可能是由于 CDCA7 在 EOC 的侵袭和迁移过程中起的调控作用, 提示临床可优先根据 CDCA7 的表达评估患者的病情发展, 调整治疗方案, 同时也为新药开发提供新的可选择的靶点。

综上所述, CDCA7 在 EOC 患者癌组织中阳性表达率高于癌旁组织, 其表达水平与患者病理分期、病灶大小、病理分型、淋巴结转移、术前 CA125 水平、术前 HE4 水平等临床特征相关。CDCA7 高表达可能提示 EOC 患者不良预后结局, TNM 分期为 III ~ IV 期、并发淋巴结转移、CDCA7 高表达为影响 EOC 患者 12 个月无病生存率的独立危险因素。本研究的不足之处在于样本数量有限, 未对 Wnt 信号转导通路与 CDCA7 的具体作用机制进行探讨分

析, 后续仍需加大样本量进一步研究验证。

参考文献:

- [1] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [2] KURNIT K C, FLEMING G F, LENGUEL E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment[J]. Obstetrics and Gynecology, 2021, 137(1): 108-121.
- [3] 付妮娜, 范婧晖, 钟慧. CA125, HE4 和 MMP7 联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 109-112, 156. FU Nina, FAN Jinghui, ZHONG Hui. Diagnostic value of combined detection of CA125, HE4 and MMP7 in type I and II epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 109-112, 156.
- [4] SAVA G P, FAN Hailing, COOMBES R C, et al. CDK7 inhibitors as anticancer drugs[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2020, 39(3): 805-823.
- [5] CAI Chunyan, PENG Xing, ZHANG Yumei. Downregulation of cell division cycle-associated protein 7 (CDCA7) suppresses cell proliferation, arrests cell cycle of ovarian cancer, and restrains angiogenesis by modulating enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) expression[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7007-7019.
- [6] 邓路, 何志伟, 朱昌毫, 等. CDCA7 通过与 MCM3 相互作用介导胰腺癌细胞增殖、侵袭及迁移[J]. 肿瘤, 2021, 41(1): 24-35. DENG Lu, HE Zhiwei, ZHU Changhao, et al. CDCA7 mediates proliferation, invasion and migration of pancreatic cancer cells by interacting with MCM3[J]. Tumor, 2021, 41(1): 24-35.
- [7] 胡德献, 孙衍昶, 冯基高, 等. CDCA7L 在人脑胶质瘤组织中的表达及意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(12): 834-837. HU Dexian, SUN Yanchang, FENG Jigao, et al. Expression of CDCA7L in human glioma tissues and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(12): 834-837.
- [8] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006. LIAN Lijuan. Lin Qiaozhi's Gynecological Oncology[M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [9] 李晶, 吴妙芳, 林仲秋. 《2012NCCN 卵巢癌包括输卵管癌和原发腹膜癌临床实践指南(第二版)》解读(续)-上皮性卵巢癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(3): 315-318. LI Jing, WU Miaofang, LIN Zhongqiu. 2012 NCCN clinical practice guide for ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer(Second Edition)-Epithelial Ovarian Cancer[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2012, 39(3): 315-318.
- [10] VERMORKEN J B, VAN DAM P, BRAND A. HIPEC in advanced epithelial ovarian cancer: why is there controversy?[J]. Current Opinion in Oncology, 2020, 32(5): 451-458.
- [11] 周潇妮, 付振华, 张琦玲, 等. 基于整合组学探讨细

- 胞周期相关基因在高级别浆液性卵巢癌发生及发展中的作用[D]. 南昌: 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(3): 19-25.
- ZHOU Xiaoni, FU Zhenhua, ZHANG Qiling, et al. Investigation of role of cell cycle-related genes in occurrence and development of high-grade serous ovarian cancer based on integrated omics[J]. Journal of Nanchang University(Medical Sciences), 2020, 60(3):19-25.
- [12] MAHDESSIAN D, CESNIK A J, GNANN C, et al. Spatiotemporal dissection of the cell cycle with single-cell proteogenomics[J]. Nature, 2021, 590(7847): 649-654.
- [13] 王莉洁, 韩曦, 郑霞, 等. 人参皂苷 20(S)-Rg3 通过抑制 DNMT3A 介导的启动子甲基化促进卵巢癌细胞中抑癌基因 VHL 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(1): 100-106.
- WANG Lijie, HAN Xi, ZHENG Xia, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 upregulates tumor suppressor VHL gene expression by suppressing DNMT3A-mediated promoter methylation in ovarian cancer cells[J]. Journal of Southern Medical University, 2021, 41(1): 100-106.
- [14] 马欢, 田小飞, 李红霞. 复发性卵巢癌患者血清 NDRG4 水平表达与临床特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 81-83.
- MA Huan, TIAN Xiaofei, LI Hongxia. Correlation between serum NDRG4 expression and clinical features and prognosis in patients with recurrent ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 81-83.
- [15] JIMÉNEZ-P R, MARTÍN-CORTÁZAR C, KOURANI O, et al. CDCA7 is a critical mediator of lymphomagenesis that selectively regulates anchorage-independent growth[J]. Haematologica, 2018, 103(10): 1669-1678.
- [16] 杨得草, 刘程, 马集, 等. 细胞分裂周期相关蛋白 7 通过增强细胞增殖和干性促进入乳腺癌进程[J]. 解剖学报, 2020, 51(6): 888-896.
- YANG Decao, LIU Cheng, MA Ji, et al. Cell division cycle associated 7 promoteing breast cancer progression by enhancing proliferation and stemness of breast cancer cell [J]. Acta Anatomica Sinica, 2020, 51(6): 888-896.
- [17] ROSKOSKI R. Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs[J]. Pharmacol Res, 2019, 139:471-488.
- [18] YE Liping, LI Fengyan, SONG Yipeng, et al. Over expression of CDCA7 predicts poor prognosis and induces EZH2-mediated progression of triple-negative breast cancer[J]. International Journal of Cancer, 2018, 143(10): 2602-2613.
- [19] LI Siman, HUANG Jian, QIN Mengbin, et al. High expression of CDCA7 predicts tumor progression and poor prognosis in human colorectal cancer[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(1): 57-66.
- [20] 常旺燕, 李爱明, 窦丽, 等. TRIM21 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控卵巢癌细胞增殖及耐药[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(7): 749-756.
- CHANG Wangyan, LI Aiming, DOU Li, et al. TRIM21 regulates proliferation and drug resistance of ovarian cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2020, 27(7): 749-756.
- 收稿日期: 2022-04-21
修回日期: 2022-08-24

(上接第95页)

- ZHANG Lingling, ZHANG Xiaoxia, YU Xiaoxiao, et al. Correlation study on plasma miR-520f and miR-143-3p expression with pathological features and prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 69-72, 78.
- [10] LIU Bo, ZHOU Weidong, JIANG Huiyang, et al. MiR-1303 promotes the proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells through regulating the Wnt/ β -catenin pathway by targeting DKK3[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, 18(6): 4747-4757.
- [11] LI Bin, CAI Xinyong, WANG Yunxia, et al. Circ-SKA3 enhances doxorubicin toxicity in AC16 cells through miR-1303/TLR4 axis[J]. International Heart Journal, 2021, 62(5): 1112-1123.
- [12] CHEN Guanyu, RUAN Lin. Downregulation of microRNA-133b and its clinical value in non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets and Therapy, 2019, 12: 9421-9434.
- [13] LIANG Yiran, SONG Xiaojin, LI Yaming, et al. Retraction note to: LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 131.
- [14] ZHANG Su'e, ZHOU Jielu. Low LINC01272 predicts poor prognosis of non-small cell lung cancer and its biological function in tumor cells by inhibiting miR-1303[J]. Oncology Letters, 2021, 22(3): 652.
- [15] LEE S Y, JEON J H, JUNG W, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in clinical stage I Part-Solid lung adenocarcinoma[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2021, 111(2): 456-462.
- [16] FENG S H, YANG S T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations[J]. Diagnostic and Interventional Radiology, 2019, 25(4): 270-279.
- [17] CHEN Juan, JIANG Tingting, YU Bo, et al. Upregulation of microRNA-1303 is a potential prognostic marker of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biomarkers, 2020, 28(4): 439-446.
- [18] HAO Dexun, LI Yanshuang, SHI Jiang, et al. Bioinformatic analysis identifies of potential miRNA-mRNA regulatory networks involved in the pathogenesis of lung cancer[J]. Computational Intelligence and Neuroscience, 2022, 2022: 6295934.
- 收稿日期: 2021-01-08
修回日期: 2022-11-26