

子宫内膜癌组织 CKS1B mRNA 水平表达与 临床病理学特征及预后的相关性研究

白雪飞^{1a}, 魏敏², 王琪^{1a}, 贾志红^{1a}, 戴银桥^{1b} (1. 中山大学附属肿瘤医院甘肃医院/甘肃省肿瘤医院 a. 妇瘤科; b. 病理科, 兰州 730050; 2. 兰州大学第一医院妇科, 兰州 730013)

摘要: 目的 研究细胞周期依赖蛋白激酶调节亚基 1B (cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1B, CKS1B) 与子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 患者临床病理特征及预后的相关性。方法 下载癌症基因组图谱 (the Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库和基因型-组织表达 (genotype-tissue expression, GTEx) 数据库中 CKS1B 的表达谱数据和临床数据, 分析 CKS1B 在子宫内膜癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系。通过 UALCAN 数据库验证 CKS1B 蛋白表达水平; Logistics 回归分析 CKS1B 表达与临床病理参数的关系; COX 回归分析和 Kaplan-Meier 分析临床病理参数与子宫内膜癌预后的相关性; 分析 TCGA 数据库中 CKS1B 的共表达基因并富集分析。实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 检测 CKS1B mRNA 在 Ishikawa 和 HEC-1-A 细胞系中的表达。蛋白质免疫印迹 (Western Bolt, WB) 检测 CKS1B 蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织的表达。结果 CKS1B mRNA 和蛋白在子宫内膜癌中明显高于正常子宫内膜, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。CKS1B mRNA 表达水平与患者 FIGO 分期 ($F=42.994$)、组织学分级 ($F=70.350$)、组织学类型 ($F=87.341$) 和年龄 ($F=40.097$) 密切相关 (均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier 法显示 CKS1B mRNA 高表达组患者总生存率更低 (Log-rank $\chi^2=1.175$, $P<0.01$)。多因素 COX 分析显示 CKS1B 表达水平 (HR=1.856, 95%CI: 1.154 ~ 2.985)、FIGO 分期 (HR=3.065, 95%CI: 1.906 ~ 4.926) 为子宫内膜癌预后的独立危险因素 ($P<0.05$)。GO 分析显示 CKS1B 主要参与细胞核分裂、染色体分离。KEGG 分析显示主要在细胞周期、剪接体及 DNA 复制通路富集。进一步验证与人子宫内膜上皮细胞比较 CKS1B mRNA 在 Ishikawa 和 HEC-1-A 细胞中高表达 ($F=44.560$, $P<0.001$), CKS1B 蛋白在子宫内膜癌组织中高表达 ($t=14.900$, $P<0.001$)。结论 CKS1B 在子宫内膜癌中表达上调且与患者的临床病理因素及预后密切相关, 可能通过细胞周期调控参与子宫内膜癌发生、发展, 有望成为子宫内膜癌诊断和预测预后的新指标。

关键词: 细胞周期依赖蛋白激酶调节亚基 1B; 子宫内膜癌; 癌症基因组图谱; 临床病理特征

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 06-023-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.004

Relationship of CKS1B mRNA Expression in Endometrial Cancer Tissues with Its Clinicopathological Features and Prognosis

BAI Xuefei^{1a}, WEI Min², WANG Qi^{1a}, JIA Zhihong^{1a}, DAI Yinqiao^{1b} (1a. Department of Gynecological Oncology; 1b. Department of Pathology, Sun Yat-sen University Cancer Center Gansu Hospital/Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Gynecology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of CKS1B in endometrial carcinoma (EC) and its relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** The expression profile data and clinical data of CKS1B from the TCGA and GTEx databases were downloaded to investigate the expression of CKS1B in EC and its relationship with clinicopathological features. The expression of CKS1B at the protein level was verified using the UALCAN database. The relationship between CKS1B expression and clinicopathological parameters was analyzed by Logistic regression. The *r* program perform enrichment analysis on CKS1B co-expressed genes in the TCGA database. Finally, CKS1B mRNA expression was discovered in the cell lines Ishikawa and HEC-1-A by quantitative real-time PCR(qRT-PCR).CKS1B protein expression was detected in EC tissues and adjacent tissues by Western Bolt(WB). **Results** CKS1B mRNA and protein were remarkably higher in EC tissues than in normal endometrium, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of CKS1B mRNA expression was strongly correlated with FIGO stage($F=42.994$), histological grade($F=70.350$), histological type($F=87.341$) and age($F=40.097$) (all $P<0.05$).The results of the Kaplan-Meier method showed that patients with high CKS1B mRNA expression had

基金项目: 兰州市科技局科技计划项目 (2023-2-13); 甘肃省科技厅自然科学基金 (23JRRA1591)。

作者简介: 白雪飞 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: baixuefei225722@163.com。

通讯作者: 魏敏 (1984-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: ldyy_weimldyy@lzu.edu.cn。

a lower overall survival rate(Log-rank $\chi^2=1.175$, $P<0.01$). Multifactorial COX analysis showed that FIGO stage(HR=3.065, 95%CI: 1.906 ~ 4.926)and CKS1B expression(HR=1.856, 95%CI: 1.154 ~ 2.985)were independent risk factors affecting the prognosis of patients with EC ($P<0.05$). GO analysis showed that CKS1B was mainly involved in nuclear division and chromosome separation. KEGG analysis showed it was mainly enriched in the cell cycle, spliceosome and DNA replication. Further verification showed that CKS1B mRNA was highly expressed in Ishikawa and HEC-1-A cell lines($F=44.560$, $P<0.001$),CKS1B protein was highly expressed in EC tissues ($t=14.900$, $P<0.001$).**Conclusion** CKS1B is upregulated in EC and is linked to clinicopathological variables in the patients. It may play a role in the development of EC by regulating the cell cycle, and it is expected to be a new marker for the diagnosis and prognosis of EC.

Keywords: cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1B; endometrial cancer; the cancer genome atlas; clinical pathological characteristic

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)位居女性恶性肿瘤发病率第六位,是仅次于宫颈癌的妇科恶性肿瘤。2020年,全世界约有41.7万个新发病例和9.7万个死亡病例^[1-2],发病率逐年上升,而生存率无明显提高^[3-4]。绝经后阴道流血是EC的早期症状,但仅9%EC患者被早期发现^[5]。国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期是EC最重要的预后因素,I~II期患者的五年生存率明显高于III~IV期患者^[6]。缺乏早期诊断和治疗的生物标志物是大多数EC患者死亡的重要原因^[7]。因此,发现早期诊断和预测预后的分子标记物是基因治疗的重中之重。

细胞周期依赖蛋白激酶调节亚基1B(cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1B, CKS1B)位于染色体1q21,分子量为9kDa,是保守的细胞周期蛋白激酶亚单位1(cyclin-dependent kinase subunit 1, CKS1)蛋白家族的成员。研究报道CKS1B通过结合细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDKs)的催化亚基,在细胞周期中发挥重要作用^[8],从而参与肿瘤的发生。但CKS1B在子宫内膜癌中的生物功能和机制却很少报道。

本研究通过分析癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库和基因型-组织表达(genotype-tissue expression, GTEx)数据库中CKS1B在子宫内膜癌中的表达及临床意义,分析其共表达基因和功能网络,并在细胞、组织中进行验证。探讨CKS1B作为早期诊断及预测预后的分子标记物的可靠性,为探究子宫内膜癌的精准靶向治疗提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2022年1月~2024年6月在兰州大学第一医院妇科因子宫内膜癌手术的56例患者,收集癌组织和癌旁正常组织(距癌组织 $\geq 3\text{cm}$)。纳入标准:①术前行放疗化疗及靶向治疗;②术后标本经两名病理医师确诊为子宫内膜癌;③临床资料完备;④患者及家属知情同意。排除标准:①并发自身免疫性疾病;②并发其他系统恶性肿瘤;

③复发EC;④有手术禁忌症。本研究经医院伦理委员会审批通过(LDYYLL2022-338)。

1.2 仪器与试剂 CKS1B兔抗人多克隆抗体(上海赛默飞科技公司,批号:36-6800),GAPDH单克隆抗体(武汉三鹰生物科技有限公司,批号:CL594-60004),PCR引物(苏州金唯智生物科技有限公司合成),PCR试剂盒(逆转录、扩增,日本TaKaRa公司,批号:RR047A,RR820A),荧光定量聚合酶链式反应仪(美国ABI公司,ABI 7500),显微镜(日本奥林巴斯公司,型号GX51)。

1.3 方法

1.3.1 数据资料提取:从UCSC XENA官网(<https://xenabrowser.net/datapages/>)下载功能基因组数据集,用R软件(3.6.3版本)分别从TCGA和GTEx数据库提取包含子宫内膜癌患者RNA测序资料、临床信息以及生存资料(数据集ID:TCGA-UCEC.htseq_fpkm)和正常子宫内膜组织的数据(数据集ID:gtex_RSEM_gene_fpkm)。利用UALCAN数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/analysis-prot.html>)中临床蛋白质组学癌症分析联盟(Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium, CPTAC)数据集验证CKS1B蛋白水平的变化。

1.3.2 CKS1B在子宫内膜癌中的表达情况及生存分析:整理具有完整临床信息和随访时间的子宫内膜癌患者数据,R软件“limma”包将两个数据库数据标准化并分析其表达差异,“ggplot2”包绘制图形。以样本中CKS1B基因表达的中位值为截断值,分高表达组、低表达组,“survival”包统计分析生存资料,“survminer”包绘制生存曲线。

1.3.3 子宫内膜癌患者CKS1B表达水平与临床病理相关:R软件进行Logistics回归分析CKS1B的表达与临床病理参数之间的关系。单因素和多因素COX回归分析临床病理参数与子宫内膜癌预后的关系。“pROC”和“ggplot2”包分析并绘制ROC曲线。

1.3.4 子宫内膜癌CKS1B共表达基因分析:R软件“stat”包分析与CKS1B表达相关的基因。

“clusterProfiler”包进行GO及KEGG富集分析。

1.3.5 子宫内膜癌细胞株中验证CKS1B表达:选取人子宫内膜上皮细胞系hEEC和人子宫内膜癌细胞系HEC-1-A及Ishikawa,于37℃,5%(v/v)CO₂饱和湿度,hEEC和Ishikawa用DMEM培养液培养(含1g/dl链霉素/青霉素,10g/dl胎牛血清),HEC-1-A用含同样浓度胎牛血清、双抗的McCoy's 5A培养液,细胞融合至80%~90%时进行传代培养。

1.3.6 qPCR检测CKS1B mRNA表达:Trizol试剂分别提取三株细胞中总RNA,参照反转录试剂盒说明书,配PCR反应液,经42℃ 2min去除基因组DNA,再经37℃ 15min,85℃ 5s反转录为cDNA。以cDNA为模板,进行PCR扩增。扩增条件:95℃ 30s,95℃ 5s,60℃ 30s,72℃ 30s,40个循环。采用 $F=2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算CKS1B mRNA的相对表达量。CKS1B引物序列(基因ID:1163,序列号:NM001826.3)。上游:5'-GAGTAGAGCCACCACCACCATA-3',下游:5'-ATGCTTCCTCCATCTGCCAAGT-3'。内参基因ACTB。上游:5'-GCGTGACATTAAGGAGAAGC-3',下游:5'-CCACGTCACACTTCATGATGG-3'。

1.3.7 蛋白质免疫印迹(western bolt, WB)检测CKS1B蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织表达:剪碎、匀浆、裂解收集的子宫内膜癌组织和癌旁正常宫内膜组织,离心提取组织中总蛋白,蛋白质定量(bicinchoninic acid, BCA)法检测蛋白浓度,上样量100μg/孔,10g/dl十二烷基硫酸钠-聚丙烯

酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),400mA恒流电压转膜90min,脱脂奶粉封闭2h,按1:2000比例稀释一抗,置于摇床4℃过夜,第2天洗膜,37℃孵育二抗90min,最后电化学发光法(ECL)发光目的条带成像。采用自动凝胶成像分析仪分析结果,内基因为磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)。以CKS1B与GAPDH的灰度值比值计算CKS1B蛋白表达量。

1.4 统计学分析 TCGA数据库分析采用R(v.3.6.3)语言。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。非配对样本采用Mann-Whitney U 检验,配对样本采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。临床病理参数与CKS1B表达的关系采用Logistics回归分析。临床病理参数与CKS1B表达对患者总生存期的影响采用Kaplan-Meier法、COX回归分析。

2 结果

2.1 CKS1B在子宫内膜癌和癌旁组织的表达差异及生存分析 TCGA分析显示:与正常组织相比,CKS1B mRNA在子宫内膜癌组织中呈高表达($U=4056, P<0.001$) (图1A),同样明显高于配对癌旁组织($t=4.4591, P<0.001$) (图1B)。UALCA分析显示:子宫内膜癌中CKS1B蛋白水平高于正常子宫内膜组织($P<0.001$) (图1C)。生存分析发现:与低表达组相比,CKS1B高表达组的子宫内膜癌患者总生存期明显降低(Log-rank $\chi^2=1.175, P<0.01$) (图1D)。提示CKS1B可能是预测子宫内膜癌不良预后的分子标记物。

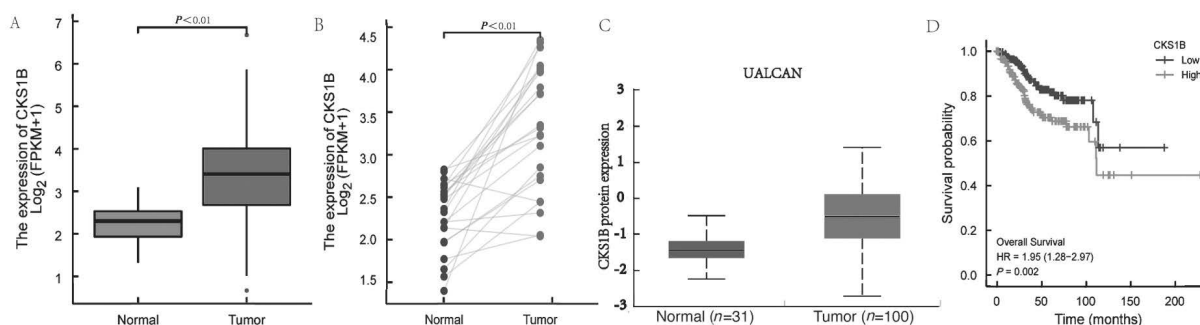


图1 子宫内膜癌中CKS1B的表达差异及生存分析

2.2 子宫内膜癌中CKS1B表达与临床病理特征相关性 TCGA分析显示:高表达CKS1B与子宫内膜癌FIGO分期($F=42.994, P<0.001$) (图2A)、组织学类型($F=87.341, P<0.001$) (图2B)、年龄($F=40.097, P<0.001$) (图2C)和组织学分级($F=70.350, P<0.05$) (图2D)密切相关。ROC曲线分析表明:CKS1B可作为诊断子宫内膜癌的潜在临床指标(AUC=0.856, 95%CI: 0.813~0.899) (图2E)。单因素Logistic回归分析

显示:高表达CKS1B是一个分类自变量,与提示不良预后的临床病理特征密切相关,见表1。

2.3 子宫内膜癌患者不良预后的单因素、多因素COX回归分析 单因素COX分析显示:FIGO分期、组织学分级、病理类型、年龄、肌层浸润深度、CKS1B表达水平与预后密切相关(均 $P<0.05$),见表2。多因素COX分析显示:FIGO分期、CKS1B表达量是影响预后的独立风险因素(均 $P<0.05$),见表3。

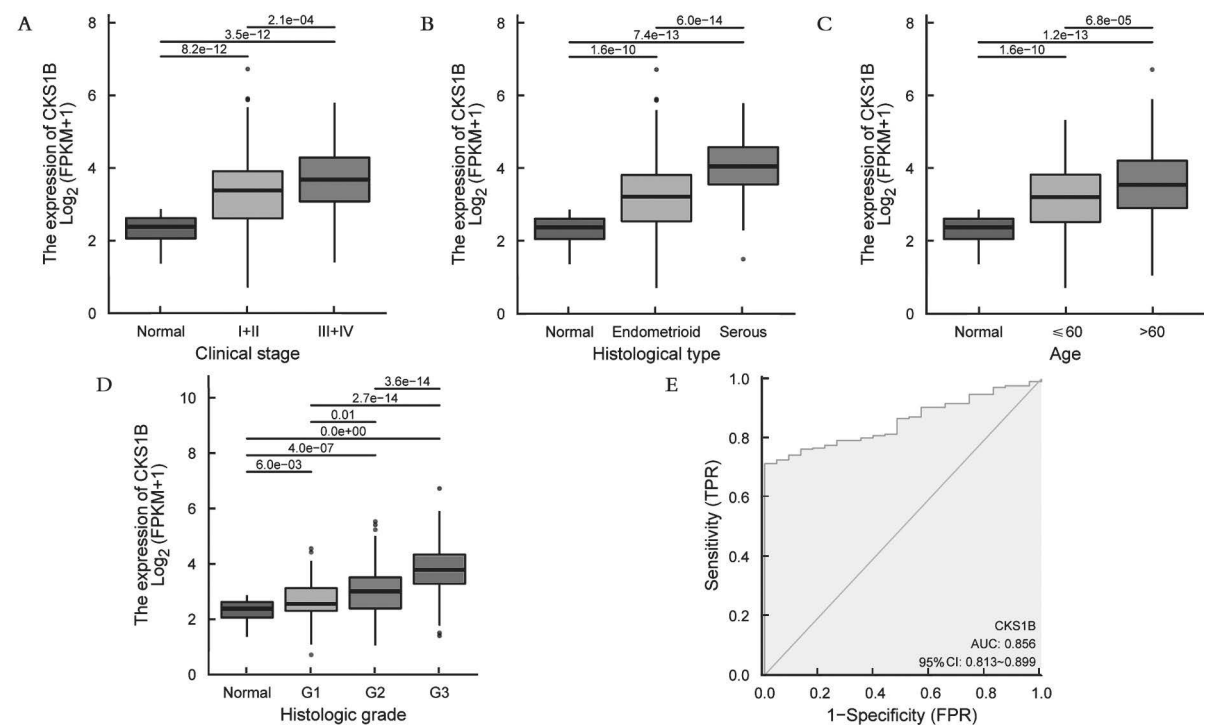


图2 CKS1B表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系

表1 Logistics 回归分析 CKS1B 基因表达与临床病理特征之间的关系

类别		n	CKS1B 表达优势比	P 值
FIGO 分期	III + IV vs I + II	552	1.803 (1.242 ~ 2.631)	0.002
组织学分级	G3 vs G1	421	9.226 (5.330 ~ 16.809)	< 0.001
	G2 vs G1	218	2.208 (1.169 ~ 4.309)	0.017
	G3 vs G2	443	4.178 (2.687 ~ 6.596)	< 0.001
病理类型	浆液性 vs 子宫内膜样	528	7.071 (4.318 ~ 12.067)	< 0.001
年龄 (岁)	> 60 vs ≤ 60	549	1.673 (1.181 ~ 2.376)	0.004
体重指数 (kg/m ²)	> 30 vs ≤ 30	519	0.841 (0.592 ~ 1.193)	0.332
残余肿瘤	R ₁ + R ₂ vs R ₀	413	1.269 (0.650 ~ 2.510)	0.487
肌层浸润深度 (%)	≥ 50 vs < 50	474	1.332 (0.927 ~ 1.917)	0.121

表2 影响子宫内膜癌预后的单因素 COX 回归分析

因素	n	HR (95% CI)	P 值
FIGO 分期 (III+IV vs I+II)	551	3.543 (2.355 ~ 5.329)	< 0.001
病理类型 (浆液性 vs 子宫内膜样)	527	2.646 (1.726 ~ 4.057)	< 0.001
组织学分级 (G3 vs G1+G2)	540	3.281 (1.907 ~ 5.645)	< 0.001
体重指数 (> 30 vs ≤ 30)	518	0.967 (0.636 ~ 1.470)	0.876
年龄 (岁) (> 60 vs ≤ 60)	549	1.847 (1.160 ~ 2.940)	0.010
肌层浸润深度 (%) (≥ 50 vs < 50)	473	2.813 (1.744 ~ 4.535)	< 0.001
CKS1B (高表达 vs 低表达)	551	1.973 (1.294 ~ 3.008)	0.002

表3 影响子宫内膜癌预后的多因素 COX 回归分析

因素	n	HR (95% CI)	P 值
FIGO 分期 (III+IV vs I+II)	551	3.065 (1.906 ~ 4.926)	< 0.001
CKS1B (高表达 vs 低表达)	551	1.856 (1.154 ~ 2.985)	0.011

2.4 CKS1B mRNA 在子宫内膜癌细胞系中的表达水平 应用 qPCR 法验证 CKS1B mRNA 在人子宫内膜上皮细胞 hEEC 和人子宫内膜癌细胞 HEC-1A 及 Ishikawa 中的表达情况。结果: hEEC 细胞中 CKS1B mRNA 表达量为 1.000 ± 0.026 , 与 HEC-1A 和 Ishikawa 细胞中 CKS1B mRNA 表达量 (2.350 ± 0.079 , 1.549 ± 0.293) 相比明显升高, 差异具有统计学意义 ($F=44.560$, $P<0.001$)。

2.5 CKS1B 蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织的表达水平 见图 3。应用 Western Bolt 法检测子宫内膜癌组织和配对癌旁组织的 CKS1B 蛋白表达量。结果: CKS1B 蛋白在癌组织和癌旁组织中的表达量分别为 0.786 ± 0.030 和 0.415 ± 0.017 , 相较癌旁组织, CKS1B 蛋白在癌组织中表达明显升高, 差异具有统计学意义 ($t=14.900$, $P<0.001$)。

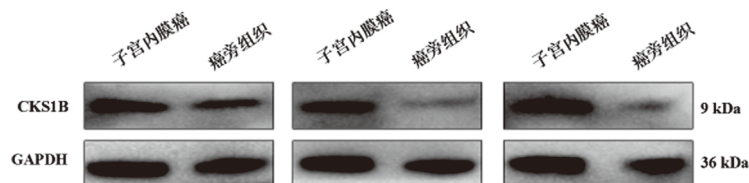


图3 CKS1B 蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织的表达水平

2.6 子宫内膜癌组织中 CKS1B 的共表达基因 TCGA 分析显示: 与 CKS1B 相关共表达基因共 3 331 个, 其中 2 412 个基因正相关, 919 个基因负相关, 热图展示前 15 位的正相关 (图 4A) 和负相关

(图 4B) 基因。GO 分析显示: CKS1B 共表达基因主要参与细胞核分裂、染色体分离 (图 4C) 等; KEGG 分析显示: 主要在细胞周期、剪接体、DNA 复制中富集 (图 4C)。

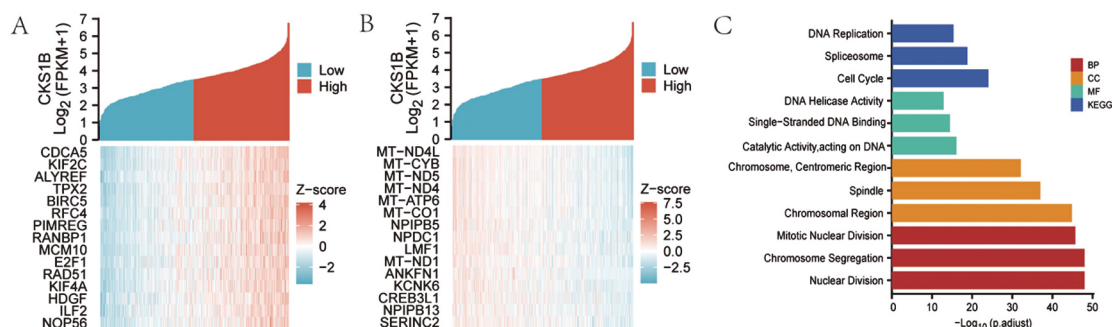


图4 CKS1B 在子宫内膜癌中共表达基因及富集分析

3 讨论

CKS1B 在多种肿瘤中高表达并作为癌基因发挥作用, 敲低 CKS1B 可激活 JAK/STAT3 通路, 诱导肝癌细胞的增殖和转移^[9]。Circ-0000285 可通过调控 miR-197-3p/CKS1B 轴促进胶质瘤进展^[10]。CKS1B 在甲状腺癌中高表达, 过表达 CKS1B 可以促进乳头状甲状腺癌细胞的增殖和侵袭^[11]。CKS1B 高表达与胰腺癌患者的分期和不良预后密切相关^[12]。CKS1B 可作为预测膀胱尿路上皮癌预后、评估其免疫治疗反应的关键分子^[13]。我们挖掘数据库发现在 mRNA 及蛋白水平, 子宫内膜癌组织中 CKS1B 表达量均明显高于正常子宫内膜组织, 且高表达患者预后更差。肿瘤分期、组织分级和病理类型是子宫内膜癌风险分层的主要指标^[14]。期别越晚、分级越高的子宫内膜癌患者越易侵袭转移和复发, 预后更差^[15]。我们分析临床特征发现分期越晚、分级越高的 EC 患者, CKS1B 的表达量明显更高, 更易复发、转移。子宫内膜浆液性癌仅占子宫内膜癌的 10%, 死亡率却高达 40%^[16]。本研究发现浆液性子宫内膜癌患者 CKS1B 的表达量明显高于子宫内膜

样癌, 且高表达 CKS1B 的子宫内膜浆液性癌患者死亡风险会明显增加。子宫内膜癌多见于绝经后妇女, 发病率随着人口老龄化而增加, 预计到 2025 年将增加 50%~100%^[17-18]。本研究发现随着 EC 患者年龄增高, CKS1B 表达量亦升高。多因素 COX 分析发现 CKS1B 高表达组子宫内膜癌患者的死亡风险是低表达组的 1.8 倍, 提示 CKS1B 表达是子宫内膜癌患者的独立预后因素。上述证据表明 CKS1B 可作为子宫内膜癌早期诊断的潜在标志物。

细胞周期调控失常是恶性肿瘤发生的重要原因。周期调控取决于细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖激酶及其抑制剂之间的相互作用。CKS1B 是由 CKS1 基因编码的, 由 79 个氨基酸构成的 CKS/Suc1 蛋白家族成员之一, 调控真核细胞有丝分裂, 维持正常细胞分裂和生长。CKS1 是 SCF-skp2 泛素连接酶复合体的必须成分, 通过促进干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 与细胞周期蛋白抑制剂 P27Kip1 结合, 导致 P27Kip1 降解而引起细胞周期紊乱^[19]。GO 和 KEGG 分析结果发现 CKS1B 共表达基因的生物功能富集于细胞核分裂、染色体分

离和有丝分裂核分裂。通路富集在细胞周期、剪接体和DNA复制。最后在mRNA和蛋白水平验证CKS1B表达,为后续功能实验奠定基础。

近年来,子宫内膜癌已成为严重威胁女性身心健康的疾病^[20-21]。虽然治疗手段不断改进,但子宫内膜癌患者仍有预后不良、高复发及转移率和易耐药等特点。晚期、复发子宫内膜癌的治疗依然棘手。因此探究子宫内膜癌发展的分子机制,制定有效的治疗策略至关重要。本研究发现CKS1B可能是子宫内膜癌早期诊断和预测预后的潜在生物标记物。但仍存在一定局限性,后期将完善CKS1B的细胞功能实验及体内动物实验,为证实CKS1B在子宫内膜癌发生发展中的具体机制提供可靠的证据。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] XU Haoya, ZOU Ruoyao, LIU Jiyu, et al. A risk signature with nine stemness index-associated genes for predicting survival of patients with uterine corpus endometrial carcinoma [J]. Journal of Oncology, 2021, 2021: 6653247.
- [3] SOBERANIS PINA P, LHEUREUX S. Novel molecular targets in endometrial cancer: mechanisms and perspectives for therapy [J]. Biologics: Targets and Therapy, 2024, 18: 79-93.
- [4] BAKER-RAND H, KITSON S J. Recent advances in endometrial cancer prevention, early diagnosis and treatment[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(5): 1028.
- [5] PEREMIQUÉL-TRILLAS P, GÓMEZ D, MARTÍNEZ J M, et al. Cost-effectiveness analysis of molecular testing in minimally invasive samples to detect endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding[J]. British Journal of Cancer, 2023, 129(2): 325-334.
- [6] CREASMAN W T, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer [J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2006, 95 (Suppl 1) :S105-143.
- [7] ZHANG Wenchao, GAO Lingling, WANG Caixia, et al. Combining bioinformatics and experiments to identify and verify key genes with prognostic values in endometrial carcinoma[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(3): 716-732.
- [8] JIA Yan, TIAN Quan, YANG Kaitai, et al. A pan-cancer analysis of clinical prognosis and immune infiltration of CKS1B in human tumors[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 5862941.
- [9] LIU Xitao, ZHAO Defang. CKS1B promotes the progression of hepatocellular carcinoma by activating JAK/STAT3 signal pathway[J]. Animal Cells and Systems, 2021, 25(4): 227-234.
- [10] DENG Tao, LIU Yang, YANG Yanlong, et al. Regulation of microRNA miR-197-3p/CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B (CKS1B) axis by Circular RNA hsa_circ_0000285 promotes glioma progression[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 4757-4772.
- [11] WANG Hui, ZHANG Zhengdong, YAN Zhe, et al. CKS1B promotes cell proliferation and invasion by activating STAT3/PD-L1 and phosphorylation of Akt signaling in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021, 35(1): e23565.
- [12] TANG Yuzhu, LAN Xiaohua, YAN Maohui, et al. CKS1B as a potential target for prognostic assessment and intervention in pancreatic cancer and its role in abnormal proliferation and cellular phenotype through mediation of cell cycle signaling pathways[J]. Saudi Medical Journal, 2024, 45(2): 128-138.
- [13] GUO Ya, ZHANG Yinbin, LI Yi, et al. Three prognostic biomarkers correlate with immune checkpoint blockade response in bladder urothelial carcinoma[J]. International Journal of Genomics, 2022, 2022: 3342666.
- [14] LIN Qianhan, MA Xiaoxue, HU Shunxue, et al. Overexpression of nucleolin is a potential prognostic marker in endometrial carcinoma[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13:1955-1965.
- [15] KUHN T M, DHANANI S, AHMAD S, et al. An overview of endometrial cancer with novel therapeutic strategies[J]. Current Oncology, 2023, 30(9): 7904-7919.
- [16] LIU J F, XIONG Niya, CAMPOS S M, et al. Phase II study of the WEE1 inhibitor adavosertib in recurrent uterine serous carcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(14): 1531-1539.
- [17] MOORE K, BREWER M A. Endometrial cancer: is this a new disease[J]. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2017, 37: 435442.
- [18] NJOKU K, BARR C E, CROSBIE E J. Current and emerging prognostic biomarkers in endometrial cancer [J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 890908.
- [19] HU Kaizhao, LI Xiaojing, ASMAMAW M D, et al. Establishment of high-throughput screening HTRF assay for identification small molecule inhibitors of Skp2-Cks1[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 21105.
- [20] CHAVEZ T F, SNYDER R, LEE R K, et al. Rising endometrial cancer rates and potential for screening[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2023, 33(9): 1487.
- [21] 陈晓宇, 曾庆维, 陈红林, 等. 子宫内膜癌组织中miR-3188和mTOR表达量与预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 17-21.
CHEN Xiaoyu, ZENG Qingwei, CHEN Honglin, et al. Study on the correlation between the expression levels of miR-3188 and mTOR in endometrial cancer and the prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 17-21.

收稿日期: 2024-07-26

修回日期: 2024-08-26