

## ·论 著·

## 肝癌患者组织中 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 蛋白的表达与临床特征的相关性

王杉 梁鑫鸿 朱庚 李炎铭

**[摘要]** 目的 分析肝癌患者组织细胞周期素E(Cyclin E)、抑制因子p27kip1和核抗原-67(Ki-67)基因和蛋白的表达及与临床特征的关系。方法 选择肝癌患者共90例(观察组),同期选择50例肝脏血管瘤患者(对照组),采用免疫组化染色法检测观察组肿瘤组织和癌旁正常组织与对照组的Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白阳性表达,反转录PCR(RT-PCR)法检测组织Cyclin E、p27kip1和Ki-67 mRNAs表达水平,分析其与患者和肿瘤临床特征的关系。结果 观察组肿瘤组织Cyclin E和Ki-67阳性表达率及mRNAs水平比癌旁组织和对照组增加,p27kip1阳性表达率及mRNA水平比癌旁组织和对照组降低( $\chi^2$  分别=33.91、23.77;36.44、23.17;-16.36、-7.81; $t$  分别=20.40、17.47;11.26、9.69;-14.16、-14.84, $P$ 均<0.05)。观察组肿瘤组织Cyclin E、Ki-67和p27kip1蛋白阳性表达与患者性别、年龄、肿瘤直径无关( $\chi^2$  分别=0.64、0.18、0.51;0.49、0.17、0.62;0.02、1.44、0.86, $P$ 均>0.05),但与肿瘤TNM分期、血液或淋巴转移、肿瘤分化级别密切相关( $\chi^2$  分别=19.00、7.32、10.40;10.79、7.79、9.37;15.26、6.58、6.67, $P$ 均<0.05)。结论 肝癌的发生和发展与组织Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白的表达异常密切相关。

**[关键词]** 肝癌; 细胞周期素E; 抑制因子p27kip1; 核抗原-67

**Expressions of Cyclin E, p27kip1 and Ki-67 proteins in liver cancer tissues and their relationship with clinical characteristics** WANG Shan, LIANG Xinhong, ZHU Geng, et al. Department of General Surgery, Hangzhou Hospital, Zhejiang Medical and Health Group, Hangzhou 310000, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze expressions of Cyclin E, inhibitor p27kip1 and nuclear antigen-67 genes (Ki-67) and proteins in liver cancer tissues and their relationship to clinical characteristics. **Methods** Totally 90 patients with hepatocellular carcinoma (observation group) and 50 patients with hepatic hemangioma (control group) were selected. The Cyclin E, p27kip1 and Ki-67 proteins were detected by immunohistochemical staining in tumor tissues and adjacent tissues of observation group and control group. The expressions of Cyclin E, p27kip1 and Ki-67 mRNAs were detected by RT-PCR, and the relationships between expressions of Cyclin E, p27kip1, Ki-67 and patients' clinical features were analyzed. **Results** The positive expression rates and mRNAs levels of Cyclin E and Ki-67 of tumor tissues in observation group were significantly higher than adjacent tissues in observation group and control group, while positive expression rate and mRNA level of p27kip1 of tumor tissues were lower than adjacent tissues in observation group and control group ( $\chi^2$ =33.91, 23.77, 36.44, 23.17, -16.36, -7.81,  $t$ =20.40, 17.47, 11.26, 9.69, -14.16, -14.84,  $P$ <0.05). The positive expressions of Cyclin E, Ki-67 and p27kip1 proteins of tumor tissues in observation group were not related to patients' sex, age and tumor diameter ( $\chi^2$ =0.64, 0.18, 0.51, 0.49, 0.17, 0.62, 0.02, 1.44, 0.86,  $P$ >0.05), while were close related to TNM staging, blood or lymphatic metastasis, and differentiation of tumors ( $\chi^2$ =19.00, 7.32, 10.40, 10.79, 7.79, 9.37, 15.26, 6.58, 6.67,  $P$ <0.05). **Conclusion** The occurrence and development of hepatocellular carcinoma are closely related to abnormal expressions of tissues Cyclin E, p27kip1 and Ki-67 proteins.

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; Cyclin E; inhibitor p27kip1; nuclear antigen-67

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.002.005

作者单位: 310000 浙江杭州, 浙江省医疗健康集团杭州医院普外科

我国是肝癌大国, 肝癌发病率居消化道恶性肿瘤第4位, 死亡率居第5位, 由于早期缺乏典型临床

症状和特征,约50%~75%患者确诊时已处于中晚期,无手术切除机会,5年总体生存率低于45%,临床预后较差<sup>[1]</sup>。但是早期肝癌经手术治疗的5年生存率可达70%~85%,因此,早期诊断和积极干预肝癌是提高患者生存预后的主要途径<sup>[2]</sup>。肝癌的发生与肝内胆管细胞异常增殖和凋亡减少有关,是多种癌基因或抑癌基因功能异常、氧化应激、炎症反应紊乱的综合结果<sup>[3]</sup>。其中细胞周期调控机制障碍在肿瘤细胞的增殖过程中发挥重要作用。细胞周期的顺序转换受到信号转导通路和反馈环路的精密调控,包括周期素(cyclins)、周期素依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)和周期素依赖性蛋白激酶的抑制蛋白(cyclin dependent kinases inhibitors, CDKIs),多项研究证实, Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白是肿瘤细胞周期紊乱的重要分子标志,在肝癌、结直肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的发生和发展中扮演重要角色<sup>[4,5]</sup>。本次研究将进一步分析肝癌患者组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 基因和蛋白的表达,分析与临床特征的关系,为疾病的早期诊断提供重要参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2016年7月至2019年7月在浙江省医疗健康集团杭州医院经手术切除病理确诊肝癌患者共90例纳入观察组,纳入标准为:①年龄18~75岁;②符合肝癌病理诊断和手术切除指征,临床TNM分期I~Ⅲa期;③首次接受治疗,既往无放化疗、生物治疗、抗病毒治疗史;④完整切除肿瘤病灶;⑤取得知情同意,临床资料完整。同期选择50例肝脏血管瘤患者为对照组,纳入标准为:①年龄18~75岁;②符合肝脏血管瘤相关诊断标准,且入院前未经过相关治疗;③完整切除肿瘤病灶;④取得知情同意,临床资料完整。排除标准为:①肝炎病毒感染、入院前肝硬化、严重肝肾心肺功能障碍;②凝血功能障碍;③其他部位原发肿瘤、肝内转移瘤。

观察组男性49例、女性41例;年龄48~73岁,

平均(58.63±8.71)岁;TNM分期中I期28例、Ⅱ期35例、Ⅲa期27例;肿瘤最大直径1.56~5.53 cm,平均(3.61±1.12)cm,均为单发肿瘤;细胞分化级别低分化42例、中高分化48例;血液转移18例、淋巴转移13例。对照组中男性26例、女性24例;年龄45~72岁,平均(58.24±8.32)岁;肿瘤最大直径1.37~5.84 cm,平均(3.73±1.42)cm,均为单发肿瘤。两组患者的性别、年龄和肿瘤最大直径比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

## 1.2 方法

1.2.1 免疫组染色法检测观察组肿瘤组织和癌旁正常组织以及对照组肿瘤组织的 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 阳性表达 常规开腹手术完整顺利切除两组肿瘤组织,观察组切除病灶范围应至少大于肿瘤边缘1~2 mm,术中冰冻证实切缘阴性。分别制作组织切片,厚度3 μm,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、抗原修复后,首先滴加3% 双氧水溶液27℃孵育20 min,然后滴加正常山羊血清工作液,27℃孵育30 min,前期处理完毕后;滴加小鼠抗人 Cyclin E、p27kip1、Ki-67 和内参蛋白β-actin 单克隆抗体一抗1:2500(由美国Sigma公司生产)过夜孵育,磷酸盐缓冲液洗涤后滴加大鼠抗小鼠对应抗体二抗1:500(由美国Sigma公司生产)室温静置孵育4 h;磷酸盐缓冲液洗涤、二氨基联苯胺显色、光学显微镜下观察。

1.2.2 反转录PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测对应mRNA表达水平 各组样本组织经超声充分研碎,加入Trizol试剂一步法提取细胞总RNA(根据试剂盒提示步骤进行),测量其浓度和纯度;逆转录试剂盒合成cDNA,设计目标引物序列(见表1)。反应体系包括cDNA 5 μl+正反向引物各0.5 μl+Taq聚合酶0.5 μl,添加无菌反应水至总反应体系为25 μl。反应条件为95℃ 5 min,95℃ 20 s,60℃ 60 s,40℃ 20 s,共45个循环,95℃ 15 s,60℃ 60 s,溶解曲线,95℃ 15 s结束。结果以目标引物与内参引物条带灰度比值表示。

表1 各目标引物序列和大小

| 引物       | 正向                            | 反向                            | 大小/bp |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Cyclin E | 5'-GGTTTCATCCAGGATCGAGCAGG-3' | 5'-ACAAAGATGGTCACGGTCTGCC-3'  | 445   |
| p27kip1  | 5'-ACTACTTCTCCCGCCGCTAC-3'    | 5'-GAAATCAAACAGAGGCCGCGATG-3' | 332   |
| Ki-67    | 5'-TACCAGTGGAGGCCGACTTC-3'    | 5'-GCACAAAGCGACTGGATGAAC-3'   | 103   |
| GAPDH    | 5'-CGCGAGAAGATGACCCAGAT-3'    | 5'-GCACTGTGTTGGCGTACAGG-3'    | 225   |

1.3 判定标准 免疫组染色法结果采用半定量法,

根据染色强度和阳性细胞百分比,以胞浆或胞核黄

染至深棕色为阳性,(-)计0分,(+)计1分,(++)计2分,(+++)计3分;阳性细胞百分比分别在 $\leq 5\%$ 计0分,6%~25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计3分, $>75\%$ 计4分;两项乘积0~3分为阴性,4~12分为阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验或单因素ANOVA分析;计数资料以例(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 蛋白的阳性表达率比较见表2

表2 两组组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 蛋白的阳性表达率比较/例(%)

| 组别       | <i>n</i> | Cyclin E   | Ki-67      | p27kip1    |
|----------|----------|------------|------------|------------|
| 观察组 肿瘤组织 | 90       | 62(68.88)* | 58(64.44)* | 27(30.00)* |
| 癌旁正常组织   | 90       | 23(25.56)  | 18(20.00)  | 54(60.00)  |
| 对照组 肿瘤组织 | 50       | 13(26.00)  | 11(22.00)  | 27(54.00)  |

注:\*,与癌旁正常组织比较, $P<0.05$ ;#:与对照组肿瘤组织比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,观察组肿瘤组织 Cyclin E 和 Ki-67 阳性表达率比癌旁组织和对照组增加,p27kip1 阳性表达率比癌旁组织和对照组降低( $\chi^2$ 分别=33.91、23.77;36.44、3.17;-16.36、-7.81, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.2 两组组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 mRNAs 表达水平比较见表3

表3 两组组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 mRNAs 表达水平比较

| 组别       | Cyclin E          | p27kip1           | Ki-67             |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 观察组 肿瘤组织 | 0.61 $\pm$ 0.15** | 0.32 $\pm$ 0.05** | 0.64 $\pm$ 0.18** |
| 癌旁正常组织   | 0.25 $\pm$ 0.08   | 0.63 $\pm$ 0.04   | 0.32 $\pm$ 0.19   |
| 对照组 肿瘤组织 | 0.22 $\pm$ 0.06   | 0.61 $\pm$ 0.08   | 0.31 $\pm$ 0.20   |

注:\*,与癌旁正常组织比较, $P<0.05$ ;#:与对照组肿瘤组织比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,观察组肿瘤组织 Cyclin E 和 Ki-67 mRNAs 表达水平比癌旁组织和对照组增加,p27kip1 mRNA 表达水平比癌旁组织和对照组降低( $t$ 分别=20.40、17.47;11.26、9.69;-14.16、-14.84, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.3 观察组肿瘤组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 蛋白的阳性表达与临床特征的关系见表4

表4 观察组肿瘤组织 Cyclin E、p27kip1 和 Ki-67 蛋白的阳性表达与临床特征的关系/例(%)

| 临床特征        | <i>n</i> | Cyclin E  | Ki-67     | p27kip1   |
|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 性别          |          |           |           |           |
| 男性          | 49       | 32(65.31) | 30(61.22) | 15(30.61) |
| 女性          | 41       | 30(73.17) | 28(68.29) | 12(29.27) |
| 年龄          |          |           |           |           |
| $<59$ 岁     | 42       | 28(66.66) | 28(66.66) | 10(23.81) |
| $\geq 59$ 岁 | 48       | 34(70.83) | 30(62.50) | 17(35.42) |
| TNM分期       |          |           |           |           |
| I期          | 28       | 11(39.29) | 12(42.86) | 16(57.14) |
| II期         | 35       | 26(74.29) | 23(65.71) | 8(22.86)  |
| IIIa期       | 27       | 25(92.59) | 23(85.19) | 3(11.11)  |
| 肿瘤最大直径      |          |           |           |           |
| $<4$ cm     | 40       | 26(65.00) | 24(60.00) | 10(25.00) |
| $\geq 4$ cm | 50       | 36(72.00) | 34(68.00) | 17(34.00) |
| 分化级别        |          |           |           |           |
| 低分化         | 42       | 36(85.71) | 34(80.95) | 7(16.66)  |
| 中高分化        | 48       | 26(54.16) | 24(50.00) | 20(41.66) |
| 是否转移        |          |           |           |           |
| 是           | 31       | 27(87.10) | 26(83.87) | 4(12.90)  |
| 否           | 59       | 35(59.32) | 32(54.24) | 23(39.98) |

由表4可见,观察组肿瘤组织 Cyclin E、Ki-67 和 p27kip1 蛋白阳性表达与患者性别、年龄、肿瘤直径无关( $\chi^2$ 分别=0.64、0.18、0.51;0.49、0.17、0.62;0.02、1.44、0.86, $P$ 均 $>0.05$ ),但与肿瘤TNM分期、血液或淋巴转移、肿瘤分化级别密切相关( $\chi^2$ 分别=19.00、7.32、10.40;10.79、7.79、9.37;15.26、6.58、6.67, $P$ 均 $<0.05$ )。

## 3 讨论

肝癌的高发病率和致死率严重威胁我国国民的生命安全,由于早期肝癌缺乏明显症状,大多数患者确诊时肿瘤已发展至中晚期,临床无有效的治疗方法,但对于早期肝癌患者采取手术切除肿瘤后能够大大提高患者的生存率,因此肝癌治疗的关键在于早期诊断。研究发现 Cyclin E、p27kip1 广泛参与 CDKs 的调控<sup>[6,7]</sup>,并且 CDKs 的调控是细胞周期调控的关键环节<sup>[8]</sup>,而 Ki-67 是与有丝分裂密切相关的核抗原,因此推测 Cyclin E、p27kip1、Ki-67 与细胞周期紊乱存在关系。目前已发现 Cyclin E、p27kip1、Ki-67 在多种癌症的发展进程中扮演重要角色,本研究主要在此基础上探讨其在肝癌的表达情况,并



分析其与临床病理特征的关系,旨在为肝癌的早期诊断提高理论依据。

细胞周期可分为4个时期,即G1(DNA合成前期)、S(DNA合成期)、G2(DNA合成后期)、M(有丝分裂期)。细胞是否进入分裂周期以及分裂周期是否能成功完成取决于调控细胞周期的重要稽查点,最重要的是G1/S和G2/M转换点,前者称为启动点,位于G1期末,是细胞周期的起始点;后者位于M期的起始点<sup>[9]</sup>。G1期是增殖细胞唯一能够接受外界增殖和增殖抑制信号的时期,调节细胞增殖及分化的事件主要发生G1期,调控失常在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用<sup>[10,11]</sup>。激活CDKs在G1/S和G2/M转换过程中发挥关键性作用,其活性高低直接影响细胞周期的变化。CDKs活性异常增加可使细胞呈现非抑制生长,形成肿瘤,CDKs促进因子的过度表达或抑制因子的表达不足或缺失将导致细胞增殖失控而发生肿瘤<sup>[12]</sup>。Cyclin E是CDKs的正向调节因子,发挥细胞周期的正向调控作用<sup>[13]</sup>;CDKIs能抑制CDKs活性,发挥负向调控作用<sup>[14]</sup>。p27kip1是CDKIs家族的重要成员,p27kip1对Cyclin A-CDK2、CyclinE-CDK2 组蛋白H1激酶样活性和pRb磷酸化活性有很强的抑制性,使细胞阻滞于G1期,抑制细胞增殖,从而发挥细胞周期的负向调控作用<sup>[15,16]</sup>。

本次研究结果发现,肝癌患者肿瘤组织Cyclin E和Ki-67阳性表达率及mRNAs水平比癌旁组织和肝脏血管瘤患者升高,p27kip1阳性表达率及mRNA水平比癌旁组织和肝脏血管瘤患者降低( $P<0.05$ )。提示Cyclin E和Ki-67表达上调、p27kip1表达下调发挥促进细胞恶性增殖的功能。Cyclin E、Ki-67和p27kip1表达异常仅出现在肝癌的肿瘤组织中<sup>[17]</sup>,在癌旁正常肝脏组织和肝脏良性肿瘤中则不表现异常的肿瘤周期分布。肝癌患者Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白阳性表达与患者性别、年龄、肿瘤直径无关( $P>0.05$ ),但与肿瘤TNM分期、血液或淋巴转移、肿瘤分化级别密切相关( $P<0.05$ )。提示调控细胞周期的重要分子标志物Cyclin E、p27kip1和Ki-67可能主要影响了肿瘤细胞的TNM分期、早期转移和肿瘤分化级别,同时也是肿瘤恶性程度的主要构成因素。也就是说Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白的异常表达主要影响了肝癌细胞的恶性增殖和早期转移,是临床预后较差的重要不利因素<sup>[18-20]</sup>。

综上所述,肝癌的发生和发展与组织Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白的表达异常密切相关。本次

研究不足是未能阐述Cyclin E、p27kip1和Ki-67蛋白是如何调控细胞周期的内在机制,以及特异性干预上述靶点能否改变细胞周期分布和肿瘤的恶性程度,还需要下一步实验进行验证。

#### 参考文献

- 1 Surveillance group, Diagnosis group, Staging group, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan liver cancer association and the gastroenterological society of Taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(5): 381-403.
- 2 Song P, Cai Y, Tang H, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017[J]. Biosci Trends, 2017, 11(4): 389-398.
- 3 陈磊峰, 谢培一, 郑楚骞, 等. 真核翻译延伸因子1A1通过调控cyclin D2表达促进肝癌细胞增殖[J]. 肿瘤, 2018, 38(10): 913-924.
- 4 杨耀群, 谢淑丽, 吕国悦, 等. 肝癌SMMC7721细胞株P27RF-Rho mRNA基因沉默对5-Fu药物敏感性的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(2): 271-275, 465.
- 5 赵文龙, 吕立志, 齐兴峰, 等. 肝细胞肝癌CD147和Ki67表达的相关性及其临床意义[J]. 华南国防医学杂志, 2016, 30(11): 700-704.
- 6 郭飞宇, 杨军, 熊书名, 等. 耐药基因蛋白和Ki67在原发性肝癌中的表达及其在预后中的价值[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(1): 77-81.
- 7 张弘英, 胡利琳, 元文峰, 等. Cyclin D1 siRNA转染人肝癌细胞的增殖、凋亡变化及其机制[J]. 山东医药, 2017, 57(35): 22-25.
- 8 张弘英, 胡树根, 胡利琳, 等. 靶向Cyclin D1基因RNA干扰对肝癌细胞增殖和Mdm2等基因表达影响的研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 1981-1985.
- 9 张婷婷, 倪润洲, 倪温慨, 等. Prdx1、Spy1、p27~(kip1)蛋白在肝细胞肝癌中的表达及其相关性[J]. 交通医学, 2016, 30(3): 205-208.
- 10 邝少松, 郑佳琳, 杨林, 等. CyclinE及相关基因在人原发性肝癌中的表达及其意义[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(2): 143-149.
- 11 高涵, 周涛, 张春晶, 等. 细胞周期调控因子P16~(INK4)、P57~(kip2)和Ki67在肝癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(9): 1165-1167.
- 12 Azevedo-Barbosa H, Ferreira-Silva G. Phenylpropanoid-based sulfonamide promotes cyclin D1 and cyclin E down-regulation and induces cell cycle arrest at G1/S transition in estrogen positive MCF-7 cell line[J]. Toxicol In Vitro, 2019, 59(9): 150-160.

(下转第120页)

形成、细胞增殖,抑制细胞的免疫功能和凋亡,参与肿瘤的发生及发展<sup>[7]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够促进肠癌细胞中血管内皮生长因子的表达水平,从而增加肿瘤中血管的生成,促进肿瘤的进展<sup>[8,9]</sup>。本次研究发现治疗后观察组 COX-2、PGE2、 $\beta$ -catenin 信号通路的相应炎症因子表达量明显低于对照组 ( $P$  均 $<0.05$ ),说明采用腹腔镜下“淋巴引流区”前哨淋巴结清扫直直肠癌根治术能够降低 COX-2、PGE2、 $\beta$ -catenin 信号通路的表达。

综上所述,腹腔镜下“淋巴引流区”前哨淋巴结清扫直直肠癌根治术临床有效,并能够减少 COX-2、PGE2、 $\beta$ -catenin 的表达量。但是具体的机制仍需要大量的临床或者实验通过基因测序手段验证。

#### 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[S].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(3):1-21.
  - 2 张天明,杜金林,钟志风,等.腹腔镜经肛门柱状切除术在低位直肠癌的临床运用价值[J].中华全科医学,2018,16(1):47-49.
  - 3 刘晶晶,刘莹莹,段乐乐,等.直肠癌患者腹腔镜术后感染发生与炎症介质的表达影响研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2785-2787.
  - 4 刘津杉,吴立然,敬国敏,等.纳米碳示踪剂在腹腔镜结直肠癌手术中的应用价值[J].河北医药,2019,41(19):2955-2957,2961.
  - 5 陈吉添,陈瑜,吴薇紫,等.结肠癌组织中 IGF-IR 和 COX-2 的表达及其临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(6):620-625.
  - 6 肖忠盛,龙泓,丁成明,等.大肠癌组织中存活素、环氧合酶-2、T 细胞因子 4 的表达及三者相关性[J].东南大学学报(医学版),2019,38(4):600-606.
  - 7 聂芳,赵贤元,余跃天,等.PPAR $\alpha$ /COX-2/PGE2 通路在人结肠癌耐药细胞中的作用研究[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(6):586-591.
  - 8 Wang D, Li Y, Zhang C, et al. MiR-216a-3p inhibits colorectal cancer cell proliferation through direct targeting COX-2 and ALOX5[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2):1755-1766.
  - 9 杨燕,李晓东,季枚,等.COX-2/PGE2 与肿瘤相关免疫细胞[J].临床检验杂志,2016,34(4):284-286.
- (收稿日期 2020-06-16)  
(本文编辑 蔡华波)
- 
- (上接第116页)
- 13 Bayard Q, Meunier L, Peneau C, et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5235.
  - 14 Wang ST, Ho HJ, Lin JT, et al. Simvastatin-induced cell cycle arrest through inhibition of STAT3/SKP2 axis and activation of AMPK to promote p27 and p21 accumulation in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2):e2626.
  - 15 Xu K, Zhang Z, Qian J, et al. LncRNA FOXD2-AS1 plays an oncogenic role in hepatocellular carcinoma through epigenetically silencing CDKN1B (p27) via EZH2[J]. Exp Cell Res, 2019, 380(2):198-204.
  - 16 Tuo L, Xiang J, Pan X, et al. PCK1 negatively regulates cell cycle progression and hepatoma cell proliferation via the AMPK/p27Kip1 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):50.
  - 17 Dong L, Yu L, Bai C, et al. USP27-mediated Cyclin E stabilization drives cell cycle progression and hepatocellular tumorigenesis[J]. Oncogene, 2018, 37(20):2702-2713.
  - 18 Sonntag R, Giebler N, Nevzorova YA, et al. Cyclin E1 and cyclin-dependent kinase 2 are critical for initiation, but not for progression of hepatocellular carcinoma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(37):9282-9287.
  - 19 Cao Y, Ke R, Wang S, et al. DNA topoisomerase II $\alpha$  and Ki67 are prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6):4109-4116.
  - 20 Li Y, Yan C, Weng S, et al. Texture analysis of multi-phase MRI images to detect expression of Ki67 in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Radiol, 2019, 74(10):813.e19-813.e27.
- (收稿日期 2020-07-14)  
(本文编辑 蔡华波)