

CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌中的表达、临床意义及其对 HCC 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响

李贵全, 兰春斌, 徐竹林, 胥彬, 邓小凡

邛崃市医疗中心医院 四川邛崃

【摘要】目的 探讨 CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌中的表达、临床意义及其对 HCC 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响, 为揭示肝细胞癌发病机制提供实验依据。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 5 月院收治的肝细胞癌患者 20 例为研究对象。人肝细胞癌细胞 SK-N-SH 购自美国 ATCC 公司。应用 SPSS21.0 统计学软件分析数据。结果 与肿瘤旁组织比较, 肝细胞癌组织中 CDC45 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$), CDK4 的表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。相较于 miR-NC 组, CDC45 组 SK-N-SH 细胞活力显著降低, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 迁移与侵袭细胞数显著减少 ($P < 0.05$), Cyclin D1、MMP-2 蛋白表达水平显著降低, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), P21、E-cadherin 蛋白表达水平显著升高, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Western blot 检测结果显示, 与 miR-NC 组比较, CDC45 组 SK-N-SH 细胞中 CDK4 的表达水平显著降低, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 anti-miR-NC 组相比, anti-CDC45 组 SK-N-SH 细胞中 CDK4 的表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。结论 CDC45 在肝细胞癌组织中呈低表达, CDK4 在肝细胞癌组织中呈高表达, 体外细胞实验结果显示抑制 CDK4 的表达可抑制肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭, 表明沉默 CDK4 基因表达可能通过抑制 MMP-2 表达而抑制黑色素瘤细胞增殖及侵袭。

【关键词】 CDC45; CDK4; 肝细胞癌

【基金项目】 2020 年成都市卫健委医学科研课题立项项目, 课题编号: 2020218

Expression and clinical significance of CDC45 and CDK4 in hepatocellular carcinoma and their effects on proliferation, invasion and apoptosis of HCC cells

Guiquan Li, Chunbin Lan, Zhulin Xu, Bin Xu, Xiaofan Deng

Qionglai Medical Treatment Center Hospital, Qionglai, Sichuan, China

【Abstract】 Objective: To investigate the expression and clinical significance of CDC45 and CDK4 in hepatocellular carcinoma and their effects on the proliferation, invasion and apoptosis of HCC cells, and to provide experimental basis for revealing the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. **Methods** Twenty patients with hepatocellular carcinoma who were admitted to our hospital from June 2019 to May 2021 were selected as the research objects. Human hepatocellular carcinoma cells SK-N-SH were purchased from ATCC Company, USA. SPSS 21.0 statistical software was used to analyze the data. **Results** Compared with the adjacent tissue, the expression level of CDC45 in hepatocellular carcinoma tissue was significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression level of CDK4 was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the miR-NC group, the viability of SK-N-SH cells in the CDC45 group was significantly decreased, and the difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of -2 protein was significantly decreased, and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). The protein expression levels of P21 and E-cadherin were significantly increased, and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). Western blot

results showed that compared with the miR-NC group, the expression level of CDK4 in SK-N-SH cells in the CDC45 group was significantly decreased, and the difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the anti-CDC45 group, the expression level of CDK4 in SK-N-SH cells in the anti-CDC45 group was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of CDC45 is low in hepatocellular carcinoma tissue, and the expression of CDK4 is high in hepatocellular carcinoma tissue. The results of in vitro cell experiments show that inhibiting the expression of CDK4 can inhibit the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells, indicating that silencing CDK4 gene expression may It inhibits the proliferation and invasion of melanoma cells by inhibiting the expression of MMP-2.

【Keywords】 CDC45; CDK4; Hepatocellular carcinoma

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝脏最常见的恶性肿瘤 (约占 90%), 每年新发病例约占全球 42%-50%, 且好发于 40-60 岁中老年人^[1,2]。

HCC 以男性较多, 目前认为, 成人 HCC 病因并不完全明确, 多与病毒性肝炎、肝硬化、酒精肝等慢性肝病及黄曲霉毒素、亚硝胺等化学物等有关。而我国 HCC 的发病多以 HBV 感染为主要因素, 考虑其主要因素与母婴垂直传播可能^[3-7]。本研究主要探讨 CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌中的表达、临床意义及其对 HCC 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响, 为揭示肝细胞癌发病机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月至 2021 年 5 月院收治的肝细胞癌患者 20 例为研究对象, 所有患者均被病理证实为肝细胞癌, 其中男 10 例, 女 10 例, 年龄为 31 岁至 75 岁, 平均年龄 (54.12±15.03) 岁, 所有患者于术中切除肝细胞癌组织及其对应的肿瘤旁组织 (>5 cm), 置于液氮中保存。所有患者家属知情且签署同意书, 本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 材料与试剂

人肝细胞癌细胞 SK-N-SH; 杜氏改良培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM) 胎牛血清与胰蛋白酶; Lipofectamine2000 与 Trizol; CDC45 模拟物 (mimics)、阴性对照 mimic NC 序列 (miR-NC)、CDK4 小干扰 RNA (si-CDK4)、CDC45 特异性寡核苷酸抑制剂 (anti-CDC45)、乱序无意义阴性序列 (si-NC); 甲基噻唑基四唑 (methylthiazolyl tetrazolium, MTT); 蛋白裂解液与 BCA 蛋白定量试剂盒; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; Mgteigel 基质胶购自美国 BD 公司;

兔抗人细胞周期蛋白 1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、P21、CDK4、上皮钙黏附素 (E-cadherin) 抗体美国 CST 公司; 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔 IgG 二抗; 反转录及 SYBR Green 试剂盒均购自日本 TaKaRa 公司; 增强型化学发光试剂 (ECL) 购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 方法

(1) 细胞转染及分组

SK-N-SH 细胞培养于含有青霉素-链霉素混合溶液、10%胎牛血清的 DMEM 培养基, 置于 37°C、5%CO₂ 培养箱内培养, 收集对数生长期细胞, 0.25% 胰蛋白酶消化, 制备细胞悬液, 接种至 6 孔板, SK-N-SH 细胞随机分为 miR-NC 组 (细胞中转染 miR-NC)、CDC45 组 (细胞中转染 CDC45 mimics)、si-NC 组 (细胞中转染 si-NC)、si-CDK4 组 (细胞中转染 si-CDK4)、CDC45+pcDNA3.1 组 (CDC45 mimics 与 pcDNA3.1 共转染细胞)、CDC45+pcDNA3.1-CDK4 组 (CDC45 mimics 与 pcDNA3.1-CDK4 共转染细胞), 转染 6 h 更换为含有 10%胎牛血清的 DMEM 完全培养基, 继续培养 48 h 收集细胞。

(2) 实时荧光定量聚合酶链反应 (Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR) 检测细胞中 CDC45 的表达水平

采用 Trizol 试剂提取肝细胞癌组织、瘤旁组织及 SK-N-SH 细胞中总 RNA, 应用紫外分光光度计检测总 RNA 浓度。应用 SYBR Green 试剂盒检测标本及细胞中 CDC45 的相对表达量, 以 cDNA 为模板应用 Bio-Rad CFX 型定量 PCR 仪进行 qRT-PCR 检测, CDC45 以 U6 为内参, PCR 反应条件: 95°C 2 min, 95°C 30 s, 60°C 30 s, 72°C 30 s, 循环 40 次。

采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CDC45 的表达水平。

(3) MTT 检测细胞增殖

收集对数生长期 SK-N-SH 细胞, 胰蛋白酶消化, 加入培养液重悬细胞, 调整细胞浓度至 5×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板, 置于 37°C 、体积分数 5% CO_2 培养箱内培养, 分别在转染后 24 h、48 h、72 h 加入 MTT 溶液 (20 μL /孔), 继续培养 4 h, 每孔中加入 150 μL 二甲基亚砜 (dimethylsulfoxide, DMSO), 振荡混匀, 利用酶标仪检测各孔吸光度 (OD) 值。

(4) Transwell 实验检测细胞迁移及侵袭

用预冷不含血清的 DMEM 培养基按照 1:8 的稀释比稀释 Matrigel 基质胶, 取 100 μL 稀释液铺于 Transwell 小室底部的上室面, 胰蛋白酶消化 SK-N-SH 细胞, 加入 DMEM 培养基重悬, 调整细胞浓度至 2×10^5 个/mL, 接种至 Transwell 小室上室, 另取含胎牛血清 DMEM 培养基 (600 μL) 加入 Transwell 小室下室, 继续培养 24 h, 多聚甲醛固定 10 min, 结晶紫溶液染色 10 min。

(5) 荧光素酶报告基因检测

TargetScan 预测显示 CDC45 与 CDK4 存在靶向结合位点, 利用基因突变技术对结合位点进行突变, 分别构建野生型载体 WT-CDK4、突变型载体 MUT-CDK4, 取对数生长期 SK-N-SH 细胞, 分别将 miR-NC、CDC45 mimics 与 WT-CDK4、MUT-CDK4 共转染至 SK-N-SH 细胞, 转染 24 h, 收集细胞, 检测相对荧光素酶活性 (萤火虫荧光素酶活性值/海肾荧光素酶活性值)。

(6) 蛋白免疫印迹 (Western blot) 检测 Cyclin D1、MMP-2、P21、E-cadherin 蛋白表达

收集各组细胞, 加入蛋白裂解液, 12000 r/min 转速离心 10 min 提取细胞总蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白浓度, 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gelelectro-

phoresis, SDS-PAGE) 分离蛋白, 应用凝胶分析系统与 Quantityone 软件检测条带灰度值, 蛋白相对表达量=目的蛋白条带灰度值/内参照条带灰度值。

1.4 统计学处理

应用 SPSS21.0 统计学软件分析数据, 结果中符合正态分布的计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 各组数据均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌组织及其对应的瘤旁组织中的表达

与肿瘤旁组织比较, 肝细胞癌组织中 CDC45 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$), CDK4 的表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌组织及其对应的瘤旁组织中的表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=65$)

group	CDC45	CDK4
para tumor tissue	0.75 \pm 0.07	0.24 \pm 0.02
neuroblastoma tissue	0.16 \pm 0.02*	1.02 \pm 0.10*
t	65.339	61.664
P	<0.001	<0.001

注: 与 para tumor tissue 组比较, * $P < 0.05$

2.2 过表达 CDC45 对细胞 SK-N-SH 增殖、迁移、侵袭的影响

与 miR-NC 组比较, CDC45 组 SK-N-SH 细胞中 CDC45 的表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 提示成功提高 SK-N-SH 细胞中 CDC45 的表达水平。相较于 miR-NC 组, CDC45 组 SK-N-SH 细胞活力显著降低 ($P < 0.05$), 迁移与侵袭细胞数显著减少 ($P < 0.05$), Cyclin D1、MMP-2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), P21、E-cadherin 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 见表 2、表 3。

表 2 Transwell、MTT 检测过表达 CDC45 对细胞 SK-N-SH 迁移、侵袭及细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

group	CDC45	E-cadherin	MMP-2	Cyclin D1	P21
miR-NC	0.18 \pm 0.02	0.24 \pm 0.02	0.89 \pm 0.09	0.72 \pm 0.07	0.13 \pm 0.01
CDC45	0.61 \pm 0.06*	0.82 \pm 0.08*	0.31 \pm 0.03*	0.20 \pm 0.02*	0.66 \pm 0.06*
t	20.397	21.101	18.341	21.428	26.139
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 miR-NC 组比较, * $P < 0.05$

表 3 Western 检测过表达 CDC45 对细胞 SK-N-SH 增殖、迁移、侵袭蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

group	migration cell number	invasion cell number	cell activity (490 nm)		
			24h	48h	72h
miR-NC	140±14.18	132±13.51	0.48±0.05	0.87±0.09	1.41±0.14
CDC45	62±6.45*	54±5.63*	0.27±0.03*	0.39±0.04*	0.58±0.06*
<i>t</i>	15.021	15.988	10.804	14.621	16.348
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 miR-NC 组比较, * $P<0.05$

2.3 CDC45 靶向、调控 CDK4

TargetScan 预测显示 CDK4 的 3'UTR 含有 CDC45 的互补序列。双荧光素酶报告实验结果显示, 转染克隆有 CDK4-3'UTR 突变型载体质粒实验中, CDC45 组与 miR-NC 组比较, 荧光素酶活性差异无显著性; 转染克隆有 CDK4-3'UTR 载体质粒实验中, CDC45 组荧光素酶活性明显受到抑制, 与 miR-NC 组比较, 荧光素酶活性差异具有显著性 ($P<0.05$), 见表 4。Western blot 检测结果显示, 与 miR-NC 组比较, CDC45 组 SK-N-SH 细胞中 CDK4 的表达水平显著降低 ($P<0.05$); 与 anti-miR-NC 组相比, anti-CDC45 组 SK-N-SH 细胞中 CDK4 的表达水平显著升高 ($P<0.05$), 见表 5。

2.4 抑制 CDK4 对细胞 SK-N-SH 增殖、迁移、侵袭的影响

与 si-NC 组相比, si-CDK4 组 SK-N-SH 细胞活力显著降低 ($P<0.05$), 迁移与侵袭细胞数显著减少 ($P<0.05$), Cyclin D1、MMP-2 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$), P21、E-cadherin 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$), 见图 4、表 6、表 7。

2.5 过表达 CDK4 能逆转 CDC45 对细胞 SK-N-SH 增殖的影响

与 CDC45+pcDNA3.1 组相比, CDC45+pcDNA3.1-CDK4 组 SK-N-SH 细胞活力显著升高 ($P<0.05$), Cyclin D1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.05$), P21 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$), 见图 5。

表 4 荧光素酶报告实验 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

group	WT- CDK4	MUT- CDK4
miR-NC	0.96±0.10	1.04±0.10
CDC45	0.32±0.03*	0.99±0.10
<i>t</i>	18.390	1.061
<i>P</i>	<0.001	0.305

注: 与 miR-NC 组比较, * $P<0.05$

表 5 CDC45 调控 CDK4 的表达 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

group	CDK4
miR-NC	0.97±0.10
CDC45	0.30±0.03*
anti-miR-NC	0.95±0.10
anti-CDC45	1.43±0.14 [#]
<i>F</i>	191.904
<i>P</i>	<0.001

注: 与 miR-NC 组比较, * $P<0.05$; 与 anti-miR-NC 组比较, [#] $P<0.05$

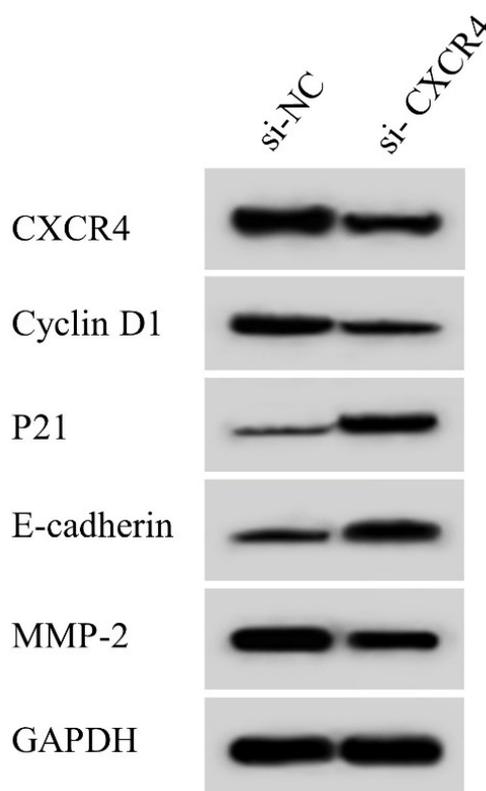


图 4 抑制 CDK4 对细胞 SK-N-SH 增殖、迁移、侵袭蛋白表达的影响

表 6 Transwell、MTT 检测抑制 CDK4 对细胞 SK-N-SH 迁移、侵袭、细胞活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

group	migration cell number	invasion cell number	cell activity (490 nm)		
			24h	48h	72h
si-NC	140±14.18	132±13.51	0.48±0.05	0.87±0.09	1.41±0.14
si- CDK4	76±7.83*	68±6.91*	0.32±0.03*	0.45±0.04*	0.68±0.07*
<i>t</i>	11.853	12.653	8.232	12.793	13.991
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 si-NC 组比较, * P <0.05

表 7 Western 检测抑制 CDK4 对细胞 SK-N-SH 增殖、迁移、侵袭蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

group	CDK4	Cyclin D1	P21	E-cadherin	MMP-2
si-NC	0.98±0.10	0.71±0.07	0.12±0.01	0.22±0.02	0.88±0.09
si- CDK4	0.41±0.04*	0.28±0.03*	0.54±0.05*	0.70±0.07*	0.48±0.05*
<i>t</i>	15.877	16.939	24.711	19.780	11.655
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 si-NC 组比较, * P <0.05

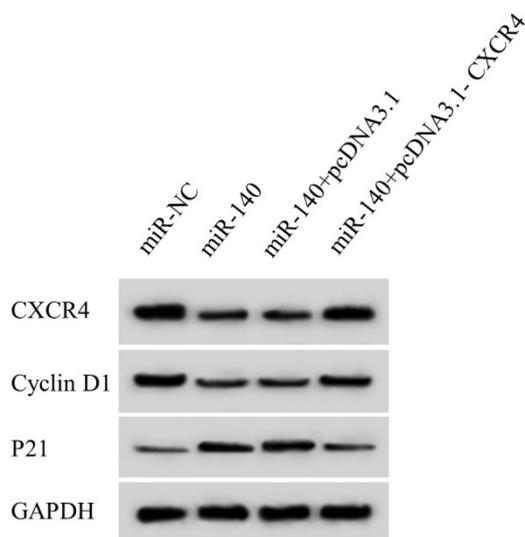


图 5 过表达 CDK4 能逆转 CDC45 对细胞 SK-N-SH 增殖蛋白表达的影响

3 讨论

肝细胞癌早期极易出现转移及侵袭并可造成患者死亡, 因而如何抑制肝细胞癌转移及侵袭具有重要意义, 研究表明 miRNA 在肝细胞癌中表达异常, 并可影响肝细胞癌发生发展过程^[8-10]。因此积极探寻新型 miRNA 分子并深入研究肝细胞癌侵袭及转移的机制对提高肝细胞癌早期诊断准确率及治疗效

果均具有重要作用。

本研究结果显示 CDC45 在肝细胞癌组织中呈低表达, 研究表明 CDC45 可能通过抑制 Smad3 表达而抑制结肠癌细胞迁移及侵袭进而发挥抑癌基因作用^[11]。研究表明 CDC45 在骨肉瘤组织中呈低表达, CDC45 过表达可通过靶向抑制 HDAC4 的表达而抑制骨肉瘤细胞增殖及侵袭, 并促进细胞凋亡

[12]。CDC45 还可通过调控 HDAC4 的表达而抑制胃癌细胞迁移及侵袭能力^[13]。CDC45 可通过调控 CTSB 信号通路而抑制多形性胶质母细胞瘤 EMT 转化进程从而增强替莫唑胺细胞毒性^[14]。本研究结果提示 CDC45 表达水平降低可能在肝细胞癌发生过程中发挥抑癌基因作用。本研究以人肝细胞癌细胞 SK-N-SH 进行体外实验, 结果显示 CDC45 过表达可显著抑制细胞活力, 减少迁移与侵袭细胞数, 提示 CDC45 过表达可降低肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭能力。研究表明 Cyclin D1 可通过与 CDK 形成复合物而正向调控细胞周期, 促进细胞增殖, 但 P21 可抑制 Cyclin D1 与 CDK 的结合从而负向调控细胞周期, 抑制细胞增殖^[15]。相关报道指出 E-cadherin 在多种恶性肿瘤中表达下调, 促进 EMT 转化进而促进肿瘤细胞转移, 抑制 MMP-2 的表达可抑制肿瘤细胞迁移及侵袭能力^[16]。本研究通过检测细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达, 结果发现 CDC45 过表达可显著促进 P21、E-cadherin 的表达, 而抑制 Cyclin D1、MMP-2 的表达, 提示 CDC45 过表达可通过调控细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达而降低肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭能力。

本研究结果显示 CDK4 在肝细胞癌组织中呈高表达, 体外细胞实验结果显示抑制 CDK4 的表达可抑制肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭, 研究表明沉默 CDK4 基因表达可能通过抑制 MMP-2 表达而抑制黑色素瘤细胞增殖及侵袭^[17]。抑制 CXCL12/CDK4 信号通路可抑制肺癌细胞迁移及侵袭从而增强肿瘤细胞抗转移能力^[18]。CDK4 在原发性肝癌等肿瘤组织中表达水平升高, 并可影响肝癌等肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭。本研究结果提示抑制 CDK4 的表达可减弱肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭能力。双荧光素酶报告实验与 Western blot 实验证实 CDC45 可靶向结合 CDK4, 并可负向调控 CDK4 的表达与活性。同时本研究结果显示 CDK4 过表达可逆转 CDC45 对肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用。提示 CDC45 过表达可通过下调 CDK4 的表达而抑制肝细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭。

综上所述, CDC45 能够抑制肝细胞癌增殖、迁移及侵袭, 其作用机制与抑制 CDK4 的表达有关, 并可作为肝细胞癌治疗的潜在靶标基因, 可为肝细胞癌患者的治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 范侯琳, 刘瑞瑾, 丁晓艳, 等. 鱼藤素抑制 MCF-7、H1299 增殖及下调微小染色体维系蛋白 3、CDC45 表达[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(11): 1545-1550. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.11.20.
- [2] 龙焕屏, 李光. 肺腺癌预后不良的重要基因 CDC20、CCNB2 和 CDC45[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(9): 846-850, 855. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2021.09.017.
- [3] 彭慧萍, 赵红艳, 雷超, 等. 马氏珠母贝细胞周期分裂基因 CDC45 基因特征、表达量与性状相关分析[J]. 广东海洋大学学报, 2016, 36(6): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9159.2016.06.001.
- [4] 王毅, 巩纯秀. CDC45 突变引起 Meier-Gorlin 综合征 1 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 478-480. DOI: 10.19538/j.ek2021060617.
- [5] 常春, 王静萱. CDK4/6 抑制剂治疗乳腺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(17): 3120-3124. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.17.037.
- [6] 洪梦实, 吕飞. CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 专利技术分析[J]. 广东化工, 2021, 48(14): 124-127, 123. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1865.2021.14.047.
- [7] 崔松体, 左坦坦, 李照义. CDK4 及 CD133 在骨肉瘤组织中的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(5): 749-752. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.05.014.
- [8] YABUUCHI H, YAMADA Y, UCHIDA T, et al. Ordered assembly of Sld3, GINS and Cdc45 is distinctly regulated by DDK and CDK for activation of replication origins[J]. EMBO Journal, 2006, 25(19): 4663-4674.
- [9] LIU P, BARKLEY LR, DAY T, et al. The Chk1-mediated S-phase checkpoint targets initiation factor Cdc45 via a Cdc25A/Cdk2-independent mechanism.[J]. The Journal of biological chemistry, 2006, 281(41): 30631-30644.
- [10] IM, JS, KI, SH, FARINA, A, et al. Assembly of the Cdc45-Mcm2-7-GINS complex in human cells requires the Ctf4/And-1, RecQL4, and Mcm10 proteins[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the

- United States of America,2009,106(37):15628-15632.
DOI:10.1073/pnas.0908039106.
- [11] YARO JEAN BAPTISTE, TIONO ALFRED B., SANOU ANTOINE, et al. Risk factors associated with house entry of malaria vectors in an area of Burkina Faso with high, persistent malaria transmission and high insecticide resistance[J]. Malaria Journal,2021,20(1).
DOI:10.1186/s12936-021-03926-5.
- [12] 龙焕屏,李光. 肺腺癌预后不良的重要基因 CDC20、CCNB2 和 CDC45[J]. 中国医科大学学报,2021, 50(9): 846-850,855.
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2021.09.017.
- [13] 范俟琳,刘瑞瑾,丁晓艳,等. 鱼藤素抑制 MCF-7、H1299 增殖及下调微小染色体维系蛋白 3、CDC45 表达[J]. 南方医科大学学报,2017,37(11):1545-1550.
DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2017.11.20.
- [14] IM, JUN-SUB, KI, SANG-HEE, FARINA, ANDREA, et al. Assembly of the Cdc45-Mcm2-7-GINS complex in human cells requires the Ctf4/And-1, RecQL4, and Mcm10 proteins[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2009,106(37):15628-15632.
DOI:10.1073/pnas.0908039106.
- [15] 牟丽云,邢翔飞,陈重旭,等. 吉祥草活性成分 RCE-4 触发内质网应激调控人宫颈癌 CaSki 细胞周期阻滞[J]. 中国药理学通报,2021,37(9):1224-1231.
DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2021.09.008.
- [16] 李立,吴科锋,吕应年,等. CDK4 蛋白表达在口腔癌预后中的意义[J]. 肿瘤防治研究,2009,36(12):1024-1026.
DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.12.009.
- [17] HAYATO YABUUCHI, YOSHIKI YAMADA, TOMONORI UCHIDA, et al. Ordered assembly of Sld3, GINS and Cdc45 is distinctly regulated by DDK and CDK for activation of replication origins[J]. The EMBO Journal,2006,25(19):4663-4674.
DOI:10.1038/sj.emboj.7601347.
- [18] 张兵. CDK4 在骨肉瘤中的研究进展[J]. 重庆医学,2021,50(21):3746-3749,3754.
DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.030.

收稿日期: 2022 年 3 月 24 日

出刊日期: 2022 年 4 月 26 日

引用本文: 李贵全, 兰春斌, 徐竹林, 胥彬, 邓小凡, CDC45 及 CDK4 在肝细胞癌中的表达、临床意义及其对 HCC 细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(2): 163-169.
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220082

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS