

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.021

综 述

纺锤体检测点蛋白在恶性肿瘤中的研究进展

李勃含综述 师婕审校

作者单位: 010000 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属人民医院妇科

通信作者: 师婕, E-mail: 1294885166@qq.com



【摘要】 恶性肿瘤的发生常伴随细胞周期调控异常、染色体有丝分裂不精准等诸多内在因素的作用。纺锤体装配检验点(SAC)是负责细胞有丝分裂调控的核心元器件之一, SAC的异常会导致染色体不稳定增加, 从而使细胞更容易发生恶性改变, 随着对肿瘤细胞有丝分裂研究的深入这一观点已经被逐步证实。纺锤体检测点蛋白(BUB1B)作为SAC的重要组成部分之一, 其经典作用是通过信号传导组织细胞从有丝分裂中期进入后期直到所有染色体黏附至纺锤体之上。目前, BUB1B已经被证实存在于乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、膀胱癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中过表达, 并且具有作为新的临床生物学诊断标志物和肿瘤靶向治疗的潜力。文章对BUB1B在恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

【关键词】 纺锤体检测点蛋白; 恶性肿瘤**【中图分类号】** R73 **【文献标识码】** A

Research progress of spindle monitoring point protein in malignant tumors Li Bohan, Shi Jie. Department of Gynecology, Affiliated People's Hospital, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010000, China

Corresponding author: Shi Jie, E-mail: 1294885166@qq.com

【Abstract】 The occurrence of malignant tumors is often accompanied by many internal factors, such as abnormal cell cycle regulation, inaccurate chromosome mitosis and so on. Spindle assembly checkpoint (SAC) is one of the core components responsible for the regulation of cell mitosis. The abnormality of sac will lead to the increase of chromosome instability, which makes cells more prone to malignant changes. With the in-depth study of tumor cell mitosis, this view has been gradually confirmed. As one of the important components of sac, spindle monitoring site protein (BUB1B) plays a classic role in organizing cells from metaphase to anaphase through signal transduction until all chromosomes adhere to the spindle. At present, BUB1B has been confirmed to be overexpressed in breast cancer, colorectal cancer, ovarian cancer, bladder cancer, pancreatic cancer and other malignant tumors, and has the potential to be used as a new clinical biological diagnostic marker and tumor targeted therapy. This article reviews the research progress of BUB1B in malignant tumors.

【Key words】 Budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta; Malignant tumor

长期以来, 恶性肿瘤是我国面临巨大的公共卫生问题之一^[1]。根据2022年最新统计报告显示, 2016年仅癌症我国约有406.4万新发病例和241.35万死亡病例^[2]。恶性肿瘤的发生无疑给无数的家庭带来沉重的负担^[3], 所以研究恶性肿瘤的发病机制以及寻找有潜力的生物学标志物和治疗靶点迫在眉睫。有丝分裂是真核生物常见的生物学过程^[4], 纺锤体检测点蛋白(budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog beta, BUB1B)是纺锤体装配检验点(SAC)的核心部件, 能够保证有丝分裂的精准进行。研究发现, BUB1B的表达水平异常可能导致有丝分裂过程中染色体的不稳定从而导致恶性肿瘤的发生^[5-6]。文章对BUB1B在恶性肿瘤发生发展中的作用以及潜在的意义进行综述。

1 纺锤体检测点蛋白概述

纺锤体检测点蛋白是由位于15q15染色体上的BUB1B基

因编码, 由1050个氨基酸组成的蛋白质^[7], 内含高度保守的N端、C端、激酶结构域。在哺乳动物中, BUB1B与在酵母菌中出现的MAD3属于同系物, 是SAC的核心部件之一^[8]。SAC的存在意义重大, 负责细胞在退出有丝分裂前的最后一个检查, 以确保有丝分裂后的2个子代细胞保持遗传物质分布上的相同^[9]。根据SAC在有丝分裂中的作用, SAC被认为是抗癌检查点, 任何影响SAC功能的因素都可能导致肿瘤的发生。除此之外, BUB1B还是第一个被证明具有SAC功能以外的经典SAC蛋白质。因为BUB1B是引导丝粒有效附着到纺锤体微管所必须的物质^[8,10]。根据研究表明, BUB1B在多种肿瘤中存在高表达, 并与乳腺癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌等癌症中的高细胞增殖和不良临床结果密切相关^[11-14], 具有潜在的临床价值。

2 BUB1B与恶性肿瘤关系

2.1 BUB1B与乳腺癌 乳腺癌(breast cancer, BRCA)是女性

最常见的恶性肿瘤,也是全球范围内女性癌症死亡的主要原因之一^[15]。据流行病学调查结果统计,乳腺癌的发病率呈逐年上升的趋势^[16]。2020 年,世界范围内罹患乳腺癌女性总人数约为 226 万人,并且以 11.8% 的发病率超过肺癌位于世界癌症发病率榜首^[17]。同时由于乳腺癌的治疗过程中仍然存在耐药性和预后不良等一系列问题,所以探索乳腺癌的关键发病分子机制、寻找提示乳腺癌预后及治疗的相关靶向因子显得尤为重要。Chen 等^[18]运用生物信息学的方法对乳腺癌中的差异表达基因进行筛选并构建预后模型,发现 BUB1B 为乳腺癌发生发展中的中枢基因,且 BUB1B 的高表达往往会伴随着患者较差的预后。同时 Koyuncu 等^[19]发现,敲减 BUB1B 水平可以导致乳腺癌细胞显著的大量死亡和生长的减弱;而正常细胞能够在这种操作下得以存活。由于这一机制 BUB1B 有很大希望代替现阶段单纯影响细胞有丝分裂的化疗常用药如紫杉醇等,从而作为新的治疗药物进行乳腺癌的治疗。

2.2 BUB1B 与结直肠癌 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是医学界目前主要的公共卫生问题之一^[20]。结直肠癌的发生发展取决于不同的因素,这些因素可以大体上分为环境因素和行为因素两大方面。与其他癌症类似,结直肠癌的发生、发展和转移被认为是一种包括基因突变、细胞环境改变等多种因素作用下的共同结果^[21]。目前越来越多的证据表明,结直肠癌的发生和发展与多种基因和细胞途径的参与相关,BUB1B 便是诸多基因中的重要一环。Gianmaria 等^[22]在对结直肠癌细胞系研究中发现,受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 和 Caspase8 在有丝分裂中起到关键性作用,在此之前两者被认为是炎症反应、细胞死亡和组织稳态的关键参与者,并根据细胞环境对这些过程做出相应的正向或负向调节^[23]。RIPK1 和 Caspase8 细胞生物学过程往往通过形成核小体复合物而完成,两者调控有丝分裂的过程也是相同的^[24]。当细胞进入有丝分裂时,核小体复合物开始逐渐形成,并且在有丝分裂中期达到峰值,之后随着有丝分裂的结束而分解。核小体复合物的形成会伴随 PLK1 的募集,而 PLK1 需要下游效应器 BUB1B 等磷酸化激活从而保证了核小体组装的精细与平衡^[22],BUB1B 作为下游效应器发挥了至关重要的作用。在结直肠癌的治疗方面,虽然结直肠癌的早期诊断和治疗方面取得了一定进展,但是能够降低结直肠癌治疗不良反应和增加患者生存时间的治疗方法仍需要不断完善^[25]。姜黄素属于姜黄衍生物的一种,它可以通过作用于 NF- κ B、MAPK、PTEN、P53 和 Wnt 等信号通路对癌细胞发挥细胞毒性作用从而显著的抗癌^[26-27]。Azeez 等^[28]研制出的姜黄素纳米胶囊 (Gemini-cur) 很容易进入癌细胞,对于结直肠癌细胞有强烈的杀伤作用。为了探索姜黄素在结直肠癌细胞中发挥杀伤作用的具体机制,Azeez 通过实验证实相较于未处理组,使用 Gemini-cur 处理过的结直肠癌细胞的 BUB1B 水平明显下调。根据相关研究表明,BUB1B 在结直肠癌中属于表达升高的基因^[29],这一实验恰恰证明了这一说法的准确性,因此 BUB1B 具有作为新的结直肠癌治疗靶点的潜力从而进行新的探索。

2.3 BUB1B 与卵巢癌 卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 属女性生殖系统恶性肿瘤,在世界女性常见癌症中发病率位于第 7

位^[30]。由于女性卵巢的特殊解剖学位置,所以卵巢癌常确诊于疾病晚期,这导致了卵巢癌的病死率高且预后差,严重威胁女性的健康^[31-32]。但是有关于卵巢癌发生发展机制相关的基因及信号通路尚未明确,所以近年来有关于卵巢癌发病的分子机制和治疗手段的探索从未停止。多项研究表明,BUB1B 的变异会导致卵巢功能不全以及更年期的提前发生,并且 BUB1B 表达水平的升高与卵巢癌的不良预后及卵巢癌细胞的增殖密切相关^[33-34]。Liu 等^[35]通过生物信息学方法筛选发现,BUB1B 在卵巢癌中高表达且富集在细胞周期信号通路中,之后通过机器学习算法 LASSO 和 SVM 将 BUB1B 等 9 个基因确立为卵巢癌候选的关键基因并进行了免疫细胞浸润相关分析,结果提示在多种免疫细胞如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞中存在不同程度上的浸润差异,其中 CD8⁺T 细胞中差异最为明显。Zhang 等^[36]在对浆液性卵巢癌发生发展中的核心基因及相关影响因子进行分析时发现,BUB1B 表达水平的升高与患者较差的预后存在正相关,可以确定为浆液性卵巢癌中发生失控的核心基因;上皮间质转化 (EMT) 相关因子 ELF3、TFAP2A 可以参与协调 BUB1B 在 EMT 中发挥相关作用以调节浆液性卵巢癌的发展。无论免疫细胞的浸润程度还是 EMT 相关过程都被认为有可能与肿瘤的复发和转移等预后因素密切相关^[37-38],所以上述研究均为卵巢癌的治疗提供了可能的新治疗思路。

2.4 BUB1B 与膀胱癌 膀胱癌 (bladder cancer, BC) 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,调查显示男性膀胱癌发病率高于女性,并且在男性泌尿系统恶性肿瘤中发病率居于首位^[39]。膀胱癌诊断的金标准是膀胱镜检及可疑组织部位的活检,但由于检查操作属于侵入性检查而不被部分患者所接受^[40-41]。尿液脱落细胞学检查虽然具有特异性高的优点,但对于早期膀胱癌敏感性低,不利于患者的早期治疗。寻找减少侵入性检查必要和敏感性可靠的膀胱癌早期诊断标志物尤为重要。根据 Yan 等^[42]研究,BUB1B 的高表达与膀胱癌的恶性程度及疾病进展相关,并且膀胱癌组织中的对应 mRNA 表达量高于正常组织;COX 回归分析提示,BUB1B 的表达水平与膀胱癌患者的总生存时间 (OS) 和肿瘤特异生存期 (CSS) 密切相关;预后分析提示,BUB1B 的高表达往往伴随患者较差的预后。放化疗 (CRT) 是肿瘤的治疗方式之一,越来越多的证据表明 CRT 在肿瘤的治疗中具有益处^[43],但原发性肿瘤的 CRT 复发克隆机制仍未明确。Komura 等^[44]发现,BUB1B 除发挥在细胞周期检查点的常规作用外,还通过 ATM 依赖方式在膀胱癌致突变 NHEJ 中发挥冗余作用,这为克服 CRT 抗性提供了新的治疗线索。

2.5 BUB1B 与肝癌 肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,在癌症相关死亡率中位居第 2 位^[45-46]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌最常见的病理类型,约占原发性肝癌的 85%^[47]。由于相当一部分肝癌不能通过手术完全切除,所以肝癌的复发率高、预后极差,严重威胁人们的生命健康^[48]。现阶段研究发现,肝癌的预后不良与肝癌发生中潜在的基因异常表达相关,探索有关于肝癌异常表达的基因与肝癌发生的机制、疾病进展是否存在内在的联系,以挖掘肝癌的生物

学标志物来提高肝癌患者的总体生存率至关重要^[49]。Yang 等^[50]通过研究发现,BUB1B 在 HCC 患者中存在表达升高,并在后续的 q-PCR 检测中验证了这一点,通过 q-PCR 检测可以发现,相较于正常组织,HCC 组织中的 BUB1B 基因的 mRNA 水平存在着显著的上调。在有关于 BUB1B 的表达水平与 HCC 患者的临床因素的分析中可以发现,BUB1B 与 HCC 患者的总生存期、病理分期和病理 T 分期存在显著相关;与种族存在显著相关,BUB1B 在亚裔、黑人、非裔美国人和白人中明显高于美洲印第安人或阿拉斯加本土人。除此之外 BUB1B 与发病年龄之间存在明显相关性。Qiu 等^[51]通过研究发现,BUB1B 可以通过刺激 mTORC1 信号通路从而影响 HCC 的进展,这是 BUB1B 参与肿瘤进展的全新机制。mTORC1 信号通路在 HCC 中作用于 BUB1B 的下游,在使用 mTORC1 抑制剂处理 BUB1B 过表达的肝癌细胞时,BUB1B 的致癌作用受到了明显的抑制。因此 mTORC1 信号通路作为 HCC 新的治疗策略具有很大的发展前景和可塑性。

2.6 BUB1B 与胰腺癌 胰腺导管腺癌 (pancreatic cancer, PDAC) 起源于胰腺外分泌腺,在所有胰腺癌类型中占 95%。胰腺导管癌具有高度侵袭性,患者预后差,5 年生存率不足 8%^[52-53]。由于胰腺导管腺癌的生物行为等因素使得胰腺导管腺癌的治疗存在诸多阻碍,因此寻找 PDAC 的诊断生物学标志物和新的治疗靶点对于改善胰腺导管腺癌患者的预后有着重大意义。Dong 等^[53]基于 GEO 数据库,选取基因集 GSE46234、GSE71989、GSE107610 进行分析,结果显示 BUB1B 在胰腺导管腺癌中高表达,此外 BUB1B 在 PDAC 死亡组中表达程度高于复发组,并且在组织学分级越高的 PDAC 中 BUB1B 的表达水平越高。BUB1B 的高表达与患者的 OS 和无病生存期 (DFS) 相关。总之,BUB1B 的高表达提示 PDAC 患者的预后不良以及肿瘤的分级和进展,BUB1B 可能是 PDAC 的诊断和治疗的潜在靶点,作为 PDAC 新的生物学预后标志物。

2.7 BUB1B 与其他肿瘤 在其他恶性肿瘤中,墨青青等^[54]发现在胃癌组织中 BUB1B 的表达水平相较于癌旁组织升高约 8 倍,并且 BUB1B 的表达水平和胃癌患者的 TNM 分期存在密切关系。丁彤彤等^[55]发现在肺腺癌中 BUB1B 基因表达水平升高,蛋白水平检测及免疫组化实验中发现,BUB1B 的表达与原发肿瘤大小、临床分期等方面存在差异。吴少波等^[56]研究发现,在肾透明细胞癌中 BUB1B 可以作为独立危险因素来预测肾透明细胞癌患者的预后,并且 BUB1B 的表达水平与肿瘤中免疫细胞的浸润呈正相关,由于肾透明细胞癌相关免疫治疗的研究已经初步成型,这为进一步研究 BUB1B 在肾透明细胞癌中的预后价值以及免疫相关的作用机制提供了新线索。

3 小结与展望

综上所述,BUB1B 作为 SAC 的重要组成部分之一,负责在有丝分裂过程中两子代细胞遗传物质的均等分配,对于维持有丝分裂的稳定性起到至关重要的作用。越来越多证据表明 BUB1B 过表达存在于多种恶性肿瘤之中,并且 BUB1B 的过表达与肿瘤的分期、分级、患者的生存时间相关,这说明 BUB1B 有成为肿瘤诊断及预后标志物的潜力。在有关于 BUB1B 在恶性

肿瘤治疗中的研究也同样提示了其成为诸多肿瘤新的治疗靶点的可能。虽然 BUB1B 在恶性肿瘤发挥作用具体的机制以及通路还有待进一步的完善和发掘,不过相信随着相关研究的完善,BUB1B 会为恶性肿瘤的治疗及预后提供帮助。

参考文献

- [1] 林玉华,倪振华,孙亦鹏,等. SPDEF 与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2020,34(2):185-188. DOI:10.11904/j.issn.1002-3070.2020.02.018.
- [2] Zheng RS,Zhang SW,Zeng HM,et al. Cancer incidence and mortality in China,2016[J]. Journal of the National Cancer Center,2023,45(3):212-220. DOI:10.1016/J.JNCC.2022.02.002.
- [3] 林少琴,谢淑华,邹和飞. 脑胶质瘤患者主要照顾者照顾负担影响因素及其与生活质量的相关性研究[J]. 护士进修杂志,2018,33(24):2280-2282. DOI:10.16821/j.cnki.hsjx.2018.24.022.
- [4] Chen Y,Yu WQ,Jiang CC,et al. Insights into resistance mechanisms of inhibitors to Mps1 C604Y mutation via a comprehensive molecular modeling study[J]. Molecules (Basel, Switzerland),2018,23(6):1488. DOI:10.3390/molecules23061488.
- [5] García-Castillo H,Vásquez-Velásquez AI,Rivera H,et al. Clinical and genetic heterogeneity in patients with mosaic variegated aneuploidy: delineation of clinical subtypes[J]. American Journal of Medical Genetics,2008,146A(13):1687-1695. DOI:10.1002/ajmg.a.32315.
- [6] Weaver RL,Limzerwala JF,Naylor RM,et al. BubR1 alterations that reinforce mitotic surveillance act against aneuploidy and cancer[J]. eLife,2016,5:e16620. DOI:10.7554/eLife.16620.
- [7] Shi QH,King RW. Chromosome nondisjunction yields tetraploid rather than aneuploid cells in human cell lines[J]. Nature,2005,437(7061):1038-1042. DOI:10.1038/nature03958.
- [8] Roger EK,Katja W,Zohra R. New insights into the role of BubR1 in mitosis and beyond[J]. International Review of Cell and Molecular Biology,2013,306:223-273. DOI:10.1016/B978-0-12-407694-5.00006-7.
- [9] 张凤友,陈肖瑜,林思彤,等. TTK/MPS1 在恶性肿瘤中的表达及临床意义的研究进展[J]. 海南医学,2021,32(16):2130-2133. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.16.027.
- [10] Hanks S,Coleman K,Reid S,et al. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in BUB1B[J]. Nature Genetics,2004,36(11):1159-1161. DOI:10.1038/ng1449.
- [11] Alam MS,Sultana A,Wang GH,et al. Gene expression profile analysis to discover molecular signatures for early diagnosis and therapies of triple-negative breast cancer[J]. Frontiers in Molecular Biosciences,2022,9:1049741. DOI:10.3389/FMOLB.2022.1049741.
- [12] Kakar MU,Mehboob MZ,Akram M,et al. Identification of differentially expressed genes associated with the prognosis and diagnosis of hepatocellular carcinoma by integrated bioinformatics analysis[J]. BioMed Research International,2022,2022:4237633. DOI:10.1155/2022/4237633.
- [13] Ding X,Duan HY,Luo HS. Identification of core gene expression signature and key pathways in colorectal cancer[J]. Frontiers in Genetics,2020,11:45. DOI:10.3389/fgene.2020.00045.
- [14] Yang D,He Y,Wu B,et al. Integrated bioinformatics analysis for the

- screening of hub genes and therapeutic drugs in ovarian cancer[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2020, 13 (1) : 10. DOI: 10. 1186/s13048-020-0613-2.
- [15] Sung HN, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: 10. 3322/CAAC. 21660.
- [16] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013; an analysis based on urbanization level[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2017, 29 (1) : 1-10. DOI: 10. 21147/j. issn. 1000-9604. 2017. 01. 01.
- [17] 邹丹, 崔乐, 马铭玉, 等. 长链非编码 RNA NEAT1 在乳腺癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30 (19) : 3607-3610. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2022. 19. 033.
- [18] Chen G, Yu MW, Cao JQ, et al. Identification of candidate biomarkers correlated with poor prognosis of breast cancer based on bioinformatics analysis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1) : 5149-5161. DOI: 10. 1080/21655979. 2021. 1960775.
- [19] Koyuncu D, Sharma U, Goka ET, et al. Spindle assembly checkpoint gene BUB1B is essential in breast cancer cell survival[J]. *Breast cancer Research and Treatment*, 2021, 185 (2) : 331-341. DOI: 10. 1007/s10549-020-05962-2.
- [20] 陈宏达, 代敏. 中国结直肠癌预防和控制的思考[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (10) : 1627-1632. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112338-20200423-00629.
- [21] Veronica A, Ana PV, Luiz CT, et al. Colorectal cancer; Epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2016, 15 (3) : 195-203. DOI: 10. 1016/j. clcc. 2016. 02. 008.
- [22] Gianmaria L, Laura RG, Tencho T, et al. RIPK1 and Caspase-8 ensure chromosome stability independently of their role in cell death and inflammation[J]. *Molecular Cell*, 2018, 73 (3) : 413-428. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2018. 11. 010.
- [23] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation[J]. *Nature*, 2015, 517 (7534) : 311-320. DOI: 10. 1038/nature14191.
- [24] Tencho T, Katuscia B, Maurice D, et al. The ripoptosome, a signaling platform that assembles in response to genotoxic stress and loss of iaps[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43 (3) : 432-448. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2011. 08. 005.
- [25] Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1997, 40 (1) : 15-24. DOI: 10. 1007/BF02055676.
- [26] Kumar A, Harsha C, Parama D, et al. Current clinical developments in curcumin-based therapeutics for cancer and chronic diseases[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2021, 35 (12) : 6768-6801. DOI: 10. 1002/PTR. 7264.
- [27] Nocito MC, De LA, Prestia F, et al. Antitumoral activities of curcumin and recent advances to improve its oral bioavailability[J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (10) : 1476. DOI: 10. 3390/BIOMEDICINES9101476.
- [28] Azeez HJ, Neri F, Hosseinpour FM, et al. Transcriptome profiling of HCT-116 colorectal cancer cells with RNA sequencing reveals novel targets for polyphenol nano curcumin[J]. *Molecules*, 2022, 27 (11) : 3470. DOI: 10. 3390/MOLECULES27113470.
- [29] Shi GL, Wang YJ, Zhang CZ, et al. Identification of genes involved in the four stages of colorectal cancer; Gene expression profiling[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2018, 37: 39-47. DOI: 10. 1016/j. mcp. 2017. 11. 004.
- [30] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer; Evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2019, 69 (4) : 280-304. DOI: 10. 3322/caac. 21559.
- [31] Yang D, He Y, Wu B, et al. Integrated bioinformatics analysis for the screening of hub genes and therapeutic drugs in ovarian cancer[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2020, 13 (1) : 10. DOI: 10. 1186/s13048-020-0613-2.
- [32] Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer; how important is it to treat to disease progression[J]. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2004, 10 (22) : 7439-7449. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-04-0683.
- [33] Feng H, Gu ZY, Li Q, et al. Identification of significant genes with poor prognosis in ovarian cancer via bioinformatical analysis[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2019, 12 (1) : 35. DOI: 10. 1186/s13048-019-0508-2.
- [34] Chen Q, Ke HN, Luo XZ, et al. Rare deleterious BUB1B variants induce premature ovarian insufficiency and early menopause[J]. *Human Molecular Genetics*, 2020, 29 (16) : 2698-2707. DOI: 10. 1093/hmg/ddaa153.
- [35] Liu JY, Liu LP, Antwi PA, et al. Identification and validation of the diagnostic characteristic genes of ovarian cancer by bioinformatics and machine learning[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 858466. DOI: 10. 3389/FGENE. 2022. 858466.
- [36] Zhang YN, Wang X, Chen XC. Identification of core genes for early diagnosis and the EMT modulation of ovarian serous cancer by bioinformatics perspective[J]. *Aging*, 2021, 13 (2) : 3112-3145. DOI: 10. 18632/AGING. 202524.
- [37] Yan SB, Fang JT, Chen YC, et al. Comprehensive analysis of prognostic gene signatures based on immune infiltration of ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1) : 1205. DOI: 10. 1186/s12885-020-07695-3.
- [38] Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states; acquisition of malignant and stem cell traits[J]. *Nature reviews. Cancer*, 2009, 9 (4) : 265-273. DOI: 10. 1038/nrc2620.
- [39] Richters A, Aben K, Kiemeny L. The global burden of urinary bladder cancer; An update[J]. *World Journal of Urology*, 2020, 38 (8) : 1895-1904. DOI: 10. 1007/s00345-019-02984-4.
- [40] 费城, 王涛, 邵佳亮, 等. 尿液诊断膀胱癌的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21 (22) : 4396-4400. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2021. 22. 041.
- [41] Robert LH, Geoffrey WC, James PT, et al. The value of intraoperative cystoscopy in urogynecologic and reconstructive pelvic surgery[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997, 177 (6) : 1367-1369. DOI: 10. 1016/S0002-9378(97)70077-2.

(下转 672 页)

- [32] Zhang Q, Li Y, Liu M, et al. Compatibility with *Panax notoginseng* and *Rehmannia glutinosa* alleviates the hepatotoxicity and nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* via modulating the pharmacokinetics of triptolide [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1): 305. DOI: 10.3390/ijms19010305.
- [33] Zhang R, Zhao Y, Sun Y, et al. Isolation, characterization, and hepatoprotective effects of the raffinose family oligosaccharides from *Rehmannia glutinosa* Libosch [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61 (32): 7786-7793. DOI:10.1021/jf4018492.
- [34] Gao X, Xu J, Liu H. Protective effects of catalpol on mitochondria of hepatocytes in cholestatic liver injury [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (3): 2424-2432. DOI:10.3892/mmr.2020.11337.
- [35] Zhang H, Jia R, Wang F, et al. Catalpol protects mice against Lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative response [J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (3): 3887-3894. DOI: 10.18632/oncotarget.23242.
- [36] Fu L, Zhou L, Geng S, et al. Catalpol coordinately regulates phase I and II detoxification enzymes of Triptolide through CAR and NRF2 pathways to reduce Triptolide-induced hepatotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110379. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110379.
- [37] Xue X, Pan J, Zhang H, et al. Baihe Dihuang (*Lilium Henryi* Baker and *Rehmannia Glutinosa*) decoction attenuates somatostatin interneurons deficits in prefrontal cortex of depression via miRNA-144-3p mediated GABA synthesis and release [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115218. DOI:10.1016/j.jep.2022.115218.
- [38] Wang JM, Pei LX, Zhang YY, et al. Ethanol extract of *Rehmannia glutinosa* exerts antidepressant-like effects on a rat chronic unpredictable mild stress model by involving monoamines and BDNF [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33 (3): 885-892. DOI:10.1016/j.jep.2022.115218.
- [39] Wang YL, Wu HR, Zhang SS, et al. Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 353. DOI:10.1038/s41398-021-01468-7.
- [40] Song L, Wu X, Wang J, et al. Antidepressant effect of catalpol on corticosterone-induced depressive-like behavior involves the inhibition of HPA axis hyperactivity, central inflammation and oxidative damage probably via dual regulation of NF- κ B and Nr1 α 2 [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 81-91. DOI:10.1016/j.brainresbull.2021.09.002.

(收稿日期:2022-07-16)

(上接 668 页)

- [42] Yan X, Liu XP, Guo ZX, et al. Identification of hub genes associated with progression and prognosis in patients with bladder cancer [J]. *Frontiers in Genetics*, 2019, 10: 408. DOI: 10.3389/fgene.2019.00408.
- [43] McRee AJ, Cowherd S, Wang AZ, et al. Chemoradiation therapy in the management of gastrointestinal malignancies [J]. *Future Oncology (London, England)*, 2011, 7 (3): 409-426. DOI: 10.2217/fon.11.7.
- [44] Komura K, Inamoto T, Tsujino T, et al. Increased BUB1B/BUBR1 expression contributes to aberrant DNA repair activity leading to resistance to DNA-damaging agents [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (43): 6210-6222. DOI:10.1038/S41388-021-02021-Y.
- [45] Yang Y, Sun JX, Wu MC, et al. Chinese expert consensus on immunotherapy for hepatocellular carcinoma (2021 Edition) [J]. *Liver Cancer*, 2022, 11 (6): 511-526. DOI:10.1159/000526038.
- [46] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A cancer journal for clinicians*, 2016, 66 (2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [47] 国家卫生健康委. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8 (2): 16-53. DOI: 10.12151/JMCM.2022.02-04.
- [48] 林鹏, 蔡敏清, 房俊伟, 等. 肝癌术后复发的外科治疗研究现状及进展 [J]. *器官移植*, 2022, 13 (1): 111-119. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2022.01.017.
- [49] Feng H, Fang F, Yuan L, et al. Downregulated expression of CFHL1 is associated with unfavorable prognosis in postoperative patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17 (5): 4073-4079. DOI:10.3892/etm.2019.7455.
- [50] Yang WX, Pan YY, You CG. CDK1, CCNB1, CDC20, BUB1, MAD2L1, MCM3, BUB1B, MCM2, and RFC4 may be potential therapeutic targets for hepatocellular carcinoma using integrated bioinformatic analysis [J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 1245072. DOI:10.1155/2019/1245072.
- [51] Qiu JN, Zhang SP, Wang P, et al. BUB1B promotes hepatocellular carcinoma progression via activation of the mTORC1 signaling pathway [J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9 (21): 8159-8172. DOI:10.1002/cam4.3411.
- [52] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [53] Dong S, Huang F, Zhang H, et al. Overexpression of BUB1B, CCNA2, CDC20, and CDK1 in tumor tissues predicts poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39 (2): BSR20182306. DOI:10.1042/BSR20182306.
- [54] 墨青青, 陈平波, 陈倩, 等. 纺锤体检测点蛋白 BUB1B 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23 (15): 41-44.
- [55] 丁彤彤, 王君萍, 李祖云. BUB1B 在肺鳞状细胞癌中的表达及其意义 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39 (5): 713-720. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.05.005.
- [56] 吴少波, 臧淇娟, 邢梓轩, 等. BUB1B 在肾透明细胞癌免疫细胞和预后中的作用 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36 (6): 934-940. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.012.

(收稿日期:2023-01-07)