

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.016

论著 • 临床

基于生物信息学构建绝经后子宫内膜癌患者生存预后模型及验证

安沛兴, 马晓红, 张玲, 崔俊芬, 单莉, 颜红丽



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-572)

作者单位: 710061 西安, 西北妇女儿童医院计划生育科(安沛兴、马晓红), 妇产科(张玲、单莉、颜红丽); 719300 陕西神木, 神木市医院/西北大学附属神木医院产科(崔俊芬)

通信作者: 崔俊芬, E-mail: cjl19890928@126.com

【摘要】 目的 通过构建临床预测模型探究在绝经后子宫内膜癌(EC)患者中发挥关键作用的基因并进行验证,评价其在预测EC患者生存预后中的应用价值。方法 选取2022年1月—2023年10月在西北妇女儿童医院妇产科就诊的EC患者45例,通过手术获得EC患者癌组织及癌旁正常组织。从基因表达综合数据库(GEO)和癌症基因组图谱(TCGA)数据库中下载EC样本及正常组织样本的转录组数据,通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)确定与EC患者绝经后状态相关的重要基因模块和中心基因,并利用GO和KEGG富集重叠基因所涉及的信号通路。通过在线工具(String)分析蛋白质相互作用关系,并在Cytoscape软件中进行可视化,利用Degree算法评价每个节点的重要性,选取排名前5位的节点。构建Logistic回归模型和受试者工作特征(ROC)曲线,分析关键基因在预测EC患者生存情况中的作用。利用免疫印迹法和实时荧光定量PCR(RT-qPCR)验证关键基因在绝经后EC患者组织中的表达。结果 WGCNA分析发现,在GSE17025数据集中共识别出17个模块,“红色”模块与EC呈高度正相关($r=0.650, P<0.001$),包括1019个基因。在TCGA_UCEC中共鉴定出5个模块,其中“蓝色”模块与EC呈高度正相关($r=0.380, P<0.001$),包括336个基因。其中有195个基因重叠,重叠基因主要与细胞周期、能量代谢等有关。通过STRING数据库对KEGG富集的前10位通路中126个基因进行蛋白质相互作用分析,并基于Degree算法将PKD1、ACTB、SRC、CDH1和COL1A1作为潜在的核心基因。通过构建Logistic回归,筛选出PKD1($OR=2.930, P=0.047$)、SRC($OR=0.656, P=0.041$)和CDH1($OR=0.612, P=0.023$)均可有效预测EC患者生存情况。绘制ROC曲线,发现在PKD1、SRC和CDH1中,PKD1对预测EC的生存情况具有较好的诊断价值($AUC=0.634, 95\%CI 0.540\sim 0.727, P=0.006$)。免疫印迹法和RT-qPCR结果显示,癌组织中PKD1蛋白及RNA水平均显著高于癌旁组织($t=10.090, 11.257, P<0.001$)。结论 PKD1可作为影响绝经后EC患者预后生存情况的关键基因,其机制可能是通过调控细胞周期或PI3K-Akt信号通路发挥作用。

【关键词】 子宫内膜癌; 绝经后; 蛋白激酶 D1; 生物信息学; 加权基因共表达网络分析; 预后生存**【中图分类号】** R737.14**【文献标识码】** A**Construction and validation of PKD1 involved survival prognosis model of postmenopausal endometrial cancer patients**An Peixing^{*}, Ma Xiaohong, Zhang Ling, Cui Junfen, Shan Li, Yan Hongli.^{*} Department of Family Planning, Northwest Women and Children's Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710061, China

Funding program: Key R&D Program Project in Shaanxi Province (2023-YBSF-572)

Corresponding author: Cui Junfen, E-mail: cjl19890928@126.com

【Abstract】 Objective To explore the key genes in postmenopausal endometrial cancer (EC) patients by constructing and validating a clinical prediction model, and to discuss its role in predicting the survival prognosis of EC patients. **Methods**

A total of 45 patients with EC in the Department of Obstetrics and Gynecology of Hospital from January 2022 to October 2023 were selected. Tumor tissues and adjacent normal tissues of EC patients were obtained by surgery. The transcriptome data of EC samples and normal tissue samples were downloaded from GEO data and the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. The important gene modules and hub genes related to postmenopausal status of EC patients were determined by weighted gene co-expression network analysis (WGCNA), and the signaling pathways involved in overlapping genes were enriched by GO and KEGG. The protein interaction was analyzed by the online tool (STRING) and visualized in Cytoscape software. The im-

portance of each node was evaluated by the Degree algorithm in the CytoHubba plug in, and the top five nodes were selected. The Logistic regression model and ROC curve were constructed to analyze the role of key genes in predicting the survival of EC patients. Finally, Western blotting and real-time fluorescence quantitative PCR (RT qPCR) were used to verify the expression of key genes in postmenopausal EC tissues. **Results** WGCNA analysis of genes obtained by sequencing in GSE17025 dataset and TCGA_UCEC transcriptome samples identified 17 modules in GSE17025 dataset. The "red" module was highly positively correlated with EC ($r=0.650P<0.001$). 1 019 genes were included. A total of 5 modules were identified in TCGA_UCEC, of which the "blue" module was highly positively correlated with EC ($r=0.380P<0.001$), including 336 genes. GO and KEGG enrichment analysis were performed on overlapping genes. Protein interaction analysis was performed on 126 genes in the top ten KEGG enriched pathways through STRING database. PKD1, ACTB, SRC, CDH1 and COL1A1 were selected as potential core genes based on Degree algorithm. By constructing logistic regression, PKD1 ($OR=2.930P=0.047$), SRC ($OR=0.656P=0.041$) and CDH1 ($OR=0.612P=0.023$) could effectively predict the survival of EC patients. The ROC curve showed that among PKD1, SRC and CDH1, PKD1 had a better diagnostic value for predicting the survival of EC ($AUC=0.634, 95\% CI=0.540-0.727P=0.006$). The results of Western blot and RT qPCR showed that PKD1 protein and RNA levels in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues (protein: 3.17 ± 1.09 vs. $0.98\pm 0.36t=10.090P<0.001$; RNA: 2.15 ± 0.84 vs. $0.99\pm 0.31t=11.257P<0.001$). **Conclusion** PKD1 may be a key gene affecting the prognosis and survival of postmenopausal EC patients by regulating the cell cycle or PI3K Akt signaling pathway. It provides a basis for further exploring the molecular mechanism of PKD1 in EC, which has important scientific value and significance.

【Key words】 Endometrial cancer, postmenopausal; Protein kinase D1; Bioinformatics; Weighted gene co-expression network analysis; Prognosis

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性常见的恶性疾病,在全球范围内发病率和病死率均呈上升趋势,可能与肥胖、糖尿病、高血压、衰老、初潮早期和绝经晚期的发病率较高有关^[1]。子宫内膜癌来源于雌激素相关的增生性子宫内膜(I型,子宫内膜样癌)或萎缩性子宫内膜(II型,非子宫内膜样癌)^[2]。然而,大多数子宫内膜癌患者为60~70岁的绝经后女性,56%的I型EC女性是在绝经后被诊断的,表明雌激素不是I型EC患者的决定性因素^[3]。因此,迫切需要研究绝经后I型子宫内膜癌的发病机制,并寻找新的分子生物标志物来预测其预后。

随着高通量测序技术的发展,基因表达谱已被广泛用于识别与子宫内膜癌进展相关的基因。然而,这些研究主要关注差异表达基因(differential expression gene, DEG),没有考虑这些基因之间的相互作用,其中具有相似表达模式的基因可能在功能上相关。仅仅在正常组织和癌症样本之间选择DEG是有局限性的,应该更加关注基因表达和临床特征之间的关联。加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)是一种常用的系统生物学方法,用于描述基因间的相关模式,并寻找高度相关的模块^[4]。它被广泛用于探究疾病中的关键基因,如胰腺导管腺癌、肾透明细胞癌和乳腺癌^[5]。本研究旨在寻找绝经后I型子宫内膜癌中新的关键基因,构建生存预后模型并进行验证,以探究其潜在分子机制与临床

价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月—2023年10月在西北妇女儿童医院妇产科就诊的EC患者45例为观察组,年龄45~76(59.61 ± 8.15)岁,绝经时间1~24(11.08 ± 4.52)年。纳入标准:①符合EC诊断标准,经组织病理学检查确诊;②初次确诊,入组前未接受化疗、放疗及肿瘤免疫治疗。排除标准:①严重心、肝、肾功能不全者;②合并其他恶性肿瘤者。通过根治性切除术获得EC患者癌组织及癌旁正常组织,组织样本置于液氮中保存。本研究获得医院伦理委员会审批(21-053),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 数据收集 从基因表达综合数据库(GEO)和癌症基因组图谱(TCGA)UCEC XENA下载基因表达和临床数据(<https://xenabrowser.net/>),获取和应用方法符合各数据库的指南和政策。数据集GSE17025基于GPL570平台,由Affymetrix Human Gene 2.0 ST Array处理,纳入的103例样本中包括91例EC患者和12例对照样本。TCGA基因表达水平以每百万次读取的转录本(TPM)衡量,纳入的572例样本中包括537例EC患者和35例对照样本。

1.3 筛选差异表达基因 利用R studio软件(4.2.3版)limma软件包分析差异表达基因,使用ggplot软件包绘制火山图,以 $P<0.05$ 和 $\log FC$ 绝对值 >1.5 进行筛选。通过韦恩图筛选共同差异表达基因。利用京都基因和

基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集差异基因所涉及的信号通路^[6]。

1.4 WGCNA 构建与模块识别 采用 R studio 软件中的 WGCNA 软件包进行分析。分析前使用 R 语言中的 Hclust 函数进行层次聚类分析以排除离群样本。通过模块特征基因(module eigengene, ME) 总结各模块的表达谱,并计算 ME 与 EC 的相关性。聚焦与 EC 相关系数高的模块,并选择这些模块中的基因进行后续分析。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI) 网络的建立 使用在线工具(STRING) 分析蛋白质相互作用关系,通过置信评分(>0.40) 进行筛选,通过 Cytoscape 软件(V3.9.0 版本) 进行可视化^[7] 利用 CytoHubba 插件中 Degree 算法来评价每个节点的重要性,选取排名前 5 位的节点。

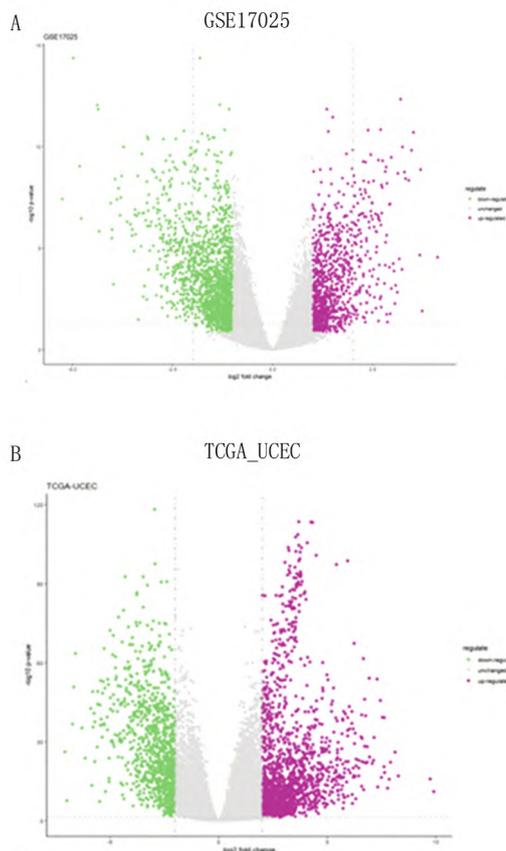
1.6 Logistic 回归的构建和验证 构建 Logistic 回归模型,并使用 pROC 软件包进行受试者工作特征(ROC) 曲线分析,评估 Logistic 回归模型预测 EC 的生存情况。利用 $P < 0.05$ 筛选出核心基因中的有效基因,并使用列线图预测 EC 的生存情况。

1.7 统计学方法 使用 R 软件和 GraphPad prism 8.0 进行统计分析和绘图。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用 t 检验。所有分析都进行 3 次,并代表 3 个独立实验的数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据集信息 分别对 GEO 数据库 GSE17025 数据集和 TCGA 数据库中 EC 患者转录组数据进行分析,并绘制火山图。结果显示,GSE17025 数据集中数据呈正态分布,与对照组健康样本比较,EC 患者组基因表达上调 1 703 个,表达下调 1 016 个,表达没有显著性差异的基因为 18 105 个。TCGA_UCEC 数据库中基因表达上调 1 586 个,表达下调 960 个,表达没有显著性差异的基因为 16 774 个。

2.2 WGCNA 构建与模块识别 分别将 GSE17025 数据集和 TCGA_UCEC 转录组样本中通过测序获得的基因进行 WGCNA 分析。在 GSE17025 中共识别出 17 个模块,每个颜色代表不同的模块。然后,根据 Spearman 相关系数绘制关于模块-特质关系的热图,以评估每个模块与疾病之间的关联(图 2A、B)。其中“红色”模块与 EC 呈高度正相关($r = 0.650, P < 0.001$),包括 1 019 个基因;在 TCGA_UCEC 中共鉴定出 5 个模块,其中“蓝色”模块与 EC 呈高度正相关($r = 0.380, P < 0.001$),包括 336 个基因(图 2C、D)。



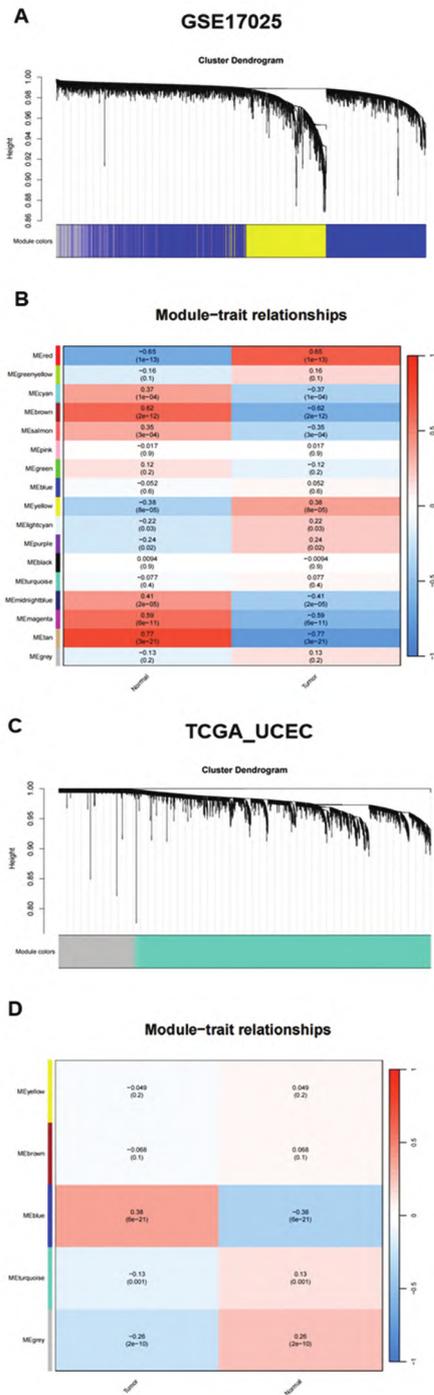
注: down-regulated.下调; unchanged.不变; up-regulated.上调。

图 1 GSE17025 数据集和 TCGA_UCEC 相关转录组数据的差异表达基因火山图

Fig.1 Volcanic map of differentially expressed genes between the GSE17025 dataset and TCGA-UCEC related transcriptome data

2.3 对重叠基因进行 GO 和 KEGG 富集分析 GSE17025 数据集“红色”模块和 TCGA_UCEC 的“蓝色”模块中有 195 个基因重叠,并绘制 195 个基因的热图,以显示其在健康对照组与 EC 组中的表达情况(图 3A、B)。使用 GlueGo 对 195 个基因进行 GO 富集分析,GO-BP 的显著性指标主要与细胞周期相关;GO-MF 富集的通路主要与能量合成分解相关;GO-CC 分析显示,重叠基因显著富集于细胞核、线粒体和染色质(图 3C)。KEGG 分析显示,这些重叠的基因生物学机制与细胞周期、P53 信号通路、能量代谢和细胞黏附分子等密切相关(图 3D)。

2.4 PPI 网络的建立 通过 STRING 数据库对 KEGG 富集的前 10 条通路中 126 个基因进行 PPI 分析,并通过 Cytoscape 进行可视化(图 4A)。基于 Degree 算法将 PKD1、ACTB、SRC、CDH1 和 COL1A1 作为潜在的核心基因(图 4B)。

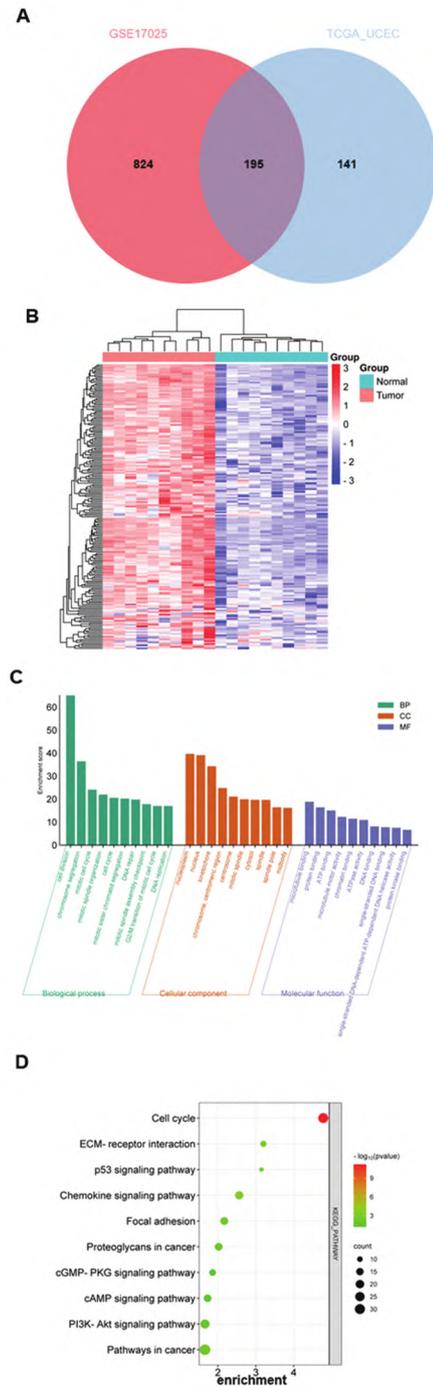


注: A.GSE17025 数据集表达基因的树状图; B.GSE17025 数据集中模块-特质关系(每个单元格包含相应的相关性 r 和 P 值); C.TCGA_UCEC 中表达基因的树状图; D.TCGA_UCEC 中模块-特质关系(每个单元格包含相应的相关性 r 和 P 值)。

图 2 WGCNA 构建与模块识别

Fig.2 WGCNA construction and module identification

2.5 Logistic 回归的构建和验证 通过构建 Logistic 回归 筛选出 PKD1、SRC 和 CDH1 可有效预测 EC 患者生存情况 其中 PKD1 是 EC 死亡的危险因素($OR =$

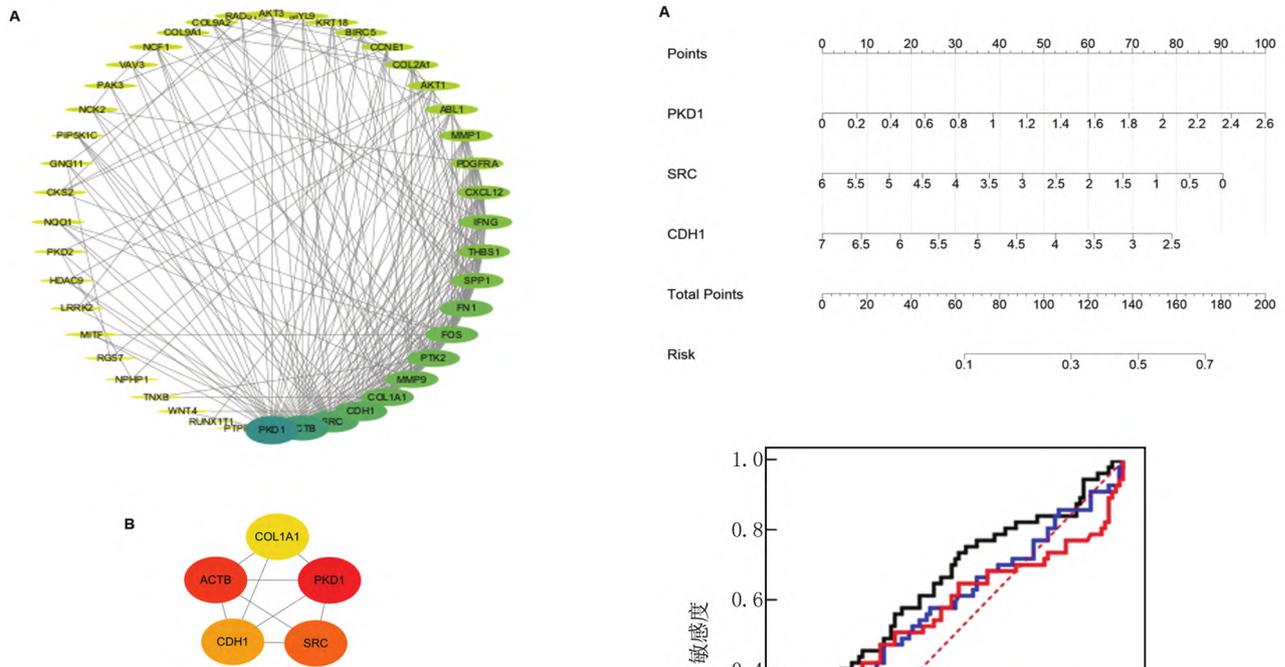


注: A.韦恩图显示重叠基因; B.热图显示重叠基因的表达情况(Normal.正常组织; Tumor.肿瘤组织); C、D.对重叠基因进行 GO 和 KEGG 富集分析(BP.生物过程 ,CC.细胞组分 MF.分子功能)。

图 3 重叠基因的 GO 和 KEGG 富集分析图

Fig.3 GO and KEGG enrichment analysis of overlapping genes

2.930 $P = 0.047$) ,而 SRC($OR = 0.656 ,P = 0.041$) 和 CDH1($OR = 0.612 ,P = 0.023$) 是 EC 死亡的保护因素。使用 ROC 曲线评价 Logistic 回归模型的性能(PKD1: $AUC = 0.634 ,95\% CI = 0.540 \sim 0.727 ,P =$



注: A.Cytoscape 软件分析 126 个基因的 PPI 网络(包括 44 个节点和 217 条边,两个节点之间的边表示 PP;根据交互作用程度确定每个基因对应的节点的大小和颜色,颜色梯度代表每个基因从高到低的程度变化); B.基于 Degree 算法排名前 5 的核心基因。

图 4 PPI 网络的建立

Fig.4 Establishment of PPI network

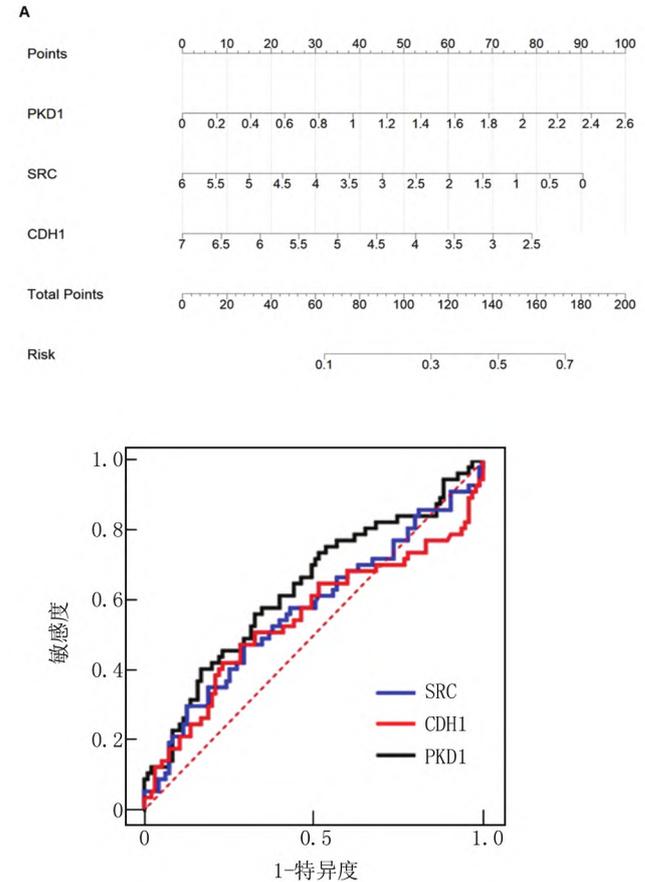
0.006; SRC: $AUC = 0.547$, $95\% CI = 0.445 \sim 0.649$, $P = 0.031$; CDH1: $AUC = 0.571$, $95\% CI = 0.472 \sim 0.669$, $P = 0.014$ 并使用列线图预测 EC 的生存情况(图 5A、B)。

2.6 PKD1 在 EC 组织中的表达 采用免疫印迹法和 RT-qPCR 检测 EC 患者癌组织及癌旁组织 PKD1 蛋白和 RNA 的表达水平,结果显示,癌组织中 PKD1 蛋白及 RNA 水平均显著高于癌旁组织 [蛋白: (3.17 ± 1.09) vs. (0.98 ± 0.36) , $t = 10.090$, $P < 0.001$; RNA: (2.15 ± 0.84) vs. (0.99 ± 0.31) , $t = 11.257$, $P < 0.001$],见图 6。

3 讨论

本研究利用 GEO 和 TCGA 公共数据库,通过 WGCNA 和 Logistic 回归分析筛选出在绝经后 EC 患者中起关键作用的基因模块和关键基因,构建绝经后 EC 患者的预后模型,并利用蛋白电泳和 RT-qPCR 进行验证。

WGCNA 作为一种强有力的工具被应用于多种研究中,识别复杂疾病的相关基因、生物途径和肿瘤治疗靶点,如家族遗传病、阿尔茨海默病和多种癌症^[4,8]。

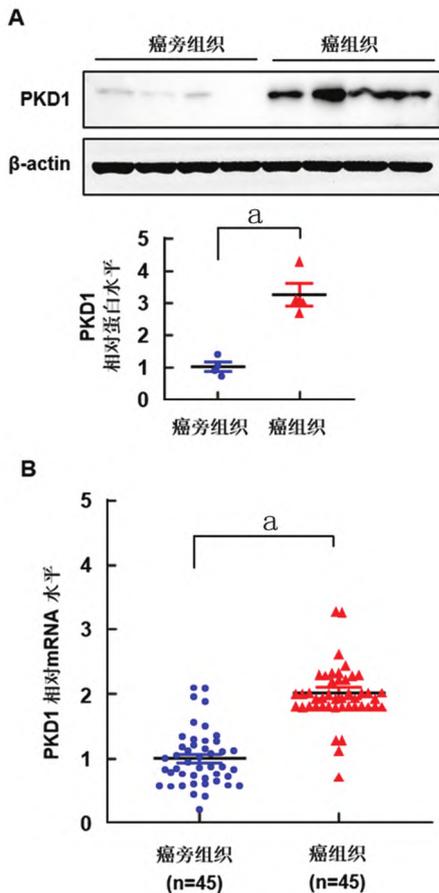


注: A.Logistic 回归分析列线图; B.PKD1、SRC 和 CDH1 预测 EC 患者生存预后的 ROC 曲线。

图 5 Logistic 回归的构建和验证

Fig.5 Construction and validation of Logistic regression

本研究通过对 GSE17025 数据集和 TCGA_UCEC 转录组样本中测序获得的基因进行 WGCNA 分析,发现“红色”模块和“蓝色”模块是绝经后 EC 患者的关键基因模块,并发现了 195 个重叠基因,这些基因在 EC 中多数表达升高。进一步的 GO/KEGG 分析表明这 195 个基因的生物学机制与“细胞周期”“P53 信号通路”和“细胞黏附分子”密切相关。细胞周期与肿瘤细胞的生长和增殖密切相关,基因可以通过调控细胞周期来改变肿瘤的进程,从而达到靶向治疗的目的。Shyam 等^[9]发现,中心色素诱导人 EC 细胞的细胞周期停滞; Qiu 等^[10]发现 JQ1 通过介导 EC 中的 PTEN/PI3K/AKT 轴抑制肿瘤生长;另有研究发现,卡非佐米可诱导 EC 的 G2/M 细胞周期阻滞^[11-44]。而 p53 作为一种重要的肿瘤抑制因子,影响多个关键的生物学过程,包括凋亡、细胞周期阻滞和 DNA 修复。超过 60% 的 EC 患者发生 TP53 突变;突变的 p53 蛋白不仅会丧失肿瘤抑制功能,还可致癌^[15-48]。黏附蛋白在癌症中的作用



注: A.免疫印迹法检测 PKD1 蛋白水平; B.RT-qPCR 检测 PKD1 的表达水平。与癌旁组织比较, ^aP<0.001。

图 6 PKD1 在 EC 组织及癌旁组织中的表达比较

Fig. 6 Comparison of PKD1 expression in EC tissue and adjacent tissues

是指血管生成、组织连续性的丧失以及细胞间与细胞外基质接触的剥夺,通过形成转移灶促进癌症的扩散。上皮的完整性受到干扰——细胞连接的整个机制受到干扰,癌细胞浸润周围组织,并移动到淋巴管和血管^[19]。细胞黏附可能参与 EC 细胞的侵袭行为,其机制与 TGFβ₁-MEK-ERK1/2-整合素 αvβ3 信号通路有关^[20-23]。

本研究通过 STRING 数据库对 KEGG 富集的前 10 条信号通路中 126 个基因进行 PPI 分析,并通过 Cytoscape 进行可视化后,基于 Degree 算法得到了排名前 5 的潜在核心基因 PKD1、ACTB、SRC、CDH1 和 COL1A1。采用 Logistic 回归分析和 ROC 曲线构建绝经后 EC 患者的预后生存模型,筛选出 PKD1、SRC 和 CDH1,其中又以 PKD1 的 AUC 值较高,具有较好的预测性。PKD1 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,是多种激酶信号转导途径的重要调节剂,如细胞增殖、存活、运动、高尔基体组织和膜运输。以往研究多集中于 PKD1 在肾脏

中的作用,如 PKD1 突变引起多囊肾病^[24-26]。越来越多的研究表明,PKD1 蛋白在许多组织中都有表达和活性,包括结肠上皮、前列腺、子宫内膜等^[27-30]。PKD1 通过调节 Snail/ERK 轴促进前列腺癌细胞增殖,PKD1 缺失限制了对结肠炎和结直肠癌的易感性^[31]。同时,PKD1 也可通过调节直肠癌细胞中 WNT/CTNNB1 和其他促生长信号通路的活性,增加细胞生长速度和上皮-间充质转化,增强细胞迁移和侵袭^[32]。近期有研究表明,PKD1 过表达可增强乳腺癌细胞 MCF-7 中表皮生长因子信号通路^[33-34]。此外,PKD1 也参与了 NF-κB 及 Notch 信号通路的激活^[35],其表达有助于在 KRAS12D 诱导转基因模型中形成癌前病变,这表明 PKD1 在癌细胞的起始和进展中起着重要作用。通过蛋白质和 RNA 水平上的研究表明,PKD1 在 EC 组织中有较高表达,且通过 KEGG 分析与 EC 高度相关模块的基因,发现 PKD1 富集在细胞周期及 PI3K-Akt 信号通路。

综上所述,PKD1 可作为影响绝经后 EC 患者预后生存情况的关键基因,其机制可能是通过调控细胞周期或 PI3K-Akt 信号通路发挥作用的,为进一步探索 PKD1 在 EC 中的分子机制提供依据,具有重要的科研价值和意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

安沛兴、马晓红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张玲:设计研究思路,分析实验数据,论文审核;崔俊芬:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;单莉:进行统计学分析;颜红丽:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Ogunbiyi MO ,Oxley S ,Graham R ,et al.The oncological and reproductive outcomes of fertility-preserving treatments for stage 1 grade 1 endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J].J Obstet Gynaecol ,2024 ,44 (1) : 2294329. DOI: 10.1080/01443615.2023.2294329.
- [2] Shen L ,Zhang C ,Cui K ,et al.Leptin secreted by adipocytes promotes EMT transition and endometrial cancer progression via the JAK2/STAT3 signalling pathway [J].Adipocyte ,2024 ,13 (1) : 2293273. DOI: 10.1080/21623945.2023.2293273.
- [3] Howell KJ ,Jain A.Endometrial cancer treatment: Long-term engagement strategies [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys ,2024 ,118 (2) : 321. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.001.
- [4] Cao Y ,Liu YL ,Lu XY ,et al.Integrative analysis from multi-center studies identifies a weighted gene co-expression network analysis-based Tregs signature in ovarian cancer [J].Environ Toxicol ,2024 ,39 (2) : 736-750. DOI: 10.1002/tox.23948.
- [5] Bao Q ,Yu X ,Qi X.Integrated analysis of single-cell sequencing and weighted co-expression network identifies a novel signature based on cellular senescence-related genes to predict prognosis in glioblastoma

- [J]. *Environ Toxicol* ,2024 ,39 (2) : 643-656. DOI: 10. 1002/ tox.23921.
- [6] Fang Z ,Fu J ,Chen X.A combined immune and exosome-related risk signature as prognostic biomarkers in acute myeloid leukemia [J].*Hematology* ,2024 ,29 (1) : 2300855. DOI: 10. 1080/16078454. 2023.2300855.
- [7] Feng Z ,Ye W ,Feng L.Bioactives and metabolites of *Tetrastigma hemsleyanum* root extract alleviate DSS-induced ulcerative colitis by targeting the SYK protein in the B cell receptor signaling pathway [J].*J Ethnopharmacol* ,2024 ,322: 117563. DOI: 10. 1016/j. jep. 2023.117563.
- [8] Liu X ,Qiu Z ,Zhang X ,et al.Generalized machine learning based on multi-omics data to profile the effect of ferroptosis pathway on prognosis and immunotherapy response in patients with bladder cancer [J]. *Environ Toxicol* ,2024 ,39 (2) : 680-694. DOI: 10. 1002/ tox.23949.
- [9] Shyam H ,Singh N ,Kaushik S ,et al.Centchroman induces redox-dependent apoptosis and cell-cycle arrest in human endometrial cancer cells [J].*Apoptosis* ,2017 ,22(4) : 570-584.DOI: 10.1007/s10495-017-1346-6.
- [10] Qiu H ,Li J ,Clark LH ,et al.Q1 suppresses tumor growth via PTEN/PI3K/AKT pathway in endometrial cancer [J].*Oncotarget* ,2016 ,7 (41) : 66809-66821.DOI: 10.18632/oncotarget.11631.
- [11] Zhou Y ,Wang K ,Zhen S ,et al.Carfilzomib induces G2/M cell cycle arrest in human endometrial cancer cells via upregulation of p21 (Waf1/Cip1) and p27 (Kip1) [J].*Taiwan J Obstet Gynecol* ,2016 ,55(6) : 847-851.DOI: 10.1016/j.tjog.2016.09.003.
- [12] 倩倩 ,马艳萍.卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的耐药机制研究进展 [J].*中国肿瘤临床* ,2023 ,50(14) : 746-749.DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230448.
- [13] 金乐 ,朱星 ,李祥平 ,等.Wip1 通过 P-gp 介导人多发性骨髓瘤细胞卡非佐米耐药作用研究 [J].*实用药物与临床* ,2022 ,25(11) : 972-976. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.202211003.
- [14] 国雄 ,李东亚 ,陈敏 ,等.卡非佐米对套细胞淋巴瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J].*中国实验血液学杂志* ,2019 ,27(3) : 827-832. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.03.030.
- [15] Liu J ,Mei J ,Li S ,et al.Establishment of a novel cell cycle-related prognostic signature predicting prognosis in patients with endometrial cancer [J].*Cancer Cell Int* ,2020 ,20: 329. DOI: 10.1186/s12935-020-01428-z.eCollection 2020.
- [16] 克剑 ,杨金礼 ,闫阳 ,等.P53、CDC7 蛋白在多原发肺腺癌中表达的研究 [J].*长春中医药大学学报* ,2022 ,38(9) : 983-985. DOI: 10.13463/j.cnki.czzy.2022.09.010.
- [17] 林 ,程瑞雪 ,冯德云 ,等.MDM2 蛋白过度表达致 p53 功能失活在原发性肝细胞癌发生中的作用 [J].*湖南医科大学学报* ,2001 ,26 (1) : 13-16. DOI: 10.3321/j.issn: 1672-7347.2001.01.005.
- [18] 王燕 ,郭乔楠 ,章波 ,等.组蛋白乙酰化修饰对 IEC-6 恶性转化细胞细胞周期和 p53、p21WAF1 基因表达的调控 [J].*第三军医大学学报* ,2007 ,29(4) : 300-303. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-5404. 2007.04.007.
- [19] Lewczuk L ,Pryczynicz A ,Guzinska-Ustymowicz K. Cell adhesion molecules in endometrial cancer -A systematic review [J].*Adv Med Sci* ,2019 ,64(2) : 423-429. DOI: 10.1016/j.advms.2019.08.003.
- [20] Wang X ,Gu Y ,Zhang L ,et al.Long noncoding RNAs regulate intracellular adhesion and cervical cancer development and progression [J].*Semin Cell Dev Biol* ,2024 ,154(Pt C) : 221-226. DOI: 10.1016/j.semcdb.2023.02.007.
- [21] 张荣 ,刘绍能 ,马继征 ,等.芪术颗粒对肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素 α V β 3-FAK-Ras/MAPK 信号通路的影响 [J].*中西医结合肝病杂志* ,2019 ,29(5) : 430-432 ,472. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.05.015.
- [22] 蒋敏 ,吕强 ,刘焕 ,等.模拟失重大鼠股动脉整合素 α v β 3 信号通路分子的表达变化及间断人工重力对抗的影响 [J].*空军医学杂志* ,2018 ,34(1) : 1-6 ,60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2018.01.001.
- [23] 常艳艳 ,李鹏 ,孟金平 ,等.CXCR4 通过 integrin α V β 3 调控头颈部鳞癌细胞迁移的机制研究 [J].*现代肿瘤医学* ,2023 ,31(9) : 1584-1588. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.09.002.
- [24] Wit M ,Belykh A ,Sumara G. Protein kinase D (PKD) on the cross-road of lipid absorption ,synthesis and utilization [J].*Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* ,2024 ,1871(2) : 119653. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2023.119653.
- [25] 宋莹莹 ,牛玲 ,闫成花 ,等.常染色体显性多囊肾病的发病机制与相关治疗研究进展 [J].*江西中医药* ,2022 ,53(3) : 69-74.
- [26] 陈艳 ,黄翀 ,徐承云.染色体显性遗传性多囊肾病 PKD2 基因突变的检测 [J].*中国医学创新* ,2019 ,16(26) : 145-150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.26.039.
- [27] Cilleros-Rodríguez D ,Toledo-Lobo MV ,Martinez-Martinez D ,et al. Protein kinase D activity is a risk biomarker in prostate cancer that drives cell invasion by a Snail/ERK dependent mechanism [J].*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* ,2024 ,1870(1) : 166851. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166851.
- [28] Nikonova AS ,Deneka AY ,Silva FN ,et al.Loss of Pkd1 limits susceptibility to colitis and colorectal cancer [J].*Oncogenesis* ,2023 ,12 (1) : 40. DOI: 10.1038/s41389-023-00486-y.
- [29] 熊婧 ,刘思德.蛋白激酶 D2 对人肠上皮细胞紧密连接蛋白表达的影响 [J].*现代消化及介入诊疗* ,2019 ,24(12) : 1383-1386. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.12.005.
- [30] 赵彩琴 ,钮红丽.子宫内腺癌中 PKD1 的表达及其临床意义 [J].*临床与实验病理学杂志* ,2017 ,33(1) : 8-11. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.01.003.
- [31] 丁克家 ,刘征 ,高德轩 ,等.常染色体显性多囊肾基因 PKD1 单拷贝贝区突变 [J].*中国医学科学院学报* ,2007 ,29(5) : 583.
- [32] Arjune S ,Spath MR ,Oehm S ,et al.DKK3 as a potential novel biomarker in patients with autosomal polycystic kidney disease [J].*Clin Kidney J* ,2024 ,17(1) : sfad262. DOI: 10.1093/ckj/sfad262.
- [33] Legay C ,Dublier S ,Babajko S ,et al. Protein kinase D1 overexpression potentiates epidermal growth factor signaling pathway in MCF-7 cells [J].*Mol Biol Rep* ,2023 ,50(4) : 3641-3651. DOI: 10.1007/s11033-023-08300-z.
- [34] 周瑾 ,李盛建 ,覃福礼 ,等.月腺大戟素 A 通过干扰 PKD1 介导的 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路抑制乳腺癌细胞增殖的研究 [J].*药学实践杂志* ,2020 ,38(3) : 241-244 ,276. DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201912008.
- [35] Reiterova J ,Tesar V. Autosomal dominant polycystic kidney disease: From pathophysiology of cystogenesis to advances in the treatment [J].*Int J Mol Sci* ,2022 ,23(6) .DOI: 10.3390/ijms23063317.

(收稿日期: 2024-03-13)