

结直肠癌组织中 CDC5L、DDX21 及端粒酶的表达与临床意义*

刘云¹ 高登鹏¹ 徐亚飞² 许慧颖¹

(廊坊市人民医院 1. 普外一科; 2. 普外二科, 河北 廊坊 065000)

【摘要】目的 探讨结直肠癌(CRC)中细胞分裂周期因子5(CDC5L)、DExD/H-box解旋酶(DDX21)及端粒酶(hTERT)的表达及临床意义。**方法** 应用R语言分析人类癌症基因组数据库中CRC癌和癌旁组织中CDC5L、DDX21及hTERT的表达。应用免疫组化检测CRC癌和癌旁组织中CDC5L、DDX21及hTERT的蛋白表达。Pearson线性相关分析CRC癌组织中CDC5L、DDX21及hTERT表达的相关性。统计学分析癌组织中CDC5L、DDX21及hTERT表达与临床病理特征之间的关系。Kaplan-Meier生存分析(Log-rank检验)不同CDC5L、DDX21及hTERT表达患者生存预后的差异。**结果** 相较于癌旁组织,CRC癌组织中CDC5L、DDX21及hTERT mRNA的表达明显升高,差异具有统计学意义($P<0.001$)。CRC癌组织中CDC5L、DDX21、hTERT表达阳性率明显高于癌旁组织(均 $P<0.05$)。CDC5L与DDX21表达呈显著正相关($r_s=0.576, P<0.001$); DDX21与hTERT表达呈显著正相关($r_s=0.521, P<0.001$)。CDC5L与hTERT表达呈显著正相关($r_s=0.628, P<0.001$)。不同肿瘤分期及淋巴结转移的CRC癌组织中CDC5L、DDX21及hTERT蛋白表达差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线(Log-rank检验)分析结果,CDC5L阳性表达组、DDX21阳性表达组、hTERT阳性表达组患者3年总体生存率为分别明显低于CDC5L阴性表达组、DDX21阴性表达组、hTERT阴性表达组(均 $P<0.05$)。**结论** CRC癌组织中CDC5L、DDX21及hTERT表达上调,CDC5L、DDX21及hTERT的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,是新的评估CRC预后的肿瘤标志物。

【关键词】 结直肠癌; 细胞分裂周期因子5; DExD/H-box解旋酶; 端粒酶; 临床意义

【中图分类号】 R735.3; R446.6 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.007

Expression and clinical significance of CDC5L, DDX21 and telomerase in colorectal cancer tissues

LIU Yun¹, GAO Dengpeng¹, XU Yafei², XU Huiying¹

1. The First Department of General Surgery, Langfang People's Hospital, Langfang 065000, Hebei, China;

2. The Second Department of General Surgery, Langfang People's Hospital, Langfang 065000, Hebei, China)

【Abstract】Objective To study the expression and clinical significance of cell division cycle factor 5 (CDC5L), DExD/H-box helicase (DDX21) and telomerase (hTERT) in colorectal cancer (CRC). **Methods** R language was used to analyze the expressions of CDC5L, DDX21 and hTERT in CRC cancer and adjacent tissues from the Human Cancer Genome Database. The protein expressions of CDC5L, DDX21 and hTERT in CRC carcinoma and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The correlation of CDC5L, DDX21 and hTERT expression in CRC cancer tissues was analyzed by Pearson linear correlation analysis. The relationship between the expression of CDC5L, DDX21 and hTERT in cancer tissues and clinicopathological characteristics was statistically analyzed. Kaplan-Meier survival analysis (Log-rank test) were used to analyze the difference in survival prognosis of patients with different CDC5L, DDX21 and hTERT expression. **Results** Compared with adjacent tissues, the expressions of CDC5L, DDX21 and hTERT mRNA in CRC cancer tissues were significantly higher, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). The positive rates of CDC5L, DDX21 and hTERT in CRC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues (all $P<0.05$).

基金项目:河北省重点研发计划自筹项目(172777211)

引用本文:刘云,高登鹏,徐亚飞,等.结直肠癌组织中CDC5L、DDX21及端粒酶的表达与临床意义[J].西部医学,2023,35(3):348-353. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.03.007

There was a significant positive correlation between CDC5L and DDX21 expression ($r_s = 0.576, P < 0.001$). DDX21 and hTERT expression were significantly positively correlated ($r_s = 0.521, P < 0.001$). There was a significant positive correlation between CDC5L and hTERT expression were significantly positively correlated ($r_s = 0.628, P < 0.001$). There were significant differences in the expression of CDC5L, DDX21 and hTERT proteins in CRC cancer tissues with different tumor stages and lymph node metastasis (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve (Log-rank test) analysis results showed that the 3-year overall survival rates of patients in the CDC5L positive expression group, DDX21 positive expression group, and hTERT positive expression group were significantly lower than those in the CDC5L negative expression group, DDX21 negative expression group, and hTERT negative expression group, respectively (all $P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of CDC5L, DDX21 and hTERT are up-regulated in CRC cancer tissues. The expressions of CDC5L, DDX21 and hTERT are related to tumor stage and lymph node metastasis, and are new tumor markers for evaluating the prognosis of CRC.

【Key words】 Colorectal cancer; CDC5L; DDX21; hTERT; Clinical significance

结直肠癌(Colorectal cancer,CRC)是全世界第四大癌症,每年有近 90 万人死亡^[1]。目前 CRC 的临床治疗包括手术切除、放化疗、靶向治疗和免疫治疗等,特别是新的治疗方案及药物延长了患者的生存时间,但部分患者在 CRC 晚期出现临床症状时才得以诊断,晚期患者的临床治疗疗效有限^[2]。深入研究 CRC 的机制,寻找新的 CRC 肿瘤标志物,对患者的预后判断具有重要意义。细胞分裂周期因子 5(Cell division cycle 5 like,CDC5L)基因编码蛋白是前信使 RNA 加工因子相关复合物中的核心成分蛋白,在前体 mRNA 的加工和 DNA 损伤反应中起调节作用。研究表明,CDC5L 在肝癌^[3]、恶性胶质瘤^[4]等恶性肿瘤表达上调,并通过促进细胞周期 G2/M 期的转换,促进肿瘤的恶性增殖。DEXD/H-box 解旋酶(DEXD-box helicase 21,DDX21)基因位于 10q22.1,是具有保守性 DEAD 盒结构的 RNA 解旋酶,参与胚胎发生、精子发生以及细胞生长和分裂等生理学过程^[5]。研究表明,DDX21 通过促进细胞周期素依赖激酶 D1 的表达,促进肿瘤细胞的恶性增殖^[6]。人端粒酶逆转录酶(Human telomerase reverse transcriptase,hTERT)是能够阻止端粒末端缩短的核糖核蛋白酶,参与肿瘤的发生发展。近年来发现,针对 hTERT 的治疗能够通过影响肿瘤微环境抑制肿瘤的恶性进展,是新的肿瘤治疗策略^[7]。本研究通过研究 CRC 癌组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 的表达,探讨三者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月—2018 年 2 月我院诊治的 84 例 CRC 患者作为研究对象。纳入标准:①经病理检查明确诊断为 CRC。②患者无放化疗、靶向治疗病史。③临床随访资料完整。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病等。②合并其它恶性肿瘤。③一般状态差,伴有严重的心肺功能衰竭。男性 50

例,女性 34 例;年龄 31~77 岁,平均(61.3 ± 6.5)岁;肿瘤位置:直肠癌 37 例,结肠癌 47 例;淋巴结转移:有 22 例,无 62 例;肿瘤直径: ≤ 3 cm 者 60 例, >3 cm 者 24 例;肿瘤分期:I~II 期 55 例,III 期 29 例;分化程度:高中分化 58 例,低分化 26 例。随访:所有患者出院后定期随访,每三个月随访一次,随访内容为患者生存情况,随访截止至 2021 年 2 月,随访终点为随访时间结束或患者出现死亡事件。本研究经我院伦理委员会审核通过。

1.2 检测方法 免疫组化法检测 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达。将癌和癌旁正常组织(距癌组织边缘 2 cm 以上,病理学检查明确为正常组织)用 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,组织切片置于柠檬酸钠缓冲液(pH6.0)中高压锅法抗原热修复,自然冷却至室温后,3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶 20 min;5% 羊血清封闭 0.5 h;一抗 4 °C 孵育 16 h,CDC5L、DDX21 及 hTERT 一抗稀释比均为 1:400,购自 Abcam 公司,货号 ab129114、ab182156、ab230527;二抗室温孵育 2 h;DAB 显色 2 min;苏木素染细胞核 5 min;梯度乙醇脱水,树脂封片镜检。结果以染色面积评分×染色强度评分表示,染色面积 $<5\%$ 为 0 分, $5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $25\% \sim 50\%$ 为 2 分, $50\% \sim 75\%$ 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分;染色强度淡黄色为 1 分,黄或深黄色为 2 分,褐色为 3 分。结果 <2 分为阴性, ≥ 3 分判定为阳性。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 21.0 软件包进行数据分析。应用 R 语言分析人类癌症基因组数据库中 CRC 癌和癌旁组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT mRNA 的表达,将 FPKM 格式的 RNAseq 数据转换成了 TPM 格式并进行 \log_2 转化。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验。计数资料用率(%)表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。Kaplan-Meier 生

存分析(Logrank 检验)分析 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达对 CRC 患者生存预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 CRC 瘤与瘤旁组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT mRNA 表达比较 相较于瘤旁组织,CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT mRNA 的表达明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.001$),见图 1。

2.2 CRC 瘤与瘤旁组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达 CRC 瘤组织中 CDC5L 棕黄色阳性表达主要位于肿瘤细胞的细胞核、细胞浆和细胞核,DDX21 蛋白棕黄色阳性表达位于细胞核,hTERT 棕黄色阳性表达位于细胞浆和细胞膜。CRC 瘤组织中 CDC5L 阳性率 78.6%(66/84)明显高于瘤旁组织 8.3%(7/84)($\chi^2 = 84.327, P < 0.001$);瘤组织中 DDX21 表达阳性率 75.0%(63/84)明显高于瘤旁组织 7.1%(6/84)($\chi^2 = 79.905, P < 0.001$);瘤组织中

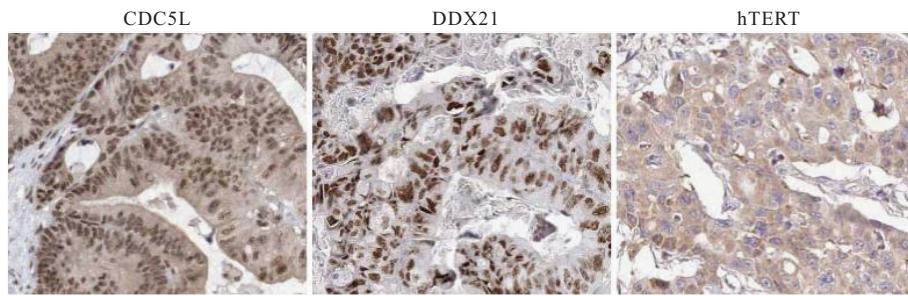


图 2 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达(IHC 200×)

Figure 2 Protein expression of CDC5L, DDX21 and hTERT in CRC cancer tissues

2.3 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达的相关性 Spearman 秩相关分析 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达的相关性,结果 CDC5L 与 DDX21 表达呈显著正相关($r_s = 0.576, P < 0.001$);DDX21 与 hTERT 表达呈显著正相关($r_s = 0.521, P < 0.001$);CDC5L 与 hTERT 表达呈显著正相关($r_s = 0.628, P < 0.001$)。

2.4 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达与临床病理参数的关系 不同肿瘤分期及淋巴结转移的 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),不同性别、年龄、肿瘤大小、位置、分化程度之间 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.5 CRC 瘤组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达与生存预后关系 84 例结直肠癌患者中,死亡 29 例,存活 55 例,3 年总体生存率为 65.5%。Kaplan-Meier 生存曲线(Logrank 检验)分析结果,CDC5L 阳性表

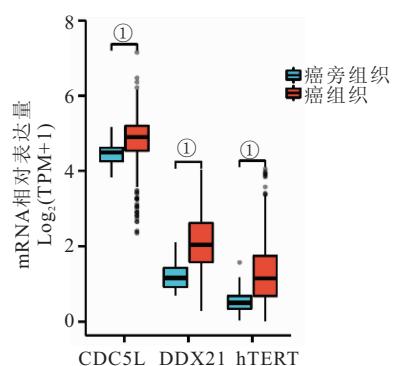


图 1 CRC 瘤与瘤旁组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT mRNA 表达比较

Figure 1 Comparison of mRNA expression of CDC5L, DDX21 and hTERT in CRC cancer and adjacent cancer tissues

注:两组比较,① $P < 0.001$ 。

hTERT 表达阳性率 82.1%(69/84)明显高于瘤旁组织 6.0%(5/84)($\chi^2 = 98.926, P < 0.001$)。见图 2。

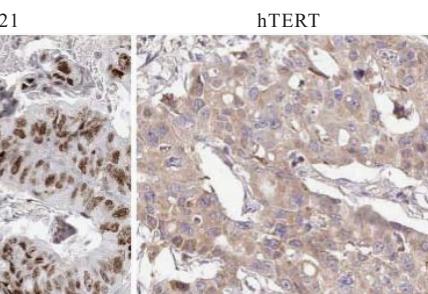


图 3 不同表达水平的 CDC5L、DDX21 及 hTERT 在 CRC 患者中的生存分析

达组患者 3 年总体生存率为 59.09%(39/66),明显低于阴性表达组患者 88.89%(16/18)(Log-rank $\chi^2 = 4.705, P = 0.006$);DDX21 阳性表达组患者 3 年总体生存率为 58.73%(37/63),明显低于阴性表达组患者 85.71%(18/21)(Log-rank $\chi^2 = 4.335, P = 0.012$);hTERT 阳性表达组患者 3 年总体生存率为 60.87%(42/69),明显低于阴性表达组患者 86.67%(13/15)(Log-rank $\chi^2 = 4.614, P = 0.009$)。见图 3。

3 讨论

CRC 的发生与遗传因素、环境因素及人们饮食方式的改变等因素有关,近年来随着我国步入老龄化社会,CRC 的发病率有逐渐升高的趋势,发病率和死亡率分别为 17.1/10 万和 7.9/10 万^[8]。临幊上,CRC 的治疗包括手术、放化疗及免疫治疗等,改善了患者的临幊预后。但部分患者即使经积极治疗后仍会发生肿瘤复发或转移,导致不良的生存预后^[9]。

CDC5L 蛋白是一种前体 mRNA 剪接因子,在有丝分裂进程中起着至关重要的作用。CDC5L 在细胞

表 1 CRC 癌组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 蛋白表达与临床病理特征关系 [n(×10⁻²)]

Table 1 The relationship between the expression of CDC5L, DDX21, hTERT proteins and clinicopathological features in CRC cancer tissues

参数	n	CDC5L	χ^2	P	DDX21	χ^2	P	hTERT	χ^2	P
年龄(岁)			0.579	0.447		2.291	0.130		2.656	0.103
≤60	40	30(75.0)			27(67.5)			30(75.0)		
>60	44	36(81.8)			36(81.8)			39(88.6)		
性别			0.485	0.486		0.066	0.797		0.002	0.967
男	50	38(76.0)			37(74.0)			41(82.0)		
女	34	28(82.4)			26(76.5)			28(82.4)		
肿瘤大小(cm)			0.453	0.501		0.311	0.577		1.169	0.280
≤3	60	46(76.7)			44(73.3)			51(85.0)		
>3	24	20(83.3)			19(79.2)			18(75.0)		
肿瘤位置			2.706	0.100		0.247	0.619		0.639	0.424
结肠癌	47	40(85.1)			36(76.6)			40(85.1)		
直肠癌	37	26(70.3)			30(81.1)			29(78.4)		
分化程度			0.817	0.366		0.668	0.415		1.025	0.311
高中分化	58	44(75.9)			42(72.4)			46(79.3)		
低分化	26	22(84.6)			21(80.8)			23(88.5)		
TNM 分期			5.555	0.018		5.073	0.024		6.269	0.012
I ~ II 期	55	39(70.9)			37(67.3)			41(74.5)		
III 期	29	27(93.1)			26(89.7)			28(96.6)		
淋巴结转移			5.046	0.025		4.023	0.045		4.935	0.026
阳性	22	21(95.5)			20(90.9)			22(100.0)		
阴性	62	45(72.6)			43(69.4)			47(75.8)		

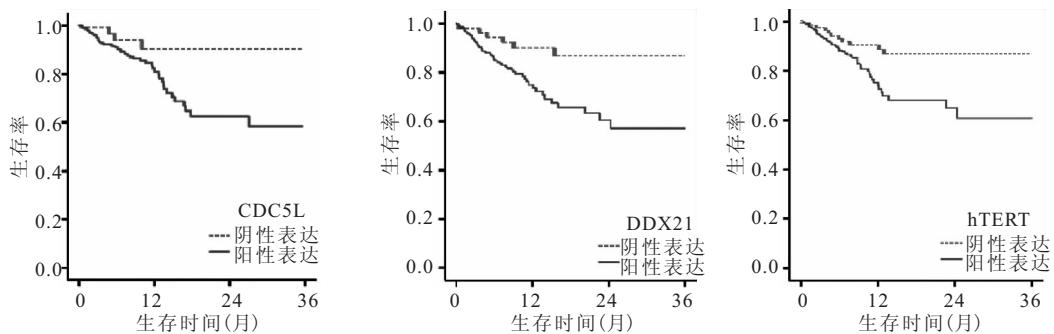


图 3 CRC 癌组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达与生存预后关系

Figure 3 The relationship between the expression of CDC5L, DDX21, hTERT and survival prognosis in CRC cancer patients

中的过表达导致细胞周期的 G2 期缩短, 促进 G2/M 期的转换, 促进有丝分裂^[10]。先前的研究表明, CDC5L 在宫颈肿瘤等肿瘤中高表达, 并发现肿瘤细胞中, CDC5L 的上调促进有丝分裂和染色体错位, 促进细胞增殖^[11]。本研究中, CRC 中 CDC5L 表达上调, 其上调机制可能与微小 RNA(miRNA)的表达调控有关。研究发现, miR-542-3p 能够结合于 CDC5L mRNA 的 3' 非编码区, 降低 mRNA 的稳定性, 抑制 CDC5L 的表达, 当肿瘤发生时 miR-542-3p 表达下调, 导致肿瘤中 CDC5L 过度表达, 促进肿瘤进展^[12]。此外, CRC 癌组织中 CDC5L 的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关, 提示 CDC5L 参与促进 CRC 的发生发展。研究表明, CDC5L 的上调可以增加肿瘤细胞内富集于伪足的非典型激酶 1 表达, 激活丝裂原活化蛋白激酶-ERK1/2 和 JAK2/STAT3 两条信号通路, 促进

肿瘤增殖, 迁移和侵袭^[12]。此外, 本研究中阳性表达 CDC5L 的 CRC 患者 3 年总体生存时间降低, 表明 CDC5L 阳性表达患者生存预后较差, 提示 CDC5L 是新的 CRC 患者预后的肿瘤标志物。

DDX21 是 ATP 依赖 RNA 解旋酶, 位于人类染色体 10 号染色体, 参与调节转录、剪接、翻译和 DNA 修复的复合物的形成, 解开双链 RNA^[13]。近年来发现, DDX21 在调控细胞增殖过程中发挥重要的作用, 其能与黏连蛋白复合物的成分相互作用, 促进着丝粒内聚, 促进细胞 G2/M 细胞周期进行^[6]。本研究中, CRC 中 DDX21 在 mRNA 及蛋白水平均明显上调, 其原因可能是 DDX21 受到 miRNA 调节有关。研究表明, miRNA-218-5p 能够在转录后水平抑制 DDX21 的表达, 抑制肿瘤的侵袭和转移^[14]。本研究中, CRC 中 DDX21 的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关, 表明

CRC 中 DDX21 作为一种肿瘤促进因子,促进肿瘤进展。其机制可能是 DDX21 的表达促进转录因子 Snail 的转录,激活上皮间质转化信号通路,促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭能力^[14]。此外,本研究中 DDX21 阳性表达的患者生存预后较差,表明检测 CRC 癌组织中 DDX21 的表达能够预测 CRC 患者的生存预后。但有学者研究表明,DDX21 蛋白水平在 CRC 不同亚型患者中的作用机制及预后意义不同,在微卫星不稳定亚型的 CRC 患者中,DDX21 的表达与患者较好的临床预后有关,而在微卫星稳定亚型中往往与不良预后有关^[15]。因此,CRC 中 DDX21 的预后意义仍有待今后扩大样本量,进行亚组分析深入研究分析。

端粒(telomere)是真核细胞染色体末端的一种 DNA(序列 TTAGGG)与端粒相关蛋白复合特殊结构,保持染色体的稳定性,防止染色体降解。端粒酶作为核酸核蛋白酶,能够以自身 RNA 为模板合成端粒的重复序列,能延长端粒末端,维持端粒稳定性^[16]。hTERT 是端粒酶的核心酶,位于 5p15.33,作用是作为端粒酶催化亚基维持端粒长度,还能促进细胞增殖和生长^[17]。研究发现,在肝癌^[18]、肺癌^[19]等人类恶性肿瘤中都有 hTERT 的高表达,并且其生物活性与肿瘤的恶性程度以及转移能力关系密切。本研究中,CRC 癌组织中 hTERT 表达阳性率显著高于癌旁组织,提示 CRC 中 hTERT 表达上调,并且 hTERT 的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,表明 hTERT 的表达参与 CRC 的肿瘤进展。与以往研究报道一致^[20]。hTERT 对肿瘤的促进作用不仅在于其维持端粒的稳定,其还能促进其它促癌基因的表达。研究表明,hTERT 通过募集转录因子 YBX1 结合 NFE 相关因子 2(NRF2)启动子并激活 NRF2 的表达,NRF2 降低癌细胞活性氧水平,从而促进 CRC 的恶性增殖和迁移^[21]。因此,CRC 中 hTERT 的表达升高是一种促癌基因,促进 CRC 的肿瘤进展。

本研究进一步分析 CRC 癌组织中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达的相关性,结果 CDC5L 与 hTERT 的表达呈显著正相关,分析其机制,可能是 hTERT 的表达受到 CDC5L 的调控有关。有研究报道,结肠癌细胞中敲低 CDC5L 通过下调 hTERT 表达来抑制肿瘤生长,并且在荧光素酶报告基因实验中证实,CDC5L 是 hTERT 的转录激活剂^[22]。此外,本研究中 CDC5L 与 DDX21 的表达呈显著正相关。研究表明,结肠癌细胞中 DDX21 与 CDC5L 存在相互作用,DDX21 能够靶向促进 CDC5L 的表达,DDX21 的下调抑制了结直肠癌细胞增殖和肿瘤生长,而 CDC5L

的过表达逆转了 DDX21 沉默的肿瘤抑制作用^[23]。但目前 CDC5L、DDX21 及 hTERT 在结直肠癌中的具体作用机制有待进一步深入研究。

4 结论

CRC 中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 表达上调,三者表达之间呈显著正相关,共同参与促进 CRC 的肿瘤发生发展。CRC 中 CDC5L、DDX21 及 hTERT 阳性表达与较高的肿瘤分期及淋巴结转移有关,是 CRC 患者不良生存预后的独立危险因素,是新的 CRC 预后预测的分子标志物。

【参考文献】

- DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- PIAWAH S, VENOOK A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125(23): 4139-4147.
- QIU H, ZHANG X, NI W, et al. Expression and Clinical Role of Cdc5L as a Novel Cell Cycle Protein in Hepatocellular Carcinoma[J]. Digest Dis Sci, 2016, 61(3): 795-805.
- CHEN W, ZHANG L, WANG Y, et al. Expression of CDC5L is associated with tumor progression in gliomas[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 4093-4103.
- MCRAE E K S, DUPAS S J, BOOY E P, et al. An RNA guanine quadruplex regulated pathway to TRAIL-sensitization by DDX21[J]. RNA, 2020, 26(1): 44-57.
- CAO J, WU N, HAN Y, et al. DDX21 promotes gastric cancer proliferation by regulating cell cycle[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4): 1189-1194.
- 史振铎,魏振宁,郝林,等.核素 125I 标记 hTERT/PSA 启动子双调控溶瘤腺病毒对前列腺癌靶向治疗及肿瘤微环境的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2020,40(8):573-581.
- 王红,曹梦迪,刘成成,等.中国人群结直肠癌疾病负担:近年是否有变? [J].中华流行病学杂志,2020,41(10):1633-1642.
- 孙莹莹,梁莹,叶广铎.康莱特注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌[J].西部医学,2020,32(8):1184-1188.
- ZHANG Z, MAO W, WANG L, et al. Depletion of CDC5L inhibits bladder cancer tumorigenesis[J]. J Cancer, 2020, 11(2): 353-363.
- MU R, WANG Y B, WU M, et al. Depletion of pre-mRNA splicing factor Cdc5L inhibits mitotic progression and triggers mitotic catastrophe[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(3): e1151.
- ZHANG C, LI Y, ZHAO W, et al. Circ-PGAM1 promotes malignant progression of epithelial ovarian cancer through regulation of the miR-542-3p/CDC5L/PEAK1 pathway[J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3500-3521.
- CALO E, FLYNN R A, MARTIN L, et al. RNA helicase DDX21 coordinates transcription and ribosomal RNA processing [J]. Nature, 2015, 518(7538): 249-253.

- [14] ZHANG H, ZHANG Y, CHEN C, et al. A double-negative feedback loop between DEAD-box protein DDX21 and Snail regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer[J]. *Cancer Lett.*, 2018, 437: 67-78.
- [15] TANAKA A, WANG J Y, SHIA J, et al. DEAD-box RNA helicase protein DDX21 as a prognosis marker for early stage colorectal cancer with microsatellite instability[J]. *Sci Rep.*, 2020, 10(1): 22085.
- [16] ROAKE C M, ARTANDI S E. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2020, 21(7): 384-397.
- [17] LUDLOW A T, SLUSHER A L, SAYED M E. Insights into Telomerase/hTERT Alternative Splicing Regulation Using Bioinformatics and Network Analysis in Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 666.
- [18] 凌青霞,金婷.端粒酶调控因子PinX1对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(1):41-43.
- [19] 韩森,马旭,方健.端粒与端粒酶研究在肺癌中的临床应用前景与挑战[J].中国肺癌杂志,2021,24(1):25-30.
- [20] 丁斌,李建华,王芳,等.结直肠癌患者人类端粒酶反转录酶 mRNA 的表达及影响因素[J].中华实验外科杂志,2018,35(3): 533-535.
- [21] GONG C, YANG H, WANG S, et al. hTERT Promotes CRC Proliferation and Migration by Recruiting YBX1 to Increase NRF2 Expression [J]. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, 9(5): 658101-658112.
- [22] LI J, ZHANG N, ZHANG R, et al. CDC5L Promotes hTERT Expression and Colorectal Tumor Growth[J]. *Cell Physiol Biochem.*, 2017, 41(6): 2475-2488.
- [23] WANG K, LI B, FAN P, et al. Downregulation of DEAD-box helicase 21 (DDX21) inhibits proliferation, cell cycle, and tumor growth in colorectal cancer via targeting cell division cycle 5-like (CDC5L)[J]. *Bioengineered.*, 2021, 12(2): 12647-12658.

(收稿日期:2022-02-01;修回日期:2022-12-02;编辑:刘灵敏)

(上接第 347 页)

- [26] LI C, NIU Y, ZHENG H, et al. Metabolic remodeling of cardiomyocytes identified in phosphoinositide-dependent kinase 1-deficient mice[J]. *Biochem J.*, 2019, 476(13): 1943-1954.
- [27] LIN F, GONG X, YU P, et al. Distinct Circulating Expression Profiles of Long Noncoding RNAs in Heart Failure Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy[J]. *Front Genet.*, 2019, 10: 1116.
- [28] WEI Q, ZHOU H Y, SHI X D, et al. Long Noncoding RNA

NEAT1 Promotes Myocardiocyte Apoptosis and Suppresses Proliferation Through Regulation of miR-129-5p[J]. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 2019, 74(6): 535-541.

- [29] TAO L, YANG L, HUANG X, et al. Reconstruction and Analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA Network Based on Competitive Endogenous RNA Reveal Functional lncRNAs in Dilated Cardiomyopathy[J]. *Front Genet.*, 2019, 10: 1149.

(收稿日期:2022-05-25;修回日期:2022-12-05;编辑:刘灵敏)