doi:10.11659/jjssx.03E025020

·基础研究·

NDC80对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响机制研究

郑佳慧[1],龚秀芳[2],花震丹[1],褚 莹[1],杨 柳[1],廖冀贤[1],王赞宏[1]（1.山西医科大学第三医院妇产科,山西 太原 030032;2.中铁十七局集团有限公司中心医院妇产科,山西 太原 030032）

［摘 要］ **目的** 探讨NDC80在宫颈癌中的表达及其对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响机制。**方法** GEPIA数据库分析NDC80在宫颈癌及多种肿瘤中的表达。收集山西医科大学第三医院80例宫颈癌患者手术切除的癌组织和80例子宫平滑肌瘤患者经手术切除的正常宫颈组织,采用免疫组化法检测NDC80蛋白的表达水平。qRT-PCR检测正常宫颈细胞和宫颈癌细胞中NDC80 mRNA的表达。将NDC80小干扰RNA(NDC80-siRNA)及其阴性对照(si-NC)分别转染至宫颈癌细胞系中,CCK-8法检测宫颈癌细胞增殖能力,细胞划痕实验检测宫颈癌细胞迁移能力,Transwell实验检测宫颈癌细胞侵袭能力,Western blot检测宫颈癌细胞p-PI3K和p-Akt蛋白表达水平。**结果** GEPIA数据库分析显示,NDC80在宫颈癌、膀胱尿路上皮癌、乳腺癌、头颈癌及肺癌等多种肿瘤中呈高表达($P<0.05$)。NDC80在宫颈癌组织中的表达水平显著高于正常宫颈组织($P<0.05$);NDC80在SiHa、CaSki、HeLa、C-33A宫颈癌细胞系中的表达均高于正常宫颈上皮细胞,其中在SiHa与CaSki细胞中表达最显著($P<0.05$);敲低NDC80可显著抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭($P<0.05$),同时抑制p-PI3K和p-Akt蛋白的表达水平($P<0.05$)。**结论** 在宫颈癌组织中NDC80呈高表达,其可促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,这一作用可能通过靶向PI3K/Akt信号通路实现。

［关键词］核分裂周期蛋白80;宫颈癌;增殖;迁移;侵袭;PI3K/Akt信号通路

［中图分类号］R737.33 ［文献标志码］A ［收稿日期］2025-03-04

Study on the mechanism of NDC80 in regulating proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells

ZHENG Jia-hui[1], GONG Xiu-fang[2], HUA Zhen-dan[1], CHU Ying[1], YANG Liu[1], LIAO Ji-xian[1], WANG Zan-hong[1] (1.Department of Obstetrics and Gynecology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi 030032, China; 2.Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of China Railway 17th Bureau Group Co., Ltd., Taiyuan Shanxi 030032, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of NDC80 in cervical cancer and its mechanism in regulating the proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells. **Methods** The NDC80 expression in cervical cancer and other multiple tumors was analyzed using the GEPIA database. Cancer tissues were collected from 80 cervical cancer patients who underwent surgical resection at the Third Hospital of Shanxi Medical University, along with normal cervical tissues from 80 patients with uterine leiomyoma who underwent surgical resection. The expression levels of NDC80 protein were detected by immunohistochemistry. The expression of NDC80 mRNA in normal cervical cells and cervical cancer cells was detected by qRT-PCR. NDC80 small interfering RNA (NDC80-siRNA) and its negative control (si-NC) were respectively transfected into cervical cancer cell lines. The CCK-8 assay was used to detect the proliferation ability of cervical cancer cells, the wound healing assay was used to detect the migration ability of cervical cancer cells, the Transwell assay was used to detect the invasion ability of cervical cancer cells, and Western blot was used to detect the expression levels of p-PI3K and p-Akt proteins in cervical cancer cells. **Results** GEPIA database analysis showed that NDC80 was highly expressed in various types of tumors, including cervical cancer, bladder urothelial carcinoma, breast cancer, head and neck cancer, and lung cancer ($P<0.05$). The cervical cancer tissues showed significantly higher expression level of NDC80 than that in normal cervical tissues ($P<0.05$). The cervical cancer cell lines SiHa, CaSki, HeLa, and C-33A showed higher expression of NDC80 than that in normal cervical epithelial cells, with the most significant expression observed in SiHa and CaSki cells ($P<0.05$). Knockdown of NDC80 significantly inhibited the proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells, and also suppressed the expression levels of p-PI3K and p-Akt proteins ($P<0.05$). **Conclusion** NDC80 is highly expressed in cervical cancer tissues and may promote the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells. This effect may be mediated by targeting the PI3K/Akt signaling pathway.

Keywords: nuclear division cycle 80; cervical cancer; proliferation; migration; invasion; PI3K/Akt signaling pathway

宫颈癌是起源于子宫颈的一种妇科恶性肿瘤,同时也是发病率最高的女性生殖系统恶性肿瘤。据调查,全球每年有五十多万新发病例和三十多万死亡病例[1],其中我国每年新增病例约占全球的1/5[2]。近年来随着对癌症知识的宣教、人乳头瘤病毒(human

［基金项目］中央引导地方科技发展资金(YDZJSX2022B012)

［通信作者］龚秀芳,E-mail:1945027867@qq.com

papilloma virus, HPV)疫苗的推广和癌症筛查的普及,虽然在一定程度上降低了发病风险,但患者的复发率和病死率仍较高。尤其在发展中国家,晚期宫颈癌患者的5年生存率不超过50%[3-4]。因此,寻找新的分子靶点以实现宫颈癌的早期诊断和预后评估尤为重要。

核分裂周期蛋白80(nuclear division cycle 80, NDC80)是一种关键的有丝分裂蛋白,定位于18p11.32,其可与SPC24、SPC25、NUF2三个亚基紧密结合构成哑铃状的NDC80复合物,该复合物的亚基具有高度保守性,可使着丝粒微管精准附着,调节细胞周期和染色体的正常分离[5-6],保证基因组稳定表达,避免引起细胞无序增殖,导致恶性肿瘤发生[7]。研究表明,SPC24、SPC25、NDC80和NUF2可作为某些肿瘤的诊断标志物及预后评估指标[8]。Zhao等[9]通过研究136例宫颈癌患者的临床病理特征发现,NDC80在宫颈癌组织中显著上调,并与宫颈癌患者的不良预后相关,但并未在细胞水平展开研究。

有研究显示,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路参与多种生理和病理过程的调节,与肿瘤的发生、发展密切相关[10-11]。激活PI3K/Akt信号通路可促进宫颈癌的进展,诱导细胞上皮间质转化[12],其抑制剂LY294002可抑制HPV感染的宫颈癌细胞增殖[13]。因此,本研究拟通过构建NDC80敲低的宫颈癌细胞模型,探索NDC80对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响,并分析其是否可通过调节PI3K/Akt信号通路发挥作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

人正常宫颈上皮细胞(HcerEpic细胞系)购自上海雅吉生物科技有限公司。宫颈癌细胞(SiHa、CaSki、HeLa、C-33A细胞系)购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库。

RPMI 1640培养基、DMEM培养基、TRIzol试剂、Lipofectamine2000转染试剂购自美国Gibco公司。1%青-链霉素、胎牛血清、PBS、0.25%胰蛋白酶购自上海碧云天生物技术有限公司。Transwell小室、PVDF膜、RIPA裂解液及CCK-8试剂盒购自上海生工生物工程股份有限公司。ReverAidRT逆转录试剂盒、SYBRGreen实时PCR预混液购自北京索莱宝科技有限公司。兔抗人NDC80、GAPDH单克隆抗体购自上海雅吉生物科技有限公司。磷酸化PI3K(p-PI3K)抗体、磷酸化Akt(p-Akt)抗体及HRP标记的山羊抗兔IgG购自山西捷特曼生物科技有限公司。NDC80引物及GAPDH引物由北京索莱宝科技有限公司设计并合成,见表1。

表1 NDC80及GAPDH引物序列

基因		引物序列
NDC80	正向	5′-GTGCCAGTGAGCTTGAGTCCTTG-3′
	反向	5′-CGTCTTTCTTCAGTCGTGGTTTGC-3′
GAPDH	正向	5′-CAGGAGGCATTGCTGGATGAT-3′
	反向	5′-GAAGGCTGGGGCTCATTT-3′

1.2 GEPIA生物信息数据库分析

GEPIA(http://gepia.cancer-pku.cn/)是一个交互式网络应用程序,通过该平台分析NDC80在33种不同肿瘤中的表达;收集TCGA和GTEx数据库中肿瘤与正常样本数据,设置肿瘤与正常组织的基因表达谱分析板块,通过RNA测序技术分析NDC80基因在正常宫颈组织与宫颈癌组织中的表达情况。

1.3 组织样本采集

从山西医科大学第三医院收集80例宫颈癌患者的癌组织及80例因子宫平滑肌瘤行子宫切除术且宫颈无病变的患者的正常宫颈组织。组织样本采集后由液氮罐转移至-80 ℃冰箱中,供后续实验使用。本研究经山西医科大学第三医院伦理委员会批准(批准号:YXLL-2024-020),所有患者均签署了知情同意书。

1.4 细胞培养及转染

HcerEpic细胞和宫颈癌细胞HeLa、SiHa、C-33A加入含10%胎牛血清和1%青-链霉素混合液的DMEM培养基,宫颈癌细胞CaSki加入含10%胎牛血清和1%青-链霉素混合液的RPMI 1640培养基,于37 ℃、5%CO_2、湿度适中的培养箱内培养。取长势良好的细胞接种于24孔板,然后根据转染说明书使用Lipofectamine2000将针对NDC80小干扰RNA(NDC80-siRNA)的2个质粒(si-1、si-2)及其阴性对照(si-NC)转染SiHa和CaSki细胞,分别作为si-1组、si-2组、si-NC组。转染24 h后,通过qRT-PCR验证转染效率。

1.5 免疫组化法检测NDC80蛋白的表达

组织标本经甲醛固定、石蜡包埋后制成切片。依次进行脱蜡、水化、抗原修复、过氧化物酶阻断、血清封闭,随后加入稀释的NDC80抗体培养,再用二抗培养并DAB显色,最后苏木精复染、梯度乙醇脱水、中性树胶封片,显微镜下观察。选择具有代表性的视野进行计数,阳性细胞比例(≤10%为0分;>10%且<51%为1分;≥51%为2分)和着色程度(不着色为0分;淡黄色为1分;棕黄色为2分;黄褐色为3分)相乘得到总分,其中0~1分为阴性,≥2分为阳性。

1.6 qRT-PCR实验检测NDC80 mRNA的表达

使用TRIzol试剂从细胞中快速分离总RNA,并使用cDNA合成试剂盒进行逆转录,使用SGExcelFast-SYBR qPCR预混液进行定量PCR检测,反应体系为20 μL。以上步骤按照试剂说明书操作,确保RNA纯度和完整性。设置PCR仪的反应条件:95 ℃预变性3 min;然后95 ℃变性5 s,60 ℃退火20 s,共40个循环。每孔重复3次,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量。

1.7 CCK-8实验检测细胞增殖能力

将处于对数生长期的宫颈癌细胞SiHa和CaSki分别使用胰酶消化后,常温下以1 000 r/min离心5 min,弃上清后用完全培养基重悬细胞,确保形成单细胞悬液,并以4×10^3个/孔的密度平铺于96孔板中,置于培养箱中孵育。每孔加入CCK-8试剂10 μL,分别在转染细胞培养1 d、2 d、3 d、4 d时检测各孔在450 nm波长处的光密度(optical density,OD)值。根据OD值绘制增殖曲线图。

1.8 细胞划痕实验检测细胞的迁移能力

使用马克笔在6孔板的每孔背后均匀画3条直线。将宫颈癌细胞SiHa和CaSki以700个/孔的密度均匀接种至6孔板内,待融合度达到95%,使用200 μL无菌移液枪头沿培养皿底垂直小孔的直线划“一”字,每划完一道更换枪头,用PBS清洗划下的细胞。以实验当天记为0 h,随后在24 h、48 h时再次放置于倒置显微镜下拍照记录,应用Image J软件观察细胞迁移距离。

1.9 Transwell实验检测细胞侵袭能力

预涂Matrigel的Transwell小室用于检测细胞侵袭能力。将宫颈癌细胞SiHa和CaSki以3×10^5个/孔的密度接种于无血清培养基的上室中,预冷枪头,下室加入500 μL SiHa和CaSki细胞所需培养基,置于培养箱中水化2 h。用PBS清洗未贴壁的细胞和小室内部残留的基质胶,甲醛固定10 min,0.1%结晶紫染色20 min,适当风干后,显微镜下拍照记录,并进行细胞计数。

1.10 Western blot检测NDC80及PI3K/Akt信号通路蛋白的表达

RIPA裂解液提取总蛋白,BCA检测蛋白浓度后加入上样缓冲液煮沸变性,经10% SDS-PAGE电泳分离并转移至PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭2 h,分别加入抗NDC80抗体(1∶1 000)、抗p-PI3K抗体(1∶1 000)和抗p-Akt抗体(1∶1 000)于4 ℃孵育过夜。将膜与羊抗兔二抗(1∶2 000)于室温孵育1 h,均使用TBST漂洗3次。ECL发光液显色,在暗室显影后拍照。以GAPDH作为内参。

1.11 统计学方法

采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 10.0软件进行统计学分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用*Student's t*检验比较2组间差异。所有实验均独立重复3次。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDC80在宫颈癌及多种肿瘤中的表达差异分析

GEPIA数据库分析显示,NDC80在宫颈癌(CESC)、膀胱尿路上皮癌(BLCA)、乳腺癌(BRCA)、头颈癌(HNSC)及肺腺癌(LUAD)等多种肿瘤中呈高表达($P<0.05$),见图1a。进一步分析发现,NDC80在宫颈癌组织中的表达水平高于正常宫颈组织,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图1b。随后,通过免疫组化法检测NDC80蛋白表达,在不考虑阳性强度的前提下,在80例宫颈癌组织中,NDC80阳性率为86.25%(69/80);在80例正常宫颈组织中,NDC80阳性率为23.75%(19/80),证实了宫颈癌组织中NDC80表达高于正常宫颈组织($P<0.05$),见图1c。

2.2 NDC80在人正常宫颈上皮细胞系及宫颈癌细胞系中的表达水平

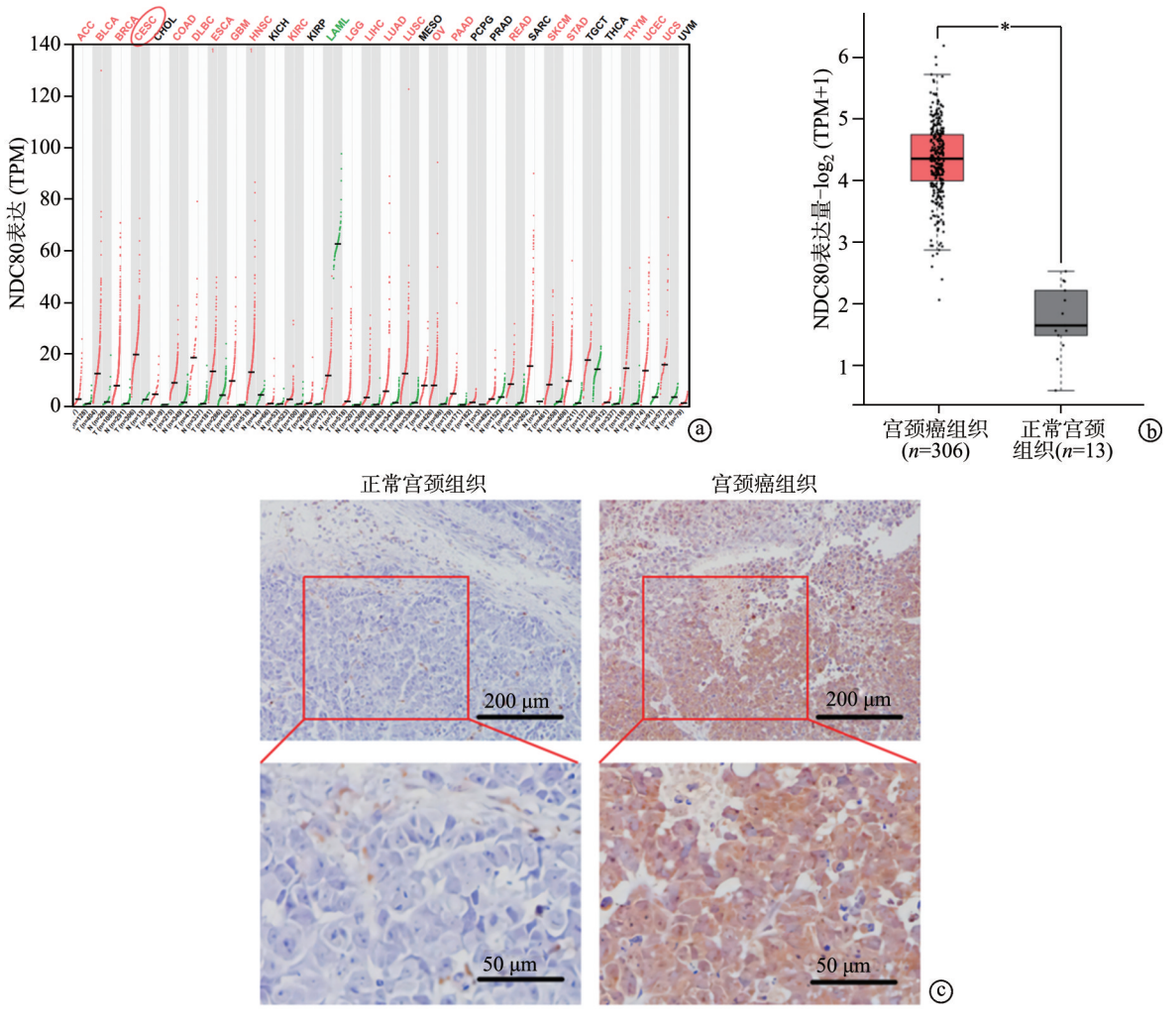
qRT-PCR检测结果显示,NDC80在4种宫颈癌细胞系中的表达均高于人正常宫颈上皮细胞系,其中在SiHa和CaSki细胞中的表达最显著(图2),故选择SiHa、CaSki细胞进行后续实验。

2.3 构建NDC80敲低的宫颈癌细胞系

qRT-PCR结果显示,与si-NC组相比,si-1组和si-2组细胞中NDC80 mRNA表达水平下调,差异均具有统计学意义($P<0.001$),见图3a。Western blot结果显示,与si-NC组相比,si-1组和si-2组细胞中NDC80蛋白表达水平降低,差异均具有统计学意义($P<0.001$),见图3b。

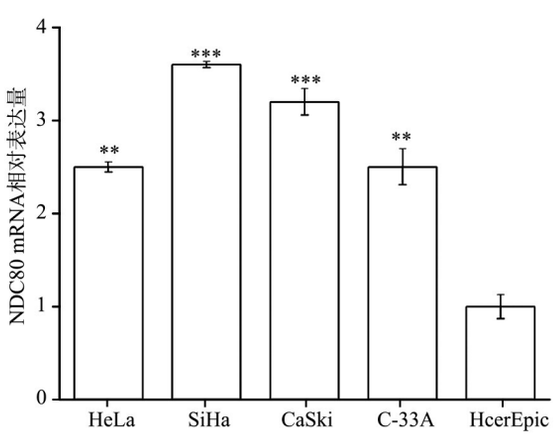
2.4 NDC80敲低对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭能力的影响

CCK-8实验结果显示,在宫颈癌细胞SiHa和CaSki中,与si-NC组相比,si-1组和si-2组细胞OD值显著降低($P<0.001$),见图4。细胞划痕实验结果显示,与si-NC组相比,si-1组和si-2组24 h、48 h后细胞迁移能力明显下降($P<0.01$),见图5。Transwell实验结果显示,与si-NC组相比,si-1组和si-2组细胞侵袭率明显下降($P<0.001$),见图6。



a:NDC80在多种癌组织中的表达;b:NDC80在宫颈癌组织和正常宫颈组织中的表达;c:NDC80在宫颈癌组织和正常宫颈组织中的染色情况　*:$P<0.05$

图1　NDC80的表达情况



:与HcerEpic相比,$P<0.01$;*:与HcerEpic相比,$P<0.001$

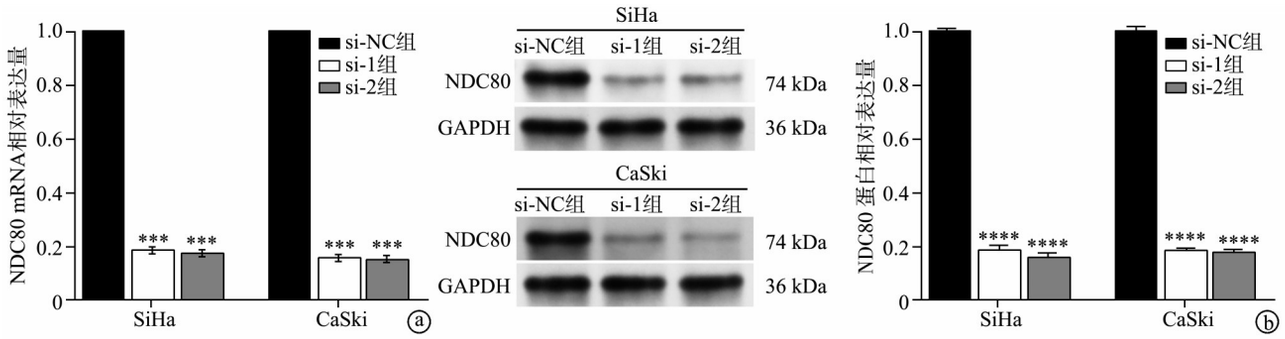
图2　NDC80 mRNA在正常宫颈细胞和宫颈癌细胞中的表达

2.5　NDC80对宫颈癌细胞PI3K/Akt信号通路的影响

Western blot结果显示,与si-NC组相比,si-1组和si-2组细胞中p-PI3K和p-Akt的蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),见图7。

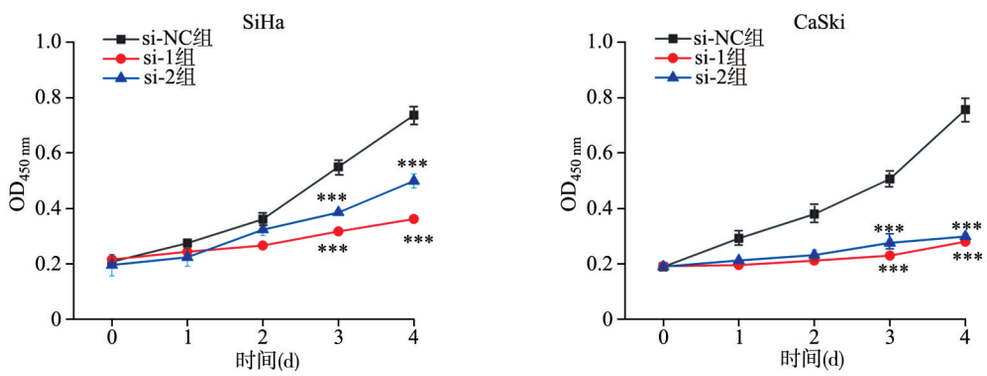
3　讨论

宫颈癌作为全球女性健康的主要威胁,目前其治疗方式主要包括手术切除、放化疗,靶向治疗和免疫治疗也取得了一定进展,但因耐药、转移、复发等问题导致宫颈癌的病死率仍居高不下[14]。NDC80作为细胞有丝分裂过程中的关键蛋白,其在多种肿瘤中的作用逐渐被揭示。有研究表明,NDC80在胆囊癌中高表达,沉默NDC80基因会显著降低细胞周期调控蛋白Cyclin D1及上皮间质转化相关蛋白的表达[15]。在三阴性乳腺癌中,NDC80表达上调,并且与顺铂耐药性相关[16],提示NDC80可能促进肿瘤细胞增殖与耐药。此外,多项研究表明,NDC80高表达与胶质瘤、骨肉瘤、肾透明细胞癌、结直肠癌等多种癌症的不良预后相关[17-20]。尽管上述研究均提示NDC80与恶性肿瘤的发生发展密切相关,并揭示了其作为致癌基因的作用机制,但目前NDC80与宫颈癌的关系仍不明确。



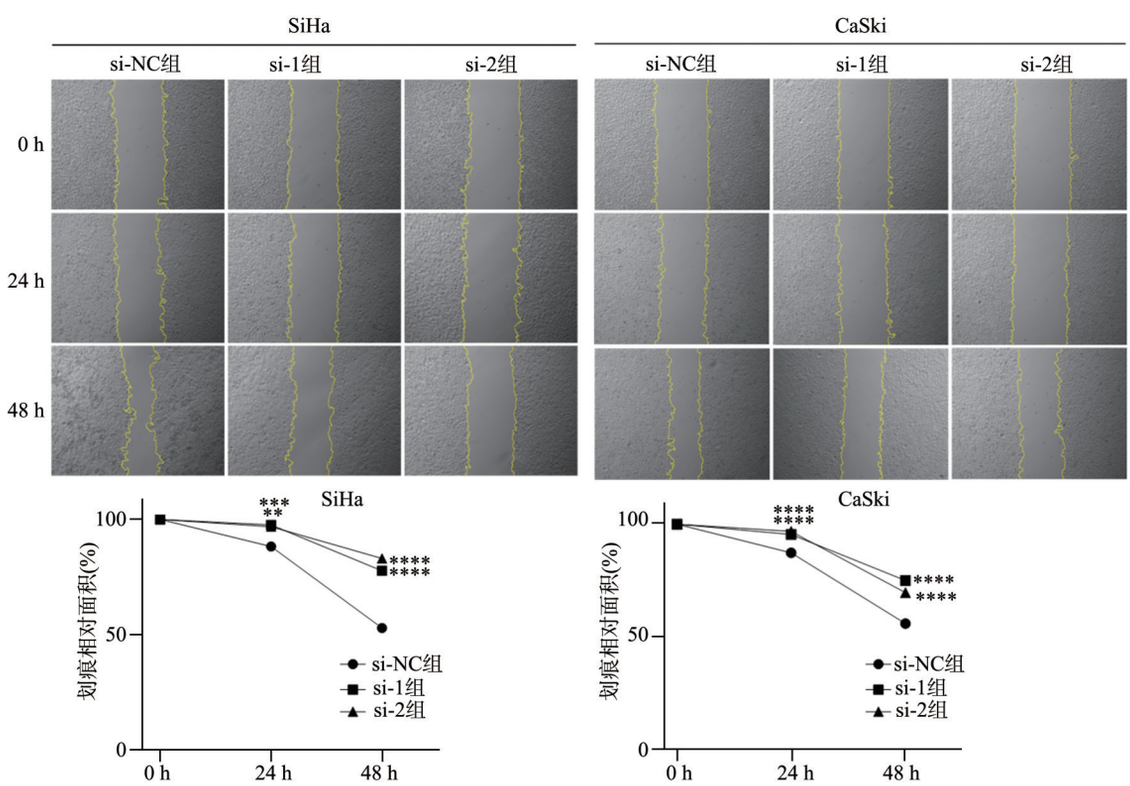
a:qRT-PCR检测敲低NDC80后宫颈癌细胞SiHa和CaSki中NDC80 mRNA的表达水平;b:Western blot检测敲低NDC80后宫颈癌细胞SiHa和CaSki中NDC80的蛋白表达水平 ***:与si-NC组相比,$P<0.001$;****:与si-NC组相比,$P<0.0001$

图3 敲低NDC80后宫颈癌细胞SiHa和CaSki中NDC80 mRNA和蛋白表达水平



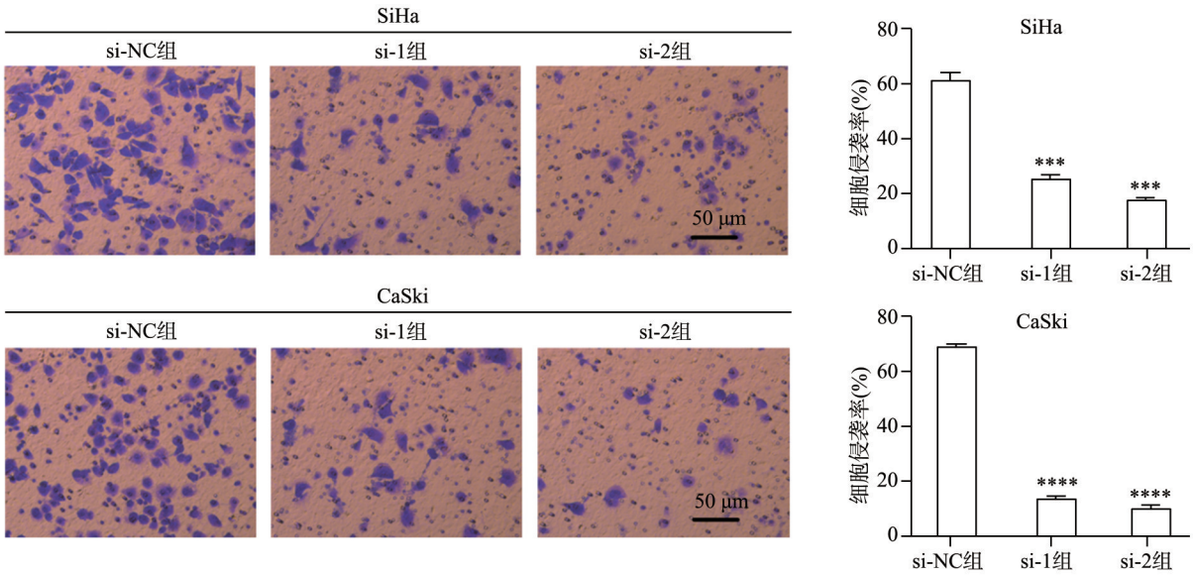
***:与si-NC组相比,$P<0.001$

图4 CCK-8法检测敲低NDC80对宫颈癌细胞增殖能力的影响



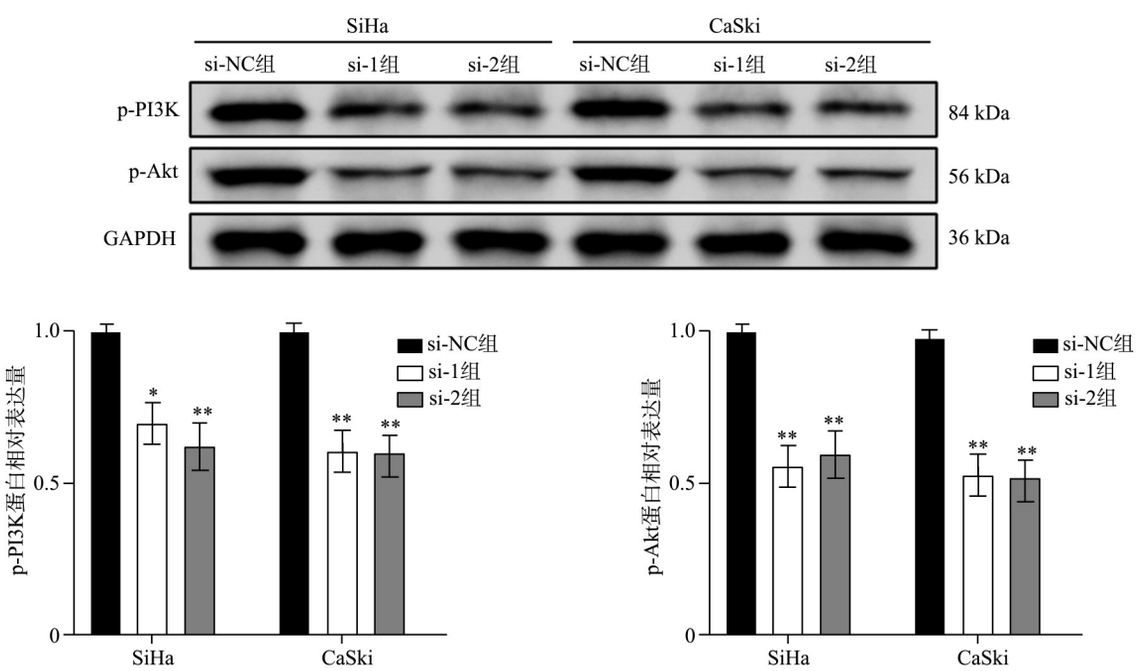
:与si-NC组相比,$P<0.01$;*:与si-NC组相比,$P<0.001$;****:与si-NC组相比,$P<0.0001$

图5 细胞划痕实验检测敲低NDC80对宫颈癌细胞迁移能力的影响



:与 si-NC 组相比,$P<0.001$;*:与 si-NC 组相比,$P<0.0001$

图 6 Transwell 实验检测敲低 NDC80 对宫颈癌细胞侵袭能力的影响



***:与 si-NC 组相比较,$P<0.05$;**:与 si-NC 组相比较,$P<0.001$

图 7 Western blot 检测敲低 NDC80 后宫颈癌细胞 SiHa 和 CaSki 中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平

本研究通过 GEPIA 生物信息数据库分析发现,NDC80 在宫颈癌组织中的表达水平显著高于正常宫颈组织;免疫组化法结果显示,NDC80 在癌组织中的阳性率高于正常宫颈组织;qRT-PCR 实验结果显示,NDC80 在 SiHa、CaSki、HeLa、C-33A 四种宫颈癌细胞中均高表达,其中以 SiHa 和 CaSki 最为显著,这些结果均表明 NDC80 在宫颈癌中高表达,可能是影响患者预后的重要因素。NDC80 在细胞周期调控中发挥关键作用,其在有丝分裂时将染色体与纺锤体微管正确连接,确保染色体正常分离[21]。为了更深入地分析 NDC80 在宫颈癌中的生物学功能,本研究将 NDC80 小干扰 RNA 及其阴性对照分别转染至 SiHa 和 CaSki 细胞系中,结果显示,敲低 NDC80 后,宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭的能力均显著下降。这表明 NDC80 促进宫颈癌细胞的异常生长和分化,其表达增加可以增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,从而促进宫颈癌发生发展和不良预后。

PI3K/Akt 信号通路参与调控细胞迁移侵袭等多个过程。有研究显示,PI3K、Akt 基因在宫颈上皮内瘤变、宫颈鳞癌中的阳性表达率随着宫颈病变的加重而

增高,而在正常宫颈上皮中几乎不表达[22]。为了进一步研究NDC80基因的致癌机制,本研究通过Western blot检测PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达,结果显示,敲低NDC80后,p-PI3K和p-Akt的蛋白表达水平均显著降低,提示NDC80可能通过激活PI3K/Akt信号通路调控宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭过程。或许未来可以通过研究PI3K/Akt信号通路的抑制剂来治疗宫颈癌,为抗癌治疗提供新的策略[23]。

综上所述,NDC80在宫颈癌组织及细胞中高表达,可通过调控PI3K/Akt信号通路促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。本研究为寻找宫颈癌新的治疗靶点提供了思路,NDC80作为潜在治疗靶点具有一定研究前景。然而,本研究仅限于体外实验,尚未开展动物实验验证,也未在同一条件下进行回复性实验,后续仍需进一步探索NDC80在宫颈癌中的具体作用机制及其临床应用价值。

[参考文献]

[1] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436. doi: 10.3322/caac.21731.

[2] Ren W, Guo X, Liu Z, et al. Burden of female-specific cancers in China from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Cancer, 2025, 131(2): e35712. doi: 10.1002/cncr.35712.

[3] 张春林,龚 权,梅 冰. Toll样受体在人乳头瘤病毒感染致宫颈癌中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(1): 73-77. doi: 10.3760/cma.j.cn112309-20210401-00106.

[4] Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 591-603. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30157-4.

[5] Ju LL, Chen L, Li JH, et al. Effect of NDC80 in human hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(20): 3675-3683. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3675.

[6] Hiruma Y, Sacristan C, Pachis ST, et al. Competition between MPS1 and microtubules at kinetochores regulates spindle checkpoint signaling[J]. Science, 2015, 348(6240): 1264-1267. doi: 10.1126/science.aaa4055.

[7] Amin MA, McKenney RJ, Varma D. Antagonism between the dynein and Ndc80 complexes at kinetochores controls the stability of kinetochore-microtubule attachments during mitosis[J]. J Biol Chem, 2018, 293(27): 10825. doi: 10.1074/jbc.AAC118.004421.

[8] Wang JX, Diao TY, Yang XL, et al. Implications of the NDC80 complex on the tumor immune microenvironment and cell growth in pan-cancer[J]. J Cancer, 2024, 15(19): 6364-6382. doi: 10.7150/jca.96070.

[9] Zhao Y, Xu L, Peng C, et al. Clinical and prognostic significance of Hec1 expression in patients with cervical cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1438734. doi: 10.3389/fonc.2024.1438734.

[10] Xu Z, Han X, Ou D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(2): 575-587. doi: 10.1007/s00253-019-10257-8.

[11] 冯 跃,张永涛,夏利锋,等. PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白在结直肠癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 18-23. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.004.

[12] 张晓涵,迟淑娜,徐征鹏. 缺氧条件下Netrin-1通过激活PI3K/AKT通路诱导宫颈癌细胞上皮-间质转化[J]. 西部医学, 2022, 34(3): 340-346. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.006.

[13] 潘 琴,王 纯,杨燕峰,等. PI3K抑制剂LY294002在HPV感染宫颈癌细胞的调节作用[J]. 病毒学报, 2021, 37(5): 1060-1065. doi: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004031.

[14] Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232. doi: 10.1016/j.jnma.2020.03.002.

[15] 陈泽旭,郑冰峰,郑 琦,等. 沉默NDC80基因表达抑制胆囊癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力[J]. 肿瘤, 2020, 40(4): 266-275. doi: 10.3781/j.issn.1000-7431.2020.11.008.

[16] Li J, Xu X, Peng X. NDC80 enhances cisplatin-resistance in triple-negative breast cancer[J]. Arch Med Res, 2022, 53(4): 378-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.03.003.

[17] 郭艳峰,常祥平,赵宗茂,等. 核分裂周期蛋白80在胶质瘤中的表达及功能研究[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(9): 1650-1653. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20210113-01023.

[18] Xu B, Wu DP, Xie RT, et al. Elevated NDC80 expression is associated with poor prognosis in osteosarcoma patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9): 2045-2053.

[19] Hu C, Lin W, Zhao K, et al. NDC80 status pinpoints mitotic kinase inhibitors as emerging therapeutic options in clear cell renal cell carcinoma[J]. iScience, 2023, 26(4): 106531. doi: 10.1016/j.isci.2023.106531.

[20] Xing XK, Wu HY, Chen HL, et al. NDC80 promotes proliferation and metastasis of colon cancer cells[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 15028312. doi: 10.4238/gmr.15028312.

[21] 魏建波,杨玉秀. Ndc80复合体在肿瘤中的研究进展[J]. 河南医学研究, 2018, 27(14): 2550-2551. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.14.025.

[22] Lin B, Wang Q, Wang X, et al. Expression of variant isoforms of the tyrosine kinase SYK differentially regulates cervical cancer progression through PI3K/AKT pathway[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 29080. doi: 10.1038/s41598-024-80579-9.

[23] Qiang M, Chen Z, Liu H, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in lung cancer: mechanisms and therapeutic targeting[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1516583. doi: 10.3389/fphar.2025.1516583.

(编辑:贺绍梅)