doi:10.11659/jjssx.03E022001

·临床研究·

甲状腺乳头状癌组织中 FOXQ1 和 CDK4 的表达与临床病理特征及预后的相关性研究

刘宁利[1],桑 洁[2] (1.西北大学附属西安市第三医院普外科,陕西 西安 710016;2.西安市第五医院普外科,陕西 西安 710082)

[摘 要] **目的** 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)组织中 FOXQ1 和 CDK4 的表达与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选择进行手术切除的 110 例 PTC 患者的癌组织及癌旁组织,采用免疫组化染色法检测 PTC 组织及癌旁组织中 FOXQ1 和 CDK4 蛋白表达,分析 FOXQ1 和 CDK4 的表达与患者临床病理特征及预后的关系。PTC 组织中 FOXQ1 与 CDK4 蛋白表达的相关性分析采用 *Spearman* 秩相关检验。**结果** PTC 组织中 FOXQ1 蛋白的阳性表达率为 64.5%(71/110),高于癌旁组织中 FOXQ1 蛋白的阳性表达率 33.6%(37/110),差异有统计学意义($\chi^2=21.025$,$P=0.000$)。PTC 组织中 CDK4 蛋白的阳性表达率为 54.5%(60/110),高于癌旁组织中 CDK4 蛋白的阳性表达率 7.3%(8/110),差异有统计学意义($\chi^2=57.554$,$P=0.000$)。FOXQ1 和 CDK4 蛋白在 PTC 组织中的表达与肿瘤 TNM 分期和淋巴结转移均有关($P<0.05$)。FOXQ1 阳性表达患者的无进展生存率为 80.3%(57/71),与 FOXQ1 阴性表达患者[89.7%(35/39)]比较差异无统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=1.702$,$P=0.192$);CDK4 阳性表达患者无进展生存率为 78.3%(47/60),与 CDK4 阴性表达患者[88.0%(44/50)]比较差异无统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=1.939$,$P=0.164$)。*Spearman* 秩相关检验显示,PTC 组织中 FOXQ1 和 CDK4 蛋白表达呈正相关($r=0.545$,$P=0.000$)。**结论** PTC 组织中 FOXQ1 和 CDK4 蛋白呈正相关性阳性高表达,与 PTC 患者肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移及预后密切相关,可作为评估患者预后的有效指标。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;FOXQ1;CDK4;免疫组化;临床病理特征;预后

[中图分类号] R736.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-03-01

Correlation of FOXQ1 and CDK4 expressions with clinicopathological features and prognosis in papillary thyroid carcinoma

LIU Ning-li[1], SANG Jie[2] (1. Department of General Surgery, Xi'an Third Hospital Affiliated to Northwest University, Xi'an Shaanxi 710016, China; 2. Department of General Surgery, Xi 'an Fifth Hospital, Xi'an Shaanxi 710082, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expressions of FOXQ1 and CDK4 in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues and clinicopathological features and prognosis of patients. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 110 PTC patients who underwent surgical resection were selected. The protein expressions of FOXQ1 and CDK4 in PTC tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expressions of FOXQ1 and CDK4 and clinicopathological features and prognosis of patients was analyzed. *Spearman* rank correlation was used to analyze the correlation between FOXQ1 and CDK4 protein expressions in PTC tissues. **Results** The positive expression rate of FOXQ1 protein in PTC tissues was 64.5% (71/110), which was higher than that in adjacent tissues (33.6%, 37/110), the difference was statistically significant ($\chi^2=21.025$, $P=0.000$). The positive expression rate of CDK4 protein in PTC tissues was 54.5% (60/110), which was higher than that in adjacent tissues (7.3%, 8/110), and the difference was statistically significant ($\chi^2=57.554$, $P=0.000$). The expressions of FOXQ1 and CDK4 protein in PTC tissues were correlated with tumor

[基金项目] 陕西省自然科学基础研究计划项目(2021JQ-829)

[通信作者] 桑 洁,E-mail:shiwhg1919@163.com

[8] Li X, Li M, Li J, et al. Glove perforation and contamination in fracture fixation surgeries[J]. Am J Infect Control, 2017, 45(4): 458-460. doi:10.1016/j.ajic.2016.07.024.

[9] 张明君,杨玲玲,沈晓丽,等.一次性使用灭菌橡胶外科手套无菌检验微生物污染情况及分析[J].中国卫生检验杂志,2021,31(19):2342-2344.

[10] Bekele A, Makonnen N, Tesfaye L, et al. Incidence and patterns of surgical glove perforations: experience from Addis Ababa, Ethiopia[J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 26. doi:10.1186/s12893-017-0228-8.

[11] Feng T, Yohannan J, Gupta A, et al. Microperforations of surgical gloves in urology: minimally invasive versus open surgeries[J]. Can J Urol, 2011, 18(2): 5615-5618. doi:10.1016/j.juro.2011.07.151.

[12] 魏 明,王园园,张 兴,等.胃肠外科腹腔镜切口感染病原菌及感染原因分析[J].河北医科大学学报,2020,41(2):122-124. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2020.02.005.

[13] 傅金龙,王先法,汪 勇,等.胃癌腹腔镜微创术后切口感染病原学特点及细胞炎性因子和胃肠激素变化分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(1):91-94. doi:10.11816/cn.ni.2019-174147.

(编辑:贺绍梅)

TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The progression-free survival rate of patients with positive FOXQ1 expression was 80.3% (57/71), which was not significantly different from 89.7% (35/39) of patients with negative FOXQ1 expression (*Log-rank* $\chi^2=1.702$, $P=0.192$). The progression-free survival rate of patients with positive CDK4 expression was 78.3% (47/60), which was not significantly different from 88.0% (44/50) of patients with negative CDK4 expression (*Log-rank* $\chi^2=1.939$, $P=0.164$). *Spearman* rank correlation showed that there was a positive correlation between FOXQ1 and CDK4 protein expressions in PTC tissues ($r=0.545$, $P=0.000$). **Conclusion** FOXQ1 and CDK4 proteins were positively correlated and highly expressed in PTC tissues, which were closely related to tumor TNM stage, lymph node metastasis and prognosis of PTC patients, and can be used as an effective indicator to evaluate the prognosis of patients.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; FOXQ1; CDK4; immunohistochemical; clinicopathological features; prognosis

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是来源于甲状腺滤泡上皮细胞的分化型甲状腺癌,是甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理类型,占甲状腺恶性肿瘤总发生率的70%~90%,其恶性度较低,生长缓慢,患者预后良好,但仍有约10%的患者术后会出现复发、转移,预后较差[1-3]。近年来,基于分子靶标机制的探究为人类肿瘤的研究及攻克提供了方向及思路,已成为目前癌症研究的热点。因此,积极探寻更多与PTC发生发展相关的生物分子标志物对其临床诊治具有重要意义。叉头框蛋白Q1(forkhead box O1, FOXQ1)是FOX家族成员,其作为核转录调控因子能够调控细胞的增殖、分化、代谢及细胞周期等生物学过程,参与肿瘤的侵袭和迁移,与多种肿瘤的发生发展密切相关[4-6]。细胞周期蛋白依赖激酶4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)是蛋白质激酶家族成员,其通过与细胞周期蛋白的结合来发挥作用,是调控细胞周期的关键酶,其过表达或抑制因子缺失可引起细胞周期紊乱、细胞增殖失控,是恶性肿瘤的重要特征之一[7-9]。研究证实,FOXQ1与CDK4在人类多种恶性肿瘤中异常表达,与临床病理参数及患者预后密切相关[6,9],因此,本研究通过检测FOXQ1与CDK4在PTC组织中的表达,进一步探讨FOXQ1和CDK4表达与患者临床病理特征及预后的关系,以期为PTC的临床诊治及患者预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选择2017年5月至2021年1月在西北大学附属西安市第三医院普外科行手术切除的110例PTC患者,收集PTC组织及癌旁组织(距PTC组织边缘1.5~2.0 cm),患者均有明确的病理学诊断结果,术前未接受相关放化疗及新辅助治疗,无恶性肿瘤病史,未合并其他恶性肿瘤,病历资料及随访资料完整。收集入组患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤TNM分期、淋巴结转移情况及包膜侵犯情况等。本研究获得西北大学附属西安市第三医院医学伦理委员会批准(审批号2017-036)。

1.2 主要试剂

兔抗人CDK4和鼠抗人FOXQ1单克隆抗体购自英国Abcam公司;BCA试剂盒、蛋白裂解液、PMSF蛋白酶抑制剂均购自上海碧云天生物技术公司;免疫组化试剂盒、DAB显色剂、抗原修复液及磷酸盐缓冲液均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 免疫组化染色法检测FOXQ1和CDK4蛋白表达

取新鲜PTC组织进行研磨、匀浆处理,10%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,以3 μm厚度连续切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,3%过氧化氢溶液孵育15 min以阻断内源性过氧化物酶活性;pH 6.0枸橼酸缓冲液高压锅抗原修复,室温冷却,加入1 mol/L缓冲盐溶液清除抗原修复液,5%山羊血清室温封闭30 min;滴加一抗FOXQ1单克隆抗体(稀释比例为1∶150)、CDK4单克隆抗体(稀释比例为1∶200)覆盖组织,37 ℃孵育过夜;次日滴加山羊抗IgG二抗(稀释比例为1∶2 000),室温孵育30 min,磷酸盐缓冲液洗涤3次;每张切片滴加DAB溶液200 μL行DAB显色,苏木素复染3 min,自来水冲洗,梯度乙醇脱水,中性树脂封片,镜下观察拍照。

1.4 结果判读

每张切片随机取6个400倍镜下视野,结果取平均值。通过阳性染色细胞百分比与染色强度值进行计分,阳性染色细胞百分比:≤5%,6%~25%,26%~50%,51%~75%,>75%,依次记为0~4分;染色强度:无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色,依次记为0~3分。两项计分相乘所得总分为免疫组化评分,>3分记为阳性,≤3分记为阴性。

1.5 随访

采用门诊复查或电话等方式进行随访,观察并统计患者术后复发、生存情况,以随访截止时间2021年

5月或死亡作为观察终点。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据分析,FOXQ1和CDK4蛋白表达与临床病理特征的相关性采用χ^2检验;*K-M*生存曲线分析患者术后生存率,采用*Log-rank*检验;*Spearman*秩相关检验分析PTC组织中FOXQ1和CDK4蛋白表达的相关性;$P<0.05$为差异有统计学意义。

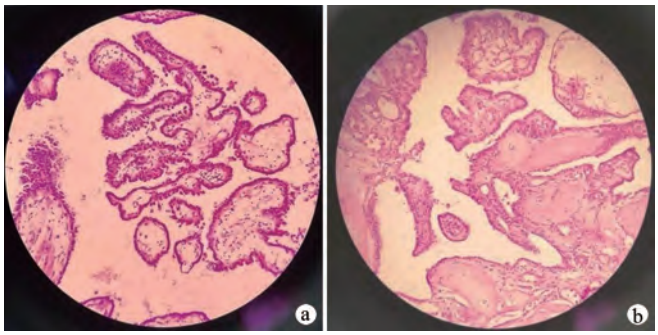
2 结果

2.1 组织中FOXQ1和CDK4蛋白表达

免疫组化染色结果显示,FOXQ1和CDK4蛋白表达阳性染色主要定位在细胞核或细胞浆,见图1。PTC组织中FOXQ1蛋白的阳性表达率为64.5%(71/110),高于癌旁组织中FOXQ1蛋白的阳性表达率33.6%(37/110),差异有统计学意义($\chi^2=21.025$,$P=0.000$);PTC组织中CDK4蛋白的阳性表达率为54.5%(60/110),高于癌旁组织中CDK4蛋白的阳性表达率7.3%(8/110),差异有统计学意义($\chi^2=57.554$,$P=0.000$)。

2.2 FOXQ1和CDK4蛋白表达与临床病理特征的关系

FOXQ1和CDK4蛋白在PTC组织中的表达与肿瘤TNM分期和淋巴结转移均有关($P<0.05$);而与患者年龄、性别、肿瘤直径及包膜侵犯情况等无关($P>0.05$),见表1。



a:FOXQ1蛋白表达;b:CDK4蛋白表达

图1 PTC组织中FOXQ1和CDK4蛋白表达(SP×200)

表1 FOXQ1和CDK4蛋白表达与临床病理特征的关系(例)

临床病理特征		*n*	FOXQ1		χ^2	*P*	CDK4		χ^2	*P*
			+	−			+	−		
性别	男	31	22	9	0.778	0.378	18	13	0.216	0.642
	女	79	49	30			42	37		
年龄	<45岁	52	31	21	1.047	0.306	28	24	0.019	0.889
	≥45岁	58	40	18			32	26		
肿瘤直径	≤4 cm	102	65	37	0.067	0.521	55	47	0.010	0.920
	>4 cm	8	6	2			5	3		
肿瘤TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	100	61	39	4.458	0.014	51	49	4.115	0.043
	Ⅲ~Ⅳ期	10	10	0			9	1		
包膜侵犯	是	71	50	21	3.023	0.082	42	28	1.716	0.190
	否	39	21	18			18	22		
淋巴结转移	是	45	35	10	5.827	0.016	30	15	4.513	0.034
	否	65	36	29			30	35		

2.3 FOXQ1和CDK4蛋白表达与PTC预后的关系

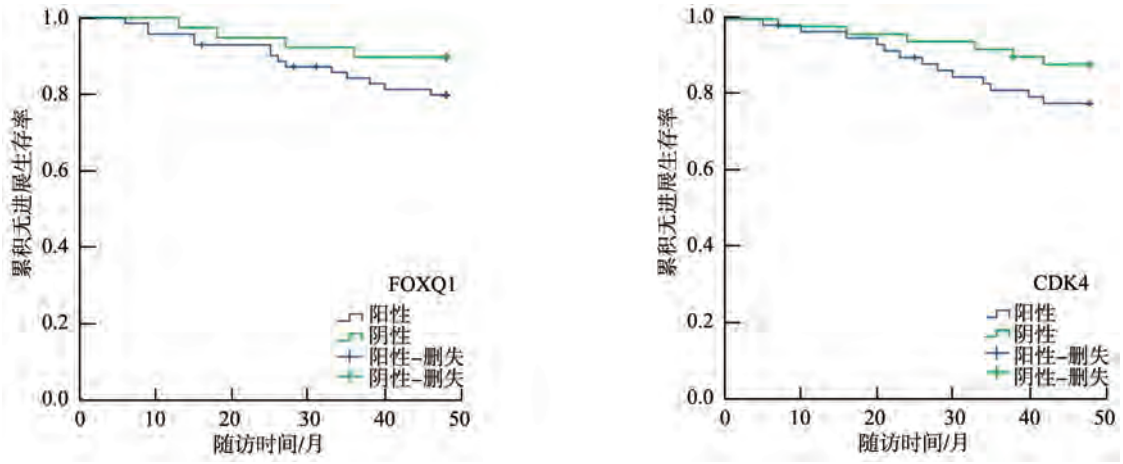
截止2021年5月,随访时间4~49个月,中位随访时间为31个月,其中3例(2.7%)失访。*K-M*生存曲线显示,FOXQ1阳性表达患者的无进展生存率为80.3%(57/71),与FOXQ1阴性表达患者的无进展生存率89.7%(35/39)比较,差异无统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=1.702$,$P=0.192$);CDK4阳性表达患者的无进展生存率为78.3%(47/60),与CDK4阴性表达患者的无进展生存率88.0%(44/50)比较,差异无统计学意义(*Log-rank* $\chi^2=1.939$,$P=0.164$),见图2。

2.4 PTC组织中FOXQ1和CDK4蛋白表达的相关性

*Spearman*秩相关检验显示,FOXQ1和CDK4蛋白在PTC组织中的表达呈正相关($r=0.545$,$P=0.000$),见表2。

3 讨论

PTC是最常见的内分泌癌,总体预后良好,但少数低分化、间变性或某些特殊组织类型的PTC患者预后较差,易复发、转移,易对放射性碘治疗产生抵抗性[10]。近年来有研究发现,FOX转录家族可参与胚胎发育、调控细胞信号转导及肿瘤的发生,通过与DNA结合能够激活或抑制目的基因转录,参与胚胎发育、细胞周期调控和新陈代谢,在成熟的组织器官及生物体发育中具有重要作用[11]。FOXQ1是FOX转录家族的一员,位于人类第6号染色体6p25.3[12]。FOXQ1与肿瘤的发生密切相关。崔晓海等[13]研究发现,胃癌组



a:FOXQ1 的表达与 PTC 患者预后的生存曲线;b:CDK4 的表达与 PTC 患者预后的生存曲线

图 2 FOXQ1 与 CDK4 的表达与 PTC 患者预后的生存曲线

表 2 相关性分析

FOXQ1	CDK4		r	P
	+	−		
+	53	18	0.545	0.000
−	7	32		

织中 FOXQ1 表达与肿瘤 TNM 分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移等密切相关,其高表达患者预后更差;刘湘鄂等[14]研究发现,FOXQ1 在前列腺组织中阳性表达率较高,与疾病的发生发展及预后相关。Weng 等[15]研究显示,敲低 FOXQ1 可抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭及迁移,可作为评估结直肠癌患者预后的分子标志物。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)可赋予肿瘤细胞转移和侵袭能力,有研究表明,FOXQ1 可通过介导 EMT 从而促进肿瘤的转移[16]。沉默 FOXQ1 可通过调控 TGF-β1 信号通路逆转 PTC 细胞的 EMT,从而抑制肿瘤细胞侵袭和迁移[17]。本研究结果显示,PTC 组织中 FOXQ1 蛋白阳性表达率较高,尤其是肿瘤 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期的患者及发生淋巴结转移的患者,提示 FOXQ1 高表达能够促进 PTC 的发生发展及肿瘤浸润转移,可能通过介导细胞 EMT 进而发挥作用;预后随访观察发现,FOXQ1 阳性表达患者术后无进展生存率低于阴性表达患者,但组间差异未见明显统计学意义,这与张中超等[18]的研究报道中 FOXQ1 表达与 PTC 患者预后关系密切不一致,可能是因为部分患者随访时间较短,到随访截止仍未出现疾病进展,数据统计不完全,导致研究结果偏倚,故 FOXQ1 表达对 PTC 患者预后生存的影响还需继续探究。结合既往研究分析可知,FOXQ1 是重要的肿瘤分子生物标志物,可将其作为预测 PTC 疾病进展及治疗的一个靶点。

CDK4 蛋白属于细胞周期蛋白依赖激酶(CDKs)家族中的一员,其与细胞周期蛋白 D1 结合形成复合体,可介导驱动细胞周期由 G1 期向 S 期转化,促进细胞分化、增殖,诱导肿瘤的发生发展。研究证实,CDK4 与肿瘤的发生发展关系密切,抑制其表达能够使细胞周期阻滞在 G1 期,诱导细胞调亡,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移[19]。且有研究发现,CDK4 表达与肿瘤临床特征及患者预后显著相关,如王彩莹等[20]研究报道,直肠癌组织中 CDK4 蛋白高表达与组织类型、淋巴结转移有关。非小细胞肺癌中 CDK4 蛋白表达与临床分期和淋巴结转移显著相关,表明 CDK4 蛋白与非小细胞肺癌的转移、侵袭有关[21]。CDK4 蛋白过表达是影响骨肉瘤患者预后的危险因素[22],表明 CDK4 是一个重要的肿瘤基因。近年肿瘤分子靶标治疗的研究发现,靶向 CDK4/6 是治疗恶性肿瘤的关键靶点[23]。CDK4/6 抑制剂 palbociclib 可能在甲状腺癌的治疗中起到重要作用[24]。CDK4/6 抑制剂 ribociclib 可降低甲状腺癌中 CDK4 蛋白表达,诱导细胞周期停滞在间期,抑制甲状腺癌细胞增殖[25],CDK4 可能是 PTC 的研究靶标。而本研究发现 PTC 组织中 CDK4 蛋白显著阳性高表达亦与淋巴结转移和肿瘤 TNM 分期有关,与邱丽浈等[26]的研究报道一致,提示 CDK4 可能参与了 PTC 的浸润转移及恶性进展,也可将 CDK4 作为 PTC 发生及治疗的靶标;术后随访发现,CDK4 阳性表达患者无进展生存率低于阴性表达患者,但组间亦无明显差异,故 CDK4 表达对 PTC 患者预后生存的影响仍需继续探究。

另外本研究还发现,FOXQ1 和 CDK4 蛋白在 PTC 组织中的表达呈正相关,提示二者在 PTC 的发生发展

中可能起到协同作用,推测 FOXQ1 可能通过正向调控 CDK4 表达来影响细胞周期的调节,进而参与 PTC 的发生发展,然其更具体的调控作用还需通过细胞分子学实验进一步验证。

综上所述,PTC 组织中 FOXQ1 和 CDK4 蛋白呈正相关性阳性高表达,与 PTC 患者临床分期、淋巴结转移及预后密切相关,可能参与 PTC 的发生、发展及转移。

[参考文献]

[1] Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al. Cancer statistics,2021[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654.

[2] 岳林先,陈 琴. 甲状腺微小乳头状癌的诊治进展[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(5):243-248. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2020.05.074.

[3] Dong S,Jin M,Li Y,et al. miR-137 acts as a tumor suppressor in papillary thyroid carcinoma by targeting CXCL12[J]. Oncol Rep,2016,35(4):2151-2158. doi:10.3892/or.2016.4604.

[4] Tang H,Zhang J,Guo Q. Research progress on the regulation of tumor initiation and development by the forkhead box Q1 gene[J]. J Cancer Res Ther,2018,14(1):6-11. doi:10.4103/jcrt.JCRT_701_17.

[5] 林志明,史文武,樊睿杰,等. 非小细胞肺癌组织中叉头框蛋白 1 与叉头框蛋白 Q1 表达水平及临床意义[J]. 临床军医杂志,2018,46(11):1358-1360. doi:10.16680/j.1671-3826.2018.11.34.

[6] 吴 玮,袁 平. miR-124-3p 靶向 FOXQ1 抑制宫颈鳞状细胞癌细胞增殖和侵袭的机制研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(2):272-278. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2020.02.022.

[7] 朱 颖. CDK4/6 抑制剂抗肿瘤作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(4):637-640. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.04.040.

[8] Sheppard KE,AbuHammad S. CDK4/6 inhibition in cancer:the cell cycle splicing connection[J]. Mol Cancer Oncol,2019,6(6):e1673643. doi:10.1080/23723556.2019.1673643.

[9] 张 帅,夏文佳,董高超,等. 环状 RNA 分子 circ_0007766 通过上调细胞周期相关蛋白 Cyclin D1/CyclinE1/CDK4 的表达促进肺腺癌细胞增殖[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(5):271-279.

[10] Nath MC,Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma:hobnail,tall cell,columnar,and solid[J]. Adv Anat Pathol,2018,25(3):172-179. doi:10.1097/PAP.0000000000000184.

[11] Elian FA,Are U,Nuin P,et al. FOXQ1 is differentially expressed across breast cancer subtypes and potentially can serve as a prognostic marker[J]. FASEB J,2020,34(S1):1. doi:10.1096/fasebj.2020.34.s1.02357.

[12] 罗 莎,唐万燕,李 伟,等. 甲状腺癌分子标志物研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(9):1122-1126. doi:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.024.

[13] 崔晓海,张 佳,张云锋,等. 胃癌 FOXQ1 与 Snail 相关性表达及其临床意义研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(19):3649-3654. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.009.

[14] 刘湘鄂,吴天玉,许 海. 转录因子 FOXP1 和 FOXQ1 在前列腺癌中的表达水平与临床病理参数及预后的关系[J]. 检验医学与临床,2019,16(18):2602-2606. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.004.

[15] Weng W,Okugawa Y,Toden S,et al. FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkersand novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res,2016,22(19):4947-4957. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0360.

[16] 蒋宗胜,阮君山,王少明. FOX 家族介导的上皮间质转化在肿瘤转移中的研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(8):1053-1058. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2016.08.005.

[17] 刘春辉,钟 烨,曹文斌,等. FOXQ1 基因调控甲状腺乳头癌 TPC-1 细胞上皮-间质转化的机制研究[J]. 医学研究生学报,2020,33(11):1145-1151. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.11.005.

[18] 张中超,李林鹏,郭德洋. FOXQ1、HBME-1 在甲状腺乳头状癌组织中的表达水平与临床病理参数及预后的关系[J]. 实用癌症杂志,2021,36(9):1445-1448. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2021.09.014.

[19] 王增辉,张效通,朴池源,等. miR-147a 通过抑制 CCND1 和 CDK4 的表达对膀胱癌细胞周期和增殖的影响[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(4):525-530. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2020.04.001.

[20] 王彩莹,高成英,李长天. CDK4 与 PD-L1 在结直肠癌组织中的表达及相关性分析[J]. 医学研究杂志,2020,49(8):158-162. doi:10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.037.

[21] 夏靖华,张志培,文苗苗,等. CREPT 和 CDK4 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2018,23(4):340-345. doi:10.3969/j.issn.1009-0460.2018.04.011.

[22] 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.

[23] Lopes-Ventura S,Pojo M,Matias AT,et al. The efficacy of HRAS and CDK4/6 inhibitors in anaplastic thyroid cancer cell lines[J]. J Endocrinol Invest,2019,42(5):527-540. doi:10.1007/s40618-018-0947-4.

[24] 付 彬,莫春梅,覃艳春,等. CDK4/6 抑制剂治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 海南医学院学报,2019,25(21):1676-1680. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20191030.001.

[25] Lee HJ,Lee WK,Kang CW,et al. A selective cyclin-dependent kinase 4,6 dual inhibitor,Ribociclib(LEE011) inhibits cell proliferation and induces apoptosis in aggressive thyroid cancer[J]. Cancer Lett,2018,417:131-140. doi:10.1016/j.canlet.2017.12.037.

[26] 邱丽浈,吴共发,姚金科,等. CDK4 和 CDK6 在甲状腺乳头状癌中的表达及其临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2018,27(3):251-255. doi:10.16705/j.cnki.1004-1850.2018.03.009.

(编辑:贺绍梅)