

细胞周期蛋白D在宫颈癌的研究进展

梁铭阁¹, 刘丽^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院宫腔镜室, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘要

宫颈癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 近年来其发病率呈上升趋势, 严重影响女性生活质量, 给患病个人、家庭甚至社会带来了严重负担。细胞周期蛋白D (Cyclin D) 的异常表达对细胞周期的调控作用已经受到广泛认可, 其在恶性肿瘤的发生、增殖、迁移、侵袭、转移中所参与的机制逐渐被研究发现。笔者就Cyclin D的分类、Cyclin D与细胞周期调控及Cyclin D在宫颈癌发生发展中的作用进行综述, 旨在为宫颈癌相关研究提供参考。

关键词

细胞周期蛋白D, 宫颈癌, 研究进展

Research Progress of Cyclin D in Cervical Cancer

Mingge Liang¹, Li Liu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Hysteroscopy Room, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 9th, 2023

Abstract

Cervical cancer is a malignant tumor of female reproductive system. In recent years, the incidence of cervical cancer has had an upward trend, which seriously affects the quality of women's life and brings serious burden to the affected individuals, families and even society. The abnormal expres-

*通讯作者。

sion of Cyclin D has been widely recognized for its regulatory effect on cell cycle, and its involvement in the occurrence, proliferation, migration, invasion and metastasis of malignant tumors has gradually been discovered. We review the classification of Cyclin D, its relationship with cell cycle regulation, and its role in the occurrence and development of cervical cancer, aiming to provide reference for research related to cervical cancer.

Keywords

Cyclin D, Cervical Cancer, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌(Cervical Cancer)是威胁当今女性身体健康的常见恶性肿瘤之一,全球每年有近 50 万新发宫颈癌病例,其发生率和死亡率在妇科癌症中排第四,且近年来宫颈癌发病率呈上升趋势。2020 年世界卫生组织全球癌症调查结果显示,宫颈癌在女性总癌症中的发病率为 6.5%,位列第四,在女性总癌症中的致死率为 7.7%,位列第四[1] [2]。大量研究表明[3] [4],肿瘤细胞的增殖失调与大量细胞周期调控因子密切相关,其中细胞周期蛋白的异常表达与细胞凋亡和细胞增殖之间的相关性也备受关注,Cyclin D 作为参与癌症的发生、发展、诊断、治疗、侵袭、转移等过程的热点,值得我们研究及总结[5]。

细胞周期是 20 世纪 50 年代在细胞生物学方面最重要的发现之一,其各个阶段都包含着复杂的变化,一次完整的细胞周期主要由四个时相组成,按照时间顺序可划分为 G1 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)、G2 期(DNA 合成后期)以及 M 期(有丝分裂期)。细胞周期的循环依赖于细胞周期检验点(Check point)的严格调控,细胞周期检验点能够精确调控细胞周期所有时相的顺序转换和全部完成,现阶段相关研究热点主要集中在 G1/S 检验点。Timothy Hunt 等最早以海胆胚胎为材料分离鉴定出的细胞周期蛋白(Cyclins),是一类与细胞周期进程呈时相性表达的蛋白质,一般情况下,在细胞间期逐渐积累,细胞分裂期又降解[6]。Cyclin D 在细胞周期 G1 期(DNA 合成前期)含量最多,此阶段它与细胞周期素依赖性激酶 CDK4 或 CDK6 结合并将其激活,将 Rb (视网膜母细胞瘤基因)蛋白磷酸化并使其失活,调控转录激活因子 E2F 与磷酸化的 Rb 分离而发生游离,细胞经 G1 期进入 S 期,推进细胞增殖进程[7]。本文就 Cyclin D 的分类、Cyclin D 与细胞周期调控、Cyclin D 在宫颈癌发生发展中的作用展开了相关综述,以期对宫颈癌的临床诊断和治疗研究提供参考依据。

2. 细胞周期蛋白 D 的分类

Cyclin D 广泛存在于真核细胞中,主要包括 Cyclin D1, Cyclin D2 和 Cyclin D3 三种亚型,对应的编码基因 CCND1、CCND2、CCND3 分别位于人 11q13、12q13 和 6q21 染色体上。其中 CCND1 基因和 CCND2 基因的序列相同程度高,因此二者在功能上也极其相似,且都属于原癌基因。对 CCND1、CCND2、CCND3 三种基因序列进行分子进化分析,发现 CCND3 基因独具特点,在序列和进化速率上与其他两个成员都显著不同。这三种细胞周期蛋白在细胞中的表达具有底物特异性[8] [9]。正常情况下,外界特异蛋白因子释放信号(如生长因子),刺激 Cyclin D 的转录、翻译和降解,引起 Cyclin D 的异常表达,改变了 Cyclin D 的正常行为,导致细胞周期不同增殖时相持续时间异常改变,最终引起细胞增殖、恶化,甚至癌变、转

移。

Cyclin D1 的编码基因 CCND1 (即 Bcl-1, PRAD1, D11S128 基因)定位于人染色体 11q13 上, 编码 295 个氨基酸, 长度约 15 kb, 相对分子量约为 34 KD。包括 5 个外显子和 4 个内含子。Cyclin D1 作为 Cyclin 家族中最小的 Cyclin, 其 N 末端缺少一段“降解盒”(Destruction box)序列, 所以 CCND1 半衰期较短, 小于 25 min。Cyclin D2 的编码基因 CCND2 (即 vin-1 基因)定位于人染色体 12p13.32, 编码 289 个氨基酸, 长约 31.6 kb, 相对分子量约为 34 KD, 包括 5 个外显子和 4 个内含子。Cyclin D3 的编码基因 CCND3 定位于人染色体 6q21, 编码 292 个氨基酸, 相对分子量约为 34 KD。它们含有一段共同的结构特点, 即第 56 位到 114 位约为 100 个氨基酸残基的保守序列, 被称为“周期蛋白框”(Cyclin box), 是介导 Cyclin D 与 CDK 结合的功能单位。Cyclin D 的 C 末端含有一段特殊的 PEST 序列, 主要参与蛋白质转化、降解、更新, 其 N 末端含有一段特殊的 Leu-X-Cys-X-Glu 序列, 是与抑癌基因 Rb 编码的 p105 蛋白及其相关蛋白 p107 相互作用的特异性结合位点。

Cyclin D 是对细胞周期进程有一定调控作用的限速蛋白因子, 主要体现在 G1 晚期进入 S 期, 其在细胞周期关键限制点 G1/S 转换中可表现出正向调节效果, 现阶段相关研究通路主要集中在 p16-CDK4/6-cyclinD-pRb。CCND 基因在 G1 期的开始被激活, Cyclin D 蛋白通过与 CDK 配体(CDK4、CDK6)结合然后激活 CDKs 的激酶活性, 磷酸化肿瘤抑制蛋白 Rb 并使其失活。因为 Rb 蛋白可通过与转录因子 E2F 结合对 E2F 的转录活性产生抑制效果, 进而抑制促进细胞 G1/S 期转换的相关基因的转录行为, 引起细胞周期停滞。所以磷酸化的 Rb (pRb)在蛋白构象发生变化后与转录因子 E2F 分离, 因此 Rb 对 E2F 的抑制效应也相继解除, 转录因子 E2F 进入基因转录程序, 启动 DNA 合成, 细胞周期由 G1 期(DNA 合成前期)过渡至 S 期(DNA 合成期), 推进细胞增殖发展进程[10] [11]。

3. Cyclin D 与细胞周期调控

Cyclin D 是细胞周期运行的起始因子, 细胞周期进程的限速因子[12]。

Cyclin D1 属于 G1 期周期蛋白, 是控制 G1 期进程和时间的调节亚基。Cyclin D1 最早是在研究甲状腺癌时发现的, Cyclin D1 因甲状腺腺癌的甲状旁腺激素(PTH)基因的异常行为而出现过度表达, 最终 CCND1 被证实且成为公认的原癌基因[13]。将抗 Cyclin D1 抗体或反义 Cyclin D1 质粒用显微注射技术注入人和小鼠成纤维细胞, 可有效阻止其进入 S 期, 然而此操作对已经进入 S 期的细胞无效[14] [15]。Nishida 等[16]检测出 Cyclin D1 基因在肿瘤快速生长的 HCC 晚期患者中扩增, 因此, 通过扩增肝细胞癌(HCCs)患者的 Cyclin D1 基因, 检测出 Cyclin D1 的 mRNA 过表达, 同时检测 13q 染色体上的 RB 基因的畸变, 发现 Cyclin D1 蛋白与 pRB 形成复合物, 其活性因此而下调。同时, Cyclin D1 的过表达可以消除 pRB 的生长抑制, 推进细胞进程, 增强细胞转化, 加速肿瘤生长, 导致 HCC 向更恶性的程度发展[17]。

Cyclin D2 在多种疾病中均被观察到表达水平升高, 并且 Cyclin D2 的异常表达通常会导致癌细胞增殖, CCND2 也属于原癌基因。在视网膜母细胞瘤实验研究中发现, 沉默 Cyclin D2 可以抑制体外视网膜母细胞瘤细胞的生长, 调控细胞的增殖和侵袭行为[18] [19]。有研究表明, Cyclin D2 的功能不仅体现在对细胞周期进程的限速作用, 还可参与细胞的终末分化、生长衰老甚至肿瘤的发生发展等其他领域。多项研究结果一致, 在前列腺癌或乳腺癌细胞系中 Cyclin D2 mRNA 表达水平下降, 蛋白表达水平下降, Cyclin D2 基因启动子区发生超甲基化, 而在正常、增生性和癌前病变前列腺或乳腺上皮细胞中, Cyclin D2 基因 mRNA 呈高表达, 甲基化发生率很低。这些现象表明, 在人类的部分肿瘤疾病中, Cyclin D2 基因可因为启动子超甲基化而被降低活性, 一旦 Cyclin D2 表现出超甲基化水平, 其对细胞周期关键限制点 G1/S 的限速效果就会下降, 细胞周期进程减速, Cyclin D2 与肿瘤的侵袭也有一定相关性[20] [21] [22]。

CCND3 基因尚未被证实为原癌基因, Cyclin D3 广泛参与多种生物学过程, 如细胞周期调控、转录

介导、细胞凋亡进程、肿瘤发生发展等,所以在大部分处于 G1 期的增殖细胞系中都可以检测到不同表达水平的 Cyclin D3。Bartkova 等研究结果提示 Cyclin D3 在参与和调控细胞增殖、诱导和维持终端分化中可能具有双重作用。Cyclin D 在增殖细胞的 G1/S 过程中是必需的,此阶段可表达两种或三种 Cyclin D 蛋白, Cyclin D3 似乎与 Cyclin D1、Cyclin D2 的作用重复。Cyclin D3 的增殖促进功能似乎是通过 pRB 的相关激酶活性介导的,而 Cyclin D3 在细胞分化中发挥作用的分子基础,可能是通过功能独特的蛋白质-蛋白质相互作用,当然这还需要未来进一步深入研究。以往研究结果提示 Cyclin D3 在淋巴细胞系中与增殖而非分化相关,而 Bartkova 等证实在某些类型的细胞中,高过量的 Cyclin D3 的结果可能是促进分化,而不是放松对增殖的控制,这似乎为 Cyclin D3 在某些常见类型的癌症中具有原致癌作用提供了一定程度的证明效果[23]。Cyclin D3 过表达与 CCND3 基因扩增和染色体异位有关,还可与其他原癌基因或者抑癌基因协同作用共同发挥致癌作用,相关研究提示, Cyclin D3 与肿瘤的转移和预后也有一定的相关性[24] [25] [26]。

4. Cyclin D 在宫颈癌发生发展中的作用

王文虎等用免疫组织化学法检测宫颈组织中 NF- κ B p65、Cyclin D1 的表达情况,发现两者表达水平呈正相关,且宫颈癌组织明显比正常宫颈组织的阳性表达率高,Ib、IIa 期的宫颈癌组织明显比 Ia 期宫颈癌组织高,有淋巴结转移者明显比无淋巴结转移者高。由此可见 NF- κ Bp65、Cyclin D1 参与宫颈癌的发病、侵袭和淋巴结转移,具体机制可能是 NF- κ B p65 能够与 Cyclin D1 启动子上相应靶位点结合,通过上调 Cyclin D1 的表达水平进一步介导宫颈癌细胞的生长和分化[27]。对 Cyclin D1 的调控基因 CCND1 进行研究发现,在癌症患者和正常人群中,CCND1 均存在长短两种不同转录本的转录[28]。体内宫颈癌组织实验结果显示,癌组织中 CCND1、ERK 及 MAPK 的阳性表达相较于癌旁组织显著升高,CCND1 主要定位于细胞质,提示 CCND1 基因和 ERK/MAPK 信号通路在宫颈癌的发生发展中有正向调节效果。为了进一步证实上述基因与信号通路的相关性,郑懿等筛选宫颈癌细胞株,经体外细胞转染实验来验证通过对 CCND1 基因表达进行沉默处理,能够抑制其介导的 ERK/MAPK 信号通路的激活。具体机制如下,沉默 CCND1 基因表达和 ERK 抑制剂干预 ERK/MAPK 信号通路激活处理均能提升细胞凋亡率和化疗敏感性,同时,与沉默 CCND1 基因表达处理相比,CCND1 表达沉默并进行 ERK 抑制剂干预 ERK/MAPK 信号通路激活处理可降低癌细胞凋亡率,提升顺铂耐药性,使化疗敏感性减弱。该研究组首次证明了通过沉默 CCND1 基因表达处理,可以介导宫颈癌细胞凋亡率升高,同时呈浓度依赖性降低顺铂耐药性,推测抑癌作用和提高化疗敏感性可能通过抑制 ERK/MAPK 信号通路的激活来实现,此发现在分子生物学层面为增强宫颈癌化疗敏感性提供了相关证据[29]。

邹冬玲等借助 Targetscan 软件对 miR-29b 的靶基因信息进行了预测分析,发现 CCND2 基因是其中之一,报告基因实验结果进一步证实了 miR-29b 过表达是通过与 CCND2 的 3'非编码区相互作用而发挥对相关基因的活性抑制作用。在宫颈癌细胞中的功能实验结果提示,miR-29b 与 CCND2 基因的表达水平呈负相关性,宫颈癌组织中的 miR-29b 水平明显低于癌旁组织,而 CCND2 在宫颈癌组织中明显呈高表达,由此可见 miR-29b 能够对 CCND2 基因发挥靶向作用,使宫颈细胞的增殖和迁移受到抑制,为宫颈癌临床诊断和治疗新靶点提供相应的证据[30]。CCND2 的表达情况与 CIN 组织的病理分级相关性较高,RT-PCR 结果显示其在 CINI/II 组的表达明显比 CINIII 组低,可能在宫颈病变的发生发展中具有正向调节肿瘤细胞生长的效果,因为病理分级可作为恶性肿瘤预后评估的重要依据,所以可以认为 CCND2 能够在宫颈癌的预后评估提供一定程度的参考意义[31]。

相关研究证实,阿帕替尼(apatinib)对 SiHa 和 HCC94 细胞的抑制增殖作用具有剂量依赖性,具体作用机制如下: apatinib 通过抑制对细胞周期有正向调节作用的 Cyclin D3 的表达,进一步介导宫颈癌细胞

发生 G0/G1 期阻滞, 明显降低宫颈癌细胞增殖率, 并且随着浓度的升高, 上述作用也越来越显著[32]。

5. 总结

宫颈癌是全球女性第四大高发癌症, 其发病率和死亡率在女性恶性肿瘤中排第二, 严重危害全球女性健康, 影响女性生活质量。为寻找高质量的宫颈癌治疗靶点开展了很多相关研究, 近年来, Cyclin D 的异常表达对细胞周期的调控作用已经受到科研工作者的广泛认可, 其在恶性肿瘤的发生、增殖、迁移、侵袭、转移中所参与的机制逐渐被研究发现, 但是相关具体机制尚未完全阐明[33] [34]。但是当前关于 Cyclin D 的研究仅限于基础实验方面, 尚未发现在临床干预方面有相关报道, Cyclin D 与宫颈癌患者之间的关系, 还缺乏大样本和长时间的临床数据支撑, 当然, 随着 Cyclin D 在肿瘤领域的重视程度不断上升, 其在肿瘤诊断、治疗、预后都将发挥重要作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 袁靖. 郭海燕超声造影对宫颈癌不同分期的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2055-2058.
- [3] 陈志, 鲍刚, 吴沁航, 等. 雷公藤甲素诱导结肠癌细胞凋亡的分子机制研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2365-2367.
- [4] Zhu, R.X., *et al.* (2019) Growth Arrest-Specific Gene 2 Suppresses Hepatocarcinogenesis by Intervention of Cell Cycle and p53-Dependent Apoptosis. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 4715-4726. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4715>
- [5] 翟士嘉, 侯博儒. 细胞周期蛋白依赖性激酶及其抑制剂在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39(2): 205-209.
- [6] Evans, T., Rosenthal, E.T., Youngblom, J., *et al.* (1983) Cyclin: A Protein Specified by Maternal mRNA in Sea Urchin Eggs That Is Destroyed at Each Cleavage Division. *Cell*, **33**, 389-396. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90420-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90420-8)
- [7] Albero, R., Enjuanes, A., Demajo, S., *et al.* (2018) Cyclin D1 Overexpression Induces Global Transcriptional Down-regulation in Lymphoid Neoplasms. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4132-4147. <https://doi.org/10.1172/JCI96520>
- [8] Desantis, C.E., Miller, K.D., Sauer, A.G., *et al.* (2019) Cancer Statistics for African Americans, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 211-233. <https://doi.org/10.3322/caac.21555>
- [9] 赵文文, 朱婧颖, 韩颖颖. CCND 基因家族成员分子进化分析[J]. 医学分子生物学杂志, 2014(3): 144-149.
- [10] Gao, X., Leone, G.W. and Wang, H. (2020) Cyclin D-CDK4/6 Functions in Cancer. *Advances in Cancer Research*, **148**, 147-169. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.02.002>
- [11] Harbour, J.W. and Dean, D.C. (2000) The Rb/E2F Pathway: Expanding Roles and Emerging Paradigms. *Genes & Development*, **14**, 2393-2409. <https://doi.org/10.1101/gad.813200>
- [12] Xia, W., Lo, C.M., Poon, R.Y.C., *et al.* (2017) Smad Inhibitor Induces CSC Differentiation for Effective Chemosensitization in Cyclin D1- and TGF-beta/Smad-Regulated Liver Cancer Stem Cell-Like Cells. *Oncotarget*, **8**, 38811-38824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16402>
- [13] Schwartz, M.D., Linzer, M., Babbott, D., *et al.* (1995) The Impact of an Ambulatory Rotation on Medical Student Interest in Internal Medicine. The Society of General Internal Medicine Task Force on Career Choice in Internal Medicine. *Journal of General Internal Medicine*, **10**, 542-549. <https://doi.org/10.1007/BF02640362>
- [14] Quelle, D.E., Ashmun, R.A., Shurtleff, S.A., *et al.* (1993) Overexpression of Mouse D-Type Cyclins Accelerates G1 Phase in Rodent Fibroblasts. *Genes & Development*, **7**, 1559-1571. <https://doi.org/10.1101/gad.7.8.1559>
- [15] Baldin, V., Lukas, J., Marcote, M.J., *et al.* (1993) Cyclin D1 Is a Nuclear Protein Required for Cell Cycle Progression in G1. *Genes & Development*, **7**, 812-821. <https://doi.org/10.1101/gad.7.5.812>
- [16] Nishida, N., Fukuda, Y., Komeda, T., *et al.* (1994) Amplification and Overexpression of the Cyclin D1 Gene in Aggressive Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research*, **54**, 3107-3110.
- [17] Nikaido, T., Li, S.F., Shiozawa, T., *et al.* (1996) Coabnormal Expression of Cyclin D1 and p53 Protein in Human Uterine Endometrial Carcinomas. *Cancer*, **78**, 1248-1253.

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960915\)78:6<1248::AID-CNCR12>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1248::AID-CNCR12>3.0.CO;2-0)
- [18] Wu, X., Zeng, Y., Wu, S., *et al.* (2015) MiR-204, Down-Regulated in Retinoblastoma, Regulates Proliferation and Invasion of Human Retinoblastoma Cells by Targeting CyclinD2 and MMP-9. *FEBS Letters*, **589**, 645-650. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.01.030>
- [19] Fatrai, S., Elghazi, L., Balcazar, N., *et al.* (2006) Akt Induces Beta-Cell Proliferation by Regulating Cyclin D1, Cyclin D2, and p21 Levels and Cyclin-Dependent Kinase-4 Activity. *Diabetes*, **55**, 318-325. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0757>
- [20] Evron, E., Umbricht, C.B., Korz, D., *et al.* (2001) Loss of Cyclin D2 Expression in the Majority of Breast Cancers Is Associated with Promoter Hypermethylation. *Cancer Research*, **61**, 2782-2787.
- [21] 叶静, 李明华, 龙霞, 等. 乳腺癌 MCF-7 细胞的分子生物学特征[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(2): 116-119.
- [22] Henrique, R., Costa, V.L., Cerveira, N., *et al.* (2006) Hypermethylation of Cyclin D2 Is Associated with Loss of mRNA Expression and Tumor Development in Prostate Cancer. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*, **84**, 911-918. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0099-4>
- [23] Bartkova, J., Lukas, J., Strauss, M., *et al.* (1998) Cyclin D3: Requirement for G1/S Transition and High Abundance in Quiescent Tissues Suggest a Dual Role in Proliferation and Differentiation. *Oncogene*, **17**, 1027-1037. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202016>
- [24] Shaughnessy, J., Gabrea, A., Qi, Y., *et al.* (2001) Cyclin D3 at 6p21 Is Dysregulated by Recurrent Chromosomal Translocations to Immunoglobulin Loci in Multiple Myeloma. *Blood*, **98**, 217-223. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.1.217>
- [25] Ma, Y., Yuan, J., Huang, M., *et al.* (2003) Regulation of the Cyclin D3 Promoter by E2F1. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 16770-16776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212702200>
- [26] Filipits, M., Jaeger, U., Pohl, G., *et al.* (2002) Cyclin D3 Is a Predictive and Prognostic Factor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, **8**, 729-733.
- [27] 王文虎, 曹秀芳. 宫颈癌组织中 NF- κ B、cyclinD1 的表达及意义[J]. 山东医药, 2008(15): 90-91.
- [28] 钱秀艳, 张淑兰. CCND1 基因不同转录本在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(7): 508-510.
- [29] 郑懿, 李希聪, 赵太坤, 等. 沉默 CCND1 基因表达抑制 ERK/MAPK 信号通路激活提升宫颈癌化疗敏感性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 354-359.
- [30] 邹冬玲, 王冬, 周琦微. RNA-29b 通过调控 cyclin D2 表达参与宫颈癌发生的机制研究[J]. 肿瘤, 2014, 34(12): 1090-1096.
- [31] 沈树娜, 王辉, 宫本丽. miRNA29 靶基因 CCND2 和 CDK6 在宫颈癌中的表达研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(1): 56-58.
- [32] 刘秋利, 李婧, 李娟, 等. 阿帕替尼对宫颈癌细胞增殖及化疗敏感性的影响[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(11): 806-809.
- [33] 潘剑锋, 尚方正, 马荣, 等. 周期蛋白和周期蛋白依赖性激酶及相关激酶抑制剂在细胞周期进程中的调控机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1525-1547.
- [34] 何淑蓉, 刘龙腾, 陈荣明, 等. 细胞核形态评分联合细胞周期蛋白 D1 表达对术前甲状腺细针穿刺不确定性滤泡上皮病变诊断的研究[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(7): 696-701.