

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.012

非特殊型浸润性乳腺癌组织 NUAK1、NUAK2 蛋白表达 与临床病理特征和预后的关系研究*

魏思雨¹ 刘宇莹¹ 樊丽颖¹ 魏 媿¹ 张家新^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院普外科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的: 探讨非特殊型浸润性乳腺癌 (IBC-NST) 组织 NUAK 家族 SNF1 样激酶 1 (NUAK1)、NUAK 家族 SNF1 样激酶 2 (NUAK2) 蛋白表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:** 选择 2018 年 6 月至 2020 年 6 月徐州医科大学附属医院收治的 132 例 IBC-NST 患者。检测癌组织以及癌旁组织中 NUAK2、NUAK1 蛋白表达情况, 分析癌组织中 NUAK2、NUAK1 蛋白表达与临床病理特征的关系。IBC-NST 患者出院后随访 3 年, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 NUAK1、NUAK2 阴性和阳性表达患者生存差异, 采用多因素 COX 回归分析 IBC-NST 患者预后的影响因素。**结果:** 与癌旁组织相比, IBC-NST 癌组织 NUAK2、NUAK1 蛋白阳性表达率更高 ($P < 0.05$)。IBC-NST 癌组织 NUAK2、NUAK1 蛋白阳性表达率与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况有关 ($P < 0.05$)。NUAK1 阳性表达 IBC-NST 患者 3 年无进展生存 (PFS) 率低于 NUAK1 阴性表达的 IBC-NST 患者 ($P < 0.05$), NUAK2 阳性表达 IBC-NST 患者 3 年 PFS 率低于 NUAK2 阴性表达的 IBC-NST 患者 ($P < 0.05$)。IBC-NST 患者预后不良的危险因素包括 NUAK1 阳性表达、淋巴结转移、NUAK2 阳性表达 ($P < 0.05$)。**结论:** IBC-NST 癌组织 NUAK1、NUAK2 蛋白阳性表达率显著增高, NUAK1、NUAK2 蛋白阳性表达与分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、不良预后有关。

关键词: 非特殊型浸润性乳腺癌; NUAK1; NUAK2; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)17-3260-05

Study on Relationship between the Expression of NUAK1 and NUAK2 Protein and Clinicopathological Features and Prognosis in Non-Specific Invasive Breast Cancer*

WEI Si-yu¹, LIU Yu-ying¹, FAN Li-ying¹, WEI T¹, ZHANG Jia-xin^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of NUAK family SNF1-like kinase 1 (NUAK1) and NUAK family SNF1-like kinase 2 (NUAK2) protein and clinicopathological features and prognosis in non-specific invasive breast cancer (IBC-NST). **Methods:** 132 patients with IBC-NST admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2018 to June 2020 were selected. Detected the expression of NUAK2 and NUAK1 proteins in cancer tissue and adjacent tissues, the relationship between the expression of NUAK2, NUAK1 protein in cancer tissues and clinicopathological features were analyzed. IBC-NST patients were followed up for 3 years after discharge, the survival difference between patients with negative and positive expression of NUAK1 and NUAK2 were analyzed by Kaplan-Meier survival curve, the factors affecting the prognosis of IBC-NST patients were analyzed by multivariate COX regression analysis. **Results:** Compared with adjacent tissues, IBC-NST had a higher positive expression rate of NUAK2 and NUAK1 proteins in cancer tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of NUAK2 and NUAK1 proteins in IBC-NST cancer tissue were related to the degree of differentiation, TNM staging, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The 3-year progression-free survival (PFS) rate in IBC-NST patients with NUAK1 positive expression was lower than that in IBC-NST patients with NUAK1 negative expression ($P < 0.05$), and the 3-year PFS rate in IBC-NST patients with NUAK2 positive expression was lower than that in IBC-NST patients with NUAK2 negative expression ($P < 0.05$). Risk factors for poor prognosis in IBC-NST patients included NUAK1 positive expression, lymph node metastasis, and NUAK2 positive expression ($P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of NUAK1 and NUAK2 proteins in IBC-NST cancer tissue are significantly increased. The positive expression of NUAK1 and NUAK2 proteins is related to the degree of differentiation, lymph node metastasis, TNM staging, and poor prognosis.

* 基金项目: 江苏省中医药科技发展计划面上项目 (MS2021101); 中国乳腺肿瘤青年学者科研项目 (CYBER-2021-010);

徐州市重点研发计划社会发展项目 (KC21218); 国家自然科学基金青年基金项目 (81602321);

江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (SJCX22_1266)

作者简介: 魏思雨 (1997-), 女, 在读硕士研究生, 从事乳腺肿瘤方向的研究, E-mail: iweisiyu55@163.com

Δ 通讯作者: 张家新 (1971-), 男, 硕士, 主任医师, 从事甲状腺肿瘤和乳腺肿瘤方向的研究, E-mail: zhangjiaxin1969@163.com

(收稿日期: 2024-03-28 接受日期: 2024-04-23)

Key words: Non-specific invasive breast cancer; NUAK1; NUAK2; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)17-3260-05

前言

非特殊型浸润性乳腺癌(IBC-NST)是浸润性乳腺癌中比较常见的类型,包括浸润性导管癌、浸润性小叶癌、浸润型黏液腺癌等,约占所有新诊断乳腺癌病例的70%~80%;IBC-NST患者在接受手术和(或)辅助放疗后易出现侵袭性复发和转移,预后较特殊型浸润性乳腺癌差^[1,2]。NUAK家族SNF1样激酶1(NUAK1)是腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)相关蛋白激酶家族成员之一,由苏氨酸激酶11(STK11)编码的肿瘤抑制因子肝激酶基因B1(LKB1)磷酸化激活,参与肿瘤的发生和进展^[3]。NUAK1在前列腺癌组织和细胞系中表达增强,促使上皮间质转化,增强前列腺癌细胞迁移和侵袭^[4]。NUAK1在乳腺癌患者血浆和组织中表达也出现上调,发挥癌基因作用^[5]。NUAK家族SNF1样激酶2(NUAK2)是调节细胞周期进程和细胞迁移的癌基因,既往报道显示,在胃癌中NUAK2通过调节细胞周期促进胃癌细胞增殖^[6],NUAK2可激活Hippo-YAP信号通路促使肝癌细胞增殖和肝脏过度生长,与不良预后有关^[7],NUAK2与乳腺癌的发生发展密切相关,其可影响乳腺癌细胞增殖与肿瘤进展^[8,9]。目前NUAK1、NUAK2在IBC-NST中的临床意义尚不清楚,本研究拟探讨IBC-NST组织中NUAK1、NUAK2表达及其与预后的关系,旨在为临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年6月至2020年6月徐州医科大学附属医院收治的132例IBC-NST患者,本研究经获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。年龄 ≥ 50 岁72例, < 50 岁60例,分子分型:Luminal B型46例,Luminal A型44例,人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性型29例,三阴性13例;肿瘤直径, ≥ 3 cm 52例, < 3 cm 80例;分化程度:中高分化37例,低分化95例;淋巴结转移73例;TNM分期:III期71例,I~II期61例。纳入标准: $\textcircled{1}$ 经术后病理组织学证实为IBC-NST,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》^[10]诊断标准; $\textcircled{2}$ 入组前未接受新辅助放疗; $\textcircled{3}$ 年龄18周岁以上。排除标准: $\textcircled{1}$ 特

殊类型的浸润性乳腺癌; $\textcircled{2}$ 非浸润性癌和梭形细胞癌、印戒细胞癌等其他罕见癌; $\textcircled{3}$ 临床或病理资料不完整。

1.2 免疫组织化学检测 NUAK1、NUAK2 蛋白表达

取IBC-NST以及癌旁乳腺组织(距离癌组织5 cm以上),在4%多聚甲醛溶液中固定,福尔马林固定、石蜡包埋制作4 μm 切片。二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,高压热修复20 min,洗涤,0.3%双氧水(H_2O_2)灭活内源性过氧化物酶活性,5%山羊血清封闭。加入一抗鼠抗人NUAK1多克隆抗体(稀释度为1:100,美国novus公司,货号H00009891-B01P),鼠抗人NUAK2多克隆抗体(稀释度为1:100,美国novus公司,货号NBP2-19599),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日加二抗,DAB显色,苏木精/伊红反染。脱水、干燥、中性树脂封片。聚丁二酸丁二醇酯(PBS)代替一抗为阴性对照,光学显微镜下观察。由我院病理科2名病理学家审片,根据染色强度(0分,未染色,1分,轻度染色,2分,中度染色,3分,强染色)和染色细胞百分比(0分, $\leq 9\%$,1分,10%~25%,2分,26%~50%,3分,51%~100)的乘积进行评分,0~2分阴性表达,3~6分为阳性表达^[11]。

1.3 随访

IBC-NST患者出院后定期门诊复查和接受电话随访,前2年每3个月进行一次随访,第3年后每6个月进行一次随访,门诊复查包括查体,彩超和乳腺钼靶等检查。随访截止2023年6月。统计随访期间患者无进展生存(PFS)情况,PFS定义为自确诊至肿瘤进展或死亡时间。

1.4 统计学分析

采用SPSS软件(25.0版,美国IBM公司)进行统计分析,分类变量以计数和百分比表示,并使用卡方检验进行比较。Kaplan-Meier生存曲线分析NUAK1、NUAK2阴性和阳性表达患者生存差异,多因素COX回归分析影响IBC-NST患者预后的因素,以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 NUAK1、NUAK2 蛋白阳性表达率比较

IBC-NST癌组织NUAK1、NUAK2蛋白阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$),见表1。

表1 癌组织和癌旁组织 NUAK1、NUAK2 蛋白阳性表达率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of the positive expression rates of NUAK1 and NUAK2 proteins between cancer tissues and adjacent tissues [n(%)]

Groups	n	NUAK1	NUAK2
IBC-NST Cancer tissue	132	71(53.79)	69(52.27)
IBC-NST adjacent tissue	132	50(37.88)	50(37.88)
χ^2		6.729	5.523
P		0.009	0.019

2.2 IBC-NST 癌组织 NUAK1、NUAK2 与临床病理特征的关系

IBC-NST癌组织NUAK2、NUAK1蛋白阳性表达率与分化程度、TNM分期、淋巴结转移情况有关($P < 0.05$),而与不同

年龄、分子分型、肿瘤直径无关($P > 0.05$),见表2。

2.3 不同 NUAK1、NUAK2 表达的 IBC-NST 患者 3 年 PFS 率比较

表 2 NUAK1、NUAK2 与临床病理特征的关系分析[n(%)]

Table 2 Analysis of the relationship between NUAK1, NUAK2 and clinicopathological features[n(%)]

Clinicopathological features	n	NUAK1	χ^2	P	NUAK2	χ^2	P
Age							
≥ 50 years	72	36(50.00)	0.914	0.339	35(58.33)	0.851	0.356
< 50 years	60	35(48.61)			34(56.67)		
Molecular subtyping							
Luminal Type A	44	21(47.73)	3.505	0.320	21(47.73)	3.717	0.294
Luminal Type B	46	25(54.35)			24(52.17)		
HER-2 positive type	29	15(51.72)			14(48.28)		
Three negative type	13	10(76.92)			10(76.92)		
Tumor diameter							
≥ 3 cm	52	31(59.62)	1.172	0.279	29(55.77)	0.420	0.517
< 3 cm	80	40(57.14)			40(57.14)		
TNM staging							
Stage I-II	61	26(42.62)	5.687	0.017	25(40.98)	5.793	0.016
Stage III	71	45(63.38)			44(61.97)		
Degree of differentiation							
Poorly differentiated	95	57(60.00)	5.262	0.022	55(57.89)	4.294	0.038
Middle and high differentiation	37	14(37.84)			14(37.84)		
Lymph node metastasis							
Yes	73	46(63.01)	5.593	0.018	44(60.27)	4.191	0.041
No	59	25(42.37)			25(42.37)		

中位随访 22(12-36)月,随访期间失访 2 例,复发 29 例,死亡 22 例。NUAK1 阳性表达 IBC-NST 患者 3 年 PFS 率为 52.11%(37/71), 低于 NUAK1 阴性表达 IBC-NST 患者 71.19%(42/59), ($Log-Rank \chi^2=4.889, P<0.05$), NUAK2 阳性表达 IBC-NST 患者 3 年 PFS 率为 52.17%(36/69), 低于 NUAK2 阴性表达 IBC-NST 患者 70.49%(43/61), ($Log-Rank \chi^2=4.774,$

$P<0.05$), 见图 1。

2.4 单因素和多因素 COX 回归分析

回归设计: 建立 COX 比例风险回归模型, 以本研究资料为样本, 以 IBC-NST 患者 PFS 预后为因变量, 赋值: 0= 未复发生存, 1= 死亡或复发。自变量和赋值见表 4。单因素 COX 回归分析结果显示 IBC-NST 患者预后不良与 TNMIII 期、低分化、

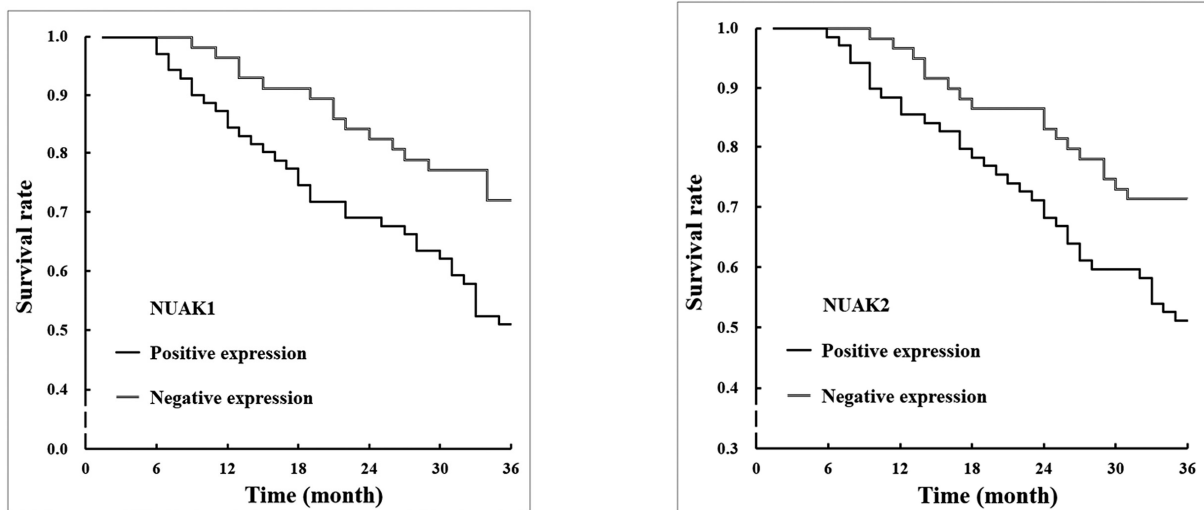


图 1 不同 NUAK1、NUAK2 表达 IBC-NST 患者生存曲线

Fig.1 Survival curve of IBC-NST patients with different NUAK1 and NUAK2 expressions

NUAK1 阳性表达、淋巴结转移、NUAK2 阳性表达有关 ($P < 0.05$), 多因素 COX 回归分析结果显示 IBC-NST 患者预后不良的危险因素包括 NUAKE1 阳性表达、淋巴结转移、NUAK2 阳性表达 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 单因素和多因素 COX 回归分析
Table 3 Univariate and multivariate COX regression analysis

Independent variable	Assign	Univariate COX regression		Multivariate COX regression	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	0=<50 years, 1= \geq 50 years	1.323(0.664~2.638)	0.426	-	-
Molecular subtyping	0=LuminalA			-	-
	1=LuminalB	0.923(0.814~1.046)	0.209	-	-
	2=HER-2 positive type	0.951(0.893~1.013)	0.118	-	-
	3=Three negative type	1.012(0.996~1.028)	0.141	-	-
Tumor diameter	0=<3 cm, 1= \geq 3 cm	1.163(0.905~1.495)	0.238	-	-
TNM staging	0=Phase I to II, 1=Phase III	1.385(1.080~1.777)	0.010	1.026(0.997~1.057)	0.093
Degree of differentiation	0=Middle and high differentiation, 1=Poorly differentiated	1.528(1.065~2.192)	0.021	1.053(0.989~1.122)	0.102
Lymph node metastasis	0=No, 1=Yes	1.702(1.210~2.394)	0.002	2.013(1.263~3.211)	0.003
NUAK1	0=Negative, 1=Positive	2.308(1.304~4.081)	0.004	1.625(1.112~2.378)	0.012
NUAK2	0=Negative, 1=Positive	2.247(1.256~4.023)	0.006	1.881(1.319~2.683)	0.000

3 讨论

乳腺癌是世界范围内女性最常见和致命的恶性肿瘤,其中浸润性乳腺癌更易发生淋巴结转移和全身转移^[12]。IBC-NST 是最常见的浸润性乳腺癌病理分期类型,其特点是低分化和易复发转移,预后较差^[13]。因此探讨 IBC-NST 临床病理特征和预后的生物学标志物对临床诊治和提升患者预后十分重要。

NUAK1 是一种参与癌症进展的单磷酸腺苷相关激酶的成员,也称为 AMPK 相关激酶 5 (ARK5),通过抑制细胞凋亡和诱导细胞周期进程促进癌细胞存活,还可诱导上皮-间质转化,促使肿瘤侵袭和转移,具有促癌功能^[14]。NUAK1 被证实在多种恶性肿瘤中表达上调,并与恶性肿瘤预后不良相关,研究显示胃癌组织中 NUAKE1 表达上调,敲低 NUAKE1 可降低胃癌细胞的增殖和迁移,抑制胃癌的发展^[15];NUAK1 在原发性肝癌中表达升高,敲低 NUAKE1 显著抑制细胞生长和迁移^[16]。此外 NUAKE1 可增强乳腺癌细胞侵袭和转移潜能^[17]。本研究发现 IBC-NST 癌组织中 NUAKE1 阳性表达率也显著增高,且与低分化、晚 TNM 分期、淋巴结转移有关,回归分析提示 NUAKE1 阳性表达是 IBC-NST 患者低生存率的危险因素,说明 NUAKE1 在 IBC-NST 发病过程中可能发挥致癌作用。NUAK1 可能通过磷酸化 Integrin β 1 增强乳腺癌细胞与纤维粘连蛋白粘附,导致癌细胞侵袭和转移^[18],NUAK1 还可能参与上皮间质转化过程,促使乳腺癌浸润转移^[19],NUAK1 对 F-肌动蛋白聚合也有促进作用,F-肌动蛋白是细胞骨架中的微丝成分,在恶性肿瘤中发生重构并增强癌细胞转移能力,NUAK1 诱导 F-肌动蛋白聚合能增强乳腺癌细胞迁移^[20]。因此 NUAKE1 阳性表达可能增强癌细胞增殖、侵袭和转移,与 IBC-NST 恶性临床病理特征以及低

生存率有关。

NUAK2 是 AMPK 激酶家族的第四个成员,与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的蔗糖非发酵蛋白激酶/AMP 活化蛋白激酶具有相似的催化结构域,参与调节葡萄糖摄入、细胞极性和运动,NUAK2 表达异常与癌细胞增殖和迁移有关^[21,22]。研究显示 NUAKE2 在宫颈癌组织和细胞中表达上调,NUAK2 过表达下调细胞质脆性 X 智力低下蛋白 1 结合蛋白 2 表达促进宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化^[23]。NUAK2 在肝癌中过表达,与癌细胞迁移、侵袭和增殖^[24]。NUAK2 蛋白在 Luminal 型乳腺癌组织中表达增高^[25]。本研究显示 NUAKE2 在 IBC-NST 癌组织中阳性表达率显著增高,NUAK2 阳性表达与 IBC-NST 恶性临床病理特征和低生存率有关,说明 NUAKE2 在 IBC-NST 发病机制中发挥致癌基因作用。NUAK2 表达上调介导乳腺癌恶性生物活性和糖酵解,促使癌细胞增殖,迁移和侵袭^[26]以及 NUAKE2 过表达增强 circ-0000033 的促癌作用,促进乳腺癌发生^[27]为可能的机制。因此 NUAKE2 阳性表达可能促使乳腺癌恶性进展,导致不良结局。

综上所述,IBC-NST 癌组织中 NUAKE1、NUAK2 阳性表达率均显著增高,NUAK1、NUAK2 阳性表达与 IBC-NST 低分化、晚 TNM 分期、淋巴结转移恶性病理特征有关,是 IBC-NST 患者预后不良的危险因素。

参考文献 (References)

- [1] Ichinose Y, Hasebe T, Hirasaki M, et al. Vimentin-positive invasive breast carcinoma of no special type: A breast carcinoma with lethal biological characteristics[J]. *Pathol Int*, 2023, 73(9): 413-433.
- [2] Autenshlyus AI, Studenikina AA, Arkhipov SA, et al. Relationship between supernatant cytokines and expression of markers of

- epithelial-mesenchymal transition of invasive breast carcinoma of non-specific lymphnode type[J]. *Biomed Khim*, 2020, 66(1): 83-88.
- [3] Whyte D, Skalka G, Walsh P, et al. NUA1 governs centrosome replication in pancreatic cancer via MYPT1/PP1 β and GSK3 β -dependent regulation of PLK4 [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(7): 1212-1227.
- [4] Guan Y, Shi H, Xiao T. NUA1 knockdown suppresses prostate cancer cell epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion through microRNA-30b-5p [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12): 5694-5704.
- [5] Orlandella FM, Mariniello RM, Mirabelli P, et al. miR-622 is a novel potential biomarker of breast carcinoma and impairs motility of breast cancer cells through targeting NUA1 kinase [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 426-437.
- [6] Tang L, Tong SJ, Zhan Z, et al. Expression of NUA2 in gastric cancer tissue and its effects on the proliferation of gastric cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 676-680.
- [7] Yuan WC, Pepe-Mooney B, Galli GG, et al. NUA2 is a critical YAP target in liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4834.
- [8] Chen B, Wang B, Xu X, et al. Upregulation of NUA2: A novel prognostic marker in breast cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(7): 811-822.
- [9] 黄文康, 盛玉程, 葛彦锋, 等. NUA2 在乳腺癌诊疗中的价值及其对乳腺癌细胞 MCF-7 生物学功能的影响 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2022, 51(6): 759-766.
- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 692-754.
- [11] Chen Y, Feng X, Shen H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of NCALD protein expression in lung adenocarcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(3): 752-760.
- [12] 闫云静, 赖婕梅, 吴晓丽, 等. FKBP38 蛋白在乳腺癌中的表达研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1): 12-17.
- [13] 南帅明, 黄波, 罗娅红. 不同乳腺非特殊型浸润性癌分子分型的 MRI 表现扩散系数特点研究[J]. *磁共振成像*, 2019, 10(2): 130-135.
- [14] Fritz JL, Collins O, Saxena P, et al. A novel role for NUA1 in promoting ovarian cancer metastasis through regulation of fibronectin production in spheroids[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1250.
- [15] Ho SWT, Sheng T, Xing M, et al. Regulatory enhancer profiling of mesenchymal-type gastric cancer reveals subtype-specific epigenomic landscapes and targetable vulnerabilities[J]. *Gut*, 2023, 72(2): 226-241.
- [16] Yu Y, Wang Y, Xiao X, et al. MiR-204 inhibits hepatocellular cancer drug resistance and metastasis through targeting NUA1 [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(5): 563-570.
- [17] Wang C, Tao W, Ni S, et al. Upregulation of lncRNA snoRNA host gene 6 regulates NUA family SnF1-like kinase-1 expression by competitively binding microRNA-125b and interacting with Snail1/2 in bladder cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 357-367.
- [18] 李洪利, 尹崇高. NUA1 增加乳腺癌细胞的趋化和粘附能力[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(5): 503-507.
- [19] 刘菲, 孙磊, 张丽娜, 等. NUA1 能促进乳腺癌上皮-间质转化的发生引起侵袭转移[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(12): 1680-1684.
- [20] 尹崇高, 李平, 李洪利, 等. NUA1 通过影响 F-actin 聚合促进乳腺癌的侵袭转移 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, 29(10): 978-982.
- [21] Singh T, Beatty A, Peterson JR. The AMPK-related kinase NUA2 suppresses glutathione peroxidase 4 expression and promotes ferroptotic cell death in breast cancer cells [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 253.
- [22] Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, et al. NUA2 Amplification Coupled with PTEN Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13): 2708-2715.
- [23] Li Y, Song X, Liu L, et al. NUA2 silencing inhibits the proliferation, migration and epithelial-to-mesenchymal transition of cervical cancer cells via upregulating CYFIP2 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 817.
- [24] Wang D, Song X, Zhang N, et al. MiR-1179 represses cell proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma through suppression of NUA2 [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 223-239.
- [25] 韦海鸿. NUA2 蛋白在 Luminal 型乳腺癌组织中的表达及其临床意义[D]. 上海: 同济大学, 2019.
- [26] Fang K, Xu ZJ, Jiang SX, et al. lncRNA FGD5 AS1 promotes breast cancer progression by regulating the hsa-miR-195-5p/NUA2 axis[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 460.
- [27] Dai Y, Shi W, Qiu Y, et al. Circ_0000033 up-regulates NUA2 by sequestering miR-378a-3p to promote breast tumorigenesis [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2023, 64(6): 359-370.

(上接第 3236 页)

- [20] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 458.
- [21] 徐清田, 马宁, 成兴波. 血清中期因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(11): 991-994.
- [22] 任健丹, 周骏. copeptin 和 MK 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其意义[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(11): 2085-2087.
- [23] 邓堂, 黄琪锋, 李丽华, 等. 中期因子在相关疾病发病机制和治疗中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(3): 596-600.
- [24] Weckbach LT, Grabmaier U, Uhl A, et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 350-368.
- [25] 叶青, 李超, 李斌, 等. 血清蛋白标志物与糖尿病视网膜病变预防后的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(12): 1177-1180.
- [26] 肖文金. 血清 Midkine、TBIL 水平联合检测对糖尿病视网膜病变患者诊断效能的影响[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(3): 85-88.
- [27] 陈家欣, 林如海. 血清中期因子联合总胆红素在糖尿病视网膜病变中的诊断价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(2): 121-124.