

## CDC25C抗体在肝病患者中的血清学检测

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 赵飞兰, 莫发荣

### ■背景资料

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生发展是一个受多因素影响的多步骤的复杂过程, 其发生与发展的分子生物学机制尚未完全阐明. 本实验室前期实验应用基因重组技术成功构建并诱导表达出HCC相关抗原细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)的融合蛋白, 为深入研究CDC25C在HCC的发病、诊断和临床免疫治疗中的作用奠定基础.

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 莫发荣, 广西医科大学组织胚胎学教研室 广西壮族自治区南宁市 530021

赵飞兰, 广西中医药大学组织胚胎学教研室 广西壮族自治区南宁市 530001

张琪惠, 主要从事肝细胞癌相关抗原的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos.81160264, 81260313, 81360374

作者贡献分布: 本课题由张琪惠与莫发荣设计; 血清标本由赵飞兰与陈芳收集; 研究过程由张琪惠、李春梅、黄天明及罗彬操作完成; 数据分析与论文写作由张琪惠与莫发荣完成.

通讯作者: 莫发荣, 副教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学组织胚胎学教研室. farongmo@126.com

收稿日期: 2015-09-16

修回日期: 2015-11-27

接受日期: 2015-12-08

在线出版日期: 2015-12-28

### Serological analysis of anti-CDC25C antibody in human liver diseases

Qi-Hui Zhang, Chun-Mei Li, Tian-Ming Huang, Fang Chen, Bin Luo, Fei-Lan Zhao, Fa-Rong Mo

Qi-Hui Zhang, Chun-Mei Li, Tian-Ming Huang, Fang Chen, Bin Luo, Fa-Rong Mo, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Fei-Lan Zhao, Department of Histology and Embryology, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160264, 81260313 and 81360374

Correspondence to: Fa-Rong Mo, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Nanning

530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. farongmo@126.com

Received: 2015-09-16

Revised: 2015-11-27

Accepted: 2015-12-08

Published online: 2015-12-28

### Abstract

**AIM:** To detect serum antibody against cell division cycle 25 C (CDC25C) in human liver diseases and to evaluate its clinical significance.

**METHODS:** Serum samples were obtained from 61 hepatocellular carcinoma (HCC) patients, 45 liver cirrhosis patients, 61 hepatitis B patients and 61 normal people. Serum antibody to CDC25C was tested by ELISA and the role of CDC25C in liver diseases was analyzed.

**RESULTS:** The positive rate of serum anti-CDC25C antibody in HCC was significantly higher than those in liver cirrhosis, hepatitis B patients and normal people ( $P < 0.05$ ). The positive rate of serum anti-CDC25C antibody in normal people was significantly lower than those in other groups ( $P < 0.05$ ), but the difference between liver cirrhosis patients and hepatitis B patients did not reach statistical significance ( $P > 0.05$ ). Although serum anti-CDC25C antibody in HCC was not significantly associated with age, sex, degree of jaundice or alanine aminotransferase (ALT) ( $P > 0.05$ ), the positive rate of anti-CDC25C antibody had a significant correlation with decreased serum albumin ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** CDC25C is associated with progression of liver diseases, and it may be

### ■同行评议者

刘起胜, 副教授, 湖南中医药大学高等专科学校基础医学部微生物病理教研室; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院; 吴江锋, 教授, 三峡大学医学院形态学部

an important indicator for the diagnosis and prognosis monitoring of HCC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Anti-CDC25C antibody; Hepatocellular carcinoma; ELISA

Zhang QH, Li CM, Huang TM, Chen F, Luo B, Zhao FL, Mo FR. Serological analysis of anti-CDC25C antibody in human liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5848-5853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5848.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5848>

## 摘要

**目的:** 探讨细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)抗体在肝病患者血清中出现的情况及临床意义。

**方法:** 选取经病理诊断证实的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者血清61例、肝硬化患者血清45例、病毒性乙型肝炎患者血清61例和正常人血清61例, 通过酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)方法, 对上述血清进行CDC25C抗体定量检测, 并运用统计学方法分析和探讨CDC25C在肝病发展中的作用。

**结果:** ELISA显示HCC患者血清中的CDC25C抗体的阳性率显著高于肝硬化患者血清、病毒性乙型肝炎患者血清和正常人血清( $P<0.05$ )。经两两比较, 正常人血清组中的CDC25C抗体阳性率均低于其他组( $P<0.05$ ), 而在肝硬化患者组和病毒性乙型肝炎患者组之间没有显著性差异( $P>0.05$ )。结合临床参数指标分析, 发现CDC25C抗体的阳性率与HCC患者的年龄、性别、黄疸程度及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)值无关( $P>0.05$ ), 但与血清白蛋白降低相关( $P<0.05$ )。

**结论:** CDC25C可能参与了肝病的发生和发展, 有望成为HCC诊断和预后监测的重要指标。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** CDC25C抗体; 肝细胞癌; ELISA

**核心提示:** 本文对肝细胞癌(hepatocellular

carcinoma, HCC)患者、病毒性肝炎患者、肝硬化患者和正常人血清中细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)抗体的含量进行检测和分析, 以探讨CDC25C抗体在不同肝病患者中出现的情况及临床意义, 为HCC的诊断和预后监测提供实验室数据。

## ■ 研究前沿

分析CDC25C与HCC发生、发展的关系, 探讨CDC25C用于HCC预防、免疫靶向治疗、预后评估、复发预防的可行性。

张琪惠, 李春梅, 黄天明, 陈芳, 罗彬, 赵飞兰, 莫发荣. CDC25C抗体在肝病患者中的血清学检测. *世界华人消化杂志* 2015; 23(36): 5848-5853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5848.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5848>

## 0 引言

原发性肝癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在原发性肝癌中占大多数。从全球来看, 他的高发病率地区位于亚洲东南部、非洲大部等地区<sup>[1]</sup>。其临床特点是, 进展迅速, 肝内转移率高, 易复发, 严重威胁到人群的健康及生命。HCC的发生发展是一个受多因素影响的复杂过程, 其发生与发展的分子生物学机制尚未阐明。细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cycle 25 C, CDC25C)是一种细胞分裂周期蛋白, 目前研究<sup>[2,3]</sup>已表明, CDC25C参与了多种癌症的调控过程, 我们推测CDC25C可能与肝病的发生发展密切相关。本实验的研究目的是通过酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测HCC患者、肝硬化患者、病毒性乙型肝炎患者及正常人血清中的CDC25C抗体, 探讨CDC25C在肝病发生、发展中的出现情况及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2014-05/2014-10广西中医药大学第一附属医院, HCC患者血清61例, 及肝硬化患者血清45例、病毒性乙型肝炎患者血清61例、正常人血清61例。61例HCC标本收取前均通过病理诊断证实, 并且未经过抗癌治疗。其中, 性别: 男性52例, 女性9例。年龄: 24例患者 $\leq 50$ 岁, 27例患者 $> 50$ 岁。黄疸: 28例患者黄疸阳性, 33例患者黄疸阴性。ALT: 33例患者ALT $\geq 35$  U/L(正常值), 28例患者 $< 40$  U/L。标本采集后低温运输, 最后贮存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。该研究获得广西医科大学和广西中医药大学第一附属医院批准, 并且所有患者均已签署知情

■ 相关报道

Chou等检测前列腺癌患者及正常人前列腺组织中CDC25C的表达水平, 结果显示CDC25C在前列腺癌中的表达水平升高, 提示CDC25C在前列腺癌的发生、演化及预后中起重要作用. Wang等研究表明CDC25C的过表达和S216位点高度磷酸化在女性外阴鳞状细胞癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用. 张强等检测了肾透明细胞癌组织和正常组织中CDC25C的表达水平, 结果显示肾透明细胞癌组织中CDC25C的表达水平明显高于正常组织. 这些结果均说明了CDC25C表达水平的变化与肿瘤的发生机制有关.

表 1 最佳血清稀释度与抗原包被浓度的确定

血清稀释度	CDC25C蛋白包被浓度( $\mu\text{g/mL}$ )			
	4	6	8	10
P(1 : 100)	1.104	1.297	1.401	1.493
N(1 : 100)	0.381	0.392	0.483	0.507
P/N	2.898	3.308	2.900	2.944
P(1 : 250)	0.862	1.094	1.251	1.355
N(1 : 250)	0.284	0.310	0.370	0.410
P/N	3.035	3.529	3.381	3.304
P(1 : 500)	0.566	0.775	0.865	0.879
N(1 : 500)	0.147	0.267	0.317	0.241
P/N	3.850	2.902	2.728	3.647

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; P: 阳性血清吸光度值; N: 阴性血清吸光度值.

同意书. 试剂: CDC25C蛋白(本实验室基因重组表达<sup>[4]</sup>); CDC25C抗体(英国Abcam公司, 阳性对照); 不含CDC25C抗体的山羊血清(阴性对照); 经ELISA法与阴性对照、阳性对照比较, 鉴定为CDC25C抗体阳性和CDC25C抗体阴性的血清各1份; ELISA试剂盒(联众生物技术有限公司批号: 4BK4141115); Souther biotech 兔抗人单克隆抗体(批号: K4712-T113B). 仪器: PHOMO型酶标仪(上海雷勃分析仪器有限公司生产).

1.2 方法

1.2.1 CDC25C抗原包被浓度以及血清稀释度的确定: 以纯化的CDC25C蛋白作为诊断抗原, 用包被液(0.05 mol/L碳酸盐缓冲液, pH 9.6)将抗原分别稀释至4、6、8、10  $\mu\text{g/mL}$ , 包被酶标板每孔100  $\mu\text{L}$ , 4  $^{\circ}\text{C}$ 过夜. 将CDC25C抗体阳性血清和CDC25C抗体阴性血清用血清用PBST(0.01 mmol/L, 含0.05%Tween20的PBS, pH 7.4)分别稀释至1 : 100、1 : 250、1 : 500, 组成方阵, 根据P/N值(阳性血清A值/阴性血清A值)确定最佳浓度.

1.2.2 血清反应时间的确定: 在确定最佳血清稀释度和抗原包被浓度的基础上, 37  $^{\circ}\text{C}$ 下分别反应1、2、3、4 h, 分析P/N值, 确定最佳反应时间.

1.2.3 样本检测: 采用上述实验所得的最佳条件, 其他条件(如: 封闭液种类, 封闭时间, 显色时间等)依据联众ELISA试剂盒规定, 操作严格遵守试剂盒说明书要求. 实验中的阳性对照为英国Abcam公司CDC25C抗体(浓度为0.84  $\mu\text{g/mL}$ ), 阴性对照为不含CDC25C抗体的山羊血清, 实验的最终结果通过PHOMO型酶标仪读取.

统计学处理 利用SPSS16.0软件, 采用 $\chi^2$ 检验的方法, 对不同分组中CDC25C抗体的阳性率进行比较,  $P < 0.05$ 表明两组之间的差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清反应时间、最佳血清稀释度和抗原包被浓度的确定 分析结果显示血清最佳稀释度为1 : 250, 抗原的最佳包被浓度为6  $\mu\text{g/mL}$ , 此时 $A_{450\text{ nm}}$ 接近1.0, 且P/N值最大(表1). 在反应时间为2 h时 $A_{450\text{ nm}}$ 与1.0最接近, 故血清反应时间可确定为2 h(表2).

2.2 ELISA法检测四组血清中CDC25C抗体 阳性阈值为0.198  $\mu\text{g/mL}$ . 结果显示HCC组患者血清中的CDC25C抗体的阳性率(85.2%)显著高于其他3组( $P < 0.05$ ). 经两两比较, 正常人血清组中的CDC25C抗体阳性率均低于其他组( $P < 0.05$ ), 而在肝硬化患者组和病毒性乙型肝炎患者组之间没有显著性差异( $P > 0.05$ )(表3).

2.3 CDC25C抗体阳性率与HCC临床病理特征的关系 CDC25C抗体在HCC患者血清中的阳性率(阳性阈值为0.198  $\mu\text{g/mL}$ )与患者年龄、性别、黄疸程度、ALT的表达水平无关( $P > 0.05$ ), 与血清白蛋白的降低情况相关( $P < 0.05$ )(表4).

3 讨论

HCC是世界范围内常见的消化系统肿瘤, 尽管乙型肝炎、丙型肝炎疫苗已在临床上应用, 但其发病率仍不断升高, 并且预后极差. HCC的发生演化涉及抑癌基因、癌基因、DNA的损伤与修复、DNA突变以及表观遗传的改变, 是受

表 2 血清反应时间的确定

项目	1 h	2 h	3 h	4 h
P	1.005	0.972	0.933	0.867
N	0.471	0.406	0.379	0.304
P/N	2.133	2.394	2.461	2.824

P: 阳性血清吸光度值; N: 阴性血清吸光度值.

表 3 CDC25C抗体检测结果

分组	<i>n</i>	阳性( <i>n</i> )	阴性( <i>n</i> )	阳性率(%)	<i>P</i> 值
HCC患者血清	61	52	9	85.2	<0.05
病毒性乙型肝炎患者血清	45	50	11	81.9	
肝硬化患者血清	61	35	10	77.8	
正常人血清	61	35	26	57.3	

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; HCC: 肝细胞肝癌.

表 4 CDC25C抗体阳性率与HCC临床参数指标的关系

病理特征	<i>n</i>	阳性( <i>n</i> )	阴性( <i>n</i> )	阳性率(%)	<i>P</i> 值
年龄(岁)					>0.05
≤50	24	17	7	62.5	
>50	37	33	4	89.1	>0.05
性别					
男	52	42	8	80.7	
女	9	9	0	100.0	>0.05
黄疸					
有	33	32	1	96.9	>0.05
无	28	24	4	85.7	
ALT(U/L)					>0.05
≤35	26	22	4	84.6	
>35	35	30	5	85.7	
血清白蛋白(g/L)					<0.05
≤35	28	20	8	71.4	
>35	33	32	1	96.9	

CDC25C: 细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C; ALT: 谷丙转氨酶; HCC: 肝细胞癌.

多基因控制的多阶段过程. 目前, HCC的治疗主要以手术切除为主, 在有临床手术禁忌证的HCC患者中, 化学治疗和局部治疗有助于提高患者的生存率<sup>[5]</sup>. HCC的早期诊断、治疗和预后监测对提高患者的生存率有重大意义, 因此寻找能准确评估HCC生物学行为的肿瘤标志物是十分必要的.

CDC25是一种双特异性磷酸酶, 主要通过周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,

CDK)发挥生物学效应<sup>[6]</sup>. CDC25C可以在细胞分裂过程中的不同阶段激活cyclin/CDK复合物, 在细胞周期的调控过程中起到非常重要的作用<sup>[7]</sup>. CDC25C有多个磷酸化位点, 在磷酸化位点发生磷酸化的同时, 可使CDC2/cyclin B复合物去磷酸化, 从而激活CDC2/cyclin B复合物, 使细胞分裂周期由G<sub>2</sub>期过渡到M期<sup>[8]</sup>. CDC25C的主要磷酸化位点是丝氨酸216(S216), 在G<sub>2</sub>/M过渡期, 若出现DNA复制受

**■创新盘点**  
尚未见其他实验室以CDC25C作为肿瘤相关抗原应用于HCC诊断和治疗的报道. 本实验将有助于HCC的早期诊断、治疗和预后评估, 可以为HCC的临床免疫治疗提供理论基础.



### 同行评价

本文立意较新颖, 文中研究的问题有一定的现实意义, 阐述的论点较明确, 选用方法科学, 统计学处理恰当, 结果较可靠。

损, CDC25C的S216位点将会发生磷酸化并与高度保守和广泛表达的14-3-3蛋白家庭结合。S216的磷酸化及CDC25C与14-3-3蛋白的结合可负向调控CDC25C的作用活性, 从而使细胞有丝分裂滞留在G<sub>2</sub>/M期, 防止了基因突变的发生<sup>[9]</sup>。在DNA损伤应答时, CHK1就是通过磷酸化CDC25C的S216调控细胞周期进程的<sup>[10]</sup>。通过阻断细胞有丝分裂G<sub>2</sub>期的抗癌想法来源于对细胞周期的研究, 研究结果表明很多癌症细胞在有丝分裂过程中伴随G<sub>1</sub>监测点的缺陷, 这导致了G<sub>2</sub>监测点的依赖性。DNA损伤时, 大多数的传导信号通过CDC25C影响G<sub>2</sub>监测点, 因此CDC25C可能是癌症靶向治疗的潜在靶位点<sup>[11]</sup>。Zhao等<sup>[12]</sup>推测LW-213在乳腺癌中发挥抗癌作用是通过作用于CDC25C从而阻断乳腺癌细胞有丝分裂的G<sub>2</sub>/M期。Huang等<sup>[13]</sup>在研究二氢杨梅素(dihydromyricetin, DHM)的抗肿瘤作用机制过程中发现, DHM抑制HCC细胞的生长是通过Chk1/CDC25C相关途径诱导G<sub>2</sub>/M期细胞周期阻断。这些均说明了CDC25C有望称为肿瘤防治新的靶位点。

众多研究显示CDC25C是一种肿瘤相关抗原。北京大学医学部免疫系T细胞室快速高通量筛选了一批新的肿瘤相关抗原候选基因, 其中一个基因(GenBank登录号为NM001790)与CDC25C有同源结构, 该基因属于癌睾丸抗原, 在正常组织中局限表达, 而在肿瘤组织中高水平表达<sup>[14]</sup>。初步的RT-PCR结果显示, CDC25C在膀胱癌、乳腺癌、肝细胞癌和结肠癌中呈现高表达<sup>[15]</sup>。Chou等<sup>[16]</sup>检测前列腺癌患者中CDC25C的表达水平, 并与正常的前列腺做比较, 结果显示CDC25C在前列腺癌中的表达水平升高, 提示CDC25C在前列腺癌的发生、演化及预后中起重要作用。Wang等<sup>[17]</sup>研究表明CDC25C的过表达和S216位点高度磷酸化在女性外阴鳞状细胞癌的发生、发展过程中起着至关重要的作用。张强等<sup>[18]</sup>检测了肾透明细胞癌组织和正常组织中CDC25C的表达水平, 结果显示肾透明细胞癌组织中CDC25C的表达水平明显高于正常组织。这些结果均说明了CDC25C表达水平的变化与肿瘤的发生机制有关。检测肿瘤患者血清中CDC25C抗体情况, 对肿瘤的诊断、预后判断和监测可能有重要意义。

本研究显示CDC25C抗体在HCC患者血清中的阳性率明显高于其他各组, 在正常人血清

中的阳性率显著低于其他各组, 具有统计学意义( $P<0.05$ )。一般情况下, “正常-肝炎-肝硬化-肝癌”是肝癌发生的趋势, 本实验结果阳性率呈现HCC组>病毒性乙型肝炎组>肝硬化组>正常人组, 提示CDC25C上调有可能促进了肝病的发展, 但由于例数有限, 病毒性乙型肝炎组和肝硬化组的血清CDC25C抗体阳性率无明显差异, 可在后续实验中扩充样本量, 做进一步研究。同时, 血清CDC25C抗体的阳性率与HCC患者的年龄、性别、黄疸程度、ALT表达量无关, 但与血清白蛋白的降低情况相关。相似地, 亦有文献报道证实血清白蛋白降低与肝病发生发展相关<sup>[19]</sup>。总之, 我们推测CDC25C在肝病的发生、发展过程中起了重要作用, 有望成为HCC早期诊断及预后判断的重要标志物。

### 4 参考文献

- Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Sharifian A, Zali MR. Hepatocellular carcinoma in Asia: Prevention strategy and planning. *World J Hepatol* 2015; 7: 1708-1717 [PMID: 26140091 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1708]
- Deng HP, Chen L, Fan T, Zhang B, Xu Y, Geng Q. Long non-coding RNA HOTTIP promotes tumor growth and inhibits cell apoptosis in lung cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2015; 61: 34-40 [PMID: 26265284]
- Heo JH, Song JY, Jeong JY, Kim G, Kim TH, Kang H, Kwon AY, An HJ. Fibulin-5 is a tumour suppressor inhibiting cell migration and invasion in ovarian cancer. *J Clin Pathol* 2015 Aug 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26251522 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203129]
- 卓少元, 陈承晓, 钟卫干, 农蔚霞, 黄天明, 马步国, 莫发荣. 人Cdc25C基因克隆及其原核表达载体的构建与表达. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2140-2144
- Bodzin AS, Busuttill RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome. *World J Hepatol* 2015; 7: 1157-1167 [PMID: 26019732 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1157]
- Brenner AK, Reikvam H, Lavecchia A, Bruserud Ø. Therapeutic targeting the cell division cycle 25 (CDC25) phosphatases in human acute myeloid leukemia--the possibility to target several kinases through inhibition of the various CDC25 isoforms. *Molecules* 2014; 19: 18414-18447 [PMID: 25397735 DOI: 10.3390/molecules191118414]
- Perdiguerro E, Nebreda AR. Regulation of Cdc25C activity during the meiotic G<sub>2</sub>/M transition. *Cell Cycle* 2004; 3: 733-737 [PMID: 15136768 DOI: 10.4161/cc.3.6.906]
- Hutchins JR, Clarke PR. Many fingers on the mitotic trigger: post-translational regulation of the Cdc25C phosphatase. *Cell Cycle* 2004; 3: 41-45 [PMID: 14657664 DOI: 10.4161/cc.3.1.595]
- Peng CY, Graves PR, Thoma RS, Wu Z, Shaw AS,

- Piwnica-Worms H. Mitotic and G2 checkpoint control: regulation of 14-3-3 protein binding by phosphorylation of Cdc25C on serine-216. *Science* 1997; 277: 1501-1505 [PMID: 9278512 DOI: 10.1126/science.277.5331.1501]
- 10 Sanchez Y, Wong C, Thoma RS, Richman R, Wu Z, Piwnica-Worms H, Elledge SJ. Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25. *Science* 1997; 277: 1497-1501 [PMID: 9278511 DOI: 10.1126/science.277.5331.1497]
  - 11 Kawabe T. G2 checkpoint abrogators as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 513-519 [PMID: 15078995]
  - 12 Zhao L, Miao HC, Li WJ, Sun Y, Huang SL, Li ZY, Guo QL. LW-213 induces G2/M cell cycle arrest through AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway in human breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2015 May 6. [Epub ahead of print] [PMID: 25945460 DOI: 10.1002/mc.22321]
  - 13 Huang H, Hu M, Zhao R, Li P, Li M. Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the Chk1/Chk2/Cdc25C pathway. *Oncol Rep* 2013; 30: 2467-2475 [PMID: 24002546 DOI: 10.3892/or.2013.2705]
  - 14 Wang X, Zhao H, Xu Q, Jin W, Liu C, Zhang H, Huang Z, Zhang X, Zhang Y, Xin D, Simpson AJ, Old LJ, Na Y, Zhao Y, Chen W. HPTaa database-potential target genes for clinical diagnosis and immunotherapy of human carcinoma. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D607-D612 [PMID: 16381942]
  - 15 莫发荣. 细胞周期蛋白Cdc25C的研究. *生命的化学* 2010; 30: 889-892
  - 16 Chou YW, Zhang L, Muniyan S, Ahmad H, Kumar S, Alam SM, Lin MF. Androgens upregulate Cdc25C protein by inhibiting its proteasomal and lysosomal degradation pathways. *PLoS One* 2013; 8: e61934 [PMID: 23637932 DOI: 10.1371/journal.pone.0061934]
  - 17 Wang Z, Trope CG, Flørenes VA, Suo Z, Nesland JM, Holm R. Overexpression of CDC25B, CDC25C and phospho-CDC25C (Ser216) in vulvar squamous cell carcinomas are associated with malignant features and aggressive cancer phenotypes. *BMC Cancer* 2010; 10: 233 [PMID: 20500813 DOI: 10.1186/1471-2407-10-23]
  - 18 张强, 张仲富, 丁宇, 周立军, 蔡志明. CDC25C基因在肾透明细胞癌中的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2012; 47: 1336-1339
  - 19 Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61: 396-407 [PMID: 24751830 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.012]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

