



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.004
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):269-275.

· 专题研究 ·

NIMA 相关激酶 2 在胰腺癌中的表达及其临床意义

刘向梅, 许达峰, 王春玲, 符于正, 王丹, 武金才

(海南省人民医院 / 海南医学院附属海南医院 肝胆胰外科, 海南海口 570000)

摘要

背景与目的: NIMA 相关激酶 2 (NEK2) 在多种恶性肿瘤中呈高表达, 且与肿瘤进展及不良预后密切相关。然而, NEK2 在胰腺癌中的表达及意义尚不清楚。因此, 本研究探讨 NEK2 在胰腺癌组织中的表达及其与患者临床病理因素、预后的关系。

方法: 收集海南省人民医院肝胆胰外科于 2013 年 1 月—2014 年 12 月接受胰腺癌切除术的 108 例患者组织标本, 以及临床病理资料与随访资料。免疫组化法染色检测组织标本中 NEK2 的表达, 分析 NEK2 的表达与临床病理因素的关系, Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 分析及比较不同 NEK2 表达水平患者无瘤生存率及总生存率差异。Cox 风险比例模型分析影响预后的危险因素。

结果: 在正常胰腺组织中无 NEK2 表达, 108 例胰腺癌组织中, NEK2 高表达 63 例 (58.3%), 低表达 45 例 (41.7%)。NEK2 的表达与患者 CA19-9 水平 ($P=0.015$)、TNM 分期 ($P=0.002$)、肿瘤分化程度 ($P=0.034$)、淋巴结转移 ($P=0.043$) 明显有关, 而与性别、年龄、吸烟、CEA 水平、肿瘤大小、肿瘤部位无明显关系 (均 $P>0.05$)。NEK2 高表达患者 1、3、5 年无瘤生存率分别为 60.5%、20.7%、5.2%, NEK2 低表达患者 1、3、5 年无瘤生存率分别为 75.4%、50.6%、24.9%; NEK2 高表达患者 1、3、5 年总生存率分别为 75.6%、42.2%、15.3%, NEK2 低表达患者 1、3、5 年总生存率分别为 85.7%、60.6%、30.1%, NEK2 高表达患者的无瘤生存率与总生存率均低于 NEK2 低表达患者 (均 $P<0.05$)。单因素与多因素分析结果显示, TNM 分期 ($P=0.029$)、淋巴结转移 ($P=0.016$)、NEK2 高表达 ($P=0.032$) 为无瘤生存率的独立影响因素; TNM 分期 ($P=0.035$)、分化程度 ($P=0.042$)、淋巴结转移 ($P=0.006$) 及 NEK2 高表达 ($P=0.000$) 为总生存率的独立影响因素。

结论: NEK2 高表达是胰腺癌患者预后的独立危险因素, NEK2 可作为胰腺癌术后患者预后判断的指标。

关键词

胰腺肿瘤; NIMA 相关激酶 2; 预后

中图分类号: R735.9

Expression of NIMA-related kinase 2 in pancreatic cancer and its clinical significance

LIU Xiangmei, XU Dafeng, WANG Chunling, FU Yuzheng, WANG Dan, WU Jincai

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570000, China)

Abstract

Background and Aims: The expression of NIMA-related kinase 2 (NEK2) is increased in a variety of malignant

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目 (819QN356; 820MS130)。

收稿日期: 2021-01-10; **修订日期:** 2021-02-28。

作者简介: 刘向梅, 海南省人民医院 / 海南医学院附属海南医院主管护师, 主要从事肝胆胰常见疾病及肿瘤基础方面的研究。

通信作者: 武金才, Email: jincaiwu73@sina.com

tumors, and is closely associated with tumor progression and patients' unfavorable prognosis. However, the expression of NEK2 and its significance in pancreatic cancer are still unclear. Therefore, this study was conducted to investigate the NEK2 expression in pancreatic cancer tissue and its relationship with clinicopathologic factors and prognosis of the patients.

Methods: The surgical specimens from 108 patients with pancreatic cancer undergoing pancreatectomy from January 2013 to December 2014 in the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery of Hainan Provincial People's Hospital as well as the clinicopathologic and follow-up data of these patients were collected. The expressions of NEK2 in the tissue samples were detected by immunohistochemical staining. The relations of NEK2 with the clinicopathologic factors were analyzed, and the difference in tumor-free survival and overall survival rates between patients with different NEK2 expression levels were analyzed and compared by Kaplan-Meier survival curve and Log-rank analysis. The prognostic factors were determined by Cox proportional hazard model.

Results: There was no NEK2 expression in the normal pancreatic tissue, while in the 108 samples of pancreatic cancer tissue, high and low NEK2 expressions were found in 63 cases (58.3%) and 45 cases (41.7%), respectively. The NEK2 expression was significantly associated with CA19-9 level ($P=0.015$), TNM stage ($P=0.002$), tumor differentiation ($P=0.034$), and lymph node metastasis ($P=0.043$), but irrelevant to sex, age, smoking, CEA level, tumor size and tumor location (all $P>0.05$). The 1-, 3- and 5-year disease-free survival rates were 60.5%, 20.7% and 5.2% in patients with high NEK2 expression, and 75.4%, 50.6% and 24.9% in patients with low NEK2 expression, and the 1-, 3- and 5-year overall survival rates were 75.6%, 42.2% and 15.3% in patients with NEK2 expression, and 85.7%, 60.6% and 30.1% in patients with low NEK2 expression, respectively. Both disease-free survival and overall survival rates in patients with high NEK2 expression were significantly lower than those in patients with low NEK2 expression (both $P<0.05$). Univariate and multivariate analysis showed that TNM stage ($P=0.029$), lymph node metastasis ($P=0.016$) and NEK2 high expression ($P=0.032$) were independent influencing factors for tumor-free survival, and TNM stage ($P=0.035$), degree of differentiation ($P=0.042$), lymph node metastasis ($P=0.006$) and NEK2 high expression ($P=0.000$) were independent influencing factors for overall survival.

Conclusion: High NEK2 expression is an independent risk factor for the prognosis of pancreatic carcinoma patients, and NEK2 can be used as an indicator for prognosis of pancreatic carcinoma patients after operation.

Key words

Pancreatic Neoplasms; NIMA-Related Kinase2; Prognosis

CLC number: R735.9

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤，在美国癌症病死率中排第四^[1]。在我国，据2018年国家癌症中心发布的2003—2013年居民癌症数据显示，胰腺癌发病率排第10位，病死率排第5位，其1年和5年生存率分别为26%和8%^[2-5]。

由于其发病隐匿，多数患者在确诊时已处于晚期或转移，患者常在确诊后1年内死亡。手术仍是胰腺癌治疗的主要手段，但治疗效果并不佳。NIMA相关激酶2（NIMA-related kinases 2，NEK2）属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族，其主要功能是调控与细胞有丝分裂有关的纺锤体组装和中心体复制^[6]。在食管鳞癌^[7]、前列腺癌^[8]、肝癌^[9]、口腔鳞状细胞癌^[10]及肾癌^[11]中NEK2高表达，且

NEK2高表达与预后差及肿瘤进展相关。然而，尚无研究探讨NEK2在胰腺癌组织中的表达及与预后的关系。本研究旨通过免疫组化研究NEK2在人胰腺癌组织中的表达，并阐明其临床意义及与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 组织标本收集

收集海南省人民医院肝胆胰外科于2013年1月—2014年12月接受胰腺癌切除术的患者组织标本，共108例。胰腺导管腺癌有83例、黏液癌22例，鳞癌3例；TNM分期I期15例、II期29例、

III期64例。纳入标准:(1)按照NCCN指南^[12]患者均接受胰腺癌切除术,其中59例患者接受胰十二指肠切除术,49例患者接受胰体尾切除术,且病理确诊为胰腺癌;(2)患者临床及随访资料齐全。剔除标准:患者存在其他部位肿瘤,且不能行手术治疗者。经手术切除下来的胰腺癌组织,均保存于科室研究室-80℃冰箱,并经石蜡包埋,经组织切片切成4 μm的组织切片待做免疫组化检测。该研究经医院伦理委员会批准同意实施。

1.2 病历收集及随访

对108例胰腺癌患者的性别、年龄、吸烟、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、肿瘤大小、肿瘤部位、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA19-9)、TNM分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移等一般资料进行收集,术后随访每3个月随访1次,采用电话或门诊复诊的形式随访,随访内容包括患者生存及复发等。定义无瘤生存时间为胰腺癌术后至复发时间,定义总生存时间为胰腺癌术后至死亡时间,平均随访时间(55.3±6.7)个月,2020年1月为截止时间,6年为最长随访时间,108例患者共有4例失访,失访病例在生存曲线上为截断值。

1.3 实验试剂

NEK2羊抗人单克隆抗体购自美国Abcam公司,兔抗羊二抗购自美国cell signaling Technology公司,两步法免疫组化试剂盒购自美国Invitrogen公司。

1.4 免疫组化和组化评分

对108例石蜡组织标本切成约4 μm厚的切片,按两步法行免疫组织化学染色,简要步骤如下:将组织切片在65℃烘片后,用二甲苯及酒

精梯度脱蜡,采用3%双氧水室温灭活过氧化物酶15 min,柠檬酸钠行抗原修复,漂洗,3%胎牛血清蛋白封闭30 min后,加入NEK2羊抗人一抗(1:300),并在4℃下孵育过夜,漂洗3次,加入兔抗羊二抗(1:500),37℃下避光孵育2 h后加入显色剂,设立阳性及阴性对照,当浅黄色出现时终止染色,苏木素复染。免疫组化评分采用国际通用的评分规则,即总评分=染色强度评分+阳性细胞百分比评分,其中阳性细胞<5%计0分;阳性细胞5%~35%计1分;阳性细胞36%~65%计2分;阳性细胞>66%计3分。不显色计0分;浅黄色计1分;棕黄色计2分;深褐色计3分。总分≥4分,为高表达组,共63例;总分<4分,为低表达组,共45例。

1.5 统计学处理

统计软件采用SPSS 19.0版本,以例数(百分比)[n(%)]表示计数资料,NEK2表达与临床病理因素的关系采用 χ^2 检验,无瘤生存率及总生存率的差异采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank比较,影响预后的单因素及多因素分析采用Cox风险比例模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NEK2 在正常胰腺及胰腺癌组织中的表达

在正常胰腺组织中NEK2不表达,在胰腺癌组织中NEK2染色定位于细胞膜、细胞质,在胰腺癌组织中NEK2高表达组有63例,占58.3%,NEK2低表达组有45例,占41.7%,NEK2在正常胰腺及胰腺癌组织中的典型组化图见图1。

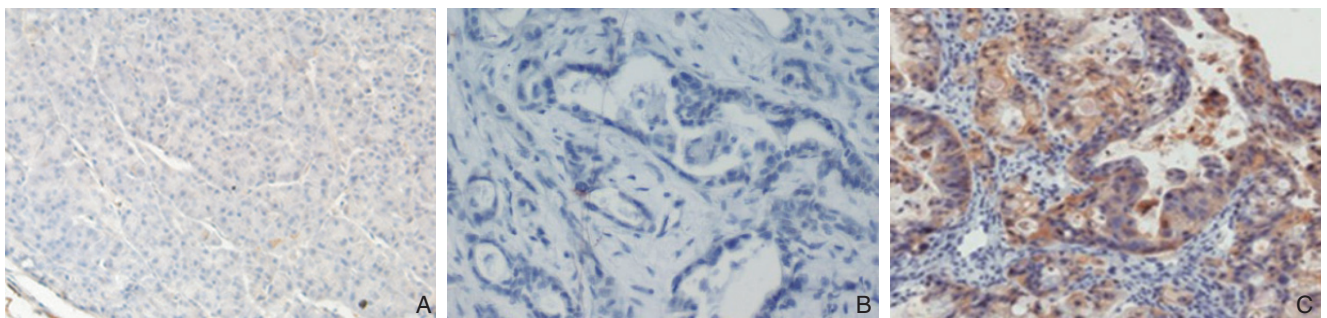


图1 免疫组化检测 NEK2 表达(×200) A: NEK2 在正常胰腺组织中呈阴性表达; B: NEK2 在胰腺癌组织中呈低表达; C: NEK2 在胰腺癌组织中呈高表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for NEK2 expression (×200) A: Negative NEK2 expression in normal pancreas tissue; B: Low NEK2 expression in pancreatic cancer tissue; C: High NEK2 expression in pancreatic cancer tissue

2.2 NEK2 的表达与胰腺癌临床病理因素的关系

NEK2表达与患者性别、年龄、吸烟、CEA、肿瘤大小、肿瘤部位无明显关系(均 $P>0.05$),而与CA19-9($P=0.015$)、TNM分期($P=0.002$)、肿瘤分化程度($P=0.034$)、淋巴结转移($P=0.043$)明显有关(表1)。

2.3 NEK2 的表达与胰腺癌预后的关系

NEK2高表达组1、3、5年无瘤生存率分别为60.5%、20.7%、5.2%, NEK2低表达组1、3、5年无瘤生存率分别为75.4%、50.6%、24.9%, NEK2高表达组无瘤生存率低于NEK2低表达组($P=0.000$)。NEK2高表达组1、3、5年总生存率分别为75.6%、42.2%、15.3%, NEK2低表达组1、3、5年总生存率分别为85.7%、60.6%、30.1%, NEK2高表达组总生存率低于NEK2低表达组($P=0.000$)(图2)。

2.4 影响胰腺癌无瘤生存率的危险因素分析

单因素分析示CA19-9、TNM分期、分化程度、淋巴结转移及NEK2高表达为影响无瘤生存率的危险因素,多因素分析示TNM分期($P=0.029$)、淋巴结转移($P=0.016$)及NEK2高表达($P=0.032$)为影响无瘤生存率的危险因素(表2)。

2.5 影响胰腺癌总生存率的危险因素分析

单因素分析示TNM分期、分化程度、淋巴结转移及NEK2表达为影响总生存率的危险因素,多因素分析示TNM分期($P=0.035$)、分化程度($P=0.042$)、淋巴结转移($P=0.006$)及NEK2高表达($P=0.000$)为影响总生存率的危险因素(表3)。

表1 NEK2 的表达与胰腺癌临床病理因素的关系 [n (%)]

因素	低表达 (n=45)	高表达 (n=63)	χ^2	P
性别				
男	19 (33.3)	38 (66.7)	3.343	0.732
女	26 (51.0)	25 (49.0)		
年龄 (岁)				
< 60	20 (42.6)	27 (57.4)	2.446	0.556
≥ 60	25 (41.0)	36 (59.0)		
吸烟				
有	29 (40.3)	43 (59.7)	4.275	0.783
无	16 (44.4)	20 (55.6)		
CA19-9 (U/mL)				
< 37	27 (60.0)	18 (40.0)	13.428	0.015
≥ 37	18 (28.6)	45 (71.4)		
CEA (ng/mL)				
< 5	31 (43.1)	41 (56.9)	2.307	0.759
≥ 5	14 (38.9)	22 (61.1)		
TNM 分期				
I+II	29 (65.9)	15 (34.1)	17.953	0.002
III	16 (25.0)	48 (75.0)		
肿瘤分化程度				
中、低	17 (25.4)	50 (74.6)	15.120	0.034
高	28 (68.3)	13 (31.7)		
肿瘤大小 (cm)				
≤ 3	25 (43.1)	33 (56.9)	2.172	0.803
> 3	20 (40.0)	30 (60.0)		
淋巴结转移				
阳性	25 (33.8)	49 (66.2)	9.372	0.043
阴性	20 (58.8)	14 (41.2)		
肿瘤部位				
胰头	19 (32.2)	40 (67.8)	4.215	0.073
胰体尾	26 (53.1)	23 (46.9)		

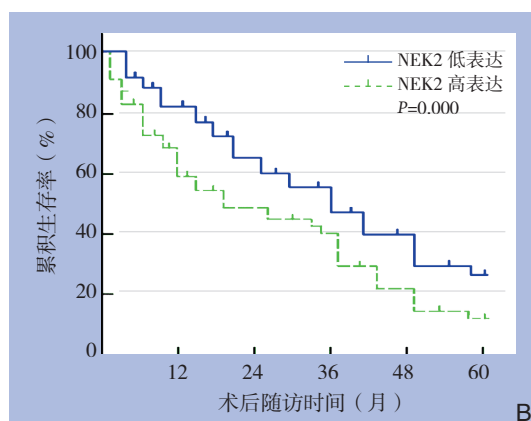
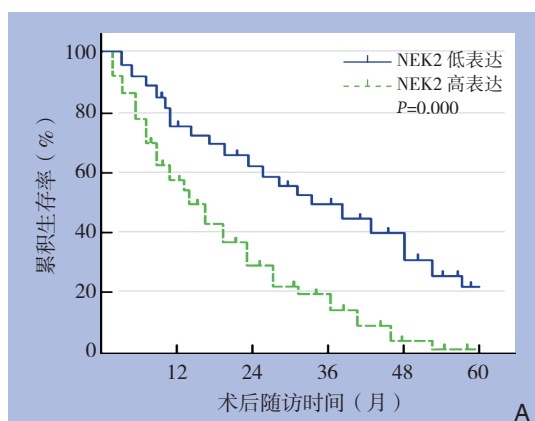


图2 不同 NEK2 表达水平患者生存曲线 A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with different NEK2 expression levels A: Tumor-free survival curve; B: Overall survival curve

表 2 影响胰腺癌患者无瘤生存率的危险因素分析

Table 2 Analysis of risk factors influencing disease-free survival of pancreatic cancer patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 vs. 女)	1.075 (0.418~2.544)	0.532	—	—
年龄 (≥ 60 岁 vs. <60 岁)	0.614 (0.523~2.393)	0.773	—	—
吸烟 (有 vs. 无)	0.892 (0.325~1.823)	0.693	—	—
CA19-9 (≥ 37 U/mL vs. <37 U/mL)	2.164 (1.13~4.120)	0.039	0.729 (0.636~4.120)	0.059
CEA (≥ 5 ng/mL vs. <5 ng/mL)	0.822 (0.549~2.230)	0.179	—	—
TNM 分期 (III vs. I+II)	2.719 (1.234~5.279)	0.019	5.082 (2.818~8.921)	0.029
分化程度 (中低 vs. 高)	3.563 (2.245~7.998)	0.026	0.983 (0.445~1.998)	0.066
肿瘤大小 (>3 cm vs. ≤ 3 cm)	0.983 (0.675~2.306)	0.763	—	—
淋巴结转移 (阳性 vs. 阴性)	1.553 (1.233~5.216)	0.037	2.617 (2.627~9.853)	0.016
肿瘤部位 (头 vs. 体尾)	0.636 (0.347~1.698)	0.825	—	—
NEK2 表达 (高 vs. 低)	5.365 (3.249~10.927)	0.001	3.538 (2.573~10.287)	0.032

表 3 影响胰腺癌患者总生存率的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors influencing the overall survival rate of pancreatic cancer patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 vs. 女)	1.118 (0.587~2.128)	0.673	—	—
年龄 (≥ 60 岁 vs. <60 岁)	1.154 (0.619~3.553)	0.547	—	—
吸烟 (有 vs. 无)	0.912 (0.477~1.743)	0.825	—	—
CA19-9 (≥ 37 U/mL vs. <37 U/mL)	0.864 (0.635~3.129)	0.066	—	—
CEA (≥ 5 ng/mL vs. <5 ng/mL)	1.112 (0.559~2.210)	0.091	—	—
TNM 分期 (III vs. I+II)	3.609 (1.339~9.123)	0.008	4.512 (1.938~9.314)	0.035
分化程度 (中低 vs. 高)	5.513 (2.275~10.315)	0.041	5.276 (1.763~8.376)	0.042
肿瘤大小 (>3 cm vs. ≤ 3 cm)	1.083 (0.576~2.036)	0.495	—	—
淋巴结转移 (阳性 vs. 阴性)	2.531 (1.793~9.261)	0.026	2.643 (2.109~6.837)	0.006
肿瘤部位 (头 vs. 体尾)	0.496 (0.517~2.392)	0.954	—	—
NEK2 表达 (高 vs. 低)	3.192 (2.911~8.361)	0.017	3.648 (2.826~9.254)	0.000

3 讨论

胰腺癌病情进展快,恶性程度高,全球范围内发病呈逐渐增加趋势^[13],虽然手术可延长患者总生存时间,但仅20%的胰腺癌可手术切除,15%~20%的胰腺癌患者在确诊时就是晚期不可切除状态,总生存率较低^[14-17]。尽管已经有以手术为主、放化疗为辅的胰腺癌综合治疗策略,由于缺乏可靠的早期标志物,且容易发生血管浸润转移,在确诊时多数患者处于晚期,胰腺癌患者中位生存期也仅6~12个月^[18]。深入研究胰腺癌的发病机制对靶向药物的研发,提升胰腺癌的治疗水平极其重要。

遗传不稳定性是肿瘤发生的常见机制,一方面由于DNA损伤修复异常导致突变增加。另外,非整倍体和染色体不稳定是常见的现象,这种现象的产生常是由于细胞有丝分裂失控、纺锤体形成异常所致^[6]。染色体有丝分裂调控失常是多种恶性肿瘤发生的中心环节。NEK2是中心体的一个核

心组成原件,在细胞分裂周期中发挥关键作用。NEK2能够在有丝分裂的初始阶段对多种蛋白磷酸化,导致中心体的正确分离,另外还可调节中心体中微管的结构^[19]。已有研究发现NEK2作为丝氨酸/苏氨酸激酶参与调控细胞周期,且可通过与多态性蛋白复合体异常结合,导致细胞通过细胞周期检验点异常,最终形成非整倍体细胞,进而引起细胞结构和功能基因异常表达^[20]。在乳腺癌中,NEK2及cyclin D1的异常高表达可能与中心体扩增而导致的癌症发展有关^[21]。

文献^[22]报道在乳腺癌细胞系中敲除NEK2基因会导致癌细胞增殖、迁移和克隆形成被抑制,同时侵袭和迁移能力也有相应削弱,另外癌细胞的凋亡显著增加。在胰腺癌细胞系中也有类似的现象,敲除NEK2可抑制胰腺癌细胞侵袭和迁移^[23]。在本研究中,通过免疫组化对108例胰腺癌组织的NEK2表达进行分析,发现NEK2在胰腺癌组织中表达高于正常胰腺组织,这提示NEK2可能在胰腺癌发生发展过程中发挥促癌作用。临床病理相

关性分析发现, NEK2高表达与CA19-9、TNM分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移相关。进一步行生存分析发现, NEK2高表达组无瘤生存率及总生存率均低于NEK2低表达组, 表明NEK2高表达提示胰腺癌患者术后预后不佳。具体的分子机制尚不清楚, 已有研究发现在肝癌中, NEK2可通过激活PP1/Akt及Wnt信号途径促进肿瘤发展^[24]。PAKT/NF- κ B和MMP也可被NEK2激活而促进肝癌细胞转移^[25]。在胰腺癌中, 本研究推测NEK2的高表达可能通过影响染色质稳定性及非整倍体诱导, 而导致胰腺癌细胞恶性增殖及转移。

在尤文氏瘤和非霍奇金淋巴瘤中发现, NEK2 mRNA表达水平与此类肿瘤表达密切相关^[26]。而在滤泡性淋巴瘤恶化成侵袭性更高的弥漫性大B细胞淋巴瘤中, NEK2高表达与肿瘤恶性程度相关, 伴随着患者存活期缩短, 对化疗反应性也减弱^[27]。在肾乳头状癌中, NEK2高表达的患者预后较差, NEK2高表达可作为影响肾乳头状癌预后的独立危险因素^[28]。本研究发现, TNM分期、淋巴结转移及NEK2表达为影响无瘤生存率的危险因素, TNM分期、分化程度、淋巴结转移及NEK2表达为影响总生存率的危险因素, NEK2高表达与患者预后差相关。这些结果提示NEK2可作为胰腺癌术后患者预后判断的分子标志物。

综上, 本研究发现NEK2在胰腺癌中高表达, NEK2高表达与胰腺癌恶性临床病理特征及预后差相关, NEK2高表达为影响胰腺癌术后患者预后的独立危险因素, 可作为胰腺癌术后患者预后判断的指标。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-567. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
- [4] 隋宇航, 孙备. 胰腺癌临床研究的热点问题[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(3):255-259. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001.
- [5] Sui YH, Sun B. Hot issues in clinical research of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery 2019, 28(3):255-259. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001.
- [5] 杨永超, 李宜雄. 胰腺癌外科治疗的历史和现状[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(3):269-283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.
- [6] Yang YC, Li YY. The surgical treatment of pancreatic cancer: history and present state[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):269-283. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.002.
- [6] Hayward DG, Clarke RB, Faragher AJ, et al. The centrosomal kinase Nek2 displays elevated levels of protein expression in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64(20):7370-7376. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0960.
- [7] 牛东生. CDC20、TOP2A、NEK2在食管鳞癌中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(10):1579-1582. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.004.
- [8] Niu DS. Expression of CDC20, TOP2A and NEK2 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Their Correlation with Clinicopathological Features and Prognosis[J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 33(10):1579-1582. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.004.
- [8] 赵海波, 吴永定, 梁宇翔, 等. miR-195调控NEK2对前列腺癌细胞增殖的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(7):1002-1004. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2017.07.007.
- [9] Zhao HB, Wu YD, Liang YX, et al. Influence of miR-195 regulating NEK2 on proliferation of prostate cancer cells[J]. Guangdong Medical Journal, 2017, 38(7):1002-1004. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2017.07.007.
- [9] 赖晓波, 聂玉强, 黄红丽, 等. Nek2对肝癌细胞凋亡的影响及其分子机制的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(6):613-616. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2018.06.004.
- [10] Lai XB, Nie YQ, Huang HL, et al. Effect of Nek2 on the cell apoptosis in hepatocellular carcinoma and its mechanism[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 27(6):613-616. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2018.06.004.
- [10] 陈浩, 马洪, 段晓峰, 等. NEK2基因在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2016, 32(3):436-438. doi:10.3969/j.issn.1001-3733.2016.03.044.
- [11] Chen H, Ma H, Duan XF, et al. The expression and significance of NEK2 mRNA in oral squamous cell carcinoma[J]. Journal of Practical Stomatology, 2016, 32(3):436-438. doi:10.3969/j.issn.1001-3733.2016.03.044.
- [11] 何云, 黄隼. 下调Nek2表达对肾癌细胞侵袭、迁移的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(14):45-47. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.14.011.
- [11] He Y, Huang C. Effect of down regulating Nek2 expression on

- invasion and migration of renal cell carcinoma cells[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(14):45–47. doi:10.3969/j.issn.1002–266X.2017.14.011.
- [12] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(8):1028–1061. doi: 10.6004/jncn.2017.0131.
- [13] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11):2913–2921. doi: 10.1158/0008–5472.CAN-14–0155.
- [14] Camara SN, Yin T, Yang M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(3):295–304. doi: 10.1007/s11596–016–1583–x.
- [15] McWilliams RR, Rabe KG, Olsword C, et al. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma[J]. Cancer, 2005, 104(2):388–394. doi: 10.1002/cncr.21166.
- [16] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
- [17] Hidalgo M. Pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17):1605–1617. doi: 10.1056/NEJMra0901557.
- [18] Sergeant G, Vankelecom H, Gremeaux L, et al. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6(10):580–586. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.127.
- [19] Yao J, Fu C, Ding X, et al. Nek2A kinase regulates the localization of numatrin to centrosome in mitosis[J]. FEBS Lett, 2004, 575(1/3):112–118. doi: 10.1016/j.febslet.2004.08.047.
- [20] Liu Q, Hirohashi Y, Du X, et al. Nek2 targets the mitotic checkpoint proteins Mad2 and Cdc20: a mechanism for aneuploidy in cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2010, 88(2):225–233. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.12.004.
- [21] Zeng X, Shaikh FY, Harrison MK, et al. The Ras oncogene signals centrosome amplification in mammary epithelial cells through cyclin D1/Cdk4 and Nek2[J]. Oncogene, 2010, 29(36):5103–5112. doi: 10.1038/onc.2010.253.
- [22] Zhou W, Yang Y, Xia J, et al. NEK2 induces drug resistance mainly through activation of efflux drug pumps and is associated with poor prognosis in myeloma and other cancers[J]. Cancer Cell, 2013, 23(1):48–62. doi: 10.1016/j.ccr.2012.12.001.
- [23] Kokuryo T, Hibino S, Suzuki K, et al. Nek2 siRNA therapy using a portal venous port-catheter system for liver metastasis in pancreatic cancer[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9):1315–1320. doi: 10.1111/cas.12993.
- [24] Wen S, Liu Y, Yang M, et al. Increased NEK2 in hepatocellular carcinoma promotes cancer progression and drug resistance by promoting PP1/Akt and Wnt activation[J]. Oncol Rep, 2016, 36(4):2193–2199. doi: 10.3892/or.2016.5009.
- [25] Wu SM, Lin SL, Lee KY, et al. Hepatoma cell functions modulated by NEK2 are associated with liver cancer progression[J]. Int J Cancer, 2017, 140(7):1581–1596. doi: 10.1002/ijc.30559.
- [26] Burger PE, Xiong X, Coetzee S, et al. Sca-1 expression identifies stem cells in the proximal region of prostatic ducts with high capacity to reconstitute prostatic tissue[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(20):7180–7185. doi: 10.1073/pnas.0502761102.
- [27] Andréasson U, Dictor M, Jerkeman M, et al. Identification of molecular targets associated with transformed diffuse large B cell lymphoma using highly purified tumor cells[J]. Am J Hematol, 2009, 84(12):803–808. doi: 10.1002/ajh.21549.
- [28] Szponar A, Zubakov D, Pawlak J, et al. Three genetic developmental stages of papillary renal cell tumors: duplication of chromosome 1q marks fatal progression[J]. Int J Cancer, 2009, 124(9):2071–2076. doi: 10.1002/ijc.24180.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘向梅, 许达峰, 王春玲, 等. NIMA相关激酶2在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):269–275. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2021.03.004

Cite this article as: Liu XM, Xu DF, Wang CL, et al. Expression of NIMA-related kinase 2 in pancreatic cancer and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(3):269–275. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2021.03.004