

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0904.003.html\(2022-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0904.003.html(2022-02-23))

# BUB1 表达对结直肠癌细胞增殖、凋亡及 PLK1/PTEN 信号通路的影响\*

于 鹏, 地力木热提·艾买提, 丁志翔, 段绍斌<sup>△</sup>

(新疆医科大学附属中医医院·新疆维吾尔自治区中医医院普外一科, 乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** **目的** 探讨苯并咪唑出芽抑制解除同源物蛋白 1(BUB1)表达对结直肠癌细胞增殖、凋亡及 Polo 样激酶 1(PLK1)/10 号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)信号通路的影响,以期为结直肠癌的临床治疗提供理论依据。**方法** 以 2018 年 8 月至 2020 年 8 月在该院收集的 125 对结直肠癌患者癌组织及邻近癌旁组织,以及人结直肠癌细胞系 SW1116、SW480、HCT116、HT-29 与人正常结肠黏膜上皮细胞 NCM460 为研究对象;利用 Lipofectamine<sup>TM</sup>2000 转染试剂盒对 SW480 细胞进行转染,并分组为空白组(细胞未转染)、si-NC 组(细胞转染 si-NC)、si-BUB1-1 组(细胞转染 si-BUB1)、si-BUB1-2 组(细胞转染 si-BUB1-2)。Western blot 检测各组细胞中 BUB1、促凋亡蛋白 Bax、抗凋亡蛋白 Bcl-2 及 PLK1/PTEN 信号通路相关蛋白表达;CCK-8 法检测各组细胞在 0、24、48、72 h 的增殖情况;流式细胞术检测各组细胞凋亡情况。**结果** BUB1 在结直肠癌组织的表达水平显著高于癌旁组织( $P < 0.05$ );与人正常结肠黏膜上皮细胞 NCM460 比较,人结直肠癌细胞 SW1116、SW480、HCT116、HT-29 中 BUB1 表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ),且 BUB1 表达水平在 SW480 细胞中最高,因此,选择 SW480 细胞进行后续研究;与空白组和 si-NC 组比较,si-BUB1-1 组、si-BUB1-2 组 SW480 细胞中细胞凋亡率、Bax 及 PTEN 蛋白表达水平显著升高,细胞增殖能力及 BUB1、Bcl-2、PLK1 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),空白组与 si-NC 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 抑制 BUB1 表达可抑制癌细胞增殖,促进细胞凋亡,该机制可能与 PLK1/PTEN 信号通路中 PLK1 表达水平下调,PTEN 蛋白表达水平上调有关。

**[关键词]** 结直肠癌;苯并咪唑出芽抑制解除同源物蛋白 1;细胞增殖;细胞凋亡;Polo 样激酶 1/10 号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因通路

[中图分类号] R735.34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)08-1375-05

## Effects of BUB1 expression on the proliferation, apoptosis and PLK1/PTEN signal pathway of colorectal cancer cells\*

YU Peng, DILIMURETI Aimaiti, DING Zhixiang, DUAN Shaobin<sup>△</sup>

(The First Department of General Surgery, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University/Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of budding uninhibited by benzimidazoles 1 (BUB1) expression on the proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells and Polo-like kinase 1 (PLK1)/phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) signaling pathway, in order to provide a theoretical basis for the clinical treatment of colorectal cancer. **Methods** A total of 125 pairs of cancer tissues and adjacent tissues of colorectal cancer patients collected in the hospital from August 2018 to August 2020, as well as human colorectal cancer cell lines SW1116, SW480, HCT116, HT-29 and human normal colonic mucosal epithelial cells NCM460 were used as the research objects. SW480 cells were transfected with Lipofectamine<sup>TM</sup>2000 transfection kit and divided into the blank group (cells without transfection), the si-NC group (cells transfected with si-NC), the si-BUB1-1 group (cells transfected with si-BUB1-1), and the si-BUB1-2 group (cells transfected with si-BUB1-2). Western blot was used to detect the expression of BUB1 protein, pro-apoptotic protein Bax, anti-apoptotic protein Bcl-2 and PLK1/PTEN signaling pathway related proteins in each

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C283)。 作者简介:于鹏(1986—),主治医师,硕士,主要从事普外科疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: duanshaobin@sina.com。

group of cells; CCK-8 method was used to detect the proliferation of cells in each group at 0, 24th, 48th, 72th hours; flow cytometry was used to detect cell apoptosis in each group. **Results** The expression level of BUB1 protein in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). Compared with human normal colonic mucosal epithelial cells NCM460, the expression level of BUB1 protein in human colorectal cancer cells SW1116, SW480, HCT116 and HT-29 were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of BUB1 protein was the highest levels in SW480 cells. Therefore, SW480 cells were selected for follow-up research. Compared with the blank group and the si-NC group, the apoptosis rate, Bax and PTEN protein expression in SW480 cells in the si-BUB1-1 group and si-BUB1-2 group were significantly increased; but the cell proliferation ability, BUB1, Bcl-2 and PLK1 protein expression levels were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference between the blank group and the si-NC group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Inhibition of BUB1 expression can inhibit cancer cell proliferation and promote cell apoptosis. This mechanism may be related to the down-regulation of PLK1 protein expression and the up-regulation of PTEN protein expression in the PLK1/PTEN signaling pathway.

**[Key words]** colorectal cancer; budding uninhibited by benzimidazoles 1; cell proliferation; apoptosis; Polo-like kinase 1/phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten signaling pathway

结直肠癌是世界上第三大常见癌症,其年度病死率在世界排名第 3 位<sup>[1]</sup>。尽管近年来通过外科手术、化疗、放疗等手段已大大改善了结直肠癌的治疗效果,但患者的 5 年生存率依然很低<sup>[2]</sup>。因此,探索结直肠癌的发病机制可以为临床干预提供有效的指导,从而改善患者的长期预后。苯并咪唑出芽抑制解除同源物蛋白 1(budding uninhibited by benzimidazoles 1, BUB1)是纺锤体关卡的组成部分,其异常表达会导致染色体不稳定和非整倍体细胞的产生,最终传代促进肿瘤的发生<sup>[3]</sup>。已有研究报道,BUB1 基因在原发性肝癌患者中高表达,并促进肝癌细胞增殖<sup>[4]</sup>。而 Polo 样激酶 1(Polo-like kinase 1, PLK1)/10 号染色体上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)信号通路中的 PLK1 在肝癌细胞中表达上调,进而干扰 PTEN 蛋白的核转位,抑制免疫细胞功能,最终促进肿瘤的进展<sup>[5]</sup>,但 BUB1 及 PLK1/PTEN 信号通路在结直肠癌中的具体作用尚未见报道。因此,本研究首先检测了 BUB1 在不同结直肠癌细胞系中的表达,然后利用 RNA 干扰(siRNA)技术抑制 BUB1 的表达并观察细胞的增殖与凋亡情况,并探究其内部的分子机制,以期对结直肠癌的临床治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 结直肠癌组织标本及细胞系

收集 2018 年 8 月至 2020 年 8 月在本院确诊的结直肠癌患者癌组织及邻近癌旁组织共 125 对。所有提供标本的患者均经病理检查确诊,术前未接受过放疗化疗。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准。所有组织标本均保存在液氮中。人结直肠癌细胞系 SW1116、SW480、HCT116、HT-29 与人正常结肠黏膜上皮细胞 NCM460 均购自中国科学院上海细胞库。

### 1.2 主要试剂与仪器

针对 BUB1 mRNA 相应的靶点设计的 2 对 siRNA BUB1 序列(si-BUB1-1、si-BUB1-2)及其阴性对照(si-NC)均由广州基迪奥生物科技有限公司合成;蛋白提取试剂盒、BCA 试剂盒、Lipofectamine™2000 转染试剂盒均购自美国 Thermo Fisher 公司;CCK-8 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司;Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司;DMEM 培养基、胎牛血清(FBS)均购自美国 Sigma-Aldrich 公司;电化学发光(ECL)试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司;BUB1、Bax、Bcl-2、PLK1、PTEN、GAPDH 兔抗多克隆抗体(anti-BUB1、anti-Bax、anti-Bcl-2、anti-PLK1、anti-PTEN、anti-GAPDH)、辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔 IgG 二抗均购自美国 Abcam 公司;细胞培养箱购自德国 Sigma 公司;流式细胞仪购自美国 BD 公司。

### 1.3 细胞培养与转染

人结直肠癌细胞系 SW1116、SW480、HCT116、HT-29 与人正常结肠黏膜上皮细胞 NCM460 均置于含 10% FBS 的 DMEM 培养基中,并在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养。取对数生长期的 SW480 细胞,利用 Lipofectamine™2000 转染试剂盒对细胞进行分组转染,并分组为:空白组(细胞未转染)、si-NC 组(细胞转染 si-NC)、si-BUB1-1 组(细胞转染 si-BUB1-1)、si-BUB1-2 组(细胞转染 si-BUB1-2),每组设置 6 个复孔。

### 1.4 Western blot 检测细胞中 BUB1、PLK1、PTEN、Bax、Bcl-2 表达

收集各组细胞,分别在各组细胞中加入含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液,于冰上裂解 30 min。30 min 后,将裂解的细胞在 4 °C 下以 12 000 × g 离心 10 min,使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒对提取的蛋白上清液进行定量。将等量的蛋白质(50 μg)加入到 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)中进行电泳分离,并转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。

用5%脱脂牛奶封闭2 h后,将膜与一抗 anti-BUB1(1:2 000)、anti-PLK1(1:1 000)、anti-PTEN(1:3 000)、anti-Bax(1:1 000)、anti-Bcl-2(1:2 000)、anti-GAPDH(1:2 000)于4℃下孵育过夜。将膜在室温下用TBST洗3次,加入HRP标记的羊抗兔二抗于室温条件下孵育1 h。使用ECL化学发光试剂可视化蛋白。对蛋白条带进行扫描,以GAPDH为内参,对蛋白质的灰度值进行量化分析。每个样品设置6个复孔。

### 1.5 CCK-8法检测细胞增殖

将空白组、si-NC组、si-BUB1-1组、si-BUB1-2组SW480细胞以 $5 \times 10^3$ /孔接种于96孔板中,分别在0、24、48和72 h时加入10 μL CCK-8试剂。37℃孵育2 h后,测量450 nm波长处的吸光度(A)值,每组设置6个复孔。

### 1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

分别收集转染48 h的空白组、si-NC组、si-BUB1-1组、si-BUB1-2组SW480细胞,用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗3次,加入200 μL结合缓冲液轻轻重悬细胞,然后分别向每管中加入膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)各10 μL,轻轻混匀,冰浴避光放置2 h,进行流式细胞仪检测,每组设置6个复孔,最后使用FlowJo V10软件对数据进行分析。

### 1.7 统计学处理

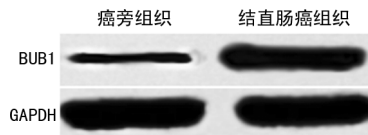
采用SPSS25.0软件进行数据统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步2组间比较利用SNK-q检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BUB1在结直肠癌组织和细胞中的表达

BUB1在结直肠癌组织( $0.69 \pm 0.07$ )中的表达水平显著高于癌旁组织( $0.15 \pm 0.02$ ),差异有统计学意义( $t = 82.930, P < 0.001$ ),见图1。与NCM460细胞( $0.13 \pm 0.01$ )比较,SW1116( $0.42 \pm 0.04$ )、SW480( $0.76 \pm 0.06$ )、HCT116( $0.62 \pm 0.05$ )、HT-29( $0.67 \pm 0.04$ )细胞中BUB1表达水平都显著升高

( $F = 201.223, P < 0.05$ ),且BUB1表达水平在SW480细胞中最高,因此,选择SW480细胞进行后续研究,见图2。



A:癌旁组织;B:结直肠癌组织。

图1 Western blot检测结直肠癌组织中BUB1表达

### 2.2 抑制BUB1表达对SW480细胞中BUB1表达的影响

si-BUB1-1组( $0.14 \pm 0.02$ )、si-BUB1-2组( $0.12 \pm 0.02$ )SW480细胞中BUB1表达水平显著低于空白组( $0.75 \pm 0.07$ )和si-NC组( $0.74 \pm 0.06$ ),差异有统计学意义( $F = 325.570, P < 0.05$ ),空白组和si-NC组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图3。

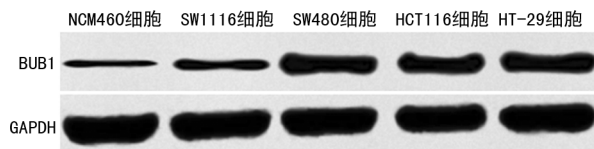


图2 Western blot检测各组细胞中BUB1表达

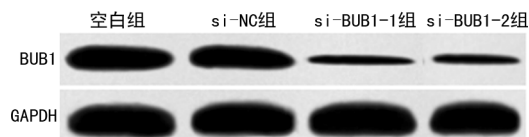


图3 Western blot检测各组细胞中BUB1表达

### 2.3 抑制BUB1表达对SW480细胞增殖的影响

与空白组和si-NC组比较,si-BUB1-1组、si-BUB1-2组SW480细胞在转染24、48、72 h的增殖能力降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),空白组与si-NC组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

### 2.4 抑制BUB1表达对SW480细胞凋亡的影响

与空白组和si-NC组比较,si-BUB1-1组、si-BUB1-2组SW480细胞凋亡率、Bax表达水平显著升高,Bcl-2表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),空白组与si-NC组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图4、5,表2。

表1 各组SW480细胞在转染0、24、48、72 h时的增殖情况比较(A值, $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	0 h	24 h	48 h	72 h
空白组	$0.26 \pm 0.03$	$0.55 \pm 0.05$	$1.29 \pm 0.11$	$1.90 \pm 0.18$
si-NC组	$0.27 \pm 0.04$	$0.53 \pm 0.07$	$1.31 \pm 0.10$	$1.89 \pm 0.17$
si-BUB1-1组	$0.28 \pm 0.03$	$0.32 \pm 0.05^{ab}$	$0.75 \pm 0.07^{ab}$	$1.19 \pm 0.14^{ab}$
si-BUB1-2组	$0.27 \pm 0.05$	$0.31 \pm 0.04^{ab}$	$0.73 \pm 0.06^{ab}$	$1.18 \pm 0.15^{ab}$
F	0.271	35.391	82.092	39.010
P	0.840	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与空白组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与si-NC组比较。

### 2.5 抑制BUB1表达对PLK1/PTEN信号通路相关蛋白的影响

与空白组和si-NC组比较,si-BUB1-1组、si-BUB1-2组细胞中PLK1表达水平显著降低,PTEN

蛋白表达水平显著升高( $P < 0.05$ ),空白组与 si-NC 组比较,2种蛋白表达水平差异无统计学意义( $P >$

0.05),见图6、表3。

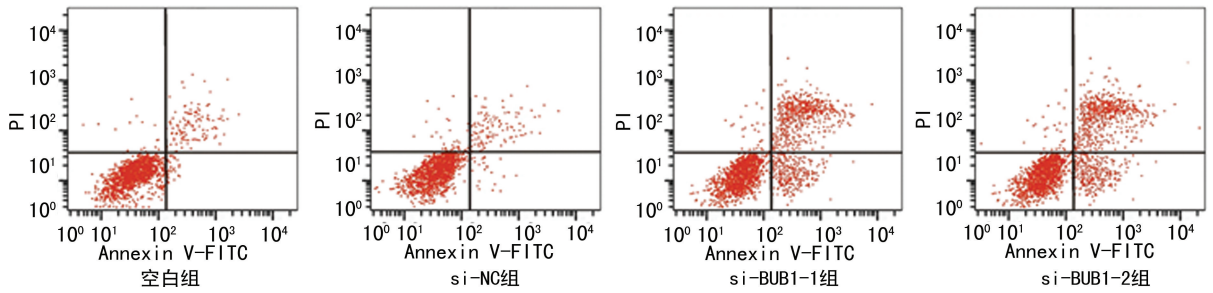


图4 流式细胞术检测各组细胞凋亡情况

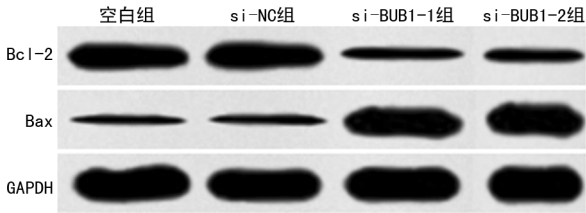


图5 Western blot 检测各组细胞中 Bax、Bcl-2 蛋白表达

表2 各组细胞凋亡率及凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 表达比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	细胞凋亡率 (%)	Bax/GAPDH	Bcl-2/GAPDH
空白组	6.25±1.14	0.25±0.03	0.79±0.11
si-NC组	6.39±1.21	0.27±0.04	0.78±0.10
si-BUB1-1组	29.33±3.54 <sup>ab</sup>	0.86±0.12 <sup>ab</sup>	0.23±0.02 <sup>ab</sup>
si-BUB1-2组	31.67±3.65 <sup>ab</sup>	0.89±0.15 <sup>ab</sup>	0.21±0.01 <sup>ab</sup>
F	164.211	76.929	113.088
P	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与空白组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与 si-NC 组比较。

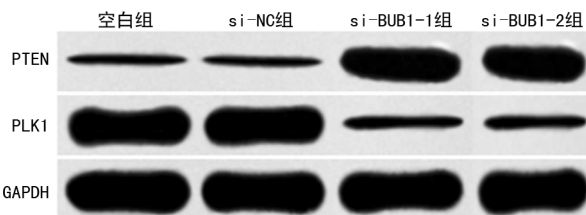


图6 Western blot 检测各组细胞中 PLK1、PTEN 蛋白表达

表3 各组细胞中 PLK1、PTEN 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	PLK1/GAPDH	PTEN/GAPDH
空白组	0.95±0.14	0.15±0.02
si-NC组	0.97±0.12	0.18±0.04
si-BUB1-1组	0.26±0.03 <sup>ab</sup>	0.85±0.10 <sup>ab</sup>
si-BUB1-2组	0.24±0.02 <sup>ab</sup>	0.88±0.13 <sup>ab</sup>
F	114.334	135.889
P	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与空白组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与 si-NC 组比较。

### 3 讨论

结直肠癌的发展是一个复杂的过程,涉及多个基因的调控,对涉及这些关键基因调控机制的研究可能为精确治疗结直肠癌患者提供良好的策略<sup>[6]</sup>。BUB1 是 1 种纺锤体检测点蛋白,在有丝分裂过程中对维持染色体正确分离、减少异倍体产生发挥着重要作用<sup>[7]</sup>。已有研究表明 BUB1 在多种恶性肿瘤中呈异常表达,并通过影响肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移及肿瘤干细胞活性等参与恶性肿瘤发生发展<sup>[8-9]</sup>;余旭等<sup>[10]</sup>报道 BUB1 在乳腺癌组织中高表达,且与乳腺癌的不良预后及免疫细胞浸润相关;庾麒等<sup>[11]</sup>发现 BUB1 的高表达与原发肝癌的临床分期、淋巴结转移、远处转移、T 分期有关;潘峰<sup>[12]</sup>的研究表明 BUB1 高表达可提示非小细胞肺癌患者的预后不良,有望成为肺癌早期诊断及不良预后的有效检测标志物及分子治疗靶点;白晓斌等<sup>[13]</sup>研究表明 BUB1 表达水平上调能够促进胶质母细胞瘤细胞的生长和增殖,并和胶质母细胞瘤患者的不良预后相关。在本研究中,通过检测 BUB1 在人结直肠癌细胞系 SW1116、SW480、HCT116、HT-29 中的表达发现,BUB1 在结直肠癌细胞系中高表达,且在 SW480 细胞中的表达最高,因此后续选用 SW480 细胞为研究对象。

肿瘤细胞的无限增殖与肿瘤细胞的凋亡被抑制有关<sup>[14]</sup>。有研究利用 siRNA 技术下调肝癌细胞中 BUB1 的表达后能够降低肝癌细胞的增殖能力,促进细胞凋亡,诱导肝癌细胞发生 S 期阻滞<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,通过 siRNA 技术下调 BUB1 的表达后,SW480 细胞增殖能力降低、细胞凋亡率升高,促凋亡蛋白 Bax 表达下调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调。提示 BUB1 在结直肠癌中发挥着促癌作用,抑制 BUB1 表达可部分改变结直肠癌的恶性表型,但其中的作用机制,尚需进一步研究。

近年来,PLK1/PTEN 信号通路在肿瘤的研究中备受关注。据报道,PLK1 是细胞周期和致癌作用的关键调节剂,可作为诊断性生物标志物和抗癌靶标<sup>[16]</sup>;下调 PLK1 的表达水平可使膀胱癌细胞的凋亡明显增加,迁移能力显著降低,细胞内氧化应激状态减低<sup>[17]</sup>;PLK1 抑制剂 BI-2536 可抑制人肝癌细胞的增殖及迁移能力,PLK1 可作为肝癌治疗中的新靶

点<sup>[18]</sup>。越来越多的证据表明,PTEN 蛋白在恶性肿瘤中具有抑癌功能<sup>[19]</sup>;PTEN 蛋白在非小细胞肺癌中低表达,且与肿瘤分化程度呈显著相关<sup>[20]</sup>;过表达 PTEN 蛋白可抑制结直肠癌细胞增殖和侵袭并促进细胞凋亡,抑制细胞内增殖相关蛋白 CDK1、侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,促进凋亡蛋白 Bax 的表达<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,抑制 BUB1 表达后,PLK1/PTEN 信号通路中 PLK1 表达水平下调,PTEN 蛋白表达上调。提示抑制 BUB1 表达可能通过调控 PLK1/PTEN 信号通路中 PLK1、PTEN 蛋白的表达来抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。

综上所述,BUB1 在结直肠癌细胞中高表达,抑制 BUB1 表达可抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,该机制可能与 PLK1/PTEN 信号通路中 PLK1 表达下调,PTEN 蛋白表达上调有关。该研究仅在体外细胞水平上证明了 BUB1 表达对结直肠癌细胞增殖、凋亡及 PLK1/PTEN 信号通路的影响,后续体内实验尚需进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] HUANG L, ZHANG Y, LI Z, et al. MiR-4319 suppresses colorectal cancer progression by targeting ABTB1 [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(4):517-528.
- [3] 殷复粉, 赵丽君, 李小平, 等. BUB1 基因在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(2):186-187.
- [4] 周岩, 母汉友, 王淑芬, 等. BUB1B 在原发性肝癌中的表达及对肝癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. *新医学*, 2019, 50(4):272-277.
- [5] XU D, WANG Y, WU J, et al. ECT2 overexpression promotes the polarization of tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma via the ECT2/PLK1/PTEN pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2):162-176.
- [6] SUN H, OU B, ZHAO S, et al. USP11 promotes growth and metastasis of colorectal cancer via PPP1CA-mediated activation of ERK/MAPK signaling pathway [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48(1):236-247.
- [7] LEONTIOU I, LONDON N, MAY K M, et al. The Bub1-TPR domain interacts directly with Mad3 to generate robust spindle checkpoint arrest [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(14):2407-2414.
- [8] PIAO J, ZHU L, SUN J, et al. High expression of CDK1 and BUB1 predicts poor prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gene*, 2019, 701(1):15-22.
- [9] 王梦妮, 吕卫国. Bub1 及其在肿瘤中的研究进展 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(5):289-292.
- [10] 余旭, 周俞, 余春波. 基于多种生物信息学数据探究 BUB1 基因在乳腺癌中的表达意义及双旋花内酯甲的干预分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18):152-159.
- [11] 庾麒, 李琴, 蒋凯, 等. 原发性肝癌的发病机制和 BUB1 表达的临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(4):322-327.
- [12] 潘峰. BUB1 在非小细胞肺癌患者中的表达及其临床意义 [D]. 吉林:吉林大学, 2019.
- [13] 白晓斌, 霍龙伟, 谢万福, 等. BUB1 在胶质母细胞瘤中高表达并促进胶质母细胞瘤的增殖 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(2):278-283.
- [14] 朱琰琰, 王朝杰, 马宁, 等. 谷氧还蛋白 3 基因表达对肺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(5):325-329.
- [15] 蒲猛, 汪建林, 黄启科, 等. Bub1 基因对人肝癌 MHCC97-H 细胞增殖、周期和凋亡的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12):2201-2204.
- [16] LIU Z, SUN Q, WANG X. PLK1, a potential target for cancer therapy [J]. *Transl Oncol*, 2016, 10(1):22-32.
- [17] 高娟, 董兵卫, 李卓, 等. ILK 调控 PLK1 的表达对膀胱癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(8):739-743.
- [18] 陈虹瑛, 王鑫昕, 王瑜茹, 等. Polo 样蛋白激酶 1 抑制剂 BI-2536 对人肝癌 SNU-423 细胞增殖及侵袭的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(5):527-529, 534.
- [19] 张剑春, 陶涛, 刘俊启. miR-190b 通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路对肾母细胞瘤细胞 SK-NEP-1 增殖、迁移和凋亡的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(2):226-231.
- [20] 吴春娇, 马丽霞, 王艳萍, 等. 抑癌基因 PTEN 在非小细胞肺癌中表达及其与非小细胞肺癌的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7):1399-1401.
- [21] 巴云涛, 王权, 刘海龙, 等. 联合转染 PTEN 与 PINCH siRNA 对结直肠癌细胞增殖、侵袭及凋亡影响的机制研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(8):1252-1257.