

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.015

## MELK在胰腺癌中的表达、功能及临床意义

姜文凯<sup>1</sup>, 杜岩<sup>1</sup>, 周永婕<sup>2</sup>, 周文策<sup>1,3</sup> (1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 3. 兰州大学第二医院普通外科, 甘肃兰州 730000)

**[摘要]** **目的:** 探究母胚亮氨酸拉链激酶(MELK)在胰腺癌组织中的表达、功能及临床意义。**方法:** 通过生物信息学方法分析MELK在胰腺癌中的表达情况并预测MELK在影响胰腺癌发生发展中可能的分子机制。回顾性分析45例在兰州大学第一医院接受手术治疗的胰腺癌患者的临床资料, 采用免疫组化法检测胰腺癌组织和癌旁正常组织中的MELK表达水平, 分析其与患者临床病理特征的关系; 通过门诊就诊记录及电话随访收集患者的术后复发时间, 探究MELK表达与术后复发时间的关系。**结果:** MELK的mRNA在胰腺癌组织中呈高表达并与患者总生存率和术后复发时间相关; 多因素Cox分析结果表明MELK基因可作为胰腺癌患者的独立预后因素。功能分析表明MELK参与多个癌症相关功能通路, 与胰腺癌致病分子正相关。免疫组化结果表明, MELK在胰腺癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织。MELK在胰腺癌组织中的表达与肿瘤大小相关。**结论:** 胰腺癌组织中MELK基因呈高表达且和预后相关, MELK在胰腺癌的进展中发挥作用, 有望成为胰腺癌诊治的潜在生物标记物和治疗靶点。

**[关键词]** 胰腺癌; 母胚亮氨酸拉链激酶; 预后; 临床特征

**[中图分类号]** R735.9; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1038-07

## Expression, function and clinical significance of MELK in pancreatic cancer

JIANG Wenkai<sup>1</sup>, DU Yan<sup>1</sup>, ZHOU Yongjie<sup>1</sup>, ZHOU Wence<sup>1,2</sup> (1 the First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. the Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression, function and clinical significance of maternal leucine zipper kinase (MELK) in pancreatic cancer. **Methods:** The expression of MELK in pancreatic cancer was analyzed and the possible molecular mechanism of MELK in pancreatic cancer was predicted by bioinformatics. The clinical data of 45 patients with pancreatic cancer undergoing surgical treatment in the First Hospital of Lanzhou University were retrospectively analyzed. Immunohistochemistry was used to explore the MELK expression levels in pancreatic cancer tissues and normal para-cancerous tissues, and its relationship with clinical pathological characteristics was also analyzed. The postoperative recurrence time of patients was collected through outpatient records and telephone follow-up to explore the relationship between MELK expression and postoperative recurrence time. **Results:** MELK mRNA was highly expressed in pancreatic cancer tissues and correlated with the overall survival rate and postoperative recurrence time. Multivariate Cox analysis showed that the MELK gene could be used as an independent prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Functional enrichment suggests that MELK is involved in multiple cancer-related functional pathways and is positively correlated with the pathogenic molecules of pancreatic cancer. Immunohistochemistry results showed that MELK in pancreatic cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues. The expression of MELK in pancreatic cancer tissues was correlated with tumor size. **Conclusion:** The MELK gene is highly expressed in pancreatic cancer tissues and is associated with patients' prognosis. MELK plays a role in the progression of pancreatic cancer and is expected to become a potential biomarker and therapeutic target of pancreatic cancer.

**[Key words]** pancreatic cancer; maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK); prognosis; clinical characteristics

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(11): 1038-1044. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.015]

胰腺癌是一种起病隐匿、发展迅速、预后不良的消化系统肿瘤, 超过80%的患者诊断时就失去了手术治疗的机会<sup>[1]</sup>。目前胰腺癌的发病率和死亡率呈上升趋势, 国家癌症中心数据证实, 胰腺癌占我国癌症相关死亡率的第6位<sup>[2]</sup>。虽然胰腺癌相关研究在近年来取得进展, 但早期诊断与预测预后仍然是目前胰腺癌的主要临床问题所在。

母胚亮氨酸拉链激酶(maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK)是一种丝-苏氨酸蛋白

**[基金项目]** 甘肃省中医药科研课题(No. GZKP-2020-28); 兰州市城关区科技计划项目(No. 2020-2-11-4)

**[作者简介]** 姜文凯(1995—), 男, 博士生, 主要从事胰腺癌的基础与临床研究, E-mail: 434605105@qq.com

**[通信作者]** 周文策, E-mail: zhouwc129@163.com

激酶, 主要参与细胞周期调控、干细胞自我调节和胚胎发育等过程<sup>[3-4]</sup>。人类 MELK 基因定位于染色体 9p13.2, 在恶性肿瘤组织中高表达<sup>[5]</sup>。作为一种重要的肿瘤驱动基因, MELK 在肿瘤细胞的细胞周期和增殖调节中发挥着重要作用, 与患者的不良预后相关<sup>[6]</sup>。然而, MELK 在胰腺癌中的表达、潜在生物学功能和与病理学特征之间的关系尚未明确。本文探究 MELK 基因在胰腺癌组织中的表达情况及其与患者预后的关系, 分析其与患者临床病理特征的关联, 寻找 MELK 在胰腺癌中的潜在生物学功能, 旨在为胰腺癌的早期诊断、预测预后和靶向治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料及免疫组化染色

选择兰州大学第一医院经手术切除且术后病理诊断为胰腺癌及其癌旁正常组织蜡块 45 例, 其中男性 25 例, 女性 20 例。收集患者基本信息及病理资料, 包括性别、年龄、术前 CA19-9、肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移、P53 表达、血管内癌栓和神经侵犯情况。肿瘤分期以美国癌症协会第八版为标准<sup>[7]</sup>。通过门诊就诊记录及电话随访收集患者的术后复发时间(手术切除到疾病复发或死亡的时间), 随访截止时间 2021 年 5 月 31 日。本研究经兰州大学第一医院伦理委员会批准。

手术标本经 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋后连续切片, 在 60 °C 下烘烤。切片在二甲苯和乙醇中脱蜡。清水中冲洗后用磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗 3 次, 加入抗原修复液热修复 2 次, 每次 5 min。加入内源性过氧化物酶阻断剂浸泡 10 min。每张切片滴加血清封闭液, 放入 37 °C 恒温箱中 20 min。取出载玻片, 擦干组织周围的血清后加入 MELK 抗体(美国 Proteintech Group 公司, 1:50~1:500), 在 4 °C 下孵育过夜。将切片放入 PBS 中洗 3 次后加入生物素二抗, 置于 37 °C 恒温箱中 30 min。用二氨基联苯胺试剂盒进行显色反应, 中性树胶封片后晾干, 在显微镜下进行观察。

每个切片随机选取 5 个视野, 在双盲条件下根据阳性细胞所占比例以及阳性细胞染色强度判定结果。A: 按阳性细胞比例记分, 阳性细胞比例 <33% 为 1 分, 阳性细胞比例 33%~66% 为 2 分, 阳性细胞数 >66% 为 3 分。B: 按细胞显色强度记分, 无阳性反应细胞为 0 分, 低度染色(浅黄色)为 1 分, 中度染色(棕黄色)为 2 分, 中高度染色(棕褐色)为 3 分。表达情况由积分数=A×B 判断, 分数范围为 0~9 分。结果 0~3 分为 MELK 低表达; 4~9 分为 MELK 高表达。

### 1.2 数据库信息下载与整理

从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,

TCGA, <https://cancergenome.nih.gov>) 数据库和基因型组织表达(Genotype-Tissue Expression, GTEx, [www.gtexportal.org](http://www.gtexportal.org)) 数据库下载胰腺癌和正常胰腺组织的 mRNA 表达谱数据共 350 例(正常组织 171 例, 癌组织 179 例), 同时下载其临床信息, 使用 R 软件(3.6.3)和 Perl 语言处理数据, 最终获得 178 例信息完整的胰腺癌组织样本, 根据 MELK 基因表达的中位值分为高表达组( $N_1=89$ )和低表达组( $N_2=89$ )。下载基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) GSE28735 芯片(正常 45 例, 胰腺癌 45 例)和 GSE62452(正常 61 例, 胰腺癌 69 例)芯片中的数据用于验证 TCGA 数据库的结果。

### 1.3 功能富集分析

应用 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org>) 得到与 MELK 相关的 PPI 互作网络<sup>[8]</sup>。采用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) 软件(4.0.3) 得出 MELK 参与的生物学过程和潜在的信号通路<sup>[9]</sup>。显著富集需满足:  $P < 0.05$  且错误发现率  $< 0.2$ 。使用 R 软件的“ggplot2”包进行可视化。

### 1.4 统计学处理

采用 R 软件(3.6.3)和 SPSS 21.0 对数据进行统计学分析。Wilcoxon 检验用于分析胰腺癌组织和正常组织的 MELK 表达差异; Log-rank 检验分析胰腺癌患者的总体生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease free survival, DFS), 单因素 Cox 回归分析影响胰腺癌患者预后的因素, 并将  $P < 0.1$  的变量纳入多因素分析, 计算风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI); Spearman 相关性分析计算相关系数  $r$  值, 分析 MELK 与其他分子的相关性;  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法分析临床病理特征与 MELK 表达之间的相关性。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基于生物信息学的胰腺癌 MELK 表达差异分析

TCGA 和 GTEx 数据库联合分析得出胰腺癌组织 MELK 的 mRNA 表达显著高于癌旁正常组织 ( $P < 0.001$ ) (图 1A)。GSE28735 芯片和 GSE62452 芯片验证后得到与 TCGA 数据库的表达情况一致的结果(均  $P < 0.001$ ) (图 1B, 1C)。

### 2.2 胰腺癌组织中 MELK 的表达验证

免疫组化验证结果显示 MELK 在胰腺癌组织中高表达, 在癌旁正常组织中低表达; 评分定量分析表明胰腺癌组显著高于正常组织组 ( $P < 0.001$ , 图 2)。

2.3 MELK 基因表达与胰腺癌患者临床病理特征的关系 进一步比较 MELK 高、低表达与患者临床病理特征的关系, 结果表明 MELK 的表达水平与肿瘤大小( $P=0.044$ )相关(表 1)。

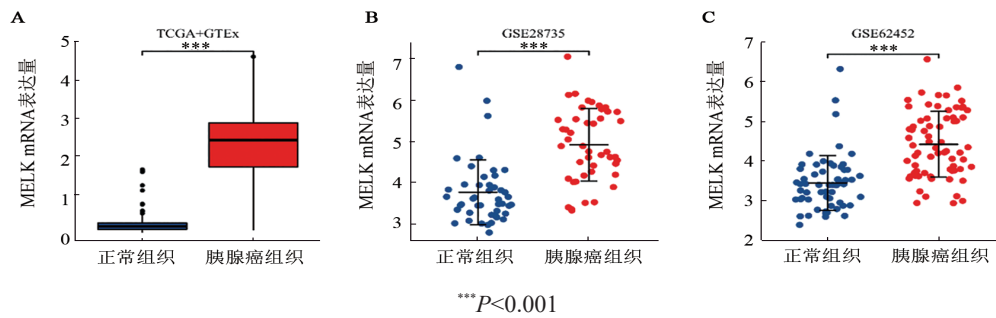
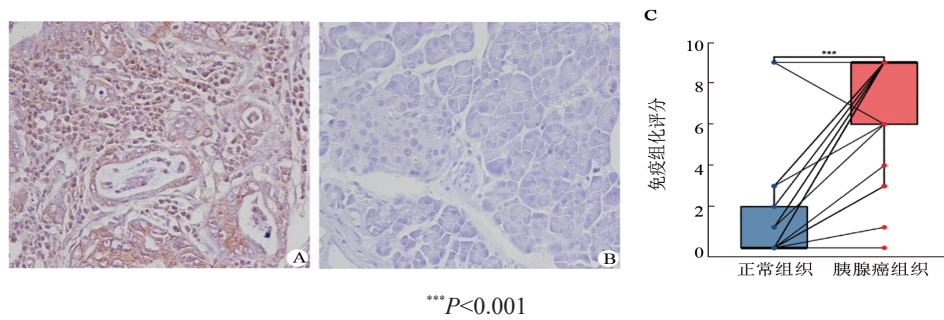


图 1 MELK mRNA 在胰腺癌组织中的表达



A: 胰腺癌组织中 MELK 表达情况; B: 癌旁正常组织中 MELK 表达情况; C: 胰腺癌组织与癌旁正常组织免疫组化染色评分比较  
图 2 免疫组化验证 MELK 在胰腺癌组织中的表达情况

表 1 胰腺癌组织中 MELK 表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理参数	n	高表达组( $N_1=26$ )	低表达组( $N_2=19$ )	$\chi^2$	P
性别					
男	25	15(57.7)	10(52.6)	0.114	0.736
女	20	11(42.3)	9(47.4)		
年龄/岁					
<65	28	15(57.7)	13(68.4)	0.538	0.463
≥65	17	11(42.3)	6(31.6)		
CA19-9/(U·ml <sup>-1</sup> )					
<1 000	37	22(84.6)	15(78.9)	/	0.704*
≥1 000	8	4(15.4)	4(21.1)		
肿瘤直径/cm					
≤2	14	5(19.2)	9(47.4)	4.055	0.044
>2	31	21(80.8)	10(52.6)		
肿瘤分期					
I+II	39	21(80.8)	18(94.7)	/	0.222*
III+IV	6	5(19.2)	1(5.3)		
淋巴结转移					
无	21	11(42.3)	10(52.6)	0.470	0.493
有	24	15(57.7)	9(47.4)		
P53 表达					
阳性	28	17(65.4)	11(57.9)	0.262	0.609
阴性	17	9(34.6)	8(42.1)		
血管内癌栓					
有	13	8(30.8)	5(26.3)	0.106	0.745
无	32	18(69.2)	14(73.7)		
神经侵犯					
有	32	17(65.4)	15(78.9)	0.983	0.321
无	13	9(34.6)	4(21.1)		

CA19-9: 糖类抗原 19-9; \* 2 个单元格期望值<5, 采用 Fisher 精确概率法

#### 2.4 胰腺癌患者MELK表达与预后的关系

基于TCGA数据库对178位胰腺癌患者进行生存分析,如图3A所示,MELK高表达组中位OS为17.7个月,低表达组中位OS为22.8个月,差异具有统计学意义( $P=0.015$ )。多因素Cox回归分析结果显示

MELK高表达是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素(表2)。

对45位患者术后复发时间进行随访,排除随访数据不完整病例;结果显示MELK高表达组和低表达组之间的DFS差异具有统计学意义( $P=0.047$ ,图3B)。

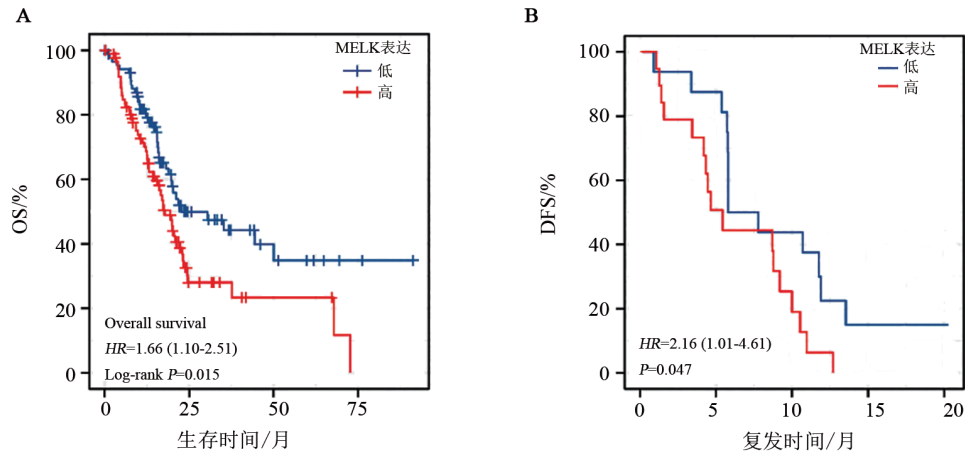


图3 不同MELK表达水平胰腺癌患者OS(A)和DFS(B)的Kaplan-Meier曲线

表2 TCGA数据库中胰腺癌患者预后影响因素的Cox回归分析

因素	单因素Cox分析			多因素Cox分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	0.089	0.537-1.219	0.311			
性别	1.290	0.854-1.948	0.227			
组织学分级	1.538	0.996-2.376	0.052	1.238	0.795-1.926	0.344
T分期	2.023	1.072-3.816	0.030	1.275	0.643-2.527	0.487
N分期	2.154	1.282-3.618	0.004	2.016	1.162-3.498	0.013
M分期	0.756	0.181-3.157	0.701			
MELK	1.567	1.219-2.014	<0.001	1.427	1.083-1.880	0.012

HR:风险比;CI:置信区间

#### 2.5 功能富集分析

应用STRING数据库得到MELK的PPI互作网络(图4A),筛选与MELK显著相关的10个分子,分别是BUB1、CCNB2、CDC20、CDK1、DLGAP5、FOXMI、NCAPG、PBK、TOP2A和TPX2。如图4B所示,MELK与十个显著相关互作基因表达量均呈正相关(均 $P<0.001$ )。

GSEA分析结果显示,MELK主要参与胰腺癌进程中的P53信号通路、P53下游通路、P53基因的稳定、细胞周期调控、细胞周期G1到S期调控以及甘/丝/苏氨酸的代谢过程。

#### 2.6 MELK与胰腺癌靶向治疗分子靶点的相关性

由TCGA数据库下载胰腺癌致病分子及免疫靶点KRAS、EGFR和CD274的表达量,与MELK的表达量进行相关性分析。结果显示,胰腺癌中MELK表达量与KRAS、EGFR和CD274的表达量显著正相

关(均 $P<0.001$ )。

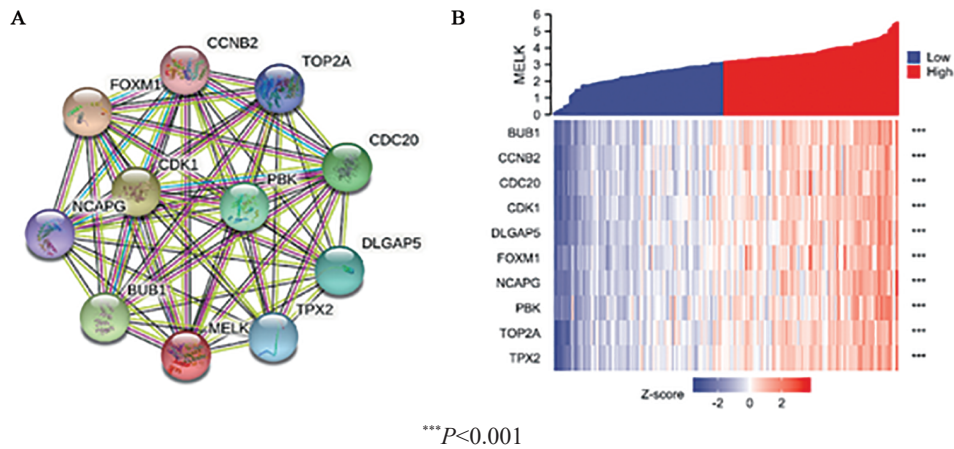
### 3 讨论

胰腺癌患者的5年生存率不到10%,预计将成为癌症相关死亡的第二大病因,大多数胰腺癌患者在确诊时由于局部进展和远处转移而无法行外科手术治疗<sup>[10-11]</sup>。糖类抗原19-9(CA19-9)是胰腺癌最常用的诊断和预后指标,但在胰腺炎和其他胃肠道肿瘤疾病中,CA19-9也会异常升高<sup>[12]</sup>。因此,新的生物标志物有助于早期诊断胰腺癌、预测胰腺癌患者预后,并为免疫靶向治疗提供新思路。

MELK是一种细胞周期依赖性蛋白激酶,属于KIN1/PAR-1/MARK家族,1998年Heyer等人首次报道分离出MELK cDNA,并证明其在卵细胞和早期胚胎发育的信号转导过程中发挥作用<sup>[3]</sup>。MELK在肿瘤组织中高表达,与患者不良预后相关,例如肺腺癌组织中MELK高

表达,且与患者OS( $HR=1.5, P<0.01$ )和DFS( $HR=1.6, P=0.038$ )显著相关<sup>[4]</sup>。WANG等<sup>[13]</sup>研究表明, MELK的高表达与乳腺癌的高组织学分级和发生转移密切相关, MELK可以作为预测乳腺癌患者转移和OS的预后指标。

本研究与上述结果一致, MELK在胰腺癌组织高表达, 提示患者不良预后, 并且从临床病理学角度得出MELK表达量与胰腺癌的关系。



A: MELK 相关分子的 PPI 互作网络; B: MELK 与其互作基因的共表达热图  
图4 MELK 相关基因的功能网络

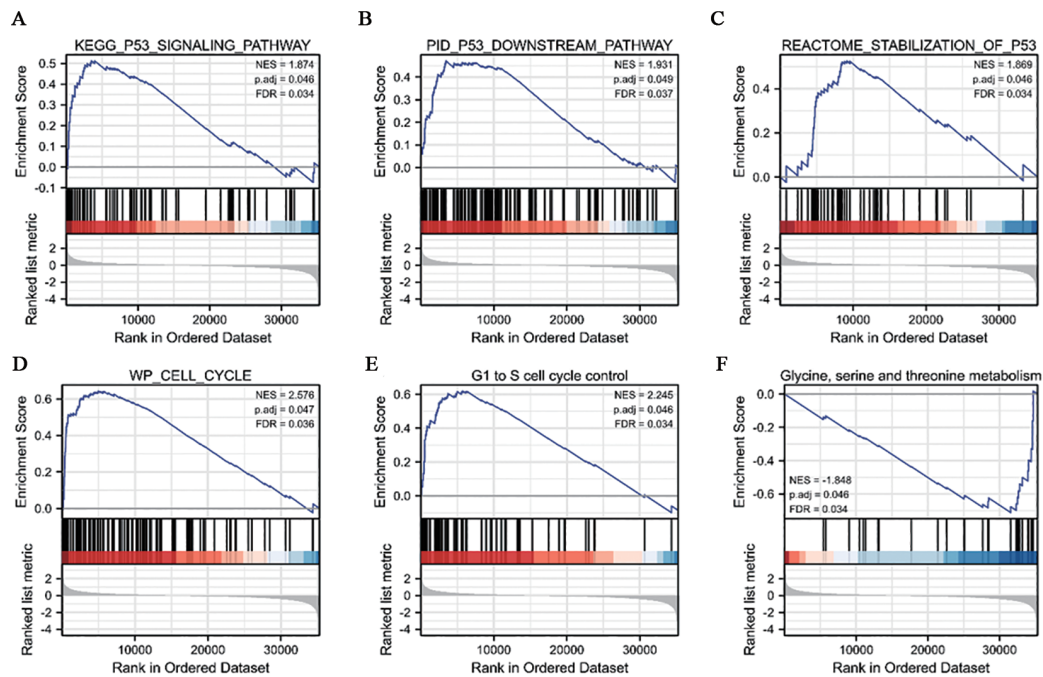


图5 GSEA 分析 MELK 相关富集基因集

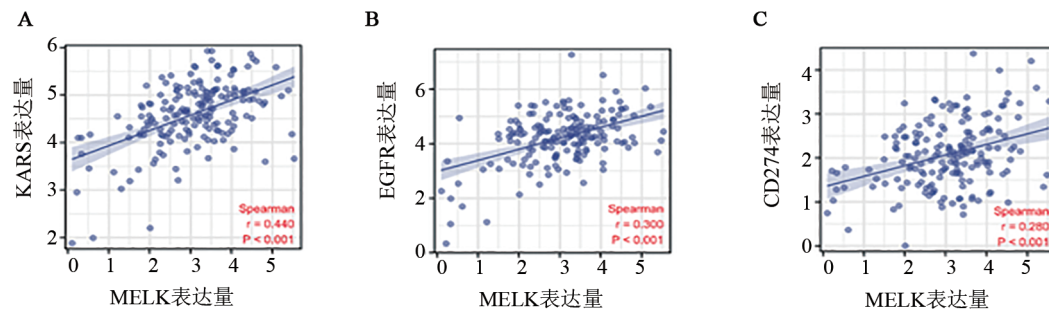


图6 MELK 与胰腺癌免疫治疗靶点的相关性

MELK 基因在癌细胞的增殖和发育中起着至关重要的作用, 已经成为癌症治疗的潜在基因靶点<sup>[14]</sup>。在乳腺癌中, MELK 是 miRNA-145-3p 的靶基因, MELK 可以通过 NF- $\kappa$ B 通路增加 lncRNA-PCDHB17P 的启动子活性和表达, 驱动乳腺癌的转移和血管生成, MELK 有望成为抑制乳腺癌新生血管形成的潜在免疫治疗靶点<sup>[15]</sup>。MELK 基因也在胶质母细胞瘤的增殖中起重要作用, MELK 靶向抑制剂显著抑制了胶质母细胞瘤的细胞增殖、集落形成、侵袭和迁移过程, 诱导肿瘤细胞周期阻滞在 G2/M 期; 体内试验中 MELK 靶向抑制剂还可以有效延长荷瘤小鼠的生存期, 抑制小鼠肿瘤细胞的生长<sup>[16]</sup>。此外, MELK 抑制剂 OTSSP 可以诱导卵巢癌细胞停滞于 G2/M 期, 抑制癌细胞增殖、集落形成和生长, 导致癌细胞凋亡; 经 OTSSP 处理的卵巢癌细胞中多聚 ADP-核糖聚合酶裂解增多, 证明其靶向 MELK 诱导了癌细胞的凋亡<sup>[5]</sup>。本研究结果表明 MELK 参与细胞周期调控、P53 信号通路和氨基酸代谢等一系列生物学功能通路, 探究了 MELK 在胰腺癌细胞和分子层面上的潜在机制, 为靶向胰腺癌患者 MELK 的免疫治疗提供了理论依据。

本研究的共表达分析结果显示, MELK 基因表达与 BUB1、CCNB2、CDC20、CDK1、DLGAP5、FOXM1、NCAPG、PBK、TOP2A 和 TPX2 显著正相关。CCNB2、CDC20 和 CDK1 都是细胞周期调控相关基因<sup>[17-19]</sup>。在胰腺癌细胞中, 过表达的 CDC20 可增强胰腺癌细胞的增殖和侵袭能力, 抑制 CDC20 可以促进胰腺癌细胞的凋亡, 诱导细胞周期阻滞, 延缓其侵袭<sup>[20]</sup>。此外, CDK1 也在胰腺癌组织中高表达, 且与胰腺癌患者的不良预后相关<sup>[21]</sup>。基于这些分析推测, MELK 与上述基因共表达, 可能参与了胰腺癌细胞周期的调控, 促进了胰腺癌细胞的增殖。

随着基因测序和多组学研究的开展, 胰腺癌的治疗模式正在逐渐向靶向治疗方向发展<sup>[22]</sup>。目前 KRAS 抑制剂(如 AMG 510)、EGFR 抑制剂(如厄洛替尼)等都在胰腺癌治疗中展现出良好的疗效<sup>[23,24]</sup>。基于生物信息学的分析可以得出 MELK 在胰腺癌中的表达与 KARS、EGFR 和 CD274 呈正相关, 提示靶向 MELK 可能提高上述靶点抑制剂在胰腺癌中的疗效。

综上所述, 在胰腺癌组织中 MELK 高表达, 参与多种生物学功能, 并且与患者的不良预后相关。精准医疗是目前胰腺癌的研究热点, 旨在针对特定的患者采用个体化的诊断方法和治疗措施; 基因检测和分子靶向治疗为实体肿瘤的研究提供了方向, 胰腺癌的治疗也从单纯化疗进展到靶向免疫治疗。未

来需要对胰腺癌中 MELK 基因进行更深入的研究, 进一步了解 MELK 基因在胰腺癌中参与的生物学行为和调控途径, 从而可以通过基因检测早期诊断胰腺癌, 发现胰腺癌治疗的新靶点。

## [参 考 文 献]

- [1] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] HEYER B S, WARSOWE J, SOLTER D, *et al.* New member of the Snf1/AMPK kinase family, Melk, is expressed in the mouse egg and preimplantation embryo[J]. *Mol Reprod Dev*, 1997, 47(2): 148-156. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2795(199706)47: 2<148: AID-MRD4>3.0.CO;2-M.
- [4] 张九国, 袁智勇. 母胚亮氨酸拉链激酶(MELK)在肺腺癌中的表达及其与预后的相关性研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2021, 44(3): 202-206. DOI:10.3760/cma.j.cn121382-20210107-00305.
- [5] 张钊红, 全昱冲, 关德凤, 等. 母体胚胎亮氨酸拉链激酶与妇科恶性肿瘤的相关研究[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(8): 112-116. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.08.023.
- [6] OSHI M, GANDHI S, HUYSER M R, *et al.* MELK expression in breast cancer is associated with infiltration of immune cell and pathological compete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9): 4421-4437.
- [7] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南(2020版)[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(2): 81-100. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794.
- [8] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, *et al.* The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612. DOI: 10.1093/nar/gkaa1074.
- [9] SUBRAMANIAN A, TAMAYO P, MOOTHA V K, *et al.* Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(43): 15545-15550. DOI:10.1073/pnas.0506580102.
- [10] 卢畅畅, 杜娟. KRAS 突变与胰腺癌个体化免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(7): 746-750.
- [11] 姜文凯, 周文策, 李昕. 外泌体 miRNA 与胰腺癌关系的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7): 1267-1270. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.036.
- [12] ENGLE D D, TIRIAC H, RIVERA K D, *et al.* The glycan CA19-9 promotes pancreatitis and pancreatic cancer in mice[J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1156-1162. DOI:10.1126/science.aaw3145.
- [13] WANG Y B, LEE Y M, BAITSCH L, *et al.* MELK is an oncogenic kinase essential for mitotic progression in basal-like breast cancer cells[J/OL]. *eLife*, 2014, 3: e01763 [2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844244/>. DOI:10.7554/eLife.01763.
- [14] GIULIANO C J, LIN A, SMITH J C, *et al.* MELK expression correlates with tumor mitotic activity but is not required for cancer growth[J/OL]. *eLife*, 2018, 7: e32838 [2022-06-11]. <https://pubmed>.

- ncbi.nlm.nih.gov/29417930/. DOI:10.7554/eLife.32838.
- [15] ZHU L, ZHANG Y J, WANG B, *et al.* PCDHB17P/miR-145-3p/MELK/NF- $\kappa$ B feedback loop promotes metastasis and angiogenesis of breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 660307 [2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350110/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.660307.
- [16] ZHANG X, WANG J, WANG Y F, *et al.* MELK inhibition effectively suppresses growth of glioblastoma and cancer stem-like cells by blocking AKT and FOXM1 pathways[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 10: 608082[2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520717/>. DOI:10.3389/fonc.2020.608082.
- [17] WANG D F, SUN H J, LI X H, *et al.* CCNB2 is a novel prognostic factor and a potential therapeutic target in low-grade glioma[J/OL]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20211939[2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34908101/>. DOI:10.1042/BSR20211939.
- [18] ZHAO S, ZHANG Y C, LU X Q, *et al.* CDC20 regulates the cell proliferation and radiosensitivity of P53 mutant HCC cells through the Bcl-2/Bax pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3608-3621. DOI:10.7150/ijbs.64003.
- [19] ENSERINK J M, CHYMKOWITZ P. Cell cycle-dependent transcription: the cyclin dependent kinase CDK1 is a direct regulator of basal transcription machineries[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1293. DOI:10.3390/ijms23031293.
- [20] GUO W, ZHONG K, WEI H, *et al.* Long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes cell proliferation and invasion by regulation of Cdc20 in pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193483. DOI: 10.1371/journal.pone.0193483.
- [21] NIE H, LUO C C, LIAO K L, *et al.* Seven glycolysis-related genes predict the prognosis of patients with pancreatic cancer[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 647106 [2022-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912561/>. DOI:10.3389/fcell.2021.647106.
- [22] 楼文晖. 胰腺癌精准治疗现状、挑战和未来[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(9): 1014-1016. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.09.05.
- [23] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, *et al.* KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1207-1217. DOI:10.1056/NEJMoa1917239.
- [24] SINN M, BAHRA M, LIERSCH T, *et al.* CONKO-005: adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3330-3337. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6463.

[收稿日期] 2022-06-11

[修回日期] 2022-10-20

[本文编辑] 黄静怡