

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0033-05

妇科肿瘤专题·综述

细胞周期蛋白E1基因在卵巢癌诊治中的作用*

董海燕, 庞晓燕, 窦磊, 田东立, 张颐

(中国医科大学附属第一医院 妇科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 肿瘤细胞中基因拷贝数变异可影响细胞稳态, 导致细胞恶变。细胞周期蛋白E1基因 (CCNE1) 编码细胞周期蛋白E1 (Cyclin E1), CCNE1扩增或过表达改变Cyclin E1的表达, 并影响其他基因的表达, 参与多种恶性肿瘤的发生、发展。CCNE1扩增或过表达与卵巢癌的发生、耐药、靶向治疗及预后密切相关。该文综述CCNE1表达在卵巢癌诊治中的作用, 以期有助于探寻新的卵巢癌治疗方法。

关键词: 卵巢肿瘤; 细胞周期蛋白E1基因; 细胞周期蛋白E1

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Application of CCNE1 in diagnosis and treatment of ovarian tumor*

Hai-yan Dong, Xiao-yan Pang, Lei Dou, Dong-li Tian, Yi Zhang

(Department of Gynecology, The First Hospital of China Medical University,
Shenyang, Liaoning 110001, China)

Abstract: Genomic instability with copy number alterations in tumor cells can affect cell homeostasis, which can lead to malignant changes in cells. CCNE1 encodes Cyclin E1 protein. CCNE1 amplification or overexpression changes the expression of Cyclin E1 and affects a large fraction of genome. It is involved in the development of various malignant tumors. CCNE1 amplification or overexpression is closely related to the occurrence, drug resistance, targeted therapy and prognosis of ovarian cancer. Therefore, this paper reviews the role of CCNE1 in the diagnosis and treatment of ovarian cancer on the purpose of exploring new therapy for ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer; CCNE1; Cyclin E1

卵巢癌是女性生殖系统最常见恶性肿瘤之一, 死亡率高, 早期诊断困难, 这与其发病隐匿、进展迅速、易复发、易产生耐药等因素有关, 给临床诊断和治疗带来极大困难。2019年美国卵巢癌新发患者高达22 530例, 死亡患者13 980例^[1]。细胞周期蛋白E1基因 (Cyclin E1 gene, CCNE1) 位于19q12, 编码细胞周期蛋白E1 (Cyclin E1), 在调节哺乳动物细胞周期G₁S期及中心体复制中发挥重要作用。

CCNE1在多种肿瘤中存在基因扩增, 在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用。已有研究^[2-5]表明, CCNE1扩增与结肠癌、胃癌、食管癌、膀胱癌等相关。基因组学分析发现^[6-7], CCNE1在卵巢癌及输卵管癌中显著扩增, 与卵巢癌的发生密切相关。本文对CCNE1扩增与卵巢癌发生、卵巢癌细胞耐药及卵巢癌预后的关系进行综述, 以期为临床诊断和治疗提供新的方向。

收稿日期: 2020-07-02

* 基金项目: 辽宁省中央引导地方科技发展专项 (基金号2019JH6/10400006); 中国医科大学2019年度临床医学培育学科支持计划 (妇产科学-机器人); 中国医科大学国际水平项目。

[通信作者] 张颐, E-mail: syzi@163.com

1 CCNE1扩增与卵巢癌发生的关系

卵巢癌具有高度异质性及不同的基因亚型，尤其是高级别浆液性卵巢癌，具有高度的基因组不稳定性，96%肿瘤中存在TP53基因突变，广泛的基因拷贝数改变，包括CCNE1扩增^[8-9]。基因表达的改变往往导致细胞稳态发生改变。有研究检测不同的上皮性卵巢癌组织CCNE1的扩增情况发现^[10]，36.6%存在19q12扩增，21.7%存在CCNE1扩增，52.2%存在Cyclin E1蛋白高表达，19q12扩增与CCNE1扩增、TP53突变和卵巢癌进展有关。KANSKA等^[11]也表示CCNE1扩增发生在大约20%的高级别浆液性卵巢癌中，并且与化疗耐药性、总体预后不良有关。Cyclin E1为细胞周期蛋白依赖性激酶（Cyclin dependent kinase, CDK）2的激动剂，与CDK2结合，促使细胞从G₁期进入S期。CCNE1扩增促使Cyclin E1合成增加，细胞分裂加快，细胞稳态遭到破坏，而敲减CCNE1可导致细胞停滞于G₁期，细胞活力降低，细胞发生凋亡^[12]。TANG等^[13]也发现敲减CCNE1极大地阻碍G₁/S期中的细胞周期。另外，细胞周期的紊乱也会导致细胞增殖增加及基因组和染色体的不稳定性^[14]。调节细胞周期的机制主要由细胞周期蛋白、CDK和CDK抑制剂组成^[15]。Cyclin E是通过p21-p27-cyclin E-CDK2途径从细胞分裂的G₁期过渡到S期的关键调控因子，该途径由基因CCNE调控^[14-15]。有研究对高级别浆液性卵巢癌及浆液性输卵管上皮内癌分析发现^[16]，浆液性输卵管上皮内癌已存在CCNE1扩增，且两者中CCNE1扩增的发生率无显著差异。提示CCNE1扩增或过表达在卵巢癌进展早期就已存在，是早期卵巢癌发生的重要分子事件，可作为早期筛查的潜在靶点。

2 CCNE1扩增与卵巢癌细胞耐药的关系

在高级别浆液性卵巢癌中，CCNE1扩增或过表达的发生率高达20%，且CCNE1扩增或过表达与原发耐药及总生存期降低有关^[17-18]。有研究报道CCNE1是唯一与卵巢癌预后不良相关的体细胞DNA拷贝数变异，并证实CCNE1可作为原发性化疗耐药的标志^[17]。CCNE1扩增的肿瘤对铂类治疗反应差，对聚ADP核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase,

PARP）抑制剂的反应性有限。因此，开发针对该特定性肿瘤的靶向治疗，是提高化疗效果、改善预后的有效途径。卵巢癌晚期和复发性卵巢癌患者常产生耐药，化疗效果明显受限。而CCNE1扩增常出现在原发性耐药和复发性卵巢癌中，与机体耐药及不良预后相关^[19]。在原发性肿瘤中，CCNE1拷贝数与一线治疗后的无铂间期相关，而复发性肿瘤中CCNE1拷贝数增加，无铂间期改变^[20]，表明CCNE1基因异常表达与肿瘤的化疗耐药相关。

CCNE1扩增的高级别浆液性卵巢癌是卵巢癌的独特子集，常用于单独研究和治疗^[11]。CCNE1扩增常导致肿瘤细胞对CDK抑制剂产生抵抗作用，CCNE1扩增的高级别浆液性卵巢癌对CDK抑制剂的敏感性显著下降^[18]。用siRNA敲低CCNE1表达后，多发性骨髓瘤细胞对CDK抑制剂的敏感性显著提高^[21-22]。而CCNE1和蛋白激酶Akt2常在原发性高级别浆液性卵巢癌中同时扩增，Cyclin E1和蛋白激酶Akt过表达共同促进输卵管上皮细胞恶性生长，是高级别浆液性卵巢发生早期的重要预示。CDK2常以CCNE1扩增依赖性方式诱导细胞凋亡，对CDK2抑制剂敏感性的降低涉及两种旁路机制，一种与CDK2上调有关，另一种与多倍体细胞有关^[23]。

3 CCNE1扩增与卵巢癌靶向治疗的关系

CCNE1是卵巢癌细胞生长的关键调控基因，采用siRNA沉默CCNE1表达后，卵巢癌细胞的生长受到抑制，提示CCNE1为靶点的治疗可能会使CCNE1扩增的卵巢癌患者受益^[24]。PARP抑制剂对有BRCA1/2缺陷肿瘤效果明显^[25]，但CCNE1扩增通常与BRCA1/2缺陷相互排斥^[26]，因此CCNE1扩增的卵巢癌患者可成为一个新的治疗亚组。基因组学分析发现CCNE1在无BRCA1/2缺陷的高级别上皮性卵巢癌中频繁扩增或过表达，这种基因表达差异在The Cancer Genome Atlas（TCGA）数据库的上皮性卵巢癌数据中也得到验证，提示CCNE1可作为该新治疗亚组的潜在治疗靶基因^[27]。特定依赖性CCNE1扩增肿瘤与Akt活性相关，有研究^[18]联合使用dinaciclib和Akt抑制剂治疗高级别浆液性卵巢癌，发现其可有效治疗CCNE1扩增的高级别浆液性卵巢癌患者。分析高级别浆液性卵巢癌患者的基因组改变，发现长生存期患者出现体细胞突变负荷增加、

杂合性缺失、频繁 BRCA1/2 等位基因失活及活化的 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞和效应记忆 CD4⁺ T 细胞富集的特征, 而短生存期患者出现局灶性 *CCNE1* 增加、BRCA 突变率低、同源重组缺陷少和 *ESR1-CCDC170* 基因融合的特征^[28]。关于其作用机制, 有研究^[29]发现 miR-424-5p 可靶向作用在 *CCNE1* 的 3'UTR 区域抑制 *CCNE1* 表达, 随后通过抑制 E2F1-pRb 途径阻止细胞周期进入 G₁/G₀ 期, 该机制表明 *CCNE1* 基因的扩增表达受 microRNA 如 miR-424-5p 的调节, 并作为治疗的靶点。SALL2 可结合到 *CCNE1* 启动子, 负调节 *CCNE1*, 降低 Cyclin E 的表达水平, 使细胞停滞在 G₁ 期, 从而抑制肿瘤细胞增殖^[30]。

4 *CCNE1* 扩增与卵巢癌预后的关系

一项 Meta 分析^[31]结果表明, *CCNE1* 扩增的肿瘤患者预后往往较差。在铂相关治疗中, *CCNE1* 扩增的卵巢癌患者存活率低于无 *CCNE1* 扩增、同源重组缺陷及肿瘤 BRCA1/2 突变的患者^[32-33]。Cyclin E1 被认为是影响卵巢癌预后的因素^[11, 34-35]。在卵巢透明细胞癌中分别检测到 23.3% 和 14.8% 的 Cyclin E1 过表达和 *CCNE1* 扩增, 所有 *CCNE1* 扩增患者均显示出强烈的 Cyclin E1 免疫反应性, Cyclin E1 的过表达与 hTERT 启动子突变呈正相关, 多变量分析显示 *CCNE1* 过表达预示总生存率低下, 并决定卵巢癌早期患者的生存率^[36]。用 LINC01127 抑制 SKOV3 和 HO8910 细胞的 Cyclin E、Cyclin D 和 CDK4 的表达水平, Akt 和 ERK 通路被抑制, 细胞的增殖能力受到抑制, 细胞周期停在 G₁/G₀ 期^[37]。用 LINC00968 siRNA 在 HEY 和 HO8910 细胞中转染减弱 G₁ 期细胞的增殖能力并使细胞周期停滞, LINC00968 的沉默显著下调 Cyclin E、Cyclin D 和 CDK4, 并抑制 Akt 和 ERK 途径^[38]。

CCNE1 扩增促使 Cyclin E1 高表达, 然而 Cyclin E1 高表达并非只由 *CCNE1* 调节。Cyclin E1 过表达和 *CCNE1* 拷贝数增加的发生率在卵巢透明细胞癌中分别为 23.3% 和 14.8%, 该分子改变在子宫内膜异位症相关的透明细胞癌中存在特异性^[39]。AZIZ 等^[6]的研究表明, Cyclin E1 高表达发生在 50% 的高级别浆液性卵巢癌中, 但只有一半与 19q12 基因扩增相关; 与无 *CCNE1* 扩增的 Cyclin E 高表达的高级别浆液性卵巢癌比较, *CCNE1* 扩增的 Cyclin E 高表达的

高级别浆液性卵巢癌预后更差; 在 82 个 Cyclin E1 相关的病例中, 43 例 (52%) 有 *CCNE1* 扩增, 39 例 (48%) 无 *CCNE1* 扩增; 与有 *CCNE1* 扩增的肿瘤不同, *CCNE1* 无扩增/Cyclin E 高表达肿瘤状态与 gBRCA1/2 突变不相互排斥; *CCNE1* 无扩增/Cyclin E 高表达泛素特异性蛋白酶 28 增加, 而 *CCNE1* 扩增/Cyclin E 高表达肿瘤 FBXW7 表达降低, 与 Cyclin E1 的作用一致。值得注意的是, 只有 *CCNE1* 扩增/Cyclin E 高表达亚群组与基因组不稳定性相关, 并且与 *CCNE1* 无扩增/Cyclin E 高表达亚群组相比预后更差^[6]。

5 总结

综上所述, 大量研究表明 *CCNE1* 扩增或过表达与肿瘤的发生及不良预后相关。该过程与细胞周期蛋白调节细胞周期相关。细胞周期蛋白家族高度保守, 其成员特征在于通过细胞周期的蛋白质丰度调节细胞周期, 主要表现为调节 CDK 激酶活性。Cyclin E1 与 CDK 的调节亚基形成复合物, 促使细胞从 G₁ 期进入 S 期, 并在 S 期降解。不同的细胞周期蛋白表现出不同的表达和降解模式, 调控细胞有丝分裂事件过程。*CCNE1* 编码 Cyclin E1, 在包括卵巢癌在内的许多肿瘤细胞中存在扩增或过表达, 并导致染色体不稳定。然而 *CCNE1* 非扩增肿瘤细胞仍然有大量 Cyclin E1 蛋白聚集, 但与 *CCNE1* 扩增、Cyclin E1 高表达肿瘤细胞比较, 其预后相对较好。*CCNE1* 并非只是简单的通过 Cyclin E1 起作用, 其作用途径及机制目前尚不明确。*CCNE1* 参与肿瘤的发生、发展, 与肿瘤细胞耐药及不良预后相关, 是肿瘤靶向治疗及免疫治疗的潜在靶点^[40-41]。*CCNE1* 参与多胺代谢, 与 SMS、SRM、ODC1 的表达呈正相关, 多胺介导肿瘤微环境和肿瘤免疫, *CCNE1* 扩增与免疫细胞浸润相关^[42]。在 *CCNE1* 扩增模型中, 将抗 PD-1 抗体添加到肿瘤浸润淋巴细胞与卵巢肿瘤共培养物中可增加自体肿瘤溶解^[43]。尽管多项研究表明, *CCNE1* 扩增或过表达是乳腺癌^[44]、胃癌^[45]、肝癌^[44]等多种肿瘤的不良预后因素, 但也有研究表示 *CCNE1* 扩增或过表达是 FIGO III/IV 期上皮性卵巢癌患者总生存期延长的重要独立指标^[14]。*CCNE1* 多途径介导肿瘤的发生、发展, 但 *CCNE1* 扩增或过表达对卵巢癌的影响, 及其作用机制和原理尚需进一步研究。

参 考 文 献 :

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] AKAMA Y, YASUI W, YOKOZAKI H, et al. Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86(7): 617-621.
- [3] KITAHARA K, YASUI W, KUNIYASU H, et al. Concurrent amplification of cyclin E and CDK2 genes in colorectal carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1995, 62(1): 25-28.
- [4] LIN L, PRESCOTT M S, ZHU Z Q, et al. Identification and characterization of a 19q12 amplicon in esophageal adenocarcinomas reveals cyclin E as the best candidate gene for this amplicon[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(24): 7021-7027.
- [5] RICHTER J, WAGNER U, KONONEN J, et al. High-throughput tissue microarray analysis of cyclin E gene amplification and overexpression in urinary bladder cancer[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 787-794.
- [6] AZIZ D, ETEMADMOGHADAM D, CALDON C E, et al. 19q12 amplified and non-amplified subsets of high grade serous ovarian cancer with overexpression of cyclin E1 differ in their molecular drivers and clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 327-336.
- [7] SNIJDERS A M, NOWEE M E, FRIDLAND J, et al. Genome-wide-array-based comparative genomic hybridization reveals genetic homogeneity and frequent copy number increases encompassing CCNE1 in fallopian tube carcinoma[J]. *Oncogene*, 2003, 22(27): 4281-4286.
- [8] JAYSON G C, KOHN E C, KITCHENER H C, et al. Ovarian cancer[J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1376-1388.
- [9] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 609-615.
- [10] NOSKE A, HENRICKSEN L A, LAFLEUR B, et al. Characterization of the 19q12 amplification including CCNE1 and URI in different epithelial ovarian cancer subtypes[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(1): 47-54.
- [11] KANSKA J, ZAKHOUR M, TAYLOR-HARDING B, et al. Cyclin E as a potential therapeutic target in high grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1): 152-158.
- [12] ETEMADMOGHADAM D, GEORGE J, COWIN P A, et al. Amplicon-dependent CCNE1 expression is critical for clonogenic survival after cisplatin treatment and is correlated with 20q11 gain in ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15498.
- [13] TANG Z H, FANG Y X, DU R. MicroRNA-107 induces cell cycle arrests by directly targeting cyclin E1 in ovarian cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 331-337.
- [14] PILS D, BACHMAYR-HEYDA A, AUER K, et al. Cyclin E1 (CCNE1) as independent positive prognostic factor in advanced stage serous ovarian cancer patients - a study of the OVCAD consortium[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(1): 99-110.
- [15] NAM E J, KIM Y T. Alteration of cell-cycle regulation in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6): 1169-1182.
- [16] KUHN E, WANG T L, DOBERSTEIN K, et al. CCNE1 amplification and centrosome number abnormality in serous tubal intraepithelial carcinoma: further evidence supporting its role as a precursor of ovarian high-grade serous carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(10): 1254-1261.
- [17] ETEMADMOGHADAM D, DEFAZIO A, BEROUKHIM R, et al. Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1417-1427.
- [18] AU-YEUNG G, LANG F, AZAR W J, et al. Selective targeting of Cyclin E1-amplified high-grade serous ovarian cancer by Cyclin-dependent kinase 2 and AKT inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7): 1862-1874.
- [19] PATCH A M, CHRISTIE E L, ETEMADMOGHADAM D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 489-494.
- [20] LAMBRECHTS S, SMEETS D, MOISSE M, et al. Genetic heterogeneity after first-line chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 53: 51-64.
- [21] WANG H Q, REN S X, XU Y M, et al. MicroRNA-195 reverses the resistance to temozolomide through targeting cyclin E1 in glioma cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(1): 81-88.
- [22] JOSEFSBERG BEN-YEHOSHUA L, BEIDER K, SHIMONI A, et al. Characterization of cyclin E expression in multiple myeloma and its functional role in seliciclib-induced apoptotic cell death[J]. *PloS One*, 2012, 7(4): e33856.
- [23] ETEMADMOGHADAM D, AU-YEUNG G, WALL M, et al. Resistance to CDK2 inhibitors is associated with selection of polyploid cells in CCNE1-amplified ovarian cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(21): 5960.
- [24] NAKAYAMA N, NAKAYAMA K, SHAMIMA Y, et al. Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(11): 2621-2634.
- [25] KAWAHARA N, OGAWA K, NAGAYASU M, et al. Candidate synthetic lethality partners to PARP inhibitors in the treatment of ovarian clear cell cancer[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(5): 391-399.
- [26] GEORGE J, ALSOP K, ETEMADMOGHADAM D, et al. Non-equivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3474-3484.
- [27] GOUNDIAM O, GESTRAUD P, POPOVA T, et al. Histogenomic stratification reveals the frequent amplification/ overexpression of CCNE1 and BRD4 genes in non-BRCAness high grade ovarian carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(8): 1890-

- 1900.
- [28] YANG S, LHEUREUX S, KARAKASIS K, et al. Landscape of genomic alterations in high-grade serous ovarian cancer from exceptional long- and short-term survivors[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 81.
- [29] LIU J J, GU Z P, TANG Y J, et al. Tumour-suppressive microRNA-424-5p directly targets CCNE1 as potential prognostic markers in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(3): 309-318.
- [30] HERMOSILLA V E, SALGADO G, RIFFO E, et al. SALL2 represses cyclins D1 and E1 expression and restrains G₁/S cell cycle transition and cancer-related phenotypes[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(7): 1026-1046.
- [31] ZHAO H Y, WANG J L, ZHANG Y, et al. Prognostic values of CCNE1 amplification and overexpression in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2018, 9(13): 2397-2407.
- [32] STRONACH E A, PAUL J, TIMMS K M, et al. Biomarker assessment of HR deficiency, tumor BRCA1/2 mutations, and CCNE1 copy number in ovarian cancer: associations with clinical outcome following platinum monotherapy[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1103-1111.
- [33] DA C A, DO C L, LARSEN S J, et al. Genomic profiling in ovarian cancer retreated with platinum based chemotherapy presented homologous recombination deficiency and copy number imbalances of CCNE1 and RB1 genes[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 422.
- [34] WANG X, QI X R, MING X, et al. Prognostic value of cyclin E expression in patients with ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *J BUON*, 2017, 22(1): 64-71.
- [35] ROSEN D G, YANG G, DEEVERS M T, et al. Cyclin E expression is correlated with tumor progression and predicts a poor prognosis in patients with ovarian carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 1925-1932.
- [36] AYHAN A, KUHN E, WU R C, et al. CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2): 297-303.
- [37] JING L, GONG M, LU X Y, et al. LINC01127 promotes the development of ovarian tumors by regulating the cell cycle[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 406-417.
- [38] YAO N, SUN J Q, YU L, et al. LINC00968 accelerates the progression of epithelial ovarian cancer via mediating the cell cycle progression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4642-4649.
- [39] AYHAN A, KUHN E, WU R C, et al. CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2): 297-303.
- [40] KIM B, SHIN H C, HEO Y J, et al. CCNE1 amplification is associated with liver metastasis in gastric carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8): 152434.
- [41] AZIZ K, LIMZERWALA J F, STURMLECHNER I, et al. CCNE1 overexpression causes chromosome instability in liver cells and liver tumor development in mice[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 210-226.
- [42] GUO T, LI B, GU C, et al. PGC-1 α inhibits polyamine metabolism in Cyclin E1-driven ovarian cancer[J]. *Cancer Medicine*, 2019, 8(18): 7754-7761.
- [43] GITTO S B, KIM H, RAFAIL S, et al. An autologous humanized patient-derived-xenograft platform to evaluate immunotherapy in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 222-232.
- [44] ZHAO Z M, YOST S E, HUTCHINSON K E, et al. CCNE1 amplification is associated with poor prognosis in patients with triple negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 96.
- [45] ZHANG C, ZHU Q, GU J Z, et al. Down-regulation of CCNE1 expression suppresses cell proliferation and sensitizes gastric carcinoma cells to Cisplatin[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): R20190381.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 董海燕, 庞晓燕, 窦磊, 等. 细胞周期蛋白 E1 基因在卵巢癌诊治中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 33-37.

Cite this article as: DONG H Y, PANG X Y, DOU L, et al. Application of CCNE1 in diagnosis and treatment of ovarian tumor[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(1): 33-37.