

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.003
文章编号: 1005-8982 (2022) 21-0013-05

子宫和子宫颈肿瘤专题·论著

富含半胱氨酸蛋白61对子宫内膜癌细胞增殖及细胞周期的影响及其机制研究*

李大众, 黄敏敏, 刘慧玲

(连云港市第二人民医院 妇科, 江苏 连云港 222006)

摘要: **目的** 研究富含半胱氨酸蛋白61(CYR61)对子宫内膜癌(EC)细胞株HEC-1B增殖及细胞周期的影响,并探讨其机制。**方法** 取对数生长期HEC-1B细胞,随机分为Control组(不处理)、pcDNA3.1-NC组(转染pcDNA3.1-NC)、pcDNA3.1 CYR61组(转染pcDNA3.1 CYR61)、pcDNA3.1 CYR61+LiCl(Wnt/ β -catenin通路激活剂)组(转染pcDNA3.1 CYR61,并加入LiCl使其终浓度为60 mmol/L)。转染48 h后采用MTT法检测增殖抑制率,PI染色法检测细胞周期占比,Western blotting检测细胞 β -catenin、Caspase-3、Cyclin D1蛋白的表达。**结果** 与Control组、pcDNA3.1-NC组比较,pcDNA3.1 CYR61组CYR61、 β -catenin、Caspase-3、Cyclin D1蛋白相对表达量、 G_0/G_1 期占比升高($P < 0.05$),S、 G_2/M 期占比降低($P < 0.05$);与pcDNA3.1 CYR61组比较,pcDNA3.1 CYR61+LiCl组CYR61、 β -catenin、Caspase-3、Cyclin D1蛋白相对表达量、 G_0/G_1 期占比降低($P < 0.05$),S、 G_2/M 期占比升高($P < 0.05$)。4组24 h、48 h、72 h增殖抑制率比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点增殖抑制率有差异($F=25.416, P=0.000$);②3组增殖抑制率有差异($F=46.962, P=0.000$),pcDNA3.1 CYR61组增殖抑制率较高,增殖抑制效果好;③3组增殖抑制率变化趋势有差异($F=37.541, P=0.000$)。**结论** 上调CYR61可抑制EC细胞株HEC-1B增殖,阻滞其细胞周期,其作用机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路有关。

关键词: 子宫内膜癌;富含半胱氨酸蛋白61;增殖;细胞周期

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Effect of cysteine-rich protein 61 on proliferation and cell cycle of endometrial cancer cells and its mechanism*

Da-zhong Li, Min-min Huang, Hui-ling Liu

(Department of Gynecology, Second People's Hospital of Lianyungang City,
Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

Abstract: Objective To study the effect of cysteine-rich protein 61 (CYR61) on the proliferation and cell cycle of endometrial cancer (EC) cell line HEC-1B, and to explore the possible mechanism. **Methods** Log phase HEC-1B cells were taken and randomly divided into control group (no treatment), pcDNA3.1-NC group (transfected with pcDNA3.1-NC), pcDNA3.1 CYR61 group (transfected with pcDNA3.1 CYR61), pcDNA3.1 CYR61 + LiCl [Wnt/ β -catenin (β -catenin) pathway activator] group (pcDNA3.1 CYR61 was transfected, and LiCl was added to make the final concentration 60 mmol/L). At 48h after transfection, the proliferation inhibition rate was detected by MTT experiment. The cycle proportion was detected by PI staining method. The protein expression level of β -catenin, aspartate-specific caspase-3 (Caspase-3), and Cyclin D1 (Cyclin D1) in different groups were detected by

收稿日期: 2022-01-25

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20190243)

[通信作者] 刘慧玲, E-mail: lhleylyg@163.com

Western blotting method. **Results** Compared with control group and pcDNA3.1-NC group, the proportion of S, G₂/M phase, and the protein expression of β -catenin, Caspase-3, Cyclin D1 in the pcDNA3.1 CYR61 group were decreased, and the CYR61 protein expression and the proportion of G₀/G₁ phase was increased ($P < 0.05$). Compared with pcDNA3.1 CYR61 group, the proportion of S, G₂/M phase, and the protein expression of β -catenin, Caspase-3, Cyclin D1 in the pcDNA3.1 CYR61 + LiCl group were increased, and the CYR61 protein expression, the proportion of G₀/G₁ phase was decreased ($P < 0.05$). The proliferation inhibition rates of pcDNA3.1-NC group, pcDNA3.1 CYR61 group, and pcDNA3.1 CYR61 + LiCl group were different ($F = 46.962, P = 0.000$). The pcDNA3.1 CYR61 group had higher proliferation inhibition rate and better proliferation inhibition effect. There were differences in the change trend of proliferation inhibition rate among pcDNA3.1-NC group, pcDNA3.1 CYR61 group, and pcDNA3.1 CYR61 + LiCl group ($F = 37.541, P = 0.000$). **Conclusion** Up-regulation of CYR61 can inhibit the proliferation of EC cell line HEC-1B and block its cell cycle, which may be achieved by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Keywords: endometrial neoplasms; cysteine-rich protein 61; proliferation; cell cycle

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖道高发恶性肿瘤之一,占全部恶性肿瘤的7%左右,且发病率呈上升趋势^[1]。目前EC以手术治疗为主,辅助内分泌治疗、放化疗,远期预后较好,但仍是导致女性死亡的主要疾病之一,亟待更为有效的干预方式。近年来,国内外学者对EC发病机制进行了深入研究,旨在寻找其特异基因,为EC的基因治疗提供靶点^[2-3]。富含半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich 61, CYR61)是CNN家族重要成员,促有丝分裂活性、趋化性作用显著,在肿瘤中表现为多样化的生物学功能。CHEN等^[4]研究发现,CYR61在黑色素瘤中异常高表达,且上调CYR61将进一步促进肿瘤转移。然而,目前关于CYR61在EC中的表达水平及作用尚不明确。本研究通过体外实验,观察CYR61对EC细胞株HEC-1B增殖及细胞周期的影响,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 人正常子宫内膜腺上皮细胞由上海博湖生物科技有限公司提供并进行质量控制,EC细胞株HEC-1B购自上海酶研生物科技有限公司。

1.1.2 主要试剂 CYR61过表达质粒pcDNA3.1 CYR61及阴性对照质粒pcDNA3.1-NC(上海海吉浩格生物科技有限公司), β -catenin通路激活剂LiCl(上海莼试生物技术有限公司),MTT Assay试剂盒(美国Abcam公司),兔抗人CYR61、 β -catenin、Caspase-3、Cyclin D1一抗(美国R&D公司)。

1.1.3 主要仪器 DYCZ-24电泳仪(北京六一生物科技有限公司),GelDoc XR+全自动凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司),Stat Fax-4200酶标仪(美国Awareness公司),EPICS XL流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将人正常子宫内膜腺上皮细胞、HEC-1B细胞株培养于F12/DMEM培养基中,含10%胎牛血清,链霉素0.1 g/L,青霉素10⁵ IU/L,置于标准环境(5% CO₂、37℃、饱和湿度)中培养^[5]。细胞贴壁约80%时,经0.25%胰蛋白酶(含0.01% EDTA)消化、传代,取对数生长期细胞用于后续实验。

1.2.2 细胞分组及干预 取对数生长期HEC-1B细胞,按1×10⁵个/mL的密度接种至6孔板,每孔2 mL,培养过夜。将细胞随机分为Control组、pcDNA3.1-NC组、pcDNA3.1 CYR61组、pcDNA3.1 CYR61+LiCl组。Control组不处理,pcDNA3.1-NC组依据Lipofectamine™ 3000脂质体转染说明书转染阴性对照质粒pcDNA3.1-NC,pcDNA3.1 CYR61组转染CYR61过表达质粒pcDNA3.1 CYR61,pcDNA3.1 CYR61+LiCl组转染pcDNA3.1 CYR61,并加入LiCl使其终浓度为60 mmol/L^[7-8]。每组设置5个复孔。培养48 h用于后续实验。

1.2.3 Western blotting 检测 CYR61、 β -catenin、Caspase-3、Cyclin D1蛋白的表达 取对数生长期人正常子宫内膜腺上皮细胞、HEC-1B细胞株,加入预冷RIPA细胞裂解液,转移至离心管,10 000 r/min离心15 min,BCA法测定蛋白含量。取50 μ g待测蛋白,与上样缓冲液充分混合,金属浴煮沸5 min,

离心取上清液, 上样电泳后湿转至膜, 封闭液室温摇床封闭 2 h, TBST 清洗, 加入兔抗人 CYR61 一抗 (1:800), 4℃ 摇床孵育过夜, TBST 清洗, 加入山羊抗兔 IgG 二抗 (1:2 000), 室温孵育 2 h, TBST 清洗^[6]。加入 ECL 发光液显色, 暗室曝光, 经全自动凝胶成像系统分析, 以目的蛋白/内参 GAPDH 灰度值表示蛋白相对表达量。

1.2.4 MTT 法检测细胞增殖抑制率 取各组细胞, PBS 充分洗涤后用 0.25% 胰蛋白酶消化, 重悬后调整密度至 $1 \times 10^5/\text{mL}$, 接种至 96 孔板, 24 h、48 h、72 h 后每孔加入 20 μL MTT 溶液 (5 mg/mL), 2 h 后弃上清液, 每孔加入 150 μL DMSO 溶液, 振荡 10 min 至甲瓚结晶完全溶解, 采用酶标仪检测各组 490 nm 波长处吸光度 (Absorbance, A) 值, 计算细胞增殖抑制率。细胞增殖抑制率 (%) = $(1 - \text{干预组 A 值} / \text{Control 组 A 值}) \times 100\%$ ^[9]。

1.2.5 PI 染色法检测细胞周期占比 取各组细胞, 细胞生长至铺满底部 > 80% 时用 0.25% 胰蛋白酶消化, 轻吹细胞, 移至 15 mL 离心管, 4℃、3 500 r/min 离心 5 min; PBS 冲洗, 继续离心 5 min; PBS 100 μL 重悬, 加入 70% 预冷乙醇 1 mL, 混合均匀; 4℃ 固定 12 h, 离心后 PBS 冲洗; 加入染液 (PI 染液 25 μL , RNaseA 10 μL , 染色缓冲液 0.5 mL), 避光冰浴 30 min; 采用 300 目细胞滤网过滤, 在 60 min 之内采用流式细胞仪检测细胞周期。所有操作重复 3 次, 取平均值^[10]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人正常子宫内膜腺上皮细胞、HEC-1B 细胞 CYR61 蛋白相对表达量比较

人正常子宫内膜腺上皮细胞、HEC-1B 细胞 CYR61 蛋白相对表达量分别为 (1.25 ± 0.27) 和 (0.41 ± 0.06) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 6.971$, $P = 0.000$), 与人正常子宫内膜腺上皮细胞比较, HEC-1B 细胞 CYR61 蛋白相对表达量降低。见图 1。

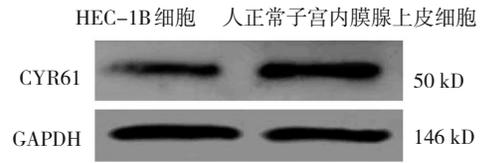
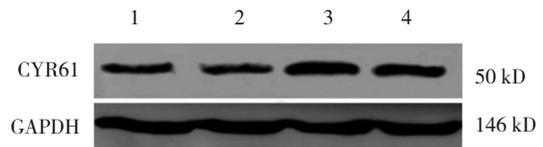


图 1 两种细胞 CYR61 蛋白的表达

2.2 各组细胞 CYR61 蛋白相对表达量比较

转染 48 h 后, Control 组、pcDNA3.1-NC 组、pcDNA3.1 CYR61 组、pcDNA3.1 CYR61+ LiCl 组 CYR61 蛋白相对表达量分别为 (0.40 ± 0.06) 、 (0.39 ± 0.05) 、 (1.01 ± 0.14) 、 (0.57 ± 0.07) , 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 55.093$, $P = 0.000$)。进一步两两比较结果: 与 Control 组、pcDNA3.1-NC 组比较, pcDNA3.1 CYR61 组 CYR61 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$); 与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, pcDNA3.1 CYR61+ LiCl 组 CYR61 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$); Control 组与 pcDNA3.1-NC 组 CYR61 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。



1: Control 组; 2: pcDNA3.1-NC 组; 3: pcDNA3.1 CYR61 组; 4: pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组。

图 2 各组细胞 CYR61 蛋白的表达

2.3 各组细胞增殖抑制率比较

pcDNA3.1-NC 组、pcDNA3.1 CYR61 组、pcDNA3.1 CYR61+ LiCl 组 24 h、48 h、72 h 增殖抑制率比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点增殖抑制率有差异 ($F = 25.416$, $P = 0.000$); ②3 组增殖抑制率有差异 ($F = 46.962$, $P = 0.000$), pcDNA3.1 CYR61 组增殖抑制率较高, 增殖抑制效果好; ③3 组增殖抑制率变化趋势有差异 ($F = 37.541$, $P = 0.000$)。见表 1。

表 1 各组增殖抑制率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
pcDNA3.1-NC 组	$0.47 \pm 0.05^\dagger$	$0.45 \pm 0.07^\dagger$	$0.49 \pm 0.08^\dagger$
pcDNA3.1 CYR61 组	25.98 ± 4.37	37.49 ± 6.92	51.57 ± 6.92
pcDNA3.1 CYR61+ LiCl 组	$12.36 \pm 3.91^\dagger$	$24.47 \pm 4.29^\dagger$	$36.69 \pm 7.30^\dagger$

注: \dagger 与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 各组细胞周期占比比较

Control 组、pcDNA3.1-NC 组、pcDNA3.1 CYR61 组、pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组 G₀/G₁、S、G₂/M 期占比比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 与 Control 组、pcDNA3.1-NC 组比较, pcDNA3.1 CYR61 组 G₀/G₁ 期

占比升高 ($P < 0.05$), S、G₂/M 期占比降低 ($P < 0.05$); 与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组 G₀/G₁ 期占比降低 ($P < 0.05$), S、G₂/M 期占比升高 ($P < 0.05$); Control 组与 pcDNA3.1-NC 组 G₀/G₁、S、G₂/M 期占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组细胞周期占比比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M
Control 组	23.12 ± 5.23	25.14 ± 3.74	51.74 ± 4.71
pcDNA3.1-NC 组	23.29 ± 6.01	25.53 ± 3.65	51.18 ± 4.62
pcDNA3.1 CYR61 组	56.26 ± 7.24 ^①	10.11 ± 2.03 ^①	33.63 ± 2.74 ^①
pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组	39.87 ± 5.71 ^{①②}	17.75 ± 3.14 ^{①②}	42.38 ± 3.02 ^{①②}
F 值	33.777	274.651	911.341
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与 Control 组、pcDNA3.1-NC 组比较, $P < 0.05$; ②与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 各组细胞 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量比较

Control 组、pcDNA3.1-NC 组、pcDNA3.1 CYR61 组、pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 与 Control 组、pcDNA3.1-NC 组比较, pcDNA3.1 CYR61 组 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量降低 ($P < 0.05$); 与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量升高 ($P < 0.05$); Control 组与 pcDNA3.1-NC 组 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3 和表 3。

表 3 各组细胞 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

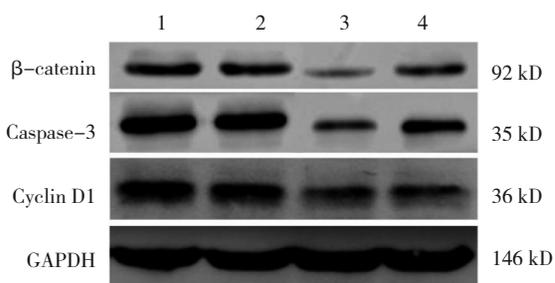
组别	β-catenin	Caspase-3	Cyclin D1
Control 组	0.27 ± 0.03	0.98 ± 0.07	0.96 ± 0.08
pcDNA3.1-NC 组	0.26 ± 0.04	0.99 ± 0.08	0.97 ± 0.09
pcDNA3.1 CYR61 组	0.08 ± 0.01 ^①	0.12 ± 0.02 ^①	0.21 ± 0.03 ^①
pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组	0.15 ± 0.03 ^{①②}	0.51 ± 0.06 ^{①②}	0.32 ± 0.04 ^{①②}
F 值	322.667	965.142	790.105
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与 Control 组、pcDNA3.1-NC 组比较, $P < 0.05$; ②与 pcDNA3.1 CYR61 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

EC 是一组起源于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤, 有研究认为内源性或外源性雌激素异常、糖尿病、肥胖及不良生活习惯均是其发生的危险因素^[11]。目前关于 EC 发病机制的观点较多, 大多认为与基因、信号通路活性异常引发细胞失控性增殖、微卫星多态性增加、p53 突变等有关^[12]。因 EC 早期症状较为明显, 确诊较早, 多数患者可采用手术切除治疗, 但其创伤较大, 且术后面临着较高复发、转移风险。随着基因治疗技术的不断进步, 寻找有效的肿瘤标志物并针对性干预为进一步改善 EC 预后提供了新的希望^[13]。

CYR61 是由生长因子诱导的立早基因, 同时是关键的细胞基质调控因子, 参与组织重塑、切



1: Control 组; 2: pcDNA3.1-NC 组; 3: pcDNA3.1 CYR61 组; 4: pcDNA3.1 CYR61 + LiCl 组。

图 3 各组细胞 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白的表达

口愈合及炎症反应的发生、发展^[4]。此外, *CYR61* 也是肿瘤调控基因, 与细胞增殖、侵袭、黏附, 以及血管形成密切相关, 但在不同肿瘤中的作用存在较大差异, 例如在神经胶质瘤、乳腺癌等中发挥促癌作用, 但在 EC 中起到抑癌作用。有学者在研究 *CYR61* 对 EC 的诊断价值时发现^[15], 其在子宫内膜组织中的表达明显偏低, 且在 EC 细胞增殖中发挥负调控作用。本研究结果显示, 与 pcDNA3.1-NC 组比较, pcDNA3.1 *CYR61* 组增殖抑制率升高, G₀/G₁ 期占比升高, S、G₂/M 期占比降低, 提示上调 *CYR61* 可抑制细胞增殖, 并将其阻滞在 G₀/G₁ 期。

Wnt/β-catenin 信号通路是引发肿瘤的重要通路之一, 包含 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 等多个部分, 其中 β-catenin 是该通路的关键因子, 在生物信号自细胞膜转移至胞浆、细胞核的过程中发挥重要作用。当该通路被激活时, 酪蛋白酶与糖原合成激酶失活, 无法降解 β-catenin, 使其活化并大量积累于细胞质中, 从而激活下游靶基因 Caspase-3、Cyclin D1, 促进细胞增殖并抑制其凋亡。KASOHA 等^[16]研究发现, 在 EC 中存在雌激素信号传导系统与 Wnt/β-catenin 信号通路失调, 且两种途径中某些成分之间相互作用, 从而表现出疾病特征, 提示该通路参与 EC 进程。本研究结果中, pcDNA3.1 *CYR61* 组 β-catenin、Caspase-3、Cyclin D1 蛋白相对表达量低于 Control 组、pcDNA3.1-NC 组, pcDNA3.1 *CYR61*+LiCl 组上述指标高于 pcDNA3.1 *CYR61* 组, 且在转染 pcDNA3.1 *CYR61* 的基础上联用 Wnt/β-catenin 信号通路的激活剂 LiCl 可以减弱细胞增殖的抑制作用、细胞周期的阻滞作用, 提示 Wnt/β-catenin 信号通路在 EC 中被激活, 上调 *CYR61* 可能通过抑制该通路, 抑制 EC 细胞增殖, 并阻滞其细胞周期, 从而发挥抗癌作用。*CYR61* 基因及 Wnt/β-catenin 信号通路可能成为治疗 EC 的新靶点。

参 考 文 献 :

- [1] LU K H, BROADDUS R R. Endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21):2053-2064.
- [2] YEN T T, WANG T L, FADER A N, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer[J]. Int J

Gynecol Pathol, 2020, 39(1): 26-35.

- [3] MITAMURA T, DONG P X, IHIRA K, et al. Molecular-targeted therapies and precision medicine for endometrial cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(2): 108-120.
- [4] CHEN J, ZHOU X B, YANG J, et al. Circ-GLI1 promotes metastasis in melanoma through interacting with p70S6K2 to activate Hedgehog/GLI1 and Wnt/β-catenin pathways and upregulate Cyr61[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 596.
- [5] 王宏利, 杜巍, 邵淑娟, 等. 沉默 PTX3 表达对子宫内膜癌细胞生物学行为的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 42-46.
- [6] 易婷婷, 栗萍, 张明慧, 等. 黄芪对糖尿病肾病小鼠内质网应激中蛋白激酶 R 样内质网激酶通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(8): 785-787.
- [7] YANG Y T, NIE L M, WEI Q F, et al. LASP2 functions as a potential prognostic factor and therapeutic target in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18): 9416-9422.
- [8] 蔡蕤. 灵芝三萜通过 Wnt/β-catenin 信号通路对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1320-1324.
- [9] SONG Z W, XIANG X J, LI J H, et al. Ruscogenin induces ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. Oncol Rep, 2020, 43(2): 516-524.
- [10] 吕应年, 梁言, 叶华, 等. 5F 诱导肺癌 A549 细胞 G2 期阻滞及细胞凋亡并伴随 p53 上调及 Survivin 下调[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2238-2241.
- [11] DÖRK T, HILLEMANN S P, TEMPFER C, et al. Genetic susceptibility to endometrial cancer: risk factors and clinical management[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2407.
- [12] MCDONALD M E, BENDER D P. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46(1): 89-105.
- [13] 接智慧, 周岩, 高翔, 等. 子宫内膜癌中线粒体融合蛋白 2 的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 12-16.
- [14] 虞虎, 唐其柱, 余诗倩, 等. *Cyr61* 的生物学作用及其调控机制[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(5): 846-850.
- [15] 雷蕾, 刘红梅. 宫腔镜联合 Ki-67、*Cyr61* 检测在子宫内膜癌诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(16): 3650-3653.
- [16] KASOHA M, DERNEKTSI C, SEIBOLD A, et al. Crosstalk of estrogen receptors and Wnt/β-catenin signaling in endometrial cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(2): 315-327.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李大众, 黄敏敏, 刘慧玲. 富含半胱氨酸蛋白 61 对子宫内膜癌细胞增殖及细胞周期的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 13-17.

Cite this article as: LI D Z, HUANG M M, LIU H L. Effect of cysteine-rich protein 61 on proliferation and cell cycle of endometrial cancer cells and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(21): 13-17.