

# 胰腺癌中 *CDK1* 的表达与预后的生物信息学分析

杨万霞, 潘云燕, 李 雪, 管沛文, 尤崇革\*

(兰州大学第二医院 检验医学中心, 中国甘肃 兰州 730030)

**摘 要:** 为探讨胰腺癌的发病机制并为胰腺癌的防治提供生物信息学依据, 用 GEO2R 在线工具分析 GSE16515 中胰腺癌患者肿瘤组织和相应正常组织的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 通过 DAVID 数据库对 DEGs 进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析, 然后通过 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络, 用 Cytoscape 软件进行关键基因(hub 基因)筛选和功能模块分析, 并在 GEPIA 数据库对 hub 基因进行验证, 用 CCLE 数据库检测靶基因在胰腺癌组织及细胞系中的表达水平。分析结果显示胰腺癌中筛选出的 376 个 DEGs 主要涉及细胞周期、p53 信号通路、蛋白质消化吸收、ECM-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路、血小板激活信号通路。GEPIA 数据库验证结果显示 10 个 hub 基因均在胰腺癌组织中高表达, 其中 8 个 hub 基因与胰腺癌患者的不良预后有关。CCLE 数据库检测结果显示周期蛋白依赖性激酶 1 (*cyclin-dependent kinase 1*, *CDK1*) 在胰腺癌组织和细胞中均有较高的表达水平。本研究结果表明 *CDK1* 可能与胰腺癌的发生发展最为相关, 为进一步探究胰腺癌的发病机制提供了生物信息学依据。

**关键词:** 胰腺癌; 差异表达基因(DEGs); 周期蛋白依赖性激酶 1 (*CDK1*); 生物信息学分析

中图分类号: Q811.4, R735.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)01-0030-09

## Bioinformatics Analysis of *CDK1* Expression and Pancreatic Cancer Prognosis

YANG Wan-xia, PAN Yun-yan, LI Xue, GUAN Pei-wen, YOU Chong-ge\*

(Laboratory Medicine Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

**Abstract:** To explore the pathogenesis of pancreatic cancer and provide bioinformatics basis for the prevention and treatment of pancreatic cancer, the GEO2R online tool was used to analyze the differentially expressed genes (DEGs) between the tumor and normal tissues of pancreatic cancer patients in GSE16515. GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis of DEGs were performed using DAVID database. The STRING database was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network. The key genes (hub genes) were screened and function modules were analyzed using Cytoscape software. The hub genes were verified in the GEPIA database, and the expression levels of the target genes in pancreatic cancer tissues and cell lines were detected using CCLE database. The results showed that 376 DEGs screened from pancreatic cancer were mainly involved in cell cycle, p53 signaling pathway, protein digestion and absorption, ECM-receptor interaction, PI3K-Akt signaling pathway, and platelet activation signaling pathway. GEPIA database verification showed that 10 hub genes were highly expressed in pancreatic cancer tissues, and 8 hub genes were associated with poor prognosis of pancreatic cancer patients. The CCLE database showed that *cyclin-dependent kinase 1* (*CDK1*) had a high expression level in pancreatic cancer tissues and cells. The above results in-

收稿日期: 2019-06-17; 修回日期: 2019-09-04

基金项目: 甘肃省重点研发计划项目(18YF1FA108); 兰大二院萃英计划面上项目(CY2018-MS10); 兰大二院萃英计划临床拔尖技术项目(CY2018-BJ04)

作者简介: 杨万霞(1992—), 女, 甘肃陇南人, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学方面的研究, E-mail: lnyangwx@163.com; \* 通信作者: 尤崇革(1968—), 男, 甘肃正宁人, 主任技师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事临床分子生物学诊断方面的研究, E-mail: youchg@tzu.edu.cn.

indicated that CDK1 may be the most relevant to the occurrence and development of pancreatic cancer, providing a bioinformatics basis for further exploration of the pathogenesis of pancreatic cancer.

**Key words:** pancreatic cancer; differentially expressed genes (DEGs); *cyclin-dependent kinase 1* (CDK1); bioinformatics analysis

(*Life Science Research*, 2020, 24(1): 030~038)

近年来,全世界胰腺癌发病率明显上升<sup>[1]</sup>,其预后极差,死亡率极高,症状出现后平均寿命仅为 1 年左右。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的最新数据显示:胰腺癌的 5 年生存率仅为 8%,在美国已跃居所有肿瘤致死率第 4 位<sup>[2]</sup>,在我国也已高居第 6 位<sup>[3]</sup>。胰腺癌起病隐匿,80%的胰腺癌患者在确诊时已经发现有转移<sup>[4]</sup>,这严重威胁着人们的身心健康。因此,从分子水平探究胰腺癌的早期标志物,做到早期诊断就显得尤为重要。相关研究表明,DNA 修复基因异常在胰腺癌中起着重要作用,90%的胰腺癌可能存在 *K-ras* 基因第 12 号密码子的点突变<sup>[5-6]</sup>; *K-ras*、*p53*、*SMAD4* 基因突变与胰腺癌的不良预后有关<sup>[7-8]</sup>。周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,在细胞周期中与基因修复密切相关<sup>[9]</sup>,其异常表达与多种肿瘤的发生相关<sup>[10-12]</sup>,但 CDK1 与胰腺癌的发生及预后关系尚不清楚。

基因表达谱(gene expression omnibus, GEO)数据库为癌症相关基因表达谱的生物信息学挖掘提供了可能<sup>[13]</sup>。本研究首先通过生物信息学方法筛选出胰腺癌芯片数据 GSE16515 中的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),并对其进行分析 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,然后通过构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,筛选出 hub 基因并验证,旨在为胰腺癌分子机制的进一步研究提供生物信息学依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 芯片数据来源

本研究从 GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库下载基因芯片数据集 GSE16515,芯片总共包含 52 例样本,其中 36 例为胰腺癌患者肿瘤组织样本(男性 22 人,女性 14 人,年龄为 49~84);16 例为胰腺癌患者正常组织样本(男性 12 人,女性 4 人,年龄为 51~84)。芯片平台是 GPL570[HG-U133\_Plus\_2] Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array,表达数据为 expression profiling by array,

种属为 *Homo sapiens*。

### 1.2 数据处理

用 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)<sup>[14]</sup>在线工具分析胰腺癌样本与正常样本的基因数据。将胰腺癌组织芯片 GSE16515 矩阵数据的探针名转化为基因名,对原始数据进行去重等处理后,以  $|\log_2FC| > 2$  且  $P < 0.01$  的标准筛选出 DEGs,用 R 语言绘制热图。

### 1.3 DEGs 的富集分析

为了解 DEGs 的功能,我们用 DAVID (the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <http://david.abcc.ncifcrf.gov/>)<sup>[15]</sup>在线分析数据库对 DEGs 进行 GO 分析和 KEGG 通路分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 1.4 PPI 网络构建和关键基因筛选

通过在线分析网站 STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes, <https://string-db.org/>)<sup>[16]</sup>得到 DEGs 的蛋白质互作网络,以 TSV 格式导出。将所得源文件导入 Cytoscape 进行可视化分析,并用插件 cytoHubba 进行 hub 基因分析,同时采用 MCC 算法,选取排名靠前的 10 个 hub 基因。

### 1.5 PPI 功能模块分析

为进一步明确胰腺癌可能的信号通路,我们在进行 PPI 网络构建后,用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件对 PPI 网络进行聚类分析,得到 PPI 功能模块,然后用 DAVID 数据库将功能模块中的基因进行 KEGG 通路分析。

### 1.6 关键基因验证分析

为验证 hub 基因的功能,我们利用 GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, <http://gepia.cancer-pku.cn/>)<sup>[17]</sup>数据库分析 hub 基因在胰腺癌组织和正常组织中的表达水平,并绘制 hub 基因的 Kaplan-Meier 生存曲线。

### 1.7 靶基因在胰腺癌组织及细胞系中的表达分析

为评价 hub 基因在胰腺癌组织及细胞系中的表达水平,我们利用 CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia, <https://portals.broadinstitute.org/ccle/>)<sup>[18]</sup>数据库分析了 hub 基因在转录组水平的表达情

况。下载数据为 mRNA expression (Affy), 得到 hub 基因在不同肿瘤中的表达情况, 然后筛选出胰腺癌细胞数据, 并根据其表达值绘图, 以分析 hub 基因在胰腺癌不同细胞类型中的表达水平。

## 2 结果

### 2.1 胰腺癌患者中肿瘤组织和正常组织的DEGs

通过对基因芯片 GSE16515 进行数据分析,

总共获得 376 个 DEGs (胰腺癌组/正常对照组), 其中上调基因和下调基因分别为 301 个和 75 个。差异基因在两组中的表达情况如图 1 所示。

### 2.2 GO 和 KEGG 通路富集分析

GO 可分为生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。采用 DAVID 对 376 个 DEGs 进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。DEGs 生物过程

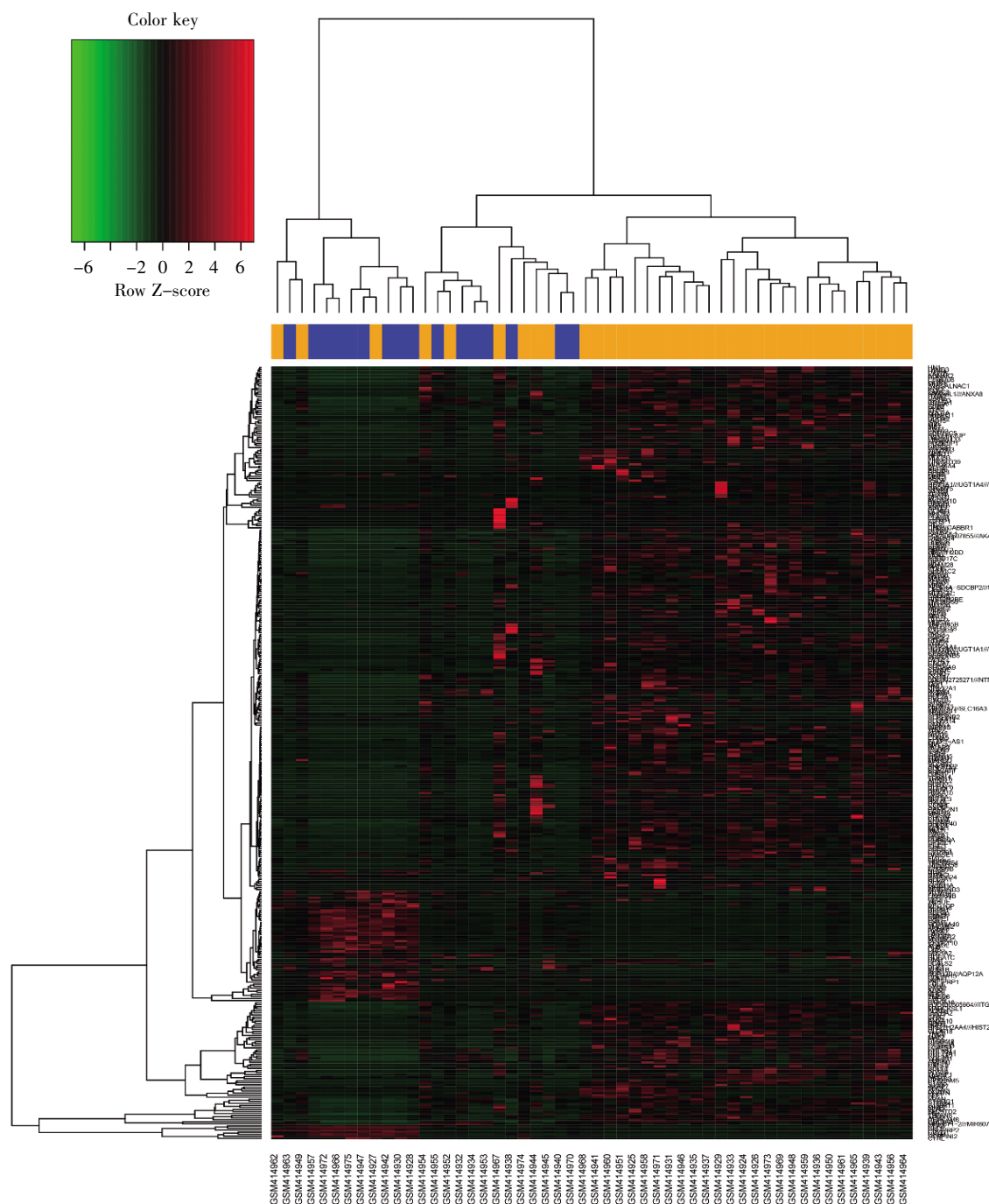


图 1 差异基因热图分析

Fig.1 Heatmap analysis of differential genes

主要涉及信号转导、凋亡过程、细胞增殖、蛋白质水解作用、氧化还原过程、细胞外基质分解、细胞黏附、胶原蛋白分解代谢等。细胞学组成分析显示这些基因大多参与细胞表面、膜锚定、质膜组成、顶端等离子体膜、内质网腔、高尔基腔、胶原蛋白三聚物、细胞外基质、细胞外区、细胞外泌体等的组成。分子功能的变化主要集中在离子结合、氧化还原酶活性、金属内肽酶活性、结构分子活性、胶原蛋白结合、肌动蛋白结合等。KEGG 通路富集分析表明, 差异基因主要涉及细胞外基质受体交互通路、蛋白质消化和吸收、PI3K-Akt 信号通路、p53 信号通路、癌症途径、肿瘤的转录调控失调、视黄醇代谢、甘油三酯代谢等(图 2)。

### 2.3 差异表达基因的 PPI 网络分析

将 376 个显著差异基因输入 STRING 数据库, 然后将所得数据导入 Cytoscape 中, 利用插件 cytoHubba 找出排名靠前的 10 个 hub 基因, 分别为 *CDK1*、*CCNB1*、*CDC20*、*TOP2A*、*PTTG1*、*BUB1*、*RRM2*、*CENPF*、*DLGAP5*、*ASPM* (图 3A)。其中, 节点度最高的 *CDK1* 的 PPI 网络图如图 3B 所示。

### 2.4 PPI 功能模块分析

用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件对 PPI 网络进行聚类分析, 得到 MCODE 得分排名靠前的两个 PPI 功能模块(图 4)。通过 DAVID 在线分析工具对模块中包含的基因进行 KEGG 通路分析, 发现其主要涉及细胞周期、p53 信号通路、蛋

白质消化吸收、ECM-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路、血小板激活信号通路(表 1, 表 2)。

### 2.5 关键基因验证

用 GEPIA 数据库验证 10 个 hub 基因在胰腺癌组织(179 例)和正常组织(171 例)中的表达差异, 发现 10 个 hub 基因均在胰腺癌组织中高表达, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其中 hub 基因中节点度最高的 *CDK1* 的表达水平如图 5A 所示。进一步用 GEPIA 数据库绘制胰腺癌中 hub 基因高表达组和低表达组的 Kaplan-Meier 生存曲线, 结果显示除了 *CDC20* 和 *CENPF* 高、低表达组的生存期无明显差异外, 其余 8 个 hub 基因高表达的胰腺癌患者的生存期明显低于低表达患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 *CDK1* 与胰腺癌患者生存期的关系如图 5B 所示。

### 2.6 *CDK1* 在胰腺癌组织及细胞系中的表达水平

为进一步探究 *CDK1* 在胰腺癌中的表达水平, 我们通过 CCLE 数据库检索了 *CDK1* 在 40 种不同类型恶性肿瘤中的表达情况, 结果显示胰腺癌中 *CDK1* 有较高的表达水平(图 6A), 而且 *CDK1* 在胰腺癌不同细胞株中均有较高的表达(图 6B)。

## 3 讨论

胰腺癌早期诊断困难, 死亡率较高, 从分子生物学水平研究其早期标志物能有效提高胰腺癌的检出率。基因芯片技术和生物信息学分析技术

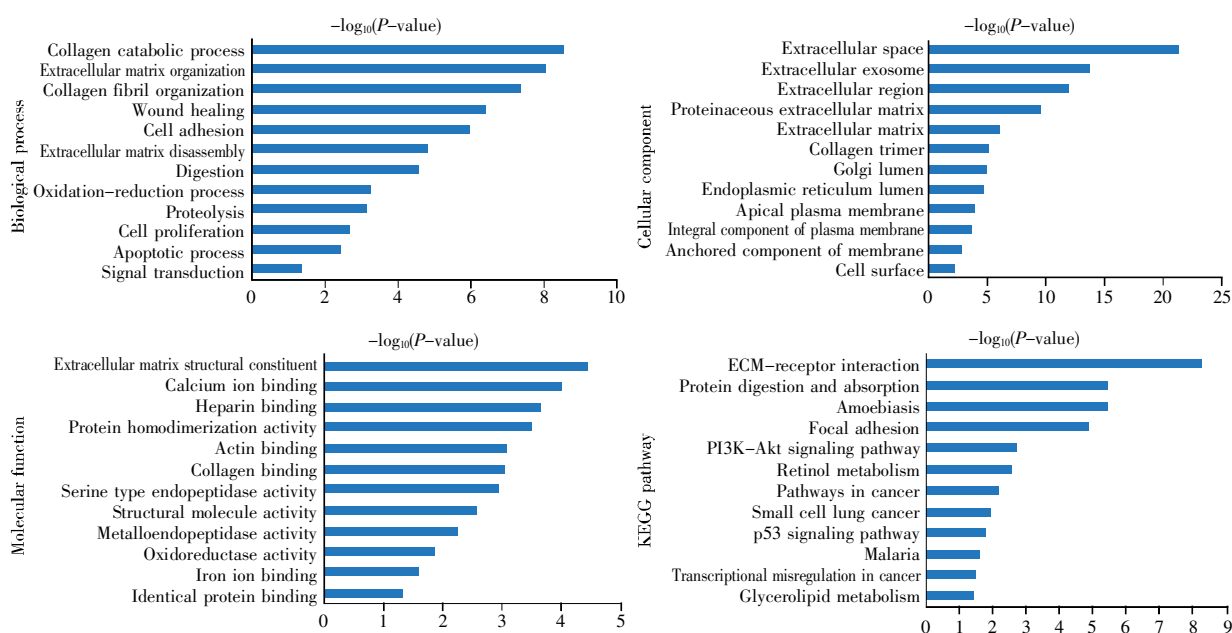


图 2 胰腺癌中差异表达基因的 GO 分析和 KEGG 通路富集分析

Fig.2 Enrichment analysis of GO and KEGG pathway of DEGs in pancreatic cancer



表 1 功能模块 A 内基因的 KEGG 通路分析

Table 1 KEGG pathway analysis of genes in functional module A

Category	ID	Term	Count	P value
KEGG pathway	hsa04114	Oocyte meiosis	5	9.40E-07
KEGG pathway	hsa04110	Cell cycle	5	1.47E-06
KEGG pathway	hsa04115	p53 signaling pathway	3	0.001 366 951
KEGG pathway	hsa04914	Progesterone-mediated oocyte maturation	3	0.002 294 922

表 2 功能模块 B 内基因的 KEGG 通路分析

Table 2 KEGG pathway analysis of genes in functional module B

Category	ID	Term	Count	P value
KEGG pathway	hsa04974	Protein digestion and absorption	8	2.98E-09
KEGG pathway	hsa04512	ECM-receptor interaction	5	9.91E-05
KEGG pathway	hsa05146	Amoebiasis	5	2.13E-04
KEGG pathway	hsa04510	Focal adhesion	6	2.46E-04
KEGG pathway	hsa04611	Platelet activation	5	4.67E-04
KEGG pathway	hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	6	0.002 558 354

已广泛用于基因的筛查,本研究采用生物信息学方法对 GEO 数据库中的胰腺癌基因芯片数据集 GSE16515 进行了分析。

文中共筛选出 376 个 DEGs, 其中上调基因和下调基因分别为 301 个和 75 个。为进一步了解这些差异基因的功能,我们进行了 GO 分析,结果

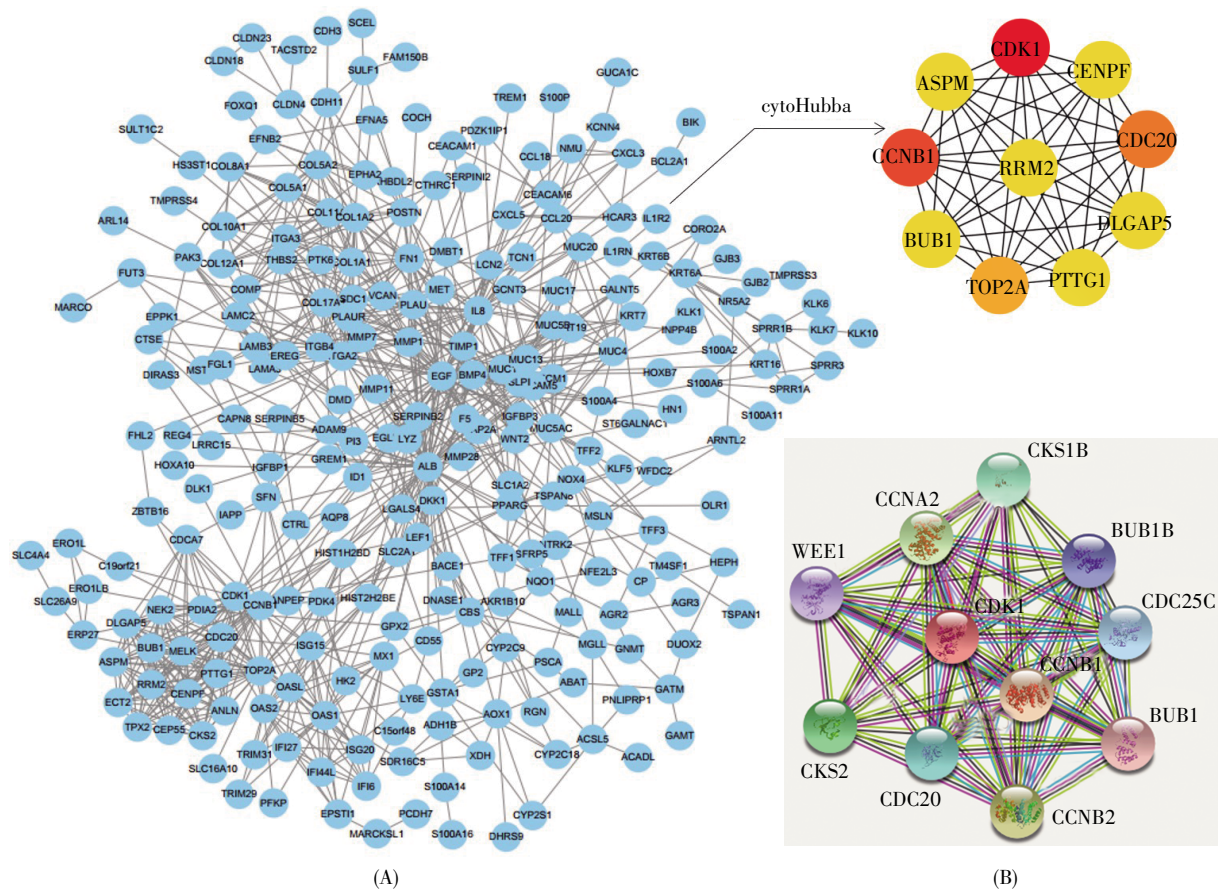


图 3 差异基因所编码蛋白质的 PPI 分析图和关键基因筛选结果

(A) DEGs 的 PPI 网络图; (B) *CDK1* 的 PPI 网络放大图。

Fig.3 PPI analysis of proteins encoded by DEGs and screening of key genes

(A) PPI network diagram of DEGs; (B) PPI network amplification diagram of *CDK1*.

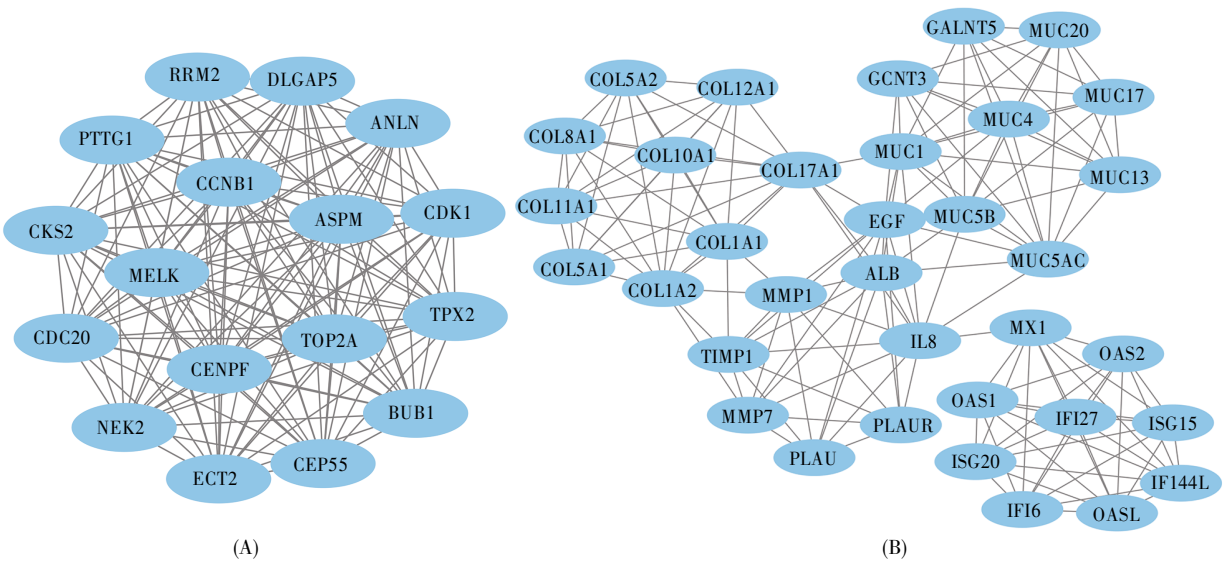


图 4 功能模块图  
(A) MCODE 得分 17; (B) MCODE 得分 9.176。  
**Fig.4 Functional module diagram**  
(A) MCODE score 17; (B) MCODE score 9.176.

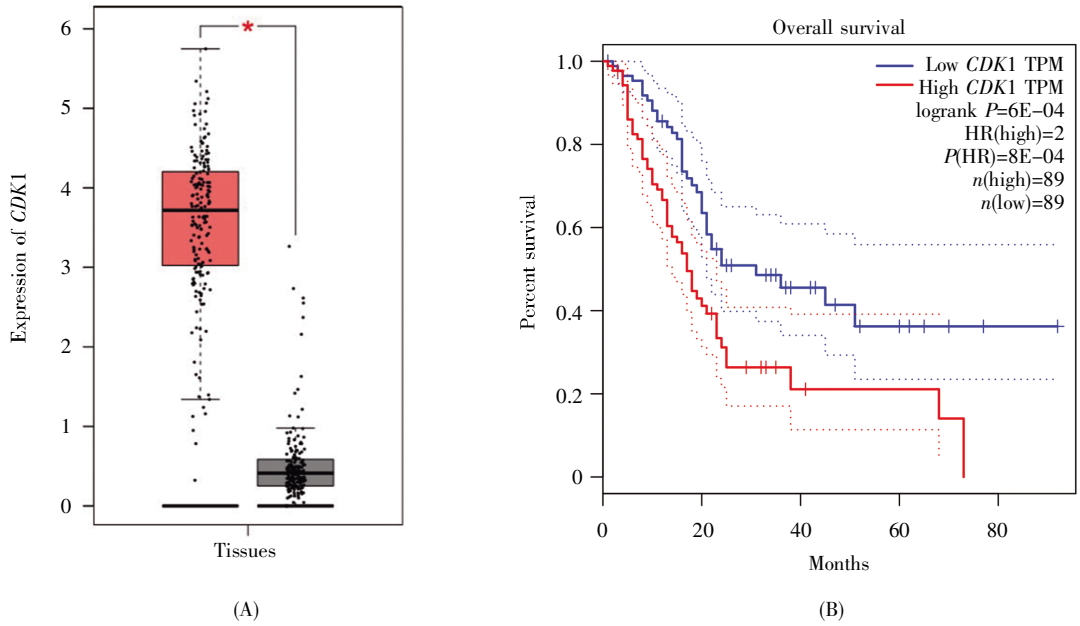


图 5 胰腺癌中 *CDK1* 的验证结果  
(A) 胰腺癌中 *CDK1* 的表达(红色表示 179 例胰腺癌组织, 灰色表示 171 例正常组织, \*:  $P<0.05$ ); (B) *CDK1* 的表达与胰腺癌预后的关系(红线表示高表达组, 蓝线表示低表达组)。  
**Fig.5 Validation of *CDK1* in pancreatic cancer**  
(A) Expression of *CDK1* in pancreatic cancer (red represents 179 pancreatic cancer tissues, and gray represents 171 normal tissues, \*:  $P<0.05$ ); (B) Relationship between *CDK1* expression and pancreatic cancer prognosis (the red line represents the high expression group, and the blue line represents the low expression group).

显示胰腺癌相关基因大多富集于胞外区, 参与生物体膜的组成, 与细胞增殖、凋亡等过程有关, 介导的分子功能有离子结合、氧化还原酶活性、金属内肽酶活性、胶原蛋白结合、肌动蛋白结合等。而细胞周期的异常与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[19]</sup>, 故推测 DEGs 可通过细胞周期等过程参与胰腺癌的发生发展。之前的研究指出, 细胞周期进程是锚定依赖性的<sup>[20]</sup>, 需要细胞外基质受体交互通路整

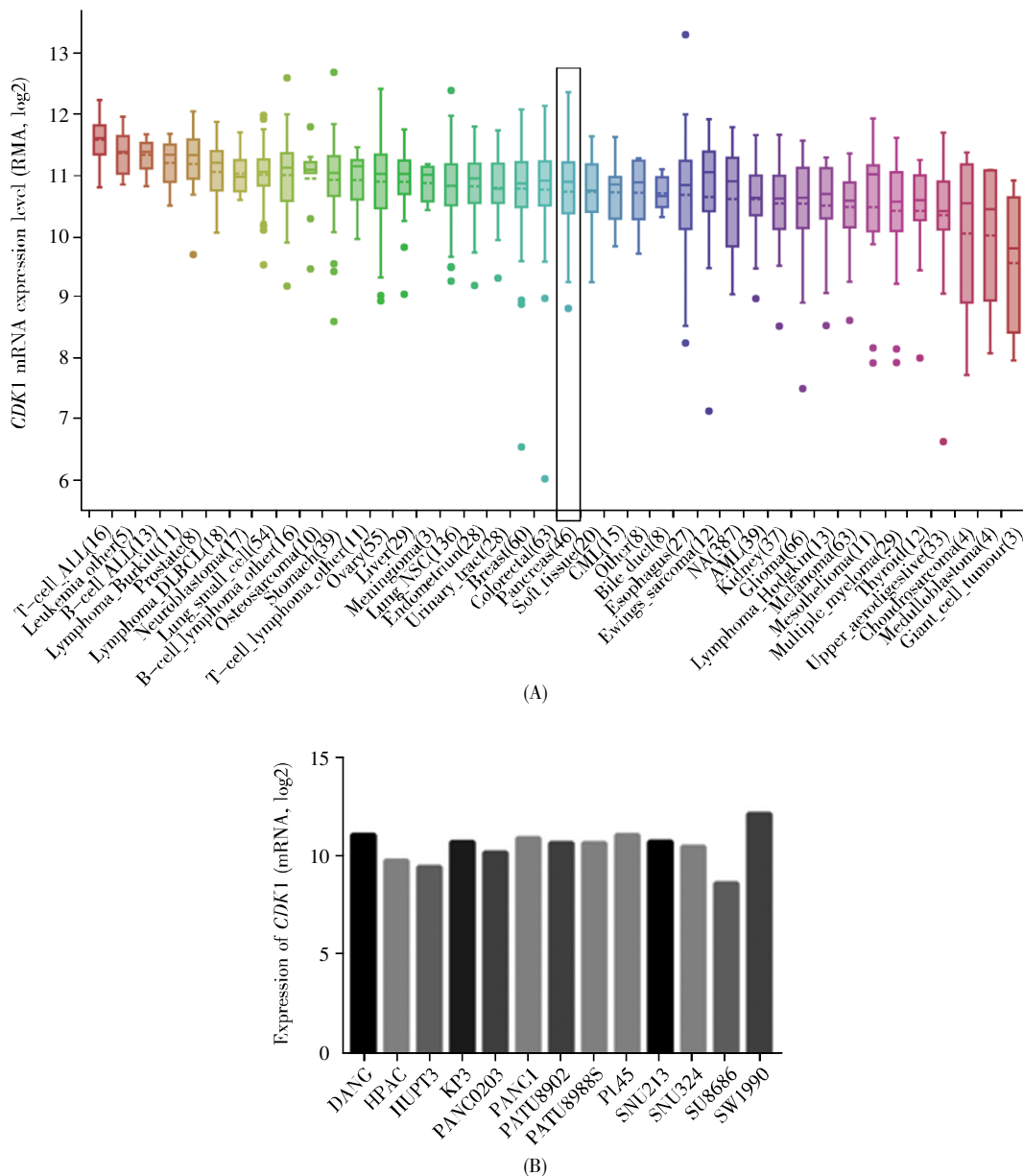


图 6 CCLE 数据库中 *CDK1* 在不同恶性肿瘤及胰腺癌细胞系中的表达

(A) *CDK1* 在不同恶性肿瘤中的表达; (B) *CDK1* 在胰腺癌细胞系中的表达。

Fig.6 Expression levels of *CDK1* in different malignant tumors and pancreatic cancer cell lines in CCLE database

(A) Expression of *CDK1* in human malignant tumors; (B) Expression of *CDK1* in different cell lines of pancreatic cancer.

合跨膜受体并形成肌动蛋白相关黏附复合物<sup>[21-22]</sup>。一项胰腺癌系统分析的研究指出, 细胞外基质受体交互通路在胰腺癌的进展中起着重要作用<sup>[23]</sup>。相关研究报道, 作为核转录因子的 p53 蛋白可通过激活多种靶基因的表达, 诱导细胞 DNA 损伤, 促进肿瘤细胞凋亡<sup>[24-25]</sup>; PI3K-Akt 通路在肿瘤中起着非常重要的作用<sup>[26]</sup>。此外, 研究表明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路也参与胰腺癌的进程<sup>[27]</sup>。与上述报道一致, 本文的 KEGG 通路富集分析结果表明, 差异基因主要涉及细胞外基质受体交互通路、

PI3K-Akt 通路、p53 通路等, 由此得出, 胰腺癌的发生与细胞外基质受体交互通路、PI3K-Akt 通路、p53 通路等密切相关。

此外, 文中筛选的 10 个 hub 基因 *CDK1*、*CCNB1*、*CDC20*、*TOP2A*、*PTTG1*、*BUB1*、*RRM2*、*CENPF*、*DLGAP5* 和 *ASPM* 均在胰腺癌组织中显著高表达。其中, *CDK1*、*BUB1* 和 *CDC20* 在胰腺癌的研究中已有报道<sup>[28-29]</sup>, 但是关于这些分子的具体作用机制仍不清楚; 而有关 *CCNB1*、*TOP2A* 在胰腺癌中的作用机制则已有相对深入的研究<sup>[30-31]</sup>。本文

筛选出来的节点度最高的 CDK1 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,其高表达与胰腺癌不良预后显著相关。CDK1 与 CCNB1 结合形成的异二聚体是真核细胞有丝分裂 G2/M 期转换所必需的蛋白激酶,而肿瘤的发生与细胞周期的异常有着密不可分的关系。近期研究表明,在许多肿瘤中 CDK1 表达活跃,其可作为黑色素瘤<sup>[32]</sup>、胆管癌<sup>[33]</sup>及结肠癌<sup>[34]</sup>等的临床预后标志物。由此推测,CDK1 可能与促进胰腺癌细胞有丝分裂、增殖、侵袭转移有关。

综上所述,我们通过生物信息学分析确定了胰腺癌差异表达的基因,并且由蛋白质互作和 CCLE 数据库分析可知,CDK1 在胰腺癌中是一种高表达分子,有望成为胰腺癌早期诊断新的分子标志物和治疗靶标。但本研究的芯片数据为单中心研究,代表性较差。因此,后续还需要进行一系列实验来验证本文的预测结果。

### 参考文献(References):

- [1] RAHIB L, SMITH B D, 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 Research*, 2014, 74(11): 2913–2921.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(1): 7–30.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] ZHANG Q, ZENG L, CHEN Y, *et al.* Pancreatic cancer epidemiology, detection, and management[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, 2016: 8962321.
- [5] HUANG H, DANILUK J, LIU Y, *et al.* Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity[J]. *Oncogene*, 2014, 33(4): 532–535.
- [6] MUELLER S, ENGLEITNER T, MARESCH R, *et al.* Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes[J]. *Nature*, 2018, 554(7690): 62–68.
- [7] MASETTI M, ACQUAVIVA G, VISANI M, *et al.* Long-term survivors of pancreatic adenocarcinoma show low rates of genetic alterations in KRAS, TP53 and SMAD4[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(2): 323–334.
- [8] CICENAS J, KVEDRAVICIUTE K, MESKINYTE I, *et al.* KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 mutations in pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5): 42.
- [9] GARCIA-BLANCO N, MORENO S. Down-regulation of Cdk1 activity in G1 coordinates the G1/S gene expression programme with genome replication[J]. *Current Genetics*, 2019, 65(3): 685–690.
- [10] YANG W, CHO H, SHIN H Y, *et al.* Accumulation of cytoplasmic Cdk1 is associated with cancer growth and survival rate in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49481–49497.
- [11] KIM S J, NAKAYAMA S, MIYOSHI Y, *et al.* Determination of the specific activity of CDK1 and CDK2 as a novel prognostic indicator for early breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(1): 68–72.
- [12] ZHANG C, ELKAHLOUN A G, ROBERTSON M, *et al.* Loss of cytoplasmic CDK1 predicts poor survival in human lung cancer and confers chemotherapeutic resistance[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23849.
- [13] TINKER A V, BOUSSIOUTAS A, BOWTELL D D. The challenges of gene expression microarrays for the study of human cancer[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(5): 333–339.
- [14] DAVIS S, MELTZER P S. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor[J]. *Bioinformatics*, 2007, 23(14): 1846–1847.
- [15] HUANG DA W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nature Protocols*, 2009, 4(1): 44–57.
- [16] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, WYDER S, *et al.* STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(D1): D447–D452.
- [17] TANG Z, LI C, KANG B, *et al.* GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(W1): W98–W102.
- [18] BARRETINA J, CAPONIGRO G, STRANSKY N, *et al.* The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity[J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 603–607.
- [19] KIM I, XU W, REED J C. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(12): 1013–1030.
- [20] FANG F, OREND G, WATANABE N, *et al.* Dependence of cyclin E-CDK2 kinase activity on cell anchorage[J]. *Science*, 1996, 271(5248): 499–502.
- [21] ZHU X, OHTSUBO M, BOHMER R M, *et al.* Adhesion-dependent cell cycle progression linked to the expression of cyclin D1, activation of cyclin E-cdk2, and phosphorylation of the retinoblastoma protein[J]. *Journal of Cell Biology*, 1996, 133(2): 391–403.
- [22] METTOUCHI A, KLEIN S, GUO W, *et al.* Integrin-specific activation of Rac controls progression through the G(1) phase of the cell cycle[J]. *Molecular Cell*, 2001, 8(1): 115–127.
- [23] WENIGER M, HONSELMANN K C, LISS A S. The extracellular matrix and pancreatic cancer: a complex relationship[J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 316.
- [24] VOUSDEN K H, LU X. Live or let die: the cell's response to p53[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(8): 594–604.
- [25] CHENG J, OKOLOTOWICZ K J, RYAN D, *et al.* Inhibition of invasive pancreatic cancer: restoring cell apoptosis by activating mitochondrial p53[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(2): 390–405.



- [26] HAO N B, TANG B, WANG G Z, *et al.* Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway for gastric cancer metastasis[J]. *Cancer Letters*, 2015, 361(1): 57–66.
- [27] 权春姬. Ezrin 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导 YAP 调控胰腺癌演进的机制研究[D]. 延吉: 延边大学(QUAN Chun-ji. Ezrin Promotes Pancreatic Cancer Progression via Regulating YAP Expression Mediated by PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway[D]. Yanji: Yanbian University), 2018.
- [28] 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: 15–22.
- [29] CHANG D Z, MA Y, JI B, *et al.* Increased CDC20 expression is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma differentiation and progression[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2012, 5: 15.
- [30] ZHANG H, ZHANG X, LI X, *et al.* Effect of CCNB1 silencing on cell cycle, senescence, and apoptosis through the p53 signaling pathway in pancreatic cancer[J]. *Journal of Cell Physiology*, 2018, 234(1): 619–631.
- [31] PEI Y F, YIN X M, LIU X Q. TOP2A induces malignant character of pancreatic cancer through activating  $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2018, 1864(1): 197–207.
- [32] RAVINDRAN MENON D, LUO Y, ARCAROLI J J, *et al.* CDK1 interacts with Sox2 and promotes tumor initiation in human melanoma[J]. *Cancer Research*, 2018, 78(23): 6561–6574.
- [33] YAMAMURA M, SATO Y, TAKAHASHI K, *et al.* The cyclin dependent kinase pathway involving CDK1 is a potential therapeutic target for cholangiocarcinoma[J]. *Oncology Reports*, 2020, 43(1): 306–317.
- [34] SUNG W W, LIN Y M, WU P R, *et al.* High nuclear/cytoplasmic ratio of Cdk1 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer patients[J]. *BioMed Central Cancer*, 2014, 14: 951.