

## CDC7在骨肉瘤中的表达、临床意义及生物学功能

陈培钧<sup>1</sup>, 满雨楠<sup>1</sup>, 何明为<sup>2</sup>, 梁步敏<sup>3</sup>, 贺茂林<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 南宁 530021; 3. 广西医科大学国际教育学院, 南宁 530021)

**摘要 目的:**探讨细胞分裂周期蛋白7(CDC7)在骨肉瘤(OS)组织中的表达、临床意义及其对OS细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响。**方法:**使用基因表达综合数据库(GEO)中的mRNA芯片数据分析CDC7在OS组织中的表达情况。采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)验证人成骨细胞(hFOB1.19)和OS细胞(HOS、U-2 OS、MG63)中CDC7 mRNA的表达,免疫组织化学染色检测39例OS组织及8例癌旁正常组织中CDC7蛋白的表达。利用总受试者工作特征(SROC)曲线评价CDC7在OS中的诊断效能。绘制Kaplan-Meier生存曲线,分析CDC7表达对OS患者预后的影响;采用单因素和多因素Cox风险比例回归模型分析OS预后不良的危险因素。使用小干扰RNA(si-CDC7)转染HOS细胞,通过CCK-8、EdU实验检测细胞的增殖能力,Transwell实验检测细胞的迁移和侵袭能力。**结果:**多个GEO数据集表明,CDC7在OS中的表达上调( $P<0.05$ )。与hFOB1.19细胞比较,HOS、U-2 OS、MG63细胞中CDC7 mRNA表达水平升高( $P<0.05$ )。与正常组织比较,CDC7蛋白在OS组织中表达上调( $P<0.001$ )。CDC7对OS具有良好的诊断潜力(AUC=0.73, 95% CI: 0.69~0.77)。CDC7高表达患者的生存率显著低于低表达患者( $P=0.028$ ),CDC7高表达是OS不良预后的独立危险因素( $HR=2.471, 95\% CI: 1.056\sim 5.781, P=0.037$ )。沉默CDC7可显著抑制HOS细胞增殖、迁移和侵袭。**结论:**CDC7在OS中的表达上调,可促进OS细胞增殖、迁移和侵袭,有望作为OS诊断及预后评估的分子标志物。

**关键词** 骨肉瘤; 细胞分裂周期蛋白7; 分子标志物; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号:R738.1 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)01-0056-09

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.008

### Expression, clinical significance and biological function of CDC7 in osteosarcoma

CHEN Peijun<sup>1</sup>, MAN Yunan<sup>1</sup>, HE Mingwei<sup>2</sup>, LIANG Bumin<sup>3</sup>, HE Maolin<sup>1</sup>. (1. Department of Spine and Osteopathy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Trauma Orthopedic and Hand Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. International Education School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract Objective:** To investigate the expression and clinical significance of cell division cycle 7 (CDC7) in osteosarcoma (OS) and its effect on the proliferation, migration and invasion of OS cells. **Methods:** The mRNA microarray data from the Gene Expression Omnibus (GEO) database was used to analyze the expression of CDC7 in OS tissues. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was performed to verify the expression of CDC7 mRNA in human osteoblast cell line (hFOB1.19) and OS cell lines (HOS, U-2 OS, MG63). Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression of CDC7 protein in 39 cases of OS tissues and 8 cases of adjacent normal tissues. The summary receiver operating characteristic (SROC) curve was employed to evaluate the diagnostic efficacy of CDC7 in OS. Kaplan-Meier survival curves were plotted to analyze the impact of CDC7 expression on the prognosis of OS patients. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were utilized to analyze risk factors for poor prognosis in OS. CDC7 small interfering RNA (si-CDC7) was used to transfect HOS cells, and cell proliferation was assessed using cell counting kit-8 (CCK-8) and EdU assays, while cell migration and invasion were evaluated using Transwell assays. **Results:**

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82160536)

[通信作者] 贺茂林, E-mail:hemaolin@stu.gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-09-09

Multiple GEO datasets indicated that *CDC7* expression was up-regulated in OS ( $P<0.05$ ). Compared with hFOB1.19 cells, *CDC7* mRNA expression was increased in HOS, U-2 OS and MG63 cells ( $P<0.05$ ). *CDC7* protein was highly expressed in OS tissues compared with normal tissues ( $P<0.001$ ). *CDC7* demonstrated good diagnostic potential for OS (AUC=0.73, 95% CI: 0.69-0.77). Patients with high *CDC7* expression had a significant lower survival rate than those with low *CDC7* expression ( $P=0.028$ ). High *CDC7* expression was an independent risk factor for poor prognosis in OS ( $HR=2.471$ , 95% CI: 1.056-5.781,  $P=0.037$ ). Silencing *CDC7* significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of HOS cells. **Conclusion:** The expression of *CDC7* is up-regulated in OS, and it promotes the proliferation, migration and invasion of OS cells, which is expected to be a molecular marker for the diagnosis and prognosis of OS.

**Keywords** osteosarcoma; cell division cycle 7; molecular marker; proliferation; migration; invasion

骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是一种好发于青少年的原发性恶性骨肿瘤,是癌症相关死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。其具有强大的侵袭性和转移性,肺部是最常见的转移部位<sup>[2-3]</sup>。目前OS的主要治疗方案为术前新辅助化疗+手术切除病灶+术后化疗,此方案一定程度改善了OS患者的生存质量和预后<sup>[4]</sup>。但是,对化疗不敏感,及转移或复发的患者5年生存率仍低于30%<sup>[5]</sup>。因此,探索发现有效的OS早期诊断、预后评估标志物十分重要。

OS的疾病特点是成骨细胞活跃的分裂和异常的增殖<sup>[6]</sup>,而细胞的增殖依赖于细胞周期性的分裂。细胞分裂周期蛋白7(cell division cycle 7, CDC7)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在DNA复制的起始和G1/S期相变过程的调控中起关键作用<sup>[7]</sup>。DNA复制起始,CDC7蛋白磷酸化激活微小染色体维持蛋白(MCM),维持DNA解旋酶的活性,解螺旋DNA双链。随后在链延伸的过程中,参与新DNA链半保守合成的DNA聚合酶和辅助因子的负载<sup>[8]</sup>。多项研究表明,CDC7表达的失衡与多种肿瘤的发展和预后相关,包括宫颈癌<sup>[9]</sup>、卵巢癌<sup>[10]</sup>、肺癌<sup>[11]</sup>等。然而,目前CDC7在OS中的作用及功能并不完善。因此,本研究旨在分析CDC7在OS中的表达水平,探讨其对OS的诊断价值及预后意义,进一步通过体外实验探讨其对OS细胞增殖、迁移和侵袭等生物学功能的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞和主要试剂

人成骨细胞系(hFOB1.19)、OS细胞系(HOS、U-2 OS、MG63)均购自中国科学院细胞库。

hFOB1.19专用培养基、McCoy's 5A培养基、DMEM培养基均购自美国Gibco公司, RNA提取试剂盒(TRIZOL Reagent)购自美国赛默飞公司, 逆转录试剂盒购自Takara公司, SYBR Green PCR购自罗氏制药有限公司,CDC7兔抗人单克隆抗体、免疫组织化学试剂盒、DAB显色剂购自深圳市开睿生物科技有限公司,GAPDH抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,CCK-8试剂盒、EdU试剂盒购自伊莱瑞特生物科技股份有限公司(武汉)。

### 1.2 GEO数据库

利用GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取OS的mRNA芯片数据。纳入标准:(1)人体样本;(2)取样前患者未接受过治疗;(3)OS组和正常组样本数≥3。使用meta分析研究CDC7在OS组织中的mRNA整体表达水平。

### 1.3 CDC7在OS中的诊断价值及预后意义

绘制总受试者工作特征(SROC)曲线评估CDC7在OS中的诊断能力,基于包含临床数据(年龄、性别、原发部位)的GSE21257数据集,绘制Kaplan-Meier生存曲线分析CDC7表达对OS患者总生存率的影响。使用R包“timeROC”绘制时间依赖受试者工作曲线研究CDC7对OS患者不同时间生存率的预测价值。采用单因素和多因素Cox风险比例回归模型分析影响OS预后的危险因素。

### 1.4 细胞实验方法

**1.4.1 细胞培养和转染** 使用hFOB1.19专用培养基在35.5 °C、含5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养hFOB1.19细胞,使用DMEM和McCoy's 5A培养基在37 °C、含5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养HOS、MG63和U-2 OS细胞。沉默CDC7的小干扰RNA(si-CDC7)及其对照(si-

NC)由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。根据制造商的说明,使用 Lipofectamine 2000 转染试剂转染 HOS 细胞。未转染的细胞设为空白组(blank 组)。使用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)和蛋白免疫印迹(western blotting)法验证转染效率。

**1.4.2 RT-qPCR** 使用 TRIZO1 Reagent 提取各细胞 RNA。利用逆转录试剂盒生成 cDNA。使用 SYBR Green PCR 试剂盒进行 RT-qPCR 扩增。PCR 反应体系:SYBR Green 5  $\mu$ L, 上、下游引物各 0.5  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 1.5  $\mu$ L, cDNA 2.5  $\mu$ L, 共 10  $\mu$ L。引物序列如下:*CDC7* 上游: 5'-GAGCGTCTTGAGGGATTC-AG-3', 下游: 5'-GGTCCTACTTGTAACTGTGCT-G-3'; *GAPDH* 上游: 5'-GTGGACCTGACCTGCC-GTCTAG-3', 下游: 5'-GAGTGGGTGTCGCTGTT-GAAGTC-3'。每个实验重复 3 次。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算目的基因相对表达量。

**1.4.3 Western blotting** 收集转染后的细胞, 常规提取蛋白, 使用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。将蛋白进行电泳和转膜, 脱脂牛奶封闭。加入 *CDC7* 蛋白一抗(1:1 000 稀释), 4 °C 下孵育过夜, TBST 洗膜, 加入二抗(1:5 000 稀释)室温下孵育 1 h, DAB 显色液显色, 使用凝胶成像系统扫描拍照。使用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

**1.4.4 免疫组织化学染色** OS 组织芯片购自泰博斯医药科技有限公司(西安), 共收集到 39 例 OS 组织、8 例癌旁正常组织。患者年龄 12~57 岁, 其中男 25 例, 女 14 例; 组织来源:股骨 19 例, 胫腓骨 6 例, 腓骨 5 例, 其他部位 9 例(颌骨、耻骨、骶骨、肋骨)。组织芯片于 65 °C 下烤片 1 h, 常规二甲苯脱蜡, 分梯度乙醇水化, 微波抗原修复, 封闭内源性过氧化物酶。加入一抗(1:100 稀释)4 °C 孵育过夜, 次日二抗孵育 20 min, PBS 冲洗 5 min, 重复 3 次; DAB 显色, 苏木精复染; 中性树脂封片后进行扫描分析。使用图像分析系统计算平均光密度值以评估 *CDC7* 蛋白的表达水平。

**1.4.5 CCK-8** 将转染后的 HOS 细胞接种到 96 孔板中( $5 \times 10^3$  个/孔), 使用 CCK-8 试剂盒分别检测转染 24 h、48 h、72 h 细胞的增殖情况, 每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 试剂, 在 37 °C 培养箱中孵育 1 h, 使用酶标仪在 450 nm 处测量吸光度。

**1.4.6 EdU 染色实验** 使用 EdU 细胞增殖检测试

剂盒对转染后的 HOS 细胞进行增殖检测。将细胞接种于 96 孔板( $5 \times 10^3$  个/孔), EdU 溶液孵育 2 h 后, 使用 4% 多聚甲醛固定。用封闭液和通透性溶液交替洗涤 2 次后, 使用 Click 染色液避光孵育 30 min。洗涤细胞, 使用 DAPI 溶液避光孵育 10 min。倒置荧光显微镜系统捕捉图像。

**1.4.7 Transwell 迁移和侵袭实验** 在上腔室中加入含无血清培养基的转染后细胞悬液, 并将含血清的完全培养基加入下腔室。培养 24 h 后用棉签轻轻擦除上腔室中残留的细胞。使用 4% 甲醇和 1% 结晶紫进行固定和染色。显微镜下对迁移细胞进行计数。侵袭实验: 将基质胶加入 Transwell 上室中, 按照迁移实验方法进行后续实验步骤。

## 1.5 统计学方法

以上细胞实验均独立重复 3 次, 使用 GraphPad Prism 10.2.3 和 R 4.3.3 软件进行统计分析及作图。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较使用 t 检验, 多组间比较使用方差分析。使用 STATA 15.0 软件进行 meta 分析, 使用 Begg、Deeks 检验进行发表偏倚检验, 使用敏感性分析评估每项研究的稳健性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

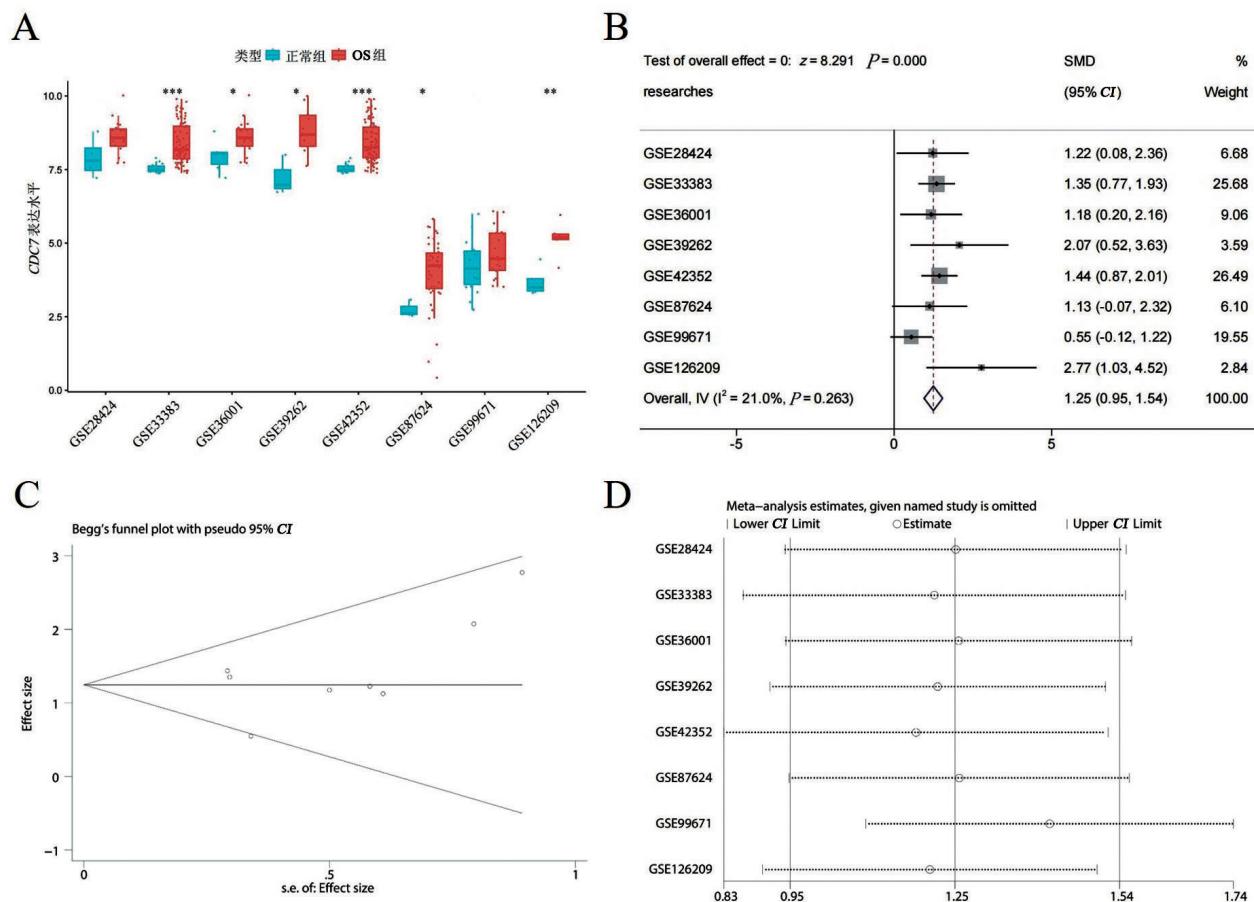
### 2.1 *CDC7* 在 OS 中高表达

从 GEO 数据库中共获得 8 个数据集, 总共包含 303 例 OS 样本和 69 例正常样本, 见表 1。在 GSE33383、GSE36001、GSE39262、GSE42352、GSE87624、GSE126209 中, OS 组 *CDC7* 的表达量较正常组升高, 在 GSE28424、GSE99671 中, *CDC7* 表达量的组间差异不显著, 见图 1A。Meta 分析结果显示: *CDC7* 在 OS 组织中的 mRNA 表达水平高于正常组织(SMD=1.25, 95% CI: 0.95~1.54), 见图 1B。Begg 检验( $P=0.536$ )提示本研究不存在发表偏倚, 见图 1C。敏感性分析表明, 排除任一研究对总体效果无影响, 见图 1D。RT-qPCR 结果显示: 与人成骨细胞 hFOB1.19 比较, HOS、U-2 OS、MG63 细胞中的 *CDC7* mRNA 相对表达量显著升高( $P < 0.05$ ), 其中 HOS 细胞最高, 见图 2A。免疫组织化学染色结果显示: 与正常组比较, OS 组中 *CDC7* 蛋白的表达水平上调( $P < 0.001$ ), 见图 2B~2C。

表1 基于GEO数据库的CDC7表达数据

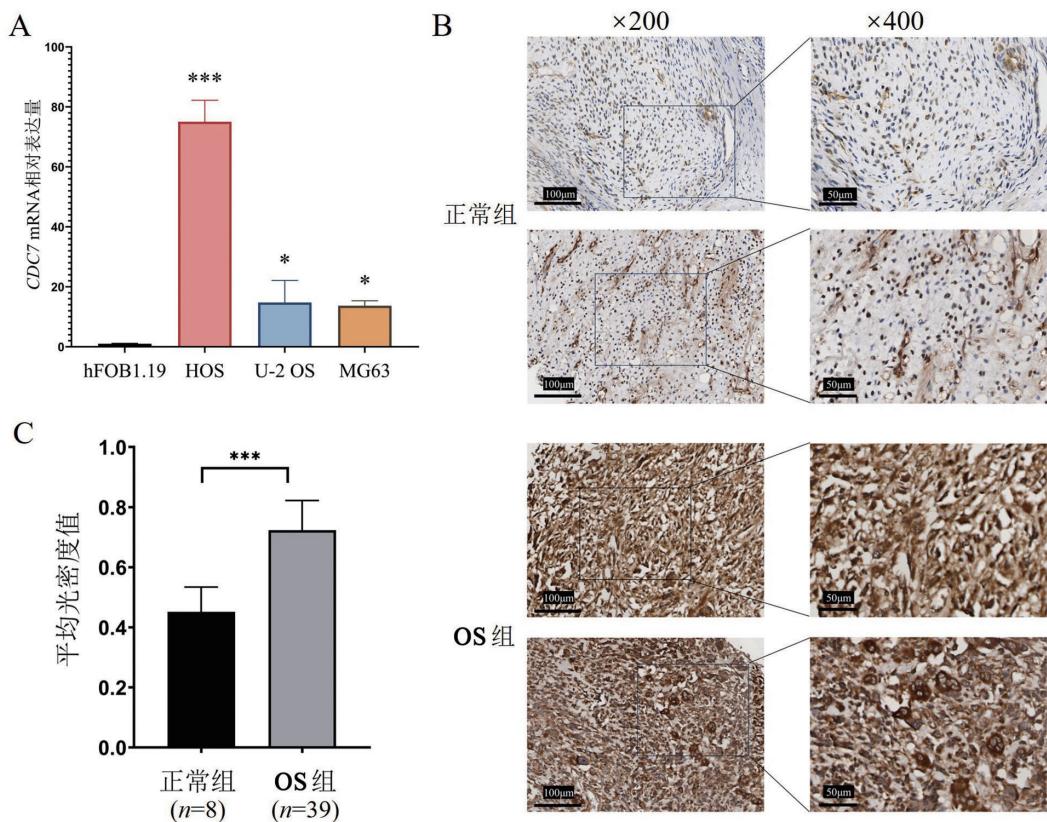
数据集	平台	年份/年	OS组		正常组	
			n	CDC7表达, $\bar{x} \pm s$	n	CDC7表达, $\bar{x} \pm s$
GSE28424	GPL13376	2012	19	8.61±0.56	4	7.90±0.69
GSE33383	GPL10295	2011	84	8.39±0.67***	15	7.55±0.15
GSE36001	GPL6102	2012	19	8.61±0.56*	6	7.96±0.53
GSE39262	GPL96	2012	10	8.82±0.78*	3	7.24±0.67
GSE42352	GPL10295	2012	103	8.42±0.64***	15	7.55±0.15
GSE87624	GPL11154	2016	44	4.01±1.14*	3	2.74±0.29
GSE99671	GPL20148	2017	18	4.67±0.83	18	4.20±0.87
GSE126209	GPL20301	2019	6	5.16±0.58**	5	3.69±0.47

与正常组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。



A:不同数据集中CDC7 mRNA的表达差异,与正常组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001;B: CDC7在OS中的mRNA表达森林图;C:Begg发表偏倚检验;D:敏感性分析。

图1 基于GEO数据库CDC7的mRNA表达水平



A: *CDC7* 在 hFOB1.19 细胞和 HOS、U-2 OS、MG63 细胞中的 mRNA 表达水平,与 hFOB1.19 细胞比较, \* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$ ; B: *CDC7* 在正常组织和 OS 组织中的蛋白表达水平(免疫组织化学染色,  $\times 200$ , 标尺=100  $\mu\text{m}$ ;  $\times 400$ , 标尺=50  $\mu\text{m}$ ) ;C: 免疫组织化学染色的平均光密度值比较,与正常组比较, \*\*\* $P<0.001$ 。

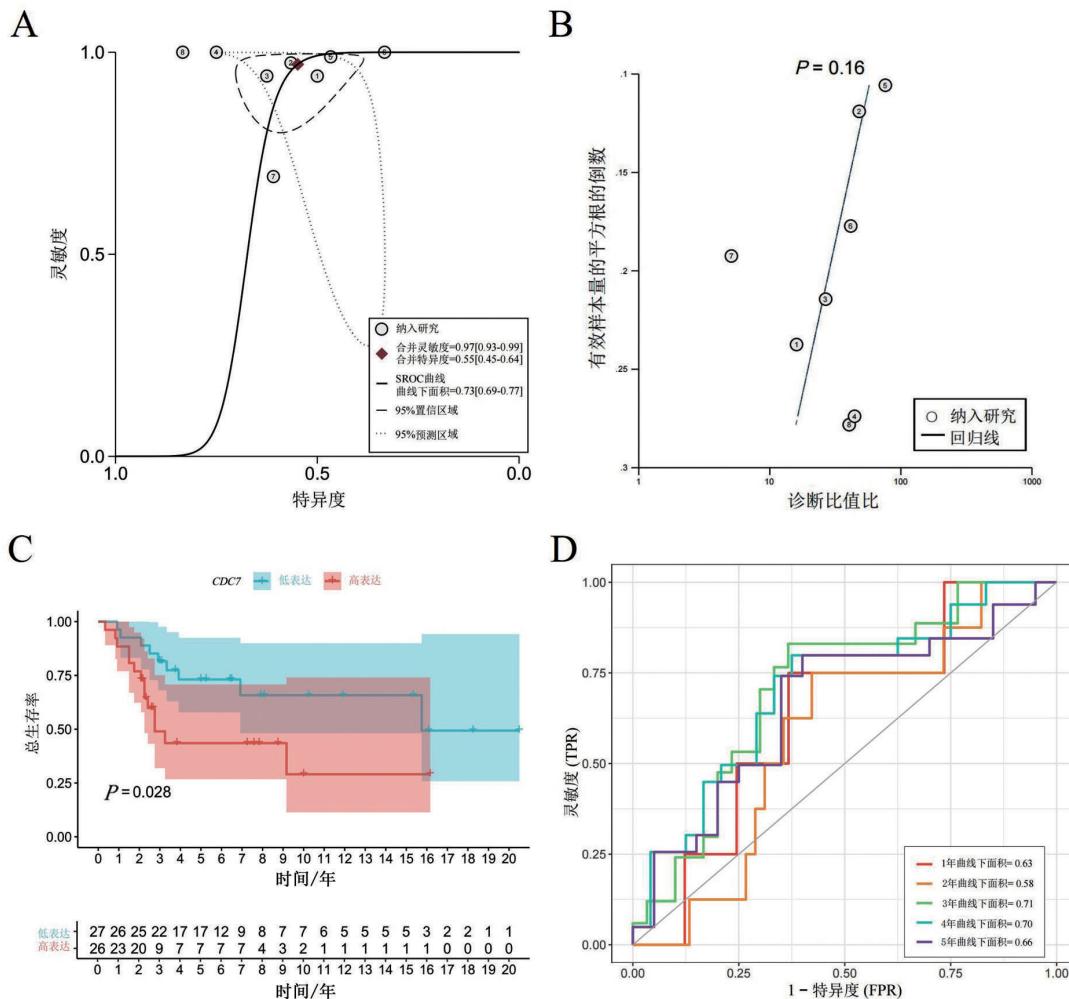
图2 *CDC7*在OS细胞和组织中的mRNA和蛋白表达水平

## 2.2 *CDC7*在OS中的诊断价值及预后意义

对 *CDC7* 与临床病理特征的关系进行分析,结果显示:OS 转移患者的 *CDC7* 表达水平较非转移患者高( $P=0.04$ ),而基于性别、年龄、原发部位的组间差异不显著( $P>0.05$ ),见表 2。*CDC7* 诊断 OS 的 SROC 曲线下面积为 0.73(95% CI: 0.69~0.77),见图 3A。绘制 Deeks 漏斗图对纳入的研究进行发表偏倚检验,结果显示  $P=0.16$ ,提示不存在发表偏倚,见图 3B。以上结果表明,*CDC7* 对 OS 具有良好的诊断的能力。使用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析,结果显示:*CDC7* 高表达组患者的总生存率显著低于 *CDC7* 低表达组( $P=0.028$ ),见图 3C。时间依赖受试者工作曲线显示,*CDC7* 预测患者 3 年生存概率效果最好(曲线下面积=0.71),见图 3D。单因素和多因素 Cox 回归分析显示,*CDC7* 高表达是 OS 不良预后的独立危险因素( $HR=2.471$ , 95% CI: 1.056 ~5.781,  $P=0.037$ ),见表 3。

表2 *CDC7*与OS患者临床病理特征的关系

指标	n	<i>CDC7</i> 表达水平		t	P
		均值	标准差		
性别					
女	19	8.67	0.62	-0.80	0.43
男	34	8.83	0.74		
年龄/岁					
<18	34	8.87	0.65	1.40	0.17
≥18	19	8.59	0.76		
原发部位					
股骨/胫骨	37	8.86	0.72	1.43	0.16
其他	16	8.56	0.61		
是否转移					
否	19	8.50	0.67	-2.16	0.04
是	34	8.92	0.68		



A:基于GEO数据集绘制的SROC曲线;B:Deeks发表偏倚检验漏斗图;C:不同*CDC7*表达亚组的Kaplan-Meier曲线预后分析;D:时间依赖受试者工作曲线。

图3 *CDC7*在OS中的诊断价值及预后意义

表3 影响OS预后的单因素和多因素Cox风险比例回归分析

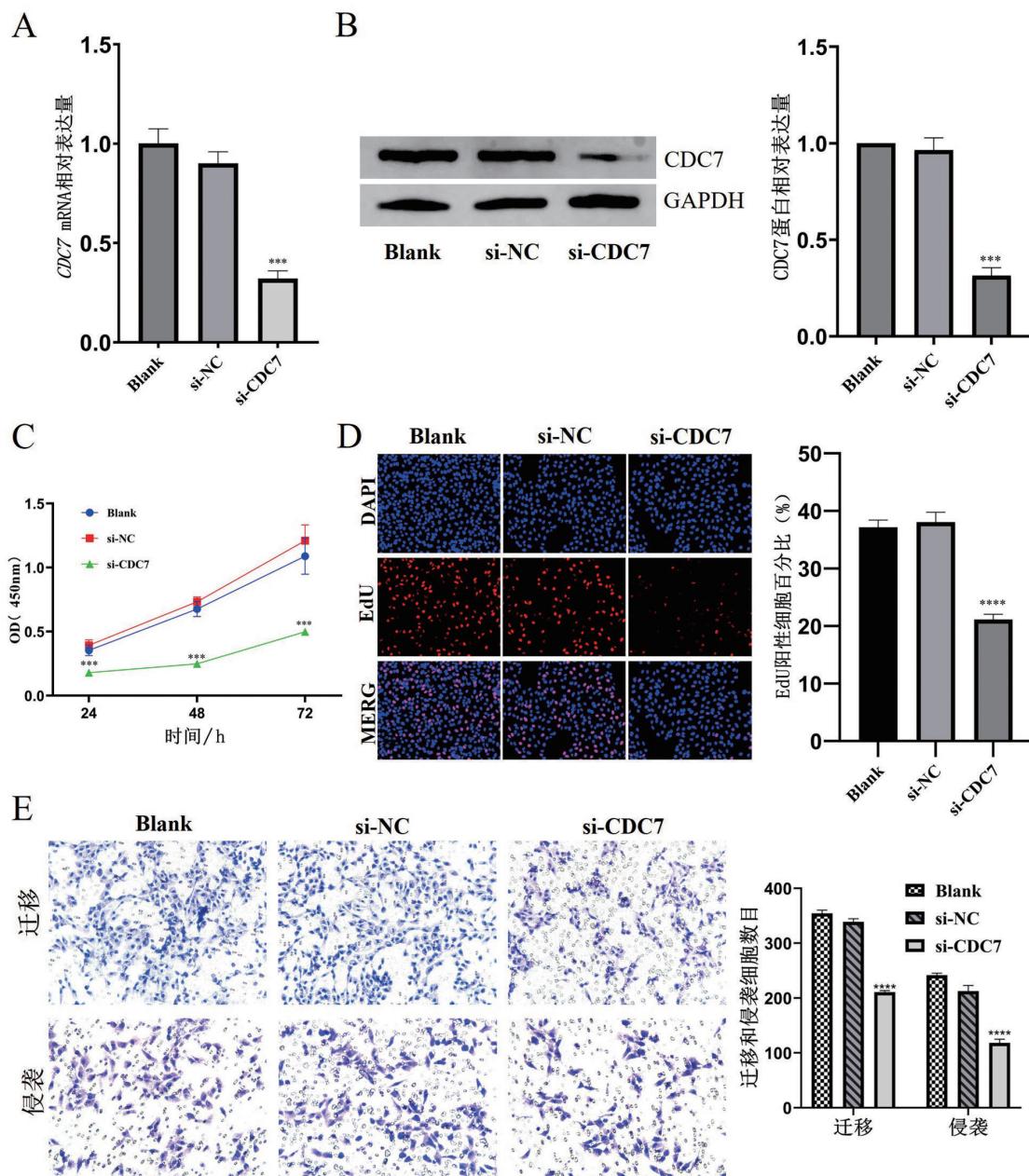
指标	n	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
<i>CDC7</i> 表达					
高表达	26	2.538(1.083~5.947)	0.032	2.471(1.056~5.781)	0.037
低表达	27	0.394(0.168~0.923)		0.405(0.173~0.947)	
性别					
男	34	1.403(0.588~3.348)	0.445	-	-
女	19	0.713(0.299~1.701)		-	-
年龄/岁					
<18	34	2.752(1.015~7.458)	0.047	2.677(0.989~7.250)	0.053
≥18	19	0.363(0.134~0.985)		0.374(0.138~1.011)	
原发部位					
股骨/胫骨	37	0.951(0.390~2.318)	0.912	-	-
其他	16	1.052(0.431~2.565)		-	-

“-”未进入多因素Cox回归分析。

### 2.3 沉默CDC7对HOS细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响

在HOS、U-2 OS、MG63细胞中,HOS细胞的CDC7 mRNA表达水平最高。因此,后续的细胞功能试验使用HOS细胞进行。与si-NC组比较,si-CDC7组细胞CDC7 mRNA相对表达量降低( $P<0.001$ ),见图4A。Western blotting结果显示,si-

CDC7组细胞CDC7蛋白表达水平显著下降( $P<0.001$ ),见图4B。CCK-8实验显示,si-CDC7组细胞增殖活性低于si-NC组( $P<0.001$ ),见图4C。EdU染色实验显示,与si-NC组比较,si-CDC7组EdU阳性细胞数量显著减少( $P<0.0001$ ),见图4D。Transwell检测结果显示,si-CDC7组迁移和侵袭细胞的数量显著低于si-NC组( $P<0.0001$ ),见图4E。



A:RT-qPCR检测HOS细胞内CDC7 mRNA的沉默效率;B:Western blotting检测HOS细胞内CDC7蛋白的沉默效率;C:CCK-8检测沉默CDC7对HOS细胞增殖的影响;D:EdU检测沉默CDC7对HOS细胞增殖的影响( $\times 200$ );E:沉默CDC7对HOS细胞迁移和侵袭的影响( $\times 200$ )。与si-NC组比较, $***P<0.001$ , $****P<0.0001$ 。

图4 沉默CDC7对HOS细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响

### 3 讨 论

OS 是一种基因组高度不稳定的实体肿瘤,其具有高度复杂的核型、高频率染色体结构变异和拷贝数变化等特征<sup>[12]</sup>,这些特征使 OS 的诊断和预后评估遭受极大的挑战。随着对生物信息学的发展和靶向治疗在其他肿瘤中取得的良好效果,寻找新的关键靶点因子对 OS 的诊断和治疗具有重要意义。

大多数癌症的发生与细胞周期的异常调控相关<sup>[13]</sup>。CDC7 作为细胞周期进程中的关键因子,与调节亚基哑铃前蛋白 4(DBF4)组成激酶复合体(DDK),在 DNA 的复制和 DNA 损伤的应激中发挥重要的调控功能<sup>[14]</sup>。Bonte 等<sup>[15]</sup>对比多种肿瘤细胞和正常细胞后发现,在正常细胞中 CDC7 不表达或低表达,但是在结肠癌、黑色素瘤、肾癌、前列腺癌细胞系中都检测到了高水平的 CDC7 表达。侯芸等<sup>[16]</sup>对弥漫大 B 细胞淋巴瘤进行研究,发现 CDC7 的高表达与患者的临床分期、近期疗效及生存率相关。Kulkarni 等<sup>[10]</sup>报道,CDC7 的表达是卵巢癌复发和总生存率的独立预后指标。以上研究提示,CDC7 在多种肿瘤的进展中可能起到重要作用。本研究通过分析多个 GEO 数据集发现,CDC7 mRNA 在 OS 组织中的表达水平显著高于正常组织,并使用 RT-qPCR 以及免疫组织化学染色分别在 OS 细胞和组织层面进行了验证。由此可推测 CDC7 表达水平的上调可能与 OS 的发生、发展相关。此外,SROC 曲线表明 CDC7 具有良好的区分 OS 组织和正常组织的诊断效能。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,CDC7 高表达患者的总生存率显著低于低表达患者,提示 CDC7 与 OS 患者的不良预后相关;时间依赖受试者工作曲线提示,CDC7 对 OS 患者的 3 年生存率具有较高的预测价值。进一步构建的单因素和多因素 Cox 风险比例回归分析显示,CDC7 高表达是 OS 的独立预后危险因素。根据以上结果可推测,CDC7 对 OS 的诊断和预后评估具有一定的意义,其在 OS 的发生、发展过程中起到重要作用。

已有多项研究报道 CDC7 与肿瘤细胞的恶性生物学行为密切相关。在胶质母细胞瘤中,高表达 CDC7 可促进肿瘤细胞的增殖,并诱导肿瘤的放射耐药性<sup>[17]</sup>。在食管鳞状细胞癌中,下调 CDC7 的表

达可将肿瘤细胞阻滞于 G0/G1 期,诱导细胞凋亡,并能提高肿瘤细胞的化疗敏感性<sup>[18]</sup>。张从义等<sup>[19]</sup>也证实,在肝癌细胞系 HCCLM3 和 SMMC7721 中,过表达 CDC7 能显著增强肿瘤细胞的增殖活性以及迁移和侵袭能力。本研究结果显示,CDC7 在 OS 中呈高表达,并且与患者的预后相关。然而,目前 CDC7 在 OS 中的生物学功能尚无相关研究。为进一步探讨 CDC7 在 OS 细胞中的作用,本研究进行细胞功能实验,结果表明,在 HOS 细胞中沉默 CDC7 的表达后,细胞的增殖活性、迁移和侵袭能力均受到明显抑制。上述实验结果进一步证实,CDC7 能促进 OS 的发生和发展,其在 OS 中可能发挥原癌基因的作用。

综上所述,CDC7 在 OS 中的表达上调,并可促进 OS 细胞的增殖、迁移和侵袭,有望作为 OS 诊断和预后评估的分子标志物。本研究也存在一定的局限性:首先,在细胞层面取得的初步结论,仍需通过体内实验来进一步证实;其次,CDC7 促进 OS 进展的分子机制有待更深层次的生物信息学分析及开展相关实验加以阐明。

### 参 考 文 献:

- [1] KANSARA M, THOMSON K, PANG P, et al. Infiltrating myeloid cells drive osteosarcoma progression via GRM4 regulation of IL23[J]. Cancer discovery, 2019, 9(11): 1511-1519.
- [2] GIANFERANTE D M, MIRABELLO L, SAVAGE S A. Germline and somatic genetics of osteosarcoma - connecting aetiology, biology and therapy[J]. Nature reviews endocrinology, 2017, 13(8): 480-491.
- [3] MARKO T A, DIESSNER B J, SPECTOR L G. Prevalence of metastasis at diagnosis of osteosarcoma: an international comparison[J]. Pediatric blood cancer, 2016, 63(6): 1006-1011.
- [4] EATON B R, SCHWARZ R, VATNER R, et al. Osteosarcoma[J]. Pediatric blood cancer, 2021, 68(Suppl 2): e28352.
- [5] LI C, YU X, GUO D, et al. Association between common polymorphisms in ERCC gene and prognosis of osteosarcoma in patients treated with chemotherapy: a meta-analysis[J]. OncoTargets and therapy, 2018, 11: 3495-504.
- [6] CERSOSIMO F, LONARDI S, BERNARDINI G, et al. Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: from

- mechanisms to therapy[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(15):5207.
- [7] MASAI H, ARAI K. Regulation of DNA replication during the cell cycle: roles of Cdc7 kinase and coupling of replication, recombination, and repair in response to replication fork arrest[J]. IUBMB life, 2000, 49(5): 353-364.
- [8] CLARKE L E, FOUNTAINE T J, HENNESSY J, et al. Cdc7 expression in melanomas, Spitz tumors and melanocytic nevi[J]. Journal of cutaneous pathology, 2009, 36(4): 433-438.
- [9] WANG Q, ZHENG W. Upregulation of CDC7 associated with cervical cancer incidence and development[J]. BioMed research international, 2021, 2021: 6663367.
- [10] KULKARNI A A, KINGSBURY S R, TUDZAROVA S, et al. Cdc7 kinase is a predictor of survival and a novel therapeutic target in epithelial ovarian carcinoma[J]. Clinical cancer research, 2009, 15(7): 2417-2425.
- [11] DATTA A, GHATAK D, DAS S, et al. p53 gain-of-function mutations increase Cdc7-dependent replication initiation[J]. Embo reports, 2017, 18(11): 2030-2050.
- [12] LORENZ S, BAROY T, SUN J, et al. Unscrambling the genomic chaos of osteosarcoma reveals extensive transcript fusion, recurrent rearrangements and frequent novel TP53 aberrations[J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5273-5288.
- [13] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. Nature reviews molecular cell biology, 2022, 23(1): 74-88.
- [14] YAMADA M, MASAI H, BARTEK J. Regulation and roles of Cdc7 kinase under replication stress[J]. Cell cycle, 2014, 13(12): 1859-1866.
- [15] BONTE D, LINDVALL C, LIU H, et al. Cdc7-Dbf4 kinase overexpression in multiple cancers and tumor cell lines is correlated with p53 inactivation[J]. Neoplasia, 2008, 10(9): 920-931.
- [16] 侯芸,付凯,王华庆. CDC7 MCM2在弥漫大B细胞淋巴瘤预后和治疗中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(11): 678-681.
- [17] LI Q, XIE W, WANG N, et al. CDC7-dependent transcriptional regulation of RAD54L is essential for tumorigenicity and radio-resistance of glioblastoma [J]. Translational oncology, 2018, 11(2): 300-306.
- [18] CAO J X, LU Y. Targeting CDC7 improves sensitivity to chemotherapy of esophageal squamous cell carcinoma [J]. OncoTargets and therapy, 2019, 12: 63-74.
- [19] 张从义,崔逸峰,李宝宝,等. 细胞分裂周期7蛋白在肝癌组织的表达及其对肝癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(2): 150-155.

本文引用格式:

陈培钧,满雨楠,何明为,等.CDC7在骨肉瘤中的表达、临床意义及生物学功能[J].广西医科大学学报,2025,42(1): 56-64.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.008  
CHEN P J, MAN Y N, HE M W, et al. Expression, clinical significance and biological function of CDC7 in osteosarcoma[J]. Journal of Guangxi medical university, 2025, 42(1):56-64.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.008