

CDC7在骨肉瘤中的表达、临床意义及生物学功能

陈培钧¹, 满雨楠¹, 何明为², 梁步敏³, 贺茂林¹

(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: 1.056~5.781, $P=0.037$)。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 Peijun¹, MAN Yunan¹, HE Mingwei², LIANG Bumini³, HE Maolin¹. (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^[1]。其具有强大的侵袭性和转移性,肺部是最常见的转移部位^[2-3]。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^[4]。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%^[5]。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^[6],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^[7]。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^[8]。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^[9]、卵巢癌^[10]、肺癌^[11]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(TRIZO1 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℃、含5%CO₂培养箱中培养hFOB1.19细胞,使用DMEM和McCoy's 5A培养基在37℃、含5%CO₂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)和蛋白免疫印记(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 μ L,上、下游引物各0.5 μ L, ddH₂O 1.5 μ L, cDNA 2.5 μ L, 共10 μ L。引物序列如下:*CDC7*上游:5'-GAGGCGTCTTTGGGGATTC-AG-3',下游:5'-GGTCCTACTTGTAAGTGTGCTG-3';*GAPDH*上游:5'-GTGGACCTGACCTGCCGTCTAG-3',下游:5'-GAGTGGGTGTCGCTGTTGAAGTC-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℃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,肱骨5例,其他部位9例(颌骨、耻骨、骶骨、肋骨)。组织芯片于65℃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℃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(5×10^3 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 μ L CCK-8试剂,在37℃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(5×10^3 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软件进行统计分析并作图。计量资料以均数 \pm 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

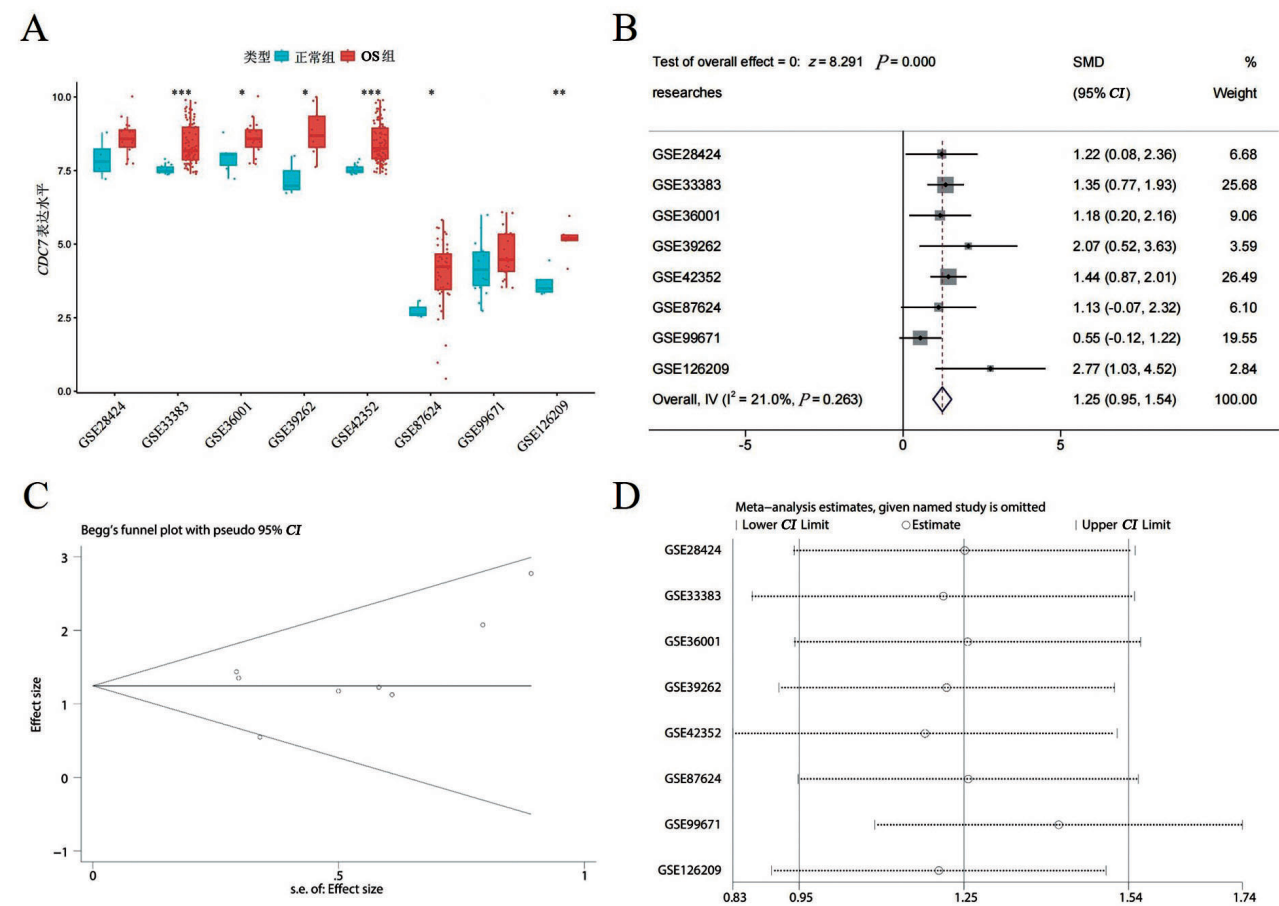
2.1 CDC7在OS中高表达

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

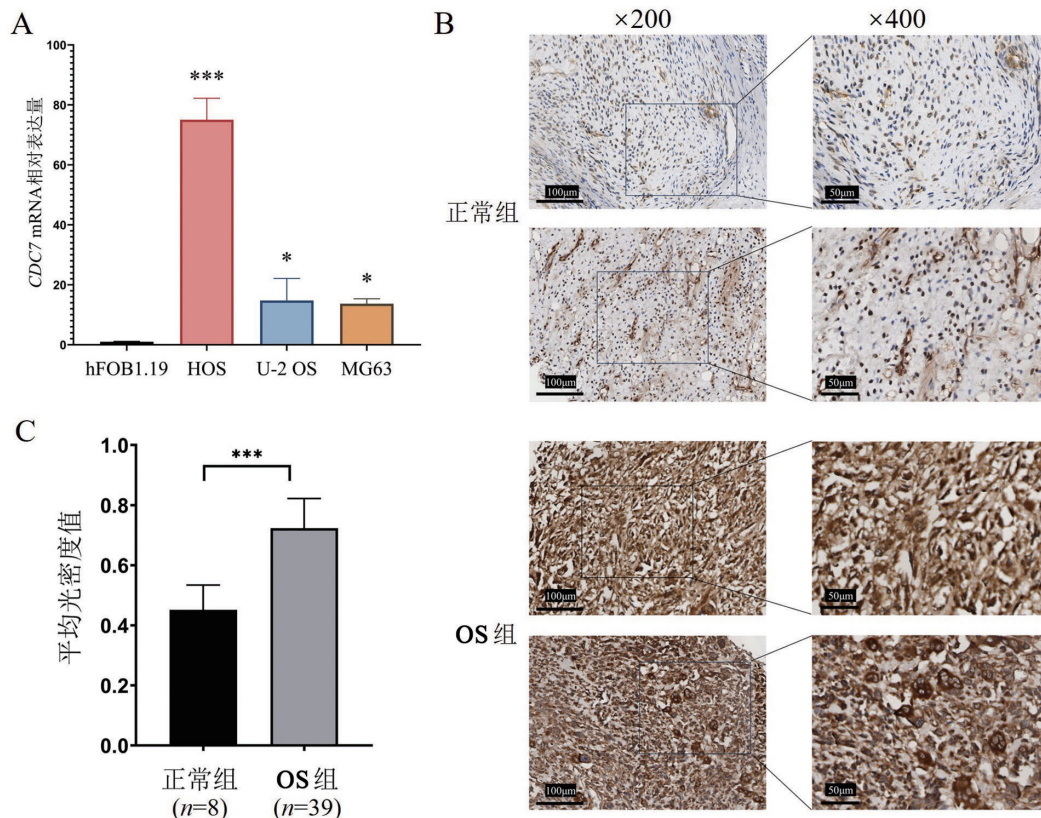
数据集	平台	年份/年	OS组		正常组	
			<i>n</i>	CDC7表达, $\bar{x} \pm s$	<i>n</i>	CDC7表达, $\bar{x} \pm s$
GSE28424	GPL13376	2012	19	8.61±0.56	4	7.90±0.69
GSE33383	GPL10295	2011	84	8.39±0.67***	15	7.55±0.15
GSE36001	GPL6102	2012	19	8.61±0.56*	6	7.96±0.53
GSE39262	GPL96	2012	10	8.82±0.78*	3	7.24±0.67
GSE42352	GPL10295	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,×200,标尺=100 μm;×400,标尺=50 μm);C:免疫组织化学染色的平均光密度值比较,与正常组比较,*** $P<0.001$ 。

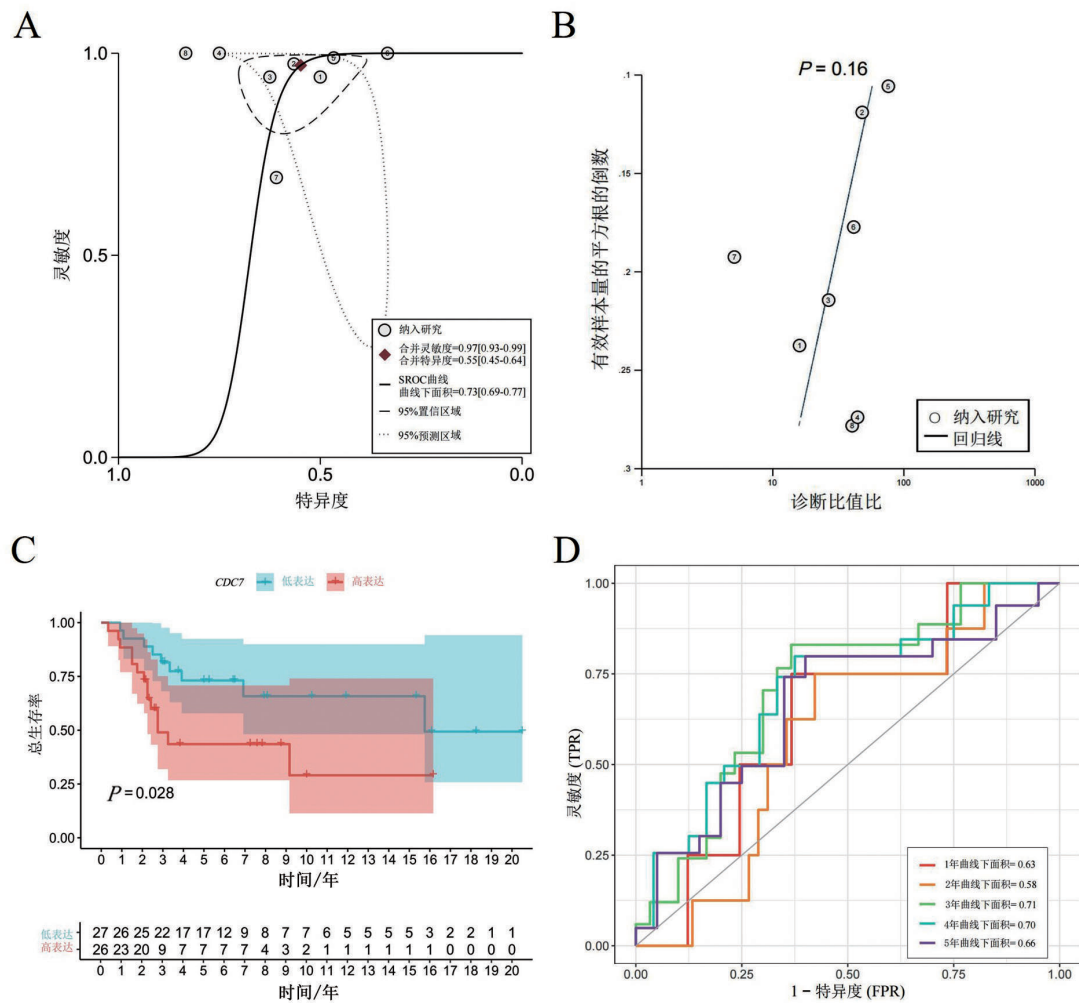
图2 CDC7在OS细胞和组织中的mRNA和蛋白表达水平

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	CDC7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

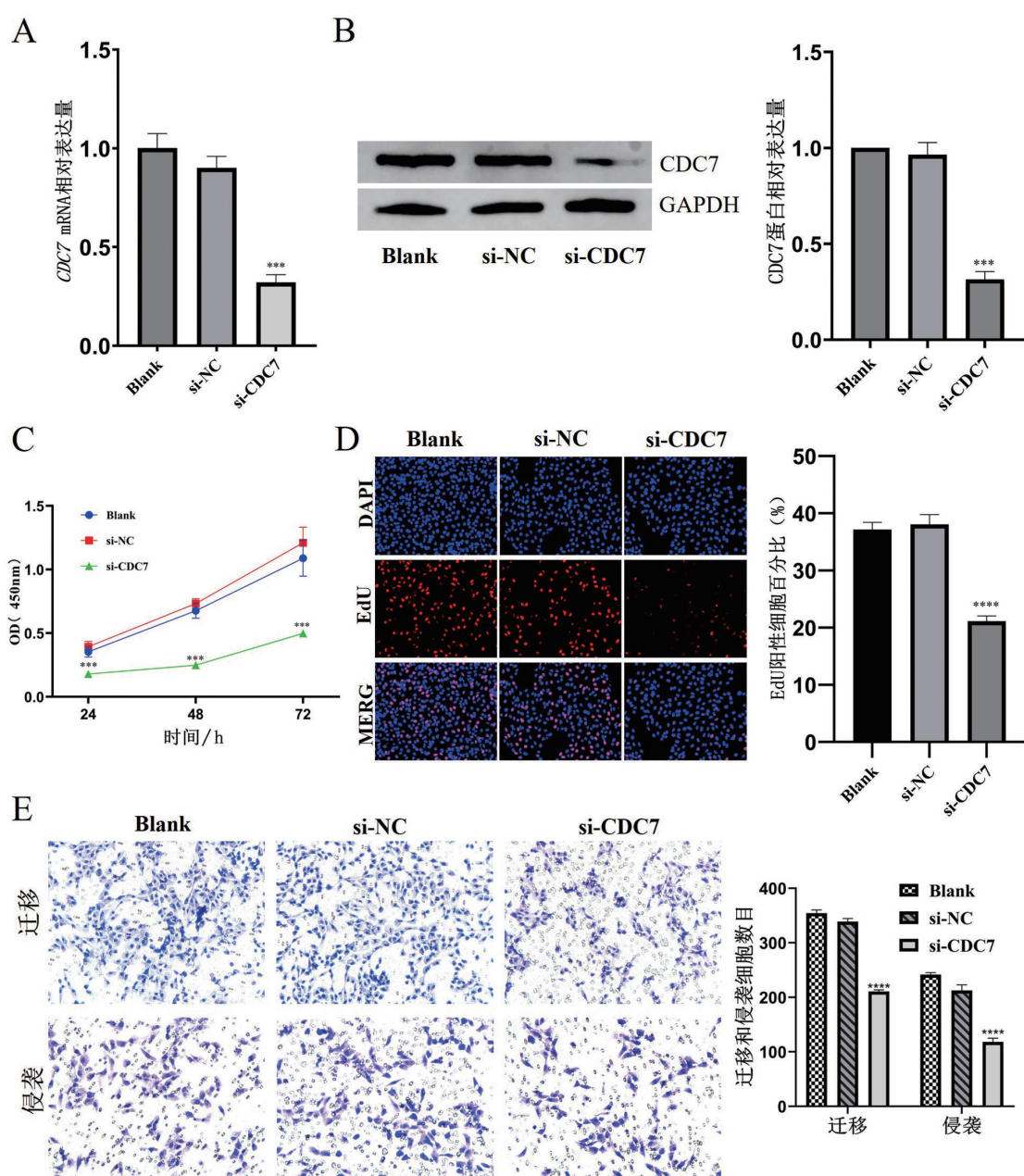
指标	n	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
CDC7表达					
高表达	26	2.538(1.083~5.947)	0.032	2.471(1.056~5.781)	0.037
低表达	27	0.394(0.168~0.923)		0.405(0.173~0.947)	
性别					
男	34	1.403(0.588~3.348)	0.445	-	-
女	19	0.713(0.299~1.701)		-	-
年龄/岁					
<18	34	2.752(1.015~7.458)	0.047	2.677(0.989~7.250)	0.053
≥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^[12],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^[13]。CDC7作为细胞周期进程中的关键因子,与调节亚基啞铃前蛋白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^[14]。Bonte等^[15]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^[16]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^[10]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^[17]。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^[18]。张从义等^[19]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