

文章编号 1006-8147(2021)03-0274-05

论著

基于TCGA数据库分析GTSE1基因在肺腺癌中的表达及意义

高周勇, 张文成, 王广舜

(天津医科大学宝坻临床医学院肿瘤科, 天津 301800)

摘要 目的:探究G2/S期表达蛋白1(G2 and S phase-expressed protein1, GTSE1)在肺腺癌中的表达情况以及对预后的影响。方法:从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中下载肺腺癌患者表达谱数据以及临床信息资料,分析GTSE1表达水平与临床指标信息之间的相关性以及对预后的影响,并用Cox比例风险回归模型分析影响患者预后的因素。采用免疫组化检测14例肺腺癌肿瘤组织和13例癌旁组织中GTSE1表达水平。采用基因集富集分析方法(GSEA)预测GTSE1在肺腺癌中可能参与并调控的相关通路。结果:在TCGA数据中,在肿瘤组织样本中GTSE1基因表达情况明显高于正常组织($t=18.165, P<0.05$),且表达水平与肿瘤分级($\chi^2=17.543, P=0.001$)、T分期($\chi^2=8.825, P=0.032$)和N分期($\chi^2=12.138, P=0.001$)之间有显著相关,GTSE1高表达患者的总生存期显著低于GTSE1低表达的患者($\chi^2=22.663, P<0.05$),单因素Cox分析提示肿瘤分级($HR=1.56, 95\%CI: 1.33\sim 1.83$)、TNM分期($T:HR=1.60, 95\%CI: 1.31\sim 1.95; N:HR=1.70, 95\%CI: 1.40\sim 2.06; M:HR=1.83, 95\%CI: 1.03\sim 3.25$)和GTSE1表达水平($HR=2.32, 95\%CI: 1.62\sim 3.30$)可影响患者的总生存期(均 $P<0.05$)。多因素Cox分析提示T分期($HR=1.646, 95\%CI: 1.038\sim 2.610, P=0.034$)和GTSE1的表达水平($HR=1.830, 95\%CI: 1.269\sim 2.637, P<0.05$)是影响肺腺癌患者总生存期的独立危险因素。GTSE1基因高表达的样本在细胞周期以及p53信号通路等9个通路基因集中富集($P<0.05, FDR<0.01$)。结论:GTSE1在肺腺癌患者肿瘤组织中显著高表达,是肺腺癌患者的独立预后因素。

关键词 肺腺癌;TCGA数据库;GTSE1

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

Expression and significance of GTSE1 gene in lung adenocarcinoma based on TCGA database

GAO Zhou-yong, ZHANG Wen-cheng, WANG Guang-shun

(Department of Oncology, Baodi Clinical Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China)

Abstract Objective: To explore the expression of G2 and S phase-expressed protein 1 (GTSE1) in lung adenocarcinoma and its effect on prognosis. **Methods:** The expression profile data and clinical information of patients with lung adenocarcinoma were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database to analyze the correlation between GTSE1 expression and clinical indicator information and its influence on prognosis, and Cox proportional hazard regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients. Immunohistochemistry was used to detect GTSE1 expression in 14 lung adenocarcinoma tumor tissues and 13 adjacent tissues. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to predict the relevant pathways that GTSE1 might participate in and regulate lung adenocarcinoma. **Results:** In the TCGA database, GTSE1 gene expression in tumor tissue samples was obviously higher than that of normal tissue ($t=18.165, P<0.01$), and the expression and tumor grade ($\chi^2=17.543, P=0.001$), T ($\chi^2=8.825, P=0.032$) and N stage ($\chi^2=12.138, P=0.001$) had a significant correlation. The overall survival of patients with high expression of GTSE1 was significantly lower than that of patients with low expression of GTSE1 ($\chi^2=22.663, P<0.05$). Single factor analysis of Cox suggested tumor grade ($HR=1.56, 95\%CI: 1.33\sim 1.83$), TNM staging ($T:HR=1.60, 95\%CI: 1.31\sim 1.95; N:HR=1.70, 95\%CI: 1.40\sim 2.06; M:HR=1.83, 95\%CI: 1.03\sim 3.25$) and GTSE1 expression ($HR=2.32, 95\%CI: 1.62\sim 3.30$) affected the patient's overall survival (all $P<0.05$). Multi-factors Cox analysis indicated that T stage ($HR=1.646, 95\%CI: 1.038\sim 2.610, P=0.034$) and GTSE1 expression ($HR=1.830, 95\%CI: 1.269\sim 2.637, P<0.05$) were independent risk factors for overall survival of patients with lung adenocarcinoma. The samples with high GTSE1 gene expression were concentrated in 9 pathway genes including cell cycle and p53 signaling pathway ($P<0.05, FDR<0.01$). **Conclusion:** GTSE1 is highly expressed in the tumor tissues of patients with lung adenocarcinoma, and is an independent prognostic factor for patients with lung adenocarcinoma.

Key words lung adenocarcinoma; TCGA database; GTSE1

肺癌是世界上患病率和死亡率最高的恶性肿瘤,根据病理特征,可分为非小细胞肺癌和小细胞

肺癌^[1]。非小细胞肺癌包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌,约占肺癌的80%~85%,其中肺腺癌又在非小细胞肺癌中占50%以上。近年来,肺癌治疗,尤其是靶向治疗取得了巨大的进展^[2-3]。然而,大多数肺癌

作者简介 高周勇(1994-),男,硕士在读,研究方向:肺癌蛋白质组学;通信作者:王广舜, E-mail: wgs@bddhospital.com。

患者在诊断时已经处于中晚期阶段,预后较差。因此,寻找一个特异性较高的肺癌预后生物标志物对于早期诊断和筛查以及后续制定诊疗策略都有着重要意义。

G2/S 期表达蛋白 1(G2 and S phase-expressed-protein1,GTSE1)是一个细胞周期相关蛋白,在细胞周期的 G2 和 S 期特异性表达,主要位于胞质中^[4]。GTSE1 受细胞周期调控,在有丝分裂中磷酸化,在细胞周期的 G1 期显著降低。GTSE1 的过表达会导致 G2 期向 M 期转变的延迟^[5]。据报道,GTSE1 能够在细胞质和细胞核之间穿梭,但是在 DNA 损伤后会在细胞核中变得稳定。一旦进入细胞核,GTSE1 作为 p53 表达的负调节因子,结合并重新定位 p53 到细胞质中进行降解。因此,DNA 损伤诱导的 p53 反式激活被抑制,从而影响 p53 诱导的细胞凋亡^[6-7]。

近年研究均表明,GTSE1 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等行为有着密切联系^[8]。且与顺铂、5-氟尿嘧啶和阿霉素等多种药物的耐药性相关^[1]。目前在胃癌^[9]、乳腺癌^[10-11]、肝癌^[12]、膀胱癌^[13]以及黑色素瘤^[14]等多种肿瘤中都发现 GTSE1 与预后明显相关。

本研究通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)数据库分析 GTSE1 在肺腺癌中的表达和对预后的影响,并用免疫组化实验数据以及 *Kaplan-Meier* Plotter 在线数据库和 GEPIA 在线数据库进行结果的验证。运用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis,GSEA)探索 GTSE1 表达可能参与并调控的通路。为后续确定 GTSE1 在肺腺癌中的预后预测价值及明确其在肺腺癌发生、发展中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 数据资料来源与分组处理 本研究数据来源于 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中截止至 2020 年 9 月 8 日的肺腺癌样本信息(TCGA-LUAD),包括临床相关信息(Clinical)和样本全转录组测序结果(RNAseqGene)。根据临床样本信息的数据以及测序样本数据匹配进行筛选,最后纳入了 333 例肺腺癌样本进行分析。以纳入分析的肺腺癌患者的 GTSE1 表达中位值(MEDIAN=6.255)为临界指标,将样本分为 GTSE1 高表达组(167 例)和 GTSE1 低表达组(166 例)。利用免疫组化实验数据以及 *Kaplan-Meier* Plotter 在线数据库(<https://km-plot.com/analysis/>)和 GEPIA 在线数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php>)的肺癌数据集验证 GTSE1 的表达水平对预后的影响。

1.2 免疫组化分析方法 使用 Eclipse Ci-L 拍照显微镜选取目的区域进行 400 倍成像。成像完成后对每张切片 3 个视野组织均以相同的标准分别进行阳性综合评分,为目的细胞染色强度与阳性细胞百分比的乘积。染色强度以目的细胞呈现染色特性计分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。以细胞阳性比率进行评分:0~5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。每个视野均进行染色强度计分与阳性细胞百分比计分,阳性综合评分为染色强度与阳性细胞百分比的乘积,且乘积 ≥ 4 定义为阳性。

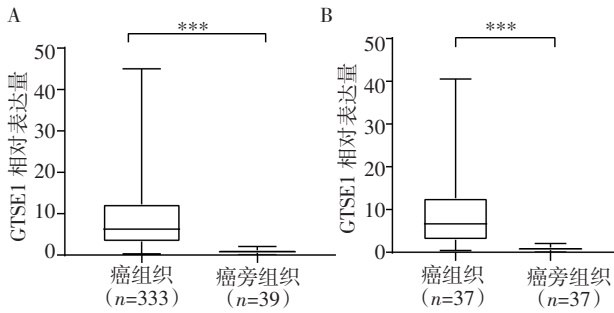
1.3 GSEA 采用 GSEA4.1.0 版本软件对肺腺癌样本进行基因集富集分析,研究 GTSE1 表达水平与京都基因和基因组百科全书通路基因集(KEGG)的相关性。从 MsigDB 数据库中下载通路富集常用的 c2.cp.kegg.v7.2.symbols 基因集作为参照基因集。软件参数设置为随机组合次数为 1 000 次,计算富集系数和标准化后的富集系数。按照错误发现率(false discovery rates,FDR)进行排序,将 $P<0.05$, $FDR<0.01$ 的基因集作为显著富集基因集。

1.4 统计学处理 采用 Graphpad Prism8 软件,SPSS26.0 软件进行统计学分析及绘图。GTSE1 在癌和癌旁组织中表达水平的比较用独立样本 *t* 检验,GTSE1 基因表达水平与临床特征信息相关性分析采用 χ^2 检验及 *Fisher* 确切概率法。生存分析采用 *Kaplan-Meier* 和 *Log-rank* 检验法。并对单因素 *Cox* 比例风险模型分析中 $P<0.05$ 的预后因素运用 *Cox* 比例风险回归模型进行多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。GSEA 判断显著性富集的标准为 $P<0.05$,且 $FDR<0.01$ 。

2 结果

2.1 GTSE1 基因在癌组织和癌旁组织中的差异表达 TCGA 数据库筛选符合条件肺腺癌患者数据进行分析,如图 1A 所示,GTSE1 基因在患者癌组织(9.098 ± 0.447)和癌旁组织(0.872 ± 0.071)中的表达水平差异有统计学意义($t=18.165$, $P<0.05$);如图 1B 所示,同一患者的癌组织和癌旁组织的表达水平分别为 9.339 ± 1.440 和 0.836 ± 0.068 ,差异有统计学意义($t=5.898$, $P<0.05$)。利用免疫组化数据验证结果(图 2),如表 1 所示,由于样本量小于 40 例,故采用 *Fisher* 确切概率法 $P=0.021$,差异有统计学意义。

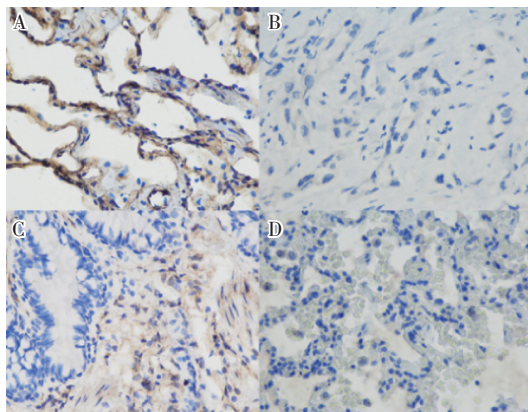
2.2 GTSE1 基因表达水平与肺腺癌患者预后的相关性 用 TCGA 数据筛选出的肺腺癌患者数据,将



注:A:为TCGA数据库中肿瘤组织与癌旁组织中GTSE1表达的差异;B:为来源于同一患者肿瘤组织与癌旁组织中GTSE1表达的差异;GTSE1:G2/S期表达蛋白1,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

图1 GTSE1在癌组织和癌旁组织中的表达情况

Fig 1 Expression of GTSE1 in cancerous and paracancer tissues



注:A,B:为癌组织中GTSE1阳性与阴性表达;C,D:为癌旁组织中GTSE1阳性与阴性表达

图2 GTSE1在癌组织以及癌旁组织中的表达(400×)

Fig 2 Expression of GTSE1 in cancerous and paracancer tissues (400×)

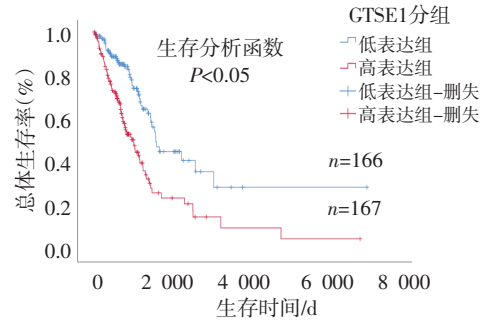
表1 GTSE1蛋白在癌组织与癌旁组织中的表达[n(%)]

Tab 1 Expression of GTSE1 protein in carcinoma and paracancer tissues[n(%)]

研究对象	GTSE1		P
	阳性	阴性	
癌组织	11(78.6%)	3(21.4%)	0.021
癌旁组织	4(30.8%)	9(69.2%)	

注:GTSE1:G2/S期表达蛋白1

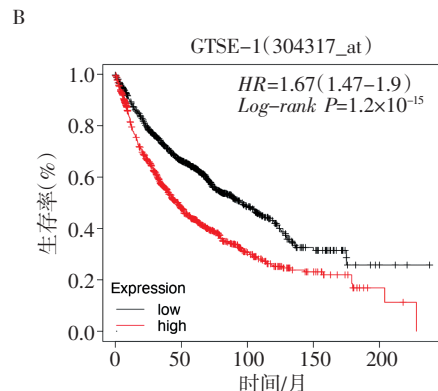
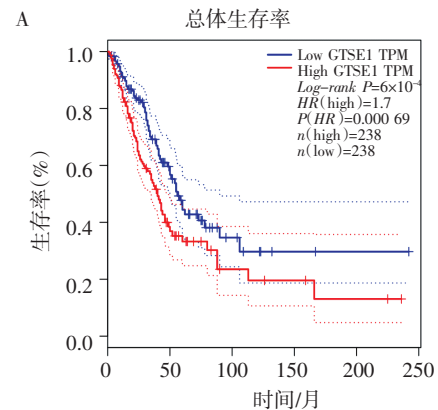
样本以GTSE1的表达量的中位数(MEDIAN=6.255)为界限分为高表达和低表达组进行生存分析,结果见图3,同时用Kaplan-Meier Plotter在线数据库和GEPIA在线数据库也以中位数为界进行高表达组和低表达组的生存分析。用下载的TCGA的数据分析结果提示,GTSE1高表达组相较于低表达组患者生存时间明显缩短($\chi^2=22.663$, $P<0.05$)。GEPIA在线数据库(图4A)和Kaplan-Meier Plotter在线数据库(图4B)进行同样的分析也得到了一致的结果,GTSE1高表达患者生存时间显著短于GTSE1低表达组。



注:GTSE1:G2/S期表达蛋白1

图3 GTSE1基因表达与肺腺癌患者生存时间的关系

Fig 3 Relationship between GTSE1 gene expression and survival time of patients with lung adenocarcinoma



Number at risk					
low	969	505	121	30	4
high	956	322	82	27	3

注:GTSE1:G2/S期表达蛋白1

图4 在线数据库中GTSE1基因表达与肺腺癌患者生存时间的关系

Fig 4 Relationship between GTSE1 gene expression and survival time in patients with lung adenocarcinoma in online databases

2.3 肿瘤组织中GTSE1基因表达水平与临床特征指标的关系 从TCGA数据库中筛选了有完整临床信息患者333例,其中男性166例,女性167例。如表2所呈现,利用 χ^2 检验对GTSE1的表达水平与其他临床特征指标进行Pearson相关性分析。结果显示:GTSE1的高表达与肿瘤分级($\chi^2=17.543$, $P=0.001$)、T分期($\chi^2=8.825$, $P=0.032$)、N分期呈正相

关($\chi^2=12.138, P=0.007$)。与年龄($\chi^2=0.245, P=0.621$)、性别($\chi^2=0.868, P=0.351$)以及 M 分期($\chi^2=1.185, P=0.27$)没有相关性。

2.4 肺腺癌患者预后因素的分析 将 TCGA 筛选的 333 例患者的临床信息(年龄、性别、肿瘤分级、TNM 分期与 GTSE1 的表达水平)的预后价值进行 Cox 单因素和 Cox 多因素风险比例模型回归分析。Cox 单因素分析结果表明:肿瘤分级、TNM 分期以及 GTSE1 表达水平是肺腺癌的预后因素(均 $P<0.05$)。将 Cox 单因素分析中有意义的因素进一步进行 Cox 多因素分析,结果表明,患者的 T 分期和 GTSE1 表达水平是肺腺癌患者的独立预后因素(均 $P<0.05$),见表 3。

2.5 GTSE1 的功能基因集富集 为了进一步研究 GTSE1 参与肿瘤调控的机制,利用 TCGA 的数据集,通过 GSEA 方法分析 GTSE1 的表达所参与的信号通路。GTSE1 高表达的肺腺癌组织样本富集到细胞周期、减数分裂、DNA 复制、碱基切除修复以及 p53 信号通路等 9 个相关通路的基因集($P<0.05, FDR<0.01$),其中与细胞周期最为相关,见表 4。相应富集结果提示 GTSE1 最有可能通过上述 9 条信号通路调控肿瘤的发生、发展。

表 2 GTSE1 基因表达水平与肺腺癌患者临床指标的关系

Tab 2 Relationship between GTSE1 gene expression level and clinical indicators in patients with lung adenocarcinoma

临床指标	例数 (n)	GTSE1 低 表达例数(n)	GTSE1 高 表达例数(n)	χ^2	P
年龄(岁)				0.245	0.621
≤65	162	78	84		
>65	171	88	83		
性别				0.868	0.351
男	166	78	88		
女	167	88	79		
肿瘤分级				17.543	0.001
I	171	104	67		
II	81	29	52		
III	59	25	34		
IV	52	8	14		
TNM 分期					
T 分期				8.825	0.032
T1	100	62	38		
T2	188	85	103		
T3	28	11	17		
T4	17	8	9		
N 分期				12.138	0.007
N0	211	120	91		
N1	69	25	44		
N2	52	21	31		
N3	1	0	1		
M 分期				1.185	0.270
M0	311	158	153		
M1	22	8	14		

注:GTSE1:G2/S 期表达蛋白 1

表 3 影响肺腺癌患者预后的单因素和多因素分析

Tab 3 Single factor and multiple factor analysis of prognosis of patients with lung adenocarcinoma

临床指标	赋值	Cox 单因素分析		Cox 多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	≤65 岁=0, >65 岁=1	1.14(0.81~1.60)	0.450	—	—
性别	女=0, 男=1	1.12(0.80~1.58)	0.500	—	—
肿瘤分级	I=0, II~IV=1	1.56(1.33~1.83)	<0.001	1.286(0.680~2.431)	0.439
T 分期	T1=0, T2~T4=1	1.60(1.31~1.95)	<0.001	1.646(1.038~2.610)	0.034
N 分期	N0=0, N1~N3=1	1.70(1.40~2.06)	<0.001	1.627(0.905~2.925)	0.104
M 分期	M0=0, M1=1	1.83(1.03~3.25)	0.040	1.119(0.783~1.454)	0.236
GTSE1 表达水平	低表达=0, 高表达=1	2.32(1.62~3.30)	<0.001	1.830(1.269~2.637)	<0.001

注:GTSE1:G2/S 期表达蛋白 1

表 4 GTSE1 基因富集通路基因集

Tab 4 GTSE1 gene enrichment pathway gene sets

名称	ES	NES	P	FDR
细胞周期	0.73	2.35	<0.001	<0.001
卵母细胞减数分裂	0.61	2.23	<0.001	0.003
DNA 复制	0.86	2.17	<0.001	0.002
碱基切除修复	0.73	2.14	<0.001	0.003
同源重组	0.81	2.12	<0.001	0.002
错配修复	0.81	2.09	<0.001	0.004
P53 信号通路	0.57	2.09	<0.001	0.003
叶酸—碳库通路	0.75	2.05	<0.001	0.004
核苷酸切除修复	0.68	2.04	<0.001	0.005

注:GTSE1:G2/S 期表达蛋白 1

3 讨论

通过 TCGA 数据库详细分析发现,相较于癌旁组织,肿瘤组织中的 GTSE1 表达水平明显升高,且肿瘤组织中高表达 GTSE1 的肺腺癌患者往往预后情况较差。这一点与既往研究报道的在胃癌、肝癌以及黑色素瘤等恶性肿瘤中 GTSE1 的表达水平上调与患者的不良预后明显相关相符合。然而,在肺腺癌研究中 GTSE1 同患者预后以及生存情况的关系并未有详细的研究。笔者通过 TCGA 数据库分析发现,GTSE1 的表达水平与预后以及临床特征密切相关。Cox 多因素分析结果显示,GTSE1 以及肿瘤患者

的 T 分期都是肺腺癌患者的独立预后因素,印证了 GTSE1 是肺腺癌的独立预后因素。同时通过在线数据库 GEPIA 和 *Kaplan-Meier Plotter* 进行验证,结果表明,GTSE1 高表达的肺腺癌患者预后情况较差,反之 GTSE1 低表达的肺腺癌患者预后生存情况远优于高表达的患者。GSEA 通路富集的结果,同既往 GTSE1 在其他肿瘤中的研究也是比较一致,都显示 GTSE1 参与了有丝分裂^[15]、p53 信号通路^[16]以及 DNA 复制和损伤修复^[1]等重要通路。同时在诸多基础研究中发现,GTSE1 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及细胞凋亡等都密切相关,往往肿瘤细胞敲低 GTSE1 后,细胞增殖和侵袭功能都会受损^[12]。

当然,已有的研究几乎都是基于基因组和转录组数据的研究,在蛋白质组和代谢组等方面的研究依旧较少,本研究从已有的 mRNA 数据挖掘了 GTSE1 在肺腺癌患者中的作用及意义,同时结合笔者的免疫组化数据结果,虽然样本数量较少但也能够从蛋白层面印证数据分析的结果。当然对于深入研究 GTSE1 的作用机制以及寻找相互作用蛋白,这些还是远远不够的,笔者的研究也为在将来结合多组学的方法,以及更加深入的细胞和动物实验奠定了一定的理论基础。

综上所述,本研究通过运用 TCGA 数据库和权威的在线数据库进行生物信息学分析,以及结合笔者已有免疫组化的数据,初步探讨了 GTSE1 在肺腺癌患者中的表达和意义,初步结果表明,GTSE1 在肺腺癌患者的肿瘤组织中高表达,在癌旁以及正常组织中表达量较低;高表达 GTSE1 的肺腺癌患者生存及预后情况较差。因此,GTSE1 有望作为一个潜在的标志物来预测患者预后情况,从而为临床医生提供一些有价值的参考信息,指导临床治疗。

参考文献:

- [1] Lei X, Du L, Zhang P, et al. Knockdown GTSE1 enhances radiosensitivity in non-small-cell lung cancer through DNA damage repair pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9):5162
- [2] Wang L, Ma Q, Yao R, et al. Current status and development of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79:106088
- [3] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1):103
- [4] Monte M, Benetti R, Buscemi G, et al. The cell cycle-regulated protein human GTSE-1 controls DNA damage-induced apoptosis by affecting p53 function[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(32):30356
- [5] Collavin L, Monte M, Verardo R, et al. Cell-cycle regulation of the p53-inducible gene B99[J]. *FEBS Lett*, 2000, 481(1):57
- [6] Monte M, Benetti R, Collavin L, et al. hGTSE-1 expression stimulates cytoplasmic localization of p53[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12):11744
- [7] Bendre S, Rondelet A, Hall C, et al. GTSE1 tunes microtubule stability for chromosome alignment and segregation by inhibiting the microtubule depolymerase MCAK[J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(5):631
- [8] Wu X, Wang H, Lian Y, et al. GTSE1 promotes cell migration and invasion by regulating EMT in hepatocellular carcinoma and is associated with poor prognosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5129
- [9] Subhash V V, Tan S H, Tan W L, et al. GTSE1 expression represses apoptotic signaling and confers cisplatin resistance in gastric cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:550
- [10] Stelitano D, Peche L Y, Dalla E, et al. GTSE1: a novel TEAD4-E2F1 target gene involved in cell protrusions formation in triple-negative breast cancer cell models[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):67422
- [11] Lin F, Xie Y J, Zhang X K, et al. GTSE1 is involved in breast cancer progression in p53 mutation-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):152
- [12] Guo L, Zhang S, Zhang B, et al. Silencing GTSE-1 expression inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(4):263
- [13] Liu A, Zeng S, Lu X, et al. Overexpression of G2 and S phase-expressed-1 contributes to cell proliferation, migration, and invasion via regulating p53/FoxM1/CCNB1 pathway and predicts poor prognosis in bladder cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123:322
- [14] Xu T, Ma M, Chi Z, et al. High G2 and S-phase expressed 1 expression promotes acral melanoma progression and correlates with poor clinical prognosis[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6):1787
- [15] Short B. GTSE1 leads cancer cells into CIN[J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(5):593
- [16] Liu X S, Li H, Song B, et al. Polo-like kinase 1 phosphorylation of G2 and S-phase-expressed 1 protein is essential for p53 inactivation during G2 checkpoint recovery[J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(8):626

(2020-10-09 收稿)

(上接第 273 页)

- 临床营养杂志, 2018, 26(2):94
- [10] 沈媛, 杨小晖, 杨贵红, 等. 牛奶泵入法在复杂先心病术后低体重患儿早期营养支持中的应用[J]. *当代护士*, 2018, 25(13):112
- [11] 张哲哲, 钱素云, 祝益民. 儿童加强监护病房患儿营养状况的调查[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6):597
- [12] 曾婷, 李红辉. 5 岁以下儿童营养不良的调查及干预研究进展[J]. *中国社区医师*, 2012, 14(8):20
- [13] 袁恩武, 张玉璐, 嘉莉婷, 等. 河南地区 7 岁以下儿童生长发育与贫血状况调查[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(1):68
- [14] 刘敬涛, 蒋迎佳, 许跃忠, 等. 四川省 5 岁以下儿童营养现状分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(11):1126
- [15] 罗雯懿, 何萍萍. 先天性心脏病患儿住院期间营养状况的调查分析[J]. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(24):16
- [16] 傅婵容, 吕兰秋, 吕莹波, 等. 医家联合式早期干预在先天性心脏病患儿中的应用效果[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(11):1880

(2020-11-17 收稿)