

NUAK 家族在肿瘤中的双重作用

葛彦锋 范 昕 庄秀芬 王旭青

摘 要 NUAK 家族是 AMPK 家族的重要成员,包括 NUAK 家族激酶 1 (nuak family kinase 1,NUAK1) 和 NUAK 家族激酶 2 (nuak family kinase 2,NUAK2),主要功能是调节细胞生长和平衡生物能量。近年来研究发现,在肝癌、胃癌、宫颈癌等恶性肿瘤中,其具有促进细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转化的作用,并且与肿瘤进展和生存不良密切相关。然而,NUAK 也可以通过控制细胞衰老、诱导细胞周期抑制因子的表达发挥抑癌作用。综上所述,NUAK 家族在人类肿瘤发生中起着双重作用,并取决于所涉及的特定组织类型。本文就 NUAK 家族的促癌和抑癌作用及其在人类恶性肿瘤中的意义等方面研究进行系统性综述。

关键词 NUAK 家族 肿瘤 促癌作用 抑癌作用

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.004

NUAK 家族是 AMPK 激酶家族的重要成员,与 AMPK 家族具有相似的结构域,能够参与调控细胞黏附、轴突发育、平衡生物能量。近年来,随着生物信息和精准医学的发展,分子标志物的研究成为肿瘤研究的热点话题^[1]。NUAK 家族在肿瘤中的作用相继被发现,越来越多的证据表明,NUAK 家族能够参与调控细胞周期、极化和细胞死亡,在不同肿瘤的发生、发展中起到促癌和抑癌的双重作用^[2]。本文讨论 NUAK 家族的促癌和抑癌作用并就其在不同肿瘤中的相关调控机制进行系统性综述。

一、NUAK 家族结构和功能

NUAK 家族包括 NUAK 家族激酶 1 (nuak family kinase 1,NUAK1) 和 NUAK 家族激酶 2 (nuak family kinase 2,NUAK2),由一个 N-末端催化结构域、一个泛素相关结构域和一个 C-末端间隔序列构成^[3]。NUAK1 是 AMPK 激酶家族的第 5 个成员,是由 KIAA0537 cDNA 克隆编码的一种蛋白,相对分子质量为 74kDa。NUAK1 是 Akt 的下游因子,可以直接被 Akt 依赖的调节结构域上的丝氨酸残基磷酸化而激活^[4]。在人类肾脏细胞中,NUAK1 能够调节肌球蛋白磷酸酶靶亚基 1 (myosin phosphatase target subunit 1,MYPT1) 的磷酸化,促进 MYPT1 与衔接蛋白 14-3-3 的相互作用,从而控制细胞黏附^[5]。肝激酶 B1 (liver kinase B1,LKB1) 在体内神经极化过程中对轴

突的发育至关重要,敲减 NUAK1 能够抑制 LKB1 引起的轴突分支数量的增加,NUAK1 是 LKB1 调节皮质神经元轴突生长和分支的主要效应因子^[6]。

NUAK2 是 AMPK 激酶家族的第 4 个成员,编码一种 SNF1/AMPK 相关激酶,最早于 1995 年被 Rosen 发现,是角质形成细胞暴露于紫外线辐射后经减法杂交鉴定出的一种差异表达的基因,主要定位于细胞核中,与 AMPK 家族具有相似的结构域^[3]。NUAK2 能够参与调控丙型肝炎病毒的基因组复制,并通过磷酸化 SMAD2 促进 TGF- β 信号转导,从而介导肝纤维化^[7]。棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 是一种产热器官,能够快速氧化自身的脂肪储备和循环底物,从而产生热量并提高代谢率,NUAK2 能够改变线粒体效率,调节 BAT 产热从而平衡能量稳态,这使其成为治疗肥胖症和相关代谢紊乱的新靶点^[8]。

二、NUAK 家族与恶性肿瘤

1. NUAK 家族与肝癌:肝癌在世界范围内发生率高且呈上升趋势。尽管关于肝癌手术治疗和靶向治疗的研究越来越多,但其复发率高、转移率高、预后差,治愈率仍然相对较低^[9]。据报道,NUAK1 在肝癌组织中的相对表达量明显高于癌旁正常肝组织,下调 NUAK1 的表达能够抑制肝癌细胞的生长和迁移^[10]。NUAK1 可以通过 FYN-STAT3 依赖的方式驱动肝癌细胞动态组重排和上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而促进肝癌细胞对靶向药物的耐药性^[11]。

Hippo-YAP 信号通路能够控制细胞生长、增殖和凋亡,被认为是肿瘤发生的重要原因,该途径的主要下游效应因子 Yes 激酶相关蛋白 (yes-associated

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81402442)

作者单位:212001 镇江,江苏大学附属医院普外科 (葛彦锋、范昕、王旭青),肿瘤科 (庄秀芬)

通信作者:王旭青,主任医师、硕士生导师,电子信箱:xuqingwang@sohu.com

protein, YAP) 已被证明在包括肝癌在内的多种恶性肿瘤中异常表达,其核定位与许多癌症的不良预后呈正相关, YAP 已成为一个有吸引力的治疗靶点。Yuan 等^[12]通过生物信息学分析探讨肝细胞癌中 YAP 和 NUA2 的相关性,发现 NUA2 与 YAP 转录水平呈显著正相关。进一步研究发现, YAP 和 NUA2 的相互作用可形成一个双正反馈环路,最大限度地提高 YAP 的活性,从而驱动肝癌的发生和发展。一方面, YAP 可通过与 NUA2 的增强子 Tead 结合,直接参与调控 NUA2 转录^[13]。另一方面, YAP 的活性可受肌球蛋白细胞骨架调节^[13]。当 NUA2 磷酸化位于肌球蛋白轻链磷酸酶 (myosin light chain phosphatase, MLCP) 的调节亚基 S445 上的 MYPT1 时,它会抑制 MLCP 的磷酸酶活性,增加 MLC 的磷酸化,从而引发肌动蛋白纤维的组装,产生肌动蛋白张力,进而增强 YAP 活性^[12]。总之, YAP 能够驱动 NUA2 转录, NUA2 又能通过肌球蛋白与细胞骨架相互作用,激发 YAP 活性,两者可形成一个双正反馈环路,最大限度地提高 YAP 活性, YAP 通过调节细胞增殖和凋亡,进而促进肝癌的发生和发展。

2. NUA 家族与胃癌:胃癌是亚洲国家常见的恶性肿瘤之一,病死率较高^[9]。胃癌的发病机制很复杂,目前仍知之甚少。近年来研究发现,相关癌基因的表达在促进胃癌的侵袭、转移中起重要作用,同时促癌基因的高表达往往提示患者预后不良。目前,寻找更多癌基因以及探讨不同癌基因之间的相互作用机制是临床和基础研究中的关键。

Chen 等^[14]研究发现, NUA1 的高表达与胃癌患者的不良预后密切相关。 NUA1 能够通过诱导 EMT 影响胃癌细胞的侵袭和转移,这与 EMT 相关的转录因子 slug、SIP1 的表达以及 mTOR/p70S6k 信号通路紧密相关。Tang 等^[15]研究发现,在胃癌组织中, NUA2 的蛋白表达水平明显高于癌旁正常组织,提示 NUA2 在胃癌与癌旁组织中存在差异表达,其可通过上调 miRNA21 调节第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达诱导胃癌细胞顺铂耐药。以上研究结果表明, NUA2 可能作为胃癌治疗的一个潜在靶点。细胞周期调控在调节癌细胞增殖和肿瘤生长中起着关键作用。 NUA2 能够促进胃癌细胞的增殖能力并调节其细胞周期。 PCNA 是反映细胞增殖状态的良好指标, NUA2 高表达上调了胃癌细胞中 CDK2 和 PCNA 的表达水平,表明

NUAK2 能够促进胃癌细胞的增殖^[16]。

癌症干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 是癌细胞的一个特殊亚群,具有自我更新的能力,并有助于肿瘤的发生、转移和化学耐药。近年来, CSCs 已经在许多实体肿瘤中被发现,有研究指出,大多数肿瘤预后不佳与 CSCs 的高分化能力密切相关^[17]。研究表明, NUA2 能够促进胃癌 CSCs 相关的标志物 ALDH1、CD44 和 CD133 的表达,这表明 NUA2 可能在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用^[15]。

3. NUA 家族与黑色素瘤:黑色素瘤是由黑色素细胞恶变引起的恶性肿瘤,是最具侵袭性和致命性的皮肤恶性肿瘤。尽管局部黑色素瘤可通过手术切除 (5 年生存率 > 90%),但黑色素瘤经常侵袭和转移,晚期黑色素瘤患者预后极差^[9]。

Bell 等^[18]研究证实了 NUA1 的表达可以影响黑色素瘤细胞的黏附性,从而调控黑色素瘤细胞的侵袭能力。Namiki 等^[19]通过公共阵列数据库 (GSE2631) 与临床参数相结合分析发现,位于人染色体 1q32 的 NUA2 是肢端黑色素瘤中一个很有研究价值的癌基因。敲除 NUA2 的黑色素瘤细胞增殖和迁移能力显著降低,并且下调了黑色素瘤细胞 mTOR 的表达^[19]。此外,多变量 COX 回归分析显示,肢端黑色素瘤 NUA2 高表达患者比 NUA2 低表达患者更容易复发。免疫组化分析显示, NUA2 和 p-Akt (S473) 与肢端黑色素瘤中的表达密切相关,这表明 NUA2 对 PI₃K 通路之间的调控对黑色素瘤的发生至关重要^[19]。检测细胞周期相关基因的表达发现, NUA2 通过 PI₃K 通路调控 CDK2 的表达参与黑色素瘤的周期调控。

4. NUA2 与胶质母细胞瘤:胶质母细胞瘤是成人最常见的原发性脑恶性肿瘤,5 年生存率 < 3.3%^[9]。几乎没有有效的治疗方法可用。目前的治疗标准是基于欧洲癌症研究与治疗组织和加拿大国家癌症研究所进行的 3 期随机临床试验,该试验表明,最大限度地手术切除肿瘤之后,在每日剂量替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 和放射治疗的同时使用 TMZ,然后继续使用 TMZ 的治疗优于单独使用放射治疗。尽管这种联合放化疗方法改善了预后,但很少有患者存活超过 5 年^[20]。

一项基于 137 例胶质瘤组织的研究发现, NUA1 的表达与胶质瘤患者的生存状况、世界卫生组织 (WHO) 分级等密切相关, NUA1 高表达患者的中位生存期 (18.37 个月, 95% CI: 15.95 ~ 20.04 个月) 明

显短于 NUA1 低表达患者 (43.80 个月, 95% CI: 23.47 ~ 48.36 个月)^[21]。基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinases, MMPs) 是由肿瘤细胞和间充质细胞产生, 能够降解细胞外基质, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用, 其中基质金属蛋白酶 2 (matrix metallo proteinases 2, MMP2) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metallo proteinases 9, MMP9) 是侵袭和转移所必需的基质降解酶^[22]。Lu 等^[21]研究发现, NUA1 可以通过诱导 MMP2 和 MMP9 的激活促进胶质瘤细胞的侵袭能力。

NUAK2 在胶质母细胞瘤组织中的表达显著高于正常组织, 且 NUA2 在高级别胶质母细胞瘤 (WHO IV 级) 与低级别胶质母细胞瘤 (WHO I 级) 中存在差异表达^[23]。Fu 等^[23]通过细胞实验证实了 NUA2 能够促进胶质瘤细胞的增殖、增强细胞的迁移和侵袭能力。同时, NUA2 促进肿瘤干细胞相关基因 (EZH2、CD133、BMI、MDR1、SSEA1 和 STAT3) 的表达。以上研究结果表明, NUA 家族抑制剂的相关研究使得 NUA 家族有望成为胶质母细胞瘤新的治疗靶点。

5. NUA 家族与宫颈癌: 宫颈癌是全球女性中第四大常见癌症, 尽管宫颈癌治疗和筛查方法不断发展, 早期诊断和治疗降低了病死率, 但 5 年癌症特异性生存率仍然很低^[9]。近年来研究表明, NUA2 在宫颈癌组织和细胞系中高表达^[16]。Li 等^[16]研究发现, 敲减 NUA2 能够抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并能抑制宫颈癌细胞的上皮-间充质转化。此外, 在线 STRING 数据库搜索与 NUA2 结合的基因, 发现细胞质 FMR1 相互作用蛋白 2 (cytoplasmic fmr1-interacting protein 2, CYFIP2) 可以直接与 NUA2 结合。CYFIP2 是一种能够与细胞质 FMR 蛋白相互作用的蛋白, 参与胰腺内分泌肿瘤、结肠腺癌、胃癌等多种肿瘤的增殖和凋亡, 进一步 Co-IP 检测发现, CYFIP2 与 NUA2 呈负相关, 抑制 CYFIP2 表达可部分抵消 NUA2 下调对宫颈癌细胞增殖、迁移和 EMT 的影响。总之, NUA2 能够直接结合 CYFIP2, 通过调控 CYFIP2 的表达从而促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进宫颈癌的 EMT 进程。

6. NUA 家族与卵巢癌: 卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤, 其早期症状隐匿、容易转移复发和产生耐药性, 使得卵巢癌患者 5 年生存率 < 30%, 严重危害女性健康^[9]。Zhang 等^[24]研究发现, NUA1 可促进卵巢癌细胞的侵袭和迁移能力, 并通过激活

NUAK1/miR-1181/HOXA10 轴促进卵巢癌上皮-间充质转化。Phippen 等^[25]研究发现, NUA1 与高级别浆液性卵巢癌的不良预后相关。Akt/mTOR 信号通路可以通过上皮-间充质转化和 MMPs 的表达促进癌细胞的侵袭和转移。近年来研究表明, NUA1 可通过上调 MMP2 和 MMP9 的表达, 通过 Akt/mTOR 信号通路促进 EMT 进程, 从而介导卵巢癌细胞的侵袭。此外, NUA1 还可通过调节纤维连接蛋白的生成促进卵巢癌转移^[26]。

Emmanuel 等^[27]将发情周期中小鼠卵巢表面上皮表达异常的基因列表与已报道的卵巢癌基因进行交叉匹配, 以确定其是否参与调控正常上皮细胞向卵巢癌进展的过程。结果发现, NUA2 在小鼠发情周期中受到调控, 在卵巢癌中表达失调, 在卵巢癌的发生、发展中可能存在作用^[27]。免疫组化结果显示, 与正常输卵管上皮和包涵体囊肿比较, 卵巢癌组织的 NUA2 表达水平明显降低。此外, 有研究发现, NUA2 表达较低的患者总体生存期较短, 中位死亡时间为 22 个月, 而 NUA2 表达较高的患者的中位死亡时间为 42 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 NUA2 的表达与总存活率显著相关^[27]。

以上研究结果表明, NUA 家族在卵巢癌发生、发展中的作用存在差异性, NUA1 可以通过 Akt/mTOR 信号通路、NUAK1/miR-1181/HOXA10 轴等促进卵巢癌的侵袭和转移, 而 NUA2 的表达与患者总体生存期相关, 高表达 NUA2 的患者总体生存期较长。

7. NUA 家族与结直肠癌: 结直肠癌是一种常见的消化系统恶性疾病, 发生率和病死率较高, 尽管手术治疗、放化疗和免疫治疗等大大提高了结直肠癌患者的生存率, 但晚期结直肠癌患者的总体预后仍然很差^[9]。有研究者通过原位杂交分析结直肠癌组织、结肠癌肝转移组织和正常结肠组织, 结果发现, NUA1 在结直肠癌组织中高表达, 并且在发生肝转移的结直肠癌组织中表达更高, 表明 NUA1 在结直肠癌的进展中发挥重要作用。一项研究通过构建结直肠癌小鼠模型发现, NUA2 低表达组更容易形成肿瘤病灶。马倩等^[28]运用数据库分析结直肠癌患者的生存预后, 发现 NUA2 高表达的结直肠癌患者远期生存率更高。为进一步研究 NUA2 抑制结直肠癌进展的机制, 敲低 sh-NUAK2 的细胞实验发现 NUA2 能够抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力。裸鼠肝脏转移模型表明, NUA2 的低表达能促进转

移灶的形成。CO-IP 后质谱检测结果表明,丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 能够与 NUA2 发生相互作用,从而抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭^[28]。

总之,NUAK1 能够促进结直肠癌的进展,而 NUA2 能够抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭,NUAK2 的低表达能够促进结直肠癌病灶及转移灶的形成,其作用机制可能与其相互作用蛋白丙酮酸激酶 M2 有关。PKM2 是丙酮酸激酶的同工酶,参与调节肿瘤细胞能量代谢重编程 (energy metabolism reprogramming, EMR) 和线粒体功能适应性线粒体重编程 (adaptive mitochondrial reprogramming, AMR), 在肿瘤的发生、侵袭和转移中扮演重要角色。NUAK2 能够调节 PKM2, 通过与 PKM2 的相互作用,从而抑制结直肠癌的发展和转移。

8. NUA 家族与其他恶性肿瘤:NUAK 家族还与一些其他恶性肿瘤密切相关。苏琪盛等^[22]研究发现,NUAK1 在鼻咽癌组织中表达上调,其表达与鼻咽癌淋巴结的转移相关,是导致鼻咽癌不良预后的关键因素。熊新魁等^[29]研究发现,miR-145 可通过抑制 NUA1 的表达并调控 Akt/FOXO1 信号通路,从而抑制肝内胆管细胞癌的增殖能力。Fu 等^[30]研究发现,NUAK2 与前列腺癌的不良预后相关,抑制 NUA2 能够抑制前列腺癌的增殖和侵袭。韦海鸿等^[31]研究发现,NUAK2 在乳腺癌中高表达,其表达水平与淋巴结的转移、肿瘤的复发和患者的预后存在相关性。此外,NUAK1 可通过 LKB1 激活依赖的方式结合并磷酸化 p53,通过诱导细胞周期抑制因子 p21 的表达和 G₁/S 期阻滞而起到抑制肿瘤的作用^[32]。也有研究表明,NUAK1 在二倍体成纤维细胞中能起到介导细胞衰老的作用^[33]。

三、展 望

NUAK 家族与多种肿瘤的发生、发展密切相关,可以起到促癌和抑癌的双重作用。在癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化方面,NUAK 家族可以起到促进作用,如肝癌、胃癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤和宫颈癌等,也可发挥抑制作用,如结直肠癌等;在调节细胞周期方面,NUAK 家族可以起到诱导细胞周期抑制因子的表达、阻滞细胞周期和介导细胞衰老的作用。然而,NUAK 家族在肿瘤中的系统性报道仍然较少,其发挥作用的具体机制仍不明确,有待于进一步深入研究。此外,靶向药物的研发仍比较局限,在不同的肿瘤中设计 NUA 家族的靶向干扰药物或者

小分子多肽,有望为恶性肿瘤的精准靶向治疗提供新的治疗靶点。

参考文献

- 董周威, 王启威, 张丽萍, 等. 利用生物信息技术分析喉癌的关键基因[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 97-103
- Guan Y, Shi H, Xiao T. NUA1 knockdown suppresses prostate cancer cell epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion through microRNA-30b-5p [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5694-5704
- Yang H, Wang X, Wang C, et al. Optimization of WZ4003 as NUA inhibitors against human colorectal cancer [J]. Eur J Med Chem, 2021, 210(1): 113080
- Wu J, Yang B, Zhang Y, et al. miR-424-5p represses the metastasis and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma by targeting ARK5 [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(8): 1591-1599
- Schiller NR, Duchesneau CD, Lane LS, et al. The role of the UNC-82 protein kinase in organizing myosin filaments in striated muscle of caenorhabditis elegans [J]. Genetics, 2017, 205(3): 1195-1213
- Courchet J, Lewis TL, Lee S, et al. Terminal axon branching is regulated by the LKB1-NUAK1 kinase pathway via presynaptic mitochondrial capture [J]. Cell, 2013, 153(7): 1510-1525
- Bakula D, Muller AJ, Zuleger T, et al. WIPI3 and WIPI4 beta-propellers are scaffolds for LKB1-AMPK-TSC signalling circuits in the control of autophagy [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 15637
- Li J, Feng B, Nie Y, et al. Sucrose nonfermenting-related kinase regulates both adipose inflammation and energy homeostasis in mice and humans [J]. Diabetes, 2018, 67(3): 400-411
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33
- Yu Y, Wang Y, Xiao X, et al. MiR-204 inhibits hepatocellular cancer drug resistance and metastasis through targeting NUA1 [J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(5): 563-570
- Golkowski M, Lau HT, Chan M, et al. Pharmacoproteomics identifies kinase pathways that drive the epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Syst, 2020, 11(2): 196-207, e197
- Yuan W-C, Pepe-Mooney B, Galli GG, et al. NUA2 is a critical YAP target in liver cancer [J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 4834
- Wang KC, Yeh YT, Nguyen P, et al. Flow-dependent YAP/TAZ activities regulate endothelial phenotypes and atherosclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(41): 11525-11530
- Chen D, Liu G, Xu N, et al. Knockdown of ARK5 expression suppresses invasion and metastasis of gastric cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(3): 1025-1036
- Tang L, Tong SJ, Zhan Z, et al. Expression of NUA2 in gastric cancer tissue and its effects on the proliferation of gastric cancer cells [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 676-680

(下转第 190 页)

- ry metabolite predicts relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(12): e00289
 - 20 Farhangi MA, Saboor – Yaraghi AA, Keshavarz SA. Vitamin A supplementation reduces the Th17 – Treg – Related cytokines in obese and non – obese women[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(1): 29 – 35
 - 21 Verma P, Subodh S, Tiwari V, *et al.* Correlation of serum vitamin A levels with disease activity indices and colonic IL – 23R and FOXP3 mRNA expression in ulcerative colitis patients[J]. Scand J Immunol, 2016, 84(2): 110 – 117
 - 22 Masnadi Shirazi K, Nikniaz Z, Masnadi Shirazi A, *et al.* Vitamin A supplementation decreases disease activity index in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled clinical trial[J]. Complement Ther Med, 2018, 41: 215 – 219
 - 23 Law AD, Dutta U, Kochhar R, *et al.* Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration [J]. Indian J Gastroenterol, 2019, 38(1): 6 – 14
 - 24 Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, *et al.* Systematic review with meta – analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(11 – 12): 1146 – 1158
 - 25 Garg M, Hendy P, Ding JN, *et al.* The effect of vitamin d on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(8): 963 – 972
 - 26 Di Leo V, D’Incà R, Barollo M, *et al.* Effect of zinc supplementation on trace elements and intestinal metallothionein concentrations in experimental colitis in the rat[J]. Dig Liver Dis, 2001, 33(2): 135 – 139
 - 27 Poursadegh F, Ahadi M, Vosoughinia H, *et al.* A STROBE compliant observational study on trace elements in patients with ulcerative colitis and their relationship with disease activity[J]. Medicine: Baltimore, 2018, 97(52): e13523
 - 28 韩娟, 华文龙. 炎症标志物对溃疡性结肠炎临床价值比较[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(6): 390 – 393
 - 29 Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, *et al.* Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C – reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 85
 - 30 Chen YH, Wang L, Feng SY, *et al.* The relationship between C – reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020: 3467419
 - 31 陈佳园, 陈怡, 陈成帷, 等. 炎症性肠病患者 C 反应蛋白/白蛋白比值与疾病活动性的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(2): 102 – 107
 - 32 Bertani L, Rossari F, Barberio B, *et al.* Novel prognostic biomarkers of mucosal healing in ulcerative colitis patients treated with anti – TNF: neutrophil – to – lymphocyte ratio and platelet – to – lymphocyte ratio[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(10): 1579 – 1587
(收稿日期: 2022 – 02 – 08)
(修回日期: 2022 – 02 – 22)
- (上接第 16 页)
- 16 Li Y, Song X, Liu L, *et al.* NIAK2 silencing inhibits the proliferation, migration and epithelial to mesenchymal transition of cervical cancer cells via upregulating CYFIP2 [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 817
 - 17 Zhang R, Li P, Lv H, *et al.* Exosomal SNHG16 secreted by CSCs promotes glioma development via TLR7 [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 349
 - 18 Bell RE, Khaled M, Netanel D, *et al.* Transcription factor/microRNA axis blocks melanoma invasion program by miR – 211 targeting NIAK1 [J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(2): 441 – 451
 - 19 Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, *et al.* NIAK2 amplification coupled with PTEN deficiency promotes melanoma development via CDK activation [J]. Cancer Research, 2015, 75(13): 2708 – 2715
 - 20 Saran F, Welsh L, James A, *et al.* Afatinib and radiotherapy, with or without temozolomide, in patients with newly diagnosed glioblastoma: results of a phase I trial [J]. J Neurooncol, 2021, 155(3): 307 – 317
 - 21 Lu S, Niu N, Guo H, *et al.* ARK5 promotes glioma cell invasion, and its elevated expression is correlated with poor clinical outcome [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3): 752 – 763
 - 22 苏琪盛, 张里谦, 黎小红, 等. NIAK1 在鼻咽癌组织中的表达及其对鼻咽癌 CNE2、HK1 细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20): 3143 – 3148
 - 23 Fu TG, Wang L, Li W, *et al.* miR – 143 inhibits oncogenic traits by degrading NIAK2 in glioblastoma [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(6): 1627 – 1635
 - 24 Zhang HY, Li JH, Li G, *et al.* Activation of ARK5/miR – 1181/HOXA10 axis promotes epithelial – mesenchymal transition in ovarian cancer [J]. Oncol Rep, 2015, 34(3): 1193 – 1202
 - 25 Phippen NT, Bateman NW, Wang G, *et al.* NIAK1 (ARK5) is associated with poor prognosis in ovarian cancer [J]. Front Oncol, 2016, 6(1): 213
 - 26 Fritz JL, Collins O, Saxena P, *et al.* A novel role for NIAK1 in promoting ovarian cancer metastasis through regulation of fibronectin production in spheroids [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1250
 - 27 Emmanuel C, Gava N, Kennedy C, *et al.* Comparison of expression profiles in ovarian epithelium in vivo and ovarian cancer identifies novel candidate genes involved in disease pathogenesis [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17617
 - 28 马倩. NIAK2 与 PKM2 作用抑制结直肠癌进展和转移的机制探究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019
 - 29 熊新魁, 杜也牧, 刘雨亭, 等. miR – 145 抑制人肝内胆管细胞癌细胞增殖[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(1): 63 – 69
 - 30 Fu W, Zhao MT, Driver LM, *et al.* NIAK family kinase 2 is a novel therapeutic target for prostate cancer [J]. Mol Carcinog, 2021, 11(34): 1 – 12
 - 31 韦海鸿, 房林. NIAK2 蛋白在 Luminal 型乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2020, 41(5): 630 – 637
 - 32 Kolliopoulos C, Raja E, Razmara M, *et al.* Transforming growth factor beta (TGFbeta) induces NIAK kinase expression to fine – tune its signaling output [J]. J Biol Chem, 2019, 294(11): 4119 – 4136
 - 33 Hou X, Liu JE, Liu W, *et al.* A new role of NIAK1: directly phosphorylating p53 and regulating cell proliferation [J]. Oncogene, 2011, 30(26): 2933 – 2942
(收稿日期: 2022 – 03 – 21)
(修回日期: 2022 – 03 – 23)