

# NCAPH基因敲除对胰腺癌细胞增殖迁移及侵袭能力的影响

李军强, 杨志良, 王彦, 凡振玉, 关晓英, 王天成

兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730000

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.06.0555

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

李军强, 杨志良, 王彦, 等. NCAPH基因敲除对胰腺癌细胞增殖迁移及侵袭能力的影响[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(6): 555-560.

[收稿日期] 2021-06-24

[录用日期] 2021-08-20

[上线日期] 2021-12-14

**[摘要]** 目的 探究NCAPH基因敲除对胰腺癌PANC细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响。方法 利用Oncomine数据库分析NCAPH在胰腺癌及其他癌组织中的表达水平; Kaplan-Meier plotter数据库分析NCAPH高低表达与胰腺癌患者预后的相关性; 使用CRISPR/Cas9技术构建NCAPH基因敲除慢病毒建立NCAPH基因敲除细胞株; 通过CCK-8实验、克隆形成实验、Transwell实验及划痕实验检测敲除NCAPH基因对细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响, Western blotting检测MEK及ERK等蛋白的表达。结果 NCAPH在胰腺癌、胃癌、结直肠癌及结肠癌组织中的表达均显著上调。Kaplan-Meier plotter数据库分析显示, NCAPH高表达组胰腺癌患者的预后不良( $P<0.05$ ); Western blotting检测结果显示, CRISPR/Cas9基因编辑技术能有效敲除胰腺癌PANC细胞系的NCAPH基因, 从而抑制NCAPH蛋白的表达。CCK-8实验及克隆形成实验结果显示, 与对照组相比, NCAPH敲除明显抑制了PANC细胞在48、72、96及120 h的增殖能力( $0.488 \pm 0.007$  vs.  $0.411 \pm 0.004$ 、 $0.689 \pm 0.004$  vs.  $0.497 \pm 0.010$ 、 $1.071 \pm 0.034$  vs.  $0.689 \pm 0.020$ 、 $1.441 \pm 0.038$  vs.  $0.855 \pm 0.025$ )及克隆形成能力( $210.0 \pm 2.9$  vs.  $144.0 \pm 16.4$ ), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 划痕实验及Transwell实验结果显示, 与对照组相比, NCAPH敲除明显抑制了PANC细胞的迁移能力( $34.9\% \pm 1.7\%$  vs.  $15.1\% \pm 2.1\%$ )及侵袭能力[( $351 \pm 23.64$ )个 vs. ( $194 \pm 13.0$ )个], 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与PANC正常细胞株相比, PANC敲除细胞株的p-ERK及p-MEK蛋白表达量明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 NCAPH敲除可明显抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 其机制可能与MAPK/ERK信号通路有关。

**[关键词]** 胰腺癌; NCAPH; 细胞增殖; 细胞迁移

## Effect of NCAPH knockout on proliferation and invasion of pancreatic cancer cells

Li Jun-Qiang, Yang Zhi-Liang, Wang Yan, Fan Zhen-Yu, Guan Xiao-Ying, Wang Tian-Cheng

Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China

This work was supported by the Youth Science and Technology Foundation of Gansu Province (20JR5RA323)

**[Abstract]** **Objective** The study explored the effect of the knockout of the NCAPH gene on the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer cells, using NCAPH knockout pancreatic cancer cells generated by CRISPR/Cas9 technology. **Methods** The expression levels of NCAPH were analyzed in multiple cancer tissues and normal tissues by the Oncomine database. Kaplan-Meier analysis was used to investigate the correlation between the expression of NCAPH and the survival of pancreatic cancer patients. NCAPH-knockout cells using lentivirus were produced using the CRISPR/Cas9 technique. The proliferation-related molecules MEK and ERK were determined by Western blotting. CCK-8, colony formation, wound healing and Transwell assay were adopted to detect cell proliferation, migration and invasion of PANC cells. Western blotting detects the expression of MEK, p-MEK, ERK and p-ERK proteins. **Results** The results showed that NCAPH was significantly upregulated compared with paracancerous tissues in multiple cancer. Kaplan-Meier survival analysis revealed that patients with high expression of NCAPH were associated with a worse prognosis. The Western blotting showed that CRISPR/Cas9 technology efficiently disrupted the NCAPH

**[基金项目]** 甘肃省青年科技基金(20JR5RA323)

**[作者简介]** 李军强, 医学硕士, 主要从事分子遗传病方面的研究

gene and inhibited its expression in PANC cells. CCK-8 assay and colony formation assay showed that, compared with the control group, inhibiting the expression of *NCAPH* can inhibit the cell proliferation at 48, 72, 96 and 120 h ( $0.488 \pm 0.007$  vs.  $0.411 \pm 0.004$ ,  $0.689 \pm 0.004$  vs.  $0.497 \pm 0.010$ ,  $1.071 \pm 0.034$  vs.  $0.689 \pm 0.020$ ,  $1.441 \pm 0.038$  vs.  $0.855 \pm 0.025$ ) and the colony formation ability ( $210.0 \pm 2.9$  vs.  $144.0 \pm 16.4$ ), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Cell scratch and Transwell invasion assay showed that, compared with the control group, *NCAPH* knockout significantly suppressed cell migration ( $34.9\% \pm 1.7\%$  vs.  $15.1\% \pm 2.1\%$ ) and invasion [ $(351 \pm 23.64)$  cells vs.  $(194 \pm 13.0)$  cells], the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Then, we investigated the molecular mechanisms of this change, compared with the control group, *NCAPH* knockout significantly inhibited the expression of p-MEK and p-ERK proteins. **Conclusion** *NCAPH* knockout might inhibit proliferation, migration and invasion of PANC cells via the MAPK-ERK signaling pathway.

[Key words] pancreatic cancer; *NCAPH*; cell proliferation; cell migration

胰腺癌是一种常见恶性肿瘤,病死率较高<sup>[1-2]</sup>。在我国,胰腺癌的病死率高达88%,且近年来其发病率及病死率均呈上升趋势<sup>[3]</sup>。由于早期症状不典型且易发生转移,手术切除率低且缺乏有效的筛查手段,大多数胰腺癌患者确诊时已为中晚期,导致其病死率居高不下<sup>[4]</sup>。胰腺癌的生存率非常低,其5年生存率仅为8%~9%<sup>[5-6]</sup>。因此,为胰腺癌的诊断及治疗寻找新的生物标志物具有重要的临床意义。

凝集素是一种多蛋白复合物,分为凝集素 I、凝集素 II,其对细胞有丝分裂及减数分裂期间保持基因完整性具有重要作用<sup>[7-8]</sup>。凝集素 I 由染色体结构维持蛋白与3个非染色体结构维持亚基 H(*NCAPH*)、I(*NCAPG*)及D2(*NCAPHD2*)组成<sup>[9]</sup>。*NCAPH*位于人类染色体2q11.2上,主要作用是保证有丝分裂过程中姐妹染色单体的分离<sup>[10]</sup>。有研究表明,*NCAPH*的异常表达参与了癌症的发生发展。如Cui等<sup>[11]</sup>的研究表明,*NCAPH*在前列腺癌中表达显著上调。Yin等<sup>[12]</sup>的研究表明,*NCAPH*在结肠癌细胞中呈高表达,敲低*NCAPH*能显著抑制结肠癌细胞的增殖、迁移及肿瘤形成,同时可促进细胞凋亡及细胞周期停滞。以上研究均提示*NCAPH*可能会成为癌症诊断的重要标志物,但其在胰腺癌中的具体作用及机制尚不清楚。本研究采用慢病毒感染胰腺癌细胞构建*NCAPH*稳定敲除的细胞株,并在此基础上进一步观察敲除*NCAPH*对胰腺癌细胞增殖、迁移及侵袭等生物学功能的影响,以期对胰腺癌的早期诊断及治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 所用质粒均为本实验室构建,人胰腺癌细胞系PANC细胞购于中国医学科学院肿瘤医院,HEK293T细胞购于美国典型培养物保藏中心(ATCC)。*BsmB I*酶(美国Epoch Biolabs公司)、Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000试剂盒(美国Invitrogen公司)、Cell Counting Kit-8(CCK-8)试剂盒(美国AbMole公司)、Transwell细胞培养小室(美国Corning公司),结晶紫(中国Biosharp公司),4%多聚甲醛溶液(中国

Biosharp公司),DMEM培养基、胰蛋白酶、胎牛血清、PBS缓冲液、青链霉素(美国Gibco公司),*NCAPH*单抗、 $\beta$ -actin单抗、ERK单抗、p-ERK单抗、MEK多抗、p-MEK多抗(中国Proteintech公司),HRP标记的山羊抗兔二抗、HRP标记的山羊抗鼠二抗(美国Abcom公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 将胰腺癌PANC细胞置于37℃、5% CO<sub>2</sub>的湿润培养箱中,用含10%胎牛血清及1%青链霉素的DMEM培养基培养,换液传代。

**1.2.2 生物信息学分析***NCAPH*在胰腺癌中的表达 用Oncomine(<http://www.oncomine.org>)公共基因表达微阵列数据库分析*NCAPH*基因在胰腺癌及其他癌组织中的表达,用Kaplan-Meier plotter([www.kmplot.com](http://www.kmplot.com))数据库分析*NCAPH*表达与胰腺癌患者预后的相关性。

**1.2.3 构建***NCAPH*-sgRNA表达载体 基于CRISPR/Cas9技术设计特异性靶向*NCAPH*的小向导RNA(sgRNA),使用Gibson连接体系将sgRNA退火形成双链,与经*BsmB I*酶切的lentiCRISPR载体连接。将产物转化stbl3感受态细菌,经氨苄青霉素抗性平板筛选,选取阳性克隆者测序。

**1.2.4 慢病毒感染胰腺癌PANC细胞** 使用Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000将构建的质粒与包装质粒PMD2G及PSPA共转染到HEK293T细胞中。转染48h后收取上清,12000 r/min离心2 min,取上清培养基进行后续实验。将生长状态良好的PANC细胞以 $2 \times 10^5$ /ml的密度接种于6孔板,加入1 ml上清培养基及2  $\mu$ l浓度为8 mg/ml的增强感染液聚凝胺,感染48h后换新鲜的培养基,并用嘌呤霉素筛选。

**1.2.5 蛋白提取及免疫印迹法(Western blotting)检测蛋白表达水平** 将PANC正常细胞株(PANC-NC)及PANC敲除细胞株(PANC-KO)扩大培养后,用含有1%PMSF的RIPA裂解液裂解提取蛋白(检测蛋白有*NCAPH*蛋白、MEK蛋白、p-MEK蛋白、ERK蛋白及p-ERK蛋白),用BCA试剂盒进行蛋白定量。取20  $\mu$ g蛋白样品,行10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分

离蛋白质，用电印迹法将蛋白转至PVDF膜上，5%脱脂奶粉室温封闭1h后孵育一抗，4℃过夜。TBST缓冲液洗膜3次，每次10min，加入二抗，室温孵育2h后，TBST洗膜3次，每次10min，采用ECL试剂与化学发光检测试剂盒检测蛋白表达水平。

**1.2.6 CCK-8法检测细胞增殖情况** 取对数生长期的PANC-NC细胞作为对照组，PANC-KO细胞作为实验组，以3000个/孔接种于5块96孔板上，每组设3个复孔，分别于24、48、72、96、120h进行CCK-8检测。检测前每孔加入20μl检测液，于37℃培养1h后，测定450nm波长处的光密度(OD<sub>450nm</sub>)值。

**1.2.7 划痕实验检测细胞迁移能力** 取 $5 \times 10^5$ /ml的PANC-NC细胞及PANC-KO细胞悬液，分别接种于6孔板中。待细胞汇合至50%~60%时，使用200μl的枪头在6孔板底部划出平行直线，PBS洗去悬浮细胞并拍照，然后将细胞继续置于DMEM培养基中培养，24h后拍照，计算细胞迁移率。

**1.2.8 克隆形成能力检测** 取1200个PANC-NC细胞及PANC-KO细胞，分别接种于直径3.5mm的小皿中，在37℃、5%CO<sub>2</sub>湿润培养箱中培养，每3d换液1次。培养14d后取出小皿，PBS洗3次后用4%多聚甲醛固定30min，1%结晶紫染色后拍照并计数。

**1.2.9 Transwell实验检测细胞侵袭能力** 用不含血清的DMEM将基质胶以1:30的比例稀释，取50μl铺

于Transwell小室的上室，置于37℃培养4h。取不含血清的DMEM培养基，分别制备 $2 \times 10^5$ /ml的PANC-NC细胞及PANC-KO细胞悬液，取200μl接种于上室，并在下室加入500μl含有10%胎牛血清及1%青链霉素的DMEM培养基培养，48h后取出小室，PBS洗1次后，用4%多聚甲醛固定30min，1%结晶紫染色后拍照并计数。

**1.3 统计学处理** 使用GraphPad Prism8软件进行统计分析及绘图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NCAPH在胰腺癌及其他癌组织中的表达** Oncomine数据库基因芯片数据集分析结果显示，NCAPH基因在胰腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织，是癌旁组织的3.27倍；NCAPH在胃癌、结直肠癌及结肠癌中的表达水平显著高于癌旁组织，分别是癌旁组织的3.04、5.56及2.71倍(图1)。

**2.2 胰腺癌中NCAPH表达水平与患者预后的关系**

通过Kaplan-Meier plotter数据库分析胰腺癌患者的生存曲线，结果显示，NCAPH高表达患者的5年生存率明显低于低表达患者( $HR=2.34$ ,  $P < 0.001$ , 图2)。

**2.3 构建稳定敲除NCAPH的胰腺癌细胞系**

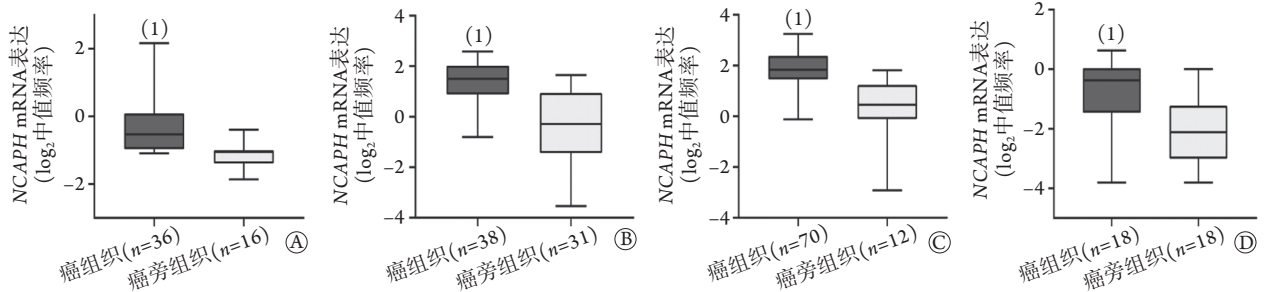


图1 NCAPH在胰腺癌及其他癌组织中的表达

Fig.1 Expression of NCAPH in pancreatic cancer and other cancers

A. 胰腺癌; B. 胃癌; C. 结直肠癌; D. 结肠癌; 与癌旁组织比较, (1) $P < 0.05$

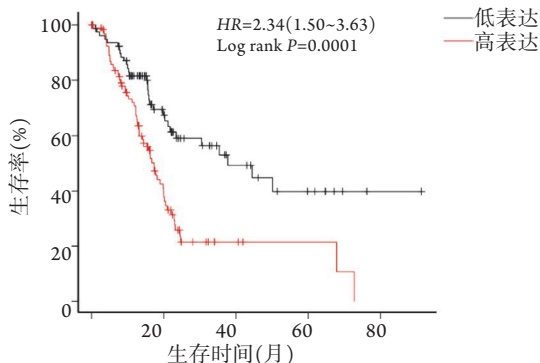


图2 NCAPH表达与胰腺癌患者预后的关系

Fig.2 Relation between NCAPH expression and the patients' prognosis of pancreatic cancer

Western blotting检测结果显示，PANC-KO组NCAPH蛋白的相对表达量低于PANC-NC组( $0.185 \pm 0.001$  vs.  $0.969 \pm 0.001$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图3)。

**2.4 敲除NCAPH基因对胰腺癌细胞增殖能力的影响** PANC-NC组细胞在48、72、96及120h的OD<sub>450</sub>值显著高于PANC-KO组(分别为 $0.488 \pm 0.007$  vs.  $0.411 \pm 0.004$ 、 $0.689 \pm 0.004$  vs.  $0.497 \pm 0.010$ 、 $1.071 \pm 0.034$  vs.  $0.689 \pm 0.020$ 、 $1.441 \pm 0.038$  vs.  $0.855 \pm 0.025$ ), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ , 图4)。

**2.5 敲除NCAPH对胰腺癌细胞克隆形成能力的影响** 克隆形成实验结果显示，PANC-NC组细胞经培养后形成的克隆数目显著高于PANC-KO组

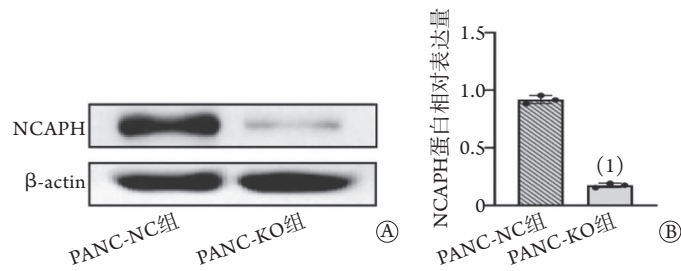


图3 Western blotting检测两组细胞中NCAPH蛋白的表达水平

Fig.3 The expression levels of NCAPH in the two groups (Western blotting)

A. Western blotting检测NCAPH蛋白表达; B. NCAPH蛋白相对表达量; 与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

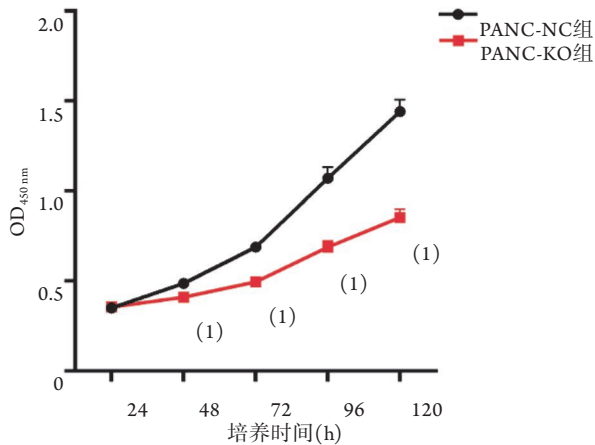


图4 CCK-8法检测NCAPH敲除对胰腺癌细胞增殖能力的影响

Fig.4 Effect of NCAPH knockout on the proliferation of PANC cells by CCK-8

与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

[(210.0 ± 2.9)个 vs. (144.0 ± 16.4)个], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图5)。

**2.6 敲除NCAPH对胰腺癌细胞迁移能力的影响** 划痕实验结果显示, 培养24 h时, PANC-KO组细胞划痕愈合率显著低于PANC-NC组(15.1% ± 2.1% vs. 34.9% ± 1.7%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图6)。

**2.7 敲除NCAPH对胰腺癌细胞侵袭能力的影响** Transwell实验结果显示, PANC-KO组穿出的细胞数明显少于PANC-NC组[(194 ± 13.0)个 vs. (351 ± 23.64)个], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图7)。

**2.8 敲除NCAPH对MAPK/ERK信号通路蛋白表达水平的影响** Western blotting检测结果显示, 与PANC-NC组相比, PANC-KO组总MEK及ERK蛋白的表达量基本保持恒定, 差异无统计学意义; 而p-ERK及p-MEK的蛋白表达量显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图8)。

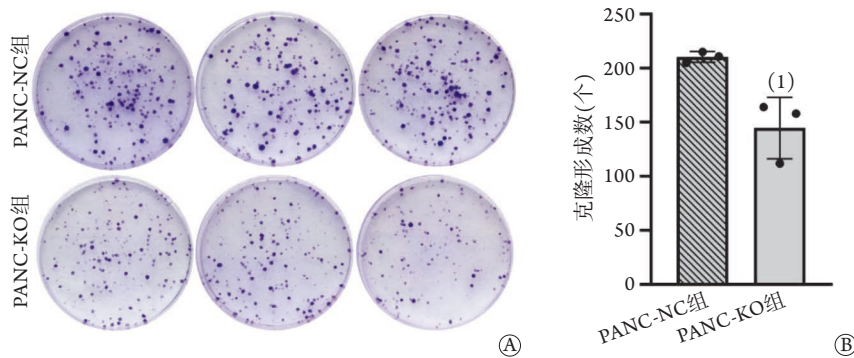


图5 敲除NCAPH对胰腺癌细胞克隆形成能力的影响

Fig.5 Effect of NCAPH knockout on the colony formation ability of PANC cells

A. 胰腺癌细胞克隆形成图; B. 克隆形成数; 与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

### 3 讨 论

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化道肿瘤<sup>[13]</sup>, 目前的治疗手段主要有手术切除、放射治疗及药物治疗等<sup>[14]</sup>。但由于胰腺癌前期症状不典型且易发生转移, 导致患者的治疗效果不如意, 存活率很低<sup>[15]</sup>。癌症的标志之一是细胞异常增殖、增殖速度快且能无限复制<sup>[16-17]</sup>。细胞分裂过程中的调节紊乱

与肿瘤进展紧密相关。NCAPH是一种参与有丝分裂过程中姐妹染色体分离的蛋白质, 在癌症的发生及发展中起重要作用<sup>[18-20]</sup>。大量研究表明, NCAPH在肺癌、前列腺癌及胃癌等多种癌症中表达上调<sup>[21-23]</sup>, 但其在胰腺癌中的表达及作用机制尚不清楚。

本研究通过Oncomine肿瘤芯片数据库分析了NCAPH在胰腺癌组织中的表达水平, 结果显示其在胰腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁正常

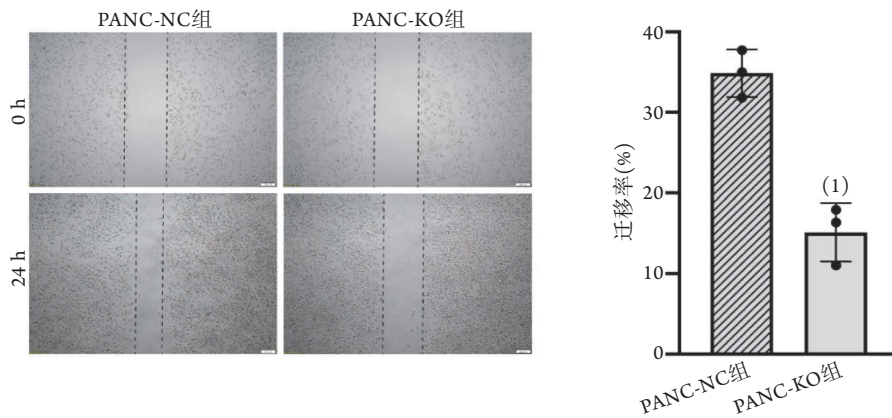


图6 敲除NCAPH对胰腺癌细胞迁移能力的影响

Fig.6 Effect of NCAPH knockout on the migration of PANC cells

A. 两组划痕实验迁移宽度(×40); B. 迁移率; 与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

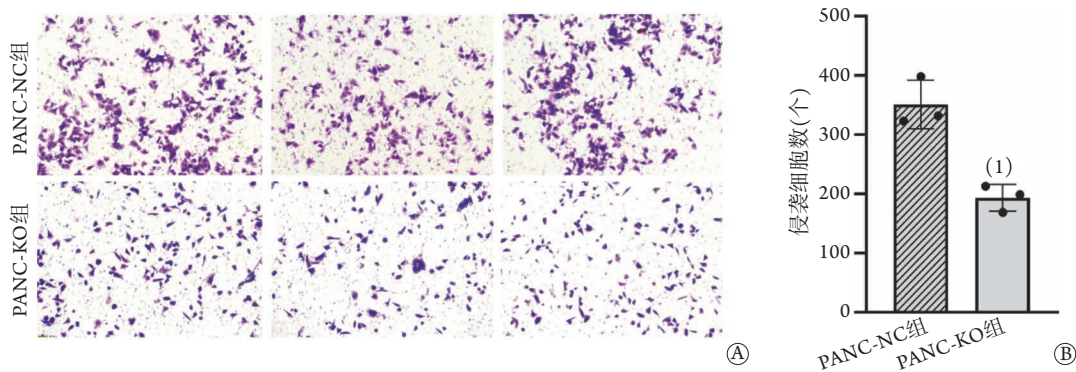


图7 敲除NCAPH对PANC细胞侵袭能力的影响

Fig.7 Effect of NCAPH knockout on the invasive ability of PANC cells

A. Transwell实验(结晶紫×100); B. 侵袭细胞数; 与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

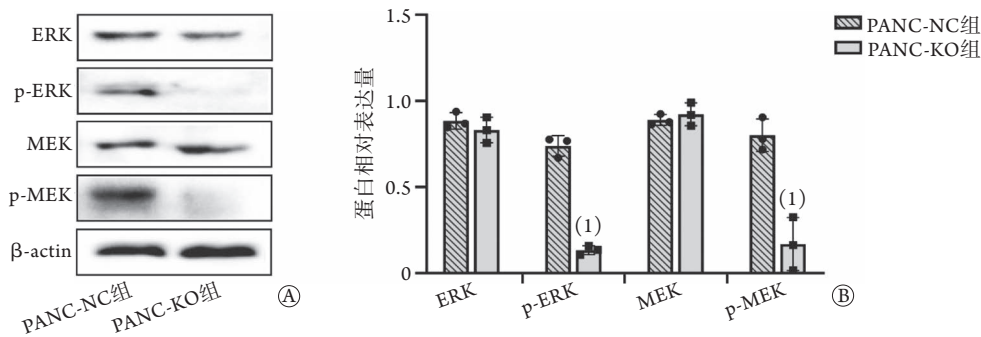


图8 Western blotting检测MEK/ERK及其磷酸化蛋白的表达

Fig.8 Expressions of MEK/ERK and its phosphorylated protein (Western blotting)

A. Western blotting检测蛋白表达; B. 蛋白相对表达量; 与PANC-NC组比较, (1) $P < 0.05$

组织。Kaplan-Meier plotter数据库芯片分析显示, NCAPH高表达的胰腺癌患者预后不良。Kim等<sup>[24]</sup>发现, 下调NCAPH可诱导细胞G<sub>2</sub>/M期停滞, 抑制细胞增殖、迁移及侵袭, 提示NCAPH在染色体的成熟过程中发挥重要作用。本研究利用CRISPA/Cas9基因编辑技术成功敲除胰腺癌PANC细胞中的NCAPH基因, 构建稳定的PANC-KO细胞株, 并用于后续实验。CCK-8及克隆形成实验结果显示, 敲

除NCAPH基因后, 细胞的增殖能力明显减弱, 表明NCAPH对PANC细胞的增殖起关键作用。划痕实验及Transwell实验结果证实, NCAPH可显著抑制PANC细胞的迁移及侵袭能力, 与Yin等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。MAPK/ERK信号通路对细胞的增殖、分化及凋亡等多种生物学过程具有重要作用。本研究探讨了敲除NCAPH对MAPK/ERK信号通路的影响, 结果显示, 与对照组相比, NCAPH敲除组MEK及

ERK总蛋白量基本保持不变,而p-MEK及p-ERK的蛋白表达水平显著降低。

综上所述,NCAPH在胰腺癌等多种癌组织中高表达,利用CRISPR/Cas技术敲除NCAPH基因可显著抑制胰腺癌PANC细胞的增殖、迁移及侵袭能力。其机制可能是NCAPH的敲除抑制了MAPK/ERK信号通路相关蛋白的表达,导致细胞增殖及迁移受阻,从而抑制肿瘤生长。NCAPH在胰腺癌发生及发展中起着重要作用,有望成为胰腺癌新的生物标志物。但NCAPH在胰腺癌中的分子机制目前还不清楚,尚需进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Huang QL, Hu YC, Chen YJ, *et al.* Effect of icariin on proliferation and apoptosis of pancreatic cancer cells BxPC-3 is related to upregulation of miR-9[J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37(3): 289-294. [黄群莲, 胡运春, 陈永钧, 等. 淫羊藿苷对胰腺癌细胞BxPC-3增殖和凋亡的影响与miR-9上调有关[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3): 289-294.]
- [2] Bispo M, Marques S, Rio-Tinto R, *et al.* The role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer staging in the era of neoadjuvant therapy and personalised medicine[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2021, 28(2): 111-120.
- [3] Kocher HM, Basu B, Froeling F, *et al.* Phase I clinical trial repurposing all-trans retinoic acid as a stromal targeting agent for pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4841.
- [4] Shao QN, Zhou HN, Xiao JY, *et al.* Construction and evaluation of a prognostic model based on preoperative NLR and PNI for pancreatic cancer after radical resection[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(10): 1009-1017. [邵全年, 周辉年, 肖竞英, 等. 基于术前NLR及PNI的胰腺癌根治术预后预测模型的构建及评价[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 1009-1017.]
- [5] Chen K, Wang Q, Li MZ, *et al.* Single-cell RNA-seq reveals dynamic change in tumor microenvironment during pancreatic ductal adenocarcinoma malignant progression[J]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103315.
- [6] Sun C, Huang S, Wang H, *et al.* Non-SMC condensin I complex subunit H enhances proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(12): 2266-2275.
- [7] Kim JH, Youn Y, Kim KT, *et al.* Non-SMC condensin I complex subunit H mediates mature chromosome condensation and DNA damage in pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17889.
- [8] Hirano T. Condensin-based chromosome organization from bacteria to vertebrates[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 847-857.
- [9] Xiong YC, Wang J, Cheng Y, *et al.* Overexpression of MYBL2 promotes proliferation and migration of non-small-cell lung cancer *via* upregulating NCAPH[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 468(1/2): 185-193.
- [10] Wang M, Qiao XW, Cooper T, *et al.* HPV E7-mediated NCAPH ectopic expression regulates the carcinogenesis of cervical carcinoma *via* PI3K/AKT/SGK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1049.
- [11] Cui FL, Hu JP, Xu ZP, *et al.* Overexpression of NCAPH is upregulated and predicts a poor prognosis in prostate cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5768-5776.
- [12] Yin L, Jiang LP, Shen QS, *et al.* NCAPH plays important roles in human colon cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2680.
- [13] Wang H, Wang LL, Li X, *et al.* Progress in the relevance of CDK12 with tumors[J]. *Tumor*, 2018, 38(7): 711-715. [汪浩, 王丽丽, 李鑫, 等. CDK12与肿瘤相关性的研究进展[J]. *肿瘤*, 2018, 38(7): 711-715.]
- [14] Liu MQ, Ji SR, Xu XW, *et al.* Advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2019[J]. *Chin Oncol*, 2020, 30(1): 1-10. [刘梦奇, 吉顺荣, 徐晓武, 等. 2019年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(1): 1-10.]
- [15] Cao J, Zhou PF. hsa-miR-195-5p regulates the invasion and migration of human pan-creatic carcinoma PANC-1 Cells by targeting vascular endothelial growth factor A[J]. *J Med Mol Biol*, 2018, 40(5): 278-282. [曹静, 周鹏飞. hsa-miR-195-5p靶向血管内皮生长因子A对人胰腺癌PANC-1细胞侵袭和迁移的调控作用[J]. *医学分子生物学杂志*, 2018, 40(5): 278-282.]
- [16] Krishnan K, Baglietto L, Stone J, *et al.* Mammographic density and risk of breast cancer by tumor characteristics: a case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 859.
- [17] Tang CJ, Rong Z, Mo CM, *et al.* Advances in metabolic characteristics of malignant tumors and their correlation with inflammatory mediators[J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2019, 46(5): 476-481. [唐翠娟, 荣震, 莫春梅, 等. 恶性肿瘤代谢特点及其与炎性介质的相关性研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(5): 476-481.]
- [18] Huang YC, Zhang C, Zhou YH. Research on the expression of NCAPH AXL and YAP in laryngeal carcinoma and their relationship with prognosis[J]. *J Pract Med*, 2019, 35(13): 2078-2083. [黄永阳, 张超, 周延辉. NCAPH、AXL和YAP在喉癌中的表达及与预后的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(13): 2078-2083.]
- [19] Zheng LP, Wang YM, Xu ZH, *et al.* Concurrent EGFR-TKI and thoracic radiotherapy as first-line treatment for stage IV non-small cell lung cancer harboring EGFR active mutations[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): 1031-e612.
- [20] Gan L, Chen H, Sun JF. Histone methyltransferase EZH2 in the pathogenesis of lymphoma[J]. *Chin J Dermatol*, 2020, 53(1): 71-74. [甘露, 陈浩, 孙建方. 组蛋白甲基转移酶EZH2参与淋巴瘤发病机制的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(1): 71-74.]
- [21] Xiong QX, Fan SQ, Duan LC, *et al.* NCAPH is negatively associated with Mcl-1 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 2916-2924.
- [22] Zhang Q, Su RX, Shan C, *et al.* Non-SMC condensin I complex, subunit G (NCAPG) is a novel mitotic gene required for hepatocellular cancer cell proliferation and migration[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 269-276.
- [23] Chen XW, Zhang DW, Jiang F, *et al.* Prognostic prediction using a stemness index-related signature in a cohort of gastric cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 570702.
- [24] Kim B, Kim SW, Lim JY, *et al.* NCAPH is required for proliferation, migration and invasion of non-small-cell lung cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(6): 3239-3246.