

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.003

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.003

## 细胞周期相关蛋白激酶 2 在结肠癌中的表达及临床意义

陈一思<sup>1</sup>, 易维<sup>2</sup>

(1. 武汉市第一医院消化内科, 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院综合科, 武汉 430030)

**[摘要]** 目的: 探索细胞周期相关蛋白激酶2(NIMA-related kinase 2, NEK2)在结肠癌中的表达及临床意义。方法: 回顾性分析武汉市第一医院2012年11月至2015年5月间收治的120例结肠癌患者临床资料及随访情况。采用免疫组织化学法检测结肠癌组织与癌旁组织中NEK2的表达情况, 依据结肠癌免疫组织化学结果分成NEK2高表达组和低表达组, 卡方检验分析NEK2的表达与病理因素的关系, 单因素及多因素分析影响总生存率及累计复发率的危险因素, Kaplan-Meier(K-M)法绘制生存曲线。结果: NEK2在结肠癌组织中的表达显著高于癌旁组织。NEK2高表达组与年龄( $P=0.260$ )、性别( $P=0.580$ )、肿瘤直径( $P=0.522$ )、浆膜浸润( $P=0.116$ )无关, 而与肿瘤分化程度( $P=0.021$ )、淋巴结转移( $P=0.017$ )、AJCC分期( $P=0.018$ )相关。AJCC分期及NEK2的表达为影响总生存率和累计复发率的独立影响因子。NEK2高表达组1, 3年总生存率分别为33.4%, 19%, NEK2低表达组1, 3年总生存率为70.3%, 35%, NEK2高表达组1, 3年总生存率低于NEK2低表达组( $P<0.05$ ); NEK2高表达组1, 3年累计复发率分别为69.7%, 84.3%, NEK2低表达组1年累计复发率为35.8%, 72.4%, NEK2高表达组1, 3年累计复发率高于NEK2低表达组( $P<0.05$ )。结论: NEK2在结肠癌组织中高表达, NEK2高表达与恶性临床病理因素相关, NEK2是影响结肠癌患者预后的独立危险因素。

**[关键词]** 结肠癌; 细胞周期相关蛋白激酶2; 预后; 临床意义

## Expression and clinical significance of NIMA-related kinase 2 protein in colon cancer

CHEN Yisi<sup>1</sup>, YI Wei<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022; 2. Department of General, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract** **Objective:** To assess the expression profile of NIMA-related kinase 2 (NEK2) in colon cancer and its clinical significance. **Methods:** One hundred and twenty patients with colon cancer were retrospectively collected in the First Hospital of Wuhan from January 2012 to May 2015. Immunohistochemical staining was used to measure the expression of NEK2 protein in colon cancer tissues and paratumor tissues. The patients were divided into an NEK2 over-express group and an NEK2 low-express group, according to the express level of NEK2 in colon cancer tissue. Chi-square test was performed to reveal the relationship between NEK2 expression and clinicopathological

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-29

通信作者 (Corresponding author): 易维, Email: yiwei6660@126.com

features. COX proportional hazard models were used to estimate the univariate and multivariate analyses. The Kaplan-Meier (K-M) curve was used to describe the overall survival. **Results:** NEK2 expression level was obviously higher in colorectal cancer tissues than paratumor tissues. NEK2 high express group was not correlated with age ( $P=0.260$ ), sex ( $P=0.580$ ), tumor diameter ( $P=0.522$ ), serosal invasion ( $P=0.116$ ), while significantly correlate with tumor differentiation ( $P=0.021$ ), lymphatic metastasis ( $P=0.017$ ), AJCC staging ( $P=0.018$ ). AJCC staging and NEK2 expression was independent influence factor of overall survival rate and cumulative recurrence rate. The 1- and 3-year overall survival rate of the NEK2 high-express group was 33.4% and 19%, respectively, while 70.3% and 35% in the NEK2 low-express group, the 1- and 3-year overall survival rate of NEK2 high-express group was significantly lower than that in the NEK2 low-express group ( $P<0.05$ ). The 1- and 3-year cumulative recurrence rate of NEK2 high-express group was 69.7% and 84.3%, respectively, while 35.8% and 72.4% in NEK2 low-express group, the 1- and 3-year cumulative recurrence rate of the NEK2 high-express group was significantly higher than that in the NEK2 low-express group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** NEK2 is high expressed in colorectal cancer tissues. Over-expression of NEK2 is closely related to malignant clinicopathological factors. NEK2 can act as an independent risk factor for prognosis in patients with colon cancer.

**Keywords** colon cancer; NIMA-related kinase 2; prognosis; clinical significance

结肠癌是一种常见的恶性肿瘤。每年约608 000人死亡,占肿瘤死亡人数的8%,已成为世界第4大肿瘤死因<sup>[1]</sup>。手术切除被认为是治疗结肠癌最有效的方法,但复发转移仍是导致结肠癌预后差的主要原因<sup>[2]</sup>。寻找结肠癌的预后标志物对指导临床治疗和评估预后具有重要的临床意义。细胞周期相关蛋白激酶2[never in mitosis A (NIMA)-related kinases 2, NEK2]是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调控细胞有丝分裂过程中中心体复制、纺锤体组装等生物过程<sup>[3]</sup>。由中心体复制缺陷导致的染色体不稳定性是肿瘤中常见现象,促进肿瘤发展<sup>[4]</sup>。NEK2过表达能通过调控有丝分裂检查点促进非整倍体细胞的产生,是诱发肿瘤形成和发展的重要原因<sup>[5]</sup>。NEK2还可与受体酪氨酸激酶Ret、细胞内信号分子、致癌途径等协同促进肿瘤侵袭和转移<sup>[6]</sup>。本文旨在通过组织化学检测NEK2在120例结肠癌患者的肿瘤组织中的表达,分析NEK2表达与结肠癌临床病理特征及预后的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集武汉市第一医院2012年11月至2015年5月期间120例结肠癌患者,年龄43.6~73.2( $66.21\pm 3.66$ )岁。纳入标准:均经病理诊断为结肠癌患者;均行根治性结肠癌手术治疗者;病例及随访资料齐全者。剔除标准:严重心、肝、肾功能不全而无法耐受手术者;5年内曾患其他恶性肿瘤

病史的患者;病例随访资料不全者。结肠癌分期采用美国癌症协会(American Joint Committee on cancer, AJCC)<sup>[7]</sup>分期标准。本研究获得武汉市第一医院伦理委员会同意并批准实施。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组织化学染色

免疫组织化学步骤包括:首先获得组织切片,在60℃条件下烤片2h,再用二甲苯溶液浸泡2次,每次15min,然后放于100%,95%,90%,75%,70%五种浓度的酒精溶液中脱水,每次5min。抗原修复采用柠檬酸钠(10mmol/L, pH6.0)100℃维持10min,室温冷却30min,对内源性过氧化物酶阻断采用3%过氧化氢溶液,阻断20min,然后用5%脱脂牛奶封闭2h,一抗采用NEK2一抗(1:200,美国BD公司)于4℃孵育过夜,二抗(山羊抗兔二抗,武汉博士德生物科技有限公司)于37℃条件下孵育2h,在DAB液下显色,苏木精复染,风干后在显微镜下观察并拍照。

#### 1.2.2 免疫组织化学结果判读

免疫组织化学评分结果分别由两位经验丰富的病理科医师在盲法下核实。分别根据染色强度及细胞阳性百分率读片。染色强度<sup>[8]</sup>:0分为阴性,无色;1分为弱阳性,淡黄色;2分为中等强度,黄色;3分为强阳性,棕黄色或褐色。阳性细胞百分率:0~5%为0分;6~25%为1分;26~50%为2分;51~75%为3分;>75%为4分,所得两类分值相乘,5个视野评分结果取均值,0分定为阴性(-),总

分 $\leq 6$ 分定义为低表达； $>6$ 分定义为高表达。

### 1.2.3 患者分组

将结肠癌组织中NEK2总评分 $\leq 6$ 分的患者列为低表达组，共60例； $>6$ 分的患者为高表达组，共60例。

### 1.2.4 病例随访

采用电话或门诊随访的方式自手术当日起进行随访，截止时间为2017年15月1日，随访内容包括肿瘤复发时间、部位、死亡及死亡原因等，共失访4人，随访期为 $(20.5 \pm 13.5)$ 个月。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行分析，计数资料采用 $\chi^2$ 检验，两组间比较采用配对 $t$ 检验。生存分析采用Kaplan-Meier法log-rank检验，评估生存预后采用Cox比例风险模型。检验结果取双侧，检验水准 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NEK2 在结肠癌中的表达

免疫组织化学示：NEK2染色主要位于细胞质与细胞核，在结肠癌组织中表达显著高于癌旁组织(图1)。肿瘤组织与癌旁组织免疫组织化学评分分别为 $3.017 \pm 0.835$ 和 $1.183 \pm 0.355$ ，差异有统计学意义( $t=6.689$ ， $P<0.001$ )；肿瘤组织高表达率为50%(60/120)，癌旁组织高表达率为22.5%(27/120)。

### 2.2 NEK2 的表达与结肠癌临床病理因素的关系

NEK2高表达与年龄( $P=0.260$ )、性别( $P=0.580$ )、肿瘤直径( $P=0.522$ )、浆膜浸润( $P=0.116$ )无关，而与肿瘤分化程度( $P=0.021$ )、淋巴结转移( $P=0.017$ )、AJCC分期( $P=0.018$ )相关(表1)。

### 2.3 结肠癌总生存率及累计复发率的单因素分析

单因素分析示：肿瘤分化程度、淋巴结转移、AJCC分期及NEK2的表达为影响总生存率和累计复发率的影响因素(表2)。

### 2.4 结肠癌总生存率及累计复发率的多因素分析

多因素分析示：AJCC分期及NEK2的表达为影响总生存率和累计复发率的独立影响因子(表3)。

### 2.5 生存分析

NEK2高表达组1年总生存率为33.4%，NEK2低表达组1年总生存率为70.3%，NEK2高表达组1年总生存率低于NEK2低表达组( $P=0.018$ )；NEK2高表达组3年总生存率为19%，NEK2低表达组为35%，NEK2高表达组3年总生存率低于NEK2低表达组( $P=0.011$ ，图2A)；NEK2高表达组1年累计复发率为69.7%，NEK2低表达组1年累计复发率为35.8%，NEK2高表达组1年累计复发率高于NEK2低表达组( $P=0.032$ )；NEK2高表达组3年累计复发率为84.3%，NEK2低表达组为72.4%，NEK2高表达组3年累计复发率高于NEK2低表达组( $P=0.014$ ，图2B)。

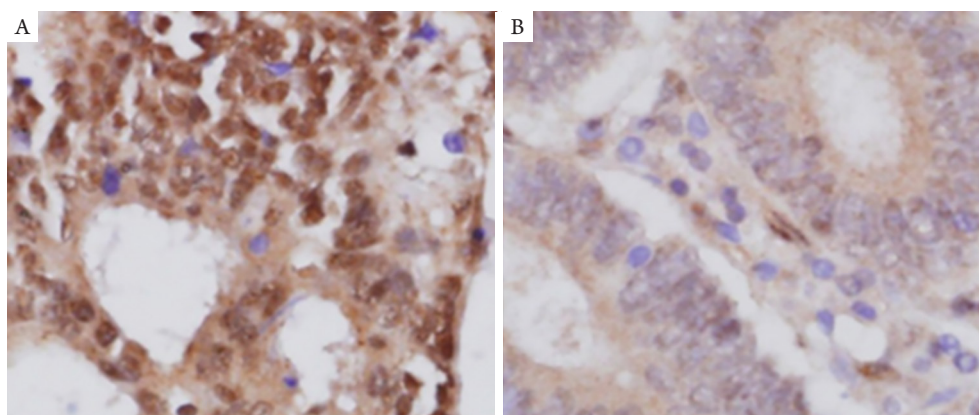


图1 NEK2在结肠癌及癌旁组织中的表达( $\times 200$ )

Figure 1 Expression of NEK2 in colon cancer tissues and paratumor tissues ( $\times 200$ )

(A)NEK2在结肠癌组织中的表达；(B)NEK2在癌旁组织中的表达。

(A) Expression of NEK2 in colon cancer tissue; (B) Expression of NEK2 in paratumor tissues.

表1 NEK2表达与结肠癌患者临床病理因素的关系( $n=60$ )Table 1 Relationship between NEK2 expression and clinicopathological characteristics in colon carcinoma patients ( $n=60$ )

| 组别       | 年龄/岁  |     | 性别    |    | 肿瘤分化  |    | 肿瘤直径/cm |    | 浆膜浸润  |    | 淋巴结转移 |    | AJCC分期 |         |  |
|----------|-------|-----|-------|----|-------|----|---------|----|-------|----|-------|----|--------|---------|--|
|          | <65   | ≥65 | 男     | 女  | 低     | 中高 | <3      | ≥3 | 有     | 无  | 有     | 无  | I, II  | III, IV |  |
| NEK2低表达  | 20    | 40  | 36    | 24 | 4     | 56 | 16      | 44 | 37    | 23 | 21    | 39 | 37     | 23      |  |
| NEK2高表达  | 26    | 34  | 33    | 27 | 20    | 40 | 13      | 47 | 45    | 15 | 34    | 26 | 25     | 35      |  |
| $\chi^2$ | 1.127 |     | 0.554 |    | 3.661 |    | 0.640   |    | 1.570 |    | 2.382 |    | 2.192  |         |  |
| P        | 0.260 |     | 0.580 |    | 0.021 |    | 0.522   |    | 0.116 |    | 0.017 |    | 0.018  |         |  |

表2 结肠癌总生存率和累计复发率的单因素分析

Table 2 Univariate analyses of overall survival rate and cumulative recurrence rate

| 临床因素                     | 总生存率                |       | 累计复发率               |       |
|--------------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|                          | HR (95%CI)          | P     | HR (95%CI)          | P     |
| 年龄(<65岁 vs >66岁)         | 0.804 (0.544~1.189) | 0.395 | 0.938 (0.697~2.365) | 0.414 |
| 性别(男vs女)                 | 1.109 (0.767~1.603) | 0.782 | 1.326 (0.673~1.830) | 0.816 |
| 肿瘤分化(低vs中高)              | 1.786 (0.360~2.716) | 0.032 | 1.583 (0.478~4.930) | 0.029 |
| 最大肿瘤直径(<3 cm vs >3 cm)   | 1.141 (0.772~1.687) | 0.258 | 1.264 (0.839~2.387) | 0.376 |
| 浆膜浸润(有vs无)               | 1.341 (0.945~1.905) | 0.316 | 1.593 (0.813~2.836) | 0.417 |
| 淋巴结转移(有vs无)              | 1.571 (1.063~2.322) | 0.007 | 1.327 (0.929~2.157) | 0.013 |
| AJCC分期(III, IV vs I, II) | 1.505 (1.031~2.196) | 0.005 | 1.358 (1.031~2.196) | 0.001 |
| NEK2(高vs低)               | 1.976 (1.192~2.487) | 0.015 | 1.825 (1.037~2.229) | 0.018 |

表3 多因素分析总生存率和累计复发率

Table 3 Multivariate analyses of overall survival rate and cumulative recurrence rate

| 临床因素                     | 总体生存率                |       | 累计复发率               |       |
|--------------------------|----------------------|-------|---------------------|-------|
|                          | HR(95%CI)            | P     | HR(95%CI)           | P     |
| 淋巴结转移(有vs无)              | 3.331 (1.153~6.842)  | 0.382 | 4.305 (1.831~8.352) | 0.475 |
| 肿瘤分化(低vs高中)              | 5.716 (3.140~11.613) | 0.497 | 3.251 (1.218~5.150) | 0.249 |
| AJCC分期(III, IV vs I, II) | 7.505 (3.035~12.596) | 0.005 | 5.430 (1.330~8.117) | 0.022 |
| NEK2表达(高vs低)             | 4.976 (1.192~16.487) | 0.015 | 3.718 (2.132~7.407) | 0.011 |

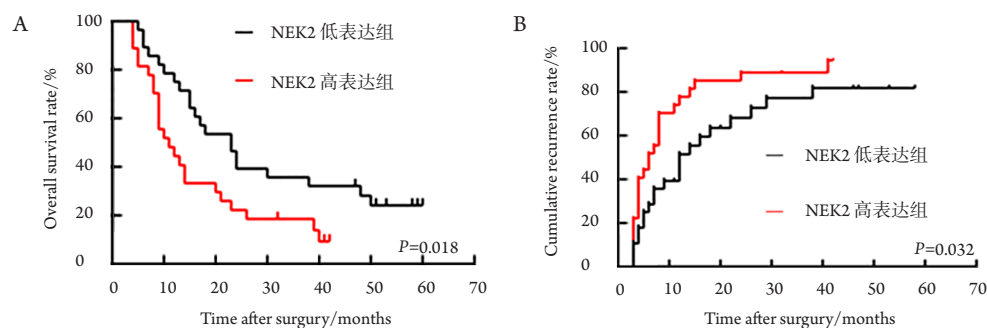


图2 NEK2高低表达的生存曲线

Figure 2 Survival curve of NEK2 over-express group and NEK2 low-express group

(A) NEK2高低表达组的总生存曲线比较; (B) NEK2高低表达组的总复发生存曲线比较。

(A) Comparison of overall survival curve between the NEK2 over-express group and the NEK2 low-express group; (B) Comparison of cumulative recurrence curve between the NEK2 over-express group and the NEK2 low-express group.

### 3 讨论

结肠癌是一种具有高度侵袭、转移能力的恶性肿瘤。预计到2030年,全球结肠癌患者将达到220万人,死亡病例达110万人<sup>[9]</sup>。因此,筛选有效肿瘤转移、复发及评估预后的分子标志物对指导临床治疗、改善患者预后具有重要意义。

非整倍体和染色体不稳定性是人类肿瘤中常见的现象,失去控制的有丝分裂、多极纺锤体的形成、胞质分裂都是造成这种现象的重要原因<sup>[3]</sup>。NEK2是调控细胞周期的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可影响有丝分裂检查点正常功能的发挥,促进非整倍体细胞的产生<sup>[5]</sup>。NEK2通过调节中心体分离和纺锤体的形成在维持中心体结构、染色体凝集和非整倍体细胞产生过程中起重要作用,由此导致的基因组不稳定是诱发肿瘤发生、侵袭和转移,并影响预后的重要原因<sup>[10]</sup>。Zeng等<sup>[11]</sup>通过对乳腺癌体内和体外研究,发现中心体扩增有助于促进癌变,与调控中心体的蛋白细胞周期素D1及NEK2表达上升有关。Marina等<sup>[12]</sup>证实多种乳腺癌细胞系中NEK2表达受抑制会引起一系列的细胞响应,如锚定非依赖性生长、细胞增殖、迁移和细胞克隆形成的减弱、凋亡增加,细胞周期干扰等。在胰腺癌中,NEK2基因沉默后,可显著抑制细胞侵袭和迁移能力,有效抑制肝转移<sup>[13]</sup>。Neal等<sup>[14]</sup>分析结肠癌患者病理标本发现NEK2高表达与AJCC分期密切相关。

在分子机制水平,NEK2可通过调控信号途径、蛋白酶等参与调控肿瘤发生发展过程。如NEK2过表达通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)介导肝癌细胞迁移<sup>[15]</sup>。在多发性骨髓瘤中NEK2过表达激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B及Wnt信号途径,增强细胞增殖、染色体不稳定及耐药性,临床病理学分析发现NEK2表达与亚二倍体、13号染色体缺失、染色体1q21扩增均显著相关<sup>[16]</sup>。本研究免疫组织化学检测发现NEK2在结肠癌组织中的表达显著高于癌旁组织,提示NEK2可能作为促癌基因参与结肠癌发生发展过程。临床病理因素分析结果显示NEK2高表达与淋巴结转移、腹膜播散、AJCC分期有显著相关性,这与前人<sup>[10,14]</sup>在结肠癌中的研究结果类似。推测NEK2在结肠癌中过表达是通过影响基因组稳定性如增强染色质不稳定性、诱导非整倍体等,从而促进结直肠癌细胞迁移和扩散。

NEK2高表达不仅影响多种肿瘤转移、侵袭,且与不良预后相关,如前列腺癌<sup>[17]</sup>、肝癌<sup>[15]</sup>、

非小细胞肺癌<sup>[18]</sup>等。Takahashi等<sup>[10]</sup>发现NEK2受microRNA-128调控,NEK2表达上调的结肠癌患者复发率较高、预后较差。Zhong等<sup>[19]</sup>在对270例非小细胞肺癌患者肿瘤组织中NEK2的表达和临床病理因素分析后发现:NEK2在肿瘤组织中表达较高,高表达的NEK2与淋巴结转移相关,且具有较差的总生存时间。Lin等<sup>[20]</sup>在对肝癌的临床随访研究中发现:手术后NEK2阳性肝癌患者相比NEK2阴性患者预后差。本研究中生存分析显示NEK2高表达组总生存率低于NEK2低表达组,且NEK2高表达组累计复发率高于NEK2低表达组。单因素和多因素分析示:NEK2高表达为影响总生存率及累计复发率的独立危险因素,这一结论与NEK2在其他肿瘤临床随访研究<sup>[12-17]</sup>的结果类似。本研究将为NEK2应用于结肠癌患者临床评估和监测患者预后提供一定的临床指导意义。

本研究随访时间较短,尚存在一定的不足,如5年总生存及无瘤生存数据缺乏,在体外细胞系中的结果如何不得而知,值得进一步研究。

综上,NEK2在结肠癌组织中高表达,NEK2高表达与恶性临床病理因素相关,NEK2高表达患者预后较差,为影响结肠癌预后的独立危险因素,可作为监测结肠癌预后的分子标志物。

### 参考文献

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 104-117.
3. Hayward DG, Clarke RB, Faragher AJ, et al. The centrosomal kinase Nek2 displays elevated levels of protein expression in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20): 7370-7376.
4. Fukasawa K. Centrosome amplification, chromosome instability and cancer development[J]. *Cancer Lett*, 2005, 230(1): 6-19.
5. Liu Q, Hirohashi Y, Du X, et al. Nek2 targets the mitotic checkpoint proteins Mad2 and Cdc20: a mechanism for aneuploidy in cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 88(2): 225-233.
6. Das TK, Dana D, Paroly SS, et al. Centrosomal kinase Nek2 cooperates with oncogenic pathways to promote metastasis[J]. *Oncogenesis*, 2013, 2(9): e69.
7. 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 美国癌症联合委员会第八版结直肠癌分期更新及其“预后和预测”评价体系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 24-27.

- YAO Hongwei, WU Hongwei, LIU Yinhu. Improvement of prognostic and predictive network of colorectal cancer based upon the 8th edition of AJCC colorectal cancer staging system[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20(1): 24-27.
8. Liu Y, Liang B, Guan Y, et al. Loss of N-cadherin is associated with loss of E-cadherin expression and poor outcomes of liver resection in hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Res, 2015, 194(1): 167-176.
  9. Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4): 683-691.
  10. Takahashi Y, Iwaya T, Sawada G, et al. Up-regulation of NEK2 by microRNA-128 methylation is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1): 205-212.
  11. Zeng X, Shaikh FY, Harrison MK, et al. The Ras oncogene signals centrosome amplification in mammary epithelial cells through cyclin D1/Cdk4 and Nek2[J]. Oncogene, 2010, 29(36): 5103.
  12. Marina M, Saavedra HI. Nek2 and Plk4: prognostic markers, drivers of breast tumorigenesis and drug resistance[J]. Front Biosci (Landmark edition), 2014, 19: 352.
  13. Kokuryo T, Hibino S, Suzuki K, et al. Nek2 siRNA therapy using a portal venous port-catheter system for liver metastasis in pancreatic cancer[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9): 1315-1320.
  14. Neal CP, Fry AM, Moreman C, et al. Overexpression of the Nek2 kinase in colorectal cancer correlates with beta-catenin relocalization and shortened cancer-specific survival[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(7): 828-838.
  15. Wu SM, Lin S, Lee K, et al. Hepatoma cell functions modulated by NEK2 are associated with liver cancer progression[J]. Int J Cancer, 2017, 140(7): 1581-1596.
  16. Hao M, Franqui-Machin R, Xu H, et al. NEK2 induces osteoclast differentiation and bone destruction via heparanase in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2017, 31(7): 1648.
  17. Zeng YR, Han ZD, Wang C, et al. Overexpression of NIMA-related kinase 2 is associated with progression and poor prognosis of prostate cancer[J]. BMC Urol, 2015, 15(1): 90.
  18. Zhong X, Guan X, Dong Q, et al. Examining Nek2 as a better proliferation marker in non-small cell lung cancer prognosis[J]. Tumour Biol, 2014, 35(7): 7155-7162.
  19. Zhong X, Guan X, Liu W, et al. Aberrant expression of NEK2 and its clinical significance in non small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1470-1476.
  20. Lin S, Zhou S, Jiang S, et al. NEK2 regulates stem-like properties and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 853-862.

本文引用: 陈一思, 易维. 细胞周期相关蛋白激酶2在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 1834-1839. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.003

**Cite this article as:** CHEN Yisi, YI Wei. Expression and clinical significance of NIMA-related kinase 2 protein in colon cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(9): 1834-1839. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.003