

· 论 著 ·

基于生物信息学方法分析 CCNB2 在子宫内膜癌中的表达及意义*

张慧聪^{1,2}, 路会侠^{3△}

(1. 大理大学, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院妇产科, 云南 大理 671000;

3. 大理大学妇产科教研室, 云南 大理 671000)

[摘 要] **目的** 探讨细胞周期蛋白 B2(CCNB2)在子宫内膜癌中的表达及其与患者预后和临床病理特征的相关性。**方法** 应用仙桃工具绘制子宫内膜癌患者基线表,受试者工作特征曲线评估 CCNB2 mRNA 对子宫内膜癌的诊断价值,GEPIA、仙桃工具、HPA 在线平台分析子宫内膜癌组织和正常子宫内膜组织 CCNB2 表达情况,UALCAN 在线平台、Kaplan-Meier Plotter 曲线分析子宫内膜癌临床特征和患者预后的关系,cBioPortal 在线平台分析子宫内膜癌 CCNB2 基因突变情况,LinkedOmics、WebGestalt 在线平台分析 CCNB2 基因的生物学意义,STRING 在线平台构建 CCNB2 蛋白相互作用网络。**结果** 子宫内膜癌患者大部分为 60 岁以上绝经期妇女,病理分期以 I 期者居多。与正常子宫内膜组织比较,子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 及蛋白表达均明显上调,CCNB2 mRNA 表达界值为 1.878 时受试者工作特征曲线下面积为 0.982。CCNB2 mRNA 与子宫内膜癌不同分期、年龄、更年期状态、组织学亚型、TP53 突变状态有关。CCNB2 mRNA 高表达的子宫内膜癌患者预后更差。3%(17/509)的子宫内膜癌患者 CCNB2 基因发生改变,突变为扩增和 mRNA 增高。CCNB2 共表达基因主要与细胞分裂过程有关,参与了线粒体腺嘌呤三磷酸腺苷合成耦合电子传递的正调控、有丝分裂核膜分解、有丝分裂细胞周期 G2/M 转变的正调控等过程。**结论** CCNB2 在子宫内膜癌中高表达,可能参与了子宫内膜的细胞周期调控,可作为早期诊断子宫内膜癌及预测患者预后的指标。

[关键词] 子宫内膜癌; 细胞周期蛋白 B2; 生物信息学; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.007

中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2023)07-1109-08

文献标识码:A

Analysis of the expression and significance of CCNB2 in endometrial cancer based on bioinformatics*

ZHANG Huicong^{1,2}, LU Huixia^{3△}

(1. Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of cyclin B2(CCNB2) in endometrial cancer, and to explore its correlation with patient prognosis and clinicopathological features. **Methods** The baseline table of patients with endometrial cancer was made using Xiantao, and the diagnostic value of CCNB2 mRNA in endometrial cancer was evaluated by the receiver operating characteristic curve(ROC). The expression of CCNB2 in endometrial cancer tissues and normal endometrial tissues was analyzed by GeneExpression Profiling Interactive Analysis(GEPIA), Xiantao, and HPA online platform. UALCAN online platform and Kaplan-Meier Plotter curve were used to analyze the relationship between clinical characteristics and prognosis of endometrial cancer. The cBioPortal online platform was used to analyze the mutation of CCNB2 gene in endometrial cancer. The LinkedOmics and WebGestalt online platforms were used to analyze the biological significance of CCNB2 gene, and the search tool for recurring instances of neighbouring genes(STRING) online platform was used to construct the CCNB2 protein interaction network. **Results** Most of the patients with endometrial cancer were menopausal women over 60 years old, and the pathological stages were mainly stage I. Compared with normal endometrial tissues, CCNB2 mRNA and protein expressions were significantly up-regulated in endometrial cancer tissues. When the cut-off value of CCNB2 mRNA expression was 1.878, the area under curve

* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2022Y860)。

作者简介:张慧聪(1996—),研究生在读,主要从事妇科临床研究。△ 通信作者,E-mail:haohao021021@foxmail.com。

(AUC) was 0.982. CCNB2 mRNA was associated with different stages, age, climacteric status, histological subtype and TP53 mutation status of endometrial cancer. Endometrial cancer patients with high CCNB2 mRNA expression had a worse prognosis. The CCNB2 gene was altered in 3% (17/509) of endometrial cancer patients, with mutations including amplification and increased mRNA. CCNB2 co-expressed genes are mainly related to the process of cell division, and are involved in the positive regulation of mitochondrial adenosine-triphosphate(ATP) synthesis coupled with electron transport, mitotic nuclear membrane decomposition, and the positive regulation of mitotic cell cycle G2/M transition. **Conclusion** CCNB2 is highly expressed in endometrial cancer and may participate in the cell cycle regulation of endometrial cancer, which could be used as an indicator for early diagnosis and predicting prognosis of endometrial cancer.

[Key words] Endometrial cancer; Cyclin B2; Bioinformatics; Diagnose

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤,在我国子宫内膜癌发病率逐年上升,且呈年轻化趋势,严重威胁着女性的身心健康^[1-2]。早期子宫内膜癌患者 5 年生存率高达 90%,而晚期则下降至 20% 以下,且能选择的治疗方式有限^[3-4]。因此,早期确诊是改变子宫内膜癌患者结局的关键因素之一。探索新的较为灵敏的生物标志物,对子宫内膜癌早期筛查及诊断均具有极为重要的意义。

细胞周期蛋白(cyclin)是细胞周期进程的关键调控因子,不同 cyclins 成员调控不同的细胞周期进程, cyclin A、D、E 介导从 G1 至 S 阶段的转变,而 cyclins A、B 介导从 G2 至 M 阶段的转变^[5]。cyclin 的表达与肿瘤的发展密切相关^[6], cyclin B2(CCNB2)是细胞周期家族调控网络的重要成员,可防止受损细胞进入有丝分裂期,维持遗传物质的正确复制和基因组的稳定性,在多种肿瘤的发生、发展中具有重要作用^[7]。CCNB2 参与多种癌症的发生、发展过程,影响三阴性乳腺癌的进展^[8],在肝癌中过表达且与患者不良预后相关^[9]。但尚缺乏对 CCNB2 在子宫内膜癌中的表达情况及临床意义报道的国内外文献。本研究通过生物信息学方法探索了 CCNB2 在子宫内膜癌中的表达和临床意义,探讨了 CCNB2 是否能成为子宫内膜癌早期诊断的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 TCGA 数据库中不同数据集的子宫内膜癌病例和 The Human Protein Atlas 数据库中免疫组织化学(免疫组化)数据。

1.2 方法

1.2.1 仙桃工具分析法 利用仙桃工具(<https://www.xiantao.love/products>) CCNB2 mRNA 在正常子宫内膜及子宫内膜癌中的表达差异情况,以及 CCNB2 在子宫内膜癌中的受试者工作特征(ROC)曲线分析。

1.2.2 GEPIA 网站在线分析法 通过 GEPIA 在线分析网站(Gene Expression Profiling Interactive Analysis)可利用 TCGA 数据^[10]和 GTEx 数据在线分析 CCNB2 基因在正常子宫内膜及子宫内膜癌中的差

异表达,以及不同分期中的表达。CCNB2 mRNA 差异表达的设定界值为 $|\text{Log2FC}| > 1.5$, $P < 0.05$ 。

1.2.3 HPA 数据库挖掘法 利用 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)分析 CCNB2 蛋白在子宫内膜癌组织和正常子宫内膜组织中的表达情况。

1.2.4 UALCAN 网站在线分析法 利用 UALCAN 在线分析网站(ualcan.path.uab.edu/home)^[11]利用 TCGA 数据得到 CCNB2 mRNA 在子宫内膜癌组织中不同年龄、分期、更年期状态、组织学亚型、TP53 突变状态表达情况。

1.2.5 cBioPortal 肿瘤数据分析法 利用 cBioPortal 在线分析网站(<http://cbioportal.org>)^[12]得到 CCNB2 基因表达和突变情况。

1.2.6 LinkedOmics 数据库和 WebGestalt 基因富集分析网站挖掘法 利用 LinkedOmics 在线数据库(<http://linkedomics.org/>)^[13]分析 CCNB2 基因的共表达基因,并通过 WebGestalt 平台(www.webgestalt.org)^[14]探索 CCNB2 共表达基因的生物学意义。

1.2.7 Kaplan-MeierPlotter 预后分析方法 利用 Kaplan-MeierPlotter 预后分析^[15]可利用来自 GEO、TCGA 等数据库来源的数据,根据总生存期(OS)和疾病特异性生存期(DSS)评估 CCNB2 对子宫内膜癌患者预后的预测价值。

1.2.8 STRING 蛋白相互作用(互作)预测及基因本体(GO)聚类分析 利用 STRING 在线分析网站(<https://string-db.org>)^[16]构建 CCNB2 的蛋白互作网络,并基于关键蛋白节点进行 GO 聚类分析。

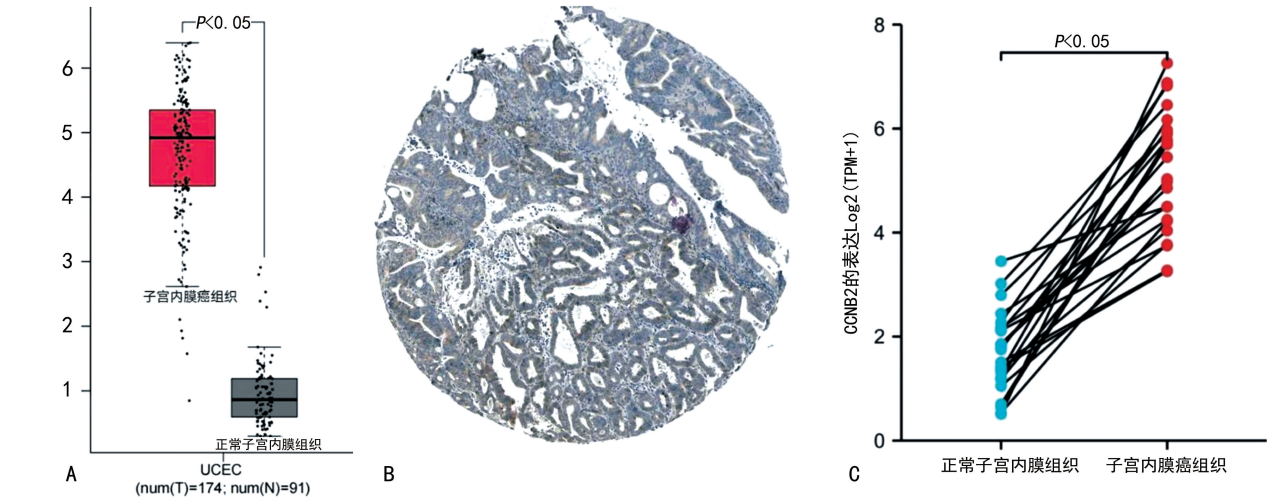
1.2.9 TIMER、TISIDB 数据库分析法 利用 TIMER2.0 数据库(<http://timer.cistrome.org/>)^[17]及 TISIDB 数据库(<http://cis.hku.hk/TISIDB/>)^[18]可得到 CCNB2 表达与子宫内膜癌免疫细胞浸润有关。

1.3 统计学处理 CCNB2 mRNA 差异表达分析采用 t 检验; ULCAN 数据库中 CCNB2 mRNA 表达量与子宫内膜癌分期、分级、更年期状态、组织学亚型及 TP53 突变状态的关系采用 t 检验或单因素方差分析; Kaplan-MeierPlotter 及 cBioPortal 生存分析采用

log-rank 检验。免疫浸润分析采用 Spearman 相关性分析,结果采用 Spearman 相关系数 rho 表示。

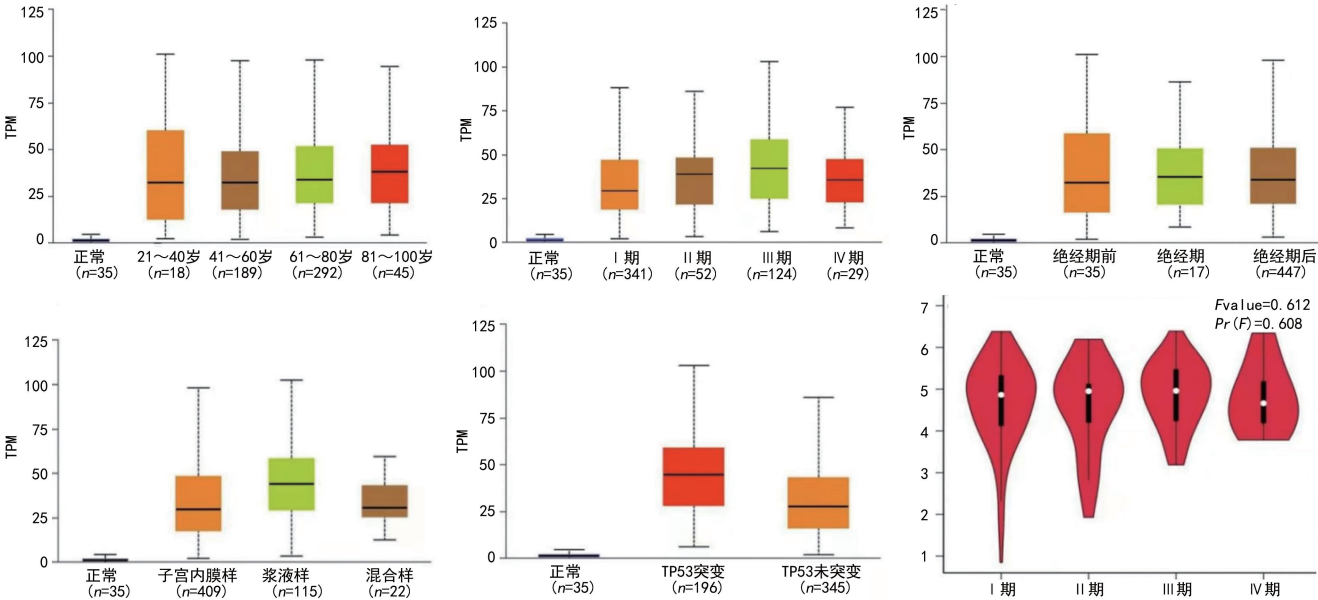
2 结 果

2.1 CCNB2 在子宫内膜癌中的表达 与正常子宫内膜组织比较,子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 及蛋白表达均明显上调,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。



A. 子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 差异表达;B. 子宫内膜癌组织 CCNB2 蛋白高表达;C. 在配对样本中子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 高表达。

图 1 子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 差异表达



A. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者年龄有关;B. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者肿瘤分期有关;C. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者更年期状态有关;D. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者组织学亚型有关;E. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者 TP53 突变有关;F. CCNB2 mRNA 表达与肿瘤分期有关。

图 2 CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者临床特征的关系

2.3 CCNB2 基因对子宫内膜癌的诊断效能 CCNB2 mRNA 表达界值为 1.878 时,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.982。见图 4。表明 CCNB2 对子宫内膜癌具有极高的诊断价值。

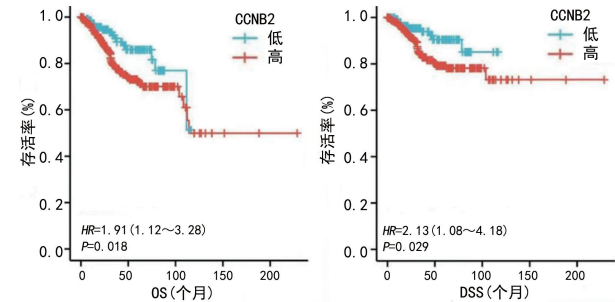
2.4 子宫内膜癌患者 CCNB2 突变情况 有 3%(17/

2.2 CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌的临床特征和预后的关系 CCNB2 mRNA 与子宫内膜癌患者不同年龄、分期、更年期状态、组织学亚型、TP53 突变状态有关($P<0.05$)。见图 2。CCNB2 mRNA 高表达的子宫内膜癌患者预后更差,OS、DSS 与 CCNB2 mRNA 低表达者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。

509)的患者发生基因改变,大多数基因突变为错义突变。VPS13C、SCN10A、UNC13C、SLITRK3、BSN、HERC1、BLTP1、FAT1、RYS2、TTN 的基因改变在 CCNB2 基因改变组中比在未改变组中更常见。见图 5。

2.5 CCNB2 的共表达基因及其生物学意义 CC-

NB2 基因的共表达基因见图 6。正负相关基因见图 7。CCNB2 的共表达基因主要与细胞分裂过程有关，主要功能为调控有丝分裂姐妹染色体单体分离、有丝分裂核分裂、细胞器裂变等。



A. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者 OS 的关系; B. CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者 DSS 的关系。

图 3 CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者预后的关系

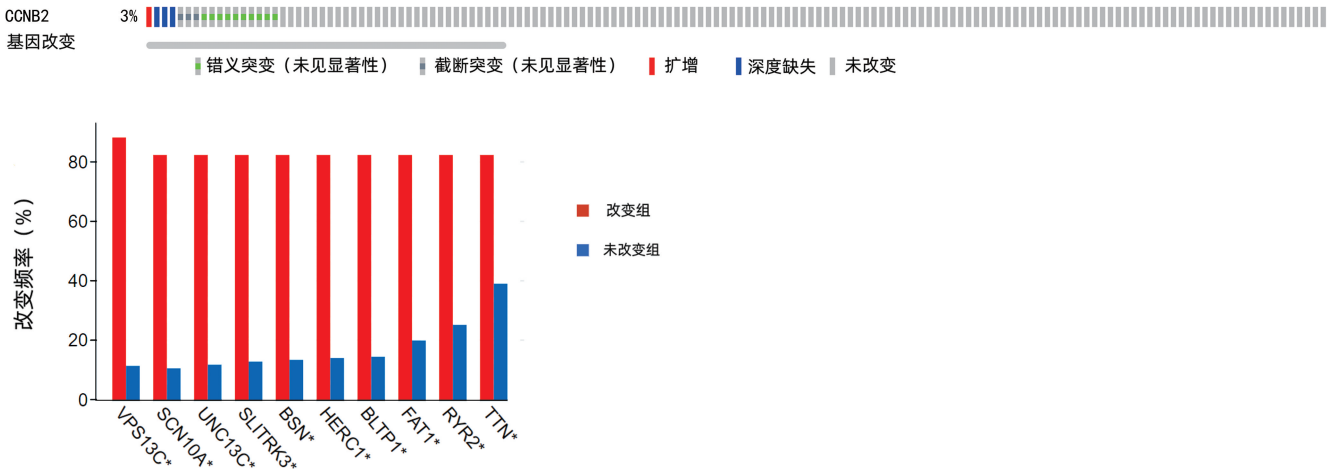


图 5 CCNB2 基因突变情况

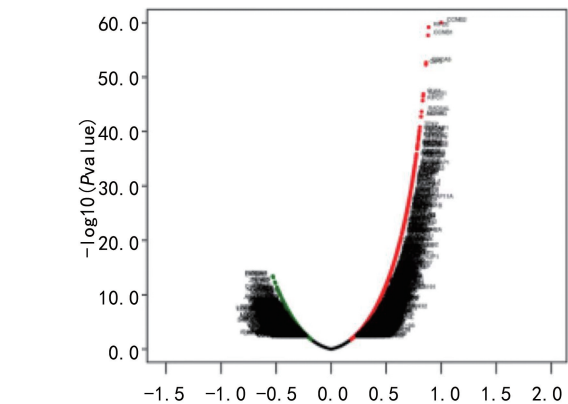


图 6 CCNB2 的共表达基因火山图

2.6 CCNB2 的蛋白互作网络 与 CCNB2 蛋白紧密相关的蛋白包括 CCNB1、BUB1、NCAPG、PLK1、cyclin 依赖性激酶 1 (CDK1)、CDK2、CDC20、AURKA、CKS1B、CKS2 等。见图 8。GO 聚类分析结果见表 2。CCNB2 蛋白互作网络的生物过程包括线粒体腺嘌呤三磷酸腺苷合成耦合电子传递的正调控、有丝分

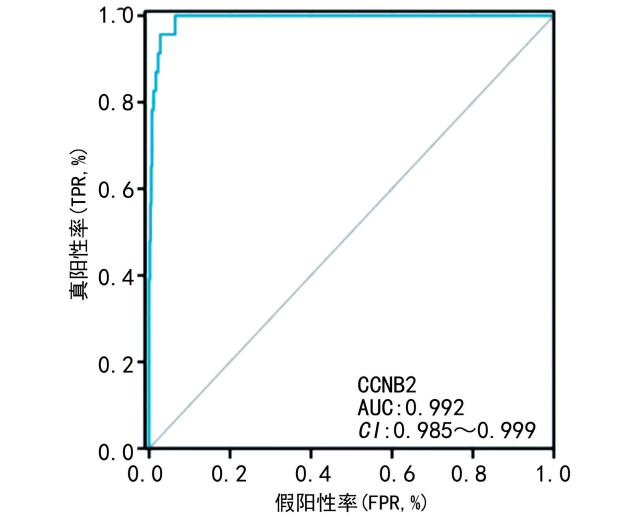
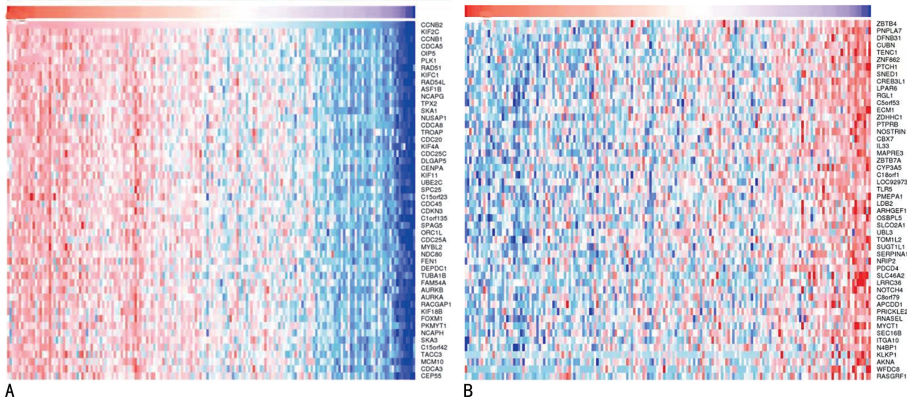


图 4 CCNB2 mRNA 在子宫内膜癌组织中的 ROC 曲线

裂核膜分解、心室心肌细胞发育、组蛋白丝氨酸磷酸化、泛素蛋白连接酶活性的正调控蛋白互作、有丝分裂纺锤体装配的检查点、组蛋白磷酸化、有丝分裂细胞周期 G2/M 转变的正调控等。

表 2 CCNB2 共表达及蛋白互作网络的 GO 聚类分析		
项目 ID	生物学过程	误判率
GO:1905448	线粒体 ATP 合成耦合电子运输的正向调节	0.00064
GO:0007077	有丝分裂核包膜的分解	5.99E-08
GO:0055015	心室心肌细胞的发育	0.0024
GO:0035404	组蛋白-丝氨酸磷酸化	0.0024
GO:1904668	泛素蛋白连接酶活性的正向调控	0.0029
GO:0007094	有丝分裂纺锤体装配的检查点	5.21E-05
GO:0016572	组蛋白磷酸化	1.09E-06
GO:0060045	心肌细胞增殖的正向调控	0.0079
GO:0010971	有丝分裂细胞周期 G2/M 转变的正调控	0.0084
GO:0031145	细胞分裂后期促进复合物依赖性分解代谢过程	3.61E-09



A. 与 CCNB2 基因正相关基因热图;B. 与 CCNB2 基因负相关基因热图。

图 7 CCNB2 的正负相关基因热图

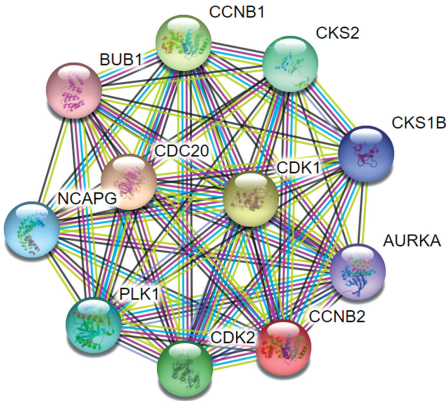
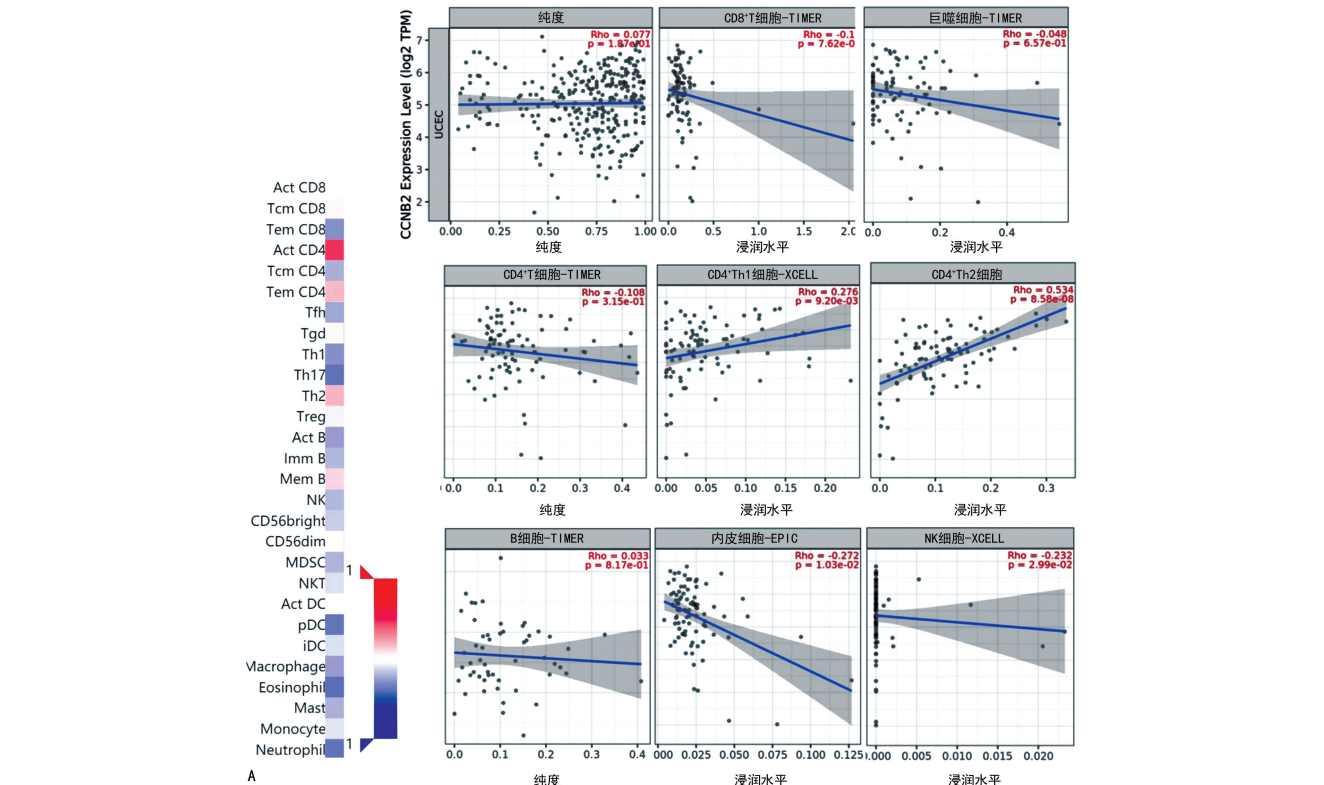


图 8 CCNB2 的蛋白互作网络关系图

2.7 CCNB2 在子宫内膜癌中的免疫浸润 CCNB2 与多种肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)丰度具有很强的相关性,且大多数呈负相关($P<0.05$),见图 9A。CCNB2 表达与子宫内膜癌纯度无关($P=1.87\text{E-}01$)。CCNB2 高水平表达与 CD4^+ 辅助性 T 淋巴细胞 1 (Th1)、 CD4^+ Th2 浸润呈正相关($r=0.276, 0.534$, $P=0.05$),与内皮细胞、自然杀伤细胞浸润呈负相关($r=-0.272, -0.232$)。与 CD8^+ T 淋巴细胞、巨噬细胞、 CD4^+ T 淋巴细胞无关($P>0.05$)。见图 9B。表明 CCNB2 在子宫内膜癌的免疫浸润中具有一定作用。



A. CCNB2 表达量与子宫内膜癌中 TIL 丰度的关系;B. CCNB2 表达量与 CD8^+ T 淋巴细胞、巨噬细胞、 CD4^+ T、 CD4^+ Th1、 CD4^+ Th2、内皮细胞、自然杀伤细胞浸润水平的相关性。

图 9 CCNB2 在子宫内膜癌中的免疫浸润

3 讨 论

子宫内膜癌是一种发生在子宫内膜中的上皮性恶性肿瘤,发病率和病死率持续上升^[19]。早期诊治是改善子宫内膜癌患者结局的关键,因此,探索子宫内膜癌新的灵敏生物标志物对早期诊断具有极其重要的意义。

cyclin 家族成员是细胞分裂周期的关键性调节因子,可与 CDK 复合物结合影响其表达和活性,介导细胞周期,若功能缺陷则导致细胞周期异常并引起癌变^[8,20]。CCNB2 是 cyclin 家族的重要成员,是通过 G2/M 周期转变进展的关键调节因子^[21]。CCNB2 异常表达在肝癌、乳腺癌、鼻咽癌、肾上腺皮质癌、前列腺癌等癌症的进展中均具有重要作用^[22-26]。本研究利用多个数据库和在线分析平台进行生物信息学分析展示了 CCNB2 在子宫内膜癌中的生物学功能及其调控网络。

本研究根据 GEPIA、HPA 数据库和仙桃工具探索发现,与正常子宫内膜组织比较,子宫内膜癌组织 CCNB2 mRNA 及蛋白表达明显上调,ROC 曲线显示,CCNB2 具有极高的诊断价值,表明 CCNB2 可作为诊断子宫内膜癌的潜在分子靶标;通过 UALCAN 在线分析网站分析 CCNB2 mRNA 与子宫内膜癌患者临床特征的关系发现,CCNB2 mRNA 表达水平与子宫内膜癌患者年龄、分期、更年期状态、组织学亚型、TP53 突变状态有关。赵天珺^[27]对 10 例正常子宫内膜和 40 例子官内膜癌标本进行研究发现,与正常子宫内膜比较,子宫内膜癌 CCNB2 表达量明显升高,且其表达量与子宫内膜癌 FIGO 分期、分化程度、浸润深度、淋巴转移高度相关,且 50 岁以上患者占多数。王治等^[28]通过对来自 GEO 数据库的数据集进行分析表明,CCNB2 可作为子宫内膜癌进展的关键基因。表明高表达的 CCNB2 在子宫内膜癌的进展中具有极为重要的作用,与本研究结果一致。

本研究进行的子宫内膜癌 Kaplan-Meier Plotter 预后分析表明,CCNB2 mRNA 高表达的子宫内膜癌患者预后更差。CCNB2 与多个肿瘤的预后有关,是预测患者预后的可靠指标。ZENG 等^[29]通过生物信息学分析发现,CCNB2 高表达与肝癌患者预后不良有关,可作为肝癌的潜在预后标志物和治疗靶点。QIAN 等^[30]研究表明,CCNB2 在非小细胞肺癌中高表达,且与分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、临床分期状态呈正相关($P < 0.05$),是非小细胞肺癌患者预后不良的独立因素。而 ZHANG 等^[31]和 ZHENG 等^[32]发现,CCNB2 与子宫内膜癌患者的预

后高度相关,与本研究结果一致。

肿瘤的发生与基因突变高度相关。本研究根据 cBioPortal 在线分析网站对来自 TCGA 的数据进行分析发现,子宫内膜癌中大多数 CCNB2 基因突变多数为扩增和 mRNA 增高,CCNB2 基因发生突变频率与 PTEN、PIK3CA、TP53、ATP13A3、TTN、RYYR2、FLG、VPS13C、LAMA3、FAT2 等基因有关;利用 linkedomics 和 WebGestalt 数据库分析发现,CCNB2 共表达基因主要与细胞分裂过程有关,主要功能为调控有丝分裂姐妹染色体单体分离、有丝分裂核分裂、细胞器裂变等;利用 STRING 网站构建 CCNB2 蛋白互作网络发现,CCNB2 蛋白互作网络的生物过程包括线粒体 ATP 合成耦合电子传递的正调控、有丝分裂核膜分解、心室心肌细胞发育、组蛋白丝氨酸磷酸化、泛素蛋白连接酶活性的正调控、有丝分裂纺锤体装配的检查点、组蛋白磷酸化、有丝分裂细胞周期 G2/M 转变的正调控等。但本研究仅对 TCGA 数据进行了生物信息学分析,而针对 CCNB2 基因突变在子宫内膜癌表达意义研究目前在国内外尚缺乏相关文献报道,具体突变情况还需进一步论证。

免疫浸润在各种癌症的进展中具有重要作用,因此,进行更全面的肿瘤免疫分析对发现更有效的肿瘤免疫疗法具有深刻意义^[33]。既往研究表明,CCNB2 与肝细胞癌、低级别胶质瘤、肺腺癌有关^[34-36],但在子宫内膜癌中的免疫浸润情况尚缺乏相关文献报道。本研究通过 TISIDB、TIMER 数据库对来自 TCGA 队列的数据进行分析发现,CCNB2 与多种 TIL 的丰度呈负相关($P < 0.05$);通过 TIMER 2.0 数据库分析发现,CCNB2 高水平表达与 CD4⁺ Th1、CD4⁺ Th2 浸润呈正相关($P < 0.05$),与内皮细胞,自然杀伤细胞浸润呈负相关($P < 0.05$)。表明 CCNB2 与子宫内膜癌的免疫浸润具有一定关系,但具体浸润情况及作用还需进一步研究。

综上所述,CCNB2 高表达可能影响子宫内膜癌的发生、发展及预后进程,有望成为子宫内膜癌治疗、早期诊断和预后不良的生物标志物。但本研究只进行了生物信息学分析,存在不足之处。关于 CCNB2 在子宫内膜癌中的具体作用机制及生物学功能还需进一步论证。

参考文献

- [1] BERGE A A, DAO F, LEVINE D A. Angiogenesis in endometrial carcinoma: Therapies and biomarkers, current options, and future per-

- spectives[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(3): 844-850.
- [2] GAO L, NIE X, ZHANG W, et al. Identification of long noncoding RNA RP11-89K21. 1 and RP11-357H14. 17 as prognostic signature of endometrial carcinoma via integrated bioinformatics analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 268.
- [3] TIAN W, LI Z, BAI L, et al. The oncogenic role of SOX8 in endometrial carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(12): 1136-1144.
- [4] ROUSSETROUVIERE S, ROCHIGNEUX P, CHRETIEN A S, et al. Endometrial carcinoma: Immune microenvironment and emerging treatments in immuno-oncology[J]. *Biomedicines*, 2022, 9(6): 632.
- [5] WANG X, XIAO H, WU D, et al. miR-335-5p regulates cell cycle and metastasis in lung adenocarcinoma by targeting CCNB2 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 6255-6263.
- [6] HOLAH N S, HEMIDA A S. Cyclin D1 and PSA act as good prognostic and clinicopathological indicators for breast cancer[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2020, 41(1): 28-44.
- [7] WANG X, ZHANG H, JIAO K, et al. Effect of miR-205 on proliferation and migration of thyroid cancer cells by targeting CCNB2 and the mechanism[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2568-2574.
- [8] WU S, SU R, JIA H. Cyclin B2(CCNB2) stimulates the proliferation of triple-negative breast cancer(TNBC) cells in vitro and in vivo[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 5511041.
- [9] LI R, JIANG X, ZHANG Y, et al. Cyclin B2 overexpression in Human hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(1): 10-17.
- [10] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: A web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1): 98-102.
- [11] CHANDRASHEKAR D S, KARTHIKEYAN S K, KORLA P K, et al. UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform [J]. *Neoplasia*, 2022, 25: 18-27.
- [12] WU P, HEINS Z J, MULLER J T, et al. Integration and analysis of CPTAC proteomics data in the context of cancer genomics in the cbioportal[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(9): 1893-1898.
- [13] VASAIKAR S V, STRAUB P, WANG J, et al. Linked omics: Analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(1): 956-963.
- [14] LIAO Y, WANG J, JAEHNIG E J, et al. Web gestalt 2019: Gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1): 199-205.
- [15] HOU G X, LIU P, YANG J, et al. Mining expression and prognosis of topoisomerase isoforms in non-small-cell lung cancer by using oncomine and kaplan-meier plotter [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174515.
- [16] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(1): 605-612.
- [17] LI T, FU J, ZENG Z, et al. TIMER2. 0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(1): 509-514.
- [18] RU B, WONG C N, TONG Y, et al. TISIDB: an integrated repository portal for tumor-immune system interactions[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(20): 4200-4202.
- [19] DING L, REN C, YANG L, et al. OSU-03012 disrupts akt signaling and prevents endometrial carcinoma progression in vitro and in vivo[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1797-1810.
- [20] ALJOHANI A I, TOSS M S, EL-SHARAWY K A, et al. Upregulation of Cyclin B2(CCNB2) in breast cancer contributes to the development of lymphovascular invasion[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(2): 469-489.
- [21] ZHANG H P, LI S Y, WANG J P, et al. Clinical significance and biological roles of cyclins in gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6673-6685.

- [22] LIU L, CHEN A, CHEN S, et al. CCNB2, NUSAP1 and TK1 are associated with the prognosis and progression of hepatocellular carcinoma, as revealed by co-expression analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):2679-2689.
- [23] CAO J, SUN S, MIN R, et al. Prognostic significance of CCNB2 Expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 9477-9487.
- [24] QIAN D, ZHENG W, CHEN C, et al. Roles of CCNB2 and NKX3-1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(3):208-213.
- [25] IKEYA A, NAKASHIMA M, YAMASHITA M, et al. CCNB2 and AURKA overexpression may cause atypical mitosis in Japanese cortisol-producing adrenocortical carcinoma with TP53 somatic variant[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231665.
- [26] SHEN H, GUO Y L, LI G H, et al. Gene Expression analysis reveals key genes and signalings associated with the prognosis of prostate cancer[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021:9946015.
- [27] 赵天珺. 细胞周期蛋白 B2 在子宫内膜样腺癌中的表达及临床意义[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2022.
- [28] 王治, 洪莉, 李素廷, 等. 基于 GEO 数据库生物信息学方法分析子宫内膜癌相关基因和候选通路[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(4): 804-809.
- [29] ZENG Y, HE H, ZHANG Y, et al. CCNB2, TOP2A, and ASPM reflect the prognosis of hepatocellular carcinoma, as determined by weighted gene coexpression network analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:4612158.
- [30] QIAN X, SONG X, HE Y, et al. CCNB2 overexpression is a poor prognostic biomarker in Chinese NSCLC patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74:222-227.
- [31] ZHANG W, GAO L, WANG C, et al. Combining bioinformatics and experiments to identify and verify key genes with prognostic values in endometrial carcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(3):716-732.
- [32] ZHENG J, ZHANG Y W, PAN Z F. Dysregulation of MAD2L1/CAMK2A/PTTG1 gene cluster maintains the stemness characteristics of uterine corpus endometrial carcinoma [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2021, 43(5):685-695.
- [33] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: Implications for cancer immunotherapy[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):174.
- [34] ZOU Y, RUAN S, JIN L, et al. CDK1, CCNB1, and CCNB2 are prognostic biomarkers and correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e925289.
- [35] WANG D, SUN H, LI X, et al. CCNB2 is a novel prognostic factor and a potential therapeutic target in low-grade glioma [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1):BSR20211939.
- [36] XU Z, WANG S, REN Z, et al. An integrated analysis of prognostic and immune infiltrates for hub genes as potential survival indicators in patients with lung adenocarcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1):99.

(收稿日期:2022-08-01 修回日期:2022-11-17)