

食管鳞状细胞癌组织 PTOV1, IGBP1 的表达与临床病理特征和预后相关性研究

徐超, 徐珊, 窦燕, 闫玲新, 孔晓明, 郭改莉 (邯郸市中心医院消化科, 河北邯郸 056001)

摘要: 目的 探讨食管鳞状细胞癌组织前列腺肿瘤过表达蛋白1(prostate tumor overexpressed 1, PTOV1)、免疫球蛋白结合蛋白1(immunoglobulin binding protein, IGBP1)的表达及与临床病理特征和预后不良的关系。方法 应用免疫组织化学 SP 法检测 70 例食管鳞状细胞癌组织及其癌旁组织 PTOV1, IGBP1 蛋白表达, 分析 PTOV1, IGBP1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系, 所有患者随访 5 年, 比较不同 PTOV1, IGBP1 蛋白表达患者的预后情况, 并分析患者预后不良的影响因素。结果 食管鳞状细胞癌组织 PTOV1, IGBP1 蛋白阳性率分别为 72.86%, 67.14%, 显著高于癌旁组织的 12.86%, 11.43%, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=51.450, 45.549$, 均 $P < 0.05$)。组织学低分化, TNM 分期Ⅲ期食管鳞状细胞癌组织 PTOV1, IGBP1 蛋白阳性率分别为 92.11%, 86.84% 及 87.50%, 93.75%, 显著高于组织学中高分化, TNM 分期 I ~ II 期食管鳞状细胞癌组织的 50.00%, 43.75% 及 60.53%, 44.74%, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=6.391 \sim 15.573$, 均 $P < 0.05$)。随访 5 年, 患者存活 36 例, 死亡 34 例。PTOV1 蛋白阳性表达患者 5 年生存率低于 PTOV1 蛋白阴性表达患者, IGBP1 蛋白阳性表达患者 5 年生存率低于 IGBP1 蛋白阴性表达患者 (Log-rank $\chi^2=8.122, 6.987$, 均 $P < 0.05$)。COX 比例风险回归模型分析结果显示: 组织学低分化, TNM 分期Ⅲ期, PTOV1 蛋白阳性, IGBP1 蛋白阳性均是食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素 (HR=2.853, 2.026, 1.829, 1.563, 均 $P < 0.05$)。结论 PTOV1, IGBP1 蛋白表达与食管鳞状细胞癌的组织分化程度、TNM 分期及预后有一定关系, 组织学分级、TNM 分期、PTOV1 蛋白阳性、IGBP1 蛋白阳性是食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素。

关键词: 食管鳞状细胞癌; 前列腺过表达蛋白 1; 免疫球蛋白结合蛋白 1

中图分类号: R735.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-100-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.021

食管癌是临床上常见的恶性肿瘤, 据有关调查统计数据显示, 2018 年全球食管癌的新发病例数为 57.20 万人, 死亡人数 50.90 万例, 严重危害人们的健康^[1]。近年来, 随着治疗技术的不断发展, 大量的食管癌患者均可得到有效的治疗, 但由于食管癌早期临床症状隐匿, 大部分患者发现时已处于中晚期, 患者预后普遍较差^[2]。因此, 寻找食管癌早期诊断及预后判断的标志物对于提高患者生存率具有重要意义。前列腺肿瘤过表达蛋白 1(prostate tumor overexpressed 1, PTOV1) 是一种保守的衔接蛋白, 最初在前列腺癌中发现, 具有调节细胞周期, 促进细胞有丝分裂的作用^[3]。目前已有报道, 在宫颈癌^[4]、卵巢癌^[5]、前列腺癌^[6]中存在 PTOV1 高表达。免疫球蛋白结合蛋白 1(immunoglobulin binding protein, IGBP1) 是一种在多种组织中广泛存在的蛋白, 具有抗凋亡、调节细胞周期的作用, 鳞状细胞癌是食管癌的主要类型, 占食管癌的 90% 以上, 食管癌的发生与细胞有丝分裂异常、增殖和凋亡失衡等有密切关系^[7]。PTOV1 和 IGBP1 在食管癌的发生发展中可能起到重要的作用, 但目前国内对于食管鳞状细胞癌组织中 PTOV1, IGBP1 表达情况及与临床病理特征和预后的关系尚未见报道。鉴于

此, 本研究探讨食管鳞状细胞癌组织 PTOV1, IGBP1 的表达及与临床病理特征和预后不良的关系, 旨在为食管鳞状细胞癌的临床诊治提供依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 6 月 ~ 2015 年 11 月期间邯郸市中心医院收治的食管鳞状细胞癌患者 70 例, 其中男性 45 例、女性 25 例, 年龄 40 ~ 79 (59.82 ± 7.69) 岁; 肿瘤大小: ≤ 2cm 28 例、> 2cm 42 例; 组织学分级: 低分化 38 例、中分化 22 例、高分化 10 例; TNM 分期: I 期 12 例、II 期 26 例、III 期 32 例。纳入标准: ①所有患者均符合《病理学》中的食管鳞状细胞癌的有关规定^[8], 经腹、右胸两切口食管鳞状细胞癌切除手术治疗, 术后经病理确诊为食管鳞状细胞癌; ②患者初次发病, 具有肿瘤组织及对应癌旁组织 (距离肿瘤边缘 > 3cm), 病历资料完整; ③患者术前未经放疗、化疗及免疫治疗; ④患者及其家属对研究知情同意且签署同意书。排除标准: ①治疗时并发其他系统肿瘤者; ②病情严重, 预计生存期 < 6 个月者; ③并发免疫系统疾病及血液系统疾病者。本研究经过邯郸市中心医院伦理学委员会审查同意。

基金项目: 2013 年医学科学研究课题计划 (hb2013079)。

作者简介: 徐超 (1984-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 消化道早期癌, E-mail: Xuchao 02613@126.com。

1.2 仪器与试剂 兔抗人 PTOV1 单克隆抗体（上海邦景实业有限公司），兔抗人 IGBP1 单克隆抗体（上海泽叶生物科技有限公司），DAB 显色液（武汉纯度生物科技有限公司），免疫组化染色试剂盒（武汉纯度生物科技有限公司），IXplore Pro 倒置显微镜（日本 Olympus）。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学 SP 法：将手术切除的癌组织、癌旁组织经 10g/dl 中性甲醛溶液固定，石蜡包埋，制成 4 μ m 连续切片。经过梯度乙醇水化，3g/dl H₂O₂ 消化内源性过氧化物酶，PBS 冲洗后高温高压抗原修复，加入山羊血清封闭抗原，并加入兔抗人 PTOV1 单克隆抗体、兔抗人 IGBP1 单克隆抗体，饱和湿度过夜，加入生物学二抗体，辣根过氧化物酶标记，DAB 显色，苏木素复染，返蓝，梯度乙醇脱水，透明，树胶封片。

1.3.2 免疫组织化学结果判定：采用免疫组织化学半定量判定标准：①标本染色评分：以 PBS 代替生物学一抗作阴性对照，用试剂盒配套阳性样本作为阳性对照。无色 0 分，淡黄色 1 分，棕黄色 2 分，棕褐色 3 分；②阳性细胞比例评分：阳性细胞比例 $\leq 10\%$ 1 分；阳性细胞比例 11% ~ 50% 2 分；阳性细胞比例 51% ~ 75% 3 分；阳性细胞比例 $> 75\%$ 4 分。将两项积分乘积得总积分：0 ~ 3 分为（-），4 ~ 5 分为（+），6 ~ 7 分为（++），8 分以上为（+++）。+ ~ +++ 判定为阳性^[9]。

1.3.3 随访：所有患者出院后通过门诊复查或电话随访，随访 5 年，随访截止时间为 2020 年 11 月，患者生存时间为就诊日期至随访截止日期或死亡日

期，记录患者生存情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计数资料以率（%）表示，组间比较实施卡方检验。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，实施 Log-rank 检验。应用 COX 比例风险回归模型分析食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞状细胞癌组织及癌旁组织中 PTOV1, IGBP1 蛋白表达情况 见表 1。食管鳞状细胞癌组织 PTOV1, IGBP1 蛋白阳性率显著高于癌旁组织，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 1 食管鳞状细胞癌组织及癌旁组织中 PTOV1, IGBP1 蛋白表达情况 [$n=70$, $n(\%)$]

类 别	食管鳞状细胞癌组织	癌旁组织	χ^2	P
PTOV1	阳性	51 (72.86)	51.450	0.000
	阴性	19 (27.14)		
IGBP1	阳性	47 (67.14)	45.549	0.000
	阴性	23 (32.86)		

2.2 PTOV1, IGBP1 蛋白与食管鳞状细胞癌患者临床病理特征的关系 见表 2。不同年龄、性别、肿瘤大小食管鳞状细胞癌组织中 PTOV1 蛋白阳性率、IGBP1 蛋白阳性率比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。组织学低分化，TNM 分期Ⅲ期食管鳞状细胞癌组织 PTOV1 蛋白阳性率、IGBP1 蛋白阳性率均显著高于组织学高分化，TNM 分期Ⅰ ~ Ⅱ期食管鳞状细胞癌组织，差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 2 PTOV1, IGBP1 蛋白与食管鳞状细胞癌患者临床病理特征的关系 [$n(\%)$]

临床病理特征	n	PTOV1 蛋白阳性率	χ^2	P	IGBP1 蛋白阳性率	χ^2	P
年龄 (岁)	< 60	39	27 (69.23)	0.586	0.444	0.009	0.924
	≥ 60	31	24 (77.42)				
性别	男	45	33 (73.33)	0.014	0.904	0.174	0.676
	女	25	18 (72.00)				
组织学分级	高、中分化	32	16 (50.00)	15.573	0.000	14.622	0.000
	低分化	38	35 (92.11)				
肿瘤大小 (cm)	≤ 2	28	20 (71.43)	0.048	0.826	0.173	0.678
	> 2	42	31 (73.81)				
TNM 分期	Ⅰ ~ Ⅱ期	38	23 (60.53)	6.391	0.011	9.603	0.002
	Ⅲ期	32	28 (87.50)				

2.3 不同 PTOV1, IGBP1 蛋白表达情况食管鳞状细胞癌患者预后情况 见图 1。截至 2020 年 11 月，共有 66 例患者完成随访，失访 4 例，失访率

5.71%；患者存活 36 例，死亡 30 例。绘制生存曲线结果显示，PTOV1 蛋白阳性表达患者 5 年生存率低于 PTOV1 蛋白阴性表达患者，IGBP1 蛋白阳

性表达患者5年生存率低于IGBP1蛋白阴性表达患

者 (Log-rank $\chi^2=8.122, 6.987, P=0.002, 0.007$)。

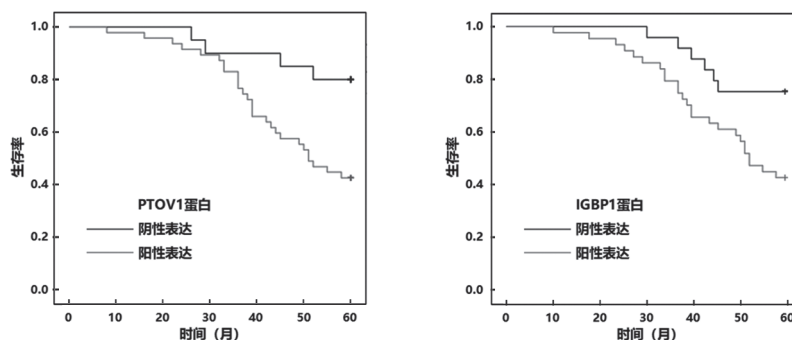


图1 不同PTOV1, IGBP1蛋白表达情况食管鳞状细胞癌患者生存曲线

2.4 食管鳞状细胞癌患者预后不良影响因素的COX比例风险回归模型分析 见表3。建立COX比例风险回归模型, 结果显示组织学低分化、

TNM分期Ⅲ期、PTOV1蛋白阳性、IGBP1蛋白阳性是食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。

表3 食管鳞状细胞癌患者预后不良影响因素的COX比例风险回归模型分析

类别	回归系数	标准误差	Wald卡方	P	HR	95% 置信区间
常数	0.134	0.064	4.327	0.037	—	—
组织学低分化	1.048	0.293	12.767	0.000	2.853	1.605 ~ 5.071
TNM分期Ⅲ期	0.706	0.316	5.003	0.025	2.026	1.091 ~ 3.761
PTOV1蛋白阳性	0.604	0.274	4.864	0.027	1.829	1.070 ~ 3.128
IGBP1蛋白阳性	0.447	0.207	4.643	0.031	1.563	1.041 ~ 2.346

3 讨论

我国是食管癌的高发国家, 每年因食管癌死亡的患者约为37万例, 占全球的一半以上^[10]。食管癌的发病具有很强的地域分布特征, 我国以河北、河南、山西等地为食管癌高发地区^[11]。近年来, 尽管食管癌的治疗技术不断的发展, 使得大量的食管癌患者得到了有效救治, 但患者的临床预后并未得到根本性的改善, 其主要原因在于食管癌具有较强的侵袭性, 发病机制复杂, 早期发病隐匿, 大部分患者发现时已处于中晚期, 预后通常较差^[12-13]。目前, 对于食管癌的发病机制仍未完全明确, 相关研究表明, 食管癌的发生是基于基因水平表达异常并引起细胞增殖、分化异常所致^[14]。研究食管癌相关分子表达及与临床病理特征和预后不良的关系对于指导治疗、提高患者预后具有重要意义。

PTOV1基因位于染色体19q13.3, 可以分别编码一个由416个氨基酸组成的蛋白及一个由374个氨基酸组成的蛋白^[15]。研究表明, PTOV1启动子区域有转录因子SP1和SP2结合的保守区域及雄性激素反应原件^[16]。CUI等^[17]报道, 在乳腺癌中PTOV1可以通过激活Wnt/ β -catenin信号通路引起乳腺细胞恶性转变, 促进乳腺癌的发生和发展。SANTAMARÍA等^[18]报道, PTOV1可以作用于脂筏蛋白flotillin-1, 影响细胞周期, 促进细胞有丝分裂。YANG等^[19]报道, PTOV1可以抑制Notch信号通路下游多个靶基因, 促进细胞癌变。IGBP1

是一种参与细胞分化的调控蛋白^[20]。以往有报道显示, IGBP1能与蛋白磷酸酶A2相结合, 起到抗凋亡、调节细胞周期的作用, 通过miR-3941抑制IGBP1表达后可以降低肺腺癌细胞增殖, 促进肺腺癌细胞凋亡^[21]。LncRNA-IGBP1-AS1可以通过下调IGBP1, 降低乳腺癌的增殖和侵袭能力, 提示IGBP1可以促进乳腺癌的发生和发展^[22]。

我们通过对食管鳞状细胞癌组织和癌旁组织PTOV1, IGBP1蛋白表达进行了比较, 分析发现食管鳞状细胞癌存在PTOV1, IGBP1蛋白的异常高表达, 提示PTOV1, IGBP1蛋白表达升高可能促进食管鳞状细胞癌的发生。进一步分析发现PTOV1, IGBP1蛋白表达可能与食管鳞状细胞癌患者组织分化程度、TNM分期有密切关系。目前尚无PTOV1, IGBP1蛋白与食管鳞状细胞癌的相关报道。黄丽斯等^[23]报道, 在子宫内膜癌中PTOV1与患者组织分化程度、子宫内膜癌浸润密切相关。结合之前的文献研究报道, 笔者推测PTOV1可能通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进食管鳞状细胞癌的发生和发展; PTOV1可能与flotillin-1相互作用, 促进食管鳞状细胞癌变; PTOV1可能通过抑制Notch信号通路, 促进食管鳞状细胞癌发生和发展; IGBP1可能与蛋白磷酸酶A2相结合, 抑制凋亡, 促进食管鳞状细胞癌细胞增殖。

本研究对患者进行了5年随访结果显示, PTOV1蛋白阴性表达, IGBP1蛋白阴性表达患者

生存情况较好。分析其原因可能与 PTOV1, IGBP1 蛋白阳性表达患者组织学分化低、肿瘤恶性程度更高、可能存在淋巴转移有关。而组织学低分化、TNM 分期Ⅲ期、PTOV1 蛋白阳性、IGBP1 蛋白阳性是食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素。提示检测 PTOV1, IGBP1 蛋白表达情况可以为食管鳞状细胞癌患者的预后判断提供依据,或许可以为食管鳞状细胞癌新药开发提供新的研究方向。但本研究也存在样本量较少,仅通过对病例的病理标本研究,未涉及到细胞和信号通路的研究等不足,研究仍有待于今后进一步优化及丰富。

综上所述,食管鳞状细胞癌组织中存在 PTOV1, IGBP1 蛋白异常高表达,两者与食管鳞状细胞癌的组织分化程度、TNM 分期及预后有一定关系,组织学低分化、TNM 分期Ⅲ期、PTOV1 蛋白阳性、IGBP1 蛋白阳性是食管鳞状细胞癌患者预后不良的危险因素,可能为食管鳞状细胞癌患者的预后判断提供依据。

参考文献:

- [1] CUMMINGS D, WONG J, PALM R, et al. Epidemiology, diagnosis, staging and multimodal therapy of esophageal and gastric tumors[J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 582.
- [2] 毛友生, 高树庚, 王群, 等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(3):228-233.
MAO Yousheng, GAO Shugeng, WANG Qun, et al. Epidemiological characteristic and current status of surgical treatment for esophageal cancer by analysis of national registry database [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020, 42(3):228-233.
- [3] BENEDIT P, PACIUCCI R, THOMSON T M, et al. PTOV1, a novel protein overexpressed in prostate cancer containing a new class of protein homology blocks[J]. *Oncogene*, 2001, 20(12): 1455-1464.
- [4] CHEN Yongwei, HU Zhongyi, CHAI Dan. High expression of prostate tumor overexpressed 1 (PTOV1) is a potential prognostic biomarker for cervical cancer[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 10(11): 11044-11050.
- [5] GUO Fei, FENG Liu, HU Jilong, et al. Increased PTOV1 expression is related to poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Tumour Biology*, 2015, 36(1): 453-458.
- [6] CÁNOVAS V, PUÑAL Y, MAGGIO V, et al. Prostate tumor overexpressed-1 (PTOV1) promotes docetaxel-resistance and survival of castration resistant prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59165-59180.
- [7] JIANG Sicong, LI Daojing, LIANG Zibin, et al. High expression of IGBP1 correlates with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *The International Journal of Biological Markers*, 2020, 35(1): 33-40.
- [8] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014:90.
- CHEN Jie. Handbook of diagnostic immunohistochemistry [M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2014:90.
- [9] 危晓莉, 彭慧琴, 吕燕博, 等. 免疫组织化学标准化的思考与再认识[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(3): 214-216.
WEI Xiaoli, PENG Huiqin, LÜ Yanbo, et al. Thinking and recognition of immunohistochemistry standardization[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2014, 43(3): 214-216.
- [10] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. *遵义医学院学报*, 2018, 41(6):653-662.
CHEN Jindong. Trends of cancer incidence and mortality in China [J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2018, 41(6):653-662.
- [11] 张灵敏, 路宁, 崔曼莉, 等. 食管癌特异性生存率预后模型的构建与分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(4):606-611.
ZHANG Lingmin, LU Ning, CUI Manli, et al. Construction and analysis of prognostic model for esophageal cancer specific survival rate [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences)*, 2020, 41(4):606-611.
- [12] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. *Surgery Today*, 2020, 50(1): 12-20.
- [13] 王娇, 张杰, 明春艳, 等. 食管癌患者血栓弹力图与常规凝血功能参数的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):115-118, 123.
WANG Jiao, ZHANG Jie, MING Chunyan, et al. Correlation analysis between thromboelastography and conventional coagulation indexes in parameters with esophageal cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 115-118, 123.
- [14] 赫捷. 肿瘤学概论[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 228.
HE Jie. An introduction to oncology [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Health Press, 2018:228.
- [15] WU Zhiqiang, LIU Zhuang, JIANG Xiangli, et al. Depleting PTOV1 sensitizes non-small cell lung cancer cells to chemotherapy through attenuating cancer stem cell traits[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 341.
- [16] KARNA S K L, AHMAD F, LONE B A, et al. Knockdown of PTOV1 and PIN1 exhibit common phenotypic anti-cancer effects in MDA-MB-231 cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0211658.
- [17] CUI Yanmei, MA Weifang, LEI Fangyong, et al. Prostate tumour overexpressed-1 promotes tumorigenicity in human breast cancer via activation of Wnt/ β -catenin signalling[J]. *The Journal of Pathology*, 2016, 239(3): 297-308.
- [18] SANTAMARÍA A, CASTELLANOS E, GÓMEZ V, et al. PTOV1 enables the nuclear translocation and mitogenic activity of flotillin-1, a major protein of lipid rafts[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25(5): 1900-1911.
- [19] YANG Qi, LIN Huanxin, WU Shu, et al. Prostate tumor overexpressed 1 (PTOV1) is a novel prognostic

- marker for nasopharyngeal carcinoma progression and poor survival outcomes[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136448.
- [20] LI Dongping, SAKASHITA S, MORISHITA Y, et al. Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line[J]. Anticancer Research, 2011, 31(2): 529-534.
- [21] SATO T, SHIBA-ISHII A, KIM Y, et al. MiR-3941: A novel microRNA that controls IGBP1 expression and is associated with malignant progression of lung adenocarcinoma[J]. Cancer Science, 2017, 108(3): 536-542.
- [22] CHEN Deqin, FAN Yangfan, WAN Fang. LncRNA IGBP1-AS1/miR-24-1/ZIC3 loop regulates the proliferation and invasion ability in breast cancer[J]. Cancer Cell International, 2020, 20: 153.
- [23] 黄丽斯, 梁雪莹, 金海英, 等. PTOV1在I型子宫内膜癌表达的病理意义及分子机制研究[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4):355-359.
- HUANG Lisi, LIANG Xueying, JIN Haiying, et al. The clinical pathological significance and molecular mechanism of PTOV1 in type I endometrial cancer [J]. Medical Science Journal of Central South China, 2017, 45(4): 355-359.

收稿日期: 2021-03-16

修回日期: 2021-08-23

(上接第42页)

- [12] KIRCHMEYER M, SERVAIS F, HAMDORF M, et al. Cytokine-mediated modulation of the hepatic miRNome:miR-146b-5p is an IL-6-inducible miRNA with multiple targets[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2018, 104(5): 987-1002.
- [13] CORRE I, VERRECCHIA F, CRENN V, et al. The osteosarcoma microenvironment: a complex but targetable ecosystem[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(4): 976.
- [14] YAMAMOTO Y, KANZAKI R, KANOU T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcoma and soft tissue sarcoma[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2019, 24(7): 863-870.
- [15] 黄刚, 陈霏, 肇玉博, 等. 非小细胞肺癌患者血浆miRNA-145和miRNA-221表达与临床特征及术后复发的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 40-44.
- HUANG Gang, CHEN Fei, ZHAO Yubo, et al. Study on the correlation between the expression of microRNA145 and microRNA221 in plasma and clinical characteristics and postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 40-44.
- [16] LIU Yujiang, LI Wei, CHANG Feng, et al. MicroRNA-505 is downregulated in human osteosarcoma and regulates cell proliferation, migration and invasion[J]. Oncology Reports, 2018, 39(2): 491-500.
- [17] LIU Wei, JIANG Dongdong, GONG Fangyi, et al. MiR-210-5p promotes epithelial-mesenchymal transition by inhibiting PIK3R5 thereby activating oncogenic autophagy in osteosarcoma cells[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(2): 93.
- [18] WANG Yanlong, YANG Jiyu, CHEN Pangtao, et al. MicroRNA-320a inhibits invasion and metastasis in osteosarcoma by targeting cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 1[J]. Cancer Medicine, 2020, 9(8): 2833-2845.
- [19] TU Zhenbo, XIONG Jie, XIAO Ruijing, et al. Loss of miR-146b-5p promotes T cell acute lymphoblastic leukemia migration and invasion via the IL-17A pathway[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(4): 5936-5948.
- [20] LUO Yunya, WANG Zhihua, YU Qian, et al. LncRNA-NEAT1 promotes proliferation of T-ALL cells via miR-146b-5p/NOTCH1 signaling pathway[J]. Pathology Research and Practice, 2020, 216(11): 153212.
- [21] ZHOU Jingkai, LIU Mei, CHEN Yanan, et al. Cucurbitacin B suppresses proliferation of pancreatic cancer cells by ceRNA: Effect of miR-146b-5p and lncRNA-AFAP1-AS1[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(4): 4655-4667.
- [22] LOW H B, WONG Z L, WU Bangyuan, et al. DUSP16 promotes cancer chemoresistance through regulation of mitochondria-mediated cell death[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 2284.
- [23] LU Haiquan, TRAN L, PARK Y, et al. Reciprocal regulation of DUSP9 and DUSP16 expression by HIF1 controls ERK and p38 MAP kinase activity and mediates Chemotherapy-Induced breast cancer stem cell enrichment[J]. Cancer Research, 2018, 78(15): 4191-4202.
- [24] YKWABC D, LFHBC D, DSLC D, et al. Targeting DUSP16/TAK1 signaling alleviates hepatic dyslipidemia and inflammation in high fat diet(HFD)-challenged mice through suppressing JNK MAPK[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 524(1): 142-149.
- [25] KANG Y S, JEONG E J, SEOK H J, et al. Cks1 regulates human hepatocellular carcinoma cell progression through osteopontin expression[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 508(1): 275-281.
- [26] MA Limin, LI Hua, LIN Yanmin, et al. CircDUSP16 contributes to cell development in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-497-5p/TKTL1 axis[J]. The Journal of Surgical Research, 2021, 260: 64-75.
- [27] ZHANG Zizhen, WANG Chaojie, ZHANG Yeian, et al. CircDUSP16 promotes the tumorigenesis and invasion of gastric cancer by sponging miR-145-5p[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(3): 437-448.
- [28] HAO Peipei, LI Hua, LEE M J, et al. Disruption of a regulatory loop between DUSP1 and p53 contributes to hepatocellular carcinoma development and progression[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(6): 1278-1286.

收稿日期: 2021-06-25

修回日期: 2022-02-23