

# 结直肠癌组织中 USP11 和 PPP1CA 表达水平与临床病理的相关性研究

冯 芬 (佛山市第一人民医院胃肠肿瘤内科, 广东佛山 528000)

**摘要:** **目的** 探讨结直肠癌组织中泛素特异性蛋白酶 11(ubiquitin-specific protease 11, USP11)、蛋白磷酸酶 1 催化亚基  $\alpha$ (protein phosphatase 1 catalytic subunit  $\alpha$ , PPP1CA) 表达水平与临床病理的相关性。**方法** 收集佛山市第一人民医院 2015 年 1 月~2016 年 4 月 87 例结直肠癌患者外科手术切除的癌组织和癌旁组织标本及临床资料。采用实时荧光定量 PCR 检测 USP11 mRNA 和 PPP1CA mRNA 表达水平, 免疫组织化学检测 USP11 和 PPP1CA 蛋白表达水平。采用 Spearman 相关性分析结直肠癌组织中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达的相关性, 并分析二者与结直肠癌临床病理特征的关系。术后随访 5 年, 统计总生存率, KM 法绘制 USP11 和 PPP1CA 蛋白表达阳性与阴性结直肠癌患者生存曲线。采用多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后不良影响因素。**结果** 癌组织中 USP11 mRNA [3.49(3.45,3.52)] 和 PPP1CA mRNA 表达水平 [1.13(1.11,1.15)] 高于癌旁组织 [1.02(0.99,1.06), 0.35(0.34,0.36)], 差异均有统计学意义 ( $Z = -11.397, -11.423$ , 均  $P < 0.001$ )。结直肠癌组织中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达呈正相关 ( $r_s = 0.658, P < 0.001$ )。USP11 和 PPP1CA 表达与结直肠癌 TNM 分期和淋巴结转移有关 ( $\chi^2 = 5.386 \sim 6.471$ , 均  $P < 0.05$ ), 与性别、年龄、组织学分型和分化程度无关 ( $\chi^2 = 0.039 \sim 1.130$ , 均  $P > 0.05$ )。中位随访 34 个月, 术后 5 年总生存率为 64.37%, USP11 和 PPP1CA 蛋白表达阳性术后 5 年总生存率为 55.17% 和 57.41%, 低于 USP11 和 PPP1CA 蛋白表达阴性组 (82.76%, 75.76%), 差异有统计学意义 ( $\text{Log-rank} \chi^2 = 8.900, 9.081$ , 均  $P < 0.01$ )。TNM 分期 III~IV 期 ( $\text{HR} = 1.896, 95\% \text{CI } 1.359 \sim 2.749$ )、淋巴结转移 ( $\text{HR} = 1.818, 95\% \text{CI } 1.391 \sim 2.698$ )、USP11 阳性 ( $\text{HR} = 2.404, 95\% \text{CI } 1.791 \sim 3.754$ )、PPP1CA 阳性 ( $\text{HR} = 2.556, 95\% \text{CI } 1.868 \sim 3.852$ ) 为结直肠癌患者预后不良独立风险因素 ( $P = 0.009, 0.013, 0.019, 0.010$ )。**结论** 结直肠癌中 USP11 和 PPP1CA 高表达, 与 TNM 分期和淋巴结转移有关, 二者可能共同影响患者预后。

**关键词:** 结直肠癌; 泛素特异性蛋白酶 11; 蛋白磷酸酶 1 催化亚基  $\alpha$

中图分类号: R735.3; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-043-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.009

## Correlation between USP11 and PPP1CA Expression Levels and Clinicopathology in Colorectal Cancer Tissues

FENG Fen (Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression levels of ubiquitin-specific protease 11 (USP11), protein phosphatase 1 catalytic subunit alpha (PPP1CA) and clinicopathology in colorectal cancer tissues. **Methods** The specimens and clinical data of cancer tissues and adjacent tissues surgically removed from 87 patients with colorectal cancer in the First People's Hospital of Foshan from January 2015 to April 2016 were collected. The expression levels of USP11 mRNA and PPP1CA mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and the expression levels of USP11 and PPP1CA protein were detected by immunohistochemistry. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the expression of USP11 mRNA and PPP1CA mRNA in colorectal cancer tissues, and to analyze the relationship between the two and the clinicopathological characteristics of colorectal cancer. After 5 years of follow-up, the overall survival rate was calculated, and the K-M method was used to draw the survival curve of USP11, PPP1CA protein expression positive and negative colorectal cancer patients. Multivariate COX regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with colorectal cancer. **Results** The expression levels of USP11 mRNA [3.49(3.45,3.52)], PPP1CA mRNA [1.13(1.11,1.15)] were higher in cancer tissues than in paracancerous tissues [1.02(0.99,1.06), 0.35(0.34,0.36)], the differences were statistically significant ( $Z = -11.397, -11.423$ , all  $P < 0.001$ ). USP11 and PPP1CA expression was associated with TNM stage and lymph node metastasis in colorectal cancer ( $\chi^2 = 5.386 \sim 6.471$ , all  $P < 0.05$ ), independent of gender, age, histological staging and degree of differentiation ( $\chi^2 = 0.039 \sim 1.130$ , all  $P > 0.05$ ). There was a positive correlation between the expression of USP11 mRNA and PPP1CA mRNA in colorectal cancer tissues ( $r_s = 0.658, P < 0.001$ ). At a median follow-up of 34 months,

基金项目: 2019 年佛山市自筹经费类科技计划项目 (1920001001013)。

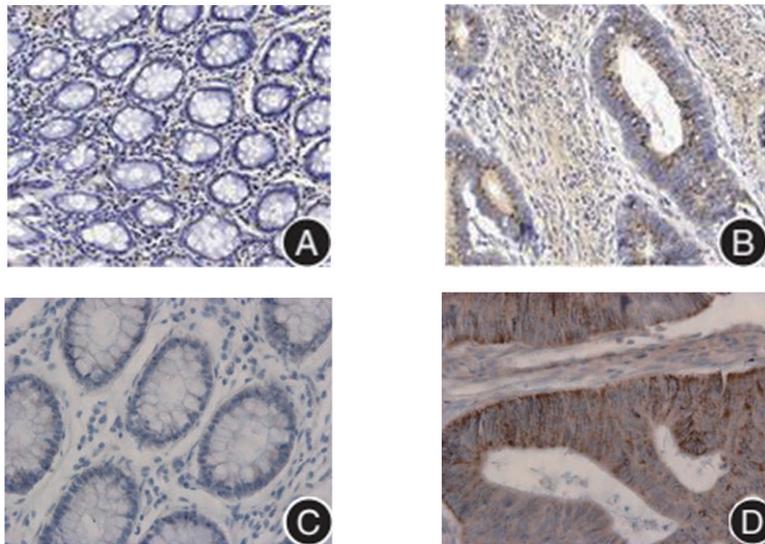
作者简介: 冯芬 (1983-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤, E-mail: ff198304@163.com。



玻片置于 65℃ 环境下孵育 45min 后脱蜡，通过枸橼酸盐缓冲液和 3g/dl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物酶以检索抗原，非特异性抗原阻断后，载玻片与 USP11, PPP1CA 抗体在 4℃ 环境下孵育过夜。次日将载玻片与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1h。二氨基联苯胺显色试剂盒显色，光学显微镜观察显色程度，苏木精反染载玻片，根据染色强度和阳性细胞数计算免疫组织化学评分。染色强度：棕褐色、棕黄色、淡黄色、无色各计 3, 2, 1, 0 分；阳性细胞数：每张切片随机选取 5 个高倍视野，计算阳性细胞数占总细胞数比例，≥ 75%, 50% ~ 74%, 25% ~ 49%, 1% ~ 24% 各计 6, 4, 2, 1 分；免疫组织化学评分 = 染色强度 × 阳性细胞率，总分 ≥ 2 分表示阳性。

1.3.4 随访：患者出院后通过门诊或电话方式随访 5 年，随访至 2021 年 4 月，统计术后 5 年总生存率 (overall survival, OS)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS26.0 统计学软件处理数据，计数资料以率 (%) 表示，采用  $\chi^2$  检验；满足正态性分布及方差齐性的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两组间比较采用 *t* 检验；偏态分布计量资料以中位数 (四分位间) [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示，两组间比较采用 *Z* 检验；相关性采用 Spearman 相关性分析；K-M 法绘制生存曲线，组间生存率采用 Log-rank 检验；采用多因素 COX 回归分析结直肠癌患者预后不良影响因素；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。



注：A 为 USP11 在结直肠癌组织中表达；B 为 USP11 在癌旁组织中表达；C 为 PPP1CA 在结直肠癌组织中表达；D 为 PPP1CA 在癌旁组织中表达。

图 2 结直肠癌组织与癌旁组织中 USP11, PPP1CA 蛋白表达

2.3 结直肠癌组织中 USP11, PPP1CA 表达与临床病理特征的关系 见表 1。结直肠癌组织中 USP11, PPP1CA 表达 TNM 分期和淋巴结转移有

## 2 结果

2.1 结直肠癌组织与癌旁组织中 USP11 mRNA, PPP1CA mRNA 表达水平比较 癌组织中 USP11 mRNA [3.49(3.45, 3.52)], PPP1CA mRNA [1.13(1.11, 1.15)] 表达水平高于癌旁组织中 [1.02(0.99, 1.06), 0.35(0.34, 0.36)], 差异均有统计学意义 ( $Z = -11.397, -11.423$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.2 结直肠癌组织中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达的相关性 见图 1。Spearman 相关性分析显示，结直肠癌组织中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达呈正相关 ( $r_s = 0.658, P < 0.001$ )。

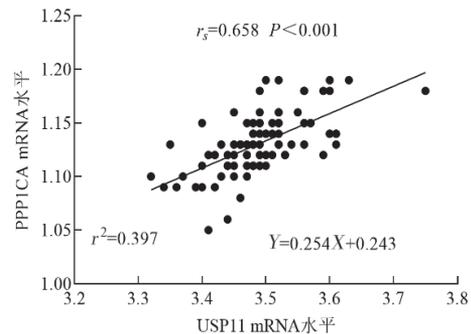


图 1 结直肠癌组织中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达的相关性

2.2 结直肠癌组织与癌旁组织中 USP11, PPP1CA 蛋白表达阳性率比较 见图 2。结直肠癌组织中 USP11, PPP1CA 蛋白表达阳性率分别为 66.67% (58/87), 62.07% (54/87), 明显高于癌旁组织中蛋白表达阳性率 20.69% (18/87), 25.29% (22/87), 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 37.379, 23.923$ , 均  $P < 0.001$ )。

关 (均  $P < 0.05$ ), 与性别、年龄、组织学分型、分化程度无关 (均  $P > 0.05$ )。

表1 结直肠癌组织中 USP11, PPP1CA 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

项目	n	USP11				PPP1CA				
		阳性	阴性	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P	
性别	男	46	33(71.74)	13(28.26)	1.130	0.288	29(63.04)	17(36.96)	0.039	0.843
	女	41	25(60.98)	16(39.02)			25(60.98)	16(39.02)		
年龄(岁)	≥ 65	52	36(69.23)	16(30.77)	0.382	0.536	34(65.38)	18(34.62)	0.604	0.437
	< 65	35	22(62.86)	13(37.14)			20(57.14)	15(42.86)		
组织学分型	腺癌	65	44(67.69)	21(32.31)	0.122	0.727	41(63.08)	24(36.92)	0.111	0.739
	黏液腺癌	22	14(63.64)	8(36.36)			13(59.09)	9(40.91)		
分化程度	低分化	11	8(72.73)	3(27.27)	0.208	0.648	8(72.73)	3(27.27)	0.608	0.436
	中高分化	76	50(65.79)	26(34.21)			46(60.53)	30(39.47)		
TNM分期	I ~ II期	67	40(59.70)	27(40.30)	6.363	0.012	37(55.22)	30(44.78)	5.800	0.016
	III ~ IV期	20	18(90.00)	2(10.00)			17(85.00)	3(15.00)		
淋巴结转移	有	16	15(93.75)	1(6.25)	6.471	0.011	14(87.50)	2(12.50)	5.386	0.020
	无	71	43(60.56)	28(39.44)			40(56.34)	31(43.66)		

2.4 USP11, PPP1CA 表达与结直肠癌患者总生存率的关系 见图3。随访4 ~ 60个月, 中位随访34个月, 术后5年总生存率为64.37%(56/87)。K-M曲线显示, USP11, PPP1CA 蛋白表达阳性

组术后5年总生存率为55.17%(32/58), 57.41%(31/54), 低于USP11, PPP1CA 蛋白表达阴性组82.76%(24/29), 75.76%(25/33), 差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=8.900, 9.081$ , 均  $P=0.003$ )。

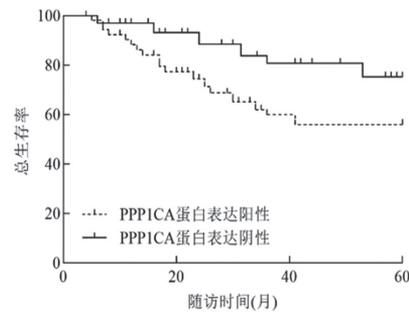
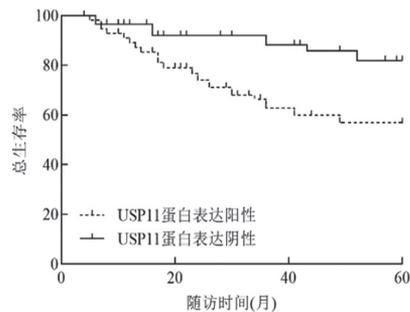


图3 USP11, PPP1CA 蛋白表达阳性与阴性结直肠癌患者生存曲线

2.5 结直肠癌患者预后不良影响因素的COX回归分析 以性别、年龄、组织学分型、分化程度、TNM分期、淋巴结转移、USP11, PPP1CA为自变量, 随访时间为时间变量, 预后为因变量, 赋值见表2。多因素COX回归分析显示, TNM分期III ~ IV期、淋巴结转移、USP11阳性及PPP1CA阳性为结直肠癌患者预后不良独立风险因素( $P < 0.05$ ), 见表3。

表2 变量赋值

变量	赋值
自变量	
性别	男性“1”; 女性“0”
年龄	≥ 65岁“1”; < 65岁“0”
组织学分型	腺癌“1”; 黏液腺癌“0”
分化程度	低分化“1”; 中高分化“0”
TNM分期	III ~ IV期“1”; I ~ II期“0”
淋巴结转移	有“1”; 无“0”
USP11	阳性“1”; 阴性“0”
PPP1CA	阳性“1”; 阴性“0”
因变量	
预后	死亡“1”存活“0”

### 3 讨论

结直肠癌是胃肠道常见恶性肿瘤, 尽管近年来手术和化疗取得了较大进展, 但结直肠癌患者总生存率仍然较低<sup>[4]</sup>。结直肠癌的发展是一个复杂的过程, 可能起源于结肠上皮原癌基因突变、抑癌基因失活、微卫星不稳定、错配修复基因突变、凋亡机制障碍、基因过度表达、信号转导调控紊乱、浸润转移相关分子改变、基因组表观遗传学修饰改变、环境等多因素的共同作用, 涉及多个分子间的作用, 研究相关分子改变可能为结直肠癌诊治提供方向。

泛素-蛋白酶途径是常见的多步骤反应的蛋白翻译后修饰过程, 几乎参与调控所有生命过程, DUB是其关键组分之一, 可进行泛素前体的加工, 在泛素化时可编辑泛素链、逆转泛素结合、回收泛素分子等, 在蛋白质泛素化过程中, DUB能竞争性地结合到泛素结合位点并稳定其目标蛋白, 在癌症过程发挥重要调控作用<sup>[8]</sup>。USP为DUB主要成员, USP11为USP家庭成员之一, 具有调控细胞周期、细胞凋亡、蛋白质合成降解、DNA修复、

参与基因表达等生物学功能,已被证实与多种实体肿瘤发生和预后相关<sup>[15-16]</sup>。如 GARCIA 等<sup>[15]</sup> 研究报道,乳腺癌中 USP11 表达上调,USP11 能增强转化生长因子  $\beta$  受体 II 诱导的乳腺上皮细胞上皮间充质转化和自我更新,促进乳腺癌细胞转移、迁移。ZHANG 等<sup>[16]</sup> 研究报道,肝癌组织中 USP11

表达上调,USP11 能结合核因子 90 并去泛素化,稳定核因子 90 蛋白表达水平,促进肝癌细胞增殖和转移。本研究结果显示,结直肠癌组织中 USP11 mRNA 表达上调,USP11 蛋白阳性率也显著增加,提示 USP11 可能在结直肠癌发展中发挥作用。

表 3 结直肠癌患者预后不良影响因素的单因素和多因素 COX 回归分析

自变量	单因素 COX 回归			多因素 COX 回归		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	1.068	1.005 ~ 1.593	0.848	-	-	-
年龄	1.045	1.004 ~ 1.407	0.896	1.436	1.139 ~ 2.492	0.066
组织学分型	1.781	1.328 ~ 2.416	0.083	-	-	-
分化程度	1.648	1.262 ~ 2.149	0.132	-	-	-
TNM 分期	2.611	1.963 ~ 4.003	0.005	1.896	1.359 ~ 2.749	0.009
淋巴结转移	2.370	1.834 ~ 3.551	0.011	1.818	1.391 ~ 2.698	0.013
USP11	2.347	1.768 ~ 3.515	0.005	2.404	1.791 ~ 3.754	0.019
PPP1CA	2.424	1.838 ~ 3.748	0.011	2.556	1.868 ~ 3.852	0.010

众所周知,癌细胞能通过促进增殖和抑制凋亡而无限增殖,导致淋巴结或其他部位转移,从而促进癌细胞的发展,导致预后不良。本研究结果显示,USP11 表达水平与结直肠癌患者 TNM 分期和淋巴结转移有关,进一步说明 USP11 参与结直肠癌发展,但还需试验验证其对结直肠癌细胞的侵袭、迁移作用。同时结果也显示,USP11 表达阳性术后 5 年生存率明显降低,相比 USP11 表达阴性组,术后 5 年预后不良风险增加 2.404 倍,说明 USP11 可能成为预测结直肠癌的一个新的生物标志物和一个新的治疗靶点。USP11 已被证实能通过稳定 p21, BIP, 转录辅助因子退变样蛋白 -4、磷酸酶和张力蛋白同系物抑制肿瘤发生发展<sup>[17-19]</sup>,也可通过稳定 Snail, 真核起始因子 4B, 细胞抑制因子凋亡蛋白 2 促进肿瘤发生发展<sup>[11,20]</sup>。这些发现表明 USP11 在肿瘤中具有双向作用,凸显了 USP11 在肿瘤恶性进展中的特异性,因此关于其参与结直肠癌恶性进展的具体机制还需进一步研究。

癌细胞可利用信号级联来满足其持续生长和生存的需要,细胞信号转导是由可逆的蛋白质磷酸化机制紧密控制的,这需要蛋白质激酶和蛋白质磷酸酶的平衡作用,因此该系统的平衡与癌症发生发展密切相关<sup>[12]</sup>。蛋白磷酸酶 1 是真核细胞中最重要的蛋白磷酸酶之一,PPP1CA 是其一种亚型,能与多种调节亚基形成复合物,调节细胞信号转导、细胞周期、细胞凋亡等各种细胞活动,目前研究也证实,PPP1CA 能激活 MAPK 通路,促进肿瘤进展<sup>[12-13]</sup>。同时研究报道,肺癌组织中 PPP1CA 表达降低,且 PPP1CA 的下调与肺癌预后不良有关<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,结直肠癌组织中 PPP1CA mRNA 表达上

调,USP11 蛋白阳性率也显著增加,并与结直肠癌患者 TNM 分期和淋巴结转移有关,说明 PPP1CA 参与结直肠癌发生发展。但本研究中,PPP1CA 表达阳性是结直肠癌患者预后不良独立风险因素,与 VERDUGO-SIVIANES 等<sup>[21]</sup> 报道的 PPP1CA 的下调增加肺癌预后不良存在差异。HANG 等<sup>[22]</sup> 研究也报道,胰腺癌组织中 PPP1CA 表达上调,其高表达与胰腺癌患者存活率降低相关。提示 PPP1CA 在不同癌症中可能也发挥不同的作用,值得进一步研究。本研究结果还显示,结直肠癌中 USP11 mRNA 与 PPP1CA mRNA 表达呈正相关,提示 USP11 和 PPP1CA 可能共同参与结直肠癌发生发展。MAPK 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者,细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) /MAPK 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥关键作用,与癌症发生发展密切相关<sup>[23]</sup>。CHEN 等<sup>[13]</sup> 研究发现,结直肠癌中 USP11 过表达能富集 MAPK 通路,并进一步证实 USP11 可通过去泛素化稳定 PPP1CA 以激活 ERK/MAPK 信号通路,促进结肠直肠癌细胞生长和转移。进一步说明 USP11 和 PPP1CA 共同参与结直肠癌恶性进展。

结直肠癌中 USP11, PPP1CA 高表达,与 TNM 分期和淋巴结转移有关,二者可能共同影响患者预后。但还需要进一步的前瞻性临床研究证实二者是诊断和治疗结直肠癌患者的新的生物标志物。

#### 参考文献:

- 陈培, 邓钦木, 李丹丹. 血浆 Septin9 甲基化检测在结直肠癌中的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (4): 10-13.
- CHEN Pei, DENG Qinmu, LI Dandan. Diagnostic

- value of plasma septin9 methylation in screening of colorectal cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4):10-13.
- [2] 周昌明, 郭天安, 莫森, 等. 以大型单中心医院登记为基础的1.37万例结直肠癌手术患者生存报告[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4):246-253.  
ZHOU Changming, GUO Tianan, MO Miao, et al. Survival report of 13.7 thousand surgical colorectal cancer patients from a large single hospital-based cancer registry [J]. *China Oncology*, 2020, 30(4):246-253.
- [3] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V 2020)[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(1): 2-15, I0008-I0017.  
Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Oncology, Chinese Medical Association, et al. China guideline for diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2020) [J]. *Chinese Journal of Colorectal Diseases (Electronic Edition)*, 2021, 10(1):2-15, I0008-I0017.
- [4] 张明俊, 潘俊辰, 黄蓬. RAS基因与脂代谢在恶性肿瘤中的相互调控[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(1):17-22.  
ZHANG Mingjun, PAN Junchen, HUANG Peng. Interaction between RAS gene and lipid metabolism in cancer [J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2021, 50(1):17-22.
- [5] 吴佳. 西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后的后续应用研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(1): 64-69.  
WU Jia. The use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *China Oncology*, 2020, 30(1):64-69.
- [6] LAKATOS G, KÖHNE C H, BODOKY G. Current therapy of advanced colorectal cancer according to RAS/RAF mutational status[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2020, 39(4): 1143-1157.
- [7] NING Fengling, XIN Hong, LIU Junqiu, et al. Structure and function of USP5: Insight into physiological and pathophysiological roles[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 157: 104557.
- [8] BUFALIERI F, LOSPINOSO SEVENRINI L, CAIMANO M, et al. DUBs activating the hedgehog signaling pathway: a promising therapeutic target in cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1518.
- [9] YOUNG M J, HSU K C, LIN Te, et al. The role of ubiquitin-specific peptidases in cancer progression[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2019, 26(1): 42.
- [10] DWANE L, O'CONNOR A E, DAS S, et al. A functional genomic screen identifies the deubiquitinase USP11 as a novel transcriptional regulator of ER  $\alpha$  in breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(22): 5076-5088.
- [11] WANG Weiwei, WANG Jing, YAN Hua, et al. Upregulation of USP11 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by deubiquitinating Snail in ovarian cancer[J]. *Oncology Reports*, 2019, 41(3): 1739-1748.
- [12] FELGUEIRAS J, JERONIMO C, FARDILHA M. Protein phosphatase 1 in tumorigenesis: is it worth a closer look[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2020, 1874(2): 188433.
- [13] CHEN Ming, WAN Lixin, ZHANG Jiangwen, et al. Deregulated PP1  $\alpha$  phosphatase activity towards MAPK activation is antagonized by a tumor suppressive failsafe mechanism[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 159.
- [14] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.  
ZHENG Rongshou, SUN Kexin, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1):19-28.
- [15] GARCIA D, BAEK C, ESTRADA M V, et al. USP11 enhances TGF  $\beta$  -Induced Epithelial-Mesenchymal plasticity and human breast cancer metastasis[J]. *Molecular Cancer Research*, 2018, 16(7): 1172-1184.
- [16] ZHANG Changmao, XIE Chengrong, WANG Xiaomin, et al. Aberrant USP11 expression regulates NF90 to promote proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2020, 10(5): 1416-1428.
- [17] DENG Tanggang, YAN Guobei, SONG Xin, et al. Deubiquitylation and stabilization of p21 by USP11 is critical for cell-cycle progression and DNA damage responses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(18): 4678-4683.
- [18] ZHU Xiaolin, ZHANG Yiping, LUO Qingyu, et al. The deubiquitinase USP11 promotes ovarian cancer chemoresistance by stabilizing BIP[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 264.
- [19] PARK M K, YAO Yixin, XIA Weiya, et al. PTEN selfregulates through USP11 via the PI3K-FOXO pathway to stabilize tumor suppression[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 636.
- [20] KAPADIA B, NANAJI N M, BHALLA K, et al. Fatty acid synthase induced S6kinase facilitates USP11-eIF4B complex formation for sustained oncogenic translation in DLBCL[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 829.
- [21] VERDUGO-SIVIANES E M, NAVAS L, MOLINA-PINELO S, et al. Coordinated downregulation of Spinophilin and the catalytic subunits of PP1, PPP1CA/B/C, contributes to a worse prognosis in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105196-105210.
- [22] HANG Junjie, LAU S Y, YIN Ruohan, et al. The role of phosphoprotein phosphatases catalytic subunit genes in pancreatic cancer[J]. *Bioscience Reports*, 2021, 41(1): BSR20203282.
- [23] LEE S, RAUCH J, KOLCH W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3): 1102.