

UBE2T 在子宫内膜癌中的表达及临床意义

严园园 杨凌辰 丁 茹 许月欣 经 莉

摘 要 **目的** 研究泛素结合酶 E2T(ubiquitin binding enzyme E2T,UBE2T)在子宫内膜癌组织中表达及临床意义。**方法** 通过TCGA 数据库分析 UBE2T 在正常子宫内膜组织与子宫内膜癌组织中的表达情况;采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction,RT-qPCR)技术检测 58 例子官内膜癌组织和 30 例正常子宫内膜组织中 UBE2T mRNA 的表达情况。选取 105 例子官内膜癌组织、35 例不典型增生子宫内膜组织以及 35 例正常子宫内膜组织中,采用免疫组织化学法检测各组 UBE2T 蛋白的表达情况,并分析 UBE2T 表达与患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 法分析 UBE2T 表达对子宫内膜癌患者预后的影响。**结果** TCGA 数据库显示,UBE2T mRNA 在不同子宫内膜组织中的表达比较,差异有统计学意义;在配对的子宫内膜癌组织及其癌旁组织中比较,差异有统计学意义。子宫内膜癌组织中 UBE2T mRNA 表达水平明显高于正常子宫内膜组织。UBE2T 蛋白在子宫内膜癌组织中的阳性表达率高于正常子宫内膜组织及不典型增生子宫内膜组织;UBE2T 在子宫内膜癌组织中的阳性表达在国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)分期、组织分化程度方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,UBE2T 阳性表达患者的平均生存时间短于阴性表达患者。COX 回归分析结果显示,FIGO 分期、淋巴结转移及 UBE2T 的表达是子宫内膜癌患者预后的影响因素,其中 FIGO 分期、UBE2T 的表达是影响子宫内膜癌预后的独立危险因素。**结论** 子宫内膜癌组织中 UBE2T 表达水平增高,与子宫内膜癌的发生、发展和不良预后密切相关,有可能成为子宫内膜癌的辅助治疗。

关键词 子宫内膜癌 泛素结合酶 E2T TCGA 数据库 预后
中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.029

Expression and Clinical Significance of UBE2T in Endometrial Carcinoma. YAN Yuanyuan, YANG Lingchen, DING Ru, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the expression and clinical significance of UBE2T in endometrial carcinoma. **Methods** The expression of ubiquitin binding enzyme E2T (UBE2T) in normal endometrial tissues and endometrial carcinoma tissues was analyzed by TCGA database. The expression of UBE2T mRNA in 30 cases of normal endometrium and 58 cases of endometrial carcinoma was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). 105 cases of endometrial carcinoma tissues, 35 cases of endometrial atypical hyperplasia tissues and 35 cases of normal endometrial tissues were selected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of UBE2T protein in each group, and the relationship between UBE2T expression and clinicopathological features was analyzed. Kaplan-Meier analysis was used to analyze the effect of UBE2T expression on the prognosis of patients with endometrial carcinoma. **Results** TCGA database showed that the expression of UBE2T mRNA in different endometrial tissues was significantly different. There were statistically significant differences in paired endometrial carcinoma tissues and its adjacent tissues. The expression level of UBE2T mRNA in endometrial carcinoma tissues was significantly higher than that in normal endometrial tissues. The positive expression rate of UBE2T protein in endometrial carcinoma tissues was higher than that in normal endometrial tissues and atypical hyperplasia endometrial tissues. FIGO stage and histological differentiation of endometrial carcinoma tissues showed significant difference in UBE2T expression. Kaplan-Meier survival analysis showed that the average survival time of patients with UBE2T positive expression was shorter than that of patients with negative expression. COX regression analysis showed that FIGO stage, lymph node metastasis and UBE2T expression were prognostic factors of patients with endometrial carcinoma, and FIGO stage and UBE2T expression were independent prognostic factors of endometrial carcinoma. **Conclusion** The increased expression level of UBE2T in endometrial cancer tissues is closely related to the occurrence, development and poor prognosis of endometrial cancer, and may become an adjunct therapy for endometrial cancer.

Key words Endometrial carcinoma; Ubiquitin binding enzyme E2T; TCGA database; Prognosis

作者单位:221002 徐州医科大学研究生院(严园园、杨凌辰、丁茹、许月欣);221002 徐州医科大学附属医院(经莉)
通信作者:经莉,电子信箱:jl446796327@163.com

子宫内膜癌是一种来自子宫内膜的异质性肿瘤,具有不同的组织学类型,是发达国家最常见的妇科恶性肿瘤,5年内生存率为53%^[1]。其发生率和相关病死率逐渐上升,且呈年轻化趋势^[2,3]。因此,开发新的生物学标志物已成为子宫内膜癌诊断和治疗的主要手段。

泛素结合酶 E2T(ubiquitin binding enzyme E2T, UBE2T)是 E₂ 家族的一员,在范可尼贫血中被发现,UBE2T 与 FANCL 的结合促进了 FANCD2 的单二肽化,参与 DNA 损伤的修复^[4]。此外,UBE2T 已被报道在多种癌症类型中表达上调,包括肺癌、视网膜细胞瘤、乳腺癌和前列腺癌^[5-8]。目前,关于 UBE2T 在子宫内膜癌中的表达鲜有报道,本研究主要探讨 UBE2T 是否可以成为子宫内膜癌潜在生物学标志物及预后指标。

材料与方法

1. 样本来源:实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测的样本采集自徐州医科大学附属医院 2021 年 7 月~2022 年 8 月因子宫内膜癌行手术治疗的组织 58 例。取同期因子宫良性病变行全子宫切除的正常子宫内膜组织 30 例,-80℃ 冰箱保存备用。用于免疫组化标本来自于 2015 年 1 月~2017 年 6 月徐州医科大学附属医院行手术治疗的 108 例子宫内膜癌组织,35 例正常子宫内膜组织及 35 例不典型增生子宫内膜组织的组织蜡块。

2. 一般资料:108 例子宫内膜癌患者年龄为 41~73 岁,平均年龄为 56 岁。根据 FIGO 2009 年临床分期:I 期 51 例,II~IV 期 57 例;高分化 57 例,中分化+低分化 51 例。纳入标准:①病理切片确诊为子宫内膜癌;②临床病理资料完整;③所有患者手术后均可进行门诊或电话随访。排除标准:①合并其他内外科疾病;②合并其他系统恶性肿瘤;③来自于生殖系统其他器官肿瘤的转移癌;④术前行放化疗及内分泌治疗。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审核批准(伦理学审批号:XYFY2022-KL222),样本量收集取得患者知情同意。

3. 主要试剂:兔抗人 UBE2T 多克隆抗体、HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;RT-qPCR 试剂盒购自康美生物科技有限公司;UBE2T 引物序列及内参引物序列均由康美生物科技有限公司设计合成。

4. 生物信息学分析:从 TCGA 数据库中对获得的

35 例正常子宫内膜癌组织和 519 例子宫内膜癌组织数据进行 UBE2T mRNA 的差异表达分析;并对其中配对的 22 例子宫内膜癌组织及癌旁组织进行比较。

5. RT-qPCR 检测子宫内膜癌组织中 UBE2T mRNA 表达水平:取子宫内膜癌组织 58 例及正常子宫内膜组织 30 例,用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,进行 RNA 浓度的测定,将总 RNA 反转录成 cDNA。以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增,PCR 反应条件:①预变性 95℃、5min;②40 个循环,95℃ 30s,95℃ 5s,60℃ 30s。以 GAPDH 作为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值计算 UBE2T mRNA 相对表达水平。

6. 免疫组化法检测 UBE2T 蛋白表达:实验步骤:①石蜡切片标本脱蜡水化(60min);②抗原修复(15min);③3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性(10min);④加一抗 4℃ 孵育过夜,加二抗(50min);⑤二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色;⑥复染细胞核;⑦脱水封片;⑧结果判读。UBE2T 主要在细胞质中出现棕黄色颗粒。由两名病理科医生采用双盲法进行显微镜下判读。随机选择 5 个高倍镜视野($\times 400$),每个视野共计数 100 个细胞,阳性细胞数百分比<5%计 0 分,5%~25%计 1 分,25%~50%计 2 分,50%~75%计 3 分, $\geq 75\%$ 计 4 分。染色强度:无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,深黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。根据染色强度 $\times$ 阳性细胞百分比的结果作为最终得分:<3 分记阴性, ≥ 3 分记阳性。

7. 随访信息:对 108 例子宫内膜癌患者通过门诊、电话等多种方式随访,随访时间为 6~60 个月,截止时间为 2020 年 6 月,其中失访 13 例,死亡 21 例。

8. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。子宫内膜癌组织与正常子宫内膜中 UBE2T 的相对表达量比较采用非配对 t 检验分析。UBE2T 在不同子宫内膜组织中的表达及其与临床病理参数间的关系采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,进行生存分析;采用 COX 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 子宫内膜癌中 UBE2T 的表达情况:在 TCGA 网站下载的数据信息中包含了 519 例子宫内膜癌和 35 例正常子宫内膜癌,UBE2T 在子宫内膜癌中呈现高表达($P < 0.001$),详见图 1。其中子宫内膜癌及其配对的癌旁组织中在子宫内膜癌中呈现高表达($P < 0.001$),详见图 2。

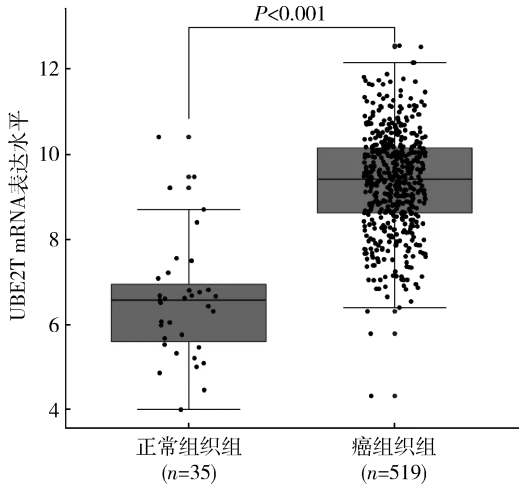


图 1 TCGA 数据库中 UBE2T 在子宫内膜癌中表达情况

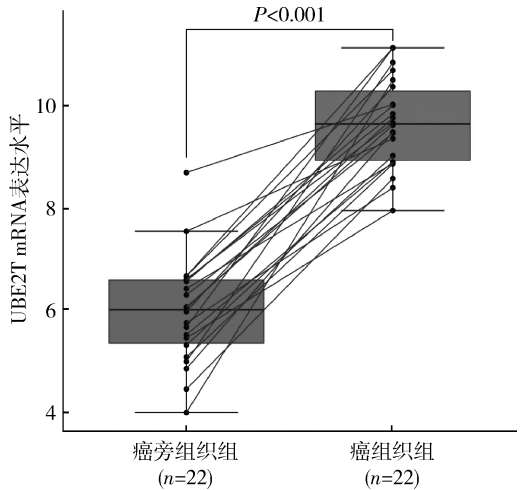


图 2 TCGA 数据库中 22 例配对子宫内膜正常组织与子宫内膜癌组织中 UBE2T 的表达情况

2. UBE2T mRNA 在子宫内膜癌中相对表达情况:RT-qPCR 检测 58 例子宫内膜癌与 30 例正常子宫内膜中 UBE2T mRNA 的表达水平差异。结果发现,正常子宫内膜组织和子宫内膜癌组织中 UBE2T mRNA 的相对表达水平分别是 1.07 ± 0.44 、 2.70 ± 0.78 ,子宫内膜癌组织表达量高于正常子宫内膜组织表达量,差异有统计学意义($t = 12.532, P < 0.01$)。

3. 不同子宫内膜组织中 UBE2T 蛋白表达情况:UBE2T 在正常子宫内膜中的阳性率为 17.1% (6/35)、在子宫内膜不典型增生阳性率为 42.9% (15/35)、在子宫内膜癌组织中阳性率为 63.0% (68/108),3 组数据比较,差异有统计学意义($t = 22.462, P < 0.05$)。进一步组间两两比较显示,子宫内膜癌组中的阳性表达率高于子宫内膜不典型增生及子宫增殖期内膜组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 子宫内膜癌组织中 UBE2T 的阳性表达与临床病理参数的关系:在子宫内膜癌组织中,UBE2T 阳性表达在临床分期、组织分化程度方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 不同临床病理参数在子宫内膜癌组织中 UBE2T 阳性表达情况[$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	UBE2T 阳性 (<i>n</i> = 68)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.555	0.456
< 60	67	44 (65.7)		
≥ 60	41	24 (58.5)		
FIGO 分期			4.162	0.041
I 期	51	27 (52.9)		
II ~ IV 期	57	41 (71.9)		
组织分化程度			5.525	0.019
高分化	57	30 (52.6)		
中低分化	51	38 (74.5)		
肌层浸润深度			1.202	0.273
< 1/2	44	25 (56.8)		
≥ 1/2	64	43 (67.1)		
淋巴结转移			0.045	0.832
是	31	20 (64.5)		
否	77	48 (62.3)		

5. UBE2T 蛋白的表达与子宫内膜癌患者预后的关系:采用 Kaplan - Meier 生存分析方法,UBE2T 表达阳性和阴性患者的 5 年生存率分别为 73.5% 和 92.5%,UBE2T 阴性患者生存时间高于阳性者($P < 0.05$),详见图 3。

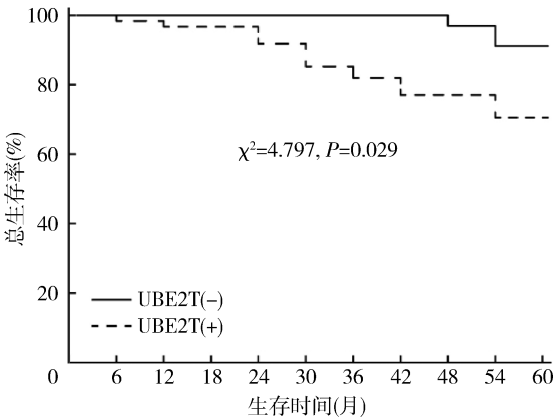


图 3 UBE2T 表达与预后的关系

6. 子宫内膜癌患者预后相关因素:单因素 COX 回归分析结果显示,年龄($P = 0.472$)、组织分化程度($P = 0.058$)、肌层浸润深度($P = 0.070$)与预后无关,而淋巴结转移($HR = 11.567, P < 0.05$)、FIGO 分期($HR = 7.479, P = 0.006$)、UBE2T($HR = 4.300, P =$

0.038)是预后的影响因素,详见表2。将淋巴结转移、FIGO分期及UBE2T纳入COX模型进行多因素分析,最终筛选结果显示,FIGO分期高(HR=2.521, $P=0.026$)及UBE2T阳性表达(HR=2.139, $P=0.032$)是影响预后的独立危险因素,详见表3。

表2 单因素COX回归分析预后的影响因素			
项目	HR(95% CI)	Wald	P
年龄	0.975(0.909~1.045)	0.517	0.472
FIGO分期	9.16(1.873~44.794)	7.479	0.006
组织分化程度	4.016(0.953~16.930)	3.587	0.058
肌层浸润深度	0.141(0.017~1.177)	3.274	0.070
淋巴结转移	11.302(2.794~45.718)	11.567	0.001
UBE2T表达	4.636(1.088~19.759)	4.300	0.038

表3 多因素COX回归分析预后的影响因素			
项目	HR(95% CI)	Wald	P
FIGO分期	1.530(0.911~2.570)	2.521	0.026
UBE2T表达	1.478(1.453~1.503)	2.139	0.032

讨 论

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是真核细胞中大多数蛋白质的降解途径,包含6种成分,即蛋白酶体、泛素(Ub)、泛素激活酶(E_1)、泛蛋白结合酶(E_2)、泛素连接酶(E_3)和去泛素酶^[9]。 E_2 是泛素(Ub)递送的载体,是UPS中的重要组成部分^[10]。主要通过泛素化和去泛素化发挥作用^[11]。泛素化可能改变蛋白质的位置、功能和活性,参与各种生物过程和信号通路,调节与癌症相关的过程,包括细胞周期、DNA修复、转录调节、凋亡和免疫反应^[12]。

UBE2T作为 E_2 家族的一员,也称为HSPC150,是一个典型的包含UBC结构域的 E_2 ,它停靠在 E_3 的环指或HECT结构域上,促进底物泛素化^[13]。体外实验证明,UBE2T在多种肿瘤中表达上调^[5-8]。本研究前期通过TCGA数据库获取子宫内膜癌UBE2T mRNA表达数据,发现UBE2T在子宫内膜癌组织中高表达。提示其在子宫内膜癌发生、发展中扮演着重要角色。故本研究拟进一步探究UBE2T在子宫内膜癌中的作用,采用RT-qPCR及免疫组化法检测了子宫内膜癌组织、不典型增生子宫内膜组织以及正常子宫内膜组织UBE2T相对表达水平,结果发现,UBE2T表达在子宫内膜癌组织中高表达,与TCGA数据库检索结果一致。因此,推测UBE2T可能参与了子宫内膜癌的发生、发展过程。越来越多的证据表明,

UBE2T参与了不同类型肿瘤的致癌,且与肿瘤大小、恶性程度、转移和肿瘤患者不良预后有关,UBE2T高表达与胃癌及肝癌患者的不良预后有关^[14,15]。本研究表明,UBE2T高表达与子宫内膜癌患者的FIGO分期、淋巴结转移有关,提示UBE2T可能在促进子宫内膜癌的发展、发生及转移中发挥重要作用。

UBE2T在子宫内膜癌的作用机制及途径目前尚未明确。有研究表明,UBE2T通过泛素化降解RACK1的赖氨酸K172、K225和K257位点,激活了Wnt/ β -catenin信号通路,促进胃癌进展^[16]。在肺癌中,UBE2T介导自噬过程中参与了p53/AMPK/mTOR信号通路,证明UBE2T通过该机制诱导自噬^[17]。在卵巢癌中,UBE2T可通过PI3K/Akt途径调节上皮间充质转化,并在卵巢癌中发挥致癌作用,与BRCA相互作用影响卵巢癌的发生、发展^[18]。UBE2T通过激活GRP78/FAK信号通路促进宫颈癌干细胞特性并发挥致癌作用^[19]。敲低UBE2T可抑制骨肉瘤增殖和侵袭^[20]。此外,既往研究表明,癌细胞的药物易损性依赖于蛋白质参与泛素化和降解,如UBE2T在肺癌中过表达,并与化疗药物耐药有关^[21,22]。因此,UBE2T可能被认为是子宫内膜癌患者潜在的药物靶点。本实验通过Kaplan-Meier生存曲线分析显示,与UBE2T低表达组比较,UBE2T高表达组预后较差。此外,多因素COX回归分析结果显示,FIGO分期和UBE2T表达情况是子宫内膜癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。

综上所述,UBE2T高表达与子宫内膜癌的发生、发展有关,往往提示预后不良。因此,UBE2T有望成为子宫内膜癌诊断和预后的指标。本研究仅从临床角度探究其表达意义,其是否能调节子宫内膜癌细胞侵袭、迁移及增殖仍需开展进一步研究予以证实。

参考文献

- Habiba M, Pluchino N, Petignat P, *et al.* Adenomyosis and endometrial cancer: literature review[J]. Gynecol Obstet Invest, 2018, 83(4): 1-16
- Endo Y, Sugimoto K, Kobayashi M, *et al.* Claudin-9 is a novel prognostic biomarker for endometrial cancer[J]. Int J Oncol, 2022, 61(5): 135
- Dong Y, Yang H, Hua H. MicroRNA-641 inhibits endometrial cancer progression via targeting APIG1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7918596
- Hira A, Yoshida K, Sato K, *et al.* Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause fanconi anemia[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(6): 1001-1007

- 5 Xu F, Xiong N, Yuan Y, *et al.* Prognostic value of UBE2T and its correlation with immune infiltrates in lung adenocarcinoma[J]. J Oncol, 2022, 2022: 5244820
- 6 Wang Z, Chen N, Liu C, *et al.* UBE2T is a prognostic biomarker and correlated with Th2 cell infiltrates in retinoblastoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 614: 138 – 144
- 7 Qiao L, Dong C, Ma B. UBE2T promotes proliferation, invasion and glycolysis of breast cancer cells by regualting the PI₃K/AKT signaling pathway[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 42(2): 151 – 159
- 8 温明新. UBE2T 促进前列腺癌细胞上皮间质转化及侵袭转移的作用机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2015
- 9 Michael J. Clague and claire heride and sylvie urbé. The demographics of the ubiquitin system[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(7): 417 – 426
- 10 Stewart MD, Ritterhoff T, Klevit RE, *et al.* E₂ enzymes: more than just middle men[J]. Cell Res, 2016, 26(4): 423 – 440
- 11 于涛, 李奎武, 姚琳, 等. 胆囊癌患者胆囊癌组织泛素结合酶 E2T 蛋白表达及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4): 593 – 596
- 12 Liu LL, Zhu JM, Yu XN, *et al.* UBE2T promotes proliferation via G₂/M checkpoint in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 8359 – 8370
- 13 Lemonidis K, Arkinson C, Rennie ML, *et al.* Mechanism, specificity and function of FANCD2 – FANCI ubiquitination and deubiquitination[J]. FEBS J, 2021, 289(16): 4811 – 4829
- 14 Luo C, Yao Y, Yu Z, *et al.* UBE2T knockdown inhibits gastric cancer progression[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 32639 – 32654
- 15 吴琼, 郑志存. UBE2T 对肝癌细胞增殖、克隆形成及细胞周期的

- 影响及机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 115 – 120, 125
- 16 Yu Z, Jiang X, Qin L, *et al.* A novel UBE2T inhibitor suppresses Wnt/ β – catenin signaling hyperactivation and gastric cancer progression by blocking RACK1 ubiquitination[J]. Oncogene, 2021, 40(5): 1027 – 1042
- 17 Zhu J, Ao H, Liu M, *et al.* UBE2T promotes autophagy via the p53/AMPK/mTOR signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 374
- 18 Cui P, Li H, Wang C, *et al.* UBE2T regulates epithelial – mesenchymal transition through the PI₃K – Akt pathway and plays a carcinogenic role in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 103
- 19 Liu Y, Ji W, Yue N, *et al.* Ubiquitin – conjugating enzyme E2T promotes tumor stem cell characteristics and migration of cervical cancer cells by regulating the GRP78/FAK pathway[J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 1082 – 1090
- 20 Wang Y, Leng H, Chen H, *et al.* Knockdown of UBE2T inhibits osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI₃K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Res, 2016, 24(5): 361 – 369
- 21 Zhu X, Li T, Niu X, *et al.* Identification of UBE2T as an independent prognostic biomarker for gallbladder cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 44
- 22 Yin H, Wang X, Zhang X, *et al.* UBE2T promotes radiation resistance in non – small cell lung cancer via inducing epithelial – mesenchymal transition and the ubiquitination – mediated FOXO1 degradation[J]. Cancer Lett, 2020, 494: 121 – 131

(收稿日期: 2023 – 09 – 26)
(修回日期: 2023 – 09 – 27)

(接第 163 页)

- 3 张帅通, 张易青. SIX4 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3447 – 3453
- 4 杜彦丹, 牛艺卿, 郑海军, 等. snail 基因甲基化与 TGFB1 诱导前列腺癌细胞发生 EMT 的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6): 451 – 456
- 5 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7 – 30
- 6 薛梅, 魏秀芹, 康春博, 等. SIX1 和 SIX4 蛋白在结肠腺瘤性息肉中的表达和意义[J]. 医学信息, 2022, 35(2): 118 – 120
- 7 Santolini M, Sakakibara I, Gauthier M, *et al.* MyoD reprogramming requires Six1 and Six4 homeoproteins: genome – wide cis – regulatory module analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(18): 8621 – 8640
- 8 Zhang J, Jiang TY, Jiang BG, *et al.* RMP predicts survival and adjuvant TACE response in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(5): 3432 – 3442
- 9 Han J, Hu X. IGF2BP3 – stabilized SIX4 promotes the proliferation, migration, invasion and tube formation of ovarian cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(1): 232

- 10 Sun X, Hu F, Hou Z, *et al.* SIX4 activates Akt and promotes tumor angiogenesis[J]. Exp Cell Res, 2019, 383(1): 111495
- 11 Tang X, Yang Y, Song X, *et al.* SIX4 acts as a master regulator of oncogenes that promotes tumorigenesis in non – small – cell lung cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(3): 851 – 857
- 12 周艳彩, 周兵, 魏晓霞, 等. Six 同源盒蛋白 4 蛋白在肝癌组织的表达及其对肝癌细胞恶性细胞生物学行为的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(2): 277 – 280
- 13 Sun X, Ma J, Chen Q, *et al.* SIX4 promotes metastasis through STAT3 activation in breastcancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(1): 224 – 236
- 14 Li Y, Jiang X, Yan X, *et al.* Upregulation of SIX4 indicates poor clinical outcome and promotes tumor growth and cell metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Thoracic Cancer, 2021, 10: 532 – 550
- 15 Na XY, Shang XS, Zhao Y, *et al.* MiR – 203a functions as a tumor suppressor in bladder cancer by targeting SIX4[J]. Neoplasma, 2019, 66: 211 – 221

(收稿日期: 2022 – 10 – 19)
(修回日期: 2022 – 10 – 24)