

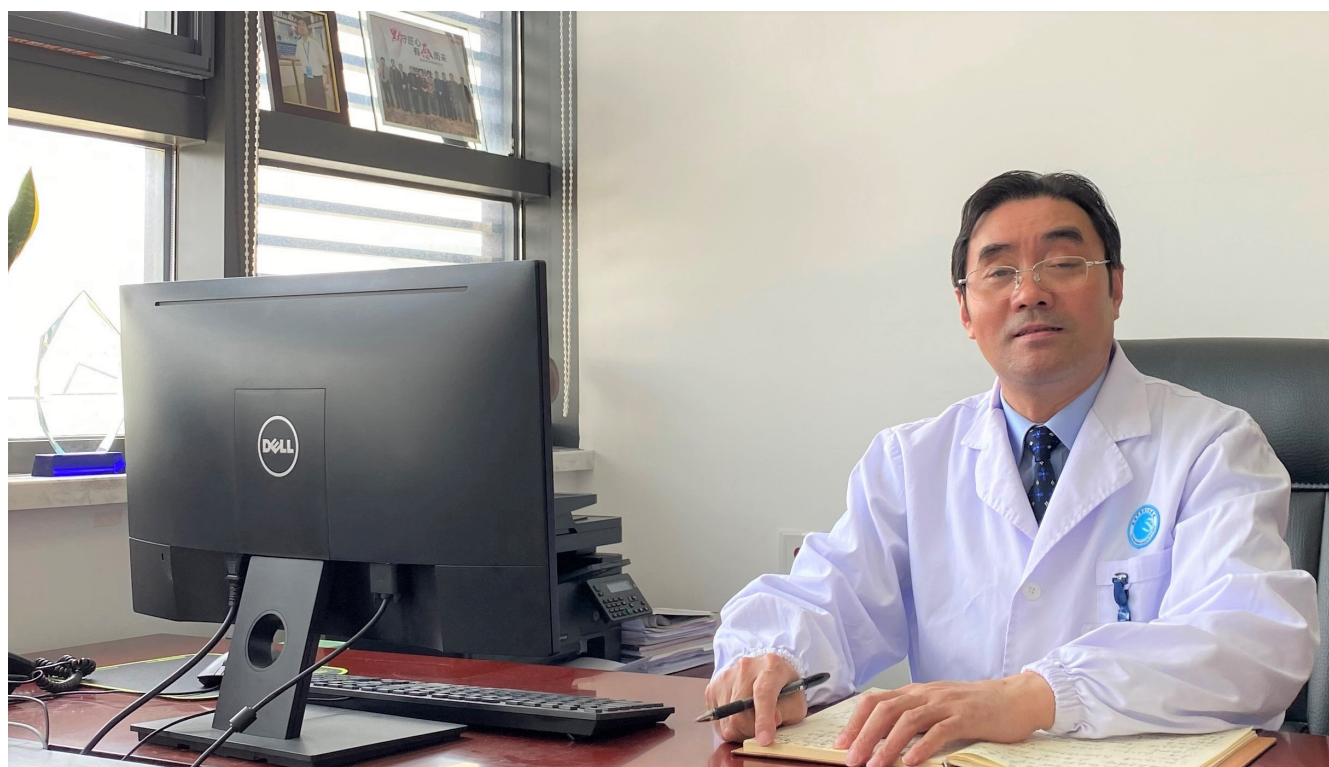
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 7 月 28 日 第 29 卷 第 14 期 (Volume 29 Number 14)



14/2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

目次

2021年7月28日 第29卷 第14期 (总第682期)

述评

- 747 m6A甲基化在消化系统恶性肿瘤发生与进展中的作用
梁锐煌, 朱南星, 侯钦, 吴灵飞
- 758 机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在肿瘤研究中新进展
王咪咪, 崔杰峰

基础研究

- 765 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF- κ B信号通路影响
哈虹, 哈良, 张庆清

临床研究

- 775 HSF1在食管鳞状细胞癌中表达及其与放化疗敏感性的关系
黄妹, 徐梦婷, 韩明, 王桂良, 陈璇, 文剑波
- 788 Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能
练冬, 金蓓
- 796 自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效: 一项前瞻性随机对照研究
王瑞华, 王申

文献综述

- 804 高脂血症性急性胰腺炎研究进展
于先强, 李维勤
- 809 去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展
韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇

临床实践

- 816 慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌感染患者吹气定量测定值与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系
倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李伟
- 825 CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析
张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天

消 息

- 757 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 774 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 787 《世界华人消化杂志》正文要求
- 808 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 824 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染、肝病科. 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人. 主要从事各类肝病、感染病的临床、教学和科研工作. 在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务. 兼任JVH、EJGH、世界华人消化杂志、中华医学杂志(英文版)、临床肝胆病杂志等期刊编委或审稿专家. 主持和参与国家、省、市级科研课题20余项, 获得20项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文130余篇, 其中SCI论文30余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 14 July 28, 2021

EDITORIAL

- 747 Role of m6A methylation in occurrence and progression of digestive system malignancies
Liang RH, Zhu NX, Hou Q, Wu LF
- 758 Role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in tumors
Wang MM, Cui JF

BASIC RESEARCH

- 765 Effect of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis
Ha H, Ha L, Zhang QQ

CLINICAL RESEARCH

- 775 Relationship of expression of heat shock transcription factor 1 with sensitivity to radiotherapy and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma
Huang M, Xu MT, Wang GL, Han M, Chen X, Wen JB
- 788 Expression of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 in thoracic cavity infection after esophageal cancer surgery and their role in predicting sepsis
Lian D, Jin B
- 796 Efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction in treatment of *Helicobacter pylori*-related gastritis: A prospective randomized controlled study
Wang RH, Wang S

REVIEW

- 804 Progress in research of hyperlipidemic acute pancreatitis
Yu XQ, Li WQ
- 809 Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer
Han L, Guo T, Liu DL, Tan YY

CLINICAL PRACTICE

- 816 Relationship of delta over baseline with serum levels of gastrin 17, interleukin-32, and soluble interleukin 2 receptor and gastroscopic pathological changes in patients with chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection
Ni BY, Bao LW, Huang QJ, Wu BL, Li W
- 825 Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis
Zhang JY, Wu XW, Wang X, Wang R, Liu WT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 14 July 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展

韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇

韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇, 中南大学消化病研究中心 湖南省长沙市 410011

韩柳, 硕士研究生, 研究方向为去泛素化酶在结直肠癌中的作用及机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81902512.

作者贡献分布: 此课题由韩柳、郭婷、刘德良、谭玉勇设计; 研究过程由韩柳、谭玉勇完成; 资料收集与分析由郭婷、刘德良完成; 本文章写作由韩柳、郭婷、刘德良、谭玉勇完成.

通讯作者: 谭玉勇, 主治医师, 博士, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号中南大学湘雅二医院消化内科. tanyuyong@csu.edu.cn

收稿日期: 2021-04-01

修回日期: 2021-05-01

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-28

Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Liu Han, Ting Guo, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Research Center of Digestive Diseases, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81902512.

Corresponding author: Yu-Yong Tan, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Second Xiangya Hospital, Central South University, No. 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. tanyuyong@csu.edu.cn

Received: 2021-04-01

Revised: 2021-05-01

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-28

Abstract

Dubiquitinating enzymes include six subfamilies, which are widely distributed in various cells of the body. They play an important role in many processes, such as regulating the degradation of protein, and are involved in cell growth and proliferation, immune regulation, nerve function, tumor development, and molecular signaling pathways. Colorectal cancer, as one of the five malignant tumors with the highest morbidity and mortality, is a serious threat to human health. More and more studies have reported that the deubiquitination enzyme family plays an important role in the occurrence and development of colorectal cancer. Here, we review the recent progress in the research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Deubiquitination enzymes

Citation: Han L, Guo T, Liu DL, Tan YY. Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(14): 809-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/809.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i14.809>

摘要

去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)包括六大亚家族, 广泛分布于机体的各种细胞内, 对蛋白质产生去泛素化作用, 从而调节蛋白质的降解, 在细胞的生长增殖、免疫调节、神经功能、肿瘤发生发展及分子信号通路等多方面发挥重要作用. 结直肠癌作为发病率、死亡率最高的五大恶性肿瘤之一, 严重的威胁了人类健康, 越来越多的研究报道发现去

泛素化酶家族在结直肠癌的发生发展中起到重要的调控作用, 本文就此相关进展作如下综述。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 去泛素化酶

核心提要: 去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)存在于人体的各种细胞内, 对人体的多种生理作用都有重要的调控作用, 本文就多种去泛素化酶在结直肠癌中的调控作用与机制进行了相关阐述, 进一步解去泛素化酶在结直肠癌中的作用。

文献来源: 韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇. 去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(14): 809-815

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/809.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i14.809>

0 引言

去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)发现于上世纪90年代, 其广泛分布于机体的各种细胞内, 通过水解蛋白质底物上所存在的泛素链, 对蛋白质产生去泛素化作用, 从而调节蛋白质的降解, 同时也可对蛋白质的功能产生影响^[1]。目前已发现的去泛素化酶包括6大亚家族, 共约90多种去泛素化酶成员, 这些酶通过其生物化学功能, 在细胞的生长、DNA修复、炎症反应、免疫调节、神经功能、肿瘤发生发展及分子信号通路等多方面发挥重要作用^[2]。

结直肠癌作为发病率、死亡率最高的五大恶性肿瘤之一, 严重的威胁了人类健康, 影响人类寿命及生活质量, 造成了较重的社会经济负担。越来越多的研究报道发现去泛素化酶家族在结直肠癌的发生发展中起到重要的调控作用, 本文就此相关进展作如下综述。

1 泛素蛋白特异性蛋白酶家族

泛素蛋白特异性蛋白酶家族(ubiquitin-specific processing proteases, USPs)属于半胱氨酸蛋白酶, 是目前已知的DUBs中成员最多, 结构功能最具多样性的一类成员, 已发现50多名成员^[3]。该家族都具有高度保守的USP域, 其三个子域形成独特的结构, 类似于人类的右手手掌、拇指及其余手指, 前两个子域之间包含催化位点, 而手指域负责与远端泛素链接^[2]。多种成员已报道与肿瘤发生发展有关, 如USP4, USP7, USP14, USP21, USP22, USP33, USP39, USP46及USP54等, 已知与结直肠癌发生发展相关的成员有USP1, USP4, USP5, USP9X, USP10, USP14, USP17, USP22, USP33, USP44, USP46及USP54。

USP1是一种785氨基酸去泛素化酶, 含有His和Cys结构域, 在泛素特异性加工(UBP)家族所有成员中高度保守^[4]。Xu等^[5]发现USP1在原发性CRC中呈高表达, 高表达USP1与结肠癌分期晚和生存时间短相关, 敲降USP1可引起G2/M细胞周期阻滞、下调BCL-2和MCL-1表达, USP1抑制剂ML323可增强结直肠癌细胞对DNA损伤化疗药物敏感性。

USP4是一种重要的细胞通路调节因子, 参与调节P53、TGF- β 应答、NF- κ B信号传导和剪接, 在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[6]。Xing等^[7]发现USP4表达在结肠直肠癌组织中显著升高, 并且与肿瘤大小、分化程度、远处转移和生存率相关, 并阐明其机制为USP4通过去泛素化PRL-3从而稳定化PRL-3, 进而激活PI3K/AKT信号传导, 下调E-钙粘蛋白表达。此外, Yun等^[8]发现USP4可通过去泛素化 β -catenin调控WNT/ β -catenin途径来促进结直肠癌的发展, 同时他们筛选一种高选择性的USP4抑制剂, Neural red (NR), 发现其可以阻碍CRC肿瘤细胞的生长。

USP14对真核生物至关重要, 其参与调节细胞生理的许多方面, 研究表明USP14可在体外抑制蛋白酶体, 还可抑制细胞中的蛋白质周转^[9]。Wu等^[10]人发现USP14在正常的结直肠上皮细胞中不表达或低表达, 而在结直肠癌细胞中其表达水平显著升高, 其表达水平与病理分期、淋巴结转移、肝转移密切相关, 且高表达的USP14患者其预后较差。后续的组织微阵列分析表明USP14通过增强Wnt/ β -catenin信号传导而促进CRC发生发展^[11,12]。

研究表明IL-4和IL-6诱导了USP17的表达并进一步调节细胞生长和存活, 并通过逆转K63连接的RCE1的泛素化来调节细胞增殖^[13]。USP17在结直肠癌细胞系高表达, 其表达在细胞周期中受到严格调控, 并在介导细胞周期进程中发挥重要作用, 敲除USP17可显著抑制细胞增殖并引起G1/S细胞周期阻滞^[14]。除此之外, Kim等^[15]发现USP5在结直肠癌中呈高表达, 且其表达水平与P53表达状态相关。

USP22具有调控肿瘤细胞周期的正向作用, 不少研究证实USP22是潜在的肿瘤干细胞标志物。Jiang等^[16]研究表明USP22在结直肠癌中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织, 并指出其可能通过去泛素化胞浆内的 β -catenin, 进一步促进FoxM1核内转移, 从而参与肿瘤细胞的侵袭、转移。姜争等^[17]发现USP22可通过BMI-1介导活化Akt通路, 从而控制结直肠癌细胞周期的进展。敖宁等^[18]认为USP22可通过参与调控BMI-1/INK4a/ARF/Akt等多种结直肠癌相关信号通路, 并有助于提高STAT3的增殖作用, 而他们的研究同时也认为, 该去泛素化酶可通过SIRT1-STAT3/MMP9途径降低结直肠癌细胞的侵袭能力, 因此考虑USP22在结直肠癌细胞中有多种

作用. Liu等^[19]人发现USP22的高表达与结直肠癌肝转移密切相关, 也同样证实USP22通过BMI-1/INK4a/ARF/Akt等信号通路调节结直肠癌细胞的细胞周期.

Liu等^[20]研究发现USP33在结直肠癌组织及结直肠癌肝转移瘤组织中与正常组织相比均为低表达, 其表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤转移及患者预后生存密切相关, 其潜在机制可能为下调 β -arrestin2的泛素化水平, 从而抑制CXCR4内吞过程, 阻断其下游的ERK通路, 进而下调结直肠癌细胞EMT蛋白表达及侵袭能力. Huang等^[21]发现USP33通过去泛素化Robo1从而下调Silt2表达水平, 进一步抑制CRC细胞迁移.

Li等^[22]通过体内外研究表明USP46是结直肠癌的抑癌因子, 其可促进结直肠癌中PHLPP的去泛素化并稳定其表达水平从而抑制Akt信号传导, 进而抑制结直肠癌发生发展.

Fang等^[23]通过对结肠癌样本进行分析后, 发现, USP9X作为Mcl-1的去泛素化酶, 与Mcl-1和B淋巴细胞瘤-xL(B-cell lymphoma-extra large, BclxL)在多数结肠肿瘤样本中高表达并且共存, 而Mcl-1和Bcl-xL的表达水平与临床分期相关. 体外实验表明USP9X的抑制剂WP1130能促进Mcl-1降解, 与ABT-737联合应用显示出化疗的协同作用, 促进多种结直肠肿瘤细胞的凋亡^[24].

USP10主要定位在细胞质中, 可以对翻译后转移至细胞质中的多种蛋白质去泛素化, 通过与G3BP之间的相互作用调控细胞的增殖、细胞周期、凋亡与自噬等生理过程. 成迎迎等^[25]的实验显示, USP10在结直肠癌中低表达, 并且与结直肠癌的发生有关, 而与其发展及预后无明显相关性. Lin等^[26]通过细胞学实验发现USP10可以通过去泛素化作用稳定SIRT6蛋白, 从而拮抗c-myc的转录激活, 最终抑制结直肠腺癌的发生. 然而, Ouyang等^[27]通过多种实验证明USP10能够稳定MSI2修饰相关的去泛素酶链来调节MSI2的表达实现促进结直肠癌的作用. Li等人最新的研究^[28]发现USP10可以与PYD domain-containing protein 7(NLRP7)相互作用, 在结直肠癌细胞中催化NLRP7的去泛素化, 而NLRP7在体内外均能促进肿瘤细胞的增殖和转移.

USP44是USP家族的重要成员, USP44具有保守的USP结构域, USP44对于肿瘤的发生发展起着促进还是抑制作用, 取决于肿瘤的种类. Huang等人^[29]通过研究发现, 在结直肠癌中, USP44过表达增加了Axin1蛋白, 而减少了 β catenin, c myc和cyclin D1蛋白, USP44通过抑制Wnt/ β catenin通路抑制结直肠癌细胞增殖同时促进细胞凋亡, 因此, USP44是结直肠癌的抑癌因子, 也是结直肠癌治疗的潜在靶点.

USP54在结直肠癌的发展过程中也有起到一定的

作用. Fraile等^[30]使用氮氧甲烷(AOM)和硫酸右旋糖酐钠(DSS)在USP^{54+/+}和USP54^{KF/KF}小鼠中诱导结肠癌, 实验结果显示有USP54缺陷的小鼠浸润性肿瘤数量显著减少. 为了进一步阐明USP54在结肠癌中的相关性, 分析了USP54在结直肠腺瘤和正常粘膜转录数据中的表达情况, 发现与匹配的正常粘膜相比, 腺瘤中USP54的表达显著增加. 因此, 证明了USP54在结直肠癌干细胞中出现过表达, 促进肿瘤的发生发展, USP54的下调可以降低结直肠癌的发生风险.

2 泛素蛋白羧基端水解酶家族

泛素蛋白羧基端水解酶家族(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolases, UCHs)是一类可催化泛素C-末端小分子肽类的去泛素化酶, 由于其具有封闭的环路, 不能对多聚泛素蛋白链和大的折叠蛋白质进行加工^[31]. 其亚家族由四个成员组成: UCH-L1, UCH-L3, UCH37和BRCA1相关蛋白-1(BAP1)^[32]. 先前的研究表明, UCH酶在一些信号传导和细胞周期调控中起关键作用, 并和人类恶性肿瘤密切相关^[33]. 目前UCH-L1, UCH-L3, UCH 37在结直肠癌方面有相关研究报道.

UCH-L1又名蛋白基因产物9.5, 其编码基因位于4p14染色体, 是一种由223个氨基酸组成的半胱氨酸水解酶, 可水解泛素和一些未折叠的多肽之间的化学键, 或切下一些泛素基因产物, 从而产生游离的泛素单体, 另一方面也有实验^[34]显示UCH-L1存在泛素链接酶活性, 在体内具有稳定泛素单体的作用, 因此, UCH-L1存在泛素化及去泛素化双重作用. Yamazaki等^[35]研究表明UCH-L1在结直肠癌组织中检测到表达, 而正常肠黏膜组无表达, 并且表达水平与肿瘤大小和浸润范围相关. Farnebo等^[36]实验发现UCH-L1表达与结直肠癌淋巴结转移相关. Okochi-Takada等^[37]进一步发现UCH-L1在结直肠癌细胞系中其启动子的甲基化水平提高.

UCH-L3是UCH家族的重要组成部分, 研究^[38]已经发现UCH-L3在乳腺癌中有着高表达, 此外, 它最近也被认定为是一种新的DNA修复介质. UCH-L3在结直肠癌中的具体作用机制目前还尚未清楚, Li等人^[39]通过研究发现UCH-L3在结直肠癌中存在有高表达, 表明其与肿瘤的发生发展有一定的关系, 此外, Li等人还进行了体外研究, 结果发现UCH-L3调控结直肠癌细胞中SOX12的表达, UCH-L3介导的SOX12表达需要PI3K/AKT/mTOR通路. 因此, UCH-L3通过AKT/mTOR/SOX12轴发挥致癌作用, 可作为治疗和结直肠癌预后的潜在靶点生物标志物.

UCH37是去泛素化酶家族成员, 其可通过从蛋白泛素连接链的远端亚基水解聚泛素从而抑制蛋白降解^[40].

表 1 目前已报道的与结直肠癌相关的DUBs及可能的底物及抑制剂

去泛素化酶	分子	促进结肠癌的发生发展	抑制结肠癌的发生发展	可能的底物	抑制剂
泛素蛋白特异性蛋白酶家族(USPs)	USP1	✓			ML323
	USP4	✓		PRL-3, β-catenin	neuralred(NR)
	USP5	✓			
	USP10		✓	SIRT6蛋白	
	USP14	✓			
	USP17	✓		RCE1	
	USP22	✓		β-catenin	
	USP33		✓	β-arrestin2	
	USP44		✓		
	USP46		✓	PHLPP	
泛素蛋白羧基端水解酶家族(UCHs)	USP54	✓			
	USP9X	✓		Mcl-1	WP1130
	UCH-L1	✓			
	UCH-L3	✓			
结构域相关的金属蛋白酶家族(JAMAs)	UCH37	✓			
	STAMBPL1	✓		NF-κB	
	RPN11	✓			
病蛋白结构域蛋白酶家族(MJDs)	Ataxin-3	✓			
	ATXN3L	✓			
	JOSD1	✓			
单细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族	MCPIP1	✓		C-met	

PRL-3: 肝再生磷酸酶3; SIRT6: 沉默调节蛋白6; RCE1: Ras转化酶1; PHLPP: PH域和亮氨酸丰富重复蛋白磷酸酶; NF-κB: 核因子κB; β-catenin: β-连环蛋白; MCL-1: 髓样细胞白血病-1; c-met: 细胞间质上皮转换因子.

邓显伦等^[41]通过qRT-PCR和免疫组织化学技术检测结直肠癌石蜡组织标本中 UCH37 mRNA及蛋白的表达水平, 发现UCH37在结直肠癌组织中的表达水平高于癌旁组织. UCH37与结直肠癌淋巴结转移和TMN分期有关, 因此UCH37的表达水平也能影响结直肠癌患者预后.

3 JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶家族

JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶(JAB1/MPN/MOV34 metalloproteases, JAMAs)是一类能结合泛素化蛋白上泛素分子的蛋白酶, 具有MPN序列, 由较为保守的一个天冬氨酸残基及两个组氨酸残基构成, 并且与二价的锌离子共同组成活性催化中心^[42]. JAMM/MPN结构域相关的金属蛋白酶被发现于存在于古细菌, 细菌和真核生物的蛋白质中, 其构成包括26S蛋白酶体的Rpn11亚基^[43]. 家族成员包括PSMD7, PSMD14, EIF3H, BRCC36, CSCN5, CSCN6, AMSH, AMSH-LP, MPND, PRPF8, MYSM1, STAMBPL1等^[44]. 目前关于该家族在疾病中的研究进展较少, 且缺乏与结直肠癌有关的相关研究, 有研究显示^[45]STAMBPL1可通过调节Tax的定位和稳定性来调节NF-κB的活化水平, 而NF-κB在多种人类恶性侵

袭性肿瘤中都有高表达, 在肿瘤的形成、增生和免疫炎症反应中扮演着较为重要的角色, NF-κB同样高表达于结直肠癌中, 且状态表现为激活, 因此推断STAMBPL1可能在结直肠癌的发生发展中起到一定作用, 但需要更多的研究来进一步验证.

RPN11 又称PSMD14/poh1, 是蛋白酶体19S调节颗粒盖子结构中的特异性去泛素化酶, 在调节多种信号通路中发挥关键作用, 包括维持蛋白质稳定性, 双链DNA断裂修复, 胚胎干细胞分化和细胞增殖等^[46,47]. 王晓林等^[48]发现, RPN11 在结直肠癌组织中表达的阳性率明显高于正常结直肠组织. RPN11 的高表达也与恶性肿瘤细胞的增殖有一定的关系, 因此推测, RPN11参与结直肠癌肿瘤细胞的增殖.

4 Machado Joseph病蛋白结构域蛋白酶家族

Machado-Joseph病蛋白结构域蛋白酶家族(Machado-Joseph disease protein domain proteases, MJDs)由四个不同的成员组成, 包括Ataxin-3(ATXN3), ATXN3L, JOSD1和JOSD2, 均具有泛素水解酶活性, Ataxin-3在3型脊髓小脑性共济失调或马查多-约瑟夫病中发生突变, 该蛋白

质具有多聚泛素化链编辑酶的活性, 可以调控蛋白质的折叠并保持结构的稳定, 同时其泛素水解酶活性对于维持正常寿命是必需的, 从而表明编辑泛素链有助于长寿调节^[49], 而另外三位成员都具有两个组氨酸残基和一个半胱氨酸残基, 三者形成高度保守的催化三联体^[50]。目前尚无MJDs在结直肠癌方面的相关研究, Sacco等^[51]发现Ataxin-3、ATXN3L及JOSD1可下调非小细胞肺癌抑制因子PTEN表达, 并参与PtdIns3-K/PKB信号通路的调控。Liu等^[52]近期发现p53是ATXN-3的一种新型底物, ATXN3可抑制p53降解稳定其表达。因PTEN和p53通路在结肠癌发生发展中起重要作用, 故推测该家族成员可能参与结直肠癌发生发展。

5 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族

单核细胞趋化蛋白诱导蛋白酶家族(monocyte chemotactic protein-induced protein family, MCPiP)为新近发现的去泛素化酶, 其成员已知的包括MCPiP1, MCPiP2, MCPiP3, MCPiP4, MCPiP5, MCPiP6, MCPiP7^[53]。目前有关以上成员的研究较少, 它的去泛素化酶功能目前还不清楚, 可能底物包括TRAF2, TRAF3和TRAF6^[54]。Miekus等^[55]在ccRCC细胞系中证实了MCPiP1在介导癌细胞转移方面有着重要的作用, 此外, 还发现MCPiP1还可以影响c-met受体的表达水平和磷酸化, 且c-met的异常可以促进结直肠癌的发展。

6 结论

去泛素化酶具有多个成员及家族, 其分布广泛、功能复杂。去泛素化酶在蛋白质的调节中起着重要的作用, 在转录、翻译、修饰、等多方面参与细胞内的蛋白质相关进程, 对肿瘤的发生发展有着一定的促进或者抑制作用。去泛素化酶主要参与以下的生命活动^[56]: (1)移除靶蛋白的泛素链, 阻止靶蛋白在蛋白酶体中被降解; (2)使底物的蛋白质发生去泛素化; (3)加工泛素前体, 释放成熟的泛素分子; (4)促进泛素介导的信号发生转变。然而, 目前的研究多为生物学实验室对其明确生化结构与分子作用机制的研究, 也有部分关于病原微生物致病作用、免疫与炎症反应、神经系统疾病、肿瘤调控等方面的研究, 对于疾病发生更详细的机制, 包括与结直肠肿瘤的研究还需进一步深入探索。明确去泛素化酶家族的作用机制, 探寻其在结直肠肿瘤发生、发展中的作用位点, 将为结直肠肿瘤的治疗提供新的思路, 进而有助于找出有效的治疗靶点和药物(表1总结了目前已发现的与结直肠癌相关的DUBs及可能的底物及抑制剂)。

7 参考文献

1 Amerik AY, Hochstrasser M. Mechanism and function of

- deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 189-207 [PMID: 15571815 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.10.003]
- 2 Fraile JM, Quesada V, Rodríguez D, Freije JM, López-Otín C. Deubiquitinases in cancer: new functions and therapeutic options. *Oncogene* 2012; 31: 2373-2388 [PMID: 21996736 DOI: 10.1038/onc.2011.443]
- 3 Tencer AH, Liang Q, Zhuang Z. Divergence in Ubiquitin Interaction and Catalysis among the Ubiquitin-Specific Protease Family Deubiquitinating Enzymes. *Biochemistry* 2016; 55: 4708-4719 [PMID: 27501351 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00033]
- 4 Fujiwara T, Saito A, Suzuki M, Shinomiya H, Suzuki T, Takahashi E, Tanigami A, Ichiyama A, Chung CH, Nakamura Y, Tanaka K. Identification and chromosomal assignment of USP1, a novel gene encoding a human ubiquitin-specific protease. *Genomics* 1998; 54: 155-158 [PMID: 9806842 DOI: 10.1006/geno.1998.5554]
- 5 Xu X, Li S, Cui X, Han K, Wang J, Hou X, Cui L, He S, Xiao J, Yang Y. Inhibition of Ubiquitin Specific Protease 1 Sensitizes Colorectal Cancer Cells to DNA-Damaging Chemotherapeutics. *Front Oncol* 2019; 9: 1406 [PMID: 31921663 DOI: 10.3389/fonc.2019.01406]
- 6 Clerici M, Luna-Vargas MP, Faesen AC, Sixma TK. The DUSP-Ubl domain of USP4 enhances its catalytic efficiency by promoting ubiquitin exchange. *Nat Commun* 2014; 5: 5399 [PMID: 25404403 DOI: 10.1038/ncomms6399]
- 7 Xing C, Lu XX, Guo PD, Shen T, Zhang S, He XS, Gan WJ, Li XM, Wang JR, Zhao YY, Wu H, Li JM. Ubiquitin-Specific Protease 4-Mediated Deubiquitination and Stabilization of PRL-3 Is Required for Potentiating Colorectal Oncogenesis. *Cancer Res* 2016; 76: 83-95 [PMID: 26669864 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3595]
- 8 Yun SI, Kim HH, Yoon JH, Park WS, Hahn MJ, Kim HC, Chung CH, Kim KK. Ubiquitin specific protease 4 positively regulates the WNT/ β -catenin signaling in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2015; 9: 1834-1851 [PMID: 26189775 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.006]
- 9 Didier R, Mallavialle A, Ben Jouira R, Domdom MA, Tichet M, Auberger P, Luciano F, Ohanna M, Tartare-Deckert S, Deckert M. Targeting the Proteasome-Associated Deubiquitinating Enzyme USP14 Impairs Melanoma Cell Survival and Overcomes Resistance to MAPK-Targeting Therapies. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1416-1429 [PMID: 29703842 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0919]
- 10 Wu N, Liu C, Bai C, Han YP, Cho WC, Li Q. Over-expression of deubiquitinating enzyme USP14 in lung adenocarcinoma promotes proliferation through the accumulation of β -catenin. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 10749-10760 [PMID: 23702845 DOI: 10.3390/ijms140610749]
- 11 Jung H, Kim BG, Han WH, Lee JH, Cho JY, Park WS, Maurice MM, Han JK, Lee MJ, Finley D, Jho EH. Deubiquitination of Dishevelled by Usp14 is required for Wnt signaling. *Oncogenesis* 2013; 2: e64 [PMID: 23958854 DOI: 10.1038/oncsis.2013.28]
- 12 Shinji S, Naito Z, Ishiwata S, Ishiwata T, Tanaka N, Furukawa K, Suzuki H, Seya T, Matsuda A, Katsuta M, Tajiri T. Ubiquitin-specific protease 14 expression in colorectal cancer is associated with liver and lymph node metastases. *Oncol Rep* 2006; 15: 539-543 [PMID: 16465409]
- 13 Ni Y, Tao L, Chen C, Song H, Li Z, Gao Y, Nie J, Piccioni M, Shi G, Li B. The Deubiquitinase USP17 Regulates the Stability and Nuclear Function of IL-33. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 27956-27966 [PMID: 26610488 DOI: 10.3390/ijms161126063]
- 14 McFarlane C, Kelvin AA, de la Vega M, Govender U, Scott CJ, Burrows JF, Johnston JA. The deubiquitinating enzyme USP17 is highly expressed in tumor biopsies, is cell cycle regulated, and is required for G1-S progression. *Cancer Res* 2010; 70: 3329-3339 [PMID: 20388806 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4152]
- 15 Kim SY, Kwon SK, Lee SY, Baek KH. Ubiquitin-specific peptidase 5 and ovarian tumor deubiquitinase 6A are differentially expressed in p53+/+ and p53-/- HCT116 cells. *Int J Oncol* 2018; 52:

- 1705-1714 [PMID: 29512757 DOI: 10.3892/ijo.2018.4302]
- 16 Jiang S, Song C, Gu X, Wang M, Miao D, Lv J, Liu Y. Ubiquitin-Specific Peptidase 22 Contributes to Colorectal Cancer Stemness and Chemoresistance via Wnt/ β -Catenin Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46: 1412-1422 [PMID: 29689565 DOI: 10.1159/000489156]
- 17 姜争, 刘彦龙, 王锡山. USP22及其可能靶点在结直肠癌中的表达研究. *中华结直肠疾病电子杂志* 2014; 1: 22-24 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2014.01.06]
- 18 敖宁. USP22通过SIRT1-STAT3/MMP9通路抑制结肠癌细胞的侵袭能力. *北京协和医学院* 2014
- 19 Liu YL, Yang YM, Xu H, Dong XS. Aberrant expression of USP22 is associated with liver metastasis and poor prognosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 283-289 [PMID: 21337558 DOI: 10.1002/jso.21802]
- 20 Liu H, Zhang Q, Li K, Gong Z, Liu Z, Xu Y, Swaney MH, Xiao K, Chen Y. Prognostic significance of USP33 in advanced colorectal cancer patients: new insights into β -arrestin-dependent ERK signaling. *Oncotarget* 2016; 7: 81223-81240 [PMID: 27835898 DOI: 10.18632/oncotarget.13219]
- 21 Huang Z, Wen P, Kong R, Cheng H, Zhang B, Quan C, Bian Z, Chen M, Zhang Z, Chen X, Du X, Liu J, Zhu L, Fushimi K, Hua D, Wu JY. USP33 mediates Slit-Robo signaling in inhibiting colorectal cancer cell migration. *Int J Cancer* 2015; 136: 1792-1802 [PMID: 25242263 DOI: 10.1002/ijc.29226]
- 22 Li X, Stevens PD, Yang H, Gulhati P, Wang W, Evers BM, Gao T. The deubiquitination enzyme USP46 functions as a tumor suppressor by controlling PHLPP-dependent attenuation of Akt signaling in colon cancer. *Oncogene* 2013; 32: 471-478 [PMID: 22391563 DOI: 10.1038/onc.2012.66]
- 23 Fang Y, Fu D, Shen XZ. The potential role of ubiquitin c-terminal hydrolases in oncogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806: 1-6 [PMID: 20302916 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.03.001]
- 24 Peddaboina C, Jupiter D, Fletcher S, Yap JL, Rai A, Tobin RP, Jiang W, Rascoe P, Rogers MK, Smythe WR, Cao X. The downregulation of Mcl-1 via USP9X inhibition sensitizes solid tumors to Bcl-xl inhibition. *BMC Cancer* 2012; 12: 541 [PMID: 23171055 DOI: 10.1186/1471-2407-12-541]
- 25 成迎迎, 黄小英, 龙喜带. USP10与常见癌症的诊治及预后关系研究现状. *右江医学* 2020; 48: 7-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2020.01.002]
- 26 Lin Z, Yang H, Tan C, Li J, Liu Z, Quan Q, Kong S, Ye J, Gao B, Fang D. USP10 antagonizes c-Myc transcriptional activation through SIRT6 stabilization to suppress tumor formation. *Cell Rep* 2013; 5: 1639-1649 [PMID: 24332849 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.11.029]
- 27 Ouyang SW, Liu TT, Liu XS, Zhu FX, Zhu FM, Liu XN, Peng ZH. USP10 regulates Musashi-2 stability via deubiquitination and promotes tumour proliferation in colon cancer. *FEBS Lett* 2019; 593: 406-413 [PMID: 30604502 DOI: 10.1002/1873-3468.13323]
- 28 Li B, Qi ZP, He DL, Chen ZH, Liu JY, Wong MW, Zhang JW, Xu EP, Shi Q, Cai SL, Sun D, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS. NLRP7 deubiquitination by USP10 promotes tumor progression and tumor-associated macrophage polarization in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 126 [PMID: 33838681 DOI: 10.1186/s13046-021-01920-y]
- 29 Huang T, Zhang Q, Ren W, Yan B, Yi L, Tang T, Lin H, Zhang Y. USP44 suppresses proliferation and enhances apoptosis in colorectal cancer cells by inactivating the Wnt/ β -catenin pathway via Axin1 deubiquitination. *Cell Biol Int* 2020; 44: 1651-1659 [PMID: 32285989 DOI: 10.1002/cbin.11358]
- 30 Fraile JM, Campos-Iglesias D, Rodríguez F, Español Y, Freije JM. The deubiquitinase USP54 is overexpressed in colorectal cancer stem cells and promotes intestinal tumorigenesis. *Oncotarget* 2016; 7: 74427-74434 [PMID: 27769071 DOI: 10.18632/oncotarget.12769]
- 31 Sabates-Bellver J, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehrauer H, Laczkó E, Kurowski MA, Bujnicki JM, Menigatti M, Luz J, Ranalli TV, Gomes V, Pastorelli A, Faggiani R, Anti M, Jiricny J, Clevers H, Marra G. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1263-1275 [PMID: 18171984 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0267]
- 32 Yao T, Song L, Xu W, DeMartino GN, Florens L, Swanson SK, Washburn MP, Conaway RC, Conaway JW, Cohen RE. Proteasome recruitment and activation of the Uch37 deubiquitinating enzyme by Adrm1. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 994-1002 [PMID: 16906146 DOI: 10.1038/ncb1460]
- 33 Schröder C, Milde-Langosch K, Gebauer F, Schmid K, Mueller V, Wirtz RM, Meyer-Schwesinger C, Schlüter H, Sauter G, Schumacher U. Prognostic relevance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) mRNA and protein expression in breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1745-1755 [PMID: 23996067 DOI: 10.1007/s00432-013-1496-z]
- 34 Day IN, Thompson RJ. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 327-362 [PMID: 19879917 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.020]
- 35 Yamazaki T, Hibi K, Takase T, Tezel E, Nakayama H, Kasai Y, Ito K, Akiyama S, Nagasaka T, Nakao A. PGP9.5 as a marker for invasive colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 192-195 [PMID: 11801558]
- 36 Farnebo M, Bykov VJ, Wiman KG. The p53 tumor suppressor: a master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 85-89 [PMID: 20494116 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.152]
- 37 Okochi-Takada E, Nakazawa K, Wakabayashi M, Mori A, Ichimura S, Yasugi T, Ushijima T. Silencing of the UCHL1 gene in human colorectal and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2006; 119: 1338-1344 [PMID: 16642472 DOI: 10.1002/ijc.22025]
- 38 Li J, Zheng Y, Li X, Dong X, Chen W, Guan Z, Zhang C. UCHL3 promotes proliferation of colorectal cancer cells by regulating SOX12 via AKT/mTOR signaling pathway. *Am J Transl Res* 2020; 12: 6445-6454 [PMID: 33194042]
- 39 Li G, Jin X, Zheng J, Jiang N, Shi W. UCHL3 promotes non-small cell lung cancer proliferation via accelerating cell cycle and inhibiting cell apoptosis. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 68: 165-172 [PMID: 32180254 DOI: 10.1002/bab.1909]
- 40 Chen YJ, Ma YS, Fang Y, Wang Y, Fu D, Shen XZ. Power and promise of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 37 as a target of cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2173-2179 [PMID: 23725108 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2173]
- 41 邓显伦, 冯立波, 徐建伟, 向继勇, 夏冬. 泛素化羧基末端水解酶37在结直肠癌组织中的表达水平及意义. *中国现代医学杂志* 2018; 28: 32-36 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.007]
- 42 Shi D, Grossman SR. Ubiquitin becomes ubiquitous in cancer: emerging roles of ubiquitin ligases and deubiquitinases in tumorigenesis and as therapeutic targets. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 737-747 [PMID: 20930542 DOI: 10.4161/cbt.10.8.13417]
- 43 Hepowit NL, Uthandi S, Miranda HV, Toniutti M, Prunetti L, Olivarez O, De Vera IM, Fanucci GE, Chen S, Maupin-Furlow JA. Archaeal JAB1/MPN/MOV34 metalloenzyme (HvJAMM1) cleaves ubiquitin-like small archaeal modifier proteins (SAMPs) from protein-conjugates. *Mol Microbiol* 2012; 86: 971-987 [PMID: 22970855 DOI: 10.1111/mmi.12038]
- 44 Cao S, Hepowit N, Maupin-Furlow JA. Ubiquitin-Like Protein SAMP1 and JAMM/MPN+ Metalloprotease HvJAMM1 Constitute a System for Reversible Regulation of Metabolic Enzyme Activity in Archaea. *PLoS One* 2015; 10: e0128399 [PMID: 26010867 DOI: 10.1371/journal.pone.0128399]
- 45 Lavorgna A, Harhaj EW. An RNA interference screen identifies the Deubiquitinase STAMBP1 as a critical regulator of human T-cell leukemia virus type 1 tax nuclear export and NF- κ B activation. *J Virol* 2012; 86: 3357-3369 [PMID: 22258247 DOI: 10.1128/JVI.01833-11]

- 10.1128/JVI.06456-11]
- 46 Luo G, Hu N, Xia X, Zhou J, Ye C. RPN11 deubiquitinase promotes proliferation and migration of breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2017; 16: 331-338 [PMID: 28535005 DOI: 10.3892/mmr.2017.6587]
- 47 Buckley SM, Aranda-Orgilles B, Strikoudis A, Apostolou E, Loizou E, Moran-Crusio K, Farnsworth CL, Koller AA, Dasgupta R, Silva JC, Stadtfeld M, Hochedlinger K, Chen EI, Aifantis I. Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin-proteasome system. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 783-798 [PMID: 23103054 DOI: 10.1016/j.stem.2012.09.011]
- 48 王晓林, 金玲玲, 张瑶, 曹仕琼. 结直肠癌组织RPN11与Ki67的表达及其临床病理学意义. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2019; 28: 248-251 [DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2019.03.009]
- 49 Chow MK, Mackay JP, Whisstock JC, Scanlon MJ, Bottomley SP. Structural and functional analysis of the Josephin domain of the polyglutamine protein ataxin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 387-394 [PMID: 15325242 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.131]
- 50 Seki T, Gong L, Williams AJ, Sakai N, Todi SV, Paulson HL. JosD1, a membrane-targeted deubiquitinating enzyme, is activated by ubiquitination and regulates membrane dynamics, cell motility, and endocytosis. *J Biol Chem* 2013; 288: 17145-17155 [PMID: 23625928 DOI: 10.1074/jbc.M113.463406]
- 51 Sacco JJ, Yau TY, Darling S, Patel V, Liu H, Urbé S, Clague MJ, Coulson JM. The deubiquitylase Ataxin-3 restricts PTEN transcription in lung cancer cells. *Oncogene* 2014; 33: 4265-4272 [PMID: 24292675 DOI: 10.1038/onc.2013.512]
- 52 Liu H, Li X, Ning G, Zhu S, Ma X, Liu X, Liu C, Huang M, Schmitt I, Wüllner U, Niu Y, Guo C, Wang Q, Tang TS. The Machado-Joseph Disease Deubiquitinase Ataxin-3 Regulates the Stability and Apoptotic Function of p53. *PLoS Biol* 2016; 14: e2000733 [PMID: 27851749 DOI: 10.1371/journal.pbio.2000733]
- 53 Reyes-Turcu FE, Ventii KH, Wilkinson KD. Regulation and cellular roles of ubiquitin-specific deubiquitinating enzymes. *Annu Rev Biochem* 2009; 78: 363-397 [PMID: 19489724 DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.082307.091526]
- 54 Liang J, Saad Y, Lei T, Wang J, Qi D, Yang Q, Kolattukudy PE, Fu M. MCP-induced protein 1 deubiquitinates TRAF proteins and negatively regulates JNK and NF-kappaB signaling. *J Exp Med* 2010; 207: 2959-2973 [PMID: 21115689 DOI: 10.1084/jem.20092641]
- 55 Miekus K, Kotlinowski J, Lichawska-Cieslar A, Rys J, Jura J. Activity of MCPIP1 RNase in tumor associated processes. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 421 [PMID: 31639017 DOI: 10.1186/s13046-019-1430-6]
- 56 申香玉, 史磊, 申远. 泛素特异性蛋白酶在肿瘤发生发展中的作用. *生命的化学* 2021; 3: 1-14 [DOI: 10.13488/j.smhx.20200545]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

