

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.023

结直肠癌组织 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 的表达及其与肝转移的关系研究 *

武涛 李强 张旋 丁荣 李国钰 夏翠峰 李云峰[△]

(云南省肿瘤医院结直肠外科 云南 昆明 650118)

摘要 目的:探讨结直肠癌组织中酸性核磷蛋白 32A(ANP32A)、Ataxin-3 及 4 个半 LIM 结构域蛋白 1(FHL1)的表达及其与肝转移的关系。**方法:**对 120 例结直肠癌患者癌组织和癌旁组织中 ANP32A、Ataxin-3 及 FHL1 蛋白水平进行检测,分析其阳性表达率。其中 44 例发生肝转移作为肝转移组,76 例无肝转移作为无肝转移组,比较两组癌组织中 ANP32A、Ataxin-3 及 FHL1 蛋白阳性表达率,分析结直肠癌肝转移的影响因素,分析 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 蛋白之间的相关性。**结果:**结直肠癌患者癌组织中 ANP32A 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$)。经单因素分析显示肝转移组患者癌组织中 ANP32A 蛋白阳性表达率显著高于无肝转移组,Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达率显著低于无肝转移组($P<0.05$),肝转移组患者原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移者构成比显著高于无肝转移组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,ANP32A 蛋白阳性表达、原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移是结直肠癌肝转移的危险因素($P<0.05$),Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达是结直肠癌肝转移的保护因素($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,结直肠癌患者癌组织中 ANP32A 阳性表达率与 Ataxin-3、FHL1 阳性表达率呈负相关($P<0.05$),Ataxin-3 蛋白阳性表达率与 FHL1 蛋白阳性表达率呈正相关($P<0.05$)。**结论:**ANP32A 蛋白高表达,Ataxin-3、FHL1 蛋白低表达与结直肠癌发生及肝转移有密切关系,且以上指标间具有一定相关性。结直肠癌肝转移受多种因素影响,临床诊治中可根据相关因素为患者制定针对性治疗方案。

关键词:结直肠癌;肝转移;ANP32A;Ataxin-3;FHL1

中图分类号:R735.3;R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)21-4108-05

Expression of ANP32A, Ataxin-3 and FHL1 in Colorectal Cancer and Their Relationship with Liver Metastasis*

WU Tao, LI Qiang, ZHANG Xuan, DING Rong, LI Guo-yu, XIA Cui-feng, LI Yun-feng[△]

(Department of Colorectal Surgery, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan, 650118, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of acidic nuclear phosphoprotein 32A (ANP32A), Ataxin-3 and four half LIM domain proteins 1 (FHL1) in colorectal cancer and their relationship with liver metastasis. **Methods:** The protein levels of ANP32A, Ataxin-3 and FHL1 protein in 120 cases of colorectal cancer were detected by immunohistochemistry, the positive expression rate was analyzed. Among them, 44 cases with liver metastasis were regarded as liver metastasis group, 76 cases without liver metastasis were regarded as non liver metastasis group, the positive expression rates of ANP32A, Ataxin-3 and FHL1 were compared between the two groups, the influencing factors of colorectal cancer liver metastasis were analyzed, and the correlation between ANP32A, Ataxin-3 and FHL1 protein were analyzed. **Results:** The positive expression rate of ANP32A protein in colorectal cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the positive expression rates of Ataxin-3 and FHL1 protein in colorectal cancer tissues were lower than those in adjacent tissues ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the positive expression rate of ANP32A protein in liver metastasis group was significantly higher than that in non liver metastasis group, and the positive expression rates of Ataxin-3 and FHL1 protein in liver metastasis group were significantly lower than those in non liver metastasis group ($P<0.05$). The proportion of patients with low differentiation, T3-T4 invasion depth and lymph node metastasis in liver metastasis group was significantly higher than that in non liver metastasis group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that positive expression of ANP32A protein, low differentiation of primary cancer, depth of invasion T3-T4 and lymph node metastasis were risk factors for liver metastasis of colorectal cancer ($P<0.05$). Positive expression of Ataxin-3 and FHL1 protein were protective factors for liver metastasis of colorectal cancer ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the positive expression rate of ANP32A was negatively correlated with the positive expression rate of Ataxin-3 and FHL1($P<0.05$), and the positive expression rate of Ataxin-3 was positively correlated with the positive expression rate of FHL1 ($P<0.05$). **Conclusion:** The high expression of ANP32A and the low expression of Ataxin-3 and FHL1 are closely related to the occurrence and liver metastasis of colorectal cancer. Positive expression of ANP32A, low differentiation of primary cancer, depth of invasion T3-T4 and

* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(81560472)

作者简介:武涛(1993-),男,硕士,住院医师,研究方向:结直肠癌,E-mail: wt18208806737@163.com

[△] 通讯作者:李云峰(1967-),男,硕士,主任医师,研究方向:结直肠癌,E-mail: liyunfeng@medmail.com.cn

(收稿日期:2021-03-15 接受日期:2021-04-11)

lymph node metastasis were risk factors for liver metastasis of colorectal cancer. Positive expression of Ataxin-3 and FHL1 protein were protective factors for liver metastasis of colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Liver metastasis; ANP32A; Ataxin-3; FHL1

Chinese Library Classification(CLC): R735.3; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4108-05

前言

结直肠癌作为我国仅次于肺癌、胃癌的第三大高发癌症,近年来,我国结直肠癌发病率呈上升趋势。有报道显示,近十年来结直肠癌发病率上升了一倍以上,给人们的健康带来严重威胁^[1]。大多数结直肠癌患者早期临床症状隐匿,不易发现,确诊时已处于晚期,不仅增加了治疗难度,也降低了患者的生活质量。肿瘤转移是导致结直肠癌患者预后差的重要原因,肝脏是结直肠癌最常见的转移器官之一,一旦发生肝脏转移,临床治疗较为困难,患者预后较差^[2]。目前,对于结直肠癌发生肝转移的机制仍未完全明确^[3]。酸性核磷蛋白 32A(Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32A,ANP32A)是酸性核蛋白家族重要成员之一,具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、调节细胞内信号转导及物质转运等功能^[4]。Ataxin-3 是泛素-蛋白酶系统的重要组成部分,参与去泛素化的过程,在肿瘤的浸润和转移过程中发挥重要作用^[5]。4 个半 LIM 结构域蛋白 1(four and a half LIM domains protein 1, FHL1)是一种肿瘤抑制因子,能够抑制肿瘤细胞的生长、浸润和转移^[6]。有关以上蛋白在结直肠癌中作用的报道尚不多见。鉴于此,本研究通过分析结直肠癌组织中 ANP32A、Ataxin-3 及 FHL1 的表达及其与肝转移的关系,以期对结直肠癌肝转移机制研究和临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月~2020 年 6 月云南省肿瘤医院收治的结直肠癌患者 120 例,其中 44 例发生肝转移作为肝转移组,76 例无肝转移作为无肝转移组。纳入标准:(1)所有患者均经两位高年资病理医师联合诊断确诊为结直肠癌;(2)所有患者均为初次就诊,病历资料完整,就诊前未进行放、化疗及免疫治疗;(3)肝转移组经影像学诊断发现肝脏转移灶;(4)所有患者均具有癌组织和匹配的癌旁组织标本;(5)患者及家属签署研究知情同意书。排除标准:(1)除肝脏外,合并其他器官转移者;(2)合并其他脏器的原发性肿瘤者;(3)患者身体状况较差,预计生存时间少于 3 个月者。肝转移组男性 26 例、女性 18 例,年龄 38~78 岁,平均(58.36±7.89)岁。无肝转移组男性 47 例、女性 29 例,年龄 39~79 岁,平均(57.88±8.11)岁。两组患者性别、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经云南省肿瘤医院医学伦理委员会同意并批准开展。

1.2 主要试剂

兔抗人 ANP32A 单克隆抗体、兔抗人 Ataxin-3 单克隆抗体及兔抗人 FHL1 单克隆抗体(购自大连宝生物有限公司);生物学二抗、免疫组织化学染色试剂盒、DAB 显色剂、3%过氧化氢(购自北京中杉金桥生物有限公司)。

1.3 方法

取结直肠癌组织及其匹配的癌旁组织标本,福尔马林固

定,石蜡包埋,切成 4 μm 厚的连续切片,常规脱蜡,依次置入 100%~70%由高到低浓度的乙醇中水化,每个浓度乙醇溶液 5 min。应用枸橼酸盐缓冲液冲洗切片 3 次,高温、高压抗原修复 10 min,滴加 3%过氧化氢孵育 30 min。加入山羊血清封闭 10 min,向切片分别加入兔抗人 ANP32A、Ataxin-3 及 FHL1 单克隆抗体,4℃下湿盒孵育过夜,取出切片加入生物学二抗,湿盒孵育 2 h,滴加 DAB 显色液显色,苏木素复染、返蓝,将切片依次置入 70%~100%由低到高梯度乙醇脱水透明,并应用中性树胶封片。

1.4 结果判定

在显微镜下观察免疫组化染色结果,使用枸橼酸盐缓冲液代替生物学一抗作为阴性对照,使用说明阳性样品作为阳性对照,每张切片在 400 倍高倍镜下随机观察 10 个视野^[7]:(1)染色程度计分:无着色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,黄褐色 3 分。(2)细胞所占百分比计分: $\leq 5\%$ 0 分,6~25% 1 分,26~50% 2 分,51~75% 3 分,>75% 4 分。将两项结果乘积作为总分, ≥ 4 分为阳性,<4 分为阴性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件统计学分析。计数资料以阳性率表示,实施 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验。应用单因素和多因素 Logistic 回归分析结直肠癌肝转移的影响因素,应用 Spearman 相关分析癌组织中 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 表达的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织及其癌旁组织中 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 蛋白的表达情况

结直肠癌患者癌组织中 ANP32A 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

2.2 结直肠癌肝转移影响因素的单因素分析

经单因素分析显示,肝转移组患者癌组织中 ANP32A 蛋白阳性表达率显著高于无肝转移组,Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达率显著低于无肝转移组($P<0.05$),肝转移组患者原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移者构成比显著高于无肝转移组($P<0.05$),两组性别、年龄、原发癌部位、原发癌直径构成比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 结直肠癌肝转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以结直肠癌患者为样本,以患者发生肝转移为因变量,以单因素分析中有统计学意义的因素为自变量(均进行相应赋值),纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示 ANP32A 蛋白阳性表达、原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移是结直肠癌肝转移的危险因素($P<0.05$),Ataxin-3、FHL1 蛋白阳性表达是结直肠癌肝转移的保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 结直肠癌组织及其癌旁组织中 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 蛋白表达情况比较

Table 1 Comparison of ANP32A, Ataxin-3 and FHL1 protein expression in colorectal cancer tissues and adjacent tissues

Groups	n	ANP32A		Ataxin-3		FHL1	
		Number of positive cases	Positive rate(%)	Number of positive cases	Positive rate(%)	Number of positive cases	Positive rate(%)
Cancer tissue	120	70	58.33	48	40.00	39	32.50
Paracancerous tissue	120	23	19.17	112	93.33	108	90.00
χ^2		38.780		76.800		85.581	
<i>P</i>		0.000		0.000		0.000	

表 2 结直肠癌肝转移影响因素的单因素分析 [n(%)]

Table 2 Single factor analysis of influencing factors of colorectal cancer liver metastasis [n(%)]

Factors	Liver metastasis group (n=44)	No liver metastasis group(n=76)	χ^2	<i>P</i>
Gender			0.089	0.766
Male	26(59.09)	47(61.84)		
Female	18(40.91)	29(38.16)		
Age(year)			0.001	0.980
<60	25(56.82)	43(56.58)		
≥ 60	19(43.18)	33(43.42)		
Location of primary cancer			0.008	0.928
Colon	27(61.36)	46(60.53)		
Rectum	17(38.64)	30(39.47)		
Diameter of primary carcinoma(cm)			0.080	0.777
<5	29(65.91)	52(68.42)		
≥ 5	15(34.09)	24(31.58)		
Differentiation of primary carcinoma			4.111	0.043
Medium low differentiation	37(84.09)	51(67.10)		
High differentiation	7(15.91)	25(32.89)		
Invasion depth of primary carcinoma			12.950	0.000
T1~T2	10(22.73)	33(43.42)		
T3~T4	34(77.27)	43(56.58)		
Lymph node metastasis			27.612	0.000
Yes	38(86.36)	28(36.84)		
No	6(13.64)	48(63.16)		
ANP32A			4.200	0.040
Positive	31(70.45)	39(51.32)		
Negative	13(29.55)	37(48.68)		
Ataxin-3			4.689	0.030
Positive	12(27.27)	36(47.37)		
Negative	32(72.23)	40(52.63)		
FHL1			6.492	0.011
Positive	8(18.18)	31(40.79)		
Negative	36(81.82)	45(59.21)		

表 3 结直肠癌肝转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors of colorectal cancer liver metastasis

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
ANP32A positive	0.254	0.132	4.042	0.042	1.403(1.226~1.667)
Ataxin-3 positive	-0.242	0.105	4.652	0.035	0.472(0.235~1.727)
FHL1 positive	-0.178	0.116	5.092	0.018	0.607(0.404~1.993)
Poorly differentiated primary carcinoma	0.223	0.148	4.116	0.040	1.472(1.153~1.708)
Invasion depth of primary carcinoma T3~T4	0.344	0.209	10.192	0.000	1.767(1.442~2.056)
The primary cancer had lymph node metastasis	0.312	0.216	25.021	0.000	1.942(1.708~2.208)

2.4 结直肠癌患者癌组织中 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 表达的相关性

Spearman 相关分析显示,结直肠癌患者癌组织中 ANP32A 阳性表达率与 Ataxin-3、FHL1 阳性表达率呈负相关($r_s=-0.583, -0.512, P=0.000, 0.000$), Ataxin-3 阳性表达率与 FHL1 阳性表达率呈正相关($r_s=0.622, P=0.000$)。

3 讨论

结直肠癌的病因和发病机制复杂,目前仍未完全明确,流行病学调查显示,遗传因素、环境因素、饮食习惯、维生素缺乏等均是影响结直肠癌发生的重要因素^[89]。近年来我国结直肠癌显著升高,主要与人们生活习惯和饮食习惯的改变有关^[90]。有报道显示,我国男性、女性结肠癌发病率分别为 9.74~16.71/10 万和 8.49~13.99/10 万,直肠癌发病率分别为 9.54~12.51/10 万和 5.82~8.62/10 万,且呈逐年增长趋势^[91]。目前临床上对结直肠癌仍主张早期手术根治,但相较于其他肿瘤,结直肠癌的转移率更高^[92]。肝脏是结直肠癌转移的最主要靶器官,大约有 34.65% 的结直肠癌患者确诊时已发生肝转移,增加治疗难度^[93]。

ANP32A 是一种酸性核蛋白,也是 ANP32 家族最早发现的蛋白之一具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、调节细胞黏附及细胞内物质转运等功能^[94]。有研究报道,ANP32A 可以在细胞之内结合多种蛋白,发挥转录因子的作用,调节细胞内物质运输^[95]。近年来有研究发现,ANP32A 在口腔鳞癌、胰腺癌等肿瘤组织中呈高表达,其水平与肿瘤分化程度呈负相关^[96,97]。Yan W 等报道,ANP32A 可以通过调控 p38 和 Akt 水平参与肿瘤的发生、发展和转移^[98]。肿瘤的生长和转移需要适宜的微环境。其中,泛素-蛋白酶系统是决定肿瘤微环境的重要酶系统,泛素-蛋白酶系统可以通过降解、变性、错误折叠、翻译后调控、异常聚集等机制起到调控蛋白,调控肿瘤微环境的作用^[99]。Ataxin-3 是一种重要的去泛素化酶^[100]。研究表明,Ataxin-3 可以识别泛素、蛋白酶体或底物蛋白的特异性序列,起到去泛素化,抑制蛋白降解的作用^[21]。Liu H^[22]等研究发现,Ataxin-3 可以通过抑制 p53 蛋白降解,提升 p53 蛋白活性,抑制肿瘤的增殖和转移。Zeng LX^[23]等报道,在胃癌组织中存在 Ataxin-3 的低表达,并认为 Ataxin-3 可以促进胃黏膜细胞分化,抑制肿瘤增殖和转移。FHL1 是一种肿瘤抑制因子,它由 4 个半 LIM 结构域构成,能够与多种蛋白质交互作用,起到调控细胞增殖、凋亡、分化的作用^[24]。研究发现,FHL1 可以通过调控 PI3K/AKT 信号通路,起到抑制肿瘤细胞生长、浸润和转移的作用^[25]。本研究发现结直

肠癌患者癌组织中 ANP32A 阳性表达率显著高于癌旁组织, Ataxin-3、FHL1 阳性表达率显著低于癌旁组织,提示在结直肠癌组织中存在 ANP32A 高表达, Ataxin-3、FHL1 的低表达,甚至表达缺失,从而导致结直肠癌的发生。除此之外,ANP32A、Ataxin-3、FHL1 在结直肠癌肝转移中也发挥了重要作用。在肝转移组存在 ANP32A 高表达和 Ataxin-3、FHL1 低表达。分析其原因可能是 ANP32A 通过调控 p38 和 Akt,促进了结直肠癌的肝转移;Ataxin-3 通过抑制 p53 蛋白降解,提升 p53 蛋白活性,抑制结直肠癌的肝转移;FHL1 通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制结直肠癌的肝转移。

本研究还应用了单因素和多因素 Logistic 回归分析结直肠癌肝转移的影响因素,消除了混杂因素后结果显示原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移均是结直肠癌肝转移的危险因素,梁立等人的研究佐证了以上结论^[26]。结直肠癌肿瘤分化程度越低表明其恶性程度越高,侵袭能力越强。而原发癌浸润深度 T3~T4 表明肿瘤浸润程度越高,发生肝脏转移的风险越高。淋巴结转移是肿瘤转移的重要途径之一,原发癌有淋巴结转移者的肿瘤细胞可以通过淋巴道转移至肝脏引发肝脏转移病灶^[27]。本研究结果还发现,ANP32A 阳性表达是结直肠癌肝转移的危险因素,Ataxin-3、FHL1 阳性表达是结直肠癌肝转移的保护因素。提示 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 可作为结直肠癌肝转移评估的分子标志物。此外,本研究还发现,在结直肠癌患者癌组织中 ANP32A 阳性表达率与 Ataxin-3、FHL1 阳性表达率呈负相关,Ataxin-3 阳性表达率与 FHL1 阳性表达率呈正相关,提示 Ataxin-3、FHL1 可能通过抑制 ANP32A 起到抑制结直肠癌肝脏转移的作用,但此推论尚需要基础研究加以证实。

综上所述,结直肠癌组织中存在 ANP32A 异常高表达, Ataxin-3、FHL1 异常低表达,其表达与结直肠癌肝转移有密切关系。ANP32A 阳性表达、原发癌中低分化、原发癌浸润深度 T3~T4、原发癌有淋巴结转移均是结直肠癌肝转移的危险因素,Ataxin-3、FHL1 阳性表达则是其保护因素,提示 ANP32A、Ataxin-3、FHL1 可能在结直肠癌肝转移的诊断和治疗中具有一定指导价值。

参考文献(References)

- [1] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等. 结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 60-63, 75
- [2] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and

- survival[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 78
- [3] 陈云凤, 胡道军, 张旭, 等. 结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 水平及其危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 2891-2895
- [4] Yang X, Lu B, Sun X, et al. ANP32A regulates histone H3 acetylation and promotes leukemogenesis[J]. Leukemia, 2018, 32(7): 1587-1597
- [5] Shi Z, Chen J, Zhang X, et al. Ataxin-3 promotes testicular cancer cell proliferation by inhibiting anti-oncogene PTEN[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(1): 391-396
- [6] Wang J, Huang F, Huang J, et al. Epigenetic analysis of FHL1 tumor suppressor gene in human liver cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 6109-6116
- [7] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准 [J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231
- [8] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(1): 1-5
- [9] 厚磊, 廖苏芬, 姜晶梅, 等. 筛查与结直肠癌发病率关系的系统综述和荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(44): 3492-3497
- [10] 霍永丰. 中国成人糖尿病、血糖与结直肠癌发病率: 针对 50 万人的前瞻性研究[J]. 英国医学杂志中文版, 2019, 22(1): 66
- [11] 郭天安, 谢丽, 赵江, 等. 中国结直肠癌 1988-2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 33-40
- [12] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (2018 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(7): 707-718
- [13] 张钰洋, 陈善稳, 王鹏远, 等. 结直肠癌肝转移转化治疗的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 85-93
- [14] Cornelis FMF, Monteagudo S, Guns LKA, et al ANP32A regulates ATM expression and prevents oxidative stress in cartilage, brain, and bone[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(458): eaar8426
- [15] Domingues P, Hale BG. Functional Insights into ANP32A-Dependent Influenza A Virus Polymerase Host Restriction[J]. Cell Rep, 2017, 20(11): 2538-2546
- [16] Velmurugan BK, Yeh KT, Lee CH, et al. Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein-32A (ANP32A) association with lymph node metastasis predicts poor survival in oral squamous cell carcinoma patients [J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 10879-10890
- [17] Williams TK, Costantino CL, Bildzukevicz NA, et al. pp32 (ANP32A) expression inhibits pancreatic cancer cell growth and induces gemcitabine resistance by disrupting HuR binding to mRNAs [J]. PLoS One, 2010, 5(11): e15455
- [18] Yan W, Bai Z, Wang J, et al. ANP32A modulates cell growth by regulating p38 and Akt activity in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2017, 38(3): 1605-1612
- [19] Park J, Cho J, Song EJ. Ubiquitin-proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(11): 1144-1161
- [20] Toulis V, García-Monclús S, de la Peña-Ramírez C, et al. The Deubiquitinating Enzyme Ataxin-3 Regulates Ciliogenesis and Phagocytosis in the Retina[J]. Cell Rep, 2020, 33(6): 108360
- [21] Pfeiffer A, Luijsterburg MS, Acs K, et al. Ataxin-3 consolidates the MDC1-dependent DNA double-strand break response by counteracting the SUMO-targeted ubiquitin ligase RNF4 [J]. EMBO J, 2017, 36(8): 1066-1083
- [22] Liu H, Li X, Ning G, et al. The Machado-Joseph Disease Deubiquitinase Ataxin-3 Regulates the Stability and Apoptotic Function of p53 [J]. PLoS Biol, 2016, 14(11): e2000733
- [23] Zeng LX, Tang Y, Ma Y. Ataxin-3 expression correlates with the clinicopathologic features of gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4): 973-981
- [24] Han S, Cui C, He H, et al. FHL1 regulates myoblast differentiation and autophagy through its interaction with LC3 [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4667-4678
- [25] Li SZ, Hu YY, Zhao JL, et al. Downregulation of FHL1 protein in glioma inhibits tumor growth through PI3K/AKT signaling[J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 3781-3788
- [26] 梁立, 刘天舒. 结直肠癌肝转移危险及预后因素分析[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(4): 383-386
- [27] 汪会, 徐慧琴, 赵学峰, 等. 结直肠癌肿瘤代谢体积与肝转移及淋巴结转移的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(8): 1287-1290

(上接第 4082 页)

- [32] Young EH, Egan ED, Johnson KB. The Influence of Hemorrhagic Shock on the Disposition and Effects of Intravenous Anesthetics: A Narrative Review [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 130(5): 1320-1330
- [33] Hutson JR, Lurie A, Eastabrook G, et al. Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus-a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2021, 3(1): 100288-100234
- [34] Dieu A, Huynen P, Lavand'homme P, et al. PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations[J]. Reg Anesth Pain Med, 2021, 46(5): 433-445