

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.015

论著 · 临床

老年乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 表达与术后复发转移的关系

张小雪, 刘晓婷, 李阳, 于韬, 郭晓明, 高焱然



基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2021-MS-070)

作者单位: 110042 沈阳, 中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院超声科(张小雪、刘晓婷、于韬、郭晓明、高焱然), 乳腺外科(李阳)

通信作者: 高焱然, E-mail: kuiran0304@hotmail.com

【摘要】目的 分析老年乳腺癌组织中多聚嘧啶结合蛋白 3 (PTBP3)、泛素特异性蛋白酶 28 (USP28) 表达与术后复发转移的关系。**方法** 选择 2017 年 2 月—2020 年 2 月辽宁省肿瘤医院乳腺外科诊治老年乳腺癌患者 178 例。以免疫组化法检测组织中 PTBP3、USP28 表达。随访 3 年, Kaplan-Meier 生存分析不同 PTBP3、USP28 表达对老年乳腺癌术后复发转移的影响。Cox 回归分析影响老年乳腺癌术后复发转移的因素。**结果** 乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 阳性率为 65.17% (116/178)、67.42% (120/178), 高于癌旁组织 12.92% (23/178)、11.24% (20/178), 差异有统计学意义 ($\chi^2=102.080, 117.725, P$ 均 <0.001)。TNM 分期 III 期、中低分化程度乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 阳性率高于 TNM 分期 II 期、高分化程度癌组织, 差异均有统计学意义 ($\chi^2/P=9.822/0.002, 14.606/0.001, 8.337/0.004, 28.925/<0.001$)。3 年无复发转移率 PTBP3 阳性组为 70.43% (81/115), 低于阴性组的 93.55% (58/62) (Log Rank $\chi^2=12.521, P<0.001$); 3 年无复发转移率 USP28 阳性组为 72.27% (86/119), 低于阴性组的 91.38% (53/58) (Log Rank $\chi^2=8.511, P=0.003$)。Cox 回归分析结果表明, PTBP3 阳性、USP28 阳性、肿瘤分期 III 期、中低分化程度是影响乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素 [OR (95% CI) = 1.502 (1.054 ~ 2.142), 1.642 (1.107 ~ 2.435), 1.523 (1.147 ~ 2.024), 1.513 (1.159 ~ 1.975), P 均 <0.05]。**结论** 老年乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 表达升高, PTBP3 阳性、USP28 阳性是影响老年乳腺癌患者术后复发转移的危险因素。

【关键词】 乳腺癌; 多聚嘧啶结合蛋白 3; 泛素特异性蛋白酶 28; 术后复发转移**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

The relationship between the expression of PTBP3, USP28 and postoperative recurrence and metastasis in elderly breast cancer Zhang Xiaoxue*, Liu Xiaoting, Li Yang, Yu Tao, Wu Xiaoming, Gao Kuiran.* Department of Ultrasound, Cancer Hospital of China Medical University/Liaoning Cancer Hospital, Liaoning Province, Shenyang 110042, China

Corresponding author: Gao Kuiran, E-mail: kuiran0304@hotmail.com

Funding program: Liaoning Provincial Science and Technology Plan Project (2021-MS-070)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of polypyrimidine binding protein 3 (PTBP3), ubiquitin specific protease 28 (USP28) and postoperative recurrence and metastasis in elderly breast cancer. **Methods**

From February 2017 to February 2020, 178 elderly breast cancer patients were diagnosed and treated in the Breast Surgery Department of Liaoning Cancer Hospital. Detect the expression of PTBP3 and USP28 in tissues using immunohistochemistry. Follow up for 3 years, Kaplan Meier survival analysis showed that different expressions of PTBP3 and USP28 had an impact on the recurrence and metastasis of elderly breast cancer after surgery. Cox regression analysis of factors influencing postoperative recurrence and metastasis of elderly breast cancer. **Results** The positive rates of PTBP3 and USP28 in breast cancer tissues were 65.17% (116/178) and 67.42% (120/178), higher than those in adjacent tissues 12.92% (23/178) and 11.24% (20/178), with a statistically significant difference ($\chi^2=102.080, 117.725, P<0.001$). The positive rates of PTBP3 and USP28 in TNM stage III and moderately and poorly differentiated breast cancer tissues were higher than those in TNM stage II and highly differentiated breast cancer tissues, and the differences were statistically significant ($\chi^2/P=9.822/0.002, 14.606/0.001, 8.337/0.004, 28.925/<0.001$). The 3-year no recurrence and metastasis rate in the PTBP3 positive group was 70.43% (81/115), lower than the 93.55% (58/62) in the negative group (Log Rank $\chi^2=12.521, P<0.001$). The 3-year recurrence and metastasis free rate in the USP28 positive group was 72.27% (86/119), lower than the 91.38% (53/58) in the negative group (Log Rank

$\chi^2=8.511, P=0.003$). Cox regression analysis showed that PTBP3 positive, USP28 positive, tumor stage III, and medium and low differentiation were independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis of breast cancer patients [OR (95% CI)=1.502(1.054–2.142), 1.642 (1.107–2.435), 1.523(1.147–2.024), 1.513(1.159–1.975), all $P<0.05$]. **Conclusion** The increased expression of PTBP3 and USP28 in elderly breast cancer tissues, PTBP3 positive and USP28 positive are risk factors for postoperative recurrence and metastasis of elderly breast cancer patients.

【Key words】 Breast cancer; Polypyrimidine binding protein 3; Ubiquitin specific protease 28; Postoperative recurrence and metastasis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,我国乳腺癌发病率 52.81/10 万,死亡率约 13.40/10 万^[1]。近年来随着人口老龄化,60 岁以上老年乳腺癌患者患病例数逐渐增多^[2]。多聚嘧啶结合蛋白 3 (polypyrimidine tract binding protein 3, PTBP3) 是一种 RNA 结合蛋白,通过 RNA 识别基序与 RNA 相互作用,在 RNA 剪接、成熟、定位和翻译中发挥关键作用^[3]。研究表明,PTBP3 的表达失调与肿瘤发生和进展有关,如乳腺癌中 PTBP3 的高表达能阻止 ZEB1 mRNA 降解来促进上皮间质转化和肿瘤进展^[4]。泛素特异性蛋白酶 28 (ubiquitin specific peptidase 28, USP28) 是去泛素化蛋白水解酶家族成员,主要表达于心脏和肌肉中,参与 DNA 损伤、细胞凋亡等过程的调控^[5]。研究表明,USP28 能够稳定促癌蛋白赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1,促进乳腺癌细胞的肝细胞样特征和肿瘤恶性进展^[6]。目前 PTBP3、USP28 在老年乳腺癌患者中的表达及临床意义尚不明确。本研究利用免疫组织化学法检测乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 表达,分析两者与临床病理特征的关系及在术后复发转移中的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2017 年 2 月—2020 年 2 月辽宁省肿瘤医院乳腺外科诊治老年乳腺癌患者 178 例,均为女性,年龄 60~81 (68.41±7.63) 岁;病程 6~58 (12.14±6.89) d;合并高血压 42 例、糖尿病 21 例;有乳腺癌家族史 4 例;病理类型:浸润性癌 88 例,非浸润性癌 90 例;肿瘤分化程度:高分化 40 例,中分化 68 例,低分化 70 例;肿瘤 TNM 分期:Ⅱ期 92 例,Ⅲ期 86 例;根据病理检查中雌激素受体、孕激素受体及表皮生长因子受体 2 的表达情况,分为 Luminal A 型 53 例, Luminal B 型 50 例, HER2 型 36 例,三阴性型 39 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (201705K1),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①均接受乳腺癌改良根治术治疗,经术后病理组织检查明确诊断为乳腺癌;②首次诊治,术后结合放疗及化疗;③临床和病

理资料完整;④年龄≥60 岁。(2) 排除标准:①男性患者;②合并急慢性炎症性疾病或自身免疫性疾病;③合并其他恶性肿瘤;④双侧乳腺癌或肿瘤已出现远处转移。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织中 PTBP3、USP28 表达检测:采用免疫组织化学法,试剂盒购自北京中杉金桥公司,货号 PV-9004。留取术中获取的癌和癌旁组织,分别约 100 mg,以 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋切片,65℃ 烤片 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,柠檬酸盐溶液中微波炉中抗原热修复 10 min,3% 双氧水消除内源性过氧化物酶,3% 羊血清封闭 2 h,加入兔抗人 PTBP3 单克隆抗体 (稀释比为 1:200,购自赛默飞公司,货号 PA5-30344), USP28 单克隆抗体 (稀释比为 1:100,购自 Abcam 公司,货号 ab70893),4℃ 孵育 16 h,二抗室温孵育 2 h, DAB 显色 10 min,苏木素复染,盐酸酒精分化,自来水中返蓝。在光学显微镜 (日本奥林巴斯公司,型号 BX43) 下观察进行半定量染色评分,染色强度 (0 分:无染色,1 分:浅黄色,2 分:棕褐色),染色面积 (0 分:≤25%,1 分:>25%~50%,2 分:>50%)。两项乘积为最终免疫组化评分,<2 分判定为阴性,≥2 分判定为阳性。

1.3.2 随访:所有患者以门诊复诊及电话回访方式进行随访,随访 3 年,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2~3 年每 6 个月随访 1 次。随访截止至 2023 年 3 月 1 日。记录末次随访时间,患者出现复发、转移或死亡的时间。随访终点为患者出现肿瘤复发转移或随访时间结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数或率 (%) 表示,2 组样本率 (%) 比较采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法分析 PTBP3、USP28 表达对老年乳腺癌患者术后复发转移的影响;单因素及多因素 Cox 回归分析影响老年乳腺癌患者术后复发转移的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 表达 乳腺癌组织

中 PTBP3 棕褐色阳性染色主要位于细胞核;USP28 棕褐色阳性染色主要位于细胞质。乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 阳性率分别为 65.17% (116/178)、67.42% (120/178), 显著高于癌旁组织 12.92% (23/178)、11.24% (20/178), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 102.080/<0.001$ 、 $117.725/<0.001$)。

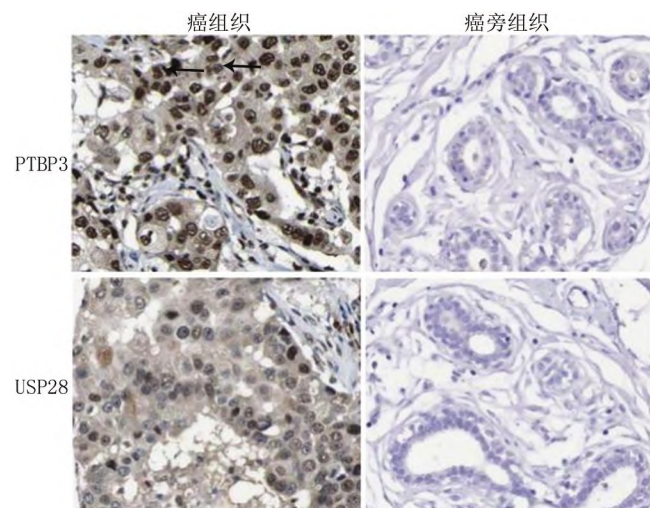


图 1 乳腺癌和癌旁组织中 PTBP3、USP28 表达 (免疫组化染色, ×200)

Fig.1 Expression of PTBP3 and USP28 in breast cancer and adjacent tissues (immunohistochemical staining, × 200)

2.2 乳腺癌中 PTBP3、USP28 表达在不同临床病理参数中的差异 乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 阳性率在 TNM 分期Ⅲ期、中低分化程度高于 TNM 分期Ⅱ期、高分化程度,差异有统计学意义 (P 均 <0.01), 见表 1。

2.3 PTBP3、USP28 表达对老年乳腺癌患者术后复发

转移的影响 178 例患者随访 3 年,失访 1 例,复发转移 38 例。3 年无复发转移率为 78.53% (139/177)。3 年无复发转移率 PTBP3 阳性组为 70.43% (81/115), 低于阴性组的 93.55% (58/62) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 12.521, P < 0.001$); 3 年无复发转移率 USP28 阳性组为 72.27% (86/119), 低于阴性组的 91.38% (53/58) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 8.511, P = 0.003$), 见图 2。

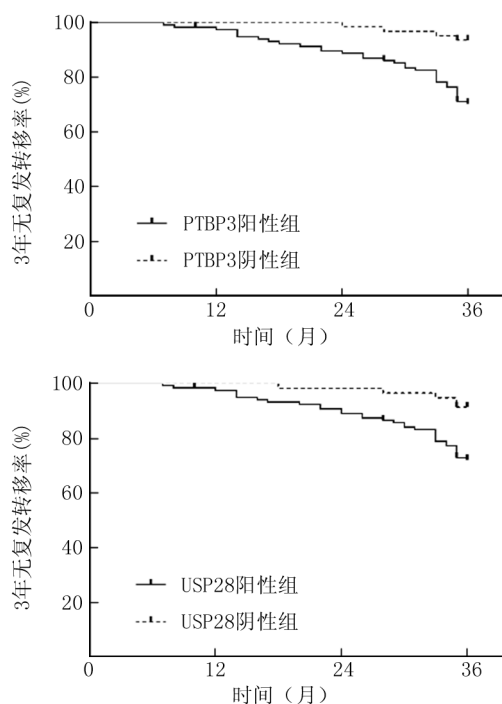


图 2 PTBP3、USP28 表达对老年乳腺癌患者术后复发转移的影响

Fig.2 Effect of PTBP3 and USP28 expression on postoperative recurrence and metastasis of elderly breast cancer patients

表 1 乳腺癌中 PTBP3、USP28 表达在不同临床病理参数中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of PTBP3 and USP28 expressions in different clinicopathological parameters in breast cancer

临床病理参数	例数	PTBP3 阳性 (n=116)	χ^2 值	P 值	USP28 阳性 (n=120)	χ^2 值	P 值
年龄	<70 岁	60 (60.61)	2.046	0.153	62 (62.63)	2.329	0.127
	≥70 岁	56 (70.89)			58 (73.42)		
病理类型	浸润性	56 (63.64)	0.180	0.671	55 (62.50)	1.915	0.166
	非浸润性	60 (66.67)			65 (72.22)		
TNM 分期	Ⅱ期	50 (54.35)	9.822	0.002	53 (57.61)	8.337	0.004
	Ⅲ期	66 (76.74)			67 (77.91)		
肿瘤分化程度	高分化	16 (40.00)	14.606	0.001	15 (37.50)	28.925	<0.001
	中分化	48 (70.59)			44 (64.71)		
	低分化	52 (74.29)			61 (87.14)		
分子分型	Luminal A 型	35 (66.04)	1.415	0.702	37 (69.81)	2.981	0.395
	Luminal B 型	30 (60.00)			36 (72.00)		
	HER2 型	26 (72.22)			20 (55.56)		
	三阴性型	25 (64.10)			27 (69.23)		

2.4 多因素 Cox 回归分析影响老年乳腺癌患者术后复发转移的因素 以老年乳腺癌患者是否发生复发转移为因变量(1=是,0=否),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:PTBP3 阳性、USP28 阳性、肿瘤分期 III 期、中低分化程度是影响老年乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素,见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响老年乳腺癌患者术后复发转移的因素

Tab.2 Multifactor Cox regression analysis of factors affecting post-operative recurrence and metastasis of elderly breast cancer patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM III 期	0.421	0.145	8.430	<0.05	1.523	1.147~2.024
中低分化	0.414	0.136	9.267	<0.05	1.513	1.159~1.975
PTBP3 阳性	0.407	0.281	5.056	<0.05	1.502	1.054~2.142
USP28 阳性	0.496	0.201	6.089	<0.05	1.642	1.107~2.435

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,是全球范围内女性癌症相关死亡的首要原因^[7]。手术联合辅助化疗和放疗能够有效提高乳腺癌患者生存率,但老年乳腺癌患者具有重要器官功能衰退、合并基础疾病增多及手术耐受性变差等特点,容易发生术后肿瘤复发和转移^[8]。因此,寻找能够准确预测老年乳腺癌预后的指标,对于选择个体化的治疗方案,减少术后肿瘤复发转移的发生,具有重要意义。

PTBP3 属于多嘧啶序列结合蛋白家族成员,其作为 RNA 结合蛋白,在转录和转录后调控中发挥重要的调节作用。近年来发现,PTBP3 在胃癌、胶质瘤等多种恶性肿瘤中异常表达升高^[9-10],其能上调 TWIST 等基因的表达,促进肿瘤增殖和转移。本研究中,乳腺癌组织中 PTBP3 阳性表达率更高,提示 PTBP3 参与乳腺癌的肿瘤发生。乳腺癌中 PTBP3 的表达受缺氧微环境的调节。有学者报道,乳腺癌中缺氧微环境能够促进长链非编码 RNA BCRT1 的过度表达,其竞争性结合微小 RNA-1303,阻止 PTBP3 mRNA 的降解,导致乳腺癌中 PTBP3 蛋白表达升高,PTBP3 一方面促进乳腺癌肿瘤细胞的恶性增殖和侵袭,还能够通过外泌体途径,介导巨噬细胞向 M2 型极化,降低机体抗肿瘤的免疫杀伤作用,促进乳腺癌肿瘤细胞的免疫逃逸,导致肿瘤过度增殖^[11]。本研究中,PTBP3 表达与乳腺癌不良临床病理特征有关,提示 PTBP3 的表达参与促进乳腺癌的肿瘤进展。有研究报道,PTBP3 能够通过结合

ZEB1 mRNA 的 3' 非编码区,阻止其降解,ZEB1 作为转录因子,能够上调间质性标志物 N-钙黏素及波形蛋白等的表达,诱导乳腺肿瘤细胞的上皮-间质转化,促进肿瘤细胞迁移、侵袭和干细胞特性形成,增强乳腺癌的增殖和转移能力,导致肿瘤 TNM 分期增高,降低肿瘤细胞的分化程度^[12]。本研究中,PTBP3 阳性老年乳腺癌患者术后复发转移率较高,表明 PTBP3 表达有助于评估老年乳腺癌患者预后。分析其原因,一方面是 PTBP3 阳性表达的肿瘤细胞侵袭和转移能力较强,肉眼难以分辨的微小转移病灶术中难以彻底切除,造成术后肿瘤复发转移,导致患者不良预后^[13]。另一方面可能是 PTBP3 阳性表达的乳腺癌肿瘤细胞呈现干细胞特征,对紫杉醇等化疗药物的耐药性增强,老年乳腺癌患者术后辅助化疗治疗的敏感性降低。研究发现,PTBP3 能够与自噬相关蛋白-12 mRNA 的 3'-非编码区中的多个位点结合,导致自噬相关蛋白-12 的过度表达,促进细胞自噬,增加肿瘤细胞对吉西他滨等化疗药耐药性的形成^[14]。因此,PTBP3 可能是新的评估老年乳腺癌预后的肿瘤标志物。

USP28 基因位于人类 11 号染色体,具有 N 端泛素结合结构域,能够辅助识别和招募泛素链底物,发挥去泛素水解酶的活性。研究表明,USP28 在肺鳞癌、结肠直肠癌等恶性肿瘤中过度表达,其能够增强叉头盒 C1 等癌基因的蛋白稳定性,促进肿瘤有氧糖酵解,促进肿瘤增殖和转移^[15-16]。本研究中,乳腺癌组织中 USP28 阳性表达率较癌旁组织更高,与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度有关,表明 USP28 参与乳腺癌肿瘤发生发展。乳腺癌中 USP28 的表达受缺氧诱导因子 1 α 的调节。研究发现,乳腺癌缺氧环境会上调肿瘤细胞中缺氧诱导因子 1 α 的表达,缺氧诱导因子 1 α 能够通过激活 SUMO 特异性蛋白酶 1,在转录水平上调 USP28 的表达^[17]。另外,USP28 作为具有肿瘤促进作用的去泛素化酶,进一步促进缺氧诱导因子-1 α 的去泛素化修饰,增加缺氧诱导因子-1 α 的稳定性,激活下游血管内皮生长因子等促癌基因表达,导致肿瘤血管新生及肿瘤转移^[17]。Chen 等^[18]发现,肿瘤相关成纤维细胞衍生的外泌体显著促进了乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF7 细胞中 miR-500a-5p 的表达,miR-500a-5p 与 USP28 结合协同促进肿瘤增殖。本研究中,USP28 阳性老年乳腺癌患者术后复发转移风险明显增加,提示 USP28 是新的评估老年乳腺癌术后复发转移预后肿瘤标志物。研究表明,USP28 的表达升高能够募集到 DNA 损伤位点,增强 DNA 重组修复基因 Np63 的表达,降低对顺铂等化疗治疗的敏感性^[19]。尚有研究证实,应用

USP28 特异性抑制剂能够增强 p53 蛋白稳定性,促进 DNA 损伤中 p53 依赖的 G2/M 期阻滞,增加放化疗治疗的敏感性^[20]。因此,乳腺癌中 USP28 的表达促进肿瘤恶性进展,可能是评估老年乳腺癌患者预后的肿瘤标志物。

综上所述,老年乳腺癌组织中 PTBP3、USP28 表达升高,与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度有关,均参与老年乳腺癌的肿瘤进展。PTBP3 阳性、USP28 阳性是影响老年乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素,是新的评估老年乳腺癌患者术后复发转移的肿瘤标志物。本研究也存在局限,样本量有限,未能对不同临床特征的患者进行分层研究,有待今后设计大样本前瞻性多中心临床研究,进一步研究两者的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张小雪:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘晓婷:实施研究过程,数据收集,分析整理;李阳:课题设计,收集病例,资料整理收集,分析试验数据;于翰:论文审核,论文修改;郭晓明:进行统计学分析,资料整理收集;高焱然:提出研究思路,课题设计,论文修改

参考文献

- [1] 刘雪薇,王媛,韦丹梅,等.1990—2019 年中国女性乳腺癌发病及死亡趋势的年龄-时期-队列模型分析[J].中国全科医学,2023,26(1):34-41.DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0619.
- [2] Desai P, Aggarwal A. Breast cancer in women over 65 years- a review of screening and treatment options [J]. Clin Geriatr Med, 2021, 37(4):611-623. DOI: 10.1016/j.cger.2021.05.007.
- [3] Fang Z, Li P, Li H, et al. New insights into PTBP3 in human cancers: Immune cell infiltration, tmb, msi, pdcd1 and m6A Markers [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 811338. DOI: 10.3389/fphar.2022.811338.
- [4] Hou P, Li L, Chen F, et al. PTBP3-mediated regulation of zeb1 mRNA stability promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [J]. Cancer Res, 2018, 78(2):387-398. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0883.
- [5] 荣欣欣,侯令密,刘家有,等.敲减 USP25 对乳腺癌细胞生物学行为的影响[J].川北医学院学报,2020,35(3):374-378. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.05.
- [6] Ren X, Jiang M, Ding P, et al. Ubiquitin-specific protease 28: The decipherment of its dual roles in cancer development [J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1):27-36. DOI: 10.1186/s40164-023-00389-z.
- [7] 汤志英,万芳.乳腺癌发病流行病学影响因素调查及疗效分析[J].中国妇幼保健,2021,36(10):2349-2353. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.10.051.
- [8] 陈馨,张薇,张伟杰,等.肿瘤相关巨噬细胞 CD163 在乳腺癌组织中的表达及对乳腺癌细胞生物学特性的影响[J].疑难病杂志,2020,19(3):292-297. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.016.
- [9] Chen B, Chen W, Mu X, et al. PTBP3 induced inhibition of differentiation of gastric cancer cells through alternative splicing of Id1 [J]. Front Oncol, 2020, 10(5):1477-1487. DOI: 10.3389/fonc.2020.01477.
- [10] Xie P, Zhang Y, Chen R, et al. PTBP3 promotes tumorigenesis of glioblastoma by stabilizing Twist1 [J]. Transl Oncol, 2022, 25(6):1015-1023. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101520.
- [11] Liang Y, Song X, Li Y, et al. LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):85-94. DOI: 10.1186/s12943-020-01206-5.
- [12] Hou P, Li L, Chen F, et al. PTBP3-mediated regulation of ZEB1 mRNA stability promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [J]. Cancer Res, 2018, 78(2):387-398. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0883.
- [13] Liang X, Chen W, Shi H, et al. PTBP3 contributes to the metastasis of gastric cancer by mediating CAV1 alternative splicing [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5):569-576. DOI: 10.1038/s41419-018-0608-8.
- [14] Ma J, Weng L, Jia Y, et al. PTBP3 promotes malignancy and hypoxia-induced chemoresistance in pancreatic cancer cells by ATG12 up-regulation [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5):2917-2930. DOI: 10.1111/jcmm.14896.
- [15] 何赵春,周丽徽,梅子青,等.去泛素化酶 USP28 结构、功能及靶向抑制剂的的研究进展[J].生命科学仪器,2021,19(4):14-22. DOI: 10.11967/2021190802.
- [16] Liu Z, Chen M, Xu X, et al. USP28 promotes aerobic glycolysis of colorectal cancer by increasing stability of FOXO1 [J]. Acta Biochim Pol, 2021, 68(4):633-639. DOI: 10.18388/abp.2020_5504.
- [17] Du SC, Zhu L, Wang YX, et al. SENP1-mediated deSUMOylation of USP28 regulated HIF-1alpha accumulation and activation during hypoxia response [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19(5):4-13. DOI: 10.1186/s12935-018-0722-9.
- [18] Chen B, Sang Y, Song X, et al. Exosomal miR-500a-5p derived from cancer-associated fibroblasts promotes breast cancer cell proliferation and metastasis through targeting USP28 [J]. Theranostics, 2021, 11(8):3932-3947. DOI: 10.7150/thno.53412.
- [19] Prieto-Garcia C, Hartmann O, Reissland M, et al. Inhibition of USP28 overcomes Cisplatin-resistance of squamous tumors by suppression of the Fanconi anemia pathway [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(3):568-584. DOI: 10.1038/s41418-021-00875-z.
- [20] Muller I, Strozky E, Schindler S, et al. Cancer cells employ nuclear caspase-8 to overcome the p53-dependent G2/M checkpoint through cleavage of USP28 [J]. Mol Cell, 2020, 77(5):970-984. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.12.023.

(收稿日期:2023-08-11)