

UCH37 与 PRDX1 相互作用影响肝癌细胞迁移和侵袭的机制研究

刘海宁 张宁萍 王 平 唐文清 刘韬韬 沈锡中 方 颖

【摘要】 目的 探讨泛素羧基末端水解酶 37(UCH37)与过氧化物酶 1(PRDX1)相互作用影响肝癌细胞迁移和侵袭的分子机制。方法 在 293T 细胞内过表达 UCH37 后,采用蛋白质印迹法(Western blotting)检测 PRDX1、c-Myc 蛋白表达水平的变化,以及 PRDX1 蛋白泛素化水平。应用免疫共沉淀技术检测 UCH37 与 c-Myc、PRDX1 与 c-Myc、UCH37 与神经前体细胞表达发育调控蛋白 4(NEDD4)之间的相互结合关系,并采用激光共聚焦技术检测上述 3 组蛋白质在细胞内的共定位关系。结果 前期研究已证实,UCH37 和 PRDX1 分别能促进和抑制肝癌细胞的迁移和侵袭。本研究显示,UCH37 与 NEDD4 之间存在相互作用,并通过 NEDD4 促进 PRDX1 的泛素化降解增加,使其呈低表达。随着 UCH37 转染质粒量的梯度增高,用相同量的 PRDX1 进行免疫共沉淀后,发现与 PRDX1 结合的 c-Myc 蛋白表达量逐渐降低。细胞质和细胞核蛋白的 Western blotting 检测结果显示,随着 UCH37 转染质粒量的梯度增高,细胞核内的 c-Myc 表达量逐渐升高。结论 UCH37 高表达后促进了 PRDX1 的泛素化降解,使其呈低表达,继而可减少 PRDX1 与 c-Myc 的结合,释放的 c-Myc 聚集在细胞核内促进了肝癌的进展。

【关键词】 肝细胞癌;PRDX1;UCH37;c-Myc

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.03.009

Mechanism of interaction between UCH37 and PRDX1 affecting the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells LIU Haining, ZHANG Ningping, TANG Wenqing, LIU Taotao, SHEN Xizhong, FANG Ying. Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; WANG Ping. Department of Rehabilitation, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective This paper intends to explore the molecular mechanism of the interaction between ubiquitin carboxyl terminal hydrolase 37 (UCH37) and peroxidase 1 (PRDX1) affecting the migration and invasion of liver cancer cells. **Methods** After UCH37 was overexpressed in 293T cells, Western blotting was used to detect changes in PRDX1, c-Myc protein expression levels, and PRDX1 protein ubiquitination levels. The interactions between UCH37 and c-Myc, PRDX1 and c-Myc, and UCH37 and NEDD4 were detected by immunoprecipitation. The co-localizations of UCH37 and c-Myc, PRDX1 and c-Myc, and UCH37 and NEDD4 were detected by laser confocal experiments. **Results** Previous studies have confirmed that UCH37 and PRDX1 can promote and inhibit the migration and invasion of liver cancer cells, respectively. This study showed that there was an interaction between

基金项目:国家自然科学基金(81301820)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院消化科(刘海宁、张宁萍、唐文清、刘韬韬、沈锡中、方颖),康复科(王平)

刘海宁、张宁萍对本文有同等贡献,并列第一作者

通信作者:方颖,Email: fang.ying@zs-hospital.sh.cn

UCH37 and NEDD4, and NEDD4 promoted the ubiquitination and degradation of PRDX1 to increase its expression. As the amount of UCH37 transfected plasmid increased, after co-immunoprecipitation with the same amount of PRDX1, it was found that the expression of c-Myc protein bound to PRDX1 gradually decreased. The results of Western blotting detection of cytoplasm and nuclear protein showed that as the gradient of UCH37 transfection plasmid increased, the expression of c-Myc in the nucleus gradually increased, too. **Conclusions** The high expression of UCH37 promotes the ubiquitination and degradation of PRDX1 and makes it low expression, which in turn reduces the combination of PRDX1 and c-Myc. The released c-Myc accumulates in the nucleus and promotes the progression of liver cancer.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; PRDX1; UCH37; c-Myc

原发性肝癌(以下简称为肝癌)是世界范围内的高发肿瘤,其中 70%~90% 为肝细胞癌(HCC)^[1]。肝癌在全球男性恶性肿瘤年发病率中居第 5 位,恶性肿瘤病死率中居第 2 位;肝癌在全球女性恶性肿瘤年发病率中居第 9 位,恶性肿瘤病死率中居第 6 位^[1]。中国肝癌的发病率远高于其他国家,给家庭和社会带来了沉重的负担。肝癌复发是影响肝癌术后生存时间的重要因素,是肝癌切除术后致死的主要原因。对于肝癌术后复发和转移的中晚期患者,目前唯一有效的靶向治疗药物索拉菲尼也只能延长约 3 个月的生存期^[2]。因此,亟需探索肝癌术后复发和转移的分子机制,以期寻找新的可早期诊断肝癌术后复发和转移的生物学标志物。

泛素羧基末端水解酶 37(UCH37)是一种去泛素化酶,通过泛素-蛋白酶体降解途径参与蛋白质的降解。过氧化物酶 1(PRDX1)是 PRDX 家族的一员,可有效消除活性氧,在氧化应激中起着至关重要的作用。本课题组的前期研究发现,UCH37 和 PRDX1 分别在肝癌组织中呈高表达和低表达,与肝癌术后预后不良相关;UCH37 和 PRDX1 分别能促进和抑制肝癌细胞的迁移和侵袭;此外,还发现 PRDX1 与 UCH37 相互作用后可影响由 UCH37 所致的促进肝癌细胞迁移和侵袭的能力^[3-4]。c-Myc 属于 Myc 蛋白家族成员,在多种恶性肿瘤细胞中呈高表达。文献报道,PRDX1 可通过结合 c-Myc 的 Myc 盒 II (MB II)结构域,特异性抑制 c-Myc 的转录活性,从而发挥抑制肿瘤进展的作用^[5-6]。本研究进一步探索 UCH37 与 PRDX1 相互作用后通过 c-Myc 促进肝癌细胞迁移和侵袭的分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂

293T 细胞购自中国科学院上海生命科学研究院。小鼠抗人 UCH37 单克隆抗体、小鼠抗人

PRDX1 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,兔抗人 UCH37 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司,转染试剂 Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司,蛋白酶抑制剂 MG132 购自德国 Merck 公司,BCA 蛋白质定量检测试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,蛋白 A-琼脂糖购自美国 Roche 公司。

1.2 转染

将细胞按 5×10^5 个/孔接种于 6 孔板内,待生长汇合到 75% 密度时,按照 Lipofectamine 2000 试剂盒说明书进行如下转染。将 10 μ L Lipofectamine 2000 滴加至 90 μ L 无血清培养基中,混匀,室温孵育 5 min。将 10 μ L 稀释的质粒滴加至 90 μ L 无血清培养基中,混匀。将含有质粒和 Lipofectamine 2000 的无血清培养基混匀,室温孵育 20 min。换 2 mL 无血清培养基,将 Lipofectamine 2000 和质粒混合物加入 6 孔板培养皿中,混匀。在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 细胞培养箱中培养 5 h,换有血清培养基,并观察荧光以确定转染效率。48 h 后收集细胞,提取蛋白行蛋白质印迹法(Western blotting)检测。

1.3 Western blotting 检测

收集细胞前 12 h,在培养基中加入 10 μ mol MG132 以减少细胞蛋白降解。离心收集细胞,加适量细胞裂解液裂解细胞,收集细胞裂解液,冰上预冷 30 min 后,4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 10 min,收集细胞蛋白。用 BCA 蛋白质定量检测试剂盒对细胞蛋白进行定量分析。取适量蛋白加 5 \times 蛋白上样缓冲液,100 $^{\circ}$ C 水煮 8 min,使之变性。蛋白样品在 12% 的分离胶中电泳数小时后转移到 NC 膜上。将膜置于 5% 牛奶封闭液中,在室温下封闭 1 h,置入适量一抗溶液,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日,洗膜,加入适量二抗溶液,室温孵育 1 h,放入仪器中曝光并记录图片。

1.4 免疫共沉淀

先对蛋白 A-琼脂糖进行预处理:将蛋白 A-琼脂糖混匀,加入 1 mL 1×PBS,4 ℃ 3 000 r/min 离心 2 min,弃去上清,重复 3 次。收集细胞蛋白,加入适量一抗溶液,4 ℃ 旋转 10 h。加入适量已预处理的蛋白 A-琼脂糖,4 ℃ 旋转过夜。次日将混合物于 4 ℃ 3 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,重复 3 次,最终获得免疫共沉淀的沉淀物,用于 Western blotting 检测。

1.5 细胞免疫荧光及激光共聚焦实验

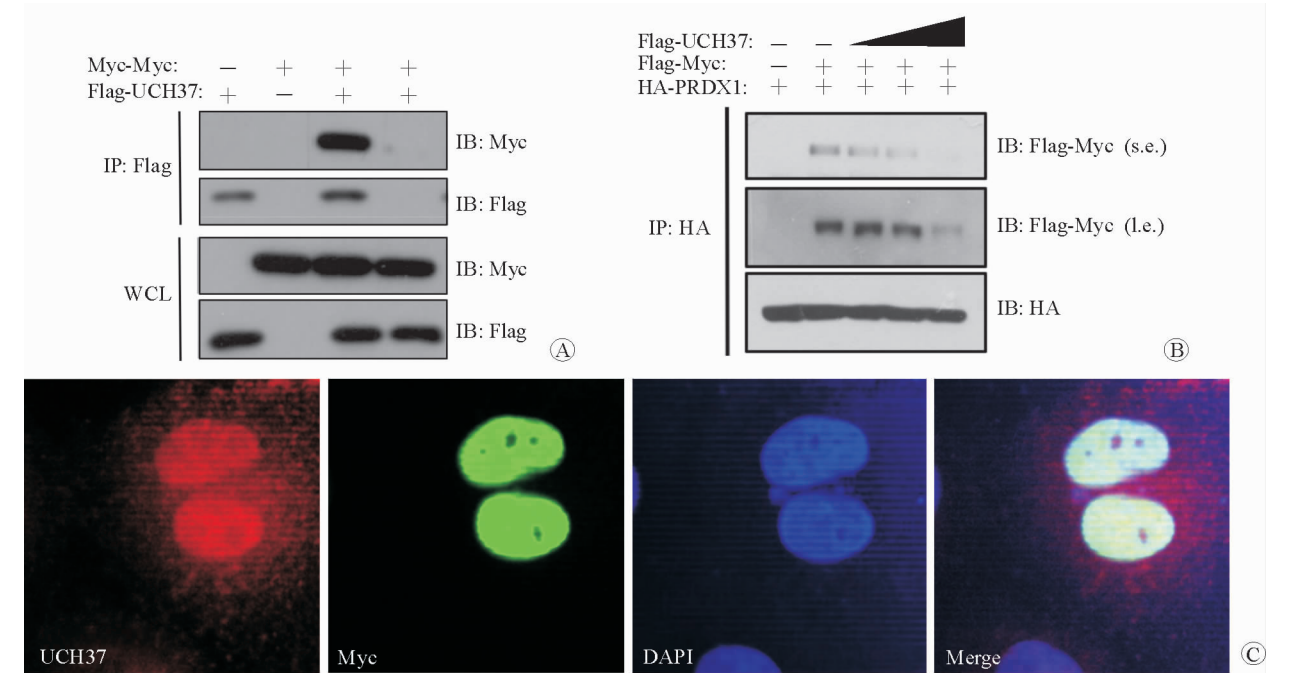
在 24 孔板中接种细胞,待细胞贴壁后弃去培养基,用 1×PBS 轻轻洗 1 遍。将预先混合好并冰浴的丙酮、甲醇混合液(以体积 1 : 1 混合)加入细胞培养板孔中,室温放置 2 min,吸弃混合液,用 1×PBS 轻轻洗 3 遍。在细胞培养板孔中,加入溶于 1×PBS 的 5% 胎牛血清溶液,37 ℃ 恒温箱中封闭 1 h。PBS-T(1×PBS 中加入 0.2% Triton X-100)冲洗 3 次,加入适量一抗溶液,4 ℃ 孵育过夜。加入不同荧光标记的二抗溶液,37 ℃ 恒温箱中避光孵育 1 h。用 DAPI 溶液进行细胞核染色,PBS-T 洗涤 3 次。取出盖玻片,用荧光淬灭剂封片,激光共聚焦显微

镜下观察并拍照记录。

2 结果

2.1 UCH37 高表达后 PRDX1 与 c-Myc 的结合情况

在本课题组的前期研究中,免疫共沉淀和激光共聚焦结果已证实 UCH37 与 PRDX1 之间存在相互作用^[4]。本研究中探讨了 UCH37、PRDX1 和 c-Myc 之间的关系。免疫共沉淀结果显示 UCH37 与 c-Myc、PRDX1 与 c-Myc 之间存在相互结合(图 1A、1B),激光共聚焦结果显示 UCH37 和 c-Myc 共定位于细胞核内(图 1C)。随后,在 6 孔板中种植 293T 细胞,待细胞长至 75% 密度时转染质粒。第 1 个孔转染 PRDX1 质粒 3 μg,第 2 个孔转染 PRDX1 质粒 3 μg 和 c-Myc 质粒 2 μg,第 3、4、5 个孔在转染 PRDX1 质粒 3 μg 和 c-Myc 质粒 2 μg 的基础上再分别转染 UCH37 质粒 1 μg、3 μg 和 6 μg。通过 PRDX1 抗体进行免疫共沉淀,检测与其结合的 c-Myc 强度,结果显示随着 UCH37 转染质粒量的梯度增高,用相同量的 PRDX1 进行免疫共沉淀后,与 PRDX1 结合的 c-Myc 蛋白表达量逐渐降低(图 1B)。



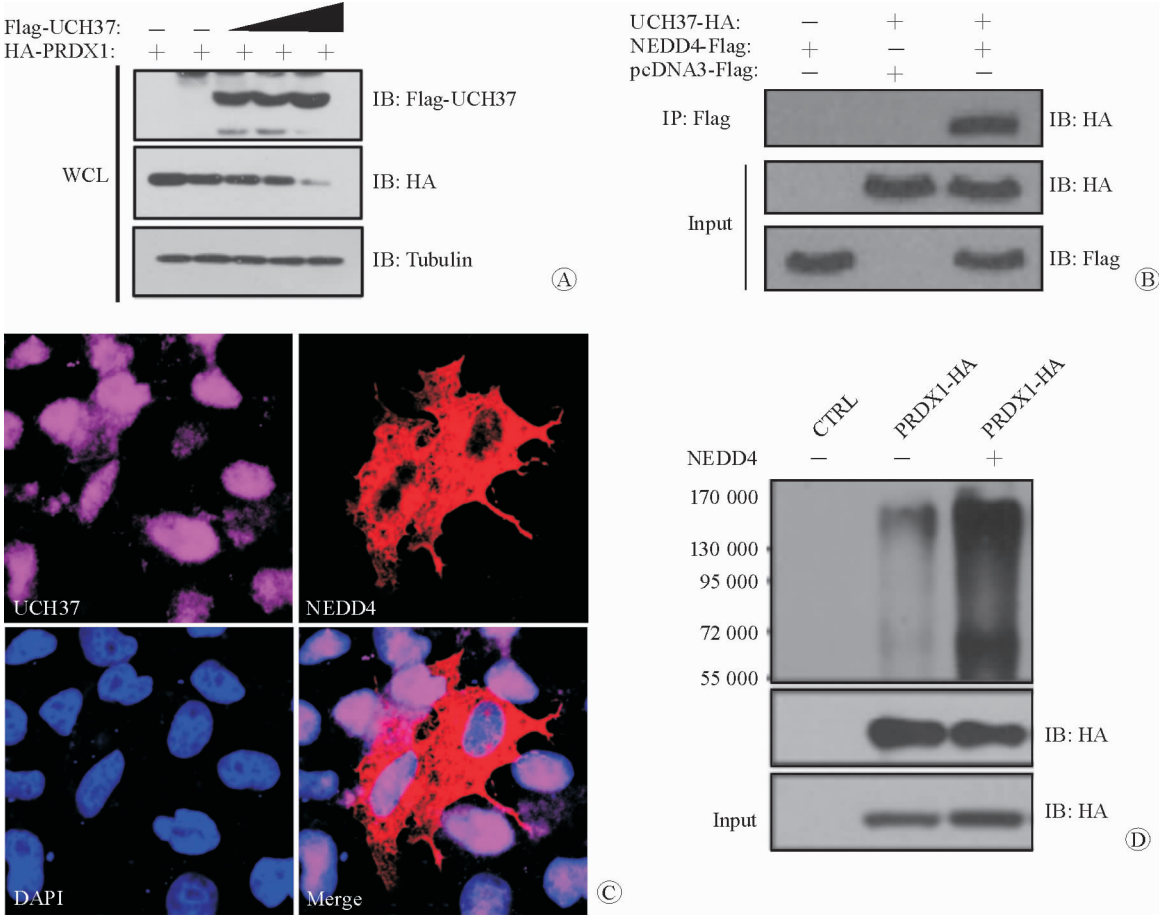
注:Flag 为融合了 Flag 标签蛋白;HA 为融合了 HA 标签蛋白;IP 为免疫共沉淀;IB 为蛋白质印迹;WCL 为全细胞溶解;s. e. 为短时间曝光;l. e. 为长时间曝光

图 1 UCH37、PRDX1 与 c-Myc 三者之间的关系 A UCH37 与 c-Myc 的免疫共沉淀结果 最右一列为用同型对照抗体代替免疫共沉淀抗体进行平行实验 B UCH37 转染质粒量梯度增高时 PRDX1 与 c-Myc 的结合情况 C UCH37 与 c-Myc 的激光共聚焦结果 ×400

2.2 UCH37 高表达后 PRDX1 的表达情况

在上述实验中获取的细胞总蛋白行 Western blotting 检测,结果显示,随着 UCH37 的梯度表达增高,PRDX1 蛋白表达量逐渐降低(图 2A)。神经前体细胞表达发育调控蛋白 4(NEDD4)蛋白属于含 HECT 结构域的泛素 E3 连接酶。本研究通过免

疫共沉淀及激光共聚焦技术,发现 UCH37 与 NEDD4 之间存在相互作用(图 2B、2C)。此外,还发现过表达 NEDD4 后,PRDX1 的泛素化水平明显增高(图 2D)。由此可见,UCH37 高表达后,通过 NEDD4 对 PRDX1 泛素化降解增加而使其呈低表达。



注:Input 为阳性对照;CTRL 为阴性对照
图 2 UCH37 对 PRDX1 的泛素化作用 A UCH37 梯度表达增高后 PRDX1 的表达变化 B UCH37 与 NEDD4 的免疫共沉淀结果 C UCH37 与 NEDD4 的激光共聚焦结果 ×400 D PRDX1 的泛素化降解

2.3 UCH37 高表达后细胞核内 c-Myc 蛋白表达情况

本研究进一步探讨了 c-Myc 在细胞内的表达情况。激光共聚焦结果显示,PRDX1 在细胞核和细胞质内均有表达,c-Myc 主要在细胞核内表达,两者共定位于细胞核内(图 3A)。在 6 孔板中种植 293T 细胞,待细胞长至 75%密度时转染质粒。每个孔都转染 PRDX1 质粒 3 μ g,第 1 个孔未转染 UCH37 质粒,第 2、3、4 个孔分别转染 UCH37 质粒 2 μ g、4 μ g 和 8 μ g。转染 48 h 后收集细胞,用试剂盒分离细胞质和细胞核蛋白分别行 Western blotting 检测

(图 3B)。结果显示,c-Myc 主要在细胞核中,细胞质中基本没有表达。此外,随着 UCH37 的梯度表达增高,细胞核内 c-Myc 蛋白表达量逐渐增高。

3 讨论

依赖泛素的蛋白质降解途径(UPP)可选择性地降解细胞内的蛋白质,是一条重要的非溶酶体蛋白降解途径,对蛋白质翻译后修饰和降解起着关键作用^[7-9]。UCH37 是一种去泛素化酶。目前关于 UCH37 发挥去泛素化酶作用的机制研究得较为深入,即 UCH37 和 26S 蛋白酶体的一个亚基 hRpn13 通过 C 末端共同的 KEKE 模序,将 UCH37 富集到

26S 蛋白酶体的表面,解除 UCH37 自主抑制作用,从而激活其去泛素化酶的活性^[10]。然而,关于 UCH37 在信号转导、作用的底物蛋白、细胞功能等方面的研究较少。有文献报道,UCH37 可上调转

化生长因子- β (TGF- β) 通路^[11];可能通过与人 Ino80 染色质重塑复合物(hINO80)结合发挥调控基因转录的作用^[12];通过 Wnt 通路参与肿瘤的发生、发展^[13]。UCH37 在肿瘤中的作用研究甚少。

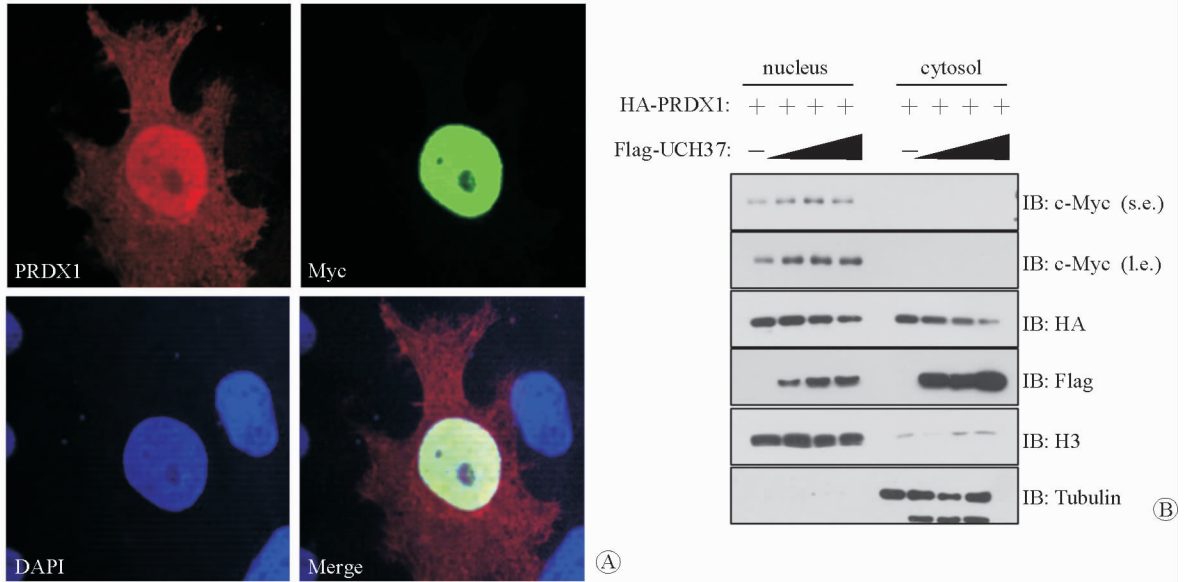


图 3 c-Myc 的表达情况 A PRDX1 与 c-Myc 的激光共聚焦结果 $\times 400$ B UCH37 梯度表达增高后 c-Myc 表达变化

本课题组前期开展了 UCH37 与肝癌之间关系的研究,发现 UCH37 在肝癌组织中呈高表达,并且是肝癌术后无瘤生存的独立危险因素;体外实验结果显示,UCH37 可促进肝癌细胞的迁移和侵袭^[3]。此外,应用免疫共沉淀技术,在肝癌组织中分离和富集了与 UCH37 相互作用的蛋白质;对免疫共沉淀产物进行双向电泳,联合质谱技术及高效的数据库搜索手段,筛选出 27 种与 UCH37 相互作用的蛋白质。同时应用原核细胞表达、纯化蛋白的技术,在体外得到了纯化的 GST-UCH37 融合蛋白,将此融合蛋白与 Huh7 细胞总蛋白进行 GST pull-down 实验,对沉淀产物行 SDS-PAGE 电泳,联合质谱技术及高效的数据库搜索手段,筛选出 63 种与 UCH37 相互作用的蛋白质。分析两组结果,发现了一种共同的蛋白质 PRDX1。

PRDX1 是过氧化物酶家族成员,主要分布在细胞质,具有清除体内生物活性氧^[14]、调节信号转导通路^[15-16]和分子伴侣^[17]等功能。有研究显示,PRDX1 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌等组织中均呈高表达^[18-23],与预后不良相关^[24-27];PRDX1 基因敲除能增强化学治疗药物的效果^[28]。然而,另有研究显示 PRDX1 是一种抑癌因子,在肿瘤组织中呈低表达,可抑制肿瘤的复发、转移^[29-30]。

鉴于 PRDX1 在肝癌中发挥促癌还是抑癌作用尚未明确,本课题组就 PRDX1 在肝癌组织中的表达情况及其对肝癌细胞生物学行为的影响进行了研究,结果发现 PRDX1 在肝癌组织中呈低表达,且是肝癌术后无瘤生存和总体生存的独立危险因素;体外实验结果显示,PRDX1 可抑制肝癌细胞的迁移和侵袭^[4]。

文献报道,PRDX1 通过结合癌蛋白 c-Myc 的 MB II 结构域,特异性抑制 c-Myc 的转录活性,调节 c-Myc 靶基因的表达,从而发挥其抑癌基因的特性^[5-6]。c-Myc 属于 Myc 蛋白家族成员,是一种转录调控蛋白。正常细胞不表达或低表达 c-Myc,恶性肿瘤细胞中 c-Myc 呈异常高表达,包括乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、髓性白血病、黑色素瘤、骨肉瘤、恶性胶质瘤、小细胞肺癌及成神经管细胞瘤^[31-33]。近年来有研究表明,c-Myc 在肝癌组织中同样发挥促肿瘤发生、发展的作用,并开始探索针对 Myc 的靶向治疗药物^[34]。对其进一步的分子机制研究显示,c-Myc 具有促进肿瘤细胞增殖、抑制干细胞分化、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞转移、干扰肿瘤细胞凋亡的作用。在细胞内,c-Myc 通过促进或抑制靶基因的转录而发挥作用:一方面,c-Myc 通过促进 CDC25A、周期素依赖性蛋白激酶 4(CDK4)、细胞

周期蛋白 D2(Cyclin D2)、Cyclin E、Cyclin A 等细胞周期相关生长因子的表达,促进细胞增殖及恶性转化;另一方面,c-Myc 通过抑制特异性生长阻滞基因 1(*GAS1*)、*p15*、*p21*、*p27*、生长阻滞及 DNA 损伤基因(*GADD*)等生长抑制基因,解除生长抑制基因对细胞无限生长的抑制,进而促进细胞增殖及恶性转化^[35-40]。此外,c-Myc 能够调控 miRNA,也受 miRNA 调控^[41]。有研究发现,c-Myc 通过泛素/蛋白酶体通路进行降解^[42]。基于上述研究成果和本课题组前期的研究基础,我们提出假设并验证,即 UCH37 高表达后通过与 PRDX1 结合,使 PRDX1 与 c-Myc 结合减少,释放出 c-Myc 聚集在细胞核内,发挥促进肿瘤进展的作用。

本实验发现 UCH37 高表达后通过以下两个方面发挥促进肝癌发生、发展的作用(图 4):首先,UCH37 高表达后对 PRDX1 泛素化降解增加而使其呈低表达,而在本课题组的前期研究中发现

PRDX1 在肝癌中是一个抑癌因子,发挥着抑制肝癌细胞迁移和侵袭的作用;其次,随着 UCH37 的梯度表达增高,用相同量的 PRDX1 进行免疫共沉淀后,与 PRDX1 结合的 c-Myc 蛋白逐渐减少,同时细胞核内 c-Myc 蛋白逐渐增多,表明释放出的 c-Myc 聚集在细胞核中,发挥其促进肿瘤进展的作用。因此,UCH37 高表达后通过降低抑癌因子 PRDX1 的表达和增高促癌因子 c-Myc 的表达,从而发挥促进肝癌发生、发展的作用。在既往研究中,本课题组在肝癌细胞系 Huh7 细胞中构建 UCH37 与 PRDX1 过表达和下调的稳定的单克隆细胞株,从中探索 UCH37、PRDX1 与肝癌发生、发展之间的关系^[3-4],由于本研究只是初步探索 UCH37 通过 PRDX1 促进肝癌发生、发展的分子机制,只在 293T 细胞中进行了研究,今后将拓展至肝癌细胞系中进行深入研究。

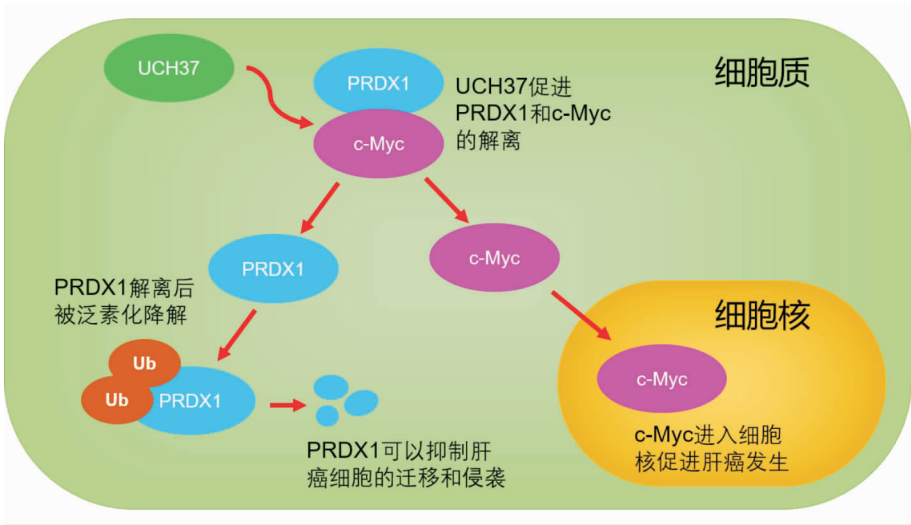


图 4 UCH37 通过 PRDX1 影响 c-Myc 表达的作用机制

综上所述,本研究显示,UCH37 高表达后对 PRDX1 泛素化降解增加而使其呈低表达,同时 UCH37 通过与 PRDX1 结合使 PRDX1 与 c-Myc 结合减少,释放出 c-Myc 聚集在细胞核内,从而发挥促进肝癌进展的作用。此研究结论为肝癌发生、发展的机制研究提供了新的思路。

参 考 文 献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

2 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and

endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(10): 698-711.

3 Fang Y, Fu D, Tang W, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase 37, a novel predictor for hepatocellular carcinoma recurrence, promotes cell migration and invasion via interacting and deubiquitinating PRP19[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(3): 559-572.

4 Fang Y, He J, Janssen HLA, et al. Peroxiredoxin 1, restraining cell migration and invasion, is involved in hepatocellular carcinoma recurrence[J]. J Dig Dis, 2018, 19(3): 155-169.

5 Mu ZM, Yin XY, Prochownik EV. Pag, a putative tumor suppressor, interacts with the Myc Box II domain of c-Myc and selectively alters its biological function and target gene

- expression[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45): 43175-43184.
- 6 Egler RA, Fernandes E, Rothermund K, et al. Regulation of reactive oxygen species, DNA damage, and c-Myc function by peroxiredoxin 1[J]. *Oncogene*, 2005, 24(54): 8038-8050.
- 7 Varshavsky A. The ubiquitin system, autophagy, and regulated protein degradation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 123-128.
- 8 Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination[J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70: 503-533.
- 9 Finley D, Ciechanover A, Varshavsky A. Ubiquitin as a central cellular regulator[J]. *Cell*, 2004, 116(2 Suppl): S29-S32, 2 p following S32.
- 10 Husnjak K, Elsasser S, Zhang N, et al. Proteasome subunit Rpn13 is a novel ubiquitin receptor[J]. *Nature*, 2008, 453(7194): 481-488.
- 11 Wicks SJ, Haros K, Maillard M, et al. The deubiquitinating enzyme UCH37 interacts with Smads and regulates TGF-beta signalling[J]. *Oncogene*, 2005, 24(54): 8080-8084.
- 12 Han W, Lee H, Han JK. Ubiquitin C-terminal hydrolase37 regulates Tcf7 DNA binding for the activation of Wnt signalling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42590.
- 13 Woo HA, Yim SH, Shin DH, et al. Inactivation of peroxiredoxin I by phosphorylation allows localized H₂O₂ accumulation for cell signaling [J]. *Cell*, 2010, 140(4): 517-528.
- 14 Poynton RA, Hampton MB. Peroxiredoxins as biomarkers of oxidative stress[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(2): 906-912.
- 15 Ledgerwood EC, Marshall JW, Weijman JF. The role of peroxiredoxin 1 in redox sensing and transducing [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 617: 60-67.
- 16 Jarvis RM, Hughes SM, Ledgerwood EC. Peroxiredoxin 1 functions as a signal peroxidase to receive, transduce, and transmit peroxide signals in mammalian cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(7): 1522-1530.
- 17 Macdiarmid CW, Taggart J, Kerdsonboon K, et al. Peroxiredoxin chaperone activity is critical for protein homeostasis in zinc-deficient yeast[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(43): 31313-31327.
- 18 O'Leary PC, Terrile M, Bajor M, et al. Peroxiredoxin-1 protects estrogen receptor α from oxidative stress-induced suppression and is a protein biomarker of favorable prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): R79.
- 19 Jiang H, Wu L, Mishra M, et al. Expression of peroxiredoxin 1 and 4 promotes human lung cancer malignancy[J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(5): 445-460.
- 20 Chang JW, Jeon HB, Lee JH, et al. Augmented expression of peroxiredoxin I in lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(2): 507-512.
- 21 Quan C, Cha EJ, Lee HL, et al. Enhanced expression of peroxiredoxin I and VI correlates with development, recurrence and progression of human bladder cancer[J]. *J Urol*, 2006, 175(4): 1512-1516.
- 22 Rho JH, Qin S, Wang JY, et al. Proteomic expression analysis of surgical human colorectal cancer tissues: up-regulation of PSB7, PRDX1, and SRP9 and hypoxic adaptation in cancer[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(7): 2959-2972.
- 23 Sun YL, Cai JQ, Liu F, et al. Aberrant expression of peroxiredoxin 1 and its clinical implications in liver cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(38): 10840-10852.
- 24 Li J, Yang ZL, Ren X, et al. ILK and PRDX1 are prognostic markers in squamous cell/adenosquamous carcinomas and adenocarcinoma of gallbladder[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 359-368.
- 25 Yonglitthipagon P, Pairojkul C, Chamgramol Y, et al. Prognostic significance of peroxiredoxin 1 and ezrin-radixin-moesin-binding phosphoprotein 50 in cholangiocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(10): 1719-1730.
- 26 Gong F, Hou G, Liu H, et al. Peroxiredoxin 1 promotes tumorigenesis through regulating the activity of mTOR/p70S6K pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 455.
- 27 Taniuchi K, Furihata M, Hanazaki K, et al. Peroxiredoxin 1 promotes pancreatic cancer cell invasion by modulating p38 MAPK activity[J]. *Pancreas*, 2015, 44(2): 331-340.
- 28 He T, Hatem E, Vernis L, et al. Peroxiredoxin 1 knockdown sensitizes cancer cells to reactive oxygen species-generating drugs - an alternative approach for chemotherapy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75 Suppl 1: S13.
- 29 Chen MF, Chen WC, Wu CT, et al. p53 status is a major determinant of effects of decreasing peroxiredoxin I expression on tumor growth and response of lung cancer cells to treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1461-1472.
- 30 Hirahashi M, Koga Y, Kumagai R, et al. Induced nitric oxide synthetase and peroxiredoxin expression in intramucosal poorly differentiated gastric cancer of young patients[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(4): 155-163.
- 31 Chen BJ, Wu YL, Tanaka Y, et al. Small molecules targeting c-Myc oncogene: promising anti-cancer therapeutics[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(10): 1084-1096.
- 32 Nair R, Roden DL, Teo WS, et al. c-Myc and Her2 cooperate to drive a stem-like phenotype with poor prognosis in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(30): 3992-4002.
- 33 Cwiek P, Leni Z, Salm F, et al. RNA interference screening identifies a novel role for PCTK1/CDK16 in medulloblastoma with c-Myc amplification[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 116-129.
- 34 Li SG, Shi QW, Yuan LY, et al. C-Myc-dependent repression of two oncogenic miRNA clusters contributes to triptolide-induced cell death in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 51.

智能染色安全便捷,有利于精确观察黏膜的细节改变,有利于提高早期胃癌的检出率。

参 考 文 献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer JC lin, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007)[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 144-154.
- 3 刘文忠. 早期胃癌筛查进展[J]. 胃肠病学, 2018, 23(3): 129-132.
- 4 Hancock S, Bowman E, Prabakaran J, et al. Use of i-scan endoscopic image enhancement technology in clinical practice to assist in diagnostic and therapeutic endoscopy: A case series and review of the literature [J]. Diagn Ther Endosc, 2012, 2012: 193570
- 5 中华医学会. 临床技术操作规范: 消化内镜学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 25-55.
- 6 王贵齐, 魏文强. 上消化道癌筛查及早诊早治技术方案(2020年试行版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 15-45.
- 7 郭冬梅. 高清智能染色内镜对上消化道早癌的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2017, 15(18): 22-23.
- 8 汪鹏, 李兆申. 早期胃癌内镜精查技术应用[J]. 中国实用内科

- 杂志, 2014, 34(5): 526-530.
- 9 盛剑秋, 金鹏. 早期胃癌内镜诊断进展[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(3): 149-151.
- 10 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448.
- 11 Glover B, Patel N, Ashrafian H, et al. Diagnostic accuracy of i-scan image enhancement for real-time endoscopic diagnosis of small colorectal polyps: a meta-analysis [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756284818814948.
- 12 Ren W, Yu J, Zhang ZM, et al. Missed diagnosis of early gastric cancer or high-grade intraepithelial neoplasia[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3): 2092-2096.
- 13 邹百仓, 董蕾, 陈芬荣, 等. 高清染色内镜对 Barrett 食管的诊断价值[J]. 西安交通大学学报, 2013, 34(5): 628-631.
- 14 袁华魏, 王朝晖, 王青. 胃蛋白酶原联合智能染色内镜对早期胃癌的诊断[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(1): 21-24.
- 15 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆, 等. 消化道黏膜病变 ESD 治疗专家共识意见[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10): 1083-1086.
- 16 Cho KB, Jeon WJ, Kim JJ. Worldwide experiences of endoscopic submucosal dissection: not just Eastern acrobatics [J]. J Gastroenterol, 2011, 17(21): 2611-2617.

(收稿日期:2020-08-05)

(本文编辑:林磊)

(上接第 193 页)

- 35 Bretones G, Delgado MD, León J. Myc and cell cycle control [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1849(5): 506-516.
- 36 KC W, Satpathy AT, Rapaport AS, et al. L-Myc expression by dendritic cells is required for optimal T-cell priming[J]. Nature, 2014, 507(7491): 243-247.
- 37 Nie Z, Hu G, Wei G, et al. c-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells[J]. Cell, 2012, 151(1): 68-79.
- 38 Lee JG, Wu R. Erlotinib-cisplatin combination inhibits growth and angiogenesis through c-MYC and HIF-1 α in EGFR-mutated lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Neoplasia, 2015, 17(2): 190-200.
- 39 Inoue S, Hao Z, Elia AJ, et al. Mule/Huwe1/Arf-BP1

- suppresses Ras-driven tumorigenesis by preventing c-Myc/Miz1-mediated down-regulation of p21 and p15[J]. Genes Dev, 2013, 27(10): 1101-1114.
- 40 Herkert B, Eilers M. Transcriptional repression: the dark side of myc[J]. Genes Cancer, 2010, 1(6): 580-586.
- 41 Dhanasekaran R, Gabay-ryan M, Baylot V, et al. Anti-miR-17 therapy delays tumorigenesis in MYC-driven hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Oncotarget, 2017, 9(5): 5517-5528.
- 42 Mei Z, Zhang D, Hu B, et al. FBXO32 targets c-Myc for proteasomal degradation and inhibits c-Myc activity[J]. J Biol Chem, 2015, 290(26): 16202-16214.

(收稿日期:2020-05-28)

(本文编辑:林磊)