

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 003

肿瘤防治专题

CUL4B、TRPM2 在胰腺癌组织中的表达和临床意义

马竹芳 庞林元 陈保银 徐菁



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021JQ-723)

作者单位: 723000 陕西汉中 西安交通大学医学院附属 3201 医院消化内科

通信作者: 庞林元 E-mail: Panglinyuan@126.com

【摘要】 目的 探讨胰腺癌组织中 E3 泛素连接酶 Cullin4B(CUL4B)、人瞬时受体电位 M2(TRPM2) 的表达及临床意义。方法 收集 2019 年 3 月—2020 年 3 月在西安交通大学医学院附属 3201 医院接受手术治疗胰腺癌患者 86 例的癌组织和癌旁组织。采用免疫组织化学检测组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白表达。采用实时荧光定量 PCR 检测组织中 CUL4B、TRPM2 mRNA 水平。Spearman 秩相关分析 CUL4B 与 TRPM2 蛋白表达的关系。Kaplan-Meier 曲线分析 CUL4B、TRPM2 蛋白表达对患者预后的影响。Cox 比例风险模型分析胰腺癌预后影响因素。结果 胰腺癌组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白阳性率及 mRNA 基因的相对表达量高于癌旁组织($\chi^2/t = 70.245, 60.224, 15.741, 10.976, P$ 均 < 0.001)。胰腺癌组织中 CUL4B 与 TRPM2 蛋白表达呈显著正相关($r = 0.720, P < 0.001$)。TNM 分期 II B ~ III 期、淋巴结转移胰腺癌中 CUL4B、TRPM2 蛋白阳性率高于 I ~ II A 期、无淋巴结转移癌组织($\chi^2 = 16.511, 14.834, 15.576, 15.007, P$ 均 < 0.001)。CUL4B 阳性组和阴性组 3 年总生存率分别为 9.68% (6/62)、41.67% (10/24), TRPM2 阳性组和阴性组 3 年总生存率分别为 8.33% (5/60)、42.31% (11/26), CUL4B 阳性组、TRPM2 阳性组患者 3 年累积生存率低于 CUL4B 阴性组、TRPM2 阴性组患者(Log-Rank $\chi^2/P = 9.933/0.002, 11.102/0.001$)。TNM 分期 II B ~ III 期、淋巴结转移、CUL4B 阳性、TRPM2 阳性是影响胰腺癌不良预后的独立危险因素[HR(95% CI) = 1.781(1.199 ~ 2.646), 1.962(1.172 ~ 3.285), 2.482(1.445 ~ 4.263), 1.733(1.223 ~ 2.457)]。结论 胰腺癌组织中 CUL4B、TRPM2 表达升高, 两者表达与胰腺癌不良临床病理特征有关, 是胰腺癌预后相关肿瘤标志物。

【关键词】 胰腺癌; E3 泛素连接酶 Cullin4B; 人瞬时受体电位 M2; 预后**【中图分类号】** R735.9**【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of CUL4B and TRPM2 in pancreatic cancer Ma Zhufang, Pang Linyuan, Chen Baoyin, Xu Jing. Department of Gastroenterology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine Affiliated 3201 Hospital, Shaanxi Province, Hanzhong 723000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2021JQ-723)

Corresponding author: Pang Linyuan, E-mail: Panglinyuan@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of Cullin4B E3 ubiquitin ligase (CUL4B) and human transient receptor potential M2 (TRPM2) in pancreatic cancer. **Methods** Eighty-six patients with pancreatic cancer who were diagnosed and treated in author's hospital from March 2019 to March 2020 were selected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CUL4B and TRPM2 proteins in tissues. Real time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of CUL4B and TRPM2 mRNA in tissues. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the relationship between CUL4B and TRPM2 protein expression. Kaplan-Meier curve analysis was used to analyze the impact of CUL4B and TRPM2 expression on patient prognosis. Cox proportional hazards model was used to analyze the prognostic factors of pancreatic cancer. **Results** The positive rate of CUL4B and TRPM2 protein and the relative expression of mRNA in pancreatic cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($\chi^2/t = 70.245, 60.224, 15.741, 10.976, P < 0.001$). The expression of CUL4B was positively correlated with TRPM2 in pancreatic cancer ($r = 0.720, P < 0.001$). The positive rates of CUL4B and TRPM2 protein in TNM stage II B - III, lymph node metastasis pancreatic cancer were higher than those in stage I - II A, and no lymph node metastasis ($\chi^2 = 16.511, 14.834, 15.576, 15.007, P < 0.001$). The 3-year overall survival rates of the CUL4B positive and negative groups were 9.68% (6/62) and 41.67% (10/24), respectively. The 3-year overall survival rates of the TRPM2 positive and negative groups were 8.33% (5/60) and 42.31% (11/26), respectively. The 3-year cumulative survival rate of patients in the

CUL4B positive group and TRPM2 positive group was lower than that in the CUL4B negative group and TRPM2 negative group, and the difference was statistically significant ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 9.933, 11.102, P = 0.002, 0.001$). TNM stage, lymph node metastasis, CUL4B, TRPM2 were independent factors affecting the prognosis of pancreatic cancer [$HR(95\% CI) = 1.781(1.199 - 2.646), 1.962(1.172 - 3.285), 2.482(1.445 - 4.263), 1.733(1.223 - 2.457)$]. **Conclusion** The expression of CUL4B and TRPM2 in pancreatic cancer are elevated, which are related to the poor clinicopathological characteristics of pancreatic cancer and are prognostic tumor markers of pancreatic cancer.

【Key words】 Pancreatic cancer; Cullin4B E3 ubiquitin ligase; Human transient receptor potential M2; Prognosis

胰腺癌是极具侵袭性的恶性肿瘤,全球每年新发 44.1 万例^[1]。胰腺癌早期阶段临床表现不典型,诊断和治疗往往延误,预后较差^[2]。E3 泛素连接酶 Cullin 4B (CUL4B) 作为支架蛋白构成 Cullin-Ring 复合物,参与细胞周期、信号传导及 DNA 损伤修复等过程^[3]。研究表明,膀胱癌、乳腺癌中 CUL4B 表达上调,能激活磷脂酰肌醇 3 激酶,促进肿瘤增殖、侵袭和干细胞特性形成^[4-5]。人瞬时受体电位 M2 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 2, TRPM2) 是一种瞬时受体电位通道,参与调控钙离子的跨膜转运、多聚 ADP 核糖的降解过程,与炎症反应、自身免疫疾病、动脉粥样硬化等疾病关系密切^[6]。研究表明,TRPM2 在乳腺癌、前列腺癌中表达上调,磷酸化富脯氨酸蛋白酪氨酸激酶,促进癌细胞的增殖^[7]。目前胰腺癌中 CUL4B、TRPM2 表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测胰腺癌中 CUL4B、TRPM2 的表达,分析两者与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2019 年 3 月—2020 年 3 月西安交通大学医学院附属 3201 医院接受手术治疗胰腺癌患者 86 例的癌组织和癌旁组织。其中男 46 例,女 40 例;年龄 37 ~ 68 (55.29 ± 6.26) 岁;肿瘤最大径: < 4 cm 52 例, ≥ 4 cm 34 例;肿瘤 TNM 分期: I ~ II A 期 45 例, II B ~ III 期 41 例;肿瘤分化程度:高中分化 50 例,低分化 36 例;肿瘤位置:胰头部 56 例,胰体尾部 30 例;有淋巴结转移 53 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(伦审(2019)022 号),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经组织病理检查明确为胰腺导管腺癌,符合《胰腺癌综合诊治指南(2018 版)》胰腺癌诊断标准^[8];②入院前无放化疗治疗;③临床资料齐全。(2) 排除标准:①合并严重心肺功能障碍;②合并胰腺外原发恶性肿瘤或术后证实肿瘤非胰腺来源,如十二指肠、胆管下段及壶腹下段;③围手术期死亡或术后 30 d 内死亡;④不能配合随访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 CUL4B、TRPM2 蛋白检测:将术中获取的胰腺癌组织和癌旁组织浸泡于 10% 组织固定液中 12 h,石蜡包埋切片。免疫组化染色的具体实验步骤按照免疫组化试剂盒(购自北京中杉金桥生物科技公司,货号 PV6000)说明进行操作。简要步骤:烘箱中 60℃ 1 h,二甲苯脱蜡后一次放入 100% 至 75% 的梯度乙醇中水化,3% 过氧化氢浸泡 10 min,枸橼酸盐抗原修复液中煮沸,冷却后 10% 羊血清 37℃ 封闭 30 min,滴加一抗 4℃ 16 h,兔抗人 CUL4B、TRPM2 单克隆抗体购自英国 abcam 公司,货号 ab247477, ab11168。二抗 37℃ 30 min, DAB 显色 5 min,苏木素染色 2 min,分化液分化后清水清洗,返蓝液中静置 5 min,依次脱水、透明和封片。利用日本 Olympus 公司的 DX31 显微镜观察染色情况,染色深度评分(无染色 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分)与面积评分(< 25% 1 分, 25% ~ < 50% 2 分, 50% ~ < 75% 3 分, ≥ 75% 4 分)的乘积 ≥ 2 分为阳性, < 2 分为阴性。

1.3.2 组织 CUL4B、TRPM2 mRNA 基因表达检测:取胰腺癌和癌旁组织约 50 mg,剪碎后加入 Trizol 后研磨,离心留取上清采用 RNA 提取试剂盒(RNA 提取试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 R1200)提取组织总 RNA,将 RNA 反转录为 cDNA,进行荧光定量 PCR 反应(SYBR Green 试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 SY1020)。引物由上海生工公司设计合成。CUL4B 上游:5'-TTCGTGGATTCCTGAAAACATCA-3',下游:5'-CCAGCATCAGACAGTTTGGAAAC-3';TRPM2 上游:5'-GAGATGCCAACCGATGCCTTT-3',下游:5'-GGAGACTCGGACGTACTIONTTTCA-3';内参 GAPDH 上游:5'-TCCCCGCCGAGTACATACTG-3',下游:5'-GTCTGCTCCGATATGAACCTTCTC-3'。反应条件:94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 40 s, 共 35 个循环。体系:SYBR Green 5 μl, 正反向引物各 0.5 μl, cDNA 1 μl 和双蒸水 3 μl。结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示 CUL4B、TRPM2 mRNA 基因的相对表达量。

1.3.3 随访及预后:胰腺癌患者自出院后开始随访,

随访问隔为 3~6 个月 1 次,随访时限为 3 年,随访以门诊方式进行;随访内容为常规体格检查、腹盆腔 CT 或 MR 等,了解随访中肿瘤复发进展及患者生存情况。随访终止时间为 2023 年 4 月。随访终点为患者发生肿瘤相关死亡或到达随访终止时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Spearman 秩相关分析胰腺癌组织中 CUL4B 与 TRPM2 蛋白表达的相关性;绘制 Kaplan-Meier 曲线,分析 CUL4B、TRPM2 对胰腺癌生存预后的影响;Cox 回归分析胰腺癌患者的预后影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白表达比较 癌组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白阳性染色均位于细胞膜和细胞浆,其阳性率分别为 72.09% (62/86)、69.77% (60/86),高于癌旁组织的 9.30% (8/86)、11.63% (10/86),差异均有统计学意义($\chi^2 = 70.245, 60.224, P$ 均 < 0.001),见图 1。

2.2 胰腺癌组织 CUL4B 与 TRPM2 蛋白表达的相关性 Spearman 秩相关分析结果显示,胰腺癌组织中 CUL4B 与 TRPM2 蛋白表达呈显著正相关($r = 0.720, P < 0.001$)。

2.3 组织 CUL4B、TRPM2 mRNA 基因表达比较 癌组织 CUL4B、TRPM2 mRNA 基因表达为 (4.82 ± 0.66)、(3.65 ± 0.69),高于癌旁组织 (3.51 ± 0.40)、(2.56 ± 0.61),差异均有统计学意义($t = 15.741, 10.976, P$ 均 < 0.001)。

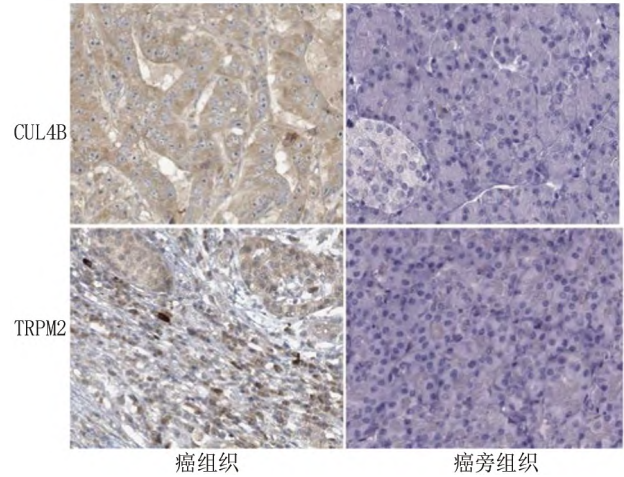


图 1 胰腺癌及癌旁组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白表达比较(免疫组化染色, ×200)

Fig. 1 Comparison of CUL4B and TRPM2 protein expression in pancreatic cancer and paracancer tissues (immunohistochemical staining, ×200)

2.4 不同临床病理特征胰腺癌组织 CUL4B、TRPM2 蛋白表达比较 TNM 分期 II B~III 期、伴有淋巴结转移胰腺癌中 CUL4B、TRPM2 蛋白阳性率高于 I~II A 期、无淋巴结转移癌组织,差异具有统计学意义(*P* 均 < 0.01),见表 1。

2.5 CUL4B、TRPM2 表达与胰腺癌患者生存预后的关系 胰腺癌患者随访结束时,共死亡 70 例 (81.40%),无失访病例;3 年总生存率 18.60% (16/86)。CUL4B 阳性组和阴性组 3 年总生存率分别为 9.68% (6/62)、41.67% (10/24),TRPM2 阳性组和阴性组 3 年总生存率分别为 8.33% (5/60)、42.31% (11/26)。

表 1 不同临床病理特征胰腺癌组织中 CUL4B、TRPM2 蛋白表达比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of CUL4B and TRPM2 protein expression in pancreatic cancer with different clinicopathological features

临床参数	例数	CUL4B 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	TRPM2 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	46	35 (76.09)	0.784	34 (73.91)	0.806	0.369
	女	40	27 (67.50)				
年龄	<60 岁	48	32 (66.67)	1.590	32 (66.67)	0.495	0.482
	≥60 岁	38	30 (78.95)				
分化程度	高中分化	50	33 (66.00)	2.204	32 (64.00)	1.884	0.170
	低分化	36	29 (80.56)				
肿瘤最大径 (cm)	<4	52	36 (69.23)	0.536	33 (63.46)	2.480	0.115
	≥4	34	26 (76.47)				
肿瘤位置	胰头部	56	42 (75.00)	0.674	40 (71.43)	0.210	0.647
	胰体尾部	30	20 (66.67)				
TNM 分期	I~II A 期	45	24 (53.33)	16.511	23 (51.11)	15.576	<0.001
	II B~III 期	41	38 (92.68)				
淋巴结转移	有	53	46 (86.79)	14.834	45 (84.91)	15.007	<0.001
	无	33	16 (48.49)				

CUL4B 阳性组、TRPM2 阳性组患者 3 年累积生存率低于 CUL4B 阴性组、TRPM2 阴性组患者 ,差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2/P = 9.933/0.002$ 、 $11.102/0.001$) ,见图 2。

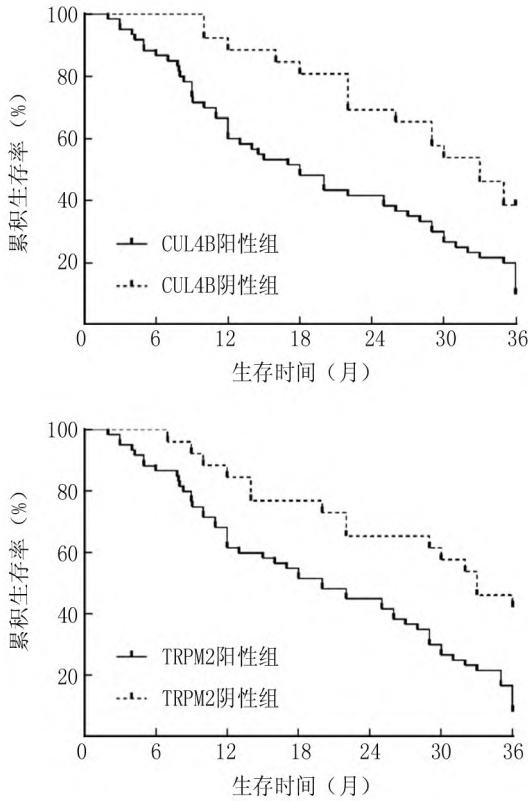


图 2 CUL4B、TRPM2 表达对胰腺癌患者生存预后的影响
Fig.2 Impact of CUL4B and TRPM2 expression on survival and prognosis of patients with pancreatic cancer

2.6 影响胰腺癌患者预后的多因素 Cox 回归分析
以胰腺癌患者生存预后为因变量 (1 = 死亡 ,0 = 存活) ,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 :TNM 分期 II B ~ III 期、淋巴结转移、CUL4B 阳性、TRPM2 阳性是影响胰腺癌不良预后的独立危险因素 (P 均 < 0.01) ,见表 2。

表 2 影响胰腺癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.2 Cox regression analysis of multiple factors affecting prognosis of patients with pancreatic cancer

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM II B ~ III 期	0.577	0.202	8.159	< 0.001	1.781	1.199 ~ 2.646
淋巴结转移	0.674	0.263	6.568	< 0.001	1.962	1.172 ~ 3.285
CUL4B 阳性	0.909	0.276	10.847	< 0.001	2.482	1.445 ~ 4.263
TRPM2 阳性	0.550	0.178	9.547	< 0.001	1.733	1.223 ~ 2.457

3 讨论

胰腺癌是严重的消化道恶性肿瘤 ,起病隐匿 ,预后极差。我国居民胰腺癌标化发病率为 5.78/10 万 ,病死率为 5.99/10 万^[9]。虽然手术、化疗等综合治疗是胰腺癌的主要临床治疗方案 ,但胰腺癌预后整体较差 ,5 年总体生存率仅 9%^[9]。目前主要根据肿瘤 TNM 分期、病理分级等临床病理特征评估胰腺癌患者的预后 ,但不同患者存在较大的肿瘤异质性 ,相同分期及相同治疗方案的胰腺癌患者疾病复发转移的风险存在较大差异。因此 ,有必要对影响胰腺癌预后的因素进行深入研究 ,并寻找有效评估患者临床预后的标志物。

CUL4B 是 Cullin 4B-Ring E3 泛素连接酶复合物的支架蛋白 ,通过多泛素化或单泛素化作用催化底物蛋白 ,参与肥胖、胰岛素抵抗及病毒感染等病理生理学过程^[10]。研究发现 ,CUL4B 在肺癌、胶质瘤等多种类型癌症中过表达 ,其通过表观遗传学修饰在转录水平调控靶基因表达 ,促进肿瘤细胞的增殖及侵袭行为^[11-12]。本研究中 ,胰腺癌组织中 CUL4B mRNA 和蛋白表达明显升高 ,这与既往在胰腺癌细胞及组织中研究结果一致^[13] ,但该研究仅对人类癌症基因组数据库中 CUL4B 在 mRNA 基因表达的水平进行验证 ,而不同 mRNA 的转录本的基因表达存在一定差异 ,本研究在蛋白水平对 CUL4B 进行验证 ,结果更为准确。胰腺癌中 CUL4B 表达受微小 RNA-300 表达的调节。研究表明 ,胰腺癌中微小 RNA-300 表达下调 ,导致 CUL4B mRNA 稳定性增加 ,CUL4B 激活 Wnt/ β -连环蛋白通路 , β -连环蛋白入核后上调波形蛋白及 N 钙黏素的表达 ,肿瘤细胞的侵袭能力增强^[14]。本研究中 ,CUL4B 表达与患者不良临床病理特征有关 ,提示 CUL4B 促进胰腺癌的恶性进展。研究表明 ,CUL4B 与组蛋白去乙酰化酶 1 结合形成 CUL4B 复合物 ,该复合物促进组蛋白 H2AK119 位点的单泛素化 ,上调果蝇头状因子 3 和叉头转录因子 O 亚型 3 的表达 ,促进肿瘤细胞的增殖、自噬、侵袭及干细胞样特性形成^[13]。另外 ,CUL4B 能够与 DNA 损伤结合蛋白 1 及组成型光形态发生蛋白 1 结合形成复合物 ,介导 H3K27me2/3 组蛋白去甲基化酶 UTX 的泛素化降解 ,促进了结直肠癌的恶性进展^[15]。本研究中 ,CUL4B 阳性胰腺癌患者预后较差 ,表明 CUL4B 有助于评估胰腺癌患者预后。研究发现 ,胰腺内分泌瘤中 CUL4B 与 CUL4 相关因子 7 结合 ,催化肿瘤抑制基因 MEN1 的泛素化降解 ,促进肿瘤细胞恶性增殖及对依维莫司治疗耐药性的形成 ,导致患者不良预后^[16]。

TRPM2 属于瞬时受体电位超家族成员,是可通过钙离子的非选择性阳离子通道,能够感受活性氧簇,参与机体氧化应激、炎性反应及细胞死亡等多种病理生理过程^[17]。研究表明,TRPM2 可通过促进内质网应激,促进肿瘤微环境中免疫抑制细胞浸润,并通过促进肿瘤上皮间质转化,促进肾透明细胞癌的肿瘤进展,是潜在的肿瘤治疗靶点^[18]。本研究中,胰腺癌组织中 TRPM2 mRNA 和蛋白表达升高,提示 TRPM2 参与促进胰腺癌的发生。这与既往 Lin 等^[19]学者研究结果相似,但该研究仅纳入 64 例胰腺癌患者,以中晚期患者为主(I 期患者仅 6 例),在反映不同分期胰腺癌患者 TRPM2 表达中代表性较差。胰腺癌中 TRPM2 表达升高的机制与缺氧微环境调控有关。研究表明,胰腺癌肿瘤微环境处于缺氧状态,缺氧通过促进钙离子内流诱导肿瘤细胞中线粒体游离活性氧的产生,上调并激活 TRPM2 的表达,促进胰腺癌细胞系 PANC-1 细胞的增殖、侵袭和转移能力^[20-21]。本研究中,TRPM2 与胰腺癌不良临床病理特征有关,提示 TRPM2 促进胰腺癌的肿瘤进展。有学者发现,胰腺癌患者中 TRPM2 的过表达可增加肿瘤细胞内钙离子浓度,直接激活蛋白激酶 C α ,活化下游丝裂原活化蛋白激酶/丝裂原细胞外激酶通路,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,导致肿瘤分期升高^[21]。本研究中,TRPM2 阳性胰腺癌患者预后较差,表明 TRPM2 可能是新的评估胰腺癌预后的肿瘤标志物。分析其原因,TRPM2 的表达通过增加缺氧诱导因子 1A 和核因子 E2 相关因子 2 蛋白的稳定性,上调多药耐药基因等的表达,导致肿瘤对化疗药的敏感性降低及患者不良生存预后^[22]。另有研究发现,应用 TRPM2 的特异性抑制剂如邻氨基苯甲酸等能够抑制肿瘤内钙离子依赖的线粒体来源的活性氧产生,增强肿瘤细胞对化疗药治疗的敏感性,是潜在的肿瘤治疗靶点^[23]。

本研究中,胰腺癌组织中 CUL4B 与 TRPM2 表达呈正相关,提示两者在胰腺癌中可能存在相互作用关系。笔者分析,可能与两者受缺氧调控有关。研究表明,缺氧条件下肿瘤细胞中 TRPM2 表达上调能够增加缺氧诱导因子 1A 蛋白稳定性,而缺氧诱导因子 1A 能够在转录水平直接激活 CUL4B 的转录,促进肿瘤上皮间质转化,导致迁移、侵袭等恶性生物学行为的发生^[24]。但胰腺癌中两者具体作用仍有待进一步研究。

综上所述,胰腺癌组织中 CUL4B、TRPM2 在转录水平及蛋白水平均显著升高,与患者不良临床病理特征有关,均参与促进胰腺癌的肿瘤进展。CUL4B、TRPM2 是影响胰腺癌不良生存预后的独立因素,可能

协助临床医生评估胰腺癌患者的临床预后,进而指导临床治疗。但本研究在数据收集和样本量等方面尚存在局限,即随访时间相对较短、样本量较小,有待今后扩大样本量,延长随访时间,进一步研究 CUL4B、TRPM2 的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马竹芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;庞林元:提出研究方向,分析试验数据,论文审核;陈保银:实施研究过程,数据收集,分析整理,论文修改;徐菁:进行统计学分析

参考文献

- [1] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021, 18(7): 493-502. DOI: 10.1038/s41575-021-00457-x.
- [2] 秦瑞峰,薛佳栋,霍浩然,等. miR-141-3p 和 miR-22-3p 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系 [J]. *疑难病杂志* 2020, 19(3): 261-265. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.010.
- [3] Song Y, Li P, Qin L, et al. CUL4B negatively regulates Toll-like receptor-triggered proinflammatory responses by repressing Pten transcription [J]. *Cell Mol Immunol* 2021, 18(2): 339-349. DOI: 10.1038/s41423-019-0323-0.
- [4] Liu X, Cui J, Gong L, et al. The CUL4B-miR-372/373-PIK3CA-AKT axis regulates metastasis in bladder cancer [J]. *Oncogene* 2020, 39(17): 3588-3603. DOI: 10.1038/s41388-020-1236-1.
- [5] Wang Y, Pan X, Li Y, et al. CUL4B renders breast cancer cells tamoxifen-resistant via miR-32-5p/ER-alpha36 axis [J]. *J Pathol* 2021, 254(2): 185-198. DOI: 10.1002/path.5657.
- [6] Zong P, Feng J, Yue Z, et al. Functional coupling of TRPM2 and extrasynaptic NMDARs exacerbates excitotoxicity in ischemic brain injury [J]. *Neuron* 2022, 110(12): 1944-1958.
- [7] Miller BA. TRPM2 in Cancer [J]. *Cell Calcium* 2019, 80: 8-17. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.03.021.
- [8] 虞先潜,刘亮,徐华祥,等. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版) [J]. *临床肝胆病杂志* 2018, 34(10): 2109-2120. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.011.
- [9] 冯程程,彭青兰,焦学洋,等. 1990—2019 年中国胰腺癌发病和死亡情况及其变化趋势分析 [J]. *中国肿瘤* 2022, 31(5): 321-326. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.05.A001.
- [10] Shan H, Wang B, Zhang X, et al. CUL4B facilitates HBV replication by promoting HBx stabilization [J]. *Cancer Biol Med* 2021, 19(1): 120-131. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0468.
- [11] Wang Y, Yan F, Nasar A, et al. CUL4(high) lung adenocarcinomas are dependent on the CUL4-p21 ubiquitin signaling for proliferation and survival [J]. *Am J Pathol* 2021, 191(9): 1638-1650. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.018.
- [12] Ye X, Liu X, Gao M, et al. CUL4B promotes temozolomide resistance in gliomas by epigenetically repressing CDKN1A transcription [J]. *Front Oncol* 2021, 11(8): 6388-6396. DOI: 10.3389/fonc.2021.638802.
- [13] Leng S, Huang W, Chen Y, et al. SIRT1 coordinates with the CUL4B

- complex to regulate pancreatic cancer stem cells to promote tumorigenesis [J]. *Cell Death Differ* 2021 ,28(12) : 3329-3343. DOI: 10. 1038/s41418-021-00821-z.
- [14] Zhang JQ ,Chen S ,Gu JN ,et al. MicroRNA-300 promotes apoptosis and inhibits proliferation ,migration ,invasion and epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/beta-catenin signaling pathway by targeting CUL4B in pancreatic cancer cells [J]. *J Cell Biochem* 2018 ,119(1) : 1027-1040. DOI: 10. 1002/jcb. 26270.
- [15] Luo D ,Chen M ,Li Q ,et al. CUL4B-DDB1-COP1-mediated UTX downregulation promotes colorectal cancer progression [J]. *Exp Hematol Oncol* ,2023 ,12 (1) : 77-90. DOI: 10. 1186/s40164-023-00440-z.
- [16] Xu J ,Ye Z ,Zhuo Q ,et al. MEN1 degradation induced by neddylation and the CUL4B-DCAF7 Axis promotes pancreatic neuroendocrine tumor progression [J]. *Cancer Res* 2023 ,83(13) : 2226-2247. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-22-3599.
- [17] 刘洪军 ,漆建 ,尹久 ,等. 亚低温对重型颅脑损伤大鼠脑组织 TRPM2、caspase9 表达的影响 [J]. *四川医学* 2020 ,41(7) : 680-684. DOI: 10. 16252/j. cnki. issn1004-0501-2020. 07. 003.
- [18] Yuan H ,Li W ,Lou N ,et al. TRPM2 facilitates tumor progression of clear cell renal cell carcinoma by relieving endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Med Sci* ,2023 ,20(1) : 57-69. DOI: 10. 7150/ijms. 77944.
- [19] Lin R ,Bao X ,Wang H ,et al. TRPM2 promotes pancreatic cancer by PKC/MAPK pathway [J]. *Cell Death Dis* ,2021 ,12(6) : 585-596. DOI: 10. 1038/s41419-021-03856-9.
- [20] Ocal O ,Cosar A ,Naziroglu M. Amantadine attenuated hypoxia-induced mitochondrial oxidative neurotoxicity ,apoptosis and inflammation via the inhibition of TRPM2 and TRPV4 channels [J]. *Mol Neurobiol* ,2022 ,59 (6) : 3703-3720. DOI: 10. 1007/s12035-022-02814-6.
- [21] Lin R ,Wang Y ,Chen Q ,et al. TRPM2 promotes the proliferation and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Med Rep* ,2018 ,17(6) : 7537-7544. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 8816.
- [22] Li D ,Wang T ,Lai J ,et al. Silencing TRPM2 enhanced erastin- and RSL3-induced ferroptosis in gastric cancer cells through destabilizing HIF-1alpha and Nrf2 proteins [J]. *Cytotechnology* ,2022 ,74(5) : 559-577. DOI: 10. 1007/s10616-022-00545-z.
- [23] Ali ES ,Chakrabarty B ,Ramproshad S ,et al. TRPM2-mediated Ca²⁺ signaling as a potential therapeutic target in cancer treatment: an updated review of its role in survival and proliferation of cancer cells [J]. *Cell Commun Signal* ,2023 ,21(1) : 145-158. DOI: 10. 1186/s12964-023-01149-6.
- [24] Huang W ,Zhang J ,Huo M ,et al. CUL4B promotes breast carcinogenesis by coordinating with transcriptional repressor complexes in response to hypoxia signaling pathway [J]. *Adv Sci (Weinh)* 2021 ,8(10) : 2001-2015. DOI: 10. 1002/advs. 202001515.

(收稿日期: 2023 - 12 - 06)

(上接 389 页)

- [10] Byun YJ ,Piao XM ,Jeong P ,et al. Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. *Investigative and Clinical Urology* 2021 ,62(3) : 340-348. DOI: 10. 4111/icu. 20200488.
- [11] 支修益 ,石远凯 ,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J]. *中华肿瘤杂志* 2015 ,37(1) : 67-78 . DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2015. 01. 014.
- [12] 梁振宇 ,万启明 ,彭炜惟 ,等. 外周血细胞因子对非小细胞肺癌的预后及免疫治疗的疗效的预测作用 [J]. *中国肿瘤外科杂志* ,2023 ,15(2) : 116-122. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4136. 2023. 02. 003.
- [13] Owonikoko TK ,Ramalingam SS ,Belani CP. Maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer: Current status ,controversies , and emerging consensus [J]. *Clinical Cancer Research* ,2010 ,16(9) : 2496-2504. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-09-2328.
- [14] Verlaan PA ,Roy-Chowdhuri S. Current and future trends in non-small cell lung cancer biomarker testing: The american experience [J]. *Cancer: A Journal of the American Cancer Society* 2020 ,128(9) : 629-636. DOI: 10. 1002/ency. 22313.
- [15] Dan L ,Yanwei S ,Hui R ,et al. ETV5 transcriptionally activates TGFβ₁ and promotes cancer cell invasion and migration of NSCLC [J]. *Journal of Molecular Histology* 2023 ,54(1) : 419-426. DOI: 10. 1007/s10735-023-10148-3.
- [16] Hu Q ,Tai S ,Wang J. Oncogenicity of lncRNA FOXD2-AS1 and its molecular mechanisms in human cancers [J]. *Pathol Res Pract* ,2019 ,215(5) : 843-848. DOI: 10. 1016/j. prp. 2019. 01. 033.
- [17] Yang X ,Duan B ,Zhou X. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 functions as a tumor promoter in colorectal cancer by regulating EMT and notch signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017 ,21(16) : 3586-3591. DOI: 10. 1186/s12935-022-02501-5.
- [18] Wang J ,Li B ,Wang C ,et al. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes glioma cell cycle progression and proliferation through the FOXD2-AS1/miR-31/CDK1 pathway [J]. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019 ,121(5) : 1-12. DOI: 10. 1002/jcb. 29284.
- [19] Yuan Y ,Yu P ,Shen H ,et al. LncRNA FOXD2-AS1 increased proliferation and invasion of lung adenocarcinoma via cell-cycle regulation [J]. *Pharmgenomics Pers Med* ,2023 ,16(1) : 99-109. DOI: 10. 2147/PGPM. S396866.
- [20] Yu X ,Odenthal M ,Fries JW. Exosomes as miRNA carriers: Formation-function-future [J]. *Int J Mol Sci* 2016 ,17(12) : 2028-2037. DOI: 10. 3390/ijms17122028.
- [21] Zhou J ,Xu L ,Yang P ,et al. The exosomal transfer of human bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-1913 inhibits osteosarcoma progression by targeting NRSN2 [J]. *Am J Transl Res* 2021 ,13(9) : 10178-10192. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2021. 07. 008.
- [22] Kaba M ,Pirincci N ,Demir M ,et al. The relationship between microRNAs and bladder cancer: are microRNAs useful to predict bladder cancer in suspicious patients [J]. *Int Urol Nephrol* ,2023 ,55(10) : 2483-2491. DOI: 10. 1007/s11255-023-03666-2.

(收稿日期: 2024 - 01 - 26)