

• 论 著 •

泛素 C 末端水解酶-L1 的表达水平与非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的关系*

丁 浩,徐 辉,龚晨虎,张志宏
苏州大学附属张家港医院胸外科,江苏苏州 215600

摘要:**目的** 本研究旨在探索泛素 C 末端水解酶-L1(UCH-L1)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织样本中的表达情况及其临床意义,揭示其作为 NSCLC 患者预后分子标志物的价值。**方法** 本研究以 2017 年 2 月至 2019 年 10 月于该院胸外科接受根治性手术治疗的 112 例 NSCLC 患者为研究对象,收集患者手术切除后的肿瘤组织与匹配的癌旁组织标本。通过免疫组织化学染色检测 UCH-L1 在 NSCLC 组织与癌旁组织中的表达水平,并分析其表达水平与患者临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型进行生存分析,评价 UCH-L1 表达水平在 NSCLC 患者中的预后意义。**结果** 免疫组化染色结果显示 UCH-L1 在 66.1% (74/112)的 NSCLC 组织中呈不同程度的阳性表达。分析 UCH-L1 表达水平与肿瘤临床病理参数的关系,结果发现 UCH-L1 高表达与肿瘤 TNM 分期($\chi^2=7.925, P=0.019$)、淋巴结转移($\chi^2=5.311, P=0.021$)及组织学分级($\chi^2=4.177, P=0.041$)等侵袭性特征具有显著相关性。生存曲线表明 UCH-L1 高表达水平者的 3 年总体生存(OS)率显著低于 UCH-L1 低表达水平者,分别为 39.1%和 78.5%,差异有统计学意义($\chi^2=9.181, P=0.002$)。单、多因素 Cox 回归分析进一步证实 UCH-L1 高表达水平($HR:3.024, 95\%CI:1.311\sim6.973, P=0.009$)是 NSCLC 患者预后不良的独立预测因素。另外 2 个有意义的预后变量是淋巴结转移($HR:2.092, 95\%CI:1.012\sim4.327, P=0.046$)和组织学分级($HR:2.153, 95\%CI:1.062\sim4.363, P=0.033$)。**结论** UCH-L1 高表达水平与 NSCLC 侵袭性生物学特征及不良预后相关,或许可作为 NSCLC 患者一种新的预后分子标志物。

关键词:非小细胞肺癌; 泛素 C 末端水解酶-L1; 临床病理特征; 预后; 分子标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.007 **中图法分类号:**R734.2;R730.43

文章编号:1673-4130(2023)02-0166-06 **文献标志码:**A

Relationship between the expression of Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and clinicopathological characteristics and survival outcome of non-small cell lung cancer patients*

DING Hao, XU Hui, GONG Chenhu, ZHANG Zhihong

Department of Thoracic Surgery, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To explore the expression level in tissue samples and clinical significance of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1), and to analyze its prognostic value as a biomarker for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** A total of 112 NSCLC patients who underwent surgical resection At the Department of Thoracic Surgery in Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University from February 2017 to October 2019 were included in this study. The surgically resected NSCLC samples and matched adjacent tissues were collected. The expression of UCH-L1 in these tissue samples were detected using immunohistochemical staining, and the correlations between UCH-L1 expression and clinicopathological characteristics of NSCLC were analyzed. Kaplan-Meier curve and the Cox proportional hazards model were used for survival analysis to evaluate the prognostic significance of UCH-L1 expression for NSCLC patients. **Results** Immunohistochemical staining showed that the positive expression of UCH-L1 were detected in 66.1% (74/112) of NSCLC patients. By analyzing the correlations between its expression and clinicopathological characteristics, we found that patients with high UCH-L1 expression had more advanced TNM stage ($\chi^2=7.925, P=0.019$), frequent lymph node metastasis ($\chi^2=5.311, P=0.021$) and higher histological grade ($\chi^2=4.177, P=0.041$) than those with low UCH-L1 expression. The survival curve indicated that the 3-year overall sur-

* 基金项目:2020 年省重点研发计划(社会发展)专项资金项目(BE2020653)。

作者简介:丁浩,男,副主任医师,主要从事肺部疾病的研究。

vival (OS) rate of patients with high UCH-L1 expression was significantly lower than those with low UCH-L1 expression (39.1% vs. 78.5%), with a significantly statistical difference ($\chi^2 = 9.181, P = 0.002$). Univariate and multivariate Cox regression analysis further demonstrated that high expression of UCH-L1 ($HR = 3.024, 95\%CI: 1.311 - 6.973, P = 0.009$) was an independent predictor of poor OS for NSCLC patients. In addition, lymph node metastasis ($HR = 2.092, 95\%CI: 1.012 - 4.327, P = 0.046$) and histological grade ($HR = 2.153, 95\%CI: 1.062 - 4.363, P = 0.033$) were identified as significant prognostic factors. **Conclusion**

High expression of UCH-L1 was associated with aggressive biological features and poor prognosis of NSCLC patients, and it might serve as a valuable prognostic biomarker.

Key words: non-small cell lung cancer; ubiquitin C-terminal hydrolase-L1; clinicopathological characteristics; prognostic; biomarker

肺癌是目前全球发病率居于首位的恶性肿瘤,也是导致患者癌症相关死亡的主要原因^[1-3]。由于生活方式与环境的改变,肺癌的总体发病率呈逐年上升趋势,已成为威胁人类健康的重大问题。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌组织学类型,肿瘤生长速度快,肿瘤细胞容易从原发部位扩散并转移至远隔器官,导致患者预后不佳^[4-5]。目前依然缺乏典型的分子标志物用于 NSCLC 患者的早期诊断与预后评估。因此,寻找新的分子标志对有效识别肺癌高危人群,深入了解 NSCLC 的生物学机制,对加快肿瘤的治疗、研究意义重大。

泛素-蛋白酶体系统是真核细胞维持细胞正常功能和内环境稳定的重要组成部分,其通过泛素连接酶与靶蛋白结合,参与蛋白的降解与功能修饰^[6-7]。另一方面,泛素-蛋白酶体也可以通过去泛素化酶(DUBs)使从其靶点上分离^[8]。与泛素连接酶类似,DUBs 参与了细胞生长、分化、转录调控等多种细胞生物学进程,目前已在许多人类疾病中发现了 DUBs 的突变或表达水平失调^[9-10]。泛素 C 末端水解酶-L1 (UCH-L1)是去泛素化酶家族成员之一,研究表明它主要在脑组织中表达,在神经退行性疾病中发挥着关键作用^[11-13]。尽管 UCH-L1 在其他组织中的表达水平较低,但在乳腺癌^[14-15]、结直肠癌^[16]、鼻咽癌^[17-18]等癌症中却发现了 UCH-L1 的过表达,提示其可能与恶性肿瘤的发生、发展有关。就生物学功能而言,有研究报道 UCH-L1 可能在肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移及化疗耐药中发挥促癌作用^[19-22]。然而,目前尚不清楚 UCH-L1 在 NSCLC 中的表达水平及其预后意义。本研究利用免疫组织化学染色检测了 UCH-L1 基因在 NSCLC 组织中的表达情况,分析了其表达水平与患者临床病理特征及预后关系,旨在揭示 UCH-L1 在 NSCLC 发生、发展中的作用及其作为潜在预后标志物的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2019 年 10 月于本院胸外科接受根治性手术治疗的 112 例 NSCLC 患者为研究对象,收集患者手术切除后的肿瘤组织与匹

配的癌旁组织标本。纳入标准:(1)所有患者均行肺叶或肺段切除+区域淋巴结清扫,经术后组织病理学证实为原发性 NSCLC;(2)术前未接受放、化疗、靶向治疗等任何抗肿瘤措施。排除标准:(1)术前影像学或穿刺活检已证实有远处转移或锁骨上淋巴结转移者、有其他器官共存肿瘤者;(2)临床病理资料缺失或失访者。本研究经本院伦理审核委员会批准,组织样本与临床数据的使用在手术前均以书面形式获得所有患者或其家属的知情同意。

通过本院电子病例数据库系统收集所有研究对象的一般资料与临床病理特征,包括:患者年龄、性别、吸烟史、组织学类型、组织学分级、T 分期、淋巴结转移及病理学 TNM 分期等。肺癌 TNM 分期根据美国癌症联合会(AJCC)制定的第 8 版分期手册进行分类^[23]。

1.2 免疫组化染色与结果判读 所有组织样本在取材收集后立即置于福尔马林缓冲液中固定,常规石蜡包埋,制成 3~5 μm 厚度的组织切片。二甲苯中脱蜡、梯度乙醇脱水后,将组织切片置于柠檬酸盐缓冲液(pH=7.4)中进行抗原修复;使用 3%过氧化氢溶液抑制内源性过氧化物酶活性,5%胎牛血清降低非特异性结合,按照说明书以 1:100 比例稀释抗 UCH-L1 的小鼠单克隆抗体(产品编号:sc-100340, Santa 技术公司,美国),室温下孵育一抗过夜。PBS 缓冲液清洗切片 3 次,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠 IgG 二抗(产品编号:PV-9001, 中杉金桥,中国),于室温下孵育 30 min。最后,使用二氨基联苯胺对免疫反应进行可视化,苏木素复染,依次经过梯度乙醇进行脱水处理、二甲苯透明化,中性树胶封片固定。

根据染色强度和阳性染色范围对 UCH-L1 的表达水平进行半定量分析,具体方法如下:光学显微镜下随机选取 5 个高倍视野,每个视野计数 200 个细胞,阳性染色细胞 $\leq 5\%$ 计 0 分, $>5\% \sim 25\%$ 计 1 分, $>25\% \sim 50\%$ 计 2 分, $>50\% \sim 75\%$ 计 3 分, $>75\%$ 计 4 分。染色强度评分标准为:无染色计 0 分,呈淡黄染色计 1 分,呈黄染色计 2 分,呈棕黄染色计 3 分。阳性染色细胞百分比与染色强度得分的乘积即为免

疫组化染色的总分,≤4 分定义为阴性表达,>4 分定义为阳性表达。

1.3 观察结局 术后对所有接受手术治疗的 NSCLC 患者进行定期随访,通过查阅门诊或住院病例及电话探访等方式了解患者的生存状态。研究以总体生存率(OS)作为主要观察结局,将其定义为患者自手术之日起至术后因任何原因导致死亡的时间段。截至末次随访,研究队列无失访病例,中位随访时间为 26.7(15.5~39.0)个月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,分类变量以频数及百分比形式表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验分析 UCH-L1 表达与肿瘤临床病理特征的关系;呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布采用中位数及四分位数间距[M(Q)]表示,连续变量的分布性采用 Kolmogorov-Smirnov 检验。采用 Kaplan-Meier 方法构建 NSCLC 患者的生存曲线,计算高、低 UCH-L1 表达组患者的 3 年 OS,对数秩检验用于评估组间患者生存率的差异。通过 Cox 比例风险模型对 NSCLC 患者的预后因素进行单、多变量分析,结果报告为计算风险比(HR)及 95%置信区间(CI)。所有分析均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

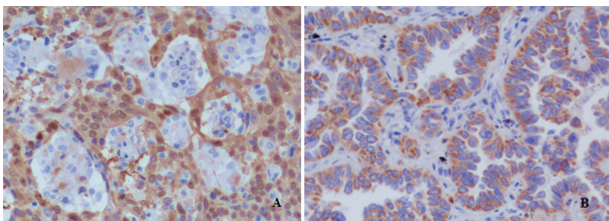
2 结 果

2.1 研究对象的基本特征 本研究系统收集了 112 例接受手术治疗的 NSCLC 患者的一般资料与临床病理特征,包括男 67 例(59.8%)和女 45 例(40.2%),平均年龄(61.8±9.6)岁,59.8%(67/112)的患者有长期吸烟史;根据组织学类型,共有鳞癌 52 例(46.4%),腺癌 60 例(53.6%);全组患者淋巴结转移率为 57.1%(64/112),根据第 8 版肺癌病理学 TNM 分期,共有 I 期患者 31 例(27.7%)、II 期 25 例(22.3%)、III 期 56 例(50.0%)。

2.2 UCH-L1 在 NSCLC 样本中的表达及其与肿瘤临床病理特征的关系 免疫组化染色显示,UCH-L1 蛋白在肿瘤组织中呈广泛阳性表达或高表达,但在癌旁组织中呈阴性表达或低表达,见图 1。通过分析 UCH-L1 在 112 例配对 NSCLC 组织中的差异表达,发现 UCH-L1 在 66.1%(74/112)的肿瘤组织中呈不同程度的阳性表达。

根据 UCH-L1 在 NSCLC 样本中的表达水平,将所有患者分为高表达组($n=74$)与低表达组($n=38$)。UCH-L1 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系见表 1。UCH-L1 高表达组的组织学分级(G3:64.9% vs. 44.7%, $\chi^2=4.177, P=0.041$)与淋巴结转移率(64.9% vs. 42.1%, $\chi^2=5.311, P=0.021$)较低表达组更高,而肿瘤分期更为进展(TNM III 期:59.5% vs. 31.6%, $\chi^2=7.925, P=0.019$)。本研究发现,两组患者在年龄、性别、吸烟史、组织学类型及 T 分期等

变量分布上差异无统计学意义($P>0.05$)。



注:A 为 NSCLC;B 为癌旁组织。

图 1 UCH-L1 蛋白在 NSCLC 及癌旁组织中的表达 (免疫组化染色×200)

表 1 UCH-L1 表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理因素	UCH-L1 表达		χ^2	P
	低表达组($n=38$)	高表达组($n=74$)		
年龄			1.128	0.288
≤60 岁	22 (57.9)	35 (47.3)		
>60 岁	16 (42.1)	39 (52.7)		
性别			0.497	0.481
女	17 (44.7)	28 (37.8)		
男	21 (55.3)	46 (62.2)		
吸烟史			0.852	0.356
无	13 (34.2)	32 (43.2)		
有	25 (65.8)	42 (56.8)		
组织学类型			0.432	0.511
鳞癌	16 (42.1)	36 (48.6)		
腺癌	22 (57.9)	38 (51.4)		
组织学分级			4.177	0.041
G1~G2	21 (55.3)	26 (35.1)		
G3	17 (44.7)	48 (64.9)		
T 分期			0.293	0.588
T1~T2 期	30 (78.9)	55 (74.3)		
T3~T4 期	8 (21.1)	19 (25.7)		
淋巴结转移			5.311	0.021
无	22 (57.9)	26 (35.1)		
有	16 (42.1)	48 (64.9)		
TNM 分期			7.925	0.019
I	15 (39.5)	16 (21.6)		
II	11 (28.9)	14 (18.9)		
III	12 (31.6)	44 (59.5)		

2.3 UCH-L1 表达在 NSCLC 患者中的预后意义 112 例 NSCLC 患者均被纳入生存分析,随访期内共 37 例(33.0%)患者观察到主要结局事件,3 年 OS 为 54.5%。Kaplan-Meier 生存曲线显示,UCH-L1 高表达组的 3 年 OS 显著低于 UCH-L1 低表达组,分别为 39.1% 和 78.5%,差异有统计学意义($\chi^2=9.181, P=0.002$)。见图 2。

单因素分析的结果显示,组织学分级($P=0.013$)、淋巴结转移($P=0.013$)和 UCH-L1 表达($P=0.004$)与 NSCLC 患者不良预后具有显著相关性,见表 2。

通过多因素分析调整潜在的混杂因素,本研究发现,UCH-L1 高表达($HR=3.024,95\%CI:1.311\sim$

$6.973,P=0.009$)、淋巴结转移($HR=2.092,95\%CI:1.012\sim4.327,P=0.046$)和组织学分级($HR=2.153,95\%CI:1.062\sim4.363,P=0.033$)仍然是 3 个具有统计学意义的预后变量,是 NSCLC 患者不良 OS 的独立预测因素。见表 3。

表 2 NSCLC 患者预后因素的 Cox 单因素分析

因素	β	SE	Wald	HR	95%CI	P
年龄						
>60 岁 vs. ≤60 岁	0.643	0.343	3.525	1.903	0.972~3.724	0.060
性别						
男 vs. 女	0.519	0.349	2.210	1.680	0.848~3.331	0.137
吸烟史						
有 vs. 无	0.303	0.325	0.866	1.354	0.715~2.562	0.352
组织学类型						
腺癌 vs. 鳞癌	-0.408	0.325	1.573	0.665	0.351~1.258	0.210
组织学分级						
G3 vs. G1~G2	0.893	0.360	6.155	2.442	1.206~4.945	0.013
T 分期						
T3~T4 期 vs. T1~T2 期	0.325	0.343	0.901	1.384	0.707~2.710	0.343
淋巴结转移						
有 vs. 无	0.914	0.370	6.107	2.495	1.208~5.153	0.013
UCH-L1 表达						
高表达组 vs. 低表达组	1.206	0.424	8.079	3.339	1.454~7.667	0.004

表 3 NSCLC 患者预后因素的 Cox 多因素分析

因素	β	SE	Wald	HR	95%CI	P
组织学分级						
G3 vs. G1~G2	0.767	0.361	4.522	2.153	1.062~4.363	0.033
淋巴结转移						
有 vs. 无	0.738	0.371	3.967	2.092	1.012~4.327	0.046
UCH-L1 表达						
高表达组 vs. 低表达组	1.106	0.426	6.735	3.024	1.311~6.973	0.009

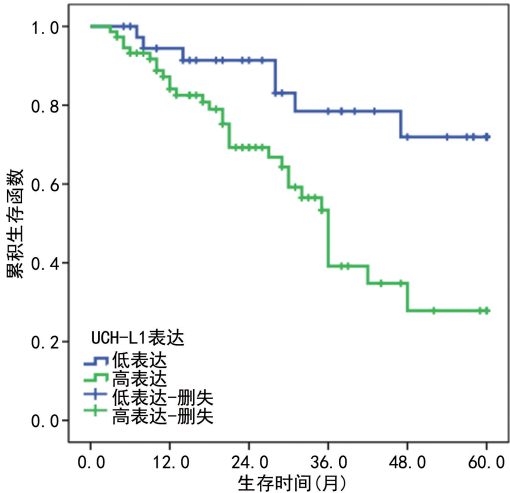


图 2 UCH-L1 高表达与低表达者的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

作为一种去泛素化酶,UCH-L1 的异常高表达已在多种恶性肿瘤中被报道,被认为是乳腺癌、前列腺癌的促瘤蛋白^[21,24-25]。然而,也有研究在卵巢癌、胰腺神经内分泌肿瘤等其他样本中发现了 UCH-L1 表达水平的下调^[26-28]。因此,UCH-L1 在人类癌症中的表达水平及功能作用可能具有一定组织特异性。目前,尚不完全清楚 UCH-L1 在 NSCLC 样本中的表达水平、临床意义及其在恶性进展中的生物学功能。在本研究中,笔者应用免疫组化染色法检测了 UCH-L1 在 112 例 NSCLC 组织样本中的表达情况,分析了其表达水平与肿瘤临床病理特征的相关性,探讨了 UCH-L1 作为 NSCLC 患者预后标志物的临床价值。结果显示 UCH-L1 蛋白在大多数 NSCLC 肿瘤样本

中呈阳性表达,并与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移和组织学分级显著相关。这些研究表明 UCH-L1 或许在 NSCLC 的发生、发展中起着决定性的作用,可能是肿瘤具有高侵袭性生物学行为的标志。生存分析进一步证实,UCH-L1 高表达组的 OS 显著低于低表达组,UCH-L1 高表达水平是 NSCLC 患者预后不佳的独立预测因素。因此,医务工作者应在随访期间和制订治疗方案对这些患者予以特别关注。

SCHRODER 等^[14]通过组织微阵列技术证实了 UCH-L1 蛋白在 1622 例乳腺癌患者样本中的高表达,并与雌、孕激素受体阴性及不良预后显著相关,该研究与本文数据一致。JIN 等^[29]报道了 UCH-L1 表达在肝门部胆管癌中的表达及临床意义,结果表明 UCH-L1 在 62.1% 的组织样本中呈明显过表达,其表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期和血清 CA19-9 水平等肿瘤的侵袭性特征呈明显正相关,是肝门胆管癌患者的预后预测因素。细胞功能实验显示,沉默 UCH-L1 表达可以抑制肿瘤细胞的生长与增殖。还有研究证实,沉默 UCH-L1 的表达通过阻止上皮间质转化,抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭性^[25]。尽管鲜有研究报道 UCH-L1 在 NSCLC 中的表达水平,但在一项之前的研究中,KIM 等^[30]通过体外细胞实验证实 UCH-L1 可促进 NSCLC 细胞的恶性转化与侵袭,表明 UCH-L1 可能作为一种癌蛋白在肺癌中发挥促癌作用。屈肖杰等^[31]通过脂质体转染下调 UCH-L1 表达水平后,也发现肺癌细胞系 H157 在体外的增殖能力明显受限,细胞凋亡显著增加。最近,有研究人员发现在缺氧环境下,人肺癌细胞系 A549 中 UCH-L1 的表达水平显著提升,同时增强了 TGF- β /SMAD 诱导的转录活性,促进肺癌的发生^[32]。这些发现均表明,具有去泛素化活性的 UCH-L1 是肺癌发生、发展的关键驱动因素,以 UCH-L1 作为靶点或许是一种有价值的肺癌治疗策略。

综上所述,这项研究证实了 UCH-L1 在可切除 NSCLC 患者中的异常高表达水平,这与 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤组织学分级等侵袭性特征显著相关。更为重要的是,UCH-L1 水平可作为 NSCLC 患者的独立预后分子标志。这些发现为进一步探索 UCH-L1 在 NSCLC 发生、发展中的作用机制提供了依据,也为临床医生筛选高危人群、制订治疗方案提供了参考。

参考文献

[1] BAHIN F F, RASOULI K N, WILLIAMS S J, et al. Prophylactic clipping for the prevention of bleeding following wide-field endoscopic mucosal resection of laterally spreading colorectal lesions: an economic modeling study[J].

Endoscopy, 2016, 48(8):754-761.

[2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. Int J Cancer, 2021;5.

[3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791.

[4] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society; international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary[J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8(5):381-385.

[5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. Ⅲ期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12):881-890.

[6] LARSEN C N, PRICE J S, WILKINSON K D. Substrate binding and catalysis by ubiquitin C-terminal hydrolases: identification of two active site residues[J]. Biochemistry, 1996, 35(21):6735-6744.

[7] KIM J H, PARK K C, CHUNG S S, et al. Deubiquitinating enzymes as cellular regulators[J]. J Biochem, 2003, 134(1):9-18.

[8] NIJMAN S M, LUNA-VARGAS M P, VELDS A, et al. A genomic and functional inventory of deubiquitinating enzymes[J]. Cell, 2005, 123(5):773-786.

[9] PFOH R, LACDAO I K, SARIDAKIS V. Deubiquitinases and the new therapeutic opportunities offered to cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(1):T35-T54.

[10] HANPUDE P, BHATTACHARYA S, DEY A K, et al. Deubiquitinating enzymes in cellular signaling and disease regulation[J]. IUBMB Life, 2015, 67(7):544-555.

[11] BISHOP P, ROCCA D, HENLEY J M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction[J]. Biochem J, 2016, 473(16):2453-2462.

[12] GRAHAM S H, LIU H. Life and death in the trash heap: the ubiquitin proteasome pathway and UCHL1 in brain aging, neurodegenerative disease and cerebral Ischemia[J]. Ageing Res Rev, 2017, 34:30-38.

[13] BILGUVAR K, TYAGI N K, OZKARA C, et al. Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset progressive neurodegeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(9):3489-3494.

[14] SCHRÖDER C, MILDE-LANGOSCH K, GEBAUER F, et al. Prognostic relevance of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) mRNA and protein expression in breast cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(10):1745-1755.

[15] MONDAL M, CONOLE D, NAUTIYAL J, et al. UCHL1 as a novel target in breast cancer; emerging insights from cell and chemical biology[J]. Br J Cancer, 2022, 126(1): 24-33.

[16] ZHONG J, ZHAO M, MA Y, et al. UCHL1 acts as a colorectal cancer oncogene via activation of the β -catenin/TCF pathway through its deubiquitinating activity[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(2): 430-436.

[17] KOBAYASHI E, HWANG D, BHEDA-MALGE A, et al. Inhibition of UCH-L1 deubiquitinating activity with two forms of LDN-57444 has anti-invasive effects in metastatic carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3733.

[18] ZHAO Y, LEI Y, HE S W, et al. Hypermethylation of UCHL1 promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing degradation of cortactin (CTTN)[J]. Cells, 2020, 9(3): 559.

[19] ZHANG D, FU Y, TIAN G, et al. UCHL1 promotes proliferation and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma and could be a potential therapeutic target[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2021, 133(6): 684-697.

[20] DING X, GU Y, JIN M, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL1 promotes resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase[J]. Theranostics, 2020, 10(13): 6048-6060.

[21] LIU S, GONZÁLEZ-PRIETO R, ZHANG M, et al. Deubiquitinase activity profiling identifies UCHL1 as a candidate oncoprotein that promotes TGF β -induced breast cancer metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(6): 1460-1473.

[22] KWAN S Y, AU-YEUNG C L, YEUNG T L, et al. Ubiquitin carboxyl-Terminal hydrolase L1 (UCHL1) promotes uterine serous cancer cell proliferation and cell cycle progression[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(1): 118.

[23] HATTORI A, TAKAMUCHI K, OH S, et al. New revisions and current issues in the eighth edition of the TNM classification for non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(1): 3-11.

[24] SONG H M, LEE J E, KIM J H. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 regulates EMT process and cancer metastasis in prostate cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(3): 722-727.

[25] JANG M J, BAEK S H, KIM J H. UCH-L1 promotes cancer metastasis in prostate cancer cells through EMT induction[J]. Cancer Lett, 2011, 302(2): 128-135.

[26] JIN C, YU W, LOU X, et al. UCHL1 is a putative tumor suppressor in ovarian cancer cells and contributes to cisplatin resistance[J]. J Cancer, 2013, 4(8): 662-670.

[27] LI L, TAO Q, JIN H, et al. The tumor suppressor UCHL1 forms a complex with p53/MDM2/ARF to promote p53 signaling and is frequently silenced in nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(11): 2949-2958.

[28] FINNERTY B M, MOORE M D, VERMA A, et al. UCHL1 loss alters the cell-cycle in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(4): 411-423.

[29] JIN Y, ZHOU H, GONG L, et al. Prognostic potential and oncogenic effects of UCH-L1 expression in hilar cholangiocarcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(11): 10802-10811.

[30] KIM H J, KIM Y M, LIM S, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 is a key regulator of tumor cell invasion and metastasis[J]. Oncogene, 2009, 28(1): 117-127.

[31] 屈肖杰, 王衍富. 脂质体转染 UCH-L1 siRNA 对肺腺癌细胞系 H157 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国癌症杂志, 2010, 13(4): 292-296.

[32] NAGATA A, ITOH F, SASHO A, et al. The evolutionarily conserved deubiquitinase UBH1/UCH-L1 augments DAF7/TGF- β signaling, inhibits dauer larva formation, and enhances lung tumorigenesis[J]. J Biol Chem, 2020, 295(27): 9105-9120.

(收稿日期: 2022-05-27 修回日期: 2022-09-08)

(上接第 165 页)

[13] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. CLSI supplement M100[S]. Wayne, PA: CLSI, 2020.

[14] KIM K J, YU H H, JEONG S I, et al. Inhibitory effects of Caesalpiniasappan on growth and invasion of methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91(1): 81-87.

[15] 李梦森, 谢鲲鹏, 隋佳琪, 等. 玫瑰茄醇提物的抑菌活性及其作用机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(10): 1057-1063.

[16] 蒋斌, 苏琰, 蔡玉华. 连翘对金黄色葡萄球菌的抑菌作用及机制的试验研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(8): 3401-3406.

[17] 张晓伟. 肉叶芸香碱抗金黄色葡萄球菌的活性及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.

(收稿日期: 2022-03-12 修回日期: 2022-07-28)