

## 鼻咽癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达及临床预后意义\*

商胜利<sup>1</sup>, 姚雅君<sup>2</sup>, 陈 明<sup>3</sup>

1. 开滦总医院耳鼻咽喉头颈外科, 河北唐山 063000; 2. 开滦总医院唐山医院五官科, 河北唐山 063100; 3. 唐山市第三医院耳鼻咽喉科, 河北唐山 063100

**摘要:**目的 研究鼻咽癌(NPC)组织中泛素样小分子修饰因子 2(SUMO2)、三结构域蛋白家族成员 21 (TRIM21)的表达及临床预后意义。方法 选取 2015 年 2 月至 2018 年 2 月期间开滦总医院诊治的 96 例 NPC 患者。应用免疫组化检测组织中 SUMO2、TRIM21 的表达, Spearman 秩相关分析 NPC 中 SUMO2 与 TRIM21 表达的相关性。分析 SUMO2、TRIM21 表达与临床参数的关系。Kaplan-Meier 生存分析 NPC 中 SUMO2、TRIM21 表达与患者生存预后的关系。单因素及多因素 Cox 回归分析 NPC 患者预后影响因素。结果 NPC 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达阳性率分别为 72.92%(70/96)、75.00%(72/96), 高于癌旁组织的 6.25%(6/96)、7.29%(7/96), 差异均有统计学意义( $\chi^2=89.205, 90.870$ , 均  $P<0.05$ )。NPC 癌组织中 SUMO2 与 TRIM21 蛋白表达呈明显正相关( $r=0.756, P<0.05$ )。临床分期 III~IV 期、低分化程度、有淋巴结转移 NPC 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达阳性率高于临床分期 I~II 期、高/中分化程度、无淋巴结转移癌组织, 差异有统计学意义(均  $P<0.05$ )。SUMO2 表达阳性及阴性组的 5 年生存率分别为 67.14%(47/70)、88.46%(23/26), SUMO2 表达阳性组 5 年累积生存率低于阴性组, 差异有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2=4.757, P=0.029$ )。TRIM21 表达阳性及阴性组 5 年生存率分别为 66.67%(48/72)、91.67%(22/24), TRIM21 表达阳性组 5 年累积生存率低于阴性组, 差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=5.303, P=0.021$ )。临床分期 III~IV 期、低分化程度、淋巴结转移、SUMO2 与 TRIM21 表达阳性是影响 NPC 预后的独立危险因素。结论 NPC 中 SUMO2、TRIM21 蛋白表达上调, 与不良临床病理特征有关, 是影响 NPC 患者不良预后的独立危险因素。

**关键词:**鼻咽癌; 泛素样小分子修饰因子 2; 三结构域蛋白家族成员 21; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.025

**文章编号:**1673-4130(2024)09-1148-05

**中图法分类号:**R739.63

**文献标志码:**A

鼻咽癌(NPC)是头颈部高发恶性肿瘤, 具有位置隐匿、发展快及易转移等特点, 多数患者确诊时已为中晚期, 5 年生存率仅为 40%~50%<sup>[1]</sup>。NPC 的早期诊治, 对于提高治疗效果, 延长患者生存预后, 具有重要意义。泛素样小分子修饰因子 2(SUMO2)是小泛素样修饰物蛋白家族成员, 参与蛋白翻译后修饰, 与核转运、转录调节、细胞凋亡等多种细胞过程密切相关<sup>[2]</sup>。有研究发现, SUMO2 在胃癌<sup>[3]</sup>, 肝癌<sup>[4]</sup>等恶性肿瘤中表达上调, 促进 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 的表达, 导致肿瘤过度增殖及侵袭。三结构域蛋白家族成员 21(TRIM21)属于三重基序家族成员, 具有 E3 泛素连接酶活性, 通过泛素化下游靶蛋白, 调节天然免疫反应、细胞周期等生物学过程<sup>[5]</sup>。研究表明, TRIM21 能够介导抗增殖蛋白 1 泛素化降解, 激活核因子  $\kappa$ B 活性, 促进 NPC 肿瘤细胞的增殖及迁移, 是潜在的 NPC 肿瘤标志物<sup>[6]</sup>。目前 NPC 中 SUMO2、TRIM21 的表达及临床预后价值尚不明确。本研究检测 NPC 组织中 SUMO2、TRIM21 的表达, 探讨两者与临床病理特征及预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 2 月至 2018 年 2 月期

间在开滦总医院(下称本院)诊治的 96 例 NPC 患者作为研究对象。其中, 男 59 例, 女 37 例; 年龄 33~78 岁, 平均(64.12±7.54)岁; 既往有吸烟史 40 例, 无吸烟史 56 例; 病理类型: 角化性鳞状细胞癌 20 例, 分化型非角化性 28 例, 未分化型非角化性 48 例; 临床分期: I~II 期 32 例, III~IV 期 64 例; 肿瘤分化程度: 高/中分化程度 54 例, 低分化程度 42 例; 淋巴结转移: 有 43 例, 无 53 例。纳入标准: (1)经病理活检组织学检查诊断为 NPC; (2)初发且初次诊治, 确诊后于本院接受放化疗治疗; (3)临床资料完整。排除标准: (1)NPC 复发患者; (2)合并其他器官严重疾病患者; (3)因自身原因放弃或中断治疗患者; (4)合并精神障碍性疾病患者。

本研究符合赫尔辛基宣言原则, 并经本院伦理委员会审核通过。患者及家属已签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 留取 NPC 癌和癌旁组织(距离癌组织 0.5 cm 以上), 石蜡包埋切片。实验步骤: 70 °C 烤片 1 h, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 将切片置于柠檬酸盐溶液中, 微波炉中 100 °C 10 min, 自然冷却后, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断 15 min, 3%羊血清封闭 2 h, 一抗(稀释比

\* 基金项目: 河北省卫生健康委员会研究项目(20191521)。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240325.1405.002.html>(2024-03-28)

1 : 1 000)4 ℃ 孵育 16 h, SUMO2 鼠单克隆抗体购自美国 GeneTex 公司, 货号 GTX35096。TRIM21 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, 货号 ab207728。二抗室温孵育 1 h, DAB 显色液显色 5 min, 苏木素复染, 盐酸乙醇分化后梯度脱水封片, 镜下(日本奥林巴斯公司, 型号 DX31)观察染色情况。染色强度评分: 未染色为 0 分, 浅黄色 1 分, 棕褐色颗粒 2 分。染色阳性细胞百分比评分:  $\leq 25\%$  为 1 分,  $> 25\% \sim 50\%$  为 2 分,  $\geq 50\%$  为 3 分。两者的乘积为最终染色评分,  $\geq 2$  分定义为阳性,  $< 2$  分为阴性<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 治疗及随访** 所有患者确诊后, 均于本院接受放化疗。调强放射治疗: 原发灶放疗总剂量 70 Gy, 转移淋巴结区 64 Gy, 每日 1 次, 每周 5 次, 30 次完成; 肿瘤分期 III ~ IV 期者同时接受顺铂为基础的诱导 + 同步化疗或辅助化疗, 诱导化疗方案为: 化疗第 1 日多西他赛 70 mg/m<sup>2</sup> (太极集团四川太极制药有限公司, 国药准字 H20103665), 在第 1 ~ 3 天给予顺铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20023461) 25 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 ~ 5 天给予 5 氟尿嘧啶 (悦康药业集团有限公司, 国药准字 H11020237) 500 mg/m<sup>2</sup>。每隔 21 天为一个周期, 总共 2 ~ 3 个周期。同期放化疗: 即在放疗第 1 天开始给予顺铂 100 mg/m<sup>2</sup>, 每 3 周 1 次, 21 d 为 1 个周期, 同期治疗 2 个周期。NPC 患者治疗结束后开始随访, 随访 5 年。随访问隔: 第 1 ~ 2 年内每 3 个月随访 1 次, 第 3 ~ 5 年每 6 个月随访 1 次, 以门诊和电话方式进行回访, 随访截止时间为 2023 年 3 月 1 日。终点事件为患者死亡或随访时间截止。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。SUMO2、TRIM21 蛋白表达相关性采用 Spearman 秩相关分析。绘制 Kaplan-Meier 曲线, 不同 SUMO2、TRIM21 表达生存曲线比较采用 Log-rank 检验。单因素及多因素 Cox 回归分析 NPC 预后影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NPC 癌与癌旁组织中 SUMO2、TRIM21 表达**  
NPC 癌组织中 SUMO2 棕黄色阳性染色主要位于细胞核, TRIM21 棕黄色阳性染色主要位于细胞质和细胞膜。NPC 癌组织中 SUMO2、TRIM21 阳性率分

别为 72.92% (70/96)、75.00% (72/96), 高于癌旁组织的 6.25% (6/96)、7.29% (7/96), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 89.205, 90.870, P < 0.001, 0.001$ )。见图 1。

**2.2 NPC 癌组织中 SUMO2 与 TRIM21 表达相关性** NPC 癌组织中 SUMO2 与 TRIM21 蛋白表达呈显著正相关 ( $r = 0.756, P < 0.001$ )。

**2.3 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达与 NPC 临床病理特征的关系** 临床分期 III ~ IV 期、低分化程度、有淋巴结转移 NPC 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达阳性率高于临床分期 I ~ II 期、高/中分化程度、无淋巴结转移癌组织, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。见表 1。

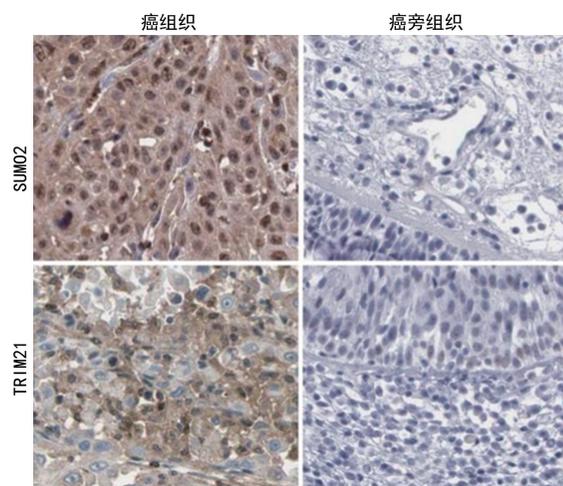


图 1 癌组织与癌旁组织中 SUMO2、TRIM21 表达 (免疫组化,  $\times 200$ )

**2.4 癌组织 SUMO2、TRIM21 表达与 NPC 患者生存预后的关系** 本研究 96 例 NPC 患者随访中失访 2 例, 死亡 26 例, 5 年生存率为 72.92% (70/96)。SUMO2 表达阳性及阴性组的 5 年生存率分别为 67.14% (47/70)、88.46% (23/26), SUMO2 表达阳性组 5 年累积生存率低于阴性组, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 4.757, P = 0.029$ )。TRIM21 表达阳性及阴性组 5 年生存率为 66.67% (48/72), 91.67% (22/24), TRIM21 表达阳性组 5 年累积生存率低于阴性组, 差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 5.303, P = 0.021$ )。见图 2。

表 1 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达与 NPC 临床病理特征的关系 [n (%)]

参数	n	SUMO2 表达阳性	$\chi^2$	P	TRIM21 表达阳性	$\chi^2$	P
性别			0.214	0.644		0.132	0.716
男	59	44 (74.58)			45 (76.27)		
女	37	26 (70.27)			27 (72.97)		
年龄 (岁)			3.272	0.070		0.695	0.404
$\leq 60$	41	26 (63.42)			29 (70.73)		
$> 60$	55	44 (80.00)			43 (78.18)		
吸烟史			1.742	0.187		2.057	0.151
有	40	32 (80.00)			33 (82.50)		
无	56	38 (67.86)			39 (69.64)		
病理类型			5.260	0.072		2.425	0.297

续表 1 癌组织中 SUMO2、TRIM21 表达与 NPC 临床病理特征的关系[n(%)]

参数	n	SUMO2 表达阳性	$\chi^2$	P	TRIM21 表达阳性	$\chi^2$	P
角化性	20	15(75.00)			16(80.00)		
非角化性(分化型)	28	16(57.14)			18(64.29)		
非角化性(未分化型)	48	39(81.25)			38(79.17)		
肿瘤分化程度			11.658	0.001		9.538	0.002
高/中分化	54	32(59.26)			34(62.96)		
低分化	42	38(90.48)			38(90.48)		
临床分期			20.677	<0.001		20.250	<0.001
I~II 期	32	14(43.75)			15(46.88)		
III~IV 期	64	56(87.50)			57(89.06)		
淋巴结转移			12.470	<0.001		7.428	0.006
有	43	39(90.70)			38(88.37)		
无	53	31(58.49)			34(64.15)		

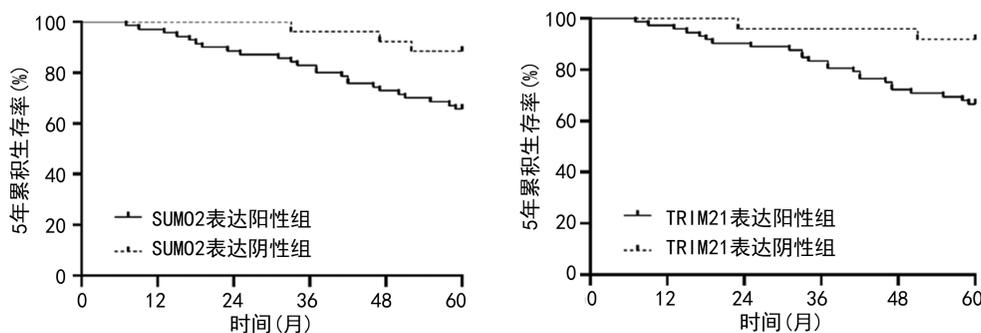


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 SUMO2、TRIM21 表达对 NPC 患者预后的影响

2.5 Cox 回归分析 NPC 患者预后影响因素 以 NPC 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存,t=时间),纳入年龄、性别、吸烟史、肿瘤分化程度、病理类型、淋巴结转移、临床分期、SUMO2、TRIM21 为自变

量,单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示,临床分期 III~IV 期、低分化程度、淋巴结转移、SUMO2 与 TRIM21 表达阳性是影响 NPC 预后的独立危险因素。见表 2、表 3。

表 2 单因素 Cox 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	1= $\geq 60$ 岁,0= $< 60$ 岁	0.140	0.110	1.620	0.341	1.150	0.927~1.427
性别	1=男,0=女	0.186	0.174	1.143	0.538	1.204	0.856~1.694
吸烟史	1=有,0=无	0.265	0.180	2.167	0.291	1.303	0.916~1.855
病理类型	1=非角化性,0=角化性	0.245	0.206	1.414	0.346	1.278	0.853~1.913
肿瘤分化程度	1=低分化,0=高/中分化	0.377	0.153	6.072	<0.001	1.458	1.080~1.968
淋巴结转移	1=有,0=无	0.470	0.162	8.417	<0.001	1.600	1.165~2.198
临床分期	1=III~IV,0=I~II	0.565	0.184	9.429	<0.001	1.759	1.227~2.523
SUMO2	1=阳性,0=阴性	0.621	0.178	12.171	<0.001	1.861	1.313~2.638
TRIM21	1=阳性,0=阴性	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

表 3 多因素 Cox 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
淋巴结转移	0.651	0.191	11.617	<0.001	1.917	1.319~2.799
临床分期	0.475	0.139	11.678	<0.001	1.608	1.225~2.112
肿瘤分化程度	0.402	0.125	10.343	<0.001	1.495	1.170~1.910
SUMO2	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228~2.753
TRIM21	0.553	0.170	10.582	<0.001	1.738	1.246~2.426

### 3 讨 论

NPC 是我国高发的恶性肿瘤之一,南方较为常见。NPC 临床表现为鼻塞、涕中带血及颈部淋巴结肿大等症状,由于早期症状不典型,临床上不易早期诊断。NPC 解剖位置隐匿,恶性程度高,容易出现淋巴结转移,多数患者初诊时已为局部晚期<sup>[7]</sup>。放疗是 NPC 的主要治疗方式,虽然经积极放疗及同步辅助化疗使 NPC 患者临床结局有所改善,但仍有患者可出

现肿瘤复发和转移,导致患者死亡<sup>[8]</sup>。深入研究 NPC 的疾病发生及机制,寻找能够评估 NPC 患者预后的肿瘤标志物,具有重要意义。

小类泛素相关修饰蛋白是分子结构类似于泛素的蛋白,包括 SUMO1~4 四种亚型,能够可逆性翻译后修饰蛋白,调节蛋白稳定性<sup>[9]</sup>。SUMO2 主要与应激相关靶蛋白共价结合,参与 DNA 损伤修复、免疫应答及细胞凋亡等过程的调控<sup>[4]</sup>。近年来有研究发现, SUMO2 的表达失调能激活转化生长因子  $\beta$  信号通路,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,导致膀胱癌等恶性肿瘤进展<sup>[10]</sup>。本研究中, NPC 癌组织中 SUMO2 表达升高,与不良临床病理特征有关,提示 SUMO2 促进 NPC 的肿瘤发展。NPC 中 SUMO2 的表达与非编码 RNA 调控有关。有研究发现, NPC 肿瘤细胞中环状 RNA circRNF13 通过与 SUMO2 mRNA 的 3' 非翻译区结合,延长 SUMO2 mRNA 的半衰期,激活 SUMO2 蛋白表达,而 SUMO2 的表达上调通过促进葡萄糖转运蛋白 1 的 SUMO 化降解,激活肿瘤细胞糖酵解途径,促进 NPC 肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[11]</sup>。尚有研究发现,胰腺癌细胞中 SUMO2 通过与 KRAS 蛋白的赖氨酸 113 残基处结合,诱导其过度激活,增强异质性细胞核糖核蛋白 A1 的外泌体分泌,促进肿瘤淋巴管生成和淋巴转移的发生<sup>[12]</sup>。本研究发现, SUMO2 阳性的 NPC 患者预后较差,提示 SUMO2 是新的评估 NPC 预后的肿瘤标志物。分析其原因,可能是 SUMO2 的表达能够促进细胞 DNA 损伤修复,降低放疗治疗的敏感性。ZHAO 等<sup>[13]</sup>报道, SUMO2 的表达上调通过促进细胞核中  $\gamma$ -肌动蛋白的 SUMO 化来促进 DNA 损伤修复并减轻心肌损伤,而沉默 SUMO2 的表达后则进一步加剧 DNA 损伤,促进细胞氧化应激损伤及凋亡。ZHANG 等发现<sup>[14]</sup>, 乳腺癌中 SUMO2 的表达能够在 DNA 损伤晚期促进 MORC 家族 CW 型锌指结构蛋白 2 的 SUMO 化修饰,进而磷酸化激活 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基,促进 DNA 损伤修复,应用 SUMO2 抑制剂后能增加乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性。因此, SUMO2 的表达促进 NPC 的发生发展,是 NPC 患者不良预后的肿瘤标志物, SUMO2 可能是潜在的 NPC 肿瘤治疗靶点。

TRIM21 是 TRIM 家族成员,又称为 Ro52,含有 RING 锌指、B 盒及卷曲螺旋三个结构域,参与干扰素调节转录因子的泛素蛋白酶体途径降解,调节机体天然抗病毒免疫反应<sup>[15]</sup>。有研究发现, TRIM21 能够通过泛素化细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27,促进细胞周期的进展,导致肿瘤过度增殖<sup>[16]</sup>。本研究中, NPC 癌组织中 TRIM21 表达升高,与临床分期、分化程度及淋巴结转移有关,提示 NPC 中 TRIM21 的表达上调促进肿瘤的恶性进展。NPC 中 TRIM21 表达上调与表达调控失调有关。有研究发现, NPC 中 WD 重复结构域磷酸肌醇相互作用表达缺失,导致其不能结合并抑制 TRIM21 的表达及功能,抑制肿瘤细胞自

噬,进而促进肿瘤的增殖、侵袭及转移<sup>[17]</sup>。此外, TRIM21 还能够通过介导小 G 蛋白信号调节因子 1 的泛素化和蛋白降解,激活丝裂原活化蛋白激酶通路,促进 NPC 肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[18]</sup>。本研究中, TRIM21 表达与 NPC 患者不良预后有关,提示检测 NPC 癌组织中 TRIM21 的表达能够评估 NPC 患者的生存预后。分析其原因,可能是 TRIM21 的表达能够增强肿瘤细胞对放疗治疗的抵抗性。ZHANG 等<sup>[19]</sup>报道,电离辐射后, TRIM21 通过介导 Serpin 家族 B 成员 5 的泛素化降解,抑制鸟嘌呤单磷酸合成酶进入细胞核,抑制 TP53 的表达,从而保护 NPC 细胞免受辐射介导的细胞凋亡。此外, NPC 中 TRIM21 的表达能够促进线粒体电压依赖性阴离子选择性通道蛋白 2 的泛素化降解,释放线粒体 DNA,抑制辐射暴露后的 I 型干扰素反应,降低 NPC 细胞的抗原呈递能力及细胞毒性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫<sup>[20]</sup>。

本研究中, NPC 癌组织中 SUMO2 与 TRIM21 蛋白表达呈正相关,提示两者可能存在协同作用。有研究发现,结直肠癌中 TRIM21 的表达受 SUMO 化修饰的调节,肿瘤细胞中较高的 SUMO 化水平能上调 TRIM21 表达,促进 POU 2 类同源盒 1 泛素化降解,增强肿瘤细胞干细胞特性,增强化疗及放疗治疗抵抗性,促进肿瘤转移和复发<sup>[21]</sup>。因此, SUMO2 与 TRIM21 在 NPC 中可能发挥协同促癌的生物作用,值得深入研究。

综上所述, NPC 中 SUMO2、TRIM21 表达升高,两者与 NPC 不良临床病理特征有关,均能促进 NPC 的肿瘤进展。SUMO2、TRIM21 阳性的 NPC 患者预后较差,是新的评估 NPC 预后的肿瘤标志物,辅助临床医生对 NPC 患者进行诊治。本研究的不足在于样本量有限,未能对不同 NPC 亚型进行分层研究,有待今后扩大样本量深入研究二者在 NPC 中的作用机制。

## 参考文献

- [1] BOSSI P, CHAN A T, LICITRA L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (dagger) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 452-465.
- [2] DONGDEM J T, DAWSON S P, LAYFIELD R. Modification of small ubiquitin-related modifier 2 (SUMO2) by phosphoubiquitin in HEK293T cells [J]. *Proteomics*, 2021, 21(15): 2000-2006.
- [3] HU Y, CHEN C, TONG X, et al. NSUN2 modified by SUMO-2/3 promotes gastric cancer progression and regulates mRNA m5C methylation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 842-851.
- [4] WANG P, XUE N, ZHANG C, et al. Inhibition of SUMO2/3 antagonizes isoflurane-induced cancer-promoting effect in hepatocellular carcinoma Hep3B cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 274-280.
- [5] LI X, YANG L, CHEN S, et al. Multiple roles of TRIM21

- in virus infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1147-1153.
- [6] WANG H, ZHOU Y, OYANG L, et al. LPLUNC1 stabilises PHB1 by counteracting TRIM21-mediated ubiquitination to inhibit NF-kappaB activity in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25):5062-5075.
- [7] 康春风, 王志强, 王江敏. Nrf2、MACC-1 在鼻咽癌组织中表达及其与临床病理学特征和预后的关系[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(3):260-263.
- [8] GUAN S, WEI J, HUANG L, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207(8):1127-1138.
- [9] CHANG H M, YEH E. SUMO: from bench to bedside[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4):1599-1619.
- [10] AN M, ZHENG H, HUANG J, et al. Aberrant nuclear export of circNCOR1 underlies SMAD7-mediated lymph node metastasis of bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12):2239-2253.
- [11] MO Y, WANG Y, ZHANG S, et al. Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):112-130.
- [12] LUO Y, LI Z, KONG Y, et al. KRAS mutant-driven SUMOylation controls extracellular vesicle transmission to trigger lymphangiogenesis in pancreatic cancer[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(14):478-485.
- [13] ZHAO W, ZHANG X, ZHAO J, et al. SUMOylation of nuclear gamma-Actin by SUMO2 supports DNA damage repair against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11):4595-4609.
- [14] ZHANG F L, YANG S Y, LIAO L, et al. Dynamic SUMOylation of MORC2 orchestrates chromatin remodeling and DNA repair in response to DNA damage and drives chemoresistance in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2023, 13(3):973-990.
- [15] OUYANG W, CEN M, YANG L, et al. NMI facilitates influenza A virus infection by promoting degradation of IRF7 through TRIM21[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(1):30-40.
- [16] ALOMARI M. TRIM21-A potential novel therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165(8):1054-1063.
- [17] ZHAO Y, LI W F, LI Q J, et al. WIPI-1 inhibits metastasis and tumour growth via the WIPI-1-TRIM21 axis and MYC regulation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2021, 122(9):1055-1066.
- [18] ZHANG J, LI Y Q, GUO R, et al. Hypermethylation of SHISA3 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis by reducing SGSM1 stability[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4):747-759.
- [19] ZHANG P, LI X, HE Q, et al. TRIM21-SERPINB5 aids GMPs repression to protect nasopharyngeal carcinoma cells from radiation-induced apoptosis[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):30-39.
- [20] LI J Y, ZHAO Y, GONG S, et al. TRIM21 inhibits irradiation-induced mitochondrial DNA release and impairs antitumour immunity in nasopharyngeal carcinoma tumour models[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):865-871.
- [21] DU L, LI Y J, FAKIH M, et al. Role of SUMO activating enzyme in cancer stem cell maintenance and self-renewal[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(4):1232-1236.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-12)

(上接第 1144 页)

- [36] CIMBEK E A, ŞEN Y, YUCA S A, et al. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome with rhabdomyolysis and increased creatinine[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(11/12):1383-1385.
- [37] OTHMAN HASAN S A. A rare complication of untreated congenital hypothyroidism in a sudanese child[J]. *Sudan J Paediatr*, 2018, 18(2):64-66.
- [38] STAHL K, RASTELLI E, SCHOSER B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(4):877-882.
- [39] GHAYUR A, ELAHI Q, PATEL C, et al. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a patient with non-compliance to levothyroxine therapy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021, 2021:21-34.
- [40] 牛升梅, 石慧丽, 钟光珍, 等. 亚临床甲状腺功能减退与甲状腺功能减退患者心脏结构及功能的改变[J]. *安徽医学*, 2018, 39(12):1423-1426.
- [41] 许媛, 李治锋, 陈星. TPOAb 增高的原发性甲状腺功能减退患者心肌酶谱水平的变化特点[J]. *实用检验医师杂志*, 2018, 10(2):102-104.
- [42] KANNAN L, SHAW P A, MORLEY M P, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12):e005266.
- [43] CHAKER L, RAZVI S, BENSENOR I M, et al. Hypothyroidism[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):30.
- [44] 李军涛, 田荣英. 心肌酶谱、肌钙蛋白、肌红蛋白与脑钠肽联合检测在早期急性心肌梗死诊断中的临床价值[J]. *河北医药*, 2019, 41(12):1779-1783.
- [45] 李衍记. 左旋甲状腺素钠对甲状腺功能减退症患者心肌酶谱、血脂水平及甲状腺功能的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(13):2004-2006.
- [46] ZHOU Q, LI B, TIAN X. Rhabdomyolysis caused by hypothyroidism; research progress[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(11):731-735.
- [47] LADENSON P W, SINGER P A, AIN K B, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(11):1573-1575.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-22)