

• 论 著 •

上皮性卵巢癌组织 SMURF2、RACK1 的表达及预后价值*

张金辉,李维玲,殷 婷,闫 璐[△]
西安高新医院妇产科,陕西西安 710075

摘 要:**目的** 探讨上皮性卵巢癌(EOC)组织中 Smad 泛素化调节因子 2(SMURF2)、蛋白激酶 C 受体 1(RACK1)的表达及预后价值。**方法** 选取该院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 112 例 EOC 患者(EOC 组)的癌组织标本,以及同期在该行卵巢手术的 60 例卵巢其他疾病患者(对照组)的正常卵巢组织标本。采用实时荧光定量 PCR 法和免疫组化法检测 EOC 癌组织及正常卵巢组织 SMURF2、RACK1 表达。采用 Pearson 相关分析 EOC 癌组织中 SMURF2 mRNA 和 RACK1 mRNA 表达的关系,Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析不同 SMURF2、RACK1 表达患者生存预后的差异,多因素 COX 回归分析 EOC 预后影响因素。**结果** EOC 癌组织 SMURF2 mRNA 表达水平低于正常卵巢组织、RACK1 mRNA 表达水平高于正常卵巢组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。EOC 癌组织 SMURF2 mRNA 与 RACK1 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.764, P<0.001$)。EOC 癌组织中 SMURF2 阳性率低于正常卵巢组织,RACK1 阳性率高于正常卵巢组织,差异有统计学意义($P<0.001$)。与国际妇产科联盟(FIGO)分期 I~II 期、无淋巴结转移 EOC 患者癌组织相比,FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EOC 患者癌组织中 SMURF2 阳性率较低、RACK1 阳性率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。SMURF2 阳性组 EOC 患者 3 年总生存率高于阴性组、RACK1 阳性组 EOC 患者 3 年总生存率低于阴性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.938, 5.251, P=0.028, 0.018$)。FIGO 分期 III 期、淋巴结转移、RACK1 阳性是影响 EOC 生存预后的危险因素($P<0.001$),SMURF2 阳性是保护因素($P<0.001$)。**结论** EOC 癌组织中 SMURF2 表达水平降低、RACK1 表达水平升高,二者与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,是评估 EOC 患者生存预后的标志物。

关键词:上皮型卵巢癌; Smad 泛素化调节因子 2; 蛋白激酶 C 受体 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.004 **中图法分类号:**R737.31

文章编号:1673-4130(2025)12-1425-06 **文献标志码:**A

Expression and prognostic value of SMURF2 and RACK1 in epithelial ovarian cancer tissues*

ZHANG Jinhui, LI Weiling, YIN Ting, YAN Lu[△]
Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Gaoxin
Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China

Abstract:**Objective** To explore the expression and prognostic value of Smad ubiquitination regulator 2 (SMURF2) and protein kinase C receptor 1 (RACK1) in epithelial ovarian cancer (EOC) tissues. **Methods** Cancer tissue specimens of 112 patients with EOC (EOC group) admitted to the hospital from January 2019 to January 2021, as well as normal ovarian tissue specimens of 60 patients with other ovarian diseases (control group) who underwent ovarian surgery in the same hospital during the same period were selected. The expressions of SMURF2 and RACK1 in EOC cancer tissues and normal ovarian tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between the expressions of SMURF2 mRNA and RACK1 mRNA in EOC cancer tissues. The Kaplan-Meier survival curve and Log-rank test were used to analyze the differences in survival prognosis among patients with different expressions of SMURF2 and RACK1. Multivariate COX regression analysis was conducted to analyze the influencing factors of survival prognosis in EOC. **Results** The expression level of SMURF2 mRNA in EOC cancer tissues was lower than that in normal ovarian tissues, and the expression level of

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2022-YF-YBSF-0043)。

作者简介:张金辉,女,主治医师,主要从事妇产科方向临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: yl00201683@163.com。

RACK1 mRNA was higher than that in normal ovarian tissues, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of SMURF2 mRNA and RACK1 mRNA in EOC cancer tissues were negatively correlated ($r=-0.764, P<0.001$). The positive rate of SMURF2 in EOC cancer tissues was lower than that in normal ovarian tissues, and the positive rate of RACK1 was higher than that in normal ovarian tissues. The difference was statistically significant ($P<0.001$). Compared with the cancer tissues of EOC patients with International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) stage I—II and no lymph node metastasis, the positive rate of SMURF2 was lower and the positive rate of RACK1 was higher in the cancer tissues of EOC patients with FIGO stage III and lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate of EOC patients in the SMURF2 positive group was higher than that in the negative group, and the 3-year overall survival rate of EOC patients in the RACK1 positive group was lower than that in the negative group, and the differences were statistically significant (Log-Rank $\chi^2=4.938, 5.251; P=0.028, 0.018$). FIGO stage III, lymph node metastasis and positive RACK1 were risk factors affecting the survival prognosis of EOC ($P<0.001$), while positive SMURF2 was a protective factor ($P<0.001$). **Conclusion** The expression level of SMURF2 is decreased and the expression level of RACK1 is increased in EOC cancer tissues. Both are related to FIGO stage and lymph node metastasis, and are markers for evaluating the survival prognosis of EOC patients.

Key words: epithelial ovarian cancer; Smad ubiquitination regulatory factor 2; protein kinase C receptor 1; prognosis

卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤,2020 年全球每年新发 31.4 万例,死亡 20.7 万例^[1]。上皮性卵巢癌(EOC)占卵巢癌所有病理类型的 85%~90%^[2]。目前 EOC 的治疗包括手术、化疗及内分泌治疗等,但部分 EOC 患者仍会发生肿瘤复发和转移,导致不良生存预后^[3]。Smad 泛素化调节因子 2(SMURF2)是泛素连接酶复合体的一部分,参与泛素依赖的 Smad 蛋白分解代谢,负调控转化生长因子 β 受体信号通路^[4]。有研究表明,卵巢癌中 SMURF2 表达下调,抑制蛋白激酶 C 受体 1(RACK1)的泛素化修饰,促进卵巢癌细胞的自我更新和增殖能力,导致肿瘤进展^[5]。RACK1 是一种支架蛋白,其通过蛋白-蛋白相互作用,调控细胞蛋白质代谢过程和信号转导过程,促进细胞增殖、迁移^[6]。相关研究表明,乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤中 RACK1 表达上调,其能激活细胞内 SMAD 信号通路,促进细胞内肌动蛋白骨架的重构,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[7]。目前 EOC 中 SMURF2、RACK1 的表达及临床预后意义尚不清楚。本研究旨在研究 EOC 癌组织中 SMURF2、RACK1 表达及预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 112 例 EOC 患者(EOC 组)的临床资料。纳入标准:(1)EOC 的诊断均经病理组织学检查明确;(2)国际妇产科联盟(FIGO)分期 I~II 期的 EOC 患者接受全面分期手术,III 期患者接受肿瘤细胞减灭术;(3)临床资料完整,随访可靠;(4)初次诊治,

既往无放化疗治疗病史。排除标准:(1)初治前半月内存在感染性疾病;(2)合并免疫系统、血液系统等疾病或其他恶性肿瘤;(3)术后未按照自身病情需要接受、拒绝或者提前终止化疗者;(4)围手术期死亡。EOC 组年龄 30~79 岁,平均(57.15 $\pm$ 7.69)岁;绝经:是 76 例,否 36 例;病理类型:浆液型 69 例,非浆液型 43 例;FIGO 分期: I~II 期 73 例,III 期 39 例;病理分级: I~II 级 66 例,III 级 46 例;肿瘤最大径:>5 cm 72 例, $\leq$ 5 cm 40 例;淋巴结转移:有 47 例,无 65 例;糖类抗原(CA)125:<500 U/mL 50 例, $\geq$ 500 U/mL 62 例。以同期本院收治的 60 例行卵巢手术治疗患者正常卵巢组织为对照组。年龄 28~78 岁,平均(57.24 $\pm$ 7.19)岁。两组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准(伦理审批号:GXYYEC-KTSB-2021-01)。

1.2 方法

1.2.1 组织 SMURF2 mRNA、RACK1 mRNA 检测

将组织块放入研钵中,按照每 50 mg 组织 1 mL Trizol 溶液,冰上研磨。4 $^{\circ}\text{C}$, 12 000 $\times$ g 离心 5 min,弃沉淀,按照每 200 μL 氯仿加入 1 mL Trizol 常规法提取组织 RNA,采用紫外线分光光度计(Narodrop1000,美国赛默飞公司)检测 RNA 的浓度与纯度。引物序列:SMURF2 正向 5'-GGCAATGCCAT-TCTACAGATACT-3', 反向 5'-CAACCGAGAA-ATCCAGCACCT-3'; RACK1 正向 5'-CGGTTGT-GTTCGTCTTCTTTCC-3', 反向 5'-GCCCCGAGTT

TGCATAAATCCA-3'; GAPDH 正向 5'-TATG-CAAACTCGGGCCAAATG-3',反向 5'-CCTGTGCTATTCGGTCTCTG-3'。将 RNA 样品逆转录为 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR 反应(型号 ABI7500,美国 ABI 公司)。反应体系:2× SYBR Green Pro Taq HS Premix 10 μL,模板 1 μL,正向引物(10 μmol/L)0.2 μL,反向引物(10 μmol/L)0.2 μL,ROX Reference Dye (20 μmol/L)0.4 μL 和 RNase free water 8.2 μL。反应程序:95℃ 15 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,共 40 个循环。通过 2^{-ΔΔCt} 法计算基因相对表达水平。

1.2.3 组织 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白检测 将 EOC 癌组织和正常卵巢组织依次经固定,脱水及石蜡包埋后,以 5 μm 层厚切片,60℃ 烤片 3 h。按照常规免疫组化染色步骤进行操作,免疫组化检测试剂盒购自北京中杉金桥公司(型号 SP-9000)。SMURF2 抗体(稀释比 1:100,美国 Abcam 公司,批号:ab239855)、RACK1 抗体(稀释比 1:100,湖北艾普蒂生物公司,批号:IPD-ANP9666)。加入一抗,4℃ 孵育 16 h。DAB 显色,苏木素复染,反向脱水,树脂封片,DX31 光学显微镜(日本奥林巴斯公司)下观察。结果判断:使用半定量计分法对结果进行分析,在 400 倍高倍镜视野下,随机在每张切片中选择 5 个视野,计算细胞总数、细胞核/细胞质阳性细胞数,并计分。阳性细胞率评分,1 分(0%~25%)、2 分(>25%~50%)和 3 分(>50%~100%)。染色程度评分:0 分(阴性)、1 分(浅黄色)和 2 分(黄褐色)。阳性细胞率评分及染色程度评分乘积 0~2 分为阴性,3~6 分为阳性。

1.3 随访 随访时间:于 EOC 患者术后开始随访,每 3 个月随访 1 次,共 2 年,第 3 年后每 6 个月随访 1 次,截止时间为 2024 年 2 月。随访方式:通过电话、门诊方式进行。随访内容:包括病史、体检、肿瘤标志物、盆腔 CT 或 MRI 等检查。对所有患者的临床资料进行回顾性分析,计算患者的总体生存时间(从术后开始到最终死亡或末次随访的时间)和总体生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行组间比较。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用 Pearson 相关分析 EOC 癌组织中各指标间的相关性,Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析不同 SMURF2、RACK1 表达患者的预后差异,多因素 COX 回归分析 EOC 预后影响因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EOC 癌组织及正常卵巢组织中 SMURF2 mRNA

NA、RACK1 mRNA 表达 EOC 癌组织 SMURF2 mRNA(1.24±0.31 vs. 2.95±0.76)表达低于正常卵巢组织、RACK1 mRNA 表达高于正常卵巢组织(3.12±0.67 vs. 0.98±0.26),差异均有统计学意义(*t*=20.834、23.774,均 *P*<0.05)。Pearson 相关分析结果显示,EOC 癌组织中 SMURF2 mRNA 与 RACK1 mRNA 表达呈负相关(*r*=-0.764, *P*<0.001),见图 1。

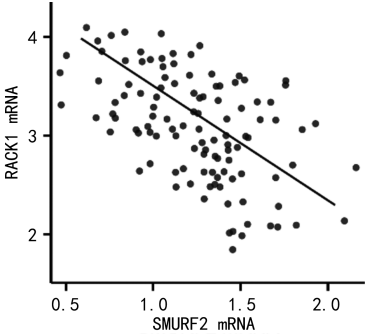


图 1 EOC 癌组织中 SMURF2 mRNA 与 RACK1 mRNA 表达的相关性

2.2 EOC 癌组织及正常卵巢组织中 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白表达 EOC 癌组织 SMURF2 阳性率[64.29%(72/112) vs. 8.33%(5/60)]低于正常卵巢组织、RACK1 阳性率高于正常卵巢组织[66.07%(74/112) vs. 10.00%(6/60)],差异均有统计学意义($\chi^2=49.468、49.375$,均 *P*<0.001)。见图 2。

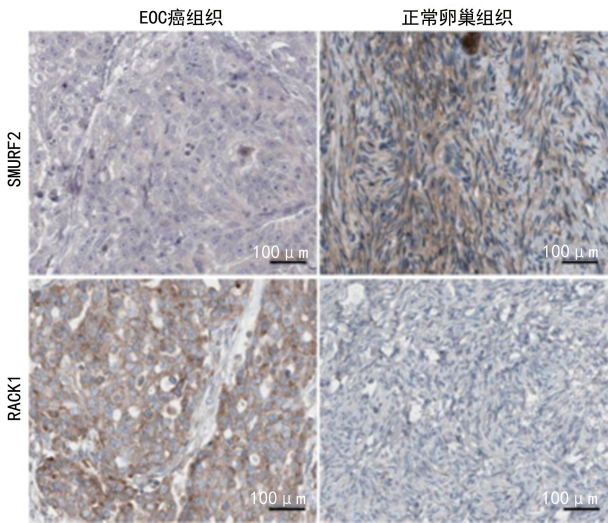


图 2 EOC 癌组织及正常卵巢组织中 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白表达(免疫组化,×200)

2.3 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白表达与 EOC 临床病理特征的关系 与 FIGO 分期 I~II 期、无淋巴结转移 EOC 癌组织相比,FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EOC 癌组织中 SMURF2 阳性率较低、RACK1 阳性率较高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.4 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白与 EOC 患者生存预后关系 112 例 EOC 患者随访中,发生因 EOC 导

致的死亡共 52 例,3 年总生存率为 53.57% (60/112)。Kaplan-Meier 生存分析发现,SMURF2 阳性组 EOC 患者 3 年总生存率[61.11% (44/72) *vs.* 40.00% (16/40)]高于阴性组,RACK1 阳性组 EOC 患者 3 年总生存率[45.95% (34/74) *vs.* 68.42% (26/38)]低于阴性组,差异均有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.938,5.251, P=0.028,0.018$)。见图 3。

2.5 EOC 患者生存预后的影响因素 以 EOC 患者随访中的生存预后为因变量(赋值:1=死亡,0=生存,t=时间),以表 1 中 $P<0.05$ 的因素为自变量,COX 回归分析发现,FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、RACK1 阳性均是影响 EOC 患者预后的危险因素($P<0.001$),SMURF2 阳性是保护因素($P<0.001$)。见表 2。

表 1 SMURF2 蛋白、RACK1 蛋白与 EOC 临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	SMURF2			RACK1		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.386	0.534		3.040	0.081
≤55	52	35(67.31)			30(57.69)		
>55	60	37(61.67)			44(73.33)		
绝经			2.653	0.103		0.009	0.927
是	76	45(59.21)			50(65.79)		
否	36	27(75.00)			24(66.67)		
病理类型			1.853	0.173		0.979	0.323
浆液型	69	41(59.42)			48(69.57)		
非浆液型	43	31(72.09)			26(60.47)		
肿瘤最大径(cm)			3.111	0.078		0.354	0.552
>5	72	42(58.33)			49(68.06)		
≤5	40	30(75.00)			25(62.50)		
FIGO 分期			4.407	0.036		6.816	0.009
I~Ⅱ期	73	52(71.23)			42(57.53)		
Ⅲ期	39	20(51.28)			32(82.05)		
病理分级			17.957	<0.001		5.174	0.023
I~Ⅱ级	66	53(80.30)			38(57.58)		
Ⅲ级	46	19(41.30)			36(78.26)		
淋巴结转移			10.774	0.001		13.090	<0.001
有	47	22(46.81)			40(85.11)		
无	65	50(76.92)			34(52.31)		
CA125(U/mL)			0.723	0.395		1.485	0.223
<500	50	30(60.00)			30(60.00)		
≥500	62	42(67.74)			44(70.97)		

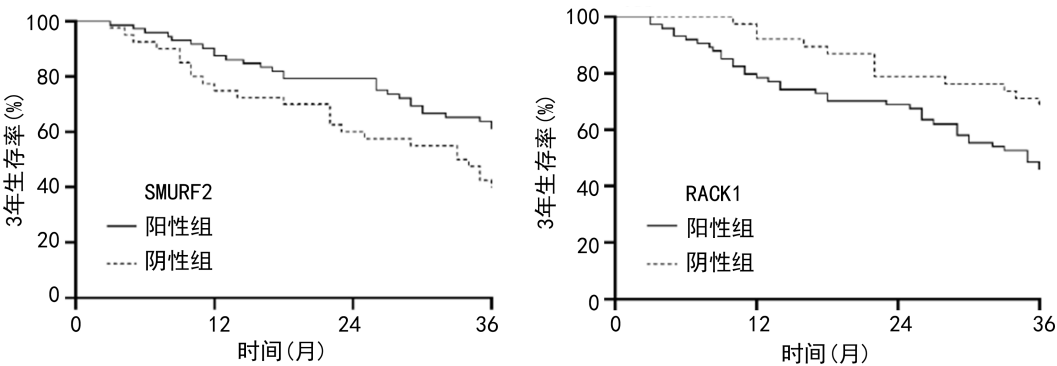


图 3 SMURF2、RACK1 表达对 EOC 生存预后的影响

表 2 多因素 COX 比例风险模型分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期Ⅲ期	0.538	0.187	8.277	<0.001	1.713	1.187~2.471
淋巴结转移	0.242	0.182	1.768	0.332	1.274	0.892~1.820
RACK1 阳性	0.518	0.130	15.877	<0.001	1.679	1.301~2.166
SMURF2 阳性	-0.357	0.108	10.927	<0.001	0.700	0.566~0.865

3 讨 论

EOC 是威胁妇女生命的恶性肿瘤之一。虽然近年来 EOC 的诊断及治疗取得了较大的进步,但肿瘤易复发,化疗后易产生耐药,预后较差^[8]。EOC 的预后受多种因素影响,如 FIGO 分期、组织学分级及淋巴结转移等临床病理因素,但临床中发现,临床病理特征相同的患者预后仍然存在较大差异^[9]。研究 EOC 的分子机制,寻找能有效评估患者预后的指标,对指导临床治疗具有重要意义。

SMURF2 属于 HECT 型 E3 泛素连接酶家族成员,能够负调控转化生长因子 β 信号通路,在细胞生长、分化、凋亡、胚胎发育和组织形成中起着至关重要的作用^[10]。有研究表明,食管癌、胰腺癌等恶性肿瘤中 SMURF2 表达下调,促进癌细胞的侵袭和转移,导致患者不良预后^[11]。本研究中,EOC 中 SMURF2 mRNA 和蛋白表达均明显下调,与既往学者报道结果一致^[5]。本研究结果证实,EOC 癌组织中 SMURF2 表达下调,表明 SMURF2 可能参与 EOC 患者肿瘤发生。研究表明,胰腺癌中 miR-195 和 miR-497 的高表达能够降低 SMURF2 mRNA 的稳定性,抑制转化生长因子 β 受体的泛素化降解,导致癌细胞中转化生长因子 β 通路的激活,增强癌细胞的集落形成和侵袭能力^[12]。此外,SMURF2 的表达与 EOC 患者的 FIGO 分期及淋巴结转移有关。分析其机制,SMURF2 的表达缺失导致癌细胞中谷胱甘肽 S-转移酶 P1 的蛋白稳定性增加,上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 和谷胱甘肽非依赖性铁蛋白 1 的表达,抑制脂质过氧化及癌细胞铁死亡^[13]。此外,结直肠癌中 SMURF2 的低表达导致 YY1 的泛素化降解减少,YY1 与 SUMO 特异性蛋白酶 1 启动子结合并上调其表达,上调 c-myc 的表达,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[14]。本研究中,SMURF2 阳性的 EOC 患者生存预后较好,其原因可能是 SMURF2 的表达能抑制癌细胞的恶性进展。研究表明,肺癌中 SMURF2 能与 DNA 结合抑制剂 2 相互作用,通过泛素蛋白酶体途径促进 DNA 结合抑制剂 2 的多泛素化和降解,继而上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 的表达,诱导癌细胞 G₁/S 阻滞,抑制肿瘤恶性增殖^[15]。有学者发现,小分子蛋白酶体抑制剂硼替佐米能上调肺癌细胞系 PC9 和 A549 细胞

中 SMURF2 的表达,增强顺铂化疗和放射治疗诱导脱氧核糖核酸双链断裂, γ -H2AX 阳性细胞数量增加,促进癌细胞的凋亡^[16]。

RACK1 是色氨酸-天门冬氨酸重复蛋白家族的成员,可作为支架蛋白与胰岛素样生长因子 1 受体结合,激活蛋白激酶 C,促进下游信号通路的信号转导^[17]。研究表明,宫颈癌中 RACK1 表达上调,其能激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进癌细胞的侵袭和转移^[18]。本研究中,EOC 癌组织中 RACK1 mRNA 和蛋白表达均明显升高。研究表明,卵巢癌细胞中 RACK1 蛋白的 β -螺旋结构域能够被单 ADP 核糖基化修饰,引起 RACK1 蛋白稳定性增加,RACK1 与 40S 核糖体蛋白共定位于应激颗粒中,可激活 AKT 通路,促进癌细胞的恶性增殖^[19]。本研究中,RACK1 表达与 EOC 患者 FIGO 分期及淋巴结转移有关。既往研究表明,口腔鳞癌细胞中 RACK1 的表达上调能够激活核因子 κ B 通路,促进 C-C 基序趋化因子 2、C-C 基序趋化因子 5 和白细胞介素-6 的表达和分泌,诱导单核细胞 THP-1 细胞向 M2 样巨噬细胞极化,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤增殖和转移^[20]。此外,乳腺癌中 RACK1 还能够与 β 连环蛋白竞争性地结合蛋白酶体 26S 亚基非 ATP 酶 2,抑制 β 连环蛋白经泛素蛋白酶体降解,激活下游 Wnt 通路,导致肿瘤转移的发生^[21]。本研究中,RACK1 阳性的 EOC 患者预后较差,结果表明 RACK1 的表达导致 EOC 患者不良生存预后。分析其机制,RACK1 能够促进癌细胞维持自我更新和化疗耐药性的形成,增加肿瘤复发和转移的风险,导致不良生存预后。研究表明,肝癌中 RACK1 能够直接与 Nanog 结合,抑制 E3 泛素连接酶介导的 Nanog 泛素蛋白酶体途径降解,促进人肝癌干细胞特性和化疗治疗耐药性形成^[22]。有学者通过敲低食管癌细胞中 RACK1 的表达后,抑制 AKT 的磷酸化,下游 Bcl-2、Bim 等抗凋亡蛋白的表达明显下调,导致肿瘤的集落形成、增殖和癌细胞对放疗的抵抗力明显降低^[23]。

综上所述,EOC 中 SMURF2 表达降低,RACK1 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移,二者是评估 EOC 患者生存预后的标志物,在 EOC 的预后判断中有良好的效能。本研究在组织水平上证实 EOC 组织

中 SMURF2、RACK1 表达与 EOC 患者的生存预后相关,可作为 EOC 患者预后评估的肿瘤标志物。本研究的不足之处在于,样本量有限,随访时间较短,且为回顾性研究,结果可能会存在偏倚。未来有待设计多中心、大样本及前瞻性的临床研究进一步分析 SMURF2、RACK1 的表达及预后意义。

参考文献

[1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MAGANA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(4): 47-58.

[2] SAMBASIVAN S. Epithelial ovarian cancer: review article [J]. Cancer Treat Res Commun, 2022, 33(9): 1006-1029.

[3] XIAO L, TANG J, LI W, et al. Improved prognosis for recurrent epithelial ovarian cancer by early diagnosis and 125I seeds implantation during suboptimal secondary cytoreductive surgery: a case report and literature review [J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 141-152.

[4] JEON S, JIN H, KIM J M, et al. The miR-15b-Smurf2-HSP27 axis promotes pulmonary fibrosis [J]. J Biomed Sci, 2023, 30(1): 2-13.

[5] PI Y, FENG Q, SUN F, et al. Loss of SMURF2 expression enhances RACK1 stability and promotes ovarian cancer progression [J]. Cell Death Differ, 2023, 30(11): 2382-2392.

[6] MASI M, MADDALON A, IULINI M, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals on the expression of RACK1 and LPS-induced THP-1 cell activation [J]. Toxicology, 2022, 480(7): 1533-1541.

[7] DUFF D, LONG A. Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion [J]. Cell Signal, 2017, 35(8): 250-255.

[8] 何欣林, 阎昊铮, 赵亦非, 等. 新辅助化疗联合间歇性肿瘤细胞减灭术对上皮性卵巢癌患者预后及血清学与影像学指标对患者预后的预测价值 [J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2024, 20(1): 47-57.

[9] LIANG L, ZHANG Y, LI C, et al. Plasma cfDNA methylation markers for the detection and prognosis of ovarian cancer [J]. EBioMedicine, 2022, 83: 104222.

[10] NI C, CHEN Y, XU Y, et al. Flavin containing monooxygenase 2 prevents cardiac fibrosis via CYP2J3-SMURF2 axis [J]. Circ Res, 2022, 10(1): 161-173.

[11] 靳步, 袁颖, 陈婉玉, 等. 基于 GEO 数据库探索 miRNA 靶基因通过泛素化参与食管鳞状细胞癌 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4): 464-471.

[12] CHAE D K, PARK J, CHO M, et al. MiR-195 and miR-

497 suppress tumorigenesis in lung cancer by inhibiting SMURF2-induced TGF-beta receptor I ubiquitination [J]. Mol Oncol, 2019, 13(12): 2663-2678.

[13] ZHANG W, DAI J, HOU G, et al. SMURF2 predisposes cancer cell toward ferroptosis in GPX4-independent manners by promoting GSTP1 degradation [J]. Mol Cell, 2023, 83(23): 4352-4369.

[14] GAO Q, WANG S, ZHANG Z. E3 ubiquitin ligase SMURF2 prevents colorectal cancer by reducing the stability of the YY1 protein and inhibiting the SENP1/c-myc axis [J]. Gene Ther, 2023, 30(1/2): 51-63.

[15] HAN M, GUO Y, LI Y, et al. SMURF2 facilitates ubiquitin-mediated degradation of ID2 to attenuate lung cancer cell proliferation [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(11): 3324-3340.

[16] CHAUDHARY K R, KINSLOW C J, CHENG H, et al. Smurf2 inhibition enhances chemotherapy and radiation sensitivity in non-small-cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10140-10153.

[17] 朱江, 许腾, 宋冬惠, 等. 口腔鳞状细胞癌组织中 RACK1 与 M2/M1 联合检测与预后的相关性分析 [J]. 上海口腔医学, 2022, 31(5): 517-522.

[18] 陈慧, 王晓静, 汤福想. 宫颈癌组织中 RACK1、IQGAP1 表达及与患者临床病理特征和 β -连环蛋白相关性 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1876-1880.

[19] CHALLA S, NANDU T, KIM H B, et al. A PARP14/TARG1-regulated RACK1 MARYlation cycle drives stress granule dynamics in ovarian cancer cells [J]. bioRxiv, 2023, 12(9): 112-124.

[20] DAN H, LIU S, LIU J, et al. RACK1 promotes cancer progression by increasing the M2/M1 macrophage ratio via the NF-kappaB pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. Mol Oncol, 2020, 14(4): 795-807.

[21] TIAN R, TIAN J, ZUO X, et al. RACK1 facilitates breast cancer progression by competitively inhibiting the binding of beta-catenin to PSMD2 and enhancing the stability of beta-catenin [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 685-693.

[22] CAO J, ZHAO M, LIU J, et al. RACK1 promotes self-renewal and chemoresistance of cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma through stabilizing nanog [J]. Theranostics, 2019, 9(3): 811-828.

[23] LIU B, WANG C, CHEN P, et al. RACK1 promotes radiation resistance in esophageal cancer via regulating AKT pathway and Bcl-2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(3): 622-628.