

· 论 著 ·

胃癌组织中 OTUD5、FAM117B 表达与临床病理特征及预后的关系*

董 杰^{1,2}, 仇三成¹, 张秀忠^{2△}

1. 徐州医科大学第一临床医学院, 江苏徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院胃肠外科, 江苏徐州 221006

摘要:目的 探讨胃癌组织中结构域蛋白去泛素化酶 5 (OTUD5)、序列相似性家族 117 成员 B (FAM117B) 表达, 分析二者与胃癌患者临床病理特征及预后的关系。方法 回顾性选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月于徐州医科大学附属医院治疗的 142 例胃癌患者为研究对象。应用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学检测 OTUD5、FAM117B mRNA 和蛋白表达。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Cox 回归分析胃癌的预后影响因素。结果 癌组织 OTUD5 mRNA、FAM117B mRNA 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。胃癌组织中 OTUD5 [66.20% (94/142) vs. 7.04% (10/142)]、FAM117B [63.38% (90/142) vs. 5.63% (8/142)] 阳性率均高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 107.046, 104.763$, 均 $P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、淋巴结转移的胃癌组织中 OTUD5、FAM117B 阳性率分别高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移的胃癌组织 ($P < 0.05$)。OTUD5 阳性组、FAM117B 阳性组胃癌患者的 3 年总生存率为 57.45% (54/94)、56.67% (51/90), 低于 OTUD5 阴性组、FAM117B 阴性组的 89.58% (43/48)、88.46% (46/52), 差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 17.250, 13.850$, 均 $P < 0.001$)。OTUD5 阳性、FAM117B 阳性、TNM 分期 III 期和淋巴结转移是胃癌预后的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 胃癌组织中 OTUD5、FAM117B 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关, 且阳性表达提示胃癌患者预后不良, 可能作为潜在的胃癌预后生物标志物。

关键词:胃癌; 结构域蛋白去泛素化酶 5; 序列相似性家族 117 成员 B; 临床病理特征; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.005

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2026)03-0284-06

文献标志码: A

Relationship between the expression of OTUD5 and FAM117B in gastric cancer tissues and clinicopathological features and prognosis*

DONG Jie^{1,2}, QIU Sancheng¹, ZHANG Xiuzhong^{2△}

1. First Clinical School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract: Objective To investigate the expression of OTU domain-containing protein 5 (OTUD5) and sequence similarity family 1117 member B (FAM117B) in gastric cancer tissues, and to analyze their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 142 patients with gastric cancer treated in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to January 2021 were retrospectively selected as the research objects. Real-time fluorescent quantitative PCR and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expression of OTUD5 and FAM117B. Kaplan-Meier survival curve and Cox regression analysis were used to analyze the prognostic factors of gastric cancer. **Results** The expression levels of OTUD5 mRNA and FAM117B mRNA in cancer tissues were higher than those in normal tissues ($P < 0.001$). The positivity rate of OTUD5 [66.20% (94/142) vs. 7.04% (10/142)], FAM117B [63.38% (90/142) vs. 5.63% (8/142)] in gastric cancer tissue were higher than that of adjacent tissues ($\chi^2 = 107.046, 104.763$, both $P < 0.001$). The positive rates of OTUD5 and FAM117B in gastric cancer tissues with TNM stage III and lymph node metastasis were significantly higher than those in gastric cancer tissues with TNM stage I - II and no lymph node metastasis ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rates of OTUD5 positive group and FAM117B positive group were 57.45% (54/94) and 56.67% (51/90), which were lower than those of OTUD5 negative group and FAM117B negative group [89.58% (43/48) and 88.46% (46/52)]. The

* 基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研项目(H2023085)。

作者简介: 董杰, 男, 硕士研究生在读, 主要从事胃肠道肿瘤的临床与基础研究。△ 通信作者, E-mail: 13776780677@sohu.com。

difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2 = 17.250, 13.850$, both $P < 0.001$). OTUD5 positive, FAM117B positive, TNM stage III and lymph node metastasis were risk factors for the prognosis of gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of OTUD5 and FAM117B in gastric cancer tissues is related to TNM stage and lymph node metastasis, and positive expression indicates poor prognosis of patients, which may be used as potential prognostic biomarkers for gastric cancer.

Key words: gastric cancer; OTU domain-containing protein 5; sequence similarity family 117 member B; clinical and pathological features; prognosis

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,第四大癌症死因^[1]。目前胃癌的治疗包括手术治疗、化疗及靶向治疗等,但胃癌起病隐匿,多数患者确诊时已为中晚期,且部分患者存在化疗耐药等现象,患者远期生存预后较差^[2]。结构域蛋白去泛素化酶 5(OTUD5)属于去泛素化酶家族中的 OTU 亚家族成员,具有核心催化 OTU 结构域,负责识别和切割泛素链,参与调控蛋白质相互作用及细胞定位等过程^[3]。研究表明,宫颈癌、结直肠癌等肿瘤中 OTUD5 表达上调,去泛素化稳定 β -连环蛋白,激活 Wnt 通路,促进癌细胞的侵袭和转移^[4]。序列相似性家族 117 成员 B(FAM117B)属于序列相似性家族成员,含有卷曲螺旋结构域,可作为支架分子介导蛋白质相互作用及核质穿梭过程^[5]。研究表明,乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中 FAM117B 表达上调,其能够激活细胞外调节信号激酶通路,促进癌细胞恶性增殖,是新的预后评估的标志物^[6]。目前胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达、生物学功能及临床相关性研究较少。本研究分析胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达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 2020 年 1 月至 2021 年 1 月于徐州医科大学附属医院治疗的 142 例胃癌患者为研究对象。纳入标准:(1)经病理检查确诊为胃腺癌;(2)接受根治性手术切除(R0 切除)且未接受术前新辅助治疗;(3)临床病理资料完整(包括 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移等)。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)术前接受过任何形式的抗肿瘤治疗;(3)术后失访或临床数据缺失;(4)存在严重肝肾功能不全或免疫系统疾病。其中男 84 例,女 58 例;年龄 31~79 岁,平均(63.27±8.21)岁;淋巴结转移:有 47 例,无 95 例;肿瘤最大径:≤5 cm 78 例,>5 cm 64 例;肿瘤位置:胃底部贲门部 34 例,胃体部 38 例,幽门胃窦部 70 例;TNM 分期,I~II 期 84 例,III 期 58 例;中高分化 92 例,低分化 50 例。本研究通过医院伦理委员会审核批准(批号:XYFY2020-KL434-01)。

1.2 方法

1.2.1 OTUD5、FAM117B mRNA 检测 留取胃癌和癌旁组织约 50 mg,研磨后采用 TRIzol 法提取总 RNA,应用逆转录试剂盒(日本 Takara,货号:RR901Q)逆转录为 cDNA。然后按说明书配制反应

体系进行实时荧光定量 PCR 反应,引物由上海华大公司合成。引物序列如下:OTUD5 上游 5'-GGTT-GTGC GAAAGCATTGCAT-3',下游 5'-ACCTCCA-CAGGACGGTTGT-3'; FAM117B 上游 5'-AA-CATCGGAGGAGTCATGGAT-3',下游 5'-CCTG-GCGAGCCTGTTTCTC-3'; GAPDH 上游 5'-AG-GAGTGGACTAGCCGGTC-3',下游 5'-GCAAGAGCTAAAACAGTGCCTG-3'。反应体系 20 μ L,包括 SYBR[®] Premix 10 μ L,上、下游引物各 1 μ L,cDNA 1 μ L,双蒸水 7 μ L。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,70 $^{\circ}$ C 32 s,40 次循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法评估 OTUD5、FAM117B mRNA 的表达水平。

1.2.2 OTUD5、FAM117B 蛋白检测 将胃癌组织及配对癌旁正常组织采用福尔马林固定、石蜡包埋,制成 4 μ m 切片,60 $^{\circ}$ C 烘箱 1 h,二甲苯脱蜡 2 次,100%、95%、80%、70% 梯度乙醇水化。枸橼酸钠(pH6.0)缓冲液中高压锅 121 $^{\circ}$ C,2 min。3% H_2O_2 室温避光孵育 10 min。一抗孵育:于 OTUD5(货号:Abcam ab123456,稀释比例 1:200)及 FAM117B(货号:Proteintech 56789,稀释比例 1:150)中 4 $^{\circ}$ C 过夜 16 h,阴性对照以 PBS 替代一抗。HRP 标记山羊抗兔 IgG(货号:Dako K4003)室温 30 min,DAB 显色(DAB 试剂盒货号:ZSGB-BIO ZLI-9018),显微镜下反应 3 min。改良 Mayer 苏木素(货号:Sigma MHS16)染色 1 min,1% 盐酸乙醇+氨水分化返蓝,脱水透明化后,中性树胶(货号:ZSGB-BIO ZLI-9555)封片。OTUD5 位于细胞质和细胞膜,FAM117B 位于细胞核。染色强度:0 分为无染色,1 分为弱染色,2 分为中等染色,3 分为强染色。阳性细胞比例评分:0 分为 <5%,1 分为 5%~<25%,2 分为 25%~<50%,3 分为 50%~75%,4 分为 >75%。总评分=染色强度评分×阳性细胞比例评分。以总评分≥2 分为阳性表达,<2 分为阴性表达。

1.2.3 随访方法 患者出院后开始定期进行电话和门诊随访。随访方式:术后每 3 个月随访 1 次(前 2 年),之后每 6 个月 1 次。随访内容:临床复查(胃镜、腹部 CT、肿瘤标志物癌胚抗原、糖类抗原 19-9),记录复发/转移事件及生存状态。随访终点:患者出现肿瘤相关死亡或随访结束(2024 年 2 月)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件分析数据。

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 Cox 回归分析患者胃癌的影响预后因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

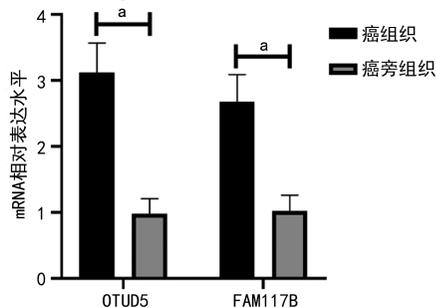
2 结 果

2.1 胃癌中 OTUD5 mRNA、FAM117B mRNA 表达比较 癌组织 OTUD5 mRNA (3.12 ± 0.45 vs. 0.98 ± 0.23)、FAM117B mRNA (2.68 ± 0.41 vs. 1.02 ± 0.24) 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($t = 50.460, 41.638$, 均 $P < 0.001$)。见图 1。

2.2 胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达比较 胃癌组织中 OTUD5 [66.20% (94/142) vs. 7.04% (10/142)]、FAM117B [63.38% (90/142) vs. 5.63% (8/142)] 阳性率均高于癌旁组织, 差异有统计学意义

($\chi^2 = 107.046, 104.763$, 均 $P < 0.001$)。见图 2。

2.3 胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达与临床病理参数的关系 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的胃癌组织中 OTUD5、FAM117B 阳性率分别高于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移的胃癌组织 ($P < 0.05$)。见表 1。



注: $^a P < 0.05$ 。

图 1 胃癌中 OTUD5 mRNA、FAM117B mRNA 表达比较

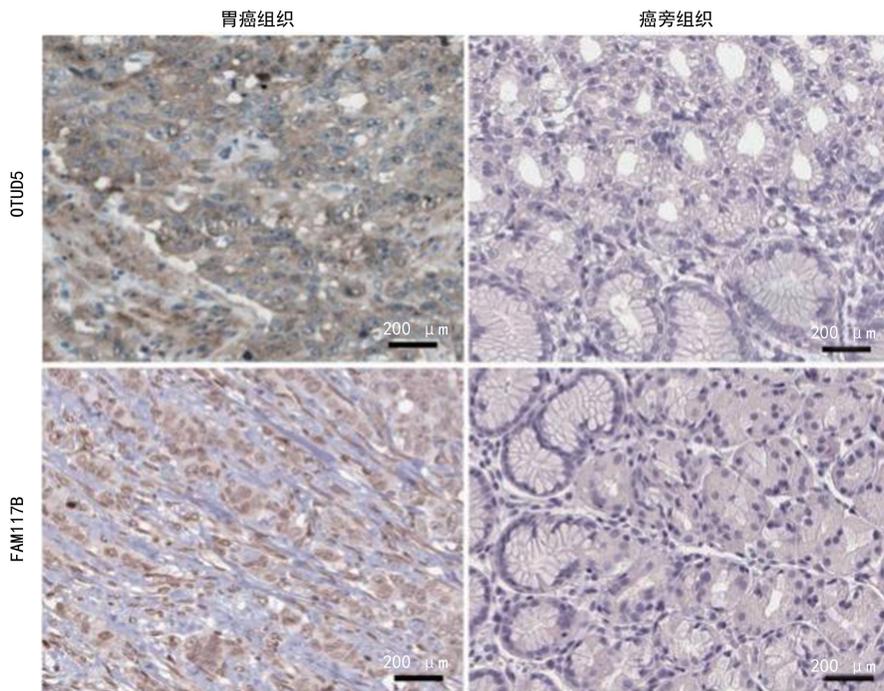


图 2 胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达比较 (免疫组织化学, $\times 200$)

表 1 胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达与临床病理参数的关系 [n (%)]

项目	n	OTUD5			FAM117B		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			1.588	0.208		1.144	0.285
<60	52	31(59.62)			30(57.69)		
≥ 60	90	63(70.00)			60(66.67)		
性别			2.515	0.113		0.957	0.328
男	84	60(71.43)			56(66.67)		
女	58	34(58.62)			34(58.62)		
分化程度			0.337	0.561		3.324	0.068
高中分化	90	58(64.44)			52(57.78)		
低分化	52	36(69.23)			38(73.08)		

续表 1 胃癌中 OTUD5、FAM117B 表达与临床病理参数的关系[n(%)]

项目	n	OTUD5			FAM117B		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
肿瘤最大径(cm)			0.882	0.348		1.556	0.212
≤5	78	49(62.82)			53(67.95)		
>5	64	45(70.31)			37(57.81)		
肿瘤位置			1.839	0.399		1.083	0.582
胃底贲门部	34	20(58.82)			19(55.88)		
胃体部	38	24(63.16)			25(65.79)		
幽门胃窦部	70	50(71.43)			46(65.71)		
淋巴结转移			11.226	0.001		17.223	<0.001
无	95	54(56.84)			49(51.58)		
有	47	40(85.11)			41(87.23)		
TNM 分期			17.544	<0.001		15.864	<0.001
I~II 期	84	44(52.38)			42(50.00)		
III 期	58	50(86.21)			48(82.76)		

2.4 OTUD5、FAM117B 表达对胃癌患者预后的影响 本组病例随访中,出现肿瘤相关死亡的患者合计 45 例,生存 97 例,3 年总生存率为 68.31%(97/142)。OTUD5 阳性组、FAM117B 阳性组胃癌患者的 3 年总生存率分别为 57.45%(54/94)、56.67%(51/90),低于 OTUD5 阴性组、FAM117B 阴性组的 89.58%(43/48)、88.46%(46/52),差异有统计学意义(Log-

Rank $\chi^2=17.250、13.850$,均 $P<0.001$)。见图 3。

2.5 胃癌患者预后影响因素分析 以预后为因变量(1=死亡,0=存活),以表 1 中的参数为自变量行 Cox 回归分析,结果显示 OTUD5 阳性、FAM117B 阳性、TNM 分期和淋巴结转移均是影响胃癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表 2、3。

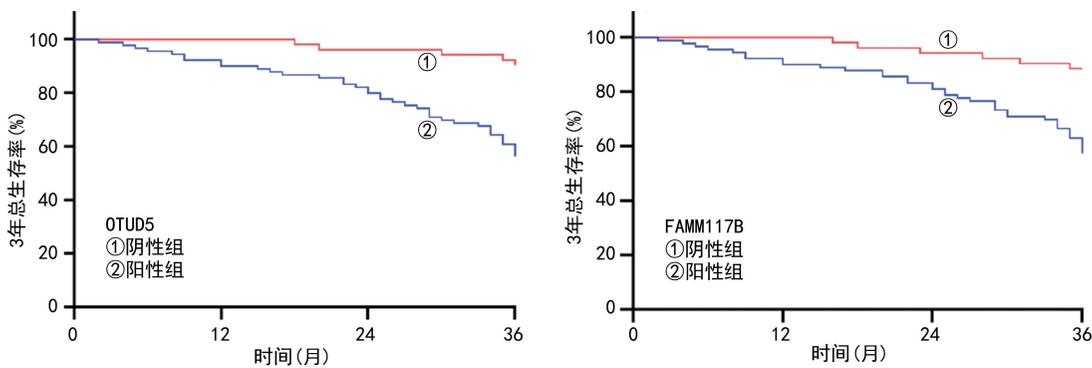


图 3 OTUD5、FAM117B 表达与胃癌患者预后的关系

表 2 单因素 Cox 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄≥60 岁	0.156	0.138	1.278	0.612	1.169	0.892~1.532
男性	0.163	0.125	1.700	0.533	1.184	0.921~1.504
低分化程度	0.233	0.181	1.657	0.482	1.262	0.885~1.800
肿瘤最大径>5 cm	0.257	0.176	2.132	0.371	1.293	0.916~1.826
幽门胃窦部	0.265	0.143	3.434	0.206	1.303	0.985~1.725
淋巴结转移	0.298	0.103	8.371	<0.001	1.347	1.101~1.649
TNM 分期 III 期	0.431	0.155	7.732	<0.001	1.539	1.136~2.085
OTUD5 阳性	0.533	0.169	9.947	<0.001	1.704	1.223~2.373
FAM117B 阳性	0.501	0.170	8.685	<0.001	1.650	1.183~2.303

表 3 多因素 Cox 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.503	0.133	14.303	<0.001	1.654	1.274~2.146
TNM 分期 III 期	0.450	0.122	13.605	<0.001	1.568	1.235~1.992
OTUD5 阳性	0.401	0.124	10.458	<0.001	1.493	1.171~1.904
FAM117B 阳性	0.394	0.102	14.921	<0.001	1.483	1.214~1.811

3 讨 论

胃癌是人类常见的消化系统恶性肿瘤。中国胃癌疾病负担重,占全球胃癌新发病例的 44%,发病率居恶性肿瘤第 2 位^[7]。目前临床上评估胃癌预后的指标主要包括 TNM 分期、病理分级等,但由于胃癌患者存在较大异质性,相同肿瘤分期胃癌患者的生存差异较大,如 II 期 5 年生存率介于 40%~70%^[8]。深入研究胃癌肿瘤标志物,探索能评估胃癌患者预后的标志物并进行分子分型,对提高胃癌患者预后评估效能、规范治疗、随访方案及实现胃癌个体化管理,意义重大。

OTUD5 属于 OUT 去泛素化酶家族成员,结构上包括 OTU 催化结构域,泛素结合模体及 N 端和 C 端调控区,参与调控机体炎症、免疫等过程。研究表明,膀胱癌^[9]、肺癌^[10]等恶性肿瘤中 OTUD5 表达上调,其能够抑制程序性死亡因子 5 的表达,抑制癌细胞凋亡,是新的肿瘤标志物。本研究中,胃癌组织中 OTUD5 表达上调,这与既往学者在胃癌细胞中报道的结果一致^[11],本研究在组织水平进一步证实胃癌患者 OTUD5 表达上调。OTUD5 表达受抑癌基因 p53 的表达调控。研究表明,p53 失活上调 OTUD5 转录,OTUD5 与谷胱甘肽过氧化物酶 4 相互作用,去泛素化并稳定谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达,抑制癌细胞的脂质过氧化及铁死亡,促进癌细胞增殖^[12]。本研究中,TNM 分期 III 期、淋巴结转移胃癌组织中 OTUD5 阳性率升高。有学者在胃癌细胞中发现,OTUD5 能够通过去泛素化 Yes 相关蛋白 1,增加 Yes 相关蛋白 1 的稳定性,继而上调钠葡萄糖转运蛋白 2 的表达,促进癌细胞的增殖和迁移^[11]。此外,OTUD5 的表达还能够通过诱导溶质载体家族 38 成员 1 的去泛素化,阻止其泛素介导的蛋白酶体降解来维持溶质载体家族 38 成员 1 的蛋白稳定性,促进肝癌细胞的恶性增殖^[13]。本研究中,OTUD5 阳性胃癌患者预后不佳,其原因可能是 OTUD5 高表达胃癌细胞 DNA 损伤修复能力显著增强,降低癌细胞对放化疗治疗的敏感性,导致患者预后不良。研究表明,宫颈癌 C33A 细胞中 OTUD5 的过表达能够磷酸化激活蛋白激酶 B 信号通路,增加癌细胞对放疗的抵抗性,导致患者预后不良^[14]。

FAM117B 基因位于 2q33.2,编码蛋白具有无典型酶活性结构域和卷曲螺旋结构域,其可作为支架蛋白或信号调控分子,调控细胞骨架的重塑等生物学过

程^[5]。研究表明,乳腺癌中 FAM117B 表达上调,其能够激活表皮生长因子信号通路,促进癌细胞的恶性增殖^[5]。本研究中,胃癌组织中 FAM117B mRNA 和蛋白表达均明显上调,这与既往学者观察结果相似^[15]。分析其原因,肿瘤中 FAM117B 的表达上调涉及表观遗传改变、转录激活等多层次的调控。研究表明,肺癌组织缺氧微环境导致缺氧诱导因子-1 α 的表达升高,其能够结合 FAM117B 基因的缺氧响应元件,在转录水平上调 FAM117B mRNA 的表达^[16]。本研究中,TNM 分期 III 期、淋巴结转移胃癌组织中 OTUD5 阳性率升高。研究表明,胃癌细胞中 FAM117B 高表达,其能够与核因子 E2 相关因子 2 相互作用并抑制其泛素化降解,激活 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1 信号通路,促进癌细胞的增殖和化疗耐药性形成,导致肿瘤恶性进展^[15]。另有学者发现,FAM117B 的表达上调能够激活细胞中环磷酸腺苷信号通路,该通路的激活能够促进诱导血管内皮生长因子 C 及 C-C 基序趋化因子配体 5 的表达,增强淋巴管通透性和巨噬细胞的免疫浸润,促进胃癌中的淋巴管生成和淋巴结转移^[17-18]。本研究中,FAM117B 表达导致胃癌患者预后不佳。分析其原因,FAM117B 能够抑制胃癌细胞铁死亡,增强对化疗的耐药性形成,导致患者预后不良。研究发现,胃癌细胞 SGC7901 中 FAM117B 可通过激活核因子 E2 相关因子 2,上调谷胱甘肽的表达,抑制癌细胞脂质过氧化,同时增强胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11 的表达,促进顺铂细胞外排,增强癌细胞对顺铂的耐药性^[16,19]。

综上所述,OTUD5 和 FAM117B 在胃癌组织中均高表达,胃癌组织中 OTUD5 和 FAM117B 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移显著相关,且阳性表达提示患者预后不良,二者可能作为潜在的胃癌患者预后评估的生物标志物。本研究的局限性:(1)样本来源单一,均为回顾性收集的手术切除标本,缺乏多中心验证队列;(2)随访时间相对较短,仅随访 36 个月,长期预后价值需进一步验证。因此,未来需扩大样本量并进行前瞻性、多中心验证,建立基于这两个标志物的临床风险预测模型,深入探讨其临床应用价值。

参考文献

- [1] YANG W J,ZHAO H P,YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer

- [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16):2452-2468.
- [2] MATSUOKA T, YASHIRO M. Bioinformatics analysis and validation of potential markers associated with prediction and prognosis of gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):5880.
- [3] LIU L, PANG J, QIN D, et al. Deubiquitinase OTUD5 as a novel protector against 4-HNE-triggered ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(28):2301852.
- [4] BAI M, CHE Y, LU K, et al. Analysis of deubiquitinase OTUD5 as a biomarker and therapeutic target for cervical cancer by bioinformatic analysis [J]. *PeerJ*, 2020, 8:e9146.
- [5] TRAYLOR M, PERSYN E, TOMPPONEN L, et al. Genetic basis of lacunar stroke: a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):351-361.
- [6] ANANTHAPADMANABHAN V, SHOWS K H, DICKINSON A J, et al. Insights from the protein interaction Universe of the multifunctional "Goldilocks" kinase DYRK1A[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1277537.
- [7] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181:103841.
- [8] MIAO X, GUO Y, DING L, et al. A dynamic online nomogram for predicting the heterogeneity trajectories of frailty among elderly gastric cancer survivors[J]. *Int J Nurs Stud*, 2024, 153:104716.
- [9] 吴楠, 孙立如, 李亚东, 等. 非肌层浸润性膀胱癌组织中 OTUD5 和 RNF186 表达与临床病理特征的关系及预后价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(5):75-79, 101.
- [10] KANG X Y, ZHANG J, TANG L, et al. OTU deubiquitinase 5 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via regulating p53 and PDCD5[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(2):790-800.
- [11] REN K, WANG X, MA R, et al. Dapagliflozin suppressed gastric cancer growth via regulating OTUD5 mediated YAP1 deubiquitination[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983:177002.
- [12] ZHANG J, TIAN T, LI X, et al. p53 inhibits OTUD5 transcription to promote GPX4 degradation and induce ferroptosis in gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(3):e70271.
- [13] YANG Y, JIA S, ZHU N, et al. OTUD5 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by deubiquitinating and stabilizing SLC38A1[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1):31.
- [14] YIN F, HE H, ZHANG B, et al. Effect of deubiquitinase ovarian tumor domain-containing protein 5 (OTUD5) on radiosensitivity of cervical cancer by regulating the ubiquitination of Akt and its mechanism[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:3469-3475.
- [15] ZHOU Y, CHEN Y, SHI Y, et al. FAM117B promotes gastric cancer growth and drug resistance by targeting the KEAP1/NRF2 signaling pathway[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3):e158705.
- [16] MA L, BIAN X, LIN W. The dual HDAC-PI3K inhibitor CUDC-907 displays single-agent activity and synergizes with PARP inhibitor olaparib in small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):219.
- [17] 付贺青, 刘晶, 聂慧娟, 等. Fam117b 调控 cAMP 信号通路促进病理性心肌肥厚的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(23):4285-4292.
- [18] WU Z, QU B, YUAN M, et al. CRIP1 reshapes the gastric cancer microenvironment to facilitate development of lymphatic metastasis [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(26):2303246.
- [19] FU D, WANG C, YU L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1):26.

(收稿日期:2025-07-26 修回日期:2025-10-26)

(上接第 283 页)

- [16] SHAN Z, FA W H, TIAN C R, et al. Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment[J]. *Aging*, 2022, 14(6):2902-2919.
- [17] DUGANI S B, MIELKE M M, VELLA A. Burden and management of type 2 diabetes in rural United States [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(5):e3410.
- [18] YAN Y, WU T, ZHANG M, et al. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1):1382.
- [19] KIM H J, KIM K I. Blood pressure target in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(5):667-674.
- [20] CARRILLO-LARCO R M, ANZA-RAMÍREZ C, SAALZAPATA G, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2022, 76(1):75-84.
- [21] HUANG G, CHEN X, CHEN Y, et al. Causal relationship between type 2 diabetes mellitus and bone mineral density: a Mendelian randomization study in an East Asian population [J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(10):1719-1727.
- [22] 张钢, 王海芳, 杨志森. 血清 CHI3L1、SOCS3 对 2 型糖尿病患者早期糖尿病肾病的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5):561-564.
- [23] BOUTOUYRIE P, CLIMIE R E, BRUNO R M. Type 2 diabetes mellitus, interaction between left ventricle and large arteries[J]. *Am J Hypertens*, 2022, 35(5):388-390.

(收稿日期:2025-07-16 修回日期:2025-10-18)