

• 论 著 •

肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 表达及临床预后意义*

张 景, 沈 晨, 马鹏飞, 郑幼伟[△]
河南科技大学第一附属医院肝胆外科, 河南洛阳 471000

摘 要:**目的** 探讨肝细胞癌患者癌组织中富含半胱氨酸肠蛋白 1(CRIP1)、STIP1 同源性和包含 U-box 蛋白 1(STUB1)表达及临床预后意义。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月该院诊治的 112 例肝细胞癌患者作为研究对象。免疫组化法检测肝细胞癌患者癌组织和癌旁组织中 CRIP1、STUB1 表达。分析肝细胞癌患者癌组织 CRIP1、STUB1 表达与其临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析癌组织 CRIP1、STUB1 表达对肝细胞癌患者预后的影响。COX 回归分析影响肝细胞癌预后的因素。**结果** 肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 阳性率为 62.50%(70/112),明显高于癌旁组织[7.14%(8/112)],差异有统计学意义($\chi^2=76.652, P<0.05$)。肝细胞癌患者癌组织中 STUB1 阳性率为 26.23%(32/112),明显低于癌旁组织[82.14%(92/112)],差异有统计学意义($\chi^2=73.284, P<0.05$)。癌组织中 CRIP1 与 STUB1 表达呈负相关($r=-0.678, P<0.001$)。不同肿瘤 TNM 分期、组织学分级及肿瘤最大径的肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CRIP1 阳性组 3 年累积生存率明显低于 CRIP1 阴性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=29.601, P<0.001$)。STUB1 阴性组 3 年累积生存率明显低于 STUB1 阳性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=13.590, P<0.001$)。肿瘤 TNM 分期Ⅱ~Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、肿瘤最大径>5 cm、CRIP1 阳性、STUB1 阴性是影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素。**结论** 肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 表达上调,STUB1 表达下调,临床上可根据肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 表达情况对患者预后进行评估。

关键词:肝细胞癌; 富含半胱氨酸肠蛋白 1; STIP1 同源性和包含 U-box 蛋白 1; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.003 中图法分类号:R735.7
文章编号:1673-4130(2024)03-0266-06 文献标志码:A

The expression of CRIP1 and STUB1 in cancer tissues of patients with hepatocellular carcinoma and their clinical prognostic significance*

ZHANG Jing, SHEN Chen, MA Pengfei, ZHENG Youwei[△]

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of cysteine-rich intestinal protein 1(CRIP1), STIP1 homology and U-box protein 1(STUB1) in cancer tissues of patients with hepatocellular carcinoma and their clinical prognostic significance. **Methods** From February 2018 to February 2020, 112 patients with hepatocellular carcinoma were selected as the study objects. The expression of CRIP1 and STUB1 in cancer tissues and adjacent tissues of patients with hepatocellular carcinoma was detected by immunohistochemistry. To analyze the relationship between the expression of CRIP1 and STUB1 and their clinicopathological features in hepatocellular carcinoma patients. Kaplan-Meier survival analysis of the effects of CRIP1 and STUB1 expression on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. COX regression analysis was performed to analyze the prognostic factors of hepatocellular carcinoma. **Results** The positive rate of CRIP1 in cancer tissues of patients with hepatocellular carcinoma was 62.50%(70/112), which was significantly higher than that in adjacent tissues [7.14%(8/112)], the difference was statistically significant($\chi^2=76.652, P<0.05$). The positive rate of STUB1 in cancer tissues of patients with hepatocellular carcinoma was 26.23%(32/112), significantly lower than that in adjacent tissues [82.14%(92/112)], and the difference was statistically significant($\chi^2=73.284, P<0.05$). The expression of CRIP1 was negatively correlated with STUB1 in cancer tissues($r=-$

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200995)。
作者简介:张景,男,医师,主要从事肝胆研究。 [△] 通信作者, E-mail:dfyyzyw@126.com。

-0.678, $P < 0.001$). There were significant differences in the positive rates of CRIP1 and STUB1 in hepatocellular carcinoma patients with different TNM stages, histological grades and maximum tumor diameter ($P < 0.05$). The 3-year cumulative survival rate of CRIP1 positive group was significantly lower than that of CRIP1 negative group, with statistical significance (Log-rank $\chi^2 = 29.601$, $P < 0.001$). The 3-year cumulative survival rate of STUB1 negative group was significantly lower than that of STUB1 positive group, with statistical significance (Log-rank $\chi^2 = 13.590$, $P < 0.001$). TNM stage II-III, histological grade III, maximum tumor diameter > 5 cm, CRIP1 positive and STUB1 negative were independent risk factors for prognosis of hepatocellular carcinoma patients. **Conclusion** CRIP1 expression is up-regulated and STUB1 expression is down-regulated in hepatocellular carcinoma tissues. The prognosis of patients with hepatocellular carcinoma can be evaluated clinically based on the expression of CRIP1 and STUB1 in hepatocellular carcinoma tissues.

Key words: hepatocellular carcinoma; cysteine-rich intestinal protein 1; STIP1 homology and containing U-box protein 1; clinical pathological characteristics; prognosis

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤。我国肝癌发病率较高,发病例数达全球 50% 以上^[1]。肝细胞癌是肝癌最常见的病理类型^[2]。肝细胞癌恶性程度高、肿瘤早期易出现肝内外转移、治疗后复发率高^[3]。深入研究肝细胞癌疾病机制,寻找能够评估肝细胞癌预后的标志物具有重要意义。富含半胱氨酸肠蛋白 1 (CRIP1) 属于 LIM 双锌指蛋白家族成员,广泛表达于肠道、肺及脾等器官中,参与锌吸收转运、抗炎和抗细菌等生物学作用^[4]。近年来有研究发现,CRIP1 在结直肠癌、宫颈癌等恶性肿瘤中表达上调,其通过抑制肿瘤细胞凋亡、增强化疗耐药性等,促进肿瘤恶性进展^[5-6]。STIP1 同源性和包含 U-box 蛋白 1 (STUB1) 编码基因位于人类染色体 16p13.3,结构上包含保守的指环结构,具有伴侣蛋白和 E3 泛素连接酶的功能。近年来有研究发现,结直肠癌等恶性肿瘤中 STUB1 表达缺失,导致丙酮酸激酶 2 泛素化降解减少,肿瘤糖酵解过程被激活,促进肿瘤进展^[7]。目前肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 表达与临床病理特征和预后的关系尚不清楚。本研究旨在通过检测肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 表达,探讨二者与患者临床病理特征的关系及其临床预后意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月本院诊治的 112 例肝细胞癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)肿瘤原发于肝脏,经肝穿刺活检或术后组织病理学明确诊断为肝细胞癌;(2)初次治疗,既往无化疗、靶向药物及免疫治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重心肺衰竭或严重的基础疾病;(2)合并其他器官恶性肿瘤;(3)妊娠哺乳期女性;(4)排除结缔组织疾病。肝细胞癌患者中男 68 例、女 44 例,年龄 34~71 岁,平均 (56.26 ± 7.13) 岁;肿瘤 TNM 分期:Ⅰ期 61 例,Ⅱ~Ⅲ期 51 例;乙型肝炎病毒表面抗原:阳性 58 例,阴性 54 例;组织学分级:Ⅰ~Ⅱ级 74

例、Ⅲ级 38 例;肿瘤最大径: < 5 cm 80 例, ≥ 5 cm 32 例;甲胎蛋白: ≤ 400 $\mu\text{g/L}$ 78 例, > 400 $\mu\text{g/L}$ 34 例;有血管侵犯 37 例、无血管侵犯 75 例。本研究经医院伦理委员会批准(2018-0179),患者及家属对本研究知情并签署同意书。

1.2 检测方法 免疫组化检测肝细胞癌患者癌组织和癌旁组织中 CRIP1、STUB1 表达。留取所有肝细胞癌患者术中获取的癌组织和癌旁组织。癌旁组织为距离癌组织边缘 2 cm 以上,经病理组织检查明确为正常肝组织^[8]。10% 福尔马林溶液固定,常规脱水、石蜡包埋、5 μm 切片。脱蜡后梯度酒精水化,柠檬酸盐溶液中高压热修复。滴加 CRIP1、STUB1 一抗(美国 Abcam 公司,货号 ab211631、ab134064),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,DAB 显色,苏木素复染,脱水封片后 MM-400 显微镜(购自日本尼康公司)观察染色情况。染色强度评分:棕褐色(2 分)、浅黄色(1 分)、无色(0 分)。阳性细胞百分比评分: $\geq 75\%$ (4 分)、 $50\% \sim < 75\%$ (3 分)、 $25\% \sim < 50\%$ (2 分)、 $5\% \sim < 25\%$ (1 分)、 $< 5\%$ (0 分)。免疫组化评分(染色强度和阳性细胞百分比评分的乘积): ≥ 2 分为阳性, < 2 分为阴性。同时采用 ImagePro Plus 图像分析软件对肝细胞癌患者的癌组织和癌旁组织中 CRIP1、STUB1 蛋白表达进行定量分析,计算每张切片染色的平均吸光度值。

1.3 随访 患者出院后定期随访,以门诊、电话的方式随访,每 3~6 个月随访 1 次,随访 3 年。以患者因疾病进展或因该疾病导致的严重并发症而死亡为研究终点,随访截止至 2023 年 3 月 1 日。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。CRIP1 与 STUB1 表达的相关性采用 Spearman 秩相关分析。Kaplan-Meier 曲线分析(Log-rank 检验)癌组织中不同 CRIP1、STUB1 表达对肝细胞癌患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 比例风险模型分析影响肝细胞癌患者生存预后

的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝细胞癌患者癌组织与癌旁组织中 CRIP1、STUB1 表达比较 肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 阳性率为 62.50%(70/112),明显高于癌旁组织 [7.14%(8/112)],差异有统计学意义($\chi^2=76.652, P<0.05$)。肝细胞癌患者癌组织中 STUB1 阳性率为 26.23%(32/112),明显低于癌旁组织[82.14%(92/112)],差异有统计学意义($\chi^2=73.284, P<0.05$)。见图 1。肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 染色的平均吸光度值为(0.394±0.078),高于癌旁组织(0.086±0.015),差异有统计学意义($t=41.037, P<0.05$)。肝细胞癌患者癌组织中 STUB1 染色的平均吸光度值为(0.097±0.024),低于癌旁组织(0.298±0.066),差异有统计学意义($t=30.290, P<0.05$)。见图 2。

2.2 癌组织中 CRIP1 与 STUB1 表达的相关性 Spearman 秩相关性分析显示,癌组织中 CRIP1 与 STUB1 表达呈负相关($r=-0.678, P<0.001$)。

2.3 癌组织中 CRIP1、STUB1 表达与临床病理特征的关系 不同肿瘤 TNM 分期、组织学分级及肿瘤最大径的肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

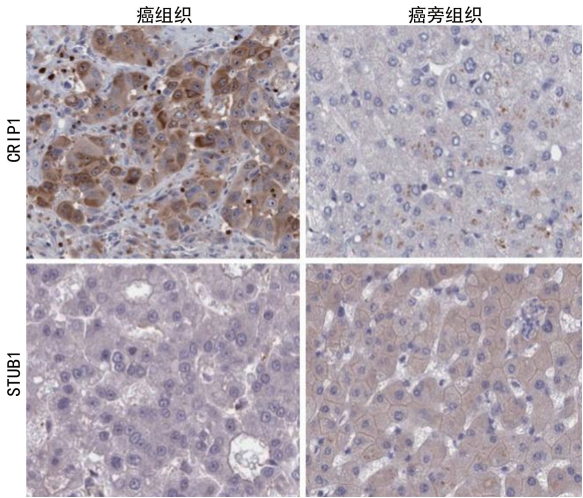


图 1 肝细胞癌患者癌组织与癌旁组织中 CRIP1、STUB1 表达(免疫组化,×200)

表 1 癌组织中 CRIP1、STUB1 表达与肝细胞癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

参数	<i>n</i>	CRIP1 阳性率	χ^2	<i>P</i>	STUB1 阳性率	χ^2	<i>P</i>
年龄							
<60 岁	60	36(60.00)	0.345	0.557	20(33.33)	1.436	0.231
≥60 岁	52	34(65.39)			12(23.08)		
性别							
男性	68	45(66.18)	0.998	0.318	17(25.00)	1.082	0.298
女性	44	25(56.82)			15(34.09)		
乙型肝炎病毒表面抗原							
阳性	58	41(70.69)	3.442	0.063	13(22.41)	2.235	0.135
阴性	54	29(53.70)			19(35.19)		
组织学分级							
I ~ II 级	74	38(51.35)	11.566	0.001	27(36.49)	6.695	0.010
III 级	38	32(84.21)			5(13.16)		
肿瘤最大径							
<5 cm	80	40(50.00)	18.667	<0.001	28(35.00)	5.670	0.017
≥5 cm	32	30(93.75)			4(12.50)		
肿瘤 TNM 分期							
I 期	61	25(40.98)	26.461	<0.001	26(42.62)	12.961	<0.001
II ~ III 期	51	45(88.24)			6(11.77)		
甲胎蛋白							
≤400 μg/L	78	46(58.97)	1.363	0.243	24(30.77)	0.608	0.435
>400 μg/L	34	24(70.59)			8(23.53)		
血管侵犯			1.423	0.233		2.523	0.112
有	37	26(70.27)			7(18.92)		
无	75	44(58.67)			25(33.33)		

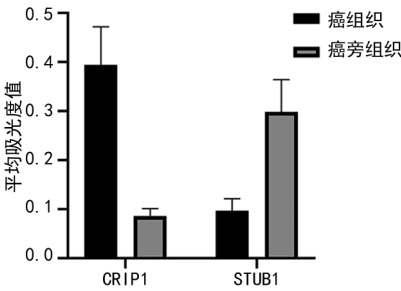


图 2 肝细胞癌患者癌组织与癌旁组织中 CRIP1、STUB1 染色的平均吸光度值比较

2.4 癌组织 CRIP1、STUB1 表达与肝细胞癌患者生存预后的关系 112 例肝细胞癌患者随访 6~36 个月,无失访病例,死亡 51 例,3 年累积生存率为 54.46%(61/112)。癌组织 CRIP1 阳性患者(CRIP1 阳性组)、CRIP1 阴性患者(CRIP1 阴性组)3 年累积生存率依次为 35.71%(25/70)、85.71%(36/42),CRIP1 阳

性组 3 年累积生存率明显低于 CRIP1 阴性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 29.601, P < 0.001$)。STUB1 阳性组、STUB1 阴性组 3 年累积生存率依次为 87.50%(28/32)、41.25%(33/80),STUB1 阴性组 3 年累积生存率明显低于 STUB1 阳性组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 13.590, P < 0.001$)。见图 3。

2.5 COX 比例风险模型分析影响肝细胞癌患者生存预后的因素 以肝细胞癌患者生存为因变量(1=死亡,0=存活, t =生存时间),以患者各临床病理特征及 CRIP1、STUB1 表达为自变量,进行单因素及多因素 COX 分析,结果表明,肿瘤 TNM 分期Ⅱ~Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、肿瘤最大径 >5 cm、CRIP1 阳性、STUB1 阴性是影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素。见表 2、3。

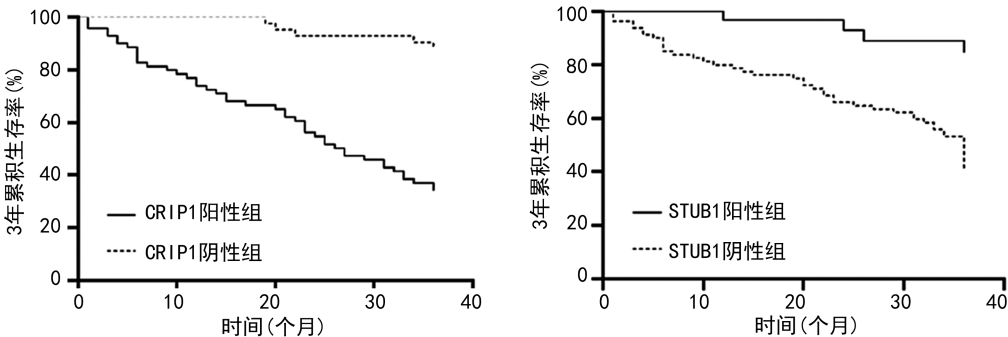


图 3 Kaplan-Meier 曲线分析癌组织 CRIP1、STUB1 表达与肝细胞癌患者生存预后的关系

表 2 单因素 COX 比例风险模型

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	1= ≥ 60 岁,0= <60 岁	0.142	0.113	1.579	0.342	1.153	0.924~1.438
性别	1=男,0=女	0.161	0.135	1.422	0.428	1.174	0.902~1.531
乙型肝炎病毒表面抗原	1=阳性,0=阴性	0.160	0.130	1.534	0.368	1.201	0.849~1.699
肿瘤最大径	1= >5 cm,0= ≤ 5 cm	0.266	0.183	2.113	0.291	1.305	0.911~1.868
血管侵犯	1=有,0=无	0.348	0.107	10.577	<0.001	1.416	1.148~1.747
甲胎蛋白	1= >400 $\mu\text{g/L}$,0= ≤ 400 $\mu\text{g/L}$	0.381	0.251	2.304	0.261	1.464	0.893~2.394
组织学分级	1=Ⅲ级,0=Ⅰ~Ⅱ级	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175~2.209
肿瘤 TNM 分期	1=Ⅱ~Ⅲ期,0=Ⅰ期	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238~2.526
CRIP1	1=阳性,0=阴性	0.620	0.171	13.146	<0.001	1.859	1.330~2.599
STUB1	1=阴性,0=阳性	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275~2.473

表 3 多因素 COX 比例风险模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
肿瘤 TNM 分期	0.564	0.163	11.972	<0.001	1.758	1.277~2.419
组织学分级	0.478	0.146	10.719	<0.001	1.613	1.211~2.147
肿瘤最大径	0.397	0.122	10.589	<0.001	1.487	1.171~1.889
CRIP1	0.602	0.176	11.700	<0.001	1.826	1.293~2.578
STUB1	0.554	0.168	10.874	<0.001	1.741	1.252~2.419

3 讨 论

肝癌是全世界癌症相关死亡的第二大主要原因,全球每年新发病例达 85 万例^[9]。肝细胞癌是最常见的肝癌类型。目前肝细胞癌的治疗包括手术治疗、介入栓塞及射频消融等,但肿瘤易复发、转移,导致不良生存预后。肝细胞癌疾病机制复杂,涉及癌基因激活、肿瘤过度血管生成及肿瘤微环境免疫抑制等。深入研究肝细胞癌疾病机制,寻找能够评估肝细胞癌患者预后的肿瘤标志物,具有重要意义。

CRIP1 是由富含半胱氨酸与甘氨酸和 LIM 基序组成的小分子蛋白,参与肠道锌的转运和锌吸收等生理学过程。有研究表明,CRIP1 在转移性结直肠癌、卵巢癌等肿瘤中高表达,其通过促进肿瘤侵袭及转移,导致患者不良预后^[5,10]。本研究结果显示,肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 阳性率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 76.652, P < 0.05$),提示 CRIP1 参与肝细胞癌发生、发展。肝细胞癌中 CRIP1 表达升高与表观遗传学调控异常有关^[11]。本研究结果显示,不同肿瘤 TNM 分期、组织学分级及肿瘤最大径的肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 CRIP1 表达参与促进肝细胞癌的进展。研究证实,肝癌细胞 HepG2 中 CRIP1 的表达升高能够磷酸化激活 Ras 及下游 AKT 信号通路的传导,促进肿瘤细胞恶性增殖及侵袭,导致肿瘤进展^[12]。尚有研究表明,CRIP1 的过度表达能够下调肝癌细胞中乙酰肉碱的表达,抑制 β -连环蛋白乙酰化修饰,促进 β -连环蛋白核积累,导致肿瘤干样特性形成及上皮间质转化的发生,肿瘤细胞侵袭和迁移能力增强,促进肿瘤转移^[13]。本研究结果显示,CRIP1 阳性是影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素,提示 CRIP1 是新的肝细胞癌预后相关肿瘤标志物。分析其原因,CRIP1 表达能够与 Fas 蛋白相互作用,抑制 Fas 及 Fas 介导的凋亡相关蛋白的表达,增强肿瘤对 5-氟尿嘧啶等化疗药的耐药性,导致患者不良预后^[5]。此外,CRIP1 表达升高能够促进肿瘤细胞化疗时 DNA 损伤修复,因而在 CRIP1 高表达的急性白血病患者对联合化疗治疗治疗的完全缓解率较低,肿瘤治疗后容易出现复发和进展,导致患者死亡^[11,14]。

STUB1 是一种伴侣依赖性 E3 泛素连接酶,含有 N 端的三个四肽重复序列,能与伴侣蛋白结合,而 C 端的 U-盒结构域介导 E3 泛素连接酶活性^[15]。STUB1 通过靶向底物蛋白 K63, K27 形式的泛素化,参与核因子- κ B 等信号通路的调控,与恶性肿瘤的发生、增殖和侵袭密切相关^[15-16]。本研究结果显示,肝细胞癌患者癌组织中 STUB1 阳性率明显低于癌旁组

织,差异有统计学意义($\chi^2 = 73.284, P < 0.05$),提示 STUB1 表达下调参与肝细胞癌发生过程。既往研究表明,三重基序蛋白 6 能够与 STUB1 相互作用,促进 STUB1 的泛素化降解,降低肿瘤细胞中 STUB1 水平,进而激活 Yes 相关蛋白的信号传导,促进乳腺癌的过度增殖^[17]。本研究结果显示,不同肿瘤 TNM 分期、组织学分级及肿瘤最大径的肝细胞癌患者癌组织中 STUB1 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 STUB1 的表达下调促进肝细胞癌的恶性进展。研究发现,STUB1 以热休克蛋白 70 依赖的方式与 Foxp3 相互作用,促进 Foxp3 蛋白 K48 位点的多泛素化,促进肿瘤微环境中调节性 T 细胞功能失活,而 STUB1 表达缺失时,肿瘤微环境中调节性 T 细胞显著激活,抑制肿瘤杀伤性 T 淋巴细胞的效应,促进肿瘤恶性进展^[18]。此外,肿瘤细胞表面的干扰素 γ 受体 1 是 STUB1 的作用靶点,STUB1 的表达缺失导致干扰素 γ 受体 1 泛素蛋白酶体途径降解减少,干扰素通路过度激活,引起下游 Jakus 相关激酶的磷酸化,促进程序性死亡因子配体 1 表达上调,诱导肿瘤细胞免疫逃逸,导致肿瘤进展^[16]。本研究结果显示,STUB1 阴性是影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素,提示检测 STUB1 表达有助于评估肝细胞癌患者的临床预后。有学者发现,STUB1 的表达缺失导致肿瘤细胞表面表皮生长因子受体蛋白稳定性显著增加,降低肿瘤对酪氨酸激酶抑制剂及组蛋白脱乙酰酶抑制剂治疗的敏感性,导致肿瘤耐药及患者不良预后^[19-20]。因此,STUB1 是新的评估肝细胞癌预后的肿瘤标志物,以 STUB1 为靶点的治疗可能是新的治疗方案。本研究肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 与 STUB1 表达呈负相关,提示肝细胞癌中二者可能存在相互作用关系。有学者报道,肝癌中 CRIP1 能够与 STUB1 相互作用,促进 γ -丁酰基羟化酶 1 的泛素化和蛋白酶体降解,进而下调肉碱能量代谢促进肝癌细胞的干样特性^[13]。但二者具体作用机制及能否成为新的肝细胞癌治疗靶点,有待今后深入研究。

综上所述,肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1 表达上调,STUB1 表达下调,二者与肝细胞癌患者肿瘤 TNM 分期、组织学分级及肿瘤最大径有关,均参与肝细胞癌的发生、发展。肿瘤 TNM 分期 II ~ III 期、组织学分级 III 级、肿瘤最大径 > 5 cm、CRIP1 阳性、STUB1 阴性是影响肝细胞癌患者预后的独立危险因素。临床上可根据肝细胞癌患者癌组织中 CRIP1、STUB1 表达对患者预后进行评估,对于高危患者予以积极诊治,以改善生存预后。但本研究限于样本量有限、随访时间较短,有待今后涉及多中心长期随访的临床实验,进一步研究 CRIP1、STUB1 在肝细胞癌

中的临床价值。

参考文献

- [1] FRAGER S Z, SCHWARTZ J M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve[J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(Suppl 3): S138-S143.
- [2] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149(6): 1-61.
- [3] PINERO F, DIRCHWOLF M, PESSÒA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1370-1379.
- [4] SCHWEIGERT O, ADLER J, LÄNGST N, et al. CRIP1 expression in monocytes related to hypertension[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2021, 135(7): 911-924.
- [5] ZHANG L, ZHOU R, ZHANG W, et al. Cysteine-rich intestinal protein 1 suppresses apoptosis and chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer through ubiquitin-mediated Fas degradation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 120-127.
- [6] ZHANG L Z, HUANG L Y, HUANG A L, et al. CRIP1 promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 207(9): 420-427.
- [7] ZHAO G, YUAN H, LI Q, et al. DDX39B drives colorectal cancer progression by promoting the stability and nuclear translocation of PKM2[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 275-284.
- [8] 余奎杨, 陈松, 刘攀, 等. 膜泡分选蛋白 72 在肝癌组织的表达及其对肝癌细胞表型的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(3): 534-537.
- [9] HUANG D Q, SINGAL A G, KONO Y, et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(7): 969-977.
- [10] QI B, LIU S, LIU D, et al. Comprehensive analysis of CRIP1 in patients with ovarian cancer, including ceRNA network, immune-infiltration pattern, and clinical benefit[J]. *Dis Markers*, 2022, 20(2): 2687-2694.
- [11] MA B B, ZHANG T J, WANG C Z, et al. Methylation-independent CRIP1 expression is a potential biomarker affecting prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 4840-4852.
- [12] HE H Y, HU L. Cysteine-rich intestinal protein 1 enhances the progression of hepatocellular carcinoma via Ras signaling[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(1): 49-58.
- [13] WANG J, ZHOU Y, ZHANG D, et al. CRIP1 suppresses BBOX1-mediated carnitine metabolism to promote stemness in hepatocellular carcinoma[J]. *EMBO J*, 2022, 41(15): e110218.
- [14] SUN H, ZHOU R, ZHENG Y, et al. CRIP1 cooperates with BRCA2 to drive the nuclear enrichment of RAD51 and to facilitate homologous repair upon DNA damage induced by chemotherapy[J]. *Oncogene*, 2021, 40(34): 5342-5355.
- [15] MAMUN M, KHAN M R, ZHU Y, et al. Stub1 maintains proteostasis of master transcription factors in embryonic stem cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 1109-1119.
- [16] APRIAMASHVILI G, VREDEVOOGD D W, KRIJGS-MAN O, et al. Ubiquitin ligase STUB1 destabilizes IFN γ -receptor complex to suppress tumor IFN γ signaling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1923-1931.
- [17] WEI C, WU J, LIU W, et al. Tripartite motif-containing protein 6 facilitates growth and migration of breast cancer through degradation of STUB1[J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65(1): 3214-3220.
- [18] ZENG Z C, PAN Q, SUN Y M, et al. METTL3 protects METTL14 from STUB1-mediated degradation to maintain m(6) A homeostasis[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(3): 5576-5582.
- [19] LIN C Y, HUANG K Y, LIN Y C, et al. Vorinostat combined with brigatinib overcomes acquired resistance in EGFR-C797S-mutated lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 508(1): 76-91.
- [20] PAN K, HU B, WANG L, et al. STUB1-SMYD2 axis regulates drug resistance in glioma cells[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(9): 2030-2044.

(收稿日期: 2023-07-10 修回日期: 2023-11-29)