

• 论 著 •

乳腺癌组织 NRIP1、DUSP14 表达及其与患者预后的关系

窦燕东, 杨新华, 李林键

张家口市第一医院普外一科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨核受体相互作用蛋白 1(NRIP1)和双特异性磷酸酶(DUSP14)在乳腺癌组织中的表达及二者与乳腺癌患者预后的关系。方法 选取 2015 年 6 月至 2018 年 1 月该院收治的乳腺癌患者 124 例作为研究对象,并在术后进行为期 60 个月的随访。免疫组织化学法检测患者乳腺癌组织及其癌旁组织中 NRIP1、DUSP14 的表达,分析 NRIP1、DUSP14 表达水平与乳腺癌临床病理特征的关系,多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者预后的影响因素,Kaplan-Meier 生存曲线分析乳腺癌患者术后 5 年的生存率。结果 与癌旁组织阳性表达率比较,乳腺癌组织中 NRIP1 阳性表达率较高,DUSP14 阳性表达率较低($P<0.05$);乳腺癌组织中 NRIP1 的表达水平与组织学分级、临床分期、淋巴结转移、雌激素受体及 Ki-67 有关($P<0.05$),DUSP14 的表达与组织学分级、临床分期、淋巴结转移及 Ki-67 有关($P<0.05$);NRIP1 阴性表达患者术后 5 年生存率明显高于 NRIP1 阳性表达患者($P<0.05$),DUSP14 阴性表达患者术后 5 年生存率明显低于 DUSP14 阳性表达患者($P<0.05$);NRIP1、临床分期、淋巴结转移是乳腺癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$),DUSP14 是患者预后的保护因素($P<0.05$)。结论 乳腺癌组织 NRIP1 高表达,DUSP14 低表达,且二者与乳腺癌患者预后不良有关。

关键词: 乳腺癌; 核受体相互作用蛋白 1; 双特异性磷酸酶; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.019

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2024)11-1375-05

文献标志码:A

**Expression of NRIP1 and DUSP14 in breast cancer tissues and
their relationship with prognosis of patients**

DOU Yandong, YANG Xinhua, LI Linjian

First Department of General Surgery, the First Hospital of Zhangjiakou,
Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of nuclear receptor interacting protein 1 (NRIP1) and dual specificity phosphatase (DUSP14) in breast cancer tissues and their correlation with the prognosis of breast cancer patients. **Methods** A total of 124 patients with breast cancer admitted to this hospital from June 2015 to January 2018 were selected as the research objects, and were followed up for 60 months after surgery. Immunohistochemistry was used to detect the expression of NRIP1 and DUSP14 in breast cancer tissues and adjacent normal tissues. The relationship between NRIP1 and DUSP14 expression and clinicopathological features of breast cancer was analyzed. Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of breast cancer patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the 5-year survival rate of breast cancer patients. **Results** Compared with the adjacent tissues, the breast cancer tissues had a significantly higher positive expression rate of NRIP1 and a significantly lower positive expression rate of DUSP14 ($P<0.05$). The expression level of NRIP1 in breast cancer tissues was related to histological grade, clinical stage, lymph node metastasis, estrogen receptor and Ki-67 ($P<0.05$). The expression level of DUSP14 was correlated with histological grade, clinical stage, lymph node metastasis and Ki-67 expression ($P<0.05$). The 5-year survival rate of patients with negative NRIP1 expression was significantly higher than that of patients with positive NRIP1 expression ($P<0.05$), and the 5-year survival rate of patients with negative DUSP14 expression was significantly lower than that of patients with positive DUSP14 expression ($P<0.05$). NRIP1, clinical stage, and lymph node metastasis were risk factors for poor prognosis of breast cancer patients ($P<0.05$), and DUSP14 was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion** High expression of NRIP1 and low expression of DUSP14 are associated with poor prognosis in breast cancer.

Key words: breast cancer; nuclear receptor interacting protein 1; dual specificity phosphatase; prognosis

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升,其作为一种高度异质性的肿瘤,病因和病理表现因人而异^[1]。目前乳腺癌的治疗方法包括手术、放疗、化疗和免疫治疗等,但其复发和转移的特性使乳腺癌的发病率和死亡率依然很高^[2]。因此,探索用于早期乳腺癌检测和诊断的新型生物标志物对于降低其发病率和死亡率至关重要。核受体相互作用蛋白 1(NRIP1)也被称为受体相互作用蛋白,是几个核受体和转录因子的共调节剂,可作为共激活因子或共抑制因子,其功能是与雌激素受体 α 相互作用^[3]。NRIP1 对于正常的乳腺发育是必需的,且在包括乳腺癌在内的多种肿瘤发生、治疗和预后中起关键作用^[4]。双特异性磷酸酶(DUSP)是一组具有异质性的蛋白磷酸酶,调节多种细胞过程,如生长、信号传递等,且在癌细胞生长和存活过程中起关键作用^[5]。研究显示,DUSP1、DUSP4 和 DUSP6 等几种 DUSP 与乳腺癌转移有关^[6],但 DUSP14 在乳腺癌发展中的作用尚不明确。因此,本研究旨在探讨 NRIP1、DUSP14 在乳腺癌中的表达及二者与乳腺癌患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2018 年 1 月本院收治的乳腺癌患者 124 例作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经病理检查确诊为乳腺癌;(2)术前未接受放疗或化疗;(3)未合并其他恶性肿瘤;(4)临床资料完整。排除标准:(1)患有其他血液疾病或免疫性疾病;(2)伴随心脏、肝脏和肾脏等重要器官功能障碍;(3)患有肝炎、肺结核、急性肺炎等感染性疾病。所有患者均为女性,年龄在 32~75 岁,平均(53.47±5.16)岁,其中 32~50 岁 58 例,>50~75 岁 66 例;肿瘤最大径:≤2 cm 52 例,>2 cm 72 例;组织学分级:I 级 23 例,II 级 37 例,III 级 64 例;临床分期:I、II 期 49 例,III、IV 期 75 例;有淋巴结转移 73 例,无淋巴结转移 51 例;雌激素受体(ER)阴性 76 例,阳性 48 例;孕酮受体(PR)阴性 69 例,阳性 55 例;人类表皮生长因子受体 2(HER2)阴性 73 例,阳性 51 例;Ki-67 阴性 55 例,阳性 69 例。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 在手术切除过程中,收集全部患者的癌组织及距肿瘤边缘 5 cm 外的癌旁组织,将组织用磷酸盐缓冲液清洗后置于 4%多聚甲醛中固定 24 h,然后进行常规石蜡包埋并切成 5 μm 的切片。

1.2.2 免疫组织化学法检测乳腺癌组织及其癌旁组织中 NRIP1、DUSP14 表达 将 1.2.1 中的石蜡切片在二甲苯中脱蜡后,用梯度乙醇进行再水合。然后加入 3%过氧化氢浸泡 10 min,以去除内源性的过氧化氢酶,清水冲洗后再加入枸橼酸缓冲液在微波炉中蒸煮 3 min,以修复抗原。将冷却后的切片放入血清封

闭液中孵育 30 min,与 NRIP1(1:250)、DUSP14(1:100)一抗(英国 abcam 公司)在 4℃下孵育过夜,与山羊抗兔 IgG(H+L)二抗(辣根过氧化物酶标记,上海和元李记生物技术有限公司)一起在室温下孵育 30 min。之后,将切片用链霉亲和素-过氧化物酶复合物浸泡 30 min,DAB 显色 5 min,苏木素复染 30 s,再依次加入梯度乙醇和二甲苯脱水透明,中性树脂封片,在显微镜下观察染色情况。阴性对照中用磷酸盐缓冲液代替一抗,阳性对照用已知的阳性切片。根据染色细胞的比例和染色强度判断阳性表达。细胞染色比例,0 分:≤5%;1 分:>5%~25%;2 分:>25%~50%;3 分:>50%。染色强度:0~3 分依次为无色、浅黄色、棕黄色和棕褐色。将染色细胞的比例与染色强度相乘,得分≥3 分的组织标本被视为阳性表达^[7]。

1.2.3 随访 对所有患者以门诊复查或电话的方式进行为期 60 个月的随访,随访从术后第 1 天开始直至患者死亡或随访时间截止。统计患者的生存时间及生存率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 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,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,两组比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析乳腺癌患者 5 年生存率,多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者预后的影响因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NRIP1、DUSP14 在乳腺癌组织及其癌旁组织中的阳性表达 乳腺癌组织中 NRIP1 阳性表达率、DUSP14 阳性表达率分别为 71.77%和 25.81%,癌旁组织中 NRIP1 阳性表达率、DUSP14 阳性表达率分别为 24.19%和 69.35%,与癌旁组织阳性表达率比较,乳腺癌组织 NRIP1 阳性表达率较高,DUSP14 阳性表达率较低,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见图 1、表 1。

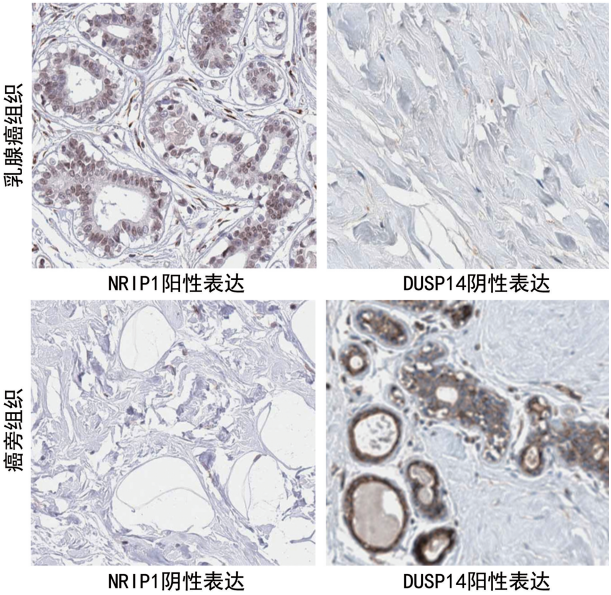


图 1 乳腺癌组织及其癌旁组织中 NRIP1、DUSP14 的阳性表达(×200)

表 1 乳腺癌组织及其癌旁组织中 NRIP1、DUSP14 阳性表达率比较[n(%)]					
组织	n	NRIP1		DUSP14	
		阴性	阳性	阴性	阳性
癌旁组织	124	94(75. 81)	30(24. 19)	38(30. 65)	86(69. 35)
乳腺癌组织	124	35(28. 23)	89(71. 77)	92(74. 19)	32(25. 81)
χ^2		56. 237		47. 143	
P		<0. 001		<0. 001	

2.2 乳腺癌组织中 NRIP1、DUSP14 表达与患者临床病理参数的关系 乳腺癌组织中 NRIP1 的表达水平与组织学分级、临床分期、淋巴结转移、ER 及 Ki-67

有关($P<0. 05$),DUSP14 的表达水平与组织学分级、临床分期、淋巴结转移及 Ki-67 有关($P<0. 05$),见表 2。
2.3 NRIP1、DUSP14 表达与乳腺癌患者预后的关系 乳腺癌组织中 NRIP1 阴性表达患者术后 5 年生存率为 88. 57%(31/35),明显高于 NRIP1 阳性表达患者的 5 年生存率[61. 80%(55/89)],差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=8. 473,P<0. 05$);DUSP14 阴性表达患者术后 5 年生存率为 63. 04%(58/92),明显低于 DUSP14 阳性表达患者的 5 年生存率[87. 50%(28/32)],差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6. 681,P<0. 05$),见图 2、3。

表 2 乳腺癌组织中 NRIP1、DUSP14 表达与患者临床病理参数的关系[n(%)]

临床病理参数	n	NRIP1				DUSP14			
		阴性(n=35)	阳性(n=89)	χ^2	P	阴性(n=92)	阳性(n=32)	χ^2	P
年龄(岁)				0. 301	0. 584			0. 655	0. 418
32~50	58	15(25. 86)	43(74. 14)			45(77. 59)	13(22. 41)		
>50~75	66	20(30. 30)	46(69. 70)			47(71. 21)	19(28. 79)		
肿瘤最大径(cm)				0. 460	0. 498			1. 012	0. 314
≤2	52	13(25. 00)	39(75. 00)			41(78. 85)	11(21. 15)		
>2	72	22(30. 56)	50(69. 44)			51(70. 83)	21(29. 17)		
组织学分级				20. 578	<0. 001			22. 456	<0. 001
I 级	23	15(65. 22)	8(34. 78)			9(39. 13)	14(60. 87)		
II 级	37	10(27. 03)	27(72. 97)			26(70. 27)	11(29. 73)		
III 级	64	10(15. 63)	54(84. 38)			57(89. 06)	7(0. 94)		
临床分期				24. 665	<0. 001			15. 422	<0. 001
I、II 期	49	26(53. 06)	23(46. 94)			27(55. 10)	22(44. 90)		
III、IV 期	75	9(12. 00)	66(88. 00)			65(86. 67)	10(13. 33)		
淋巴结转移				7. 172	0. 007			8. 135	0. 004
有	73	14(19. 18)	59(80. 82)			61(83. 56)	12(16. 44)		
无	51	21(41. 18)	30(58. 82)			31(60. 78)	20(39. 22)		
ER				6. 984	0. 008			1. 212	0. 271
阴性	76	15(19. 74)	61(80. 26)			59(77. 63)	17(22. 37)		
阳性	48	20(41. 67)	28(58. 33)			33(68. 75)	15(31. 25)		
PR				1. 949	0. 163			2. 473	0. 116
阴性	69	16(23. 19)	53(76. 81)			55(79. 71)	14(20. 29)		
阳性	55	19(34. 55)	36(65. 45)			37(67. 27)	18(32. 73)		
HER2				2. 136	0. 144			2. 563	0. 109
阴性	73	17(23. 29)	56(76. 71)			58(79. 45)	15(20. 55)		
阳性	51	18(35. 29)	33(64. 71)			34(66. 67)	17(33. 33)		
Ki-67				9. 014	0. 003			7. 906	0. 005
阴性	55	23(41. 82)	32(58. 18)			34(61. 82)	21(38. 18)		
阳性	69	12(17. 39)	57(82. 61)			58(84. 06)	11(15. 94)		

2.4 乳腺癌患者预后的影响因素分析 以乳腺癌患者 5 年内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以 NRIP1(阳性表达=1,阴性表达=0)、DUSP14(阳性表达=0,阴性表达=1)、组织学分级(I 级、II 级=0,III 级=1)、临床分期(I、II 期=0,III、IV 期=1)、淋巴

结转移(否=0,是=1)、ER(阴性=0,阳性=1)、PR(阴性=0,阳性=1)、HER2(阴性=0,阳性=1)、Ki-67(阴性=0,阳性=1)为自变量进行多因素 Cox 回归分析发现,NRIP1、临床分期、淋巴结转移是影响乳腺癌患者预后不良的危险因素($P<0. 05$),DUSP14 是

患者预后的保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 乳腺癌患者预后的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
组织学分级	0.078	0.192	0.165	0.685	1.081	0.742~1.575
临床分期	0.434	0.184	5.556	0.018	1.543	1.076~2.213
淋巴结转移	0.601	0.231	6.770	0.009	1.824	1.160~2.869
ER	0.237	0.311	0.579	0.447	1.267	0.689~2.331
PR	0.116	0.265	0.192	0.662	1.123	0.668~1.889
HER2	0.318	0.295	1.160	0.281	1.374	0.771~2.450
Ki-67	0.176	0.165	1.144	0.285	1.193	0.863~1.648
NRIP1	0.561	0.246	5.196	0.023	1.752	1.082~2.837
DUSP14	-0.534	0.217	6.066	0.014	0.586	0.383~0.897

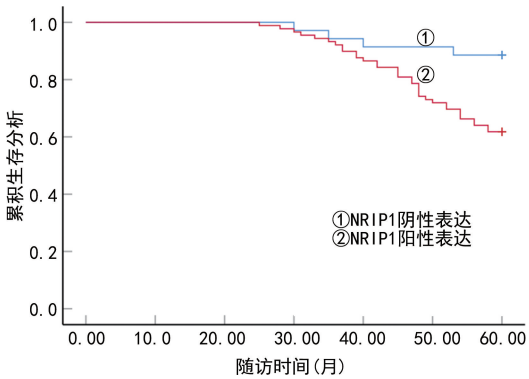


图 2 乳腺癌组织 NRIP1 表达与患者术后 5 年生存率的关系

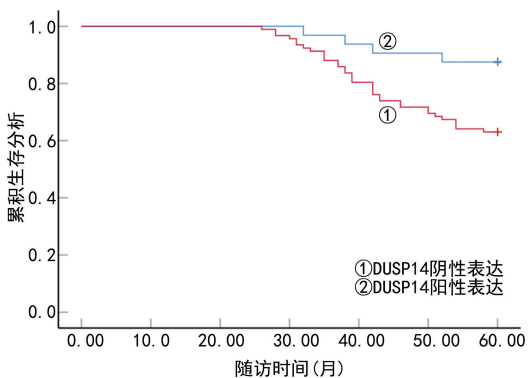


图 3 乳腺癌组织 DUSP14 表达与患者术后 5 年生存率的关系

3 讨 论

乳腺癌是最具侵袭性的癌症之一,近年来,乳腺癌的治疗方法,如手术、化疗、放疗、激素治疗和靶向治疗取得了很大进展,其 5 年存活率约为 85%,但对于晚期乳腺癌患者生存率依然很低^[8]。因此,乳腺癌筛查和早期诊断在改善治疗效果及患者预后是非常重要的。乳房 X 光照射是目前可用于乳腺癌的主要检测方法,但其在致密乳腺肿瘤中的检测灵敏度低,也可能导致假阳性或过度诊断^[9-10]。肿瘤、淋巴结转移和分期是确定乳腺癌预后最常用的方法,该系统包括对原发肿瘤、区域淋巴结和远处转移的特征评估。然而,这种方法不能反映肿瘤的分子特征,并且不能基于癌细胞的分子异质性进行更准确的预后分析^[11]。

因此,筛选有效且可用的非侵入性诊断、预后和预测生物标志物对于提高乳腺癌在早期检测或治疗期间的有效性至关重要。

已知激素受体(ER、PR)也是描述肿瘤生物学和支持治疗决策的标准诊断参数,其中 ER α 和 ER β 之间的表达比例对乳腺癌的发生有很大影响,ER β 在健康者乳腺中的表达水平高于 ER α ,但在乳腺癌细胞中的表达水平下降^[12]。NRIP1 是多种核受体和转录因子的转录共调节因子,其被鉴定为首批与 ER α 相互作用的蛋白,是卵巢癌和乳腺癌细胞中雌激素信号传导的重要转录辅助因子^[13]。研究显示,NRIP1 在结肠癌中负向调节 Wnt/ β -连环蛋白靶基因来抑制肿瘤生长,在乳腺癌细胞系中可以与核转录因子 E2F1 直接相互作用以调节细胞增殖,而抑制乳腺癌细胞中 NRIP1 的表达,从而抑制肿瘤细胞的生长、增殖和侵袭^[14-15]。本研究结果显示,乳腺癌组织中 NRIP1 的阳性表达率高于癌旁组织,提示 NRIP1 在乳腺癌患者病灶组织中高表达,其可能成为乳腺癌早期筛查的潜在指标。因此,本研究对 NRIP1 表达水平与乳腺癌临床病理特征的关系进行分析,发现 NRIP1 表达与组织学分级、临床分期、淋巴结转移、ER 及 Ki-67 有关,进一步表明 NRIP1 可能参与乳腺癌的恶性发展。随后进一步分析了乳腺癌患者术后 5 年生存率,结果显示乳腺癌组织中 NRIP1 阴性表达患者 5 年生存率明显高于 NRIP1 阳性表达患者,表明 NRIP1 阳性表达是乳腺癌患者预后不良的表现。

DUSP14 与其他 DUSP 家族成员一致,包含一个 C-末端催化结构域,但它缺乏 N-末端 CH2 结构域,是一种非典型的 DUSP^[16]。DUSP14 被广泛认为可以磷酸化多种信号通路,如去磷酸化有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs),从而调节不同的生理过程,如细胞凋亡、组织损伤和氧化应激^[16-17]。例如,抑制 DUSP14 可以通过激活由活性氧产生调节的 MAPKs 信号通路加重心肌缺血/再灌注损伤^[18]。在另一项研究中发现,DUSP14 在胰腺癌组织中高表达,且可能是上皮间质转化过程的诱导剂^[5],但其在乳腺癌和结肠癌组织中早期低表达,充当抑癌基因,且能够被

miR-155 靶向下调来诱导乳腺癌细胞的转移和侵袭^[19-20]。本研究结果显示,乳腺癌组织中 DUSP14 的阴性表达率高于癌旁组织,表明 DUSP14 在乳腺癌患者的病灶组织中低表达。随后,本研究对 DUSP14 表达水平与乳腺癌临床病理特征的关系进行分析,发现 DUSP14 表达与组织学分级、临床分期、淋巴结转移及 Ki-67 有关,提示 DUSP14 可能参与乳腺癌的恶性发展。而进一步对乳腺癌患者术后 5 年生存率进行分析,结果显示,乳腺癌组织中 DUSP14 阴性表达患者生存率明显低于 DUSP14 阳性表达患者生存率,表明 DUSP14 阴性表达是乳腺癌患者预后不良的表现。然后本研究利用多因素 Cox 回归分析了乳腺癌患者预后不良的影响因素,发现 NRIP1、临床分期及淋巴结转移是影响乳腺癌患者预后不良的危险因素, DUSP14 是患者预后不良的保护因素。由此可以推测, NRIP1 和 DUSP14 可以作为乳腺癌患者早期诊断及预后评估的重要检测指标。

综上所述,乳腺癌组织中 NRIP1 高表达, DUSP14 低表达,且二者是乳腺癌患者预后不良的重要指标,可能成为评估乳腺癌患者预后的潜在标志物。但关于 NRIP1 和 DUSP14 在乳腺癌中的具体作用机制还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] SHEN Y, PENG X W, SHEN C L. Identification and validation of immune-related lncRNA prognostic signature for breast cancer[J]. *Genomics*, 2020, 112(3): 2640-2646.
- [2] KASHYAP D, PAL D, SHARMA R, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9605439.
- [3] FANG D L, LU G M. Expression and role of nuclear receptor-interacting protein 1 (NRIP1) in stomach adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20): 1293.
- [4] BINATO R, CORRÉA S, PANIS C, et al. NRIP1 is activated by C-JUN/C-FOS and activates the expression of PGR, ESR1 and CCND1 in luminal a breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21159.
- [5] WEI Y J, WANG G, WANG C, et al. Upregulation of DUSP14 affects proliferation, invasion and metastasis, potentially via epithelial-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2097-2108.
- [6] WU F, MCCUAIG R D, SUTTON C R, et al. Nuclear-biased DUSP6 expression is associated with cancer spreading including brain metastasis in triple-negative breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3080.
- [7] 敬文娜, 朱峥燕. 宫颈癌组织中 CHI3L1、NRIP1 蛋白及 LCoR 的表达与临床病理特征、预后的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(11): 1767-1770.
- [8] MEI J, ZHAO J, FU Y. Molecular classification of breast cancer using the mRNA expression profiles of immune-related genes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4800.

- [9] WU H J, CHU P Y. Recent discoveries of macromolecule- and cell-based biomarkers and therapeutic implications in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 636.
- [10] SCHNEIDER N, REED E, KAMEL F, et al. Rational approach to finding genes encoding molecular biomarkers: focus on breast cancer[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9): 1538.
- [11] YANG R Z, HAN Y, YI W J, et al. Autoantibodies as biomarkers for breast cancer diagnosis and prognosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1035402.
- [12] MÜLLER K, SIXOU S, KUHN C, et al. Prognostic relevance of RIP140 and ER β expression in unifocal versus multifocal breast cancers: a preliminary report[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 418.
- [13] VATTAI A, CAVAILLES V, SIXOU S, et al. Investigation of RIP140 and LCoR as independent markers for poor prognosis in cervical cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105356-105371.
- [14] VOGELSANG T L R, SCHMOECKEL E, KUHN C, et al. Regulation of LCoR and RIP140 expression in cervical intraepithelial neoplasia and correlation with CIN progression and dedifferentiation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(7): 1847-1855.
- [15] YU X H, XUE X D, ZHU X, et al. Downregulation of RIP140 in triple-negative breast cancer inhibits the growth and proliferation of cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8784-8788.
- [16] XU J, MA L, FU P. Eriocitrin attenuates ischemia reperfusion-induced oxidative stress and inflammation in rats with acute kidney injury by regulating the dual-specificity phosphatase 14 (DUSP14)-mediated Nrf2 and nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathways[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 350.
- [17] ZHAO Z D, YANG J, ZHANG L, et al. Enhancement of DUSP14 (dual specificity phosphatase 14) limits osteoarthritis progression by alleviating chondrocyte injury, inflammation and metabolic homeostasis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7495-7507.
- [18] LIN B, XU J, FENG D G, et al. DUSP14 knockout accelerates cardiac ischemia reperfusion (IR) injury through activating NF- κ B and MAPKs signaling pathways modulated by ROS generation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 24-32.
- [19] YAN F, YING L, LI X F, et al. Overexpression of the transcription factor ATF3 with a regulatory molecular signature associates with the pathogenic development of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47020-47036.
- [20] KIA V, PARYAN M, MORTAZAVI Y, et al. Evaluation of exosomal miR-9 and miR-155 targeting PTEN and DUSP14 in highly metastatic breast cancer and their effect on low metastatic cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5666-5676.