

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.004
文章编号: 1005-8982 (2019) 10-0021-06

临床研究·论著

结肠癌组织中 WWP1、C-myc 的表达及临床意义*

孙光源¹, 武亮², 张月³, 薛军¹, 史玉洁⁴, 李文贤⁵

(河北北方学院附属第一医院 1. 普外科, 2. 手术室, 3. 乳腺外科, 河北 张家口 075000; 张家口市第一医院 4. 药剂科, 5. 内分泌科, 河北 张家口 075100)

摘要:目的 检测 WWP1、C-myc 在结肠癌组织中的表达,探究其与结肠癌患者病情进展、预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学法检测河北北方学院附属第一医院收治的 135 例结肠癌患者的癌组织、癌旁正常组织中 WWP1、C-myc 蛋白表达情况,分析癌组织中 WWP1、C-myc 表达与患者临床病理参数、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)的关系,用 Cox 回归分析结肠癌预后的危险因素。**结果** 结肠癌组织 WWP1、C-myc 蛋白阳性表达率高于癌旁正常组织($P < 0.05$);结肠癌组织 WWP1、C-myc 蛋白表达受 Dukes 分期、肿瘤浸润深度及淋巴结转移的影响较大($P < 0.05$);Kaplan-Meier 生存分析表明,结肠癌组织 WWP1、C-myc 阳性表达患者术后 PFS、OS 较短($P < 0.05$);Cox 回归分析结果显示,分化程度[RR=29.203 (95% CI: 4.759, 179.192)]、肿瘤 Dukes 分期[RR=16.817 (95% CI: 2.765, 102.271)]、浸润深度[RR=3.285 (95% CI: 1.450, 7.442)]、淋巴结转移[RR=18.723 (95% CI: 4.131, 84.861)]、WWP1 表达[RR=11.344 (95% CI: 3.472, 37.060)]及 C-myc 表达[RR=12.873 (95% CI: 3.092, 53.592)]为影响结肠癌患者预后的独立危险因素。**结论** 结肠癌组织中 WWP1、C-myc 异常高表达,且与患者病情恶性进展、预后不良关系密切,WWP1、C-myc 可作为预测结肠癌患者预后的参考指标。

关键词: 结肠肿瘤;泛素蛋白连接酶类;基因, myc; Kaplan-Meiers 评估

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

The expression and clinical significance of WWP1 and C-myc in colon cancer tissues*

Guang-yuan Sun¹, Liang Wu², Yue Zhang³, Jun Xue¹, Yu-jie Shi⁴, Wen-xian Li⁵

(1. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 2. Department of Operation Room, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 3. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 4. Department of Pharmacy, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, 075100, China; 5. Department of Endocrinology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, 075100, China)

Abstract: Objective To determine the expression of WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1 (WWP1) and oncogene C-myc in colon cancer tissues, and explore their correlation with disease progression and prognosis of colon cancer. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression of WWP1 and C-myc protein in cancer tissues and adjacent cancer normal tissues from 135 patients treated in our hospital. The relationship between WWP1 and C-myc expression and clinicopathological parameters, progression free survival (PFS) and total survival (OS) were analyzed. Risk factors for prognosis of colon cancer were analyzed by Cox regression analysis. **Results** In colon cancer

收稿日期: 2018-11-15

* 基金项目: 张家口市 2016 年度市级科技计划自筹经费项目 (No: 1621088D)

[通信作者] 薛军, E-mail: lpeedd@163.com; Tel: 15530397185

tissues, the positive expression rates of WWP1 and C-myc protein were statistically higher than those in adjacent cancer normal tissues ($P < 0.05$). In colon cancer tissues, the expressions of WWP1 and C-myc in colon cancer tissues were significantly affected by Dukes stage, depth of invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The analysis results of Kaplan-Meier survival curves showed that patients with positive expression of WWP1 and C-myc ended up with shorter PFS and OS ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that tumor differentiation [$\hat{R}R=29.203$, (95% CI: 4.759, 179.192)] Dukes stage [$\hat{R}R=16.817$, (95% CI: 2.765, 102.271)], depth of invasion [$\hat{R}R=3.285$, (95% CI: 1.450, 7.442)], lymph node metastasis [$\hat{R}R=18.723$, (95% CI: 4.131, 84.861)] WWP1 expression [$\hat{R}R=11.344$, (95% CI: 3.472, 37.060)] and C-myc expression [$\hat{R}R=12.873$, (95% CI: 3.092, 53.592)] were independent risk factors for prognosis of colon cancer patients. **Conclusions** The abnormal high expression of WWP1 and C-myc in colon cancer tissues are closely related to malignant degree and poor prognosis of colon cancer. WWP1 and C-myc have potential value as a prognostic indicator for colon cancer patients.

Keywords: colonic neoplasms; ubiquitin-protein ligases; genes, myc; Kaplan-Meier estimate

结肠癌发病率居恶性肿瘤第 3 位^[1]。近年来我国结肠癌发病率有逐年升高的趋势^[2]。刘清安等^[3]报道指出,我国结肠癌患者 5 年生存率约为 32%,因此深入探讨结肠癌进展的影响因素十分重要。WWP1 蛋白主要定位于细胞浆,在乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]等恶性肿瘤中起促癌作用。而癌基因 *C-myc* 表达 *C-myc* 蛋白主要定位于细胞核,也可见于细胞质,可调控癌基因 *p53* 家族的表达,加速乳腺癌的进展^[6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2017 年 12 月河北北方学院附属第一医院收治的 135 例结肠癌患者的石蜡标本。所选标本由结肠癌根治术中获取,结肠癌标本取自肿瘤组织中央非坏死区域,癌旁正常组织标本取自距离肿瘤组织 >5 cm 非肿瘤组织。其中,男性 71 例,女性 64 例;年龄 <55 岁 42 例,≥ 55 岁 93 例;肿瘤位于右半结肠 58 例,左半结肠 77 例;肿瘤直径 <5 cm 96 例,≥ 5 cm 39 例;肿瘤分化程度:高分化者 11 例,中分化者 61 例,低分化者 63 例;Dukes 分期:A 期 51 例,B 期 14 例,C 期 70 例,未纳入 D 期患者;浸润深度:T₁、T₂ 者 84 例,T₃、T₄ 者 51 例;无淋巴结转移 65 例,有淋巴结转移 70 例。纳入标准:①经病理科确认为原发性结肠癌;②患者病历、随访资料完整,组织蜡块标本保存完好;③未合并其他恶性肿瘤;④未合并其他影响免疫组织化学结果的严重疾病。排除标准:①临床病历资料、组织蜡块标本缺失及污损,出院后失访;②手术时年龄 ≥ 70 岁;③外科手术前已接受其他抗肿瘤手段治疗;④其他生化指标异常。本研究通过本院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。

1.2 免疫组织化学法

1.2.1 主要试剂 即用型二抗 SP 试剂盒(上海优予

生物科技有限公司),WWP1、C-myc 免疫组织化学法所用一抗分别为鼠抗人 WWP1 单克隆抗体、鼠抗人 C-myc 蛋白单克隆抗体(美国 Novus 生物有限公司),二抗为生物素化兔抗鼠 IgG(美国 Boster 公司),辣根酶标记的链霉素卵蛋白素(上海优予生物科技有限公司)。

1.2.2 实验步骤及结果判定 将石蜡标本以 4 μm 为间隔进行连续切片,常规脱蜡水化,滴加 3% 过氧化氢 H₂O₂ 室温孵育 20 min,加入乙二胺四乙酸抗原修复液后,微波修复 20 min。待切片自然冷却,加入一抗,4℃孵育过夜。待切片恢复至室温,滴加二抗工作液,37℃孵育 10 min。滴加辣根酶标记的链霉素卵蛋白素,37℃孵育 10 min。二氨基联苯胺法显色,苏木精复染。常规脱水、制片及封胶。本研究阴性对照均采用磷酸缓冲盐溶液替代一抗。染色结果由 2 位病理科医师独立判断,取组织切片于 200 倍光镜下,取 5 个不同视野,每个视野含 ≥ 100 个细胞,最终结果取各视野评分的算术平均数。将结果分为染色评分与计数评分。①染色评分:无染色计 0 分,浅黄色至黄色计 1 分,黄棕色计 2 分,红棕色至褐色计 3 分;②计数评分:染色细胞 <6% 计 0 分,6% ~ 33% 计 1 分,34% ~ 66% 计 2 分,>66% 计 3 分。将染色评分 × 计数评分作为总分,总分 <2 分为表达阴性,≥ 2 分为阳性。

1.3 随访

以患者出院为观察起点,利用电话等电子通讯手段,结合患者复诊病历,对患者及家属进行随访。对纳入患者生存情况、治疗情况及死亡原因等各种出院后的情况进行登记,所有患者登记无进展生存期(progress free survival, PFS)与总生存期(overall survival, OS)。随访截止于 2018 年 7 月 31 日,随访时长 7 ~ 65 个月,平均(32.39 ± 14.50)个月,中位随访时长 30 个月。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以

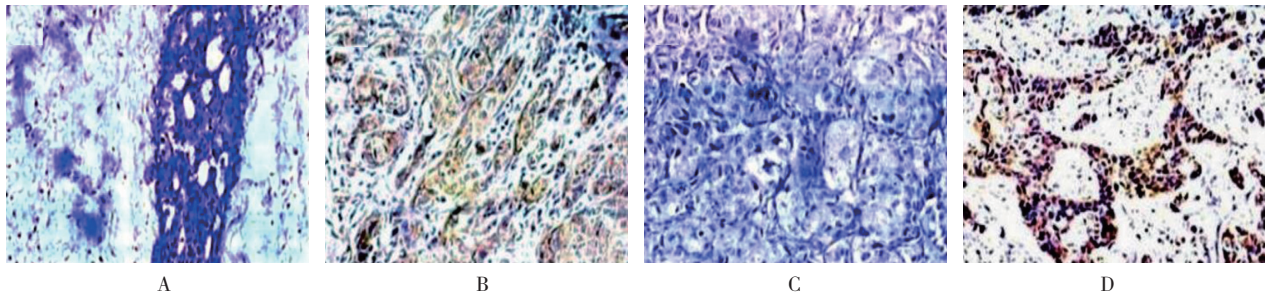
率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制 PFS 和 OS 比率, 比较用 Log-rank χ^2 检验; 影响因素分析用多因素 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠组织中 WWP1、C-myc 的表达

免疫组织化学染色结果显示, 结肠癌组织 WWP1

蛋白阳性表达率为 74.81%, 癌旁正常组织 WWP1 蛋白阳性表达率为 21.48%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=76.905$, $P=0.000$); 结肠癌组织 WWP1 蛋白阳性表达率高于癌旁正常组织。结肠癌组织 C-myc 蛋白阳性表达率为 67.41%, 癌旁正常组织 C-myc 蛋白阳性表达率为 8.89%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=97.963$, $P=0.000$); 结肠癌组织 C-myc 蛋白阳性表达率高于癌旁正常组织。见图 1。



A: 癌旁正常组织 WWP1 蛋白表达; B: 结肠癌组织 WWP1 蛋白表达; C: 癌旁正常组织 C-myc 蛋白表达; D: 结肠癌组织 C-myc 蛋白表达

图 1 结肠组织中 WWP1、C-myc 蛋白的表达 (免疫组织化学 $\times 200$)

2.2 不同影响因素的结肠癌组织中 WWP1、C-myc 蛋白阳性表达率的比较

结肠癌组织 WWP1、C-myc 蛋白表达受患者性别、

年龄、肿瘤部位、肿瘤直径及肿瘤分化程度的影响较小 ($P > 0.05$), 而受肿瘤 Dukes 分期、浸润深度及淋巴结转移的影响较大 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同影响因素的结肠癌组织中 WWP1、C-myc 蛋白阳性表达率的比较

影响因素	<i>n</i>	WWP1 蛋白阳性 例（%）	χ ² 值	<i>P</i> 值	C-myc 蛋白阳性 例（%）	χ ² 值	<i>P</i> 值
性别							
男	71	55（77.46）	0.558	0.455	46（64.79）	0.467	0.494
女	64	46（71.88）			45（70.31）		
年龄							
<55 岁	42	33（78.57）	0.457	0.499	26（61.90）	0.840	0.359
≥ 55 岁	93	68（73.12）			65（69.89）		
肿瘤部位							
右半结肠	58	43（74.14）	0.025	0.875	39（67.24）	0.001	0.972
左半结肠	77	58（75.32）			52（67.53）		
肿瘤直径							
<5 cm	96	71（73.96）	0.129	0.719	64（66.67）	0.083	0.773
≥ 5 cm	39	30（76.92）			27（69.23）		
肿瘤分化程度							
高、中	72	49（68.06）	3.741	0.053	44（61.11）	2.784	0.095
低	63	52（82.54）			47（74.60）		

续表 1

影响因素	n	WWP1 蛋白阳性例 (%)	χ^2 值	P 值	C-myc 蛋白阳性例 (%)	χ^2 值	P 值
Dukes 分期							
A	51	31 (60.78)			22 (43.14)		
B	14	11 (78.57)	8.765	0.012	12 (85.71)	22.073	0.000
C	70	59 (84.29)			57 (81.43)		
浸润深度							
T ₁ 、T ₂	84	56 (66.67)	7.835	0.005	50 (59.52)	6.290	0.012
T ₃ 、T ₄	51	45 (88.24)			41 (80.39)		
淋巴结转移							
无	65	42 (64.62)	6.921	0.009	36 (55.38)	8.248	0.004
有	70	59 (84.29)			55 (78.57)		

2.3 结肠癌组织 WWP1、C-myc 表达对患者预后的影响

2.3.1 结肠癌组织 WWP1 表达对患者 PFS 的影响 结肠癌组织中, WWP1 阴性表达组随访期间 PFS 比率为 61.76%, 平均 PFS (46.07 ± 3.99) 个月; 而 WWP1 阳性表达组随访期间 PFS 比率为 27.72%, 平均 PFS (28.53 ± 1.98) 个月。两组比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.749$, $P=0.000$), WWP1 阴性表达组 PFS 比率较高。见图 2。

2.3.2 结肠癌组织 C-myc 表达对患者 PFS 的影响 结肠癌组织中, C-myc 阴性表达组随访期间 PFS 比率为 56.82%, 平均 PFS (42.86 ± 3.57) 个月; 而 C-myc 阳性表达组随访期间 PFS 比率为 26.37%, 平均 PFS (28.43 ± 2.10) 个月。两组比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.889$, $P=0.001$), C-myc 阴

性表达组 PFS 比率较高。见图 2。

2.3.3 结肠癌组织 WWP1 表达对患者 OS 的影响 结肠癌组织中, WWP1 阴性表达组随访期间 OS 比率为 76.47%, 平均 OS (54.72 ± 3.02) 个月; 而 WWP1 阳性表达组随访期间 OS 比率为 47.52%, 平均 OS (39.55 ± 2.22) 个月。两组比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.605$, $P=0.003$); WWP1 阴性表达组 OS 比率较高。见图 3。

2.3.4 结肠癌组织 C-myc 表达对患者 OS 的影响 结肠癌组织中, C-myc 阴性表达组随访期间 OS 比率为 72.73%, 平均 OS (51.78 ± 3.10) 个月; 而 C-myc 阳性表达组随访期间 OS 比率为 46.15%, 平均 OS (39.68 ± 2.30) 个月。两组比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.456$, $P=0.004$); C-myc 阴性表达组 OS 比率较高。见图 3。

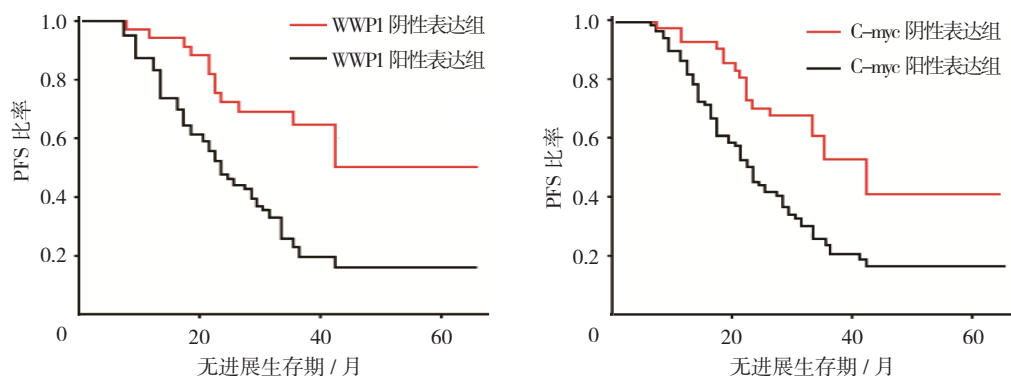


图 2 结肠癌组织中 WWP1、C-myc 表达对患者 PFS 的影响

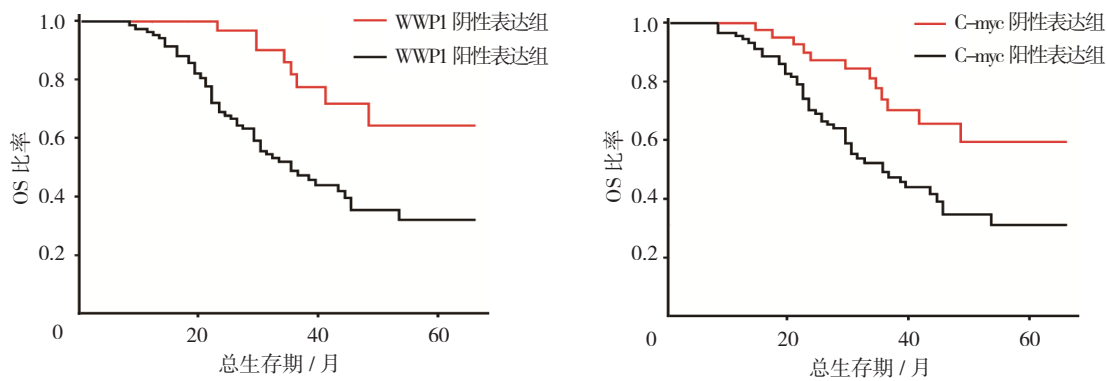


图 3 结肠癌组织中 WWP1、C-myc 表达对患者 OS 的影响

2.4 Cox 回归分析结肠癌患者预后的危险因素

建立 Cox 回归分析模型, 以结肠癌患者预后作为应变量, 列示的各指标变量作为自变量 (见表 1), 以全子集回归方式将其纳入回归。结果显示, 影响结肠癌患者预后的独立危险因素有分化程度、肿瘤 Dukes 分期、浸润深度、淋巴结转移、WWP1 表达及 C-myc 表达 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 Cox 回归分析结肠癌患者预后危险因素的相关参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{RR}$	95% CI	
						下限	上限
变量	0.132	0.277	0.226	0.634	1.141	0.663	1.965
性别	0.118	0.301	0.153	0.695	1.125	0.624	2.029
年龄	-0.183	0.290	0.396	0.529	0.833	0.472	1.471
肿瘤部位	-0.302	0.326	0.862	0.353	0.739	0.390	1.400
肿瘤大小	0.938	0.728	1.663	0.197	2.556	0.614	10.642
分化程度	3.374	0.926	13.289	0.000	29.203	4.759	179.192
Dukes 分期	2.822	0.921	9.390	0.002	16.817	2.765	102.271
浸润深度	1.189	0.417	8.126	0.004	3.285	1.450	7.442
淋巴结转移	2.930	0.771	14.438	0.000	18.723	4.131	84.861
WWP1 表达	2.429	0.604	16.168	0.000	11.344	3.472	37.060
C-myc 表达	2.555	0.728	12.329	0.000	12.873	3.092	53.592

3 讨论

结肠癌早期临床症状隐匿, $\geq 50\%$ 结肠癌患者初次就诊时已出现淋巴结转移, 造成预后差^[7]。早期诊断、合理治疗是提高结肠癌患者预后的研究方向。许多研究将泛素连接酶作为寻找恶性肿瘤治疗靶点的研究重点^[8-10]。WWP1 属于 E3 泛素连接酶, 可调控转化生长因子- β (TGF- β)^[11]、10 号染色体同源丢失性磷酸张力蛋白基因^[12]相关的信号通路, 下调蠕虫果蝇母抗同源蛋白 (Smad)^[13], 调节锌指蛋白转录因子 5^[14], 发挥促癌基因样作用。体外研究结果表明, WWP1 能泛素化 Smad4 蛋白和 TGF- β 受体^[15]。本研究结果可推断, WWP1 对于结肠癌细胞的侵袭过程有

促进作用。
C-myc 基因编码蛋白质是一种短半衰蛋白, 对机体的细胞周期、细胞凋亡等具有调控作用。病理状态下, *C-myc* 可调控癌基因 *p53* 家族的表达, 促进乳腺癌的进展^[16]; 同时在肺癌^[17]及骨肉瘤^[18]等恶性肿瘤中也呈高表达, 具有一定的诊断价值。本研究结果表明, *C-myc* 在结肠癌组织中同样出现促癌基因样作用, 可作为结肠癌诊断相关的肿瘤标志物。但关于乳腺癌的研究显示, *C-myc* 基因与乳腺癌的分化程度、病理分型相关^[16]。而本研究结果中 *C-myc* 的表达却与结肠癌的分化程度无关, 这可能由于乳腺癌同时受性激素受体调节, *C-myc* 与雌激素受体存在相互作用,

而结肠癌受性激素影响较小。由本研究结果可推测, C-myc 在结肠癌中的作用位点近似于骨肉瘤中, 即与 TGF- β 受体相关^[18], 但需要进一步的实验验证。

C-myc 基因表达产物的主要降解途径是泛素连接酶系统^[19-21]。而 WWP1 属于 E3 泛素连接酶。本研究结果可推测, WWP1 在结肠癌中的作用机制可能是泛素化降解 C-myc 蛋白。然而 WWP1 作用位点众多, C-myc 可能仅是其中一个通路, 其他的路径仍然有待后续研究阐明。

随访结果显示, 由于 WWP1、C-myc 能促进癌细胞侵袭、转移, 因此其阳性表达的结肠癌组织恶性程度较高, 易出现转移、复发。所以监测结肠癌组织中 WWP1、C-myc 表达不仅对结肠癌的诊断具有参考价值, 而且可作为对患者预后评估的参考。

综上所述, 结肠癌组织中 WWP1、C-myc 表达均异常高表达, 且与结肠癌的侵袭、迁移密切相关。结肠癌组织中 WWP1、C-myc 阳性表达患者的预后较差, 且 WWP1、C-myc 高表达是影响结肠癌患者术后生存期的危险因素。因此推断 WWP1、C-myc 可能共同参与结肠癌的发生、进展, 可作为结肠癌患者预后的参考指标。

参 考 文 献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 孙小莉, 曹晓侠, 丁晓明, 等. 宝鸡地区 80 例结肠癌患者发病危险因素研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(23): 4505-4507.
- [3] 刘清安, 肖泽民, 郭敏, 等. 多学科协作模式对结肠癌患者住院费用, 平均住院日, 并发症发生率的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(13): 138-140.
- [4] YEUNG B, HO K C, YANG X. WWP1 E3 ligase targets LATS1 for ubiquitin-mediated degradation in breast cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61027.
- [5] 王娟. 硼替佐米调控泛素连接酶 E3 家族成员表达水平对前列腺癌抑制作用的分析 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015, 13(20): 25-27.
- [6] 刘海青, 施晓, 杜玲, 等. 癌基因 K-ras 及 C-myc 在宫颈癌中的表达及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 2007-2010.
- [7] WATANABE J, ISHIBE A, SUWA Y, et al. Real-time indocyanine green fluorescence imaging-guided laparoscopic right hemicolectomy in hepatic flexural colon cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(11): 1333-1334.
- [8] SOAVE C L, GUERIN T, LIU J, et al. Targeting the ubiquitin-proteasome system for cancer treatment: discovering novel inhibitors from nature and drug repurposing[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(4): 717-736.
- [9] AO N, CHEN Q, LIU G. The small molecules targeting ubiquitin-proteasome system for cancer therapy[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2017, 20(5): 403-413.
- [10] TSUKAMOTO S. Search for inhibitors of the ubiquitin-proteasome system from natural sources for cancer therapy[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2016, 64(2): 112-118.
- [11] LI Q, LI Z, WEI S, et al. Overexpression of miR-584-5p inhibits proliferation and induces apoptosis by targeting WW domain-containing E3 ubiquitin protein ligase 1 in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 59.
- [12] ZHANG L, WU Z, MA Z, et al. WWP1 as a potential tumor oncogene regulates PTEN-Akt signaling pathway in human gastric carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 787-798.
- [13] LIU J, LI X, ZHANG H, et al. Ubiquitin E3 ligase itch negatively regulates osteoblast function by promoting proteasome degradation of osteogenic proteins[J]. Bone Joint Res, 2017, 6(3): 154-161.
- [14] ZHAO D, ZHI X, ZHOU Z, et al. TAZ antagonizes the WWP1-mediated KLF5 degradation and promotes breast cell proliferation and tumorigenesis[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(1): 59-67.
- [15] SUBIK K, SHU L, WU C, et al. The ubiquitin E3 ligase WWP1 decreases CXCL12-mediated MDA231 breast cancer cell migration and bone metastasis[J]. Bone, 2012, 50(4): 813-823.
- [16] LI X X, SHI L, ZHOU X J, et al. The role of c-Myc-RBM38 loop in the growth suppression in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 49.
- [17] 杨先国, 戈伟, 王建国, 等. 非小细胞肺癌中 c-myc 表达与其临床特征的相关性分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1393-1395.
- [18] 王宁, 朴成哲, 孟晓娜. Runx3 和 c-Myc 蛋白在 TGF- β 抑制 MG-63 细胞增殖中作用 [J]. 解剖科学进展, 2018, 24(1): 65-68.
- [19] CHEN X M, BAI Y, ZHONG Y J, et al. Wogonin has multiple anti-cancer effects by regulating c-Myc/SKP2/Fbw7 α and HDAC1/HDAC2 pathways and inducing apoptosis in human lung adenocarcinoma cell line A549[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79201.
- [20] HEIDELBERGER J B, VOIGT A, BORISOVA M E, et al. Proteomic profiling of VCP substrates links VCP to K6-linked ubiquitylation and c-Myc function[J]. EMBO Rep, 2018, 19(4): e44754.
- [21] 唐文武, 莫灿坤, 吴秀兰. 无籽沙糖桔 E3 泛素连接酶 U-box 基因的克隆及表达分析 [J]. 江西农业大学学报, 2018, 40(2): 383-388.

(唐勇 编辑)