

UBE2S在消化系统肿瘤中的研究进展

李 湾, 马遇庆*

新疆医科大学第一附属医院病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月13日

摘 要

泛素结合酶2S (UBE2S)作为泛素结合酶(E2)家族成员之一, 是一种细胞周期调控的泛素结合酶, 在消化系统肿瘤中特异性表达, 且表达水平明显高于癌旁组织, 同时UBE2S高表达患者预后较差。研究表明UBE2S在口腔鳞癌、食管癌、胃癌、肝细胞癌、胆囊癌和胰腺癌等消化系统肿瘤中发挥促癌的作用, 因此UBE2S可能成为消化系统肿瘤早期诊断及预后预测的标志物。本文就UBE2S的结构和功能及其与消化系统肿瘤的研究进展作一综述, 为诊治消化系统肿瘤提供理论依据。

关键词

消化系统肿瘤, UBE2S, 肿瘤标志物, 诊断, 预后

Research Progress of UBE2S in Digestive System Tumors

Wan Li, Yuqing Ma*

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 13th, 2023

Abstract

Ubiquitin-conjugating enzyme 2S (UBE2S), as a member of Ubiquitin-conjugating enzyme (E2) family, is an ubiquitin ligase regulated by cell cycle. It is specifically expressed in digestive system tumors, and its expression level is significantly higher than that in adjacent tissues. At the same time, patients with high UBE2S expression have poor prognosis. Studies have shown that UBE2S plays a promoting role in digestive system tumors such as oral squamous cell carcinoma, esophageal carcinoma, gastric cancer, liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer, so UBE2S

*通讯作者。

may become a marker for early diagnosis and prognosis prediction of digestive system tumors. In this paper, the structure and function of UBE2S and its research progress in digestive system tumors are reviewed, so as to provide theoretical basis for diagnosis and treatment of digestive system tumors.

Keywords

Digestive System Tumor, UBE2S, Tumor Markers, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

消化系统肿瘤是指发生于消化道及附属器官的恶性肿瘤。据统计, 在中国, 胃癌、肝细胞癌、胰腺癌和食管癌的发病率及病死率均居全国恶性肿瘤前列, 消化系统肿瘤仍是威胁人类健康的严重疾病[1]。由于缺乏简单有效的筛查方法, 且部分消化系统肿瘤如胃癌、肝细胞癌的早期症状隐匿, 导致患者就诊时已进展至中晚期, 严重影响患者的预后[2]。尽管近几年分子靶向药物和免疫治疗在消化系统肿瘤的新辅助治疗中取得一定进展, 但仍缺乏有效的策略, 寻找新的肿瘤标志物对提高肿瘤的早期诊断率及针对进展期肿瘤的综合治疗具有重要意义。

UBE2S 是一种 24kDa 蛋白, 泛素结合酶 E2 家族的一员, 是一种细胞周期调控的泛素结合酶, 作为后期促进复合体/环状体(APC/C)的重要因素, 主要通过连续靶向细胞周期调节分子进行蛋白酶体降解, 同时促进减数分裂的完成, 确保纺锤体的形成[3] [4]。研究表明, RNF8 与 UBE2S 相互作用, 并在 DNA 损伤位点催化 Lys11 泛素化, 以此在调节 DNA 损伤诱导的转录沉默中发挥重要作用[5]。此外, UBE2S 可通过 K11 连接的多聚泛素链修饰 K19 处的 β -catenin, 从而拮抗复合物/ β -TrCP 级联调控的 β -catenin 降解, 并激活经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路[6]。研究发现, 这种酶在多种癌症类型中过表达, 且与缺氧信号转导有关[7] [8]。

2. UBE2S 的结构与功能

泛素-蛋白酶体系统由 E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶介导, 通过转录后蛋白修饰机制控制真核生物学过程[9]。泛素结合酶 E2S (UBE2S)利用 E1 复合物中的泛素, 并将其共价部分驱动到目标蛋白中[10]。UBE2S 是复合物/环小体(APC/C)后期的重要组成部分, 是一种细胞周期调控的泛素结合酶, 可以延长 APC/C 底物上的 K11 连接的多泛素链。此外, UBE2S 可以调控蛋白酶体介导的 26S 蛋白酶体的降解, 促进有丝分裂的退出, 在细胞分裂中发挥关键作用[4] [11]。

3. UBE2S 与口腔鳞癌

口腔鳞状细胞癌是最常见的人类癌症之一[12], 复发转移率高, 死亡率高, 预后差, 尽管在治疗方面取得了一定进展, 但在过去 20 年里, 与其他癌症相比, 口腔鳞癌患者的死亡率一直保持在稳定的高位。因此, 早期诊断和治疗仍是改善预后的关键: 如果在疾病的初期就作出正确的诊断, 5 年生存率可达 90% 以上[13]。

UBE2S 在体内外的口腔鳞状细胞癌中过表达, 并与原发肿瘤的大小显著相关。在 UBE2S 敲除

(shUBE2S)细胞中, 细胞增殖能力下降, 细胞周期被阻滞在 G2/M 期。与对照组相比, shUBE2S 细胞中 P21 (泛素-蛋白酶体系统的靶点)的表达水平升高, 因为其后期活性较低, 可促进复合体亚基 3 (一种 E3 泛素连接酶), 这一研究发现可能促进对 UBE2S 过表达与口腔鳞癌增殖关系的认识, 提示 UBE2S 可能成为口腔鳞癌潜在的生物标志物和治疗靶点[14]。

4. UBE2S 与食管癌

食管癌是世界上第十大最常见的癌症, 也是癌症相关死亡的第六大常见原因, 2020 年我国食管癌新增病例数为 32.4 万, 30.1 万人死于食管癌, 我国以食管鳞状细胞癌为主[15][16]。食管癌患者病死率高、侵袭性强、预后差, 尽管近几年分子靶向药物和免疫治疗在食管癌新辅助治疗中取得一定进展, 但仍缺乏有效的治疗方案, 寻找新的分子治疗靶点对食管癌患者的辅助治疗具有重要意义。

Chen 等发现 UBE2S 是唯一与食管癌患者肿瘤负荷程度显著相关的因素, 其高表达与新辅助治疗的不良反应和更差的预后相关, 抑制 UBE2S 可显著降低肿瘤增殖和转移能力。VHL/HIF-1 α -TGF- β 1 通路诱导的上皮-间质转化可能是 UBE2S 高表达食管癌侵袭性强的潜在机制, 提示 UBE2S 与食管癌不良预后显著相关, 并可能成为食管癌治疗的一个新的分子靶点[17]。

5. UBE2S 与胃癌

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一。根据 2018~2020 年全球新病例和死亡的估计, 胃癌是世界上第六大最常见的癌症, 是癌症相关死亡的第三大常见原因[15]。大多数胃癌患者诊断时已处于晚期。即使一些患者受益于手术联合新辅助化疗的综合治疗, 由于起病隐匿, 缺乏可靠的早期诊断标志物, 5 年生存率仍低于 30% [1][18]。

Zhao 等研究发现 UBE2S 在胃癌组织和细胞中表达上调, 其高表达与肿瘤分期呈正相关, 提示预后不良。CRISPR/Cas9 介导的 UBE2S 基因敲除策略在体内外均抑制了胃癌细胞的生长。此外, 通过 RNA-Seq 转录组学和 TMT 定量蛋白质组学分析表明, UBE2S 敲除诱导的胃癌细胞凋亡和增殖抑制与 FAS 上调和 FAS 介导的凋亡通路激活有关。在胃癌组织中, UBE2S 与 FAS 表达呈负相关。泛素化实验证实, UBE2S 基因敲除可能通过抑制胃癌细胞中 p53 的泛素化和降解来激活内源性 FAS。总之, UBE2S 有望成为一种新的预后生物标志物和潜在的胃癌治疗靶点[19]。

6. UBE2S 与肝癌

肝细胞癌是一个重要的全球健康问题。全世界每年约有 79 万例新发病例和 75 万例肝细胞癌相关死亡[20][21]。肝细胞癌患者预后较差, 术后 5 年内肿瘤复发率超过 70% [22][23]。5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂是肝细胞癌治疗的常用化疗方案之一[24], 治疗疗效欠佳。化疗耐药是导致其疗效欠佳的主要危险因素之一[25]。因此, 探索肝细胞癌化疗耐药的潜在机制, 为肝细胞癌患者精准治疗提供理论依据。

Gui 等发现 UBE2S 上调与肿瘤大小、复发和 TNM 晚期相关, 是肝细胞癌患者总生存期和无病生存期的独立危险因素。在肝细胞癌细胞中, 过表达 UBE2S 增加了对 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的耐药性, 而下调 UBE2S 则达到相反的效果。UBE2S 通过 FOXM1 结合 UBE2S 启动子转录激活, 促进 PTEN 在 Lys60 和 Lys327 位点泛素化和 AKT 磷酸化, 从而促进肿瘤的进展[26]。综上所述, UBE2S 有望成为肝细胞癌患者预后的生物标志物, FOXM1-UBE2S-PTEN-p-AKT 信号轴可能是肝细胞癌的一个潜在治疗靶点。

前期研究发现, UBE2S 在肝细胞癌组织中的表达高于正常肝组织和肝硬化肝组织, UBE2S 的表达与肝细胞癌 AFP 水平升高(>100 ng/ml)、TNM 晚期(II + III 期)、ABCL 晚期(B + C 期)显著相关, UBE2S 高表达与患者较短的生存时间显著相关, 提示 UBE2S 可能参与了肝细胞癌的发生发展过程, 可能是一个潜

在的肿瘤标志物和治疗靶点[27]。

Pan 等发现 UBE2S 在肝细胞癌上调, 并通过增强 p53 的泛素化而表现出致癌活性。UBE2S 高表达与较高的血清 AFP 水平、较高的病理分级、晚期 TNM 期、较大的肿瘤、血管侵犯显著相关。此外, UBE2S 是影响总生存率的独立预后因素。体外实验显示, UBE2S 过表达促进肿瘤细胞增殖和迁移, 而抑制 UBE2S 是通过 p53 信号通路抑制肿瘤细胞增殖和迁移。UBE2S 的异位表达上调了 p53 及其下游效应因子 p21、Cyclin D1 的表达。在机制上, UBE2S 增强 p53 蛋白的泛素化, 促进其在肝细胞癌细胞中的降解。p53 的重新表达部分减弱了 UBE2S 促进的恶性表型。以上结果表明 UBE2S 是一个潜在的预后因子, 并在肝细胞癌中作为一种癌基因发挥重要作用[28]。

前期有研究报道 UBE2S 在乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)转基因小鼠的肝组织中高表达, 而非转基因小鼠的肝组织中不存在 UBE2S 表达。UBE2S 在 HBV 阳性肝细胞癌中的表达频率显著高于 HBV 阴性肝细胞癌。HBx 特异性地与 UBE2S 和 pVHL 形成三元复合物, 抑制 UBE2S 的自泛素化, 但增强 UBE2S 介导的 pVHL 泛素化, 从而稳定缺氧诱导因子-1 α 和缺氧诱导因子-2 α 。因此, HBx 和 UBE2S 通过相互抑制其泛素化而相互稳定。此外, HBx 通过 UBE2S 促进肿瘤细胞增殖和转移, 提示 UBE2S 在 HBV 相关的肝细胞癌发生和发展中起关键作用[29]。

7. UBE2S 与胆囊癌

胆囊癌约占所有胆道恶性肿瘤的 2/3, 是最常见的类型。由于胆囊癌特殊的解剖位置和隐蔽性、非特异性的症状, 大多数患者在诊断时已处于晚期, 只有约 25% 的患者有机会进行手术治疗。此外, 约 60%~70% 的患者术后可能会出现胆囊癌复发, 因此, 这类胆囊癌患者的预后较差, 5 年生存率仅为 5%~15% 左右[30] [31] [32]。寻找新的肿瘤标志物对提高胆囊癌的早期诊断率及患者生存率具有重要意义。

曹进等发现 UBE2S 在胆囊癌中的表达显著高于癌前病变和胆囊的良性病变, UBE2S 高表达与肿瘤分化程度、肝浸润显著相关。过表达 UBE2S 患者生存期短, 是胆囊癌患者独立预后因素[33], 以上提示 UBE2S 有望成为胆囊癌患者新的生物标志物。

8. UBE2S 与胰腺癌

胰腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 是世界范围内癌症死亡的前七大原因。胰腺导管腺癌约占胰腺癌的 90%。此外, 据报道, 到 2030 年, 胰腺癌病死率将仅次于肺癌, 成为西方国家的第二大死亡原因。既往研究表明, 胰腺癌具有高复发率、极易转移[12] [34]和耐药等特点, 预测胰腺癌发生和患者预后的敏感标志物较少。在过去的十年中, 高通量测序技术已被广泛应用于基因组水平的基因改变扫描, 从而更好地识别差异表达基因(DEGs)和代谢途径参与癌症的发生和进展。

Wang 等发现与正常组织相比, UBE2S mRNA 在人胰腺癌组织中显著上调。免疫组织化学实验证实组织微阵列(TMAs)中 UBE2S 蛋白水平升高, 其高表达与淋巴结转移和远处转移相关。体外实验表明, UBE2S 过表达通过调节 VHL/HIF-1 α /STAT3 信号通路促进细胞增殖和迁移, 而敲除 UBE2S 则抑制细胞迁移。此外, UBE2S 和 VHL 的共表达上调了上皮-间质转化信号因子及其下游效应因子 Snail 和 Twist1 的表达[7]。提示 UBE2S 可能为胰腺导管腺癌患者提供一种新的临床疗效动态监测的生物标志物。

9. 小结与展望

作为一种细胞周期调控的泛素结合酶, UBE2S 在多种消化系统肿瘤中的表达均上调, 其高表达与肿瘤的分期密切相关, 对肿瘤的复发及患者的生存率均有影响。多项研究提示 UBE2S 可能成为口腔鳞癌、食管癌、胃癌、肝细胞癌、胆囊癌和胰腺癌等消化系统恶性肿瘤诊断和预后标志物, 可以监测肿瘤的进

展及复发。然而目前 UBE2S 与肿瘤分化程度、肿瘤细胞侵袭和转移的关系及其作用机制尚未阐明, 相信随着对 UBE2S 信号通路在消化系统肿瘤认识的不断深入, 挖掘靶向 UBE2S 的调控机制及相关功能, 有望对肿瘤发病的复杂机制阐释提供一定的理论依据或为肿瘤的治疗提供新的靶点。

基金项目

国家自然科学基金(81860422)、新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01D71)。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] Ning, S., Wei, W., Li, J., *et al.* (2018) Clinical Significance and Diagnostic Capacity of Serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 Levels in Gastric and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, **9**, 494-501. <https://doi.org/10.7150/jca.21562>
- [3] Wu, T., Merbl, Y., Huo, Y., *et al.* (2010) UBE2S Drives Elongation of K11-Linked Ubiquitin Chains by the Anaphase-Promoting Complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 1355-1360. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912802107>
- [4] Garnett, M.J., Mansfeld, J., Godwin, C., *et al.* (2009) UBE2S Elongates Ubiquitin Chains on APC/C Substrates to Promote Mitotic Exit. *Nature Cell Biology*, **11**, 1363-1369. <https://doi.org/10.1038/ncb1983>
- [5] Paul, A. and Wang, B. (2017) RNF8- and Ube2S-Dependent Ubiquitin Lysine 11-Linkage Modification in Response to DNA Damage. *Molecular Cell*, **66**, 458-472.e455. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.04.013>
- [6] Li, Z., Wang, Y., Li, Y., *et al.* (2018) Ube2s Stabilizes β -Catenin through K11-Linked Polyubiquitination to Promote Mesendoderm Specification and Colorectal Cancer Development. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 456. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0451-y>
- [7] Wang, L., Liang, Y., Li, P., *et al.* (2019) Oncogenic Activities of UBE2S Mediated by VHL/HIF-1 α /STAT3 Signal via the Ubiquitin-Proteasome System in PDAC. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 9767-9781. <https://doi.org/10.2147/OTT.S228522>
- [8] Liang, J., Nishi, H., Bian, M.L., *et al.* (2012) The Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2-EPF Is Overexpressed in Cervical Cancer and Associates with Tumor Growth. *Oncology Reports*, **28**, 1519-1525. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1949>
- [9] Li, X., Elmira, E., Rohondia, S., *et al.* (2018) A Patent Review of the Ubiquitin Ligase System: 2015-2018. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **28**, 919-937. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1549229>
- [10] Sheng, Y., Hong, J.H., Doherty, R., *et al.* (2012) A Human Ubiquitin Conjugating Enzyme (E2)-HECT E3 Ligase Structure-Function Screen. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, **11**, 329-341. <https://doi.org/10.1074/mcp.O111.013706>
- [11] Chang, L., Zhang, Z., Yang, J., *et al.* (2015) Atomic Structure of the APC/C and Its Mechanism of Protein Ubiquitination. *Nature*, **522**, 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature14471>
- [12] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., *et al.* (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [13] Gao, W. and Guo, C.B. (2009) Factors Related to Delay in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, **67**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.022>
- [14] Yoshimura, S., Kasamatsu, A., Nakashima, D., *et al.* (2017) UBE2S Associated with OSCC Proliferation by Promotion of P21 Degradation via the Ubiquitin-Proteasome System. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **485**, 820-825. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.138>
- [15] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [16] 毛友生, 高树庚, 王群, 等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3): 228-233.
- [17] Chen, M.F., Lee, K.D., Lu, M.S., *et al.* (2009) The Predictive Role of E2-EPF Ubiquitin Carrier Protein in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **87**, 307-320. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0430-3>

- [18] Ajani, J.A., Bentrem, D.J., Besh, S., *et al.* (2013) Gastric Cancer, Version 2.2013: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **11**, 531-546.
- [19] Zhao, R., Yu, Z., Mao, X., *et al.* (2022) Knockout of UBE2S Inhibits the Proliferation of Gastric Cancer Cells and Induces Apoptosis by FAS-Mediated Death Receptor Pathway. *Experimental Cell Research*, **419**, Article ID: 113293. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113293>
- [20] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [21] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet (London, England)*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- [22] Tralhão, J.G., Dagher, I., Lino, T., *et al.* (2007) Treatment of Tumour Recurrence after Resection of Hepatocellular Carcinoma. Analysis of 97 Consecutive Patients. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, **33**, 746-751. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.11.015>
- [23] Poon, R.T. (2011) Prevention of Recurrence after Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Daunting Challenge. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **54**, 757-759. <https://doi.org/10.1002/hep.24569>
- [24] Yen, Y., Lim, D.W., Chung, V., *et al.* (2008) Phase II Study of Oxaliplatin in Patients with Unresectable, Metastatic, or Recurrent Hepatocellular Cancer: A California Cancer Consortium Trial. *American Journal of Clinical Oncology*, **31**, 317-322. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318162f57d>
- [25] Ma, S., Lee, T.K., Zheng, B.J., *et al.* (2008) CD133+ HCC Cancer Stem Cells Confer Chemoresistance by Preferential Expression of the Akt/PKB Survival Pathway. *Oncogene*, **27**, 1749-1758. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210811>
- [26] Gui, L., Zhang, S., Xu, Y., *et al.* (2021) UBE2S Promotes Cell Chemoresistance through PTEN-AKT Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 357. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00750-3>
- [27] Li, Q., Zhao, Y., Shi, X., *et al.* (2018) Ube2s Expression Is Elevated in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Poor Prognosis of the Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 781-787.
- [28] Pan, Y.H., Yang, M., Liu, L.P., *et al.* (2018) UBE2S Enhances the Ubiquitination of p53 and Exerts Oncogenic Activities in Hepatocellular Carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 895-902. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.093>
- [29] Lim, J.H., Kim, D.G., Yu, D.Y., *et al.* (2019) Stabilization of E2-EPF UCP Protein Is Implicated in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma Progression. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **76**, 2647-2662. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03066-9>
- [30] Hundal, R. and Shaffer, E.A. (2014) Gallbladder Cancer: Epidemiology and Outcome. *Clinical Epidemiology*, **6**, 99-109. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37357>
- [31] Sharma, A., Sharma, K.L., Gupta, A., *et al.* (2017) Gallbladder Cancer Epidemiology, Pathogenesis and Molecular Genetics: Recent Update. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 3978-3998. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978>
- [32] Roa, J.C., García, P., Kapoor, V.K., *et al.* (2022) Gallbladder Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00398-y>
- [33] 曹进, 张景涛, 刘中砚, 等. 泛素结合酶 E2s 在胆囊癌患者中的高表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(7): 1321-1324.
- [34] Whittle, M.C., Izeradjene, K., Rani, P.G., *et al.* (2015) RUNX3 Controls a Metastatic Switch in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell*, **161**, 1345-1360. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.048>