

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.008

食管癌组织人端粒酶反转录酶、肿瘤转移相关蛋白 1 的表达与临床病理特征及预后的关系研究 *

邓 宇¹ 陈旭源¹ 李 想² 屠以诺¹ 吴 旭^{1Δ}

(1 南方医科大学南方医院胸外科 广东 广州 510515; 2 南方医科大学南方医院急诊科 广东 广州 510515)

摘要 目的:探讨食管癌组织中人端粒酶反转录酶(hTERT)、肿瘤转移相关蛋白 1(MTA1)的表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2016 年 10 月我院收治的食管癌患者 80 例,应用免疫组织化学染色法检测其癌组织和癌旁组织中 hTERT、MTA1 表达,分析食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达与临床病理特征的关系及其表达的相关性。所有患者均随访 36 个月,观察不同 hTERT、MTA1 表达情况患者的生存情况并分析 hTERT、MTA1 的表达与患者预后的关系。**结果:**食管癌组织中 hTERT、MTA1 阳性率显著高于癌旁组织($P<0.05$)。中低分化、TNM 分期为 III+IV 期、有淋巴结转移者食管癌组织 hTERT、MTA1 阳性率分别高于高分化、TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移者($P<0.05$),不同性别、年龄、病灶最大直径者、肿瘤部位、病理类型食管癌组织 hTERT、MTA1 阳性率比较均无统计学差异($P>0.05$)。Spearman 相关分析显示,食管癌组织中 hTERT 表达与 MTA1 表达呈正相关($r=0.645, P=0.000$)。随访 36 个月后,患者存活 33 例,存活率 41.25%(33/80),食管癌组织 hTERT 阴性、MTA1 阴性患者生存率、中位生存期分别为 64.29%(9/14)、23.6 个月,60.87%(14/23)、24.9 个月均显著优于 hTERT 阳性、MTA1 阳性患者的 36.36%(24/66)、19.2 个月,33.33%(19/57)、18.5 个月($P<0.05$)。**结论:**食管癌组织中存在 hTERT、MTA1 异常高表达,其水平与食管癌的组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移相关,且其表达情况与食管癌患者预后有密切关系。

关键词:食管癌;人端粒酶反转录酶;肿瘤转移相关蛋白 1;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.1;R363 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4239-05

Expression of Human Telomerase Reverse Transcriptase and Tumor Metastasis Associated Protein 1 in Esophageal Cancer and Its Relationship with Clinicopathological Features and Prognosis*

DENG Yu¹, CHEN Xu-yuan¹, LI Xiang², TU Yi-nuo¹, WU Xu^{1Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, Southern Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China;

2 Department of Emergency, Southern Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of human telomerase reverse transcriptase(hTERT) and metastasis tumor associated protein 1(MTA1) and the clinicopathological characteristics and prognosis of esophageal cancer. **Methods:** Selected 80 patients with esophageal cancer from January 2015 to October 2016. The levels of hTERT and MTA1 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry, and the relationship between hTERT and MTA1 and clinicopathological features and their expression were analyzed. All patients were followed up for 36 months to observe the survival of patients with different expression of hTERT and MTA1, the relationship between the expression of hTERT and MTA1 and the prognosis was analyzed. **Results:** The positive rates of hTERT and MTA1 in esophageal carcinoma were significantly higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The positive rates of hTERT and MTA1 in esophageal cancer with low differentiation, TNM stage III + IV, lymph node metastasis were higher than those in high differentiation, TNM stage I + II, no lymph node metastasis($P<0.05$). There was no significant difference in the positive rates of hTERT and MTA1 in esophageal cancer with different gender, age, the largest diameter of focus, tumor location, pathological type ($P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression of hTERT was positively correlated with the expression of MTA1 ($r=0.645, P=0.000$). After 36 months of follow-up, the survival rate of 33 patients was 41.25% (33/80). The survival rate and median survival time of esophageal cancer patients with hTERT negative and MTA1 negative were 64.29%(9/14), 23.6 months, 60.87%(14/23) and 24.9 months, respectively, which were significantly better than those of patients with hTERT positive and MTA1 positive in 36.36%(24/66), 19.2 months, 33.33%(19/57) and 18.5 months ($P<0.05$). **Conclusion:** There are abnormal high expression of hTERT and MTA1 in esophageal cancer. The expression of hTERT and MTA1 is closely related to tissue differentiation, TNM stage and lymph node

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(B20161240)

作者简介:邓宇(1987),男,硕士,主治医师,研究方向:食管恶性肿瘤,E-mail: 13926402695@139.com

Δ 通讯作者:吴旭(1967-),男,博士,主任医师,研究方向:食管恶性肿瘤,E-mail: beeyon12422@126.com

(收稿日期:2020-02-28 接受日期:2020-03-24)

metastasis of esophageal cancer, and its expression is closely related to the survival period of esophageal cancer patients.

Key words: Esophageal cancer; Human telomerase reverse transcriptase; Tumor metastasis associated protein 1; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.1; R363 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4239-05

前言

食管癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,根据统计我国现阶段食管癌发病率约为 0.05%,位居恶性肿瘤的第 5 位^[1]。由于食管癌早期缺乏特异性临床症状和体征,因此大多数患者就诊时已处于中晚期,肿瘤细胞多已发生浸润和转移,给临床治疗带来了困难,导致食管癌的预后较差,如何在早期对食管癌进行诊断并判断患者预后是临床医生面临的重要问题。人端粒酶反转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)是保证端粒酶活性的重要分子,也是肿瘤发生的关键酶^[2]。已有研究报道在直肠癌、卵巢癌等恶性肿瘤中存在 hTERT 高表达,其表达与恶性肿瘤增殖密切相关^[3,4]。肿瘤转移相关蛋白 1(metastasis tumor associated protein 1, MTA1)是近年来新发现的肿瘤相关分子,MTA1 可以影响染色体的复制和组蛋白乙酰化,促进细胞恶性增殖及肿瘤细胞转移^[5]。本研究通过探讨食管癌组织中 hTERT、MTA1 的表达与临床病理特征及预后的关系,旨在为食管癌的诊治和预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 10 月我院收治的 80 例食管癌患者作为研究对象,纳入标准^[6]:(1)所有病例均经病理证实为食管癌;(2)患者初次就诊,在手术前未经放、化疗;(3)每个病例手术中均同时切取癌组织和距离癌组织大于 5cm 的癌旁组织标本;(4)病例资料完整,能够满足研究需要;(5)所有患者均完成 36 个月的随访。排除标准:(1)转移性食管癌患者;(2)合并其他器官恶性肿瘤者;(3)病历资料不完整及未完成随访者。男性 49 例,女性 31 例,年龄 42~78 岁,平均(61.42±8.76)岁;病灶最大直径:<5 cm 55 例,≥5 cm 25 例;肿瘤部位:上段 18 例、中段 36 例、下段 26 例;病理类型:鳞癌 66 例、非鳞癌 14 例;组织分化程度:低分化 21 例、中分化 33 例、高分化 26 例。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)TNM 分期^[7]:I 期 17 例、II 期 28 例、III 期 23 例、IV 期 12 例;有淋巴结转移 27 例,无淋巴结转移 53 例。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

鼠抗人 hTERT、MTA1 单克隆抗体(购自南京凯基生物科技公司);免疫组化试剂盒(购自福建迈新生物科技公司);3%过氧化氢、二氨基联苯(DAB)溶液、酶标羊抗鼠聚合物(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 免疫组织化学染色

将手术中切取的食管癌组织及癌旁组织经 10%中性甲醛固定,行常规脱水、透明,石蜡包埋,制成厚度为 4 μm 的连续切片。将切片进行二甲苯脱蜡,并置入 70%~100%梯度乙醇中水

化。取水化后的切片应用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,并进行高温高压抗原修复 10 min,加入 3%过氧化氢溶液放置 15 min 去除内源性过氧化物酶,蒸馏水冲洗,加入山羊血清,然后分别加入鼠抗人 hTERT、MTA1 单克隆抗体,4℃下过夜(不少于 8 h),加入生物学二抗,PBS 冲洗后加入 DAB 进行显色,苏木素复染,然后置于 70%~100%梯度乙醇中脱水透明,应用中性树胶封片后在显微镜下观察。应用说明书中提供的阳性样品作为阳性对照,应用 PBS 代替生物学一抗进行阴性对照。

1.4 随访

所有患者均通过门诊随访或电话随访,终止时间为 2019 年 12 月或死亡时间,无失访病例。

1.5 结果判定

hTERT 阳性表达主要位于细胞质,MTA1 阳性表达主要位于细胞核,阳性表达为散在分布的淡黄色、棕黄色或棕褐色颗粒。应用半定量积分法对检测结果赋分^[8]:将每个切片在高倍镜(400×)下随机观察 5 个视野,根据阳性细胞所占百分比及染色程度进行赋分:(1)细胞所占百分比积分:≤5% 0 分,6~25% 1 分,26~50% 2 分,51~75% 3 分,>75% 4 分;(2)染色程度积分:无着色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,黄褐色 3 分。总分=细胞所占百分比积分×染色程度积分,总分≥4 分为阳性,总分<4 分为阴性。

1.6 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,计数资料以[n(%)]表示,实施 χ^2 检验,应用 Spearman 相关分析探讨数据的相关性,生存分析采用 Kaplan-meier 法,中位生存期比较采用 Log-rank 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组织及癌旁组织中 hTERT、MTA1 表达情况比较

食管癌组织中 hTERT、MTA1 阳性率分别为 82.50%、71.25%均显著高于癌旁组织的 31.25%、2.50%($P<0.05$),见表 1。

2.2 食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达与临床病理特征的关系

中低分化、TNM 分期为 III+IV 期、有淋巴结转移者食管癌组织 hTERT、MTA1 阳性率分别高于高分化、TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移者($P<0.05$),不同性别、年龄、病灶最大直径者、肿瘤部位、病理类型食管癌组织 hTERT、MTA1 阳性率无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

2.3 食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达的相关性

Spearman 相关分析显示,食管癌组织中 hTERT 表达与 MTA1 表达呈正相关($r=0.645$, $P=0.000$)。

2.4 不同 hTERT、MTA1 表达情况的食管癌患者预后情况比较

所有食管癌患者至随访(36 个月)结束时存活 33 例,死亡 47 例,存活率 41.25%。hTERT 阳性、hTERT 阴性患者生存率分别为 36.36%(24/66)、64.29%(9/14),中位生存期分别为 19.2

个月、23.6 个月;MTA1 阳性、MTA1 阴性患者生存率分别为 MTA1 阴性患者中位生存期显著高于 hTERT 阳性、MTA1 阳性患者($P<0.05$)。见图 1。
24.9 个月;经 Log-rank 检验发现,食管癌组织 hTERT 阴性、

表 1 食管癌组织及癌旁组织中 hTERT、MTA1 表达情况比较

Table 1 Comparison of hTERT and MTA1 expression in esophageal cancer and adjacent tissues

Groups	n	hTERT		MTA1	
		Positive number	Positive rate(%)	Positive number	Positive rate(%)
Cancer tissue	80	66	82.50	57	71.25
Paracancerous tissue	80	25	31.25	2	2.50
χ^2		42.835		81.222	
P		0.000		0.000	

表 2 食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达与临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between expression of hTERT, MTA1 and clinicopathological characteristics in esophageal cancer

Clinicopathological features	n	hTERT		χ^2	P	MTA1		χ^2	P
		Positive number	Positive rate(%)			Positive number	Positive rate(%)		
Gender				0.066	0.797			0.214	0.644
Male	49	40	81.63			34	69.39		
Female	31	26	83.87			23	74.19		
Age(year)				0.001	0.976			0.013	0.910
<60	34	28	82.35			24	70.59		
≥ 60	46	38	82.61			33	71.74		
Maximum diameter of focus(cm)				0.762	0.383			0.401	0.527
<5	55	44	80.00			38	69.09		
≥ 5	25	22	88.00			19	76.00		
Tumor site				0.184	0.912			0.108	0.947
Upper segment	18	15	83.33			13	72.22		
Middle part	36	29	80.56			25	69.44		
Lower segment	26	22	84.62			19	73.08		
Pathological type				0.181	0.670			0.402	0.526
Squamous cell carcinoma	66	55	83.33			48	72.73		
Non squamous cell carcinoma	14	11	78.57			9	64.29		
Degree of tissue differentiation				11.723	0.001			8.491	0.004
Moderately low differentiation	54	50	92.59			44	81.48		
Highly differentiated	26	16	61.54			13	50.00		
TNM staging				5.986	0.014			6.355	0.012
I+II stage	45	33	73.33			27	60.00		
III+IV stage	35	33	94.28			30	85.71		
Lymph node metastasis				5.373	0.020			6.190	0.013
Yes	27	26	96.30			24	88.89		
No	53	40	75.47			33	62.26		

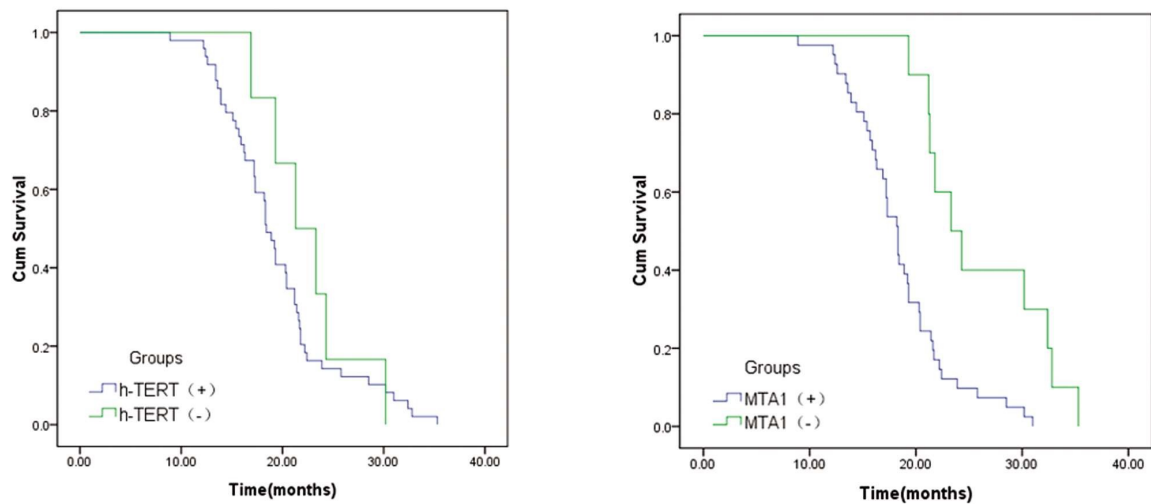


图1 不同 hTERT、MTA1 表达情况的食管癌患者生存曲线

Fig.1 Survival curve of esophageal cancer patients with different expression of hTERT and MTA1

3 讨论

我国是食管癌的高发国家,有报道显示全球约有一半数量的食管癌患者在中国确诊,近年来,随着人口老龄化的进展,我国食管癌的发病率呈逐年升高的趋势,每年因食管癌死亡的人数超过 20 万人^[9,10]。目前对于食管癌仍主张早期手术切除治疗,但由于食管癌早期缺乏有效的诊断方法,大多数患者确诊时已经处于中晚期,导致食管癌术后生存率较低。有报道显示,食管癌术后 3 年生存率不足 45%,中位生存期不足 25 个月,有 25% 的患者临床预后较差^[11,12]。目前对于食管癌的发病机制仍未完全明确,相关研究表明食管癌的发生是多基因参与、多步骤进行的复杂过程,涉及到癌基因的激活、抑癌基因的失活、端粒酶的异常、黏附分子功能异常等多种机制^[13,14]。

端粒酶是负责染色体末端端粒延长的核蛋白逆转录酶,端粒酶可以以自身 RNA 为模板,通过反转录的方式合成端粒末端结构,从而填补 DNA 复制过程中端粒的损失^[15,16]。hTERT 是人类端粒酶的重要组成部分,也是保证人端粒酶活性的重要分子^[17]。近年来研究发现,hTERT 除参与正常的细胞增殖过程以外,在细胞恶变中也发挥重要的功能^[18]。有研究报道,在结肠癌、肺癌等恶性肿瘤中存在 hTERT 高表达^[19,20]。Hu Y 等通过对食管癌组织和食管不典型增生组织中 hTERT mRNA 水平的检测发现,食管癌组织中 hTERT mRNA 水平高于食管不典型增生组织^[21]。也有学者发现,hTERT 还可以通过促进血管生成促进肿瘤的转移^[22]。MTA1 是一种由 715 个氨基酸残基组成的蛋白质,该蛋白可以与组蛋白去乙酰化酶结合,结合后的组蛋白去乙酰化酶可迁移至靶基因,进而影响染色体的复制和组蛋白乙酰化的平衡,导致细胞恶性转化^[23]。有研究报道 MTA1 还可以上调 c-myc、BAX 等基因的表达,促进上皮细胞的持续增殖和肿瘤细胞转移^[24,25]。除此之外,MTA1 还可以影响染色体分离,促进食管癌细胞快速跨越 G₀/S 期,促进细胞恶性增殖^[26,27]。本研究通过比较食管癌组织和癌旁组织中 hTERT、MTA1 表达情况发现,食管癌组织中 hTERT、MTA1 阳性率显著高于癌旁组织,表明 hTERT、MTA1 促进食管癌发生,分析其原因可能是 hTERT 高表达,导致端粒酶活性异常,细胞异常增殖;

MTA1 与组蛋白去乙酰化酶结合,引起组蛋白乙酰化,导致细胞恶性转化^[28]。进一步分析发现,中低分化、TNM 分期为 III+IV 期、有淋巴结转移者食管癌组织 hTERT、MTA1 阳性率分别高于高分化、TNM 分期为 I+II 期、无淋巴结转移者,表明 hTERT、MTA1 异常高表达可以促进食管癌的发展和转移。分析其原因可能是 hTERT 通过促进血管生成促进肿瘤的转移;而 MTA1 则通过上调 c-myc、BAX 等基因的表达,促进食管上皮细胞的持续增殖和肿瘤细胞的转移^[29,30]。本研究结果还发现,食管癌组织中 hTERT 表达与 MTA1 表达呈正相关,提示 hTERT、MTA1 在食管癌发生、发展中可能具有协同作用,其具体机制尚需进一步研究证实。此外本研究中食管癌组织 hTERT 阴性、MTA1 阴性的患者生存率、中位生存期均显著高于 hTERT 阳性、MTA1 阳性的患者。提示食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达情况与食管癌预后密切相关,通过对食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达情况进行分析,可能对食管癌预后的判断具有一定帮助。本研究存在病例数较少的不足,有待于今后展开大数据分析进一步研究完善。

综上所述,食管癌组织中存在 hTERT、MTA1 异常高表达,其水平与食管癌的组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移相关,食管癌组织中 hTERT、MTA1 表达情况与食管癌患者预后密切相关,提示检测 hTERT、MTA1 可能在食管癌的辅助诊断和预后判断中具有一定价值。

参考文献(References)

- [1] 曹小琴,孙喜斌.食管癌发病水平及变化趋势[J].中国肿瘤临床,2016,43(21):932-936
- [2] Fujiwara T. Multidisciplinary oncolytic virotherapy for gastrointestinal cancer[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2019, 3(4): 396-404
- [3] 丁斌,李建华,王芳,等.结直肠癌患者人类端粒酶逆转录酶 mRNA 的表达及影响因素[J].中华实验外科杂志,2018,35(3):533-535
- [4] 刘则焯,胡静,冯玉环.磷酸化蛋白激酶和人类端粒反转录酶在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J].国际肿瘤学杂志,2017,44(9):668-671
- [5] Cui Y, Zhang L, Wang W, et al. Downregulation of nicotinamide N-methyltransferase inhibits migration and epithelial-mesenchymal transition of esophageal squamous cell carcinoma via Wnt/ β -catenin

- pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 460(1-2): 93-103
- [6] 英国和爱尔兰上胃肠道外科医师学会, 英国胃肠病学会和英国肿瘤外科学会. 食管癌和胃癌治疗指南 [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(3): 173-175
- [7] 方文涛. 第7版国际抗癌联盟食管鳞癌TNM分期解读 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(3): 265-270
- [8] 《免疫组织化学检测技术共识》编写组. 免疫组织化学检测技术共识[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(2): 87-91
- [9] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国食管癌发病状况与趋势分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(9): 703-708
- [10] 傅剑华, 谭子辉. 食管癌外科治疗的现状与未来展望[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(12): 507-510
- [11] Nakayama A, Aoki S, Uchihashi K, et al. Interaction between Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Adipose Tissue in Vitro [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(5): 1180-1194
- [12] Zhang Q, Agoston AT, Pham TH. Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 130-144
- [13] Wu Y, Yan M, Li J, et al. Genetic polymorphisms in TERT are associated with increased risk of esophageal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10523-10530
- [14] Liu J, Li C, Zhang L, et al. Association of tumour-associated macrophages with cancer cell EMT, invasion, and metastasis of Kazakh oesophageal squamous cell cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 55
- [15] Wang H, Zhou J, He Q, et al. Azidothymidine inhibits cell growth and telomerase activity and induces DNA damage in human esophageal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4055-4060
- [16] Yoshida J, Ishikawa T, Doi T, et al. Clinical significance of soluble forms of immune checkpoint molecules in advanced esophageal cancer[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(7): 60
- [17] 王莹, 宛蕾, 楚丽丽, 等. GSRd 对人脑胶质瘤 U251 细胞端粒酶活性和 hTERT 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(5): 857-859
- [18] Mao XM, Li H, Zhang XY, et al. Retinoic Acid Receptor α Knockdown Suppresses the Tumorigenicity of Esophageal Carcinoma via Wnt/ β -catenin Pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3348-3358
- [19] Sun SY, Chen PP, Meng LX, et al. High preoperative plasma fibrinogen and serum albumin score is associated with poor survival in operable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(1): 10
- [20] Grupp K, Hofmann B, Kutup A, et al. Reduced RBM3 expression is associated with aggressive tumor features in esophageal cancer but not significantly linked to patient outcome[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1106
- [21] Hu Y, Teng X, Wu L, et al. The Clinicopathological Correlations of hTERT Amplification with Esophageal Squamous Cell Precursor Lesions[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1): 68-75
- [22] Söderström HK, Kauppi JT, Oksala N, et al. Overexpression of HSP27 and HSP70 is associated with decreased survival among patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(3): 260-269
- [23] Xiao J, Yang W, Xu B, et al. Expression of fibronectin in esophageal squamous cell carcinoma and its role in migration [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 976
- [24] 诸葛雪朋, 孟庆江, 王保收. 食管癌组织 MTA1 蛋白表达与患者临床病理特征及 3 年生存率的关系 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(31): 4378-4380
- [25] 杨坚, 阿不都吉力力. β -catenin 及 c-myc 在食管癌中的表达及临床病理意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(2): 152-156
- [26] Sur S, Nakanishi H, Steele R, et al. Depletion of PCAT-1 in head and neck cancer cells inhibits tumor growth and induces apoptosis by modulating c-Myc-AKT1-p38 MAPK signalling pathways [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 354
- [27] 张裘, 万涛. 食管癌组织 MTA1 表达与临床特征及预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(9): 873-875
- [28] Sha B, Chen X, Wu H, et al. Deubiquitylase inhibitor b-AP15 induces c-Myc-Noxa-mediated apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(10): 826-836
- [29] Huang J, Jiang D, Zhu T, et al. Prognostic Significance of c-MYC Amplification in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(2): 436-443
- [30] Li X, Guo S, Min L, et al. miR-92a-3p promotes the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell cancer by regulating PTEN[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 973-981