

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.038

食管癌组织环指蛋白 2、环指蛋白 6 的表达与上皮 - 间质转化和预后的关系分析 *

陈宗浩 李 恒[△] 杨玉平 喻才元 程昌进

(广东医科大学附属第一医院消化内科 广东 湛江 524000)

摘要 目的:探讨食管癌组织环指蛋白 2(RNF2)、环指蛋白 6(RNF6)的表达与上皮 - 间质转化(EMT)和预后的关系。**方法:**选择广东医科大学附属第一医院 2017 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 162 例食管癌患者,取手术切除的癌组织和癌旁组织。采用免疫组化法检测 RNF2、RNF6 以及 EMT 标志蛋白[上皮钙黏附素(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)Slug 和 Snail]表达。Spearman 相关性分析 RNF2、RNF6 与 EMT 标志蛋白的关系;分析食管癌组织 RNF2、RNF6 表达在不同临床病理特征中的差异;Kaplan-Meier 生存曲线分析 RNF2、RNF6 表达与食管癌患者预后的关系;多因素 Cox 回归分析影响食管癌患者预后的因素。**结果:**食管癌组织 RNF2、RNF6、N-cadherin、Slug 和 Snail 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,E-cadherin 蛋白阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$)。食管癌组织 RNF2、RNF6 蛋白阳性表达率与 N-cadherin、Slug 和 Snail 蛋白阳性表达率呈正相关,与 E-cadherin 蛋白阳性表达率呈负相关($P<0.05$)。低度分化、TNM 分 IIIA 期、肿瘤直径 ≥ 2 cm、淋巴结转移在食管癌组织中 RNF2、RNF6 蛋白阳性表达率高于无淋巴结转移、肿瘤直径 < 2 cm、中高度分化、TNM 分期 I~II 期食管癌组织($P<0.05$);RNF2 阳性表达患者 3 年 OS 率为 47.17%,低于 RNF2 阴性表达患者的 59.26% ($P<0.05$),RNF6 阳性表达患者 3 年 OS 率为 47.06%,低于 RNF6 阴性表达患者的 63.41% ($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析显示 TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移、RNF2 阳性表达、RNF6 阳性表达是食管癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**食管癌组织中 RNF2、RNF6 阳性表达率增加,且与肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移以及低生存率有关,RNF2、RNF6 可能通过 EMT 参与食管癌恶性进展过程。

关键词:食管癌;环指蛋白 2;环指蛋白 6;临床病理特征;上皮 - 间质转化;预后

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)01-189-05

Analysis of the Relationship between the Expression of Ring Finger Protein 2 and Ring Finger Protein 6 in Esophageal Carcinoma Tissues and Epithelial-Mesenchymal Transformation and Prognosis*

CHEN Zong-hao, LI Heng[△], YANG Yu-ping, YU Cai-yuan, CHENG Chang-jin

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of ring finger protein 2 (RNF2) and ring finger protein 6 (RNF6) in esophageal carcinoma tissues and the epithelial-mesenchymal transformation (EMT) and prognosis. **Methods:** 162 patients with esophageal carcinoma admitted to Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from February 2017 to February 2020 were selected, and the surgically removed carcinoma tissues and adjacent cancerous tissues were taken. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of RNF2, RNF6, and EMT marker proteins [E-cadherin, N-cadherin, Slug, and Snail]. The relationship between RNF2, RNF6, and EMT marker protein were analyzed by Spearman correlation analysis; the differences in RNF2 and RNF6 expression in different clinical pathological features of esophageal cancer tissue were analyzed; Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression of RNF2 and RNF6 and the prognosis of patients with esophageal carcinoma; Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of patients with esophageal carcinoma. **Results:** The positive expression rates of RNF2, RNF6, N-cadherin, Slug and Snail in esophageal carcinoma tissue were higher than those in adjacent cancerous tissues, the positive expression rate of E-cadherin protein was lower than that in adjacent cancerous tissues ($P<0.05$). The positive expression rates of RNF2 and RNF6 proteins in esophageal carcinoma tissues were positively correlated with the positive expression rates of N-cadherin, Slug and Snail proteins, and negatively correlated with the positive expression rate of E-cadherin protein ($P<0.05$). Poorly differentiated, TNM stage IIIA, tumor diameter ≥ 2 cm, lymph node metastasis in esophageal cancer tissue with higher positive expression rates of RNF2 and RNF6 proteins than without lymph node metastasis, tumor diameter < 2 cm, medium to high differentiated, TNM stage I-II

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030313546)

作者简介:陈宗浩(1984-),男,硕士,主治医师,研究方向:消化道肿瘤,E-mail:Chenzhao1129@126.com

[△] 通讯作者:李恒(1984-),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤,E-mail:gdzjlheng@163.com

(收稿日期:2023-06-05 接受日期:2023-06-28)

esophageal cancer tissue ($P<0.05$). The 3-year OS rate in patients with positive expression of RNF2 was 47.17%, which was lower than 59.26% in patients with negative expression of RNF2 ($P<0.05$), the 3-year OS rate in patients with positive expression of RNF6 was 47.06%, which was lower than 63.41% in patients with negative expression of RNF6 ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage IIIA, lymph node metastasis, positive expression of RNF2 and positive expression of RNF6 were risk factors for prognosis of patients with esophageal carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of RNF2 and RNF6 increased in esophageal carcinoma tissues, and they are related to tumor diameter, differentiation degree, TNM stage, lymph node metastasis, and low survival rate. RNF2 and RNF6 may participate in the malignant progression of esophageal carcinoma through EMT.

Key words: Esophageal carcinoma; Ring finger protein 2; Ring finger protein 6; Clinical pathological features; Epithelial-mesenchymal transformation; Prognosis

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

Article ID: 1673-6273(2024)01-189-05

前言

食管癌是我国高发的恶性肿瘤,2020年我国新增食管癌32.4万例,居恶性肿瘤发病第6位,新增死亡病例数为30.1万例,居恶性肿瘤死因第4位^[1,2]。上皮-间质转化(EMT)是食管癌细胞获得侵袭和转移能力的主要途径之一,其主要特征为细胞上皮表型向间质表型转化^[3]。环指蛋白2(RNF2)是一种致癌基因,在结直肠癌^[4]、非小细胞肺癌^[5]中高表达,与肿瘤的恶性程度有关,可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促使食管癌细胞的生长^[6]。环指蛋白6(RNF6)与RNF2均是E3泛素连接酶,在包括胃癌^[7]、乳腺癌^[8]、食管癌^[9]中异常表达,同时其可通过激活TGF- β 1/c-Myb通路促使EMT,增加食管癌细胞侵袭性^[9]。本研究通过检测食管癌组织中RNF6、RNF2表达,分析其与EMT相关蛋白表达、临床病理特征以及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择广东医科大学附属医院2017年2月至2020年2月收治的162例食管癌患者,纳入标准:①均接受手术治疗,术后病理结果证实为食管癌;②TNM分期I~IIIA期;③临床病理资料完整。排除标准:①合并其它恶性肿瘤;②恶病质;③合并严重心、脑、肝、肾功能障碍。其中男95例,女67例,年龄 >60 岁79例, ≤ 60 岁83例;病理类型:鳞癌151例,其它11例;肿瘤直径 <2 cm 102例, ≥ 2 cm 60例;分化程度:低度分化99例,中度分化40例,高度分化23例;TNM分期:I期41例,II期53例,IIIA期68例;淋巴结转移55例。基础病:高血压62例,高脂血症52例,糖尿病58例。合并症:冠心病21例,慢阻肺19例。吸烟史65例,饮酒史58例,家族遗传史25例。本研究患者或家属知情同意并签署知情同意书,且已获得广东医科大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 观测指标与方法

1.2.1 免疫组化法检测 RNF2、RNF6 和 EMT 相关蛋白表达 取手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织5 cm以上),制作4 μ m切片,切片经脱蜡、复水、微波、过氧化氢处理和洗涤,加入一抗兔抗人RNF2单克隆抗体,兔抗人RNF6单克隆抗体,鼠抗人上皮钙粘附素(E-cadherin)单克隆抗体、鼠抗人神经型钙黏蛋白(N-cadherin)单克隆抗体、鼠抗人Slug单克隆抗体和鼠抗人Snail单克隆抗体(一抗均以1:200稀释,一抗均购自美国Abcam公司),4 $^{\circ}$ C孵育过夜洗涤,加入二抗羊抗人IgG(1:400,购自美国Invitrogen公司),37 $^{\circ}$ C孵育30 min洗涤。二氨基联苯胺显色,苏木素复染,脱水固定、封片。CX23显微镜(日本Olympus公司)下($\times 400$),随机选取每张组织切片5个以上视野,进行免疫染色结果判定。以磷酸盐缓冲生理盐水代替一抗作为阴性对照,以细胞核中出现棕色或者黄色颗粒即为阳性。

1.2.2 随访情况 食管癌患者术后接受辅助化疗和(或)放疗,定期门诊复查,并接受电话或门诊随访3年,随访截止2023年2月。术后2年内每3个月随访1次,最后1年每6个月随访1次。统计随访期间患者总生存(OS)情况,OS生存时间定义自病理确诊至死亡或随访截止时间。

1.3 统计学方法

采用SPSS软件(25.0版)进行数据统计分析。分类变量以计数和百分比表示,比较采用卡方检验;Spearman相关性分析RNF2、RNF6与EMT标志蛋白的关系;Kaplan-Meier分析RNF2、RNF6表达与食管癌患者预后的关系;多因素Cox回归分析影响食管癌患者预后的因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组织和癌旁组织 RNF2、RNF6 阳性表达率比较

RNF2、RNF6阳性表达率在食管癌组织中比癌旁组织更高($P<0.05$)见表1。

表1 食管癌组织和癌旁组织 RNF2、RNF6 阳性表达率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of RNF2 and RNF6 positive expression rates between esophageal cancer tissues and adjacent cancerous tissues [n(%)]

Groups	n	RNF2	RNF6
Esophageal cancer tissues	162	106(65.43)	119(73.46)
Adjacent cancerous tissues	162	41(25.31)	50(30.86)
χ^2 value		52.612	48.196
P value		0.000	0.000

- 2.2 食管癌组织和癌旁组织 EMT 相关蛋白阳性表达率比较 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$), E-cadherin 蛋白阳性表达
食管癌组织 EMT 相关蛋白 N-cadherin、Slug 和 Snail 蛋白 率低于癌旁组织($P<0.01$), 见表 2。

表 2 食管癌组织和癌旁组织 EMT 相关蛋白阳性表达率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of positive expression rates of EMT-related proteins in esophageal cancer tissues and adjacent tissues [n(%)]

Groups	n	E-cadherin	N-cadherin	Slug	Snail
Esophageal cancer tissues	162	45(27.78)	95(58.64)	101(62.35)	113(69.75)
Adjacent cancerous tissues	162	92(56.79)	31(19.14)	26(16.05)	29(17.90)
χ^2 value		27.937	53.195	72.845	88.459
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

- 2.3 RNF2、RNF6 表达与 EMT 相关蛋白的相关性 Slug 和 Snail 蛋白阳性表达率呈正相关($P<0.05$), 与 E-cad-
食管癌组织 RNF2、RNF6 蛋白阳性表达率与 N-cadherin、herin 蛋白阳性表达率呈负相关($P<0.05$), 见表 3。

表 3 RNF2、RNF6 表达与 EMT 相关蛋白的相关系数(r_s, P)Table 3 Correlation coefficients between RNF2 and RNF6 expression and EMT-related proteins(r_s, P)

Indexes	RNF2		RNF6	
	r_s value	P value	r_s value	P value
E-cadherin	-0.426	0.000	-0.382	0.001
N-cadherin	0.346	0.002	0.411	0.000
Slug	0.502	0.000	0.495	0.000
Snail	0.419	0.000	0.436	0.000

- 2.4 食管癌组织 RNF2、RNF6 表达在不同临床病理特征中差异 结转移、肿瘤直径 <2 cm、TNM 分期 I~II 期、中高度分化食管
比较 癌组织($P<0.05$), 不同性别、年龄、病理类型在食管癌组织中
肿瘤直径 ≥ 2 cm、低度分化、TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转 RNF2、RNF6 蛋白阳性表达率比较差异无统计学意义($P>$
移在食管癌组织中 RNF2、RNF6 蛋白阳性表达率高于无淋巴 0.05), 见表 4。

表 4 食管癌组织 RNF2、RNF6 表达在不同临床病理特征中差异比较

Table 4 Comparison of differences in RNF2 and RNF6 expression among different clinical pathological features in esophageal cancer tissue

Clinical pathological features	n	RNF2 protein positive expression(%)	χ^2 value	P value	RNF6 protein positive expression(%)	χ^2 value	P value
Age						1.996	0.158
>60 years	79	56(70.89)	2.028	0.154	62(78.48)		
≤ 60 years	83	50(60.24)			57(68.67)		
Gender						0.641	0.423
Male	95	60(63.16)	0.525	0.469	72(75.79)		
Female	67	46(68.66)			47(70.15)		
Pathological type						0.584	0.445
Quamous cell carcinoma	151	98(64.90)	0.278	0.598	112(74.17)		
Others	11	8(72.73)			7(63.64)		
Tumor diameter						4.768	0.029
<2 cm	102	58(56.86)	8.941	0.003	69(67.65)		
≥ 2 cm	60	48(80.00)			50(83.33)		
Degree of differentiation						29.043	0.000
Highly differentiated	23	9(39.13)			14(60.87)		

Medium differentiated	40	22(55.00)	13.626	0.001	18(45.00)		
Poorly differentiated	99	75(75.76)			87(87.88)		
TNM stage						15.621	0.000
Stage I	41	20(48.78)			25(60.98)		
Stage II	53	35(66.04)	7.787	0.020	27(50.94)		
Stage IIIA	68	51(75.00)			57(83.82)		
Lymph node metastasis			4.399	0.036		4.426	0.035
Yes	55	42(76.36)			46(83.64)		
No	107	64(59.81)			73(68.22)		

2.5 食管癌组织中不同 RNF2、RNF6 表达与食管癌患者预后分析

随访期间失访 2 例,死亡 78 例,存活 82 例 (51.25%)。RNF2 阳性表达患者 3 年 OS 率为 47.17%,低于 RNF2 阴性表

达患者的 59.26%(Log-Rank $\chi^2=3.929, P=0.000$),RNF6 阳性表达患者 3 年 OS 率为 47.06%, 低于 RNF6 阴性表达患者的 63.41%(Log-Rank $\chi^2=4.345, P=0.000$),见图 1。

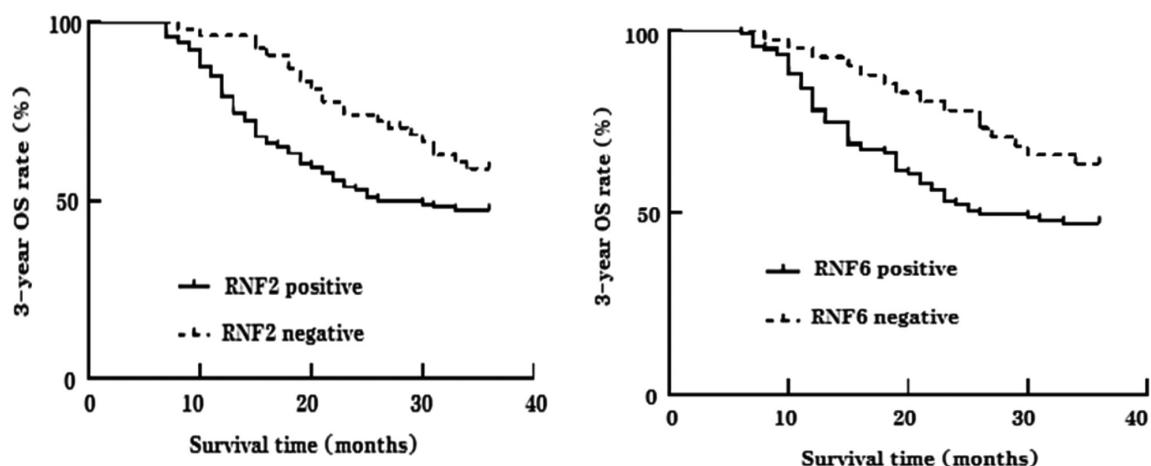


图 1 不同 RNF2、RNF6 表达食管癌患者生存曲线

Fig.1 Survival curve of patients with esophageal cancer with different RNF2 and RNF6 expression

2.6 影响食管癌患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量,以影响食管癌患者预后为因变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示:有淋巴

结转移、RNF2 阳性表达、TNM 分 IIIA 期、RNF6 阳性表达是食管癌患者预后的危险因素 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响食管癌患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 5 Univariate and multivariate Cox regression analysis on the prognosis of patients with esophageal cancer

Variables	Assignment	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
		HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
Age	0= ≤ 60 years, 1= > 60 years	1.384(0.817~2.345)	0.513	-	-
Gender	0=Female, 1=Male	1.527(0.716~3.253)	0.695	-	-
Pathological type	0=Other, 1=Quamous cell carcinoma	1.067(0.966~1.179)	0.782	-	-
Tumor diameter	0= < 2 cm, 1= ≥ 2 cm	1.145(0.906~1.445)	0.853	-	-
Degree of differentiation	0=Medium and Highly differentiated, 1= Poorly differentiated	1.531(1.009~2.324)	0.033	1.344(0.769~2.350)	0.095
TNM stage	0=Stage I-II, 1=Stage IIIA	1.428(1.137~1.792)	0.006	1.754(1.048~2.937)	0.013
Lymph node metastasis	0=No, 1=Yes	1.902(1.088~3.325)	0.013	1.597(1.160~2.198)	0.023
RNF2	0=Negative, 1=Positive	1.680(1.056~2.674)	0.003	1.385(1.119~1.715)	0.006
RNF6	0=Negative, 1=Positive	1.540(1.108~2.141)	0.008	1.667(1.107~2.511)	0.010

3 讨论

在恶性肿瘤中 EMT 异常激活,赋予癌细胞恶性特性,包括使其获得癌症转移进展的侵袭性表型、癌症干细胞活性、免疫逃逸以及对化疗耐药^[10]。研究显示 EMT 与食管癌细胞侵袭活性和预后较差有关^[11],多种致癌或抑癌基因通过调控 EMT 参与食管癌发病和进展过程^[12,13]。

RNF2 也称为 Ring 1B,属于多梳基因家族成员,是一种具有指环结构的泛素化连接酶,可通过催化组蛋白 H2A 在赖氨酸 119 位点的单泛素化,抑制 H3K4 的二甲基化和三甲基化水平来抑制基因转录^[14,15]。既往研究表明 RNF2 过表达促进干扰素调节因子 4 的泛素化和降解,增强结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[16,17]。RNF2 还可通过蛋白酶体降解途径促进 p53 降解,负向调控 p53 表达,抑制癌细胞凋亡,促使癌症进展^[18]。RNF2 在膀胱尿路上皮癌中过表达与晚 T 分期以及总生存期和癌症特异性生存期缩短显著相关^[19]。此外 RNF2 表达水平与食管癌患者无进展生存期以及肿瘤体积有关^[20]。此外,也有研究证实,敲除 RNF2 可增加食管癌细胞的放射敏感性^[21]。本研究发现食管癌组织中 RNF2 阳性表达与食管癌恶性临床病理特征以及低生存率有关。RNF2 参与食管癌的机制尚不清楚,本研究发现食管癌 EMT 相关蛋白 N-cadherin、Slug 和 Snail 蛋白阳性表达率也显著增高,E-cadherin 蛋白阳性表达率降低,RNF2 表达与 EMT 相关蛋白显著相关,推测 RNF2 可能通过调控 EMT 促使食管癌细胞侵袭转移,继而导致食管癌恶性进展和预后不良。

RNF6 是泛素-蛋白酶系统中的 E3 连接酶,具有 c 端 RING-H2 指状结构和 n 端螺旋结构域,作为骨架招募 E2 和靶蛋白,泛素化修饰底物蛋白改变其表达水平和底物功能,参与蛋白酶 B/雷帕霉素靶蛋白、Wnt/ β -catenin、有丝分裂原活化蛋白酶/细胞外信号调节激酶等信号通路调控,在多种恶性肿瘤中发挥促癌作用^[22,23]。既往研究显示 RNF6 结合并泛素化转导样增强子触发 Wnt/ β -catenin 活化,促使结肠癌细胞增殖,与结直肠癌患者预后不良独立相关^[24]。RNF6 在视网膜母细胞瘤表达上调,通过激活蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与激活子 3 信号通路促进对卡铂化疗耐药^[25]。本研究发现 RNF6 阳性表达率在食管癌组织中比癌旁组织高,RNF6 阳性表达与恶性临床病理特征、低生存率有关,表明 RNF6 阳性表达可能在食管癌中发挥促癌基因作用,但是具体机制尚不清楚。同时相关性分析显示 RNF6 表达与 Slug、N-cadherin 以及 Snail 蛋白阳性表达率呈正相关,与 E-cadherin 蛋白阳性表达率呈负相关,可见 RNF6 可能通过调控 EMT 参与食管癌发生和进展过程。转化生长因子 β (TGF- β)是肿瘤细胞 EMT 的重要诱导剂,上皮肿瘤细胞在 TGF- β 介导下可提高其侵袭和迁移能力,从而加速肿瘤的发展^[26]。c-Myb 过表达可促进肿瘤细胞生长,TGF- β 1 调控转录激活因子 c-Myb 的表达参与恶性增殖,侵袭和迁移过程^[27]。RNF6 可能通过激活 TGF- β 1/c-Myb 通路促使 EMT,增加食管癌细胞侵袭和迁移功能^[9]。

综上所述,食管癌组织中 RNF2、RNF6 阳性表达率较癌旁组织显著增加,RNF2、RNF6 阳性表达与食管癌肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移以及低生存率有关,RNF2、RNF6

阳性表达可能通过促使 EMT 参与食管癌恶性进展过程。

参考文献(References)

- [1] 刘宇英,魏君丽,江柔,等.食管癌的流行病学及筛查研究进展[J].中华疾病控制杂志,2022,26(7): 839-844.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 韩露,李胜,沈阳洋,等.食管鳞癌上皮间质转化与肿瘤侵袭转移的研究进展[J].生命的化学,2017,37(4): 571-575.
- [4] Wei F, Jing H, Wei M, et al. Ring finger protein 2 promotes colorectal cancer progression by suppressing early growth response 1 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24): 26199-26220.
- [5] Liu J, Jiang M, Guan J, et al. LncRNA KCNQ1OT1 enhances the radioresistance of lung squamous cell carcinoma by targeting the miR-491-5p/TPX2-RNF2 axis [J]. J Thorac Dis, 2022, 14 (10): 4081-4095.
- [6] Yang J, Zhang Q, Zhao P, et al. DNA methyltransferase 3 beta regulates promoter methylation of microRNA-149 to augment esophageal squamous cell carcinoma development through the ring finger protein 2/Wnt/ β -catenin axis [J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 4010-4027.
- [7] Huang Z, Cai Y, Yang C, et al. Knockdown of RNF6 inhibits gastric cancer cell growth by suppressing STAT3 signaling [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 6579-6587.
- [8] Zeng Y, Xu X, Wang S, et al. Ring finger protein 6 promotes breast cancer cell proliferation by stabilizing estrogen receptor alpha [J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 20103-20112.
- [9] Cheng J, Wu K, Yang Q, et al. RNF6 activates TGF- β 1/c-Myb pathway to promote EMT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1081333.
- [10] 雷军,陈健国,吴金训,等.肝细胞肝癌组织 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与上皮间质转化标志物、临床病理特征和预后的关系[J].现代生物医学进展,2022,22(19): 3704-3708, 3698.
- [11] Feng Y, Yan S, Huang Y, et al. High expression of RAB16 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 602.
- [12] Yue M, Liu Y, Zuo T, et al. Circ_0006948 Contributes to Cell Growth, Migration, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition in Esophageal Carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(2): 492-503.
- [13] Zhao R, Shan Y, Zhou X, et al. MicroRNA-485-5p suppresses the progression of esophageal squamous cell carcinoma by targeting flotillin-1 and inhibits the epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6): 93.
- [14] Yan Q, Chen BJ, Hu S, et al. Emerging role of RNF2 in cancer: From bench to bedside[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(8): 5453-5465.
- [15] 邹晓静,郝燕燕,胡一迪,等.白头翁皂苷 A 通过调控 miR-24-3p/RNF2 的表达影响乳腺癌细胞增殖及放射敏感性[J].中国病理生理杂志,2020,36(5): 865-870.
- [16] Wang J, Ouyang X, Zhou Z, et al. RNF2 promotes the progression of colon cancer by regulating ubiquitination and degradation of IRF4[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(1): 119162.
- [17] 贾楠,宋哲,陈宝胜,等. RNF2 在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌生物学行为的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2021,31(11): 19-24.

(下转第 175 页)

- Bone Jt Open, 2022, 3(8): 611-617.
- [15] Song YS, Lee WW, Park MS, et al. Usefulness of Bone SPECT/CT for Predicting Avascular Necrosis of the Femoral Head in Children with Slipped Capital Femoral Epiphysis or Femoral Neck Fracture[J]. Korean J Radiol, 2022, 23(2): 264-270.
- [16] Akar MS, Yiğit Ş. Can formation of avascular necrosis really be prevented in Delbet type 2 femoral neck fractures? [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2022, 28(1): 107-112.
- [17] 周军杰, 曹成福, 庞金辉, 等. 不同内固定手术方法治疗不稳定型股骨颈骨折的对照分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(02): 136-139
- [18] Nandi S. Revisiting Pauwels' classification of femoral neck fractures [J]. World J Orthop, 2021, 12(11): 811-815.
- [19] Ji J, Chen H, Yang B, et al. Risk factors for osteonecrosis of femoral head after femoral neck fracture fixation with femoral neck system[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2023, 37(2): 162-167.
- [20] Schuetze K, Burkhardt J, Pankratz C, et al. Is new always better: comparison of the femoral neck system and the dynamic hip screw in the treatment of femoral neck fractures[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143(6): 3155-3161.
- [21] Tang Y, Zhang Z, Wang L, et al. Femoral neck system versus inverted cannulated cancellous screw for the treatment of femoral neck fractures in adults: a preliminary comparative study[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 504.
- [22] Wang X, Zhang Y, Du S, et al. Reasons of the guide pin eccentricity of helical blade during proximal femoral nail anti-rotation internal fixation for femoral intertrochanteric fractures [J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2021, 35(8): 950-955.
- [23] 马邹, 张上上, 张占磊, 等. 平行置钉与倒三角置钉治疗中青年股骨颈骨折的疗效对比[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 509-512.
- [24] 杨家赵, 周雪峰, 李黎, 等. 股骨颈动力交叉钉系统和倒三角空心钉治疗 Pauwels III型股骨颈骨折疗效比较 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1111-1118.
- [25] Hu H, Cheng J, Feng M, et al. Clinical outcome of femoral neck system versus cannulated compression screws for fixation of femoral neck fracture in younger patients [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 370.
- [26] Lu Y, Huang Z, Xu Y, et al. Femoral neck system versus cannulated screws for fixation of femoral neck fracture in young adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(8): 5480-5490.
- [27] 严坤, 牟利民, 杨晓辉, 等. 三种空心钉构型固定 Pauwels III型股骨颈骨折的有限元分析 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(18): 2807-2811.
- [28] 程文静, 丁国正, 谢家兵, 等. F形空心钉与传统3枚平行钉治疗 Pauwels III型, 股骨颈骨折的疗效比较 [J]. 中国骨伤, 2022, 35(7): 678-682.
- [29] 吴研飞, 马剑雄, 赵兴文, 等. 两种构型空心钉固定股骨颈骨折的荟萃分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(6): 515-519.
- [30] 洪凯峰, 赵之颢, 李瑞. 经皮闭合复位四枚空心钉固定治疗 Pauwels III型股骨颈骨折的临床疗效[J]. 新疆医学, 2021, 51(9): 1022-1025, 1007.
- [31] 吴贵佑, 于前进, 朱红伟, 等. 三枚与四枚空心螺钉平行固定治疗 Pauwels III型股骨颈骨折的比较研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(6): 431-436.

(上接第 193 页)

- [18] Su WJ, Fang JS, Cheng F, et al. RNF2/Ring1b negatively regulates p53 expression in selective cancer cell types to promote tumor development[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(5): 1720-1725.
- [19] Li XD, Chen SL, Dong P, et al. Overexpression of RNF2 Is an Independent Predictor of Outcome in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Radical Cystectomy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20894.
- [20] Li Q, Li S, Yang X, et al. Association between RNF2+P-AKT expression in pretreatment biopsy specimens, and poor survival following radiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3734-3742.
- [21] Yang J, Yu F, Guan J, et al. Knockdown of RNF2 enhances the radiosensitivity of squamous cell carcinoma in lung[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(5): 589-599.
- [22] 孙翊乐, 牛晓敏, 陈智伟. 环指蛋白 6 在肿瘤中的研究进展[J]. 同济大学学报: 医学版, 2022, 43(5): 741-748.
- [23] 郑晓芳, 王锦玉, 李子鑫, 等. 结直肠侧向发育型肿瘤组织中 RNF6 蛋白的表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2023, 63(9): 36-40.
- [24] Liu L, Zhang Y, Wong CC, et al. RNF6 Promotes Colorectal Cancer by Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway via Ubiquitination of TLE3 [J]. Cancer Res, 2018, 78(8): 1958-1971.
- [25] Chai Y, Jiao S, Peng X, et al. RING-Finger Protein 6 promotes Drug Resistance in Retinoblastoma via JAK2/STAT3 Signaling Pathway [J]. Pathol Oncol Res, 2022, 28: 1610273.
- [26] Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- β -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2767.
- [27] 黄敏玉, 黄华武, 黄群, 等. TGF- β 1 在人前列腺上皮细胞炎症过程中的表达机制及意义[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(1): 39-47.