

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.006  
文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0026-06

临床研究 · 论著

## FAT4、CUL4、YAP 在胃癌组织中的表达及其临床意义

付娅, 吕志武, 刘小裕, 吴建维, 郭玉庆

(深圳市宝安区人民医院, 消化内科, 广东 深圳 518101)

**摘要: 目的** 探讨胃癌细胞侵袭过程中 FAT4、CUL4、YAP 在调控 Hippo 通路的作用及机制。**方法** 免疫组织化学法检测胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 的表达情况, 分析其表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系; Western blot 法测定胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达情况。**结果** 胃癌细胞中 FAT4、CUL4 和 YAP 在性别、病理类型阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在胃癌的分化程度及淋巴结转移之间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且淋巴结无转移、分化程度较高的 FAT4、CUL4 和 YAP 阳性表达率高; 免疫组织化学发现胃癌组织中 CUL4 和 YAP 表达量较正常胃组织增多, 胃癌组织中 FAT4 表达量较正常胃组织减少; 胃癌组织中 CUL4 及 YAP 蛋白表达量高于正常胃组织, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 胃癌组织中 FAT4 蛋白表达量低于正常胃组织, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** FAT4 通过调控 Hippo-YAP 信号通路抑制胃癌细胞侵袭过程, CUL4 通过调控 Hippo-YAP 信号通路促进胃癌细胞侵袭过程。

**关键词:** CUL4; FAT4; YAP; 胃癌; Hippo 通路

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Expressions of FAT4, CUL4 and YAP in gastric cancer and their clinical significance

Ya Fu, Zhi-wu Lü, Xiao-yu Liu, Jian-wei Wu, Yu-qing Guo

(Department of Digestive Medicine, Shenzhen Baoan District People's Hospital,  
Shenzhen, Guangdong 518101, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role and mechanism of FAT4, CUL4 and YAP in involvement of Hippo pathway in invasion of gastric cancer cells. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expressions of FAT4, CUL4 and YAP in gastric cancer tissues and normal gastric tissues, and their relationships with clinicopathological characteristics of the patients with gastric cancer were analyzed. Western blot assay was used to detect the protein expressions of FAT4, CUL4 and YAP in the gastric cancer tissues and the normal gastric tissues. **Results** There was no significant difference in the positive expression rate of FAT4, CUL4 or YAP between the gastric cancer patients with different sexes and different pathological types ( $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in the positive expression rates of FAT4, CUL4 and YAP between the gastric cancer patients with different degree of tumor differentiation and between the patients with and without lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), the positive expression rates of FAT4, CUL4 and YAP were higher in the patients with higher degree of differentiation and without lymph node metastasis. The expressions of CUL4 and YAP in the gastric cancer tissues increased compared with the normal gastric tissues ( $P < 0.05$ ), while the expression of FAT4 in the gastric cancer

收稿日期: 2017-12-12

[通信作者] 吕志武, E-mail: 1718182818@qq.com

tissues was lower than that in the normal gastric tissues ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** FAT4 inhibits the invasion of gastric cancer cells through regulation of Hippo-YAP signaling pathway. CUL4 promotes gastric cancer cell invasion through regulating Hippo-YAP signaling pathway.

**Keywords:** CUL4; FAT4; YAP; gastric cancer; Hippo pathway

胃癌是一种常见的恶性肿瘤且发病率非常高。近年来,我国每年新发胃癌人数达 40 万左右,发病率占全世界 41% 左右<sup>[1]</sup>,同时具有年轻化的趋势。胃癌细胞的侵袭过程中有多种信号通路参与,如 NF- $\kappa$ B、Wnt 和 Hippo 信号通路<sup>[2-3]</sup>。随着 Hippo-YAP 信号通路与胃癌发生发展之间研究增加,发现 Hippo-YAP 通路能够调控细胞增殖和凋亡,在肿瘤细胞侵袭进程中发挥重要的作用<sup>[4-6]</sup>,可能成为靶向治疗的新靶点<sup>[7]</sup>。研究发现<sup>[8-10]</sup>,YAP 蛋白在胃癌、大肠癌和肺癌等肿瘤中高表达,YAP 蛋白是 Hippo 通路主要下游效应蛋白。CUL4 是一类泛素连接酶,属于 Cullin 基因家族<sup>[11]</sup>,在食管癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤中表达升高,在肿瘤细胞形成过程中通过不同的分子调控机制发挥着重要作用<sup>[12]</sup>。但对于 CUL4 在调节胃癌细胞的侵袭过程中的作用报道较少。FAT4 被称为 Fat-J,在 2004 年被首次报道<sup>[13]</sup>。吴建林等<sup>[14]</sup>研究发现 FAT4 可能是胃癌发生、发展相关的抑癌基因,但 FAT4 胃癌细胞发生、发展中的具体机制研究较少。本研究针对性地研究 FAT4 及 CUL4 在调控 Hippo 通路对胃癌细胞侵袭过程中的作用和机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经深圳市宝安区人民医院伦理委员会的批准,并经过患者的知情同意之后选取就诊于本院并住院行胃癌切除术的 160 例胃癌患者标本。其中,男性 84 例,女性 76 例;年龄( $58 \pm 3$ )岁。所有入组患者临床病理资料完整,同时收集 50 例经 2 位经验丰富的病理科医师确定的正常胃黏膜组织标本作为对照。

**1.1.1 纳入标准** 在本院行胃癌手术的患者;术后病理诊断明确为胃腺癌。

**1.1.2 排除标准** 术后病理学诊断含有鳞癌、间质瘤等成分;术前接受过新辅助治疗;标本留取不符合标准;标本储存过程中有过冻融。

### 1.2 实验仪器及试剂

包埋机(美国 Thermo 公司),自动切片机(LEICA,型号 RM2135),显微镜(日本 Olympus CX21),载玻

片(江苏世泰实验器材有限公司),恒温水浴箱(上海精宏实验设备有限公司),全自动显微照相系统(日本 Olympus 公司),电泳装置(美国 Bio-RAD 公司),ECL 化学发光检测系统(美国 Santa Cruz 公司)。

甘氨酸、矾酸钠、Tris 碱、十二烷基磺酸钠、Tris-C1、叠氮钠(美国 Sigma 公司),蛋白定量试剂盒(Pierce 公司),硝酸纤维素膜(S&S 公司),抗鼠及抗兔二抗(上海华舜公司),FAT4、 $\beta$ -actin、YAP、CUL4(美国 Santa Cruz 公司),FAT4 抗体(美国 Novus Biologicals 公司),DAB 显色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司),YAP 抗体(美国 Cell Signaling 公司),CUL4 抗体(美国 Abcam 公司)。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 免疫组织化学法** ①切片:将石蜡包埋组织作  $4 \mu\text{m}$  厚连续切片;②烤片:切片置于  $60^\circ\text{C}$  温箱内过夜;③脱蜡:常规 3 级二甲苯脱蜡 5 min,5 级梯度酒精脱水 1 min,蒸馏水冲洗 3 min,冲洗 3 次;④阻断:3% 过氧化氢  $\text{H}_2\text{O}_2$  甲醇溶液,室温孵育 15 min,PBS 冲洗 3 min/次,冲洗 3 次;⑤抗原修复(高温高压加热法):将修复液置于不锈钢高压锅中煮开,将水化好的组织片浸没在修复液中,煮沸 1 ~ 2 min 后,冷却;⑥封闭:切片加 1 滴正常非免疫动物血清,室温下孵育 10 min;⑦加一抗和二抗:切片加 1 滴一抗置于湿盒中  $4^\circ\text{C}$  电冰箱中过夜,PBS 冲洗 3 min,冲洗 3 次;加 1 滴生物素标记的二抗体,置于湿盒中  $4^\circ\text{C}$  孵育 30 min,PBS 冲洗 3 min,冲洗 3 次;加一滴链霉素抗生物素一过氧化物酶溶液,置于湿盒中  $4^\circ\text{C}$  孵育 30 min,PBS 冲洗 3 min,冲洗 3 次;⑧显色:切片 1 滴加新鲜配置的 DAB 溶液,显微镜下观察显色情况,适时终止反应;⑨复染、封片:切片苏木素复染 4 min,清水冲洗,酒精脱水,二甲苯透明,干燥,中性树脂封片,显微镜下观察并进行判定。判定标准:按照染色强度,不着色为 1 分,浅黄色为 2 分,棕黄色为 3 分,棕褐色为 4 分;着色肿瘤细胞占计数细胞百分比计分,无肿瘤细胞染色为 0 分, $>10\%$  为 1 分, $10\% \sim 35\%$  为 2 分, $35\% \sim 75\%$  为 3 分, $>75\%$  为 4 分;染色细胞百分比得分乘以着色程度得分为免疫组织化

学最后评分, 0 到 6 分为阴性, 8 到 16 分为阳性。

**1.3.2 Western blot** ①上样和电泳: 每组加相同量的蛋白, 40 V 恒流电泳, 当溴酚蓝带将要移出至胶底时终止电泳。②转膜: 将电转移垫、滤纸、目的凝胶、PVDF 膜、滤纸、电转移垫, 放入转膜电泳槽中, 加满新鲜的转膜缓冲液, 低温条件转膜 90 min 左右 (电流为 200 mA)。③封闭: 转膜结束后, 将 PVDF 膜浸于脱脂奶粉封闭液中封闭 1 h。④抗体孵育: PVDF 膜用封闭后, 加入 1 : 1 000 一抗 4℃孵育过夜, 用 PBS 洗膜 (10 min/次, 3 次), 加入二抗, 室温孵育 1 h, 再用 PBS 洗膜 (10 min/次, 5 次)。⑤化学发光: 按 1 : 1 加入 AB 显影液 (与二抗 HRP 结合), 在 ECL 化学发光检测系统上显影。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 计数资料用例表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 指标相关性比较采用线性相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组织中 FAT4、CUL4 和 YAP 的表达与性别、分化程度、病理类型及淋巴结转移的关系

胃癌细胞中 FAT4、CUL4 和 YAP 在性别、病理类型阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在胃癌的分化程度及淋巴结转移之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且淋巴结无转移、分化程度较高的 FAT4、CUL4 和 YAP 阳性表达率高。见表 1。

表 1 胃癌组织中 FAT4、CUL4 和 YAP 的表达与性别、分化程度、病理类型及淋巴结转移的关系

临床特征	例数	FAT4 阳性表达 / 例	$\chi^2$ 值	$P$ 值	CUL4 阳性表达 / 例	$\chi^2$ 值	$P$ 值	YAP 阳性表达 / 例	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别										
男	84	59	2.421	0.151	56	2.015	0.239	51	2.217	0.229
女	76	54			52			54		
分化程度										
高	73	64	9.561	0.007	61	7.527	0.020	61	8.535	0.012
中低	87	49			47			45		
病理类型										
肠型胃癌	77	57	1.989	0.247	55	2.127	0.231	52	1.994	0.246
弥漫型胃癌	83	61			57			54		
淋巴结转移										
有	65	35	8.547	0.011	40	9.499	0.008	39	7.499	0.020
无	95	62			65			60		

### 2.2 正常胃组织及胃癌组织中 FAT4、CUL4 和 YAP 的表达

免疫组织化学结果发现, 胃癌组织中 CUL4 和 YAP 表达量较正常胃组织增多, 胃癌组织中 FAT4 表达量较正常胃组织减少, 且 FAT4、CUL4 和 YAP 主要在细胞核、胞浆中表达, 见图 1。

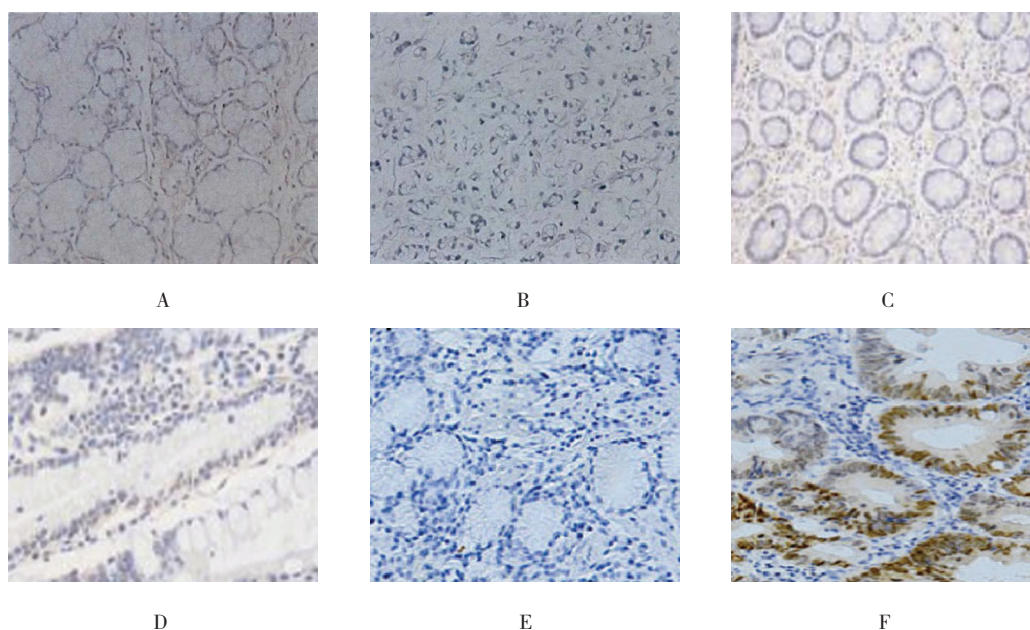
### 2.3 胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达比较

Western blot 检测, 胃癌组织中 CUL4 及 YAP 蛋白表达量 ( $1.18 \pm 0.19$ ) 和 ( $0.89 \pm 0.21$ ) 高于正常

胃组织 ( $0.58 \pm 0.15$ )、( $0.37 \pm 0.12$ ), 且差异有统计学意义 ( $t = 17.563$  和  $17.549$ , 均  $P = 0.001$ ); 胃癌组织中 FAT4 蛋白表达量 ( $0.42 \pm 0.11$ ) 低于正常胃组织 ( $0.94 \pm 0.12$ ), 且差异有统计学意义 ( $t = 17.561$ ,  $P = 0.001$ )。见图 2、3。

### 2.4 胃癌组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达相关性研究

胃癌组织中 FAT4 与 YAP 的表达呈负相关 ( $r = -0.931$ ,  $P = 0.012$ ); 胃癌组织中 CUL4 与 YAP 的表达呈正相关 ( $r = 0.897$ ,  $P = 0.008$ )。见表 2。



A: 正常胃组织中 FAT4 表达; B: 胃癌组织中 FAT4 表达; C: 正常胃组织中 CUL4 表达; D: 胃癌组织中 CUL4 表达; E: 正常胃组织中 YAP 表达; F: 胃癌组织中 YAP 表达

图 1 胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 的表达 (×200)

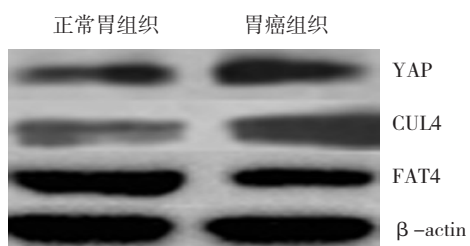
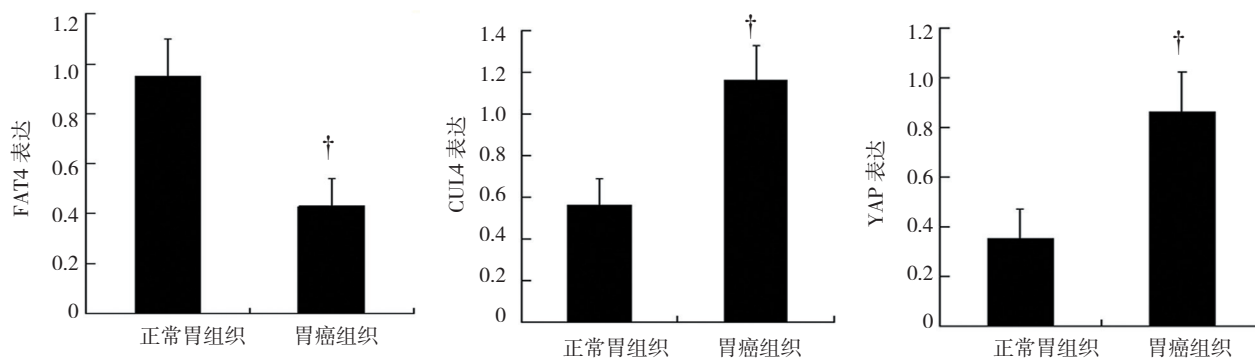


图 2 胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达

表 2 胃癌组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达相关性研究

指标	FAT4	CUL4	YAP
FAT4	1		-0.931
CULA		1	0.897
YAP	-0.931	0.897	1



†与正常胃组织比较,  $P < 0.05$

图 3 胃癌组织及正常胃组织中 FAT4、CUL4 及 YAP 蛋白表达比较

### 3 讨论

Hippo-YAP 信号通路可通过一系列的信号转导及磷酸化激酶调节 YAP 的活性, 从而影响肿瘤的发生及发展情况<sup>[15-16]</sup>。研究发现, 胃癌细胞的增殖、侵袭与许多信号通路具有密切的关系, 如 Wnt/ $\beta$ -catenin、

Hippo-YAP 及 AKT/mTOR 等<sup>[17-20]</sup>。研究发现, 在胃癌细胞中 Hippo 信号通路的效应分子 YAP 可以作为治疗靶点被 VGLL4 竞争性抑制<sup>[18]</sup>, 同时造成胃癌细胞的生长停滞。因此, Hippo-YAP 信号通路与胃癌的发生、发展具有密切的关系。

研究发现, FAT4 蛋白在食管癌<sup>[21-22]</sup>、肝癌<sup>[23]</sup>中表达量降低。在胃癌组织中, FAT4 低表达能够导致胃癌细胞增殖能力增强<sup>[24]</sup>。本研究发现, 胃癌细胞中 FAT4、CUL4 和 YAP 在性别、病理类型阳性表达率差异无统计学意义, 在胃癌的分化程度及淋巴结转移之间差异有统计学意义, 且淋巴结无转移、分化程度较高的 FAT4、CUL4 和 YAP 阳性表达率高。研究发现<sup>[25]</sup>, YAP 是 Hippo 信号通路的主要转录因子, 且能够在胞浆与胞核之间穿梭。YAP 的表达量在胃癌组织胃高于正常胃组织<sup>[26-27]</sup>。本研究发现胃癌组织中 YAP 蛋白的表达量高于正常胃组织, 且胃癌组织中 FAT4 与 YAP 的表达呈负相关。同时 MURPHY 等<sup>[28]</sup>发现 FAT4 的缺失会造成 YAP 的核转位增加并导致胚胎恶性转化及肿瘤的发生。AZZOLIN 等<sup>[29]</sup>研究发现, FAT4 低表达能够增加细胞内的非磷酸化的 YAP 的表达量。研究表明<sup>[30]</sup>, FAT4 低表达能够通过 Hippo 通路增加胞浆中 YAP 蛋白表达水平。因此, 在胃癌中 FAT4 的低表达导致 YAP 蛋白表达量增加, 这可能与 Hippo 信号通路的调节有关, 说明 FAT4 可能通过调控 Hippo-YAP 信号通路抑制胃癌细胞侵袭过程。

胃癌组织中 CUL4 表达量高于正常胃组织<sup>[31]</sup>。QIAO 等<sup>[32]</sup>研究发现 CUL4 能促进胃癌细胞恶性增殖和转移, 本研究发现 CUL4 表达量在胃癌组织中高于正常胃组织, 与以往研究结果相符<sup>[31]</sup>。CUL4 高表达可以促进 YAP 进入细胞核, 同时胃癌组织中 CUL4 与 YAP 表达呈正相关<sup>[33]</sup>。本研究发现胃癌组织中 YAP 与 CUL4 表达呈正相关, 与以往研究结果一致。说明 CUL4 可能通过调控 Hippo-YAP 信号通路促进胃癌细胞侵袭过程。

综上所述, FAT4 通过调控 Hippo-YAP 信号通路抑制胃癌细胞侵袭过程, CUL4 通过调控 Hippo-YAP 信号通路促进胃癌细胞侵袭过程。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SHEN L, SHAN Y S, HU H M, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines[J]. The Lancet. Oncology, 2013, 14(12): e535-547.
- [3] WADHWA R, SONG S, LEE J S, et al. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions, Nature reviews[J]. Clinical Oncology, 2013, 10(11): 643-655.
- [4] MA Y, YANG Y, WANG F, et al. Hippo-YAP signaling pathway: A new paradigm for cancer therapy[J]. International Journal of Cancer, 2015, 137(10): 2275-2286.
- [5] LEHMANN W, MOSSMANN D, KLEEMANN J, et al. ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 10498.
- [6] SHARIF G M, SCHMIDT M O, YI C, et al. Cell growth density modulates cancer cell vascular invasion via Hippo pathway activity and CXCR2 signaling[J]. Oncogene, 2015, 34(1): 5879-5889.
- [7] KANG W, CHENG A S, YU J, et al. Emerging role of Hippo pathway in gastric and other gastrointestinal cancers[J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(3): 1279-1288.
- [8] LORENZETTO E, BRENCA M, BOERI M, et al. YAP1 acts as oncogenic target of 11q22 amplification in multiple cancer subtypes[J]. Oncotarget, 2014, 5(1): 2608-2621.
- [9] MARTI P, STEIN C, BLUMER T, et al. YAP promotes proliferation, chemoresistance, and angiogenesis in human cholangiocarcinoma through TEAD transcription factors[J]. Hepatology, 2015, 62(5): 1497-1510.
- [10] LIN J I, POON C L, HARVEY K F. The Hippo size control pathway-ever expanding[J]. Science Signaling, 2013, 6(259): pe4.
- [11] SANG Y, YAN F, REN X. The role and mechanism of CRL4 E3 ubiquitin ligase in cancer and its potential therapy implications[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42590-42602.
- [12] MALATESTA M, PESCHIAROLI A, MEMMI E M, et al. The Cul4A-DDB1 E3 ubiquitin ligase complex represses p73 transcriptional activity[J]. Oncogene, 2013, 32(1): 4721-4726.
- [13] HOENG J C, IVANOV N V, HODOR P, et al. Identification of new human cadherin genes using a combination of protein motif search and gene finding methods[J]. J Mol Biol, 2004, 337(2): 307-317.
- [14] 吴建林, 刘卫仁, 于颖彦, 等. 胃癌 4q28 位点杂合性缺失的研究与候选基因 FAT4 表达的验证 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(2): 155-159.
- [15] BOSSUYT W, CHEN C L, CHEN Q, et al. An evolutionary shift in the regulation of the Hippo pathway between mice and flies[J]. Oncogene, 2014, 33(10): 1218-1228.
- [16] VAN HATEREN N J, DAS R M, HAUTBERGUE G M, et al. FatJ acts via the Hippo mediator Yap1 to restrict the size of neural progenitor cell pools[J]. Development, 2011, 138(10): 1893-1902.
- [17] WHITE B D, CHIEN A J, DAWSON D W. Dysregulation of Wnt/beta-catenin signaling in gastrointestinal cancers[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 219-232.
- [18] JIAO S, WANG H, SHI Z, et al. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer[J]. Cancer Cell, 2014, 25(2): 166-180.
- [19] BELLAM N, PASCHE B. Tgf-beta signaling alterations and colon cancer[J]. Cancer Treat Res, 2010, 155(1): 85-103.
- [20] ARTINIAN N, CLONINGER C, HOLMES B, et al. Phosphorylation of the Hippo Pathway Component AMOTL2 by the mTORC2 kinase promotes YAP signaling, resulting in enhanced glioblastoma growth and invasiveness[J]. J Biol Chem,

- 2015, 290(32): 19387-19401.
- [21] GAO Y B, CHEN Z L, LI J G, et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1097-1102.
- [22] DU J, JI J, GAO Y, et al. Nonsynonymous polymorphisms in FAT4 gene are associated with the risk of esophageal cancer in an Eastern Chinese population[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2): 357-361.
- [23] LI M, ZHAO H, ZHANG X, et al. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 828-829.
- [24] ZANG Z J, CUTCUTACHE I, POON S L, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(5): 570-574.
- [25] DONG J, FELDMANN G, HUANG J, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in drosophila and mammals[J]. *Cell*, 2007, 130(6): 1120-1133.
- [26] DA C L, XIN Y, ZHAO J, et al. Significance and relationship between Yes-associated protein and survivin expression in gastric carcinoma and precancerous lesions[J]. *World J Gastroenterology*, 2009, 15(32): 4055-4061.
- [27] LI H, WANG S, WANG G, et al. Yes-associated expression is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Dig Surg*, 2014, 31(6): 468-478.
- [28] MURPHY A J, PIERCE J, DE CAESTECKER C, et al. Aberrant activation, nuclear localization and phosphorylation of yes-associated protein-1 in the embryonic kidney and wilms tumor[J]. *Pediatric Blood&Cancer*, 2014, 61(2): 198-205.
- [29] AZZOLIN L, PANCIERA T, SOLIGO S, et al. YAP/TAZ incorporation in the beta-catenin destruction complex orchestrates the Wnt response[J]. *Cell*, 2014, 158(1): 157-170.
- [30] 马连港. Fat4 低表达通过诱导 Yap 核转位增强胃癌细胞的增殖与转移并导致胃癌患者预后不良 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2016.
- [31] WANG Y, WEN M, KWON Y, et al. CUL4A induces epithelial-mesenchymal transition and promotes cancer metastasis by regulating ZEB1 expression[J]. *Cancer research*, 2014, 74(2): 520-531.
- [32] QIAO S, GUO W, LIAO L, et al. DDB2 is involved in ubiquitination and degradation of PAQR3 and regulates tumorigenesis of gastric cancer cells[J]. *The Biochemical Journal*, 2015, 469(3): 469-480.
- [33] 邓军. CUL4A 通过调控 Hippo 通路促胃癌细胞增殖和侵袭的分子机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.

(张蕾 编辑)