



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.007
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):905-912.

· 基础研究 ·

ε和δ亚型微管蛋白复合物2在肝细胞癌中的表达及其与患者预后的关系

肖雪莲, 涂康生

(西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710000)

摘要

背景与目的: 肝癌(肝细胞癌占75%~85%)每年的新发病例数及死亡例数在我国所有癌症类型中高居第五和第二位,肝癌生长、转移、免疫逃逸及治疗抵抗的分子机制复杂,是目前研究的热点及难点。研究发现ε和δ亚型微管蛋白复合物2(TEDC2)在多种恶性肿瘤中表达上调,且与预后相关,但目前肝癌中的临床意义尚未见报道,因此,本研究探讨TEDC2在肝癌中的表达及其与患者预后的关系。

方法: 从TCGA和ICGC数据库中下载肝癌患者的转录组数据及临床病理资料,通过GEPIA2网站对TEDC2行泛癌分析,用Kaplan-Meier法分析TEDC2表达与患者预后的关系,用单因素和多因素Cox回归模型分析患者的预后因素,用基因富集分析探索TEDC2表达相关的生物学功能。

结果: 泛癌分析发现TEDC2是肾上腺皮质癌(ACC)、肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、急性髓细胞样白血病(LAML)、肝癌(LIHC)和肺腺癌(LUAD)这6种癌症的风险预后因子。TCGA和ICGC数据分析均表明肝癌组织中的TEDC2表达水平高于正常组织(均 $P<0.05$)。TEDC2的表达水平与TNM分期、T分期、组织学分级有关(均 $P<0.05$),与性别、年龄无关(均 $P>0.05$)。生存分析显示, TEDC2高表达的患者总生存期和无病生存期短于TEDC2低表达的患者(均 $P<0.05$)。单因素和多因素Cox回归分析发现, TNM分期、T分期、TEDC2表达是肝癌预后的风险因素,而仅TEDC2表达在TCGA和ICGC患者中均是肝癌的独立预后因子(均 $P<0.05$)。基因富集分析发现在TEDC2高表达样本中富集细胞增殖相关的通路。

结论: TEDC2在肝癌组织中高表达,并且是肝癌的独立预后因子,其高表达与患者的不良预后密切相关,而且,机制可能与细胞增殖活性增加有关。

关键词

癌, 肝细胞; 微管蛋白质类; 预后; 细胞增殖

中图分类号: R735.7

Expression of tubulin ε and δ complex 2 in hepatocellular carcinoma and its relation with prognosis of patients

XIAO Xuelian, TU Kangsheng

(Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China)

Abstract

Background and Aims: The numbers of new cases and deaths of liver cancer (hepatocellular carcinoma

基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(2020JC-36)。

收稿日期: 2021-10-11; **修订日期:** 2022-06-17。

作者简介: 肖雪莲, 西安交通大学第一附属医院技师, 主要从事肝癌疾病发生发展机制方面的研究。

通信作者: 涂康生, Email: tks0912@foxmail.com

accounts for 75%-85%) per year rank the fifth and second among those of all cancers diagnosed in China. The molecular mechanisms for HCC growth, metastasis, immune escape and treatment resistance are complex, which are the current research hotspots and difficult issues. Studies have demonstrated that the expression of tubulin ϵ and δ complex 2 (TEDC2) is up-regulated in a variety of malignant tumors and is associated with the prognosis. However, the clinical significance of TEDC2 in HCC has not yet been described. Therefore, this study was conducted to explore the expression of TEDC2 in HCC and its relation with the prognosis of patients.

Methods: The transcriptional profiles and clinicopathologic data of liver cancer were downloaded from TCGA and ICGC databases. The pan-cancer expression analysis of TEDC2 was performed through the GEPIA2 website. The relationship between TEDC2 expression and the prognosis of patients was analyzed by Kaplan-Meier method. The prognostic factors for patients were determined by univariate and multivariate Cox analyses. The biological functions associated with the expression of TEDC2 were analyzed by gene set enrichment analysis (GSEA).

Results: Pan-cancer analysis showed that TEDC2 was a risk factor for 6 different cancers that included ACC (adrenocortical carcinoma), KIRC (kidney renal clear cell carcinoma), KIRP (kidney renal papillary cell carcinoma), LAML (acute myeloid leukemia), LIHC (liver hepatocellular carcinoma), LUAD (lung adenocarcinoma). Analyses of data from both TCGA and ICGC showed that TEDC2 expression in liver cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues (both $P < 0.05$). The expression of TEDC2 was related to TNM stage, T stage and histological grade (all $P < 0.05$), and was not associated with sex and age (both $P > 0.05$). Survival analysis found that patients with high TEDC2 expression had shorter overall survival and disease-free survival than those with low TEDC2 expression (both $P < 0.05$). Univariate and multivariate Cox analyses identified that TNM stage, T stage and TEDC2 expression were prognostic risk factors for HCC, but only TEDC2 expression was an independent prognostic factor in both TCGA and ICGC cohorts (all $P < 0.05$). Results of GSEA showed that pathways related to cell proliferation were enriched in the tissues with high TEDC2 expression.

Conclusion: The expression of TEDC2 is increased in liver cancer tissue, and is an independent prognostic factor for liver cancer. Its high expression is closely associated with the unfavorable prognosis of patients, and the mechanism may be related to the enhanced activity of cell proliferation.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Microtubule Proteins; Prognosis; Cell Proliferation

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌) 是全球第三大癌症死亡原因, 而全球将近一半的新发和死亡病例发生在中国^[1]。早期诊断不足、肿瘤远处转移和术后高复发率等是肝癌预后差的重要原因, 其手术切除的5年复发率高达40%~60%, 而5年生存率低至14%~18%^[2-3]。目前TNM分期系统、BCLC分期系统等是肝癌预后的基础模型, 然而, 大量研究发现与肝癌疾病进展密切相关的标志物能够更好地预测预后^[4], 有助于指导肝癌患者临床诊疗, 提高患者生存率。

微管蛋白家族包括 α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 δ 这5个亚型, 肿瘤中常存在着一种或多种微管蛋白亚型的

表达紊乱, 与肿瘤的恶性行为密切相关, 主要机制有代谢微环境、癌症信号、耐药性等方面的改变^[5-6]。如 β III-微管蛋白在胃癌、肠癌、和神经胶质瘤等多种肿瘤中表达上调, 与患者预后不良密切相关, 而这可能与抗微管药物抵抗有关^[7-8]。在非小细胞肺癌中, 上调的 β III-微管蛋白可增加肿瘤细胞糖酵解, 减少内质网应激损害, 促进细胞生存^[9]。微管蛋白最主要的功能之一是由 α 、 β 亚型构成的二聚体形成微管, 作为细胞骨架在有丝分裂过程中形成纺锤体调控染色体的分离, 在细胞周期过程中发挥关键作用^[10]。目前研究较多的主要是 α 、 β 亚型, 关于 α 、 γ 、 ϵ 、 δ 亚型与疾病

关系的研究鲜有报道。ε和δ亚型微管蛋白复合物2 (tubulin epsilon and delta complex 2, TEDC2), 也称C16orf59, 研究^[11-12]发现其在中枢神经系统淋巴瘤、肺腺癌组织中高表达。Huang等^[13]最新研究发现TEDC2在喉鳞状细胞癌中表达上调, 可与SLC35C1、HOXB7联合作为患者预后标志物, 并可促进癌细胞的增殖和迁移。另有研究^[14]指出其可能与酒精调控的DNA甲基化有关。以上研究提示TEDC2可能在多种肿瘤进展中发挥重要的调控作用, 然而, 尚无研究报道TEDC2在肝癌中可能扮演的角色。本研究旨在探讨TEDC2在肝癌中的表达特点及其与患者预后的关系, 以期发现新的肝癌预后预测标志物, 帮助改善患者预后。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究下载了TCGA数据库中肝癌的转录组数据(肝癌组织374例, 正常组织50例)和ICGC数据库中的肝癌的转录组数据(肝癌组织243例, 正常组织202例)。同时获取了患者的性别、年龄、肿瘤分级、肿瘤分期、生存时间等临床病理资料。泛癌分析通过GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>)网站进行。

1.2 预后分析

根据TEDC2表达中位值将患者分为高、低表达组, 使用R语言的survival包绘制生存曲线, 采用Kaplan-Meier法计算其与生存的相关性。通过单

因素Cox回归模型分析了多临床参数(性别、年龄、肿瘤分级、TNM分期和T分期)及TEDC2表达与预后的关系, 通过多因素Cox回归分析鉴定肝癌的独立预后因子。

1.3 基因富集分析

使用GSEA 4.1.0对TEDC2进行基因富集分析(GSEA)。GO和KEGG富集分析分别使用的注释基因集分别为c5.go.v7.2.symbols.gmt和c2.cp.kegg.v7.2.symbols.gmt。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件和R语言对数据进行分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较使用非参数检验, 多组间比较使用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TEDC2是多种癌症的预后风险因子

通过GEPIA2网站探索TEDC2在泛癌中的表达和预后情况, 发现TEDC2在肾上腺皮质癌(ACC)、肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、急性髓细胞样白血病(LAML)、肝癌(LIHC)和肺腺癌(LUAD)中表达上调(除ACC和KIRC外, 其他 $P < 0.05$) (图1A)。总生存期(overall survival, OS)分析显示, TEDC2是这6种癌症的风险因子, 而仅在ACC、LAML、LIHC中TEDC2对无病生存期(disease free survival, DFS)的影响有统计学差异(图1B)。

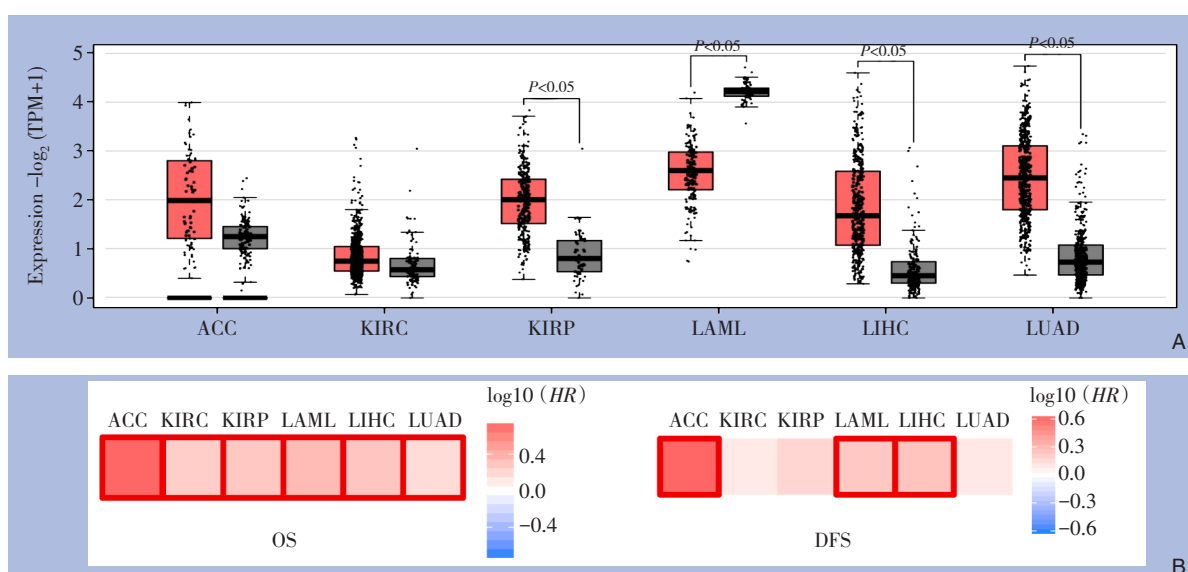


图1 TEDC2在泛癌中的表达和预后情况 A: TEDC2在泛癌中的表达情况; B: TEDC2预测泛癌的OS和DFS的生存热图

Figure 1 The expression and prognostic value of TEDC2 in pan-cancer samples A: The expression of TEDC2 in pan-cancer samples; B: Survival map of TEDC2 in predicting OS and DFS in pan-cancer samples

2.2 TEDC2 mRNA 在肝癌组织和正常组织中的表达

鉴于 TEDC2 在泛癌中的表达和预后情况，进一步探讨其与肝癌的关系。TCGA 数据库中 TEDC2 在肝癌组织和正常组织中的表达量分别是 2.370 ± 1.020 和 0.750 ± 2.890 ，差异有统计学意义

($P < 0.001$)。ICGC 数据库中 TEDC2 在肝癌组织和正常组织中的表达量分别是 2.170 ± 2.300 和 0.440 ± 0.440 ，差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 2)。以上结果表明 TEDC2 在肝癌组织中表达量高于正常组织。

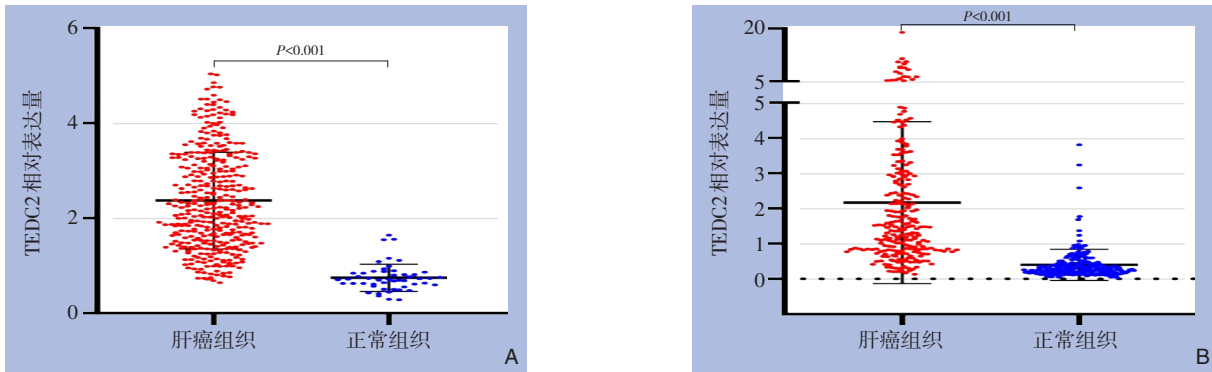


图2 TEDC2 mRNA在肝癌组织和正常组织中的表达 A: TCGA数据; B: ICGC数据

Figure 2 The expression of TEDC2 in HCC tissues and normal tissues A: TCGA database; B: ICGC database

2.3 TEDC2表达与肝癌患者临床病理特征的关系

TCGA 和 ICGC 数据分析发现，TEDC2 表达与肝癌患者的 TNM 分期、T 分期和组织学分级有关，差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，而与性别、年龄无关 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表1 TEDC2表达与肝癌患者临床病理特征的关系
Table 1 The association of TEDC2 expression with the clinicopathologic features of liver cancer patients

因素	TCGA		ICGC	
	$\bar{x} \pm s(n)$	P	$\bar{x} \pm s(n)$	P
性别				
女	1.847±0.175 (121)	0.840	1.942±0.218 (61)	0.830
男	1.890±0.121 (250)		2.232±0.187 (170)	
年龄(岁)				
≤60	1.992±0.139 (177)	0.266	1.885±0.186 (49)	0.663
>60	1.771±0.141 (194)		2.228±0.183 (182)	
TNM分期				
I	1.435±0.110 (171)	0.000	1.819±0.245 (36)	0.002
II	2.260±0.234 (86)		1.722±0.152 (105)	
III	2.447±0.250 (85)		2.607±0.316 (71)	
IV	0.776±0.082 (5)		3.500±0.913 (19)	
T分期				
T1	1.450±0.111 (181)	0.000	—	—
T2	2.242±0.218 (94)			
T3	2.430±0.259 (80)			
T4	2.080±0.478 (13)			
组织学分级				
G1	1.294±0.202 (55)	0.001	—	—
G2	1.694±0.145 (177)			
G3	2.377±0.180 (122)			
G4	2.611±0.410 (12)			

2.4 TEDC2表达与肝癌患者预后的关系

以 TEDC2 表达中位值为界，将患者分为高表达和低表达两组。TCGA 肝癌患者中高表达组的 OS 明显低于低表达组 ($P=0.000$)，同时，高表达组的 DFS 也明显低于低表达组 ($P=0.000$) (图 3A)。ICGC 肝癌患者中高表达组的 OS 明显低于低表达组 ($P=0.000$) (图 3B)。

2.5 TEDC2是肝癌的独立预后因子

将肝癌患者性别、年龄、组织学分级、TNM 分期、T 分期、TEDC2 表达作为自变量进行 Cox 比例风险回归分析，以鉴定患者的预后因素。基于 TCGA 数据的单因素分析发现，TNM 分期、T 分期和 TEDC2 表达是预后的影响因素，而性别、年龄和组织学分级不是预后的影响因素。同时，ICGC 数据的单因素分析也显示 TNM 分期和 TEDC2 表达对预后的影响有统计学意义。在多因素分析中，TCGA 和 ICGC 数据的分析均表明仅 TEDC2 是肝癌的独立预后因子 ($P=0.003$, $HR=1.866$, $95\% CI=1.238\sim 2.813$; $P=0.002$, $HR=2.871$, $95\% CI=1.452\sim 5.677$) (图 4)。

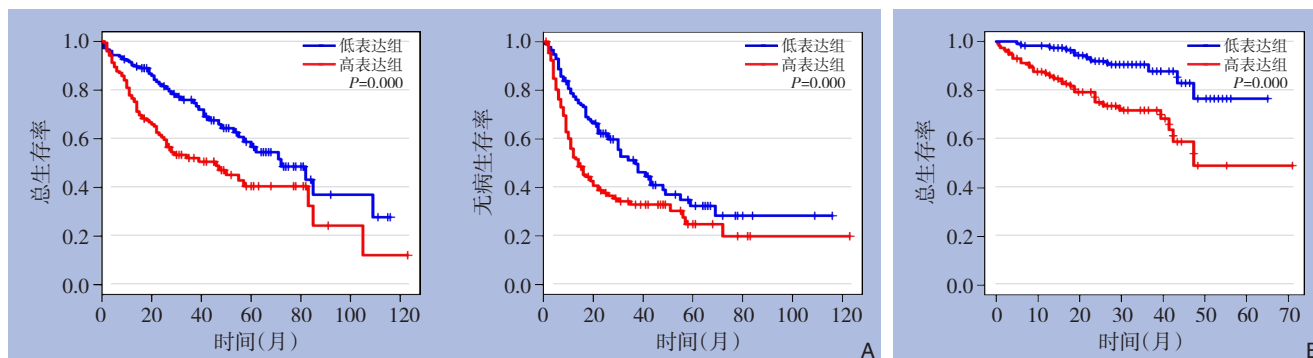


图3 不同TEDC2表达水平患者的生存曲线 A: 基于TEDC2表达的TCGA肝癌患者的OS曲线和DFS曲线; B: 基于TEDC2表达的ICGC肝癌患者的OS曲线

Figure 3 The survival curves of liver cancer patients with different levels of TEDC2 A: OS and DFS curves for the liver cancer patients in TCGA based on the expression of TEDC2; B: OS curve for liver cancer patients in ICGC based on the expression of TEDC2

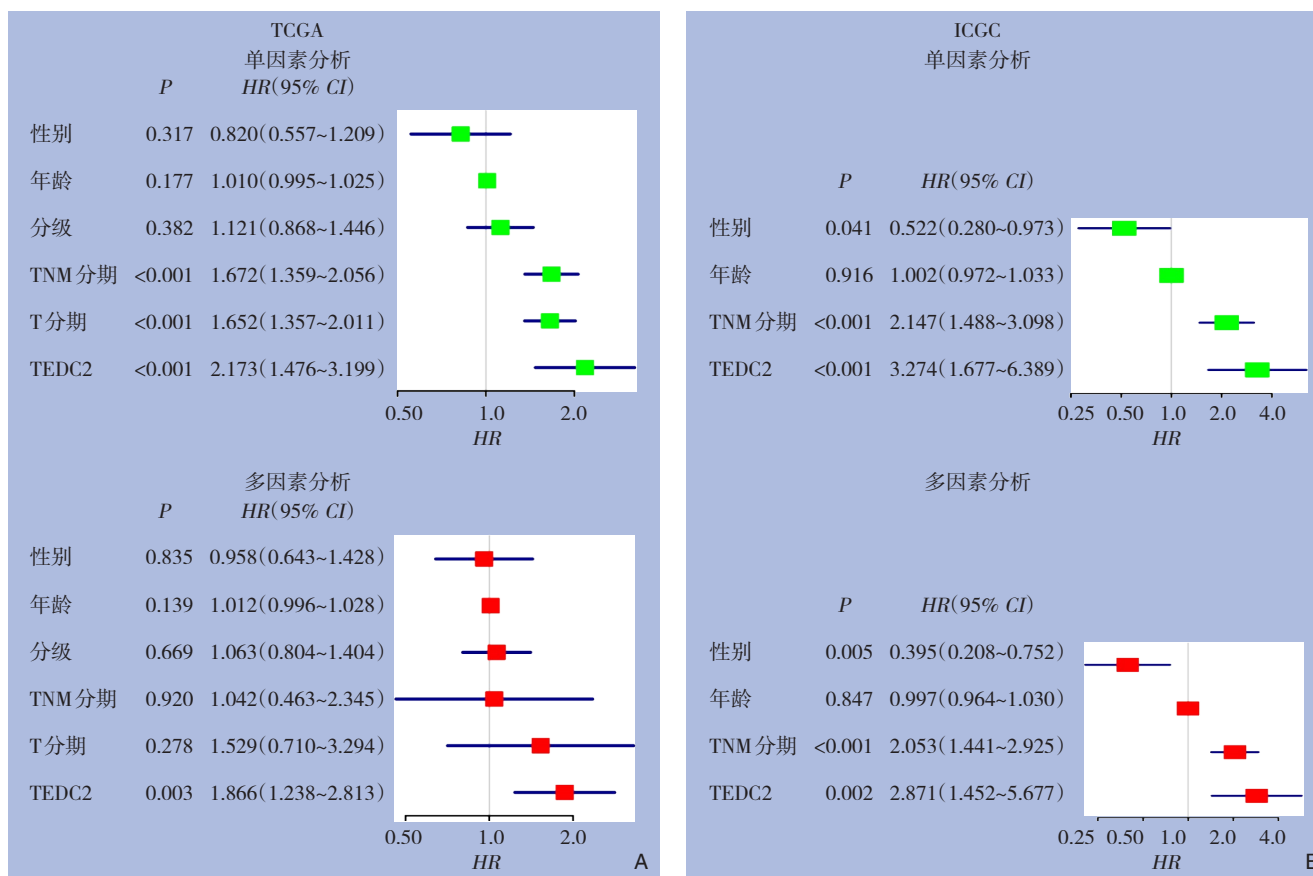


图4 肝癌患者预后的单因素和多因素Cox回归分析的森林图 A: 对TCGA肝癌患者进行单因素和多因素分析; B: 对ICGC肝癌患者进行单因素和多因素分析

Figure 4 Forest plot of univariate and multivariate Cox regression analysis of the prognosis of liver cancer patients A: Univariate and multivariate Cox regression analysis of liver cancer patients in TCGA; B: Univariate and multivariate Cox regression analysis of liver cancer patients in ICGC

2.6 基于TEDC2表达的GSEA分析

为了解TEDC2影响肝癌患者预后的潜在机制,采用TCGA和ICGC数据进行了基于TEDC2表达的GSEA分析。分析结果显示,在TEDC2高表达样本

中富集了调控细胞增殖相关的GO和KEGG通路,比如染色体分离、G2-M细胞周期转换、有丝分裂、DNA复制等(图5)。

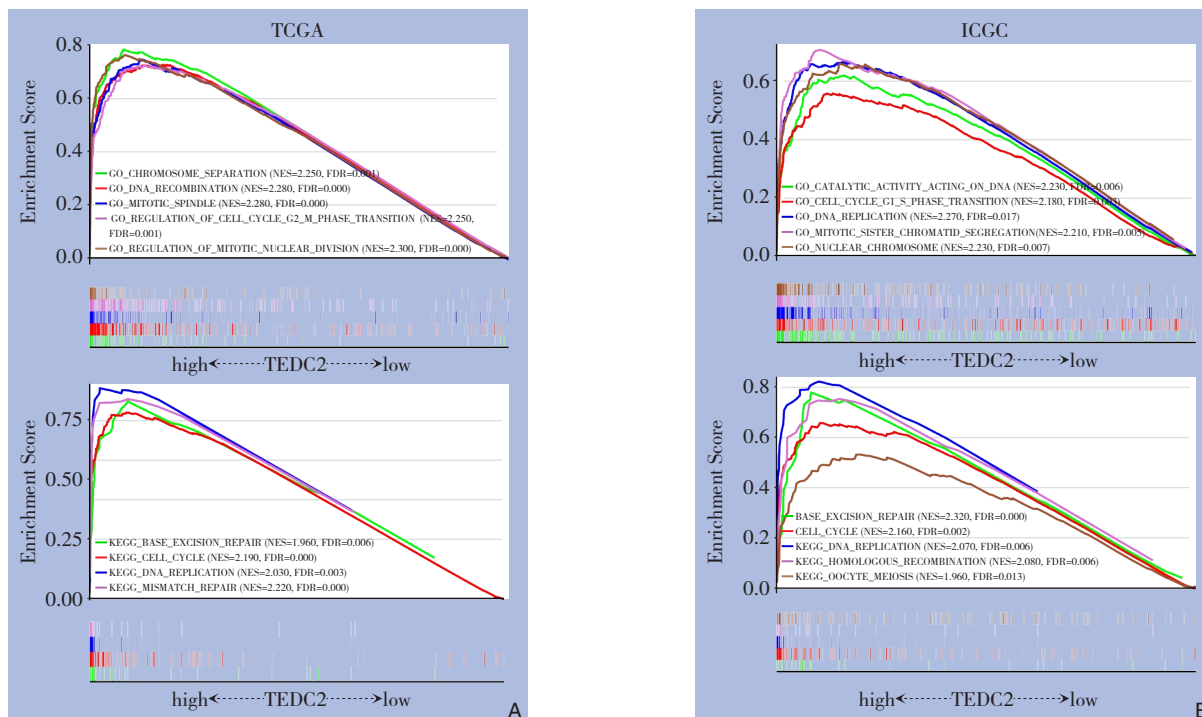


图5 基于TEDC2表达的GSEA分析 A: 基于TCGA数据的GO和KEGG分析; B: 基于ICGC数据的GO和KEGG分析
Figure 5 GSEA analysis based on the expression of TEDC2 A: GO and KEGG analysis based on TCGA data; B: GO and KEGG analysis based on ICGC data

3 讨论

微管蛋白家族包括 α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 δ 这5个亚型。最早发现 α 、 β 亚型微管蛋白二聚体化形成微管，并在中心体结合的 γ -微管蛋白参与下成核，其主要功能是通过控制染色体的正确分离而调控细胞周期^[10,15]。随后研究发现了 ϵ 、 δ 亚型，它们定位于中心体的方式均有别于已知亚型^[16]。TEDC2是由 ϵ 、 δ 亚型微管蛋白组成的复合物，有关 ϵ 、 δ 亚型微管蛋白的研究甚少。本研究发现TEDC2在包括肝癌在内的多种肿瘤中表达上调，其表达水平与肝癌TNM分期和组织学分级有关，提示TEDC2与肝癌进展有关。已有研究^[11-12]报道TEDC2在中枢神经系统淋巴瘤、肺腺癌组织中高表达，与本研究结果一致，提示TEDC2可能在多种肿瘤中发挥促癌角色。本研究发现TEDC2高表达与多种癌症患者预后不良有关，其中，TEDC2高表达与肝癌患者OS、DFS缩短有关，提示其可能参与调控肿瘤进展。Huang等^[13]研究发现TEDC2可与SLC35C1、HOXB7联合作为喉鳞状细胞癌的预后标志物。进一步地，单因素和多因素分析表明TEDC2是肝癌的独立预后因子，提示TEDC2作为

肝癌预后预测标志物的临床应用潜力。关于微管蛋白和癌症关系的研究较多的为 β 亚型，研究发现 β I-微管蛋白高表达与乳腺癌多西他赛耐药有关^[6]， β III-微管蛋白高表达与非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种肿瘤预后不良有关^[17]。这些研究结果表明微管蛋白在癌症进程中发挥重要调控作用，并影响患者预后。

为了探索TEDC2影响患者预后的可能原因，本研究通过基因富集分析发现TEDC2高表达组中富集染色体分离、DNA复制、细胞周期转换等细胞增殖相关的通路，提示TEDC2可能通过促进细胞增殖调控肿瘤进展，进而影响患者预后。关于TEDC2对肿瘤细胞恶性生物学行为的影响，仅有1篇研究^[13]报道在喉鳞状细胞癌中，干扰TEDC2可抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。关于TEDC2影响细胞增殖和侵袭的具体机制尚不清楚，但现有研究表明其可能通过影响中心体复制而调控细胞增殖。 δ -微管蛋白主要位于中心体内部的中心粒，而 ϵ -微管蛋白主要位于中心粒的周围物质，且它的定位与细胞周期密切相关，提示 ϵ -微管蛋白可能与中心体成熟和复制过程有关^[18]。 ϵ -微管蛋白是中心粒复制所必需，并参与三联微管的组装和维

持^[19]。中心体复制过程的严格调控保证了染色体的正确分离和有丝分裂的有序进行^[20],而肿瘤细胞中常存在中心体的过多复制,导致染色体的不稳定性和细胞的异常增殖和侵袭^[21]。因此,团队拟在后续研究中进一步探索TEDC2调控细胞增殖、迁移和侵袭的机制。目前关于微管蛋白与肿瘤生物学行为关系的研究主要集中在β亚型,其中研究最多的βIII-微管蛋白与多种肿瘤如乳腺癌、膀胱癌和及结肠直肠癌等肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭以及化疗抵抗等有关^[22-24]。其可通过多种机制影响肿瘤的生物行为,如βIII-微管蛋白可通过调控细胞周期^[25]、促进PI3K/AKT信号的激活^[23,26]、促进上皮-间质转化过程^[27]、调控M2巨噬细胞的极化^[24,9]等多种方式而促进肿瘤细胞的增殖和迁移。基于微管蛋白在肿瘤进展中的重要调控作用,以微管蛋白为靶点的药物如紫杉类,长春花类生物碱等被陆续开发,表现出一定的抗有丝分裂等效应^[28-30]。故探索TEDC2在肝癌中的作用将有助于开发新的治疗靶点。

总之,本研究首次发现TEDC2在肝癌中表达上调,可作为肝癌预后预测的独立风险因子。其作为肝癌预后预测标志物的临床应用潜力需后期进行大样本的研究进一步评估。另外,本研究结果提示TEDC2可能参与调控肝癌细胞的增殖,但仍需后续研究证实并阐明其调控机制,以期挖掘新的肝癌治疗靶点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(2):153-159. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.011.
- [3] 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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1370. doi: 10.3390/cells9061370.
- [5] Lopes D, Maiato H. The tubulin code in mitosis and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(11):E2356. doi: 10.3390/cells9112356.
- [6] Parker AL, Teo WS, McCarroll JA, et al. An emerging role for tubulin isotypes in modulating cancer biology and chemotherapy resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1434. doi: 10.3390/ijms18071434.
- [7] Binarová P, Tuszynski J. Tubulin: structure, functions and roles in disease[J]. *Cells*, 2019, 8(10):E1294. doi: 10.3390/cells8101294.
- [8] 张占东, 马飞, 张永磊, 等. β-微管蛋白的表达对胃癌根治术后辅助化疗的影响及其与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(4):418-422. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.007. Zhang ZD, Ma F, Zhang YL, et al. Influence of β-tubulin mRNA expression on post-gastrectomy paclitaxel chemotherapy and prognosis of gastric cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(4):418-422. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.007.
- [9] Parker AL, Turner N, McCarroll JA, et al. βIII-Tubulin alters glucose metabolism and stress response signaling to promote cell survival and proliferation in glucose-starved non-small cell lung cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(8):787-798. doi: 10.1093/carcin/bgw058.
- [10] Zich J, Hardwick KG. Getting down to the phosphorylated 'nuts and bolts' of spindle checkpoint signalling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(1):18-27. doi: 10.1016/j.tibs.2009.09.002.
- [11] Lim DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Microarray gene-expression profiling analysis comparing PCNSL and non-CNS diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6):3333-3340.
- [12] Hsu MK, Wu IC, Cheng CC, et al. Triple-layer dissection of the lung adenocarcinoma transcriptome: regulation at the gene, transcript, and exon levels[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):28755-28773. doi: 10.18632/oncotarget.4810.
- [13] Huang C, He J, Dong Y, et al. Identification of novel prognostic markers associated with laryngeal squamous cell carcinoma using comprehensive analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 779153. doi: 10.3389/fonc.2021.779153.
- [14] Meng L, Qin XY, Peng HX, et al. Genome-wide associations between alcohol consumption and blood DNA methylation: evidence from twin study[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(12):939-951. doi: 10.2217/epi-2021-0039.
- [15] Oakley BR, Oakley CE, Yoon Y, et al. Gamma-tubulin is a component of the spindle pole body that is essential for microtubule function in *Aspergillus nidulans*[J]. *Cell*, 1990, 61(7):1289-1301. doi: 10.1016/0092-8674(90)90693-9.
- [16] Chang P, Stearns T. Delta-tubulin and epsilon-tubulin: two new human centrosomal tubulins reveal new aspects of centrosome structure and function[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(1):30-35. doi:

- 10.1038/71350.
- [17] Kanakkanthara A, Miller JH. β III-tubulin overexpression in cancer: causes, consequences, and potential therapies[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188607. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188607.
- [18] Stathatos GG, Dunleavy JEM, Zenker J, et al. Delta and epsilon tubulin in mammalian development[J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(9):774–787. doi: 10.1016/j.tcb.2021.03.010.
- [19] Chang P, Giddings TH Jr, Winey M, et al. Epsilon-tubulin is required for centriole duplication and microtubule organization[J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(1):71–76. doi: 10.1038/ncb900.
- [20] Zhao JZ, Ye Q, Wang L, et al. Centrosome amplification in cancer and cancer-associated human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188566. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188566.
- [21] Piemonte KM, Anstine LJ, Keri RA. Centrosome aberrations as drivers of chromosomal instability in breast cancer[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(12): bqab208. doi: 10.1210/endo/bqab208.
- [22] Chen GL, Sun LS, Han JJ, et al. RILPL2 regulates breast cancer proliferation, metastasis, and chemoresistance via the TUBB3/PTEN pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8):1583–1606.
- [23] Liu ZJ, Li SQ, Dong JN, et al. TUBB3 promotes growth and invasion of gallbladder cancer cells by Akt/mTOR signal pathway[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40(2): 23–33. doi: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2021036821.
- [24] Liang ZX, Liu HS, Wang FW, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 829. doi: 10.1038/s41419-019-2077-0.
- [25] Fan YX, Fan X, Yan H, et al. Long non-coding ROR promotes the progression of papillary thyroid carcinoma through regulation of the TESC/ALDH1A1/TUBB3/PTEN axis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):157. doi: 10.1038/s41419-021-04210-9.
- [26] McCarroll JA, Gan PP, Erlich RB, et al. TUBB3/ β III-tubulin acts through the PTEN/AKT signaling axis to promote tumorigenesis and anoikis resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res.*, 2015, 75(2): 415–425. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2740.
- [27] Sobierajska K, Wiczorek K, Ciszewski WM, et al. β -III tubulin modulates the behavior of Snail overexpressed during the epithelial-to-mesenchymal transition in colon cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(9): 2221–2233. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.05.008.
- [28] Fong A, Durkin A, Lee H. The potential of combining tubulin-targeting anticancer therapeutics and immune therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):586. doi: 10.3390/ijms20030586.
- [29] Prassanawar SS, Panda D. Tubulin heterogeneity regulates functions and dynamics of microtubules and plays a role in the development of drug resistance in cancer[J]. *Biochem J*, 2019, 476(9):1359–1376. doi: 10.1042/BCJ20190123.
- [30] Duan YT, Liu W, Tian L, et al. Targeting tubulin-colchicine site for cancer therapy: inhibitors, antibody- drug conjugates and degradation agents[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(15): 1289–1304. doi: 10.2174/1568026619666190618130008.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:肖雪莲,涂康生. ϵ 和 δ 亚型微管蛋白复合物2在肝细胞癌中的表达及其与患者预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(7):905–912. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.007

Cite this article as: Xiao XL, Tu KS. Expression of tubulin ϵ and δ complex 2 in hepatocellular carcinoma and its relation with prognosis of patients[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(7):905–912. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.007