

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.005

## 干扰FBXO2表达对胃癌细胞增殖、侵袭、迁移及EMT的影响

孙旭<sup>1,2,3</sup>, 朱军<sup>1,2,3</sup>, 李鑫<sup>1,2,3</sup>, 冯彩云<sup>1,2,3</sup>, 徐玲<sup>1,2,3</sup>, 赵琛健<sup>1,2,3</sup>, 章壮军<sup>1,2,3</sup>, 茆玲<sup>1,2,3</sup> (1. 南京市六合区人民医院 临床药理学室, 江苏 南京 211159; 2. 中国药科大学第一附属医院 临床药理学室, 江苏 南京 210029; 3. 南京鼓楼医院六合分院 临床药理学室, 江苏 南京 211159)

**[摘要]** **目的:**探讨F框蛋白2(F-box only protein 2, FBXO2)基因在人胃癌细胞系中表达及其对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和EMT的影响。**方法:**选择胃癌细胞系MGC-803、AGS、SGC-7901、MKN-28以及正常胃黏膜上皮细胞株GES-1, qPCR法检测细胞中FBXO2 mRNA表达水平。设计靶向抑制FBXO2表达的特异siRNA, 并瞬时转染MGC-803细胞, 转染siRNA无义序列的为阴性对照。qPCR法检测转染48 h后MGC-803细胞中FBXO2 mRNA表达水平; 用MTT法、细胞划痕愈合法、Transwell小室法检测降低FBXO2表达对细胞增殖、迁移和侵袭的影响, WB法检测细胞中EMT相关蛋白E-cadherin、N-cadherin、vimentin的表达。**结果:**4种胃癌细胞中FBXO2 mRNA表达水平显著高于胃黏膜上皮细胞GES-1 ( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与阴性对照组相比, siRNA-FBXO2组MGC-803细胞中FBXO2 mRNA表达下调 ( $P<0.01$ ), 该细胞的增殖、迁移和侵袭能力受到显著抑制 ( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), E-cadherin蛋白表达明显升高 ( $P<0.01$ ), N-cadherin、vimentin蛋白表达显著降低 (均 $P<0.01$ )。**结论:**低表达的FBXO2可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 该抑制作用可能与EMT过程有关。

**[关键词]** F框蛋白2; 胃癌; 增殖; 迁移; 侵袭; 上皮-间质转化

**[中图分类号]** R730.54; R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2021)10-0985-05

## Effect of silencing FBXO2 expression on proliferation, invasion, migration, and EMT of gastric cancer cells

SUN Xu<sup>1,2,3</sup>, ZHU Jun<sup>1,2,3</sup>, LI Xin<sup>1,2,3</sup>, FENG Caiyun<sup>1,2,3</sup>, XU Ling<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Chenjian<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Zhuangjun<sup>1,2,3</sup>, MAO Ling<sup>1,2,3</sup> (1. Clinical Pharmacy, Nanjing LuHe People's Hospital, Nanjing 211159, Jiangsu, China; 2. Clinical Pharmacy, the First Hospital Affiliated to China Pharmaceutical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 3. Clinical Pharmacy, LuHe Branch of Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 211159, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression of F-box only protein 2 (FBXO2) gene in human gastric cancer cell lines, and its effect on the proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of gastric cancer cells. **Methods:** Gastric cancer cell lines (MGC-803, AGS, SGC-7901, MKN-28) and normal gastric epithelial cell line GES-1 were selected for this study; and Real-time quantitative PCR (qPCR) was used to detect the expression level of FBXO2 mRNA in the five cell lines. Designed a specific siRNA to inhibit the expression of FBXO2 and transiently transfected into MGC-803 cell, and set up a negative control group for transfection of siRNA nonsense sequences. qPCR was used to detect the expression level of FBXO2 mRNA in MGC-803 cells 48 h after transfection; MTT, wound scratch, and Transwell assays were used to detect the effects of FBXO2 down-regulation on cell proliferation, migration and invasion, and WB was used to detect the expression of EMT-related proteins E-cadherin, N-cadherin and vimentin in cells. **Results:** The expression level of FBXO2 mRNA in the four gastric cancer cell lines was significantly higher than that in gastric epithelial cell line GES-1 ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Compared with the negative control group, FBXO2 mRNA expression in the siRNA-FBXO2 group was decreased ( $P<0.01$ ), and the proliferation, migration and invasion of the cells were significantly inhibited ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and E-cadherin protein expression was significantly increased ( $P<0.01$ ), while N-cadherin and vimentin protein expression were significantly decreased (all  $P<0.01$ ). **Conclusion:** The low expression of FBXO2 can efficiently inhibited the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells, which might be related with EMT.

**[Key words]** F-box only protein 2 (FBXO2); gastric cancer; proliferation; migration; invasion; epithelial-mesenchymal transition (EMT)

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(10): 985-989. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.005]

**[基金项目]** 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金资助项目(No.A201946)。Project supported by Osaikang Hospital Pharmaceutica Foundation of Jiangsu Pharmaceutical Association (No.A201946)

**[作者简介]** 孙旭(1992—),女,硕士生,初级药师,主要从事肿瘤分子药理学基础方面的研究, E-mail: 782864958@qq.com

**[通信作者]** 茆玲(MAO Ling, corresponding author), 学士, 副主任药师, 主要从事临床药理学研究和管理的工作, E-mail: 18806176799@163.com

胃癌是全球最常见的癌症,发病率和病死率都较高<sup>[1]</sup>。尽管通过标准化的手术治疗和围手术期护理,胃癌患者的结局已有显著改善<sup>[2]</sup>,但术后复发率较高。因此,寻找用于胃癌早期诊断的新生物标志物和治疗的新靶标,仍然是临床中的一项挑战。F框蛋白(F-box protein)是SCFE3连接酶复合体的关键蛋白组分,参与泛素化途径和各种生物学过程<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>表明,F-box家族成员有一种新型的基因产物F框蛋白2(F-box only protein 2, FBXO2),影响结直肠癌细胞的增殖和血管内皮生长因子的表达,促进结直肠癌的发生,影响患者预后,而FBXO2在胃癌中作用的相关研究尚报道较少。本研究通过探究FBXO2在胃正常上皮细胞和4株胃癌细胞的表达情况,选择表达最高的MGC-803细胞,通过小干扰RNA技术(small interfering RNA, siRNA)敲低胃癌MGC-803细胞中FBXO2表达,观察抑制FBXO2表达对人胃癌细胞系MGC-803增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)生物学行为的影响,为胃癌后续机制的探究和诊断与治疗提供新的潜在靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞和主要试剂

人胃黏膜上皮细胞GES-1,胃癌MGC-803、AGS、SGC-7901和MKN-28细胞购于美国ATCC,优质胎牛血清和胰蛋白酶、培养基RPMI 1640购于美国Gibco公司,Lipofectamine™ 2000购于美国Invitrogen公司,兔源性FBXO2、E-cadherin、N-cadherin和vimentin一抗抗体购于美国Proteintech公司,BCA蛋白定量试剂盒、超敏ECL显影试剂盒、鼠源性GAPDH一抗抗体、HRP标记的羊抗兔、羊抗鼠二抗抗体购于南通碧云天生物技术公司,qPCR、逆转录试剂盒购于北京TaKaRa宝日医药生物公司,基质胶购于上海BD慧颖生物公司。

### 1.2 细胞培养

细胞用加10%的胎牛血清及1%的双抗(含100 μg/ml青霉素和100 μg/ml链霉素)RPMI 1640培养基,在37℃、5%CO<sub>2</sub>相对饱和湿度的培养箱内进行常规培养。

### 1.3 FBXO2的特异性siRNA的合成

序列设计由广州锐博生物公司完成,siRNA序列为GCAAAGCACAGGTCATTGA。选择对数生长期细胞制备MGC-803细胞悬液及siRNA-lipo2000复合物的实验组(FBXO2干扰组)和阴性对照组,将siRNA转染人胃癌MGC-803细胞。在转染48 h后采用qPCR检测FBXO2的表达水平,鉴定siRNA的转

染效率以确定是否适宜进行后续实验。

### 1.4 qPCR检测细胞中FBXO2 mRNA表达水平

细胞经转染后,提取细胞总RNA,进行逆转录反应获得cDNA。配制20 μl PCR反应体系,反应条件95℃ 5 min、95℃ 30 s、55℃ 20 s、72℃ 20 s,共40个循环。FBXO2上游引物为ACTTGGAAGGCTGGTGTGAC,下游引物为TCAAAGGAGGAGCGAAGTA;β-actin作为反应内参,上游引物为AGAGCTACGAGCTGCCTGAC,下游引物为CTCGTGGATACCGCAAGACT。记录Ct值,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因的相对表达量。

### 1.5 WB法检测MGC-803细胞中FBXO2蛋白的表达

收集转染后各组MGC-803细胞,经裂解液RIPA裂解、离心等步骤提取总蛋白质,并通过BCA法测定蛋白质浓度;根据调整的蛋白浓度,进行电泳(SDS-PAGE)、转膜、封闭等步骤,加入FBXO2或EMT或GAPDH一抗,4℃过夜,PBST缓冲液洗膜3次,加二抗孵育、PBST缓冲液洗膜;超敏显影剂ECL显色、曝光并拍照,数据分析FBXO2蛋白相对表达量。

### 1.6 MTT法检测FBXO2对MGC-803细胞增殖的影响

收集FBXO2转染前后对数生长期的细胞,计算接种至4个时间点(0、24、48、72 h)的96孔板中细胞数量,除0 h的孔板直接加10 μl/孔的Cell Titer-Blue试剂并检测各孔板荧光值外,其他3个时间点孔板放置37℃培养箱中继续培养,其后每孔加入Cell Titer-Blue试剂并检测各梯度孔板的荧光值,做记录,绘制出生长曲线。

### 1.7 细胞划痕实验检测FBXO2对MGC-803细胞迁移的影响

在转染细胞对数生长期时收集细胞,制备单细胞悬液并于孔板中接种,37℃培养箱24 h后,用移液枪头进行划痕,PBS清洗多次划下的MGC-803细胞,显微镜拍照分别记录0、24、48 h各时间段的划痕愈合情况。图片通过用ImageJ软件进行统计分析,计算划痕愈合率=[1-(各时间点划痕面积/初始划痕面积)]×100%。

### 1.8 Transwell小室实验检测FBXO2对MGC-803细胞侵袭的影响

实验前Transwell小室预铺好基质胶。用PBS洗去完全培养基残液后,换成1640培养基进行饥饿培养过夜,将胰酶消化的MGC-803细胞经无血清的RPMI1640培养基重悬,调整细胞密度为 $1 \times 10^6$ 个/ml,并将其200 μl混悬液接种至Transwell上室,下室加入800 μl含有10%胎牛血清培养基,在37℃、5%

CO<sub>2</sub>培养箱中培养24 h, 去除小室中培养液, 用棉球轻擦去小室上室的细胞。15 min固定小室(4%多聚甲醛)下室, PBS润洗3次, 每次5 min; 染色(结晶紫)小室的下室20 min, PBS润洗3次, 每次5 min, 在倒置显微镜下计数, 并采集倒置的小室下室的细胞图像。

1.9 统计学处理

各独立实验均重复3次。采用Graphpad Prism 8.0版本软件统计分析处理数据。正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两实验组间比较采用t检验, 均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 FBXO2在胃癌细胞系中的高表达

qPCR实验检测5种细胞系中FBXO2表达情况, 结果(图1)显示, 与正常胃黏膜上皮细胞系GES-1相比, 人胃癌细胞(MGC-803、AGS、SGC-7901和MKN-28细胞)中FBXO2表达水平较高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 其中, 在4种胃癌细胞系中, MGC-803细胞中的FBXO2表达水平最高。

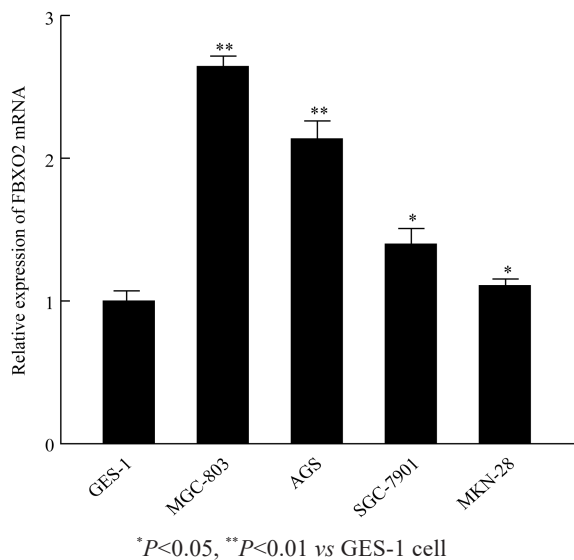


图1 FBXO2 mRNA在正常胃黏膜上皮细胞系和胃癌细胞系中的表达

Fig.1 Expression of FBXO2 mRNA in gastric normal epithelium cell line and gastric cancer cell lines

2.2 转染后MGC-803细胞中FBXO2 mRNA低表达

MGC-803细胞中FBXO2 mRNA具有相对较高的表达水平, 因此选择细胞MGC-803进行后续实验, 并设置阴性对照组。qPCR检验结果显示, 与阴性对照组(siRNA-NC)组比较, 转染FBXO2干扰组mRNA表达水平显著降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 图2)。

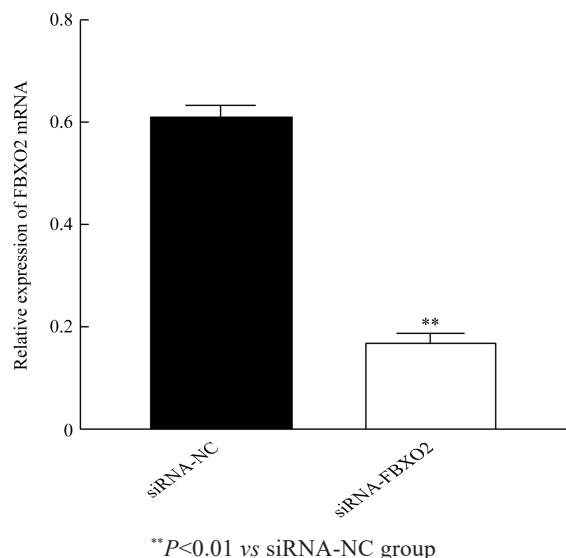


图2 siRNA转染MGC-803细胞后FBXO2 mRNA的相对表达  
Fig.2 Relative expression of FBXO2 mRNA in MGC-803 cells transfected with siRNA

2.3 FBXO2低表达对胃癌MGC-803细胞增殖的影响

分别于转染0、24、48、72 h后采用MTT法检测阴性对照组和干扰组MGC-803细胞增殖能力的变化情况。结果显示, 转染后的MGC-803细胞的增殖能力明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ , 图3)。

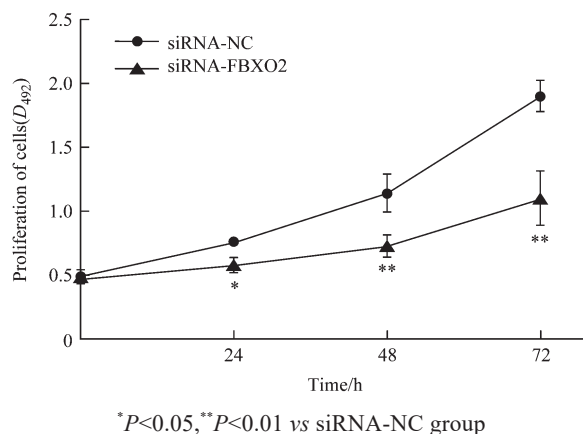


图3 FBXO2低表达对胃癌MGC-803细胞增殖的影响  
Fig.3 Effect of FBXO2 low-expression on the proliferation of gastric cancer MGC-803 cells

2.4 FBXO2低表达的MGC-803细胞迁移和侵袭能力显著下降

在MGC-803细胞中干扰FBXO2后, 分别通过划痕实验和Transwell实验检测干扰FBXO2后MGC-803细胞迁移及功能情况。细胞划痕实验结果显示, 与阴性对照组细胞相比, 干扰FBXO2的表达可抑制MGC-803细胞的迁移能力( $P < 0.01$ , 图4A); Transwell侵袭实验结果显示, 干扰FBXO2表达后, MGC-803细胞的体外侵袭能力被抑制( $P < 0.01$ , 图4B)。



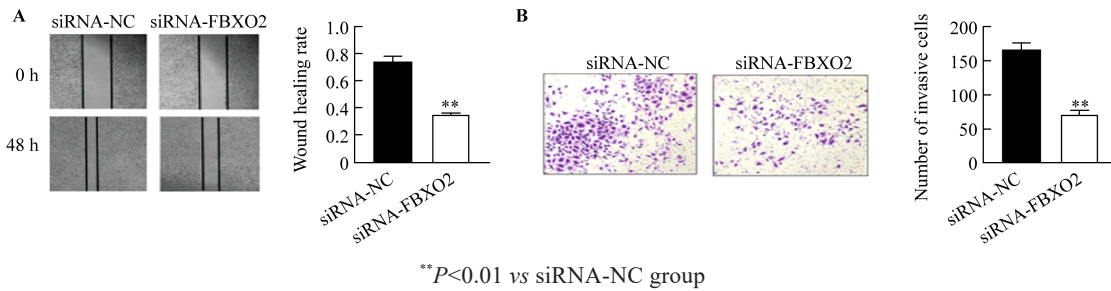


图4 FBXO2低表达对胃癌细胞MGC-803迁移(A)和侵袭(B)的影响(×200)

Fig.4 Effect of FBXO2 low-expression on migration (A) and invasion (B) of gastric cancer MGC-803 cells (×200)

### 2.5 FBXO2低表达对胃癌细胞EMT发生的影响

干扰胃癌MGC-803细胞中的FBXO2表达后, WB法检测胃癌细胞中EMT相关蛋白E-cadherin、N-cadherin及vimentin的表达。

实验结果显示,与阴性对照组相比,干扰MGC-803细胞中FBXO2表达后可上调细胞中E-cadherin蛋白的表达,下调N-cadherin和vimentin的表达( $P < 0.01$ ,图5)。

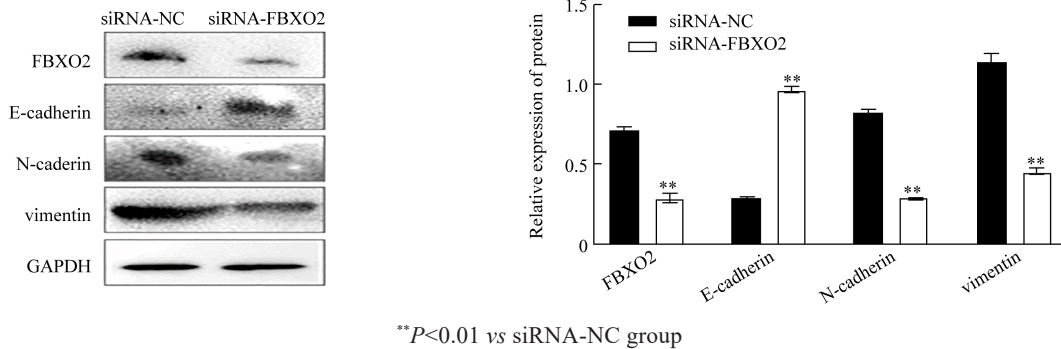


图5 FBXO2低表达对胃癌细胞MGC-803中EMT相关蛋白表达的影响

Fig.5 Effect of FBXO2 low-expression on the expressions of EMT related proteins in gastric cancer MGC-803 cells

## 3 讨论

胃癌是一种受多步骤、多因素影响的综合性疾病,例如许多基因包括癌症抑制剂(抑癌基因)和癌症诱导剂(癌基因)也会影响胃癌的发生<sup>[5]</sup>。F-Box主要通过降解调节多种生理过程中的底物,以此调控细胞生命过程,包括细胞的生长、发育和分化,以及细胞增殖、细胞周期、RNA转录、细胞凋亡等过程。现已证明F-Box介导的泛素化失调在不同类型的癌症中具有多种功能,如调节癌基因、抑癌基因、转录因子和其他信号分子等<sup>[6]</sup>。例如FBXO22通过泛素化和降解核PTEN发挥促进肿瘤的作用,因此,FBXO22在各种癌症类型中过表达,并有助于癌细胞中PTEN的下调<sup>[7]</sup>。FBXO11在胃癌组织中表达上调,且其过表达与肿瘤体积增大、淋巴结转移的发生和晚期TNM分期有关,并通过PI3K/AKT途径介导EMT而促进胃癌细胞的增殖和转移<sup>[8]</sup>。

FBXO2是人F-Box家族的成员,是一种在细胞质、神经元中富集的泛素连接酶底物衔接子蛋白<sup>[9-10]</sup>。FBXO2也是一种糖类结合蛋白,在ERAD中用作错误折叠的糖蛋白传感器。当N-连接的糖蛋白

错误折叠时,FBXO2蛋白的SBD特异性识别并结合暴露的N-聚糖五糖共同的核心模体(Man3GlcNAc2 N天冬酰胺)连接的聚糖共转化修饰,通过F框结构域有效靶向错误折叠蛋白质至蛋白酶体<sup>[11-12]</sup>。研究证明FBXO2与胰岛素受体相互作用,以增强其泛素介导的蛋白质降解<sup>[13]</sup>。FBXO2还通过其糖结合结构域促进了爱泼斯坦-巴尔病毒糖蛋白的降解,并减少了该病毒侵入细胞<sup>[14]</sup>。近年来,发现FBXO2在各种肿瘤中发挥作用,如FBXO2在骨肉瘤中上调,导致骨肉瘤细胞增殖和集落形成能力增加。FBXO2可以通过影响IL-6R干扰STAT3磷酸化和下游靶基因表达。此外,FBXO2的糖蛋白识别活性是其在骨肉瘤中的生物学功能所必需的<sup>[15]</sup>。FBXO2与FBN1结合,通过多泛素化作用使其降解,使细胞周期失活和抑制自噬信号通路,促进子宫内膜癌的增殖<sup>[16]</sup>。FBXO2在结肠直肠癌中过表达且与患者预后不良相关,其促癌作用可能与细胞增殖和VEGF相关信号通路有关<sup>[17]</sup>。这些研究结果表明,F-Box在癌症中起着重要的作用,是潜在的治疗靶点,但FBXO2是否在胃癌中发挥作用尚不清楚。

本研究选择高表达FBXO2的胃癌MGC-803细

胞为体外研究对象,对细胞中的FBXO2进行敲减。细胞增殖、侵袭与转移是恶性肿瘤的重要特征,因此,本研究检测FBXO2表达水平改变对MGC-803细胞的增殖、迁移及侵袭能力的影响,结果表明,低表达FBXO2可抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力。肿瘤细胞可以经EMT途径赋予上皮肿瘤细胞间质表型,从而获得侵袭性,促进浸润和侵犯肿瘤周边基质。EMT途径的诱导使癌细胞失去细胞-细胞连接,通过各种基质降解酶的高表达,来降解局部基底膜,使这些癌细胞能够完成侵袭与转移级联反应的许多步骤,包括肿瘤细胞在局部和远处的侵袭,从而促进癌症转移和复发<sup>[18]</sup>。因此,本研究观察了敲低FBXO2表达后对EMT的影响。WB结果显示,敲低FBXO2表达可影响EMT标志物的表达,包括上调E-cadherin蛋白表达和下调N-cadherin、vimentin的表达,显示下调FBXO2的表达可抑制胃癌细胞EMT的发生。

综上所述,FBXO2在人胃癌细胞中的高表达可能促进肿瘤细胞的侵袭和转移,其机制可能是通过调控肿瘤细胞EMT从而介导胃癌的进展。FBXO2可能作为胃癌发生和发展中的一个重要的促癌候选基因,对治疗、分子靶标及新型抗癌制剂的探索提供了实验基础。

## [参 考 文 献]

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [2] 金小霞,苏灵林,苏艳玲. 医护一体化快速康复外科护理在胃癌患者围手术期中的应用[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2018, 25(10): 79-81. DOI: CNKI:SUN:DDHS.0.2018-10-036.
- [3] SHOJAEE S, SINA F, BANIHOSSEINI S S, et al. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-Pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays[J]. *Am J Human Genetics*, 2008, 82(6): 1375-1384. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.05.005.
- [4] WEI X Y, BU J Y, MO X Q, et al. The prognostic significance of FBXO2 expression in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(10): 5054-5062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949582/>.
- [5] HUANG L, WEI Z J, LI T J, et al. A prospective appraisal of preoperative body mass index in D2-resected patients with non-metastatic gastric carcinoma and Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: results from a large-scale cohort[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68165-68179. DOI: 10.18632/oncotarget.19251.
- [6] UDDIN S, BHAT A A, KRISHNANKUTTY R, et al. Involvement of F-BOX proteins in progression and development of human malignancies[J]. *Sem Cancer Biol*, 2016, 36(1): 18-32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.09.008.
- [7] GE M K, ZHANG N, XIA L, et al. FBXO22 degrades nuclear PTEN to promote tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1720. DOI: 10.1038/s41467-020-15578-1.
- [8] SUN C, TAO Y, GAO Y, et al. F-box protein 11 promotes the growth and metastasis of gastric cancer via PI3K/AKT pathway-mediated EMT[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98(2): 416-423. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.088.
- [9] NELSON R F, GLENN K A, MILLER V M, et al. A novel route for F-box protein-mediated ubiquitination links CHIP to glycoprotein quality control[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20242-20251. DOI: 10.1074/jbc.M602423200.
- [10] YUAN L, SONG Z, DENG X, et al. Genetic analysis of FBXO2, FBXO6, FBXO12, and FBXO41 variants in Han Chinese patients with sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5): 510-514. DOI: 10.1007/s12264-017-0122-5.
- [11] MIZUSHIMA T, YOSHIDA Y, KUMANOMIDOU T, et al. Structural basis for the selection of glycosylated substrates by SCF(Fbs1) ubiquitin ligase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(14): 5777-5781. DOI: 10.1073/pnas.0610312104.
- [12] HAGIHARA S, TOTANI K, MATSUO I, et al. Thermodynamic analysis of interactions between N-linked sugar chains and F-box protein Fbs1[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(9): 3126-3129. DOI: 10.1021/jm0489511.
- [13] LIU B, LU H, LI D, et al. Aberrant expression of FBXO2 disrupts glucose homeostasis through ubiquitin-mediated degradation of insulin receptor in obese mice[J]. *Diabetes*, 2017, 66(3): 689-698. DOI: 10.2337/db16-1104.
- [14] ZHANG H J, TIAN J, QI X K, et al. Epstein-Barr virus activates F-box protein FBXO2 to limit viral infectivity by targeting glycoprotein B for degradation[J]. *PLoS Path*, 2018, 14(7): e1007208. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007208.
- [15] ZHAO X, GUO W, ZOU L, et al. FBXO2 modulates STAT3 signaling to regulate proliferation and tumorigenicity of osteosarcoma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 245. DOI: 10.1186/s12935-020-01326-4. eCollection 2020.
- [16] CHE X, JIAN F, WANG Y, et al. FBXO2 promotes proliferation of endometrial cancer by ubiquitin-mediated degradation of FBN1 in the regulation of the cell cycle and the autophagy pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(3): 843. DOI: 10.3389/fcell.2020.00843.
- [17] 韦新颖,王霄,卜巨源,等. 结直肠癌中F框蛋白2的表达与Ki-67、血管内皮生长因子及预后的关系[J]. *中华普通外科学文献*, 2019, 13(5): 354-358. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2019.05.005.
- [18] KREBS A M, MITSCHKE J, LOSADA M L, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 518-529. DOI: 10.1038/ncb3513.

[收稿日期] 2021-04-27

[修回日期] 2021-08-29

[本文编辑] 韩丹