

# CUEDC2 在胃癌中的表达及其临床意义

程海东<sup>1</sup>, 孙佳鑫<sup>2</sup>, 莎仁高娃<sup>3</sup>, 苗杰<sup>1</sup>, 张红波<sup>1</sup>, 胡秀华<sup>1</sup>, 侯明星<sup>1</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010050;

3. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**摘要:** [目的] 探讨胃癌中 CUEDC2 的表达及其意义。[方法] 选取经病理确诊为胃癌并行手术切除后的 30 例标本, 采用免疫组化方法检测 CUEDC2 的表达, 分析其表达与临床病理特征的关系; 采用 PCR 检测 CUEDC2 mRNA 在胃癌及癌旁组织中的表达; 采用 Western blot 检测 CUEDC2 蛋白的表达。[结果] 免疫组化结果显示, CUEDC2 在 77%(23/30) 的胃癌组织中表达阳性。胃癌组 CUEDC2 mRNA 水平 1.06(4.5) 高于癌旁组 0.49(0.67), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CUEDC2 蛋白在胃癌中的表达量 1.04(0.59) 高于癌旁组织 0.78(0.62), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CUEDC2 表达水平与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、肿瘤位置均无关, 与淋巴结转移、TNM 分期有关 ( $P < 0.05$ )。[结论] CUEDC2 在胃癌组织中高表达, 有可能成为胃癌诊断及预后判断的标志物。

**关键词:** 胃肿瘤; CUEDC2; 淋巴结转移

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2019)08-0707-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B006

## Expression of CUEDC2 in Gastric Cancer and Its Clinical Significance

CHENG Hai-dong<sup>1</sup>, SUN Jia-xin<sup>2</sup>, SHAREN Gao-wa<sup>3</sup>, MIAO Jie<sup>1</sup>, ZHANG Hong-bo<sup>1</sup>, HU Xiu-hua<sup>1</sup>, HOU Ming-xing<sup>1</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University Hospital, Hohhot 010050, China;

2. Clinical Medical Research Center of Inner Mongolia Medical University Hospital, Hohhot 010050, China;

3. Basic Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**Abstract:** [Objective] To investigate the expression of CUEDC2 in gastric cancer and its clinical significance. [Methods] The expression of CUEDC2 protein was detected by immunohistochemistry and Western blot, the expression of CUEDC2 mRNA was detected with RT-PCR in cancer and adjacent gastric tissue samples from 30 patients with gastric cancer and its correlation with clinicopathological factors was analyzed. [Results] Immunohistochemical results showed that CUEDC2 was positive in 77%(23/30) of gastric cancer tissues. The level of CUEDC2 mRNA in gastric cancer group was 1.06(4.50), which was higher than that in adjacent tissues 0.49(0.67) ( $P < 0.05$ ). The expression of CUEDC2 protein in gastric cancer [1.04(0.59)] was higher than that in adjacent tissues [0.78(0.62)] ( $P < 0.05$ ). The expression of CUEDC2 was not correlated to gender, age, tumor size, differentiation and tumor location, but closely correlated with lymph node metastasis and TNM stage ( $P < 0.05$ ). [Conclusion] CUEDC2 is overexpression in gastric cancer, it may be a marker for the diagnosis and prognosis of gastric cancer.

**Subject words:** gastric neoplasms; CUEDC2; lymph node metastasis

胃癌是常见恶性肿瘤, 并且预后较差, 居全球肿瘤发病率第 5 位, 肿瘤致死率第 3 位<sup>[1]</sup>。据 2015 年统计, 我国胃癌新发病例约 67.9 万例, 死亡约 49.8 万例<sup>[2]</sup>。胃癌的发生发展由多种综合因素影响, 涉及炎症、细胞周期紊乱、细胞的凋亡异常等因素。胃癌

症状不典型, 确诊时大部分处于进展期, 预后较差, 5 年生存率仅为 27.4%<sup>[3-4]</sup>。诊断的金标准是胃镜检查, 但因胃镜检查具有依从性差、经济负担等问题, 导致患者不能规律复查。因此检测胃癌中潜在的肿瘤相关标志物, 可能对胃癌的发生发展及预后判断提供指导性信息。

CUEDC2 是一种功能尚未探明的蛋白质, 其由张学敏教授首次提出, 发现于乳腺癌中, 分子量约为 32kD, 其中位于第 144~187 位的氨基酸序列中含有

**基金项目:** 内蒙古医科大学科技百万工程项目 (YKD2017KJBW(LH)002)  
**通信作者:** 侯明星, 副院长, 主任医师, 硕士; 内蒙古医科大学附属医院胃肠外科, 内蒙古呼和浩特市新华大街 5 号 (010050); E-mail: hmx6412@163.com

收稿日期: 2019-01-31; 修回日期: 2019-05-30

CUE 结构域, 可与泛素结合, 参与乳腺癌黄体酮受体的降解过程<sup>[5]</sup>。CUEDC2 可在卵巢癌、肾癌和脑肿瘤中高表达, 调节细胞周期, 增加染色体的异常分离, 促进肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>。并可调节肿瘤细胞的有氧糖酵解过程, 通过调节葡萄糖转运蛋白 3 和乳酸脱氢酶的活性, 为肿瘤的增殖提供能量<sup>[5]</sup>。但 CUEDC2 也可影响 PI3K/Akt 途径, 进而抑制肺腺癌肿瘤细胞的发生发展, 在肺腺癌中呈低表达<sup>[7]</sup>。提示 CUEDC2 在不同肿瘤中的表达不一致, 且参与肿瘤的机制也不相同。本实验将阐述 CUEDC2 在胃癌中的表达, 并探讨其与临床病理特征的关系, 为胃癌的诊断及预后提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2017 年 10 月至 2018 年 10 月内蒙古医科大学附属医院胃肠外科收治的经病理确诊为胃癌并行手术切除后的 30 例标本, 包括胃癌组织标本及配对癌旁组织标本(距离癌灶 2~3cm), 全部病例均经手术后病理证实为胃癌, 术前未行化疗、放疗。其中男性 25 例, 女性 5 例, 年龄 34~75 岁, 平均年龄 58 岁。肿瘤的原发病灶大小(D)、浸润深度(T)、分化程度(D)、局部淋巴结转移(N)可根据医院病理科病理资料确定, 远处转移(M)由病理学及临床资料共同确定。肿瘤部位: 胃底癌 7 例, 胃体癌 9 例, 胃窦癌 14 例; 原发灶大小: 9 例  $\geq 5$ cm; 21 例  $< 5$ cm; 分化程度: 高中分化 21 例, 低分化 9 例; 依据 2010 年美国癌症分期联合会(AJCC)第 7 版《癌症分期手册》进行诊断, T<sub>1</sub> 期 2 例, T<sub>2</sub> 期 2 例, T<sub>3</sub> 期 8 例, T<sub>4</sub> 期 18 例。根据患者术后病理汇报淋巴结转移情况, 有淋巴结转移 17 例, 无淋巴结转移 13 例。

### 1.2 免疫组化法

采用免疫组织化学染色法 SP 法, 将新鲜胃癌组织放于 10% 甲醛中固定, 经脱水透明, 浸蜡包埋制成蜡块, 切片厚度 4 $\mu$ m。再经脱蜡, 水化, 洗片, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性过氧化物酶活性, 抗原修复, 洗片, 山羊血清封闭过程; 滴加一抗 [兔多克隆 CUEDC2 抗体(Abcam 公司), 工作液浓度 1:200], 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜; PBS 冲洗 3 次。滴加二抗 [山羊抗兔抗体(北京中杉金桥公司), 工作液浓度 1:200], 室温避光孵育 1h; PBS 冲洗, 滴加辣根酶标记链霉卵白素, 37 $^{\circ}$ C、

30min, PBS 冲洗, 滴加 DAB 显色液, 室温 6 min; 复染, 脱水, 透明, 封片。以磷酸盐缓冲液 (PBS) 作为阴性对照, 已知阳性切片为阳性对照。

### 1.3 免疫组化结果评分标准

按照染色强度分: 无色(未着色)为 0 分, 淡黄色(基本未着色)为 1 分, 黄棕色(中等着色)为 2 分, 棕褐色(强着色)为 3 分(染色的深浅程度与背景着色相对比)。再按照阳性细胞数进行评分: 每张切片随机选取 5 个视野或每个视野中 100 个细胞为依据: 阳性细胞占计数细胞百分比为 0 记为 0 分, 阳性细胞数  $\leq 10\%$  记为 1 分, 阳性细胞数为 10%~50% 记为 2 分, 阳性细胞数为 50%~75% 记为 3 分, 阳性细胞数  $> 75\%$  记为 4 分。将染色强度得分与阳性细胞数得分相乘,  $> 3$  分为阳性表达<sup>[8]</sup>。所有染色结果由病理科医生独立进行评价。

### 1.4 荧光定量 PCR 检测胃癌和癌旁组织中 CUEDC2 mRNA 的表达

为分析 CUEDC2 mRNA 的表达水平, 采用新鲜胃癌组织(每个样本 200mg)和胃癌细胞中提取总 RNA, 使用 Trizol (life technologies, American) 进行提取总 RNA, 检测 RNA 纯度及浓度合格。使用反转录试剂盒 (life technologies, American) 将总 RNA 反转录胃 cDNA, 以 cDNA 为模板, 对 CUEDC2 进行实时 PCR 扩增, 采用 20 $\mu$ l 体系, 包含 2 $\times$ SYBR Green Master Mix 10 $\mu$ l, cDNA 模板 3 $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 5.96 $\mu$ l, ROX 0.04 $\mu$ l, CUEDC2 上游引物 AGCGATGCCAGG-AACAAAGAG, 下游引物: CAGCAGCAGCCGAA-GAAC。内参基因 GAPDH 上游引物: GAAGGTGAA-GGTCGGAGTC, 下游引物: GAAGATGGTGATGGG-ATTTC。体系配制完成后, 在 PCR 仪 (AB Applied Biosystems) 上进行扩增, 预变性条件为 95 $^{\circ}$ C 30s, 循环条件为 95 $^{\circ}$ C 15s, 60 $^{\circ}$ C 30s, 循环 40 次, 延伸 72 $^{\circ}$ C 60s。实验得出结论采用 Ct 法进行统计, 实验重复 3 次, 取平均值。

### 1.5 Western Blot 检测 CUEDC2 蛋白的表达

取适量的裂解液 RIPA 提取新鲜胃癌组织和胃癌细胞内 (1 $\times 10^6$  个细胞/cm<sup>2</sup>) 的总蛋白, 使用 BCA 法进行蛋白定量, 配制 SDS-PAGE 分离胶和浓缩胶, 分离目的蛋白, 采用湿转法, 以 200mA 电流转膜 90min, 将蛋白转至硝酸纤维素膜上。用 5% 脱脂奶粉封闭 60min, 经 TBST 缓冲液洗涤后, 孵育一抗 (稀释倍数 1:1500)、 $\beta$ -actin 单克隆抗体 (1:1000), 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜。TBST 洗涤 3 次, 孵育二抗 (稀释倍数 1:

800), 室温孵育 60min, 注意避光处理。使用 Odyssey 扫描仪 (Gene, American) 进行扫描成像。结果分析, 目的条带灰度值/内参  $\beta$ -actin 的灰度值, 重复 3 次实验, 取平均值。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料采用卡方检验或 Fisher 概率法。采用 Imagic J 软件分析 Western blot 条带灰度值。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CUEDC2 蛋白表达情况

免疫组化染色结果显示, CUEDC2 在胃癌组织中的阳性表达率为 77% (23/30), CUEDC2 蛋白在 400 倍视野下胃癌中阳性表达为棕黄色颗粒, 位于细胞胞质内。癌旁组织中阳性表达率为 26.7% (8/30), 位于细胞质内, 可见正常腺体形态。见 Figure 1。

### 2.2 CUEDC2 表达与临床病理特征的关系

CUEDC2 表达水平与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、肿瘤位置均无关, 与淋巴结转移、TNM 分期关系密切。见 Table 1。

### 2.3 CUEDC2 mRNA 表达情况

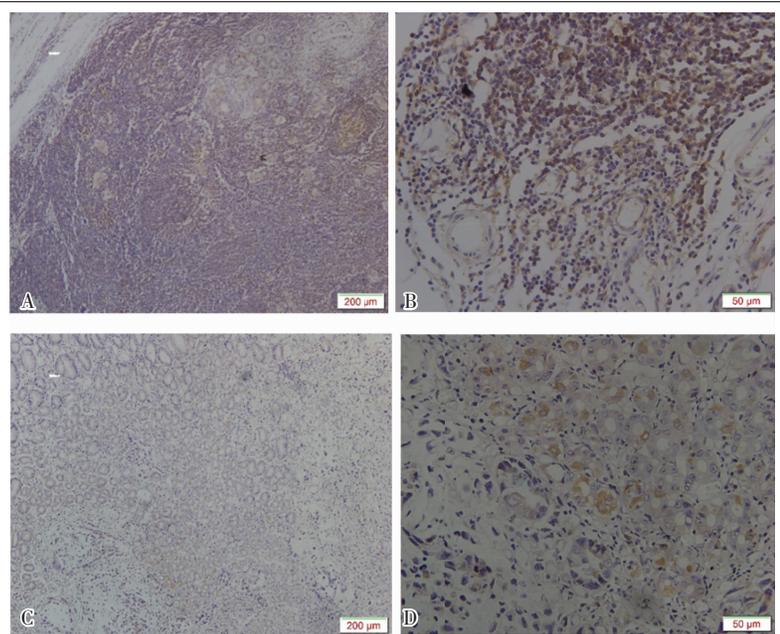
在 30 例胃癌组织中, 19 例 (63.3%) 癌组织 CUEDC2 mRNA 表达水平高于癌旁组织 (T/N>1), 1 例 (3.33%) 癌组织与癌旁组织表达水平相当 (T/N ≈ 1), 10 例 (33.3%) 癌旁组织表达高于癌组织 (T/N<1)。30 例胃癌组织中 CUEDC2 mRNA 水平为 1.06 (4.5), 高于癌旁组织的 0.49 (0.67), 差异有统计学意义 (P<0.05)。见 Figure 2。

### 2.4 Western Blot 检测 CUEDC2 表达

Western Blot 检测胃癌、癌旁组织中 CUEDC2 蛋白的表达情况, CUEDC2 蛋白在胃癌中的表达量为 1.04 (0.59), 癌旁组织中为 0.78 (0.62), 差异有统计学意义 (P<0.05)。见 Figure 3。

## 3 讨论

目前胃癌治疗的最有效手段是手术治疗, 但胃



Representative immunohistochemical images of gastric cancer tissue specimens indicating highly detectable and detectable CUEDC2 staining A and B, weakly CUEDC2 staining C and D. Magnification,  $\times 100$  (A, C) or  $\times 400$  (B, D). The CUEDC2 protein was localized mainly to the cytoplasm of cells in the gastric cancer tissue.

**Figure 1** The expression of CUEDC2 protein in gastric cancer tissue and adjacent tissue

**Table 1** Correlation of clinicopathological variables with CUEDC2 expression in patients with gastric cancer

Index	n	CUEDC2 expression		P
		+(n=23)	-(n=7)	
Gender				0.33
Male	25	20	5	
Female	5	3	2	
Age(years)				0.50
<60	15	12	3	
$\geq 60$	15	11	4	
Tumor size(cm)				0.54
<5	21	16	5	
$\geq 5$	9	7	2	
Differentiation				0.66
High-medium	21	16	5	
Low	9	7	2	
TNM				0.04
I ~ II	15	9	6	
III ~ IV	15	14	1	
Lymph node metastasis				0.02
Yes	17	16	1	
No	13	7	6	
Location of gastric cancer				0.78
Fundus	7	6	1	
Body	9	8	1	
Antrum	14	9	5	

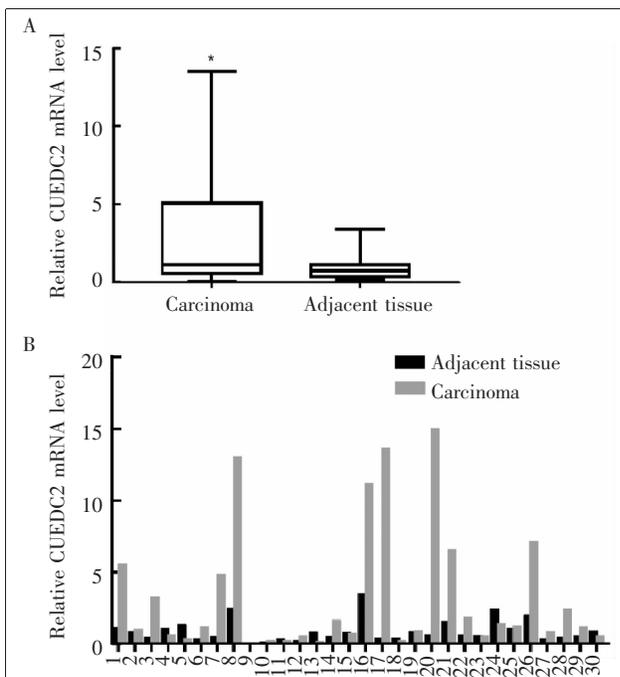


Figure 2 The expression of CUEDC2 mRNA in gastric cancer tissue and adjacent tissue (\* $P < 0.05$ )

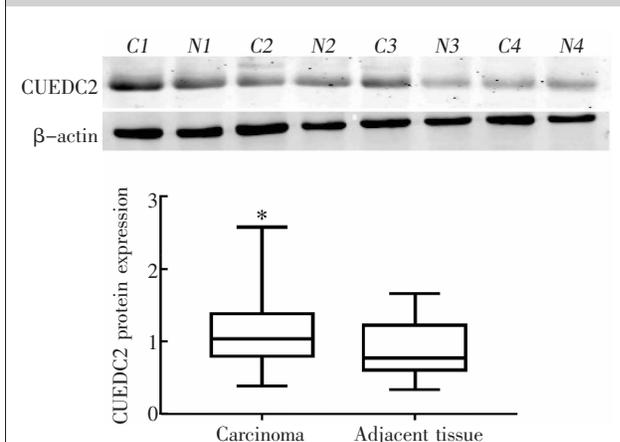


Figure 3 CUEDC2 protein expression in gastric adenocarcinoma and adjacent tissue (\* $P < 0.05$ )

癌具有发病隐匿的特点，根治术后生存率也较低，若早期胃癌得到有效治疗，5年生存率可超过90%<sup>[3-4]</sup>。因此寻找更有助于胃癌诊断、预后判断的标志物具有重要的临床意义。

CUEDC2是一个多功能蛋白，一方面具有促进肿瘤发生发展，另一方面证实可抑制肿瘤的增殖。CUEDC2促进沃伯格效应，进而具有促进肿瘤代谢作用<sup>[5]</sup>。乳腺癌的研究中发现，CUEDC2通过泛素化途径影响雌激素受体表达，CUEDC2高表达，雌激素

受体低表达，CUEDC2的高表达导致乳腺癌内分泌抵抗作用，预后较差<sup>[6]</sup>。CUEDC2可下调上皮-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达，并促进转录因子SLUG的表达，使SLUG结合于E-cadherin启动子的E盒附近，阻止E-cadherin的表达，降低细胞的黏附，促进乳腺癌细胞的侵袭转移能力<sup>[9]</sup>。Hu等<sup>[10]</sup>针对结直肠癌的研究发现，CUEDC2在淋巴结转移组中呈高表达，通过原代细胞离体培养方法显示淋巴结转移组中培养的SW620、HT29细胞系中CUEDC2 mRNA和CUEDC2蛋白均高于无淋巴结转移组，进一步证实了CUEDC2与肿瘤相关的淋巴结转移密切相关。潘冰等<sup>[11]</sup>对79例卵巢癌患者进行研究，通过免疫组化检测结果显示，Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌组织中CUEDC2的表达高于Ⅰ、Ⅱ期，有淋巴结转移组中CUEDC2表达高于无淋巴结转移组( $P < 0.05$ )。

2008年张学敏教授发现CUEDC2突变体(100-226)能够阻止由肿瘤坏死因子引起的NF- $\kappa$ B通路的激活，进而证实CUEDC2与 $\kappa$ B激酶的结合区域，及发挥抑制炎症作用的具体发生机制<sup>[12]</sup>。2011年，张学敏教授发现CUEDC2的氨基端(1-190)和Cdc20的羧基端残端(175-499)相互结合，进而调节细胞周期。同时通过对缺乏144-187氨基酸的CUEDC2突变体的研究证明，CUEDC2仍可与Cdc20结合，进而证明CUE结构域对于细胞周期的调节不起作用<sup>[13-14]</sup>。CUEDC2通过结合Cdc20，促进Mad2(mitotic arrest deficient2,有丝分裂阻滞缺陷蛋白)从APC/C-Cdc20复合物中分离，使得APC/C活化，导致了染色体错误分离和非整倍性，进而导致细胞周期紊乱，引起肿瘤发生发展<sup>[14]</sup>。

胃癌是一种典型炎症依赖性癌症，而NF- $\kappa$ B通路、JAK-STAT信号通路是重要的炎性通路<sup>[15,17]</sup>。CUEDC2可以调控NF- $\kappa$ B的活性，能够结合并阻止IKK的磷酸化，抑制NF- $\kappa$ B通路的活性，提示CUEDC2具有抗炎作用<sup>[12]</sup>。敲除CUEDC2基因后，小鼠更易罹患结肠炎，促炎性细胞因子IL-6、TNF $\alpha$ 、COX2和MIP2水平明显升高<sup>[18]</sup>。且CUEDC2还可加强与延伸蛋白C的结合，增加SOCS3的稳定性，起到抑制JAK1和STAT3的磷酸化作用<sup>[19]</sup>。但张学敏教授通过实验发现，使用紫外线照射HeLa细胞(宫颈癌细胞)后，出现CUEDC2过表达的情况下，NF- $\kappa$ B通路没有被抑制的情况<sup>[12]</sup>。

王伯庆等<sup>[20]</sup>采用免疫组化方法,分析186例肝细胞癌组织和癌旁组织中 CUEDC2 表达,结果显示,85.5%(159/186)的肝癌组织中有表达,在肝癌组织中的表达较癌旁组织的表达呈现增高趋势,且 CUEDC2 高表达的患者总生存及无复发生存期显著缩短。周维<sup>[21]</sup>针对61例胆管癌的实验发现,胆管癌中 CUEDC2 的表达高于胆管结石。Wang 等<sup>[22]</sup>研究发现,101例卵巢浆液性癌组织样本中, CUEDC2 在59.4%的组织样本中呈高表达,并与病理分期、诊断疾病年龄、TNM 分期和复发密切相关;生存分析发现, CUEDC2 阳性表达患者的无病生存时间约为36个月,而表达阴性患者为53.9个月,进而证明 CUEDC2 可作为评估卵巢癌潜在的生物标志物。

本研究通过免疫组化结果发现, CUEDC2 在77%胃癌组织中均有表达,胃癌中阳性表达为棕黄色颗粒,位于细胞胞质内;癌旁组织中也有表达,多呈现淡黄色弱阳性表达。CUEDC2 表达与与淋巴结转移、TNM 分期关系密切,而与其他因素无显著相关性。CUEDC2 mRNA 在胃癌中表达水平,高于癌旁组织。因 CUEDC2 最终发挥作用是以蛋白为主,本研究故通过 Western Blot 法验证提示 CUEDC2 在胃癌中高表达。

综上所述, CUEDC2 作为一种多功能蛋白,具有抑制炎症、抑制肿瘤的作用。但也有学者证明了即使 CUEDC2 抑制 NF- $\kappa$ B 通路的情况下, CUEDC2 仍可促进肿瘤的发生发展,并已证实 CUEDC2 在多种肿瘤中高表达,本实验证明了 CUEDC2 在胃癌中高表达,并可能成为胃癌诊断及预后判断的潜在生物标志物,但 CUEDC2 如何在胃癌中参与肿瘤的发生发展,及淋巴结转移的具体机制及相关的通路仍需进一步研究。

## 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.

[2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

[3] Saragoni L. Upgrading the definition of early gastric cancer: better staging means more appropriate treatment [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(4):355-361.

[4] Tan Z. Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer: a review [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(13):3537-3541.

[5] Zhong X, Tian S, Zhang X, et al. CUE domain-containing

protein 2 promotes the Warburg effect and tumorigenesis [J]. *Embo Reports*, 2017, 18(5):809-825.

[6] Pan X, Zhou T, Tai YH, et al. Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer [J]. *Nature Med*, 2011, 17(6):708-714.

[7] Sun L, Bai L, Lin G, et al. CUEDC2 down-regulation is associated with tumor growth and poor prognosis in lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24):20685-20696.

[8] Xu LZ, Yang WT. Judging criteria for the results of immunohistochemical reactions [J]. *China Oncology*, 1996, 6(4):229-231. [许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准 [J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4):229-231.]

[9] Li YS, Tang LN, Zhang HY, et al. CUEDC2 promotes MCF-7 human breast cancer cell metastases by inducing epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Modern Oncology*, 2016, 24(11):1681-1683. [李彦姝, 汤丽娜, 张红艳, 等. CUEDC2 通过上皮-间质转化促进人乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭转移 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11):1681-1683.]

[10] Hu S, Hu Z, Li S, et al. Expression of CUEDC2 in colorectal cancer with different invasion and migration abilities [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(2):905-914.

[11] Pan B, Chen LB, Zheng ZW, et al. Clinicopathological features of ovarian serous carcinoma and expression of Ki-67, CyclinB1, CUEDC2 and NAC1 [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2019, 33(18):4157-4159. [潘冰, 陈灵斌, 郑炜智, 等. 卵巢浆液性癌临床病理特征及 Ki-67, CyclinB1, CUEDC2 和 NAC1 的表达 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 33(18):4157-4159.]

[12] Li HY, Liu H, Wang CH, et al. Deactivation of the kinase IKK by CUEDC2 through recruitment of the phosphatase PPI1 [J]. *Nature Immunology*, 2008, 9(5):533-541.

[13] Zhang PJ, Zhao J, Li HY, et al. CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome [J]. *EMBO J*, 2007, 26(7):1831-1842.

[14] Gao YF, Li T, Chang Y, et al. Cdk1-phosphorylated CUEDC2 promotes spindle checkpoint inactivation and chromosomal instability [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8):924-933.

[15] Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309-324.

[16] Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression [J]. *Nature*, 2006, 441(7092):431-436.

[17] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.

[18] Wang S, Pu J, Li N, et al. CUEDC2 protects against experimental colitis and suppresses excessive proliferation of intestinal mucosa [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(12):3603-3609.

[19] Zhang WN, Wang L, Wang Q, et al. CUEDC2 (CUE domain-containing 2) and SOCS3 (suppressors of cytokine signaling 3) cooperate to negatively regulate janus kinase 1/signal transducers and activators of transcription 3 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(1):382-392.

[20] Wang BQ, Xue F, Ding W, et al. Prognostic significance of CUEDC2 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2015, 31(1):124-129. [王伯庆, 薛峰, 丁伟, 等. CUEDC2 在肝细胞癌组织中的表达及其临床预后的意义 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(1):124-129.]

[21] Zhou W. The expression of CUEDC2/p-IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B during the study on the clinical characteristics of cholangiocarcinoma [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2015. 1-45. [周维, CUEDC2/p-IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 在胆管癌中表达与临床意义研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015. 1-45.]

[22] Wang A, Guo C, Sun Y, et al. Overexpression of CUEDC2 predicts poor prognosis in ovarian serous carcinomas [J]. *J Cancer*, 2015, 6(6):542-547.