

食管癌 ABCE1 乙酰化与 KAT5、p300/CBP 及 PCAF 表达相关性及其临床意义

梁宗英, 张乐, 赵宝山, 侯继申, 辛国华
(承德医学院附属医院, 河北承德 067000)

摘要: [目的] 探讨 ABCE1 乙酰化与乙酰基转移酶 KAT5、p300/CBP 及 PCAF 在食管癌中的表达相关性及其临床意义。[方法] 选择 70 例食管鳞癌组织及其癌旁食管黏膜组织, 采用免疫共沉淀检测组织中 ABCE1 乙酰化水平, qRT-PCR 检测 KAT5、p300/CBP 及 PCAF 组织中 mRNA 相对表达量, 免疫组织化学 (SP) 和 Western-blot 检测蛋白表达, 结合临床病理资料进行相关性分析。[结果] 食管癌组织中 ABCE1 乙酰化率为 $65.34\% \pm 2.42\%$, 高于正常食管黏膜的 $14.25\% \pm 1.15\%$ ($P < 0.05$); 癌组织中 KAT5 与 p300/CBP mRNA 相对表达量为 4.48 ± 1.03 和 3.75 ± 0.84 , 高于正常食管黏膜的 1.13 ± 0.14 和 1.44 ± 0.37 ($P < 0.05$); 癌组织中 PCAF mRNA 相对表达量为 1.02 ± 0.26 , 低于正常食管黏膜中的 3.56 ± 0.73 ($P < 0.05$); 癌组织中 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的阳性表达率分别为 75.71% (53/70)、 68.57% (48/70) 和 24.28% (17/70), 与正常食管黏膜的 18.57% (13/70)、 12.86% (9/70) 和 65.71% (46/70) 相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Western-blot 结果显示, 癌组织中 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的蛋白表达量分别为 $78.46\% \pm 4.14\%$ 、 $67.48\% \pm 3.78\%$ 和 $7.17\% \pm 1.46\%$, 与正常食管黏膜的 $34.75\% \pm 2.38\%$ 、 $28.74\% \pm 2.15\%$ 和 $57.49\% \pm 2.47\%$ 相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); ABCE1 乙酰化、KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的阳性表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$)。食管癌中 ABCE1 乙酰化与 PCAF 的表达呈负相关, 与 KAT5 和 p300/CBP 的表达呈正相关。[结论] ABCE1 乙酰化与乙酰基转移酶 PCAF、KAT5 及 p300/CBP 的表达密切相关, 其 KAT5 及 p300/CBP 高表达可能是催化 ABCE1 发生乙酰化的因子并促进了食管癌的发生和发展。

关键词: 食管肿瘤; ABCE1; 乙酰化; 乙酰基转移酶; 临床意义

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2022)02-0122-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B008

ABCE1 Acetylation and Its Relation with KAT5, p300/CBP and PCAF Expression in Esophageal Cancer

LIANG Zong-ying, ZHANG Le, ZHAO Bao-shan, HOU Ji-shen, XIN Guo-hua

(The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the correlation and clinical significance of ABCE1 acetylation and KAT5, p300/CBP and PCAF expression in esophageal cancer. [Methods] Seventy cases esophageal squamous carcinoma tissue and normal esophageal mucosal tissue were selected. The ABCE1 acetylation levels in the tissues were detected by immunoprecipitation. The relative mRNA expression of PCAF, KAT5 and p300/CBP were detected by qRT-PCR, and the protein expression was detected by immunohistization (SP) and Western-blot. Correlation analysis was combined with clinicopathological data. [Results] ABCE1 ethylation rate was $65.34\% \pm 2.42\%$ in esophageal cancer tissue, higher than that in normal esophageal mucosa tissue $14.25\% \pm 1.15\%$ ($P < 0.05$). The relative mRNA expression of KAT5 and p300/CBP was 4.48 ± 1.03 and 3.75 ± 0.84 in cancer tissue, higher than those in normal esophageal mucosa tissue 1.13 ± 0.14 and 1.44 ± 0.37 ($P < 0.05$). The relative expression of PCAF mRNA in cancer tissue was 1.02 ± 0.26 , lower than that in normal esophageal mucosa tissue 3.56 ± 0.73 ($P < 0.05$). Positive expression rates of KAT5, p300/CBP and PCAF in cancer tissues were 75.71% (53/70), 68.57% (48/70) and 24.28% (17/70), and in the normal esophageal mucosa tissue were 18.57% (13/70), 12.86% (9/70) and 65.71% (46/70) (all $P < 0.05$). Western-blot results show that the protein expression of KAT5, p300/CBP and PCAF in cancerous tissues was $78.46\% \pm 4.14\%$, $67.48\% \pm 3.78\%$ and $7.17\% \pm 1.46\%$, there were significant differences compared with those in normal esophageal mucosa ($34.75\% \pm 2.38\%$, $28.74\% \pm 2.15\%$, $57.49\% \pm 2.47\%$, $P < 0.05$). ABCE1 acetylation, positive expression of KAT5, p300/CBP and PCAF were closely associated with TNM staging, tumor differentiation, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The acetylation of ABCE1 was negatively associated with PCAF expression and positive correlation with the expression of KAT5 and p300/CBP in the esophageal cancerous tissues. [Conclusion] ABCE1 acetylation is closely related to the expression of acetyltransferases PCAF, KAT5 and p300/CBP, the higher expression of KAT5 and p300/CBP may be factors catalyze acetylation and promote the occurrence and development of esophageal cancer.

Subject words: esophageal cancer; ABCE1; acetylation; acetyltransferase; clinical significance

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20181159)

通信作者: 辛国华, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 本科; 承德医学院附属医院胸外科, 河北省承德市双桥区南营子大街 36 号 (067000); E-mail: X2151929@163.com

收稿日期: 2021-08-17; 修回日期: 2021-10-28

食管癌是世界范围内常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年增加^[1-2]。现代医学针对食管癌的综合治疗使得食管癌患者整体生存期有所提高,但预后仍然较差^[3]。研究表明,表观遗传学中的乙酰化修饰与多种恶性肿瘤密切相关^[4]。ATP结合盒转运子E1(ATP combined box transporter E1, *ABCE1*)是一种癌基因,其表达的*ABCE1*蛋白在肺腺癌组织中发生了乙酰化,并与肺腺癌的增殖、凋亡和侵袭转移密切相关^[5]。蛋白质的乙酰化修饰需要乙酰基转移酶的催化,乙酰化修饰后的蛋白功能会加强,参与肿瘤的发生和发展^[6]。本研究旨在探讨食管癌中*ABCE1*的乙酰化状态及乙酰基转移酶PCAF、KAT5和p300/CBP的表达,分析三种乙酰基转移酶与*ABCE1*乙酰化的关系,进一步阐明*ABCE1*乙酰化修饰在食管癌的发生和发展过程中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取2019年1月至2021年1月于承德医学院附属医院胸外科手术治疗的食管鳞癌患者70例。入组标准:研究病例均为手术切除组织病理证实为食管鳞癌患者,均无其他肿瘤病史,手术前均无放疗、化疗、免疫及靶向治疗史。取食管鳞癌组织为实验组,距癌组织边缘大于8 cm的正常食管黏膜组织为对照组。70例患者中,男性63例,女性7例; ≥ 60 岁52例, < 60 岁18例;TNM分期:I期9例,II期46例,III期15例;高分化14例,中分化48例,低分化8例;有淋巴结转移18例,无淋巴结转移52例。本研究涉及人体组织标本经医院伦理委员会批准通过。

1.2 主要试剂

*ABCE1*单克隆抗体购于美国Abeam公司;Acetylated-Lysine抗体、KAT5、p300/CBP和PCAF抗体购于CST公司;DNA提取试剂盒购于北京全式金生物有限公司;A/G琼脂糖珠购于CST公司。免疫组化SP试剂盒和浓缩型DAB试剂均购自珠海市泉晖企业有限公司。RNA引物由广州锐博生物科技有限公司设计合成。

1.3 实验方法

1.3.1 免疫共沉淀

组织提取蛋白质,均分2份,一份作为内参,行蛋白电泳实验;一份用于免疫共沉淀实验。每个样

本,加入A/G琼脂糖珠5 mL和*ABCE1*单克隆纯抗体5 μ L,混匀后补充2 \times 裂解缓冲液至每管总体积450 μ L,充分混匀,取蛋白上清400 μ L将离心管固定到混匀器上,4 $^{\circ}$ C,15 r/min,共沉淀12 h。4 $^{\circ}$ C离心,弃上清液。1 \times 裂解缓冲液500 μ L洗涤A/G琼脂糖珠。4 $^{\circ}$ C,3 000 r/min,离心3 min,弃上清液。最后一次洗涤完毕后,弃去上清液。1 \times 裂解缓冲液35 μ L和等体积的2 \times SDS上样缓冲液混合,煮沸8 min;3 000 r/min,离心;行SDS-PAGE电泳、电转移、脱脂奶粉封闭后,加入一抗(Acetylated-Lysine抗体1:1 000, GAPGH抗体1:1 000)于3% BSA中4 $^{\circ}$ C孵育过夜。加入二抗后显影。

1.3.2 Western-blot

提取总蛋白,测定蛋白浓度;制备电泳蛋白上样液,行SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,90V 60~80 min转膜。加I抗4 $^{\circ}$ C过夜。次日孵育II抗,重复洗膜3次后显影。

1.3.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)

RNA提取试剂盒提取组织和细胞总RNA。取300 ng RNA,应用PrimeScriptTM RT Reagent kit,按说明书进行反转录。应用SYBR Green qPCR Master荧光定量试剂盒检测PCAF、KAT5及p300/CBP mRNA的表达,相对表达量按 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算。

1.3.4 免疫组织化学染色(SP法)

石蜡切片经脱蜡水化,3%甲醇-H₂O₂溶液及枸橼酸钠缓冲液加热处理组织切片、山羊血清封闭后,I抗温育,II抗温育,中间PBS洗涤,DAB显色、苏木素染色,酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封固。

1.3.5 免疫组化结果判定

根据细胞膜、胞浆染色程度和着色阳性细胞所占百分率进行评价计分(每张切片高倍镜下随机观察10个视野);染色强度评分标准(A):无色(0分),淡黄色(1分),棕黄色(2分),棕褐色(3分)。着色阳性细胞所占百分率评分标准(B):1分(阳性细胞 $\leq 10\%$),2分(阳性细胞10%~50%),3分(阳性细胞50%~75%),4分(阳性细胞 $> 75\%$)。以A+B所得分数作为评判标准:0~2分为阴性,3~4分为阳性,5~7分为强阳性。最终判定结果以 ≤ 2 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析数据,计量资料用均数 \pm 标准差表示,计数资料采用 χ^2 检验,相关性

分析采用 Spearman 相关检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和正常食管黏膜中 ABCE1 乙酰化水平

癌组织中 ABCE1 蛋白乙酰化率为 $65.34\% \pm 2.42\%$, 高于正常食管黏膜的 $14.25\% \pm 1.15\%$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (Figure 1)。

2.2 KAT5、p300/CBP 和 PCAF mRNA 相对表达量

癌组织中 KAT5 与 p300/CBP mRNA 表达量分别为 4.48 ± 1.03 和 3.75 ± 0.84 , 高于正常食管黏膜组织的 1.13 ± 0.14 和 1.44 ± 0.37 , 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 癌组织中 PCAF mRNA 表达量为 1.02 ± 0.26 , 低于正常食管黏膜的 3.56 ± 0.73 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (Table 1, Figure 2)。

2.3 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 蛋白的表达

癌组织中 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的阳性表达率分别为 75.71% ($53/70$)、 68.57% ($48/70$) 和 24.28% ($17/70$), 与正常食管黏膜的 18.57% ($13/70$)、 12.86% ($9/70$) 和 65.71% ($46/70$) 相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (Table 2, Figure 3)。

2.4 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 蛋白的表达

食管癌组织中 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的蛋白表达量分别为 $78.46\% \pm 4.14\%$ 、 $67.48\% \pm 3.78\%$ 和 $7.17\% \pm 1.46\%$, 与正常食管黏膜的 $34.75\% \pm 2.38\%$ 、 $28.74\% \pm 2.15\%$ 和 $57.49\% \pm 2.47\%$ 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (Figure 4)。

2.5 食管癌组织中 ABCE1 乙酰化、KAT5、p300/CBP 和 PCAF 与临床病理特征的相关性

ABCE1 乙酰化与食管癌 TNM 分期、组织分化及淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), 与性别、年龄无明显相

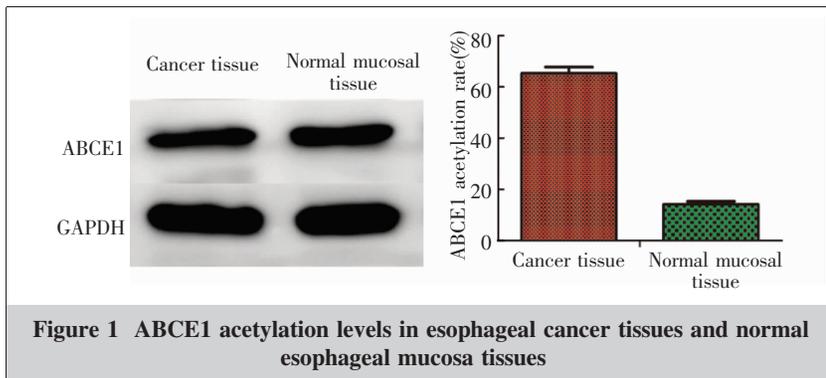


Figure 1 ABCE1 acetylation levels in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosa tissues

Table 1 Relative expression of PCAF, KAT5 and p300/CBP mRNA in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosal tissues ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)

Group	N	KAT5 mRNA	p300/CBP mRNA	PCAF mRNA
Cancer tissue	70	4.48 ± 1.03	3.75 ± 0.84	1.02 ± 0.26
Normal mucosa tissue	70	1.13 ± 0.14	1.44 ± 0.37	3.56 ± 0.73
χ^2		27.42	17.65	20.54
P		0.004	0.001	0.003

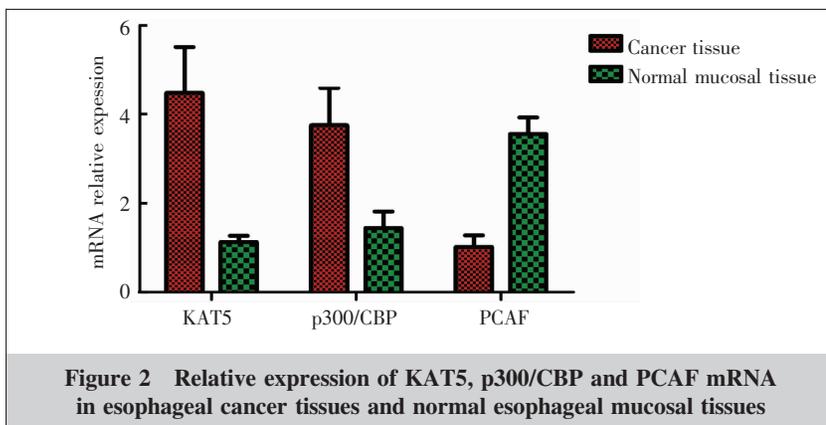


Figure 2 Relative expression of KAT5, p300/CBP and PCAF mRNA in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosal tissues

Table 2 Expression of KAT5, p300/CBP and PCAF protein in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosal tissues

Group	N	KAT5 positive	p300/CBP positive	PCAF positive
Cancer tissue	70	53	48	17
Normal mucosa tissue	70	13	9	46
χ^2		34.57	37.85	19.12
P		< 0.001	< 0.001	0.002

关性 ($P > 0.05$)。KAT5、p300/CBP 与 PCAF 阳性表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$), 与性别、年龄无明显相关性 ($P > 0.05$) (Table 3)。

2.6 ABCE1 乙酰化与 KAT5、p300/CBP 和 PCAF 的相关性

70 例食管癌患者中, ABCE1 乙酰化与 PCAF 的表达呈负相关性 ($r = -3.478, P > 0.05$), 与 KAT5 表达呈正相关 ($r = 0.464, P < 0.05$), 和 p300/CBP 的表达无明显相关性 ($r = -0.027, P < 0.05$) (Table 4)。

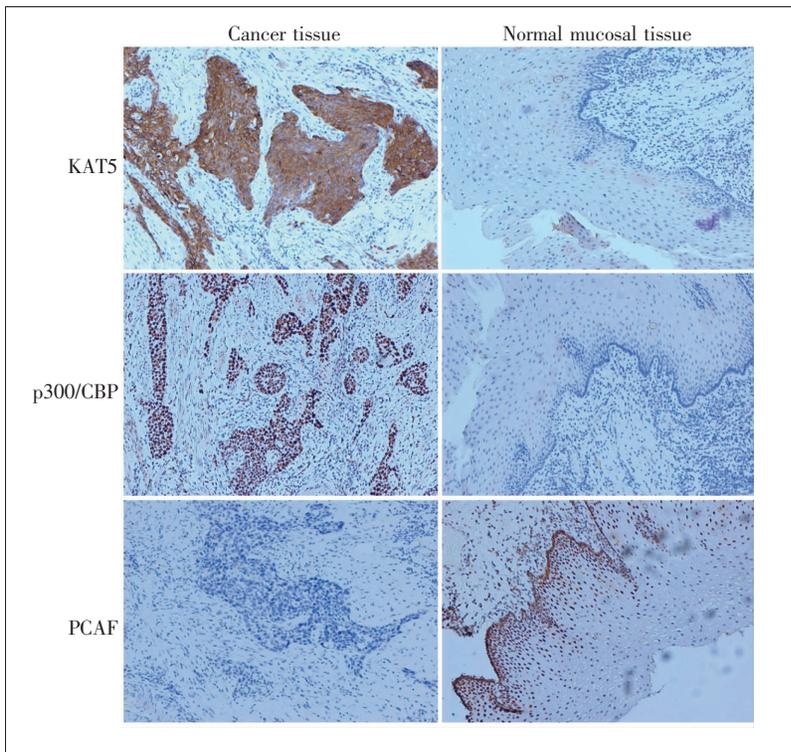


Figure 3 KAT5, p300/CBP and PCAF protein expression in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosal tissues (SP×200)

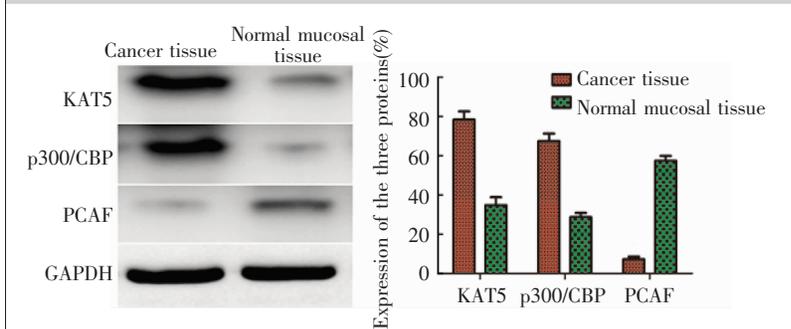


Figure 4 KAT5, p300/CBP and PCAF protein expression in esophageal cancer tissues and normal esophageal mucosal tissues

3 讨论

食管癌是恶性程度较高的黏膜上皮肿瘤，由于早期症状比较隐匿，确诊时通常为中晚期，患者预后较差。近年来基因靶向治疗为食管癌的诊断和治疗提供了新的思路，该方向也成为临床研究的重点^[7-8]。恶性肿瘤的发生比较复杂，癌基因激活和抑癌基因失活产生的基因功能紊乱，是肿瘤发生、发展的重要因素^[9-10]。多种不良因素引起的基因变异会导致食管黏膜上皮细胞调控失常，促进食管癌的发生、发展，因此从基因分子水平探究诊治食管癌的新方向，已成为食管癌领域的研究热点^[11]。

肿瘤分子学水平上基因的改变可以导致肿瘤的发生，多年来针对肿瘤的靶向治疗也大多基于肿瘤内特异基因改变而实现。现代医学研究发现，在部分肿瘤中并无特异性基因改变的情况下，基因的甲基化修饰、组蛋白蛋白的乙酰化修饰及蛋白的泛素化降解同样会影响关键基因的转录、翻译和功能的改变，尤其是表观遗传学中的蛋白乙酰化修饰在生命体中具有十分重要的作用^[12]。传统观念认为只有组蛋白会发生乙酰化修饰，组蛋白乙酰化修饰后会使得核小体构象发生松解，进一步促进基因的转录和翻译，进而影响细胞生物学功能的改变。然而，近年来实验研究显示，多种非组蛋白也可以发生乙酰化修饰，且乙酰化修饰几乎参与所有主要生物学过程，如转录因子乙酰化、关键酶蛋白乙酰化、细胞因子受体乙酰化等^[13-15]。

ABCE1 作为一种高度保守的转运蛋白，与多种肿瘤的发生均有密切的关系，在人体内扮演着“癌基因”的角色。ABCE1 基因的表达与多种肿瘤的发生和发展关系密切，如肿瘤耐药、氧化应激等相关疾病^[16]。研究表明，肿瘤组织中高表达的 ABCE1 与非小细胞肺癌、膀胱癌及多种肿瘤的发生和发展均关系密切^[17-19]。但目前关于 ABCE1 在肿瘤中作用的研究均以基因的改变为切入点，对于 ABCE1 在表观遗传学修饰方面的改变在肿瘤中作用的研究较少。本研究发现，ABCE1 蛋白在食管癌组织中发生了乙酰化修饰，且其乙酰化水平与食管癌的 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有明显相关性。说明 ABCE1 是一种乙酰化蛋白，而且其乙酰化修饰参与了食管癌的增殖、侵袭和转移。推测可能是因为 ABCE1 蛋白乙酰化后，强化了 ABCE1 蛋白的促癌功能，抑制了食管癌细胞的凋亡，加速了癌细胞的增殖和侵袭功能。

蛋白质的乙酰化修饰需要在乙酰基转移酶的催化作用下完成，故乙酰基转移酶在蛋白质乙酰化过程中的作用至关重要。同样 ABCE1 在食管癌组织中发生的乙酰化修饰也需要乙酰基转移酶的参与。本

Table 3 Relationship of ABCE1 acetylation, KAT5, p300/CBP and PCAF expression with clinicopathological characteristics of oesophageal cancer tissues

Pathological features	N	ABCE1			KAT5			p300/CBP			PCAF		
		Acetylation rate(%)	<i>t</i>	<i>P</i>	Positive	χ^2	<i>P</i>	Positive	χ^2	<i>P</i>	Positive	χ^2	<i>P</i>
Gender													
Male	63	61.34±2.42	2.416	0.352	48	2.542	0.281	43	2.249	0.327	15	1.832	0.174
Female	7	58.76±1.97			5			5			2		
Age(years old)													
≥60	52	49.75±2.34	2.674	0.241	39	2.236	0.347	36	1.467	0.159	13	2.362	0.347
<60	18	52.12±1.41			14			12			4		
TNM stages													
I stage	9	25.17±2.15			6			5	7.438	0.017	1		
II stage	46	46.45±3.45	7.315	0.024	35	6.147	0.032	30			10	7.318	0.025
III stage	15	62.76±3.19			12			13			6		
Histodifferentiation													
Well differentiated	14	37.74±2.25			9			7			1		
Moderately differentiated	48	50.05±3.12	7.787	0.019	37	7.529	0.018	34	7.143	0.027	12	2.342	0.037
Poorly differentiated	8	62.42±2.09			7			7			4		
Lymphatic metastasis													
No	52	21.19±1.74	9.843	0.007	36	7.438	0.012	33	9.943	0.005	6	10.138	0.003
Yes	18	58.85±2.46			17			15			11		

Table 4 Correlation of ABCE1 acetylation with KAT5, p300/CBP and PCAF proteins in oesophageal cancer tissues

Protein	ABCE1 acetylation		χ^2	<i>P</i>	<i>r</i>
	Positive	Negative			
KAT5					
Positive	35	18	7.050	0.008	0.464
Negative	5	12			
p300/CBP					
Positive	18	30	0.212	0.543	-0.027
Negative	7	15			
PCAF					
Positive	2	15	11.278	0.001	-3.478
Negative	31	22			

研究在检测 ABCE1 蛋白乙酰化水平的同时, 进一步对食管癌及正常食管黏膜组织中的乙酰基转移酶 KAT5、p300/CBP 及 PCAF mRNA 相对表达量及蛋白的表达量进行了检测, qRT-PCR 结果显示食管癌组织中 KAT5 与 p300/CBP mRNA 相对表达量明显高于正常食管黏膜, 而 PCAF 的 mRNA 相对表达在癌组织中的相对表达量低于正常食管黏膜。免疫组化和免疫蛋白印迹同时证实 KAT5 与 p300/CBP 在癌组织中呈现高表达状态, 而 PCAF 则呈现低表达或不表达状态。KAT5、p300/CBP 与 PCAF 的阳性表达与 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移密切相关, 与性别和年龄无关。说明乙酰基转移酶 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 也参与了食管癌的发生和发展, 同时也证实了食管癌中高

表达的 KAT5 和 p300/CBP 可能参与了 ABCE1 的乙酰化修饰。本研究进一步通过分析食管癌组织中 ABCE1 乙酰化水平与 KAT5、p300/CBP 与 PCAF 蛋白表达的相关, 结果提示在 70 例食管癌患者中, ABCE1 乙酰化与 PCAF 的表达呈负相关, 与 KAT5 表达呈正相关, 和 p300/CBP 的表达无明显相关性。提示乙酰基转移酶 PCAF 和 p300/CBP 对食管癌组织内 ABCE1 蛋白发生的乙酰化无催化作用, 两者与 ABCE1 乙酰化在食管癌中的促癌作用不具有正向协同作用。而乙酰基转移酶 KAT5 和 ABCE1 乙酰化水平具有明显的正相关作用, 说明 KAT5 可能参与了 ABCE1 的乙酰化修饰, 在食管癌组织中以乙酰基转移酶的角色参与催化或调控 ABCE1 发生乙酰化, 进一步对食管癌的发生和发展起到了促进作用。

随着分子生物学的发展, 深入探讨 ABCE1 乙酰化和乙酰基转移酶 KAT5 的表达与食管癌发生发展、侵袭、转移及预后的关系, 对食管癌的早期诊断及预后判断提供分子生物学指标, 给食管癌靶向治疗的临床治疗方案提供一个分子生物学治疗的新靶点, 具有重要的意义。

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 W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Dudash MJ, Slipak S, Dove J, et al. Lymph node harvest as a measure of quality and effect on overall survival in esophageal cancer: a national cancer database assessment [J]. *Am Surg*, 2019, 85(2):201-205.
- [4] 陈俊豪, 丁杰, 李显, 等. 组蛋白去乙酰化酶及去甲基化酶抑制剂在胃肠道肿瘤的研究进展 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(1):133-137, 142.
Chen JH, Ding J, Li X, et al. The research progress of Histone deacetylase and demethylase inhibitors in gastrointestinal tumors[J]. *Modern Digestion and Interventional Diagnosis and Treatment*, 2021, 26(1):133-137, 142.
- [5] Liang ZY, Yu Q, Ji HT, et al. Tip60-siRNA regulates ABCE1 acetylation to suppress lung cancer growth via activation of the apoptotic signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4):3195-3202.
- [6] 丁娇丽, 张志鹏, 刘婧, 等. 基于组蛋白去乙酰化酶设计的多靶点抗肿瘤药物研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(3):236-245.
Ding JL, Zhang ZP, Liu J, et al. The research progress of multi-target antitumor drug design based on histone deacetylase[J]. *China New Drug Magazine*, 2021, 30(3):236-245.
- [7] Lin W, Ding Y, Hsu H, et al. Value and application of trimodality therapy or definitive concurrent chemoradiotherapy in thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(20):3904-3915.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- [9] 陈学燕, 李利亚. 多原发恶性肿瘤临床特点及发病机制的研究进展[J]. *中日友好医院学报*, 2019, 33(1):41-44.
Chen XY, Li LY. The research progress of clinical characteristics and pathogenesis of multiple primary malignant malignancies[J]. *Journal of the China-Japan Friendship Hospital*, 2019, 33(1):41-44.
- [10] Vijayan S, Sidiq T, Yousuf S, et al. Class I transactivator, NLR5: a central player in the MHC class I pathway and cancer immune surveillance[J]. *Immunogenetics*, 2019, 71(3):273-282.
- [11] Xie SH, Jesper L. Risk factors for oesophageal cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018, 37(1):3-8.
- [12] Schuetze KB, McKinsey TA, Long CS. Targeting cardiac fibroblasts to treat fibrosis of the heart: focus on HDACs[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70(9):100-107.
- [13] Choudhary C, Kumar C, Gnad F, et al. Lysine acetylation target protein complexes and coregulates major cellular functions[J]. *Science*, 2009, 325(5942):834-840.
- [14] Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non histone protein acetylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3):156-174.
- [15] 王文欣, 王胜军. 乙酰化修饰对髓源性抑制细胞调控的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(6):475-479.
Wang WX, Wang SJ. The research progress of acetylation modification restrain myeloid inhibitory cells regulation[J]. *Journal of Jiangsu University (Medical Edition)*, 2020, 30(6):475-479.
- [16] 王林林, 岳培琳, 张鑫, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运子 E1 功能及其在疾病中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(12):101-103.
Wang LL, Yue PL, Zhang X, et al. The research progress of the ABCE1 function and its role in the disease [J]. *Shandong Medicine*, 2017, 57(12):101-103.
- [17] 王林林, 李文娟, 李沙沙, 等. ABCE1 与多种癌症发生发展的研究进展[J]. *饮食保健*, 2016, 3(24):148.
Wang LL, Li WJ, Li SS, et al. The research progress of ABCE1 development and occurred with multiple cancers [J]. *Diet Health Care*, 2016, 3(24):148.
- [18] 田治强, 田野, 吴卓, 等. ABCE1 与 MMP-9 在非小细胞肺癌组织中的表达及相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11):1731-1733.
Tian ZQ, Tian Y, Wu Z, et al. The expression and correlation of ABCE1 and MMP-9 in non-small-cell lung cancer tissues[J]. *Modern Oncol Med*, 2016, 24(11):1731-1733.
- [19] 李强, 王九江, 罗水发, 等. ABCE1 基因沉默对人膀胱癌 T24 细胞增殖和迁移能力的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(5):929-933.
Li Q, Wang JJ, Luo SF, et al. Effect of ABCE1 gene silencing on the proliferation and migration capacity of T24 cells in human bladder cancer [J]. *China Pathophysiology Journal*, 2015, 31(5):929-933.