

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250525

泛素特异性蛋白酶在肝细胞癌中的作用

唐 怡¹, 王国泰², 蒋雨涵¹

1 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046

2 陕西中医药大学附属医院肝胆外科, 陕西 咸阳 712099

通信作者: 王国泰, wangtai_52@126.com (ORCID: 0009-0009-5405-9351)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是一种常见的原发性恶性肿瘤。近年来,泛素特异性蛋白酶(USP)在HCC中的作用引起了广泛关注。USP是一类关键的去泛素化酶,通过调节蛋白质的泛素化状态,影响多种生物学过程。研究发现,USP通过去泛素化多种肿瘤相关蛋白,参与调控细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等过程。此外,USP的异常表达与HCC患者的预后密切相关,可能作为潜在的生物标志物和治疗靶点。本文综述了USP在HCC中的研究进展,探讨了USP在HCC发生、发展及转移中的关键作用。深入了解USP在HCC中的作用机制,不仅有助于揭示HCC的发病机理,也为开发新的诊断工具和治疗策略提供了科学依据。未来的研究应进一步探索USP在HCC中的调控作用,以期为HCC的临床治疗提供更多有效手段。

关键词: 癌, 肝细胞; 泛素特异性蛋白酶类; 酶抑制剂

基金项目: 陕西省中医药管理局(SZY-KJCYC-2025-JC-004); 秦创原中医药产业创新聚集区项目(L2024-QCY-ZYYJJQ-Y09); 咸阳市中青年科技领军人才项目(L2022CXNLR018); 咸阳市科学技术局(2021ZDYF-SF-0037)

Role of ubiquitin-specific proteases in hepatocellular carcinoma

TANG Yi¹, WANG Guotai², JIANG Yuhuan¹

1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712099, China

Corresponding author: WANG Guotai, wangtai_52@126.com (ORCID: 0009-0009-5405-9351)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common primary malignant tumor. In recent years, the role of ubiquitin-specific proteases (USPs) in HCC has attracted widespread attention. USPs are a class of key deubiquitinating enzymes that affect a variety of biological processes by regulating the ubiquitination status of proteins. Studies have shown that USPs participate in the regulation of cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion by deubiquitinating various tumor-related proteins. In addition, the abnormal expression of USPs is closely associated with the prognosis of HCC patients and may thus be used as potential biomarkers and therapeutic targets. This article reviews the research advances in USPs in HCC and explores their key roles in the development, progression, and metastasis of HCC. A deep understanding of the mechanism of action of USPs in HCC not only helps to reveal the pathogenesis of HCC, but also provides a scientific basis for developing new diagnostic tools and treatment strategies. Future research should further explore the regulatory effect of USPs in HCC, in order to provide more effective means for the clinical treatment of HCC.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Ubiquitin-Specific Proteases; Enzyme Inhibitors

Research funding: Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine (SZY-KJCYC-2025-JC-004); Qinchuangyuan Traditional Chinese Medicine Industry Innovation Cluster Project (L2024-QCY-ZYYJJQ-Y09); Project for Young and Middle-aged Science and Technology Leaders in Xianyang City (L2022CXNLR018); Xianyang Science and Technology Bureau (2021ZDYF-SF-0037)

原发性肝癌(以下简称肝癌)是全球第六大常见恶性肿瘤,到2030年,预计肝癌将导致100多万人死亡^[1]。肝细胞癌(HCC)是肝癌的主要病理学类型,占肝癌总病例的75%~85%,主要病因包括病毒感染、大量饮酒及非酒精性脂肪性肝病^[2]。虽然甲胎蛋白是HCC患者监测、诊断和预后预测最常用的血清学标志物,但其在疾病早期阶段的诊断敏感性和预后预测效能仍有待提升,超过50%的HCC患者在确诊时已进展至晚期。因此,深入了解HCC发病的分子机制并寻找能够预测HCC转移和复发的标志物至关重要。

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system,

UPS)由泛素、泛素激活酶、泛素结合酶、泛素连接酶、26S蛋白酶体和去泛素化酶(deubiquitinating enzyme, DUB)组成,在细胞周期调控、DNA损伤响应、细胞分化及免疫应答等方面发挥重要作用^[3]。人类基因组编码大约100种DUB,根据其结构和功能主要分为7个家族,包括卵巢肿瘤蛋白酶、泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)、泛素C端水解酶、含Machado-Joseph结构域的蛋白酶、JAB1/MPN/MOV34金属蛋白酶、锌指泛素特异性蛋白酶和单核细胞趋化蛋白诱导蛋白家族,其中,USP约占所有DUB的60%,在HCC的发生、发展、转移和治疗中起着重要作用(表1,图1)。因此,本文重点探讨USP

表1 HCC相关USP

Table 1 USP associated with hepatocellular carcinoma

USP	靶蛋白	信号通路	在HCC中的作用	参考文献
USP1	未明确	YAP/TAZ	生长、转移	[4]
USP2a	RAB1A	未明确	增殖、迁移、侵袭	[5]
USP4	CypA	MAPK	生长、迁移、侵袭	[6]
	TGF-βR1	TGF-β	侵袭、转移	[7]
USP5	SLC7A11	未明确	铁死亡	[8]
	SLUG	未明确	增殖、转移、侵袭	[9]
USP7	TRIP12	未明确	增殖、迁移、侵袭	[10]
	STAT3	未明确	增殖、转移	[11]
USP8	未明确	Wnt/β-catenin	增殖、迁移、侵袭、铁死亡	[12]
USP10	Smad4	TGF-β	转移	[13]
	YAP/TAZ	YAP/TAZ	增殖、迁移	[14]
USP11	eEF1A1	PI3K/AKT	EMT、转移	[15]
	HIF-1α	未明确	糖酵解、增殖、转移	[16]
	NF90	未明确	增殖、转移	[17]
USP12	未明确	MAPK	细胞凋亡	[18]
USP13	TLR4	TLR4/MyD88/NF-κB	增殖、迁移、侵袭	[19]
USP14	SQSTM1	未明确	自噬、增殖、侵袭、细胞凋亡	[20]
	HIF-1α	未明确	迁移、侵袭	[21]
USP19	YAP	Hippo	增殖、迁移	[22]
USP21	MEK2	ERK	生长、增殖	[23]
USP22	E2F6	AKT	生长	[24]
	HIF-1α	未明确	细胞干性、糖酵解	[25]
USP25	TRIM21	Wnt/β-catenin	增殖、迁移、侵袭、EMT	[26]
USP27	SETD3	未明确	生长、增殖、迁移	[27]
USP29	HIF-1α	未明确	糖酵解、耐药性	[28]
USP35	PKM2	未明确	增殖、迁移、侵袭	[29]
	ABHD17C	PI3K/AKT	生长、增殖、迁移	[30]
USP39	SP1	未明确	增殖	[31]
USP40	YAP	未明确	增殖、迁移	[32]
USP46	MST1/YAP	未明确	增殖、转移	[33]

注: YAP/TAZ, Yes相关蛋白/PDZ结合基序转录共激活因子; RAB1A, Ras相关蛋白Rab-1A; CypA, 亲环蛋白A; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; TGF-βR1, 转化生长因子β受体1; SLC7A11, 溶质载体家族7成员11; SLUG, 锌指蛋白SNAI2; TRIP12, 甲状腺激素受体相互作用蛋白12; STAT3, 信号转导及转录激活因子3; Wnt/β-catenin, Wnt信号通路/β-连环蛋白; Smad4, SMAD家族成员4; eEF1A1, 真核翻译延伸因子1A1; PI3K/AKT, 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B; EMT, 上皮-间充质转化; HIF-1α, 缺氧诱导因子-1α; NF90, 核因子90; MyD88, 髓样分化因子88; SQSTM1, 序列相似性家族62成员1; MEK2, 丝裂原活化蛋白激酶激酶2; ERK, 细胞外信号调节激酶; E2F6, E2F转录因子6; TRIM21, 三结构域蛋白21; SETD3, SET结构域包含蛋白3; PKM2, 丙酮酸激酶M2; ABHD17C, α/β水解酶结构域蛋白17C; SP1, 特异性蛋白1; MST1, 哺乳动物STE20样激酶1。

参与HCC的具体作用机制,并讨论USP抑制者在癌症靶向和免疫治疗中的应用,以期HCC的诊断及治疗提供新的视角和策略。

1 USP

1.1 USP1 USP1在HCC中表达升高,且与患者的低生存率相关。USP1可通过去泛素化稳定核糖体蛋白S16,从而促进HCC细胞的生长和转移^[34]。Hippo信号通路是常见的抑癌通路,通过抑制肿瘤的增殖、生存和侵袭过程发挥作用。在HCC中,Hippo通路效应子YAP/TAZ的表达水平增加。USP1作为Hippo信号转导活性的关键调节因子,通过Hippo/TAZ轴调节HCC的进展^[4]。此外,USP1能够增强HCC细胞中c-kit(仑伐替尼的治疗靶点)的稳定性,而c-kit的敲低可以逆转USP1的致癌作用,提高HCC对仑伐替尼的敏感性^[34]。因此,USP1作为一个潜在的HCC诊断和预后标志物,为开发新的靶向治疗药物提供了新的方向。

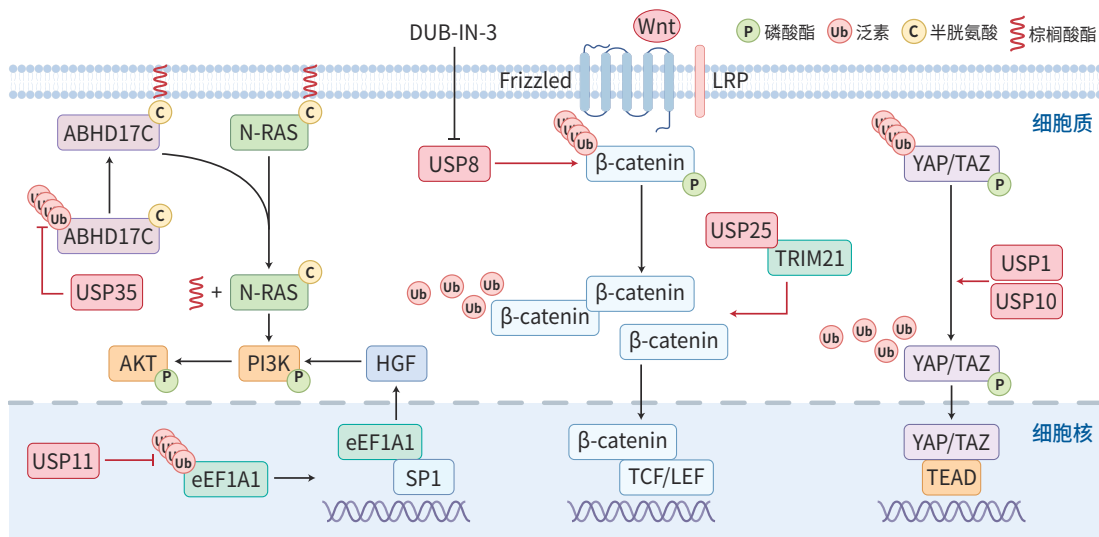
1.2 USP2 USP2a在HCC中的表达显著上调,并通过调节细胞增殖、耐药性和凋亡等关键细胞活动发挥致癌作用。USP2a可通过去泛素化和稳定内质网及高尔基体囊泡转运的关键调节因子,促进HCC的进展^[5]。此外,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在肿瘤的诊断、治疗及预后评估中具有重要的临床意义。例

如,通过RNA测序技术,发现与缺氧相关的lncRNA USP2-AS1在HCC中上调,并通过提高HIF-1 α 蛋白水平,促进HCC的增殖、迁移和侵袭^[35]。

1.3 USP4 USP4在HCC中的表达上调,并与肿瘤的恶性表型特征(大小、数量、分化程度、血清甲胎蛋白水平和血管浸润)显著相关。USP4通过去泛素化抑制CypA降解,进而激活p38/MAPK信号通路,促进癌细胞的生长、迁移和侵袭^[6]。此外,USP4通过与TGF- β R1的直接作用和去泛素化,激活TGF- β 信号通路,诱导EMT,促进肿瘤的侵袭和转移^[7]。

1.4 USP5 USP5与淋巴特异性解旋酶相互作用,增加SLC7A11的表达,抑制肿瘤细胞的铁死亡并促进HCC发生^[8]。此外,USP5通过与锌指转录因子SLUG相互作用并稳定其蛋白水平,影响EMT过程。高度恶性的HCC中,USP5的表达水平升高,且与SLUG的表达水平呈正相关^[9]。另一项研究发现,幽门螺杆菌中的Hpn蛋白能够显著抑制HCC细胞的活性并诱导细胞凋亡。然而,USP5的过表达可以显著抵消Hpn对HCC细胞活力的抑制作用^[36],表明USP5可能在HCC的细胞存活中发挥重要作用。

1.5 USP7 USP7可促进HCC细胞的增殖、迁移、侵袭和自我更新,并增强EMT和癌症干细胞样特征。USP7通过与TRIP12形成复合物并稳定其表达,从而促进HCC的进展。在临床上,USP7和TRIP12的过表达与HCC的不



注:N-RAS,神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物;HGF,肝细胞生长因子;TCF/LEF,T细胞因子/淋巴增强因子;TEAD,TEA结构域转录因子;LRP,低密度脂蛋白受体相关蛋白;Frizzled,卷曲蛋白。YAP/TAZ信号通路,USP1与USP10通过去泛素化和稳定YAP/TAZ来促进HCC的增殖,增强了YAP/TAZ在HCC细胞中的致癌功能^[4,14]。PI3K/AKT信号通路,USP35通过去泛素化稳定ABHD17C,从而激活N-RAS并通过PI3K/AKT信号通路促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭^[30]。USP11阻止了eEF1A1的降解,促进SP1与HGF基因启动子的结合,增加HGF的表达,进而激活PI3K/AKT信号通路^[15]。Wnt/β-catenin信号通路,USP8通过稳定β-catenin蛋白,从而激活Wnt/β-catenin信号通路^[12]。USP25通过Wnt/β-catenin信号通路与TRIM21相互作用,促进HCC进展^[26]。

图1 DUB在HCC YAP/TAZ、PI3K/AKT和Wnt/β-catenin信号通路中的作用

Figure 1 The role of DUB in the YAP/TAZ, PI3K/AKT, and Wnt/β-catenin signaling pathways in hepatocellular carcinoma

良表型及较差的预后相关^[10]。此外,研究发现 TRIM27 (tripartite motif-containing 27)蛋白的表达上调与 HCC 的多个恶性特征相关,包括 STAT3 的激活、EMT 和癌症干细胞样特性的增强。USP7 可以稳定 TRIM27,进而激活 STAT3,从而促进 HCC 的侵袭性进展和不良预后^[11]。

1.6 USP10 HCC 的高死亡率主要源于其转移性。USP10 不仅能够通过维持 Smad4 蛋白水平并激活 TGF- β 信号传导来促进 HCC 转移,还可以通过去泛素化稳定 YAP/TAZ 蛋白的活性,从而在体内和体外促进 HCC 的增殖与迁移^[13-14]。此外,USP10 在 HCC 中也可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的激活来抑制肿瘤进展^[37]。因此,USP10 在 HCC 中的确切作用需要进一步研究。

1.7 USP11 USP11 在 HCC 组织中表达显著上调,且与肿瘤数量、血管浸润和不良预后密切相关^[15]。USP11 通过去泛素化 eEF1A1 并抑制其降解,进而激活 PI3K/AKT 信号通路,促进 HCC 的 EMT 和转移^[15]。USP11 还能降低 Krüppel 样因子 4 的稳定性,抑制其在 HCC 中的肿瘤抑制作用^[16]。USP11 在 HCC 细胞增殖和转移中起着关键作用,其不仅通过稳定 HIF-1 α 并与其相互作用以增强糖酵解,还通过与下游靶点 NF90 相互作用并去泛素化来稳定 HCC 细胞中的蛋白表达水平,进一步促进肿瘤细胞的增殖和转移^[16-17]。

1.8 USP14 USP14 在 HCC 中的表达上调,通过去泛素化调节 HCC 细胞的糖酵解和自噬功能。抑制 USP14 可显著抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭,并促进细胞凋亡^[20]。在缺氧环境下,USP14 通过去泛素化增强 HIF-1 α 的转录活性和稳定性,从而促进 HCC 细胞的迁移和侵袭^[21]。上述发现表明,USP14 在促进 HCC 进展中发挥致癌作用。因此,对 USP14 及其驱动基因的深入研究有望为开发更有效的 HCC 治疗方法提供新的思路。

1.9 USP22 在临床治疗中,USP22 在 HCC 患者中的高表达与肝移植后对 mTOR 抑制剂的良好反应相关。因此,USP22 可能作为指导 HCC 患者 mTOR 靶向治疗的潜在生物标志物^[38]。研究发现,USP22 作为关键的调控因子,在 HCC 的发展中可通过增强新生脂肪酸合成,促进肿瘤形成^[39]。E2F6 是一种非口袋蛋白依赖性的转录抑制因子,其活性受到 USP22 去泛素化作用的调控。USP22 与 E2F6 相互作用并稳定 E2F6,导致磷酸酶 DUSP1 的转录受到抑制,进而增强 HCC 细胞中的 AKT 激活和肿瘤生长^[24]。此外,USP22 通过去泛素化和稳定 HIF-1 α ,促进 HCC 细胞的干性和糖酵解^[25]。

多项研究表明,USP22 在 HCC 耐药机制中发挥重要作用。敲低 USP22 能够显著抑制仑伐替尼耐药 HCC 细胞的活力,并促进其凋亡^[40]。USP22 能够通过维持 E 盒锌指结合蛋白 1 的稳定性并增强其介导的血管内皮生长因子 A 转录,促进 HCC 进展,为抗血管生成药物耐药性提供新的治疗靶点^[41]。ABCC1 是 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转运蛋白超家族的成员之一,广泛分布于肝脏、肾脏、肠道和大脑等多种组织中。通常情况下,ABCC1 的过表达与肿瘤细胞对多种化疗药物的耐药性密切相关。HCC 细胞系中,USP22 的上调增加了 ABCC1 的表达,从而导致对索拉非尼的耐药性。靶向 USP22 的脂质多聚体能够显著抑制 HCC 肿瘤生长,并提高索拉非尼的敏感性^[42]。在 HCC 组织中,USP22 不仅可以直接与沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 相互作用,促进 HCC 细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性,而且还通过激活 SIRT1/AKT/MRP1 信号通路,进一步促进 HCC 细胞内的多重耐药性^[43]。

1.10 USP35 USP35 在 HCC 中的高表达与患者的不良预后显著相关。抑制 USP35 的表达,可以通过增加 PKM2 的泛素化水平来抑制 HCC 肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[29]。ABHD17C,一种去棕榈酰化酶,能够去除癌基因的 S-棕榈酰化,从而促进癌症进程。USP35 能够通过稳定 ABHD17C 和激活 PI3K/AKT 信号通路促进 HCC 的发展^[30]。

1.11 USP44 USP44 已被证实是 HCC 进展中的新型调节因子。临床病理分析显示,USP44 在 HCC 组织中的表达受到抑制,并与 HCC 患者的预后不良及晚期肿瘤分期紧密相关。体外分析揭示了 USP44 对 HCC 细胞生长及 G0/G1 细胞周期停滞具有不可或缺的作用。USP44 通过调控一系列增殖相关基因形成复杂的基因网络,该网络影响 HCC 细胞的增殖、转移和凋亡过程。定量蛋白质组学检测证明,USP44 通过抑制 Hedgehog 信号传导和程序性死亡配体 1 表达来抑制 HCC 的进展^[44]。

1.12 其他 USP Wnt/ β -catenin 信号通路失调是 HCC 的主要遗传改变之一。研究发现,USP8 在 HCC 组织中的过表达与 β -catenin 水平相关。USP8 抑制剂 DUB-IN-3 能够通过降解 β -catenin 抑制 HCC 细胞的侵袭表型,并促进铁细胞凋亡^[12]。USP12 在 HCC 组织中表达增加。通过下调 USP12 在 HCC 细胞系中的表达能够抑制增殖,并激活 MAPK 信号通路,诱导细胞凋亡^[18]。USP13 通过稳定 TLR4 并激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路来促进 HCC 的发展,故抑制 USP13 可显著抑制 HCC 细胞的生长^[19]。USP19 作

为YAP的特异性DUB,能通过稳定YAP及其相关基因的表达促进HCC细胞的增殖和迁移^[22]。在HCC中,USP21基因经常出现高度扩增和过表达,其通过激活ERK信号通路,进而促进HCC的发展^[23]。USP25在HCC中过表达,其通过与TRIM21相互作用激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进HCC细胞增殖、迁移、侵袭和EMT,进而影响患者预后^[26]。组蛋白甲基转移酶SETD3在多种生物学过程(如基因表达调控、细胞分化、细胞周期调控等)中起关键作用,其失调与癌症等疾病相关^[27]。研究发现,USP27通过与SETD3相互作用,负调控其泛素化并增强其稳定性,进而促进HCC进展^[27]。Zhou等^[45]研究显示,抑制USP28表达显著降低了HCC细胞系的增殖和侵袭能力,表明USP28可能是HCC免疫浸润和不良预后的潜在生物标志物。USP29通过直接去泛素化并稳定HIF-1 α ,增强其转录活性,进而上调糖酵解途径的关键酶HK2的表达,促进HCC细胞中索拉非尼的耐药性,从而为治疗靶向索拉非尼耐药的HCC患者开辟了新的途径^[28]。USP33,作为SP1的DUB,能够促进HCC的侵袭和转移,为HCC的治疗提供了新的潜在靶点。而USP39在HCC中通过去泛素化稳定SP1,促进细胞增殖^[31]。USP40作为YAP稳定性的新型调节因子,通过去除YAP上的多泛素化来维持稳定,从而促进HCC细胞增殖和迁移;而与之相对,USP46通过促进YAP的降解,进而抑制HCC细胞的增殖和转移^[32-33]。

2 USP抑制剂

P22077,是一种USP7抑制剂,通过增加细胞内活性氧产生来诱导细胞凋亡。在HCC中,P22077降低了细胞对多柔比星的敏感性,且其与有丝分裂激酶PLK1抑制剂volasertib的联合治疗对紫杉醇耐药性显示出显著的协同效应^[46]。此外,P22077不仅靶向USP7,还可通过抑制USP47对慢性粒细胞白血病细胞产生细胞毒性,并在体外和体内根除白血病干细胞/祖细胞,无论其是否对酪氨酸激酶抑制剂耐药^[46]。在HCC中,新型USP10抑制剂D1通过影响泛素通路和YAP降解,触发p53和p21的下调,导致HCC细胞停滞和凋亡^[47]。USP8i,一种特定的USP8抑制剂,与索拉非尼或多柔比星联合可显著抑制更多的增殖,并诱导HCC细胞的凋亡率显著提高^[12]。综上所述,USP抑制剂已被证明具有显著的抗癌潜力。

3 总结与展望

HCC位居全球癌症致死原因前列,其早期诊断困

难,且肿瘤的转移和侵袭性增长是造成其高死亡率的主要因素。手术切除虽然是治疗早期HCC的有效手段,但多数患者在确诊时已处于晚期。因此,HCC的治疗策略亟需突破传统手术局限,探索新的治疗途径,以提高患者的生存率和生活质量。

目前,靶向药物的开发为肝癌的治疗提供了新的前景。与HCC发病机制相关的信号通路和潜在靶点,已成为开发治疗晚期HCC靶向药物的重要方法。特定的USP根据其底物的不同,可能对HCC的治疗产生抑制或促进作用,这为癌症治疗提供了新的靶点。因此,了解USP如何调节癌症的致癌作用对于制订有效的治疗策略至关重要。目前,针对泛素化和去泛素化相关酶的分子靶点及小分子抑制剂不断被发现,并逐步应用于临床治疗。例如,硼替佐米作为一种蛋白酶体抑制剂,已获得美国食品药品监督管理局的批准,用于治疗多种癌症类型^[48]。然而,针对HCC的特异性USP抑制剂研究较匮乏,且USP抑制剂的开发仍处于早期阶段,需要进一步探究其作用机制和作用底物,以增强其选择性和特异性,从而促进USP抑制剂的开发和临床应用。

近20年来,晚期HCC的一线系统性治疗经历了从单一靶向药物向多维度联合方案的显著拓展。然而,目前推荐用药,如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、索拉非尼和仑伐替尼等,其获得性耐药性或毒副作用在治疗过程中难以避免。多种USP与HCC耐药密切相关,靶向USP可能成为解决耐药性的重要方法。因此,未来需要开发更精确、可靠的USP活性检测方法,深入研究不同癌症类型中耐药性相关的特定USP,以制订个性化的治疗策略,这将有助于克服耐药性问题,提高HCC治疗的成功率。

总之,通过深入研究USP在HCC中的具体作用机制,可以更好地理解HCC的发病机理,为HCC的诊断、治疗及预防提供新的思路和方法。未来的研究应聚焦于开发更有效的USP抑制剂,以及探索USP在耐药性中的作用,以期HCC患者带来更有效的治疗方案。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 唐怡负责资料分析,撰写论文;王国泰负责分析相关材料,并修改论文;蒋雨涵负责检索和收集相关文献。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/

- caac.21763.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [3] ÇETIN G, KLAFAK S, STUDENCKA-TURSKI M, et al. The ubiquitin-proteasome system in immune cells[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 60. DOI: 10.3390/biom11010060.
- [4] LIU DY, LI QH, ZANG YF, et al. USP1 modulates hepatocellular carcinoma progression via the Hippo/TAZ axis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 264. DOI: 10.1038/s41419-023-05777-1.
- [5] XIONG B, HUANG JW, LIU Y, et al. Ubiquitin-specific protease 2a promotes hepatocellular carcinoma progression via deubiquitination and stabilization of RAB1A[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(2): 329-343. DOI: 10.1007/s13402-020-00568-8.
- [6] LI TY, YAN B, MA Y, et al. Ubiquitin-specific protease 4 promotes hepatocellular carcinoma progression via cyclophilin A stabilization and deubiquitination[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 148. DOI: 10.1038/s41419-017-0182-5.
- [7] QIU C, LIU Y, MEI Y, et al. Ubiquitin-specific protease 4 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma by increasing TGF- β signaling-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(10): 2783-2799. DOI: 10.18632/aging.101587.
- [8] YAN BK, GUO JX, WANG ZL, et al. The ubiquitin-specific protease 5 mediated deubiquitination of LSH links metabolic regulation of ferroptosis to hepatocellular carcinoma progression[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(4): e337. DOI: 10.1002/mco2.337.
- [9] MENG J, AI XY, LEI YY, et al. USP5 promotes epithelial-mesenchymal transition by stabilizing SLUG in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(2): 573-587. DOI: 10.7150/thno.27654.
- [10] GEORGES A, MARCON E, GREENBLATT J, et al. Author correction: Identification and characterization of USP7 targets in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 15664. DOI: 10.1038/s41598-019-43448-4.
- [11] SU C, ZHANG HQ, MO J, et al. SP1-activated USP27X-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via USP7-mediated AKT stabilisation[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(1): e1563. DOI: 10.1002/ctm2.1563.
- [12] TANG JN, LONG G, XIAO L, et al. USP8 positively regulates hepatocellular carcinoma tumorigenesis and confers ferroptosis resistance through β -catenin stabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6): 360. DOI: 10.1038/s41419-023-05747-7.
- [13] YUAN T, CHEN ZB, YAN FJ, et al. Deubiquitinating enzyme USP10 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through deubiquitinating and stabilizing Smad4 protein[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(1): 197-210. DOI: 10.1002/1878-0261.12596.
- [14] ZHU H, YAN FJ, YUAN T, et al. USP10 promotes proliferation of hepatocellular carcinoma by deubiquitinating and stabilizing YAP/TAZ [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11): 2204-2216. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2388.
- [15] CHEN J, NING D, DU PC, et al. USP11 potentiates HGF/AKT signaling and drives metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2024, 43(2): 123-135. DOI: 10.1038/s41388-023-02847-8.
- [16] QIAO LJ, HU WB, LI LZ, et al. USP11 promotes glycolysis by regulating HIF-1 α stability in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(2): e18017. DOI: 10.1111/jcmm.18017.
- [17] LUO CH, LU YY, FANG QL, et al. TRIM55 restricts the progression of hepatocellular carcinoma through ubiquitin-proteasome-mediated degradation of NF90[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 441. DOI: 10.1038/s41420-024-02212-y.
- [18] LIU CS, LI XN, FENG G, et al. Downregulation of USP12 inhibits tumor growth via the p38/MAPK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4899-4908. DOI: 10.3892/mmr.2020.11557.
- [19] GAO S, CHEN TX, LI LJ, et al. Hypoxia-inducible ubiquitin specific peptidase 13 contributes to tumor growth and metastasis via enhancing the toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response gene 88/nuclear factor- κ B pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 587389. DOI: 10.3389/fcell.2020.587389.
- [20] ZHANG NN, ZHANG H, YANG XB, et al. USP14 exhibits high expression levels in hepatocellular carcinoma and plays a crucial role in promoting the growth of liver cancer cells through the HK2/AKT/P62 axis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 237. DOI: 10.1186/s12885-024-12009-y.
- [21] LV C, WANG SL, LIN L, et al. USP14 maintains HIF1- α stabilization via its deubiquitination activity in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 803. DOI: 10.1038/s41419-021-04089-6.
- [22] TIAN ZL, XU C, HE WX, et al. The deubiquitinating enzyme USP19 facilitates hepatocellular carcinoma progression through stabilizing YAP[J]. *Cancer Lett*, 2023, 577: 216439. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216439.
- [23] LI WJ, CUI KS, PROCHOWNIK EV, et al. The deubiquitinase USP21 stabilizes MEK2 to promote tumor growth[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 482. DOI: 10.1038/s41419-018-0523-z.
- [24] JING TT, WANG BS, YANG ZJ, et al. Deubiquitination of the repressor E2F6 by USP22 facilitates AKT activation and tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 266-277. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.07.044.
- [25] LING SB, SHAN QN, ZHAN QF, et al. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1 α /USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1322-1334. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319616.
- [26] LIU YH, MA JJ, LU SM, et al. USP25 promotes hepatocellular carcinoma progression by interacting with TRIM21 via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(18): 2229-2242. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002714.
- [27] ZOU TT, WANG Y, DONG L, et al. Stabilization of SETD3 by deubiquitinase USP27 enhances cell proliferation and hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1): 70. DOI: 10.1007/s00018-021-04118-9.
- [28] GAO RZ, BUECHEL D, KALATHUR RKR, et al. USP29-mediated HIF1 α stabilization is associated with Sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells by upregulating glycolysis[J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(7): 52. DOI: 10.1038/s41389-021-00338-7.
- [29] LV T, ZHANG B, JIANG CH, et al. USP35 promotes hepatocellular carcinoma progression by protecting PKM2 from ubiquitination-mediated degradation[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(4): 113. DOI: 10.3892/ijo.2023.5561.
- [30] WANG LP, WANG JW, MA XQ, et al. USP35 promotes HCC development by stabilizing ABHD17C and activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 421. DOI: 10.1038/s41420-023-01714-5.
- [31] DONG X, LIU ZX, ZHANG EC, et al. USP39 promotes tumorigenesis by stabilizing and deubiquitinating SP1 protein in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2021, 85: 110068. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110068.
- [32] MO HY, LI RT, YANG N, et al. USP40 promotes hepatocellular carcinoma progression through a YAP/USP40 positive feedback loop[J]. *Cancer Lett*, 2024, 589: 216832. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216832.
- [33] QIU YM, HUANG D, SHENG YL, et al. Deubiquitinating enzyme USP46 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma by stabilizing MST1[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 405(1): 112646. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112646.
- [34] HUANG P, WANG YH, ZHANG PF, et al. Ubiquitin-specific peptidase 1: Assessing its role in cancer therapy[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23

- (7): 2953-2966. DOI: 10.1007/s10238-023-01075-4.
- [35] CHEN SP, ZHU GQ, XING XX, et al. LncRNA USP2-AS1 promotes hepatocellular carcinoma growth by enhancing YBX1-mediated HIF1 α protein translation under hypoxia[J]. Front Oncol, 2022, 12: 882372. DOI: 10.3389/fonc.2022.882372.
- [36] CAO YQ, XIA H, TAN XY, et al. Intratumoural microbiota: A new frontier in cancer development and therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 15. DOI: 10.1038/s41392-023-01693-0.
- [37] LU C, NING Z, WANG AM, et al. USP10 suppresses tumor progression by inhibiting mTOR activation in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2018, 436: 139-148. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.07.032.
- [38] YE QW, ZHOU W, XU SJ, et al. Ubiquitin-specific protease 22 promotes tumorigenesis and progression by an FKBP12/mTORC1/autophagy positive feedback loop in hepatocellular carcinoma[J]. MedComm (2020), 2023, 4(6): e439. DOI: 10.1002/mco2.439.
- [39] NING Z, GUO X, LIU XL, et al. USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPAR γ in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2187. DOI: 10.1038/s41467-022-29846-9.
- [40] GUO JH, ZHAO J. USP22-JMJD8 axis promotes Lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2024, 1871(1): 119617. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2023.119617.
- [41] ZENG K, XIE WW, WANG CY, et al. USP22 upregulates ZEB1-mediated VEGFA transcription in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3): 194. DOI: 10.1038/s41419-023-05699-y.
- [42] CHANG YS, SU CW, CHEN SC, et al. Upregulation of USP22 and ABCC1 during sorafenib treatment of hepatocellular carcinoma contribute to development of resistance[J]. Cells, 2022, 11(4): 634. DOI: 10.3390/cells11040634.
- [43] GAO HL, XI Z, DAI JW, et al. Drug resistance mechanisms and treatment strategies mediated by Ubiquitin-Specific Proteases (USPs) in cancers: New directions and therapeutic options[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 88. DOI: 10.1186/s12943-024-02005-y.
- [44] CHEN SS, ZHOU BH, HUANG W, et al. The deubiquitinating enzyme USP44 suppresses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting Hedgehog signaling and PDL1 expression[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 830. DOI: 10.1038/s41419-023-06358-y.
- [45] ZHOU WH, CHEN JF, WANG JG. Comprehensive prognostic and immunological analysis of Ubiquitin Specific Peptidase 28 in pancreatic cancers and identification of its role in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(13): 6545-6576. DOI: 10.18632/aging.204869.
- [46] LEI H, XU HZ, SHAN HZ, et al. Targeting USP47 overcomes tyrosine kinase inhibitor resistance and eradicates leukemia stem/progenitor cells in chronic myelogenous leukemia[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 51. DOI: 10.1038/s41467-020-20259-0.
- [47] LU Y, GAO J, WANG PP, et al. Discovery of potent small molecule ubiquitin-specific protease 10 inhibitors with anti-hepatocellular carcinoma activity through regulating YAP expression[J]. Eur J Med Chem, 2024, 272: 116468. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116468.
- [48] LARSSON P, OLSSON M, SARATHCHANDRA S, et al. Multi-omics analysis identifies repurposing bortezomib in the treatment of kidney-, nervous system-, and hematological cancers[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 18576. DOI: 10.1038/s41598-024-62339-x.

收稿日期: 2024-09-13; 录用日期: 2024-11-08

本文编辑: 葛俊

引证本文: TANG Y, WANG GT, JIANG YH. Role of ubiquitin-specific proteases in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 968-974.

唐怡, 王国泰, 蒋雨涵. 泛素特异性蛋白酶在肝细胞癌中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 968-974.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选“中国科技期刊卓越行动计划·中文领军期刊(2024—2028)”

2024年11月28日,中国科技期刊卓越行动计划(以下简称“卓越计划”)(2024—2028)公布,《临床肝胆病杂志》跻身“中文卓越期刊TOP100”第一梯队,入选“中文领军期刊”。

我国现有科技期刊总量超8000种,经公开申报、资格审查,本期“卓越计划”有效申报1340项,经陈述答辩、专家委员会复核、结果公示,最终入选中文领军期刊100种。

“卓越计划”由中国科协、教育部、科技部、财政部、国家新闻出版署、中国科学院、中国工程院等七部委联合组织实施,每5年为一个周期,是科技期刊界“国家队”的遴选,旨在支持我国最有代表性的杰出科技期刊进入世界一流行列。

十五年同心协力,十五年风雨兼程!衷心感谢各位编委、审稿专家及广大读者、作者一直以来的关注与支持!《临床肝胆病杂志》将以“卓越期刊”为契机,谱写高质量发展新篇章,为建设世界一流科技期刊及推动肝胆病学科发展做出更大贡献!

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年5月25日