·专家述评·

RNA结合蛋白CELF1在疾病中的作用机制

严妍，张颐
（中国医科大学附属第一医院妇科，沈阳 110001）

摘要 CELF1是一种多功能RNA结合蛋白，通过调控基因表达，在机体生长和发育中发挥重要作用。CELF1参与mRNA剪接、稳定性和翻译调控，影响细胞增殖、凋亡和周期进程。近年来，CELF1被发现参与多种非肿瘤疾病的进程，如1型强直性肌营养不良、心肌肥大、白内障和2型糖尿病。此外，CELF1在多种癌症中异常表达，如结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、胶质瘤和乳腺癌，与癌症的发生、发展以及耐药性密切相关。CELF1被视为疾病治疗的潜在靶点，但仍有待进行进一步的深入研究。

关键词 CELF1；RNA结合蛋白；疾病；癌症
中图分类号 Q71 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）08-0673-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1842.020
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.001

Mechanism of action of the RNA-binding protein CELF1 in diseases

YAN Yan，ZHANG Yi
（Department of Gynecology，The First Hospital of China Medical University，Shenyang 110001，China）

Abstract CELF1 is a multifunctional RNA-binding protein that plays important roles in growth and development by regulating gene expression. CELF1 is involved in mRNA splicing，stability，and regulation of translation，and affects cell proliferation，apoptosis，and cell-cycle processes. In recent years，CELF1 has been implicated in the progression of several non-neoplastic diseases，such as myotonic dystrophy type 1，cardiac hypertrophy，cataract，and type 2 diabetes. In addition，CELF1 is abnormally expressed in many cancers，such as colorectal cancer，hepatocellular carcinoma，non-small cell lung cancer，glioma，and breast cancer，and is closely associated with development and drug resistance of these cancers. CELF1 is a potential target for treating diseases，but further studies are required.

Keywords CELF1；RNA-binding protein；disease；cancer

RNA结合蛋白作为一类重要的分子调控因子，在生物体内发挥广泛而关键的作用。它们通过结合特定的RNA序列，参与调控多个层次的基因表达。其中，CELF1又称CUGBP1，是ELAV样家族的成员，作为一种多功能RNA结合蛋白，主要与剪接过程中的蛋白相互作用，维持机体免疫系统和发育过程的平衡[1]。CELF1在多种生物过程中发挥重要作用，包括胚胎发育、神经发育和免疫应答等。既往CELF1主要因其在1型强直性肌营养不良的疾病进展中的促进作用而受到广泛关注[2]。然而，随着研究的深入，人们发现CELF1的异常表达或功能失调与多种疾病的发生和发展密切相关。

目前，CELF1在疾病中的作用机制的相关研究已经取得了显著进展。研究发现，CELF1在心肌肥大、白内障和2型糖尿病等疾病中发挥不同程度的促进作用。此外，CELF1在肿瘤领域的研究更加引人注目。大量研究表明，CELF1在多种癌症中异常表达，如结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、胶质瘤和乳腺癌等。CELF1异常表达与这些癌症的发生、发展、侵袭、转移以及耐药性密切相关。CELF1通过调控相关基因的表达和信号通路，促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭，在癌症进展中发挥重要作用[3-7]。本文分析和总结了近年来CELF1在机体生长和发育、疾病进展以及癌症发生和发展中的重要作用及其机制的相关研究的进展和成果，探讨存在的问题和面临的挑战，为未来的研究提供新的思路和方向。

1 CELF1的基本特性

*CELF1*在物种间广泛存在，且结构较为相似，在人类基因组中位于11号染色体，CELF1蛋白由3

基金项目：国家重点研发计划（2018YFC1311600）；辽宁省重点研发项目（2024JH2/102500019）；沈阳市科技计划（22-321-33-08）；沈阳市科技创新发展专项资金（23-506-3-01-10）
作者简介：严妍（1997-），女，博士研究生.
通信作者：张颐，E-mail：syzi@163.com
收稿日期：2025-01-13
网络出版时间：2025-07-29 13:36:59

个包含80~100个氨基酸的RNA识别基序组成，其中2个位于N端附近，1个位于C端附近，此类RNA识别基序均由相同的拓扑结构组成，这种拓扑结构是β折叠和α螺旋组成的紧凑结构。这些基序能够特异性地与CUG重复序列或富含GU的元件结合，是识别和结合特定RNA序列的关键，确保其在mRNA剪接、稳定性和翻译调控中的精确性[8]。除RNA识别基序外，CELF1还包含核定位信号，位于N端末端和C端末端，使得CELF1能够在细胞核和细胞质间穿梭，既在细胞核中执行其mRNA剪接调控功能，又在细胞质中调节mRNA的稳定性和翻译[9]。CELF1还被证明是一种磷蛋白，磷酸化是调节CELF1活性和功能的重要机制。CELF1上存在多个潜在的磷酸化位点，这些位点可以被各种激酶（如蛋白激酶C、蛋白激酶A等）磷酸化，进而控制特定的蛋白与蛋白及RNA间的相互作用[10-11]。

2　CELF1的生物学功能

CELF1和其他CELF家族成员在机体的生长和发育过程中均起调节基因的重要作用[1,12]，并与人类肌肉特异性疾病、衰老和认知障碍相关[13]。

2.1　调控基因表达和细胞周期

CELF1在mRNA剪接、稳定性、翻译和细胞周期过程中均发挥重要的调控作用。CELF1通过RNA识别基序与特定mRNA的3’非翻译区结合，影响其稳定性和降解速率，进而维持细胞内mRNA的平衡和基因表达的精确性。CELF1在翻译调控中，通过与mRNA结合，影响核糖体的招募和翻译起始效率，从而调控蛋白质的合成速率。此外，磷酸化等翻译后修饰也可以调节CELF1的RNA结合亲和力和翻译调控能力。这些机制使得细胞能够快速响应外界信号，调节CELF1的活性和功能，进而调控蛋白质的合成和细胞代谢[13-15]。

CELF1在细胞增殖和凋亡调控中也发挥重要作用。如在肠外营养诱发的肠黏膜萎缩中，CELF1表达显著上调，并通过调控肠上皮细胞的增殖和凋亡参与疾病的病理过程。CELF1还能通过调控下游靶基因（如*p53*和凋亡诱导因子）的表达，影响细胞周期和凋亡通路，从而调控细胞的增殖和凋亡[16]。

2.2　参与胚胎发育的调节

研究[17]发现，CELF1对多种动物模型中的配子形成和胚胎发育至关重要，敲除*CELF1*后，胚鼠生长迟缓，雄鼠精子生成障碍，雌鼠不孕不育。同时，CELF1在神经发育中起重要的作用，机体内的兴奋性神经递质谷氨酸由谷氨酸能神经元产生。研究[18]表明，CELF1能够选择性地与另一种RNA结合蛋白ELAV4异构体的5’非翻译区内的特定序列结合，从而调节谷氨酸能神经元的发育。此外，CELF1在胚胎心脏形态形成（如心脏循环的建立）、心肌细胞发育以及免疫系统的调节中也发挥重要作用[19-20]。

3　CELF1在非肿瘤疾病中的作用

3.1　1型强直性肌营养不良（myotonic dystrophy type 1，DM1）

DM1是一种常染色体显性遗传性神经肌肉疾病，具有高度可变的多系统临床表现，影响骨骼和平滑肌、中枢神经系统、心脏和其他器官[21]。DM1的病理生理学基础是许多前mRNA产物的异常选择性拼接和胎儿转录变体在成人状态下优先表达，MBNL1/2和CELF1在机体内以拮抗方式调节剪切。胎儿体内主要发挥作用的是CELF1，其表达水平随年龄的增加而减少，而在DM1患者中，CELF1的表达增加，其与MBNL1间的平衡发生改变，进而导致成人大脑和肌肉出现转录调节失衡[22]。

3.2　心肌肥大

心肌肥大是各种心血管疾病中常见的病理生理过程。研究[23]表明，在血管紧张素Ⅱ诱导的新生儿心肌细胞中，CELF1表达显著增加，并在一定程度上促进心肌肥大、心肌纤维化、氧化应激，并抑制细胞凋亡。CELF1能够与磷脂酰乙醇胺结合蛋白1的3’非翻译区结合，进而激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路，加重病理性心肌肥大[24]。而在成人心脏中，CELF1通过与*Vegfa* mRNA结合，引发心肌细胞损害和毛细血管密度降低，可能诱导心脏自代偿性肥厚向失代偿性心力衰竭转化[25]。

3.3　白内障

白内障是一种由晶状体混浊引起的眼病，其潜在的分子发病机制尚不明确。研究[26]表明，*CELF1*基因缺失可能会引起晶状体转录组的变化，诱发白内障的形成。XIAO等[6]的研究表明，CELF1通过与晶状体上皮细胞中的AGGU[AG]AG基序结合来调节基因的选择性拼接，进而调节DNA修复、细

胞对DNA损伤刺激的反应和细胞凋亡途径(包括HMGA2、CSNK1E和YAP1),进而参与白内障的形成和晶状体的发育。

3.4　2型糖尿病

研究[27]表明,CELF1存在于啮齿动物的胰岛和β细胞系中,过表达*CELF1*的小鼠表现出血浆胰岛素水平降低,葡萄糖清除率明显延迟,这可能是由于CELF1直接结合PDE3B的3’非翻译区中特定的ATTTGTT序列,增加*PDE3B* mRNA的稳定性。环状RNA是β细胞功能的重要调节因子,并在2型糖尿病中参与脂毒性诱导的β细胞损伤。研究[28]表明,CELF1能够促进circGlis3的合成,进而促进2型糖尿病的发生和发展。

4　CELF1对癌症发生和发展的促进作用

4.1　结直肠癌

结直肠癌的发生多为正常黏膜–腺瘤样息肉–癌的循序发展过程,基因改变和RNA结合蛋白在此过程中发挥重要调节作用[29-30]。研究[31]表明,在结直肠癌组织和细胞系中CELF1蛋白表达水平升高,且与肝转移的发生相关。CELF1可能通过与ETS转录因子同源物2 mRNA 3’非翻译区结合来上调其表达,进而增强结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力以及细胞对化疗的耐药性[32]。CELF1水平在肝转移性结直肠癌病变中显著增高,可能是CELF1通过ErbB信号通路促进AKT和ERK磷酸化来促进结直肠癌的肝转移[31]。CELF1作为一种关键RNA结合蛋白,因其在肠道中的功能并与其他关键途径相互作用,可能成为结直肠癌的治疗新靶点[33]。

4.2　肝细胞癌

肝细胞癌是一种预后较差的癌症,肝硬化、病毒性肝炎、化学致癌物和环境因素引起的慢性肝损伤都会诱发肝细胞癌[34]。CELF1已被证明是肝脏稳态的重要调节剂,在肝细胞癌患者和肝细胞癌小鼠模型中其表达均升高[35-36]。长链非编码RNA BACE1-AS是肝细胞癌发生的关键调节剂。研究[37]表明,BACE1-AS能够促进上皮–间质转化过程、靶向CELF1,从而促进肝细胞癌细胞的侵袭和转移。此外,研究[5]发现通过CELF1抑制剂破坏CELF1与RNA的结合,可观察到肝星状细胞的激活受到抑制,进而抑制肝纤维化的进展,这提示CELF1可能是肝细胞癌发生和发展的潜在促进因子。

4.3　非小细胞肺癌

非小细胞肺癌是我国发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。研究[38]表明,*CELF1*在非小细胞肺癌中过表达,而敲低该基因后,能够显著降低肿瘤细胞的存活率、集落形成和上皮–间质转化水平,且*CELF1*高表达与非小细胞肺癌细胞的顺铂耐药性相关[39]。CCAAT/增强剂结合蛋白α作为基本的亮氨酸拉链转录因子,控制分化依赖性基因表达并抑制细胞增殖。研究[40]表明,CUGBP1和CCAAT/增强剂结合蛋白α的表达呈负相关,敲低*CUGBP1*能够有效上调CCAAT/增强剂结合蛋白α,抑制非小细胞肺癌细胞增殖,诱发细胞凋亡。此外,circ-CELF1能够通过miR-491-5p/EGFR轴驱动非小细胞肺癌产生免疫抑制和PD-1治疗抵抗性。

4.4　胶质瘤

胶质瘤是大脑中最常见的恶性肿瘤,在中枢神经系统肿瘤中占比>50%。研究表明,CELF1在胶质瘤患者中高表达,且与患者的预后不良和肿瘤病理组织分化差相关。CELF1能够促进胶质瘤细胞的增殖和迁移[41]。CDKN1B作为CELF1下游靶点,在CELF1的干预下表达下调,进而促进胶质瘤细胞的增殖[42]。CELF1是人类胶质瘤的可能治疗靶点和潜在的预后因素。

4.5　乳腺癌

乳腺癌发病率较高,其特征是乳腺上皮细胞不受控制地增殖。研究[43]报道,超过80%的乳腺癌患者会表达胰岛素受体基因,小鼠和人类乳腺癌样本中*CELF1* mRNA和蛋白过表达,且胰岛素受体基因与CELF1表达水平呈正相关。*CELF1*高表达能够通过调节胰岛素受体基因激活胰岛素信号通路,促进乳腺癌细胞增殖和转移。此外,研究[12]证实了CELF1对乳腺上皮细胞中上皮–间质转化的促进作用,可能为乳腺癌后续治疗提供新的研究方向。

5　总结和展望

CELF1作为一种多功能RNA结合蛋白,在物种间广泛存在且结构相似,能够参与调控机体内多种mRNA的剪接、稳定性和翻译过程,从而在细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程中发挥核心作用,进而影响机体的生长和发育。本文详细阐述了CELF1

的基本特性，包括其结构、RNA识别基序、核定位信号以及磷酸化调节机制，这些特性共同决定了CELF1在细胞内的精确定位和功能多样性。

同时，CELF1的异常表达或功能失调与多种非肿瘤疾病的发生和发展密切相关。CELF1在非肿瘤疾病中发挥重要的促进作用，其异常表达可能是疾病发生的重要机制之一。而在癌症领域，CELF1的研究更加引人注目。大量研究表明，CELF1在多种癌症（如结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、胶质瘤和乳腺癌等）中异常表达，且与癌症的发生、发展、侵袭、转移以及耐药性密切相关。CELF1的RNA结合蛋白的属性，决定其能够影响各种癌症的微环境、代谢及表观遗传学的各个方面，进而在癌症中发挥重要的促进作用。这也提示了将CELF1与目前的免疫治疗联合应用可能成为癌症治疗的潜在靶点。

尽管CELF1在疾病中的作用机制已被广泛研究，仍有许多问题有待探讨。首先，CELF1的调控网络尚不完全清楚，其如何精确识别并结合特定的RNA序列，以及这种结合如何影响基因表达的调控机制等，仍需进一步研究。其次，CELF1在不同疾病中的具体作用机制可能存在差异，需要针对每种疾病进行深入研究。此外，针对CELF1的药物研发也面临着巨大的挑战。目前，关于CELF1抑制剂的研究仍处于起步阶段，只有少数间接调节剂被报道，而直接针对CELF1的小分子抑制剂寥寥无几。这主要是由于CELF1的结构复杂且功能多样，使得其抑制剂的研发面临诸多困难。目前，南京大学团队开发了选择性抑制CELF1的小分子化合物841，并已申请专利[5]，为CELF1相关疾病的治疗提供了候选药物和新策略。

综上所述，CELF1作为RNA结合蛋白家族的一员，在生物学功能和疾病调控中发挥重要作用。未来的研究需要继续深入探索CELF1的结构和功能、筛选并优化其抑制剂、探索其在更多疾病中的作用机制，以推动CELF1的精准治疗，这将为疾病的诊断和治疗提供新的策略。

参考文献：

[1] QIN WJ，SHI JJ，CHEN RY，et al. Curriculum vitae of CUG binding protein 1 (CELF1) in homeostasis and diseases：a systematic review [J]. Cell Mol Biol Lett，2024，29 (1)：32. DOI：10.1186/s11658-024-00556-y.

[2] CHARLET-B N，SAVKUR RS，SINGH G，et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing [J]. Mol Cell，2002，10 (1)：45-53. DOI：10.1016/s1097-2765 (02) 00572-5.

[3] LAI J，LI LK，LIU J，et al. CELF1 promotes post-myocardial infarction cardiac remodeling via suppression of FMO2 [J]. Cardiovasc Toxicol，2025，25 (3)：441-454. DOI：10.1007/s12012-024-09951-5.

[4] ZHENG B，YUAN M，WANG S，et al. Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2021，420：115530. DOI：10.1016/j.taap.2021.115530.

[5] TAN Y，SUN X，XU Y，et al. Small molecule targeting CELF1 RNA-binding activity to control HSC activation and liver fibrosis [J]. Nucleic Acids Res，2022，50 (5)：2440-2451. DOI：10.1093/nar/gkac139.

[6] XIAO J，JIN S，WANG X，et al. CELF1 selectively regulates alternative splicing of DNA repair genes associated with cataract in human lens cell line [J]. Biochem Genet，2023，61 (4)：1319-1333. DOI：10.1007/s10528-022-10324-2.

[7] VAJDI M，KHAJEH M，SAFAEI E，et al. Effects of chromium supplementation on body composition in patients with type 2 diabetes：a dose-response systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Trace Elem Med Biol，2024，81：127338. DOI：10.1016/j.jtemb.2023.127338.

[8] EDWARDS JM，LONG J，DE MOOR CH，et al. Structural insights into the targeting of mRNA GU-rich elements by the three RRMs of CELF1 [J]. Nucleic Acids Res，2013，41 (14)：7153-7166. DOI：10.1093/nar/gkt470.

[9] ITAI T，HAMANAKA K，SASAKI K，et al. De novo variants in CELF2 that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy [J]. Hum Mutat，2021，42 (1)：66-76. DOI：10.1002/humu.24130.

[10] MUGE KUYUMCU-MARTINEZ N，WANG GS，COOPER TA. Increased steady-state levels of CUGBP1 in myotonic dystrophy 1 are due to PKC-mediated hyperphosphorylation [J]. Mol Cell，2007，28 (1)：68-78. DOI：10.1016/j.molcel.2007.07.027.

[11] LADD AN，CHARLET N，COOPER TA. The CELF family of RNA binding proteins is implicated in cell-specific and developmentally regulated alternative splicing [J]. Mol Cell Biol，2001，21 (4)：1285-1296. DOI：10.1128/MCB.21.4.1285-1296.2001.

[12] MASSEY S，KONGCHAN N，GAO Y，et al. PKC-mediated phosphorylation governs the stability and function of CELF1 as a driver of EMT in breast epithelial cells [J]. J Biol Chem，2024，300 (11)：107826. DOI：10.1016/j.jbc.2024.107826.

[13] KAJDASZ A，NIEWIADOMSKA D，SEKRECKI M，et al. Distribution of alternative untranslated regions within the mRNA of the CELF1 splicing factor affects its expression [J]. Sci Rep，2022，12 (1)：190. DOI：10.1038/s41598-021-03901-9.

[14] WANG ET，WARD AJ，CHERONE JM，et al. Antagonistic regulation of mRNA expression and splicing by CELF and MBNL proteins [J]. Genome Res，2015，25 (6)：858-871. DOI：10.1101/gr.184390.114.

[15] CHAUDHURY A，CHEEMA S，FACHINI JM，et al. CELF1 is a central node in post-transcriptional regulatory programmes underlying EMT [J]. Nat Commun，2016，7：13362. DOI：10.1038/ncomms13362.

[16] YAN JK，ZHANG T，DAI LN，et al. CELF1/p53 axis：a sustained antiproliferative signal leading to villus atrophy under total parenteral nutrition [J]. FASEB J，2019，33 (3)：3378-3391. DOI：10.1096/

fj.201801695R.
[17] KRESS C, GAUTIER-COURTEILLE C, BEVERLEY OSBORNE H, et al. Inactivation of CUG-BP1/CELF1 causes growth, viability, and spermatogenesis defects in mice [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27 (3): 1146-1157. DOI: 10.1128/MCB.01009-06.
[18] PENG S, CAI X, CHEN J, et al. The role of CELF family in neurodevelopment and neurodevelopmental disorders [J]. Neurobiol Dis, 2024, 197: 106525. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106525.
[19] BLECH-HERMONI Y, SULLIVAN CB, JENKINS MW, et al. CUG-BP, Elav-like family member 1 (CELF1) is required for normal myofibrillogenesis, morphogenesis, and contractile function in the embryonic heart [J]. Dev Dyn, 2016, 245 (8): 854-873. DOI: 10.1002/dvdy.24413.
[20] BEISANG D, RATTENBACHER B, LOUIS IAV, et al. Regulation of CUG-binding protein 1 (CUGBP1) binding to target transcripts upon T cell activation [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (2): 950-960. DOI: 10.1074/jbc.M111.291658.
[21] MEOLA G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies [J]. Acta Myol, 2013, 32 (3): 154-165.
[22] DEGENER MJF, VAN CRUCHTEN RTP, OTERO BA, et al. A comprehensive atlas of fetal splicing patterns in the brain of adult myotonic dystrophy type 1 patients [J]. NAR Genom Bioinform, 2022, 4 (1): lqac016. DOI: 10.1093/nargab/lqac016.
[23] FANG Y, TAO Y, ZHOU H, et al. Promoting role of circ-Jarid2/miR-129-5p/Celf1 axis in cardiac hypertrophy [J]. Gene Ther, 2021, 28 (12): 718-728. DOI: 10.1038/s41434-020-0165-5.
[24] HU X, WU P, LIU B, et al. RNA-binding protein CELF1 promotes cardiac hypertrophy via interaction with PEBP1 in cardiomyocytes [J]. Cell Tissue Res, 2022, 387 (1): 111-121. DOI: 10.1007/s00441-021-03541-5.
[25] CHANG KT, WANG LH, LIN YM, et al. CELF1 promotes vascular endothelial growth factor degradation resulting in impaired microvasculature in heart failure [J]. FASEB J, 2021, 35 (5): e21512. DOI: 10.1096/fj.202002553R.
[26] SIDDAM AD, DUOT M, COOMSON SY, et al. High-throughput transcriptomics of Celf1 conditional knockout lens identifies downstream networks linked to cataract pathology [J]. Cells, 2023, 12 (7): 1070. DOI: 10.3390/cells12071070.
[27] ZHAI K, GU L, YANG Z, et al. RNA-binding protein CUGBP1 regulates insulin secretion via activation of phosphodiesterase 3B in mice [J]. Diabetologia, 2016, 59 (9): 1959-1967. DOI: 10.1007/s00125-016-4005-5.
[28] XIONG L, GONG Y, LIU H, et al. circGlis3 promotes β-cell dysfunction by binding to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F and encoding Glis3-348aa protein [J]. iScience, 2023, 27 (1): 108680. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108680.
[29] 张雨欣, 郭玲伶, 刘心语, 等. BRAF突变型转移性结直肠癌的治疗进展 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (12): 1118-1123. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.010.
[30] SINGH V, SINGH A, LIU AJ, et al. RNA binding proteins as potential therapeutic targets in colorectal cancer [J]. Cancers, 2024, 16 (20): 3502. DOI: 10.3390/cancers16203502.
[31] QI ZP, CHEN ZH, HE DL, et al. RNA binding protein CUGBP1 mediates the liver metastasis of colorectal cancer by regulating the ErbB signal pathway [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10 (7): 3373-3388. DOI: 10.21037/tcr-21-311.
[32] WANG H, HUANG R, GUO W, et al. RNA-binding protein CELF1 enhances cell migration, invasion, and chemoresistance by targeting ETS2 in colorectal cancer [J]. Clin Sci, 2020, 134 (14): 1973-1990. DOI: 10.1042/CS20191174.
[33] CHATTERJI P, RUSTGI AK. RNA binding proteins in intestinal epithelial biology and colorectal cancer [J]. Trends Mol Med, 2018, 24 (5): 490-506. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.03.008.
[34] 田昊宇, 关琳. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌的研究进展 [J]. 中国医科大学学报, 2022, 51 (11): 1035-1039. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.11.015.
[35] LEWIS K, VALANEJAD L, CAST A, et al. RNA binding protein CUGBP1 inhibits liver cancer in a phosphorylation-dependent manner [J]. Mol Cell Biol, 2017, 37 (16): e00128-17. DOI: 10.1128/MCB.00128-17.
[36] CHETTOUH H, FARTOUX L, AOUDJEHANE L, et al. Mitogenic insulin receptor-A is overexpressed in human hepatocellular carcinoma due to EGFR-mediated dysregulation of RNA splicing factors [J]. Cancer Res, 2013, 73 (13): 3974-3986. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3824.
[37] LIU Y, HUANG H, YUAN B, et al. Suppression of CUGBP1 inhibits growth of hepatocellular carcinoma cells [J]. Clin Invest Med, 2014, 37 (1): E10-E18. DOI: 10.25011/cim.v37i1.20864.
[38] GAO C, YU Z, LIU S, et al. Overexpression of CUGBP1 is associated with the progression of non-small cell lung cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36 (6): 4583-4589. DOI: 10.1007/s13277-015-3103-1.
[39] ZHAO X, WANG J, ZHU R, et al. DLX6-AS1 activated by H3K4me1 enhanced secondary cisplatin resistance of lung squamous cell carcinoma through modulating miR-181a-5p/miR-382-5p/CELF1 axis [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 21014. DOI: 10.1038/s41598-021-99555-8.
[40] LU H, YU Z, LIU S, et al. CUGBP1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis via down-regulating C/EBPα in human non-small cell lung cancers [J]. Med Oncol, 2015, 32 (3): 82. DOI: 10.1007/s12032-015-0544-8.
[41] WANG H, LIU G, LI T, et al. miR-330-3p functions as a tumor suppressor that regulates glioma cell proliferation and migration by targeting CELF1 [J]. Arch Med Sci, 2020, 16 (5): 1166-1175. DOI: 10.5114/aoms.2020.95027.
[42] XIA L, SUN C, LI Q, et al. Erratum: CELF1 is up-regulated in glioma and promotes glioma cell proliferation by suppression of CDKN1B; erratum [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19 (3): 880. DOI: 10.7150/ijbs.82390.
[43] VIGNERI R, GOLDFINE ID, FRITTITTA L. Insulin, insulin receptors, and cancer [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39 (12): 1365-1376. DOI: 10.1007/s40618-016-0508-7.

（编辑　陈　姜）