DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220102

RNF180在胃癌中的研究进展

张雅婷[1,2]，魏育才[1,2]，李玉民[1,2]*

（1.兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730000；
2.甘肃省消化系肿瘤重点实验室，甘肃 兰州 730030）

【摘要】RNF180是具有泛素连接酶活性的一类环指蛋白，可通过参与泛素-蛋白酶体系统影响细胞增殖、分化及凋亡等多种生理过程。研究表明，RNF180在肿瘤中多呈低表达，可抑制胃癌细胞的增殖侵袭，影响胃癌淋巴结转移及预后。RNF180的启动子甲基化引起的基因表达沉默是导致RNF180蛋白在肿瘤中低表达的主要原因，重要甲基化位点与癌前病变、胃癌淋巴结转移及患者预后相关。故RNF180具有成为胃癌肿瘤生物标志物的潜力。

【关键词】RNF180；胃癌；泛素；DNA甲基化

中图分类号：R735.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2022）01-0013-07

Research progress of RNF180 in gastric cancer

Zhang Yating[1,2], Wei Yucai[1,2], Li Yumin[1,2]*

(1.Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China;
2.Gansu Provincial Key Laboratory of Gastrointestinal Tumors, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】RNF180 is a type of ring finger protein with ubiquitin ligase activity, which can affect various physiological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis by participating in the ubiquitin-proteasome system. Studies have shown that RNF180 is mostly low-expressed in tumors, which can inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer cells, and affect the lymph node metastasis and prognosis of gastric cancer. The gene expression silencing caused by the methylation of the promoter of RNF180 is the main reason for the low expression of RNF180 protein in tumors. Important methylation sites are related to precancerous lesions, lymph node metastasis of gastric cancer and patient prognosis. Therefore, RNF180 has the potential to become a biomarker of gastric cancer tumors.

【**Keywords**】RNF180; Gastric cancer; Ubiquitin; DNA methylation

胃癌（Gastric Cancer，GC）是常见的消化系统恶性肿瘤。根据世界卫生组织国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）调查数据显示：2020年全球新发癌症病例1 929万例，死亡病例为996万例，其中胃癌的新发病例数为1 089 103（5.6%），居恶性肿瘤第五位，死亡病例数为768 793（7.7%），居恶性肿瘤第4位。我国2020年新发癌症病例为457万例，死亡病例为300万例，其中胃癌新发病例数为48万，死亡人数为37万，均居恶性肿瘤第三位[1]。由于胃癌的临床诊

收稿日期：2021-12-30；**修回日期**：2022-02-18

基金项目：国家自然基金项目（31770537）；甘肃省科技重大专项（20ZD7FA003）；甘肃省教育厅项目（2021jyjbgs-02）；甘肃省青年科技基金项目（20JR5RA321）

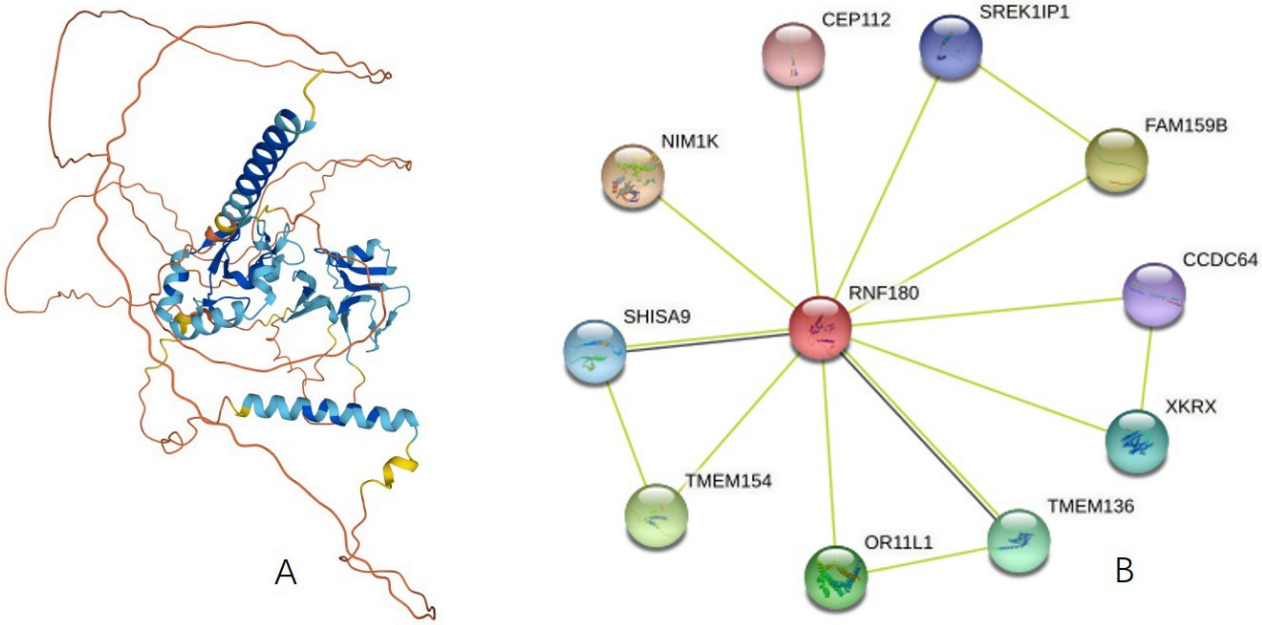
通讯作者：李玉民（1962-），男，甘肃武威人，博士生导师，主要从事肝胆胰外科、微创外科及消化系肿瘤外科方面的研究。
E-mail: liym@lzu.edu.cn

疗缺乏有效的生物标志物，且多数胃癌患者早期临床表现较为隐匿，导致胃癌早期诊断率较低，影响后续胃癌临床诊疗。故寻找有效的胃癌生物标志物十分必要。环指蛋白180（RING Finger Protein 180，Rines/RNF180）是在脊椎动物中保守表达的一类环指蛋白[2, 3]，可作为蛋白酶体降解介质参与蛋白质的泛素化降解，从而影响细胞生长、凋亡、细胞周期、DNA修复、基因转录和细胞凋亡等多种生理过程[4–7]。研究表明，RNF180在恶性肿瘤中多呈低表达，且与肿瘤患者预后显著相关，可作为肿瘤抑制因子影响肿瘤的发生发展[8, 9]。本文将总结RNF180与胃癌相关研究的最新进展，详细阐述RNF180在胃癌中的作用及相关机制，以及RNF180作为胃癌肿瘤标志物的研究前景，为相关研究提供依据。

1 RNF180概述

RNF180基因的核苷酸开放阅读框（Open Reading Frame，ORF）共包含1 773个核苷酸，编码包含591个氨基酸的RNF180蛋白。RNF180蛋白由一个环指结构域（RING Finger Domain）、一个卷曲螺旋结构域、一个双特异性磷酸酶-Rines保守域（Dual Specificity Phosphatase-Rines-Conserved，DSPRC）和一个可跨膜C端疏水域组成，蛋白长度为65 kDa[3, 10, 11]。环指结构域是富含半胱氨酸/组氨酸的Zn^{2+}结合结构域，也是连接其他蛋白的重要分子支架。环指结构域具有泛素连接酶活性和蛋白质泛素化功能，参与包括肿瘤发生、细胞凋亡、发育和病毒感染等多种细胞过程。大多数含有环指结构域的蛋白质具有泛素连接酶活性，可通过参与泛素-蛋白酶体途径（Ubiquitin Proteasome Pathway）影响蛋白水解[12, 13]。卷曲螺旋结构域可参与蛋白质的同源多聚化和蛋白质间的相互作用，可作为底物结合域连接底物蛋白[14]。RNF180具有泛素连接酶E3（E3 Ubiquitin Ligases）活性，可将泛素（Ubiquitin，Ub）连接到目的蛋白，使目的蛋白多泛素化从而被蛋白酶体识别降解；也可与泛素结合酶H6（Ubiquitin-conjugating Enzyme H6，UbcH6）结合发挥作用（见图1）。

RNF180蛋白主要见于成年小鼠的脑组织、肾脏、睾丸和子宫，肺和胸腺表达较低，故RNF180可能在哺乳动物的后期妊娠发育中发挥作用。在细胞水平，RNF180主要见于内质网膜，由于含有RING指结构域的内质网整合膜蛋白可与E2泛素结合酶协同作用参与内质网相关蛋白降解（ER-Associated protein Degradation，ERAD）途径，故RNF180可能作为泛素连接酶E3参与降解ERAD途径的底物以及核蛋白。此外，泛素-蛋白酶体途径可参与调节神经元中如突触结构、突触可塑性和神经退行性疾病，RNF180也是单胺能系统和情绪行



A: RNF180蛋白的分子结构；B: RNF180蛋白互作网络

图1 RNF180蛋白结构及蛋白互作网络

为的关键调节剂，可通过调节单胺氧化酶A（Monoamine Oxidase A）水平控制情绪行为。在恶性肿瘤中，RNF180可通过参与泛素-蛋白酶体途径影响肿瘤细胞增殖、凋亡、分化和肿瘤形成等多种生物学行为[3, 12]。

2 RNF180与胃癌

RNF180蛋白可作为抑癌因子影响胃癌发生发展。Cheung等[15]研究了RNF180在胃癌中的作用，发现在胃癌细胞中RNF180多呈低表达或表达沉默；进一步检测发现在胃癌组织中RNF180的mRNA和蛋白质表达均低于正常胃黏膜组织，分析结果表明，RNF180在胃癌组织与正常胃粘膜组织中差异表达。RNF180可能作为潜在的抑癌因素影响胃癌进展。

2.1 RNF180抑制胃癌细胞增殖、促进凋亡

RNF180可抑制胃癌细胞的生长、增殖能力，促进胃癌细胞凋亡。Cheung等[15]发现RNF180可在促凋亡介质金属蛋白酶3组织抑制剂（Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3，TIMP3）介导下，通过上调肿瘤转移抑制基因-1（Metastasis Suppressor-1，MTSS1）和细胞周期依赖性激酶抑制基因（Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A，CDKN2A）抑制胃癌细胞生长并诱导细胞凋亡。RNF180也可直接与Ras源基因家族成员C（Ras homolog Gene Family Member C，RhoC）结合并促进胃癌细胞中RhoC蛋白泛素化降解，降低信号转导和转录激活因子3（Signal Transducer and Activator of Transcription 3，STAT3）磷酸化，从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移[16-19]。

2.2 RNF180抑制胃癌侵袭转移

RNF180与胃癌的淋巴结转移也有关系。Deng等[20]检测了胃癌组织中RNF180蛋白表达情况，发现RNF180表达与胃癌转移淋巴结数量呈负相关，表明RNF180具有抑制胃癌淋巴结转移的潜能。进一步的机制研究表明，RNF180可通过抑制肝细胞生长因子（Hepatocyte Growth Factor，HGF）活化，影响癌细胞的增殖和生长，使得肿瘤细胞的数量不足以进行侵袭和转移；也可通过抑制基质金属蛋白酶（Matrix Metalloproteinase，MMP）激活从而抑制外周组织的侵袭，阻断肿瘤通过淋巴网络扩散的潜在途径；同时，RNF180可抑制趋化受体7（Chemokine Receptor 7，CCR-7）的激活，减少肿瘤细胞向淋巴管的趋化和迁移；此外，RNF180可通过抑制血管内皮生长因子C/D（Vascular Endothelial Growth Factor-C/D，VEGF-C/D）的激活，从而抑制淋巴管生成，导致肿瘤细胞从淋巴网络中分离[20]。因此，RNF180可通过抑制肿瘤细胞集落形成、肿瘤增殖、迁移和侵袭，达到抑制胃癌淋巴结转移的作用。

2.3 RNF180启动子甲基化与胃癌

肿瘤发生相关机制中，DNA甲基化是影响基因组稳定性和基因表达的重要表观遗传修饰。启动子近端CpG岛（CpG island）的甲基化和肿瘤抑制因子的转录沉默是肿瘤细胞中表观遗传变化的重要特征之一[21-24]。Cheung等[15]发现并鉴定出RNF180基因的转录起始位点，检测发现胃癌组织中RNF启动子甲基化的检出率高达76%（150/198），表明RNF180启动子甲基化可能与胃癌的肿瘤进展有关。进一步研究结果表明，胃癌中RNF180低表达与核心启动子区域的高甲基化呈负相关。使用DNA甲基转移酶抑制剂处理后，胃癌细胞的RNF180蛋白表达上调[15]。故RNF180启动子甲基化所引起的基因沉默可能是导致RNF180蛋白在肿瘤中低表达的主要原因。细胞实验结果表明，RNF180启动子CpG+102岛的甲基化可显著增强胃癌细胞株MGC-803细胞的增殖和活力；CpG-116岛和CpG+97岛的甲基化可增强胃癌细胞的迁移能力；CpG+102岛甲基化可增强MGC-803细胞的侵袭能力；RNF180启动子的CpG岛甲基化可通过影响细胞合成，改善MGC-803细胞的有丝分裂[25]。Deng等[25, 26]对400例胃癌组织进行分析，最终鉴定出与RNF180甲基化相关的四个高甲基化CpG位点（-116，-80，+97和+102）。基于临床特征的相关性分析表明，RNF180的CpG岛甲基化状态与胃癌淋巴结转移显著相关，生存分析表明，四个高甲基化CpG位点均与胃癌患者的预后相关。RNF180启动子甲基化也与胃癌患者的5年生存情况、临床TNM分期及淋巴结转移密切相关[27]。由此可见，RNF180启动子甲基化与胃癌细胞的增殖、侵袭、凋亡、细胞周期及淋巴结转移有关。胃癌组织中RNF180基因核心功能启动子区CpG位点甲基化状态可作为评估胃癌预后的分子指标。

3 RNF180作为胃癌标志物的价值

在胃癌组织中RNF180蛋白的表达情况与胃癌

患者预后呈正相关，RNF180可抑制胃癌进展并影响胃癌患者的预后。王力[28]分析了82对胃癌组织与癌旁组织中RNF180的表达情况，结合临床资料分析后发现，胃癌组织与癌旁组织中RNF180mRNA的表达有显著差异，且与患者年龄、肿瘤分化、淋巴结转移情况和胃癌临床TNM分期等临床特征有关；生存分析表明，RNF180蛋白可作为独立预后因素影响胃癌患者预后。由此得出，RNF180蛋白具有成为胃癌肿瘤组织肿瘤标志物的潜力。在胃癌患者的外周血中，RNF180也多为低表达。Zhang等[29]分析了外周血中RNF180的表达情况，结果表明，胃癌患者的外周血中RNF180蛋白表达显著低于健康人群，但结合临床资料进行分析后发现，外周血中RNF180蛋白的表达情况与胃癌患者的预后及临床病理特征无明显关系（见表1）。

表1 RNF180与胃癌相关临床研究总结

发表研究	纳入样本	结果
Cao, et al. 2021[30]	74例早期胃癌，99例胃良性疾病，57例无疾病人群	RNF180甲基化检测早期胃癌的敏感性为32.4%（95% *CI*：22.0%~44.3%），特异性为89.7%（95% *CI*：83.9%~94.0%），AUC值为0.636（95% *CI*：54.2%~73.0%）。
Cheung, et al. 2012[15]	198例原发性胃癌，20例肠化生，23例健康人群	胃癌组织和肠化生组织中RNF180的启动子甲基化检出率为76% vs 55%；胃癌患者和健康人群外周血中RNF180 DNA甲基化的检出率为56% vs 0（$P<0.05$）。
Song, et al. 2015[31]	67例胃癌患者和51例健康人群	胃癌血浆RNF180基因启动子区甲基化率显著高于对照组（53.7% vs 23.5%，$P<0.01$）；胃癌患者血浆RNF180甲基化率与肿瘤大小、TNM分期、分化程度、淋巴结转移和远处转移呈正相关（$P<0.01$）。
Zhang, et al. 2014[29]	—	胃癌患者血浆中RNF180甲基化率高于健康人群（62.75% vs 21.88%；$P<0.01$），RNF180基因甲基化与肿瘤大小、临床分期、肿瘤分化、淋巴结转移和远处转移有关（$P<0.05$）；胃癌患者血浆中RNF180蛋白表达低于健康人群（$P<0.01$），RNF180蛋白表达与临床病理参数无关。
谭智军, 等. 2021[32]	110例胃癌患者和50例健康人群	胃癌患者外周血中RNF180基因启动子区甲基化发生率高于健康人群（62.73% vs 30.00%，$P<0.05$），胃癌组TNM分期Ⅰ~Ⅱ期患者血浆RNF180基因甲基化发生率低于TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者（57.30% vs 85.71%，$P<0.05$）。
王力, 等. 2013[28]	82对胃癌组织与癌旁组织	胃癌组织RNF180基因mRNA及RNF180蛋白表达具有差异，RNF180基因mRNA相对表达水平有差异，与年龄、分化程度、淋巴结转移有无和TNM分期等临床病理因素有关。
叶冬青, 等. 2021[27]	90例胃癌组织	胃癌5年生存情况与临床TNM分期、淋巴结转移、RNF180启动子区甲基化CpG位点数、+97CpG位点甲基化、+102CpG位点甲基化、−80CpG位点甲基化密切相关（$P<0.05$）。

注：TNM: TNM分期系统；AUC（Area Under Curve）：ROC曲线下面积

3.1 RNF180甲基化作为胃癌早期标志物

研究表明，RNF180启动子甲基化与胃癌的早期病变有关，有望成为胃癌或萎缩性胃炎早期预警和诊断的生物标志物。Cheung等[15]检测了20例含有癌前病变肠上皮化生（Intestinal Metaplasia，IM）组织中RNF180的甲基化状态，结果表明，RNF180启动子甲基化的检出率为55%（11/20），表明RNF180的异常启动子甲基化可能作为胃癌发生的早期事件，参与正常细胞向肿瘤细胞的转化。Han等[33]收集了513例组织（包括159例胃癌组织、186例萎缩性胃炎和168例正常胃粘膜组织）进行RNF180启动子甲基化检测。分析结果表明，三组之间的平均RNF180启动子甲基化率（Average Methylation Rates，AMR）存在显著差异，AMR、

甲基化CpG位点计数（Methylated CpG Site Counts, MSC）和高度甲基化CpG点数（Hypermethylated CpG Site Counts，HSC）随着疾病严重程度递增（胃癌>萎缩性胃炎>健康人群）；AMR、MSC和HSC可用于区分并鉴别胃癌和萎缩性胃炎及正常胃粘膜。进一步研究发现，幽门螺杆菌（Helicobacter Pylori，HP）感染通常具有增加正常胃粘膜或浅表胃炎组织的整体CpG位点甲基化的能力，萎缩性胃炎恶化后HP可增加RNF180启动子区域M3（−165）、M25（−34）和M30（+5）位点的甲基化。故在不同的疾病条件下，HP感染可能会改变其对RNF180启动子甲基化的修饰。即在正常胃粘膜组织或浅表性胃炎组织中，HP倾向于影响整体甲基化状态；但在萎缩性胃炎中，HP主要影响某些CpG位点的甲基化状态。

3.2 RNF180甲基化与胃癌非侵入性检测

Cheung等[15]发现在胃癌患者外周血中可检测到RNF180启动子甲基化的概率为56%（18/32），通过检测RNF180启动子甲基化区分鉴别胃癌患者的特异性和敏感性分别为91%和63%。谭智军等[32]收集了110例胃癌患者和50例健康人的外周血标本，检测后发现胃癌患者的外周血中RNF180基因启动子甲基化发生率高于对照组（62.73% vs 30.00%），其中胃癌组TNM分期为Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者外周血RNF180基因甲基化发生率低于TNM分期Ⅲ~Ⅳ期的胃癌患者（57.30% vs 85.71%）。表明胃癌外周血中RNF180的启动子甲基化状态具有作为胃癌诊断标志物的潜能，且与胃癌的临床TNM分期有关。Song等[31]采集并检测了67例胃癌患者和51例健康人群的外周血样本中RNF180启动子甲基化状态及其与胃癌临床病理参数的相关性。结果表明，外周血中RNF180基因启动子区甲基化率显著高于对照组（53.70% vs 23.50%），且胃癌患者外周血中RNF180启动子的甲基化率与肿瘤大小、TNM分期、分化程度、淋巴结转移和远处转移呈正相关。故RNF启动子甲基化的CpG位点是潜在的临床胃癌非侵入性肿瘤标志物。

4 RNF180的临床应用前景

RNF180具有功能性环指结构域和卷曲螺旋结构域，可作为RING型泛素连接酶E3参与泛素−蛋白酶体途径，从而影响包括肿瘤生长、增殖，肿瘤细胞凋亡在内的多种生物学过程。RNF180蛋白可作为独立预后因素影响胃癌患者的预后。RNF180启动子甲基化是导致RNF180在肿瘤中低表达的主要原因，可影响胃癌细胞的增殖、侵袭、凋亡、细胞周期、淋巴结转移及患者预后。其关键CpG位点具有成为临床胃癌非侵入性肿瘤标志物的潜力。然而，当前研究表明，单独检测RNF180启动子甲基化状态对胃癌诊断率的提高较为有限，多项研究将RNF180甲基化状态与其他胃癌相关基因联合检测以期提高胃癌诊断率。Song等[31]研究了胃癌患者外周血中分泌卷曲相关蛋白2（Secreted Frizzled-Related Protein 2，SFRP2）与RNF180基因启动子区甲基化联合检测在早期胃癌筛查及临床诊断中的价值。研究结果表明，SFRP2和RNF180基因甲基化联合检测可有效提高胃癌的临床诊断率，且优于单基因甲基化检测（*OR*=5.6，95% *CI*：2.1~14.8，*P*<0.01），Zhang等[34]的研究也证实了这一点。上述研究表明，单独检测RNF180启动子甲基化状态对胃癌诊断率的提高十分有限，为了提高胃癌临床诊断的特异度和敏感度，进一步促进临床转化，有必要筛选其他胃癌相关基因，比较RNF180启动子甲基化状态与其他胃癌相关基因联合检测对临床胃癌诊断的影响，最终形成高效的新型胃癌生物标志物。

5 RNF180在其他恶性肿瘤中的作用

RNF180在其他恶性肿瘤中也多呈低表达，可作为抑癌基因影响肿瘤进展。Wei等[35]发现RNF180在结直肠癌（Colorectal Cancer，CRC）中表达显著下调，RNF180可通过增强WNT1（Wingless-type MMTV Integration Site Family Member 1）诱导信号通路蛋白1（WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein 1，WISP1）泛素化，导致WISP1表达降低，从而影响肿瘤进展；氟尿嘧啶（Fluorouracil, 5-FU）可与RNF180协同作用抑制肿瘤生长并诱导细胞凋亡。Polo样激酶2（Polo-Like Kinase 2，PLK2）与神经胶质瘤（Glioblastoma，GBM）的恶性程度及不良预后呈正相关[36, 37]。Cao等[30]发现RNF180可与PLK2相互作用。RNF180通过诱导PLK2泛素化降解来抑制胶质瘤进展，PLK2则可显著抑制RNF180诱导产生的胶质瘤细胞凋亡。此外，RNF180与肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma，HCC），非小细胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer，NSCLC）等实体肿瘤的发生发展也密切相关[38, 39]（见表2）。

表2 RNF180在肿瘤中的作用

发表研究	肿瘤类型	RNF180表达	功能	作用机制
Udali, et al. 2015[37]	HCC	下调	肿瘤抑制因子	—
Liu, et al. 2020[38]	NSCLC	下调	肿瘤抑制因子	—
Wei, et al. 2021[34]	CRC	下调	抑制生长并诱导凋亡	增强WISP1泛素化
Cao, et al. 2021[30]	GBM	下调	抑制GBM进展	诱导PLK2泛素化降解

注：HCC：肝细胞癌；NSCLC：非小细胞肺癌；CRC：结直肠癌；GBM：神经胶质瘤

6 总结与展望

作为具有功能性环指结构域和卷曲螺旋结构域的RING型泛素连接酶E3，RNF180可通过参与泛素-蛋白酶体途径影响包括肿瘤生长、增殖、肿瘤细胞凋亡在内的多种生物学过程。RNF180可通过影响STAT3磷酸化，抑制胃癌细胞生长、增殖，促进胃癌细胞凋亡，并可通过抑制肿瘤细胞集落形成、肿瘤增殖、迁移和侵袭，达到抑制胃癌淋巴结转移的作用；RNF180蛋白也可作为独立预后因素影响胃癌患者的预后。RNF180的DNA启动子甲基化是导致RNF180蛋白在肿瘤中低表达的主要原因，RNF180甲基化可影响胃癌细胞的增殖、侵袭、凋亡、细胞周期、淋巴结转移及患者预后。其关键CpG位点具有成为临床胃癌非侵入性肿瘤标志物的潜力。然而，当前研究表明，RNF180蛋白在胃癌的肿瘤组织及外周血中的含量较低。Cheung等[15]在检测RNF180在胃癌中表达时出现表达沉默的现象。故在未来深入研究RNF180与胃癌的作用及相关作用机制时，提高RNF180蛋白在胃癌中的检测率，精准检测RNF180在肿瘤组织及外周血中的表达十分必要。此外，当前已经发表的部分临床研究详细说明了RNF180启动子甲基化与胃癌临床特征及预后的关系，并得出了相应结论。但大部分临床研究的研究对象为亚洲黄种人群，研究对象缺乏代表性；部分临床研究纳入的胃癌样本量较小，对研究结果及结论的可靠性与可信度有一定影响。故在未来的研究中，有必要收集大样本、多中心且多种族的胃癌患者的临床数据及生存资料进行研究分析，以增加研究结果与研究结论的真实性与可靠性。

综上，本文结合最新的研究进展，综述并总结了RNF180在胃癌中的作用及其机制，以及RNF180启动子甲基化作为潜在新型胃癌生物标志物的临床应用前景。展望未来，仍需要进行更加深入的基础研究以阐明RNF180对胃癌的具体作用机制，丰富当前理论；同时也需要完善更多的临床研究以进一步说明RNF180启动子甲基化状态的定量检测对胃癌诊疗的意义，最终实现临床转化，为当前临床胃癌诊断效率的提升做出贡献。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] FANELLI M, FANTOZZI A, DE LUCA P, et al. The coiled-coil domain is the structural determinant for mammalian homologues of Drosophila Sina-mediated degradation of promyelocytic leukemia protein and other tripartite motif proteins by the proteasome[J]. J Biol Chem, 2004, 279(7): 5374-5379.

[3] OGAWA M, MIZUGISHI K, ISHIGURO A, et al. Rines/RNF180, a novel RING finger gene-encoded product, is a membrane-bound ubiquitin ligase[J]. Genes Cells, 2008, 13(4): 397-409.

[4] LALONDE J P, LIM R, INGLEY E, et al. HLS5, a novel RBCC (ring finger, B box, coiled-coil) family member isolated from a hemopoietic lineage switch, is a candidate tumor suppressor[J]. J Biol Chem, 2004, 279(9): 8181-8189.

[5] VAN EVERDINK W J, BARANOVA A, LUMMEN C, et al. RFP2, c13ORF1, and FAM10A4 are the most likely tumor suppressor gene candidates for B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2003, 146(1): 48-57.

[6] MERTENS D, WOLF S, SCHROETER P, et al. Down-regulation of candidate tumor suppressor genes within chromosome band 13q14.3 is independent of the DNA methylation pattern in B-cell chronic lymphocytic

leukemia[J]. Blood, 2002, 99(11): 4116-4121.

[7] NISHIKAWA H, WU W W, KOIKE A, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity[J]. Cancer Res, 2009, 69(1): 111-119.

[8] BALASTIK M, FERRAGUTI F, PIRES-DA SILVA A, et al. Deficiency in ubiquitin ligase TRIM2 causes accumulation of neurofilament light chain and neurodegeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(33): 12016-12021.

[9] NEUMÜLLER R A, BETSCHINGER J, FISCHER A, et al. Mei-P26 regulates microRNAs and cell growth in the Drosophila ovarian stem cell lineage[J]. Nature, 2008, 454 (7201): 241-245.

[10] HIROKAWA T, BOON-CHIENG S, MITAKU S. SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins[J]. Bioinformatics, 1998, 14(4): 378-379.

[11] NAKAGAWA Y, KANEKO T, OGURA T, et al. Roles of cell-autonomous mechanisms for differential expression of region-specific transcription factors in neuroepithelial cells[J]. Development, 1996, 122(8): 2449-2464.

[12] JOAZEIRO C A, WEISSMAN A M. RING finger proteins: mediators of ubiquitin ligase activity[J]. Cell, 2000, 102(5): 549-552.

[13] PICKART C M. Mechanisms underlying ubiquitination [J]. Annu Rev Biochem, 2001, 70: 503-533.

[14] JENSEN K, SHIELS C, FREEMONT P S. PML protein isoforms and the RBCC/TRIM motif[J]. Oncogene, 2001, 20(49): 7223-7233.

[15] CHEUNG K F, LAM C N Y, WU K C, et al. Characterization of the gene structure, functional significance, and clinical application of RNF180, a novel gene in gastric cancer[J]. Cancer, 2012, 118(4): 947-959.

[16] JENKINS B J, GRAIL D, NHEU T, et al. Hyperactivation of Stat3 in gp130 mutant mice promotes gastric hyperproliferation and desensitizes TGF-beta signaling[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 845-852.

[17] CHEN J F, WU P, XIA R, et al. STAT3-induced lncRNA HAGLROS overexpression contributes to the malignant progression of gastric cancer cells via mTOR signal-mediated inhibition of autophagy[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 6.

[18] JIANG Y Q, ZHOU Z X, JI Y L. Suppression of EGFR-STAT3 signaling inhibits tumorigenesis in a lung cancer cell line[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(8): 2096-2099.

[19] WU Z Z, LIU H F, SUN W L, et al. RNF180 mediates STAT3 activity by regulating the expression of RhoC via the proteasomal pathway in gastric cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 881.

[20] DENG J, LIANG H, ZHANG R, et al. Clinical and experimental role of ring finger protein 180 on lymph node metastasis and survival in gastric cancer[J]. Br J Surg, 2016, 103(4): 407-416.

[21] CHENG Y Y, YU J, WONG Y P, et al. Frequent epigenetic inactivation of secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) by promoter methylation in human gastric cancer[J]. Br J cancer, 2007, 97(7): 895-901.

[22] YU J, CHENG Y Y, TAO Q, et al. Methylation of protocadherin 10, a novel tumor suppressor, is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 640-651.e1.

[23] YU J, TAO Q, CHENG Y Y, et al. Promoter methylation of the Wnt/beta-catenin signaling antagonist Dkk-3 is associated with poor survival in gastric cancer[J]. Cancer, 2009, 115(1): 49-60.

[24] YU J, TAO Q, CHEUNG K F, et al. Epigenetic identification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 as a functional tumor suppressor and biomarker for hepatocellular carcinoma and other digestive tumors[J]. Hepatology, 2008, 48(2): 508-518.

[25] DENG J Y, GUO J T, GUO X F, et al. Mediation of the malignant biological characteristics of gastric cancer cells by the methylated CpG islands in RNF180 DNA promoter [J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 43461-43474.

[26] DENG J Y, LIANG H, YING G G, et al. Methylation of CpG sites in RNF180 DNA promoter prediction poor survival of gastric cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(10): 3173-3183.

[27] 叶冬青, 张征 . 环指蛋白180基因启动因子甲基化与胃癌预后的相关性研究[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32 (4): 402-404.

[28] 王力 . 环指蛋白180在胃癌组织中的表达及其临床意义 [D]. 天津医科大学, 2013.

[29] ZHANG X S, ZHANG X, SUN B L, et al. Diagnostic value of promoter methylation and protein expression of plasma RNF180 gene in gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(22): 1432-1436.

[30] CAO F, XIA X P, FAN Y C, et al. Knocking down of Polo-like kinase 2 inhibits cell proliferation and induced cell apoptosis in human glioma cells[J]. Life Sci, 2021, 270: 119084.

[31] SONG Y, ZHANG X, SUN B, et al. Value of combined

（下转第45页）