



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.007
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(2):190-198.

· 基础研究 ·

磷酸丝氨酸磷酸化酶在肝细胞癌中的表达及其促进增殖和转移的作用机制

王可¹, 李建波², 曹晓菲³

(1.达州职业技术学院, 四川 达州 635000; 2.达州职业技术学院附属医院 外科, 四川 达州 635000; 3.中国人民解放军空军军医大学第二附属医院 肿瘤科, 陕西 西安 710038)

摘要

背景与目的: 磷酸丝氨酸磷酸化酶 (PSPH) 在多种肿瘤中表达上调, 发挥促进肿瘤生长和转移的作用, 但其在肝细胞癌 (HCC) 中的作用尚未完全清楚。因此, 本研究旨在探讨 PSPH 在 HCC 中的表达与作用及其作用机制。

方法: 分别用 Western blot 和 qRT-PCR 检测 PSPH 在 HCC 组织和癌旁组织中以及不同 HCC 细胞株 (HepG2、Huh-7、HCCLM3) 与正常肝细胞株 (HL-7702) 中的表达。HepG2 细胞过表达或敲低 PSPH 后, 分别用 CCK-8、EdU 染色、Transwell 侵袭实验及 Western blot 法检测 PSPH 对 HepG2 细胞增殖、侵袭以及细胞增殖标记蛋白 CCND1 和 Ki-67 表达的变化; 同时, 用 Western blot 法检测自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I、p62 以及侵袭相关蛋白 MMP-9 的表达, 用免疫荧光法检测 p65 蛋白入核情况。

结果: 与癌旁组织比较, HCC 组织中 PSPH 蛋白的表达明显上调; 与正常肝细胞比较, 各 HCC 细胞株中的 PSPH 基因的表达明显升高 (均 $P < 0.05$)。过表达 PSPH 后, HepG2 细胞的增殖和侵袭能力明显增强, CCND1 和 Ki-67 的表达明显上调, LC3-II/LC3-I 表达上调而 p62 表达下调, p65 蛋白核转位明显增加, MMP-9 表达明显上调 (均 $P < 0.05$); 敲低 PSPH 后, HepG2 细胞的上述指标均呈相反变化 (均 $P < 0.05$)。NF- κ B 通路抑制剂能抑制过表达 PSPH 对 p65 入核的促进作用和对 MMP-9 的上调作用, 而 NF- κ B 通路激动剂能逆转敲低 shikonin 对 p65 入核的抑制作用和对 MMP-9 的下调作用 (均 $P < 0.05$)。

结论: TNF- α 在 HCC 中表达上调, PSPH 高表达能增强 HCC 细胞增殖与转移能力, 其作用机制可能涉及对自噬的抑制作用以及对 NF- κ B/MMP-9 信号通路的活化作用。

关键词

癌, 肝细胞; 磷酸丝氨酸磷酸化酶; 细胞增殖; 肿瘤浸润; NF- κ B
中图分类号: R735.7

Expression of phosphoserine phosphorylase in hepatocellular carcinoma and the mechanisms for its promoting proliferation and metastasis

WANG Ke¹, LI Jianbo², CAO Xiaofei³

(1. Dazhou Vocational and Technical College, Dazhou, Sichuan 635000, China; 2. Department of Surgery, Affiliated Hospital of Dazhou Vocational and Technical College, Dazhou, Sichuan 635000, China; 3. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital

收稿日期: 2021-06-03; 修订日期: 2022-01-24。

作者简介: 王可, 达州职业技术学院讲师, 主要从事传染病学方面的研究。

通信作者: 曹晓菲, Email: caoxiaofei25@126.com

of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract

Background and Aims: Phosphoserine phosphorylase (PSPH) has been reported to be upregulated in multiple types of cancer and have a promoting effect on tumor growth and metastasis. However, its exact role in hepatocellular carcinoma (HCC) is largely unknown. Therefore, this study was conducted to investigate the expression and action of PSPH in HCC, and to explore the potential mechanism.

Methods: The expressions of PSPH in HCC and adjacent tissue as well as in different HCC cell lines (HepG2, Huh-7, HCCLM3) and normal hepatic cell line (HL-7702) were detected by Western blot and qRT-PCR, respectively. In HepG2 after overexpression or knock down of PSPH, the changes in proliferation and invasion abilities, and the expressions of proliferation markers CCND1 and Ki-67 were determined by CCK-8, EdU and Transwell invasion assays and Western blot, respectively. Meanwhile, the expressions of autophagy-related proteins LC3-II/LC3-I and p62 as well as invasion-associated protein MMP-9, and nuclear translocation of the p65 subunit were detected by Western blot and immunofluorescence staining, respectively.

Results: The PSPH protein expression was significantly up-regulated in HCC tissue compared with adjacent tissue, and the PSPH gene expressions were significantly increased in each HCC cell line compared with normal hepatic cells (all $P < 0.05$). In HepG2 cells after PSPH overexpression, the proliferation and invasion abilities were significantly enhanced, and the expressions of CCND1 and Ki-67 proteins were significantly up-regulated, with increased LC3-II/LC3-I expression and decreased p62 expression as well as enhanced p65 nuclear translocation and up-regulated MMP-9 expression (all $P < 0.05$); in HepG2 cells after PSPH knockdown, the totally opposite changes in these parameters were observed (all $P < 0.05$). The effects of p65 nuclear translocation promotion and MMP-9 up-regulation by PSPH overexpression were inhibited by NF- κ B pathway inhibitor shikonin, and the effects of p65 nuclear translocation inhibition and MMP-9 down-regulation by PSPH knockdown were reversed by NF- κ B pathway agonist TNF- α (all $P < 0.05$).

Conclusion: PSPH expression is increased in HCC and high PSPH expression can strengthen the proliferation and metastasis abilities of HCC cells. The action mechanism may be probably associated with its suppressing autophagy and activating NF- κ B/MMP-9 signaling pathway.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Phosphoserine Phosphatase; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness; NF- κ B

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌的主要亚型, 是一种高度致命的恶性肿瘤, 具有早期诊断困难、极易复发和转移等特点, 在全球癌症相关死亡原因排名中位列第四^[1-3]。尽管在诊断过程和治疗方面取得了重大进展, 但在过去5年里, HCC的病死率依旧居高不下^[4]。因此, 迫切需要研究 HCC 细胞增殖和转移的作用机制。

目前研究显示, HCC 是由许多基因表达失调介导的。如凝缩蛋白复合物亚基 G2 (NCAPG2) 在 HCC 组织中表达上调, 促进 HCC 细胞增殖和转

移^[5]。Huang 等^[6]报道过表达核糖体结合蛋白 2 (RPN2) 可促进 HCC 细胞增殖、转移、侵袭和上皮-间充质转化。磷酸丝氨酸磷酸化酶 (PSPH) 属于磷酸转移酶亚家族, 位于染色体 7p11.2 上, 参与细胞增殖所必需的 L-丝氨酸的合成途径^[7]。既往研究表明, 异常表达的 PSPH 与多种恶性肿瘤相关, 包括乳腺癌^[8]和非小细胞肺癌^[9]。然而 PSPH 在 HCC 进展中的作用及其潜在的机制研究十分稀少, 仍需进一步完善。

本研究通过分析 PSPH 在 HCC 组织和细胞中的表达水平及过表达或沉默 PSPH 对 HCC 细胞行为的

影响,从而阐明其在HCC中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 临床样本

选取2012年7月—2016年8月达州职业技术学院附属医院手术切除的20例HCC患者的癌组织及其癌旁组织进行研究。所有患者均提供了书面知情同意书。本研究得到了达州职业技术学院附属医院科研伦理委员会的批准。

1.2 试剂与仪器

DMEM培养基、青霉素、链霉素和胎牛血清购自Invitrogen公司。二甲亚砜(DMSO)购自上海阿拉丁公司。CCK-8试剂盒和EdU试剂盒购买于中国锐博公司。SYBR PremixEx Taq II试剂盒和PrimeScript™ RT Master Mix反转录试剂盒购自Takara公司。BCA蛋白检测试剂盒购自碧云天公司。ImageQuant™ LAS 4000和ChemiDoc™ XRS+分别购买于GE和Bio-Rad公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 将来自中国科学院生物科学研究所的人正常肝细胞系(HL-7702)和人HCC细胞系(HepG2、Huh-7和HCCLM3)培养于富含10%胎牛血清、2 mmol/L L-谷氨酰胺、100 μg/mL链霉素和100 U/mL青霉素的DMEM培养基中,并置于37℃、含有5%的CO₂,95%湿化的培养箱进行孵育。

1.3.2 CCK-8法检测细胞增殖 将HepG2细胞以每孔 1×10^3 个接种于96孔培养板中。分别经过24、48、72和96 h的孵育后,向每孔加入100 μL CCK-8溶液。随后将培养板置于培养箱继续孵育4 h,通过Multiscan-Go分光光度计(Thermo Fisher Scientific)检测450 nm处的吸光值。

1.3.3 EdU法检测细胞增殖 采用EdU试剂盒进行检测。将每个孔中接种约 1×10^3 个细胞,加入50 μmol/L EdU试剂于HepG2转染细胞中培养2 h后,PBS洗涤2次,然后用4%多聚甲醛固定30 min。随后加入100 μL新鲜Apollo染色反应液对细胞进行染色,100 μL Hoechst 33342染色细胞核,最后通过荧光显微镜(Olympus BX51)分析细胞活力。

1.3.4 Transwell侵袭实验检测细胞侵袭 采用涂有

基质凝胶的Transwell室(Millipore)检测细胞侵袭。将 1×10^4 个HepG2细胞接种到含有无血清培养基的上腔中,而在下腔中加入含有10%血清的培养基,在37℃、5% CO₂培养箱孵育24 h后,使用4%多聚甲醛固定下腔细胞,0.1%结晶紫染色,并在倒置显微镜下计算侵袭细胞数量(Olympus)。

1.3.5 Western blot 采用含有蛋白酶抑制剂的RIPA裂解缓冲液裂解细胞,提取蛋白。通过BCA蛋白检测试剂盒检测蛋白浓度。蛋白经SDS-PAGE分离后转移至PVDF膜上,室温下使用脱脂牛奶封膜1 h,然后与一级抗体(PSPH、MMP-9、CCND1、Ki-67、LC3-II/LC3-I、p62、NF-κB p65)4℃过夜孵育,再加入二抗(HRP标记的羊抗兔IgG)室温孵育1 h。最后,利用ImageQuant™ LAS 4000和ChemiDoc™ XRS+对条带进行检测和定量。

1.3.6 qRT-PCR 转录试剂盒将RNA反转录为cDNA。采用SYBR PremixEx Taq II试剂盒在7900HT system进行扩增。具体程序如下:95℃ 10 s,95℃ 5 s共40个循环;60℃ 30 s,72℃ 15 s,GAPDH作为内参。采用2^{-ΔΔCt}方法检测目标基因的相对表达水平。

1.3.7 免疫荧光 将细胞接种在聚赖氨酸涂层的盖玻片上,培养24 h,4%多聚甲醛固定20 min,0.2% Triton-X-100通透10 min。随后使用一级抗体(NF-κB p65),二级抗体(HRP标记的羊抗兔IgG)和DAPI依次与细胞孵育。采用Olympus荧光显微镜观察拍摄图像。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间的差异通过t检验法分析,多组间的差异通过单因素方差分析(ANOVA)计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSPH在HCC组织和细胞中表达

Western blot结果显示,与癌旁组织比较,HCC组织中PSPH基因表达明显上调($P < 0.05$) (图1A)。qRT-PCR结果显示,与人正常肝细胞HL-7702比

较, HCC 细胞系 HepG2、Huh-7 和 HCCLM3 中的 PSPH 表达均明显增加 (均 $P<0.05$) (图 1B)。

2.2 过表达 PSPH 对 HepG2 细胞增殖和侵袭的影响

为了研究 PSPH 在 HCC 发展过程中的生物学作用, 通过转染 PSPH 过表达质粒 (pcDNA-PSPH) 至 HepG2 细胞中上调 PSPH 的表达。qRT-PCR 结果显示, 与空白质粒转染组 (vector 组) 比较, 过表达 PSPH 可明显提高 HepG2 细胞中 PSPH 的表达水平 ($P<0.05$) (图 2A); CCK-8 和 EdU 实验结果显示, 过表达 PSPH 后, HepG2 细胞增殖能力明显提高 (图 2B-C) (均 $P<0.05$); Transwell 侵袭实验结果显示, 过表达 PSPH 后细胞侵袭能力明显增强 ($P<0.05$) (图 2D); Western blot 结果显示, 过表达 PSPH 后, 细胞增殖标记蛋白 CCND1 和 Ki-67 的表达均明显上调 (均 $P<0.05$) (图 2E)。

2.3 敲低 PSPH 对 HepG2 细胞增殖和侵袭的影响

qRT-PCR 结果显示: 转染 PSPH shRNA 后, HepG2 细胞中 PSPH 的表达较阴性对照组 (sh-NC 组) 明显降低 ($P<0.05$) (图 3A); CCK-8 和 EdU 实验结果显示, 敲低 PSPH 后, HepG2 细胞增殖能力明显降低 (均 $P<0.05$) (图 3B-C); Transwell 侵袭实验结果显示, 敲低 PSPH 后, HepG2 细胞侵袭能力明显下降 ($P<0.05$) (图 3D); Western blot 结果显示, 敲低 PSPH 后, CCND1 和 Ki-67 蛋白的表达均明显下调 (均 $P<0.05$) (图 3E)。

2.4 PSPH 对 HepG2 细胞自噬的影响

过表达和敲低 HepG2 细胞中 PSPH 后, LC3-II/LC3-I 和 p62 (自噬进程中主要指标) 表达均发生明显变化。过表达 PSPH 后, LC3-II/LC3-I 表达上调而 p62 表达下调; 敲低 PSPH 后, LC3-II/LC3-I 表达降低而 p62 表达增加, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图 4)。

2.5 PSPH 对 NF- κ B/MMP-9 信号通路的影响

免疫荧光结果显示: 与 vector 组比较, 过表达 PSPH 后 NF- κ B p65 蛋白在细胞核中明显富集, 而 NF- κ B 通路抑制剂 shikonin 可减少 PSPH 过表达对 NF- κ B p65 蛋白核转位的促进作用, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图 5A); 与 sh-NC 组比较, 敲低 PSPH 可明显抑制细胞核中 NF- κ B p65 的表达, PSPH 明显促进 NF- κ B p65 蛋白在细胞核中的表达, 而 NF- κ B 通路激动剂 TNF- α 可逆转 PSPH 敲低对 NF- κ B p65 核转位抑制作用, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图 5B)。Western blot 结果显示, HepG2 细胞中的 MMP-9 的表达明显上调, 而 shikonin 可逆转 PSPH 过表达对 MMP-9 的上调作用, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图 5C); 敲低 PSPH 可明显下调 MMP-9 表达, 而 TNF- α 可逆转 PSPH 敲低对 MMP-9 表达的下调作用, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图 5D)。

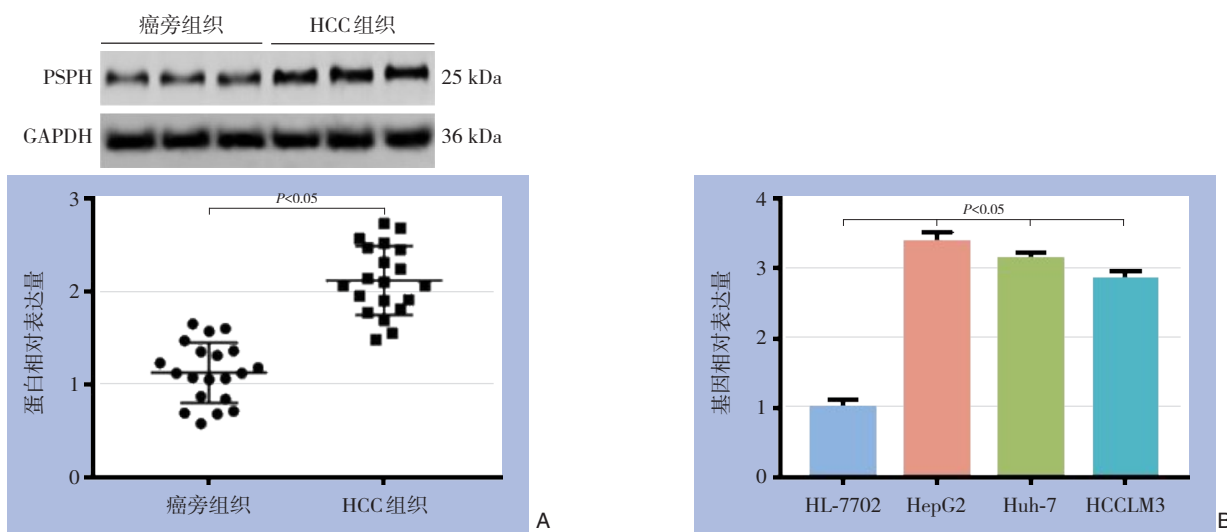


图1 PSPH在组织和细胞的表达 A: Western blot 检测 PSPH 在 HCC 患者组织和癌旁组织中的表达; B: qRT-PCR 检测 PSPH 在 HCC 细胞系 (HepG2, Huh-7, HCCLM3) 及人正常肝细胞系 (HL-7702) 中的表达

Figure 1 PSPH expressions in tissue and cells A: PSPH expressions in HCC and adjacent tissue determined by Western blot analysis; B: PSPH expressions in HCC cell lines (HepG2, Huh-7, HCCLM3) and normal hepatic cell line (HL-7702) determined by qRT-PCR method

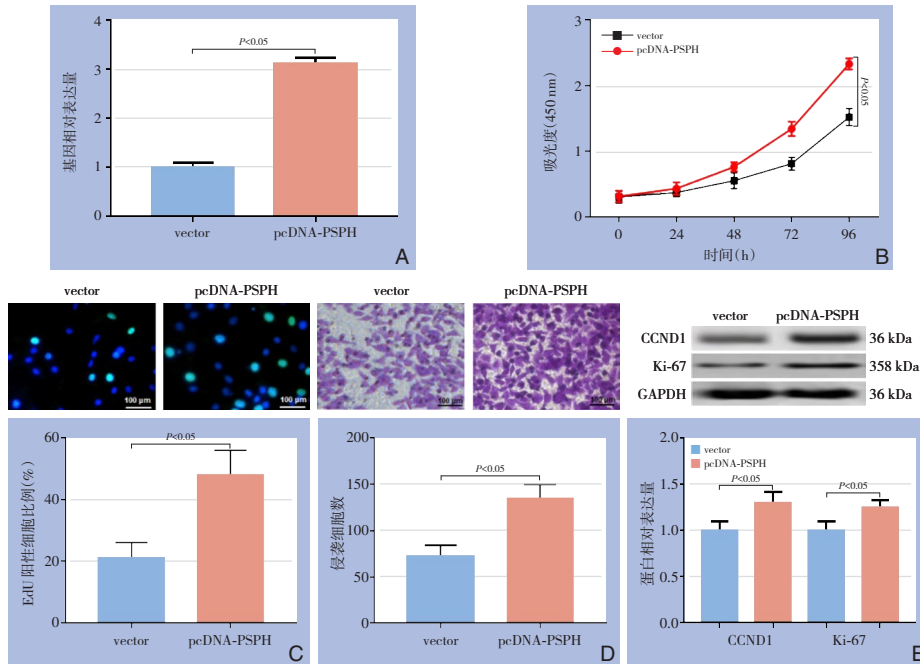


图2 PSPH过表达对HepG2细胞增殖和转移的影响 A: qRT-PCR检测转染pcDNA-PSPH后的转染效率; B: CCK-8法测定转染后不同时间点细胞增殖情况; C: EdU法测定HepG2细胞增殖; D: Transwell细胞侵袭实验测定细胞侵袭; E: CCND1和Ki-67蛋白水平的检测

Figure 2 Influence of PSPH overexpression on proliferation and metastasis of HepG2 cells A: Transfection efficiency of pcDNA-PSPH transfection determined by qRT-PCR; B: Proliferation activities at different time points determined by CCK-8 assay; C: Proliferation of HepG2 cells determined by EdU assay; D: Cell invasion ability determined by Transwell assay; E: Determination of CCND1 and Ki-67 protein expressions

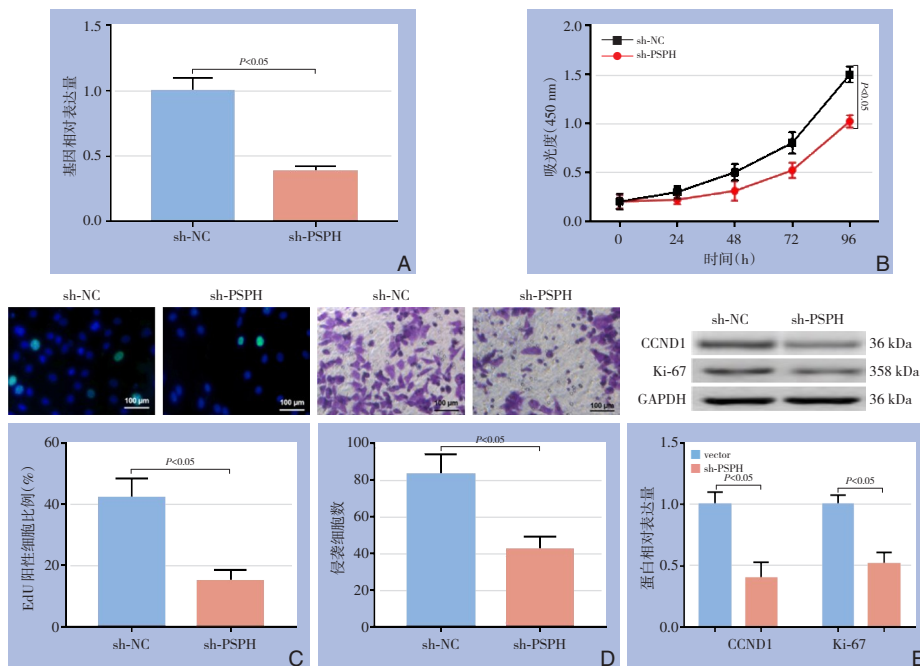


图3 敲低PSPH对HepG2细胞增殖和转移的影响 A: qRT-PCR检测转染PSPH shRNA后的PSPH表达; B: CCK-8法测定转染后不同时间点细胞增殖情况; C: EdU法测定HepG2细胞增殖; D: Transwell细胞侵袭实验测定细胞侵袭; E: CCND1和Ki-67蛋白水平的检测

Figure 3 Influence of PSPH knockdown on proliferation and metastasis of HepG2 cells A: PSPH expression after transfection of PSPH shRNA determined by qRT-PCR; B: Proliferation activities at different time points determined by CCK-8 assay; C: Proliferation of HepG2 cells determined by EdU assay; D: Cell invasion ability determined by Transwell assay; E: Determination of CCND1 and Ki-67 protein expressions

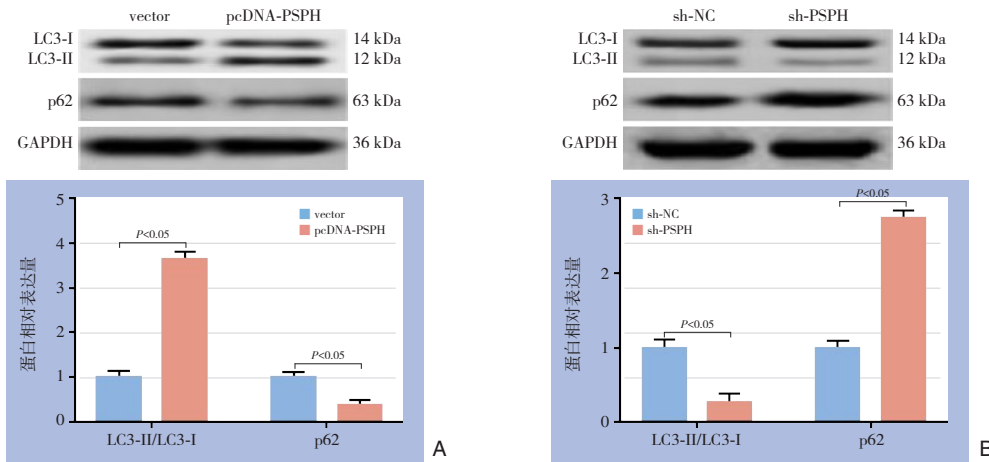


图4 PSPH对HepG2细胞自噬的影响 A: 过表达PSPH后相关蛋白的表达; B: 敲低PSPH后相关蛋白的表达
 Figure 4 Effect of PSPH on autophagy in HepG2 cells A: Expressions of autophagy-related proteins after PSPH overexpression; B: Expressions of autophagy-related proteins after PSPH knockdown

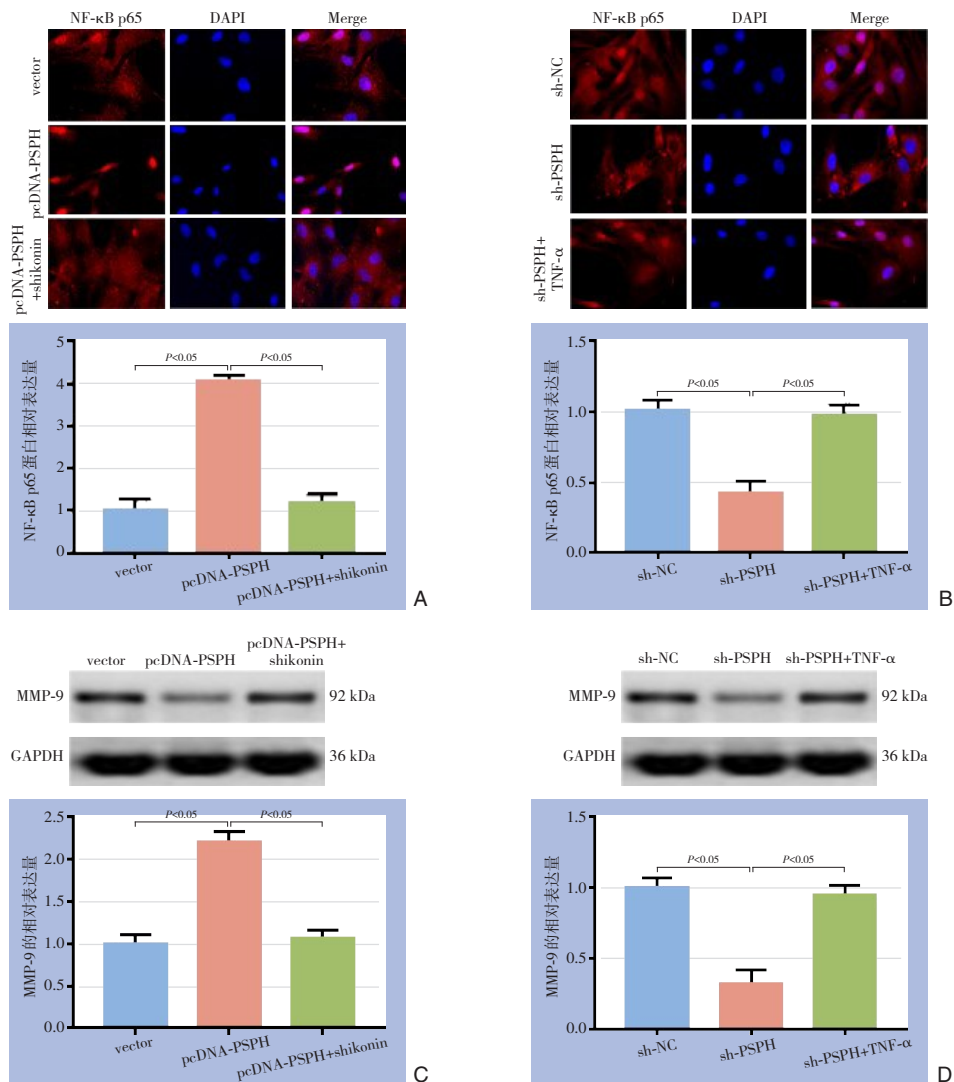


图5 PSPH对NF-κB/MMP-9信号通路的影响 A-B: 免疫荧光检测PSPH过表达或敲低后p65亚单位核转位情况; C-D: Western blot检测PSPH过表达或敲低后MMP-9的表达水平
 Figure 5 Effect of PSPH on NF-κB/MMP-9 pathway A-B: Nuclear translocation of the p65 submit after PSPH overexpression or knockdown determined by fluorescence staining; C-D: Expression levels of MMP-9 after PSPH overexpression or knockdown determined by Western blot analysis

3 讨论

HCC是发生率和病死率较高的恶性肿瘤，其发生机制与多种基因转录和信号转导密切相关。无限增殖和转移是癌症的主要特征，也是HCC导致死亡的主要原因。因此，迫切需要识别潜在的治疗靶点，了解HCC进程中的潜在分子机制。

已有研究报道PSPH在多种恶性肿瘤细胞的发生发展中扮演重要的角色。例如，PSPH通过激活Akt/AMPK通路促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[9]。Michael等^[10]发现PSPH在皮肤鳞状细胞癌中高表达，敲低PSPH抑制鳞状上皮细胞的增殖。在结肠癌中，通过抑制PSPH的表达能增强5-氟尿嘧啶的抗癌疗效^[11]。临床研究表明，高表达的PSPH在乳腺癌^[8]、子宫内膜癌^[12]和甲状腺癌^[13]中是一种有前途的预后生物标志物。既往研究中有关PSPH在HCC中的作用机制研究极其稀少。Sun等^[14]表明在HCC患者中，PSPH与病死密切相关。在缺乏营养的环境中，c-Myc激活丝氨酸生物合成途径增加PSPH的表达，从而促进HCC进展。本研究结果显示PSPH在HCC组织和细胞中表达上调，过表达PSPH可显著促进HCC细胞增殖和侵袭，而下调PSPH显著抑制细胞增殖和侵袭。进一步研究表明，PSPH通过增LC3-II/LC3-I和减少p62的表达，诱导自噬。自噬的特征是通过双层膜或多层膜的自噬小泡包裹细胞质和细胞器，随后被传递到细胞中进行降解。Gao等^[15]表明激活AMPK/mTOR通路可诱导细胞自噬，从而促进HCC细胞的侵袭和迁移。Zhang等^[16]表明PSPH通过激活LKB1和TAK1调节AMPK/mTOR/ULK1通路促进HCC细胞增殖和迁移，诱导自噬。此外，TAK1通过激活NF-κB信号，增强卵巢癌细胞的致癌能力^[17]。Tey等^[18]表明，通过上调TAK1激活NF-κB信号通路促进HCC的发生和转移。随后，本研究发现PSPH通过调节NF-κB p65的表达促进MMP-9的表达。

MMP-9来源于基质金属蛋白酶家族，主要通过降解细胞外基质促进癌细胞向邻近正常细胞侵袭^[19-20]。众所周知，MMP-9等因子在恶性肿瘤侵袭、转移和血管形成过程具有不可或缺的地位^[21-23]。既往研究表明，MMP-9在头颈部鳞状细胞癌高表达^[24]，并与淋巴转移和喉癌呈正相关^[25-26]。

目前研究表明，HCC中过表达PSPH后MMP-9表达上调，NF-κB p65表达水平升高。当加入NF-κB通路抑制剂后，MMP-9表达降低。敲低PSPH后观察到与上述相反的现象。已有证据表明，NF-κB p65与频发的HCC肿瘤细胞侵袭转移行为密切相关^[27]。此外，已有研究表明MMP-9启动子包含与NF-κB p65蛋白结合位点同源的基序，通过上调NF-κB p65，促进MMP-9的转录和表达，从而导致HCC细胞侵袭和转移^[28-30]。本研究首次证明，在HepG2细胞中PSPH通过NF-κB通路诱导MMP-9表达升高，可能部分解释了PSPH介导HepG2细胞侵袭行为。

综上所述，本研究揭示了PSPH是一个参与HCC增殖、转移和自噬的重要致癌基因。PSPH可以激活NF-κB信号通路调节MMP-9的表达促进HepG2细胞增殖和转移，为了解HCC进展提供了理论基础。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Liu D, Cui L, Wang Y, et al. Hepatitis B e antigen and its precursors promote the progress of hepatocellular carcinoma by interacting with NUMB and decreasing p53 activity[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2):390-404. doi: 10.1002/hep.28594.
- [2] 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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [3] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 2006-2016. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315983.
- [4] Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8):1954-1964. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.040.
- [5] Meng F, Zhang S, Song R, et al. NCAPG2 overexpression promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis through activating the STAT3 and NF-κB/miR-188-3p pathways[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 237-249. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.053.
- [6] Huang L, Jian Z, Gao Y, et al. RPN2 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma cell and inhibits autophagy via STAT3 and NF-κB pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(17):6674-

6690. doi: [10.18632/aging.102167](https://doi.org/10.18632/aging.102167).
- [7] Ross KC, Andrews AJ, Marion CD, et al. Identification of the Serine Biosynthesis Pathway as a Critical Component of BRAF Inhibitor Resistance of Melanoma, Pancreatic, and Non-Small Cell Lung Cancer Cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1596–1609. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0798](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0798).
- [8] Wairagu PM, Phan AN, Kim MK, et al. Insulin priming effect on estradiol-induced breast cancer metabolism and growth[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(3): 484–492. doi: [10.1080/15384047.2015.1016660](https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1016660).
- [9] Liao L, Yu H, Ge M, et al. Upregulation of phosphoserine phosphatase contributes to tumor progression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(5):1203–1212. doi: [10.1111/1759-7714.13064](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13064).
- [10] Bachelor MA, Lu Y, Owens DM. L-3-Phosphoserine phosphatase (PSPH) regulates cutaneous squamous cell carcinoma proliferation independent of L-serine biosynthesis[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 63(3):164–172. doi: [10.1016/j.jdermsci.2011.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.06.001).
- [11] Li X, Xun Z, Yang Y. Inhibition of phosphoserine phosphatase enhances the anticancer efficacy of 5-fluorouracil in colorectal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4):633–639. doi: [10.1016/j.bbrc.2016.06.112](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.112).
- [12] Allard JE, Chandramouli GV, Stagliano K, et al. Analysis of PSPHL as a Candidate Gene Influencing the Racial Disparity in Endometrial Cancer[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 65. doi: [10.3389/fonc.2012.00065](https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00065).
- [13] Sun WY, Kim HM, Jung WH, et al. Expression of serine/glycine metabolism-related proteins is different according to the thyroid cancer subtype[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 168. doi: [10.1186/s12967-016-0915-8](https://doi.org/10.1186/s12967-016-0915-8).
- [14] Sun L, Song L, Wan Q, et al. cMyc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions[J]. *Cell Res*, 2015, 25(4):429. doi: [10.1038/cr.2015.33](https://doi.org/10.1038/cr.2015.33).
- [15] Gao L, Lv G, Li R, et al. Glycochenodeoxycholate promotes hepatocellular carcinoma invasion and migration by AMPK/mTOR dependent autophagy activation[J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 215–223. doi: [10.1016/j.canlet.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.009).
- [16] Zhang J, Wang E, Zhang L, et al. PSPH induces cell autophagy and promotes cell proliferation and invasion in the hepatocellular carcinoma cell line Huh7 via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(2): 305–319. doi: [10.1002/cbin.11489](https://doi.org/10.1002/cbin.11489).
- [17] Cai PC, Shi L, Liu VW, et al. Elevated TAK1 augments tumor growth and metastatic capacities of ovarian cancer cells through activation of NF- κ B signaling[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7549–7562. doi: [10.18632/oncotarget.2273](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2273).
- [18] Tey SK, Tse EYT, Mao X, et al. Nuclear Met promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis and metastasis by upregulation of TAK1 and activation of NF- κ B pathway[J]. *Cancer Lett*, 2017, 411:150–161. doi: [10.1016/j.canlet.2017.09.047](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.047).
- [19] Zhang F, Wang Z, Fan Y, et al. Elevated STAT3 Signaling-Mediated Upregulation of MMP-2/9 Confers Enhanced Invasion Ability in Multidrug-Resistant Breast Cancer Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10):24772–24790. doi: [10.3390/ijms161024772](https://doi.org/10.3390/ijms161024772).
- [20] Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, et al. Expression of MMPs, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity: Correlations with tumor invasion and metastasis[J]. *Head Neck*, 1999, 21(7):627–638. doi: [10.1002/\(sici\)1097-0347\(199910\)21:7<627::aid-hed7>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199910)21:7<627::aid-hed7>3.0.co;2-2).
- [21] Das S, SaAmin, Jha T. Inhibitors of gelatinases (MMP-2 and MMP-9) for the management of hematological malignancies[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 223:113623. doi: [10.1016/j.ejmech.2021.113623](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113623).
- [22] Song Z, Wang J, Su Q, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(5): 521–528. doi: [10.1016/j.bjorl.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.10.009).
- [23] Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. Neutrophils in Biomaterial-Guided Tissue Regeneration: Matrix Reprogramming for Angiogenesis[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2021, 27(2):95–106. doi: [10.1089/ten.TEB.2020.0028](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0028).
- [24] Hsu JY, Chang JY, Chang KY, et al. Epidermal growth factor-induced pyruvate dehydrogenase kinase 1 expression enhances head and neck squamous cell carcinoma metastasis via up-regulation of fibronectin[J]. *FASEB J*, 2017, 31(10):4265–4276. doi: [10.1096/fj.201700156R](https://doi.org/10.1096/fj.201700156R).
- [25] Xie M, Sun Y, Li Y, et al. Expression of Matrix Metalloproteinases in Supraglottic Carcinoma and Its Clinical Implication for Estimating Lymph Node Metastases[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(12): 2243–2248. doi: [10.1097/01.mlg.0000149467.18822.59](https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000149467.18822.59).
- [26] Katayama A, Bandoh N, Kishibe K, et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 634–640. doi: [10.1158/1078-0432.ccr-0864-02](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0864-02).
- [27] Zhou Q, Tian W, Jiang Z, et al. A Positive Feedback Loop of AKR1C3-Mediated Activation of NF- κ B and STAT3 Facilitates Proliferation and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1361–1374. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-2480](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2480).
- [28] Yu CL, Weng MS, Chen WC, et al. Moscatilin Inhibits Metastatic Behavior of Human Hepatocellular Carcinoma Cells: A Crucial Role of uPA Suppression via Akt/NF- κ B-Dependent Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2930. doi: [10.3390/ijms22062930](https://doi.org/10.3390/ijms22062930).
- [29] Zhang J, Zhang DL, Jiao XL, et al. S100A4 regulates migration and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells via NF- κ B-dependent MMP-9 signal[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17

(17):2372-2382.

- [30] Lu L, Zhang Q, Wu K, et al. Hepatitis C virus NS3 protein enhances cancer cell invasion by activating matrix metalloproteinase-9 and cyclooxygenase-2 through ERK/p38/NF- κ B signal cascade[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt B):470-478. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.027.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:王可, 李建波, 曹晓菲. 磷酸丝氨酸磷酸化酶在肝细胞癌中的表达及其促进增殖和转移的作用机制[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(2):190-198. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.007

Cite this article as: Wang K, Li JB, Cao XF. Expression of phosphoserine phosphorylase in hepatocellular carcinoma and the mechanisms for its promoting proliferation and metastasis[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(2):190-198. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.007

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子- κ B	NF- κ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧合酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	Tbil
计算机X线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		