



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.017
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(12):1680-1685.

· 文献综述 ·

TMED3在恶性肿瘤中的研究进展

霍佳兴^{1,2}, 朱春悦^{2,3}, 苏杭^{2,3}, 林训义², 张风华²

(1. 河北医科大学 研究生学院, 河北 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院 腺体外科, 河北 石家庄 050051; 3. 华北理工大学 研究生学院, 河北 唐山 063210)

摘要

跨膜 emp24 蛋白转运结构域 3 (TMED3) 是 P24 蛋白家族成员, 近年来已成为生物学研究热点。其异常表达与恶性肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移等生物学行为密切相关。但是, 其在各种肿瘤中的具体机制异常复杂, 笔者总结 TMED3 在恶性肿瘤中研究现状、作用机制及临床意义, 旨在为恶性肿瘤的临床与基础研究提供参考。

关键词

肿瘤; TMED3; 信号传导; 综述
中图分类号: R73

Research progress of TMED3 in malignant tumor

HUO Jiaying^{1,2}, ZHU Chunyue^{2,3}, SU Hang^{2,3}, LIN Xunyi², ZHANG Fenghua²

(1. Graduate School, Hebei Medicine University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Department of Gland Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China)

Abstract

Transmembrane emp24 protein transport domain containing 3 (TMED3) is a member of the P24 protein family, which has become a biological research hotspot in recent years. Its abnormal expression is closely related to the biological behaviors of malignant tumors, such as cell proliferation, invasion, and migration. However, the specific mechanism of TMED3 in various tumors is very complicated. Here, the authors summarize the research status, mechanism, and clinical significance of TMED3 in malignant tumors, aiming to provide a reference for clinical and basic research of malignant tumors.

Key words

Neoplasms; TMED3; Signal Transduction; Review
CLC number: R73

跨膜 emp24 结构域 (transmembrane emp24 domain, TMED) 蛋白家族为分子量为 24 kDa 的 I 型跨膜蛋白, 在哺乳动物中包含 10 种 TMED 蛋白。

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2020307028)。

收稿日期: 2022-06-30; **修订日期:** 2022-10-11。

作者简介: 霍佳兴, 河北医科大学硕士研究生, 主要从事甲状腺及乳腺方面的研究。

通信作者: 张风华, Email: z139338@126.com

近年来研究发现, TMED 蛋白家族成员参与恶性肿瘤的发生发展、增殖、侵袭、凋亡等过程, 如 TMED2 通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路促进肺腺癌细胞增殖和侵袭^[1]; TMED10 通过激活 AMPK/mTOR 信号通路促进甲状腺癌细胞凋亡^[2]等。然而, 目前关于 TMED3 在癌症中的报道研究较为少见^[3], 并且与其他家族成员不同, TMED3 在恶性肿瘤中的作用是存在争议的, 如最初发现 TMED3 是结肠癌的

转移抑制因子^[4], 而 Vainio 等^[5]阐明 TMED3 促进前列腺癌细胞增殖, 可能与前列腺癌雄激素受体相关。因此, 本文系统总结了 TMED3 在常见肿瘤中的作用机制及其发挥作用的相关信号转导通路, 为恶性肿瘤的临床诊治提供新靶点。

1 TMED3的结构及功能

1.1 TMED3结构

TMED 蛋白家族是一组分子复合体, 包含4个亚家族 (α 、 β 、 γ 、 δ), 常以单聚体、二聚体及多聚体的形式存在于真核细胞中。TMED3 是 P24 蛋白家族最常见的成员之一, 是一种高度保守的单通道 I 型跨膜蛋白, 定位于人类染色体 15q25.1 区域, 编码蛋白由4部分组成: N端高尔基体动力 (Golgi dynamics, GOLD) 区域、 α 螺旋形卷曲螺旋区域、跨膜结构区域及高度保守的短序列胞质尾部结构^[6-7]。

1.2 TMED3生理功能

TMED3 作为与肿瘤相关的重要调控因子^[8], 具有多种生理功能, 可参与内质网-高尔基体囊泡介导的蛋白质双向运输和代谢过程, 选择性运输蛋白质囊泡, 在早期胚胎发育及免疫应答中发挥重要作用^[9-10]; 还能调节其他 TMED 家族成员的 mRNA 水平, 如一项关于结肠癌的试验^[11]表明, 敲除 TMED3 会导致 TMED7 基因出现下调趋势, 而 TMED9 基因出现上调趋势; 在果蝇和哺乳动物中, TMED 还可参与 Wnt 信号级联通路传导, 控制配体分泌^[12]。

2 TMED3在恶性肿瘤中的表达

TMED3 在多种恶性肿瘤中呈高表达状态, 在肿瘤发生发展、增殖、侵袭转移过程中发挥重要作用 (表1)。临床研究表明, 与正常癌组织相比, TMED3 在骨肉瘤^[13]、肺鳞状细胞癌^[14]、乳腺癌^[15]等多种恶性肿瘤中表达显著上调, 敲除 TMED3 可减弱癌细胞增殖、转移及抗凋亡能力, 进而抑制肿瘤细胞进展。以上研究同样证实敲除 TMED3, 可导致与细胞凋亡信号通路相关的蛋白质包括 Bcl-2、Livin、HSP27、IGF-I、IGF-II、IGFBP-2 出现下调趋势, 这一点在人类脊索瘤细胞^[16]和食管鳞状癌细胞^[17]中得到进一步验证。文献^[18]报道, TMED3 在非小细胞肺癌中表达水平显著高于正常肺组织, 敲除 TMED3 抑制肿瘤细胞增殖和侵袭。正常乳腺组织中, TMED3 免疫组织化学染色为阴性, 而乳腺癌切片显示胞浆和胞核强烈染色, 尤其是在 T47D 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系中染色程度更深, 可加速癌细胞 G1/S 期转化以促进癌细胞生长^[19]。前列腺癌^[5] (VCaP、LNCaP) 中 TMED3 水平明显高于正常组织, 敲除 TMED3 抑制肿瘤细胞增殖。TMED3 通过 IL-11/STAT3 信号传导通路促进癌细胞转移, 且在转移性较高的肝癌细胞系 (HCCLM3、MHCC97H) 中的表达水平明显高于转移性较低的肝癌细胞系 (SMMC-7721、MHCC97L)^[20]。目前, 仅有一项研究^[4]结果与上述结论截然相反, 即在结肠癌中, TMED3 抑制肿瘤细胞转移及侵袭, 并在肿瘤组织中表达呈下调趋势。因此, 关于 TMED3 的抑癌作用, 有待进一步证实。

表1 TMED3在不同恶性肿瘤中表达水平

Table 1 The expression levels of TMED3 in different malignant tumors

肿瘤类型	机制	表达水平
骨肉瘤 ^[13]	TMED3/PRS15A 轴	上调
肺鳞状细胞癌 ^[14]	EZR	上调
乳腺癌 ^[15]	RP11-283G6.5 调控 miR-188-3p/TMED3/Wnt/ β -catenin	上调
人类脊索瘤 ^[16]	调节细胞凋亡信号通路相关蛋白 Bcl-、Livin、HSP27、IGF-I、IGF-II、IGFBP-2	上调
食管癌 ^[17]	FAM60A	上调
前列腺癌 ^[5]	AR、ERG 基因	上调
肝癌 ^[20]	IL-11/STAT3 信号传导通路	上调
非小细胞肺癌 ^[18]	调节 Akt 增强 Wnt/ β -catenin 通路	上调
结肠癌 ^[4]	WNT-TCF 信号通路	下调

3 TMED3在恶性肿瘤发生发展中的机制

3.1 上游基因通过调节TMED3影响恶性肿瘤发生发展

miRNA可调节目的基因表达，其异常表达与恶性肿瘤发生发展密切相关^[21]。TMED3 3'TUR具有多个miRNA潜在结合位点。在胃癌中，miR-876-3P通过靶向TMED3表达，增强胃癌细胞对化疗药物敏感性，同时下调胃癌细胞中Sox-2、Oct-4、CD133、CD44的表达^[22]。在乳腺癌细胞中，TMED3升高与ER、PR、HER-2及淋巴结转移显著相关，miR-188-3P作为TMED3新型负调节因子，同样与TMED3 3'TUR的结合位点结合，抑制TMED3表达，减缓细胞增殖、迁移及侵袭，发挥其抗癌作用^[23]。miRNA-TMED3轴在恶性肿瘤发展过程中发挥重要作用，深入研究可为恶性肿瘤的诊治提供新线索。

3.2 TMED3对下游靶基因及信号通路的作用机制

Wnt/ β -catenin信号通路异常激活，可诱导恶性肿瘤干细胞更新、细胞增殖和分化，已成为恶性肿瘤靶向治疗的研究热点^[24-26]。以往研究^[27-28]表明，首次于动物实验中发现的Wnt/ β -catenin信号通路，是一个进化较为保守的信号轴，在胚胎发育、组织稳态、细胞增殖、侵袭、分化、凋亡等生理过程中发挥重要作用。恶性肿瘤中过表达的TMED3通过增强Wnt/ β -catenin信号通路发挥其致癌作用，如一项关于非小细胞肺癌细胞的研究揭示^[18]，下调Wnt/ β -catenin信号通路能够逆转由TMED3过表达引起的对非小细胞肺癌增殖和侵袭作用。在乳腺癌细胞中^[19]，TMED3过表达导致MCF-7细胞核和细胞质中 β -catenin和Axin-2大量积累，同时提高了与Wnt/ β -catenin信号传导通路相关的一系列复杂的下游靶基因的表达，如c-myc、MMP7、TCF4，从而促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。

WNT-TCF信号传导通路异常激活在细胞转移

性生长的过程中具有至关重要的意义^[29-30]。结肠癌中^[4]，TMED3和SOX12虽隶属于不同蛋白质分泌和转录调控家族，但在WNT信号调节中均具有增强其内源性活性的功能，若敲除两种转移抑制因子，则会诱导癌细胞扩散和远处器官转移。另外，研究^[11]表明TMED9/TMED3拮抗作用也会影响WNT-TCF信号转导，且与CHIH4、TGF α 、GLI1建立一个正反馈分泌-转录调节环，促进结肠癌细胞转移。

在STAT信号通路中，IL-11作为上游因子，通过与其受体结合，可诱导gp130同源二聚化、激活多功能蛋白聚糖表达，从而促进肿瘤形成^[31]。肝细胞癌中^[20]，蛋白质印记结果显示TMED3过表达可提高血清中IL-11水平，加强STAT3磷酸化水平，通过IL-11/STAT3信号转导通路促进癌细胞转移和侵袭。

核糖体蛋白S15A (RPS15A)是高度保守的核糖体蛋白，在早期翻译阶段，促进mRNA帽结合蛋白与核糖体小亚基结合，在细胞中起着癌基因或癌基因激活剂的作用^[32-33]。TMED3和RPS15A在骨肉瘤中的表达呈正相关，通过TARGET-OS数据库分析发现RPS15A为TMED3调控骨肉瘤的下游靶点，敲除RPS15A可减慢由TMED3过表达所引起的促癌作用^[13]。

Akt通路是人类恶性肿瘤中最易激活信号转导通路之一，其活性改变与恶性肿瘤发生发展相关^[34-36]。关于非小细胞肺癌的研究^[18]显示，Akt抑制剂可阻断由TMED3过表达所引起的对Wnt/ β -catenin信号通路的增强作用。

Ezrin蛋白(EZR)是Ezrin-Radixin-Moesin家族成员，作为信号分子调节细胞骨架并参与细胞黏附、迁移、分裂等细胞生长所必需的生长过程^[37-38]。肺鳞状细胞癌中^[14]，EZR与NCI-H520细胞增殖表型最相关，被认为是NCI-H520细胞中TMED3的下游靶标。敲除EZR显著抑制细胞增殖、侵袭、转移，促进细胞凋亡(图1)。

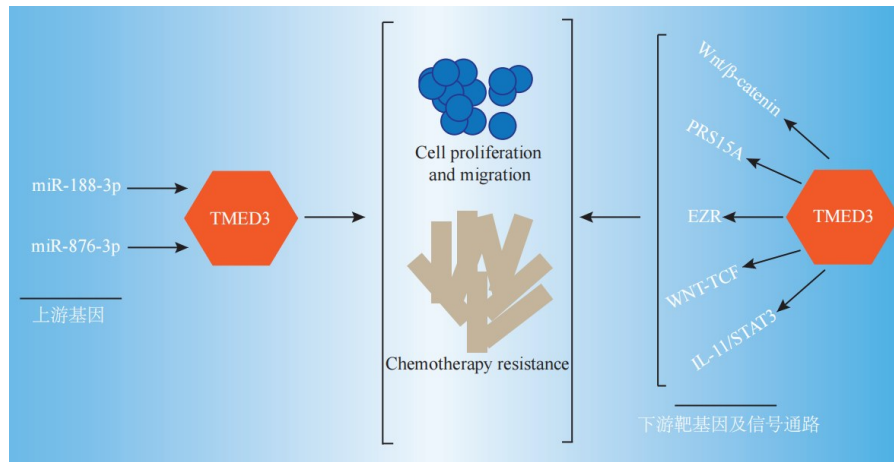


图 1 TMED3 上、下游基因及信号通路示意图

Figure 1 Schematic diagram of upstream and downstream genes and signaling pathways of TMED3

4 恶性肿瘤中 TMED3 表达的临床应用

TMED3 表达水平与肿瘤患者总生存率、临床病理分期及临床病理学特征有关。有研究^[3]显示,肾透明细胞癌组织中过表达的 TMED3 与患者较低的总生存率有关。过表达 TMED3 的骨肉瘤患者生存期较短,且 TMED3 表达水平随 T 浸润、淋巴结转移、分期的进展程度的增加而增加^[13]。肝细胞癌中 TMED3 的高表达水平与甲胎蛋白、肿瘤大小、肿瘤数量、血管侵犯、HBsAg 和 HBeAg 的存在相关, Kaplan-Meier 分析显示 TMED3 表达水平与疾病无进展生存期及总生存期呈负相关,可作为肝细胞癌预后生物标志物^[20]。Zhang 等^[19]通过 Oncomine 数据库分析得知,在乳腺癌中 TMED3 的表达水平不受患者年龄、肿瘤大小、分级、TNM 分期及 Ki-67 指数的影响,但其过表达与总生存率相关。Peng 等^[22]报道 TMED3 在胃癌组织中表达明显高于癌旁组织,且其表达水平与胃癌细胞对顺铂等化疗药物的耐药性有关。综上所述,肿瘤中 TMED3 表达水平与多种临床病理因素相关,是恶性肿瘤诊疗和预后的新的生物标志物。

5 小结与展望

TMED3 在多种恶性肿瘤存在以表达上调为主的现象,与肿瘤的发生发展、预后密切相关。TMED3 过表达可激活 Wnt/ β -catenin、IL-11/STAT3、WNT-TCF 等恶性肿瘤相关信号通路并调控下游靶基因促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移;同

时, TMED3 表达水平与多种肿瘤临床病理特征、无进展生存期、总生存期及临床病理分期等相关,可作为恶性肿瘤预后的生物标志物。当然,还有个别研究表明, TMED3 也可作为癌症转移抑制因子发挥作用,如结肠癌肺转移^[11]; TMED3 与化疗药物耐药性相关,如胃癌^[22]。在基础研究方面, TMED3 通过各种机制展现出其有望成为恶性肿瘤诊治靶点,已有研究显示 TMED3 过表达能够有效提高化疗药物敏感性,这为 TMED3 的临床应用提供了依据。但是, TMED3 在不同肿瘤中的靶基因不尽相同,且受到多种蛋白的调节,这些复杂的调控网络还有待进一步深入研究。相信随着对 TMED3 研究的不断深入,在基因调控层面通过诊断和治疗来控制恶性肿瘤的发生发展将取得巨大成就。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Feng LH, Cheng PJ, Feng ZY, et al. Transmembrane p24 trafficking protein 2 regulates inflammation through the TLR4/NF- κ B signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):32. doi: 10.1186/s12957-021-02477-y.
- [2] Yang X, Li ST, Wu Y, et al. The circular RNA CDR1as regulates cell proliferation via TMED2 and TMED10[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):312. doi: 10.1186/s12885-020-06794-5.
- [3] Ha M, Moon H, Choi D, et al. Prognostic role of TMED3 in clear cell renal cell carcinoma: a retrospective multi-cohort analysis[J]. Front Genet, 2019, 10:355. doi: 10.3389/fgene.2019.00355.

- [4] Duquet A, Melotti A, Mishra S, et al. A novel genome-wide in vivo screen for metastatic suppressors in human colon cancer identifies the positive WNT-TCF pathway modulators TMED3 and SOX12[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(7): 882–901. doi: [10.15252/emmm.201303799](https://doi.org/10.15252/emmm.201303799).
- [5] Vainio P, Mpindi JP, Kohonen P, et al. High-throughput transcriptomic and RNAi analysis identifies AIM1, ERGIC1, TMED3 and TPX2 as potential drug targets in prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39801. doi: [10.1371/journal.pone.0039801](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039801).
- [6] Nagae M, Liebschner D, Yamada Y, et al. Crystallographic analysis of murine p24 γ 2 Golgi dynamics domain[J]. *Proteins*, 2017, 85(4): 764–770. doi: [10.1002/prot.25242](https://doi.org/10.1002/prot.25242).
- [7] Luo WB, Wang YF, Reiser G. p24A, a type I transmembrane protein, controls ARF1-dependent resensitization of protease-activated receptor-2 by influence on receptor trafficking[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41):30246–30255. doi: [10.1074/jbc.M703205200](https://doi.org/10.1074/jbc.M703205200).
- [8] Aber R, Chan W, Mugisha S, et al. Transmembrane emp24 domain proteins in development and disease[J]. *Genet Res (Camb)*, 2019, 101:e14. doi: [10.1017/S0016672319000090](https://doi.org/10.1017/S0016672319000090).
- [9] Strating JR, Martens GJ. The p24 family and selective transport processes at the ER-Golgi interface[J]. *Biol Cell*, 2009, 101(9):495–509. doi: [10.1042/BC20080233](https://doi.org/10.1042/BC20080233).
- [10] Park H, Seo SK, Sim JR, et al. TMED3 complex mediates ER stress-associated secretion of CFTR, pendrin, and SARS-CoV-2 spike[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(24): e2105320. doi: [10.1002/adv.202105320](https://doi.org/10.1002/adv.202105320).
- [11] Mishra S, Bernal C, Silvano M, et al. The protein secretion modulator TMED9 drives CNIH4/TGF α /GLI signaling opposing TMED3-WNT-TCF to promote colon cancer metastases[J]. *Oncogene*, 2019, 38(29): 5817–5837. doi: [10.1038/s41388-019-0845-z](https://doi.org/10.1038/s41388-019-0845-z).
- [12] Li X, Wu YH, Shen CH, et al. Drosophila p24 and Sec22 regulate Wingless trafficking in the early secretory pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 483–489. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.04.151](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.151).
- [13] Xu W, Li YF, Ye XJ, et al. TMED3/RPS15A Axis promotes the development and progression of osteosarcoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):630. doi: [10.1186/s12935-021-02340-w](https://doi.org/10.1186/s12935-021-02340-w).
- [14] Xie A, Xu XP, Kuang P, et al. TMED3 promotes the progression and development of lung squamous cell carcinoma by regulating EZR[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 804. doi: [10.1038/s41419-021-04086-9](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04086-9).
- [15] Pei J, Zhang SQ, Yang XW, et al. Long non-coding RNA RP11-283G6.5 confines breast cancer development through modulating miR-188-3p/TMED3/Wnt/ β -catenin signalling[J]. *RNA Biol*, 2021, 18(sup1):287–302. doi: [10.1080/15476286.2021.1941608](https://doi.org/10.1080/15476286.2021.1941608).
- [16] Yang JX, Huang HW, Xiao D, et al. Knockdown of TMED3 inhibits cell viability and migration and increases apoptosis in human chordoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(5):15. doi: [10.3892/ijo.2021.5195](https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5195).
- [17] Yang YX, Liu SL, Xie CX, et al. Trafficking protein TMED3 promotes esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed J*, 2022: S2319–S4170(22)00048–8. doi: [10.1016/j.bj.2022.03.013](https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.03.013). [Online ahead of print]
- [18] Zhang DJ, Sun LZ, Zhang J. TMED3 exerts a protumor function in non-small cell lung cancer by enhancing the Wnt/ β -catenin pathway via regulation of AKT[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 433:115793. doi: [10.1016/j.taap.2021.115793](https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115793).
- [19] Zhang XM, Luo YL, Li QC. TMED3 promotes proliferation and migration in breast cancer cells by activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5819–5830. doi: [10.2147/OTT.S250766](https://doi.org/10.2147/OTT.S250766).
- [20] Zheng H, Yang Y, Han J, et al. TMED3 promotes hepatocellular carcinoma progression via IL-11/STAT3 signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37070. doi: [10.1038/srep37070](https://doi.org/10.1038/srep37070).
- [21] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662. doi: [10.1242/dmm.047662](https://doi.org/10.1242/dmm.047662).
- [22] Peng CW, Huang K, Liu GJ, et al. miR-876-3p regulates cisplatin resistance and stem cell-like properties of gastric cancer cells by targeting TMED3[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(10): 1711–1719. doi: [10.1111/jgh.14649](https://doi.org/10.1111/jgh.14649).
- [23] Pei J, Zhang J, Yang XW, et al. TMED3 promotes cell proliferation and motility in breast cancer and is negatively modulated by miR-188-3p[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:75. doi: [10.1186/s12935-019-0791-4](https://doi.org/10.1186/s12935-019-0791-4).
- [24] Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165. doi: [10.1186/s13045-020-00990-3](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3).
- [25] Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62:50–60. doi: [10.1016/j.ctrv.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.002).
- [26] 樊斐, 丁杰, 刘振华, 等. 赖氨酸特异性去甲基化酶1介导的经典 Wnt 信号通路在肿瘤领域的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(4):480–486. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012).
Fan F, Ding J, Liu ZH, et al. Research progress of lysine-specific demethylase 1-mediated classical Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancers[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(4):480–486. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.012).
- [27] Gajos-Michniewicz A, Czyz M. WNT signaling in melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):E4852. doi: [10.3390/ijms21144852](https://doi.org/10.3390/ijms21144852).
- [28] He S, Tang SL. WNT/ β -catenin signaling in the development of

- liver cancers[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020, 132: 110851. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110851.
- [29] Freeman J, Smith D, Latinkic B, et al. A functional connectome: regulation of Wnt/TCF-dependent transcription by pairs of pathway activators[J]. Mol Cancer, 2015, 14:206. doi: 10.1186/s12943-015-0475-1.
- [30] Seth C, Mas C, Conod A, et al. Long-lasting WNT-TCF response blocking and epigenetic modifying activities of withanolide F in human cancer cells[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168170. doi: 10.1371/journal.pone.0168170.
- [31] Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: a review[J]. Int J Cancer, 2016, 138(11):2570-2578. doi: 10.1002/ijc.29923.
- [32] Zhang C, Fu JQ, Xue F, et al. Knockdown of ribosomal protein S15A induces human glioblastoma cell apoptosis[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14:129. doi: 10.1186/s12957-016-0891-8.
- [33] Liu CC, He XG, Liu XW, et al. RPS15A promotes gastric cancer progression via activation of the Akt/IKK- β /NF- κ B signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(3):2207-2218. doi: 10.1111/jcmm.14141.
- [34] Revathi S, Munirajan AK. Akt in cancer: mediator and more[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 80-91. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.002.
- [35] Song MQ, Bode AM, Dong ZG, et al. AKT as a therapeutic target for cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1019-1031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2738.
- [36] 韦维, 黄海舸, 陆佳明, 等. microRNA-124对胃癌细胞增殖与凋亡的影响及其与PI3K/Akt信号通路的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(6): 723-730. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.013.
- Wei W, Huang HG, Lu JM, et al. Effects of microRNA-124 on proliferation and apoptosis of gastric cancer cells and its relation with PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(6): 723-730. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.013.
- [37] Zhang RJ, Zhang SH, Xing RG, et al. High expression of EZR (ezrin) gene is correlated with the poor overall survival of breast cancer patients[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(10): 1953-1961. doi: 10.1111/1759-7714.13174.
- [38] Kikuchi K, McNamara KM, Miki Y, et al. S100P and Ezrin promote trans-endothelial migration of triple negative breast cancer cells[J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(1): 67-80. doi: 10.1007/s13402-018-0408-2.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:霍佳兴,朱春悦,苏杭,等. TMED3在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(12):1680-1685. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.017

Cite this article as: Huo JX, Zhu CY, Su H, et al. Research progress of TMED3 in malignant tumor[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(12):1680-1685. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.12.017

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文章,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部