



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.010
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):977-982.

· 基础研究 ·

SUMO 活化酶亚单位 2 在胆管癌组织中的表达及其临床意义

孙勇¹, 孙晓智², 张炳远³

(1. 贵州医科大学附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550001; 青岛大学附属医院 2. 血管外科 3. 肝胆外科, 山东 青岛 266000)

摘要

目的: 探讨 SUMO 活化酶亚单位 2 (SAE2) 在胆管癌组织中的表达及其临床意义。

方法: 采用免疫组化法检测 60 例胆管癌及 20 例正常胆管组织中 SAE2 的表达, 并分析 SAE2 的表达与胆管癌患者临床病理因素及预后的关系。

结果: SAE2 在胆管癌组织中的阳性表达率明显高于正常胆管组织为 (71.67% vs. 30.00%, $\chi^2=10.972$, $P<0.001$); SAE2 的表达与胆管癌的病理分化程度、TNM 分期有关 (均 $P<0.05$); SAE2 阳性表达患者的中位生存时间明显短于阴性表达患者为 (13.0 个月 vs. 30.7 个月, $\chi^2=13.805$, $P<0.001$)。单因素生存分析显示, 患者的预后与 SAE2 的表达和 TNM 分期有关 (均 $P<0.001$); Cox 多因素回归分析显示, SAE2 的表达水平和 TNM 分期是胆管癌患者预后的独立影响因素 (均 $P<0.01$)。

结论: SAE2 在胆管癌组织中高表达, 且与患者的不良预后有关, 提示其可能参与了胆管癌的发生、发展过程。

关键词

胆管肿瘤; 小泛素相关修饰蛋白质类; 预后

中图分类号: R735.8

Expression of SUMO-activating enzyme subunit 2 in cholangiocarcinoma and its clinical significance

SUN Yong¹, SUN Xiaozhi², ZHANG Bingyuan³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001 China; 2. Department of Vascular Surgery 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of SUMO-activating enzyme subunit 2 (SAE2) in cholangiocarcinoma tissue and its clinical significance.

Methods: The expressions of SAE2 in 60 specimens of cholangiocarcinoma tissue and 20 specimens of normal bile duct tissue were detected by immunohistochemical staining. The relations of SAE2 expression with the clinicopathologic factors and prognosis of the patients were analyzed.

Results: The positive SAE2 expression rate in cholangiocarcinoma tissue was significantly higher than that in normal bile duct tissue (71.67% vs. 30.00%, $\chi^2=10.972$, $P<0.001$). The SAE2 expression was significantly associated with the degree of pathological differentiation of the tumor and TNM stage of the patients (both

收稿日期: 2019-03-26; 修订日期: 2019-07-13。

作者简介: 孙勇, 贵州医科大学附属医院主治医师, 主要从事胆道恶性肿瘤方面的研究。

通信作者: 张炳远, Email: bingyuanzhang@126.com

$P < 0.05$). The median survival time of patients with positive SAE2 expression was significantly shorter than that of patients with negative SAE2 expression (13.0 months vs. 30.7 months, $\chi^2 = 13.805$, $P < 0.001$). Results of univariate analysis showed that the SAE2 expression and TNM stage were significantly relevant to the prognosis of the patients (both $P < 0.001$), and the results of Cox multivariate regression analysis identified that the SAE2 expression and TNM stage were independent factors for the prognostic of patients (all $P < 0.01$).

Conclusion: The expression of SAE2 is increased in cholangiocarcinoma tissue, and it is related to the poor prognosis of cholangiocarcinoma patients, suggesting SAE2 expression may be involved in the occurrence and development of cholangiocarcinoma.

Key words Bile Duct Neoplasms; Small Ubiquitin-Related Modifier Proteins; Prognosis

CLC number: R735.8

胆管癌是一类起源于胆管黏膜上皮细胞的消化道恶性肿瘤,其恶性程度极高,约占消化道恶性肿瘤的3%^[1-3],该病好发年龄段为50~70岁,男女发病比例为1.5:1^[4],基于其解剖位置,可分为肝内胆管癌、肝门胆管癌及远端胆管癌。胆管癌患者早期多无典型临床表现,多数患者主要以梗阻性黄疸、腹痛、小便颜色深黄等为主诉于医院就诊,而一旦出现上述症状,则多提示已处于中晚期。因对放化疗不敏感,即使应用指南推荐的吉西他滨联合顺铂化疗方案,平均生存期也不足12个月^[5-6],因此外科手术仍是所有类型胆管癌的优先选择。据报道,胆管癌患者在确诊后如不治疗,其生存时间约为3~4个月,而手术后的患者多在2年内出现局部复发和远处转移^[7],以至其5年生存率仍不足10%^[8-9]。因此,深入了解胆管癌发生、发展、侵袭和转移的分子生物学机制,对提高胆管癌患者的早期诊断率、疗效、改善患者预后将起到重要作用。

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifiers, SUMO) 是一类在结构上与泛素相似的蛋白,广泛存在于真核生物细胞中,它不仅参与蛋白的翻译后修饰,而且还能调控离子通道、细胞内信号传导、核质转输、细胞衰老和凋亡等细胞过程。多种致癌基因和肿瘤抑制基因,如KAP1、Sp3、p300、c-Jun、myc、AP-2、Ets-1、Erm、P53等,已被报道为SUMO蛋白的底物,其中SUMO化能够促进其转录激活和抑制^[10-12]。研究^[13-15]表明SUMO化途径的失调与多种肿瘤的发生、发展过程密不可分,并且为肿瘤细胞的增殖和体内生长所必需。SUMO激活酶E1是SUMO化过程中唯一的激活酶,由SUMO活化酶亚单位2 (SAE2) (也称UBA2) 和亚单位1 (SAE1) 组成,2个亚基具

有独特的功能和调控机制,但两者只有结合在一起, SUMO激活酶E1才具有催化活性^[16]。SAE2为SUMO激活酶E1必不可少的重要组成亚基,介导SUMO修饰的第一步,其表达异常可引起SUMO化途径的紊乱,为肿瘤的发生、发展提供有利条件^[17-18]。本文将探讨SAE2在胆管癌组织中的表达情况,并探讨其与患者临床病理因素及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集青岛大学附属医院2009年1月—2011年12月经手术切除后石蜡包埋的胆管病理标本80例,其中胆管癌60例,正常胆管20例。60例胆管癌组织分型均为腺癌。其中男41例,女19例,年龄30~82岁,平均年龄61.2岁;肿瘤直径1.0~7.0 cm,平均直径2.89 cm;按病理分化程度:高分化9例,中分化29例,低分化22例;按第7版TNM分期:T1+T2期20例,T3+T4期40例;按肿瘤位置:肝门胆管癌42例,中下段胆管癌18例。纳入本次实验的患者术前均未行放、化疗,且为首次就诊。所有标本均采用10%中性甲醛溶液固定后,石蜡包埋保存。对60例胆管癌患者进行随访,起始时间为外科手术日,截止于2015年7月31日。

1.2 主要试剂

鼠抗人SAE2单克隆抗体购自Origene公司,PV-6000检测试剂盒和浓缩DAB检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 实验方法

将石蜡包埋的胆管癌及正常胆管标本连续切片3张(1张用于HE染色光镜筛选,2张用于免疫组化检测),厚度为4 μm 。采用PV-6000二步法

检测60例胆管癌及20例正常胆管组织中SAE2的表达情况,具体操作步骤严格按试剂盒说操作说明书进行。病理切片经过脱蜡和水化后,进行抗原修复;阻断内源性过氧化物酶活性,免疫组化笔圈定待测区;于圈定区域滴加适量鼠抗人SAE2单克隆抗体(一抗),室温孵育;向待测区域滴加适量辣根酶标羊抗小鼠/兔IgG聚合物(二抗),室温孵育;向切片待测区滴加适量已配制好的DAB显色剂显色;苏木精复染;酒精梯度脱水,置入二甲苯溶液中透明化,电热恒温箱中烘干,滴加适量中性树胶,封片,置于通风橱中晾干;取出切片,显微镜下观察(每批实验均以试剂盒提供的阳性质控片为阳性对照,PBS代替一抗作阴性对照)。

1.4 结果及判定

以细胞核及细胞质出现棕褐色的强度和染色面积作为判断标准。通过随机选择8个视野(400倍)的阳性细胞数及染色强度进行分级:无细胞核/细胞质染色或者细胞核/细胞质染色数量<10%胆管癌细胞(0分);染色模糊且可见染色细胞数量>10%胆管癌细胞(1分);中等染色细胞数量

>10%胆管癌细胞(2分);细胞质/细胞核强染色细胞数量>10%胆管癌细胞(3分)。(以上结果均由有经验的病理医生双盲法观察并确定,0分和1分为低表达:阴性,2分和3分为高表达:阳性)

1.5 统计学处理

用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理,分别用 χ^2 检验、Kaplan-Meier单因素生存分析、Log-rank检验、Cox多因素回归进行统计学分析。所有实验数据均行双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAE2在胆管癌及正常胆管组织中的表达

镜下发现SAE2的表达主要集中在细胞核,细胞质中也可见其少量表达;20例正常胆管组织中,阳性表达率为30.00%(6/20),60例胆管癌组织中,阳性表达率为71.67%(43/60),两者的差异有统计学意义($\chi^2=10.972$, $P<0.001$)(图1)(表1)。

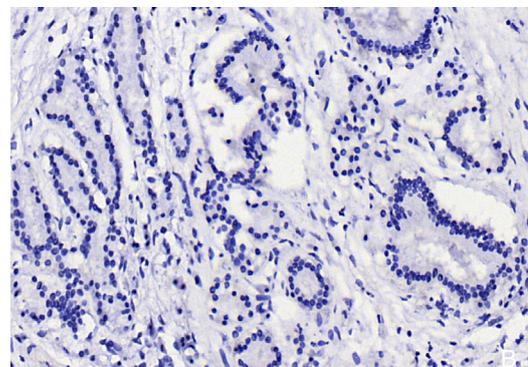
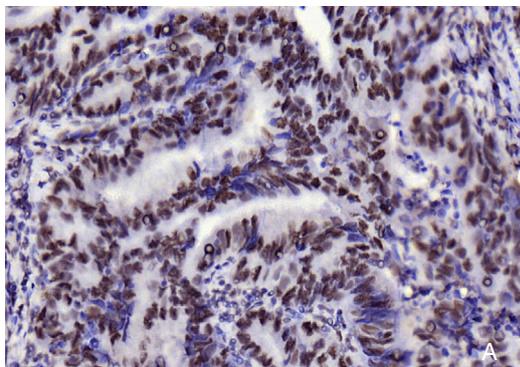


图1 免疫组化检测 SAE2 蛋白表达($\times 400$) A: SAE2 蛋白在胆管癌组织中阳性表达; B: SAE2 蛋白在胆管癌组织中阴性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for SAE2 protein expression ($\times 400$) A: Positive expression of SAE2 protein in cholangiocarcinoma tissue; B: Negative expression of SAE2 protein in cholangiocarcinoma tissue

表1 SAE2在胆管癌及正常胆管组织组织中阳性表达率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of the positive expression rates of SAE2 in cholangiocarcinoma and normal bile duct tissue [n(%)]

组织	阳性	阴性
胆管癌 (n=60)	43 (71.67)	17 (28.33)
正常胆管组织 (n=20)	6 (30.00)	14 (70.00)
χ^2	10.972	
P	<0.001	

2.2 SAE2的表达与胆管癌患者临床病理因素的关系

对60例胆管癌组织中SAE2的表达和患者的临床病理因素进行统计学分析结果显示,SAE2的表达与患者的性别、年龄、肿瘤部位及直径无关(均 $P>0.05$),而与肿瘤的病理分化程度和TNM分期明显有关(均 $P<0.05$)(表2)。

表2 SAE2的表达与胆管癌患者临床病理因素的关系 [n(%)]

Table 2 Relations of SAE2 expression with the clinicopathologic factors of the patients with cholangiocarcinoma [n(%)]

因素	n	阳性	阴性	χ^2	P
性别					
男	41	29 (70.73)	12 (29.27)	0.056	0.813
女	19	14 (73.68)	5 (26.32)		
年龄(岁)					
≥62	33	22 (66.67)	11 (33.33)	0.903	0.342
<62	27	21 (77.78)	6 (22.22)		
分化程度					
高分化	9	5 (55.56)	4 (44.44)	6.478	0.039
中分化	29	18 (62.07)	11 (37.93)		
低分化	22	20 (90.91)	2 (9.09)		
临床分期					
I+II	20	11 (55.00)	9 (45.00)	4.104	0.043
III+IV	40	32 (80.00)	8 (20.00)		
肿瘤位置					
肝门部	42	32 (76.19)	10 (23.81)	1.411	0.235
中、下段	18	11 (61.11)	7 (38.89)		
肿瘤直径(cm)					
≥2.9	31	24 (77.42)	7 (22.58)	1.045	0.307
<2.9	29	19 (65.52)	10 (34.48)		

2.3 SAE2的表达与胆管癌患者预后的关系

本组60例胆管癌患者均获得随访,其中6例因未能观察到结局事件而出现删失数据,删失数据占10%(6/60)。SAE2表达阴性患者的中位生存时间为30.7个月,SAE2表达阳性患者的中位生存时间为13.0个月,经Log-rank检验,两者的差异有统计学意义($\chi^2=13.805$, $P<0.001$)。SAE2阴性表达患者的预后明显优于阳性表达的患者(图2)。单因素生存分析显示:胆管癌患者的预后与SAE2的表达和TNM分期有关(均 $P<0.001$),与肿瘤的病理分化程度无关

($P>0.05$); Cox多因素回归分析显示,SAE2的表达和TNM分期是胆管癌患者预后的独立影响因素(表3-4)。

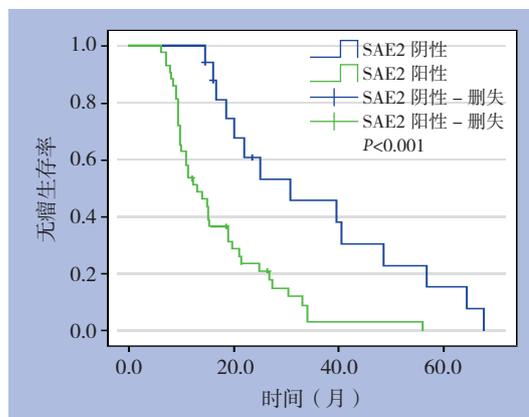


图2 SAE2阳性与阴性表达胆管癌患者的生存曲线
Figure 2 Survival curves of the cholangiocarcinoma patients with positive and negative SAE2 expressions

表3 胆管癌患者预后相关因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the factors for the prognosis of cholangiocarcinoma patients

变量	中位生存时 (月)	95% CI	标准误	χ^2	P
SAE2的表达					
阴性	30.70	10.67~50.73	10.22	13.805	<0.001
阳性	13.00	8.64~17.36	2.22		
TNM分期					
I	39.60	31.68~47.52	4.04	55.843	<0.001
II	30.30	22.72~37.89	3.87		
III	16.70	12.01~21.39	2.39		
IV	9.50	8.88~10.12	0.32		
分化程度					
高分化	19.00	17.83~20.17	0.60	0.040	>0.050
中分化	19.00	13.20~24.80	2.96		
低分化	13.00	8.13~17.87	2.49		

表4 影响患者预后的多因素Cox回归分析

Table 4 Multivariate Cox analysis of the factors affecting the prognosis of cholangiocarcinoma patients

变量	β	标准误	Wald χ^2	P	Exp(β)	95% CI
TNM分期	1.469	0.254	33.487	<0.001	4.345	2.642~7.146
SAE2表达	0.975	0.357	7.472	0.006	2.652	1.318~5.338

3 讨论

近年来,随着外科手术的发展,胆管癌的可切除性及R₀切除率逐步上升,但因其低诊断率、易转移和高复发等生物学特征,加之其高度促结缔组织增生、丰富的肿瘤微环境的广泛支持,其

术后复发率非常高^[19],预后仍然不容乐观。目前已有临床研究证实,在胆道肿瘤中,针对异常表达基因的靶向药物对胆道肿瘤有明显抑制效果^[20-21]。为提高胆管癌患者的预后,因此胆管癌的分子生物学特征成为近年来的研究热点。有研究发现,SAE2在多种肿瘤中异常表达,与肿瘤的发生、发

展和预后等密切相关^[22-24]。基于上述研究,我们推测SAE2在胆管癌组织中高表达。本研究采用免疫组织化学法检测60例胆管癌及20例正常胆管组织中SAE2的表达情况,结果显示SAE2的表达主要集中在细胞核,SAE2在胆管癌组织中的表达水平显著高于正常胆管组织。

浸润和转移是造成胆管癌患者预后不佳的重要因素。Cheng等^[25]通过实验发现SAE2在大肠癌中的表达水平显著高于癌旁组织,敲低SAE2的表达可显著抑制癌细胞的增值、迁移和侵袭,提示SAE2参与了结肠癌的进展、侵袭和转移,并且患者的不良预后有关。Shao课题组^[26]发现SAE2的表达水平与肿瘤的浸润深度、远处转移、TNM分期显著相关,敲低SAE2的表达可抑制肿瘤细胞的增殖,迁移和侵袭,且SAE2的表达水平是患者预后的独立影响因素。Liu等^[27]通过实验发现SAE2在小细胞肺癌组织中高表达,下调SAE2的表达,癌细胞表现出生长迟缓和凋亡增加,并可抑制肿瘤迁移和侵袭,同时还能增加癌细胞对依托泊苷和顺铂的化疗敏感性。Lee等^[28]发现SAE2在肝癌细胞中高表达且与患者的预后呈负相关。本实验统计了60例胆管癌患者的临床病理因素,经统计学分析发现,SAE2的表达与肿瘤的病理分化程度和TNM分期有关。对60例胆管癌患者的生存时间进行Kaplan-Meier单因素及Cox多因素回归分析显示,SAE2的表达水平和肿瘤的TNM分期是患者预后的独立影响因素,SAE2低表达患者的生存时间显著高于高表达患者。

综上所述,本研究发现SAE2在胆管癌组织中高表达,且与肿瘤的病理分化程度和TNM分期有关,SAE2的表达是胆管癌患者预后的独立影响因素,且与患者的生存时间呈负相关,提示SAE2可能参与了胆管癌的发生、发展、浸润及转移过程,但其分子生物学机制仍待进一步研究。

参考文献

- [1] Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(4):253-260. doi: 10.1016/j.dld.2009.12.008.
- [2] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. Gastroenterology, 2013, 145(6):1215-1229. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
- [3] 陈三韦. 非编码RNA在胆管癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):1054-1061. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.016.
- [4] Malhi H, Gores GJ. Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(9):1287-1296. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02900.x.
- [5] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14):1273-1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
- [6] 徐孙旺, 王坚. 胆管系统肿瘤的非手术治疗进展[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(11):980-983. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.11.031.
- [7] Xu SW, Wang J. Progress of nonsurgical treatment of biliary tumors[J]. Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2017, 32(11):980-983. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.11.031.
- [8] van der Gaag NA, Kloek JJ, de Bakker JK, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients undergoing resection of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2012, 23(10):2642-2649. doi: 10.1093/annonc/mds077.
- [9] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update[J]. Gut, 2012, 61(12):1657-1669. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301748.
- [10] 贺林华, 华颂文, 李劲东. CARMA3在胆管癌细胞中的表达及功能[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):1007-1013. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.009.
- [11] He LH, Hua SW, Li JD. CARMA3 expression in cholangiocarcinoma cells and its function[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(8):1007-1013. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.009.
- [12] Ouyang J, Valin A, Gill G. Regulation of transcription factor activity by SUMO modification[J]. Methods Mol Biol, 2009, 497:141-152. doi: 10.1007/978-1-59745-566-4_9.
- [13] Garcia-Dominguez M, Reyes JC. SUMO association with repressor complexes, emerging routes for transcriptional control[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1789(6/8):451-459. doi: 10.1016/j.bbagr.2009.07.001.
- [14] He X, Riceberg J, Pulukuri SM, et al. Characterization of the loss of SUMO pathway function on cancer cell and tumor proliferation[J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0123882. doi: 10.1371/journal.pone.0123882.
- [15] Bettermann K, Benesch M, Weis S, et al. SUMOylation in carcinogenesis[J]. Cance Lett, 2012, 316(2):113-125. doi: 10.1016/j.canlet.2011.10.036.

- [14] McIntyre JC, Joiner AM, Zhang L, et al. SUMOylation regulates ciliary localization of olfactory signaling proteins[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(10):1934–1945. doi: 10.1242/jcs.164673.
- [15] 祁双, 舒李鑫, 韩崇旭. 蛋白质SUMO化修饰研究进展及其临床应用价值[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(5):373–376. doi:10.13602/j.cnki.jcls.2019.05.13.
- Qi S, Shu LX, Han CX. Research progress of SUMO modification of proteins and its clinical application value[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2019, 37(5):373–376. doi:10.13602/j.cnki.jcls.2019.05.13.
- [16] Azuma Y, Tan SH, Cavenagh MM, et al. Expression and regulation of the mammalian SUMO-1 E1 enzyme[J]. *FASEB J*, 2001, 15(10):1825–1827. doi: 10.1096/fj.00–0818fje.
- [17] 邱开阳, 张国玺, 邹晓峰, 等. UBA2与肿瘤关系的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2019, 39(3):278–282. doi:10.3969/j.issn.1001–5779.2019.03.018.
- Qiu KY, Zhang GX, Zou XF, et al. The research development of UBA2 in tumors[J]. *Journal of Gannan Medical University*, 2019, 39(3):278–282. doi:10.3969/j.issn.1001–5779.2019.03.018.
- [18] He X, Riceberg J, Soucy T, et al. Probing the roles of SUMOylation in cancer cell biology by using a selective SAE inhibitor[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(11):1164–1171. doi: 10.1038/nchembio.2463.
- [19] 王兴国. 肝门胆管癌的外科手术治疗[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(20):1681–1682.
- Wang XG. Surgical resection experiences of hepatic hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(20):1681–1682.
- [20] Oyasiji T, Zhang J, Kuvshinoff B, et al. Molecular Targets in Biliary Carcinogenesis and Implications for Therapy[J]. *Oncologist*, 2015, 20(7):742–751. doi: 10.1634/theoncologist.2014–0442.
- [21] Merla A, Liu KG, Rajdev L. Targeted therapy in biliary tract cancers[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(10):48. doi: 10.1007/s11864–015–0366–0.
- [22] Kessler JD, Kahle KT, Sun T, et al. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis[J]. *Science*, 2012, 335(6066):348–353. doi: 10.1126/science.1212728.
- [23] Mattosio D, Chiocca S. SUMO pathway components as possible cancer biomarkers[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(11):1599–1610. doi: 10.2217/fon.15.41.
- [24] Bogachek MV, Park JM, De Andrade JP, et al. Inhibiting the SUMO Pathway Represses the Cancer Stem Cell Population in Breast and Colorectal Carcinomas[J]. *Stem Cell Report*, 2016, 7(6):1140–1151. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.11.001.
- [25] Cheng H, Sun X, Li J, et al. Knockdown of Uba2 inhibits colorectal cancer cell invasion and migration through downregulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6914–6925. doi: 10.1002/jcb.26890.
- [26] Shao DF, Wang XH, Li ZY, et al. High-level SAE2 promotes malignant phenotype and predicts outcome in gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2):589–602.
- [27] Liu X, Xu Y, Pang Z, et al. Knockdown of SUMO-activating enzyme subunit 2 (SAE2) suppresses cancer malignancy and enhances chemotherapy sensitivity in small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:67. doi: 10.1186/s13045–015–0164–y.
- [28] Lee JS, Thorgeirsson SS. Genome-scale profiling of gene expression in hepatocellular carcinoma: classification, survival prediction, and identification of therapeutic targets[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1):S51–55. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.015.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 孙勇, 孙晓智, 张炳远. SUMO活化酶亚单位2在胆管癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8):977–982. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.08.010

Cite this article as: Sun Y, Sun XZ, Zhang BY. Expression of SUMO-activating enzyme subunit 2 in cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(8):977–982. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.08.010