



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.006
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7):820-826.

· 专题研究 ·

双特异性磷酸酶 2 在肝细胞癌组织中的表达及临床意义

吴烜, 童刚领, 程勃然, 余少康, 靳枫, 王树滨

(北京大学深圳医院 肿瘤科; 深圳市胃肠肿瘤转化研究重点实验室; 深圳北京大学香港科技大学肿瘤研究所, 广东深圳 518036)

摘要

背景与目的: 近年来研究发现, 双特异性磷酸酶 2 (DUSP2) 在多种恶性肿瘤中发挥了肿瘤抑制因子的作用。然而, DUSP2 在肝细胞癌 (HCC) 中的表达情况及作用仍不清楚, 因此, 本研究探讨 HCC 患者癌组织中 DUSP2 的表达及临床意义。

方法: 收集 2010 年 1—2014 年 12 月间 104 例 HCC 患者手术标本及临床资料, 免疫组化检测 HCC 组织中 DUSP2 表达, 分析 DUSP2 的表达与患者临床病理特征及预后的关系, 采用 Cox 比例风险模型分析影响 HCC 患者无瘤生存率和总生存率的危险因素。

结果: 104 例患者的组织标本中, DUSP2 高表达占 59.6% (62/104), DUSP2 低表达占 40.4% (42/104)。DUSP2 的表达与年龄、性别和肿瘤大小无关 (均 $P>0.05$), 而与肿瘤分化程度 ($P=0.018$)、肿瘤数目 ($P=0.048$)、远处转移 ($P=0.001$)、血清 HBV 浓度 ($P=0.018$) 明显有关。Kaplan-Meier 生存分析显示, DUSP2 低表达患者 3 年无瘤生存率及 3 年总生存率均明显低于 DUSP2 高表达患者 (25.2% vs. 63.3%, $P=0.004$; 42.5% vs. 85.5%, $P=0.002$)。Cox 比例风险模型分析显示, 低分化程度、远处转移、DUSP2 低表达是影响 HCC 患者无瘤生存率与总生存率的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。

结论: 癌组织中 DUSP2 的表达与 HCC 患者的肿瘤分化程度、肿瘤数目、转移及预后密切相关, DUSP2 可作为预测 HCC 患者预后的分子标志物, DUSP2 低表达者预后不良。

关键词

癌, 肝细胞; 双特异性磷酸酶 2; 预后; 生物标记, 肿瘤
中图分类号: R735.7

Expression of dual-specificity phosphatase 2 in hepatocellular carcinoma tissue and its clinical significance

WU Xuan, TONG Gangling, CHENG Boran, YU Shaokang, JIN Feng, WANG Shubin

(Department of Oncology, Shenzhen Hospital, Peking University; Shenzhen Key Laboratory of Gastrointestinal Tumor Transformation; Institute of Oncology, Hong Kong University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

Abstract

Background and Aims: Recent studies have demonstrated that dual-specificity phosphatase 2 (DUSP2) exerts a tumor suppressor function in variety of malignant tumors. However, the expression and function of DUSP2 in hepatocellular carcinoma (HCC) are still unclear. This study was conducted to investigate the expression of

基金项目: 广东省自然科学基金基金资助项目 (2016A030310242); 广东省深圳市科创委应用基础基金资助项目 (JCYJ20150403091443271; GJHZ20180420180754917; ZDSYS20190902092855097); 广东省深圳市政府医疗卫生三名工程基金资助项目 (SZSM201612041)。

收稿日期: 2020-05-09; **修订日期:** 2020-06-14。

作者简介: 吴烜, 北京大学深圳医院主治医师, 主要从事肿瘤靶向与免疫治疗方面的研究。

通信作者: 王树滨, Email: shubinwang2013@163.com

DUSP2 in HCC tissue and its clinical significance.

Methods: The surgical specimens and clinical data of 104 HCC patients treated from January 2010 to December 2014 were collected. The DUSP2 expression in HCC tissues was determined by immunohistochemical staining. The relations of DUSP2 expression with the clinical characteristics and prognosis of the patients were analyzed. The risks factors for tumor-free survival rate and overall survival rate of the HCC patients were determined by Cox proportional hazard model.

Results: In the tissue samples of the 104 patients, high DUSP2 expression accounted for 59.6% (62/104), and low DUSP2 expression accounted for 40.4% (42/104). DUSP2 expression was irrelevant to the age, sex and tumor size (all $P>0.05$), while it was significantly associated with the degree of tumor differentiation ($P=0.018$), number of tumors ($P=0.048$), distant metastases ($P=0.001$) and serum HBV level ($P=0.018$). Kaplan Meier survival analysis showed that both 3-year disease-free survival rate and 3-year overall survival rate of patients with low DUSP2 expression were significantly lower than those of patients with high DUSP2 expression (25.2% vs. 63.3%, $P=0.004$; 42.5% vs. 85.5%, $P=0.002$). Cox proportional hazard model analysis showed that low differentiation degree, distant metastasis and low DUSP2 expression were the independent risk factors for both tumor-free survival rate and overall survival rate of HCC patients (all $P<0.05$).

Conclusion: The DUSP2 expression in the tumor tissue is closely associate with the tumor differentiation, number of tumor and metastasis as well as the prognosis of HCC patients. DUSP2 can be used as a molecular marker to predict the prognosis of HCC patients and those with low DUSP2 expression may have a poor prognosis.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Dual Specificity Phosphatase 2; Prognosis; Biomarkers, Tumor

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见的恶性肿瘤, 且是癌症相关死亡的第三大原因^[1-2]。得益于HCC诊断和治疗的进展, HCC病死率逐渐降低, 但HCC患者预后仍不理想^[3]。手术切除仍是治疗HCC的最有效方法, 小HCC切除术后1年生存率可达80%以上, 5年生存率接近50%^[4-5]。复发和转移率高是HCC患者预后不良的主要因素^[6]。HCC切除术后复发率在前2年约为50%, 在5年内增加至75%^[7]。探索影响HCC预后的生物标志物有助于预测HCC复发和预后, 改善患者的治疗效果^[8]。

双特异性磷酸酶2 (dual-specificity phosphatase 2, DUSP2) 又名活化细胞磷酸酶1 (procaspase-activating compound 1, PAC-1), 是蛋白酪氨酸磷酸酶基因超家族成员之一, 其主要功能是特异性将丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 中的磷酸丝氨酸/苏氨酸和磷酸酪氨酸残基去磷酸化, 通过灭活MAPK调节炎症反应^[9]。最近研究发现DUSP2可作为结肠癌^[10]、胰腺导管腺癌^[11]及卵巢癌^[12]的肿瘤抑制因子。尽管如此, DUSP2在HCC中的表达

及临床意义仍不清楚。本研究通过免疫组化评估DUSP2在HCC组织中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 患者和组织标本

本研究纳入中山大学附属第五医院和中山大学附属肿瘤医院肝胆外科于2010年1月—2014年12月间诊断为HCC并接受肝癌切除术的104例患者。纳入标准: (1) 所有患者均经病理确诊为HCC, 且不存在其他原发性肿瘤; (2) 手术前未接受化疗或放疗; (3) 所有患者均接受肝癌切除术治疗; (4) 具有完整的临床和随访信息。排除标准: 患者随访资料缺失者。最终纳入HCC患者104例, 平均年龄为53岁 (范围20~90岁), 男女比例为3:7, 肿瘤直径 >5 cm占59.61% ($n=62$), 多灶性肿瘤占29.81% ($n=31$), 远处 (肝内转移及门静脉癌栓) 转移占患者59.61% ($n=62$), 血清甲胎蛋白 (AFP) >400 ng/mL占47.00% ($n=47$), 乙型肝炎病毒 (HBV) 水平 $>1\ 000$ IU/mL占67.00% ($n=67$)。本研究征得医院伦理委员会同意并实施。

1.2 患者随访

随访通过定期门诊和电话方式进行,随访时间从病理诊断日期到死亡或随访截止日期。其中无瘤生存时间为术后病理诊断日期到随访期间首次发现复发或随访截止日期间的的时间间隔。总生存时间为术后病理诊断日期到随访期间死亡或随访截止日期间的的时间间隔。中位随访36个月(范围1~72个月),每半年随访1次,随访期间共有34例(32.69%)患者死亡,27例(25.96%)发生复发。

1.3 患者组织标本免疫组织化学染色

手术切除的HCC组织标本经福尔马林固定石蜡包埋后切成4 μm 厚的切片,经链霉抗生物素蛋白过氧化物酶方法染色切片。步骤简述如下:将切片脱石蜡、水合,室温下在3% H_2O_2 中浸泡15 min,与DUSP2多克隆抗体(1:800, Santa Cruz, 美国)一起温育1 h。阴性对照采用非免疫兔IgG与第一抗体相同稀释度孵育。

1.4 免疫组化评分

免疫组化评分^[13]由染色强度和阳性细胞百分比二个维度组成,强度评分如下:0为无表达;1为弱表达,2为中度表达和3为强表达;阳性染色的百分比评分如下:0为无染色,1为 $\leq 25\%$ 阳

性细胞染色,2为26%~50%阳性细胞染色,3为51%~75%阳性细胞染色,4为 $\geq 76\%$ 阳性细胞染色。将DUSP2表达的百分比和强度相乘,得分范围为0~12分。由2名病理医师采用双盲法独立评估免疫组化评分,并根据免疫组化评分结果将患者分为两组^[13]:DUSP2低表达组为免疫组化评分 ≤ 4 ,DUSP2高表达组为免疫组化评分 >4 。

1.5 统计学处理

使用SPSS 21.0版本(SPSS, Chicago, IL)软件分析数据, χ^2 检验用于分析DUSP2表达与临床病理因素间的关系,Kaplan-Meier生存函数行生存分析并使用对数秩检验比较,Cox比例风险回归模型用于多变量分析,所有统计检验均为双尾, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DUSP2在HCC组织中的表达

在104例HCC癌组织中,DUSP2主要在癌细胞细胞质中表达,染色呈阳性(图1),DUSP2高表达占59.6%(62/104),DUSP2低表达占40.4%(42/104)。

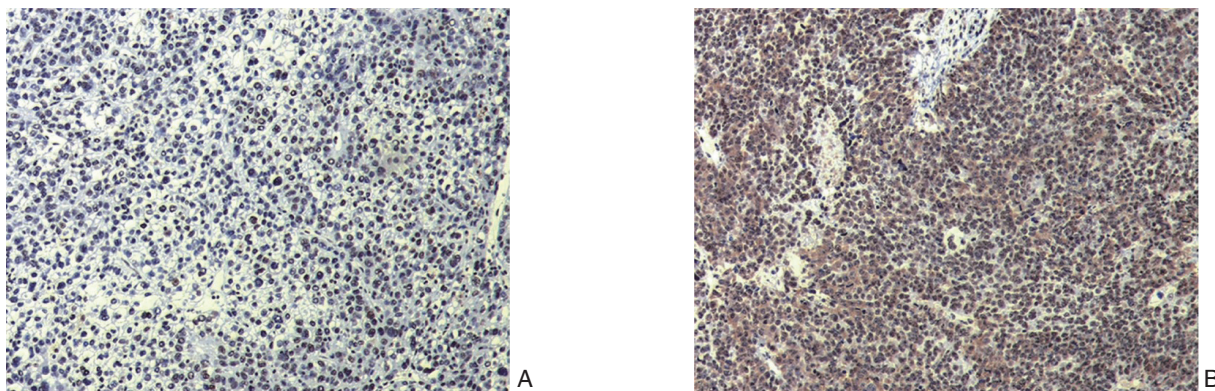


图1 HCC癌组织中DUSP2表达的免疫组化图($\times 100$) A: DUSP2低表达; B: DUSP2高表达

Figure 1 The immunohistochemical staining for DUSP2 expression in HCC tissue ($\times 100$) A: Low DUSP2 expression; B: High DUSP2 expression

2.2 HCC组织中DUSP2表达与患者临床病理因素的关系

HCC癌组织中DUSP2表达与HCC患者的年龄、性别和肿瘤大小无明显关系(均 $P > 0.05$),而与肿瘤分化程度($P = 0.018$)、肿瘤数目($P = 0.048$)、远处转移($P = 0.001$)、血清HBV

浓度($P = 0.018$)明显有关(表1)。

2.3 DUSP2表达与患者无瘤生存率和总生存率的关系

DUSP2低表达组患者3年无瘤生存率为25.2%,DUSP2高表达组患者3年无瘤生存率为63.3%,DUSP2低表达组无瘤生存率低于DUSP2高

表达组患者 ($P=0.004$) (图2A); DUSP2低表达组患者3年总生存率为42.5%, DUSP2高表达组患

者3年总生存率为85.5%, DUSP2低表达组总生存率低于DUSP2高表达组患者 ($P=0.002$) (图2B)。

表 1 DUSP2 表达与临床病理学特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of DUSP2 expression with the clinicopathologic characteristics [n (%)]

临床参数	高表达 (n=62)	低表达 (n=42)	χ^2	P	临床参数	高表达 (n=62)	低表达 (n=42)	χ^2	P
性别					肿瘤数目				
男	48 (77.4)	34 (90.0)	0.187	0.665	多个	23 (37.0)	34 (81.0)	3.899	0.048
女	14 (22.6)	8 (10.0)			单个	39 (63.0)	8 (19.0)		
年龄 (岁)					远处转移				
> 50	30 (48.4)	19 (45.2)	0.100	0.752	有	17 (27.4)	25 (59.5)	10.719	0.001
≤ 50	32 (51.6)	23 (54.8)			无	45 (72.6)	17 (40.5)		
肿瘤大小 (cm)					AFP 浓度 (ng/mL)				
> 5	39 (63.0)	23 (54.8)	0.689	0.406	> 400	34 (54.8)	29 (69.0)	7.486	0.674
≤ 5	23 (37.0)	19 (45.2)			≤ 400	28 (45.2)	13 (31.0)		
分化程度					HBV 浓度 (IU/mL)				
低	15 (24.2)	32 (76.2)	5.566	0.018	> 1 000	17 (27.4)	20 (58.5)	5.594	0.018
高/中	47 (75.8)	10 (23.8)			≤ 1 000	45 (72.6)	22 (41.5)		

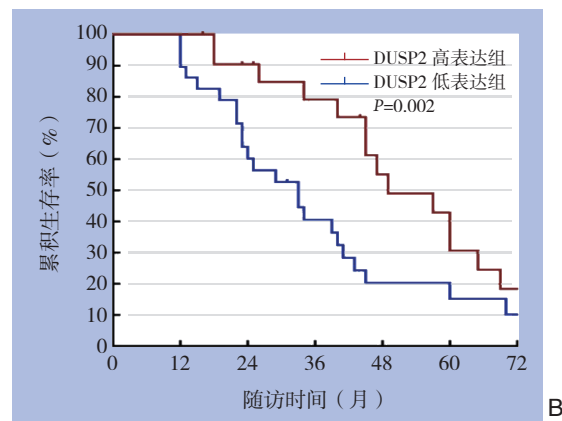
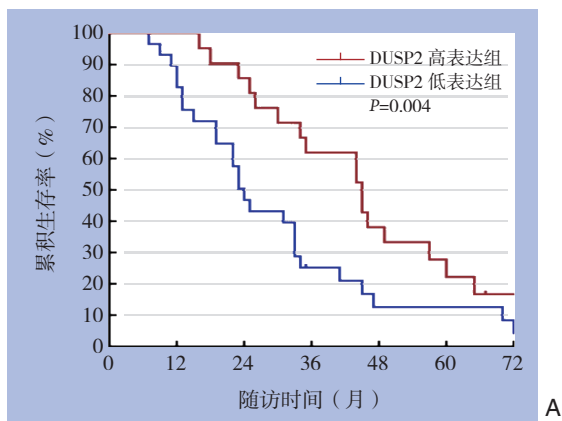


图 2 不同 DUSP2 表达状态 HCC 患者的生存曲线 A: 无瘤生存曲线; B: 总生存曲线

Figure 2 The survival curves of HCC patients with different DUSP2 expression levels A: Disease-free survival curves; B: Overall survival curves

2.4 影响 HCC 患者无瘤生存率的单因素和多因素分析

Cox比例风险回归模型单因素分析显示, 肿瘤大小 ($P=0.048$)、分化程度 ($P=0.026$)、肿瘤数目 ($P=0.025$)、远处转移 ($P=0.005$)、AFP浓度 ($P=0.031$) 及DUSP2低表达 ($P=0.006$) 是影响HCC患者无瘤生存率的危险因素, 多因素分析显示分化程度 ($P=0.016$)、远处转移 ($P=0.025$) 及DUSP2表达 ($P=0.036$) 是影响HCC患者无瘤生存率的独立危险因素 (表2)。

2.5 影响 HCC 患者术后总生存率的单因素和多因素分析

Cox比例风险回归模型单因素分析显示, 肿瘤大小 ($P=0.018$)、分化程度 ($P=0.016$)、远处转移 ($P=0.002$) 及DUSP2表达 ($P=0.009$) 是影响HCC患者总生存率的危险因素, 多因素分析显示分化程度 ($P=0.023$)、远处转移 ($P=0.015$) 及DUSP2表达 ($P=0.016$) 是影响HCC患者总生存率的独立危险因素 (表3)。

表2 影响HCC患者术后无瘤生存率的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of factors for tumor-free survival rate in HCC patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 vs. 女)	1.437 (0.605~3.808)	0.644	—	—
年龄 (>50 vs. ≤ 50)	1.521 (0.759~3.243)	0.455	—	—
肿瘤大小 (>5 cm vs. ≤ 5 cm)	1.858 (0.808~4.602)	0.048	1.702 (0.652~4.446)	0.278
分化程度 (低 vs. 高中)	1.185 (1.047~2.523)	0.026	1.829 (1.290~2.367)	0.016
肿瘤数目 (多个 vs. 单个)	1.235 (1.089~4.134)	0.025	1.833 (0.844~3.978)	0.125
远处转移 (是 vs. 否)	5.994 (1.410~27.336)	0.005	5.838 (1.254~27.180)	0.025
AFP 浓度 (>400 ng/mL vs. ≤ 400 ng/mL)	1.227 (0.623~2.613)	0.031	1.071 (0.467~2.457)	0.871
HBV 浓度 (>1 000 IU/mL vs. ≤ 1 000 IU/mL)	1.749 (0.791~4.149)	0.321	—	—
DUSP2 表达 (低 vs. 高)	3.168 (1.231~8.591)	0.006	3.012 (1.075~8.435)	0.036

表3 影响HCC患者术后总生存率的单因素和多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of factors for overall-free survival rate in HCC patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
性别 (男 vs. 女)	1.758 (0.926~4.129)	0.433	—	—
年龄 (>50 vs. ≤ 50)	1.842 (1.080~3.564)	0.555	—	—
肿瘤大小 (>5 cm vs. ≤ 5 cm)	2.179 (1.129~4.923)	0.018	1.778 (0.942~7.446)	0.348
分化程度 (低 vs. 高中)	2.306 (1.768~5.844)	0.016	1.539 (1.290~4.367)	0.023
肿瘤数目 (多个 vs. 单个)	1.556 (1.410~4.455)	0.115	—	—
远处转移 (是 vs. 否)	6.315 (1.731~22.657)	0.002	6.876 (1.543~29.189)	0.015
AFP 浓度 (>400 ng/mL vs. ≤ 400 ng/mL)	1.548 (0.944~2.934)	0.221	1.071 (0.467~2.457)	0.871
HBV 浓度 (>1 000 IU/mL vs. ≤ 1 000 IU/mL)	2.070 (1.112~4.473)	0.332	—	—
DUSP2 表达 (低 vs. 高)	3.489 (1.552~8.912)	0.009	4.435 (1.775~9.489)	0.016

3 讨论

因发病隐匿、进展快、预后差，HCC一直是研究的热点和难点。HCC的发生与发展是一系列多分子参与的多步骤过程，包括miRNA^[14]、lncRNA^[15]等分子。研究与HCC预后相关的分子标志物对改善患者预后具有重要意义^[16-17]。

DUSP2是核I型DUSP家族的成员，可以抑制丝MAPK的激活，并在免疫过程、炎症反应和癌症进展中发挥关键作用^[18-19]，其作为MAPK关键负调节因子，还可调节MAPKs亚细胞定位^[20]。DUSP2调节免疫应答和炎症疾病中的Erk1/2和p38信号途径而参与癌症的多种生物学过程^[21]。本研究对104例HCC患者术后病理组织标本行免疫组化发现DUSP2低表达者占59.6%，DUSP2高表达者占40.4%。在膀胱癌组织及细胞系^[22]中，通过免疫组化及PCR检测发现DUSP2呈低表达，提示在不同类型肿瘤中DUSP2蛋白呈异质性。HCC癌组织中DUSP2低表达与与肿瘤低分化、多个肿瘤、转移、血清HBV浓度高、AFP水平高等恶性生物学特征显著相关。在浆液型卵巢癌^[12]患者中，癌组织中DUSP2 mRNA低表达与卵巢癌患者FIGO分

期高、淋巴结和远处转移密切相关，上述结果提示，DUSP2低表达患者可能预后不佳。

DUSP2低表达组患者无瘤生存率和总生存率均显著低于DUSP2高表达组患者，进一步分析示DUSP2表达是预测HCC患者无瘤生存率和总生存率的独立危险因素，上述研究结果显示DUSP2是HCC患者新的潜在的、可用于预测患者预后的生物标志物，其潜在机制尚不清楚。有文献^[23]报道，在低氧诱导因子1 α 诱导下，DUSP2 mRNA及蛋白质在几种肿瘤及相应的细胞系中表达下调。最新的分子机制研究显示在结肠癌病理组织中DUSP2表达下调可促进白细胞介素8释放，促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞转移，可能与缺氧条件下肿瘤激活Erk1/2介导的信号通路有关^[9]。DUSP2通过促进胰腺导管腺癌中Erk1/2失活来逆向调节上皮间质转化相关蛋白，增强miR-361-3p介导的DUSP2 mRNA降解^[11]。在膀胱癌中，肿瘤抑制因子p53介导的细胞生长抑制和凋亡也依赖于DUSP2表达^[24]。本研究发现DUSP2低表达与HCC患者肿瘤进展密切相关，其潜在分子机制尚需要进一步研究。

DUSP2在癌症中的临床意义一直存在争议。

DUSP2低表达与结肠癌总生存率差及远处转移显著相关,具有DUSP2的rs1724120变异等位基因的结肠癌患者术后生存率较差^[26]。与之相反,在卵巢癌患者中,浆液型卵巢癌患者癌组织中DUSP2 mRNA水平显著高于邻近癌旁组织,且DUSP2过表达患者预后较低表达者差^[12]。最新研究^[22]显示在膀胱癌患者中,DUSP2低表达组患者总生存率显著低于DUSP2高表达组患者。在本研究中,Kaplan-Meier曲线和Cox回归分析表明,DUSP2低表达组HCC患者预后差于DUSP2高表达组患者,与结直肠癌^[25]和膀胱癌^[22]报道一致,而与卵巢癌结果相反,提示DUSP2在不同肿瘤中的表达具有异质性,在不同类型的肿瘤中可能扮演着不同的角色,其在HCC中可能发挥潜在的肿瘤抑制作用。

本研究存在如下不足:首先本研究作为单中心回顾性研究,纳入病例数目较少,尚需要多中心大样本研究用于验证本研究结论;其次,本研究并未深入探讨HCC患者癌组织中DUSP2差异性表达和DUSP2可作为评估HCC患者预后的潜在分子机制。

总之,本研究发现DUSP2表达与HCC患者肿瘤分化程度、肿瘤数目及转移密切相关,DUSP2低表达患者预后较DUSP2高表达患者差,是HCC患者潜在的与预后相关的分子标志物。

声明:本研究于作者在中山大学附属第五医院和中山大学附属肿瘤医院进修学习期间完成。

参考文献

- [1] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2):477-91. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065.
- [2] 程树群,孙居仙,石洁,等.肝细胞癌伴门静脉癌栓的治疗现状[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(10):1157-1160. doi:10.7507/1007-9424.20150301.
Cheng SQ, Sun JX, Shi J, et al. Current status of treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2015, 22(10):1157-1160. doi:10.7507/1007-9424.20150301.
- [3] Gerbes A, Zoulim F, Tilg H, et al. Gut roundtable meeting paper: selected recent advances in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67(2):380-388. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315068.
- [4] Zhu RX, Seto WK, Lai CL, et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3):332-339. doi: 10.5009/gnl15257.
- [5] 沈锋,吴孟超.提高肝癌外科疗效的近期研究[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2014, 6(5):4-8.
Shen F, Wu MC. Latest studies on improving the therapeutic efficacy of liver cancer[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science: Electronic Version*, 2014, 6(5):4-8.
- [6] Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1):13-25. doi: 10.1007/s00261-017-1209-1.
- [7] Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3):526-549. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.016.
- [8] Hernaez R, El-Serag HB. How we approach it: treatment options for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(6):791-794. doi: 10.1038/s41395-018-0008-9.
- [9] Lin SC, Hsiao KY, Chang N, et al. Loss of dual-specificity phosphatase-2 promotes angiogenesis and metastasis via up-regulation of interleukin-8 in colon cancer[J]. *J Pathol*, 2017, 241(5):638-648. doi: 10.1002/path.4868.
- [10] Hou PC, Li YH, Lin SC, et al. Hypoxia-induced downregulation of DUSP-2 phosphatase drives colon cancer stemness[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(16):4305-4316. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2990.
- [11] Hu J, Li L, Chen H, et al. MiR-361-3p regulates ERK1/2-induced EMT via DUSP2 mRNA degradation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8):807. doi: 10.1038/s41419-018-0839-8.
- [12] Givant-Horwitz V, Davidson B, Goderstad JM, et al. The PAC-1 dual specificity phosphatase predicts poor outcome in serous ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(2):517-523. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.009.
- [13] 陈嘉飞,周武汉,王金桂,等.输出蛋白5的表达与肝细胞癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(1):64-69. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009.
Chen JF, Zhou WH, Wang JG. Connection of exportin 5 expression to clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(1):64-69. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.009.
- [14] 梁治坤,程凡天,胡走肖,等. miR-150-5p抑制肝癌细胞的迁移和侵袭及其机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(8):1175-1179. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.015.
Liang ZK, Cheng FT, Hu ZX, et al. Inhibitory effect of miR-150-5p on migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells and its mechanism[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016,

- 25(8):1175–1179. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2016.08.015.
- [15] 邢宏松, 吴国俊, 黎建军, 等. LncRNA NEAT1 对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5):922–928. doi:10.3978/j.issn.2095–6959.2018.05.003.
- Xing HS, Wu GJ, Li JJ, et al. Effect of lncRNA NEAT 1 on proliferation, migration and invasion in hepatocarcinoma cell line and its mechanism[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2018, 38(5):922–928. doi:10.3978/j.issn.2095–6959.2018.05.003.
- [16] European Association for the Study of the Liver, Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [17] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1):358–380. doi: 10.1002/hep.29086.
- [18] Kanemaru H, Yamane F, Tanaka H, et al. BATF2 activates DUSP2 gene expression and up-regulates NF- κ B activity via phospho-STAT3 dephosphorylation[J]. Int Immunol, 2018, 30(6):255–265. doi: 10.1093/intimm/dxy023.
- [19] Nigro CL, Vivenza D, Denaro N, et al. DUSP2 methylation is a candidate biomarker of outcome in head and neck cancer[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(13):271. doi: 10.21037/atm.2018.06.39.
- [20] Perez Kerkvliet C, Dwyer AR, Diep CH, et al. Glucocorticoid receptors are required effectors of TGF β 1-induced p38 MAPK signaling to advanced cancer phenotypes in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1):39. doi: 10.1186/s13058-020-01277-8.
- [21] González-Rubio G, Fernández-Acero T, Martín H, et al. Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatases (MKPs) in Fungal Signaling: Conservation, Function, and Regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7):1709. doi: 10.3390/ijms20071709.
- [22] Yin H, He W, Li Y, et al. Loss of DUSP2 predicts a poor prognosis in patients with bladder cancer[J]. Hum Pathol, 2019, 85:152–161. doi: 10.1016/j.humpath.2018.11.007.
- [23] Lin SC, Chien CW, Lee JC, et al. Suppression of dual-specificity phosphatase-2 by hypoxia increases chemoresistance and malignancy in human cancer cells[J]. J Clin Invest, 2011, 121(5):1905–1916. doi: 10.1172/JCI44362.
- [24] Wei W, Jiao Y, Postlethwaite A, et al. Dual-specificity phosphatases 2: surprising positive effect at the molecular level and a potential biomarker of diseases[J]. Genes Immun, 2013, 14(1):1–6. doi: 10.1038/gene.2012.54.
- [25] Dong W, Li N, Pei X, et al. Differential expression of DUSP2 in left-and right-sided colon cancer is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4):4207–4214. doi: 10.3892/ol.2018.7881.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 吴烜, 童刚领, 程勃然, 等. 双特异性磷酸酶2在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):820–826. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.006

Cite this article as: Wu X, Tong GL, Cheng BR, et al. Expression of dual-specificity phosphatase 2 in hepatocellular carcinoma tissue and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(7):820–826. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.07.006

本刊 2020 年下半年各期重点内容安排

本刊 2020 年下半年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 7 期 肝脏外科临床与实验研究

第 10 期 胃肠外科临床与实验研究

第 8 期 胆道外科临床与实验研究

第 11 期 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究

第 9 期 胰腺外科临床与实验研究

第 12 期 血管外科临床与实验研究

中国普通外科杂志编辑部