

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221020.1650.011.html\(2022-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221020.1650.011.html(2022-10-21))

SENP1 与恶性肿瘤相关性的研究进展*

梁亚奇¹, 段 彤¹综述, 徐芹芹^{2△} 审校

(1. 青海大学研究生院, 西宁 810016; 2. 青海省人民医院肿瘤内科, 西宁 810007)

[摘要] 类泛素蛋白修饰分子(SUMO)是一类小泛素样蛋白修饰物, 蛋白 SUMO 化修饰是维持蛋白稳态的重要方式。SUMO 特异性蛋白酶(SENP)是一类去 SUMO 化的水解酶, 通过去 SUMO 化影响底物蛋白功能, 参与调控细胞周期、细胞增殖和细胞凋亡等众多生物学过程。其中, SENP1 在多数肿瘤组织中异常高表达, 并通过影响多种信号途径促进肿瘤的发展。该文主要综述了低氧调控 SENP1/缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)影响肿瘤进展的机制, SENP1 通过调节基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 及上皮细胞-间充质转化(EMT)过程参与肿瘤转移, SENP1 与 c-Myc 信号通路相关, SENP1 受 miRNA 调控机制及 SENP1 在肿瘤耐药及预后中的作用。深入研究 SENP1 调控肿瘤发生、发展作用和机制将为精准治疗提供新的靶点和策略。

[关键词] SUMO 特异性蛋白酶 1; 肿瘤; 癌症; 靶向治疗; 缺氧; 转移; 综述

[中图分类号] R73-31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)05-0776-06

Advances in the correlation between SENP1 and malignant tumors*

LIANG Yaqi¹, DUAN Tong¹, XU Qinqin^{2△}

(1. Graduate School, Qinghai University, Xining, Qinghai 810016, China; 2. Department of Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

[Abstract] Small ubiquitin-like modifier (SUMO) is a kind of small ubiquitin-like protein modifiers. SUMO modification of proteins is an important way to maintain protein homeostasis. SUMO-specific protease 1 (SENP1) is a class of deSUMO hydrolases that affects the function of substrate proteins and participates in the regulation of cell cycle, cell proliferation, apoptosis, and other biological processes. SENP1 is highly expressed in many types of malignant tumors, and promotes their progression through the activation of a variety of signal pathways. This article summaries the recent advance in the mechanism that SENP1/hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) to affected tumor progression under hypoxia and its roles in malignant tumors; the mechanism that SENP1 participated in tumor metastasis through regulating the processes of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and epithelial-mesenchymal transition (EMT); there's correlation between SENP1 and c-Myc signaling pathway; the mechanism of SENP1 regulated by miRNA; the role of SENP1 in tumor drug resistance and prognosis. Thus, an extensive study of the detailed mechanism of SENP1 in regulating tumorigenesis and progression might provide novel targets and strategies for precise therapy.

[Key words] SUMO-specific protease 1; tumor; cancer; targeted therapy; hypoxia; metastasis; review

肿瘤是由多种因素导致人类细胞异常增殖转化生成的新生物。目前恶性肿瘤仍是一种难以治愈的疾病^[1], 也是目前国人的主要死亡原因^[2]。进一步研究肿瘤的发生、发展机制并发展新的治疗手段, 仍是急需解决的重大问题。伴随着肿瘤治疗方法的不断进步, 肿瘤的治愈率和生存率也在不断提高。肿瘤的治疗方法包括手术、放射、化学、内分泌、免疫及分子靶向治疗等, 也可使用多种方法联合, 从而得到最优

治疗效果^[3-4]。

分子靶向治疗指使用药物或其他物质靶向特定分子, 阻止肿瘤细胞生长扩散。目前分子靶向疗法在治疗肿瘤方面取得明显成功, 如非小细胞肺癌、肝癌等^[5-6]。该治疗方法只对特定生物标记物阳性的肿瘤患者有效, 故存在局限性。因此, 进一步探索新的治疗靶点和治疗方法依然是肿瘤治疗的发展方向。

在各种因素共同作用下导致驱动基因的突变和

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82102747)。 作者简介: 梁亚奇(1996—), 在读硕士研究生, 主要从事肺癌微环境、能量代谢、靶向耐药研究。 △ 通信作者, E-mail: 13997075521@163.com。

信号通路的异常激活是肿瘤发生及靶向治疗耐药的关键因素。目前,肿瘤靶向治疗的相关靶点多为表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)等^[7]。除各种驱动基因外,蛋白翻译后修饰改变也可能与驱动分子突变和信号异常激活相关。类泛素蛋白修饰分子(small ubiquitin-like modifier, SUMO)是一类小泛素样蛋白修饰物,蛋白 SUMO 化修饰是维持底物蛋白稳态的重要方式,对蛋白-蛋白之间的相互作用、亚细胞定位、基因转录的活性及靶蛋白的稳定性等具有重要的调节作用^[8-10]。SUMO 特异性蛋白酶 1(SUMO-specific protease 1, SENP1)是 SUMO 化和去 SUMO 化过程中所需的关键蛋白酶。SUMO 化蛋白在 SENP1 的作用下能迅速去 SUMO 化并导致功能改变,从而影响细胞周期、细胞增殖和凋亡状态^[11]。SENP 家族中,SENP1 是研究最深入并与肿瘤密切相关的去 SUMO 化酶^[12]。本文就 SENP1 在肿瘤发生、发展过程中的相关研究进展做一阐述。

1 SENP1 与肿瘤缺氧微环境

实体肿瘤细胞都处于缺氧微环境中。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)作为主要的缺氧诱导因子,在众多肿瘤的发生、发展过程中起主要作用。已有研究证明 SENP1 受 HIF-1 α 调控,且 SENP1 调控 HIF-1 α 的 SUMO 化,二者之间存在正反馈环^[13]。SENP1 还可通过诱导 HIF-1 α 去 SUMO 化和 SENP1/HIF-1 α 正反馈环来促进缺氧诱导的癌症干性^[14]。

SENP1 可在缺氧条件下调节 HIF-1 α 参与调控众多通路,包括最近发现在肝癌中调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)通路及在套细胞淋巴瘤中调控 JAK-STAT5 通路^[15-16]。肾母细胞瘤中 SENP1 可通过增加 HIF-1 α 的 SUMO 化,使锡钙蛋白-1 表达上调,进而上调细胞周期蛋白 E1 水平,从而加速肾母细胞瘤进展^[17]。在乳腺癌中,缺氧环境可上调封闭蛋白 6(recombinant claudin 6, CLDN6)的表达,抑制 HIF-1 α 来减少肿瘤转移;CLDN6 通过与细胞质中的 β 连环蛋白结合并保留 β 连环蛋白进而阻断其核易位,使 SENP1 表达下调,抑制 HIF-1 α 去 SUMO 化从而抑制 HIF-1 α 的积累,进而抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[8]。此外,在结肠癌的伊立替康耐药试验、骨肉瘤、前列腺癌中,均发现 SENP1 参与调节 HIF-1 α 表达从而影响肿瘤进展^[8-9,18]。

SENP1 可通过调节 HIF-1 α 的稳定性及活性来调节 HIF-1 α 上下游基因表达水平,从而影响癌细胞的血管生成、增殖、凋亡、转移、耐药等多种生物学功

能。越来越多的研究确定了肿瘤缺氧微环境影响 SENP1/HIF-1 α 相互作用,这为肿瘤治疗提供了新策略。

2 SENP1 与肿瘤转移

肿瘤转移机制是治愈肿瘤的限制因素。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达是肿瘤转移的主要分子基础之一,MMP 可在转录水平上靶向降解多种细胞外基质蛋白,MMP-2 和 MMP-9 已被证明与癌细胞的侵袭和转移相关^[19-22]。已有研究发现,在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中 SENP1 可调节 TNBC 的细胞增殖,并通过改变 MMP-9 的水平来调节细胞侵袭^[23]。在前列腺癌中,SENP1 可以通过去 SUMO 化 HIF1- α , 调节 MMP-2 和 MMP-9 的表达,促进骨继发性肿瘤形成^[24]。在胰腺癌、神经母细胞瘤及结肠癌中,也发现了 SENP1 调节 MMP-2 和 MMP-9 影响肿瘤转移的现象^[9,19,25]。

上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是由上皮细胞转化为间充质细胞的过程,该过程在促进肿瘤细胞转移中起到关键作用。研究发现,SENP1 敲除可导致间充质标记物的下调及上皮标记物的上调,在肝癌中,SENP1 沉默可抑制肝细胞生长因子诱导的肝癌细胞增殖和迁移,SENP1 基因敲除抑制上皮细胞向间充质细胞的转化,增加 E-钙粘蛋白和紧密连接蛋白 1 的表达,降低纤维连接蛋白和 N-钙粘蛋白的表达,证明了 SENP1 可调节肝细胞生长因子诱导的 EMT 并促进肝癌细胞的侵袭和转移^[26]。最近的研究发现,在骨肉瘤细胞中,缺氧条件下敲除 SENP1 可增加 E-钙粘蛋白表达并抑制波形蛋白和 N-钙粘蛋白表达,调节 EMT 过程,抑制细胞侵袭及迁移能力^[10];在前列腺癌中,SENP1 的过度表达下调了 E-钙粘蛋白,增加了波形蛋白表达,促进了细胞的 EMT 并促进肿瘤转移^[27];此外,在三阴性乳腺癌中也发现了 SENP1 参与 EMT 过程^[28]。

SENP1 可通过调节 MMP-2、MMP-9 及 EMT 过程促进肿瘤细胞的迁移及侵袭,从而促进肿瘤的转移,SENP1 可能成为肿瘤转移预防及治疗的靶点。

3 SENP1 与肿瘤耐药

目前,肿瘤晚期患者耐药仍然是临床疗效欠佳的重要原因,探寻肿瘤耐药机制至关重要。通过药效团模型数据库和药物基因组学数据分析发现,SENP1 可以广泛影响 TCGA 数据库中癌症类型的抗癌药物敏感性^[29]。最近的研究发现,在结肠癌中,SENP1 敲除可使伊立替康耐药的人结肠癌 LoVo 细胞株对伊立替康重新敏感^[9]。在骨肉瘤中,SENP1 可以提高骨肉瘤干细胞对化疗药物系统 HSVtk/GCV 的敏感性,从而提高骨肉瘤治疗效果,还可减少化疗药物常规剂量

和副作用^[30]。在前列腺癌中,SENP1 可保护前列腺癌细胞免受多西紫杉醇诱导的细胞凋亡^[31]。在肺癌中,SENP1 过表达可促进肺癌细胞体内生长和顺铂耐药性^[32],且与非小细胞肺癌患者的放化疗耐药相关^[33]。

SENP1 的过度表达还可导致肿瘤对紫杉醇、曲美替尼、阿法替尼、吉非替尼、索拉非尼等药物产生耐药性,目前已有部分 SENP1 抑制剂,使用这些抑制剂可能使耐药的肿瘤细胞对抗癌药物再敏感^[29]。

铁死亡是一种依赖于铁离子、活性氧并与脂质过氧化相关的细胞死亡方式,与肿瘤耐药密切相关。本课题组发现 SENP1 是肺癌细胞铁死亡的重要调控分子,通过调控炎症信号分子 A20 水平和活性影响铁死亡。A20 和细胞铁死亡调控分子 ACSL4 和 SLC7A11 具有相互作用,从而确定 SENP1/A20/ACSL4-SLC7A11 的肺癌细胞铁死亡调控网络。

4 SENP1/c-Myc 信号通路

c-Myc 作为 Myc 原癌基因家族成员之一,可对多种基因进行调节,影响细胞的生物过程,如 c-Myc 可以参与调节细胞增殖与凋亡^[12]。在正常细胞中,c-Myc 的表达水平受到严格控制,而在恶性肿瘤中往往被解除控制^[34]。肿瘤细胞中各因素对 c-Myc 的调节可影响肿瘤的发展进程。此外,SENP1 被发现为 c-Myc 的关键去 SUMO 化酶,可积极调节 c-Myc 的稳定性和活性^[35]。

研究发现,在乳腺癌中,SENP1 可通过去 SUMO 化和稳定 c-Myc 促进乳腺癌发展,敲除 SENP1 可降低 c-Myc 水平,抑制细胞增殖和转化^[35]。在结直肠癌中,苦瓜苷 Ic 通过抑制 SENP1 介导的去 SUMO 化,下调 c-Myc 反式激活活性,促进 c-Myc 蛋白质降解,使 c-Myc 蛋白水平降低,抑制 Myc 靶基因表达(包括降低细胞周期蛋白 A、细胞周期蛋白 E 的表达,诱导 G₀/G₁ 期结肠癌细胞周期阻滞;激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 和 9、上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,诱导结肠癌细胞凋亡),从而抑制 c-Myc 驱动的肿瘤发生^[12]。此外,Smad 泛素化调节因子 2(Smad ubiquitination regulatory factor2, SMURF2)通过泛素化降解 YY1 抑制结直肠癌发展,YY1 可与 SENP1 的启动子结合,促进 SENP1 转录,降低 c-Myc 的 SUMO 化水平并上调 c-Myc 表达,从而促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,抑制其凋亡^[36]。

SENP1/c-Myc 轴参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、能量代谢和各种生物合成途径,影响肿瘤的发生和发展^[37],进一步研究调控 SENP1/c-Myc 轴的相关因素对肿瘤的治疗起积极作用。

5 微 RNA(microRNA, miRNA)与 SENP1

外泌体 miRNA 是一类短非编码单链 RNA,参与

转录后基因表达调控。miRNA 可与 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)中的互补序列结合,抑制基因表达,进行靶向降解,以阻止靶目标翻译过程^[37]。已有证据表明,miRNA 在癌症中生物生成途径失调,控制细胞增殖、分化、侵袭、血管生成等过程,从而影响肿瘤的发展^[38]。

SENP1 目前已被发现可作为 miRNA 的靶基因受其调控,并影响癌症进展。最近研究发现 miR-133a-3p 可与 SENP1 3'UTR 结合,导致 SENP1 下调和 CDK 抑制剂上调,促进细胞 G₁ 期阻滞,进而抑制结肠癌发展^[39]。此外,SENP1 3'UTR 中存在 miR-198 假定结合序列,环状 RNA circ_0089153 可作为 miR-198 的内源竞争 RNA 与其直接结合,使 SENP1 表达升高,从而促进结直肠癌发展^[40]。另外,长链非编码 RNA MCM3AP-AS1 可以结合 miR-193a-5p,上调 SENP1 表达,从而促进结直肠癌细胞的增殖和转移^[41]。

SENP1 可受到 circ_0089153 与 miR-198 的竞争调节、MCM3AP-AS1/miR-193a-5p 轴及 miR-133a-3p 等多种 miRNA 及其上下游基因的调控,进一步研究 SENP1 与 miRNA 相关的上下游调控机制有助于指导临床肿瘤治疗工作。

6 血浆外源性 SENP1 与预后

外泌体是一种直径 30~150 nm 的囊泡,可由肿瘤细胞、淋巴细胞、上皮细胞等多种类型的细胞分泌而来,通过胞吐的方式将脂质、蛋白质、mRNA 和 miRNA 等多种生物释放到细胞外环境中,参与细胞通信^[42-45]。

目前有研究对外泌体释放入血浆的 SENP1(血浆外源性 SENP1)进行了与肿瘤预后相关方面的检测。WANG 等^[46]和 HU 等^[47]的相关研究均发现黑色素瘤患者血浆外源性 SENP1 水平高于正常人,且血浆外源性 SENP1 水平与肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移和 TNM 分期等有相关性。此外,血浆外源性 SENP1 水平较高患者的无病生存率和总生存率要比血浆外源性 SENP1 水平较低患者更差,血浆外源性 SENP1 作为无病生存率和总生存率的预后生物标志物的表现优于血浆 SENP1。

外泌体可介导细胞通信来调节病理生理过程,在癌症进展中发挥重要作用,可能作为癌症诊断及预后的生物标志物^[45,48]。血浆外源性 SENP1 在骨肉瘤、黑色素瘤中作为检测无病生存率及总生存率生物标志物的有效性已被证明,其水平可能成为骨肉瘤、黑色素瘤甚至其他疾病的潜在预后预测因子,为肿瘤的诊断及预后提供新思路。

7 总结与展望

众多研究表明,SENP1 在肿瘤组织高表达并参与

肿瘤的发生、发展。SENP1 介导的蛋白 SUMO 化修饰参与调节多种信号蛋白活性,影响低氧诱导因子的稳态、淋巴细胞发育、血管新生、线粒体代谢、EMT 及肿瘤干细胞特性维持和耐药等广泛的病理生理过程。SENP1 可受多种 miRNA 调节,血浆中 SENP1 可能成为肿瘤辅助诊断的生物标志物。SENP1 的异常表达与患者生存率的降低密切相关,并与抗肿瘤药物的敏感性和耐药性密切相关,也可作为肿瘤预后的指标分子。另外,伴随着靶向抑制技术的发展,包括目前已有美国食品药品监督管理局批准的有效药物和针对 SENP1 及其靶分子的抑制剂进入临床,可能部分克服肿瘤细胞耐药问题,从而提高临床疗效^[29,49]。总体上 SENP1 对肿瘤的靶向治疗提供了新的靶点,深入 SENP1 调控肿瘤细胞生物学特性及机制研究将极大提高肿瘤精准诊断和靶向治疗水平。

参考文献

- [1] YIP H Y K, PAPA A. Signaling pathways in cancer; therapeutic targets, combinatorial treatments, and new developments[J]. *Cells*, 2021, 10(3):659.
- [2] CAO M, LI H, SUN D, et al. Cancer burden of major cancers in China; a need for sustainable actions[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5):205-210.
- [3] ZHONG L, LI Y, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy; advances, challenges, and future perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):1-48.
- [4] BOSHUIZEN J, PEEPER D S. Rational cancer treatment combinations; an urgent clinical need [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6):1002-1018.
- [5] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020; management of non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2020, 198(6):897-907.
- [6] HUANG A, YANG X R, CHUNG W Y, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):1-13.
- [7] YUMURA M, NAGANO T, NISHIMURA Y. Novel multitarget therapies for lung cancer and respiratory disease [J]. *Molecules*, 2020, 25(17):3987.
- [8] JIA Y, GUO Y, JIN Q, et al. A SUMOylation-dependent HIF-1 α /CLDN6 negative feedback mitigates hypoxia-induced breast cancer metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):1-15.
- [9] CHEN M C, NHAN D C, HSU C H, et al. SENP1 participates in Irinotecan resistance in human colon cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(10):1277-1294.
- [10] WANG X, LIANG X, LIANG H, et al. SENP1/HIF-1 α feedback loop modulates hypoxia-induced cell proliferation, invasion, and EMT in human osteosarcoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1819-1826.
- [11] WU Y, YU B, WANG M. SENP1 is required for the growth, migration, and survival of human adipose-derived stem cells[J]. *Adipocyte*, 2021, 10(1):38-47.
- [12] FANG X J, XIAN X R, TANG J, et al. Momordin I c induces G0/1 phase arrest and apoptosis in colon cancer cells by suppressing SENP1/c-Myc signaling pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(4):249-258.
- [13] CUI C P, WONG C C, KAI A K, et al. SENP1 promotes hypoxia-induced cancer stemness by HIF-1 α deSUMOylation and SENP1/HIF-1 α positive feedback loop[J]. *Gut*, 2017, 66(12):2149-2159.
- [14] BAI Y T, XIAO F J, WANG H, et al. Hypoxia protects H9c2 cells against ferroptosis through SENP1-mediated protein deSUMOylation[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7):1618-1627.
- [15] TAO Y, LI R, SHEN C, et al. SENP1 is a crucial promotor for hepatocellular carcinoma through deSUMOylation of UBE2T[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2):1563-1576.
- [16] ZHANG Y, MA Y, WU G, et al. SENP1 promotes MCL pathogenesis through regulating JAK-STAT5 pathway and SOCS2 expression [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):1-10.
- [17] ZHU S, HU J, CUI Y, et al. Knockdown of SENP1 inhibits HIF-1 α SUMOylation and suppresses oncogenic CCNE1 in Wilms tumor[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 23:355-366.
- [18] WANG C, TAO W, NI S, et al. SENP1 interacts with HIF1 α to regulate glycolysis of prostatic carcinoma cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(2):395-403.
- [19] YAN X M, XU Z Q, ZHANG T, et al. SENP1 regulates cell migration and invasion in neuroblastoma[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2016,

- 63(3):435-440.
- [20] ZHANG H,ZHAO B,ZHAI Z G, et al. Expression and clinical significance of MMP-9 and P53 in lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021,25(3):1358-1365.
- [21] KARMAKAR D,MAITY J,MONDAL P, et al. E2F5 promotes prostate cancer cell migration and invasion through regulation of TFPI2,MMP-2 and MMP-9[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12):1767-1780.
- [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.
- [23] WANG Z,JIN J,ZHANG J, et al. Depletion of SENP1 suppresses the proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*,2016,36(4):2071-2078.
- [24] WANG Q,XIA N,LI T, et al. SUMO-specific protease 1 promotes prostate cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2013, 32(19):2493-2498.
- [25] MA C,WU B,HUANG X, et al. SUMO-specific protease 1 regulates pancreatic cancer cell proliferation and invasion by targeting MMP-9 [J]. *Tumour Biol*,2014,35(12):12729-12735.
- [26] ZHANG W,SUN H,SHI X, et al. SENP1 regulates hepatocyte growth factor-induced migration and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016,37(6):7741-7748.
- [27] ZHANG X,WANG H,WANG H, et al. SUMO-specific cysteine protease 1 promotes epithelial mesenchymal transition of prostate cancer cells via regulating SMAD4 deSUMOylation[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(4):808.
- [28] GAO Y,WANG R,LIU J, et al. SENP1 promotes triple-negative breast cancer invasion and metastasis via enhancing CSN5 transcription mediated by GATA1 deSUMOylation[J]. *Int J Biol Sci*. 2022 Mar 6;18(5):2186-2201.
- [29] TAGHVAEI S,SABOUNI F,MINUCHEHR Z. Evidence of omics, immune infiltration, and pharmacogenomic for SENP1 in the pan-cancer cohort[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:700454.
- [30] LIU F,LI L,LI Y, et al. Overexpression of SENP1 reduces the stemness capacity of osteosarcoma stem cells and increases their sensitivity to HSVtk/GCV[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(5):2010-2020.
- [31] SHANGGUAN X,HE J,MA Z, et al. SUMOylation controls the binding of hexokinase 2 to mitochondria and protects against prostate cancer tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1-14.
- [32] GAO C,XIAO F,ZHANG L, et al. SENP1 inhibition suppresses the growth of lung cancer cells through activation of A20-mediated ferroptosis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4):224.
- [33] LIU K,ZHANG J,WANG H. Small ubiquitin-like modifier/sentrin-specific peptidase 1 associates with chemotherapy and is a risk factor for poor prognosis of non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Lab Anal*,2018,32(9):e22611.
- [34] KALKAT M,CHAN P K,WASYLISHEN A R, et al. Identification of c-MYC SUMOylation by mass spectrometry[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115337.
- [35] SUN X X,CHEN Y,SU Y, et al. SUMO protease SENP1 deSUMOylates and stabilizes c-Myc [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2018,115(43):10983-10988.
- [36] GAO Q,WANG S,ZHANG Z. E3 ubiquitin ligase SMURF2 prevents colorectal cancer by reducing the stability of the YY1 protein and inhibiting the SENP1/c-Myc axis[J/OL]. *Gene therapy*. [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545207/>.
- [37] KRESS T R,SABÒ A,AMATI B. MYC: connecting selective transcriptional control to global RNA production[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015,15(10):593-607.
- [38] LIN S,GREGORY R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6):321-333.
- [39] ZHOU G Q,HAN F,SHI Z L, et al. miR-133a-3p Targets SUMO-specific protease 1 to inhibit cell proliferation and cell cycle progress in colorectal cancer[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(5):795-800.
- [40] FANG G,CHEN T,MAO R, et al. Circular RNA circ_0089153 acts as a competing endogenous RNA to regulate colorectal cancer development

- by the miR-198/SUMO-specific peptidase 1 (SENPI) axis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5664-5678.
- [41] ZHOU M, BIAN Z, LIU B, et al. Long noncoding RNA MCM3AP-AS1 enhances cell proliferation and metastasis in colorectal cancer by regulating miR-193a-5p/SENPI [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(7): 2470-2481.
- [42] SUN P, WANG N, ZHAO P, et al. Circulating exosomes control CD4⁺ T cell immunometabolic functions via the transfer of miR-142 as a novel mediator in myocarditis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(12): 2605-2620.
- [43] LU Y, DUAN Y, XU Q, et al. Circulating exosome-derived bona fide long non-coding RNAs predicting the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1311-1318.
- [44] BAI J, DUAN J, LIU R, et al. Engineered targeting tLyp-1 exosomes as gene therapy vectors for efficient delivery of siRNA into lung cancer cells[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(4): 461-471.
- [45] MÜLLERBARK J, KULASINGHE A, AMENÁBAR J M, et al. Exosomes in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 101: 1-40.
- [46] WANG L, WU J, SONG S, et al. Plasma exosome-derived sentrin SUMO-specific protease 1: a prognostic biomarker in patients with osteosarcoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 625109.
- [47] HU H, LING B, SHI Y, et al. Plasma exosome-derived SENPI may be a potential prognostic predictor for melanoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 685009.
- [48] MONDAL S K, WHITESIDE T L. Immunoaffinity-based isolation of melanoma cell-derived and T cell-derived exosomes from plasma of melanoma patients [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2265: 305-321.
- [49] LINDENMANN U, BRAND M, GALL F, et al. Discovery of a class of potent and selective non-competitive sentrin-specific protease 1 inhibitors [J]. *Chem Med Chem*, 2020, 15(8): 675-679.

(收稿日期: 2022-06-03 修回日期: 2022-11-05)

(上接第 775 页)

- [25] MA S, ZHANG Y, LI Q. Magnesium sulfate reduces postoperative pain in women with cesarean section: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pain Pract*, 2022, 22(1): 8-18.
- [26] SERIFSOY T E, TULGAR S, SELVI O, et al. Evaluation of ultrasound-guided transversalis fascia plane block for postoperative analgesia in cesarean section: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 59: 56-60.
- [27] BLANCO R, ANSARI T, RIAD W, et al. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(6): 757-762.
- [28] EL-BOGHADLY K, DESAI N, HALPERN S, et al. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2021, 76(3): 393-403.
- [29] TAN H S, TAYLOR C, WEIKEL D, et al. Quadratus lumborum block for postoperative analgesia after cesarean delivery: a systematic review with meta-analysis and trial-sequential analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2020, 67: 110003.
- [30] ABD-ELGAWAD M, SAID ALI A, ABDELMONEM M, et al. The effectiveness of the abdominal binder in relieving pain after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 154(1): 7-16.
- [31] MOKHTARI N B, SAEED H, KAWAKITA T, et al. Educational video on pain management and subsequent opioid use after cesarean delivery: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(2): 253-259.
- [32] DRZYMALSKI D M, LUMBRERAS-MARQUEZ M I, TSEN L C, et al. The effect of patient-selected or preselected music on anxiety during cesarean delivery: a randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(24): 4062-4068.

(收稿日期: 2022-06-26 修回日期: 2022-09-23)