

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.01.0039

论著

USP21、TMEM33 在前列腺癌中的表达及其临床意义

赵朋, 杨拓, 刘鹏, 王金铸, 张晓光

(天津市南开医院泌尿外科, 天津 300100)

摘要 目的: 分析泛素特异性蛋白酶 21(USP21)与跨膜蛋白 33(TMEM33)在前列腺癌组织中的表达特征及其临床意义。方法: 采用回顾性研究纳入天津市南开医院 2014 年 1 月—2023 年 1 月经病理确诊的前列腺癌病例 68 例(石蜡包埋组织样本)作为观察组, 同期收治的良性前列腺增生患者组织样本 20 例作为对照。采用免疫组化技术检测两组样本中 USP21 和 TMEM33 蛋白表达水平, 结合临床病理参数和生存数据进行统计学分析。通过 Spearman 相关分析评估两蛋白表达关联性, 并建立 Cox 比例风险模型筛选预后相关独立因素。结果: 前列腺增生患者中 USP21、TMEM33 阳性表达率显著低于前列腺癌组织($\chi^2=11.664$ 、 8.395 , 均 $P<0.05$); USP21 与 TMEM33 的阳性表达率在高 Gleason 评分、临床分期 III~IV 期及伴有淋巴结转移的前列腺癌组织中显著升高(均 $P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, USP21 和 TMEM33 表达水平呈正相关($r=0.319$, $P<0.05$)。USP21 和 TMEM33 阳性的患者 5 年无病生存期低于阴性表达者($\chi^2=4.246$, $P=0.039$; $\chi^2=12.551$, $P<0.001$, 均 $P<0.05$)。Cox 回归模型分析显示, USP21 ($RR=6.743$, $95\%CI: 1.698\sim 26.783$)和 TMEM33 阳性 ($RR=2.189$, $95\%CI: 0.005\sim 8.809$)、高 Gleason 评分 ($RR=23.826$, $95\%CI: 2.320\sim 24.467$)、淋巴结转移 ($RR=5.996$, $95\%CI: 1.825\sim 9.706$)、高 TNM 分期 ($RR=3.981$, $95\%CI: 1.904\sim 8.320$)可作为预测前列腺癌预后的独立危险因素(均 $P<0.05$)。结论: USP21 与 TMEM33 在前列腺癌组织中呈高表达, 且与前列腺癌患者的临床病理特征及预后密切相关, 可作为诊断前列腺癌以及预测患者预后的评估指标。

关键词 前列腺癌; 泛素特异性蛋白酶 21; 跨膜蛋白 33; 生物标志物

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)01-0039-06

Expression and clinical significance of USP21 and TMEM33 in prostate cancer

ZHAO Peng, YANG Tuo, LIU Peng, WANG Jinzhu, ZHANG Xiaoguang

(Department of Urology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To investigate the expression patterns and clinical significance of ubiquitin-specific protease 21 (USP21) and transmembrane protein 33 (TMEM33) in prostate cancer tissues. **Methods:** This study employed a retrospective design, enrolling 68 pathologically confirmed prostate cancer cases (paraffin-embedded tissue samples) from the Tianjin Nankai Hospital from January 2014 to January 2023, with 20 matched benign prostatic hyperplasia (BPH) tissue samples as controls. Immunohistochemistry (IHC) was utilized to detect USP21 and TMEM33 protein expression levels in both groups. Statistical analyses were performed in conjunction with clinicopathological parameters and survival data. Spearman correlation analysis was applied to evaluate the association between the two protein expressions, and Cox proportional hazards models were established to identify independent prognostic factors. **Results:** The positive expression rates of USP21 and TMEM33 in benign prostatic hyperplasia tissues were significantly lower than those in prostate cancer tissues ($\chi^2=11.664$, 8.395 , both $P<0.05$). The positive expression rates of USP21 and TMEM33 were significantly increased in prostate cancer tissues with a high Gleason score, advanced clinical stage III-IV, and lymph node metastasis (all $P<0.05$). Spearman correlation analysis revealed a positive correlation between USP21 and TMEM33 expression levels ($r=0.319$, $P<0.05$). Patients with positive expression of USP21 and TMEM33 proteins had a significantly lower 5-year disease-free survival than those with negative expression ($\chi^2=4.246$, $P=0.039$; $\chi^2=12.551$, $P<0.001$, both $P<0.05$). Cox regression analysis revealed that positive expression of USP21 ($RR=6.743$, $95\%CI: 1.698\sim 26.783$) and TMEM33 ($RR=2.189$, $95\%CI: 0.005\sim 8.809$), high Gleason score ($RR=23.826$, $95\%CI: 2.320\sim 24.467$), lymph node metastasis ($RR=5.996$, $95\%CI: 1.825\sim 9.706$), and high TNM stage ($RR=3.981$, $95\%CI: 1.904\sim 8.320$) could be identified as independent risk factors for predicting the prognosis of prostate cancer. **Conclusion:** USP21 and TMEM33 are highly expressed in prostate cancer tissues, closely linked to patients' clinicopathological features and prognosis, and can serve as biomarkers for diagnosis and prognostic assessment.

Key words prostate cancer; ubiquitin-specific peptidase 21; transmembrane protein 33; biomarker

前列腺癌(PC)是全球范围内男性的第二大常见恶性肿瘤,同时也是恶性肿瘤导致死亡的常见原

因之一^[1]。早期 PC 因其临床症状与前列腺增生相似,许多中老年患者往往错失早期干预的黄金阶

基金项目 天津市科技计划项目(20JCQNJC00550)

作者简介 赵朋(1986-),男,主治医师,硕士,研究方向:前列腺癌分子生物学研究;E-mail: zhaopeng198607.27@163.com。

段,使得临床治疗效果显著受限,患者的生存质量及长期预后亦会受到严重影响。泛素特异性蛋白酶21(ubiquitin-specific peptidase 21, USP21)作为去泛素化酶家族成员,在肿瘤发生、发展中具有促癌活性^[2]。USP21通过调控底物蛋白分子的去泛素化过程维持其稳定性,广泛存在于细胞质与细胞核中并参与激活 Wnt/ β -catenin、核因子(NF)- κ B等多种细胞信号通路的转导^[3],广泛影响肿瘤发生、发展的分子机制。另外,USP21还可以通过去泛素化稳定 FOXD1 等转录因子水平,增强干细胞活力,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[4]。跨膜蛋白 33(transmembrane protein 33, TMEM33)是瞬态受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道家族的成员之一,由 6 个跨膜片段组成。TMEM33 可调节未折叠蛋白反应信号转导,内质网应激导致未折叠蛋白反应信号级联激活,诱导凋亡细胞死亡、自噬、致癌、转移和(或)对癌症治疗的耐药性,提示 TMEM33 可能是癌细胞内质网应激反应事件的决定因素^[5]。有研究发现,在宫颈癌中 TMEM33 的表达升高能促进调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞的浸润,导致肿瘤细胞免疫逃逸^[6]。其表达还与 RNF4、OCIAD1、TMED5、DHX15、MED28 和 LETM1 等肿瘤发生基因相关,从而促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移。近来研究报道 TMEM33 可能参与乳腺癌的进展,但 TMEM33 在 PC 中的表达和功能尚不清楚。本研究聚焦 PC 中 USP21 与 TMEM33 的分子特征解析及其临床价值探索,深入分析与关键临床病理参数的内在联系,评估二者作为潜在预后生物标志物的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用天津市南开医院 2014 年 1 月—2023 年 1 月经病理检查确诊的 PC 病例 68 例(石蜡包埋组织样本),年龄 53~79 岁,平均年龄(65.0 \pm 5.8)岁。入组标准:(1)手术切除后病理诊断为 PC。(2)手术前后均为无 PC 放化疗病史。(3)诊疗过程具有完整的影像及检验学材料和完整的病理检查结果。排除标准:(1)精神或心理异常患者。(2)全身多器官转移患者。(3)患有 PC 以外的恶性肿瘤。(4)其他难以正常合作患者。另选取同期收治的 20 例前列腺增生(BPH)患者标本视为对照组,年龄分布 62~81 岁,平均年龄(68.0 \pm 6.3)岁。观察组和对照组的年龄差异无统计学意义($t=1.582, P>0.05$)。

1.2 免疫组化

1.2.1 USP21 和 TMEM33 蛋白的检测 (1)制作标本:采集临床确诊患者的 PC 和 BPH 组织,经福尔马林固定后实施石蜡浸润包埋程序,确保组织细胞

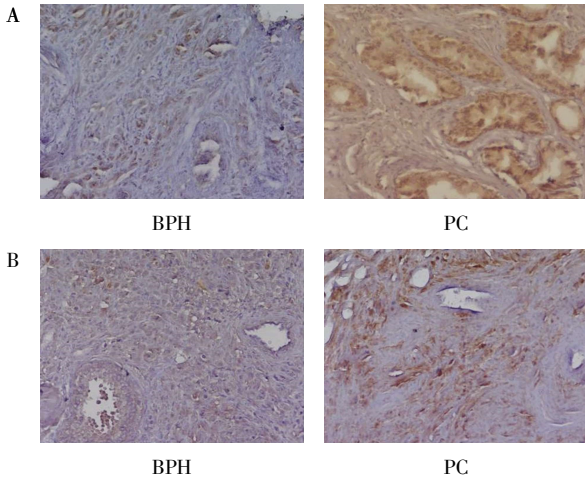
形态的稳定保存,并满足病理切片制作的技术要求。(2)组织切片预处理:将石蜡切片浸入二甲苯溶液进行脱蜡处理,随后使用 0.01 mol/L PBS(pH7.4)进行 3 次 5 min 振荡清洗,去除组织表面残留的脱蜡剂及抗原修复液成分。(3)链霉亲和素-生物素复合物法染色:将切片转移至预混兔源 USP21 及 TMEM33 一抗的湿盒内,4 $^{\circ}$ C 低温孵育 16 h。次日经 PBS 充分漂洗后,滴加 HRP 标记的种属特异性二抗(山羊抗兔 IgG),室温反应 60 min。最后通过 DAB 显色系统进行靶标可视化,并以苏木素染液完成细胞核对比染色。(4)观察标本:染色完成后的切片依次经梯度乙醇(70% \rightarrow 80% \rightarrow 95% \rightarrow 100%)脱水,二甲苯透明处理 3 次以消除组织折光差异,最后以中性树胶封固。显微镜下系统观察,定量分析 USP21 和 TMEM33 蛋白在细胞质/核内的定位及表达强度。

1.2.2 结果判定 依据国际病理诊断指南,采用双盲法进行判读:每例样本于 400 倍视野下系统随机选取 5 个区域,累计统计 500 个 PC 及 BPH 细胞。USP21 评分:核内 DAB 沉积(棕黄色颗粒)占比判定: $\leq 10\%$ (-),11%~25%(+),26%~50%(++), $>50\%$ (+++); TMEM33 评分:胞质特异性染色面积占比: $< 1\%$ (-),1%~10%(+),11%~50%(++), $\geq 50\%$ (+++)。全程设置 PBS 替代一抗的阴性对照,排除非特异性染色干扰。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 29.0 软件进行数据分析。计数资料以频数表示,USP21 与 TMEM33 蛋白表达的组间差异通过 χ^2 检验评估;两蛋白表达水平的相关性采用 Spearman 秩相关分析。通过 Kaplan-Meier 法绘制不同表达组患者的生存曲线,组间生存差异通过 Log-rank 检验验证。通过单变量 Cox 回归初步筛选潜在相关变量(显著性阈值 $P<0.05$),后将符合标准的变量纳入多变量 Cox 比例风险模型,最终通过 Wald 检验确定独立危险因素,统计显著性采用双侧检验($\alpha=0.05$)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 USP21、TMEM33 蛋白染色结果比较 链霉亲和素-生物素复合物法染色结果显示,USP21 呈粗细均匀的棕褐色颗粒,表达位于细胞质、胞核内(图 1A)。PC 细胞核染色质浓缩深染,肿瘤细胞巢状排列特征显著,核分裂象计数异常增多,核质比例倒置。TMEM33 呈粗细均匀的棕黄色颗粒,且在胞核中几无表达,主要定位于细胞质(图 1B)。USP21 及 TMEM33 在 PC 中的阳性表达率较 BPH 组织呈显著上调趋势($\chi^2=11.664, 8.395$,均 $P<0.05$),见表 1。



注:A:USP21 在 BPH 和 PC 中的表达;B:TMEM33 在 BPH 和 PC 中的表达;USP21:泛素特异性蛋白酶 21;TMEM33:跨膜蛋白 33; BPH:良性前列腺增生; PC:前列腺癌;IHC:免疫组化

图 1 免疫组化结果(200×)
Fig.1 IHC results(200×)

表 1 USP21 及 TMEM33 在不同组织中的表达差异
Tab.1 Differential expression of USP21 and TMEM33 in different tissues

指标	例数	USP21		阳性率 (%)	TMEM33		阳性率 (%)
		阴性	阳性		阴性	阳性	
BPH	20	14	6	30	15	5	25.0
PC	68	19	49	72.1	26	42	61.8
χ^2		11.664			8.395		
<i>P</i>		0.001			0.004		

注:USP21:泛素特异性蛋白酶 21;TMEM33:跨膜蛋白 33;BPH:良性前列腺增生; PC:前列腺癌

2.2 USP21、TMEM33 与 PC 临床病理特征的关系
USP21 表达与体重指数(BMI)、Gleason 评分、临床分期、淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$)。TMEM33 表达与 Gleason 评分、临床分期、淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同临床病理特征 PC 患者 USP21 及 TMEM33 表达情况比较

Tab.2 Comparative analysis of USP21 and TMEM33 expression in PC patients with different clinical and pathological characteristics

病理特征	USP21		$P\chi^2$	TMEM33		$P\chi^2$
	-	+~++++		-	+~++++	
年龄			0.072/3.281			0.156/2.043
<65 岁	7	30		17	20	
≥65 岁	12	19		9	22	
饮酒			0.198/1.681			0.078/3.146
是	13	25		11	27	
否	6	24		15	15	
吸烟			0.975/0.001			0.381/0.778
是	9	23		14	18	
否	10	26		12	24	
体重指数			0.020/5.478			0.083/0.775
≥30 kg/m ²	1	16		7	10	
<30 kg/m ²	18	33		19	32	
甘油三酯			0.931/0.001			0.907/0.014
≥2 mmol/L	9	23		12	20	
<2 mmol/L	10	26		14	22	
前列腺钙化灶			0.072/3.329			0.238/1.415
有	13	20		15	18	
无	6	29		11	24	
临床分期			0.001/11.366			0.001/19.085
I~II	13	12		18	7	
III~IV	6	37		8	35	
PSA 值			0.923/0.009			0.031/4.741
4~10 mmol/L	8	20		15	13	
>10 mmol/L	11	29		11	29	
周围淋巴结转移			0.007/7.406			0.018/5.683
有	1	19		12	8	
无	18	30		14	34	
Gleason 评分			0.001/11.433			0.015/5.990
≤7 分	12	10		13	9	
>7 分	7	39		13	33	

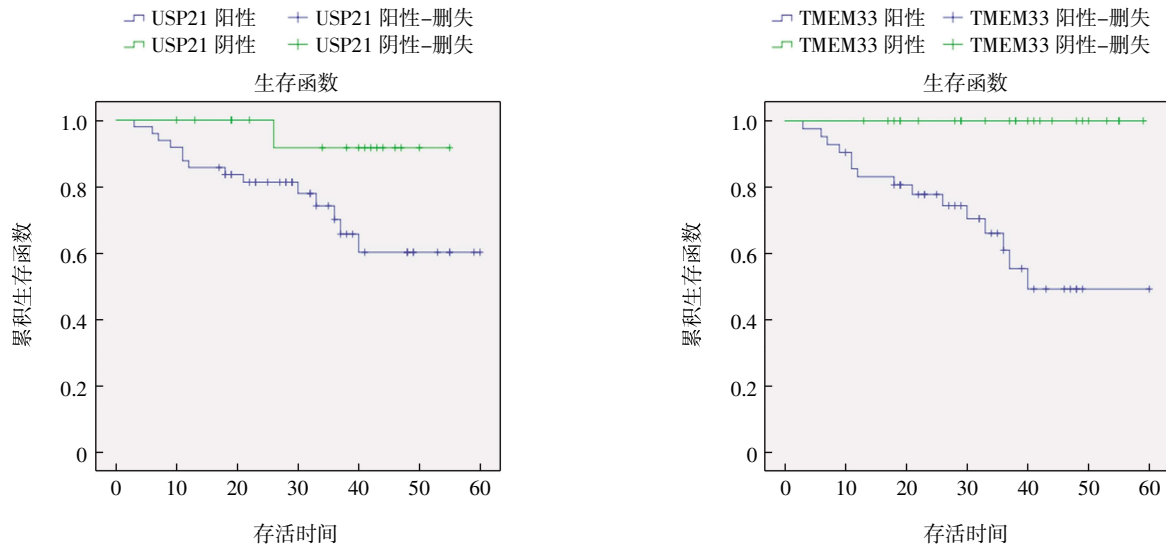
注:USP21:泛素特异性蛋白酶 21;TMEM33:跨膜蛋白 33; PC:前列腺癌;PSA:前列腺特异性抗原

2.3 PC 中 USP21、TMEM33 表达的相关性 经 Spearman 相关性分析发现 68 例 PC 患者中, USP21 与 TMEM33 表达呈正相关($r=0.319, P=0.008$)。

2.4 USP21、TMEM33 表达对 PC 患者预后的影响 中位随访时间 37 个月(无失访病例), 累计发生肿瘤进展 15 例, 5 年无进展生存(PFS)率为 77.9%(53/68)。USP21、TMEM33 蛋白阳性组患者 5 年 PFS 率显

著低于阴性组, 差异具有统计学意义($\chi^2=4.246, P=0.039; \chi^2=12.551, P<0.001$, 图 2)。

2.5 影响 PC 患者预后的 Cox 多因素分析 Cox 多因素分析结果显示, USP21 和 TMEM33 阳性、高 Gleason 评分、有淋巴结转移、TNM 分期高是 PC 患者预后的独立危险因素(表 3)。



注: USP21: 泛素特异性蛋白酶 21; TMEM33: 跨膜蛋白 33

图 2 USP21、TMEM33 表达阳性患者的生存曲线

Tab.2 Survival curves for USP21 and TMEM33 positive patients

表 3 影响 PC 患者预后的 Cox 多因素分析结果

Tab.3 Results of multivariate Cox analysis on factors influencing the prognosis of PC patients

临床病理参数	回归系数估计值	标准误	Wald	P	RR	95%CI	
						下限	上限
USP21	4.211	1.878	5.026	0.025	6.743	1.698	26.783
TMEM33	2.781	1.310	4.507	0.034	2.189	0.005	8.089
年龄	-1.552	1.094	2.012	0.156	0.212	0.025	1.808
吸烟	2.227	1.150	3.754	0.053	9.274	0.974	8.827
饮酒	-9.710	2.135	0.002	0.964	0.583	0.095	3.703
肥胖	2.256	1.360	2.751	0.097	9.543	0.664	1.371
前列腺钙化灶	-0.976	1.233	0.626	0.429	0.377	0.034	4.225
Gleason 评分	3.171	1.188	7.119	0.008	23.826	2.320	24.467
临床分期	3.684	1.551	5.640	0.018	3.981	1.904	8.329
甘油三酯	-1.322	1.482	0.795	0.373	0.267	0.015	4.872
淋巴结转移	4.094	1.782	5.279	0.022	5.996	1.825	9.706
PSA 值	-0.067	1.161	0.003	0.954	0.935	0.096	2.257

注: USP21: 泛素特异性蛋白酶 21; TMEM33: 跨膜蛋白 33; BPH: 良性前列腺增生; PC: 前列腺癌; PSA: 前列腺特异性抗原

3 讨论

PC 作为男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤, 我国发病率为 59/10 万例, 有不断升高的趋势且患病人数占亚洲总 PC 病例的 34.2%^[7]。目前, PC 的治疗方式有很多, 根治性切除手术依然是最有希望治愈 PC

的方式之一。但许多 PC 患者就诊时既已处于晚期阶段, 肿瘤已转移至骨骼或全身的多处脏器。有研究指出即使行 PC 根治术, 术后仍有 15%~45% 的患者出现生化复发, 提示 PC 存在局部临床复发或远处转移的可能^[8]。因此, 本研究聚焦 PC 组织中 USP21

与 TMEM33 的共表达模式,通过多因素回归分析与生存模型构建,解析其与肿瘤分化程度、转移潜能及预后风险的关联,旨在为临床实现疾病进展预警及靶向治疗时机选择提供可量化依据。

USP21 通过降低底物蛋白的泛素化水平稳定底物表达,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,抑制其表达可导致肿瘤细胞的增殖减少,降低肿瘤转移的概率。其在食管癌^[9]、乳腺癌^[10]等多种恶性肿瘤中表达升高。本研究发现,PC 组织中 USP21 表达显著升高,这与以上学者的研究结果一致,提示 USP21 参与了 PC 的发生。Jiang 等^[11]研究发现 USP21 通过稳定 KLF15 蛋白,调控人胰腺导管腺癌细胞的增殖和转移。在结直肠癌中也证实了 USP21 通过 USP21-表皮生长因子受体(EGFR)信号转导轴促进了结直肠癌细胞的转移^[12]。本研究通过免疫组化染色结果发现,PC 组织中 USP21 蛋白表达水平显著高于 BPH 组,且Ⅲ~Ⅳ期患者的阳性表达率显著高于 I~II 期患者($\chi^2=11.366, P<0.05$),揭示了 USP21 蛋白的表达与肿瘤临床进展有关,也反映了肿瘤分期越高,USP21 的表达量越高。进一步发现,USP21 蛋白阳性率在高 Gleason 评分(84.78%)及伴有淋巴转移(95.0%)的 PC 组织中表达显著上调,与低 Gleason 评分、未转移组相比差异均具有统计学意义($P<0.01$),这与 Nie 等^[13]的研究结果一致。表明 USP21 蛋白参与了肿瘤的发生、进展及演化过程。另外发现,肥胖患者 USP21 的阳性率较低体重患者高($P<0.05$),因此减重对于减少 PC 的发生至关重要。研究显示,在 PC 患者中 USP21 蛋白阳性表达与生存期缩短相关,提示其可能驱动了疾病的恶性进展。与 Xu 等^[14]在胆管细胞癌中上调 USP21 后会导致患者不良预后的研究结论一致。这可能与 USP21 通过增强 Wnt/ β -catenin 或 EGFR 信号通路的转导活性诱导肿瘤细胞发生侵袭及转移,进而促进肿瘤进展并最终导致患者预后不良密切相关。有学者研究发现在肺癌细胞中,尤其是肺鳞状细胞癌中,USP21 可以显著上调程序性死亡受体-配体 1 的丰度,表明 USP21 可能是治疗肺癌的潜在靶点^[15]。本研究中 Cox 回归分析结果显示,USP21 阳性是影响 PC 患者预后不良的独立危险因素。此外,PC 患者 Gleason 评分、TNM 分期高,伴有淋巴转移亦是影响预后不良的危险因素,应引起重视。

TMEM33 蛋白在肿瘤发生、进展和转移过程中具有重要调控作用,不仅参与调控肿瘤细胞的增殖、侵袭过程,还通过 NRF1、E2F1 等转录调控因子影响肿瘤细胞的迁移能力^[16]。Chen 等^[17]发现宫颈癌组织

中 TMEM33 的表达显著高于癌旁组织。TMEM33 的主要生物学作用是通过血管内皮生长因子(VEGF)介导的胞质内 Ca^{2+} 信号转导通路的作用来转导细胞信号,从而调节宫颈癌细胞的增殖及迁移能力^[18]。本研究中,PC 组织中 TMEM33 表达较 BPH 明显升高,与国内学者在宫颈癌细胞中发现的 TMEM33 siRNA 表达上调的结果一致^[19]。本研究在蛋白水平进一步证实 TMEM33 表达上调与 PC 肿瘤的发生有关,其结果的准确性更高。Zhang 等^[20]研究发现过表达 TMEM33 引起 Caspase-7、裂解的 ADP-核糖聚合酶和微管相关蛋白 1A/1b-轻链 3-磷脂酰乙醇胺耦联物等凋亡相关蛋白的表达增加以及自噬标志物 p62 的表达降低,继而促进癌细胞的侵袭、转移和免疫逃逸。本研究中 PC 组织 TMEM33 表达与高的 Gleason 评分、较晚的临床分期、伴有淋巴转移及较高的前列腺特异性抗原值等有关,提示 TMEM33 参与促进肿瘤细胞的恶性增殖和转移。TMEM33 通过调控缺氧诱导因子-1 α 的稳定性,上调 VEGF 的表达,从而促进肿瘤血管生成,致使肿瘤转移^[18]。此外, TMEM33 通过募集 RNF5 促进 SREBP 降解并下调 E-cadherin 的表达维持脂质稳态,继而促进肿瘤的生长和失巢性转移^[21]。TMEM33 的表达能够增强肿瘤细胞的侵袭能力,促进肿瘤转移,导致 PC 患者不良预后。本研究发现, TMEM33 表达阳性患者的无进展生存期显著低于阴性表达组($P<0.05$),多因素 Cox 回归分析进一步证实 TMEM33 表达阳性是 PC 患者预后不良的独立危险因素。既往针对宫颈癌的大样本临床研究($n=309$)显示,高达 94.5%(292/309)的病例存在 TMEM33 蛋白异常高表达,且其过表达与患者总生存期缩短显著相关($P<0.001$)^[22],这一结果与本研究中 TMEM33 在 PC 中的生物学行为高度一致。另外,本研究还发现 PC 组织中 USP21、TMEM33 表达呈正相关,分析原因可能为两者参与的信号通路,在促进肿瘤的侵袭和转移过程中发挥协同效应。

综上所述,PC 组织中较差的临床病理特征与 USP21、TMEM33 过度表达相关,二者协同作用是促进肿瘤进展的生物学效应之一。USP21、TMEM33 阳性是 PC 患者预后的独立影响因素。本课题组的后续研究不仅将利用 si/shRNA 基因沉默技术解析 USP21 对 PC 细胞增殖、迁移及侵袭的调控功能,还将深入阐明 TMEM33 通过上调 GRP78、CHOP 持续激活内质网应激通路、抑制细胞凋亡以介导化疗耐药的具体分子机制。为评估 USP21 与 TMEM33 的临床转化潜力,课题组拟在接受新型内分泌治疗

(如阿比特龙、恩扎卢胺)的患者队列中,通过检测组织样本中二者的表达水平,为识别获益人群及克服耐药策略提供依据。

参考文献:

- [1] BERGENGREN O, PEKALA K R, MATSOUKAS K, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors—a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 191–206.
- [2] GUO Q, SHI D, LIN L, et al. De-ubiquitinating enzymes USP21 regulate MAPK1 expression by binding to transcription factor GATA3 to regulate tumor growth and cell stemness of gastric cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(6): 641981
- [3] ZHOU P, SONG T, SUN C, et al. USP21 upregulation in cholangiocarcinoma promotes cell proliferation and migration in a deubiquitinase-dependent manner[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(6): 471–477.
- [4] ZHANG Q X, CHEN Z X, TANG Q K, et al. USP21 promotes self-renewal and tumorigenicity of mesenchymal glioblastoma stem cells by deubiquitinating and stabilizing FOXD1[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 712.
- [5] ZHANG J Y, LU Q B, PANG H G, et al. MiR-103a-3p aggravates renal cell carcinoma by targeting TMEM33[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11): 12694–12703.
- [6] CHEN H X, ZHAO X, LI Y Q, et al. High expression of TMEM33 predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in cervical cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13(3): 908807.
- [7] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [8] VANDEN BROECK T, VANDEN BERGH RCN, BRIERS E, et al. Biochemical recurrence in prostate cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer guidelines panel recommendations [J]. *Eur urol Focus*, 2020, 6(2): 231–234.
- [9] WU Y, GUO Y, WANG Q. USP21 accelerates the proliferation and glycolysis of esophageal cancer cells by regulating the STAT3/FOXO1 pathway[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79(9): 101916.
- [10] PENG F, XU J, CUI B, et al. Oncogenic AURKA-enhanced N(6)-methyladenosine modification increases DROSHA mRNA stability to transactivate STC1 in breast cancer stem-like cells[J]. *Cell Res*, 2021, 31(3): 345–361.
- [11] JIANG W N, LIU L, WANG M, et al. KLF15 suppresses stemness of pancreatic cancer by decreasing USP21-mediated Nanog stability [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 417.
- [12] SHIN J H, KIM M J, KIM J Y, et al. USP21-EGFR signaling axis is functionally implicated in metastatic colorectal cancer[J]. *Cell Death Disc*, 2024, 10(1): 492.
- [13] NIE H H, YU Y L, WANG F, et al. Comprehensive analysis of the relationship between ubiquitin-specific protease 21 (USP21) and prognosis, tumor microenvironment infiltration, and therapy response in colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(8): 156.
- [14] XU X, CHEN Y, SHAO S Y, et al. USP21 deubiquitinates and stabilizes HSP90 and ENO1 to promote aerobic glycolysis and proliferation in cholangiocarcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(4): 1492–1508.
- [15] YANG S, YAN H, WU Y, et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by USP21[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11): 12763–12774.
- [16] PEREZ C M, FELTY Q. Molecular basis of the association between transcription regulators nuclear respiratory factor 1 and inhibitor of DNA binding protein 3 and the development of microvascular lesions[J]. *Microvasc Res*, 2022, 141(2): 104337.
- [17] CHEN H, ZHAO X, LI Y, et al. High expression of TMEM33 predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in cervical cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13(1): 908807.
- [18] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL MZI, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949(10): 175586.
- [19] DONG J, SHANG S, GAO S J, et al. Effect of RNA interference with TMEM33 expression on cervical cancer cells[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2023, 50(2): 159–165.
- [20] ZHANG X, DAI M, LI S, et al. The emerging potential role of p62 in cancer treatment by regulating metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(8): 474–488.
- [21] LIU F, MA M, GAO A, et al. PKM2-TMEM33 axis regulates lipid homeostasis in cancer cells by controlling SCAP stability[J]. *EMBO J*, 2021, 40(22): 108065.
- [22] ZHANG H, WANG J, YANG J, et al. TMEM33 as a prognostic biomarker of cervical cancer and its correlation with immune infiltration[J]. *Mediat Inflamm* Vol, 2023, 2023(5): 5542181.

(2025-04-09 收稿)