

# p62在结直肠癌中的表达及其临床应用的 研究进展

奉 莅<sup>1</sup>, 付敬伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院胃肠外科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月18日

## 摘 要

结直肠癌(CRC)作为一种常见的恶性肿瘤, 其发生和发展涉及多个复杂因素。在CRC的病理生理过程中, p62作为一种细胞自噬相关蛋白, 参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等关键生物学事件。本综述从p62的功能及调控机制、p62在结直肠癌的发生发展相关性研究、p62作为治疗靶点的应用前景系统综合并总结了p62在结直肠癌中的表达及其临床应用的最新研究进展, 以期在未来的结直肠癌的诊治提供可靠的依据。

## 关键词

结直肠癌, p62, 表达, 临床应用

# Research Progress on the Expression of p62 in Colorectal Cancer and Its Clinical Application

Li Feng<sup>1</sup>, Jingwei Fu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 18<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Colorectal cancer (CRC), as a common malignant tumor, involves multiple complex factors in its

\*通讯作者。

occurrence and development. In the pathological and physiological processes of CRC, p62, as a cell autophagy-related protein, participates in key biological events such as tumor cell proliferation, apoptosis, invasion, and metastasis. This review comprehensively summarizes the latest research progress on the expression of p62 in colorectal cancer and its clinical applications, focusing on the functional and regulatory mechanisms of p62, its relevance to the development of colorectal cancer, and its potential as a therapeutic target. The aim is to provide a reliable basis for the diagnosis and treatment of colorectal cancer in the future.

## Keywords

Colorectal Cancer, p62, Expression, Clinical Application

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌是一种来源于结肠或直肠的恶性肿瘤，是最常见的恶性肿瘤之一，也是发病率和死亡率较高的常见肿瘤。据最新统计数据，结直肠癌的发病率约占所有恶性肿瘤的 11.4% CRC，死亡率占全部恶性肿瘤的 8.1% [1]。结直肠癌的发病因素涉及遗传、环境、饮食等多个方面，而其发展过程通常经历多个阶段，从结肠或直肠的黏膜层开始，逐渐扩散和侵袭周围组织。60%的结直肠癌病例易引起转移，涉及肝脏(40%)、肺(15%)或两处都有(10%) [2]。治疗结直肠癌的方法主要包括手术切除、放射治疗和化学治疗等综合治疗手段。手术切除常常是初期结直肠癌的首选治疗方式，而在晚期或复发的情况下，化疗和放疗的组合也被广泛应用，以提高治疗效果和生存率[3]。

对于结直肠癌的规范治疗，诊断的准确性至关重要。规范治疗可以根据癌症的类型、分期和患者的整体健康状况来确定最有效的治疗方案。因此，诊断在指导治疗选择和优化疗效方面具有重要作用。

目前，结直肠癌的主要诊断方法包括结肠镜检查、影像学检查(如 CT 扫描、MRI 和超声波检查)以及组织活检。结肠镜检查是一种直接观察结肠内腔的有效方法，能够发现早期肿瘤和息肉。然而，这些方法也存在一些局限性，例如对于肿瘤的早期诊断和定位方面仍然具有挑战。

在未来，需要努力改进结直肠癌的诊断方法，包括发展更灵敏、准确的生物标志物和影像学技术，以提高早期诊断率和治疗效果。此外，加强临床研究，深入了解结直肠癌的分子机制，有助于个性化治疗的发展，提高患者的生存率和生活质量。

新型分子标记物的鉴定可以通过多个方向展开，包括基于遗传学、转录组学和蛋白质组学的研究[4]。通过深入挖掘结直肠癌发生发展的分子机制[5]，我们有望找到更加特异和灵敏的标志物，这将提高早期诊断的准确性。同时，考虑到结直肠癌的异质性，个性化医疗策略的发展也迫在眉睫，这需要更为精准的生物标志物来指导治疗决策。

在这一背景下，p62 作为一个细胞自噬相关蛋白引起了广泛关注，其在结直肠癌中的表达及临床应用成为当前研究领域备受关注的焦点[6]。p62，作为自噬途径的关键调节分子，近年来在结直肠癌中的研究取得了显著的进展[7]。其在癌细胞中的表达水平与肿瘤的发展、转移以及患者的预后密切相关，为其作为潜在的生物标志物提供了强有力的支持。然而，尽管已有多项研究强调了 p62 在结直肠癌中的重要性，但其详细的分子机制和临床应用仍然存在许多疑问需要我们探索。

## 2. p62 的功能及调控机制

### 2.1. 什么是 p62

蛋白质 p62 是一种经典的自噬受体, 其编码基因为 SQSTM1。它具有四个结构域, 包括 LIR (LC3 相互作用区)、PB1 (Phox/Bem1p)、TB (TRAF6 结合) 和乌巴 (泛素相关) 结构域。其中, LIR 结构域与自噬调节剂 ATG8/LC3.3 自噬可以在紧急情况下通过代谢激活[8]。当癌细胞无法获得细胞外代谢物和能量来源时, 自噬可能会促进肿瘤的发展。作为泛素结合蛋白, p62 在响应 DNA 损伤中发挥着重要作用。自噬缺陷诱导的 p62 积累可以抑制 DNA 双链断裂(DSB)诱导的蛋白和染色质泛素化[9]。

### 2.2. p62 的功能

p62 具有广泛的功能, 在哺乳动物选择性自噬中充当底物并调节蛋白质, 并且它将降解底物与自噬结构联系起来, 从而介导底物的降解, 例如蛋白质聚合物、受损的线粒体和通过自噬途径入侵的微生物[10]。此外, p62 还可以通过结合并激活胱天蛋白酶 8 来调节细胞死亡[11]。p62 还可以通过激活转录因子 NF- $\kappa$ B 进而激活 TRAF 来调节细胞的生命活动。p62 在细胞自噬过程中充当底物, 并通过自噬途径降解。p62 的异常积累提示癌细胞中的自噬功能障碍[12]。自噬可以清除受损或降解的细胞器、一些结构异常的蛋白质和大分子物质, 阻止有害物质的入侵[8]。通过这种方式, 它可以维持基因组的稳定性, 诱导细胞衰老, 抑制肿瘤的发生和发展[13]。

### 2.3. p62 参与自噬

p62 参与自噬等多种细胞生命活动的信号通路, 其异常表达和调控与肺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤的发生发展密切相关[14]。许多研究发现 p62 蛋白表达与癌症之间存在相关性, 但尚未报道直接联系。已有研究表明, p62 蛋白的高表达与乳腺肿瘤和肝硬化的发生有关[15]。p62 在乳腺肿瘤中的过表达和前列腺衍生的 Ets 因子在乳腺癌细胞中的调节。胎儿 RNA 结合蛋白 p62 在肝癌和肝硬化中的异常表达, 并且 p62 已被鉴定为肿瘤发生中的重要核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 介导体。Mathew 等人的一项研究表明, 自噬通过消除 p62 来抑制直肠癌的发生[16]。这些发现表明, p62 可能参与各种肿瘤, 并可能作为一个指示因子。在肿瘤发生和发展过程中, p62 可能通过多种途径发挥作用[17]。首先, p62 可能通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路来影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。NF- $\kappa$ B 是一种广泛存在于各种类型细胞中的转录因子, 它在肿瘤发生和发展中起着关键作用。相关研究表明[18], p62 可能通过与 NF- $\kappa$ B 结合, 调控其活性, 从而影响胰腺导管腺癌肿瘤细胞的生物学行为。

#### 2.3.1. p62 调控自噬

p62 可能参与调控自噬过程。自噬[19]是一种细胞内降解和回收损伤或过剩蛋白质、细胞器的过程, 对于维持细胞内环境的稳定和平衡具有重要意义。在肿瘤发生和发展过程中, 自噬可能发挥双重作用: 一方面, 它有助于清除异常蛋白质和细胞器, 抑制肿瘤的发生; 另一方面, 过度的自噬可能导致细胞死亡, 从而抑制肿瘤的发展。p62 可能通过调控自噬过程, 影响肿瘤的发生和发展。相关研究表明, p62 调节自噬缺陷的小鼠肝细胞, 抑制肿瘤发生, 并且调节了因持续 mTORC1 激活和自噬缺陷而导致的肝细胞再生和代谢[20]。

#### 2.3.2. p62 调控蛋白质代谢

p62 还可能参与调控泛素化介导的蛋白质代谢[21]。泛素化是一种广泛存在于真核生物中的蛋白质翻译后修饰过程, 它对于蛋白质的稳定性、降解和功能具有重要影响。在肿瘤发生和发展过程中, 泛素化可能通过调控蛋白质的降解和功能, 影响肿瘤细胞的生物学行为。p62 可能通过与泛素化系统相互作用,

参与调控这一过程, 相关研究显示, p62 与各种结合伴侣的相互作用使其能够影响各种信号传导途径, 如 mTORC 1 和 NF- $\kappa$ B。因此, PCa 相关的 SPOP 突变可能导致多个 p62 参与通路的异常激活[22]。此外, p62 还可能参与调控肿瘤细胞的凋亡过程。凋亡是一种程序性细胞死亡, 对于维持组织稳态和防止肿瘤发生具有重要作用。在肿瘤细胞中, 凋亡过程可能受到异常调控, 导致细胞过度增殖和抵抗凋亡。

总之, p62 作为一种多功能蛋白质, 可能通过多种途径参与调控肿瘤的发生和发展。然而, 目前关于 p62 在肿瘤中的具体作用机制仍不完全清楚, 需要进一步的研究来揭示其潜在的生物学功能和临床应用价值。

### 3. p62 在结直肠癌中的表达情况

p62 蛋白与细胞自噬过程密切相关, 其在结直肠癌中的表达一直备受研究人员的广泛关注。多项研究通过对比结直肠癌组织和正常组织的表达情况揭示了 p62 在结直肠癌中的异常表达。以下是关于 p62 在结直肠癌中表达情况的主要研究成果。

Lei 等人的研究[2]表明, 在结肠癌组织中, p62 mRNA 和蛋白的表达水平显著高于邻近正常组织。这表明异常的自噬活动可能在结肠癌的发展和转移中发挥促进作用。此研究分析, p62 的表达水平与性别、年龄、种族、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学类型、分化程度和肿瘤浸润深度等临床指标无关, 但与淋巴结转移有关。p62 高表达患者中, 淋巴结阳性率为 69.1%, 低表达患者中为 30.0% [2]。

比起在肝癌组织、前列腺癌组织、口腔鳞癌组织、卵巢癌组织中 p62 蛋白的表达情况[23] [24] [25] [26], 在结肠癌患者的肿瘤组织中, p62 mRNA 和蛋白的表达异常高。总之, p62 的高表达是结肠癌预后的独立危险因素。所以检测 p62 水平可能是疾病进展和预后评估的潜在指标。

### 4. p62 与结直肠癌发生发展相关性研究

p62 在结直肠癌(CRC)组织中的上调与人 CRC 的不良预后密切相关[27], 这表明 p62 可能是一个潜在的分子标志物。此外, CRC 细胞中 p62 的表达展示了其在肿瘤促进能力方面的作用, 促进了细胞侵袭和迁移的能力。体内实验证明, p62 对于促进肿瘤的生长和转移至关重要。p62 还可能充当肿瘤抑制剂, 因为它能诱导 Wnt 信号传导途径调节子的自噬降解[28]。这种双重作用提示 p62 在结直肠癌的发展中可能涉及复杂的调节网络。

最近的研究进一步揭示了 cdk-1 介导的 p62 磷酸化缺乏可能导致细胞对 RAS 的增殖和肿瘤发生反应的增强, 从而诱导细胞转化[5]。这意味着 p62 蛋白的减少可能加速有丝分裂的退出, 进而促进细胞增殖。这些发现为 p62 负性结直肠癌预后不良提供了合理解释, 特别是在 KRAS 突变亚组中, 由于 RAS 信号传导的增加而导致显著的预后影响。

虽然研究结果强调了 p62 在结直肠癌的发展和进展中的关键作用, 但其具体的分子机制尚不清晰。未来的研究需要进一步探讨 p62 在协调肿瘤发展中的详细机制, 尤其是在促进肿瘤转移前的生态位形成和转移过程中的作用。此外, 为了得出更为可靠的结论, 需要更多的样本作为验证集来确认这些发现。在未来, p62 水平的检测可能成为疾病进展和预后评估的重要指标, 但这需要在更大范围的研究中得到验证和进一步的深入研究。

### 5. p62 作为治疗靶点的应用前景

#### 5.1. 抑制 p62 的治疗策略

上文说到, p62 在结直肠癌中是高表达。因此, 针对 p62 的治疗策略被认为是一种潜在的治疗方法[29]。通过使用 RNA 干扰技术或针对 p62 的小分子抑制剂, 可以抑制 p62 的表达, 从而降低细胞增殖和促进细

胞凋亡, 达到治疗结直肠癌的效果。

## 5.2. 联合治疗

p62 在结直肠癌细胞的生长和凋亡中发挥着复杂的作用, 其与其他信号通路有交叉调节的关系。因此, 将针对 p62 的治疗策略与其他治疗手段相结合, 可能会产生协同效应, 增强治疗的疗效。例如, 化疗药物或靶向治疗药物联合使用, 可能提高药物对结直肠癌细胞的杀伤效果[30]。

## 5.3. 免疫治疗

p62 参与调节肿瘤微环境和炎症反应, 可能影响肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性[29]。因此, 通过针对 p62 的治疗, 可能改变肿瘤微环境, 增强患者对免疫治疗的反应, 提高治疗的有效率。

## 5.4. 治疗耐药性逆转

治疗耐药是结直肠癌治疗中的一个主要问题。研究表明[31], p62 在结直肠癌细胞对化疗和放疗的耐药性中起到重要的调节作用。因此, 通过干预 p62 的表达, 可能逆转结直肠癌细胞的治疗耐药性, 增加治疗的有效性。

## 6. p62 作为预后评估指标的临床应用

近年来, 大量研究强调了 p62 在结直肠癌患者预后方面的关键性发现[32]。这些研究共同指出, p62 的表达水平与结直肠癌患者的生存状况密切相关。相关研究结果表明[33], 在 B 型乳腺癌的预后中显示, 高水平的 p62 表达与较差的预后紧密相连, 提示患者的生存期可能会缩短, 复发率也会显著增加, 同样在骨肉瘤的预后中亦是如此[34]。这一关联关系使得 p62 可能成为评估结直肠癌患者预后的潜在生物标志物, 为实现个体化治疗提供了崭新的方向。

这些观察结果对于临床实践具有重要意义, 因为它们提示了 p62 的表达水平可能作为一种可靠的预测指标, 帮助医生更好地了解患者的病程和治疗反应。在面对结直肠癌治疗策略的选择时, 借助 p62 的评估或许能够更准确地判断患者的预后, 并为制定更有针对性的治疗计划提供依据。

然而, 尽管目前的研究结果强调了 p62 与结直肠癌患者预后之间的密切联系, 但其具体的分子机制和在肿瘤生物学中的详细功能仍需要进一步深入的研究来明确。因此, 对于 p62 作为潜在预后标志物的应用仍需要谨慎, 并需要更广泛的研究验证和进一步的临床实证研究, 以确保其在结直肠癌患者管理中的准确性和有效性。

## 7. 结论及展望

作为细胞自噬途径的关键蛋白, p62 在结直肠癌的发生和发展中发挥着至关重要的角色。上调 p62 水平促进结直肠癌的发生、发展, 抑制 p62 表达可促进结直肠癌对化疗、PDT 及免疫治疗的敏感性, 降低耐药性, 增强治疗效果。另一方面, 结直肠癌组织与正常组织相比, 上调 p62 水平可增加结直肠癌中癌细胞的凋亡, 降低耐药性, 提高药物治疗效果。然而, 对于 p62 在结直肠癌中的确切作用机制以及其在临床应用中的准确性和可靠性尚需进一步深入研究。

当前, p62 在结直肠癌中的作用机制存在的这些未解之谜, 需要更多的实验和临床研究。通过深入挖掘 p62 的功能和相互作用网络, 我们有望揭示其在调控结直肠癌发生、发展和治疗反应中的确切作用。这些努力不仅将增进我们对结直肠癌生物学的理解, 还有望为该疾病的个体化诊断和治疗提供新的启示。

因此, 我们期待未来的研究能够进一步揭示 p62 在结直肠癌中的确切作用机制, 验证其在临床应用中的可行性, 并为结直肠癌的诊断和治疗开发出更为精准和有效的新方法。这将为临床医生提供更多有

力的工具, 以更好地理解患者的病程, 制定个体化的治疗方案, 并最终改善结直肠癌患者的预后。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Lei, C., Zhao, B., Liu, L., *et al.* (2020) Expression and Clinical Significance of P62 Protein in Colon Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **99**, E18791. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018791>
- [3] De Rosa, M., Pace, U., Rega, D., *et al.* (2015) Genetics, Diagnosis and Management of Colorectal Cancer (Review). *Oncology Reports*, **34**, 1087-1096. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4108>
- [4] Koustas, E., Sarantis, P., Theoharis, S., *et al.* (2019) Autophagy-Related Proteins as a Prognostic Factor of Patients with Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, **42**, 767-776. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000592>
- [5] Jeong, S.J., Zhang, X., Rodriguez-Velez, A., *et al.* (2019) p62/SQSTM1 and Selective Autophagy in Cardiometabolic Diseases. *Antioxid Redox Signal*, **31**, 458-471. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7649>
- [6] Lamark, T., Svenning, S. and Johansen, T. (2017) Regulation of Selective Autophagy: The P62/SQSTM1 Paradigm. *Essays in Biochemistry*, **61**, 609-624. <https://doi.org/10.1042/EBC20170035>
- [7] 许焱, 祝成楼, 姬丹丹, 等. P62 在消化系统肿瘤中的研究进展及展望[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36(12): 1047-1052.
- [8] Tao, M., Liu, T., You, Q., *et al.* (2020) P62 as a Therapeutic Target for Tumor. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **193**, Article ID: 112231. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112231>
- [9] Sanchez-Martin, P., Saito, T. and Komatsu, M. (2019) P62/SQSTM1: “Jack of All Trades” in Health and Cancer. *The FEBS Journal*, **286**, 8-23. <https://doi.org/10.1111/febs.14712>
- [10] Kim, J.H. and Kim, I.W. (2020) P62 Manipulation Affects Chlorin E6-Mediated Photodynamic Therapy Efficacy in Colorectal Cancer Cell Lines. *Oncology Letters*, **19**, 3907-3916. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11522>
- [11] Yan, X.Y., Zhong, X.R., Yu, S.H., *et al.* (2019) P62 Aggregates Mediated Caspase 8 Activation Is Responsible for Progression of Ovarian Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 4030-4042. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14288>
- [12] Cai-McRae, X., Zhong, H. and Karantza, V. (2015) Sequestosome 1/P62 Facilitates HER2-Induced Mammary Tumorigenesis through Multiple Signaling Pathways. *Oncogene*, **34**, 2968-2977. <https://doi.org/10.1038/nc.2014.244>
- [13] Lee, Y. and Wehl, C.C. (2017) Regulation of SQSTM1/P62 via UBA Domain Ubiquitination and Its Role in Disease. *Autophagy*, **13**, 1615-1616. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1339845>
- [14] Zhang, L.Z., Qi, W.H., Zhao, G., *et al.* (2019) Correlation between PTEN and P62 Gene Expression in Rat Colorectal Cancer Cell. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **26**, 1986-1990. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.08.006>
- [15] Qi, J.L., He, J.R., Liu, C.B., *et al.* (2022) SQSTM1/P62 Regulate Breast Cancer Progression and Metastasis by Inducing Cell Cycle Arrest and Regulating Immune Cell Infiltration. *Genes & Diseases*, **9**, 1332-1344. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.03.008>
- [16] Mathew, R., Karp, C.M., Beaudoin, B., *et al.* (2009) Autophagy Suppresses Tumorigenesis through Elimination of P62. *Cell*, **137**, 1062-1075. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.048>
- [17] 张晨红, 章礼久, 宋莎莎. 结直肠癌组织中自噬相关蛋白 Beclin1 和 P62 的表达特点及意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 206-209.
- [18] Su, H., Yang, F., Fu, R., *et al.* (2022) Collagenolysis-Dependent DDR1 Signalling Dictates Pancreatic Cancer Outcome. *Nature*, **610**, 366-372. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05169-z>
- [19] Bjorkoy, G., Lamark, T., Pankiv, S., *et al.* (2009) Monitoring Autophagic Degradation of p62/SQSTM1. *Methods in Enzymology*, **452**, 181-197. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)03612-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)03612-4)
- [20] Chao, X., Wang, S., Fulte, S., *et al.* (2022) Hepatocytic P62 Suppresses Ductular Reaction and Tumorigenesis in Mouse Livers with MTORC1 Activation and Defective Autophagy. *Journal of Hepatology*, **76**, 639-651. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.014>
- [21] Vargas, J., Hamasaki, M., Kawabata, T., *et al.* (2023) The Mechanisms and Roles of Selective Autophagy in Mammals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 167-185. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00542-2>
- [22] Shi, Q., Jin, X., Zhang, P., *et al.* (2022) SPOP Mutations Promote P62/SQSTM1-Dependent Autophagy and Nrf2 Activation in Prostate Cancer. *Cell Death and Differentiation*, **29**, 1228-1239. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00913-w>

- 
- [23] Xiang, X., Qin, H.G., You, X.M., *et al.* (2017) Expression of P62 in Hepatocellular Carcinoma Involving Hepatitis B Virus Infection and Aflatoxin B1 Exposure. *Cancer Medicine*, **6**, 2357-2369. <https://doi.org/10.1002/cam4.1176>
- [24] Mizuno, Y., Shimada, S., Akiyama, Y., *et al.* (2018) DEPDC5 Deficiency Contributes to Resistance to Leucine Starvation via P62 Accumulation in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18323-9>
- [25] Liu, J.L., Chen, F.F., Lung, J., *et al.* (2014) Prognostic Significance of P62/SQSTM1 Subcellular Localization and LC3B in Oral Squamous Cell Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **111**, 944-954. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.355>
- [26] Burdelski, C., Reisch, V., Hube-Magg, C., *et al.* (2015) Cytoplasmic Accumulation of Sequestosome 1 (P62) Is a Predictor of Biochemical Recurrence, Rapid Tumor Cell Proliferation, and Genomic Instability in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 3471-3479. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0620>
- [27] Niklaus, M., Adams, O., Berezowska, S., *et al.* (2017) Expression Analysis of LC3B and P62 Indicates Intact Activated Autophagy Is Associated with an Unfavorable Prognosis in Colon Cancer. *Oncotarget*, **8**, 54604-54615. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17554>
- [28] Linares, J.F., Amanchy, R., Greis, K., *et al.* (2017) Correction for Linares *et al.*, "Phosphorylation of p62 by cdk1 Controls the Timely Transit of Cells through Mitosis and Tumor Cell Proliferation". *Molecular and Cellular Biology*, **37**, e00252-17. <https://doi.org/10.1128/MCB.00252-17>
- [29] Yu, S., Wang, Y., Jing, L., *et al.* (2017) Autophagy in the "Inflammation-Carcinogenesis" Pathway of Liver and HCC Immunotherapy. *Cancer Letters*, **411**, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.049>
- [30] Dariya, B., Aliya, S., Merchant, N., *et al.* (2020) Colorectal Cancer Biology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*, **25**, 71-94. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2020035067>
- [31] Alsamman, K. and El-Masry, O.S. (2018) Staurosporine Alleviates Cisplatin Chemoresistance in Human Cancer Cell Models by Suppressing the Induction of SQSTM1/P62. *Oncology Reports*, **40**, 2157-2162. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6615>
- [32] 李佳军, 李晓丽. 自噬相关蛋白 Beclin1、P62 在结直肠癌中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2022, 31(4): 463-466.
- [33] Ozaki, A., Motomura, H., Tamori, S., *et al.* (2022) High Expression of P62 and ALDH1A3 Is Associated with Poor Prognosis in Luminal B Breast Cancer. *Anticancer Research*, **42**, 3299-3312. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15818>
- [34] Lu, Y., Wang, Q., Zhou, Y., *et al.* (2018) Overexpression of P62 Is Associated with Poor Prognosis and Aggressive Phenotypes in Osteosarcoma. *Oncology Letters*, **15**, 9889-9895. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8579>