

过表达组蛋白去乙酰化酶 4 抑制人结直肠癌细胞系的增殖及侵袭

刘获晔[#], 黄柏添[#], 赵云焘, 张家洋, 吴文梅^{*}

广东药科大学 生命科学与生物制药学院, 广东 广州 510006

摘要:目的 研究过表达组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4) 对人结直肠癌细胞系的增殖和侵袭影响。方法 基于 TCGA、GTEX 和 HPA 公共数据库分析 HDAC4 在人结直肠癌中的表达水平及其与患者预后的相关性;慢病毒感染技术构建稳定过表达组蛋白去乙酰化酶 4 的人结直肠癌细胞系 SW480 和 HCT116,利用 RT-qPCR 和 Western blot 验证感染效率;CCK-8、EdU、细胞集落形成和 Transwell 等检测过表达 HDAC4 对人结直肠癌细胞系的增殖和侵袭作用。结果 数据库分析显示 HDAC4 在人结直肠癌组织中显著低表达,与患者不良预后密切相关,且 HPA 临床免疫组化样本验证进一步证实 HDAC4 在结直肠癌组织中的表达水平显著低于正常结直肠组织;RT-qPCR 及 Western blot 实验结果显示成功构建稳定过表达 HDAC4 的人结直肠癌细胞系 SW480 和 HCT116;过表达 HDAC4 降低人结直肠癌细胞的活力($P<0.001$)、阳性细胞数($P<0.01$)、集落形成数($P<0.001$);增殖相关基因 PCNA($P<0.01$) 和 MKI67($P<0.01$) 显著下调;此外,过表达 HDAC4 使人结直肠癌细胞系的侵袭能力减弱($P<0.001$)。结论 过表达 HDAC4 能够抑制人结直肠癌细胞系的增殖和侵袭,为人结直肠癌的精准治疗提供了新的理论支持和实验依据。

关键词: 人结直肠癌;组蛋白去乙酰化酶 4;细胞增殖和侵袭;生物标记物

中图分类号:R735.3 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2026.08.1051

Overexpression of histone deacetylase 4 inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer cells

LIU Huoxi[#], HUANG Botian[#], ZHAO Yuntao, ZHANG Jiayang, WU Wenmei^{*}

School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To investigate the regulatory role of histone deacetylase 4(HDAC4) overexpression in the proliferation and invasion of human colorectal cancer (CRC) cells.**Methods** The expression level of HDAC4 in CRC and its correlation with patient prognosis were analyzed using TCGA, GTEX, and HPA databases. Lentiviral transfection was used to construct HDAC4 overexpressing CRC cell lines (SW480 and HCT116), with transfection efficiency verified by RT-qPCR and Western blot. The effects of HDAC4 overexpression on CRC cell proliferation and invasion were assessed using CCK-8, EdU, colony formation, and Transwell assays. **Results** Database analysis

收稿日期:2025-05-21 修回日期:2025-09-24

基金项目:国家自然科学基金青年项目(32400410);广东省中医药科研项目(20251216);广东省大学生创新创业训练项目(S202510573010)

^{*} 通信作者(corresponding author): wuwenmei@gdpu.edu.cn

[#] 对本文有相同贡献

revealed that *HDAC4* was significantly downregulated in human CRC tissues and closely associated with poor patient prognosis. Immunohistochemical validation using HPA clinical samples further confirmed that *HDAC4* expression was markedly lower in CRC tissues compared to normal colorectal tissues. RT-qPCR and Western blot confirmed the successful establishment of stable *HDAC4* overexpressing SW480 and HCT116 cells. *HDAC4* overexpression reduced CRC cell viability ($P<0.001$), decreased the number of EdU-positive cells ($P<0.01$), and significantly inhibited colony formation ($P<0.001$). Additionally, *HDAC4* overexpression downregulated the expression of proliferation-related genes *PCNA* ($P<0.01$) and *MKI67* ($P<0.01$) and significantly impaired cell invasion ability. **Conclusions** *HDAC4* overexpression suppresses the proliferation and invasion of human CRC cells, providing new theoretical and experimental support for precision therapy in colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; histone deacetylase 4; cell proliferation and invasion; biomarker

组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylases 4, *HDAC4*), 作为 *HDAC IIa* 亚家族的成员, 是一种重要的表观遗传调控因子, 参与细胞周期、凋亡、自噬等多种生物学过程^[1-2]。近年来研究表明, *HDAC4* 在不同类型的肿瘤中表现出抑制/促进肿瘤生长和细胞转移的潜力^[3-5]。如 *HDAC4* 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 3 的自噬过程促进胃癌细胞的增殖和转移^[4]。对非小细胞肺癌的研究发现, 敲低 *HDAC4* 可抑制其细胞增殖^[5], 然而, 对乳腺癌的研究中发现, 过表达 *HDAC4* 诱导细胞凋亡, 抑制细胞的增殖和侵袭^[6]。同时, *HDAC4* 还可以通过翻译后修饰, 如去乙酰化修饰作用调节组蛋白及非组蛋白, 影响肿瘤的细胞增殖、迁移及侵袭等过程^[7]。对肺癌的研究中发现, *HDAC4* 使谷氨酰胺酶的 K311 位点发生去乙酰化, 促进肿瘤发生^[8]。然而在乳腺癌中, *HDAC4* 使丝氨酰 tRNA 合成酶发生去乙酰化, 抑制细胞增殖和小鼠乳腺癌异种移植瘤的生长^[9]。因此, *HDAC4* 被认为是一种具有较高的开发和应用价值的新型生物标志物, 在肿瘤抑制中的作用逐渐受到广泛关注。尽管已有研究证实了 *HDAC4* 在多种肿瘤中的功能, 但其在人结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 中的具体作用尚待进一步研究证实。人 CRC 的细胞增殖、迁移、侵袭和耐药性等仍是临床治疗的关键问题^[10]。*HDAC4* 在人 CRC 中作用的分子机制值得进一步探讨, 特别是在抑制细胞增殖、侵袭以及迁移等方面的潜力。

1 材料与方法

1.1 材料

人来源 CRC 细胞系 SW480、HCT116 (中国医学

科学院细胞资源中心); 慢病毒过表达 *HDAC4* 载体的构建及包装 (广州艾基生物技术有限公司); DMEM 培养基、胎牛血清 (美国 Gioco 公司); His 抗体和 GAPDH 抗体 (Cell Signaling Technology 公司); 山羊抗兔/鼠 IgG 抗体 (上海碧云天生物技术有限公司); 全蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、ECL 化学发光液、反转录试剂盒、CCK-8、EdU 等细胞检测相关试剂盒 (上海翌圣生物科技有限公司); RNA 纯化试剂盒 (普洛麦格生物技术有限公司); 实验所需引物均由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 基于网络数据库分析 *HDAC4* 在人 CRC 中的表达水平: 利用 ggplot2 软件包整合 TCGA-COAD 肿瘤样本 ($n=274$) 和 GTEx 正常肠粘膜组织 ($n=375$) 转录组数据, 分析人来源 CRC 和正常人结直肠组织中 *HDAC4* 的 mRNA 表达水平。采用人类蛋白质图谱数据库 (Human Protein Atlas, HPA), 在线获取 CRC 组织芯片的免疫组织化学染色样本, 分析 *HDAC4* 蛋白表达水平差异。生存预后分析通过 OncoLnc 在线网站的结直肠癌队列, 以 *HDAC4* 中位表达值为临界值进行二分法分组, 执行对数秩检验计算风险比及其 95% 置信区间, 运用 R-survival 包构建 Kaplan-Meier 生存函数曲线。所有统计分析显著性阈值设定为双侧 $P<0.05$ 。

1.2.2 慢病毒构建稳定过表达 *HDAC4* 的人 CRC 细胞系: 将人 CRC 细胞 SW480 和 HCT116 接种到培养皿中, 等细胞汇合密度为 $(30\pm 10)\%$ 时, 加入适量包装好的 *HDAC4* 载体病毒液, 并加入终浓度为 5 mg/L 的 Polybrene。随后置细胞培养箱中培养

24~48 h, 感染 72 h 后更换含 2 mg/L 嘌呤霉素的选择培养基, 持续筛选 20 d 后获得稳定感染单克隆细胞群体。

1.2.3 RT-qPCR 检测 *PCNA* 和 *MKI67* 的 mRNA 表达水平: 提取 SW480 和 HCT116 的总 RNA, RNA 提取和反转录合成 cDNA 步骤均按照试剂盒说明书执行。通过 SYBR Green 荧光定量法检测 *PCNA* 和 *MKI67* 的 mRNA 水平, 10 μ L 的反应体系中包含 5 μ L 的 qPCR SYBR Green Fast Taq Mix、0.2 μ L 的上游和下游引物、4.6 μ L 的用 DEPC 水稀释后的 cDNA。引物序列如下: *PCNA*-F: 5'-ACCATAGAGATGAA TGAACCA-3', *PCNA*-R: 5'-GTGTCACCGTTGAAGAG A-3', *MKI67*-F: 5'-CCTCCTAATACGCCTCTC-3', *MKI67*-R: 5'-TTCTGAACCTGACTCTTGT-3', *HDAC4*-F: 5'-GAGCACATCAAGCAACAA-3', *HDAC4*-R: 5'-GT AACTTCATCTTCACTTCTGT-3'; *GAPDH*-F: 5'-TGA CAACAGCCTCAAGAT-3', *GAPDH*-R: 5'-GAGTCCT TCCACGATACC-3'。实验设计中每组样本设置 3 个重复孔, 通过荧光信号监测系统获取各反应孔 Ct (cycle threshold) 值, 最终采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因表达量的相对定量分析。

1.2.4 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测 *HDAC4* 蛋白的表达: 将稳定过表达 *HDAC4* 的 SW480 和 HCT116 细胞株接种于 6 孔培养板中, 每孔接种 1×10^5 个细胞数。当细胞汇合达到 90% 以上, 收集细胞通过细胞裂解后离心取上清, 定量蛋白浓度并煮沸变性。Western blot 实验步骤和孵育抗体的浓度按照说明书执行。利用 ImageJ 在线软件分析灰度值。

1.2.5 CCK-8 检测细胞增殖活力: 将处于指数增殖期的 SW480 和 HCT116 细胞稳转株接种至 96 孔板内中, 每孔以 5×10^3 个细胞进行接种, 并加入 100 μ L 完全培养基。实验过程中, 各时间点 (0、6、18、24、48 h) 分别加入 10 μ L 细胞计数试剂 CCK-8, 混匀后 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 随后使用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度 (absorbance, A) 值。细胞增殖率 (%) 按公式 (处理组 A 值 - 空白组 A 值) / (对照组 A 值 - 空白组 A 值) $\times 100\%$ 计算。

1.2.6 EdU 检测细胞增殖活性: 将处于指数增殖期的 SW480 和 HCT116 细胞稳转株接种至 24 孔板中, 每孔接种约 3×10^4 个细胞, 加入完全培养基, 置

于细胞培养箱中培养 24 h。更换为含 10 μ mol/L 的 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷 (5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU) 的培养基, 继续培养 2 h, 随后细胞处理步骤按照说明书执行。使用倒置荧光显微镜分别于蓝色 (Hoechst, 细胞核) 和红色 (EdU, 增殖细胞) 通道采集图像, 通过 ImageJ 软件计算 EdU 阳性细胞占比 (EdU/Hoechst $\times 100\%$) 以定量细胞增殖率。

1.2.7 集落形成实验检测细胞集落形成能力: 将处于指数增殖期的 SW480 和 HCT116 稳转株接种于 6 孔板, 每孔接种 1×10^3 个细胞, 置于细胞培养箱中培养 14 d。随后, 加入 4% 的多聚甲醛溶液固定 20 min; 用预冷的 PBS 清洗 3 遍; 接着在避光条件下加入 2.5% 结晶紫染液染色 30 min; 随后用磷酸盐缓冲盐水充分清洗细胞后, 将孔板晾干。通过显微镜随机选择并记录包含超过 50 个细胞的细胞团, ImageJ 软件进行细胞集落的计数。

1.2.8 Transwell 小室法检测细胞侵袭: 将人来源 CRC 细胞系 SW480 和 HCT116 悬液接种至 Transwell 小室上层, 置于 6 孔板中培养 24 h 后, 按说明书进行后续侵袭实验。最后在显微镜下观察 Transwell 小室并拍摄照片, 使用 ImageJ 软件分析细胞穿越小室的数量。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 10.1 软件进行统计学分析, 计量用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。经 Levene 方差齐性和 Shapiro-Wilk 正态性检验确认数据符合参数检验条件后, 采用独立样本 *t* 检验进行组间比较。

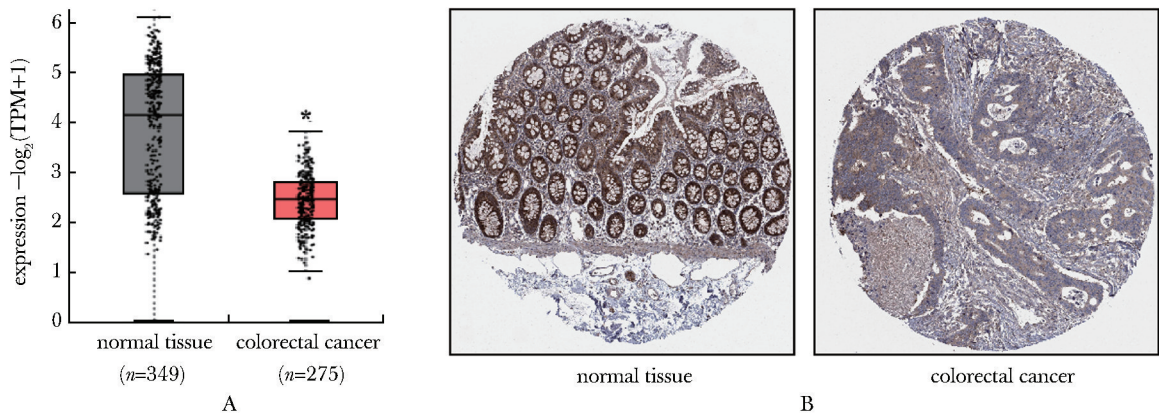
2 结果

2.1 *HDAC4* 表达在人 CRC 中异常下调

使用 TCGA 和 GTEx 生信数据库分析 CRC 中 *HDAC4* 的 mRNA 水平, 结果显示 *HDAC4* 的 mRNA 水平在人 CRC 明显低于人正常结直肠组织 ($P < 0.05$) (图 1A)。此外, 还分析了 HPA 数据库中 *HDAC4* 的免疫组织化学染色结果, 同样地, 结果显示 *HDAC4* 在人 CRC 中低表达 (图 1B)。

2.2 *HDAC4* 表达与结直肠癌患者的预后显著相关

将 OncoLnc 网站数据中所有结直肠癌组织样本中 *HDAC4* mRNA 表达量较高的 50% 设为 *HDAC4* 高表达组 ($n = 220$), 表达量较低的 50% 设为 *HDAC4* 低表达组 ($n = 220$), 累积生存率通过 Kaplan-Meier



A. *HDAC4* mRNA expression in colorectal cancer (TCGA database analysis); B. *HDAC4* immunohistochemical results in normal colorectal tissues and colorectal cancer tissues (HPA dataset analysis); * $P<0.05$ compared with the control group.

图1 正常结直肠组织和CRC中*HDAC4*的相对表达水平比较

Fig 1 Relative expression of *HDAC4* in normal colorectal tissues versus colorectal cancer tissues

曲线计算。结果显示,随着时间推移,*HDAC4* 高表达组生存率明显高于 *HDAC4* 低表达组 ($P<0.001$),至随访结束时高表达组的风险比低表达组低 26% (图 2)。以上结果表明 *HDAC4* 表达和 CRC 患者预后之间显著关联。

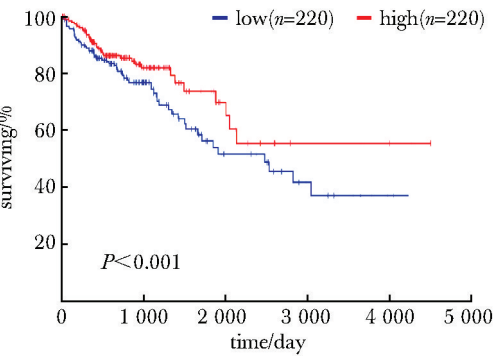


图2 *HDAC4* 的 mRNA 表达与人 CRC 患者预后的关系

Fig 2 Relationship between *HDAC4* mRNA expression and prognosis in colorectal cancer patients

2.3 构建稳定过表达*HDAC4*的CRC细胞株

通过 RT-qPCR 及 Western blot 实验检测 SW480 和 HCT116 细胞株 *HDAC4* 的 mRNA 和蛋白水平。相对于对照组空载体,RT-qPCR 结果显示 *HDAC4* 过表达组 *HDAC4* mRNA 的表达水平明显升高 ($P<0.001$) (图 3A,B)。同时,与对照组空载体相比,蛋白免疫印迹实验结果显示 *HDAC4* 过表达组其蛋白表达水平明显升高 ($P<0.1$) (图 3C,D)。

2.4 过表达*HDAC4*抑制人CRC的细胞活力

通过慢病毒构建稳定过表达 *HDAC4* 的结直肠癌细胞 SW480 和 HCT116,采用 CCK-8 分别检测 0、6、18、24 和 48 h 时细胞的 A 值。与对照组空载体相比,过表达 *HDAC4* 能使 SW480 和 HCT116 的细胞活力显著下降 ($P<0.001$) (图 4)。

2.5 过表达*HDAC4*使人CRC细胞增殖能力显著降低

为了进一步探究过表达 *HDAC4* 对结直肠癌 SW480 和 HCT116 细胞增殖的影响,采用 EdU 实验检测细胞增殖情况。与对照组相比,过表达 *HDAC4* 的 SW480 和 HCT116 细胞 EdU 阳性细胞比例显著下降 ($P<0.01$) (图 5)。

2.6 过表达*HDAC4*抑制人CRC细胞的集落形成能力

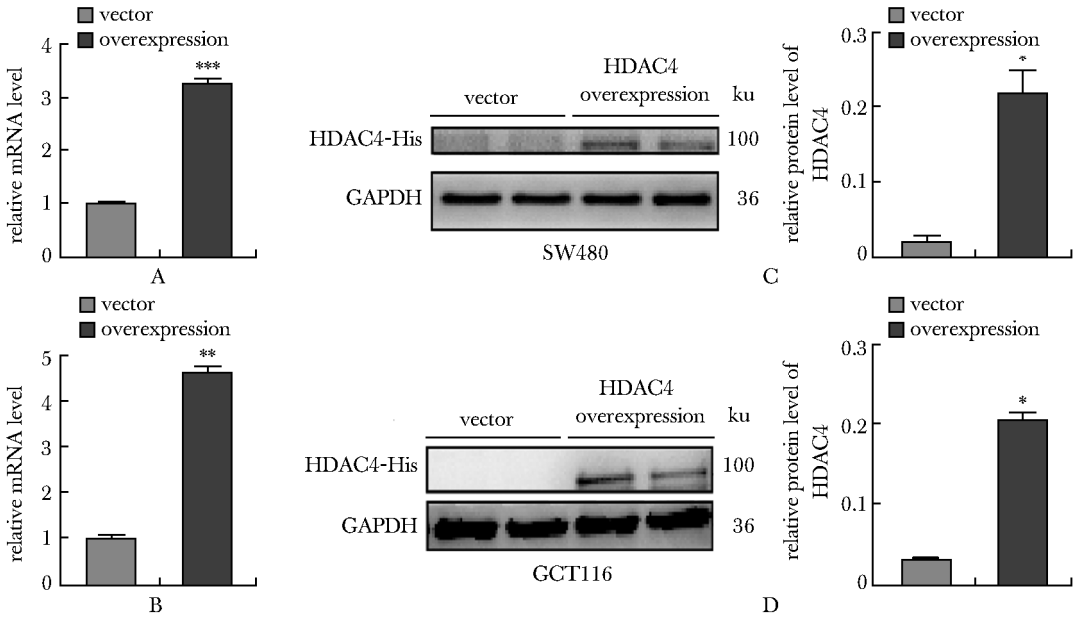
本实验利用细胞集落形成实验检测过表达 *HDAC4* 对人 CRC 细胞增殖的影响。实验发现,与空载体对照组相比 (图 6),过表达 *HDAC4* 组细胞集落数量明显减少 ($P<0.001$)。

2.7 过表达*HDAC4*抑制细胞增殖相关基因PCNA和MKI67的表达

RT-qPCR 结果显示过表达 *HDAC4* 能够显著降低结直肠癌细胞系 SW480 和 HCT116 中与细胞增殖相关基因 *PCNA* ($P<0.01$) 和 *MKI67* ($P<0.05$) 的 mRNA 水平 (图 7)。

2.8 过表达*HDAC4*抑制人CRC细胞的侵袭能力

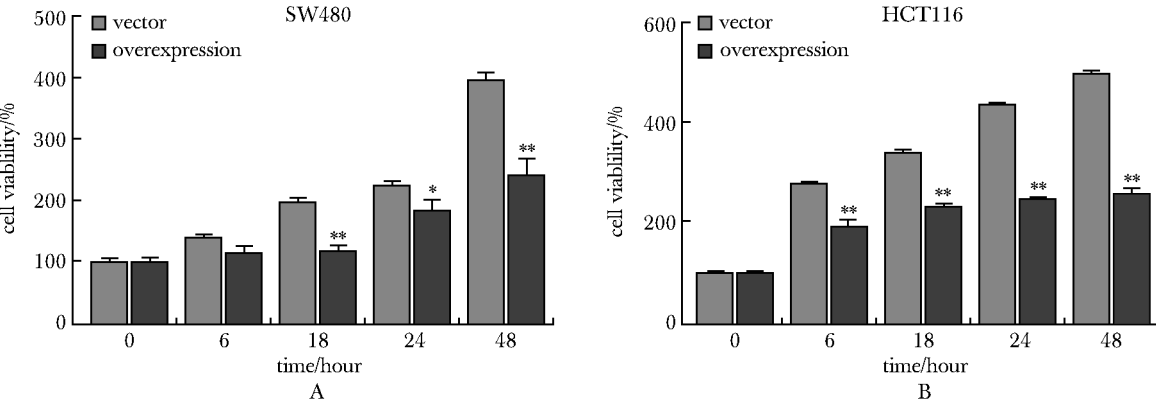
为了进一步探究过表达 *HDAC4* 对人结直肠癌



A. qRT-PCR analysis of *HDAC4* expression in SW480 cells; B. qRT-PCR analysis of *HDAC4* expression in HCT116 cells; C. Western blot analysis of *HDAC4* expression in SW480 cells; D. analysis of *HDAC4* expression in HCT116 cells; * $P<0.05$, ** $P<0.001$ compared with the vector group.

图 3 稳定过表达 *HDAC4* 的 CRC 细胞株的鉴定

Fig 3 Identification of CRC cell strains with stable *HDAC4* overexpression



A. proliferation of SW480 cells with *HDAC4* overexpression assessed by CCK-8 assay; B. proliferation of HCT116 cells with *HDAC4* overexpression assessed by CCK-8 assay; * $P<0.01$, ** $P<0.001$ compared with the control group.

图 4 过表达 *HDAC4* 对 CRC 细胞活力的影响

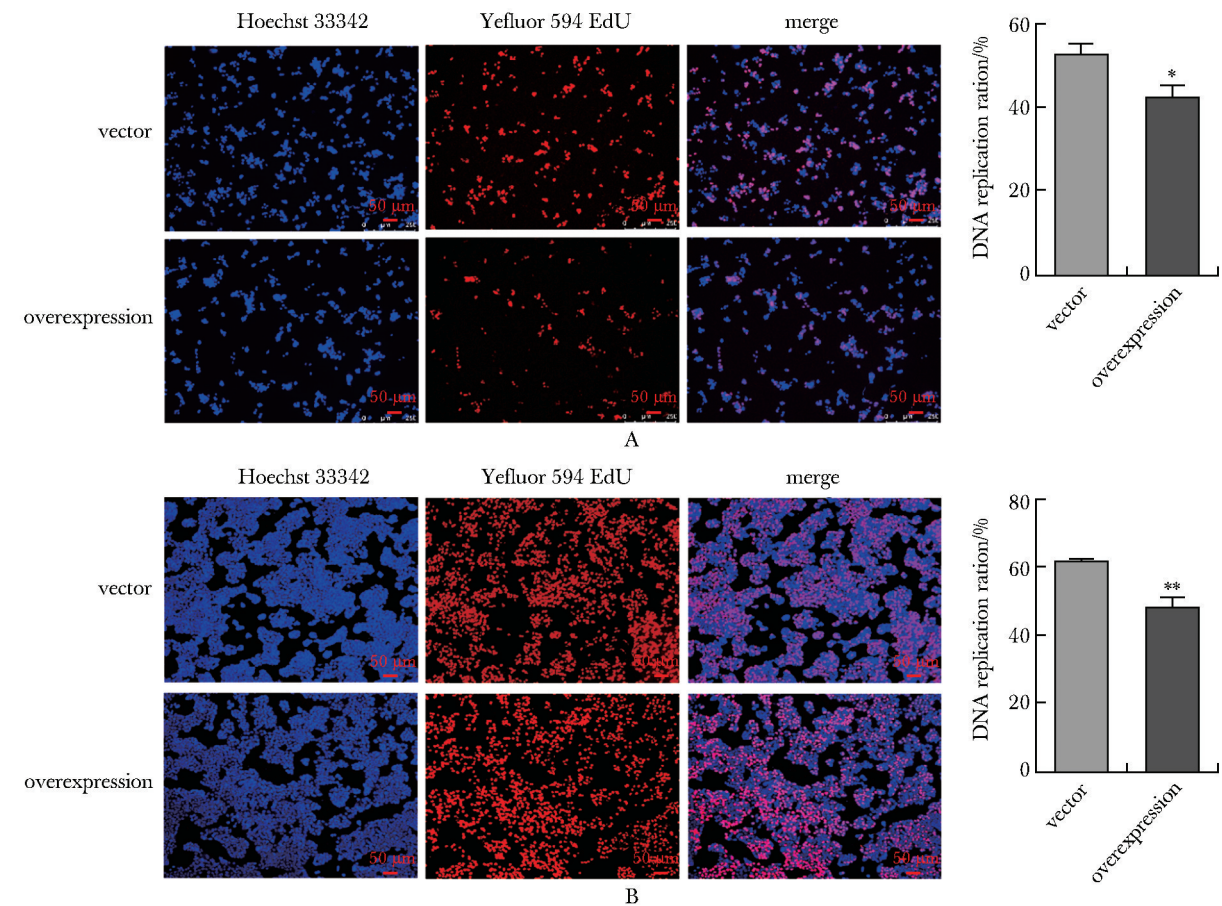
Fig 4 Effect of *HDAC4* overexpression on the viability of CRC cells ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

细胞系 SW480 和 HCT116 侵袭的影响,采用Transwell 实验检测过表达 *HDAC4* 后人 CRC 细胞的侵袭能力。与对照组相比,过表达 *HDAC4* 的 SW480 和 HCT116 细胞侵袭数量显著下降($P<0.001$)(图 8)。

3 讨论

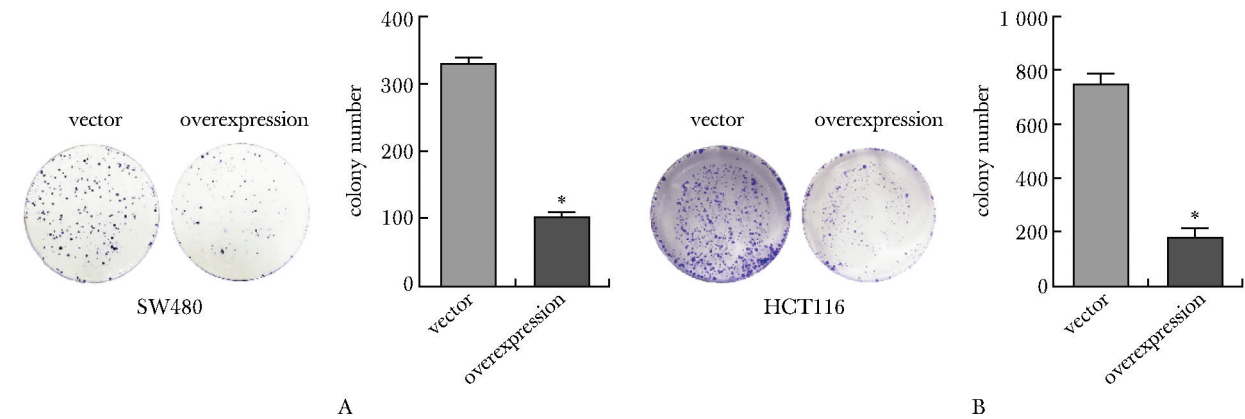
结直肠癌作为全球范围内常见且致命的肿瘤之

一,早期发现和精准治疗仍是其治疗的主要挑战^[11-12]。目前有手术治疗、化学治疗和靶向治疗等手段,但对于晚期结直肠癌的患者而言,效果仍然有限^[13]。*HDAC4* 的过表达可能成为一种新的治疗策略,它通过表观遗传修饰途径干预肿瘤细胞的生物学行为,在多种肿瘤中表现出抑制肿瘤增殖和侵袭的潜力,为肿瘤的精准治疗提供了新的理论依据和实验支持^[14-15]。



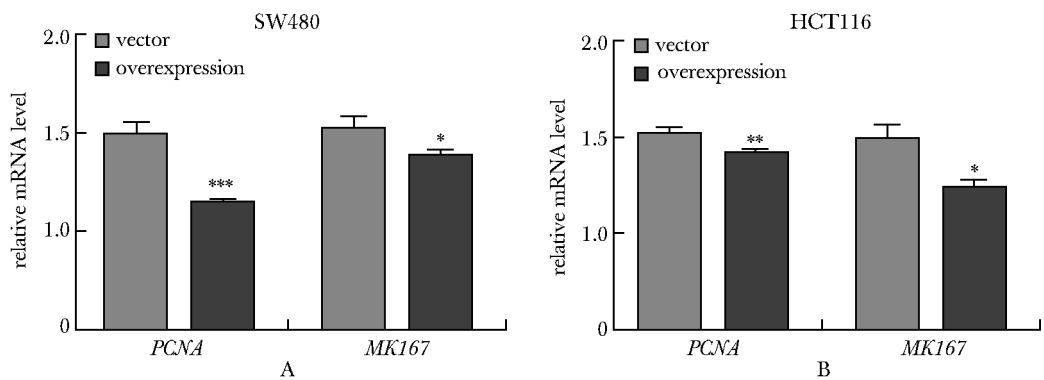
A. EdU assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the proliferation of SW480 cells; B. EdU assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the proliferation of HCT116 cells; * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ compared with the vector group.

图 5 过表达 *HDAC4* 对 CRC 细胞增殖的影响
Fig 5 Effect of *HDAC4* overexpression on CRC cell proliferation



A. colony formation assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the proliferation of SW480 cells; B. colony formation assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the proliferation of HCT116 cells; * $P < 0.001$ compared with the vector group.

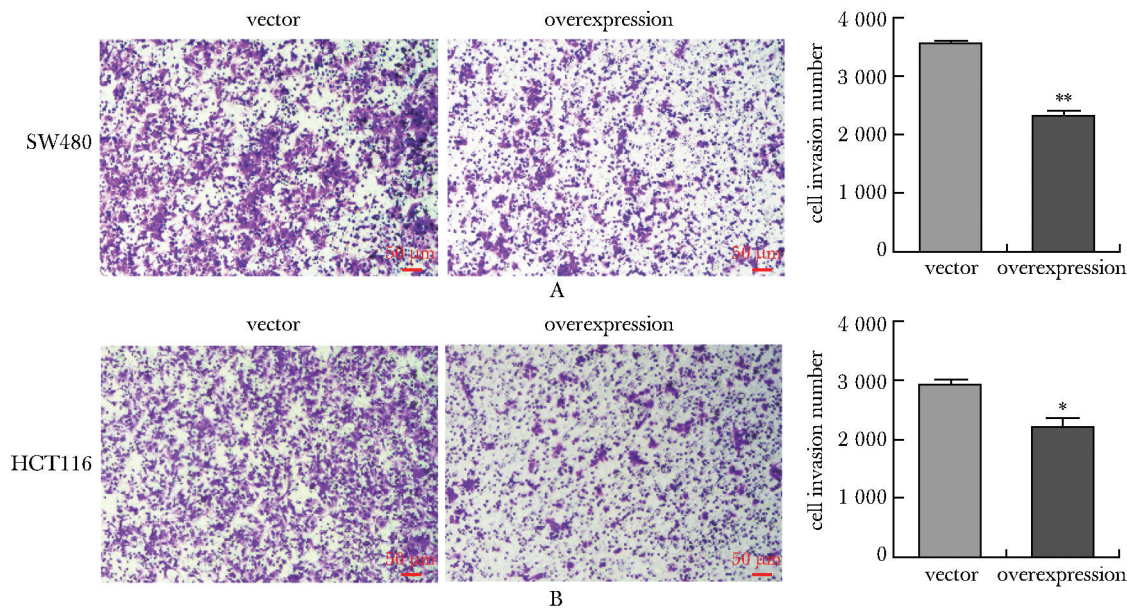
图 6 过表达 *HDAC4* 对 CRC 细胞集落形成能力的影响
Fig 6 Effect of *HDAC4* overexpression on colony formation ability of CRC cells



A. qRT-PCR assay was used to examine the effect of *HDAC4* overexpression on the mRNA levels of proliferation-related genes *PCNA* and *MK167* in SW480 cells; B. qRT-PCR assay was used to examine the effect of *HDAC4* overexpression on the mRNA levels of proliferation-related genes *PCNA* and *MK167* in HCT116 cells; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ compared with the vector group.

图 7 过表达 *HDAC4* 对细胞增殖相关基因 *PCNA* 和 *MK167* 的影响

Fig 7 The impact of *HDAC4* overexpression on cell proliferation-related genes *PCNA* and *MK167*($\bar{x}\pm s$, $n=3$)



A. Transwell assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the invasion of SW480 cells; B. Transwell assay revealed that *HDAC4* overexpression inhibited the invasion of HCT116 cells; * $P<0.001$ compared with the vector group.

图 8 过表达 *HDAC4* 对人 CRC 细胞侵袭的影响

Fig 8 Effect of *HDAC4* overexpression on the invasion of colorectal cancer cells($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

本研究通过生物信息学分析和体外细胞实验,初步探讨了 *HDAC4* 在人 CRC 增殖和侵袭中的作用。生物信息学结果显示,*HDAC4* 在结直肠癌组织中显著低表达,且低表达的 *HDAC4* 与患者的不良预后密切相关,提示 *HDAC4* 可能在 CRC 的发生和进展中发挥重要作用,表明 *HDAC4* 可作为潜在的肿瘤抑制因子。通过慢病毒感染方法在 SW480 和 HCT116 结直

肠癌细胞中成功构建了 *HDAC4* 过表达模型,并通过 qRT-PCR 和 Western blot 实验验证 *HDAC4* 过表达组的 mRNA 和蛋白水平显著高于空载体对照组。CCK-8 实验结果显示 *HDAC4* 过表达降低了人 CRC 的细胞增殖活性,表明 *HDAC4* 可能通过抑制细胞增殖来抑制肿瘤生长。EdU 实验显示 *HDAC4* 过表达组 EdU 阳性细胞数减少,表明 *HDAC4* 能够减少细胞的

DNA 合成,抑制细胞周期的进展。细胞集落形成实验证实 *HDAC4* 过表达组的细胞集落数显著减少,进一步支持了 *HDAC4* 对 CRC 增殖的抑制作用。此外,Transwell 实验表明 *HDAC4* 过表达显著减弱了人 CRC 的细胞侵袭能力。这一结果提示 *HDAC4* 可能通过调控细胞外基质的降解、改变细胞-基质的相互作用,从而抑制 CRC 的侵袭。

综上所述,本研究表明 *HDAC4* 作为一种潜在的

肿瘤抑制因子,能够有效抑制人 CRC 细胞的增殖和侵袭,为 *HDAC4* 在人 CRC 治疗中的应用提供了实验支持和理论依据。然而,*HDAC4* 具体通过哪些分子调控肿瘤细胞的增殖和侵袭仍需进一步研究,未来可以深入探讨 *HDAC4* 与其他分子信号通路的交互作用,以及 *HDAC4* 在 CRC 免疫微环境中的作用。此外,*HDAC4* 的临床转化研究也应成为未来的重点,以验证其在临床治疗中的潜力。

参考文献:

- [1] 叶小帆, 赵云焘, 刘奕峰, 等. 组蛋白去乙酰化酶 4 与乳腺癌关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21: 1515-1517.
- [2] Zhao L, Chen H, Zhang Q, *et al.* ATF4-mediated microRNA-145/HDAC4/p53 axis affects resistance of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by regulating autophagy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2022, 89:595-607.
- [3] Zang WJ, Hu YL, Qian CY, *et al.* HDAC4 promotes the growth and metastasis of gastric cancer via autophagic degradation of MEKK3[J]. Br J Cancer, 2022, 127:237-248.
- [4] Wu H, Liu C, Yang Q, *et al.* MIR145-3p promotes autophagy and enhances bortezomib sensitivity in multiple myeloma by targeting HDAC4[J]. Autophagy, 2020, 16: 683-697.
- [5] Shao C, Guo K, Xu L, *et al.* Senescence marker protein 30 inhibits tumor growth by reducing HDAC4 expression in non-small cell lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10:4558-4573.
- [6] Mansouri N, Alivand MR, Bayat S, *et al.* The hopeful anti-cancer role of oleuropein in breast cancer through histone deacetylase modulation [J]. Cell Biochem, 2019, 120:17042-17049.
- [7] Sun X, Zhang K, Peng X, *et al.* HDAC4 mediated LHPP deacetylation enhances its destabilization and promotes the proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Lett, 2023, 562:216158. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216158.
- [8] Wang T, Lu Z, Han T, *et al.* Deacetylation of glutaminase by HDAC4 contributes to lung cancer tumorigenesis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18:4452-4465.
- [9] Zhao J, Bai H, Li X, *et al.* Glucose-sensitive acetylation of Seryl tRNA synthetase regulates lipid synthesis in breast cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6:303. doi: 10.1038/s41392-021-00714-0.
- [10] 周家铭, 邬小凤, 吴远辉, 等. 结直肠癌死亡患者的肿瘤转移部位、发生率及预后[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43:289-296.
- [11] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71:209-249.
- [12] 果月红, 周凡琦, 吴熙, 等. 利用结直肠癌类器官模型评估化疗药物药效[J]. 基础医学与临床, 2025, 45: 456-464.
- [13] Yousefi H, Vatanmakanian M, Mahdianasser M, *et al.* Understanding the role of integrins in breast cancer invasion, metastasis, angiogenesis, and drug resistance[J]. Oncogene, 2021, 40:1043-1063.
- [14] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73: 233-254.
- [15] Wang Z, Qin G, Zhao TC. HDAC4: mechanism of regulation and biological functions [J]. Epigenomics, 2014, 6:139-150.