

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.014

PABPC1 在肝细胞癌患者癌组织中的表达及其与预后的关系*

白素琴,张清雯,演何钦,李晓波[△]

西安交通大学医学院附属 3201 医院微生物免疫检验科分子诊断实验室,陕西汉中 723000

摘要:目的 分析多聚腺苷酸结合蛋白胞质 1(PABPC1)在肝细胞癌(HCC)患者癌组织中的表达情况及其对患者预后的影响。方法 采用癌症基因组图谱计划(TCGA)中的数据分析 369 例 HCC 患者癌组织及 50 例正常肝组织的 PABPC1 mRNA 表达水平。回顾性分析、比较 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在该院就诊的 166 例 HCC 患者癌组织和癌旁正常组织 PABPC1 mRNA 表达水平及不同临床病理特征的 HCC 患者癌组织中 PABPC 蛋白表达情况。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析采用 PABPC1 mRNA 表达水平区分癌组织和癌旁正常组织的效能,根据随访结果采用多因素 COX 回归模型分析影响 HCC 患者预后的因素。结果 TCGA 数据结果显示,369 例 HCC 患者癌组织中 PABPC1 mRNA 表达量显著高于 50 例正常肝组织中的表达量($P < 0.05$)。在临床病例分析中,166 例 HCC 患者癌组织中 PABPC1 mRNA 表达水平及 PABPC1 蛋白阳性率均显著高于癌旁组织($P < 0.05$),且 PABPC1 蛋白阳性表达患者 PABPC1 mRNA 表达水平为 2.76 ± 0.79 ,显著高于阴性表达患者的 1.52 ± 0.84 ($P < 0.001$)。ROC 曲线结果显示,PABPC1 mRNA 区分癌组织和癌旁正常组织的曲线下面积为 0.913。UICC 分期 III~IV 期、伴有淋巴结转移以及多发肿瘤灶 HCC 患者的 PABPC1 蛋白阳性表达率分别高于 UICC 分期 I~II 期、无淋巴结转移及单发肿瘤灶的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间,50 例(30.12%)患者在术后 1 年内死亡,95 例(57.23%)患者在术后 3 年内死亡,101 例(60.84%)患者在术后 5 年内死亡;多因素 COX 回归分析结果显示,癌组织 PABPC1 蛋白表达情况是影响 HCC 患者 1 年、3 年、5 年生存情况的独立因素($P < 0.05$)。癌组织 PABPC1 蛋白阳性表达及阴性表达 HCC 患者的 1 年、3 年和 5 年总生存期比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。结论 PABPC1 mRNA 和蛋白在 HCC 患者癌组织中均呈高表达,且 PABPC1 蛋白高表达预示 HCC 患者生存预后不良。

关键词:多聚腺苷酸结合蛋白胞质 1; 肝细胞癌; 临床病理特征; 预后; 总生存期

中图分类号:R735.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2373-07

Expression levels of PABPC1 in hepatocellular carcinoma and its relationship with prognosis*BAI Suqin, ZHANG Qingwen, YAN Heqin, LI Xiaobo[△]

Department of Microbiology and Immunology, Molecular Diagnostic Laboratory, 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To analyze the expression of polyadenylate-binding protein 1 (PABPC1) in cancer tissues of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and its effect on prognosis. **Methods** PABPC1 mRNA expression levels in cancer tissues of 369 HCC patients and 50 normal liver tissues were analyzed by data from The Cancer Genome Atlas (TCGA). Retrospective analysis and comparison of PABPC1 mRNA expression levels in cancer tissues and paracancerous normal tissue of 166 HCC patients who attended the hospital from January 2018 to February 2019, and prognosis of HCC patients was conducted, as well as the PABPC1 expression level in cancer tissues of HCC patients with different clinicopathological features. The efficacy of PABPC1 mRNA expression levels to distinguish cancerous tissues from paracancerous tissues was analyzed by plotting receiver operating characteristic (ROC) curve, and factors affecting the prognosis of HCC patients were analyzed by multivariate COX regression analysis according to the follow-up results. **Results** The results of TCGA data showed that the PABPC1 mRNA expression level in 369 cancer tissues of HCC patients was significantly higher than that in 50 normal liver tissues ($P < 0.05$). In clinical case analysis, the PABPC1 mRNA and PABPC1 protein positive expression rate in cancer tissues of HCC patients were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P < 0.05$), and the PABPC1 mRNA expression level in patients with positive protein expression of PABPC1 was 2.76 ± 0.79 , which was significantly higher than 1.52 ± 0.84 in pa-

* 基金项目:陕西省科学技术重点研发项目(2019SF-16)。

作者简介:白素琴,女,主管技师,主要从事分子诊断方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:leexiaobo46@163.com。

tients with negative expression ($P < 0.001$). ROC curve result showed that the area under the curve of PABPC1 mRNA for distinguishing cancerous tissues from paracancerous tissues was 0.913. The positive expression rates of PABPC1 protein in HCC patients with UICC stage III – IV, lymph node metastasis and multiple tumor foci were higher than those in HCC patients with UICC stage I – II, no lymph node metastasis and single tumor foci, with statistically significant differences ($P < 0.05$). During the follow-up period, 50 patients (30.12%) died within 1 year after surgery, 95 patients (57.23%) died within 3 years after surgery, and 101 patients (60.84%) died within 5 years after surgery; the results of multivariate COX regression analysis showed that the expression of PABPC1 protein in cancerous tissues was an independent factor influencing the survival of patients with HCC at 1 year, 3 years and 5 years ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in 1-year, 3-year, and 5-year OS between HCC patients with positive and negative PABPC1 protein expression in cancer tissues ($P < 0.001$). **Conclusion** The expressions of PABPC1 mRNA and protein are high in cancer tissues of HCC patients, and the high expression of PABPC1 protein predicts poor survival in HCC patients.

Key words: polyadenylate-binding protein 1; hepatocellular carcinoma; clinicopathological characteristics; prognosis; overall survival

肝细胞癌(HCC)是最具侵袭性的癌症之一^[1]。由于大多数HCC患者在早期缺乏特定的临床症状,确诊时已经失去了最好的治疗机会(根治性手术),因此药物干预、放疗、化疗和分子靶向治疗在提高HCC患者生存率方面具有重要作用^[2]。截至目前,HCC的发病机制尚不清楚。随着遗传学和分子生物学的迅速发展,研究人员开始从分子遗传学的角度探讨肝癌的发病机制。多聚腺苷酸结合蛋白(PABP)家族通常被认为是mRNA poly(A)尾的保护屏障,其中PABP胞质1(PABPC1)广泛分布于真核生物的细胞质中,与poly(A)尾结合,并与mRNA中的特定序列相互作用,使其在多种细胞活动中发挥重要作用,如参与翻译的启动和调节mRNA衰变^[3]。有研究证实PABPC1蛋白表达失调与多种恶性肿瘤的发生机制相关^[4],具有一定的致癌活性。然而,PABPC1是否可以作为HCC的治疗靶点,尚不清楚。故本研究利用TCGA数据库和就诊于本院患者的临床试验数据进行分析,探讨HCC患者预后和潜在生物标志物的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 生物信息学数据 从美国公共癌症基因数据库(TCGA)(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)下载369例HCC患者癌组织和50例正常肝组织的RNA-Seq数据和相应的临床数据。用Edger R软件包计算正常组织与癌组织中PABPC1 mRNA表达水平的差异。以癌组织和正常组织中PABPC1 mRNA的高、低表达HCC患者的生存差异[无病生存期(DFS)、总生存期(OS)]为基础,利用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)软件构建了PABPC1 mRNA表达相关性的散点图。

1.1.2 临床资料 在回顾性队列研究中,取材自

2018年1月至2019年2月到本院就诊的HCC患者,共收集166例福尔马林固定、石蜡包埋的癌组织和癌旁正常组织标本(距肿瘤边缘 ≥ 3 cm),以及本院肝胆外科临床研究中心的治疗结局资料。纳入标准:(1)原发性HCC,排除其他类型的癌症,如胆管细胞癌或混合性肝癌;(2)符合《原发性肝癌规范化诊治专家共识》^[5]中关于HCC的诊断标准,并经过组织病理学确诊;(3)术前未接受放、化疗及靶向治疗等抗肿瘤治疗;(4)具有完整的临床病理信息、病理标本及随访资料。排除标准:(1)合并其他部位的肝癌患者;(2)因其他原因死亡的原发性HCC患者。本研究通过本院医学伦理审查委员会审查和批准[伦审办2021第(54)号]。所有研究对象知晓本研究,同意组织获取和生物标志物调查,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过电子病历系统收集166例患者入院时的临床资料,主要包括年龄、性别、甲胎蛋白(AFP)水平、淋巴结转移情况、肝内转移情况、Child-Pugh分级^[6]、国际抗癌联盟(UICC)分期^[7]、血管侵犯情况、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)表达情况、丙型肝炎病毒(HCV)表达情况、饮酒史及肿瘤灶数量等。

1.2.2 实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测组织PABPC1 mRNA表达量 使用石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒(Tin Gen biochemical technology, 中国),按照制造商说明书严格操作,从HCC组织及癌旁组织中提取总RNA。使用SMA4000生物分析仪(AmoyDx, 中国)测定RNA纯度。只采取28S/18S比值 > 1.8 且习惯度范围在1.85~2.10的RNA用于后续分析。使用Promega M-MLV逆转录酶(上海吉至生化科技有限公司, 中国)对cDNA进行反转录。使用Promega GoTaq qPCR和RT-qPCR系统在

定量 PCR 热循环仪 (Roche, 瑞士) 中进行 RT-PCR。反应条件: 95 °C 3 min, 1 个循环; 95 °C 15 s, 60 °C 40 s, 45 个循环。所有反应平行进行 3 次。通过测定 Ct 值以 2^{-ΔΔCt} 法计算结果。PABPC1 正向引物序列: 5'-GGA TCA CGC TGA GAC CAC AT-3', 反向引物序列: 5'-GAC CAT GTG TCC TCC CAC TC-3'; 以 GAPDH 作为参考基因, 正向引物序列: 5'-GGG AGC CAA AAG GGT CA T-3', 反向引物序列: 5'-GAG TCC TTC CAC GAT ACC AA-3'。

1.2.3 免疫组织化学染色法检测组织中 PABPC1 蛋白表达 将石蜡包埋的 HCC 组织和癌旁组织制成连续切片(4~5 μm), 在 60 °C 恒温箱加热 1 h, 然后进行免疫组织化学染色检测。切片在二甲苯中脱蜡, 然后在梯度乙醇中再水化。随后, 将载玻片浸入含有 3% H₂O₂ 和甲醇的溶液中孵育 10 min 消除内源性过氧化物酶活性, 然后用磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 洗涤 2 min, 并在室温下用 5% 山羊血清孵育 30 min。滴加柠檬酸抗原修复液 (pH=6.0) 来进行抗原修复。接下来, 切片与一抗 [PABPC1 抗体 (1:1000; ab21060; Abcam)] 一起孵育, 并在 4 °C 下孵育过夜。随后, 切片在 3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐 (DAB) 显色用于蛋白质检测, 并用苏木精复染 1 min。在显微镜下检查染色切片, 切片与相应的二抗和检测系统一起孵育。阴性对照省略一抗, 切片用相应的二抗和检测系统孵育。PABPC1 蛋白表达情况由 2 位对临床患者资料不知情的病理学家独立判断。棕黄色染色表明为 PABPC1 阳性, 染色强度定义如下: 无染色 0 分、弱染色 1 分、中等染色 2 分、强染色 3 分。

1.3 随访 随访至 2021 年 10 月, 所有患者的随访均在本院肝胆外科进行。术后前 2 年每 2 个月复查 1 次, 之后每 3~6 个月复查 1 次。自术后次日起记录术后疾病复发或死亡情况。OS 为患者手术至死亡或随访结束的时长。其中将患者拒绝随访、中途因某些原因 (如参加其他临床研究、发生与本研究无关的死亡等原因) 退出、失联视作失访。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 PABPC1 mRNA 相对表达量区分癌组织和癌旁正常组织的效能。采用单因素及多因素 COX 回归模型分析影响 HCC 患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 差异为有统计学意义。

2 结 果

2.1 基于 TCGA 数据库挖掘 PABPC1 在 HCC 患者癌组织中的表达情况 在 369 例 HCC 患者癌组织中

PABPC1 mRNA 表达量 [0.37 (0.12, 0.60)] 显著高于 50 例正常肝组织中的表达量 [0.06 (0.01, 0.17)], 差异有统计学意义 ($P < 0.015$); 数据库中仅包含 364 例患者的生存随访数据, 根据癌组织 PABPC1 mRNA 表达量的中位值 (0.37), 将 364 例患者分为低表达组 (< 0.37) 和高表达组 (≥ 0.37); PABPC1 mRNA 低表达组及高表达组患者的中位 OS (61.2 个月 vs. 58.5 个月) 及 DFS (29.8 个月 vs. 29.5 个月) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 HCC 及癌旁组织中 PABPC1 mRNA 的表达水平比较 166 例 HCC 患者癌组织中的 PABPC1 mRNA 表达水平及 PABPC1 蛋白阳性率均显著高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HCC 及癌旁组织中 PABPC1 mRNA 的表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

组别	n	PABPC1 mRNA	PABPC1 蛋白阳性表达
HCC 组织	166	2.160 (1.168, 2.824)	79 (47.59)
癌旁组织	166	0.979 (0.833, 1.167)	31 (18.67)
Z/ χ^2		9.483	31.321
P		<0.001	<0.001

2.3 PABPC1 mRNA 表达水平区分癌组织和癌旁正常组织的效能分析 以癌旁正常组织为阴性样本、癌组织为阳性样本, 绘制 ROC 曲线。结果显示, PABPC1 mRNA 区分癌组织和癌旁正常组织的 AUC 为 0.913 (95% CI: 0.885~0.941), 最佳截断值是 0.849, 灵敏度为 81.91%, 特异度为 89.50%。见图 1。

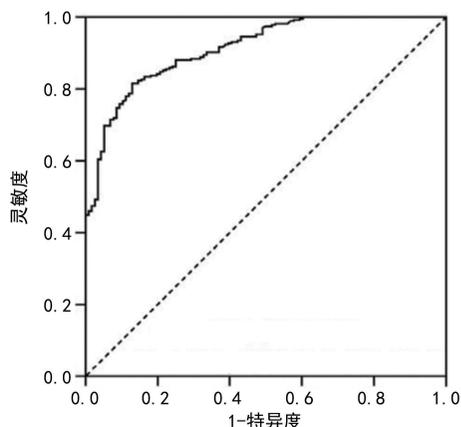


图 1 PABPC1 mRNA 表达水平区分癌组织和癌旁正常组织的 ROC 曲线

2.4 癌组织 PABPC1 mRNA 和 PABPC1 蛋白表达的关系 根据 HCC 患者癌组织中 PABPC1 蛋白的表达情况, 分为 PABPC1 蛋白阳性表达组 (79 例) 和阴性表达组 (87 例); 阳性表达组的 PABPC1 mRNA 表达水平为 2.76 ± 0.79 , 显著高于阴性表达组的 1.52 ± 0.84 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

2.5 不同临床病理特征的 HCC 患者癌组织中 PAB-

PC1 蛋白表达情况比较 UICC 分期 III ~ IV、伴有淋巴结转移以及多发肿瘤灶 HCC 患者的 PABPC1 蛋白阳性表达率分别高于 UICC 分期 I ~ II、无淋巴结转移及单发肿瘤灶患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征的 HCC 患者癌组织 PABPC1 蛋白表达情况比较 [$n(\%)$]

指标	<i>n</i>	阳性表达	阴性表达	χ^2	<i>P</i>
年龄				<0.001	0.983
<60 岁	65	31(47.69)	34(52.31)		
≥60 岁	101	48(47.52)	53(52.48)		
性别				0.006	0.941
男	113	54(47.79)	59(52.21)		
女	53	25(47.17)	28(52.83)		
AFP				2.149	0.143
<400 ng/mL	68	37(54.41)	31(45.59)		
≥400 ng/mL	98	42(42.86)	56(57.14)		
淋巴结转移				4.381	0.036
是	15	11(73.33)	4(26.67)		
否	151	68(45.03)	83(54.97)		
肝内转移				1.506	0.220
是	54	22(40.74)	32(59.26)		
否	112	57(50.89)	55(49.11)		
Child-Pugh 分级				0.061	0.804
A	71	33(46.48)	38(53.52)		
B	95	46(48.42)	49(51.58)		
UICC 分期				11.681	<0.001
I ~ II 期	69	22(31.88)	47(68.12)		
III ~ IV 期	97	57(58.76)	40(41.24)		
血管侵犯				2.036	0.154
是	54	30(55.56)	24(44.44)		
否	112	49(43.75)	63(56.25)		
HBsAg				2.036	0.154
阴性	92	45(48.91)	47(51.09)		
阳性	74	34(45.95)	40(54.05)		

续表 2 不同临床病理特征的 HCC 患者癌组织 PABPC1 蛋白表达情况比较 [$n(\%)$]

指标	<i>n</i>	阳性表达	阴性表达	χ^2	<i>P</i>
HCV				1.192	0.275
阴性	134	61(45.52)	73(54.48)		
阳性	32	18(56.25)	14(43.75)		
饮酒史				0.036	0.849
是	43	21(48.84)	22(51.16)		
否	123	58(47.15)	65(52.85)		
肿瘤灶数量				5.102	0.024
多发	69	40(57.97)	29(42.03)		
单发	97	39(40.21)	58(59.79)		

2.6 影响 HCC 患者预后的多因素 COX 回归分析

随访期间, 50 例 (30.12%) 患者在术后 1 年内死亡, 95 例 (57.23%) 患者在术后 3 年内死亡, 101 例 (60.84%) 患者在术后 5 年内死亡。以生存状态 (存活 = 0, 死亡 = 1) 为因变量进行单因素 COX 回归分析, 结果显示, 淋巴结转移、UICC 分期、血管侵犯和癌组织 PABPC1 蛋白阳性表达均是影响 HCC 患者 1 年、3 年、5 年生存情况的因素 ($P < 0.05$), 此外 AFP 是影响 3 年和 5 年生存情况的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。通过方差膨胀因子 (VIF) 对纳入的所有差异性变量进行独立性检验, VIF 均 < 5 , 可不考虑共线性问题, 以 $P < 0.05$ 为标准去除无意义变量, 进行多因素 COX 回归分析。结果显示, 癌组织 PABPC1 蛋白表达情况是 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年生存情况的独立影响因素 ($P < 0.05$), AFP 是影响 HCC 患者 3 年和 5 年总生存率的独立影响因素 ($P < 0.001$)。见表 4。最后, 根据交互作用判断法, 交互作用项没有统计学意义 ($P > 0.05$), 说明等比例风险 (PH) 假定成立。

2.7 癌组织中不同 PABPC1 蛋白表达情况 HCC 患者 OS 比较 癌组织 PABPC1 蛋白阳性表达及阴性表达 HCC 患者的 1 年、3 年和 5 年 OS 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 5。

表 3 影响 HCC 患者预后的单因素 COX 分析

变量	赋值	1 年存活					3 年存活				
		β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	<i>P</i>	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	0=<60 岁, 1=≥60 岁	0.403	0.311	1.680	0.990(0.973~1.007)	0.239	0.070	0.300	0.054	1.000(0.988~1.012)	0.994
性别	0=男, 1=女	0.136	0.283	0.231	1.177(0.643~2.155)	0.597	0.071	0.232	0.094	0.932(0.592~1.467)	0.759
AFP	0=<400 ng/mL, 1=≥400 ng/mL	-0.099	0.288	0.118	1.001(0.998~1.004)	0.703	2.344	1.121	4.372	1.053(1.004~3.585)	0.031
淋巴结转移	0=否, 1=是	0.861	0.285	9.141	3.328(1.697~6.524)	0.001	1.972	1.001	3.881	1.596(1.093~2.854)	0.045
肝内转移	0=否, 1=是	0.118	0.300	0.156	1.103(0.615~1.981)	0.742	0.409	0.229	3.184	1.505(0.961~2.358)	0.074
Child-Pugh 分级	0=A, 1=B	0.074	0.289	0.066	1.077(0.611~1.898)	0.797	0.087	0.211	0.168	1.090(0.721~1.650)	0.682
UICC 分期	0=I~II, 1=III~IV	1.612	0.605	7.099	1.750(1.259~2.432)	0.001	2.138	1.067	4.015	1.086(1.008~1.366)	0.043

续表 3 影响 HCC 患者预后不良的单因素 COX 分析

变量	赋值	1 年存活					3 年存活				
		β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
血管侵犯	0=否,1=是	0.669	0.310	4.669	1.784(1.020~3.118)	0.042	0.691	0.313	4.874	1.308(1.053~2.007)	0.028
HBsAg	0=阴性,1=阳性	0.495	0.293	2.860	1.064(0.953~3.585)	0.131	-0.277	0.223	1.546	0.871(0.579~1.310)	0.871
HCV	0=阴性,1=阳性	-0.326	0.436	0.559	0.722(0.307~1.697)	0.455	-0.070	0.300	0.055	0.932(0.517~1.679)	0.932
饮酒史	0=否,1=是	-0.054	0.333	0.026	0.947(0.494~1.819)	0.871	-0.083	0.231	0.128	0.921(0.585~1.449)	0.721
肿瘤数量	0=单发,1=多发	0.040	0.283	0.020	1.041(0.597~1.814)	0.888	0.415	0.215	3.748	1.515(0.995~2.307)	0.053
癌组织 PABPC1 蛋白表达	0=阴性,1=阳性	1.478	0.665	4.940	1.306(1.024~2.401)	0.031	1.309	0.518	6.386	5.121(2.729~10.724)	0.006

变量	赋值	5 年存活				
		β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
年龄	0=<60 岁,1= \geq 60 岁	0.067	0.206	0.105	1.002(0.989~1.014)	0.795
性别	0=男,1=女	-0.359	0.225	2.544	1.432(0.921~2.225)	0.111
AFP	0=<400 ng/mL, 1= \geq 400 ng/mL	0.691	0.213	10.524	1.003(1.002~1.005)	<0.001
淋巴结转移	0=否,1=是	1.770	0.293	36.578	3.094(1.734~5.519)	<0.001
肝内转移	0=否,1=是	-0.121	0.218	0.310	0.886(0.578~1.357)	0.577
Child-Pugh 分级	0=A,1=B	0.144	0.203	0.507	1.155(0.776~1.719)	0.477
UICC 分期	0=I~II,1=III~IV	0.589	0.211	7.800	1.369(1.095~1.712)	0.006
血管侵犯	0=否,1=是	0.462	0.209	4.886	1.247(1.027~1.879)	0.029
HBsAg	0=阴性,1=阳性	0.337	0.199	2.856	1.383(0.935~2.045)	0.104
HCV	0=阴性,1=阳性	-0.515	0.280	3.386	0.597(0.345~1.034)	0.066
饮酒史	0=否,1=是	0.043	0.225	0.036	1.044(0.672~1.622)	0.849
肿瘤数量	0=单发,1=多发	0.076	0.202	0.142	1.079(0.726~1.603)	0.706
癌组织 PABPC1 蛋白表达	0=阴性,1=阳性	1.262	0.214	34.801	3.533(2.323~5.374)	<0.001

表 4 影响 HCC 患者预后的多因素 COX 分析

变量	赋值	1 年存活					3 年存活				
		β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
AFP	0=<400 ng/mL, 1= \geq 400 ng/mL	-	-	-	-	-	0.901	0.220	16.773	1.009(1.004~1.013)	<0.001
淋巴结转移	0=否,1=是	0.218	0.190	1.316	1.561(0.706~3.451)	0.271	0.308	0.247	1.555	4.207(0.479~36.906)	0.195
UICC 分期	0=I~II, 1=III~IV	0.501	0.277	3.271	1.416(0.990~2.026)	0.057	0.292	0.317	0.848	1.236(0.804~1.899)	0.334
血管侵犯	0=否,1=是	0.278	0.232	1.436	1.437(0.791~2.610)	0.234	0.122	0.290	0.178	0.925(0.402~2.127)	0.854
癌组织 PABPC1 蛋白表达	0=阴性, 1=阳性	0.677	0.284	5.683	2.357(1.248~4.450)	0.008	1.411	0.302	21.829	9.109(3.957~20.970)	<0.001

变量	赋值	5 年存活				
		β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
AFP	0=<400 ng/mL, 1= \geq 400 ng/mL	0.883	0.223	15.641	1.008(1.003~1.012)	<0.001
淋巴结转移	0=否,1=是	0.267	0.220	1.467	3.763(0.426~33.264)	0.233
UICC 分期	0=I~II,1=III~IV	0.123	0.292	0.177	1.111(0.722~1.709)	0.632
血管侵犯	0=否,1=是	0.062	0.290	0.046	0.964(0.419~2.220)	0.932
癌组织 PABPC1 蛋白表达	0=阴性,1=阳性	1.309	0.229	32.601	9.991(4.269~23.383)	<0.001

注：- 表示无数据。

表 5 HCC 癌组织中不同 PABPC1 蛋白表达情况患者 OS 比较($\bar{x} \pm s$, 月)

组别	<i>n</i>	1 年	3 年	5 年
组织 PABPC1 蛋白阴性表达	87	11.36 ± 0.20	28.61 ± 1.19	48.99 ± 2.79
组织 PABPC1 蛋白阳性表达	79	9.96 ± 0.33	18.28 ± 1.30	23.61 ± 2.42
<i>t</i>		15.203	37.349	40.466
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

HCC 为一个多阶段、多步骤、多信号通路以及多基因残余的复杂发病过程,其发病机制尚不清晰^[8],目前肝切除术仍是 HCC 最主要的治疗方法,然而 HCC 术后早期复发率为 40%,术后 5 年复发率高达 70%,是导致预后不良的重要原因^[9],此外多数患者确诊时已进展至中晚期,错过最佳手术时机,现有治疗手段的预后仍然较差。临床尚无有效预测预后的生物标志物,因此迫切需要探寻新的、有效的预后标志物,本研究分析了与 HCC 细胞增殖、迁移及血管生成相关的 PABPC1,基于 TCGA 数据库分析显示在 369 例 HCC 组织中 PABPC1 mRNA 表达量显著高于 50 例正常肝组织中的表达量,此外本研究经多因素 Cox 回归分析发现,癌组织中 PABPC1 蛋白表达情况是影响 HCC 患者 1 年、3 年或 5 年总生存率的独立临床因素。上述数据均表明癌组织 PABPC1 蛋白表达情况可能与 HCC 患者预后相关。

目前,检测血清 AFP 水平是 HCC 早期常用且重要的诊断方法,但其在妊娠期、慢性及活动性肝病或其他消化道肿瘤中也可升高,使 AFP 的灵敏度及特异度降低^[10]。RNA 结合蛋白(RBP)是一类与 rRNAs、ncRNAs、snRNAs、miRNAs、mRNAs、tRNAs 和 snoRNAs 等多种类型 RNA 相互作用的蛋白质。这些 RBP 在维持细胞的生理平衡方面发挥着重要作用,尤其是在发育及应激反应过程中,RBP 可以以结构或序列依赖的方式结合其靶 RNA,形成核糖核蛋白复合物,在转录后水平上调控 mRNA 的稳定性、剪接、转运和翻译等,因此 RBP 与多种人类疾病的发生、发展密切相关。在致癌条件下,RBP 主要通过改变大量与肿瘤相关的下游靶基因来影响肿瘤的发展,从而通过“连锁效应”扩大其对肿瘤的影响,因此,RBP 在癌症生物学中的潜力将是无限的^[11-13]。PABPC1 作为高度保守的 RBP 已被众多研究证实参与癌症的发生、发展。在癌症初期,细胞内显示伴有 PABPC1 水平升高,说明 PABPC1 与癌症的生长控制存在一定相关性,既往研究发现在不受控制的增殖、侵袭和转移的癌细胞中,PABPC1 蛋白表达水平都出现了异常上调^[14]。如 FENG 等^[15]发现 PABPC1 在卵巢癌细胞中上调,并作为致癌物促进卵巢癌细胞的生长和侵袭,PABPC1 的高表达与卵巢癌患者的生存期较短相关;ZHU 等^[16]的研究表明 PABPC1 在胃癌

组织中上调,PABPC1 通过调节 miR-34c 发挥致癌作用并促进胃癌细胞的生长和存活,并且 PABPC1 高表达预示着较差的存活率。本研究发现,UICC 分期 III~IV 期、伴有淋巴结转移以及多发肿瘤灶 HCC 患者的 PABPC1 蛋白阳性表达率分别高于 UICC 分期 I~II 期、无淋巴结转移及单发肿瘤灶患者($P < 0.05$),且除了 AFP 水平,癌组织 PABPC1 蛋白表达情况也是影响 HCC 患者 3 年及 5 年总生存率的独立因素。

YUFENG 等^[17]研究表明,与正常组织相比,HCC 患者癌组织中 PABPC1 mRNA 的表达水平更高,通过基因集富集分析分析表明 PABPC1 mRNA 的表达与 P53 信号通路有关。既往有研究发现在众多 RNA 沉默复合体结合蛋白中,只有 PABPC1 在 HCC 中显著异常表达,特别是在高级别 HCC 中,同时发现 PABPC1 增加了 mRNA 对 RNA 诱导沉默复合体的募集,提高了 miRNA 的抑制效率^[18],这一机制提示 miRNA 可能在 HCC 中对多个抑癌基因有高度抑制作用,这也解释了为什么一些 miRNA 的功能在没有明显水平变化的情况下发生了改变。此外,PABPC1 被认为是一种癌基因在 HCC 中发挥作用,其通过促进细胞进入 S 期和进展到 G₂/M 期,加速了细胞增殖,增强了锚着依赖性生长能力。ZHANG 等^[19]也发现长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 14 可通过 H3K27 乙酰化上调 PABPC1 并调节 Hep3B 和 HepG2 细胞中的 PTEN 信号传导,从而促进细胞增殖和血管生成。本研究分析了 HCC 组织及癌旁组织中 PABPC1 蛋白表达情况,结果显示 HCC 患者癌组织中的 PABPC1 mRNA 及 PABPC1 蛋白阳性表达率均显著高于癌旁组织中。笔者进一步分析了 PABPC1 蛋白表达情况对 HCC 患者生存预后的影响,结论与上述研究结论相符,PABPC1 蛋白阳性表达的 HCC 患者术后 5 年 OS 短于阴性表达患者,这证实了 PABPC1 参与了 HCC 的发生、发展过程。

综上所述,PABPC1 mRNA 和蛋白在 HCC 患者癌组织中均呈高表达,并与 HCC 患者临床病理特征相关,证实 PABPC1 参与了 HCC 的发生、发展过程。此外 PABPC1 蛋白阳性表达预示着 HCC 患者生存预后不良,提示其可作为新的 HCC 患者预后预测指标,因此 PABPC1 有可能可成为 HCC 新的治疗靶点。

参考文献

[1] ZHENG Z K, PANG C, YANG Y, et al. Serum long non-coding RNA urothelial carcinoma-associated 1: a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Int Med Res, 2018, 46(1): 348-356.

[2] CAO J Z, HOU P J, CHEN J M, et al. The overexpression and prognostic role of DCAF13 in hepatocellular carcinoma [J]. Tumour Biol, 2017, 39 (6): 101042-8317705753.

[3] PU J T, ZHANG T, ZHANG D G, et al. High-expression of cytoplasmic poly (a) binding protein 1 (PABPC1) as a prognostic biomarker for early-stage esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 5361-5372.

[4] AN T L, DENG L N, WANG Y, et al. The prognostic impacts of PABPC1 expression on gastric cancer patients [J]. Future Oncol, 2021, 17(33): 4471-4479.

[5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会. 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(3): 259-269.

[6] 熊飞翔, 孟培培, 江宇泳, 等. 不同 Child-Pugh 分级酒精性肝硬化患者临床特征分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(3): 119-122.

[7] MINAGAWA M, IKAI I, MATSUYAMA Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13 772 patients in Japan[J]. Ann Surg, 2007, 245(6): 909-922.

[8] 赵金磊, 季春勇, 石伟, 等. 长链非编码 RNA MIAT 在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 217-221.

[9] 韦滔, 吴飞翔, 黎乐群, 等. 肝细胞癌术后预防复发的研究

进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(4): 316-320.

[10] 刘熙称, 王艺颖, 童曼曼, 等. 肝细胞癌早期诊断中的生物标志物[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 176-179.

[11] JONAS K, CALIN G A, PICHLER M. RNA-Binding proteins as important regulators of long non-coding RNAs in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2969.

[12] MOHIBI S, CHEN X, ZHANG J. Cancer the 'RBP' eutics-RNA-binding proteins as therapeutic targets for cancer [J]. Pharmacol Ther, 201, 203: 107390.

[13] QIN H, NI H W, LIU Y C, et al. RNA-binding proteins in tumor progression[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 90.

[14] 颜志鹏, 曾妮, 吴頔, 等. RNA 结合蛋白 PABPC1 的功能及生物学作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(6): 545-554.

[15] FENG C, HAN Y H, QI N, et al. Functional implications of PABPC1 in the development of ovarian cancer [J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 805-815.

[16] ZHU J, DING H, WANG X H, et al. PABPC1 exerts carcinogenesis in gastric carcinoma by targeting miR-34c [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 3794-3802.

[17] YUFENG Z, MING Q. Expression and prognostic roles of PABPC1 in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Surg, 2020, 84: 3-12.

[18] ZHANG H, SHENG C, YIN Y J, et al. PABPC1 interacts with AGO2 and is responsible for the microRNA mediated gene silencing in high grade hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2015, 367(1): 49-57.

[19] ZHANG H, XU H B, KURBAN E, et al. LncRNA SNHG14 promotes hepatocellular carcinoma progression via H3K27 acetylation activated PABPC1 by PTEN signaling [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 646.

(收稿日期: 2023-11-20 修回日期: 2024-03-07)

(上接第 2372 页)

[10] 段锦龙, 马卫国. 不育症患者年龄与精液质量和性激素的相关性研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(12): 13-16.

[11] COLASANTE A, MINASI M G, SCARSELLI F, et al. The aging male: relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time[J]. Arch Ital Urol Androl, 2019, 90(4): 254-259.

[12] 马静, 马婧, 王旭初, 等. 河北地区不育门诊男性患者精液质量与影响因素研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(11): 1024-1027.

[13] 曾育鑫, 钟达财. 不育男性患者精液常规检测及影响精液质量下降的相关因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(7): 27-28.

[14] ASAZAWA K, JITSUZAKI M, MORI A, et al. Effectiveness of a spousal support program in improving the quality of life of male patients undergoing infertility treatment: a pilot study[J]. Int J Community Based Nurs Midwifery, 2020, 8(1): 23-33.

[15] BHONGADE M B, PRASAD S, JILOHA R C, et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples[J]. Andrologia, 2015, 47(3): 336-342.

[16] 陆美记, 覃丽锦. 不孕症患者生育生活质量研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(23): 4747-4750.

[17] 包华琼, 孙岚, 杨学姐, 等. 重庆市孕前男性精液质量的现状及影响因素初步调查[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(3): 41-46.

[18] 穆荆浩, 孙祥宙, 冯鑫, 等. 精索静脉曲张患者阴囊温度与精液质量的关系[J]. 广东医学, 2022, 43(7): 866-870.

[19] 邹凌峰, 何屹, 吴建惠, 等. 手机电磁辐射对雄性大鼠精浆生化及精子质量的影响[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(12): 1616-1618.

[20] 程庆, 禹刚, 王刚, 等. 4G 手机射频电磁辐射阴囊暴露对成年大鼠生精能力和血-睾屏障的影响[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 680-684.

(收稿日期: 2023-11-21 修回日期: 2024-03-25)