

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.002

肝细胞癌患者肝切除术后1个月外周血 RBM15 mRNA 及血清 GDF-15 蛋白变化率对术后复发的预测价值*

吴中立, 罗超, 杨涌

四川省成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院普外科, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨肝细胞癌(HCC)患者肝切除术后1个月外周血核糖核酸结合蛋白15(RBM15)mRNA 及血清生长分化因子-15(GDF-15)蛋白变化率对术后复发的预测价值。方法 选取2018年1月至2022年6月四川省成都市双流区第一人民医院收治的200例HCC患者作为研究对象。根据HCC患者肝切除术后复发情况分为复发组和未复发组,比较2组基线资料以及术前、术后1个月外周血RBM15 mRNA和血清GDF-15蛋白水平;计算及比较2组外周血RBM15 mRNA、血清GDF-15蛋白变化率。采用多因素Logistic回归分析HCC患者肝切除术后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血RBM15 mRNA和血清GDF-15蛋白变化率对HCC患者肝切除术后复发的预测价值,并进行5折交叉验证。结果 随访截止时间为2024年12月30日,随访期间共有9例失访,70例发生复发。复发组血清甲胎蛋白(AFP)水平及肿瘤分化程度(中低)、癌灶数量(多发)、合并糖尿病所占比例均高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。复发组术前、术后1个月外周血RBM15 mRNA和血清GDF-15蛋白水平均高于未复发组,外周血RBM15 mRNA和血清GDF-15蛋白变化率均低于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在校正AFP、肿瘤分化程度、癌灶数量、合并糖尿病因素后,术后1个月外周血RBM15 mRNA、血清GDF-15蛋白变化率升高均是HCC患者肝切除术后复发的保护因素($P<0.05$)。术后1个月外周血RBM15 mRNA、血清GDF-15蛋白变化率联合预测HCC患者肝切除术后复发的曲线下面积(AUC)为0.866,大于二者单独预测的AUC(0.766、0.774),差异均有统计学意义($Z=2.138, 2.174, P=0.033, 0.030$),且经过5折交叉验证,外周血RBM15 mRNA、血清GDF-15蛋白变化率联合预测HCC患者肝切除术后复发的正确率为80.63%。结论 术后1个月外周血RBM15 mRNA、血清GDF-15蛋白变化率是HCC患者肝切除术后复发的影响因素,二者联合对HCC患者肝切除术后复发的预测价值较高,有利于制订合理的治疗措施,降低术后复发风险。

关键词:肝细胞癌; 肝切除术; 复发; 核糖核酸结合蛋白15; 生长分化因子-15

中图法分类号:R735.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)01-0007-07

Predictive value of the change rate of RBM15 mRNA in peripheral blood and GDF-15 protein in serum for postoperative recurrence in patients with hepatocellular carcinoma at 1 month after hepatectomy*

WU Zhongli, LUO Chao, YANG Yong

Department of General Surgery, the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu/West China Airport Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of the change rate of peripheral blood ribonucleo-binding protein 15 (RBM15) mRNA and serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) protein in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) one month after hepatectomy for postoperative recurrence. **Methods** A total of 200 HCC patients admitted to the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu City, Sichuan Province from January 2018 to June 2022 were selected as the research objects. According to the recurrence of HCC patients after hepatectomy, they were divided into recurrence group and non-recurrence group. Baseline data, peripheral blood RBM15 mRNA and serum GDF-15 protein levels before and 1 month after operation were compared between the two groups. The change rates of RBM15 mRNA in peripheral blood and GDF-15 protein in serum were calculated and compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of recurrence after hepatectomy in HCC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of peripheral blood RBM15 mRNA and

* 基金项目:2020年四川省医学(青年创新)科研课题(S20241)。

作者简介:吴中立,男,主治医师,主要从事肝胆外科疾病方向的研究。

引用格式:吴中立,罗超,杨涌.肝细胞癌患者肝切除术后1个月外周血RBM15 mRNA及血清GDF-15蛋白变化率对术后复发的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(1):7-12.

serum GDF-15 protein change rate for recurrence of HCC patients after hepatectomy, and 5-fold cross validation was performed. **Results** The follow-up deadline was December 30, 2024. During the follow-up period, 9 patients were lost to follow-up and 70 patients experienced recurrence. The level of serum alpha-fetoprotein (AFP), the degree of tumor differentiation (medium and low), the number of cancer lesions (multiple), and the proportion of diabetes mellitus in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of RBM15 mRNA in peripheral blood and serum GDF-15 protein in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group before operation and 1 month after operation, and the change rates of RBM15 mRNA in peripheral blood and serum GDF-15 protein in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After adjusting for AFP, tumor differentiation, number of cancer foci, and diabetes mellitus, the increase in the change rate of peripheral blood RBM15 mRNA and serum GDF-15 protein at 1 month after surgery were protective factors for recurrence of HCC patients after hepatectomy ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combination of the change rate of RBM15 mRNA in peripheral blood and GDF-15 protein in serum at 1 month after operation to predict the recurrence of HCC patients after hepatectomy was 0.866, which was greater than the AUC of the two alone (0.766, 0.774), and the differences were statistically significant ($Z = 2.138, 2.174, P = 0.033, 0.030$). After 5-fold cross-validation, the correct rate of the combination of peripheral blood RBM15 mRNA and serum GDF-15 protein in predicting the recurrence of HCC patients after hepatectomy was 80.63%. **Conclusion** The change rate of peripheral blood RBM15 mRNA and serum GDF-15 protein at 1 month after surgery are the influencing factors of recurrence in HCC patients after hepatectomy. The combination of the two has a high predictive value for recurrence in HCC patients after hepatectomy, which is conducive to formulating reasonable treatment measures and reducing the risk of postoperative recurrence.

Key words: hepatocellular carcinoma; liver resection; relapse; ribonucleic acid-binding protein 15; growth differentiation factor-15

据统计,中国罹患肝细胞癌(HCC)的人数和死亡人数约占全球的 50%^[1]。肝切除术是目前治疗 HCC 的有效手段,但因术前或术中可能存在癌细胞的微转移,术后仍然有 60%~70% 的患者发生复发或远处转移,影响疾病转归^[2-3]。甲胎蛋白(AFP)是理想、可靠的 HCC 血清学标志物,但其在 HCC 复发预测中存在假阳性或假阴性情况,仍需探索高度敏感的生物标志物^[4],这对确定精准医疗措施,改善疾病预后意义重大。核糖核酸结合蛋白 15(RBM15)是一种 RNA 结合蛋白,可通过加快肿瘤细胞增殖和迁移促进肿瘤进展,并且与患者预后不良及肿瘤免疫相关,有望成为肝切除术后复发标志物^[5-6]。生长分化因子-15(GDF-15)是一种血液循环应激蛋白,在 HCC 患者中水平明显升高,可促进癌细胞侵袭、迁移,增加疾病复发风险^[7-8]。但临床实践发现,入组时单次检测结果无法反映个体长期暴露水平,结果可能存在偏倚^[9],并且因为术后 RBM15、GDF-15 水平的时变性,无法充分反映其与肝切除术后复发的关联性。因此,本研究初步分析 HCC 患者肝切除术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率对术后复发的预测价值,以期为预后评估及防治提供新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量估算方式:样本量是自变量个数的 10 倍,共 18 个自变量,考虑 5% 失访率,本研究所需样本量至少为 $10 \times 18 / (1 - 5\%) = 189$ 例,最终结合医院实际情况纳入 200 例患者。选取 2018 年

1 月至 2022 年 6 月四川省成都市双流区第一人民医院收治的 200 例 HCC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《外科学》第 9 版^[10]中 HCC 的诊断标准;(2)病理检查确诊为 HCC;(3)初诊患者由同一个医生团队实施肝切除术,结合病情、实际情况辅以消融、抗病毒治疗等。排除标准:(1)存在其他部位的恶性肿瘤;(2)有严重心脑血管意外病史;(3)处于肝炎、结核病等传染病活动期;(4)临床资料不完整;(5)患免疫系统疾病;(6)不积极配合各项检查。脱落标准:(1)中途主动退出研究;(2)失访。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经四川省成都市双流区第一人民医院医学伦理委员会审核批准[伦研批第(2017-0013)号]。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 以自制调查问卷收集所有患者性别、年龄、肿瘤分期、基础疾病、肝硬化、AFP 等基线资料。

1.2.2 外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白检测 采集所有患者术前及术后 1 个月空腹静脉血 5 mL。其中 2 mL 静脉血以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 15 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测 GDF-15 蛋白水平,试剂盒购自上海将来实业股份有限公司。另外 3 mL 静脉血用于 RBM15 mRNA 检测。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测外周血 RBM15 mRNA 水平,试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司。以 GAPDH 作为内参。RBM15 正向引物序列

为 5'-GGCCAGAGATCACTTTCCCC-3',反向引物序列为 5'-CAGGGCGCACTCTCTCATAG-3';GAPDH 正向引物序列为 5'-CTTAGCACCCCTGGCCAAG-3',反向引物序列为 5'-TGGTCATGAGTCCTTCCACG-3'。扩增条件为 95 ℃ 2 min,95 ℃ 20 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,共 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目标基因水平。GDF-15 蛋白变化率=(术后 1 个月 GDF-15 蛋白水平-术前 GDF-15 蛋白水平)/术前 GDF-15 蛋白水平×100%。RBM15 mRNA 变化率=(术后 1 个月 RBM15 mRNA 水平-术前 RBM15 mRNA 水平)/术前 RBM15 mRNA 水平×100%。

1.2.3 复发判定标准及分组 所有患者均采取门诊随访,复查时详细询问病情及不适,复查 AFP、肝功能及腹部超声检查,每隔 6 个月复查 1 次肝脏 CT/MRI,以患者复发为主要观察终点事件。随访截止时间为 2024 年 12 月 30 日。复发判定标准:AFP 阴性,但肝脏 CT/MRI 检查可见肝脏占位在动脉期快速不均质血管强化,静脉期或延迟期快速洗脱,或是 AFP 阳性,肝脏 CT/MRI 检查发现可疑病灶,对可疑病例行肝癌化疗栓塞术(TACE)进行协助诊断^[11]。根据患者复发情况分为复发组和未复发组。

1.3 观察指标 (1)复发情况及复发组、未复发组基线资料。(2)2 组术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白水平及变化率。(3)外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率对

HCC 患者肝切除术后复发的影响。(4)外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者肝切除术后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 RBM15 mRNA、GDF-15 蛋白变化率对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值。采用 R 语言进行 5 折交叉验证,将 HCC 患者按比例分成 5 份,其中 4 份作为训练组,1 份作为验证组,共重复 5 次运算,最终得出模型预测的正确率。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发情况 随访期间共有 9 例失访,复发 70 例(复发组),未复发 121 例(未复发组),复发率为 36.65%。平均随访时间为(26.24±3.36)个月,中位随访时间为 23 个月。

2.2 复发组和未复发组基线资料比较 复发组血清 AFP 水平及肿瘤分化程度(中低)、癌灶数量(多发)、合并糖尿病所占比例均高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$);复发组和未复发组性别、年龄等其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 复发组和未复发组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	肿瘤最大径(cm)	AFP(μg/L)	肿瘤分化程度	
		男	女				高	中低
复发组	70	49(70.00)	21(30.00)	61.12±4.43	4.01±0.35	42.42±6.68	30(42.86)	40(57.14)
未复发组	121	82(67.77)	39(32.23)	59.99±5.75	3.91±0.46	35.77±4.67	72(59.50)	49(40.50)
χ ² /t/Z		0.103		1.418	1.574	8.067	4.938	
P		0.748		0.158	0.117	<0.001	0.026	

组别	n	癌灶数量		肿瘤分期			Child-Pugh 分级	
		单发	多发	I 期	II 期	III A 期	A 级	B 级
复发组	70	38(54.29)	32(45.71)	10(14.29)	25(35.71)	35(50.00)	42(60.00)	28(40.00)
未复发组	121	84(69.42)	37(30.58)	20(16.53)	48(39.67)	53(43.80)	76(62.81)	45(37.19)
χ ² /t/Z		4.403			0.742		0.148	
P		0.036			0.458		0.700	

组别	n	手术切缘(cm)		肿瘤包膜完整		肝硬化	
		<2	≥2	是	否	是	否
复发组	70	35(50.00)	35(50.00)	49(70.00)	21(30.00)	36(51.43)	34(48.57)
未复发组	121	51(42.15)	70(57.85)	95(78.51)	26(21.49)	55(45.45)	66(54.55)
χ ² /t/Z		1.104			1.732	0.418	
P		0.293			0.188	0.518	

组别	n	接受 TACE 治疗		HBsAg 阳性		合并高血压	合并糖尿病	合并高脂血症
		是	否	是	否			
复发组	70	45(64.29)	25(35.71)	60(85.71)	10(14.29)	14(20.00)	19(27.14)	10(14.29)
未复发组	121	88(72.73)	33(27.27)	97(80.17)	24(19.83)	21(17.36)	18(14.88)	15(12.40)
χ ² /t/Z		1.495		0.933		0.207	4.272	0.140
P		0.221		0.334		0.648	0.038	0.710

注:HBsAg 为乙型肝炎病毒表面抗原。

2.3 2 组术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白水平及变化率比较 复发组术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白水平均高于未复发组,外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率均低于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者肝切除术后复发的影响因素 以 HCC 患者肝切除术后复发情况(复发=1,未复发=0)作为因变量,以 AFP(原值输入)、肿瘤分化程度(中低分化=0,高分化=1)、癌灶数量(单发=0,多发=1)、合并糖尿病(是=1,否=0)、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率(原值输入)、术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率(原值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。外

周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率均分别与术前、术后 1 个月水平存在多重共线性(均 $VIF>10$),故术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白不作为自变量。结果显示,AFP 水平升高、癌灶数量(多发)、合并糖尿病均为 HCC 患者肝切除术后复发的危险因素($P<0.05$),肿瘤分化程度(高)、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率升高、术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率升高均为 HCC 患者肝切除术后复发的保护因素($P<0.05$);在校正 AFP、肿瘤分化程度、癌灶数量、合并糖尿病因素后,术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率升高仍然是 HCC 患者肝切除术后复发的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白水平及变化率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	RBM15 mRNA		RBM15 MRNA 变化率(%)	GDF-15 蛋白(pg/mL)		GDF-15 蛋白变化率(%)
		术前	术后 1 个月		术前	术后 1 个月	
复发组	70	3.56±0.51	3.34±0.43	-6.18±1.80	568.11±152.23	520.20±146.67	-8.43±1.42
未复发组	121	3.05±0.38	2.95±0.34	-3.28±1.01	416.65±123.38	388.08±111.53	-6.86±1.01
t		7.861	6.920	-14.272	7.492	7.010	-8.888
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者肝切除术后复发的影响因素

因素	β	SE	Wald χ ²	OR(95%CI)	P
校正前					
术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率	-0.312	0.091	11.776	0.732 (0.700~0.765)	<0.001
术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率	-0.330	0.101	10.674	0.719 (0.681~0.759)	<0.001
AFP	0.777	0.236	10.826	2.175(1.455~3.248)	<0.001
肿瘤分化程度	-0.229	0.068	11.370	0.795 (0.742~0.852)	<0.001
癌灶数量	1.080	0.256	17.813	2.945(1.556~5.578)	<0.001
合并糖尿病	0.975	0.301	10.498	2.651(1.369~5.137)	<0.001
常数项	-0.330	0.089	13.742	—	<0.001
校正后					
术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率	-0.254	0.075	11.465	0.776 (0.742~0.811)	<0.001
术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率	-0.261	0.066	15.665	0.770 (0.718~0.826)	<0.001
常数项	-0.259	0.071	13.356	—	<0.001

注:—表示无数据;校正前后是指校正 AFP、肿瘤分化程度、癌灶数量、合并糖尿病前后。

2.5 术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值及验证 以 HCC 患者肝切除术后复发情况(复发=1,未复发=0)作为状态变量,以术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 和血清 GDF-15 蛋白变化率作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率联合预测 HCC 患者肝切除术后复发的 AUC 为 0.866,大于二者单独预测的 AUC(0.766、0.774),差异均有统计学意义($Z=2.138、2.174,P=0.033、0.030$)。见图 1、表 4。经过 5 折交叉验证,术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率联合预测 HCC 患者肝切除术后复发的正确率为

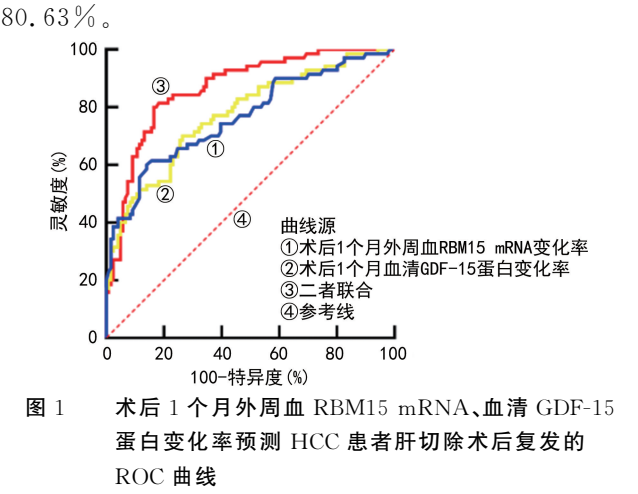


表 4 术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率	-5.24%	0.766(0.699~0.824)	60.00	85.95	0.460	<0.001
术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率	-7.43%	0.774(0.708~0.831)	70.00	73.55	0.436	<0.001
二者联合	—	0.866(0.810~0.911)	80.00	83.47	0.635	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

HCC 复发多见于肝切除术后 2 年内,2 年后复发率趋于平稳,呈现双时相性^[12-13]。本研究平均随访时间为(26.24±3.36)个月,中位随访时间为 23 个月,远远低于丛赞等^[14]的研究结果,可能与患者异质性、随访时间不同等因素有关,但该结果仍提示 HCC 患者术后复发情况不容乐观。目前虽有 HCC 复发相关风险因子的研究报道^[15-16],但因为 HCC 的癌细胞存在高度异质性,临床实际中仍然迫切需要特异度、灵敏度高的血清学标志物。

RBM15 可调控癌基因 mRNA 表达,在肿瘤干细胞更新分化及化疗药物敏感性中发挥重要生物学作用。何丹等^[17]发现,RBM15 参与非肌层浸润膀胱癌的发生过程,并指出与非编码 RNA 表达调控有关。金日明等^[18]研究报道,HCC 患者癌组织 RBM15 水平高于癌旁组织,其水平越高,预后越差,但关于二者间的关系尚缺乏丰富的循证依据。肝切除术是创伤性手术操作,加上个体差异影响,术前与术后 RBM15 mRNA 必然存在明显变化,统计术后 RBM15 mRNA 变化率对 HCC 患者的预后评估可能具有重要意义。本研究结果显示,复发组术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率低于未复发组,且术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率升高是 HCC 患者肝切除术后复发的保护因素。可能原因是,RBM15 可与 RNA CTNNB1 互相作用,加速糖激酶 3、葡萄糖 6 磷酸异常表达,协助肿瘤细胞完成糖酵解,促进肿瘤转移及侵袭,还可介导 T 淋巴细胞表面程序性死亡因子 1 表达,促使肿瘤细胞免疫逃逸,进而导致疾病复发^[19-20]。另有学者发现,RBM15 可刺激肿瘤细胞 CXC 趋化因子配体 11 生成,促使肿瘤相关巨噬细胞浸润和 M2 型极化,增强肿瘤细胞的侵袭能力,进而导致肿瘤复发^[21]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 变化率对 HCC 患者肝切除术后复发有一定的预测价值,可为 HCC 的治疗提供新思路,这对减少复发、改善疾病预后有现实意义。受限于实际情况影响,本研究仅统计术前、术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA 水平,今后仍需进行更长期的动态监测和趋势分析。

GDF-15 是转化生长因子 β 超家族成员,在 HCC 患者中具有促癌作用^[22]。相关研究表明,GDF-15 在 HCC、慢性肝炎、健康体检者中均存在明显差异^[23]。高超等^[24]指出,GDF-15 水平升高是 HCC 患者术后

复发的独立危险因素,具备成为预测 HCC 患者预后状态特异性指标的潜能。然而,HCC 患者术后复发是一个动态过程,持续、定期检测 GDF-15 水平可能可以反映其动态变化,较单次检测可能具有更高的预测价值,但需进一步研究证实^[25-26]。因此,本研究统计术前和术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白水平,并计算其变化率,结果发现,GDF-15 蛋白变化率升高是 HCC 患者肝切除术后复发的独立保护因素。其可能原因为,GDF-15 可刺激蛋白酶激酶 B/糖原合成酶激酶信号通路,改变细胞生长周期,促进肿瘤细胞增殖、侵袭,还可促进新生血管生成,增加肿瘤细胞的扩散风险,最终导致疾病复发^[27-28]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,术后 1 个月血清 GDF-15 蛋白变化率预测 HCC 患者肝切除术后复发的 AUC 为 0.774,可作为预测 HCC 患者肝切除术后复发的可行性指标,可帮助临床医生识别复发高危人群,制订合理的防治措施。另需要注意的是,肝切除术对于 HCC 患者而言属于强烈应激原,不可避免地引起应激反应,可持续至术后 1~2 周^[29-31],为避免手术创伤所致应激反应对 GDF-15 mRNA 水平的影响,本研究选取术后 1 个月作为时间节点用于统计分析。

本研究结果显示,术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率联合预测 HCC 患者肝切除术后复发的 AUC 为 0.866,灵敏度和特异度均超过 80.00%,说明二者联合检测对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值较高。可能原因与 RBM15、GDF-15 可参与肿瘤血管生成、肿瘤微环境中免疫细胞浸润等病理过程,协同促进肿瘤恶性进展有关,临床实际中若发现二者变化率同时升高,应及时采取防治措施。目前,关于 RBM15 mRNA、GDF-15 蛋白在 HCC 患者肝切除术后复发中的研究仍处于探索阶段,二者协同作用机制的系统性研究尤为缺乏,仍需更为丰富的循证医学依据论证。另外,研究期间 RBM15 mRNA、GDF-15 蛋白联合仍无法避免假阴性现象出现,这可能与检测方法选择、质控流程及结果解读等因素有关,后续实验室应定期进行阴性样本抽样,以监控潜在漏检风险。

综上所述,HCC 患者术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率均与其肝切除术后复发有关,二者联合可明显提高对 HCC 患者肝切除术后复发的预测价值,协助临床诊治。本研究是基于四川省成都市双流区第一人民医院 HCC 人群的研

究,样本来源较单一,引起选择偏倚,影响研究结果的普遍性和适用性;其次,文中未比较术后 1 个月外周血 RBM15 mRNA、血清 GDF-15 蛋白变化率与 AFP 及肝功能指标的预测价值,且未进行独立外部验证,可能会影响研究结论的准确性,因此,获得的结论及临床意义还需开展多中心、大样本的研究进一步验证。

参考文献

- [1] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Surg, 2023, 158(4): 410-420.
- [2] GAO X X, LI J F. Current strategies for predicting post-hepatectomy liver failure and a new ultrasound-based nomogram[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(39): 4254-4259.
- [3] JANCZEWSKI L M, VITELLO D J, PETERS X, et al. Association of hospital volume with quality care outcomes following minor and major hepatectomy for primary liver cancer[J]. J Surg Oncol, 2024, 130(5): 1033-1041.
- [4] HANIF H, ALI M J, SUSHEELA A T, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(2): 216-229.
- [5] 李楠, 程海峰, 张杰, 等. 肾癌组织中 CBLL1、RBM15 蛋白表达与患者临床特征及远期预后的关系[J]. 国际泌尿系统杂志, 2024, 44(6): 1042-1046.
- [6] LI H, LI Y, ZHENG X, et al. RBM15 facilitates osimertinib resistance of lung adenocarcinoma through m6A-dependent epigenetic silencing of SPOCK1[J]. Oncogene, 2025, 44(5): 307-321.
- [7] KUMAZAKI S, HIKITA H, TAHATA Y, et al. Serum growth differentiation factor 15 is a novel biomarker with high predictive capability for liver cancer occurrence in patients with MASLD regardless of liver fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 60(3): 327-339.
- [8] HUANG J, DING X, DONG Y, et al. Growth differentiation factor-15 orchestrates inflammation-related diseases via macrophage polarization[J]. Discov Med, 2024, 36(181): 248-255.
- [9] 严成, 陈新国, 金海龙, 等. 基于术前血清学指标 AFP 和 GGT 的标准在预测肝细胞癌患者肝移植术后长期生存中的作用研究[J]. 器官移植, 2023, 14(2): 248-256.
- [10] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 432-435.
- [11] 刘子东. 肝细胞癌切除术后早期复发的影响因素分析及预测模型构建[D]. 桂林: 桂林医学院, 2023.
- [12] FUSTER-ANGLADA C, MAURO E, FERRE-RFÀBREGA J, et al. Histological predictors of aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. J Hepatol, 2024, 81(6): 995-1004.
- [13] GRANGE R, ROUSSET P, WILLIET N, et al. Metastatic colorectal cancer treated with combined liver resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): predictive factors for early recurrence[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(4): 2378-2390.
- [14] 丛赞, 李国煜, 王丹妮, 等. 肝细胞癌行根治性肝切除术后早期复发的危险因素分析及其预测模型的建立[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(4): 433-438.
- [15] LI Y Q, XU J, HU X, et al. Personalized circulating tumor DNA monitoring improves recurrence surveillance and management after curative resection of colorectal liver metastases: a prospective cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(5): 2776-2787.
- [16] 李刚, 曹志群, 牛帅. 原发性肝癌根治性切除术后不同时间 TACE 对血清肿瘤标志物及复发风险的影响[J]. 肝脏, 2023, 28(7): 781-784.
- [17] 何丹, 石艳宏, 王峥, 等. 非肌层浸润膀胱癌组织中核糖核酸结合蛋白 15 及泛素特异性肽酶 24 表达的临床预后意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10): 1027-1031.
- [18] 金日明, 王贵阳, 张小兵, 等. 核糖核酸结合蛋白 15 在肝细胞癌术后预后评估中的价值[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2020, 40(10): 2581-2586.
- [19] DONG H, ZHANG H, MAO X, et al. RBM15 promotes the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer cell lines[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1084.
- [20] ZHANG C N, GU L Q, XIAO J, et al. Knock-down of RBM15 inhibits tumor progression and the JAK-STAT signaling pathway in cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 684.
- [21] HUANG Y P, LV Y F, YANG B T, et al. Enhancing m6A modification of lncRNA through METTL3 and RBM15 to promote malignant progression in bladder cancer[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28165.

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.003

肾透明细胞癌患者 SALL4、Bmi-1 蛋白水平及其与上皮-间质转化的关系*

陈敏¹, 许丹妮², 吴仁正¹, 夏威夷^{1△}

海南医科大学第一附属医院:1. 检验科;2. 肿瘤内科, 海南海口 570102

摘要:目的 探讨肾透明细胞癌患者婆罗双树样基因 4(SALL4)、B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位点 1(Bmi-1)蛋白水平及其与上皮-间质转化(EMT)的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2024 年 3 月该院肿瘤内科收治的手术治疗后的 87 例肾透明细胞癌患者作为研究对象。采用免疫组织化学法(简称免疫组化)检测患者癌组织及癌旁组织中 EMT 标志物(E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白)蛋白表达情况,并计算染色评分。采用蛋白质免疫印迹法检测患者癌组织及癌旁组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白及 EMT 标志物蛋白水平。依据所有患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的均值,将患者分为高 SALL4 水平组($\geq$ 均值)与低 SALL4 水平组($<$ 均值)、高 Bmi-1 水平组($\geq$ 均值)与低 Bmi-1 水平组($<$ 均值)。采用 Pearson 相关分析肾透明细胞癌患者癌组织中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白与 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白对肾透明细胞癌患者发生 EMT 的预测价值。比较不同 SALL4、Bmi-1 水平患者 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白水平的差异。结果 免疫组化检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分、蛋白表达阳性率均低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白表达阳性率均高于癌旁组织($P<0.001$)。蛋白质免疫印迹法检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白水平低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白、SALL4 蛋白、Bmi-1 蛋白水平均高于癌旁组织($P<0.001$)。Pearson 相关分析结果显示,肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白水平均呈负相关($r=-0.656, -0.654, P<0.001$),与 N-钙黏蛋白、波形蛋白水平均呈正相关($r=0.636, 0.635, 0.668, 0.674, P<0.001$)。高 SALL4 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 SALL4 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 SALL4 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高 Bmi-1 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 Bmi-1 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 Bmi-1 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。发生 EMT 组癌组织 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均高于未发生 EMT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白联合预测肾透明细胞癌患者发生 EMT 的曲线下面积(AUC)为 0.849,大于二者单独预测的 AUC(0.700、0.724),差异均有统计学意义($Z=3.121, 3.014, P<0.05$)。结论 肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均明显升高,且与 EMT 的发生均有关,提示 SALL4、Bmi-1 蛋白可能是肾透明细胞癌进展的重要靶点。

关键词:肾透明细胞癌; 婆罗双树样基因 4; B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位点 1; 上皮-间质转化
中图分类号:R737.11;R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)01-0013-07

Levels of SALL4 and Bmi-1 protein in patients with renal clear cell carcinoma and their relationship with epithelial-mesenchymal transition*

CHEN Min¹, XU Danni², WU Renzheng¹, XIA Weiyi^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of sala-like gene 4 (SALL4) and B cell-specific moloney leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) protein in patients with renal clear cell carcinoma and their relationship with epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods** A total of 87 patients with renal clear cell carcinoma after surgical treatment admitted to the Department of Oncology of the hospital from March 2020 to March 2024 were selected as the research objects. The protein expression of EMT markers (E-cadherin, N-cad-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(19A200504);海南医科大学学术提升支撑计划(XSTS2025112)。

作者简介:陈敏,男,主管技师,主要从事肿瘤标志物相关方向的研究。△ 通信作者, E-mail:xiaweiyi1981@163.com。

引用格式:陈敏,许丹妮,吴仁正,等.肾透明细胞癌患者 SALL4、Bmi-1 蛋白水平及其与上皮-间质转化的关系[J].检验医学与临床,2026,23(1):13-19.