

原发性肝癌患者四跨膜蛋白8、埃兹蛋白及微小RNA-634与预后的相关性

徐晓义, 黄小俊, 夏树伟, 艾黎明 (天门市第一人民医院 感染科, 湖北 天门 431700)

摘要: 目的 探讨原发性肝癌患者四跨膜蛋白8(tetraspanin-8, Tspan8)、埃兹蛋白(Ezrin)及微小RNA-634(microRNA-634, miR-634)水平与预后的相关性。方法 选取2012年2月至2013年2月于天门市第一人民医院住院的120例原发性肝癌患者为研究对象, 记录患者体重指数(body mass index, BMI)、肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移等。采用免疫组织化学法检测肝癌组织和癌旁组织Tspan8和Ezrin表达水平, 采用酶联免疫吸附法检测甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测miR-634相对表达量。采用Spearman相关性分析肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移与肝癌组织Tspan8、Ezrin、miR-634水平的相关性, 采用Pearson相关性分析肝癌组织Tspan8、miR-634、Ezrin水平与AFP的相关性, 采用Cox回归分析患者5年生存的危险因素。结果 肝癌组织Tspan8 [(1.76 ± 0.14) % vs (0.23 ± 0.03) %]和Ezrin [(1.97 ± 0.22) % vs (1.28 ± 0.17) %]显著高于癌旁组织, miR-634相对表达量显著低于癌旁组织 (0.25 ± 0.03 vs 1.11 ± 0.23), 差异均有统计学意义 (t 值分别为117.059、27.186、40.616, P 均 < 0.001)。不同肝癌组织分化程度 [低分化vs中、高分化: Tspan8 (1.64 ± 0.28) % vs (1.93 ± 0.24) %, Ezrin (1.88 ± 0.21) % vs (1.99 ± 0.28) %, miR-634 0.33 ± 0.05 vs 0.21 ± 0.07]、TNM分期 [I ~ II期 vs III ~ IV期: Tspan8 (1.63 ± 0.46) % vs (1.92 ± 0.19) %, Ezrin (1.64 ± 0.33) % vs (2.12 ± 0.45) %, miR-634 0.33 ± 0.09 vs 0.15 ± 0.03]、淋巴结转移 [有vs无: Tspan8 (1.94 ± 0.12) % vs (1.60 ± 0.16) %, Ezrin (2.03 ± 0.52) % vs (1.68 ± 0.39) %, miR-634 0.22 ± 0.08 vs 0.32 ± 0.04] 及肝内转移 [有vs无: Tspan8 (1.94 ± 0.52) % vs (0.62 ± 0.03) %, Ezrin (1.99 ± 0.45) % vs (1.77 ± 0.33) %, miR-634 0.22 ± 0.07 vs 0.35 ± 0.03] 原发性肝癌患者的Tspan8、Ezrin及miR-634差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。患者肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移分别与Tspan8和Ezrin呈正相关 ($r_s > 0.1$, $P < 0.05$), 与miR-634呈负相关 ($r_s < -0.2$, $P < 0.05$)。Tspan8、Ezrin表达水平与AFP呈正相关 ($r = 0.87$, $P = 0.012$; $r = 0.91$, $P = 0.006$), miR-634相对表达量与AFP呈负相关 ($r = -0.92$, $P = 0.0001$)。Cox回归分析表明, 年龄 ≥ 55 岁、存在淋巴结转移、Tspan8及Ezrin是患者5年生存的独立危险因素, miR-634是患者5年生存的独立保护因素。结论 原发性肝癌患者的不良结局与Tspan8和Ezrin呈正相关, 与miR-634呈负相关。

关键词: 四跨膜蛋白8; 埃兹蛋白; 微小RNA-634; 原发性肝癌; 相关性

Relationship among the expression of tetraspanin-8, Ezrin, microRNA-634 and prognosis of patients with primary liver cancer

Xu Xiaoyi, Huang Xiaojun, Xia Shuwei, Ai Liming (Department of Infection, the First People's Hospital of Tianmen, Tianmen 431700, Hubei Province, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship among the expression of tetraspanin-8 (Tspan8), Ezrin, microRNA-634 (miR-634) and prognosis of patients with primary liver cancer. **Methods** Total of 120 patients with primary liver cancer in the First People's Hospital of Tianmen from February 2012 to February 2013 were selected. Body mass index (BMI), differentiation degree of liver cancer, TNM stage, intrahepatic metastasis and lymph node metastasis were recorded. Immunohistochemistry method was used to detect the expression levels of Tspan8 and Ezrin. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the level

of α -fetoprotein (AFP). Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the relative expression of miR-634. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the differentiation degree, TNM stage, intrahepatic metastasis and lymph node metastasis and the levels of tspan8, ezrin and miR-634 in liver cancer tissue. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of tspan8, mir-634 and ezrin and AFP in paracancerous tissue. Cox regression analysis was used to analyze the risk factors of 5-year survival. **Results** The levels of Tspan8 $[(1.76 \pm 0.14)\% \text{ vs } (0.23 \pm 0.03)\%]$ and Ezrin $[(1.97 \pm 0.22)\% \text{ vs } (1.28 \pm 0.17)\%]$ in liver cancer tissues were significantly higher and the relative expression of miR-634 were significantly lower $(0.25 \pm 0.03 \text{ vs } 1.11 \pm 0.23)$ than those in paracancerous tissues, the differences were statistically significant ($t = 117.059, 27.186, 40.616$; all $P < 0.001$). Different differentiation degree of liver cancer tissue [low differentiation vs medium and high differentiation: Tspan8 $(1.64 \pm 0.28)\% \text{ vs } (1.93 \pm 0.24)\%$, Ezrin $(1.88 \pm 0.21)\% \text{ vs } (1.99 \pm 0.28)\%$, miR-634 $0.33 \pm 0.05 \text{ vs } 0.21 \pm 0.07$], TNM stage [I ~ II stage vs III ~ IV stage: Tspan8 $(1.63 \pm 0.46)\% \text{ vs } (1.92 \pm 0.19)\%$, Ezrin $(1.64 \pm 0.33) \text{ vs } (2.12 \pm 0.45)\%$, miR-634 $0.33 \pm 0.09 \text{ vs } 0.15 \pm 0.03$], lymph node metastasis [with vs without: Tspan8 $(1.94 \pm 0.12)\% \text{ vs } (1.60 \pm 0.16)\%$, Ezrin $(2.03 \pm 0.52)\% \text{ vs } (1.68 \pm 0.39)\%$, miR-634 $0.22 \pm 0.08 \text{ vs } 0.32 \pm 0.04$] and intrahepatic metastasis [with vs without: Tspan8 $(1.94 \pm 0.52)\% \text{ vs } (0.62 \pm 0.03)\%$, Ezrin $(1.99 \pm 0.45) \text{ vs } (1.77 \pm 0.33)\%$, miR-634 $0.22 \pm 0.07 \text{ vs } 0.35 \pm 0.03$] of patients with primary liver cancer were statistically significant (all $P < 0.05$). The differentiation degree of liver cancer tissue, TNM staging, liver metastasis and lymph node metastasis were positively correlated with Tspan8 and Ezrin ($r_s > 0.1, P < 0.05$), and were negatively correlated with miR-634 ($r_s < -0.2, P < 0.05$). The expression of tspan8 and Ezrin were positively correlated with AFP ($r = 0.87, P = 0.012; r = 0.91, P = 0.006$), while the relative expression of miR-634 was negatively correlated with AFP ($r = -0.92, P = 0.0001$). Cox regression analysis showed that ≥ 55 years old, lymph node metastasis, tspan8 and Ezrin were independent risk factors for 5-year survival, and miR-634 was an independent protective factor for 5-year survival. **Conclusions** The adverse outcomes of patients with primary liver cancer were positively correlated with levels of Tspan 8 and Ezrin and were negatively correlated with the relative expression of miR-634.

Key words: Tetraspanin-8; MicroRNA-634; Ezrin; Liver cancer, primary; Relevance

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,近年来,随着手术治疗手段的不断改进,肝癌患者手术成功率不断提高。但肝癌发病隐匿^[1],患者确诊时多已发展为中晚期,因此临床早期发现对患者的治疗及预后具有重要意义^[2]。四跨膜蛋白8(tetraspanin-8, Tspan8)是肿瘤细胞特异表达蛋白之一^[3],而肿瘤细胞微小RNA-634(microRNA-634, miR-634)及埃兹蛋白(Ezrin)在肿瘤细胞的生物学行为,微绒毛的形成,细胞形态的维持、运动、黏附及生存中发挥重要作用^[4]。本研究通过探讨原发性肝癌患者Tspan8、miR-634及Ezrin蛋白的表达水平与预后评估的关系,以期临床诊断和治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2012年2月至2013年2月于天门市第一人民医院住院的120例原发性肝癌患者为研究对象。纳入标准:①符合原发性肝癌诊断标准^[5];②预计生存时间>6个月;③KPS^[6]评分 ≥ 70 分;④对本次研究使用的药物无用药禁忌;⑤患者均采取手术联合化学治疗。排除标准:①心、肝、肾功能严重不全者;②存在交流障碍者;③血常规异常

者;④不配合本研究方案者。本研究内容经我院伦理委员会审核通过(批件文号:121014),所有研究对象均对研究内容知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 记录患者的身高及体质量,计算体重指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$,根据患者的肿瘤特征进行TNM分期^[6],根据肿瘤的原发灶、远处转移及区域淋巴结受累情况,由低到高依次为I、II、III、IV期。

1.2.2 Tspan8和Ezrin表达水平的检测 在患者常规穿刺检查中,留取肝癌病变组织,术中采集距肿瘤>5 cm的癌旁组织,分别进行石蜡包埋,4 μm 连续切片,采用免疫组织化学法检测Tspan8和Ezrin蛋白的表达水平。Tspan8和Ezrin抗体购自中国Abcam公司,稀释度1:500。按照免疫组织化学试剂盒及DAB显色剂试剂盒说明书进行操作,以PBS缓冲液代替一抗作阴性对照。将石蜡切片常规脱蜡、清洗并封闭,完成后滴加稀释的Tspan8和Ezrin一抗,于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;第2 d清洗并滴加二抗,使用DAB试剂盒、苏木精、返蓝液等染色,最后以梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂

胶封片。以癌旁组织为阴性对照。采用Image Pro Plus 6.0软件计算Tspan8和Ezrin的表达水平。

1.2.3 miR-634相对表达量的检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测miR-634的相对表达量。根据Trizol试剂盒说明书从上述肝癌组织和癌旁组织样本中提取总RNA。取50~100 mg样本,匀浆后依次加入Trizol、氯仿、异丙醇及75%乙醇抽提样本总RNA,使用逆转录试剂盒中RNA保存液溶解,于-20℃保存。向总RNA中先后加入DNA的DNA eraser及逆转录酶去除基因组DNA,按说明书配置成20 μl反应体系,95℃变性30 s,37℃退火15 min,85℃延伸15 s后终止。以逆转录得到的cDNA为模板进行qRT-PCR。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-634相对表达量。

1.2.4 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平的检测 所有研究对象入组后均进行血液采集,3500 r/min离心15 min,离心半径为8 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测AFP水平。

1.3 随访 对患者进行5年随访,随访方式包括电话访视、家庭访视、门诊复诊及网络随访。电话随访要求为:在患者出院后3 d进行第1次电话访视,7 d后对患者进行门诊访视,4周对患者进行家庭访视。在随访过程中保证每周与患者通话1次。对患者的首次访视应在出院后70 d内完成。首次访视完成后,每1~2个月进行1次家庭访视。对患者的首次网络访视在出院后2个月完成,主要通过微信询问。记录患者的预后,包括肿瘤的复发、转移及病死等。根据预后将患者分为生存组和病死组。

1.4 统计学处理 所有数据均使用SPSS 16.0软件进行统计分析。Tspan8、miR-634及Ezrin为正态分布的计量资料表,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,年龄、性别、组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移等分布为计数资料,以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移与肝癌组织Tspan8、Ezrin、miR-634水平的相关性采用Spearman相关性分析,肝癌组织Tspan8、miR-634、Ezrin水平与AFP的相关性采用

Pearson相关性分析,采用Cox回归分析患者5年生存的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入的120例患者中男性59例,女性61例,年龄(53.48 ± 12.59)岁,BMI(24.06 ± 3.76) kg/m²。患者随访率为100%,随访时间(38.72 ± 10.22)个月。

2.2 肝癌组织和癌旁组织Tspan8、Ezrin及miR-634相对表达量 肝癌组织Tspan8和Ezrin蛋白表达水平显著高于癌旁组织,miR-634相对表达量显著低于癌旁组织,差异均有统计学意义(P 均 < 0.001),见表1。

2.3 不同临床特征患者Tspan8、Ezrin及miR-634相对表达量 不同肝癌组织分化程度、TNM分期、有无肝内转移及淋巴结转移原发性肝癌患者的Tspan8、Ezrin及miR-634相对表达量差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

2.4 肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移与Tspan8、Ezrin和miR-634相对表达量的Spearman相关性分析 肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移情况及淋巴结转移情况分别与Tspan8和Ezrin呈正相关($r_s > 0.1$, $P < 0.05$),与miR-634呈负相关($r_s < -0.2$, $P < 0.05$),见表3。

2.5 Tspan8、Ezrin、miR-634与AFP的Pearson相关性分析 原发性肝癌患者肝癌组织Tspan8和Ezrin表达水平与AFP均呈正相关($r = 0.87$, $P = 0.012$; $r = 0.91$, $P = 0.006$),miR-634相对表达量与AFP呈负相关($r = -0.92$, $P = 0.0001$),见图1。

2.6 患者5年生存的单因素分析 对患者随访5年,生存66例,病死54例。生存组和病死组患者年龄、肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移情况、淋巴结转移情况、Tspan8、Ezrin及miR-634水平的差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表4。

2.7 患者5年生存危险因素的Cox回归分析 以5年生存结局作为因变量,以单因素分析差异有统计学意义的指标作为自变量建立Cox回归模型,具体赋值见表5。结果表明年龄、淋巴结转移、Tspan8及Ezrin水平是原发性肝癌患者5年生存的独立危险因素,miR-634是独立保护因素,见表6。

表1 原发性肝癌患者肝癌组织和癌旁组织 Tspan8、Ezrin 及 miR-634 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	Tspan8 (%)	Ezrin (%)	miR-634
肝癌组织	120	1.76 ± 0.14	1.97 ± 0.22	0.25 ± 0.03
癌旁组织	120	0.23 ± 0.03	1.28 ± 0.17	1.11 ± 0.23
t 值		117.059	27.186	40.616
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

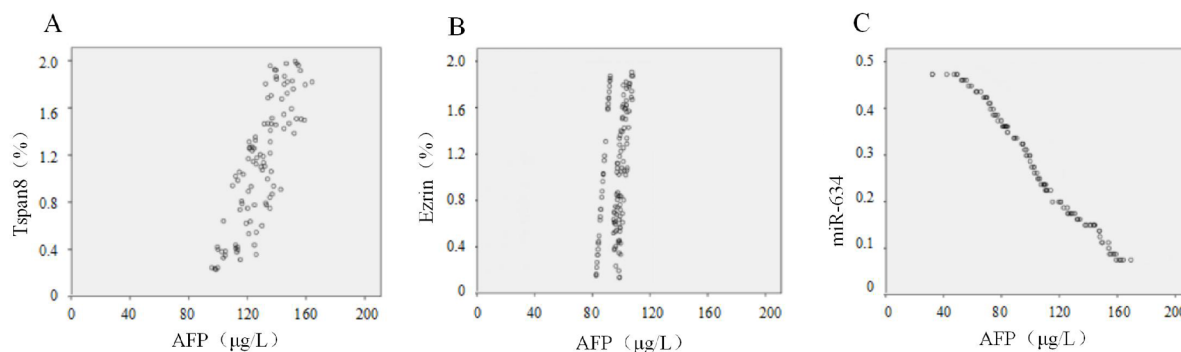


图1 原发性肝癌患者肝癌组织 Tspan8、Ezrin、miR-634 与 AFP 相关性分析的散点图

表2 不同临床特征原发性肝癌患者 Tspan8、Ezrin 及 miR-634 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Tspan8 (%)	Ezrin (%)	miR-634	组别	例数 (例)	Tspan8 (%)	Ezrin (%)	miR-634
年龄					淋巴结转移				
≥ 55岁	35	1.73 ± 0.22	1.95 ± 0.18	0.24 ± 0.05	有	50	1.94 ± 0.12	2.03 ± 0.52	0.22 ± 0.08
< 55岁	85	1.78 ± 0.25	1.99 ± 0.57	0.25 ± 0.02	无	70	1.60 ± 0.16	1.68 ± 0.39	0.32 ± 0.04
<i>t</i> 值		1.030	0.406	1.571	<i>t</i> 值		13.303	4.018	8.135
<i>P</i> 值		0.305	0.686	0.119	<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
性别					TNM分期				
男	59	1.74 ± 0.11	1.98 ± 0.22	0.25 ± 0.07	I ~ II期	40	1.63 ± 0.46	1.64 ± 0.33	0.33 ± 0.09
女	61	1.78 ± 0.14	1.97 ± 0.19	0.26 ± 0.06	III ~ IV期	80	1.92 ± 0.19	2.12 ± 0.45	0.15 ± 0.03
<i>t</i> 值		1.737	0.267	0.841	<i>t</i> 值		4.882	5.984	16.231
<i>P</i> 值		0.085	0.790	0.402	<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
肝癌组织分化程度					肝内转移				
低分化	92	1.64 ± 0.28	1.88 ± 0.21	0.33 ± 0.05	有	48	1.94 ± 0.52	1.99 ± 0.45	0.22 ± 0.07
中、高分化	28	1.93 ± 0.24	1.99 ± 0.28	0.21 ± 0.07	无	72	0.62 ± 0.03	1.77 ± 0.33	0.35 ± 0.03
<i>t</i> 值		4.951	2.236	10.069	<i>t</i> 值		21.531	3.088	13.920
<i>P</i> 值		< 0.001	0.027	< 0.001	<i>P</i> 值		< 0.001	0.003	< 0.001

表3 原发性肝癌患者肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移与 Tspan8、Ezrin、miR-634 相对表达量的 Spearman 相关性分析

项目	Tspan8		Ezrin		miR-634	
	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值
肝癌组织分化程度	0.21	0.0213	0.18	0.0492	-0.26	0.0041
TNM分期	0.31	0.0006	0.27	0.0029	-0.33	0.0002
肝内转移	0.42	< 0.0001	0.22	0.0158	-0.27	0.0029
淋巴结转移	0.24	0.0083	0.45	< 0.0001	-0.52	0.0001

表4 生存组和病死组原发性肝癌患者临床特征

组别	例数 (例)	年龄 (例)		性别 (例)		肝癌组织分化程度 (例)		淋巴结转移 (例)	
		≥ 55岁	< 55岁	男	女	低分化	中、高分化	有	无
生存组	66	12	54	30	36	57	9	20	46
病死组	54	23	31	29	25	35	19	30	24
统计量值		$\chi^2 = 8.566$		$\chi^2 = 0.809$		$\chi^2 = 7.709$		$\chi^2 = 7.792$	
<i>P</i> 值		0.003		0.369		0.005		0.005	

续表

组别	TNM分期(例)		肝内转移(例)		Tspan8	Ezrin	miR-634
	I~II期	III~IV期	有	无	($\bar{x} \pm s$, %)	($\bar{x} \pm s$, %)	($\bar{x} \pm s$)
生存组	29	37	18	48	1.79 ± 0.17	1.67 ± 0.44	0.27 ± 0.09
病死组	11	43	30	24	1.87 ± 0.16	2.05 ± 0.65	0.22 ± 0.03
统计量值	$\chi^2 = 7.424$		$\chi^2 = 9.899$		$t = 2.633$	$t = 3.804$	$t = 3.906$
P值	0.006		0.002		0.010	< 0.001	< 0.001

表5 原发性肝癌患者5年生存危险因素Cox回顾分析赋值表

因素	变量名	赋值说明
年龄	X_1	< 55岁=0, ≥ 55岁=1
淋巴结转移	X_2	无=0, 有=1
Tspan8	X_3	具体值
miR-634	X_4	具体值
Ezrin	X_5	具体值
生存时间	t	月
生存结局	Y	删失=0, 病死=1

表6 原发性肝癌患者5年生存危险因素的Cox回归分析

因素	β	标准误	Wald	P值	OR值	95%CI
年龄(≥ 55岁)	0.875	0.358	5.974	0.015	2.399	1.189~4.839
淋巴结转移(有)	1.264	0.356	12.606	< 0.001	3.540	1.762~7.112
Tspan8(%)	1.018	0.361	7.952	0.005	2.768	1.364~5.616
miR-634	-1.062	0.269	15.586	< 0.001	0.346	0.204~0.586
Ezrin(%)	0.369	0.139	7.047	0.008	1.446	1.101~1.899

3 讨论

原发性肝癌是我国常见的肿瘤之一,具有地域性,好发年龄为40~50岁^[7-9]。在原发性肝癌治疗过程中,不同病理状态下患者的免疫学指标不同^[10,11]。有研究表明,Tspan8与肝癌的转移潜能相关^[14],Tspan8可对患者肿瘤细胞的微血管生成、细胞迁移及侵袭转移间的信号转导发挥调控作用^[12,13]。在以往研究中,Tspan8被证实是唯一的肿瘤转移促进因子^[14-16]。本研究表明,肝癌组织Tspan8水平显著高于正常肝组织,同时随着肝癌组织分化程度、TNM分期、肝内转移及淋巴结转移情况的恶化,Tspan8水平显著升高,病死组患者Tspan8水平显著高于生存组,且与患者的不良预后呈正相关,王春玲等^[17]研究表明,Tspan8与原发性肝癌的转移风险呈正相关,与本研究一致。

miRNA与肿瘤的发生发展密切相关^[21],针对miRNA的防治已经成为国内外研究热点^[18]。多项研究表明,miR-634可有效调控肝癌患者肿瘤细胞的增殖、凋亡及不良侵袭转移^[19]。郭娇等^[20]研究表

明,与正常组织相比,肝癌组织miR-634水平显著降低,提示miR-634可靶向调控肿瘤细胞mTOR信号转导通路,通过对mTOR信号转导通路的抑制作用,显著降低肿瘤增殖,同时,miR-634可通过激活线粒体凋亡途径促进肿瘤细胞的凋亡,进而抑制肿瘤细胞的增殖分化。本研究中,肝癌组织miR-634表达水平显著低于正常组织,且与患者不良预后呈负相关,李飞等^[22]研究表明,miR-634可有效调控肝癌患者肿瘤细胞的增殖、分化及侵袭,与本研究结果一致。本研究对Tspan8、Ezrin、miR-634与临床肝癌诊断较常用的指标之一——AFP的相关性进行了分析,结果表明,Tspan8、Ezrin蛋白表达水平与AFP呈正相关,miR-634相对表达量与AFP呈负相关,也在一定程度上印证了Tspan8、Ezrin及miR-634相对表达量对原发性肝癌的诊断价值。

在肿瘤细胞增殖和侵袭过程中,Ezrin主要通过调控肿瘤细胞形态、细胞膜结构及细胞运动功能进行调节^[23],改变肿瘤细胞的黏附作用,在肿瘤细胞的发生发展中发挥作用^[24]。国外研究表明,Ezrin处于

较高水平时,肝癌患者门静脉内皮细胞黏附作用增加,门静脉壁癌栓风险逐渐升高,同时,Ezrin可调节RhoA和MAPK信号转导通路,促进间质黏附,对肿瘤细胞的转移具有决定性作用^[25]。孙琦蛮等^[26]研究表明,Ezrin与肝癌患者不良结局呈正相关,与本研究结果一致。此外,年龄 ≥ 55 岁、淋巴结转移、Tspan8及Ezrin是患者5年生存的独立危险因素,miR-634是患者5年生存的独立保护因素,提示血清Tspan8、Ezrin水平越高、miR-634水平越低,发生不良结局的可能性越高。

综上,原发性肝癌患者不良结局与Tspan8、Ezrin水平呈正相关,与miR-634水平呈负相关。

参考文献

- [1] 陈世发,赵礼金.肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J].中国普通外科杂志,2018,27(7):910-923.
- [2] 何磊,柯爱武,郭传勇.四跨膜蛋白在肝癌中的作用[J].中国肿瘤临床,2011,38(18):1175-1178.
- [3] 孔界男,周宪春,韩龙哲,等.甲胎蛋白阴性肝细胞癌中埃兹蛋白(ezrin)和SIX1蛋白表达水平的临床病理意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(2):236-239.
- [4] 杨波,李胜泽,马玲,等.miR-132靶向调控Ezrin抑制卵巢癌细胞增殖、促进凋亡的实验研究[J].中国免疫学杂志,2017,33(1):72-75,80.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].肿瘤防治研究,2002,29(1):83-83.
- [6] 何斌,沈艺南,马涛,等.第7版与第8版美国癌症联合会肝癌TNM分期对术后无瘤生存的预测比较[J].中华普通外科杂志,2018,33(9):760-763.
- [7] FIRAT S, BOUSAMRA M, GORE E, et al. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(4):1047-1057.
- [8] 李丹,叶丽平,仇会会,等.IL-6对肝癌细胞增殖、侵袭和转移的影响[J].解放军医学院学报,2016,37(4):377-380.
- [9] TILSTON-LÜNEL A M, HALEY K E, SCHLECHT N F, et al. Crumbs 3b promotes tight junctions in an ezrin-dependent manner in mammalian cells[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(5):439-455.
- [10] 李仕发,孙占虎,周涛,等.谷氨酰胺对合并营养风险原发性肝癌手术患者肝功能与炎症反应的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(2):99-102.
- [11] 宋经清,姚银龙,徐邦浩,等.血清白细胞介素-35在不同病理类型原发性肝癌中的表达情况比较[J].中国临床新医学,2018,11(6):547-550.
- [12] 何磊,柯爱武,郭传勇.四跨膜蛋白在肝癌中的作用[J].中国肿瘤临床,2011,38(18):1175-1178.
- [13] YUE S, MU W, ERB U, et al. The tetraspanins CD151 and Tspan8 are essential exosome components for the crosstalk between cancer initiating cells and their surrounding[J]. Oncotarget, 2015, 6(4):2366-2384.
- [14] 高辉,殷玉敬,巴雅尔,等.TSPAN8对肺癌A549细胞体外增殖的影响及机制[J].现代肿瘤医学,2017,25(6):864-867.
- [15] MAISONIAL-BESSET A, WITKOWSKI T, NAVARRO-TEULON I, et al. Tetraspanin 8 (TSPAN 8) as a potential target for radio-immunotherapy of colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(13):22034-22047.
- [16] Rodia M T, Solmi R, Pasini F, et al. LGALS4, CEACAM6, TSPAN8, and COL1A2: blood markers for colorectal cancer-validation in a cohort of subjects with positive fecal immunochemical test result[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 17(2):e217-e218.
- [17] 王春玲,陈良,周开伦,等.Tspan8过表达与肝癌转移潜能及预后的关系[J].中国普通外科杂志,2016,25(7):998-1004.
- [18] LIU X R, LI J J, YU, Z J, et al. miR-935 promotes liver cancer cell proliferation and migration by targeting SOX7[J]. Oncol Res, 2017, 25(3):427-435.
- [19] ZHENG X B, CHEN, X B, XU L L, et al. miR-203 inhibits augmented proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma residual in the promoted regenerating liver[J]. Cancer Sci, 2017, 108(3):338-346.
- [20] 郭娇. MicroRNA-634在胃癌中的表达及其对胃癌的增殖、侵袭和转移的影响[D].沈阳:中国医科大学,2018:65-66.
- [21] 李飞,李德新,周广朋. miR-634在肝癌中的表达及对肝癌细胞生物学行为的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(8):1160-1164.
- [22] LEIPHRAKPAM P D, BRATTAIN M G, BLACK J D, et al. TGF β and IGF1R signaling activate protein kinase A through differential regulation of ezrin phosphorylation in colon cancer cells[J]. J Bio Chem, 2018, 293(21):8242-8254.
- [23] GUAN T, SHANG W T, LI H, et al. From detection to resection: photoacoustic tomography and surgery guidance with indocyanine green loaded gold nanorod@liposome core-shell nanoparticles in liver cancer[J]. Bioconjug Chem, 2017, 28(4):1221-1228.
- [24] 黄涛,梁荣班,陈娟,等.原发性肝癌组织中Ezrin蛋白表达的临床意义及其与预后相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1400-1402.
- [25] 孙琦蛮,樊嘉,刘银坤,等.Ezrin在肝癌中的表达及其与肿瘤黏附、侵袭和门静脉癌栓的关系[J].复旦学报(医学版),2005,32(2):147-150.

收稿日期: 2019-07-19

徐晓义,黄小俊,夏树伟,等.原发性肝癌患者四跨膜蛋白8、埃兹蛋白及微小RNA-634与预后的相关性[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2020,12(3):47-52.