

肝癌患者NOP2基因状态 对免疫治疗疗效及预后的影响

李哲恒¹, 陈圣雄², 宋玉涛¹, 郝子佳³, 王文斌², 贵英斌¹ (1. 河北省定州市人民医院 肝胆外科, 河北 定州 073000; 2. 河北医科大学第二医院 肝胆外科, 河北 石家庄 050000; 3. 石家庄市中医院 皮肤科, 河北 石家庄 050000)

摘要: **目的** 分析肝癌患者NOP2基因状态对免疫治疗疗效及预后的影响。**方法** 以2017年6月至2020年6月于河北省定州市人民医院住院治疗的157例肝癌患者为研究对象, 根据NOP2基因状态分为NOP2突变组(56例)和NOP2野生组(101例)。比较两组患者的临床资料[包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、中国肝癌分期(China clinic liver cancer staging, CNLC staging)、肝功能Child-Pugh分级、东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分等]、免疫治疗疗效[客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)]及预后情况。对患者随访3年, 记录患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progress free survival, PFS)。通过Kaplan-Meier法绘制生存曲线分析不同NOP2基因状态肝癌患者的PFS和OS。通过单因素及多因素Cox回归分析影响患者PFS和OS的因素。建立患者PFS和OS的列线图预测模型, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线、校准曲线和临床决策曲线对模型进行评价。**结果** NOP2突变组与NOP2野生组患者的Child-Pugh分级、CNLC分期、肿瘤直径、肿瘤数目和门静脉侵犯的差异有统计学意义($P < 0.05$)。免疫治疗后NOP2突变组患者的ORR [60.71% (34/56)比31.68% (32/101)]和DCR [96.43% (54/56)比82.18% (83/101)]均显著高于NOP2野生组(P 均 < 0.05)。NOP2突变组患者的PFS及OS均显著高于NOP2野生组(Log-Rank $\chi^2 = 3.822$, $P = 0.033$; Log-Rank $\chi^2 = 4.741$, $P = 0.025$)。多因素Cox回归分析表明, Child-Pugh B级($HR = 2.120$, 95%CI: 1.121~4.009, $P = 0.021$; $HR = 2.411$, 95%CI: 1.203~4.833, $P = 0.013$)、CNLC IV期($HR = 4.904$, 95%CI: 2.070~11.617, $P < 0.001$; $HR = 3.167$, 95%CI: 1.472~6.810, $P = 0.003$)、肿瘤直径 ≥ 61.72 mm($HR = 3.065$, 95%CI: 1.471~6.082, $P < 0.001$; $HR = 2.967$, 95%CI: 1.314~6.259, $P < 0.001$)、肿瘤数目 > 3 个($HR = 3.374$, 95%CI: 1.711~6.653, $P < 0.001$; $HR = 2.358$, 95%CI: 1.182~4.704, $P = 0.015$)、门静脉侵犯($HR = 3.176$, 95%CI: 1.643~6.141, $P = 0.001$; $HR = 3.173$, 95%CI: 1.572~6.404, $P < 0.001$)是肝癌患者PFS和OS的独立危险因素, NOP2基因突变是保护因素($HR = 0.380$, 95%CI: 0.193~0.764, $P = 0.005$; $HR = 0.346$, 95%CI: 0.156~0.763, $P = 0.009$)。PFS和OS预测模型的ROC曲线下面积分别为0.836 (95%CI: 0.769~0.887, $P < 0.001$)和0.794 (95%CI: 0.728~0.855, $P < 0.001$), C-index分别为0.811 (95%CI: 0.782~0.843)和0.786 (95%CI: 0.754~0.820), 校准曲线拟合度均良好, 临床决策曲线阈值概率为0.1~0.9, 净获益率均较高。**结论** NOP2基因状态与肝癌患者的免疫治疗疗效及预后有关, 采用免疫治疗联合化学治疗可改善伴NOP2基因突变患者的预后。

关键词: NOP2基因; 免疫治疗; 肝癌

Effects of NOP2 gene status on immunotherapy efficacy and prognosis of patients with liver cancerLi Zheheng¹, Chen Shengxiong², Song Yutao¹, Hao Zijia³, Wang Wenbin², Gui Yingbin¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Dingzhou, Hebei Dingzhou 073000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China; 3. Department of Dermatology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of NOP2 gene status on immunotherapy efficacy and prognosis of patients with liver cancer. **Methods** Total of 157 patients with liver cancer hospitalized in People's Hospital of Dingzhou from June 2017 to June 2020 were selected as the study subjects. According to the status of NOP2 gene, the patients were divided into NOP2 mutation group (56 cases) and NOP2 wild group (101 cases). The clinical data [including gender, age, body mass index (BMI), China clinic liver cancer staging (CNLC staging), Child-Pugh score, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), etc.], immunotherapy efficacy [objective response rate (ORR), disease control rate (DCR)] and prognosis of patients in two groups were compared. The patients were followed for 3 years, and their overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded. Kaplan-Meier method was used to plot survival curves and analyze PFS and OS of liver cancer patients with different NOP2 gene states. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the influence factors affecting PFS and OS in patients with liver cancer. A monograms prediction model for PFS and OS was established, and receiver operating characteristics (ROC) curve, calibration curve, and clinical decision curve were used to evaluate the model. **Results** There were statistically significant differences between patients in NOP2 mutant group and NOP2 wild group in terms of Child-Pugh grading, CNLC staging, tumor diameter, number of tumors and portal vein invasion (all $P < 0.05$). After immunotherapy, the ORR [60.71% (34/56) vs. 31.68% (32/101)] and DCR [96.43% (54/56) vs. 82.18% (83/101)] of patients in NOP2 mutant group were significantly higher than those of NOP2 wild group (all $P < 0.05$). PFS and OS of patients in NOP2 mutation group were significantly higher than those of NOP2 wild group (Log-Rank $\chi^2 = 3.822$, $P = 0.033$; Log-Rank $\chi^2 = 4.741$, $P = 0.025$). Multivariate Cox regression analysis showed that Child-Pugh grade B ($HR = 2.120$, 95%CI: 1.121~4.009, $P = 0.021$; $HR = 2.411$, 95%CI: 1.203~4.833, $P = 0.013$), CNLC staging IV ($HR = 4.904$, 95%CI: 2.070~11.617, $P < 0.001$; $HR = 3.167$, 95%CI: 1.472~6.810, $P = 0.003$), tumor diameter ≥ 61.72 mm ($HR = 3.065$, 95%CI: 1.471~6.082, $P < 0.001$; $HR = 2.967$, 95%CI: 1.314~6.259, $P < 0.001$), number of tumors ≥ 3 ($HR = 3.374$, 95%CI: 1.711~6.653, $P < 0.001$; $HR = 2.358$, 95%CI: 1.182~4.704, $P = 0.015$), portal vein invasion ($HR = 3.176$, 95%CI: 1.643~6.141, $P = 0.001$; $HR = 3.173$, 95%CI: 1.572~6.404, $P < 0.001$) were influence factors affecting PFS and OS in patients with liver cancer, and NOP2 gene mutation was a protective factor ($HR = 0.380$, 95%CI: 0.193~0.764, $P = 0.005$; $HR = 0.346$, 95%CI: 0.156~0.763, $P = 0.009$). The areas under the ROC curves of the PFS and OS prediction models were 0.836 (95%CI: 0.769~0.887, $P < 0.001$) and 0.794 (95%CI: 0.728~0.855, $P < 0.001$), respectively. The C-index were 0.811 (95%CI: 0.782~0.843) and 0.786 (95%CI: 0.754~0.820), respectively, the calibration curve fits well, the net benefit rates was high when the threshold probability of the clinical decision curve was within the range of 0.1~0.9. **Conclusions** The status of NOP2 gene was related to the efficacy and prognosis of immunotherapy in patients with liver cancer. The combination of immunotherapy and chemotherapy could improve the prognosis of patients

with NOP2 gene mutations.

Keywords: NOP2 gene; Immunotherapy; Liver cancer

肝癌是世界公认的6大恶性肿瘤之一^[1], 患病人群主要集中于中老年人, 其发病率与致死率一直居高不下, 且近年来仍呈上升趋势^[2,3]。肝脏切除术和肝移植是目前治疗肝癌的首选方案, 但由于肝癌患者早期症状不明显, 大多数患者在确诊时已经进入晚期, 肝功能受损严重, 不能接受手术治疗, 接受治疗的患者一般预后也较差, 复发率和死亡率较高^[4,5]。随着免疫治疗的不断发展, 其在肝癌的治疗中广泛应用, 程序性死亡受体1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂主要通过阻断PD-1与其配体的结合, 恢复T细胞活性, 进而起到消除肿瘤的作用^[6,7]。NOP2基因属于NSUN (NOL1/NOP2/SUNDomain) 基因家族, 其编码的蛋白质均具有RNA甲基转移酶活性, 能够催化不同种类的RNA形成5-甲基胞嘧啶修饰^[8]。在肿瘤发生过程中, NOP2能够与细胞周期蛋白D1启动子区域上的T细胞因子 (T-cell factor, TCF) 结合元件相结合, 从而激活其转录, 与癌细胞的快速增殖有关^[9]。一些研究认为NOP2是一种肿瘤标记物, 在多种癌症组织中表达上调^[10,11]。因此, 本研究对肝癌患者NOP2基因状态与免疫治疗疗效及预后的相关性进行分析, 以期对肝癌的临床治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2017年6月至2020年6月于河北省定州市人民医院住院治疗的157例肝癌患者为研究对象。纳入标准: ①确诊为肝癌^[12]; ②进行二代测序, 具有NOP2基因检查结果; ③年龄18~70岁; ④未接受手术治疗。排除标准: ①因自身原因等拒绝接受免疫治疗的患者; ②严重肝肾功能衰竭的患者; ③多器官功能衰竭者; ④合并其他恶性肿瘤的患者; ⑤预计生存时间< 3个月的患者。通过二代测序技术检测患者NOP2基因状态, 根据NOP2基因检测结果将患者分为NOP2突变组 (56例) 和NOP2野生组 (101例)。本研究经河北省定州市人民医院伦理委员会审批 (审批编号: LCR319)。

1.2 研究方法

1.2.1 观察指标 收集患者的一般资料, 包括性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、是否吸烟、饮酒, 是否合并乙型肝炎、肝硬化、糖尿病, 记录肿瘤直径、肿瘤数目、中国肝癌分期 (China clinic liver cancer staging, CNLC staging)、肝功能Child-Pugh分级、东部肿瘤协作

组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分、是否有门静脉侵犯、有无远处转移、动静脉瘘和NOP2基因状态。

1.2.2 NOP2基因检测 使用DNA提取试剂盒 (德国Qiagen公司, 批号: 69504) 进行DNA提取, 通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增NOP2基因。PCR引物序列: 上游引物5' -CGAAAGGCCCGAAAACAGAAG-3'; 下游引物5' -GGAGACTTATTTGGCTTAGGGAC-3'。通过5%琼脂糖凝胶电泳鉴定以及PCR纯化试剂盒 (碧云天公司, 批号: P0033) 对PCR扩增产物进行提纯, 通过ABI3730XL测序仪 (美国ABI公司) 验证测序。

1.2.3 治疗方法 157例肝癌患者均接受免疫治疗联合化学治疗。免疫治疗药物包括: 帕博利珠单抗2 mg/kg或卡瑞利珠单抗200 mg, 静脉输注, 每3周治疗1次。化学治疗: 培美曲塞, 每3周1次, 500 mg/m², 静脉注射, 或白蛋白结合型紫杉醇, 每3周1次, 160 mg/m², 静脉注射。积极治疗后发生严重不良反应或疾病进展则暂停给药或彻底停药。

1.2.4 疗效评估 根据肿瘤疗效评价标准进行疗效评估, 分为完全缓解 (complete response, CR): 所有临床症状、肿瘤病灶均消失; 部分缓解 (partial response, PR): 临床症状缓解, 病灶减小 $\geq 50\%$, 没有出现新的病灶; 疾病稳定 (stable disease, SD): 病灶减小 $\leq 50\%$, $25\% \leq$ 病灶增长 $< 50\%$; 疾病进展 (progressive disease, PD): 病灶增长 $\geq 50\%$, 或者有新病灶产生。客观缓解率 (objective response rate, ORR) = (CR + PR) / 总数 $\times 100\%$; 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / 总数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 随访 治疗后第1个月、3个月、6个月, 之后每6个月采用门诊复查或电话方式对患者进行随访, 询问患者本人或者家属生存状况和死亡原因等, 记录每个患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progress free survival, PFS)。OS定义为入院治疗至任何原因导致患者死亡或至随访结束的时间; PFS定义为入院治疗至随访过程中首次发现肿瘤进展或随访结束的时间。随访时间为3年, 截至患者死亡或2023年6月30日。

1.3 统计学处理 使用SPSS 22.0软件对数据进行分析。计数资料以例 (%) 表示, 通过 χ^2 检验进行组间比较; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四

分位间距)表示,通过非参数检验进行组间比较;符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线分析不同NOP2基因状态肝癌患者的PFS率和OS率。使用单因素和多因素Cox回归分析影响患者PFS和OS的因素。采用R软件(R 3.6.3) rms程序包构建列线图预测模型;分别采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线、校准曲线和临床决策曲线对模型区分度、准确性和有效性进行内部验证。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 157例患者中男性81例,女性76例,年龄43~69岁,平均(59.13 ± 7.40)岁,NOP2基因野生型101例(64.33%),突变型56例(35.67%)。比

较NOP2突变组与NOP2野生组患者Child-Pugh分级、CNLC分期、肿瘤直径、肿瘤数目和门静脉侵犯差异有统计学意义(P 均 < 0.05),其余指标差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 两组患者免疫治疗疗效及预后 NOP2突变组患者免疫治疗后的ORR率和DCR率均显著高于NOP2野生组($P < 0.05$),见表2。157例肝癌患者的3年PFS率和OS率分别为70.06%(110/157)和87.26%(137/157),NOP2突变组分别为78.57%(44/56)和89.09%(50/56),NOP2野生组分别为65.35%(66/101)和86.14%(87/101),两组中位PFS分别为15.97个月和11.66个月,中位OS分别为18.13个月和13.19个月,两组间差异均有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 3.822$, $P = 0.033$; Log-Rank $\chi^2 = 4.741$, $P = 0.025$),见图1。

表1 NOP2 突变组和野生组肝癌患者的临床资料

项目	总体 (157例)	NOP2突变组 (56例)	NOP2野生组 (101例)	统计量值	P 值
男/女 (例)	81/76	27/29	54/47	$\chi^2 = 0.398$	0.528
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.13 ± 7.40	58.98 ± 6.91	59.45 ± 7.73	$t = 0.089$	0.915
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.46 ± 2.23	23.34 ± 2.12	23.52 ± 2.27	$t = 0.118$	0.889
吸烟 [例 (%)]					
是	75 (47.77)	25 (44.64)	50 (49.50)	$\chi^2 = 0.341$	0.559
否	82 (52.23)	31 (55.36)	51 (50.50)		
饮酒 [例 (%)]					
是	67 (42.68)	22 (39.29)	45 (44.55)	$\chi^2 = 0.409$	0.523
否	90 (57.32)	34 (60.71)	56 (55.45)		
乙型肝炎 [例 (%)]					
是	19 (12.10)	7 (12.50)	12 (11.88)	$\chi^2 = 0.013$	0.909
否	138 (87.90)	49 (87.50)	89 (88.12)		
肝硬化 [例 (%)]					
是	39 (24.84)	16 (28.57)	23 (22.77)	$\chi^2 = 0.649$	0.420
否	118 (75.16)	40 (71.43)	78 (77.23)		
糖尿病 [例 (%)]					
是	58 (36.94)	21 (37.50)	37 (36.63)	$\chi^2 = 0.012$	0.914
否	99 (63.06)	35 (62.50)	64 (63.37)		
ECOG评分 [例 (%)]					
0~1分	110 (70.06)	42 (75.00)	68 (67.33)	$\chi^2 = 1.011$	0.315
2~4分	47 (29.94)	14 (25.00)	33 (32.67)		
Child-Pugh分级 [例 (%)]					
A级	81 (51.59)	22 (39.29)	59 (58.42)	$\chi^2 = 5.279$	0.022
B级	76 (48.41)	34 (60.71)	42 (41.58)		
CNLC分期 [例 (%)]					
I 期	37 (23.57)	8 (14.29)	29 (28.71)	$\chi^2 = 10.054$	0.018
II 期	38 (24.20)	11 (19.64)	27 (26.74)		
III 期	45 (28.66)	24 (42.86)	21 (20.79)		
IV 期	37 (23.57)	13 (23.21)	24 (23.76)		

续表 1

项目	总体（157例）	NOP2突变组（56例）	NOP2野生组（101例）	统计量值	P值
肿瘤直径（ $\bar{x} \pm s$, mm）	62.02 ± 6.65	57.43 ± 6.12	64.56 ± 6.79	5.524	< 0.001
肿瘤数目 [例（%）]					
> 3个	61（38.85）	29（51.79）	32（31.68）	$\chi^2 = 6.128$	0.013
≤ 3个	96（61.15）	27（48.21）	69（68.32）		
动静脉瘘 [例（%）]					
是	21（13.38）	10（17.86）	11（10.89）	$\chi^2 = 1.509$	0.219
否	136（86.62）	46（82.14）	90（89.11）		
远处转移 [例（%）]					
是	19（12.10）	9（16.07）	10（9.90）	$\chi^2 = 1.289$	0.256
否	138（87.90）	47（83.93）	91（90.10）		
侵犯范围 [例（%）]					
≤ 50%	118（75.16）	44（78.57）	74（73.27）	$\chi^2 = 0.543$	0.461
> 50%	39（24.84）	12（21.43）	27（26.73）		
门静脉侵犯 [例（%）]					
是	69（43.95）	33（58.93）	36（35.64）	$\chi^2 = 7.929$	0.005
否	88（56.05）	23（41.07）	65（64.36）		
累及双叶 [例（%）]					
是	64（40.76）	21（37.50）	43（42.57）	$\chi^2 = 0.384$	0.535
否	93（59.24）	35（62.50）	58（57.43）		

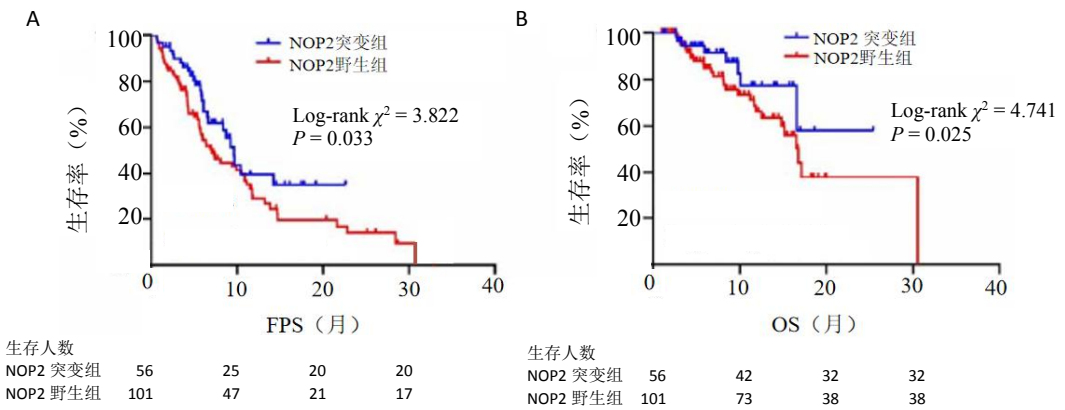


图1 NOP2 突变组和野生组肝癌患者 PFS（A）和 OS（B）生存曲线

2.3 不同PFS、OS组患者的一般资料 根据157例患者的中位PFS（11个月）将患者分为PFS < 11个月组和PFS ≥ 11个月组，根据中位OS将患者分为OS < 13个月组，OS ≥ 13个月组，两组间Child-Pugh分级、CNLC分期、肿瘤直径、肿瘤数目、门静脉侵犯、NOP2基因突变差异均有统计学意义（P均< 0.05）。见表3。

2.4 多因素Cox回归分析肝癌患者PFS、OS的影响因素 将表3中有统计学差异的指标作为自变量，将

PFS、OS作为因变量进行赋值，见表4。多因素Cox回归分析表明，Child-Pugh B级、CNLC IV期、肿瘤直径 ≥ 61.72 mm、肿瘤数目 > 3个、门静脉侵犯、NOP2基因突变为肝癌患者PFS和OS缩短的危险因素（P均< 0.05）。见表5。

2.5 列线图预测模型的构建 将上述肝癌患者3年PFS、OS的影响因素采用R软件构建预测PFS率和OS率的列线图模型，将多因素分析中各指标所对应的β值乘以系数30对各指标赋分，PFS列线图各

表2 NOP2 突变组和野生组肝癌患者的免疫治疗疗效 [例 (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
NOP2突变组	56	1 (1.79)	33 (58.93)	20 (35.71)	2 (3.57)	34 (60.71)	54 (96.43)
NOP2野生组	101	2 (1.98)	30 (29.70)	51 (50.50)	18 (17.82)	32 (31.68)	83 (82.18)
χ^2 值						12.461	8.284
P值						< 0.001	0.004

注：CR 为完全缓解，PR 为部分缓解，SD 为疾病稳定；PD 为疾病进展，ORR 为观缓解率，DCR 为疾病控制率。

表3 不同 PFS、OS 组患者的一般资料

项目	PFS				OS			
	< 11个月组 (80例)	≥ 11个月组 (77例)	统计量值	P值	< 13个月组 (49例)	≥ 13个月组 (108例)	统计量值	P值
男/女 (例)	45/35	36/41	$\chi^2 = 1.417$	0.234	27/22	54/54	$\chi^2 = 0.351$	0.553
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.96 ± 7.11	58.75 ± 7.04	$t = 1.071$	0.286	59.73 ± 7.16	58.68 ± 7.10	$t = 0.856$	0.393
吸烟 [例 (%)]								
是	40 (50.00)	35 (45.45)	$\chi^2 = 0.325$	0.569	26 (53.06)	49 (45.37)	$\chi^2 = 0.799$	0.371
否	40 (50.00)	42 (54.55)			23 (46.94)	59 (54.63)		
饮酒 [例 (%)]								
是	37 (46.25)	30 (38.96)	$\chi^2 = 0.852$	0.356	20 (40.82)	47 (43.52)	$\chi^2 = 0.101$	0.751
否	43 (53.75)	47 (61.04)			29 (59.18)	61 (56.48)		
糖尿病 [例 (%)]								
是	32 (40.00)	26 (33.77)	$\chi^2 = 0.655$	0.419	21 (42.86)	37 (34.26)	$\chi^2 = 1.070$	0.301
否	48 (60.00)	51 (66.23)			28 (57.14)	71 (65.74)		
ECOG评分 [例 (%)]								
0~1分	51 (63.75)	59 (76.62)	$\chi^2 = 3.100$	0.078	30 (61.22)	80 (74.07)	$\chi^2 = 2.653$	0.103
2~4分	29 (36.25)	18 (23.38)			19 (38.78)	28 (25.93)		
Child-Pugh分级 [例 (%)]								
A级	34 (42.50)	47 (61.04)	$\chi^2 = 5.399$	0.020	18 (36.73)	63 (58.33)	$\chi^2 = 6.296$	0.012
B级	46 (57.50)	30 (38.96)			31 (63.27)	45 (41.67)		
CNLC分期 [例 (%)]								
I 期	16 (20.00)	21 (27.27)	$\chi^2 = 17.724$	0.001	7 (14.29)	30 (27.78)	$\chi^2 = 10.597$	0.014
II 期	12 (15.00)	26 (33.77)			9 (18.37)	29 (26.85)		
III 期	23 (28.75)	22 (28.57)			14 (28.57)	31 (28.70)		
IV 期	29 (36.25)	8 (10.39)			19 (38.78)	18 (16.67)		
肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	64.40 ± 6.33	60.16 ± 6.85	$t = 4.030$	< 0.001	64.35 ± 6.37	59.73 ± 6.92	$t = 3.971$	< 0.001
肿瘤数目 [例 (%)]								
> 3个	42 (52.50)	19 (24.58)	$\chi^2 = 12.786$	< 0.001	26 (53.06)	35 (32.41)	$\chi^2 = 6.052$	0.014
≤ 3个	38 (47.50)	58 (75.32)			23 (46.94)	73 (67.59)		
门静脉侵犯 [例 (%)]								
是	46 (57.50)	23 (29.87)	$\chi^2 = 12.159$	< 0.001	31 (63.27)	38 (35.19)	$\chi^2 = 10.789$	0.001
否	34 (42.50)	54 (70.13)			18 (36.73)	70 (64.81)		
NOP2基因突变 [例 (%)]								
是	20 (25.00)	36 (46.75)	$\chi^2 = 8.091$	0.004	10 (20.41)	46 (42.59)	$\chi^2 = 7.229$	0.007
否	60 (75.00)	41 (53.25)			39 (79.59)	62 (57.41)		

评分线评分依次为22.53、47.70、33.60、36.48、34.68、29.04分（图2），OS列线图各评分线评分依次为26.40、34.59、32.64、25.74、34.65、31.83分（图3）。

2.6 模型评价 PFS和OS预测模型的ROC曲线下面积分别为0.836（95%CI: 0.769~0.887, $P < 0.001$ ）和0.794（95%CI: 0.728~0.855, $P < 0.001$ ），C-index分别为0.811（95%CI: 0.782~0.843）和0.786（95%CI: 0.754~0.820），校准曲线拟合度均良好，临床决策曲线阈值概率在0.1~0.9，净获益率均较高，表明预测模型预测效果良好，见图4、图5。

表 4 多因素 Cox 回归分析赋值表

项目	赋值
因变量	
PFS	< 11个月为1, ≥ 11个月为0
OS	< 13个月为1, ≥ 13个月为0
自变量	
Child-Pugh分级	A级为0, B级为1
CNLC分期	I 期为1, II 期为2, III 期为3, IV 期为4
肿瘤直径	< 61.72 mm为0, ≥ 61.72 mm 为1
肿瘤数目	≤ 3个为0, > 3个为1
门静脉侵犯	否为0, 是为1
NOP2基因	野生型为0, 突变型为1

表 5 多因素 Cox 回归分析肝癌患者 PFS、OS 的影响因素

因素	PFS					OS				
	β	SE	Wald χ^2	HR (95%CI)	P值	β	SE	Wald χ^2	HR (95%CI)	P值
Child-PughB 级	0.751	0.325	5.346	2.120 (1.121~4.009)	0.021	0.880	0.335	6.901	2.411 (1.203~4.833)	0.013
CNLC分期										
I 期				Ref					Ref	
II 期	0.501	0.482	1.082	1.651 (0.642~4.242)	0.298	0.285	0.567	0.253	1.330 (0.438~4.043)	0.615
III 期	0.316	0.446	0.503	1.372 (0.572~3.290)	0.478	0.660	0.529	1.557	1.935 (0.686~5.459)	0.212
IV 期	1.590	0.440	13.059	4.904 (2.070~11.617)	< 0.001	1.153	0.391	8.692	3.167 (1.472~6.810)	0.003
肿瘤直径 ≥ 61.72 mm	1.120	0.367	9.314	3.065 (1.471~6.082)	< 0.001	1.088	0.334	10.602	2.967 (1.314~6.259)	< 0.001
肿瘤数目 > 3个	1.216	0.346	12.353	3.374 (1.711~6.653)	< 0.001	0.858	0.352	5.939	2.358 (1.182~4.704)	0.015
门静脉侵犯	1.156	0.336	11.829	3.176 (1.643~6.141)	0.001	1.155	0.358	10.403	3.173 (1.572~6.404)	< 0.001
NOP2基因突变	-0.968	0.345	7.866	0.380 (0.193~0.764)	0.005	-1.061	0.346	6.901	0.346 (0.156~0.763)	0.009

注：Ref 为参考项。

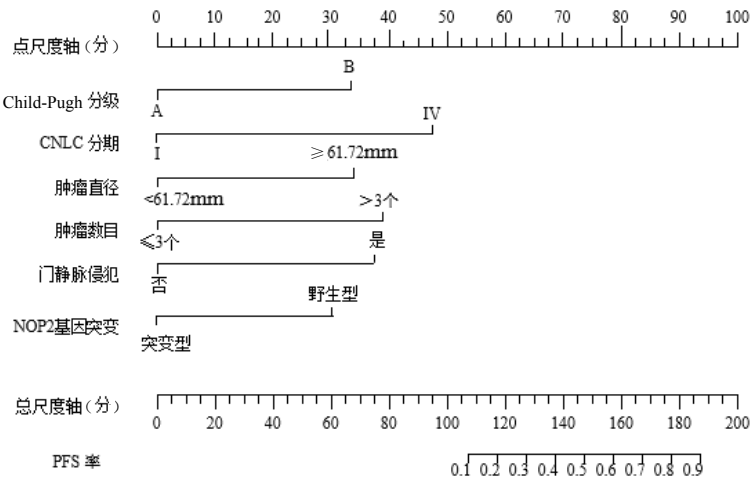


图 2 预测肝癌患者 3 年 PFS 的列线图模型

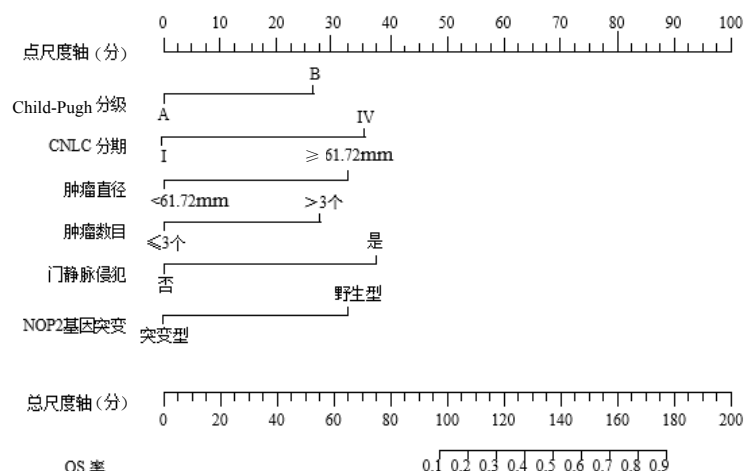


图3 预测肝癌患者3年OS的列线图模型

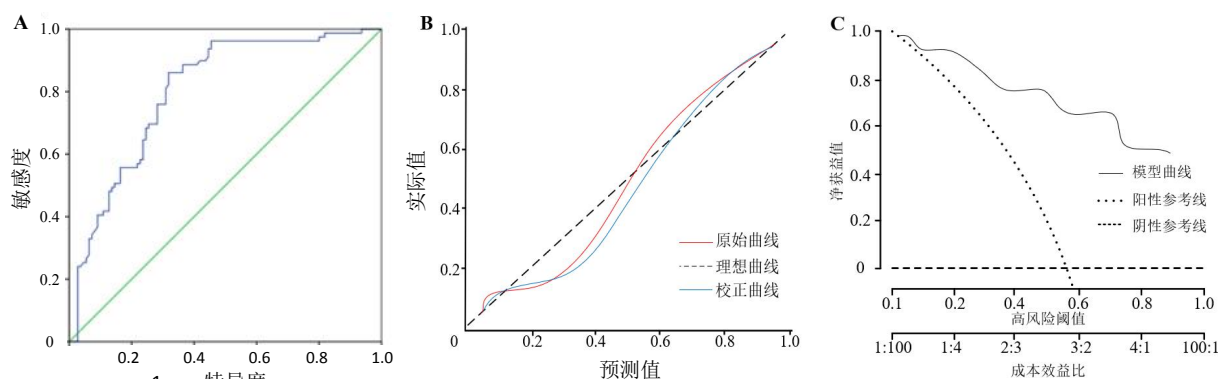


图4 PFS列线图预测模型的验证

注：A为ROC曲线；B为校准曲线；C为临床决策曲线。

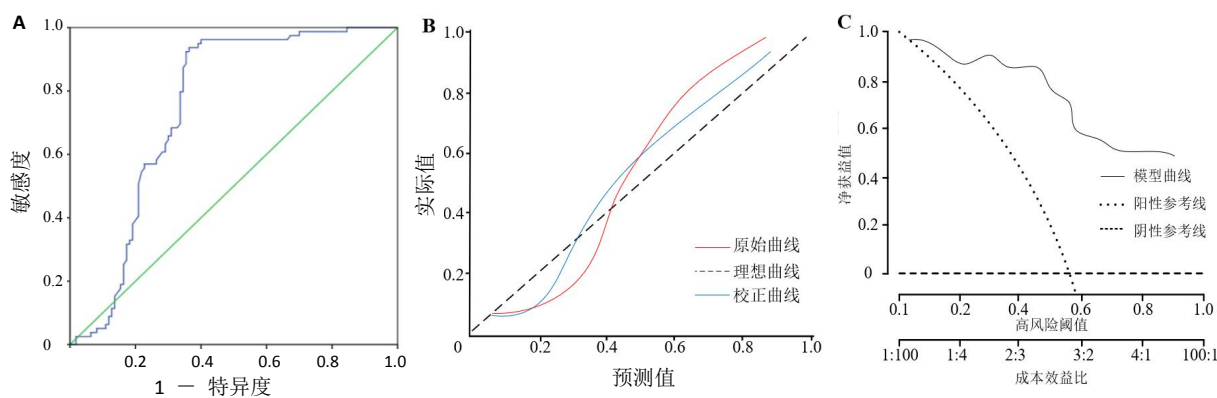


图5 OS列线图预测模型的验证

注：A为ROC曲线；B为校准曲线；C为临床决策曲线。

3 讨论

我国肝癌发病率一直居高不下，但随着医疗水平的提高，越来越多的肝癌患者被确诊并得到及时治疗^[13,14]。NSUN2编码的蛋白质是一种RNA甲基转移酶，NSUN2异常与肝细胞癌的不良分化有关^[15]。NSUN2参与多种肿瘤的发生发展，在肝癌细胞中也

可能具有重要作用^[16]。因此NOP2基因状态可能在肝癌患者的发病机制中发挥重要作用，对肝癌患者的治疗效果和预后具有一定影响。但目前关于肝癌患者NOP2基因状态与免疫治疗疗效及预后关系的研究鲜有报道。因此本研究对影响免疫治疗肝癌患者预后的因素进行分析，旨在探讨NOP2基因状态

是否为肝癌患者免疫治疗疗效及预后的影响因素。

本研究中, NOP2突变组患者免疫治疗后的ORR率和DCR率均显著高于NOP2野生组。分析其原因, NOP2基因突变可能通过影响NOP2基因的表达进而使肝癌患者从免疫治疗中获益。肝癌患者NOP2基因状态与PFS及OS存在一定关系, 突变型患者和野生型患者的3年PFS和3年OS差异具有统计学意义。有研究表明, NOP2基因突变的肝癌患者免疫治疗后的ORR及PFS均优于野生型患者^[17,18]。这与本研究结果基本一致。本研究中Cox回归分析表明, NOP2基因突变是肝癌患者3年PFS和OS的独立影响因素。

本研究进一步探讨了影响肝癌患者免疫治疗预后的因素, 结果表明Child-Pugh分级、CNLC分期、肿瘤直径、肿瘤数目和门静脉侵犯也均为肝癌患者PFS和OS的影响因素。既往研究表明, 不同肝功能分级对患者预后具有重要影响, 与患者预后紧密相关^[19-21]。这提示临床可通过患者术前肝功能Child-Pugh分级对患者预后进行有效预测。肝癌分期对患者治疗方式的选择具有重要指导作用。临床常用的肝癌分期系统有CNLC分期、CLIP评分和CUPI评分等, 其中CNLC分期是专门针对我国肝癌患者的特点制定的, 得到广泛认可^[22,23]。有研究指出体积较小的肿瘤常有包膜形成, 治疗效果更好, OS更长^[24,25]。薛慧敏等^[26]研究表明多发肿瘤患者的复发率和转移率高于单发患者, 这与本研究结果相符。大多数出现门静脉侵犯的患者预后均不理想, 其原因可能为肿瘤侵犯门静脉后黏附在血管壁并不断生长, 从而导致癌栓形成^[27,28]。本研究所构建的列线图模型具有良好的区分度和一致性, 在临床上可有效评估肝癌患者的免疫治疗疗效及预后, 从而及时采取防治措施, 改善患者预后。本研究也有一些不足之处, 本研究纳入的影响因素可能尚不全面, 得到的结果也可能因样本量不足而产生偏差, 还需扩大样本量和纳入更多的临床指标进行全面分析。

综上所述, NOP2基因状态与肝癌患者免疫治疗疗效及预后有关, 采用免疫检查点抑制剂联合化学治疗可提高NOP2基因突变患者的预后。Child-Pugh分级、CNLC分期、肿瘤直径、肿瘤数目、门静脉侵犯、NOP2基因突变为肝癌患者PFS和OS的影响因素。

参考文献

[1] LEE TK, GUAN XY, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular

carcinoma - from origin to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 26-44.

- [2] 孙恒亮, 濮忠建. 血清甲胎蛋白和三叶因子1水平对原发性肝癌的诊断及预后价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021, 13(4): 27-37.
- [3] 郑永昌, 毛一雷. 早诊早治, 提高我国肝癌5年生存率[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(6): 321-324.
- [4] 傅毅振, 徐立. 肝细胞癌综合治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(10): 2179-2183.
- [5] 黄晓勇, 施国明, 周俭. 免疫治疗新时代下肝胆恶性肿瘤治疗的机遇和挑战[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 977-979.
- [6] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体1抑制剂——替雷利珠单抗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1): 37-42.
- [7] 高金平, 朴瑛, 陈娟, 等. PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝癌的疗效和安全性分析[J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(4): 300-306.
- [8] ZHAI C T, TIAN Y C, TANG Z X, et al. RNA methyltransferase NSUN2 promotes growth of hepatocellular carcinoma cells by regulating fizzy-related-1 in vitro and in vivo[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(11): 991-999.
- [9] 殷田田, 卢玲, 刘云章. 核仁蛋白与疾病研究进展[J]. *青岛大学医学院学报*, 2021, 57(4): 626-628.
- [10] 徐之端, 张懿刚, 刘双池, 等. 基于生物信息学NOP2在肝癌中的预后价值研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(12): 1654-1658.
- [11] 热斯江·居马色衣提, 张丽娜, 秦虎, 等. 下调RNA甲基化酶NSUN2表达对脑胶质瘤U87细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2023, 28(2): 102-104, 128.
- [12] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化栓栓塞治疗临床实践指南[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(4): 246-255.
- [13] LI X, RAMADORI P, PFISTER D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 541-557.
- [14] 姚依勃, 龚亚斌. 中医药防治肝癌复发转移的研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(5): 871-875.
- [15] 黄奕芝, 杨紫青, 温炜杰, 等. NSUN2通过靶基因PRPS2调控核苷酸代谢从而介导肝癌细胞的增殖[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(4): 640-645.
- [16] 张群, 田秋思, 唐铨铨, 等. RNA甲基转移酶NSUN2的生物学功能及在肿瘤中的研究进展[J]. *陕西理工大学学报: 自然科学版*, 2022, 38(6): 52-59.
- [17] ORTIZ-BARAHONA V, SOLER M, DAVALOS V, et al. Epigenetic inactivation of the 5-methylcytosine RNA methyltransferase NSUN7 is associated with clinical outcome and therapeutic vulnerability in liver cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 83.
- [18] 吴军, 闫雪花, 陈小勇, 等. 金属硫蛋白-3与肝细胞肝癌TACE治疗近、远期疗效的关系[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(2): 168-172.
- [19] 李豪, 陈国勇, 魏思东, 等. 原发性肝癌患者肝切除术后复发影响因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 69-74.
- [20] MACPHERSON I R, HE Y, PALMIERI C. Eribulin, Child-Pugh score, and liver-function tests: lessons from pivotal breast cancer studies 301 and 305[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 33.
- [21] CHEN C T, FENG Y H, YEN C J, et al. Prognosis and treatment pattern of advanced hepatocellular carcinoma after failure of first-line atezolizumab and bevacizumab treatment[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(5): 1199-1207.
- [22] LI C, WANG H, CHEN R, et al. Outcomes and recurrence patterns following curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with different China liver cancer staging[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(2): 907-921.

- [23] 李长贤, 张慧, 吴晓峰, 等. 不同中国肝癌分期肝癌根治性切除术后临床效果及预后因素分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2): 134-143.
- [24] 张笑时, 吕少诚, 潘飞, 等. 甲胎蛋白水平与肿瘤总体积比值对肝癌肝移植患者预后的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(3): 215-217.
- [25] 张凯, 刘培培, 饶石磊, 等. 三维适形放射治疗不同大体肿瘤体积的原发性肝癌患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 710-713.
- [26] 薛慧敏, 陈涛, 朱校均. 肝癌根治性切除术后患者复发情况及其危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(18): 35-38.
- [27] 强光辉, 曹胤, 张广, 等. 肝癌微血管侵犯对预后的影响及基于 γ -谷氨酰转肽酶-淋巴细胞比值预测评分模型的建立[J]. 中国临床研究, 2021, 34(9): 1164-1170.
- [28] HE M, LI Q, ZOU R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs. Sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 953-960.

收稿日期: 2023-09-08

李哲恒, 陈圣雄, 宋玉涛, 等. 肝癌患者NOP2基因状态对免疫治疗疗效及预后的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(4): 38-47.

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）收录，且拥有国家新闻出版署等多种网上查询路径。

本刊特色栏目：

- （1）继续教育园地（视频）；
- （2）临床病例荟萃（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：

贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，反映我国感染病临床和科研工作的重大进展，促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统，网址为：<http://zhshylcgr.j-ditan.com/>，欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆，即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊，每期定价28元，全年定价168元。编辑部常年办理邮购，邮发代号：80-729，欢迎订阅。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059