

• 论 著 •

乙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者 E6AP、BAF155 表达及临床预后意义*

左博文¹, 张 威¹, 张 伟², 牛 文^{3△}

1. 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科, 黑龙江哈尔滨 150001; 2. 牡丹江医学院附属红旗医院
肿瘤科, 黑龙江牡丹江 157000; 3. 哈尔滨医科大学附属第一医院急诊科, 黑龙江哈尔滨 150001

摘 要:目的 探讨乙型肝炎病毒相关肝细胞癌(HBV-HCC)患者 E6 相关蛋白(E6AP)、BRG1 基因相关因子 155(BAF155)表达及临床预后意义。方法 回顾性收集自 2019 年 1 月至 2021 年 2 月哈尔滨医科大学附属第一医院诊治的 126 例 HBV-HCC 患者作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 和免疫组化检测 HBV-HCC 患者癌组织及癌旁组织 E6AP、BAF155 表达。分析 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 水平与 HBV-HCC 患者临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 分析 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 水平对 HBV-HCC 患者生存预后的影响。COX 回归分析影响 HBV-HCC 患者生存预后的因素。结果 相比于癌旁组织, HBV-HCC 患者癌组织 E6AP mRNA 和蛋白阳性率较低, 而 BAF155 mRNA 和蛋白阳性率较高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。相比于中国肝癌分期方案(CNLC)Ⅰ期、肿瘤最大径 <5 cm 及 HBV-DNA 阴性, CNLC Ⅱ~Ⅲ期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 及 HBV-DNA 阳性的 HBV-HCC 癌组织中 E6AP mRNA 较低, BAF155 mRNA 较高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。E6AP mRNA 高表达组、低表达组 3 年生存率为 67.19% (43/64)、38.71% (24/62), 差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=10.540, P=0.001$)。BAF155 mRNA 高表达组、低表达组 3 年生存率为 42.62% (26/61)、63.08% (41/65), 差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=6.876, P=0.009$)。多因素 COX 分析结果显示, CNLC Ⅱ~Ⅲ期、BAF155 mRNA 是影响 HBV-HCC 预后的危险因素, E6AP mRNA 是其保护因素。结论 HBV-HCC 患者 E6AP 表达下调, BAF155 表达上调, 检测 E6AP、BAF155 表达有助于评估 HBV-HCC 患者的预后。

关键词:乙型肝炎病毒相关性肝癌; E6 相关蛋白; BRG1 基因相关因子 155; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.018 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2025)14-1764-06 **文献标志码:**A

Expression of E6AP and BAF155 in patients with hepatitis B virus-related
hepatocellular carcinoma and its clinical prognostic significance*

ZUO Bowen¹, ZHANG Wei¹, ZHANG Wei², NIU Wen^{3△}

1. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. Department of Oncology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China; 3. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of E6-associated protein (E6AP) and BRG1-associated factor 155 (BAF155) in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) and its clinical prognostic significance. **Methods** A total of 126 patients with HBV-HCC diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from January 2019 to February 2021 were retrospectively collected as the research subjects. The expressions of E6AP and BAF155 in cancer tissues and adjacent tissues of HBV-HCC patients were detected by real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry. To analyze the relationship between the levels of E6AP mRNA and BAF155 mRNA and the clinicopathological characteristics of patients with HBV-HCC. The survival curve was plotted using the Kaplan-Meier method to analyze the effects of E6AP mRNA and BAF155 mRNA levels on the survival prognosis of patients with HBV-HCC. COX regression analysis was conducted to analyze the factors influencing the survival prognosis of patients with HBV-HCC. **Results** Compared with adjacent tissues, the positive rates of E6AP mRNA and protein in cancer tissues of HBV-HCC patients were lower, while the positive rates of BAF155

* 基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(2017-340)。

作者简介:左博文,女,主治医师,主要从事肝病相关方向的工作研究。△ 通信作者, E-mail:18846118580@163.com。

mRNA and protein were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the stage I of the China Liver Cancer Staging (CNLC), the maximum tumor diameter < 5 cm and HBV-DNA negative, the E6AP mRNA was lower and the BAF155 mRNA was higher in the HBV-HCC cancer tissues of the CNLC stage II—III, the maximum tumor diameter ≥ 5 cm and the HBV-DNA positive, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year survival rates of the high-expression group and the low-expression group of E6AP mRNA were 67.19% (43/64) and 38.71% (24/62), respectively, and the difference was statistically significant (Log rank $\chi^2 = 10.540$, $P = 0.001$). The 3-year survival rates of the high-expression group and the low-expression group of BAF155 mRNA were 42.62% (26/61) and 63.08% (41/65), respectively, and the difference was statistically significant (Log rank $\chi^2 = 6.876$, $P = 0.009$). The results of multivariate COX analysis showed that CNLC stage II—III and BAF155 mRNA were risk factors affecting the prognosis of HBV-HCC, while E6AP mRNA was a protective factor. **Conclusion** The expression of E6AP is down-regulated and the expression of BAF155 is up-regulated in patients with HBV-HCC. Detecting the expressions of E6AP and BAF155 is helpful for evaluating the prognosis of patients with HBV-HCC.

Key words: hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma; E6-associated protein; BRG1-associated factor 155; prognosis

肝癌是癌症死亡的第二大常见原因,全球每年新发 90.6 万例,死亡 83.0 万例^[1]。肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌中最常见的病理类型,其中慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是常见的病因之一,长期慢性 HBV 感染可导致肝纤维化及 HBV 相关 HCC(HBV-HCC) 的发生^[2]。研究 HBV-HCC 疾病机制,寻找能够评估预后的标志物,意义重大。E6 相关蛋白(E6AP) 是一种 E3 泛素蛋白连接酶,促进下游蛋白的泛素化和蛋白水解^[3]。研究表明,宫颈癌、前列腺癌中 E6AP 表达下调,其能抑制机体抗肿瘤免疫能力,促进人乳头瘤病毒的传播和病毒相关癌症的发生^[4-5]。SWI/SNF 染色质重塑因子 BRG1 基因相关因子 155(BAF155) 是 SWI/SNF 蛋白质家族的成员,具有解旋酶和三磷酸腺苷(ATP)酶活性,构成 ATP 依赖性染色质重塑复合物,调节下游基因的转录^[6]。研究表明,肾癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 BAF155 过表达,其能激活 Myc 信号通路,促进癌细胞增殖及侵袭^[6-7]。目前 HBV-HCC 患者 E6AP、BAF155 表达及对预后的影响尚不清楚。本研究旨在探讨 HBV-HCC 患者 E6AP、BAF155 表达,分析两者的预后价值,探索新的 HBV-HCC 标志物。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2019 年 1 月至 2021 年 2 月哈尔滨医科大学附属第一医院诊治的 126 例 HBV-HCC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)乙型肝炎抗原阳性,行根治性手术治疗,经病理确诊为 HCC;(2)术前第一次诊断为 HCC;(3)肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级,术前影像学结果无肝外器官及组织转移;(4)临床资料及随访资料完整。排除标准:(1)甲型、丙型及其他型肝炎病毒感染;(2)合并其他肿瘤;(3)既往接受化疗性栓塞、放化疗等相关治疗;(4)术后因出现严重心、肺、脑、肾等脏器并发症或感染出血原因导致围手术期死亡;(5)术后病理结果切缘阳性,病理类型为胆管细胞癌、混合细胞癌、转移性

肝恶性肿瘤;(6)临床数据及随访资料不全及非肿瘤复发及转移原因死亡;(7)既往有吸烟史、饮酒史及糖尿病等合并症。其中男 73 例,女 53 例;年龄 26~80 岁,平均(64.21±7.05)岁;参考中国肝癌分期方案(CNLC)^[8]:I 期 50 例,II~III 期 76 例;Edmondson-Steiner 病理分级:I~II 级 72 例,III~IV 级 54 例;肿瘤最大径: < 5 cm 76 例, ≥ 5 cm 50 例;术前甲胎蛋白(AFP): ≤ 400 $\mu\text{g/L}$ 86 例, > 400 $\mu\text{g/L}$ 40 例;血管侵犯 37 例;HBV DNA 阳性 66 例、阴性 60 例。本研究符合医院伦理标准并通过审查,患者对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 E6AP、BAF155 蛋白检测 将 HBV-HCC 患者癌组织和癌旁组织常规石蜡包埋切片,采用常规免疫组化染色步骤进行操作。E6AP(武汉艾美捷生物科技公司,货号 A-ABV10567)、BAF155(美国 Abcam 公司,货号 ab72503)一抗工作液稀释比均为 1:50。依次经二抗孵育、显色、苏木素染核及脱水封片等步骤,显微镜评估染色情况。染色强度评分:0 分为没有染色,1 分浅黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色;阳性细胞面积评分:0 分 $< 5\%$,1 分: $5\% \sim 25\%$,2 分: $> 25\% \sim 50\%$,3 分: $> 50\% \sim 75\%$,4 分: $> 75\%$ 。两评分的乘积 0~2 为阴性,3~12 为阳性。

1.2.2 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 检测 将 HBV-HCC 患者癌组织和癌旁组织置于研钵中研磨,Trizol 法提取 RNA,反转录为 cDNA。实时荧光定量 PCR 仪器购自美国赛默飞公司,型号 Quant Studio 5。引物由上海华大生物科技公司设计合成,引起序列:E6AP 正向 5'-CTGCGGAAAGTGCTCATCATGT-3',反向 5'-TGGCAGAGCGAACAATAAGGC-3';BAF155 正向 5'-GCAGGATTGGGAGAGAGGTAG-3',反向 5'-CAGCAAGCCTGTCTGTGGAG-3';PPIA 正向 5'-CACGACAGGCTTGCTGAATGA-3',反向 5'-CTTCCGTAAACACGTCCAGTG-3'。体系:cD-

NA 0.5 μ L, 2 $\times$ SYBR Green 5 μ L, 正反向引物各 0.5 μ L, 双蒸水 3.5 μ L。程序: 94 $^{\circ}$ C 5 min, 1 个循环; 94 $^{\circ}$ C 35 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 70 $^{\circ}$ C 30 s, 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 的相对表达量, 并分别以均值 1.34、3.87 为临界值, 分为 E6AP mRNA 高表达组 (>1.34 , 64 例) 和 E6AP mRNA 低表达组 (≤ 1.34 , 62 例), BAF155 mRNA 高表达组 (>3.87 , 61 例) 和 BAF155 mRNA 低表达组 (≤ 3.87 , 65 例)。

1.2.3 随访 随访以患者手术日期为起点, 收集随访期间住院病历、门诊病历及其他通讯方式收集患者定期检查血清 AFP、B 超、CT 及核磁检查结果, 术后复发转移是指通过影像学检查在肝内或者在其他器官如腹腔、肺、胸腔、脑、骨等发现新发病灶。记录因肿瘤复发转移导致死亡的时间。随访截止日期为因肿瘤复发转移导致死亡的时间或 2024 年 3 月 1 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数

据处理。计量资料行 K-S 正态性检验和方差齐性检验, 符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用 t 检验比较。计数资料用例数或百分率表示, 组间采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 分析 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 表达与 HBV-HCC 患者预后的关系。COX 回归分析确定各变量对 HBV-HCC 预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBV-HCC 患者 E6AP、BAF155 mRNA 及蛋白表达 E6AP 蛋白位于癌旁组织的细胞质和细胞膜, BAF155 蛋白位于癌组织细胞核, 部分位于细胞质。见图 1。相比于癌旁组织, HBV-HCC 患者癌组织 E6AP mRNA 表达及其蛋白阳性率较低, 而 BAF155 mRNA 表达及其蛋白阳性率较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1、2 及表 1。

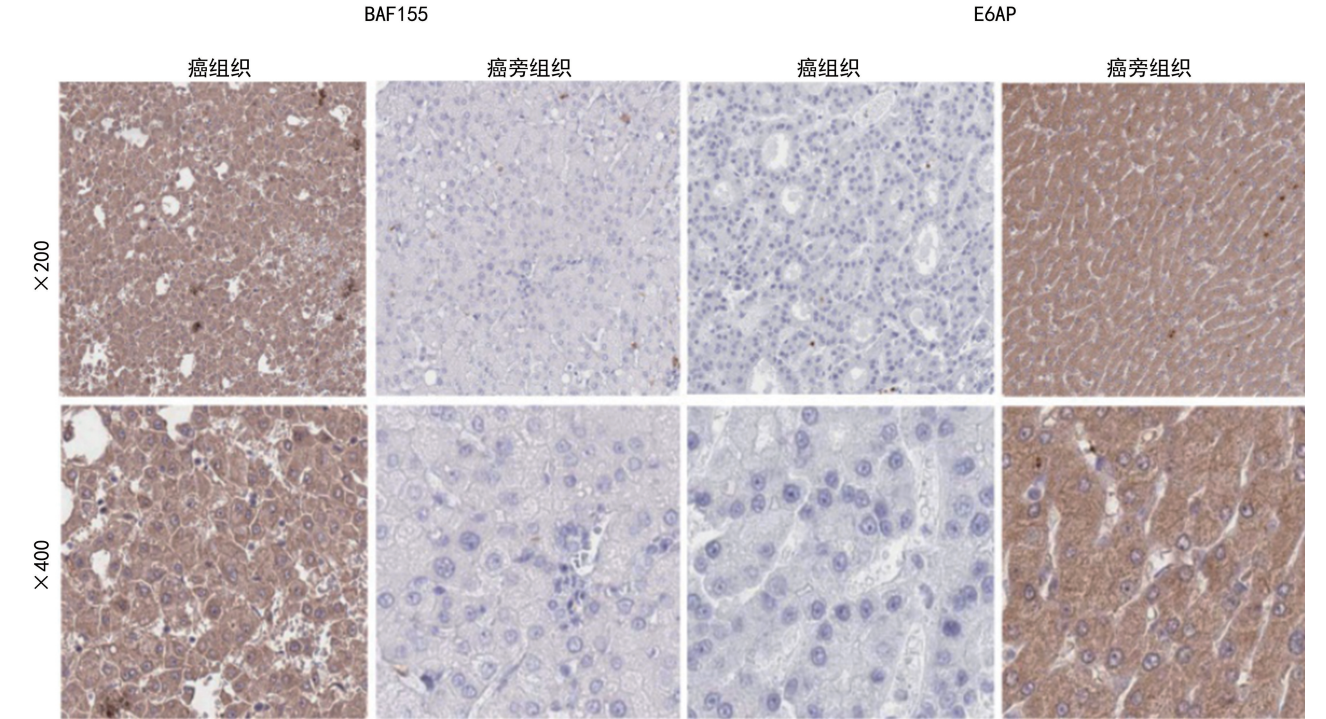
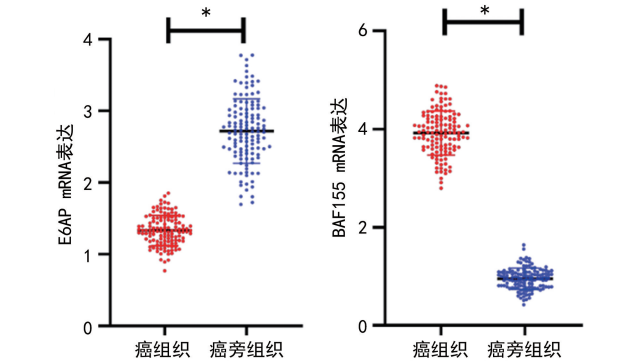


图 1 组织 E6AP、BAF155 蛋白表达(免疫组化)



注: 与癌旁组织比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 癌组织和癌旁组织 E6AP、BAF155 mRNA 表达比较

表 1 癌组织和癌旁组织 E6AP、BAF155 mRNA 表达及其蛋白阳性率比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 % (n/n)]				
项目	癌组织 (n=126)	癌旁组织 (n=126)	t/ χ^2	P
E6AP				
mRNA	1.34 $\pm$ 0.21	2.75 $\pm$ 0.45	31.872	<0.001
蛋白阳性率	9.52(12/126)	77.78(98/126)	119.321	<0.001
BAF155				
mRNA	3.87 $\pm$ 0.51	0.94 $\pm$ 0.23	58.787	<0.001
蛋白阳性率	75.40(95/126)	7.14(9/126)	121.088	<0.001

2.2 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 水平与 HBV-HCC 临床病理特征的关系 相比于 CNLC I 期、肿瘤最大径<5 cm 及 HBV-DNA 阴性,CNLC II~Ⅲ期、肿瘤最大径≥5 cm 及 HBV-DNA 阳性的 HBV-HCC 癌组织中 E6AP mRNA 较低,BAF155 mRNA 较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 表达与 HBV-HCC 患者预后的关系 随访中,复发 35 例,转移 24

例,因肿瘤复发转移导致死亡共 59 例,3 年生存率为 53.17% (67/126)。E6AP mRNA 高表达组、低表达组 3 年生存率为 67.19% (43/64)、38.71% (24/62),差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=10.540, P=0.001$)。BAF155 mRNA 高表达组、低表达组 3 年生存率为 42.62% (26/61)、63.08% (41/65),差异有统计学意义(Log rank $\chi^2=6.876, P=0.009$)。见图 3。

表 2 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 表达与 HBV-HCC 临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	E6AP mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	BAF155 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.062	0.290		1.180	0.240
<60	55	1.36±0.18			3.81±0.49		
≥60	71	1.32±0.23			3.92±0.54		
性别			1.332	0.185		1.513	0.133
男	73	1.32±0.22			3.81±0.50		
女	53	1.37±0.19			3.95±0.53		
Edmondson-Steiner 病理分级			1.851	0.067		1.751	0.082
I~Ⅱ级	72	1.37±0.23			3.80±0.49		
Ⅲ~Ⅳ级	54	1.30±0.18			3.96±0.53		
肿瘤最大径			28.040	<0.001		20.427	<0.001
<5 cm	76	1.75±0.22			3.11±0.50		
≥5 cm	50	0.72±0.17			5.03±0.54		
CNLC			46.350	<0.001		17.434	<0.001
I 期	50	2.31±0.23			2.90±0.47		
Ⅱ~Ⅲ期	76	0.70±0.16			4.51±0.53		
术前 AFP(μg/L)			1.466	0.145		1.298	0.197
≤400	86	1.36±0.22			3.91±0.55		
>400	40	1.30±0.20			3.78±0.46		
血管侵犯			0.669	0.504		1.306	0.194
有	37	1.32±0.20			3.96±0.53		
无	89	1.35±0.24			3.83±0.50		
HBV-DNA			8.591	<0.001		7.349	<0.001
阳性	66	1.50±0.24			4.20±0.58		
阴性	60	1.16±0.20			3.51±0.46		

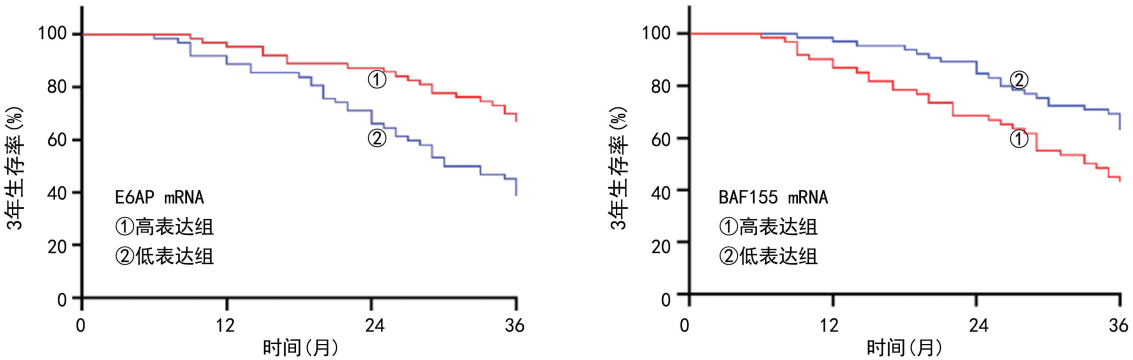


图 3 E6AP mRNA、BAF155 mRNA 表达与 HBV-HCC 患者预后的关系

2.4 HBV-HCC 预后影响因素 以 HBV-HCC 患者随访中的死亡情况为因变量(1=死亡,0=存活),将表 2 中 $P<0.05$ 的因素纳入多因素 COX 分析,结果

CNLC II~Ⅲ期、BAF155 mRNA 是影响 HBV-HCC 预后的危险因素,E6AP mRNA 是其保护因素。见表 3。

表 3 多因素 COX 比例风险模型

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
HBV-DNA	1=阳性,0=阴性	0.223	0.161	1.918	0.445	1.249	0.912~1.714
CNLC	1=Ⅱ~Ⅲ期,0=Ⅰ期	0.376	0.154	5.961	<0.001	1.456	1.077~1.970
肿瘤最大径	1= ≥ 5 cm,0=<5 cm	0.270	0.189	2.041	0.334	1.310	0.904~1.897
E6AP mRNA	1=高表达,0=低表达	-0.420	0.170	6.104	<0.001	0.657	0.471~0.917
BAF155 mRNA	1=高表达,0=低表达	0.374	0.169	4.897	<0.001	1.454	1.044~2.024

3 讨 论

2020 年全球新诊断肝癌超过 90 万例^[1]。肝癌患者中 80% 以上有持续性的 HBV 感染,可不经肝硬化直接发展为 HBV-HCC^[9]。虽然目前 CNLC、TNM 分期均有助于评估 HBV-HCC 患者的预后,但由于患者本身及肿瘤的异质性,均难以准确预测患者远期生存情况^[10]。因此,寻找能评估 HBV-HCC 患者预后的标志物,更好地识别高危患者,为个体手术决策、规划合理的复发监测和辅助治疗决策提供有用的指导。

E6AP 位于人类 15 号染色体,作为 E3 泛素连接酶参与促进下游靶蛋白降解,调节核激素受体的转录,参与细胞增殖及分化。研究表明,乳腺癌、前列腺癌中 E6AP 的表达缺失能够诱导癌细胞上皮间质转化,促进肿瘤侵袭和转移,是新的肿瘤标志物^[10-11]。本研究 HBV-HCC 中 E6AP mRNA 和蛋白表达均明显下调,提示 HBV-HCC 中 E6AP 可能发挥肿瘤抑制效应。研究表明,HBV 病毒能够编码产生多功能调节蛋白 HBx,促进病毒复制和肝癌的发生,正常情况下 E6AP 能与 HBx 的结合,形成 p53、E6AP 和 HBx 的三元复合物,促进 E6AP 介导的 HBx 泛素化降解,抑制 HBV 的复制能力,而 E6AP 的表达缺失或表达下调导致 HBx 的大量蓄积,促进 HBV 相关的肿瘤发生^[12]。本研究 E6AP 表达与肿瘤分期及肿瘤最大径有关,表明 E6AP 的下调促进 HBV-HCC 的恶性进展。分析其原因,E6AP 通过结合泛素蛋白连接酶 E3A,以蛋白酶体依赖的方式促进纺锤体检查点蛋白 E 降解,抑制细胞有丝分裂,发挥肿瘤抑制作用。研究表明,头颈部鳞癌中 E6AP 的表达下调,继而增加纺锤体检查点蛋白 E 的蛋白的稳定性,促进细胞有丝分裂,导致肿瘤的过度增殖^[13]。有学者发现,结直肠癌中 E6AP 表达下调导致泛素化 C 末端结合蛋白 1 的蛋白降解减少,其参与组装成组蛋白脱乙酰酶 1 和转录因子 c-myc 的转录复合物,在转录水平抑制促凋亡基因 Bcl-2 的表达,抑制凋亡信号传导及癌细胞凋亡,导致肿瘤进展^[14]。本研究 E6AP mRNA 表达降低增加 HBV-HCC 患者不良预后的风险。笔者分析,E6AP 的表达下调促进细胞分裂周期蛋白 6 的转录,

引起 INK4/ARF 基因座的甲基化沉默,位于该 INK4/ARF 基因座中的 3 个抑癌基因(p15、p16 和 p19)的表达减少,促进癌细胞的增殖、侵袭和转移,导致患者不良预后^[15]。此外,E6AP 表达下调促进肿瘤放化疗耐药性形成,降低辅助治疗的疗效,导致患者不良预后。研究表明,乳腺癌中 E6AP 的表达下调导致 α -烯醇化酶蛋白稳定性增加,其能抑制细胞内活性氧的产生,维持线粒体稳态,增强癌细胞放疗治疗的抵抗性,而上调 E6AP 的表达能够显著改善肿瘤的放疗疗效,增加放射治疗的敏感性^[16]。

BAF155 是构成染色质重塑复合体 SWI/SNF 的核心亚基,参与调控细胞周期、增殖、分化及 DNA 损伤修复等过程。研究表明,BAF155 在乳腺癌、前列腺癌中表达上调,其能激活 Myc 通路促进癌细胞增殖,导致肿瘤恶性进展^[17]。本研究中,HBV-HCC 中 BAF155 表达显著升高,表明 BAF155 可能参与 HBV-HCC 的肿瘤发生。分析其原因,BAF155 能以蛋白酶体依赖的方式稳定 HBx 蛋白,促进肝癌的肿瘤发生。研究表明,BAF155 通过与人蛋白酶体 $\alpha 7$ 亚基竞争性结合,保护 HBx 免受泛素非依赖性蛋白酶体降解,导致 HBx 蛋白水平升高,HBx 能够反式激活 MYC 等原癌基因的表达,促进肝癌细胞的恶性增殖^[18]。本研究 BAF155 表达与 HBV-HCC 较差的临床病理特征有关,提示 BAF155 参与促进 HBV-HCC 的疾病进展。有学者报道,乳腺癌中精氨酸甲基转移酶 1 能够诱导 BAF155 蛋白翻译后甲基化修饰,导致 BAF155 蛋白的稳定性显著增加,甲基化的 BAF155 能够募集嗅结构域蛋白 4 激活 MYC 等癌基因的超级增强子,促进癌细胞恶性增殖^[19]。此外,乳腺癌中 BAF155 还能够抑制干扰素 α/γ 通路基因的表达,抑制肿瘤微环境中细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞的活性和浸润,抑制机体的抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤细胞免疫逃逸的发生,促进肿瘤的远处转移^[19]。本研究中,BAF155 mRNA 高表达 HBV-HCC 患者预后较差,提示 BAF155 mRNA 表达升高增加 HBV-HCC 患者不良预后的风险。分析其原因,BAF155 的表达能够增强癌细胞干性基因的表达,促进癌细胞自我更新及放

化疗抵抗的形成,导致患者不良预后。研究表明,前列腺癌中跨膜型黏蛋白 1 能够通过 E2F 转录因子 1 上调 BAF155 的表达,增强 NOTCH1、NANOG 等肿瘤干细胞相关基因的表达,促进前列腺癌干细胞的自我更新及去势抵抗的发生^[20]。

综上所述,HBV-HCC 中 E6AP 表达下调,BAF155 表达上调,在 HBV-HCC 肿瘤进展中均发挥重要作用,检测 E6AP、BAF155 表达有助于评估 HBV-HCC 患者的预后。临床医生可通过检测 HBV-HCC 患者术后 E6AP、BAF155 mRNA 表达,评估 HBV-HCC 患者不良预后的高危人群,对高危患者予以全面的手术评估,加强术后跟踪监测,及时发现早期复发转移肿瘤,尽早实施重复切除、局部消融或挽救性肝移植等有效治疗,以改善患者预后。本研究的局限是由于样本量较少,随访时间有限,并且未能全面分析可能影响实验结果的多种混杂因素,未来将设计多中心、大样本且长随访周期的临床实验,同时排除饮食、生活习惯及合并症等混杂因素,进一步研究并验证 HBV-HCC 患者中 E6AP、BAF155 表达的临床意义。

参考文献

- [1] TOH M R, WONG E, WONG S H, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 766-782.
- [2] YEH S H, LI C L, LIN Y Y, et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 921-929.
- [3] ELAMIN M, DUMARCHEY A, STODDARD C, et al. The role of UBE3A in the autism and epilepsy-related Dup15q syndrome using patient-derived, CRISPR-corrected neurons[J]. *Stem Cell Reports*, 2023, 18(4): 884-898.
- [4] BANDILOVSKA I, KEAM S P, GAMELL C, et al. E6AP goes viral: the role of E6AP in viral- and non-viral-related cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(6): 707-714.
- [5] GAMELL C, BANDILOVSKA I, GULATI T, et al. E6AP promotes a metastatic phenotype in prostate cancer[J]. *iScience*, 2019, 22(9): 1-15.
- [6] ZHANG N, ZHANG Y, CHEN Y, et al. BAF155 promotes cardiac hypertrophy and fibrosis through inhibition of WWP2-mediated PARP1 ubiquitination[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 46-53.
- [7] WANG G, LV Q, MA C, et al. SMARCC1 expression is positively correlated with pathological grade and good prognosis in renal cell carcinoma[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(1): 236-242.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 16-53.
- [9] LLVET J M, VOGEL A, MADOFF D C, et al. Random-

- ized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(4): 405-412.
- [10] HE Z, SHE X, LIU Z, et al. Advances in post-operative prognostic models for hepatocellular carcinoma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(3): 191-206.
- [11] 贺洪洲, 陈萍, 梁华, 等. 乳腺癌组织 TIL、miR-31-5p、UBE3A 表达与生物学行为及新辅助化疗反应性间的关系[J]. *现代医学*, 2022, 50(12): 1500-1507.
- [12] LIM H Y, HAN, YOON H, et al. Tumor suppressor p53 inhibits hepatitis B virus replication by downregulating HBx via E6AP-mediated proteasomal degradation in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Viruses*, 2022, 14(10): 2313-2324.
- [13] COSPER P F, HRYCYNIAK L, PARACHA M, et al. HPV16 E6 induces chromosomal instability due to polar chromosomes caused by E6AP-dependent degradation of the mitotic kinesin CENP-E[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(14): 2078-2386.
- [14] ZHU L, WU J, LIU H. Downregulation of HERC5 E3 ligase attenuates the ubiquitination of CtBP1 to inhibit apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(8): 1119-1130.
- [15] GAMELL C, GULATI T, LEVAV-COHEN Y, et al. Reduced abundance of the E3 ubiquitin ligase E6AP contributes to decreased expression of the INK4/ARF locus in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(461): eaaf8223.
- [16] MA J, ZHU J, LI J, et al. Enhanced E6AP-mediated ubiquitination of ENO1 via LINC00663 contributes to radiosensitivity of breast cancer by regulating mitochondrial homeostasis[J]. *Cancer Lett*, 2023, 560(8): 2161-2178.
- [17] STEFANSSON O A, ESTELLER M. CARM1 and BAF155: an example of how chromatin remodeling factors can be relocalized and contribute to cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): 307-317.
- [18] CHEN H, ZHANG Y, YE S, et al. Chromatin remodeling factor BAF155 protects hepatitis B virus X protein (HBx) from ubiquitin-independent proteasomal degradation[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 1393-1405.
- [19] KIM E J, LIU P, ZHANG S, et al. BAF155 methylation drives metastasis by hijacking super-enhancers and subverting anti-tumor immunity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(21): 12211-12233.
- [20] HAGIWARA M, YASUMIZU Y, YAMASHITA N, et al. MUC1-C activates the BAF (mSWI/SNF) complex in prostate cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 1111-1122.