

• 论 著 •

非肌层浸润膀胱癌中 NAT10、PABPC1 表达与上皮间质转化及预后的关系研究^{*}

刘东来, 缪永杰, 陈 升, 吴文举, 王军起, 陈仁富[△]

徐州医科大学附属医院泌尿外科, 江苏徐州 221000

摘要:目的 检测非肌层浸润膀胱癌(NMIBC)中 N-乙酰基转移酶 10(NAT10)、多聚腺苷酸结合蛋白胞质 1(PABPC1)表达,分析两者与上皮间质转化(EMT)指标的相关性及预后的关系。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月该院诊治的 122 例 NMIBC 患者。采用免疫组化检测 NMIBC 癌组织 NAT10、PABPC1 蛋白表达。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测 NMIBC 癌组织 NAT10、PABPC1 mRNA 及 EMT 指标表达。采用 Pearson 相关性分析与 EMT 指标[Snail, N 钙黏素(N-cad), 波形蛋白(Vim)mRNA]的相关性。采用 Cox 回归分析 NAT10、PABPC1 与 NMIBC 预后的关系。结果 NMIBC 癌组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA、Snail mRNA、N-cad mRNA、Vim mRNA 表达高于癌旁组织,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。NMIBC 癌组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA 与 Snail mRNA、N-cad mRNA、Vim mRNA 表达呈正相关($r = 0.678, 0.702, 0.711, 0.754, 0.788, 0.663$, 均 $P < 0.001$)。NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率分别为 59.02%(72/122), 60.66%(74/122), 癌旁组织分别为 6.56%(8/122), 4.92%(6/122)。NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率均高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 76.176, 85.995$, 均 $P < 0.001$)。T1 期、高级别 NMIBC 患者癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率高于 Ta/Tis、低级别患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。NAT10 阳性组和阴性组 NMIBC 患者的 3 年总无进展生存率为 48.61%(35/72)、80.00%(40/50),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 13.780, P < 0.001$)。PABPC1 阳性组和阴性组患者 3 年总无进展生存率为 47.30%(35/74), 83.33%(40/48), 差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 11.830, P = 0.001$)。T1 期、高级别、NAT10 阳性、PABPC1 阳性是影响 NMIBC 预后的危险因素。结论 NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 表达上调,与 EMT 指标呈正相关,与 NMIBC 预后显著相关。

关键词:非肌层浸润膀胱癌; N-乙酰基转移酶 10; 多聚腺苷酸结合蛋白胞质 1; 上皮间质转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.001

中图法分类号:R737.14; R730.43

文章编号:1673-4130(2025)19-2305-07

文献标志码:A

Expression of NAT10 and PABPC1 in non-muscle invasive bladder cancer and their relationship with epithelial mesenchymal transformation and prognosis^{*}

LIU Donglai, MIAO Yongjie, CHEN Sheng, WU Wenju, WANG Junqi, CHEN Renfu[△]

Department of Urology, the Afiiliated Hospital of Xuzhou Medical Univesrity,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To detect the expression of N-acetyltransferase 10 (NAT10) and polyadenylate binding protein cytoplasmic 1 (PABPC1) in non muscle invasive bladder cancer (NMIBC), and analyze the correlation between them and epithelial mesenchymal transition (EMT) and prognosis. **Methods** A total of 122 patients with NMIBC treated in the hospital from May 2019 to May 2021 were selected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of NAT10 and PABPC1 proteins in NMIBC tissues. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression of NAT10, PABPC1 mRNA, and EMT markers in NMIBC tissues. Pearson correlation analysis was conducted on the correlation between EMT indicators [Snail, N-cadherin (N-cad), vimentin (Vim) mRNA]. Cox regression analysis was conducted on the relationship between NAT10, PABPC1 and prognosis of NMIBC. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression of NAT10 mRNA, PABPC1 mRNA, Snail mRNA, N-cad mRNA, and Vim mRNA in NMIBC cancer tissues was higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The expression

^{*} 基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(M2023028)。

作者简介:刘东来,男,住院医师,主要从事泌尿系肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: Renfu_chen@aliyun.com。

of NAT10 mRNA, PABPC1 mRNA in NMIBC cancer tissues was positively correlated with Snail mRNA, N-cad mRNA, and Vim mRNA ($r=0.678, 0.702, 0.711, 0.754, 0.788, 0.663, P<0.001$). The positive rates of NAT10 and PABPC1 in NMIBC cancer tissues were 59.02% (72/122) and 60.66% (74/122), respectively, while those in adjacent tissues were 6.56% (8/122) and 4.92% (6/122), respectively ($\chi^2=76.176, 85.995, P<0.001$). The positive rates of NAT10 and PABPC1 in NMIBC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($\chi^2=76.176, 85.995, P<0.001$). The positivity rates of NAT10 and PABPC1 in cancer tissues of stage T1, high-grade NMIBC patients were higher than those in cancer tissues of Ta/Ti, low-grade patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The 3-year overall progression free survival rates of NMIBC patients in the NAT10 positive and negative groups were 48.61% (35/72) and 80.00% (40/50), respectively, with a statistically significant difference (Log rank $\chi^2=13.780, P=0.000$). The 3-year overall progression free survival rates of PABPC1 positive and negative patients were 47.30% (35/74) and 83.33% (40/48), respectively, with a statistically significant difference (Log rank $\chi^2=11.830, P=0.001$). T1 stage, high-grade, NAT10 positive, and PABPC1 positive were risk factors affecting the prognosis of NMIBC. **Conclusion** The expression of NAT10 and PABPC1 in NMIBC cancer tissue is significantly upregulated and positively correlated with EMT markers, which is correlated with poor prognosis of NMIBC.

Key words: non muscle invasive bladder cancer; N-acetyltransferase 10; polyadenylation binding protein cytoplasmic 1; epithelial mesenchymal transition; prognosis

膀胱癌是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤,2022 年全球新发 61.4 万例,死亡 22.1 万例^[1]。膀胱癌中,约 80% 的患者为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。目前 NMIBC 的治疗主要以经尿道膀胱肿瘤电切术及膀胱内化疗为主,但术后肿瘤容易复发或向肌层浸润^[2]。N-乙酰基转移酶 10(NAT10)是一种 RNA 胞苷乙酰转移酶,参与组蛋白乙酰化、tRNA 乙酰化和 18S rRNA 的生物合成等生物学过程^[3]。研究表明,胃癌中 NAT10 表达上调,其能够乙酰化修饰 SEPT9 mRNA,激活缺氧诱导因子 1 通路,促进葡萄糖代谢重编程,导致癌细胞的恶性增殖及血管转移^[4]。多聚腺苷酸结合蛋白胞质 1(PABPC1)是一种 RNA 结合蛋白,通过特异性识别结合多聚腺苷酸序列,调控 mRNA 代谢、生殖细胞发育和肿瘤发生发展等过程^[5]。研究表明,胆囊癌中 PABPC1 过表达,其通过与 AGO2 相互作用,激活 Notch 信号通路,促进肿瘤血管生成及血行转移^[6]。上皮间质转化(EMT)是膀胱癌肿瘤发生发展的重要机制,表现为间充质基因包括 Snail、N 钙黏素(N-cad)、波形蛋白(Vim)等的表达上调,能导致肿瘤侵袭、转移能力增强及诱导放疗抵抗的发生^[7]。目前 NMIBC 中 NAT10、PABPC1 的表达及临床意义尚不明确。本研究分析 NMIBC 中 NAT10、PABPC1 表达与 EMT 基因的相关性及预后意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月本院诊治的 122 例 NMIBC 患者作为研究对象。其中,男 72 例,女 50 例;年龄 33~80 岁,平均(64.32±

8.24)岁;既往吸烟史 42 例,无 80 例;肿瘤最大径≥2 cm 46 例,<2 cm 76 例;肿瘤数目:单发 84 例,多发 38 例;肿瘤分期:Ta/Tis 期 74 例,T1 期 48 例;参考世界卫生组织 2004 年膀胱癌病理分级标准^[8]:低级别 77 例,高级别 45 例。纳入标准:(1)初次行经尿道膀胱占位电切术,病理类型为尿路上皮癌且非肌层浸润;(2)术后恢复顺利,无严重术后并发症;(3)术后接受表柔比星膀胱灌注化疗;(4)临床和病理资料完整,术前未接受新辅助放疗化疗等治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)小细胞癌,鳞癌等非尿路上皮癌;(3)已出现盆腔淋巴转移或远处器官转移;(4)一般状况较差,KPS 评分<70 分。患者及家属对本研究均知情同意,本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA 及 EMT 基因表达 取 NMIBC 癌组织及癌旁组织,研钵中研磨,采用组织 RNA 提取试剂盒(艾科瑞生物公司,货号:AG21203,批号:202324)提取组织总 RNA,将总 RNA 进行反转录。Premix 型反转录试剂购自日本 TAKARA 公司(货号:RR036A,批号:202105)。使用伯乐 PCR 扩增仪(美国 QIAGEN 公司,型号 Quanti Tect)进行 qPCR 检测。引物设计和合成均交由上海华大公司完成,引物序列见表 1。反应体系:cDNA 0.5 μL,SYBR Green Premix 5 μL,正反向引物各 0.5 μL,DEPC 水 3.5 μL。反应条件:95℃ 5 min,95℃ 30 s,62℃ 25 s,70℃ 32 s,共 40 个循环。以 PPIA 为内参,使用 2^{-ΔΔCT} 法计算靶基因的相对表达量。每个

标本设置 3 个复孔,结果取平均值,实验均重复 3 次。

1.2.2 NAT10 蛋白,PABPC1 蛋白表达 将癌组织和癌旁组织应用 4% 的多聚甲醛中固定 12 h,石蜡包埋,以 4 mm 层厚进行切片,60 ℃ 恒温烤箱烤制 1 h,二甲苯脱蜡,梯度的乙醇溶液中水化,乙二胺四乙酸(EDTA)的抗原修复液中 100 ℃ 高压水浴锅 15 min 修复,自然冷却至室温,滴加 3% 的过氧化氢溶液 15 min 阻断内源性过氧化物酶,PBS 洗三遍,滴加以 1 : 100 比例稀释处理的 NAT10,PABPC1 一抗工作液(购自美国 Abcam 公司,货号:ab194297,ab233280,批号:

A21206,A21212),4 ℃ 过夜孵育,滴加辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗,室温孵育 30 min,滴加新鲜配置的 DAB 染色液,梯度乙醇脱水,中性树脂封片,显微镜(日本奥林巴斯公司,型号:DX31)下观察染色结果,进行免疫组化评分,实验重复 3 次。染色强度计分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞比率计分:0%~5% 为 0 分,>5%~25% 为 1 分,>25%~50% 为 2 分,>50%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。两评分后相乘得到综合评分(0~12 分),0~2 分为阴性,3~12 分为阳性。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	正向引物	反向引物
NAT10	ATAGCAGCCACAAACATTTCGC	ACACACATGCCGAAGGTATTG
PABPC1	AGTGGTCATCTCTCTACGGAC	TGTACCTGGAATGCACATCCAT
N-cad	CTTGCTCGCTTTACGTGG	GAAGTTGATGTAGGCGTAGCC
Vim	TGCTGAATGACCGCAAAGTCT	GGTTCCTTACGTCAGATGTTGGT
Snail	AACATCTACGTGAAGAACCTCCC	CACTCAGCATTTTCCCAAACCTG
PPIA	CAGGCTCACCTCACTAACCAG	GGTAGGGGTTGATTACAGGGT

1.2.3 随访方法 NMIBC 患者术后均采用门诊定期复查及电话方式随访。随诊内容包括问诊、体格检查、腹部 CT 或泌尿系 B 超及膀胱镜等。随诊时间术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,第 3 年每 6 个月 1 次。随访截止至 2024 年 6 月。分析患者的手术结果。根据收集的随访数据,对其进行归纳和整理,评估随访中 NMIBC 肿瘤进展的情况,肿瘤进展定义为肿瘤术后复发或转移的情况,同时记录无进展生存期,即 NMIBC 患者自术后至肿瘤进展或随访结束的时间。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad-Prism8.0 软件进行统计检验并作图,采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验比较。计数资料以百分率表示,组间采用 χ^2 检验比较。EMT 指标的相关性采用 Pearson 相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线分析。Cox 回归分析 NMIBC 预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织 NAT10 mRNA,PABPC1 mRNA 及 EMT 指标表达 癌组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA、Snail mRNA、N-cad mRNA、Vim mRNA 表达高于癌旁组织,差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 2。

2.2 NMIBC 癌组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA 与 EMT 指标的相关性 NMIBC 癌组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA 与 Snail mRNA、N-cad mRNA、

NA、Vim mRNA 表达呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.678, 0.702, 0.711, 0.754, 0.788, 0.663$,均 $P < 0.001$)。

2.3 组织 NAT10、PABPC1 蛋白表达 NAT10 蛋白位于细胞核,PABPC1 蛋白位于细胞质。见图 1。NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率分别为 59.02%(72/122)、60.66%(74/122),癌旁组织分别为 6.56%(8/122)、4.92%(6/122)。NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率均高于癌旁组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 76.176, 85.995$,均 $P < 0.001$)。

2.4 NAT10、PABPC1 蛋白表达与临床参数的关系 T1 期、高级别 NMIBC 癌组织中 NAT10、PABPC1 阳性率高于 Ta/Tis、低级别患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.5 NAT10、PABPC1 表达对 NMIBC 预后的影响 122 例 NMIBC 患者随访中,发生肿瘤进展 47 例,其中复发 30 例,转移 13 例,死亡 4 例,3 年总无进展生存率(PFS)为 61.48%(75/122)。NAT10 阳性组和阴性组 NMIBC 患者的 3 年总无进展生存率为 48.61%(35/72),80.00%(40/50),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 13.780, P < 0.001$)。PABPC1 阳性组和阴性组患者 3 年总无进展生存率为 47.30%(35/74),83.33%(40/48),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 11.830, P = 0.001$)。见图 2。

2.6 Cox 回归分析 NMIBC 预后影响因素 以 NMIBC 随访中的预后为因变量(1=进展,0=无进展),以

T 分期、病理分级、NAT10、PABPC1 为自变量, Cox 阳性是影响 NMIBC 预后的危险因素。见表 4。
回归分析显示, T1 期、高级别、NAT10 阳性、PABPC1

表 2 NMIBC 组织 NAT10 mRNA、PABPC1 mRNA 及 EMT 指标表达 ($\bar{x} \pm s$)

参数	癌组织(<i>n</i> = 122)	癌旁组织(<i>n</i> = 122)	<i>t</i>	<i>P</i>
NAT10 mRNA	2.84 ± 0.52	1.01 ± 0.28	34.225	<0.001
PABPC1 mRNA	2.41 ± 0.43	0.82 ± 0.23	36.014	<0.001
Snail mRNA	3.21 ± 0.68	1.12 ± 0.32	30.717	<0.001
N-cad mRNA	2.80 ± 0.39	0.93 ± 0.28	43.022	<0.001
Vim mRNA	3.16 ± 0.50	0.80 ± 0.20	48.405	<0.001

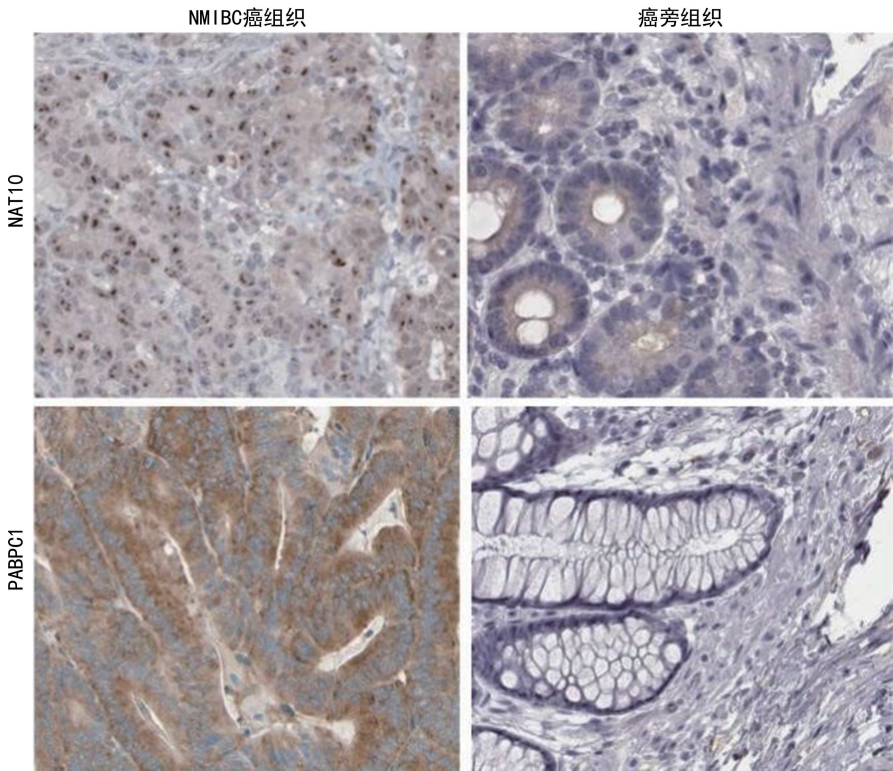


图 1 NMIBC 组织中 NAT10、PABPC1 蛋白表达(免疫组化, ×200)

表 3 NAT10、PABPC1 与 NMIBC 临床参数的关系 [*n* (%)]

参数	<i>n</i>	NAT10 阳性	χ^2	<i>P</i>	PABPC1 阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.519	0.471		1.058	0.304
<60	49	27(55.10)			27(55.10)		
≥60	73	45(61.64)			47(64.38)		
性别			1.724	0.189		2.660	0.103
男	72	46(63.89)			48(66.67)		
女	50	26(52.00)			26(52.00)		
吸烟史			1.550	0.213		1.890	0.169
是	42	28(66.67)			29(69.05)		
否	80	44(55.00)			45(56.25)		
肿瘤最大径(cm)			2.141	0.143		2.456	0.117
≥2	46	31(67.39)			32(69.57)		
<2	76	41(53.95)			42(55.26)		

续表 3 NAT10、PABPC1 与 NMIBC 临床参数的关系[n(%)]

参数	<i>n</i>	NAT10 阳性	χ^2	<i>P</i>	PABPC1 阳性	χ^2	<i>P</i>
肿瘤数目			3.306	0.069		2.500	0.114
单发	84	45(53.57)			47(55.95)		
多发	38	27(71.05)			27(71.05)		
肿瘤分期			26.545	<0.001		27.749	<0.001
Ta/Tis 期	74	30(40.54)			31(41.89)		
T1 期	48	42(87.50)			43(89.58)		
病理分级			26.305	<0.001		20.213	<0.001
低级别	77	32(41.56)			35(45.46)		
高级别	45	40(88.89)			39(86.67)		

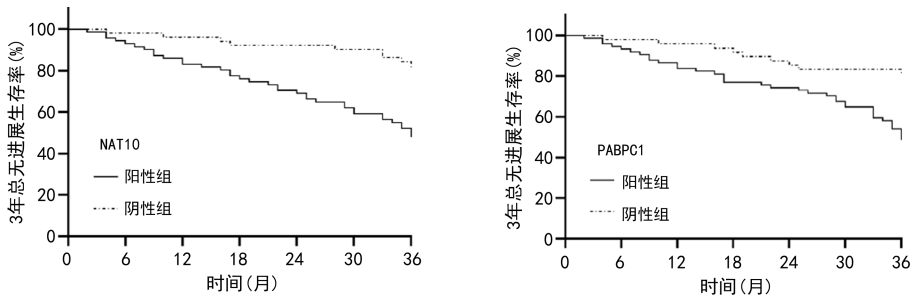


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析不同 NAT10、PABPC1 蛋白表达 NMIBC 患者的预后差异

表 4 多因素 Cox 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
肿瘤分期	1=T1 期,0=Ta/Tis 期	0.402	0.138	8.496	<0.001	1.495	1.141~1.959
病理分级	1=高级别,0=低级别	0.385	0.102	14.247	<0.001	1.470	1.203~1.795
NAT10	1=阳性,0=阴性	0.362	0.143	6.408	<0.001	1.436	1.085~1.901
PABPC1	1=阳性,0=阴性	0.357	0.150	5.664	<0.001	1.429	1.065~1.917

3 讨 论

膀胱癌是全世界范围内第十大常见的恶性肿瘤。临床上,NMIBC 的治疗方式包括经尿道膀胱肿瘤切除术并辅以化疗、免疫治疗等,但 NMIBC 术后复发率较高,并且部分患者复发时可浸润深至膀胱肌层,导致患者预后不良^[2]。虽然目前肿瘤分期,病理分级等因素有助于评估 NMIBC 患者的预后风险,但未考虑到不同患者的分子特征,在预后评估方面存在一定的局限^[9]。因此,研究 NMIBC 术后进展的机制,寻找能够评估 NMIBC 患者术后的预后非常重要。

NAT10 是核仁中的组蛋白乙酰转移酶,参与调控 mRNA 的稳定性和翻译、卵母细胞成熟、骨重塑和脂肪酸代谢等生物学过程。SONG 等研究表明,NAT10 介导的乙酰化修饰激活 AKT 信号通路,诱导肿瘤细胞发生 EMT,促进胃癌局部淋巴结转移及远处转移^[10]。本研究中,NMIBC 中 NAT10 表达升高,与 WANG 等^[11]研究结果一致,但该研究 NAT10 阳性率较高,其原因可能是该研究膀胱癌患者以肌层浸

润膀胱癌为主有关。有研究表明,膀胱癌中细胞内氯离子通道 3 表达上调,其能够与 NAT10 相互作用,增加 NAT10 蛋白稳定性,抑制 p21 mRNA 的 N4-乙酰胞苷修饰,下调 p21 的表达,促进膀胱癌细胞的增殖^[12]。本研究中,NAT10 表达与 EMT 指标有关。其机制可能是 NAT10 能够激活 EMT 通路,促进 NMIBC 的肿瘤进展。研究表明,NAT10 能够通过增加转化生长因子 β 1 mRNA 的稳定性和蛋白表达水平,促进细胞 EMT 过程,增强细胞的侵袭和转移能力^[13]。有学者在膀胱癌细胞中发现,NAT10 的高表达能够促进 SOX4,AKT1 mRNA 的 N4-乙酰胞苷修饰及蛋白表达,激活 EMT 通路,上调 N-cad、Vim 等间质性标志物的表达,促进肿瘤侵袭和转移^[11]。本研究中,T1 期、高级别 NMIBC 患者癌组织中 NAT10 表达较高,提示 NAT10 参与 NMIBC 的肿瘤进展。分析其机制,NAT10 蛋白赖氨酸 823 位点的异常赖氨酸 2-羟基异丁酰化修饰能够增强其与泛素特异蛋白酶 39 的相互作用,NAT10 以 N4 乙酰胞苷依赖的

方式增加 NOTCH3 mRNA 的稳定性来促进癌细胞的侵袭和转移^[12]。本研究中, NAT10 阳性的 NMIBC 患者无进展生存预后较差。其原因可能是 NAT10 能够降低 NMIBC 术后辅助化疗的疗效, 增加术后肿瘤复发转移的风险。研究表明, 膀胱癌中顺铂能够激活核因子 κ B 信号通路, 促进 p65 直接与 NAT10 启动子结合, 促进 NAT10 的表达, NAT10 能够保护 AHNAK mRNA 免受核酸外切酶的剪切并稳定其表达, 增强 DNA 损伤修复能力, 导致顺铂化疗耐药性的形成^[14]。

PABPC1 是一种多聚腺苷酸结合蛋白, 其作为多聚腺苷酸相关的转录起始过程的关键调控因子, 保护 mRNA 的 poly(A) 尾免受核糖核酸酶的水解^[15]。已有研究证实, PABPC1 蛋白在胃癌、肝细胞癌等肿瘤中呈现高表达, 参与促进肿瘤的增殖、转移和耐药性形成, 是新的评估肿瘤患者预后的标志物^[16]。本研究中, NMIBC 中 PABPC1 表达上调, 这与既往学者在膀胱癌细胞中的研究结果一致^[17]。有研究表明, 膀胱癌癌细胞系 T24 和 5637 中微小 RNA-129-5p 表达下调, 导致其下游靶基因 PABPC1 mRNA 的稳定性及蛋白表达增加, PABPC1 磷酸化激活膀胱癌细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路, 促进膀胱癌细胞的恶性增殖^[17]。本研究中, NMIBC 中 PABPC1 与 EMT 相关基因有关。研究表明, NMIBC 中环状 RNA PTK2 高表达, 其可以与 PABPC1 结合, 增强组蛋白甲基化酶 SET 结构域分支型 1 mRNA 的稳定性, 介导 EMT 的发生, 促进膀胱癌细胞的迁移、侵袭和淋巴结转移^[18]。有学者报道, 胃癌中 PABPC1 表达升高, 其能结合 P21 活化激酶 1 mRNA, 增强 P21 活化激酶 1 mRNA 的稳定性, 促进 EMT 的发生, 诱导胃癌细胞远处转移^[19]。本研究中, PABPC1 阳性的 NMIBC 患者预后较差。分析其原因, PABPC1 的表达能通过上调 Snail 的表达, 促进膀胱癌细胞 EMT 的发生, 增强癌细胞的局部侵袭和淋巴结转移能力, 增加经尿道膀胱肿瘤电切后癌细胞局部定植的风险, 造成术后肿瘤复发^[20]。研究表明, 膀胱癌中环状 RNA STX6 能与 PABPC1 相互作用, 增加 Zeste 基因抑制子 12 mRNA 的稳定性和蛋白表达, 促进癌细胞迁移和侵袭, 增强癌细胞对顺铂化疗的耐药性, 导致患者不良预后^[21]。

综上所述, NMIBC 中 NAT10、PABPC1 水平升高, 均与 NMIBC 患者预后显著相关。临床上, 通过检测 NAT10、PABPC1 的表达有助于评估患者的预后, 对患者进行合理的诊断和治疗, 以提高患者的生存预后。对于高危 NMIBC 患者, 可通过检测 NAT10、PABPC1 水平, 同时结合肿瘤分期及病理分级, 术后进行密切的跟踪随访, 以早期发现肿瘤复发和进展情况。本研究还存在不足之处。本次研究为单中心研究, 样本量有限, 随访时间较短, 并且未能对 NAT10、

PABPC1 促进 EMT 的分子机制进行研究, 未来将设计多中心前瞻性临床实验, 同时开展基础实验, 进一步研究 NMIBC 中 NAT10、PABPC1 表达的临床价值。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] SYLVESTER R J, RODRIGUEZ O, HERNANDEZ V, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC guidelines panel[J]. Eur Urol, 2021, 79(4): 480-488.

[3] WANG X, LING R, PENG Y, et al. RNPS1 stabilizes NAT10 protein to facilitate translation in cancer via tRNA ac(4)C modification[J]. Int J Oral Sci, 2024, 16(1): 6-20.

[4] YANG Q, LEI X, HE J, et al. N4-acetylcytidine drives glycolysis addiction in gastric cancer via NAT10/SEPT9/HIF-1 α positive feedback loop[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(23): 2300-2318.

[5] WANG Y, SHI N, ZHANG H, et al. LINC01197 inhibits influenza A virus replication by serving as a PABPC1 decoy[J]. Vet Res, 2024, 55(1): 121-131.

[6] HE Z, ZHONG Y, REGMI P, et al. Exosomal long non-coding RNA TRPM2-AS promotes angiogenesis in gallbladder cancer through interacting with PABPC1 to activate NOTCH1 signaling pathway[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 65-74.

[7] SONG Q, YU H, CHENG Y, et al. Bladder cancer-derived exosomal KRT6B promotes invasion and metastasis by inducing EMT and regulating the immune microenvironment[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 308-316.

[8] LOKESHWAR S D, RUIZ-CORDERO R, HUPE M C, et al. Impact of 2004 ISUP/WHO classification on bladder cancer grading [J]. World J Urol, 2015, 33(12): 1929-1936.

[9] HOLZBEIERLEIN J M, BIXLER B R, BUCKLEY D I, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline: 2024 Amendment[J]. J Urol, 2024, 211(4): 533-538.

[10] SONG S, LI B, JIN X, et al. NAT10 Overexpression promotes tumorigenesis and Epithelial-Mesenchymal transition through AKT pathway in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(9): 3261-3275.

[11] WANG G, ZHANG M, ZHANG Y, et al. NAT10-mediated mRNA N4-acetylcytidine modification promotes bladder cancer progression[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(5): 738-748.

(下转第 2318 页)

· 论 著 ·

GA/ALB 对冠心病患者心力衰竭预后的影响*

刘陈琛¹, 王浩然¹, 邢会芳^{1,2}, 李红利¹, 郭治宏¹, 张乐乐¹, 杨 栋^{1,2}, 梁红萍^{1,2△}

1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西太原 030012; 2. 山西省人民医院检验科, 山西太原 030012

摘要:目的 探讨糖化白蛋白与白蛋白比值(GA/ALB)对冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者发生心力衰竭(HF)潜在的临床价值。方法 该研究纳入 2023 年 7 月至 2024 年 6 月在山西省人民医院心内科住院的 CHD 患者共 337 例,根据 CHD 患者是否发生 HF 分为 HF 组和无 HF(Non-HF)组。比较两组患者的临床资料和实验室参数差异是否有统计学意义。运用限制性立方样条曲线分析 GA/ALB 水平与 CHD 患者 HF 组别风险之间的关系。通过受试者工作特征曲线评估 GA/ALB、GA、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)对 CHD 患者并发 HF 的诊断效能。利用 Logistic 回归分析血清 GA/ALB 水平对 CHD 患者 HF 组风险的作用关系,进一步亚组分析变量对研究结果的影响程度及其稳定性。结果 CHD 患者 HF 组和 Non-HF 组的 GA/ALB、GA、PLR、MLR 等指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GA/ALB 水平与 CHD 并发 HF 风险呈非线性关系,当 GA/ALB $10 < 5.751$ 时,CHD 患者 HF 发生风险随 GA/ALB 增加而升高($P < 0.001$)。GA/ALB 是 CHD 患者 HF 组有效的预测因子。多因素 Logistic 回归分析显示,GA/ALB 是 CHD 患者发生 HF 的独立危险因素,亚组分析也确定了 GA/ALB 对预测 CHD 患者发生 HF 的结果稳定性。结论 GA/ALB 是 CHD 患者发生 HF 的独立危险因素,监测 GA/ALB 水平对 CHD 患者发生 HF 有预测价值。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心力衰竭; 糖化白蛋白; 白蛋白; 炎症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.002 **中图法分类号:** R541.4

文章编号: 1673-4130(2025)19-2311-08 **文献标志码:** A

Impact of GA/ALB on the prognosis of heart failure in patients with coronary heart disease*

LIU Chenchen¹, WANG Haoran¹, XING Huifang^{1,2}, LI Hongli¹, GUO Zhihong¹,
ZHANG Lele¹, YANG Dong^{1,2}, LIANG Hongping^{1,2△}

1. The Fifth Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: Objective To explore the potential clinical value of the ratio of glycated albumin to albumin (GA/ALB) in the occurrence of heart failure (HF) among patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods** A total of 337 CHD patients admitted to the Department of Cardiology in Shanxi Provincial People's Hospital from July 2023 to June 2024 were selected in this study. CHD patients were divided into HF group and non-HF group based on whether they progressed to HF. The clinical data and laboratory parameters of the two groups were compared. Restricted cubic spline curve was used to analyze the relationship between GA/ALB levels and the risk of HF in CHD patients. Receiver operating characteristic curve was applied to evaluate the diagnostic efficacy of GA/ALB, GA, platelet to lymphocyte ratio (PLR), and monocyte to lymphocyte ratio (MLR) in CHD patients with the occurrence of HF. Logistic regression was used to explore the relationship between serum GA/ALB levels and the risk of CHD patients occurrence of HF, and to analyze the degree of influence and stability of subgroup variables on results. **Results** There were statistically significant differences in GA/ALB, GA, PLR, MLR, and other indicators between the HF group and the non-HF group in CHD patients ($P < 0.05$). A non-linear relationship was observed between GA/ALB levels and the risk of HF in CHD patients. When the value of GA/ALB multiplied by 10 was less than 5.751, the risk of HF in CHD patients increased with the increase of GA/ALB levels ($P < 0.001$). GA/ALB was an effective predictor for HF occurrence in CHD patients. Multivariable Logistic regression model showed that GA/ALB was an independ-

* 基金项目: 山西省卫生健康委员会科研项目(2023XG017)。

作者简介: 刘陈琛, 男, 硕士研究生在读, 主要从事分子免疫学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: sxrmyyjk@163.com。