

• 短篇论著 •

鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 与临床病理特征的关系*

王 静, 李晓慧, 李志强, 张卫东

河北北方学院附属第二医院, 河北张家口 075100

摘要:目的 探讨 c-myc、p16、N-乙酰基转移酶 10(NAT10)与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者病理特征的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 63 例鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者作为研究组,另选取同期收治的 63 例良性鼻腔疾病患者作为对照组。比较两组患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率,以及不同病理特征鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率,并分析 c-myc、p16、NAT10 表达之间的相关性。结果 研究组患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率高于对照组($P < 0.05$)。有淋巴结转移鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率高于无淋巴结转移者($P < 0.05$)。鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 之间均无相关性($r = 0.213, 0.209, 0.235$, 均 $P > 0.05$)。结论 c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移有关,三者可能参与患者病情进展过程,但三者之间无明显相关性。

关键词:鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤; c-myc; p16; N-乙酰基转移酶 10; 病理特征; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.017

中图法分类号:R739.62;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)21-2662-05

文献标志码:A

鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤是一种起源于神经嵴细胞,在临床上较为罕见的恶性肿瘤。有关调查数据显示,在鼻腔原发性肿瘤中,鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤约占 0.57%,在黑色素瘤中其约占 1.4%,在头颈部恶性肿瘤中其约占 4.00%^[1-2]。鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者恶性程度较高,且病情发展迅速,易发生局部复发和转移,严重影响患者健康及危及患者生命安全^[3]。现阶段,手术切除通常是临床治疗鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤的最佳手段,近年来免疫及靶向治疗也取得了一定的效果,然而部分患者的病情仍未得到有效控制,预后仍不理想^[4]。因此,探寻鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者病情评估的新的分子标志物及新的治疗靶点对后续及时有效的治疗及改善预后具有重要意义。c-myc 是 myc 基因家族成员之一,也是 β -连环蛋白的下游基因,其可经下游多途径参与细胞增殖及迁移等过程^[5]。p16 属肿瘤抑制基因,其位于染色体 9p21 上,可直接参与细胞的周期调控,与肿瘤的进展有关^[6]。N-乙酰基转移酶 10(NAT10)是 CN5 相关的 N-乙酰基转移酶(GNAT)的一员,其可参与肿瘤的生长及转移等过程^[7]。由此推测,c-myc、p16、NAT10 可能参与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者病情进展过程。既往已有关于鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者 c-myc、p16、NAT10 单个指标变化的研究,但目前关于 c-myc、p16、NAT10 三者与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者不同病理特征的关系仍缺乏多种循证依据。基于此,本研究以鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者为研究对象,进

一步探索 c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者不同病理特征的关系,以期今后为该病的早期诊治提供参考依据,现将结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已获得本院医学研究伦理委员会的批准,并同意实施。选取 2019 年 1 月至 2023 年 6 月本院收治的 63 例鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者作为研究组。纳入标准:(1)经影像及临床病理检查确诊为鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤;(2)年龄 25~90 岁;(3)首次确诊;(4)预计生存时间超过 3 个月。排除标准:(1)伴有其他严重恶性肿瘤;(2)肝、肾、心等重要器官严重损害;(3)伴血液系统疾病、自身免疫性疾病、传染性疾病及急性慢性感染性疾病;(4)术前已接受过相关治疗;(5)精神异常;(6)妊娠期及哺乳期女性。研究组中男 30 例,女 33 例;平均年龄(59.98 ± 14.21)岁;原发部位:鼻腔 29 例,鼻窦 7 例,鼻腔及鼻窦 27 例;临床分期:Ⅲ期 22 例,ⅣA 期 30 例,ⅣB 期 9 例,ⅣC 期 2 例;治疗方式:手术治疗 28 例,术后联合化疗 4 例,术后联合放疗 14 例,术后联合放化疗 17 例;色素:有 29 例,无 34 例,淋巴结转移:有 38 例,无 25 例。另外,按照 1:1 选取同期本院收治的 63 例良性鼻腔疾病患者作为对照组。对照组中男 28 例,女 35 例,平均年龄(58.77 ± 15.23)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有参与者均对本研究知情同意,并签署相关文件。

1.2 方法

* 基金项目:2024 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20241072)。

1.2.1 资料收集 由研究者设计资料调查问卷,经本院电子病历系统收集患者临床资料,主要包括性别、年龄、原发部位、临床分期^[8]、治疗方式、有无色素、有无淋巴结转移等。

表 1 两组患者一般资料比较

| 组别 | n | 性别[n(%)] | | 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) |
|------------|----|-----------|-----------|------------------------|
| | | 男 | 女 | |
| 研究组 | 63 | 30(47.62) | 33(52.38) | 59.98±14.21 |
| 对照组 | 63 | 28(44.44) | 35(55.56) | 58.77±15.23 |
| χ^2/t | | 0.128 | | 0.461 |
| P | | 0.721 | | 0.646 |

1.2.2 免疫组化检测 于患者入院后 24 h 内采集所选患者的病理组织,固定和包埋分别用甲醛溶液(3.70%)和石蜡,按 3 μm 厚度行连续切片,常规脱蜡。染色和检测方法分别采用免疫组织化学仪(罗氏公司,BenchMark Ultra)和 Multimer。抗体包括福州迈新生物技术公司提供的兔抗人 c-myc 多克隆抗体(稀释比例 1:100,克隆号 EP121)及鼠抗人 p16 单克隆抗体(稀释比例 1:100,克隆号 MX007)、美国 Santa 公司提供的鼠抗人 NAT10 单克隆抗体(稀释比例 1:100,克隆号 B-4)。同时,设置 c-myc、p16、NAT10 阴性及阳性对照,使用二氨基联苯胺(DAB)对比显色,部分样本黑色素过多需用 Red 对比显色。

1.2.3 染色结果判定 由 2 位病理医师(具有高级职称)采用双盲法在光学显微镜下观察判断 c-myc、p16、NAT10 染色强度和范围,当 2 位病理医师出现意见分歧时,共同商讨得出一致结论。c-myc 染色结果判读:阳性细胞范围评分 1、2、3、4 分别代表<10%、10%~50%、>50%~75%、>75%;染色强度评分 0、1、2、3 分别代表未染色、弱、中等、强。按阳性细胞范围×染色强度进行评分,以<4 分为阴性,≥4 分为阳性。p16 染色结果判读:强阳性、弱阳性、阴性

分别为染色范围>70%、20%≤染色范围≤70%、染色范围<20%。NAT10 染色结果判读:Red 对比显色时以肿瘤细胞核出现淡至深红色为阳性;DAB 对比显色时以肿瘤细胞的细胞核出现棕褐色、棕黄色为阳性^[9]。

1.3 统计学处理 本研究数据应用 SPSS24.0 统计软件进行分析。计数资料以 n(%)形式表示,组间比较行 χ^2 检验,等级资料则采用秩和检验。计量资料经 S-W 法检验均确认近似服从正态分布且具备方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组间比较行 t 检验。利用 Pearson 相关性分析鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 表达之间的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率比较 研究组患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率比较[n(%)]

| 组别 | n | c-myc | p16 | NAT10 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 63 | 11(17.46) | 10(15.87) | 8(12.70) |
| 研究组 | 63 | 42(66.67) | 38(60.32) | 21(33.33) |
| χ^2 | | 31.296 | 26.385 | 7.570 |
| P | | <0.001 | <0.001 | 0.006 |

2.2 不同病理特征鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率比较 c-myc、p16、NAT10 在有淋巴结转移鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率均高于无淋巴结转移者($P<0.05$);而 c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者性别、年龄、原发部位、临床分期、治疗方式及有无色素间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同病理特征鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率比较[n(%)]

| 病理特征 | n | c-myc | | | p16 | | | NAT10 | | |
|--------|----|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|
| | | 阳性 | χ^2/Z | P | 阳性 | χ^2/Z | P | 阳性 | χ^2/Z | P |
| 性别 | | | 0.286 | 0.593 | | 0.002 | 0.961 | | 0.286 | 0.593 |
| 男 | 30 | 19(63.33) | | | 18(60.00) | | | 9(30.00) | | |
| 女 | 33 | 23(69.70) | | | 20(60.61) | | | 12(36.36) | | |
| 年龄(岁) | | | 0.010 | 0.995 | | 0.003 | 0.999 | | 0.191 | 0.909 |
| 25~50 | 13 | 9(69.23) | | | 8(61.54) | | | 4(30.77) | | |
| >50~70 | 35 | 23(65.71) | | | 21(60.00) | | | 11(31.43) | | |
| >70~90 | 15 | 10(66.67) | | | 9(60.00) | | | 6(40.00) | | |
| 原发部位 | | | 0.017 | 0.991 | | 0.020 | 0.990 | | 0.046 | 0.977 |
| 鼻腔 | 29 | 19(65.52) | | | 18(62.07) | | | 10(34.48) | | |
| 鼻窦 | 7 | 5(71.43) | | | 4(57.14) | | | 2(28.57) | | |
| 鼻腔加鼻窦 | 27 | 18(66.67) | | | 16(59.26) | | | 9(33.33) | | |

续表 3 不同病理特征鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 阳性率比较[n(%)]

| 病理特征 | n | c-myc | | | p16 | | | NAT10 | | |
|---------|----|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|
| | | 阳性 | χ^2/Z | P | 阳性 | χ^2/Z | P | 阳性 | χ^2/Z | P |
| 临床分期 | | | 0.060 | 0.996 | | 0.070 | 0.995 | | 0.532 | 0.912 |
| Ⅲ期 | 22 | 15(68.18) | | | 14(63.64) | | | 6(27.27) | | |
| ⅣA 期 | 30 | 20(66.67) | | | 18(60.00) | | | 10(33.33) | | |
| ⅣB 期 | 9 | 6(66.67) | | | 5(55.56) | | | 4(44.44) | | |
| ⅣC 期 | 2 | 1(50.00) | | | 1(50.00) | | | 1(50.00) | | |
| 治疗方式 | | | 0.072 | 0.995 | | 0.074 | 0.995 | | 0.190 | 0.979 |
| 手术治疗 | 28 | 18(64.29) | | | 17(60.71) | | | 10(35.71) | | |
| 术后联合化疗 | 4 | 3(75.00) | | | 2(50.00) | | | 1(25.00) | | |
| 术后联合放疗 | 14 | 10(71.43) | | | 9(64.29) | | | 4(28.57) | | |
| 术后联合放化疗 | 17 | 11(64.71) | | | 10(58.82) | | | 6(35.29) | | |
| 色素 | | | 0.032 | 0.858 | | 0.069 | 0.793 | | 0.128 | 0.721 |
| 无 | 34 | 23(67.65) | | | 20(58.82) | | | 12(35.29) | | |
| 有 | 29 | 19(65.52) | | | 18(62.07) | | | 9(31.03) | | |
| 淋巴结转移 | | | 9.583 | 0.002 | | 10.240 | 0.001 | | 5.604 | 0.018 |
| 无 | 25 | 11(44.00) | | | 9(36.00) | | | 4(16.00) | | |
| 有 | 38 | 31(81.58) | | | 29(76.32) | | | 17(44.74) | | |

2.3 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 表达的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc 与 p16、NAT10 均无明显相关性($r = 0.213、0.209, P = 0.087、0.926$); p16 与 NAT10 无明显相关性($r = 0.235, P = 0.079$)。

3 讨 论

鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤是一种高度恶性肿瘤,其组织起源为鼻腔黏膜异位中枢神经嵴黑色素细胞,其相较于源于皮肤的黑色素瘤,具有病情发展快、临床治疗难度大、预后差等特点,且更易发生广泛浸润和远处转移,严重威胁患者健康及生命安全^[10-11]。目前,外科手术是临床治疗鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤的基础方案,可在一定程度上控制患者病情进展,且放射治疗也可起到一定的改善作用,但部分患者经上述方案治疗后的效果仍不理想^[12-13]。因此,寻找新的可靠的诊断分子标志物及治疗靶点对于该病的早期诊治意义重大。与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤病灶浸润、转移有关的恶性生物学行为包括细胞迁移和侵袭,但现阶段关于鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤细胞迁移和侵袭的调控机制尚不十分明确。因此,本研究探索 c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者不同病理特征的关系。

石林等^[14]的报道发现,c-myc、p16 在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率为 68.20%、64.70%。韩斐等^[15]的研究指出,NAT10 在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率为 30.00%。本研究结果显示,63 例鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中,c-myc、p16、NAT10 阳性率分别为 66.67%、

60.32%、33.33%,与既往报道的结果基本一致。此外,本研究结果还显示,鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 均阳性率高于良性鼻腔疾病患者,提示 c-myc、p16、NAT10 在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中呈高表达。

c-myc 属于 myc 基因家族主要成员之一,是 β -连环蛋白的下游靶基因,其编码产物是一类致癌蛋白,具有原癌基因的活性,可参与调控多种生物学行为,包括细胞增殖与分化等^[16]。既往报道显示,c-myc 不仅可参与调控细胞增殖,还与细胞迁移及侵袭有关^[17]。此外,有报道指出,皮肤黑色素瘤中 c-myc 过表达可促进血管生成,加速肿瘤细胞的转移^[18-19]。本研究结果显示,c-myc 在有淋巴结转移鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率高于无淋巴结转移者,提示 c-myc 表达升高可参与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移过程。分析其机制可能为,c-myc 表达升高能经下游多种途径参与细胞的增殖、迁移及侵袭等调节过程,进而可加速肿瘤血管生成,进一步加速鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者肿瘤细胞的转移,但具体机制仍需后期更大样本量的研究予以验证。p16 蛋白由细胞周期依赖性激酶抑制基因(CDKN2A)基因编码,其是发现的第一个直接参与细胞周期调控的肿瘤抑制基因,其表达缺失通常被认为可促进肿瘤进展^[20-21]。p16 在肿瘤组织中的表达受多方面的因素影响,包括相关肿瘤抑制因子变化、癌基因激活、遗传异常和肿瘤类型等。既往有研究指出,p16 蛋白表达缺失在皮肤黑色素瘤中被视为患者预后不良的标志物^[22-23]。而本研究结果显示,p16 在有淋巴结转移鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率高于无淋

巴结转移者,与既往报道的结果存在一定差异。考虑原因可能与 p16 蛋白功能失活,进而反馈性地增加 p16 表达有关,也有可能纳入的病例具有人群或地域选择上的偏差有关,但具体机制仍需后期更大样本量的研究予以验证。

NAT10 是由 1 025 个氨基酸组成的核蛋白,也是组蛋白乙酰化酶基因 GNAT 相关的乙酰转移酶的一员,其与上皮-间质转化密切相关,可参与调控多种生物学行为,包括肿瘤的生长、转移等过程^[24]。既往研究发现,NAT10 能通过下调小眼畸形相关转录因子(MITF)表达来抑制黑色素瘤形成^[25]。本研究结果显示,NAT10 在有淋巴结转移鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中的阳性率高于无淋巴结转移者,提示 NAT10 过表达可参与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移过程,分析认为可能与 NAT10 可下调 MITF 表达,抑制黑色素瘤生成有关,但具体机制仍需后期进一步验证。

本研究分析鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc、p16、NAT10 表达之间的相关性发现,鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者组织中 c-myc 与 p16、NAT10 表达,p16 与 NAT10 表达均无明显相关性($r=0.213$ 、 0.209 、 0.235 ,均 $P>0.05$),考虑其原因可能是三者独立参与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移过程。但因本研究样本量较少,关于 c-myc、p16、NAT10 三者之间的相关性仍需后续更大样本量的研究予以验证。

综上所述,c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移有关,三者可参与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者病情进展过程,但三者之间无明显相关性。本研究多种因素制约,存在以下不足:单中心临床试验、病例纳入较少,可能影响数据统计和分析,导致结果存在偏倚;缺少远期随访数据,所得结果仍需后续研究证实;未深入分析 c-myc、p16、NAT10 三者之间的关系,如是否参与同一通路、是否相互调节等,可能影响结果的广泛适用性。未来仍需开展多中心大样本量的研究进一步明确 c-myc、p16、NAT10 与鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤患者不同病理特征的关系,以期获得更具代表性的研究结论。

参考文献

- [1] SALARI B, FOREMAN R K, EMERICK K S, et al. Sinonasal mucosal melanoma: an update and review of the literature[J]. *Am J Dermatopathol*, 2022, 44(6): 424-432.
- [2] ABT N B, MILLER L E, MOKHTARI T E, et al. Nasal and paranasal sinus mucosal melanoma: long-term survival outcomes and prognostic factors[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(6): 103070.
- [3] WREDE N, HOFFMANN I, VOLLBRECHT C, et al. Comparative investigation of cell cycle and immunomodulatory genes in mucosal and cutaneous melanomas: pre-

- liminary data suggest a potential promising clinical role for p16 and the PD-1/PD-L1 axis[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 229: 153689.
- [4] TANG A, TAORI S, DANG S, et al. Immunotherapy in the management of sinonasal mucosal melanoma: a systematic review[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2024, 171(2): 368-380.
- [5] ZHENG L, LI M, WEI J, et al. The emerging roles of the interaction between m⁶A modification and c-Myc in driving tumorigenesis and development[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(7): 2758-2769.
- [6] LYU J, MIAO Y, YU F, et al. CDK4 and TERT amplification in head and neck mucosal melanoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(10): 971-978.
- [7] JIN C, WANG T, ZHANG D, et al. Acetyltransferase NAT10 regulates the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote colorectal cancer progression via ac(4)C acetylation of KIF23 mRNA[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 345.
- [8] KEUNG E Z, GERSHENWALD J E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(8): 775-784.
- [9] 赵丹阳, 曹东升, 徐结苟, 等. TRIM32 在皮肤黑色素瘤中的表达及预后相关性分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(9): 1551-1556.
- [10] NENCLARES P, HARRINGTON K J. Management of head and neck mucosal melanoma[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2022, 34(2): 299-314.
- [11] LIAN B, YANG Y, ZHENG B, et al. Efficacy and safety of postoperative adjuvant radiation therapy in resected nasal cavity and paranasal sinus mucosal melanoma: a combined analysis[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2024, 120(2): 528-536.
- [12] GUO W, YIN G, CUI C, et al. Gene mutations and clinical prognosis of mucosal melanoma in different locations of head and neck[J]. *Acta Otolaryngol*, 2022, 142(1): 94-99.
- [13] HUANG F, LI J, WEN X, et al. Next-generation sequencing in advanced Chinese melanoma reveals therapeutic targets and prognostic biomarkers for immunotherapy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9559.
- [14] 石林, 翟长文, 袁存存, 等. β -连环蛋白、c-myc、p16 在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中的表达及临床意义[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022, 49(3): 369-375.
- [15] 韩斐, 刘洪芹, 王纾宜. CD117、MITF 及 NAT10 在鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中的表达及预后意义[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(12): 931-935.
- [16] HIPPERNER-KUNICKA M, LASZKIEWICZ A, SKRZY-MOWSKA J, et al. Overexpression of c-MYC promoter binding protein-1 enhances proliferation and glucose metabolism of melanoma cells lines[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(6): 2527-2538.

[17] LI X, ZHANG Z, GAO F, et al. C-myc-targeting PROTAC based on a TNA-DNA bivalent binder for combination therapy of triple-negative breast cancer[J]. J Am Chem Soc, 2023, 145(16): 9334-9342.

[18] GAO F Y, LI X T, XU K, et al. C-MYC mediates the crosstalk between breast cancer cells and tumor microenvironment[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 28.

[19] ARASU U T, DEEN A J, PASONEN-SEPPÄNEN S, et al. HAS3-induced extracellular vesicles from melanoma cells stimulate IHH mediated c-Myc upregulation via the hedgehog signaling pathway in target cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(20): 4093-4115.

[20] 蒋中秀, 崔国元, 张晓晔. P65 和 P16 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义[J]. 现代医学, 2021, 49(2): 157-163.

[21] 陈铨栩, 陈湾湾, 张普, 等. P16 和 P15 在恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 145-149.

[22] 黄文镜. BAP1、NF2、p16、CUL1 在恶性间皮瘤中的表达及临床病理意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.

[23] WANG F, CHEN G, QUINN M J, et al. Increased CDK4 protein expression predicts a poor prognosis in mucosal melanoma associated with the p16 (INK4a)-CDK4-pRb pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(8): 2819-2825.

[24] 华湘黔, 周建华. 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中 CD117、MITF 及 NAT10 的表达及其与临床病理特征、预后的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1903-1909.

[25] ZHENG J, TAN Y, LIU X, et al. NAT10 regulates mitotic cell fate by acetylating Eg5 to control bipolar spindle assembly and chromosome segregation[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(4): 846-860.

(收稿日期: 2025-03-11 修回日期: 2025-07-19)

• 短篇论著 •

血浆 BCAA、AAA 水平与帕金森病患者肠道微生物群变化及疾病严重程度的相关性分析*

张 强, 王仕军, 李 婷[△]

内江市中医医院检验科, 四川内江 641000

摘要:目的 探讨血浆支链氨基酸(BCAA)、芳香族氨基酸(AAA)水平与帕金森病(PD)患者肠道微生物群变化及疾病严重程度的相关性。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月该院收治的 139 例 PD 患者作为 PD 组, 选取同期 68 例体检健康者作为对照组。根据 Hoehn-Yahr 分级将 PD 患者进一步分为早期组(42 例)、中期组(58 例)和晚期组(39 例)。检测所有受试者血浆 BCAA、AAA 水平及肠道微生物群。采用 Pearson 或 Spearman 法分析 BCAA、AAA 与 PD 临床特征、病情严重程度及肠道微生物群变化的相关性。**结果** PD 组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于对照组($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于对照组($P < 0.05$)。晚期组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 以及脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于中期组和早期组($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于中期组和早期组($P < 0.05$)。PD 患者血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平与 Hoehn-Yahr 分级、PD 病程、链球菌属、乳酸菌属呈负相关($P < 0.05$), 与脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属呈正相关($P < 0.05$)。**结论** PD 患者 BCAA、AAA 水平降低, 并与病情加重及肠道微生物群紊乱有关。

关键词: 帕金森病; 肠道微生物群; 严重程度; 支链氨基酸; 芳香族氨基酸

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.018 **中图法分类号:** R742.5; R446

文章编号: 1673-4130(2025)21-2666-06 **文献标志码:** A

帕金森病(PD)是第二常见神经退行性疾病, 其主要病理特征为黑质多巴胺能神经元丢失及 α -突触核蛋白异常聚集, 导致运动障碍、认知下降、消化功能紊乱及精神症状, 严重影响患者生活质量^[1]。肠道微生物群由细菌、病毒、真菌组成, 产生乙酰胆碱、血清素和多巴胺等神经递质及短链脂肪酸等神经活性分子, 这些分子通过肠-脑轴调节神经功能, 其失衡可破坏肠上皮及血脑屏障, 诱导神经炎症, 促进 PD 进展^[2-3]。

氨基酸代谢紊乱经神经炎症信号传导导致神经退行性疾病的发生, 在 PD 小鼠模型中可检测到血清氨基酸水平降低, 并与疾病进展呈负相关^[4]。支链氨基酸(BCAA)是人体必需氨基酸, 在大脑中充当氮供体, 以维持星形胶质细胞和神经元之间的谷氨酸-谷氨酰胺循环。谷氨酸增加可引起兴奋性毒性和氧化应激, 与 PD 发生和发展密切相关^[5], 而 BCAA 通过激活谷氨酸脱氢酶能促进谷氨酸的分解代谢, 有助于减轻谷氨

* 基金项目: 四川省卫健委 2024 年第一批科技项目(24WSXT051)。
[△] 通信作者, E-mail: 398620904@qq.com。