

[29] 郑煜博, 杨伟, 闫森佳, 等. 性别和年龄对高敏心肌肌钙蛋白 T 诊断急性心肌梗死截断值及效能的影响分析[J]. 中国医药, 2023, 18(9): 1286-1289.

[30] KREIMER F, SCHLETTERT C, ABUMAYYALEH M, et al. Prognostic implications of coronary artery sclerosis in troponin-positive patients with non-obstructive coro-

nary arteries[J]. *Cardiol Ther*, 2024, 13(3): 557-574.

[31] KISLIKOVA M, GAITÁN-VALDIZÁN J J, PARRA B J A, et al. Looking into the eyes to see the heart of chronic kidney disease patients[J]. *Life*, 2024, 14(4): 533.

(收稿日期: 2025-07-22 修回日期: 2025-10-19)

• 短篇论著 •

AGR2、LIMK1 在肝癌组织中的表达及与患者预后的关系*

李小冬¹, 李红兵², 游宇哲³, 陈志强^{4△}

1. 威远县人民医院检验科, 四川内江 642450; 2. 内江市中医医院检验科, 四川内江 642450; 3. 内江市第一人民医院检验科, 四川内江 642450; 4. 内江市第一人民医院肝胆外科, 四川内江 642450

摘要:目的 探讨前梯度蛋白 2(AGR2)、LIM 激酶 1(LIMK1)在肝癌组织中的表达及与患者预后的关系。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月于威远县人民医院接受手术治疗的 113 例肝癌患者为研究对象。采用免疫组织化学法对组织中 AGR2、LIMK1 蛋白表达进行检测, Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 3 年生存率, Cox 回归分析影响肝癌患者预后的因素。结果 与癌旁组织相比, 肝癌组织中 AGR2、LIMK1 阳性率均明显升高($P < 0.05$)。肝癌患者 AGR2、LIMK1 表达与 TNM 分期和分化程度有关($P < 0.05$)。113 例肝癌患者 3 年总生存率为 57.52%(65/113)。肝癌组织 AGR2、LIMK1 阴性表达患者 3 年生存率分别为 73.91%(34/46)、71.43%(30/42), 均高于阳性表达患者的 46.27%(31/67)、49.30%(35/71), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.530, P = 0.003; \chi^2 = 5.291, P = 0.021$)。不同预后肝癌患者 TNM 分期、分化程度及 AGR2、LIMK1 阳性表达比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TNM 分期为 III 期、肿瘤低分化程度及 AGR2、LIMK1 阳性表达是影响肝癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。结论 AGR2、LIMK1 在肝癌组织中呈阳性表达, 且与 TNM 分期和分化程度紧密相关, 二者可能成为新的肝癌预后相关标志物, 为肝癌的预后评估和个体化治疗提供新的思路。

关键词:前梯度蛋白 2; LIM 激酶 1; 肝癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.03.021

文章编号:1673-4130(2026)03-0375-05

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

肝癌作为一种普遍且致命的恶性肿瘤, 对全球公共健康构成严峻挑战, 且是引发癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。据 2022 年统计数据, 中国新增肝癌病例数量为 431 383 例, 而死亡例数则达到 412 216 例^[2]。尽管治疗手段包括手术、放化疗等多种方式, 但部分肝癌患者在接受手术后仍面临肿瘤复发和转移的风险, 导致预后效果不佳, 成为临床治疗难题^[3]。因此, 寻找可靠指标来评估患者预后, 并据此及时采取有效手段进行干预, 对于改善肝癌患者的预后状况具有重要意义。前梯度蛋白(AGR)2 作为 AGR 家族的重要成员, 在内质网(ER)中发挥关键作用, 参与蛋白质的成熟过程, 并有助于维持分泌途径的稳定性^[4]。研究表明, AGR2 在索拉非尼耐药细胞内呈现高表达状态, 有助于维持 ER 稳态和促进细胞存活, 从而对肝细胞癌的发展产生影响^[5]。LIM 激酶 1(LIMK1)作为 LIM 激酶蛋白家族的一员, 其磷酸化过程与肌动蛋白细胞骨架的重新排列及细胞质分裂等生理过程密切相关^[6]。研究揭示, LIMK1 在肝细

胞癌组织中过度表达, 且细胞核内 LIMK1 水平与患者的不良预后有关^[7]。据上述相关报道推测, 血清 AGR2 和 LIMK1 在肝癌患者病情进展中具有一定作用, 但目前临床关于二者在肝癌组织中的具体表达情况及对预后的预测作用的相关报道有限, 基于此, 本研究探讨 AGR2 和 LIMK1 在肝癌组织中的表达水平, 分析其与患者预后之间的联系, 为肝癌预后评估和个体化治疗提供新的线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 9 月于威远县人民医院接受手术治疗的 113 例肝癌患者为研究对象, 其中男 66 例, 女 47 例, 年龄 35~75 岁, 平均(52.74±9.62)岁。

纳入标准:(1)符合肝癌临床诊断标准^[8], 经病理学检查确诊;(2)入组前 2 个月未接受过针对肝癌的特定治疗;(3)预期生存期较长, 通常超过 4 个月;(4)病历资料齐全;(5)精神状况良好, 能够积极配合治疗。**排除标准:**(1)合并除肝癌外的其他肿瘤疾病;

* 基金项目:四川省卫生健康委科技项目(24WSXT051)。

△ 通信作者, E-mail:962431280@qq.com。

(2)肝癌已发生广泛肝外转移或肝内静脉、动脉血管被阻塞;(3)合并心肝肾等功能不全;(4)患有原发性胆管细胞癌等其他类型的肝病;(5)合并严重感染或自身免疫性疾病;(6)近期使用过可能对肝脏造成损害的药物、激素或免疫抑制剂;(7)合并血液系统疾病。本研究已获得威远县人民医院伦理委员会审批(编号:NJ-LLKS-2019-062)。患者或家属对本研究知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集入组患者年龄、性别、饮酒史等资料,并记录病理特征,包括病灶数量(单发 62 例,多发 51 例),肿瘤最大径(<5 cm 48 例,≥5 cm 65 例),TNM 分期(I~II 期 64 例,III 期 49 例),有无淋巴结转移(有淋巴结转移 31 例,无淋巴结转移 82 例)及分化程度(低分化 45 例,中高分化 68 例)。

1.2.2 免疫组织化学法检测 AGR2、LIMK1 蛋白表达 将术后收集的肝癌组织和癌旁组织标本固定 24 h,随后进行石蜡包埋,并切成 5 μm 的连续薄片。将切片烘烤 30 min 以完成脱蜡和水化处理,接着进行抗原修复。使用 5% 的山羊血清封闭切片,持续 30 min,之后用 PBS 缓冲液清洗切片,并分别加入 AGR2、LIMK1 抗体进行过夜孵育。次日加入二抗继续孵育 40 min,DAB 显色后用苏木素进行复染。最后,使用中性树脂进行封片,并在显微镜下拍摄并记录图像。

评分标准:(1)阳性细胞占比评分,未发现记 0 分,占比在 1%~<26% 记 1 分,26%~<51% 记 2 分,51%~<76% 记 3 分,≥76% 记 4 分。(2)染色深浅评分:未着色记 0 分,浅黄色记 1 分,棕黄色记 2

分,棕褐色记 3 分。将这两项评分相乘,若乘积<3,则判定结果为阴性;若乘积≥3,则判定结果为阳性。

1.2.3 随访 对肝癌患者实施手术治疗后,通过电话访问、门诊复查等多种方式进行为期 3 年的跟踪随访,实现 100% 的患者随访率,随访至患者死亡或截止时间终止,根据 3 年随访结果将其分为生存组(65 例)和死亡组(48 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件处理数据。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 3 年生存率;方差膨胀因子(VIF<5),不存在共线性,采用 Cox 回归分析影响肝癌患者预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝癌组织和癌旁组织 AGR2、LIMK1 表达比较 肝癌组织中 AGR2 阳性率[59.29%(67/113) vs. 18.85%(21/113)]高于癌旁组织、LIMK1 阳性率[62.83%(71/113) vs. 23.89%(27/113)]高于癌旁组织,差异均有统计学意义($\chi^2=39.379,34.884,P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 肝癌组织和癌旁组织 AGR2、LIMK1 表达比较[n(%)]

组织类型	n	AGR2 阳性率	LIMK1 阳性率
癌旁组织	113	21(18.58)	27(23.89)
肝癌组织	113	67(59.29)	71(62.83)
χ^2		39.379	34.880
P		<0.001	<0.001

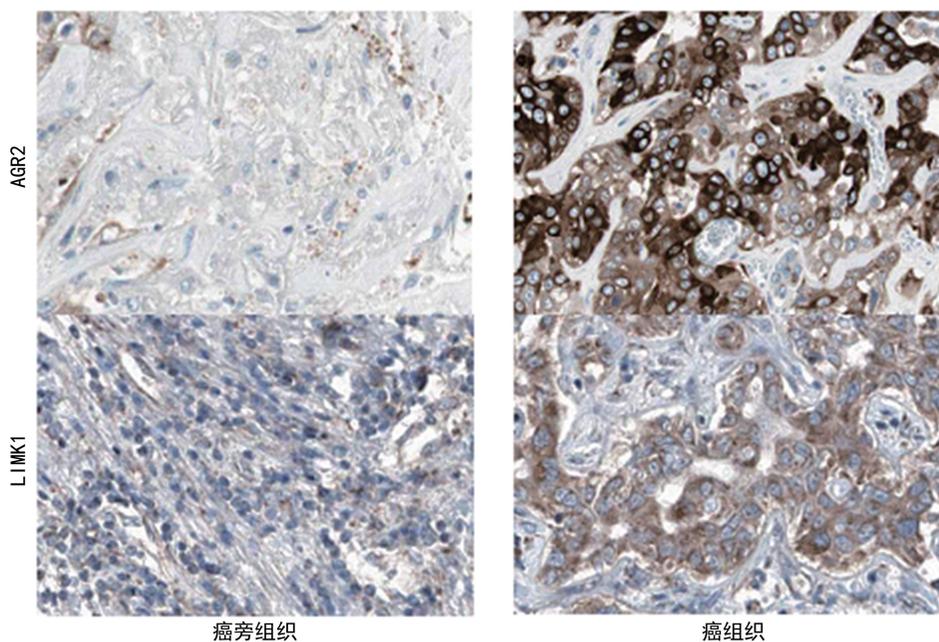


图 1 AGR2、LIMK1 蛋白在肝癌和癌旁组织中的表达(免疫组织化学,×100)

2.2 肝癌组织 AGR2、LIMK1 表达与患者临床病理特征的关系 患者 AGR2、LIMK1 表达与年龄、性

别、饮酒史、病灶数量、肿瘤最大径及有无淋巴结转移无关($P > 0.05$),与 TNM 分期和分化程度有关($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肝癌组织 AGR2、LIMK1 表达与患者预后的关系 随访结果显示,肝癌患者 3 年总生存率为 57.52%(65/113)。生存曲线分析显示,肝癌组织

AGR2、LIMK1 阴性表达患者 3 年生存率分别为 73.91%(34/46)、71.43%(30/42),均高于阳性表达患者的 46.27%(31/67)、49.30%(35/71),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.530, P = 0.003; \chi^2 = 5.291, P = 0.021$)。见图 2、图 3。

表 2 肝癌组织 AGR2、LIMK1 表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	AGR2				LIMK1			
		阴性表达(n=46)	阳性表达(n=67)	χ^2	P	阴性表达(n=42)	阳性表达(n=71)	χ^2	P
年龄(岁)				0.320	0.572			0.723	0.395
<60	48	21(45.65)	27(40.30)			20(47.62)	28(39.44)		
≥60	65	25(54.35)	40(59.70)			22(52.38)	43(60.56)		
性别				1.241	0.265			0.366	0.545
男	66	24(52.17)	42(62.69)			23(54.76)	43(60.56)		
女	47	22(47.83)	25(37.31)			19(45.24)	28(39.44)		
饮酒史				0.356	0.551			1.251	0.263
是	48	18(39.13)	30(44.78)			15(35.71)	33(46.48)		
否	65	28(60.87)	37(55.22)			27(64.29)	38(53.52)		
病灶数量				3.356	0.067			1.337	0.248
单发	62	30(65.22)	32(47.76)			26(61.90)	36(50.70)		
多发	51	16(34.78)	35(52.24)			16(38.10)	35(49.30)		
肿瘤最大径(cm)				1.880	0.170			0.723	0.395
<5	48	16(34.78)	32(47.76)			20(47.60)	28(39.44)		
≥5	65	30(65.22)	35(52.24)			22(52.38)	43(60.56)		
TNM 分期				11.950	0.001			13.095	0.000
I~II 期	64	35(76.09)	29(43.28)			33(78.57)	31(43.66)		
III 期	49	11(23.91)	38(56.72)			9(21.43)	40(56.34)		
淋巴结转移				0.071	0.790			0.414	0.507
无	82	34(73.91)	48(71.64)			32(76.19)	50(70.42)		
有	31	12(26.09)	19(28.36)			10(23.81)	21(29.58)		
分化程度				8.195	0.004			9.438	0.002
低分化	45	11(23.91)	34(50.75)			9(21.43)	36(50.70)		
中/高分化	68	35(76.09)	33(49.25)			33(78.57)	35(49.30)		

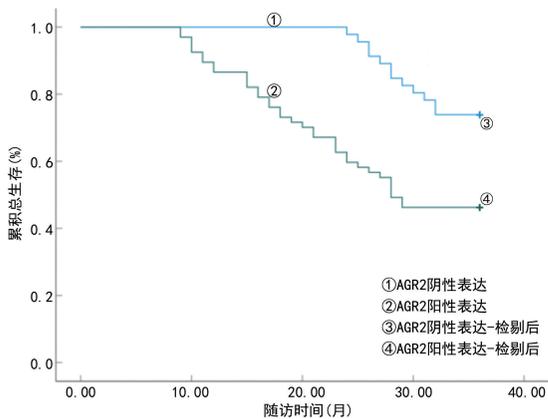


图 2 肝癌组织 AGR2 表达与患者 3 年总生存率的关系

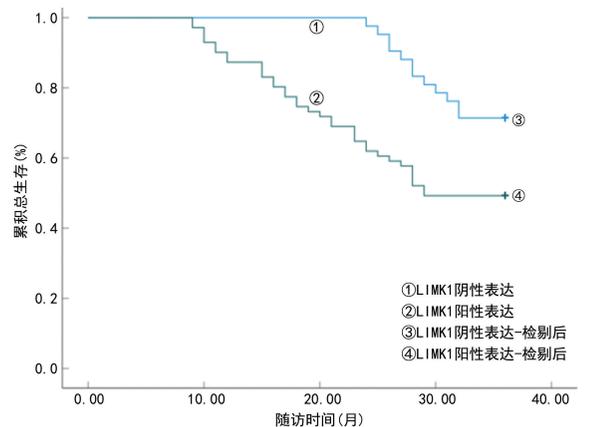


图 3 肝癌组织 LIMK1 表达与患者 3 年总生存率的关系

2.4 不同预后肝癌患者的单因素分析 不同预后肝癌患者的年龄、性别、饮酒史、病灶数量、肿瘤最大径、淋巴结转移比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),TNM 分期、分化程度及 AGR2、LIMK1 阳性表达比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后肝癌患者的单因素分析[n(%)]

临床病理特征	n	生存组 (n=65)	死亡组 (n=48)	χ^2	P
年龄(岁)				0.385	0.535
<60	48	26(40.00)	22(45.83)		
≥60	65	39(60.00)	26(54.17)		
性别				0.618	0.432
男	66	40(61.58)	26(54.17)		
女	47	25(38.46)	22(45.83)		
饮酒史				3.151	0.076
是	48	23(35.38)	25(52.08)		
否	65	42(64.62)	23(47.92)		
病灶数量				1.628	0.202
单发	62	39(60.00)	23(47.92)		
多发	51	26(40.00)	25(52.08)		
肿瘤最大径(cm)				0.286	0.593
<5	48	29(44.62)	19(39.58)		
≥5	65	36(55.38)	29(60.42)		
TNM 分期				12.443	<0.001
I~II 期	64	46(70.77)	18(37.50)		
III 期	49	19(29.23)	30(62.50)		
淋巴结转移				2.671	0.102
无	82	51(78.56)	31(64.58)		
有	31	14(21.54)	17(35.42)		
分化程度				9.396	0.002
低分化	45	18(27.69)	27(56.25)		
中/高分化	68	47(72.31)	21(43.75)		
AGR2 阳性表达	67	31(47.69)	36(75.00)	8.530	0.003
LIMK1 阳性表达	71	35(53.85)	36(75.00)	5.291	0.021

2.5 Cox 回归分析影响肝癌患者预后的因素 以肝癌患者 3 年内生存情况(生存=0,死亡=1)为因变量,以 TNM 分期(I~II 期=1,III 期=0)、分化程度(低分化=1,中高分化=0)、AGR2(阴性=0,阳性=1)、LIMK1(阴性=0,阳性=1)为自变量,进行 Cox 回归分析。结果显示,TNM 分期($HR = 1.458, 95\% CI 1.141 \sim 1.863$)、分化程度($HR = 2.173, 95\% CI 1.393 \sim 3.391$)及 AGR2($HR = 1.642, 95\% CI 1.163 \sim 2.318$)、LIMK1($HR = 2.032, 95\% CI 1.162 \sim 3.552$)阳性表达是影响患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 Cox 回归分析影响肝癌患者预后的因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
TNM 分期	0.377	0.125	9.099	0.003	1.458	1.141~1.863
分化程度	0.776	0.227	11.689	0.001	2.173	1.393~3.391
AGR2	0.496	0.176	7.939	0.005	1.642	1.163~2.318
LIMK1	0.709	0.285	6.189	0.013	2.032	1.162~3.552

3 讨 论

随着脂肪肝、糖尿病及酒精性肝硬化等风险因素的提升,全球肝癌的死亡率正不断攀升^[9]。诊断肝癌的手段主要有 CT 及 MRI 等^[10]。目前肝癌临床治疗可采取手术切除、肝脏移植、消融治疗及化疗栓塞等方法^[11]。但因肝癌病情隐匿、术后复发风险高及移植成功率低等特点,治疗工作依然面临诸多难题^[12]。肝癌的发病机制至今尚未明晰,但近年来关于肝癌标志物的研究已取得显著进步^[13]。本研究旨在探讨 AGR2 和 LIMK1 在肝癌组织中的表达情况,以及二者与患者预后的关系,为肝癌的诊治提供理论依据。

AGR2 是一种含有 154 个氨基酸的蛋白质二硫键异构酶,定位于人类基因组的 7p21.3 染色体区域^[14]。AGR2 在胚胎发育及组织再生过程中扮演关键角色,并且与多种癌症的发生发展存在关联^[15]。任松等^[16]研究发现,通过表达 miR-143-5p 能够降低 AGR2 水平,进而遏制肝癌细胞的生长,并加速其凋亡过程。LIMK1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,对于细胞形态的维持、细胞运动及细胞分裂等生物学过程至关重要^[17]。LIMK1 的异常表达与多种疾病的发生发展有关,包括癌症、神经退行性疾病等^[18]。研究发现,LIMK1 在肝癌组织及细胞内的表达提升,对肝癌细胞的生长与扩散具有调控作用,并且涉及上皮-间质转化过程^[19]。本研究通过对肝癌患者的癌组织和癌旁组织进行免疫组织化学法检测发现,AGR2 和 LIMK1 在肝癌组织中的阳性表达率均高于癌旁组织。提示 AGR2 和 LIMK1 的异常表达可能与肝癌的发生密切相关。进一步对患者临床特征分析显示,AGR2 和 LIMK1 的表达与肝癌患者的 TNM 分期及分化程度有关。表明 AGR2 和 LIMK1 的表达可能反映肝癌的恶性程度和侵袭性,其可能参与肝癌的恶化。AGR2 作为一种分泌蛋白,参与细胞增殖、迁移和侵袭等过程;而 LIMK1 作为细胞骨架调节蛋白,影响细胞形态和运动^[20-21],二者在肝癌组织中的高表达可能共同促进肿瘤细胞的恶性生物学行为。

本研究采用 Kaplan-Meier 生存曲线进一步分析探讨 AGR2 和 LIMK1 对患者预后的影响,结果显示,AGR2 和 LIMK1 阴性表达患者的 3 年生存率高于阳性表达患者。Cox 回归进一步分析结果显示,TNM 分期为 III 期、肿瘤低分化及 AGR2、LIMK1 阳性表达

均是影响肝癌患者死亡的危险因素,提示 AGR2 和 LIMK1 可能具有作为肝癌预后预测相关标志物的潜力。临床可通过检测肝癌组织中 AGR2 和 LIMK1 的表达水平,更加准确地评估患者的预后情况,并据此采取更加积极的治疗措施,如加强术后辅助治疗、密切随访等,以降低肿瘤复发和转移的风险。但本研究存在一定不足之处,入组样本量有限,且 AGR2 和 LIMK1 在肝癌发生发展过程中的具体作用机制及二者与其他生物标志物之间的相互作用关系尚不清晰,后续将增加样本量,扩大地域来源,进行大样本、多中心探究,为肝癌的精准治疗和个体化治疗提供更加全面的信息。

综上所述,AGR2 和 LIMK1 在肝癌组织中呈阳性表达,且与 TNM 分期和分化程度紧密相关,AGR2 和 LIMK1 可能成为新的肝癌预后相关标志物,为肝癌的预后评估和个体化治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] TAN E Y, DANPANICHKUL P, YONG J N, et al. Liver cancer in 2021: global burden of disease study[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 851-860.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 邱婷婷, 周梦, 肖明兵, 等. 联合检测 ANXA2 和 RACK1 在肝细胞肝癌预后判断中的价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(6): 286-292.
- [4] YOSHIMURA T, KAMATANI T, OOKUBO A, et al. High-throughput drug screening of clear cell ovarian cancer organoids reveals vulnerability to proteasome inhibitors and dinaciclib and identifies AGR2 as a therapeutic target[J]. *Cancer Res Commun*, 2025, 5(6): 1018-1033.
- [5] TSAI H W, CHEN Y L, WANG C I, et al. Anterior gradient 2 induces resistance to sorafenib via endoplasmic reticulum stress regulation in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 42.
- [6] 劳堉佳, 程洁, 林梦璐, 等. LIM 激酶 1 对肝癌细胞增殖、迁移及血管形成能力的影响[J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(10): 920-924.
- [7] PAN Z, LIU C, ZHI Y, et al. LIMK1 nuclear translocation promotes hepatocellular carcinoma progression by increasing p-ERK nuclear shuttling and by activating c-Myc signalling upon EGF stimulation[J]. *Oncogene*, 2021, 40(14): 2581-2595.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647.
- [9] LI Y, ZHANG R, XU Z, et al. Advances in nanoliposomes for the diagnosis and treatment of liver cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 909-925.
- [10] RAHIMI A, KHALIL A, FAISAL A, et al. CT-MRI dual information registration for the diagnosis of liver cancer: a pilot study using point-based registration[J]. *Curr Med Imaging*, 2022, 18(1): 61-66.
- [11] 刘永昌, 郝志强, 赵玉成, 等. 肝细胞肝癌组织中 TFAM、PDLIM1 表达及与患者临床病理特征和预后的关系[J]. *山东医药*, 2023, 63(10): 6-10.
- [12] ZHU P, LIAO W, ZHANG W G, et al. A prospective study using propensity score matching to compare long-term survival outcomes after robotic-assisted, laparoscopic, or open liver resection for patients with BCLC stage 0-1 hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(1): e103-e111.
- [13] 张笑天, 王海啸, 吴健. TRIM25、RIG-I 在肝癌组织中的表达及其与患者预后的关系[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(11): 812-816.
- [14] JACH D, CHENG Y, PRICA F, et al. From development to cancer-an ever-increasing role of AGR2 [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11): 5249-5262.
- [15] SCHRAPS N, PORT J C, MENZ A, et al. Prevalence and significance of AGR2 expression in human cancer [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(21): e70407.
- [16] 任松, 杨林青, 潘龙飞, 等. miR-143-5p 靶向 AGR2 在肝癌细胞增殖和凋亡中的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(11): 1376-1384.
- [17] RIBBA A S, FRABOULET S, SADOUL K, et al. The role of LIM kinases during development: a lens to get a glimpse of their implication in pathologies [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 403.
- [18] ZHOU F, OUYANG L, LI Q, et al. Hippocampal LIMK1-mediated structural synaptic plasticity in neurobehavioral deficits induced by a low-dose heavy metal mixture[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 6029-6042.
- [19] 郭丹, 李雅睿, 陈映菲, 等. LIM 激酶 1 对肝癌细胞增殖与转移的调控作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(5): 427-432.
- [20] ZHANG K, LI Y, KONG X, et al. AGR2: a secreted protein worthy of attention in diagnosis and treatment of breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1195885.
- [21] VILLALONGA E, MOSRIN C, NORMAND T, et al. LIM kinases, LIMK1 and LIMK2, are crucial node actors of the cell fate: molecular to pathological features[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 805.