

Prevention of autoimmune diabetes by ectopic pancreatic beta-cell expression of interleukin-35[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6):1519-1526.

[7] CONWAY D S, THOMPSON N R, COHEN J A. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and obstructive lung disease on multiplesclerosis disease course[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(2):277-285.

[8] BALLAK D B, VAN DIEPEN J A, MOSCHEN A R, et al. IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1):1-13.

[9] FONSECA-CAMARILLO G, FURUZAWA-CARBALLE DA J, YAMAMOTO-FURUSHO J K. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2):389-402.

[10] ALLAM G, GABER A M, OTHMAN S I, et al. The potential role of interleukin-37 in infectious diseases; role of IL-37 in HIV-1, viral myocarditis, HCV, HBV, tuberculosis, leprosy, pneumonia, listeria, aspergillosis, candidiasis, and eumycetoma infection[J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(1):3-10.

[11] HU D. Role of anti-inflammatory cytokines IL-35 and IL-37 in asthma[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2):697-707.

[12] MANSOUR M, AL-NOZHA, HUSSEIN M, et al. Coronary artery disease and diabetes mellitus[J]. *J Taibah Univ Med Sc*, 2016, 11(4):330-338.

[13] SAKKAS L I, MAVROPOULOS A, PERRICONE C, et al. IL-35: a new immunomodulator in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Immunol Res*, 2018, 66(3):305-312.

[14] PONCE-GALLEGOS M A, PÉREZ-RUBIO G, AMBROCIO-ORTIZ E, et al. Genetic variants in IL17A and serum levels of IL-17A are associated with COPD related to tobacco smoking and biomass burning[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1-11.

[15] LV J, XIONG Y, LI W, et al. IL-37 inhibits IL-4/IL-13-induced CCL 11 production and lung eosinophilia in murine allergic asthma[J]. *Allergy*, 2018, 73(8):1642-1652.

[16] LIU J X, LIAO B, YU Q H, et al. The IL-37-Mex3B-Toll-like receptor 3 axis in epithelial cells in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Aller Clin Immun*, 2020, 145(1):160-172.

[17] HUANG G, LI M, TIAN X, et al. The emerging roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in diabetes mellitus and its complications[J]. *Endoc Metab Immune*, 2022, 122(10):997-1008.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-08-20)

• 短篇论著 •

心电图参数联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 检测对急性心肌梗死的诊断价值*

张敏敏¹, 郑蒙蒙^{2△}

1. 淮安市第二人民医院心电图室, 江苏淮安 223001; 2. 涟水县人民医院呼吸内科, 江苏淮安 223499

摘要:目的 探讨心电图参数联合外周血微小 RNA(miRNA)-21、miR-133a、miR-150 检测对急性心肌梗死(AMI)的诊断价值及与心肌纤维化的关联性。**方法** 选取该院 74 例 AMI 患者作为研究组,另选健康体检者 74 例作为对照组。比较两组心肌纤维化指标、心电图参数、外周血 miRNA 水平,分析心电图参数、外周血 miRNA 与心肌纤维化指标的相关性,并分析心电图参数、外周血 miRNA 对 AMI 的诊断价值。**结果** 研究组 QT 间期离散度(QTD)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、miR-21、miR-133a、miR-150 及 CTnT 水平均高于对照组,且 AMI 患者心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 均与心肌纤维化指标 LN、HA、TGF-β1 及 CTnT 呈正相关($P<0.05$);心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 诊断 AMI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.878(95%CI:0.814~0.926)、0.763(95%CI:0.686~0.829)、0.843(95%CI:0.775~0.898)、0.808(95%CI:0.735~0.868),各指标联合诊断的 AUC 最大,为 0.900(95%CI:0.841~0.944),最佳诊断灵敏度、特异度分别为 86.49%、81.08%。**结论** 心电图参数 QTD 联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 在 AMI 诊断方面具有较高诊断效能,且与心肌纤维化指标密切相关。

关键词:急性心肌梗死; 心电图; 微小 RNA; 心肌纤维化; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.022 **中图法分类号:**R542.22

文章编号:1673-4130(2023)01-0112-05 **文献标志码:**A

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性闭塞引起的心肌缺血性坏死,具有起病急骤、进展迅速、致残致死率高等特点,及时再通梗死冠状动脉、恢复心肌血流灌注对挽救濒死心肌、改善患者预后至关重要^[1-2]。

* 基金项目:江苏省优势学科建设工程项目(YSHL0803-441)。
△ 通信作者, E-mail:hepsar8448@21cn.com。

近年来,心电图在心脏疾病的早期诊断及病情监测中发挥着重要作用,心电图参数 QT 间期离散度(QTD)代表各部分心室肌复极的不同步和不稳定程度,其值变化与心血管疾病的发生发展密切相关^[3]。且有报道^[4-7]指出,多种微小 RNA(miRNA)可作为 AMI 诊断的潜在生物标志物,miR-21、miR-133a、miR-150 均已被证实参与 AMI 的发生发展过程。此外,心肌纤维化是导致 AMI 病情恶化的主要因素之一。基于此,本研究尝试探讨心电图参数联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 检测对 AMI 的诊断价值及与心肌纤维化的关联性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2017 年 10 月至 2020 年 10 月本院 74 例 AMI 患者作为研究组,其中男 43 例,女 31 例,年龄 20~78 岁,平均(62.35±8.17)岁。纳入标准:(1)参照美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)共同发布的 AMI 诊断标准^[8] 诊断为 AMI;(2)首次患 AMI;(3)年龄 18~79 岁;(4)无心脏手术史;(5)认知功能良好;(6)患者及家属知晓本研究,已签署同意书。依据 1:1 配对试验原则,另随机选取同期健康体检者 74 例作为对照组,其中男 45 例,女 29 例,年龄 18~75 岁,平均(60.12±7.42)岁。纳入标准:(1)无心脏手术史及心血管疾病;(2)自主行为能力良好,无沟通交流障碍。两组排除标准:(1)凝血功能异常或有出血倾向者;(2)恶性肿瘤患者;(3)急慢性感染性疾病患者;(4)脑血管疾病、肝肾功能障碍患者;(5)自身免疫性疾病患者。本研究通过本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 所有受试者均采集外周静脉血。取血液标本 3 mL,采用枸橼酸钠抗凝(9:1)处理,采用 miRNA 提取试剂盒(购自北京索莱宝科技有限公司)提取全血中总 RNA,采用逆转录试剂盒(美国 Promega 公司)逆转录,采用聚合酶链反应(PCR)试剂盒(购自德国 Qiagen 公司),以实时荧光定量 PCR 法检测 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平,采用通用 TaqMan 探针,miR-21 正向引物为 5'-TCA AGC AAG AGA AGA AGG ATG A-3',反向引物为 5'-GCA GGA TTT AGA GGG GAC AGA A-3';miR-133a 正向引物为 5'-ATG GAC TTC CGG TCA GGT TCA-3',反向引物为 5'-GCC CTT GCC CAG TAG CTT CA-3';miR-150 正向引物为 5'-CAG GCA TGG AGA CGC TAC TGA-3',反向引物为 5'-TCC GAT CGC AGG TGA CTG A-3';引物设计与合成由广州锐博公司完成。U6 作为 miRNA 定量内参。应用公式 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 计算 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平($\Delta ct = ct_{\text{目标}} - ct_{\text{内参}}$, $\Delta\Delta ct = \Delta ct_{\text{实验}} - \Delta ct_{\text{对照}}$)。取血液标本 3 mL,离心处理(转速 3 500 r/min,半径 8 cm,时间 5 min)取血清,采

用贝克曼库尔特公司生产的 DX800 免疫发光仪器及配套试剂盒测定血清心肌纤维化指标,包括层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、心肌肌钙蛋白 T(CTnT)。取血液标本 2 mL,采用沈阳万泰医疗设备有限责任公司生产的 OTA-400 型全自动生化分析仪、血脂测试卡(干化学法)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采用智能电子血压计(购自上海聚慕医疗器械有限公司)测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。实验室操作严格按试剂盒说明书进行。

1.2.2 心电图检查 研究组于入院时、对照组于体检时行十二导联心电图检查,仪器为 KF-2000 型动态心电记录分析仪(购自西安交大辰方科技有限公司),检测并记录心电图参数 QTD,测量结果采用心率具体数值进行校正。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS22.0 软件,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验(理论频数 $T \geq 1$)或 fisher 精确概率法(理论频数 $T < 1$)。相关性分析采用 Pearson 相关系数模型。预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[n/n, $\bar{x} \pm s$ 或 n(%)]

临床资料	研究组 (n=74)	对照组 (n=74)	t/ χ^2	P
性别(男/女)	43/31	45/29	0.112	0.738
年龄			0.434	0.510
<60 岁	33(44.59)	37(50.00)		
≥60 岁	41(55.41)	37(50.00)		
体质指数			0.243	0.622
≤24 kg/m ²	39(52.70)	36(48.65)		
>24 kg/m ²	35(47.30)	38(51.35)		
吸烟史(有/无)	17/57	14/60	0.367	0.545
饮酒史(有/无)	22/52	19/55	0.304	0.582
SBP(mm Hg)	126.13±19.25	125.59±20.31	0.166	0.868
DBP(mm Hg)	78.26±14.20	77.49±11.12	0.367	0.714
TC(mmol/L)	5.32±0.95	5.08±0.97	1.521	0.131
TG(mmol/L)	1.61±0.19	1.58±0.12	1.148	0.253
HDL-C(mmol/L)	1.44±0.26	1.36±0.28	1.801	0.074
LDL-C(mmol/L)	3.38±0.83	3.22±0.74	1.238	0.218

2.2 两组心肌纤维化指标、心电图参数、外周血 miRNA 比较 研究组 QTD、LN、HA、TGF-β1、miR-21、miR-133a、miR-150 及 CTnT 水平均较对照组高，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 心电图参数、外周血 miRNA 与心肌纤维化指标相关性 相关性分析可知，AMI 患者心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 均与心肌纤维化指标 LN、HA、TGF-β1 及 CTnT 均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 心电图参数、外周血 miRNA 对 AMI 的诊断价值 绘制 ROC 曲线，评价心电图参数、外周血 miRNA 对 AMI 的诊断价值，发现心电图参数 QTD 联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 诊断 AMI 的曲线下面积(AUC)值最大，为 0.900，最佳诊断灵敏度、特异度分别为 86.49%、81.08%，具有良好诊断效能。见表 4、图 1。

表 2 两组心肌纤维化指标、心电图参数、外周血 miRNA 比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床资料	研究组 (<i>n</i> =74)	对照组 (<i>n</i> =74)	<i>t</i>	<i>P</i>
心肌纤维化指标				
LN(μg/L)	129.41±31.25	67.52±9.49	16.302	<0.001
HA(μg/L)	94.15±25.27	55.76±12.10	11.787	<0.001
TGF-β1(pg/mL)	176.94±20.25	73.52±11.85	37.918	<0.001
心电图参数 ECG				
QTD(ms)	49.13±15.31	29.12±9.25	9.623	<0.001
外周血 miRNA				
miR-21	2.78±0.92	1.08±0.35	14.857	<0.001
miR-133a	2.20±0.73	0.94±0.31	13.667	<0.001
miR-150	1.49±0.45	1.05±0.23	7.490	<0.001
CTnT(μg/L)	0.33±0.10	0.09±0.02	20.245	<0.001

注：外周血 miRNA 均为 ΔΔct。

表 3 心电图参数、外周血 miRNA 与心肌纤维化指标相关性

指标 Index	LN		HA		TGF-β1		CTnT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
QTD	0.526	<0.001	0.532	<0.001	0.537	<0.001	0.603	<0.001
miR-21	0.612	<0.001	0.609	<0.001	0.604	<0.001	0.577	<0.001
miR-133a	0.594	<0.001	0.598	<0.001	0.607	<0.001	0.604	<0.001
miR-150	0.582	<0.001	0.592	<0.001	0.609	<0.001	0.625	<0.001

表 4 心电图参数、外周血 miRNA 对 AMI 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Z 统计	<i>P</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
QTD	0.878	0.814~0.926	13.259	<0.001	>43.35 ms	68.92	95.95
miR-21	0.763	0.686~0.829	6.375	<0.001	>2.20	63.51	89.19
miR-133a	0.843	0.775~0.898	9.811	<0.001	>1.57	71.62	98.65
miR-150	0.808	0.735~0.868	8.285	<0.001	>1.28	70.27	86.49
联合诊断	0.900	0.841~0.944	16.190	<0.001	—	86.49	81.08

注：—表示无数据。

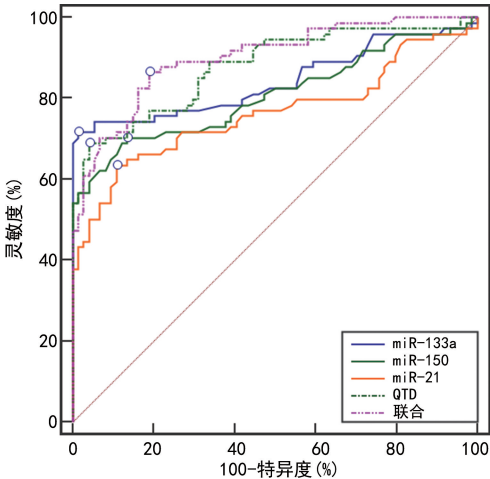


图 1 心电图参数、外周血 miRNA 诊断 AMI 的 ROC 曲线

3 讨论

本研究结果显示，AMI 患者的心电图参数 QTD 大于健康对照组，与国内外相关研究^[9-10]结果一致。分析其原因为 AMI 发生时由于心肌缺血缺氧，使相邻心肌细胞在复极时产生电位差，导致 QTD 增大^[11-12]。本研究 ROC 曲线结果显示 QTD 诊断 AMI 的 AUC 为 0.878，具有较高诊断效能，进一步证实心电图参数 QTD 在 AMI 的发生发展及诊断方面具有良好应用价值。但 QTD 诊断 AMI 的灵敏度较低，仅为 68.92%，需要与其他诊断方法联合。

近期的多项研究^[13-14]证实，miRNA 可作为 AMI 早期诊断的生物标志物。本研究结果中，AMI 患者外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平均明显高于健康人群，提示上述指标与 AMI 的患病有关。

miR-21 是位于基因组第 17 号染色体上的跨膜蛋白基因,文献报道指出,在 AMI 患病早期阶段 miR-21 表达增加,可能通过促进炎症反应加重心肌细胞损伤^[15]。支持本研究结果结论。miR-133a 是调控肌肉细胞增殖的一种 miRNA,在平滑肌细胞、心肌细胞内均有表达,具有调控内皮细胞功能、调控平滑肌细胞增殖的生物学作用,与心肌受损、心脏衰竭的发生发展密切相关^[16]。当心肌细胞发生损伤时,可释放出 miR-133a,并进入冠脉循环,引起血液系统中 miR-133a 含量增加。而 miR-150 位于染色体 19q13 区域,是一种与炎症有关的 miRNA,其过表达可上调炎症因子从而介导心脏肥大和纤维化的发生,且能直接抑制心肌细胞中的促凋亡基因 *egr2* 和 *p2x7r* 参与缺血性损伤期间心脏结构和功能重构的调节^[17-18]。本研究还发现外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平诊断 AMI 的 AUC 均在 0.75 以上,具有一定诊断效能。

笔者认为,心电图参数可反映 AMI 患者病理性心肌细胞复极电位变化,而 miRNA 能从分子生物学方面反映心肌细胞的病理变化,推测两种方法联合能更全面反映 AMI 患者心肌细胞损伤情况,或许能提高诊断价值。本研究 ROC 曲线分析结果显示,QTD 联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 诊断 AMI 的 AUC 达到 0.900,大于各指标单独诊断,有助于提高诊断效能,且心电图参数联合外周血 miRNA 诊断 AMI 的研究较少,心电图参数 QTD 联合外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 或许能为临床诊断 AMI 提供新的方法。此外,本研究还发现 AMI 患者心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 均与 CTnT 水平、心肌纤维化指标 LN、HA、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)密切相关。心肌纤维化是 AMI 患者心肌细胞外基质变化的主要特征,心肌纤维化可引起心肌重塑,加重患者心功能损伤^[19]。由此可见,通过检测心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平可反映心肌纤维化情况,有助于对患者病情进行评估。

综上所述,AMI 患者心电图参数 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平明显升高,各指标联合可为临床诊断 AMI 提供参考,且与心肌纤维化指标密切相关,具有较高临床应用价值。但本研究仍存在一定不足,如未动态观察 QTD、外周血 miR-21、miR-133a、miR-150 相对表达水平变化,QTD 与心电图显示的梗死部位的关系未明确,未明确 miRNA 与心梗严重度、预后的关系,未来工作中仍需进一步深入探讨。

参考文献

[1] KIM H K,AHN Y,CHANG K,et al. 2020 korean society of myocardial infarction expert consensus document on

pharmacotherapy for acute myocardial infarction[J]. Korean Circ J,2020,50(10):845-866.

[2] 冯硕,张瑞岩.急性心肌梗死后左室重构发生的影响因素[J].国际心血管病杂志,2019,46(5):267-269.

[3] 卢小伟,刘亚东.急性心肌梗死患者心肌复极异常心电图表现及其与恶性心律失常的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(8):41-45.

[4] LING H,GUO Z,SHI Y,et al. Serum exosomal microRNA-21,microRNA-126,and PTEN are novel biomarkers for diagnosis of acute coronary syndrome[J]. Front Physiol,2020,11(1):654.

[5] GAO C,ZHAO D,WANG J,et al. Clinical significance and correlation of microRNA-21 expression and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute myocardial infarction[J]. Clinics (Sao Paulo),2019,74(1):e1237.

[6] 张小坤,王玉霞,刘亚宁,等.老年急性心肌梗死患者血清微小核糖核酸-133a、微小核糖核酸-208a 表达水平与冠状动脉病变程度相关性研究[J].创伤与急危重病医学,2020,8(6):397-402.

[7] 向琳,邓秋菊.急性心肌梗死病人外周血 miR-486、miR-150 的表达水平及其临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2814-2819.

[8] JNEID H,ADDISON D,BHATT D L,et al. 2017 AHA/ACC clinical performance and quality measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction;a report of the american college of cardiology/american heart association task force on performance measures[J]. J Am Coll Cardiol,2017,70(16):2048-2090.

[9] 王蕾蕾,韩蓉,付桂芬.心率变异性及心电图 QT 离散度对急性心肌梗死心室颤动的预测价值[J].中国医学装备,2020,17(7):83-86.

[10] DOTTA G,FONSECA F A H,IZAR M C O,et al. Regional QT interval dispersion as an early predictor of reperfusion in patients with acute myocardial infarction after fibrinolytic therapy[J]. Arq Bras Cardiol,2019,112(1):20-29.

[11] 吴荣荣,王红宇,李俊伟,等.急性心肌梗死患者心电图复极相关参数的变化[J].实用心电学杂志,2019,28(1):49-52.

[12] 李仲展,黄国权,高明霞. QT 离散度预测老年急性心肌梗死患者发生室性心律失常的临床价值分析[J].黑龙江医学,2020,44(5):594-596.

[13] 移康,马龙,尤涛,等. MicroRNA-1 对急性心肌梗死诊断价值的系统评价与 Meta 分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(7):633-641.

[14] WANG Q,LIU B,WANG Y,et al. The biomarkers of key miRNAs and target genes associated with acute myocardial infarction[J]. Peer J,2020,8(1):e9129.

[15] LI M,TANG X,LIU X,et al. Targeted miR-21 loaded liposomes for acute myocardial infarction [J]. J Mater Chem B,2020,8(45):10384-10391.

[16] WEXLER Y,NUSSINOVITCH U. The diagnostic value of mir-133a in ST elevation and non-ST elevation myocardial

infarction; a meta-analysis[J]. Cells, 2020, 9(4): 793.

[17] LIN X, ZHANG S, HUO Z. Serum circulating miR-150 is a predictor of post-acute myocardial infarction heart failure[J]. Int Heart J, 2019, 60(2): 280-286.

[18] 杨洋, 徐彧, 袁锦霞, 等. 血清 miR-145、miR-150 表达水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 414-419.

[19] 屈丽娜, 闫生玲. FABP、PAI-1、心肌纤维化指标在急性心肌梗死中的检测价值[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(4): 55-60.

• 短篇论著 • (收稿日期: 2022-03-22 修回日期: 2022-07-20)

PRPF3 和 CHEK1 在肝细胞肝癌中的表达水平及临床意义*

梁 伟¹, 李 娟^{1△}, 罗中兴¹, 杨晓刚²
长沙市第三医院: 1. 检验科; 2. 血液肿瘤科, 湖南长沙 410015

摘 要:目的 研究肝细胞肝癌(HCC)患者组织中前 mRNA 加工因子 3(PRPF3)和检查点激酶 1(CHEK1)的表达水平,探讨两者的临床意义。方法 应用 R 语言分析癌症基因组图谱数据库中 HCC 癌组织和癌旁组织中 PRPF3 和 CHEK1 mRNA 表达水平的差异。利用免疫组化检测该院诊治的 86 例 HCC 患者的癌组织和癌旁组织中 PRPF3 和 CHEK1 的蛋白表达水平。Spearman 秩相关分析癌组织中 PRPF3 和 CHEK1 表达水平的相关性。统计学分析癌组织中 PRPF3、CHEK1 表达水平与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验)分析 PRPF3、CHEK1 表达水平与生存预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响 HCC 患者生存预后的危险因素。结果 TCGA 数据库及免疫组化结果, HCC 癌组织中 PRPF3、CHEK1 mRNA 及蛋白表达水平明显高于正常肝组织, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。癌组织中 PRPF3 与 CHEK1 蛋白表达水平呈显著正相关($r = 0.607, P < 0.001$)。不同肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移患者癌组织中 PRPF3、CHEK1 蛋白表达水平差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。癌组织中 PRPF3、CHEK1 阳性表达患者 3 年总体生存率明显低于 PRPF3、CHEK1 阴性表达, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。低分化、TNM 分期 II ~ III 期、肝内转移、PRPF3 和 CHEK1 阳性表达是肝细胞肝癌患者不良预后的独立危险因素。结论 HCC 中 PRPF3、CHEK1 表达水平升高, 两者表达水平与肿瘤 TNM 分期、病理分级及肝内转移有关, 是 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素。

关键词:肝细胞肝癌; 前 mRNA 加工因子 3; 检查点激酶 1; 临床意义
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.023 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1673-4130(2023)01-0116-05 **文献标志码:**A

肝细胞肝癌(HCC)是常见的消化系统恶性肿瘤, 每年死亡例数达 35.81 万人, 死亡率达 25.85/10 万^[1]。近年来随着外科手术、介入治疗等的发展, 一定程度上提高了 HCC 患者的临床治疗疗效, 延长生存时间, 但仍有部分 HCC 患者首次诊断时已出现肝区疼痛、巩膜黄染、消瘦等中晚期症状, 丧失最佳手术时机^[2]。深入探究 HCC 的疾病发生机制, 寻找能够预测预后的肿瘤标志物, 具有重要意义^[3]。前 mRNA 加工因子 3(PRPF3)编码基因位于 1q21.2, 编码蛋白功能是将细胞核中的 mRNA 前体中剪切去除内含子, 形成由四个小核糖核蛋白和剪接因子组成构成的剪接复合体^[4]。近年来发现, 在皮肤鳞癌^[5]、肝癌^[6]等恶性肿瘤中表达显著升高, 其能够通过激活 JAK2/STAT 3 信号通路, 促进肿瘤的恶性增殖及转移。检查点激酶 1(CHEK1)基因位于 11q24.2, 编码蛋白属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族, 当细胞 DNA 损伤或存在未

完全复制 DNA 时, CHEK1 参与调节细胞周期及 DNA 的损伤修复^[7]。近年来发现, CHEK1 在卵巢癌^[8]、乳腺癌^[9]等恶性肿瘤中表达水平上调, 其作为一种促癌基因, 促进肿瘤的恶性进展。本研究通过分析 HCC 中 PRPF3、CHEK1 的表达, 探讨其临床预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间于本院诊治的 86 例 HCC 患者为研究对象。其中男 50 例, 女 36 例, 年龄 31~78 岁, 平均(61.2±7.1)岁。纳入标准: (1)接受肝癌切除术, 且经术后病理明确为 HCC。(2)术前无放化疗、靶向治疗史及生物治疗等病史。(3)临床、病理及随访资料完整。(4)患者和家属对本研究知情同意。排除标准: (1)伴肝脓肿等感染性疾病。(2)伴其他器官恶性肿瘤。(3)合并严重的心肺脑等器官功能衰竭。(4)合并血液系统疾病。肿瘤大小: ≤3 cm 者 54 例, >3 cm 者 32

* 基金项目: 湖南省自然科学基金(2019JJ506680)。
△ 通信作者, E-mail: guess0573@163.com。