

肝细胞癌患者血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平 及在预后判断中的意义*

齐 锐,王何斌[△],李 劲,杨茂辉,冯 燕,徐 杰
攀枝花学院附属医院肝胆科,四川攀枝花 617000

摘要:目的 探讨肝细胞癌患者血浆凋亡抑制因子(BIRC5)、膜联蛋白 A1(ANXA-1)抗体水平及在预后判断中的意义。方法 将2017年5月至2019年5月在该院进行治疗的121例肝细胞癌患者作为患者组。另外,选取同期健康体检者97例作为对照组。收集所有纳入研究者的血浆标本,采用酶联免疫吸附法检测各组血浆BIRC5、ANXA-1抗体水平。分析血浆BIRC5、ANXA-1抗体水平与肝细胞癌患者临床病理特征的关系,同时采用Kaplan-Meier生存曲线及多因素Cox回归分析法分析血浆BIRC5、ANXA-1抗体表达与肝细胞癌患者预后的关系。结果 患者组血浆BIRC5a、ANXA-1抗体水平均明显高于对照组($P<0.05$),两组血浆BIRC5b抗体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。肝细胞癌患者血浆中BIRC5a、ANXA-1抗体水平与临床分期、远处淋巴转移、门静脉侵犯有关($P<0.05$),而肝细胞癌患者血浆BIRC5b抗体水平与年龄、性别、肿瘤最大径、临床分期、远处淋巴转移、门静脉侵犯均无明显关系($P>0.05$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定血浆BIRC5、ANXA-1抗体水平用于诊断肝细胞癌的截断值,并根据截断值分为BIRC5抗体高表达组(42例)、低表达组(79例)与ANXA-1抗体高表达组(43例)、低表达组(78例)。BIRC5、ANXA-1抗体高表达组3年生存率分别高于BIRC5、ANXA-1抗体低表达组(69.05% vs. 29.11%, 62.12% vs. 30.77%, $\chi^2=17.844$ 、14.734, $P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示,BIRC5抗体 >1.23 ($HR=0.35$, 95% $CI:0.17\sim0.72$)、ANXA-1抗体 >1.01 ($HR=0.29$, 95% $CI:0.16\sim0.53$)均可作为肝细胞癌患者预后的独立保护因素($P<0.05$)。结论 血浆BIRC5、ANXA-1抗体水平在肝细胞癌患者中均升高,而且这两种抗体高水平的患者3年生存率更高,可作为预测肝细胞癌患者预后的生物标志物。

关键词: 肝细胞癌; 凋亡抑制因子; 膜联蛋白 A1; 自身抗体; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.010 中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)03-0306-05 文献标志码:A

Levels of plasma BIRC5 and ANXA-1 antibodies in patients with hepatocellular carcinoma and their clinical prognostic significance*

QI Rui, WANG Hebin[△], LI Jin, YANG Maohui, FENG Yan, XU Jie

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Panzhihua College,
Panzhihua, Sichuan 617000, China

Abstract: Objective To explore the plasma apoptosis inhibitory factor (BIRC5) and annexin A1 (ANXA-1) antibody levels and their clinical prognostic significance in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods**

A total of 121 patients with hepatocellular carcinoma who were treated in the hospital from May 2017 to May 2019 were enrolled as the research group, and 97 healthy people during the same period were enrolled as the control group. Plasma specimens from the people enrolled in the study were collected, and the levels of BIRC5 and ANXA-1 antibodies in plasma of each group were detected by using enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between the expression of plasma BIRC5 and ANXA-1 antibodies and the clinicopathological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma was analyzed. Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the relationship between plasma levels of BIRC5 and ANXA-1 antibodies and the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. **Results** The levels of plasma BIRC5a and ANXA-1 antibodies in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the levels of plasma BIRC5b antibodies between the two groups ($P > 0.05$). The plasma levels of BIRC5a and ANXA-1 antibodies in patients with hepatocellular carcinoma

* 基金项目:国家重大疑难病中西医临床协作试点项目(国中医药办医政发[2018]3号)。

作者简介:齐锐,男,主治医师,主要从事肝、胆、胰、脾疾病的相关研究。△ 通信作者,E-mail:qirui4950@163.com。

noma were significantly correlated with clinical stage, distant node metastasis, and portal vein invasion ($P < 0.05$). However, the plasma level of BIRC5b antibody in patients with hepatocellular carcinoma was not significantly related to age, gender, tumor size, clinical stage, distant lymph node metastasis and portal vein invasion ($P > 0.05$). The cut-off value of plasma BIRC5 and ANXA-1 antibody expression levels in patients with hepatocellular carcinoma was determined by ROC curve, and according to the cut-off value, they were divided into BIRC5 antibody high expression group (42 cases), low expression group (79 cases) and ANXA-1 antibody high expression group (43 cases) and low expression group (78 cases). And the 3-year survival rate of BIRC5 and ANXA-1 antibody high expression group was significantly higher than that of BIRC5 and ANXA-1 antibody low expression group, respectively (69.05% vs. 29.11%, 62.12% vs. 30.77%, $\chi^2 = 17.844, 14.734$, $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that both BIRC5 antibody > 1.23 ($HR = 0.35, 95\% CI: 0.17 - 0.72$) and ANXA-1 antibody > 1.01 ($HR = 0.29, 95\% CI: 0.16 - 0.53$) could be used as independent protective factors for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of plasma BIRC5 and ANXA-1 antibodies are both increased in patients with hepatocellular carcinoma, and the high expression levels of both antibodies had a higher 3-year survival rate, and could be used as effective biomarkers for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma; apoptosis inhibitor; annexin A1; autoantibody; prognosis

肝细胞癌作为我国最常见的原发性肝癌组织学类型, 约占原发性肝癌的 85%~90%, 同时也是造成癌症相关死亡的第三大原因^[1]。因此, 为了降低病死率, 早期诊断、早期预防至关重要。随着生命医学的发展和进步, 外周血肿瘤相关抗原自身抗体与肿瘤发病的关系逐渐受到重视。凋亡抑制因子(BIRC5)作为凋亡抑制因子基因家族成员, 具有促进癌细胞生长及抑制细胞凋亡等作用^[2]; 膜联蛋白 A1(ANXA-1)是一种在细胞增殖和分化、凋亡细胞吞噬清除等过程中发挥重要作用的因子^[3]。相关研究显示, BIRC5、ANXA-1 在癌组织中异常表达可导致自身抗体产生^[4-5], 而血液中自身抗体的检测能够为肿瘤早期诊断提供依据。有研究表明, 肺癌患者的血液中能检测出 BIRC5、ANXA-1 抗体^[6-7], 但这两种抗体表达与肝细胞癌预后的关系尚不清楚。因此, 本研究主要探讨肝细胞癌患者血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平及在临床预后判断中的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2019 年 5 月在本院进行治疗的 121 例肝细胞癌患者作为患者组, 男 72 例、女 49 例, 年龄 35~73 岁、平均(56.69±6.45)岁, 分期: I 期、II 期、III 期、IV 期分别 31 例、40 例、30 例、20 例。纳入标准: (1)符合《原发性肝癌诊疗规范》中关于肝细胞癌诊断标准^[8], 并经病理学检查确诊; (2)签署知情同意书; (3)意识清楚。排除标准: (1)伴重要脏器功能障碍者; (2)伴其他恶性肿瘤者; (3)既往进行放化疗或手术治疗者; (4)临床资料不完整或中途退出者。另外, 选取同期健康体检者 97 例为对照组, 男 60 例、女 37 例; 年龄 36~74 岁, 平均(56.88±6.74)岁。所有患者出院后通过电话、上门等方式进行 3 年随访, 截止时间为 2022 年 5 月 31 日。

本研究已获本院医学伦理委员会批准。

1.2 血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体检测 入院后采用枸橼酸钠抗凝管抽取纳入研究者清晨空腹外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后取上层血浆, 置于一 60 ℃ 冰箱内保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行 BIRC5、ANXA-1 IgG 抗体检测[试剂盒购自吉尔生化(上海)有限公司]。采用 0.1% PBST 溶液洗涤微孔板 2 次, 将血浆标本用 0.5% 小牛血清清蛋白稀释 100 倍后每孔加样 50 μL, 室温孵育 1.5 h, 按 1:50 000 稀释的过氧化物酶标记的羊抗人 IgG 抗体 50 μL(艾柏森生物科技有限公司), 室温下孵育 1 h, 洗板 3 次后显色, 并在室温下避光显色 25 min, 再加入 25 μL 终止液, 15 min 内采用自动酶标仪检测 450 nm 标准波长和 620 nm 参考波长处吸光度(A)。每板同时设阳性对照、阴性对照, 各标本均设复孔, 测定 2 次。以特异性结合指数(SBR)表示血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平, $SBR = (A_{\text{样品}} - A_{\text{阴性对照}}) / (A_{\text{阳性对照}} - A_{\text{阴性对照}})$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 进行统计处理, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料比较使用例数、百分比描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 受试者工作特征(ROC)曲线确定肝细胞癌患者血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体截断值; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线及多因素 Cox 回归分析法分析血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体表达与肝细胞癌患者预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者组、对照组血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平比较 患者组血浆 BIRC5a、ANXA-1 抗体水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 两组血浆 BIRC5b 抗体水平比较无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	n	BIRC5		ANXA-1
		BIRC5a	BIRC5b	
患者组	121	1.36±0.50	1.10±0.26	1.26±0.36
对照组	97	1.12±0.15	1.08±0.24	0.86±0.06
t		4.564	0.584	10.819
P		<0.001	0.560	<0.001

2.2 血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平与肝细胞癌临床病理特征的关系 肝细胞癌患者血浆 BIRC5a、ANXA-1 抗体水平与年龄、性别、肿瘤最大径均无明显关系($P>0.05$),但与临床分期、远处淋巴结转移、门静脉侵犯有关($P<0.05$),而肝细胞癌患者血浆 BIRC5b 抗体水平与年龄、性别、肿瘤最大径、临床分期、远处淋巴结转移、门静脉侵犯均无明显关系($P>0.05$),见表 2。

表 2 血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体与肝细胞癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	BIRC5a		BIRC5b		ANXA-1	
		水平($\bar{x}\pm s$)	t/P	水平($\bar{x}\pm s$)	t/P	水平($\bar{x}\pm s$)	t/P
年龄(岁)			0.628/0.531		0.630/0.530		0.463/0.644
≥55	70	1.33±0.48		1.08±0.25		1.24±0.33	
<55	51	1.38±0.56		1.11±0.27		1.27±0.38	
性别			0.641/0.523		1.022/0.309		0.532/0.596
男	72	1.39±0.54		1.14±0.36		1.29±0.44	
女	49	1.33±0.45		1.08±0.24		1.25±0.35	
临床分期			2.592/0.011		0.647/0.519		2.480/0.015
I/II 期	71	1.20±0.41		1.09±0.22		1.20±0.30	
III/IV 期	50	1.45±0.65		1.12±0.29		1.36±0.41	
远处淋巴结转移			2.041/0.043		0.332/0.741		2.611/0.010
无	68	1.25±0.40		1.10±0.35		1.18±0.25	
有	53	1.44±0.62		1.12±0.30		1.33±0.38	
门静脉侵犯			2.361/0.020		0.600/0.550		2.147/0.034
无	65	1.21±0.42		1.08±0.26		1.20±0.26	
有	56	1.43±0.60		1.11±0.29		1.35±0.40	
肿瘤最大径(cm)			0.242/0.810		0.211/0.833		0.305/0.761
≥5	56	1.37±0.51		1.11±0.27		1.27±0.37	
<5	65	1.35±0.49		1.10±0.25		1.25±0.35	

2.3 按截断值分组 经 ROC 曲线分析,确定用于诊断肝细胞癌患者的血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平截断值分别为 1.23、1.01。分为 BIRC5 抗体高表达组(BIRC5 抗体水平>1.23,42 例)和 BIRC5 抗体低表达组(BIRC5 抗体水平≤1.23,79 例)与 ANXA-1 抗体高表达组(ANXA-1 抗体>1.01,43 例)、ANXA-1 抗体低表达组(ANXA-1 抗体水平≤1.01,78 例),见图 1。

2.4 肝细胞癌患者总体生存情况 肝细胞癌患者 3 年总生存率为 42.98%(52/121),其中 BIRC5 抗体高表达组、抗体低表达组 3 年生存率分别为 69.05%(29/42)、29.11%(23/79),ANXA-1 抗体高表达组、抗体低表达组 3 年生存率分别为 62.12%(28/43)、30.77%(24/78)。BIRC5、ANXA-1 抗体高表达组 3 年生存率均明显高于 BIRC5、ANXA-1 抗体低表达组

3 年生存率($\chi^2=17.844、14.734$,均 $P<0.001$)。

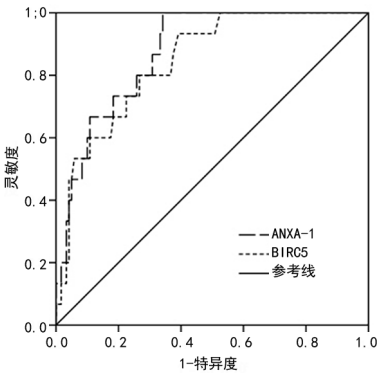


图 1 血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平诊断肝细胞癌患者的 ROC 曲线

2.5 肝细胞癌患者预后的多因素 Cox 回归分析 多因素 Cox 回归分析结果显示,临床分期、远处转移、门静脉侵犯均能够作为影响肝细胞癌患者 TACE 治疗

预后的危险因素($P<0.05$),而 BIRC5 抗体($HR=0.35,95\%CI:0.17\sim0.72$)、ANXA-1 抗体($HR=0.29,95\%CI:0.16\sim0.53$)可作为肝细胞癌患者预后的独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 肝细胞癌患者预后多因素 Cox 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
临床分期(Ⅲ/Ⅳ期 vs. Ⅰ/Ⅱ期)	1.102	0.252	14.563	<0.001	3.01(1.84~4.93)
远处淋巴结转移(有 vs. 无)	0.996	0.236	23.471	<0.001	2.71(1.70~4.30)
门静脉侵犯(有 vs. 无)	1.169	0.285	16.201	<0.001	3.22(1.84~5.63)
BIRC5(>1.23 vs. ≤1.23)	-1.052	0.369	25.695	<0.001	0.35(0.17~0.72)
ANXA-1(>1.01 vs. ≤1.01)	-1.250	0.310	14.965	<0.001	0.29(0.16~0.53)

3 讨 论

肝细胞癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一,根据统计发现,我国肝细胞癌发病率位居癌症的第 4 位,同时也是全世界第 3 大癌症死亡原因^[9]。该疾病起病隐匿,多数患者早期临床症状不明显,因此一旦确诊多为疾病晚期,而晚期肝细胞癌术后 5 年内的复发率高达 70%^[10]。肝细胞癌发生、发展是一个复杂的过程。有研究发现,自身免疫功能在肝细胞癌发生、发展中发挥重要作用。肿瘤相关自身抗体(TA-Ab)是机体对肿瘤相关抗原进行体液免疫应答的产物,不仅具有肿瘤特异性,还与疾病的早期诊断及预后有关^[11]。目前已有研究发现,癌组织中的外周血生物指标的异常表达可导致血浆中出现相应抗体,并且在无症状前即可被检测,可能有助于肿瘤的早期诊断和肿瘤进展的监测^[12]。BIRC5 是一种相对分子质量 15×10^3 、基因位于染色体 17q25 的 Survivin 蛋白,其表达与促进细胞增殖和抑制细胞凋亡有关,并且在许多恶性肿瘤中过表达^[13-14]。ANXA-1 是钙离子依赖性磷脂结合蛋白超家族成员中第一个被发现的成员,不仅具有抗炎活性,同时可通过抑制免疫细胞聚集、迁移及活性削弱机体免疫监视功能^[15]。既往研究显示,ANXA-1 在肿瘤中表达失调,并且与肿瘤的发生、转移、多重耐药密切相关^[16]。

本研究结果显示,患者组血浆 BIRC5a、ANXA-1 抗体水平均明显高于对照组($P<0.05$),且与肝细胞癌患者临床分期、远处淋巴结转移、门静脉侵犯有关($P<0.05$),而两组血浆 BIRC5b 抗体水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体在肝细胞癌患者血浆中升高,并且可能参与疾病发展。其中 BIRC5a、BIRC5b 是根据 BIRC5 蛋白结构不同抗原表位设计并合成的抗原多肽,而本研究 BIRC5a、BIRC5b 抗体在患者血浆中水平的差异是由于不同抗原表位的免疫原性不同而激发机体产生的免疫应答的能力也不同。既往研究显示,胃癌患者血清 ANXA1 水平升高,与患者 TNM 分期、肿瘤大小、分化程度及淋巴结转移有一定联系^[17]。有研究显示,

BIRC5 表达在肾透明细胞癌中呈现上升趋势,且可作为早期诊断及不良预后指标^[18]。进一步经 ROC 曲线确定了诊断肝细胞癌的血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平截断值,并根据截断值分为高表达组与低表达组。对不同组别患者的预后比较发现,BIRC5、ANXA-1 抗体高表达组 3 年生存率分别高于 BIRC5、ANXA-1 抗体低表达组($P<0.05$),说明血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平与肝细胞癌患者预后存在密切关系,推测其抗体过度表达可能抑制肿瘤发生、发展。可能是由于肝细胞癌的发展过程中能够导致血浆 BIRC5、ANXA-1 表达上调,但随着其水平逐渐增多可刺激机体免疫系统产生相应抗体。同时多因素 Cox 回归分析结果显示,BIRC5 抗体、ANXA-1 抗体均可作为肝细胞癌患者预后的独立保护因素,由此推测 BIRC5、ANXA-1 抗体参与肝细胞癌发生、发展,可作为评估肝细胞癌预后的有效指标。BIRC5、ANXA-1 在肿瘤组织中过度表达可抑制肿瘤细胞凋亡,促进细胞增殖^[19-20],而 BIRC5、ANXA-1 抗体作为机体抗肿瘤体液免疫应答的产物,其表达升高说明是机体免疫系统对肿瘤的抵抗,因此 BIRC5、ANXA-1 抗体表达升高能够达到清除肝细胞癌患者机体中的 BIRC5、ANXA-1 蛋白,进而抑制 BIRC5、ANXA-1 蛋白促进肝细胞癌患者进展。

综上所述,血浆 BIRC5、ANXA-1 抗体水平在肝细胞癌患者中均升高,且二者抗体高水平的患者 3 年生存率更高,可作为预测肝细胞癌患者预后的有效生物标志物。但本研究仍需大规模前瞻性研究的进一步验证。

参考文献

[1] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(11): 1295-1307.

[2] CHEN Z X, LI G S, YANG L H, et al. Upregulation of BIRC5 plays essential role in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Math Biosci Eng, 2021, 18(5): 6941-6960.

[3] 闫秀文, 赵艺璞, 李亚军, 等. 血清 PSGL-1、ANXA1、PCT

对 COPD 急性发作并发肺部感染的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 274-277.

[4] 营晓梅, 陈亮, 吴晴晴, 等. ANXA1 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1987-1990.

[5] 王一晴, 曾冬阳, 龚智逊, 等. BIRC5 在三阴乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(2): 241-245.

[6] 赵欢, 马小莉, 张萱, 等. BIRC5 抗体在非小细胞肺癌血浆中的表达及其与预后的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 93-97.

[7] 赵欢, 张萱, 韩志峰, 等. 血浆 p16、ANXA-1 抗体在非小细胞肺癌患者的表达变化及其作为诊断标志物的探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1376-1382.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

[9] 李民, 熊俊. 《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7): 785-789.

[10] TANG B, ZHU J, ZHAO Z, et al. Diagnosis and prognosis models for hepatocellular carcinoma patient's management based on tumor mutation burden[J]. J Adv Res, 2021, 33: 153-165.

[11] 贺侠琴, 王伟琦, 邓凯, 等. 七种肿瘤相关自身抗体联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 中国医药科学, 2021, 11(8): 37-40.

[12] 张猛, 李耀光, 王科妍, 等. 肿瘤相关抗原自身抗体用于慢性乙型肝炎相关肝硬化人群肝癌筛查的成本效果分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(32): 2544-2551.

[13] 徐阳春. 外周血肿瘤相关抗原自身抗体与肝癌发病的关系研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.

[14] 李雪菲, 张丁丁, 董丹丹, 等. BIRC5 高表达在胃癌中增强细胞活力、抑制凋亡并与预后不良相关[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(11): 2013-2019.

[15] URAL O, KIRATLI H E, SUMER S, et al. Evaluation of Annexin-1 (ANXA-1), Annexin-2 (ANXA-2) and Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7) serum levels in patients followed up with a diagnosis of COVID-19[J]. Mikrobiyol Bul, 2022, 56(1): 25-35.

[16] WEI L, LI L, LIU L, et al. Knockdown of Annexin-A1 inhibits growth, migration and invasion of glioma cells by suppressing the PI3K/Akt signaling pathway[J]. ASN Neuro, 2021, 13: 17590914211001218.

[17] 夏永欣, 田春阳, 郭洁, 等. 胃癌患者血清膜联蛋白 A1、糖类抗原 72-4、胃蛋白酶原 I 及胃泌素-17 水平变化及意义分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(23): 2413-2416.

[18] 陈敏, 张勇. 基于 TCGA 数据库分析 BIRC5 在肾透明细胞癌中的表达及预后[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(4): 344-349.

[19] 张建功, 郭爽, 唐鹏, 等. 凋亡抑制因子 5 的表达在乳腺癌预后中的意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(4): 633-639.

[20] 王涛, 白培德, 谢顺强, 等. 膜联蛋白 A1 调控膀胱癌细胞增殖、凋亡及迁移的机制[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(12): 932-936.

(收稿日期: 2022-08-11 修回日期: 2022-12-22)

(上接第 305 页)

[13] ESPINOSA A, HENNIG J, AMBROSI A, et al. Anti-Ro52 autoantibodies from patients with Sjogren's syndrome inhibit the Ro52 E3 ligase activity by blocking the E3/E2 interface[J]. J Biol Chem, 2011, 286(42): 36478-36491.

[14] NOEL G, FONTSA M L, GARAUD S, et al. Functional Th1-oriented T follicular helper cells that infiltrate human breast cancer promote effective adaptive immunity[J]. J Clin Invest, 2021, 131(19): e139905.

[15] KIM J W, LEE J, HONG S M, et al. Circulating CCR7 (lo)PD-1(hi) follicular helper T cells indicate disease activity and glandular inflammation in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Immune Netw, 2019, 19(4): e26.

[16] ZHENG D, WEI Z, GUO W. Identification of a solute carrier family-based signature for predicting overall survival in osteosarcoma[J]. Front Genet, 2022, 13: 849789.

[17] CUI J, LI H, WANG T, et al. Novel immune-related genetic expression for primary Sjogren's syndrome[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 719958.

[18] CHEN X, AQRAWI L A, UTHEIM T P, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjogren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7319.

[19] JOACHIMS M L, LEEHAN K M, DOZMOROV M G, et al. Sjögren's syndrome minor salivary gland CD4⁺ memory t cells associate with glandular disease features and have a germinal center T follicular helper transcriptional profile[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2164.

[20] HERNANDEZ-MOLINA G, SOTO-ABRAHAM V, ZAMORA-LEGOFF V, et al. Differential Th follicular cell subsets in minor salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus associated with Sjogren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 133(6): 49-56.

[21] YAO Q, SONG Z, WANG B, et al. Identifying key genes and functionally enriched pathways in Sjogren's syndrome by weighted gene co-expression network analysis[J]. Front Genet, 2019, 10: 1142.

(收稿日期: 2022-07-12 修回日期: 2022-11-25)