

• 论 著 •

血清组织激肽释放酶 6 和簇集素在血管性痴呆患者中的表达及临床意义*

黄 凯¹,李欢欢²,郭容静²

1. 西安 630 医院内科,陕西西安 710089;2. 空军军医大学第二附属医院神经内科,陕西西安 710038

摘 要:**目的** 探究血清组织激肽释放酶 6(KLK6)和簇集素(CLU)在血管性痴呆(VD)患者中的表达及临床意义。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2021 年 8 月空军军医大学第二附属医院收治的 95 例 VD 患者作为 VD 组,另选取同期来该院体检的健康者 90 例作为对照组。比较不同组别中血清 KLK6、CLU 水平差异。通过 Pearson 相关分析 KLK6、CLU 与简易精神状态量表(MMSE)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 KLK6、CLU 对 VD 患者预后发生重度功能障碍的诊断价值。**结果** VD 组患者血清 KLK6、CLU 水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 VD 患者病情严重程度的增加,血清 KLK6 和 CLU 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 VD 患者神经功能缺损程度的增加,血清 KLK6 和 CLU 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 KLK6、CLU 水平与 MMSE 评分呈负相关,而与 NIHSS 评分呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线显示,KLK6 和 CLU 检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.761($Z=7.221,P<0.05$; $Z=3.392,P<0.05$)。KLK6、CLU 两项指标联合检测的 AUC 为 0.873(95%CI:0.838~0.945),其灵敏度和特异度分别为 90.48%和 79.73%($Z=7.219,P<0.05$)。**结论** VD 患者血清 KLK6 和 CLU 水平与病情程度及神经功能缺损程度关系密切,二者联合检测对 VD 患者预后发生重度功能障碍具有良好的诊断效能,可为临床实施早期干预治疗提供科学依据。

关键词:血管性痴呆; 血清激肽释放酶 6; 簇集素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.010 **中图法分类号:**R743.33
文章编号:1673-4130(2023)06-0688-03 **文献标志码:**A

The expression and clinical significance of serum tissue kallikrein 6 and clusterin in patients with vascular dementia*

HUANG Kai¹,LI Huanhuan²,GUO Rongjing²

1. Department of Internal Medicine, Xi'an 630 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710089, China;
2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of serum tissue kallikrein 6 (KLK6) and clusterin (CLU) in patients with vascular dementia (VD). **Methods** A total of 95 patients with VD admitted to the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from July 2020 to August 2021 were selected as the VD group, and 90 healthy patients who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The serum KLK6 and CLU levels in different groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between KLK6 and CLU and the score of the simple mental state scale (MMSE) and the score of the national institutes of health stroke scale (NIHSS). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of KLK6 and CLU in the prognosis of severe dysfunction in patients with VD. **Results** The serum KLK6 and CLU levels in VD group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum KLK6 and CLU levels increased with the severity of VD patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum KLK6 and CLU levels increased with the increase of neurological impairment in VD patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum KLK6 and CLU levels were negatively correlated with MMSE score, but positively correlated with NIHSS score ($P<0.05$). ROC curve showed that the AUC of KLK6 and CLU were 0.832 and 0.761, respectively

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2019JM4163)。
作者简介:黄凯,男,主治医师,主要从事神经内科研究。

($Z=7.221, P<0.05; Z=3.392, P<0.05$). The AUC of KLK6 and CLU was 0.873 (95%CI: 0.838—0.945), and the sensitivity and specificity were 90.48% and 79.73% ($Z=7.219, P<0.05$), respectively.

Conclusion The serum KLK6 and CLU levels in patients with VD are closely related to the degree of disease and the degree of neurological impairment. The combination of the two has a good diagnostic efficacy for the prognosis of severe dysfunction in patients with VD, and provides a scientific basis for the clinical implementation of early intervention.

Key words: vascular dementia; tissue kallikrein 6; clusterin

血管性痴呆(VD)是一种由脑血管疾病所致脑供血减少的进行性认知障碍性综合征^[1-2]。由于脑血管疾病发生率的增加,VD 患者数量也呈不断上升趋势^[1]。高效准确评估 VD 的严重程度及预后功能障碍程度是目前亟待解决的热点问题。组织激肽释放酶 6(KLK6)属于 KLK 家族,其基因位点位于染色体 19q13.4,含有高度保守的内含子区域,在细胞分裂、微血管形成及介导炎症因子等方面具有重要作用^[3]。有研究表明,KLK6 能够调控少突胶质细胞增殖分化,促进髓鞘碱性蛋白合成,在维持中枢神经系统髓鞘完整性方面发挥关键的调控作用^[4]。簇集素(CLU)属于异源二聚体硫酸化糖蛋白,具有抑制组织修复、促进细胞聚集、转运脂类蛋白、调节生殖能力及抑制补体反应等多种功能^[5]。有研究表明,CLU 能够抑制高密度脂蛋白的合成,影响细胞内胆固醇的跨膜转运,并诱导巨噬细胞吞噬胆固醇形成泡沫细胞,从而增加动脉粥样硬化的发生风险^[6]。目前,KLK6、CLU 在 VD 方面鲜有研究,且二者与 VD 病情严重程度及对预后功能障碍的诊断能力尚不清楚。因此,本研究旨在探讨血清 KLK6、CLU 在 VD 患者中的表达及临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2021 年 8 月空军军医大学第二附属医院(以下简称“本院”)收治的 95 例 VD 患者作为 VD 组。纳入标准:(1)VD 诊断符合文献[7]标准;(2)Hachinski 缺血量表评分 ≥ 7 分^[8];(3)VD 组患者既往均患过出血性或缺血性脑血管疾病;(4)精神状态稳定且具有独立完成相关量表评分的能力。排除标准:(1)由酒精、感染、药物、营养障碍及外伤所致的非血管性的痴呆;(2)合并其他影响认知功能的脑部疾病(如癫痫、帕金森病、脑肿瘤及脑炎等);(3)伴有重度抑郁,存在自残倾向;(4)依从性差或意识障碍;(5)伴有先天性神经系统发育异常;(6)伴有重度视听障碍且无法完成相关量表评分。另选取同期来本院体检的健康者 90 例作为对照组。本院伦理委员会批准本研究,且研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法 研究对象均于空腹状态下采集 10 mL 静脉血置于抗凝管中,通过离心机(生产厂家:

美国 Labnet 公司,型号 SCI-12)离心,条件为 6 000 r/min(4℃)、离心半径 10 cm、离心时间 5 min,收集上层清液,将其置于-80℃冰箱中保存。采用全自动生化分析仪(购自瑞士罗氏公司,型号 COBAS INTEGRA 800)检测血清 KLK6 和 CLU 水平,KLK6 试剂盒购自武汉 Elabscience 公司(货号:E-EL-H0499c),CLU 试剂盒购自武汉 Elabscience 公司(货号:E-TSEL-H0014)。

1.3 量表评分 (1)采用简易精神状态量表(MMSE)评分评估 VD 患者病情严重程度,其中轻度为 MMSE 评分 20~24 分、中度为 MMSE 评分 10~19 分、重度为 MMSE 评分 <10 分^[9]。(2)采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估 VD 患者神经功能缺损程度,其中轻度为 NIHSS 评分 2~4 分、中度为 NIHSS 评分 5~20 分、重度为 NIHSS 评分 21~42 分^[10]。(3)采用日常生活活动量表(ADL)评分评估 VD 患者的预后情况,其中轻度功能障碍为 ADL 评分 61~99 分、中度功能障碍为 ADL 评分 41~60 分、重度功能障碍为 ADL 评分 ≤ 40 分,正常为 ADL 评分 100 分^[11]。以上量表均在 VD 患者清醒状态下完成。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 Graphpad Prism 5.0 软件处理分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。多组间比较应用单因素方差分析。利用 Pearson 相关分析 KLK6、CLU 与 MMSE 评分和 NIHSS 评分的相关性。利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 KLK6、CLU 对 VD 患者预后发生重度功能障碍的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 KLK6、CLU 水平比较 VD 组患者血清 KLK6、CLU 水平较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 KLK6、CLU 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	KLK6(ng/mL)	CLU(μ g/mL)
对照组	90	2.35 $\pm$ 0.92	37.68 $\pm$ 9.09
VD 组	95	3.74 $\pm$ 1.06	49.07 $\pm$ 10.31
<i>t</i>		9.503	7.953
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度 VD 患者血清 KLK6、CLU 水平比较 随着 VD 患者病情严重程度的增加,血清 KLK6 和 CLU 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度 VD 患者血清 KLK6、CLU 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	KLK6(ng/mL)	CLU(μ g/mL)
轻度	31	3.15 $\pm$ 0.97	42.15 $\pm$ 9.65
中度	45	3.92 $\pm$ 1.21	51.36 $\pm$ 12.06
重度	19	4.28 $\pm$ 1.66	54.94 $\pm$ 11.27
<i>F</i>		5.753	9.518
<i>P</i>		0.004	<0.001

2.3 不同神经功能缺损程度 VD 患者血清 KLK6、CLU 水平比较 随着 VD 患者神经功能缺损程度的增加,血清 KLK6 和 CLU 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同神经功能缺损程度 VD 患者血清 KLK6、CLU 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	KLK6(ng/mL)	CLU(μ g/mL)
轻度	33	3.09 $\pm$ 1.02	41.68 $\pm$ 10.12
中度	49	4.01 $\pm$ 1.34	52.02 $\pm$ 13.63
重度	13	4.37 $\pm$ 1.71	56.71 $\pm$ 12.98
<i>F</i>		5.753	10.207
<i>P</i>		0.004	<0.001

2.4 血清 KLK6、CLU 水平与 MMSE 评分和 NIH-SS 评分的相关性 血清 KLK6、CLU 水平与 MMSE 评分呈负相关($P<0.05$),而与 NIHSS 评分呈正相

关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 KLK6、CLU 水平与 MMSE 评分和 NIHSS 评分的相关性				
指标	MMSE 评分		NIHSS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
KLK6	-0.763	<0.001	0.739	<0.001
CLU	-0.781	<0.001	0.752	<0.001

2.5 血清 KLK6、CLU 水平对 VD 患者预后发生重度功能障碍的诊断价值 ROC 曲线显示, KLK6、CLU 的最佳截断值分别为 4.09 ng/mL、52 μ g/mL, KLK6 和 CLU 检测的 AUC 分别为 0.832、0.761 ($Z=7.221, P<0.05; Z=3.392, P<0.05$)。KLK6、CLU 两项指标联合检测的 AUC 为 0.873(95%CI: 0.838~0.945),其灵敏度和特异度分别为 90.48 和 79.73($Z=7.219, P<0.05$)。见图 1、表 5。

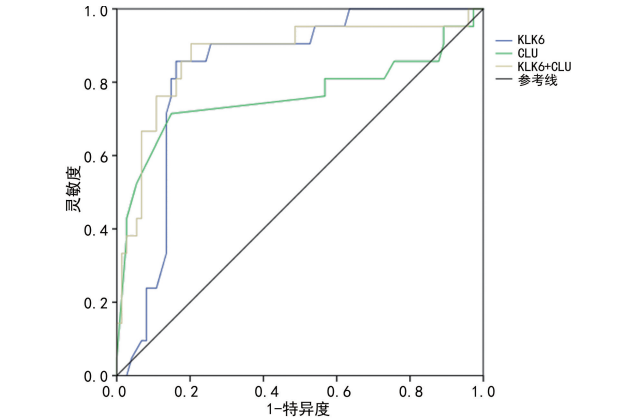


图 1 血清 KLK6、CLU 水平对 VD 患者预后发生重度功能障碍的诊断价值

表 5 血清各指标对 VD 患者预后发生重度功能障碍的诊断价值							
项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	假阳性率(%)	假阴性率(%)
KLK6	4.09 ng/mL	0.832(0.742~0.923)	0.70	85.71	83.78	16.22	14.29
CLU	52.00 μ g/mL	0.761(0.610~0.911)	0.57	71.43	85.14	14.86	28.57
KLK6+CLU	—	0.873(0.838~0.945)	0.70	90.48	79.73	20.27	9.52

注:—表示无数据。

3 讨 论

VD 作为脑梗死的常见并发症,是一种与脑血管疾病相关的智能减退及认知功能障碍综合征。VD 临床表现为定向力与记忆力下降、注意力不集中及认知功能障碍等,具有病程长、致残率高的特点。有研究表明,我国 VD 发病率为 1.2%~3.1%,且发病率逐年增加,炎症反应、胆碱能系统损伤、血管内皮细胞功能障碍及神经元凋亡是 VD 形成的关键机制^[1,11]。VD 是目前唯一能够预防的痴呆类型,早期筛查出评估 VD 的严重程度及预后的指标有重要意义。

KLK6 是一种胰岛素样丝氨酸蛋白酶,长约 265 kb,具有保守的三联体残基结构,主要通过无活性的前体蛋白酶催化发挥作用^[2]。虽然 KLK6 广泛表达于脑组织中,但多集中于在少突胶质细胞内,通过作用于环核苷酸磷酸二酯酶激活 G 蛋白偶联受体,调控细胞分裂周期、Ⅳ型胶原合成及纤黏蛋白转录等过程^[2]。有研究表明, KLK6 能够与线粒体中的细胞色素 C 结合,经胞吐作用释放,并在细胞外间隙被水解为不溶性颗粒 α -突触核蛋白,该物质聚集于大脑神经核团中,加速帕金森病形成^[4]。SRIVASTAVA

等^[12]发现,大鼠癫痫发作时,海马体和大脑皮层区组织内的 KLK6 水平明显增加,可能是导致脑部异常放电的重要因素。王政等^[13]发现,缺血性脑卒中患者血清 KLK6 水平升高,且表达水平越高,患者神经损伤越严重,预后越差。本研究中 VD 组血清 KLK6 水平明显高于对照组,提示血清 KLK6 与 VD 的发生有关。其原因可能是 VD 患者脑内的少突胶质大量凋亡,细胞裂解后其内的 KLK6 释放入血,导致血清 KLK6 水平升高^[12]。本研究中随着 VD 患者病情严重程度、神经功能缺损程度的增加,血清中 KLK6 水平逐渐升高,提示 KLK6 在 VD 的进展中发挥一定作用,并可能对神经元的生命活动具有一定的调控作用。这与 DUKIC 等^[11]研究结果具有一致性。KLK6 能够促进神经元内的淀粉样前体蛋白发生淀粉样变性,使淀粉样蛋白 β (A β) 大量聚集于脑组织内,通过细胞毒性作用使大量神经细胞凋亡,增加 VD 的患病风险。PATRA 等^[4]发现,血清 KLK6 水平升高后,通过抑制蛋白酶激活受体-2 表达,使自噬蛋白调控因子 Beclin1 失活,阻止自噬过程启动,导致凋亡细胞无法及时清除而聚集于脑组织中,进一步加剧脑组织损伤。

CLU 又称载脂蛋白 J,其编码基因位于 8q12,由 8 个内含子和 9 个外显子构成,在神经退行性疾病、代谢异常疾病及癌症等疾病中发挥重要作用^[14]。LIU 等^[15]发现,CLU 能够激活蛋白激酶 1/2 信号通路,促进肺动脉平滑肌细胞增殖,从而引起肺动脉高压。有研究表明,CLU 能够结合转化生长因子 β 受体 1、活化转化生长因子 β 信号通路,加速动脉中层退行性变,诱导黏多糖和蛋白聚糖聚集于动脉内膜处,增加血管损伤风险^[16]。朱小泉等^[17]研究发现,CLU 基因变异增加了晚发型阿尔茨海默和认知功能障碍发病风险,与认知功能损伤有关。动物研究表明,急性缺血损伤后,编码 CLU 的基因的多态性发生变化,从而引起 A β 前体蛋白的表达和 A β 的产生增加^[18]。LIU 等^[19]在对 72 例脑卒中后认知受损患者的研究与随访发现,A β 沉积与脑卒中后 3 年内认知功能下降具有显著相关性。本研究中 VD 组血清 CLU 水平高于对照组,提示血清 CLU 水平可能与 VD 发生有关。其具体机制目前尚不清楚,可能是 VD 发生后,编码 CLU 的基因启动子位点 AP-1 被激活,从而转录翻译合成 CLU 并释放入血,导致血清 CLU 水平升高^[6]。本研究中随着 VD 患者病情严重程度和神经功能缺损程度的增加,血清中 CLU 水平逐渐升高,提示 CLU 可能参与 VD 进展的调控,可能对神经功能具有一定影响。这与 DUKIC 等^[11]研究结果一致。XU 等^[6]发现,CLU 能够使 A β 快速沉积于颅内供血血管中,导致血管通透性增加,破坏血脑屏障,从而损伤大

脑的神经传导功能。同时,CLU 能够与糖蛋白结合,吸附可溶性的 A β ,并在淀粉样蛋白斑中沉积,阻碍 A β 被机体清除,并通过改变其结构域,增加 A β 的毒性,加重脑组织的损伤程度^[16]。

本研究结果显示,血清 KLK6、CLU 水平与 MMSE 评分呈负相关,而与 NIHSS 评分呈正相关,提示血清 KLK6、CLU 水平与痴呆严重程度和神经损伤程度具有相关性,在定量评估严重程度和神经损伤程度方面具有潜在价值。本研究结果显示,随着 VD 患者预后功能障碍的加重,血清中 KLK6 和 CLU 水平逐渐升高,提示血清 KLK6 和 CLU 水平可能与 VD 患者预后发生功能障碍有关,且具有促进功能障碍加重的作用。其原因可能是脑血管疾病发生时,炎症因子大量释放,诱导氧化应激反应,刺激 KLK6 合成释放,而 KLK6 又通过正反馈作用,加剧氧化应激反应,促进活性氧合成,损伤脑内神经细胞和轴突,使神经损伤程度和痴呆严重程度提高,诱导 VD 患者预后发生功能障碍,降低患者预后生活质量^[20]。血清 CLU 水平升高能够刺激星形胶质细胞,使其处于应激状态,从而释放大量的促炎介质和细胞因子,导致神经元和神经轴索发生退行性变,造成神经功能损伤,使脑部功能受损,增加 VD 患者预后发生功能障碍的风险^[21]。ROC 曲线显示,KLK6 联合 CLU 能够提高诊断 VD 患者预后重度功能障碍的效能,对减轻或阻止重度功能障碍的发生具有一定帮助。

VD 患者血清中 KLK6 和 CLU 水平均明显升高。同时,血清中 KLK6 和 CLU 水平能够在一定程度上反映 VD 患者的病情程度及神经功能缺损程度。KLK6 联合 CLU 检测对 VD 患者预后重度功能障碍具有良好的诊断效能,且灵敏度较高,为临床实施早期干预治疗提高有力帮助,但受试验设备的限制,血清中 KLK6 和 CLU 变化的具体机制尚不清楚,需要在后续研究中逐步证实。

参考文献

- [1] KALARIA R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(3): 226-239.
- [2] 薛飞肖,王海峰,李琼阁,等. 神经退行性疾病与载脂蛋白 E 基因及多种心脑血管因素的相互影响分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 9-12.
- [3] 刘俐杰,丁彬彬,邓飞飞,等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者外周血中激肽原和激肽释放酶-6 的比较研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(2): 218-221.
- [4] PATRA K, SOOSAIPILLAI A, SANDO S B, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 9.

- [5] 孟凤珠,张燕丽,姜珊,等.簇集蛋白、转甲状腺素蛋白在阿尔茨海默病患者中的表达水平及临床意义[J]. 疑难病杂志,2022,21(1):31-35.
- [6] XU L W, TIAN S J, PENG X L, et al. Clusterin inhibits A β 42 aggregation through a "strawberry model" as detected by FRET-FCS[J]. J Neurochem, 2021, 158(2): 444-454.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 血管性认知障碍的诊疗规范(2020 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(3): 197-199.
- [8] NISIO M D, PRISCIANDRAO M, RUTJES A W, et al. Dementia in patients with atrial fibrillation and the value of the Hachinski ischemic score[J]. Geriatr Gerontol Int, 2015, 15(6): 770-777.
- [9] LO BUONO V, BONANNO L, CORALLA F, et al. Qualitative analysis of minimental state examination pentagon in vascular dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal explorative study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(6): 1666-1672.
- [10] YANG H H, MA N, ZHANG S Y, et al. Endovascular revascularization of acute tandem vertebrobasilar artery occlusion: seven case series with literature reviews[J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3(1): 17-21.
- [11] DUKIC L, SIMUNDIC A M, MARTINIC-POPOVIC I, et al. The role of human kallikrein 6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia[J]. Clin Biochem, 2016, 49(3): 213-218.
- [12] SRIVASTAVA A, KUMAR K, BANERJEE J, et al. Transcriptomic profiling of high- and low-spiking regions reveals novel epileptogenic mechanisms in focal cortical dysplasia type II patients[J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 120.
- [13] 王政, 苏璐, 陆素洁. 内源性缓激肽释放酶表达水平对缺血性脑卒中预后的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 254-256.
- [14] SCHENK M, EICHELMANN F, SCHULZE M B, et al. Reproducibility of novel immune-inflammatory biomarkers over 4 months: an analysis with repeated measures design[J]. Biomark Med, 2019, 13(8): 639-648.
- [15] LIU X, MENG L, LI J, et al. Secretory clusterin is upregulated in rats with pulmonary arterial hypertension induced by systemic-to-pulmonary shunts and exerts important roles in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213(2): 505-518.
- [16] AHMAD W, ALI A, ALI A, et al. Upcoming diagnostic biomarkers with promising prospects in neurological disorders[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(3): 347-356.
- [17] 朱小泉, 李小玲, 胡才友, 等. CLU 基因低频变异与晚发型阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍遗传易感性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 627-630.
- [18] NOSTRAND W E, DAVIS J, PREVITI M L, et al. Clearance of amyloid-beta protein deposits in transgenic mice following focal cerebral ischemia[J]. Neuro Dis, 2012, 10(4): 108-111.
- [19] LIU W, WONG A, AU L, et al. Influence of Amyloid- β on cognitive decline after stroke/transient is chemic attack: three-year longitudinal study[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3074-3080.
- [20] YUAN L, ZOU D, YANG X, et al. Proteomics and functional study reveal kallikrein-6 enhances communicating hydrocephalus[J]. Clin Proteomics, 2021, 18(1): 30.
- [21] XIAO Y Y, ZENG M, YIN L R, et al. Clusterin increases mitochondrial respiratory chain complex I activity and protects against hexavalent chromium-induced cytotoxicity in L-02 hepatocytes[J]. Toxicol Res (Camb), 2019, 8(1): 15-24.

(收稿日期: 2022-08-18 修回日期: 2023-02-03)

(上接第 687 页)

- [12] 王小剑, 谢先红, 罗驰, 等. miR-452 经 Hedgehog 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖和迁移的研究[J]. 中国临床研究, 2020, 33(10): 1331-1335.
- [13] 靖洁. miR-602、miR-452 表达与肝癌术后复发转移及预后的关系研究[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(11): 5-9.
- [14] 郑志云. miR-452 促进肝癌肿瘤干细胞样特性及其相关机制的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [15] BENCIVENGA D, STAMPONE E, AULITTO A, et al. A cancer-associated CDKN1B mutation induces p27 phosphorylation on a novel residue: a new mechanism for tumor suppressor loss-of-function[J]. Mol Oncol, 2021, 15(4): 915-941.
- [16] 梅洪亮, 黄致远, 胡逸林, 等. 长链非编码 RNA KCNQ1 重叠转录物 1 在肝细胞癌迁移及增殖和侵袭中的作用与机制研究[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(10): 1083-1090.
- [17] 万姣. KCNQ1OT1 基因多态性与肝细胞肝癌易感性关联研究及初步功能分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [18] 刘志礼, 宜建英, 王丹丹, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在肝癌组织和肝癌细胞系中表达及对肝癌干细胞自我更新能力的调节作用观察[J]. 山东医药, 2020, 60(21): 19-22.
- [19] 黄海, 竺越, 保志军, 等. 肝动脉化疗栓塞术治疗老年肝癌病人的疗效及预后影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2019, 33(6): 577-581.
- [20] 王刚, 高泉根, 沈根海. 影响原发性肝癌患者手术治疗预后的危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(1): 85-86.

(收稿日期: 2022-04-01 修回日期: 2023-01-23)