

- (10):1045-1049.
- [8] 刘啸,张磊,陶伟. 急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的影响因素及血清 Cys C 水平的预测价值[J]. 山东医药,2021,61(25):49-51.
- [9] 王辉. 血清 NSE、IMA 及 LPA 对急性脑梗死患者预后的评估价值[J]. 脑与神经疾病杂志,2020,28(2):91-95.
- [10] 余婉琴. 静脉溶栓桥接机械取栓对急性脑梗死患者血清 Lp-PLA₂、NSE、PON-1 水平的影响[J]. 实用中西医结合临床,2021,21(14):51-52.
- [11] LIU J, TIAN L, LI N. Treatment efficacy of arterial urokinase thrombolysis combined with mechanical thrombectomy for acute cerebral infarction and its influence on neuroprotective factors and factors for neurological injury[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4):3380-3389.
- [12] OKOREEH A K, BAKE S, SOHRABJI F. Astrocyte-specific insulin-like growth factor-1 gene transfer in aging female rats improves stroke outcomes[J]. Glia, 2017, 65(7):1043-1058.
- [13] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10):1324-1327.
- [14] ZHAO Y, ZHANG Y, YANG Y. Acute cerebral infarction with adenomyosis in a patient with fever: a case report[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1):210.
- [15] JIN X, ZOU Y, ZHAI J, et al. Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child: a case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13):e0103.
- [16] 曲明卫,王立敏,朱兰,等. 血清 NSE、MMP-10、s100 β 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 神经损伤与功能重建,2020,15(7):408-409.
- [17] 姜柳米,王进平,张敏,等. 急性缺血性脑卒中患者血清 NSE、hs-CRP 水平与脑梗死体积、NIHSS 评分的关系及临床指导意义[J]. 临床急诊杂志,2019,20(2):132-135.
- [18] LYU DP, WANG Y, WANG K, et al. Acute cerebral infarction in a patient with persistent trigeminal artery and homolateral hypoplasia of internal carotid artery distal anastomosis: a case report and a mini review of the literature[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(12):104388.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-05-22)

• 短篇论著 •

肝细胞肝癌组织中 A1CF、UPF1 的表达及临床意义*

甄茂川¹, 刘平果¹, 苏永杰¹, 周剑寅¹, 黎蕴通¹, 李鹏涛¹, 赵一麟²

厦门大学附属中山医院:1. 肝胆胰外科;2. 肿瘤与血管介入科, 福建厦门 361000

摘要:目的 研究肝细胞肝癌(HCC)组织中 APOBEC1 互补因子(A1CF)和上移码蛋白 1(UPF1)的表达及临床意义。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月在该院诊治的 118 例 HCC 患者作为研究对象。应用荧光定量 PCR 检测组织中 A1CF、UPF1 mRNA 表达。应用免疫组织化学检测组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达。A1CF、UPF1 mRNA 表达的相关性采用 Pearson 相关分析。A1CF、UPF1 蛋白表达的相关性采用 Spearman 秩相关分析。分析 HCC 癌组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析 A1CF、UPF1 蛋白表达对 HCC 患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响 HCC 患者临床生存预后的因素。结果 癌组织中 A1CF mRNA 相对表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。癌组织中 UPF1 mRNA 相对表达量显著低于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。HCC 癌组织中 A1CF 蛋白表达阳性率明显高于癌旁组织($P < 0.001$), HCC 癌组织中 UPF1 蛋白表达阳性率明显低于癌旁组织($P < 0.001$)。HCC 癌组织中 A1CF 与 UPF1 mRNA 表达呈显著负相关($r = -0.713, P < 0.001$)。A1CF 与 UPF1 蛋白表达亦呈显著负相关($r_s = -0.782, P < 0.001$)。不同肿瘤分期、组织学分级 HCC 癌组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A1CF 阳性组患者累积生存明显低于 A1CF 阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); UPF1 阴性组患者累积生存低于 UPF1 阳性组差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、A1CF 蛋白阳性、UPF1 蛋白阴性是影响患者不良生存预后的独立危险因素。结论 HCC 中 A1CF 表达升高, UPF1 表达降低, 二者表达与肿瘤 TNM 分期、病理分级有关, 是影响 HCC 患者不良预后的独立因素。

关键词:肝细胞肝癌; APOBEC1 互补因子; 上移码蛋白 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.024 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2023)19-2423-06 **文献标志码:**A

肝细胞肝癌(HCC)是常见的消化道恶性肿瘤,全球范围内,每年新发病例达 91 万例,死亡例数达 36

* 基金项目:福建省厦门市医疗卫生重点项目(3502Z20191106)。

万例,其发病率和死亡率呈上升趋势^[1]。HCC 患者早期症状隐匿,明确诊断时已为中期或晚期阶段,失去了最佳手术时机,患者病死率较高。因此,有必要深入研究 HCC 的疾病机制,寻找新的 HCC 诊治靶点。APOBEC1 互补因子(A1CF)编码基因位于 10q11.23,其能够与 APOBEC-1 结合形成复合酶,诱导哺乳动物载脂蛋白 B mRNA 位点特异性胞嘧啶(C)脱氨形成尿嘧啶(U)^[2]。有研究表明,A1CF 作为一种促癌基因,其能够通过激活丝裂原活化蛋白激酶的激酶/胞外信号调节激酶信号通路,促进肾癌^[3]、子宫内膜癌^[4]等恶性肿瘤的增殖和转移,导致肿瘤进展。上移码蛋白 1(UPF1)基因位于 19p13.11,其作为一种 RNA 解旋酶 ATP 酶,参与 mRNA 核输出,可启动无义介导的 mRNA 衰减^[5]。近年来有研究发现,结直肠癌^[6]、甲状腺癌^[7]等恶性肿瘤中存在 UPF1 表达下调的现象,UPF1 的表达下调能够通过促进转录因子 ZEB1 的表达,促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤侵袭和迁移。本研究通过检测 HCC 中 A1CF 和 UPF1 的表达,探讨二者与临床病理特征的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月本院诊治的 118 例 HCC 患者。纳入标准:(1)经病理检查明确诊断为 HCC;(2)初次诊断和治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并急性病毒性肝炎、肝脓肿等疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并系统性红斑狼疮等免疫性疾病。纳入的 118 例患者中男 70 例,女 48 例;年龄 33~78 岁,平均(62.4±5.1)岁;肿瘤最大径:≤3 cm 者 72 例,>3 cm 者 46 例;肿瘤分期:I~II 期 79 例,III 期 39 例;组织学分级:I~II 级 65 例,III 级 53 例;甲胎蛋白(AFP)水平:<400 μg/L 80 例,≥400 μg/L 38 例;血管侵犯 41 例;乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性 60 例。本研究经本院伦理委员会批准并通过,患者和家属对本研究知情同意并签署书面文件。

1.2 方法

1.2.1 材料 RNAiso Plus 试剂购自日本 Takara 公司。Narodrop2000 微量分光光度计购自美国赛默飞公司。PrimeScript RT Reagent 及 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒购自日本 Takara 公司。ABI 7500 StepOnePlus 系统购自美国 Applied Biosystems 公司。引物由上海生工公司设计合成。

1.2.2 荧光定量 PCR 检测 应用荧光定量 PCR 法检测癌及癌旁组织中 A1CF、UPF1 mRNA 的表达。用 RNAiso Plus 提取组织中总 RNA,检测 RNA 的浓度和纯度。将 1 μg 总 RNA 逆转录为 cDNA。引物序列:A1CF 的正向引物为 5'-ACCGACTT-TACTCTTCCTAGCC-3',反向引物为 5'-AGGTC-CTTCGTGTAATAGGTGTC-3';UPF1 的正向引物

为 5'-ACCTATTACACGAAGGACCTCC-3',反向引物为 5'-ACGTCCGTTGCAGAACCAC-3';内参 GAPDH 的正向引物为 5'-CTGCAACGGACGTG-GAAATAC-3',反向引物为 5'-ACAGCCGCAGTT-GTAGCAC-3'。PCR 反应条件:95 ℃ 5 min,95 ℃ 30 s,62 ℃ 1 min,72 ℃,30 s,共 40 个循环。反应体系为 10 μL,模板 1 μL,正、反向引物各 1 μL,SYBR Green premix 5 μL,双蒸水 2 μL。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 UPF1 mRNA 的相对表达量。

1.2.3 免疫组化检测 10%中性甲醛固定过夜,石蜡包埋后切片,按照常规免疫组化染色步骤进行染色。A1CF,UPF1 兔抗人单克隆抗体购自 Abcam 公司(货号:ab231614、ab109363)。应用日本 OLYMBUS, BX53 显微镜观察染色情况,并进行免疫组化染色评分。免疫组化评分为染色强度(0 分:无染色;1 分:浅黄色;2 分:棕褐色)和染色面积(0 分:≤25%;1 分:25%~50%;2 分:≥50%)乘积,总评分<2 分为阴性,≥2 分为阳性^[8]。

1.3 随访 所有研究对象自确诊日起开始进行定期随访,第 1 年每 3 个月电话随访一次,第 2~3 年每半年随访 1 次,随访内容为患者生存情况,随访终点为患者发生死亡或随访时间结束。随访截至 2022 年 2 月 1 日。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关和 Spearman 秩相关,Kaplan-Meier 曲线(Log-rank 检验)分析 A1CF 和 UPF1 表达对 HCC 患者生存预后的影响。单因素和多因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌与癌旁组织中 A1CF、UPF1 mRNA 表达 癌组织中 A1CF mRNA 的相对表达量(1.831±0.472)显著高于癌旁组织(0.314±0.116),差异有统计学意义($t = 33.904, P < 0.001$)。癌组织中 UPF1 mRNA 相对表达量(1.161±0.273)显著低于癌旁组织(2.314±0.316),差异有统计学意义($t = 29.993, P < 0.001$)。

2.2 癌与癌旁组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达 HCC 癌组织中,UPF1、UPF1 蛋白阳性表达主要位于细胞质和细胞膜。HCC 癌组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达阳性率分别为 66.10%(78/118)、29.66%(35/118),癌旁组织中分别为 16.95%(20/118)、71.19%(84/118)。HCC 癌组织中 A1CF 蛋白表达阳性率明显高于癌旁组织($\chi^2 = 58.703, P < 0.001$),HCC 癌组织中 UPF1 蛋白表达阳性率明显低于癌旁组织($\chi^2 = 40.698, P < 0.001$)。见图 1。

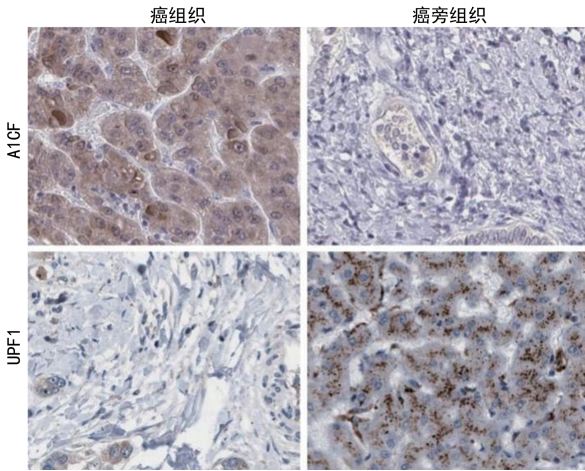


图 1 HCC 癌及癌旁组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达(200×)

2.3 癌组织中 A1CF、UPF1 mRNA 及蛋白表达的相关性 经 Pearson 相关分析,HCC 癌组织中 A1CF 与 UPF1 mRNA 表达呈显著负相关($r = -0.713$, $P < 0.001$)。经 Spearman 秩相关分析,A1CF 与 UPF1 蛋白表达亦呈显著负相关($r_s = -0.782$, $P <$

0.001)。

2.4 A1CF、UPF1 蛋白表达与 HCC 临床病理特征的关系 不同肿瘤分期、组织学分级癌组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达阳性率之间差异有统计学意义($P < 0.05$);不同性别、年龄、血管侵犯、HBsAg、肿瘤最大径及 AFP 癌组织中 A1CF、UPF1 蛋白表达阳性率之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.5 A1CF、UPF1 蛋白表达对 HCC 患者生存预后的影响 118 例 HCC 患者随访 4~36 个月,平均生存时间为(28.41±3.72)个月,随访期间死亡 53 例,失访 1 例。A1CF 阳性组的平均生存时间为(26.52±3.46)个月,A1CF 阴性组平均生存时间为(32.23±4.17)个月;A1CF 阳性表达组患者累积生存明显低于 A1CF 阴性组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.754$, $P = 0.029$)。UPF1 阳性组的平均生存时间为(33.20±4.26)个月,UPF1 阴性组平均生存时间为(25.68±4.35)个月,相比于 UPF1 阳性组,UPF1 阴性组患者累积生存明显较低,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.747$, $P = 0.001$)。

表 1 A1CF、UPF1 蛋白表达与临床病理特征的关系[n(%)]

参数	n	A1CF 阳性			UPF1 阳性		
		n(%)	χ^2	P	n(%)	χ^2	P
年龄(岁)			2.934	0.087		2.018	0.147
<60	52	30(57.69)			19(36.54)		
≥60	66	48(72.73)			16(24.24)		
性别			0.253	0.615		0.098	0.754
男	70	45(64.29)			20(28.57)		
女	48	33(68.75)			15(31.25)		
HBsAg			0.828	0.363		0.103	0.748
阳性	60	42(70.00)			17(28.33)		
阴性	58	36(62.07)			18(31.03)		
组织学分级			9.700	0.002		18.868	<0.001
I~II 级	65	35(53.85)			30(46.15)		
III 级	53	43(81.13)			5(9.43)		
肿瘤最大径(cm)			3.355	0.067		3.683	0.055
≤3	72	43(59.72)			26(36.11)		
>3	46	35(76.09)			9(19.57)		
肿瘤分期			6.613	0.010		5.691	0.017
I~II 期	79	46(58.23)			29(36.71)		
III 期	39	32(82.05)			6(15.38)		
AFP(μg/L)			0.613	0.434		0.301	0.583
≤400	80	51(63.75)			25(31.25)		
>400	38	27(71.05)			10(26.32)		
血管侵犯			2.535	0.111		2.521	0.112
有	41	31(75.61)			14(34.15)		
无	77	47(61.04)			16(20.78)		

注:AFP 为甲胎蛋白。

2.6 单因素及多因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 患者预后的因素 以 HCC 患者生存预后为因变量(1=死亡,0=存活, t =生存时间),以年龄(1= ≥ 60 岁,0= < 60 岁)、性别(1=男,0=女)、HBsAg(1=阳性,0=阴性)、肿瘤最大径(1= > 3 cm,0= ≤ 3 cm)、组织学分级(1=Ⅲ级,0=Ⅰ~Ⅱ级)、肿瘤分期(1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、AFP(1= > 400 $\mu\text{g/L}$ 、

0= ≤ 400 $\mu\text{g/L}$)、血管侵犯(1=有,0=无)、A1CF(1=阳性,0=阴性)、UPF1(1=阴性,0=阳性)为自变量,经单因素及多因素 COX 比例风险模型分析,结果表明,肿瘤分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、A1CF 蛋白阳性、UPF1 蛋白阴性是影响患者不良生存预后的独立危险因素。见表 2、3。

表 2 单因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 患者预后的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.242	0.113	2.502	0.340	1.274	0.944~1.719
性别	0.168	0.131	1.645	0.428	1.183	0.915~1.529
HBsAg	0.159	0.140	1.290	0.568	1.172	0.891~1.542
肿瘤最大径	0.265	0.181	2.144	0.391	1.303	0.914~1.858
血管侵犯	0.347	0.176	3.887	0.109	1.415	0.974~1.998
AFP	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892~2.396
组织学分级	0.476	0.163	8.527	< 0.001	1.610	1.169~2.126
肿瘤分期	0.560	0.182	9.467	< 0.001	1.751	1.225~2.501
A1CF	0.610	0.174	12.290	< 0.001	1.840	1.309~2.588
UPF1	0.572	0.168	11.592	< 0.001	1.772	1.275~2.463

表 3 多因素 COX 比例风险模型分析影响 HCC 患者预后的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤分期	0.575	0.160	12.915	< 0.001	1.777	1.299~2.432
组织学分级	0.478	0.154	9.634	< 0.001	1.613	1.193~2.181
A1CF	0.609	0.176	11.973	< 0.001	1.838	1.302~2.596
UPF1	0.551	0.178	9.582	< 0.001	1.735	1.224~2.459

3 讨 论

原发性肝癌是严重影响人类健康的消化道恶性肿瘤。HCC 是原发性肝癌最常见的类型,占有病例的 80%^[9]。影响 HCC 发生因素包括慢性病毒性肝炎、黄曲霉毒素 B1 及饮酒等。虽然目前手术是 HCC 的最佳治疗手段,但由于肿瘤异质性较大,术后可发生复发、转移,导致不良生存预后^[10]。深入研究 HCC 的疾病机制,寻找能够预测 HCC 患者临床预后的肿瘤标志物,对于实现肿瘤个体化治疗及改善患者临床预后具有重要意义。

肿瘤代谢改变是肿瘤的基本特征之一。HCC 肿瘤发生与脂代谢重编程密切相关,涉及载脂蛋白 B (ApoB)、白蛋白等多种基因突变或甲基化等表观遗传学修饰异常^[11]。A1CF 是一种富含 AU 的 RNA 结合蛋白,其作为一种胞苷脱氨酶,介导 ApoB RNA 的 C 转换为 U,对 APOB 的表达发挥表观遗传或转录后基因调控的作用。近年来有研究发现,肿瘤中 A1CF 表达升高能够通过抑制 P53/P21 信号通路,促进肿瘤

细胞的增殖、侵袭和迁移,导致肿瘤进展^[4]。本研究中,HCC 癌组织中 A1CF mRNA 和蛋白表达均明显升高,提示 A1CF 可能与 HCC 的发生有关。A1CF 表达可能与 miRNA 的表达调控有关。有研究表明,miR-590-3p 能够结合 A1CF mRNA,降低 mRNA 的稳定性,抑制 A1CF 的表达,肿瘤中 miR-590-3p 的表达下调导致 A1CF mRNA 稳定性增加,促进 A1CF 的表达^[12]。本研究中,A1CF 的表达与肿瘤分期、组织学分级有关,提示 A1CF 促进 HCC 的恶性进展。有研究发现,A1CF 能够通过活化轴抑制蛋白 2,激活 Wnt/ β 连环蛋白通路,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,导致肿瘤恶性进展^[13]。有学者发现,肿瘤中 A1CF 的表达升高通过与信号转导分子 SMAD3 相互作用,促进 SMAD3 细胞核易位,上调 Snail 和间质性标志 N-钙黏蛋白的表达,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,体外实验中也证实敲低 A1CF 的表达能够抑制肿瘤的侵袭能力^[14]。因此,HCC 中 A1CF 可能作为一种促癌因子,促进肿瘤的恶性进展。本研究中,A1CF 阳性表

达的 HCC 患者生存预后较差,是影响 HCC 患者不良预后的独立危险因素,表明 HCC 癌组织中 A1CF 可能作为新的肿瘤标志物,有助于判断 HCC 患者的预后。有研究发现,A1CF 具有 EIYMNVPV 模体,该结构能够促进肿瘤细胞中白细胞介素 6 的表达^[15],而白细胞介素 6 能够通过激活信号转导子、转录激活子 3、增强缺氧诱导因子 1 的表达及核转位,提高肿瘤细胞对顺铂的耐药性,导致患者预后不良^[16]。

UPF1 作为一种 ATP 依赖性 RNA 解旋酶,是一种进化上保守的磷蛋白,在无义介导的 mRNA 衰变和 RNA 降解中起关键作用。近年来有研究发现,UPF1 作为一种肿瘤抑制因子,其能降低周期抑制蛋白的 mRNA 的衰变,抑制 G₁ 期/S 期的转换,抑制肿瘤的发生^[17]。本研究中,HCC 癌组织中 UPF1 的 mRNA 及蛋白表达降低,提示 UPF1 表达下调可能参与 HCC 的发生。分析其原因,可能是 UPF1 表达受长链非编码 RNA 调控。研究表明,肿瘤中长链非编码 RNA DLX6-AS1 表达升高,其能够作为分子支架,结合 UPF1 mRNA,并抑制 UPF1 的表达,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[7]。本研究中,UPF1 蛋白表达与肿瘤分期、组织学分级有关,提示 UPF1 的表达降低可能参与促进 HCC 的肿瘤进展。有研究报道,肿瘤组织中 UPF1 的表达降低可导致双特异性磷酸酶 1 的激活,肿瘤增殖相关基因 RNA 稳定性增加,从而促进肝肿瘤细胞过度增殖^[18]。有研究发现,长链非编码 RNA SNHG6 可通过靶向抑制 UPF1 的表达,激活下游转化生长因子 β /信号转导因子 Smad 信号通路,上调转录因子 ZEB1 的表达,诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[6]。因此,UPF1 在 HCC 中作为一种肿瘤抑制因子,其表达降低可能影响 HCC 患者的临床预后。本研究中,UPF1 蛋白阴性的 HCC 患者生存预后较差,是患者不良预后的独立危险因素。有学者发现,UPF1 的表达下调能通过促进肿瘤细胞 DNA 拓扑异构酶 II α 的表达及肿瘤细胞干性的维持,增强肿瘤细胞对奥沙利铂等化疗药物的耐药性,导致患者预后不良^[19]。本研究发现,HCC 中 A1CF 与 UPF1 表达呈显著负相关,提示二者在 HCC 中可能存在相互作用的关系,其原因可能是 UPF1 的表达下调导致微小 RNA (miRNA) 如 miR-342、miR-485 等的稳定性降低^[20],进而引起 A1CF mRNA 稳定性增加,促进 A1CF 的蛋白表达^[12]。但 HCC 患者中二者的具体作用机制有待深入研究。

综上所述,HCC 中 A1CF mRNA 及蛋白表达升高,UPF1 mRNA 及蛋白表达降低,二者表达呈显著负相关,HCC 中 A1CF、UPF1 蛋白表达与肿瘤分期、组织学分级有关。A1CF 蛋白阳性表达、UPF1 蛋白

阴性表达 HCC 患者生存预后较差,是影响 HCC 患者不良生存预后的独立危险因素,是新的 HCC 预后相关肿瘤标志物。但本研究尚存在一定的不足,如未对 HCC 中 A1CF、UPF1 具体作用机制进行研究,二者是否能够成为 HCC 中治疗的新靶点,有待今后进行验证。

参考文献

- [1] CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY S, FISHER P B, SARKAR D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149(6): 1-61.
- [2] BLANC V, XIE Y, KENNEDY S, et al. Apobec1 complementation factor (A1CF) and RBM47 interact in tissue-specific regulation of C to U RNA editing in mouse intestine and liver[J]. *RNA*, 2019, 25(1): 70-81.
- [3] NI D, YI Q, LIU J, et al. A1CF-promoted colony formation and proliferation of RCC depends on DKK1-MEK/ERK signal axis[J]. *Gene*, 2020, 730(8): 1442-1459.
- [4] LIU Q, CHEN C Y, CHEN G L. High APOBEC1 complementation factor expression positively modulates the proliferation, invasion, and migration of endometrial cancer cells through regulating P53/P21 signaling pathway[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37 (9): 750-758.
- [5] LAVYSH D, NEU-YILIK G. UPF1-mediated RNA decay-dance macabre in a cloud[J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (7): 999-1008.
- [6] WANG X, LAI Q, HE J, et al. LncRNA SNHG6 promotes proliferation, invasion and migration in colorectal cancer cells by activating TGF- β /Smad signaling pathway via targeting UPF1 and inducing EMT via regulation of ZEB1[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(1): 51-59.
- [7] ZHONG Z B, WU Y J, LUO J N, et al. Knockdown of long noncoding RNA DLX6-AS1 inhibits migration and invasion of thyroid cancer cells by upregulating UPF1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (16): 8246-8255.
- [8] GAO Y, LI H, MA X, et al. KLF6 Suppresses metastasis of clear cell renal cell carcinoma via transcriptional repression of E2F1[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 330-342.
- [9] KULIK L, EL-SERAG H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-491. e1.
- [10] PINERO F, DIRCHWOLF M, PESSÓA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. *Cells*, 2020, 9 (6): 1370-1381.
- [11] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1327-1341. e23.
- [12] SONG Y, SHAO L, XUE Y, et al. Inhibition of the aber-

- rant A1CF-FAM224A-miR-590-3p-ZNF143 positive feedback loop attenuated malignant biological behaviors of glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 248-256.
- [13] NI D, LIU J, HU Y, et al. A1CF-Axin2 signal axis regulates apoptosis and migration in Wilms tumor-derived cells through Wnt/ β -catenin pathway[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(4): 252-259.
- [14] XIA H, LIU Y, XU L, et al. APOBEC1 complementation factor facilitates cell migration by promoting nucleus translocation of SMAD3 in renal cell carcinoma cells[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2021, 57(5): 501-509.
- [15] ZHOU L, HAO J, YUAN Y, et al. EIYMNVPV motif is essential for A1CF nucleus localization and A1CF (-8aa) promotes proliferation of MDA-MB-231 cells via up-regulation of IL-6[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): 811-823.
- [16] XU S, YU C, MA X, et al. IL-6 promotes nuclear translocation of HIF-1 α to aggravate chemoresistance of ovarian cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 894(9): 1738-1747.
- [17] CHEN B L, WANG H M, LIN X S, et al. UPF1: a potential biomarker in human cancers[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(5): 76-84.
- [18] LEE S, HWANG Y, KIM T H, et al. UPF1 inhibits hepatocellular carcinoma growth through DUSP1/p53 signal pathway[J]. Biomedicine, 2022, 10(4): 793-808.
- [19] ZHU C, ZHANG L, ZHAO S, et al. UPF1 promotes chemoresistance to oxaliplatin through regulation of TOP2A activity and maintenance of stemness in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 519-528.
- [20] SHAO L, HE Q, LIU Y, et al. UPF1 regulates the malignant biological behaviors of glioblastoma cells via enhancing the stability of Linc-00313[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(9): 629-637.
- (收稿日期: 2022-12-25 修回日期: 2023-05-20)

• 短篇论著 •

2 型糖尿病周围神经病变患者血清 S100 钙结合蛋白 B、P 的表达及临床意义*

杨 宇, 欧 琴[△]

重庆市大足区人民医院内分泌科, 重庆 402360

摘要:目的 研究 2 型糖尿病(T2DM)合并周围神经病变(DPN)患者血清 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、血清 S100 钙结合蛋白 P(S100P)的表达及临床意义。方法 将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月该院收治的 152 例 T2DM 患者作为研究对象, 根据是否合并 DPN 分为非 DPN 组(98 例)和 DPN 组(54 例)。比较两组血清 S100B、S100P 水平, 以及一般临床资料及神经传导速度的差异。采用 Pearson 法进行相关性分析, 多因素 Logistic 回归模型分析影响 DPN 发生的危险因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100B、S100P 检测对 DPN 的诊断价值。结果 DPN 组血清 S100B、S100P, 以及糖尿病病程、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均高于或长于非 DPN 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而正中神经运动(MMCV)和感觉(MSCV)传导速度、尺神经运动(UMCV)和感觉(USCV)传导速度、腓总神经运动(PMCV)和感觉(PSCV)传导速度低于非 DPN 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 组患者血清 S100B、S100P 与 FPG、HbA1c 水平呈显著正相关($r = 0.618 \sim 0.737$, 均 $P < 0.05$), 与 MMCV、UMCV、MSCV、PSCV 呈显著负相关($r = -0.657 \sim -0.874$, 均 $P < 0.05$)。糖尿病病程($OR = 1.236$, $P < 0.001$)、HbA1c($OR = 1.300$, $P < 0.001$)、S100B($OR = 1.370$, $P < 0.001$)和 S100P($OR = 1.361$, $P < 0.001$)均是影响 T2DM 患者 DPN 发生的独立危险因素, 血清 S100B、S100P 检测对 T2DM 患者 DPN 诊断的曲线下面积为 0.724、0.728。结论 T2DM 合并 DPN 患者血清 S100B、S100P 水平升高, 是影响 T2DM 患者 DPN 发生的独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; S100 钙结合蛋白 B; S100 钙结合蛋白 P

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.025

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2023)19-2428-05

文献标志码: A

糖尿病周围神经病变(DPN)是 2 型糖尿病(T2DM)患者常见周围神经并发症, 增加患者足部溃

瘍、感染及截肢的风险^[1]。目前 DPN 的发病机制尚没有彻底探明, 多种因素相互影响可以共同导致

* 基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目(KJ1300326)。

[△] 通信作者, E-mail: YYoes60@163.com。