doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.026

血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 与肝细胞癌患者临床病理参数的关系及联合检测的辅助诊断价值研究 *

赵 涵[1,2] 朱颖炜[2] 王 雷[3] 龚 镭[2△] 宣佳磊[2] 许文慧[2]

（1 南京医科大学无锡临床医学院 江苏 无锡 214000；2 南京医科大学附属无锡第二医院消化内科 江苏 无锡 214000；3 南京医科大学附属无锡第二医院肝胆外科 江苏 无锡 214000）

摘要 目的：探讨血浆磷脂爬行酶 1（PLSCR1）、正五聚蛋白 3（PTX3）、spalt 样转录因子 4（SALL4）与肝细胞癌（HCC）患者临床病理参数的关系及联合检测的辅助诊断价值。**方法：**纳入 2020 年 1 月～2021 年 12 月南京医科大学附属无锡第二医院收治的 94 例 HCC 患者（HCC 组）、67 例肝硬化患者（肝硬化组）、78 例慢性乙型肝炎患者（慢性乙型肝炎组），另取同期健康体检者 58 例为对照组，检测并对比四组血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 及血清甲胎蛋白（AFP）水平。分析血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平与 HCC 患者临床病理参数的关系。采用受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 AFP 联合血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 对 HCC 的辅助诊断价值。**结果：**HCC 组血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4、血清 AFP 水平高于肝硬化组、慢性乙型肝炎组以及对照组，肝硬化组上述指标水平高于慢性乙型肝炎组和对照组，慢性乙型肝炎组上述指标水平高于对照组（$P<0.05$）。不同分化程度、Child-Pugh 分级、巴塞罗那临床肝癌（BCLC）分期、淋巴结转移 HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。ROC 曲线分析结果显示，血清 AFP、血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 四项联合检测诊断 HCC 的曲线下面积（AUC）为 0.923，明显高于血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 三项联合检测以及各指标单独检测（$P<0.05$）。**结论：**HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平呈高表达，与分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期和淋巴结转移有关，可作为 HCC 早期诊断的辅助指标。

关键词：肝细胞癌；PLSCR1；PTX3；SALL4；临床病理参数；诊断价值

中图分类号：R-33；R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)08-1524-05

Relationship between Serum PLSCR1, PTX3 and SALL4 and Clinicopathological Parameters of Patients with Hepatocellular Carcinoma and the Auxiliary Diagnostic Value of Combined Detection*

ZHAO Han[1,2], ZHU Ying-wei[2], WANG Lei[3], GONG Lei[2△], XUAN Jia-lei[2], XU Wen-hui[2]

(1 Wuxi Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China;

2 Department of Gastroenterology, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China;

3 Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum phospholipid scramblase 1 (PLSCR1), pentraxin 3 (PTX3) and spalt-like transcription factor 4 (SALL4) and clinicopathological parameters of patients with hepatocellular carcinoma and the auxiliary diagnostic value of combined detection. **Methods:** 94 patients with HCC(HCC group), 67 patients with cirrhosis (cirrhosis group) and 78 patients with chronic hepatitis B (chronic hepatitis B group) who were admitted to Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2020 to December 2021 were included, and another 58 patients with healthy physical examination at the same period were taken as the control group. Plasma levels of PLSCR1, PTX3, SALL4 and serum alpha-fetoprotein (AFP) were measured and compared among the four groups. The relationship between plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 levels and clinicopathological parameters in patients with HCC were analyzed. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the auxiliary diagnostic value of serum AFP combined with plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 for HCC. **Results:** The levels of plasma PLSCR1, PTX3, SALL4 and serum AFP in the HCC group were higher than those in the cirrhosis group, the chronic hepatitis B group and the control group, and the levels of the above indicators in the cirrhosis group were higher than those in the chronic hepatitis B group and the control group, and the levels of the above indicators in the chronic hepatitis B group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Comparison of levels of plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 in patients with different degrees of differentiation, Child-Pugh classification, Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) stage and lymph node metastasis HCC showed statistically significant differences ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of serum AFP, plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4

* 基金项目：江苏省自然科学基金面上项目（BK20181129）；江苏省无锡市"双百"中青年医疗卫生拔尖人才项目（BJ2020027）

作者简介：赵涵（1996-），女，硕士研究生，住院医师，研究方向：消化系统疾病，E-mail: zhaohan960627@163.com

△ 通讯作者：龚镭（1963-），男，本科，主任医师，研究方向：消化系统疾病，E-mail: gonglei0520@aliyun.com

(收稿日期：2021-09-06 接受日期：2021-09-28)

for the diagnosis of HCC was 0.923, which was significantly higher than the combined detection of plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 and each indicator alone($P<0.05$). **Conclusion:** Plasma levels of PLSCR1, PTX3 and SALL4 are highly expressed in patients with HCC, which are associated with the degree of differentiation, Child-Pugh classification, BCLC stage and lymph node metastasis, and which could be used as an auxiliary indicator for early diagnosis of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; PLSCR1; PTX3; SALL4; Clinicopathological parameters; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)08-1524-05

前言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是起源于肝细胞的富血供恶性肿瘤,我国约 80%的 HCC 患者合并乙型肝炎病毒（hepatitis B virus,HBV）感染，并伴有不同程度的肝硬化，2020 年我国 HCC 新发和死亡分别为 41.0 万例、39.1 万例,已成为我国第 4 常见恶性肿瘤和第 2 肿瘤致死病因[1,2]。早期诊断 HCC 对改善患者预后具有重要意义。磷脂爬行酶 1(phospholipid scramblase 1,PLSCR1)是一种 Ca^{2+} 结合的Ⅱ型膜蛋白,参与细胞激活、损伤和凋亡过程中的膜磷脂重新分布,与细胞增殖、分化和凋亡等过程密切相关[3]。正五聚蛋白 3(pentraxin 3,PTX3)是一种长五聚素分子,参与炎症调节、免疫调节、血管重塑和细胞凋亡等过程[4]。spalt 样转录因子 4(spalt-like transcription factor 4,SALL4)是一种锌指蛋白转录因子,参与维持胚胎发育和促进器官形成,介导细胞增殖、分化和凋亡等过程[5]。已有研究报道,PLSCR1、PTX3、SALL4 在 HCC 组织中表达上调[6-8]。然而关于血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平与 HCC 患者临床病理参数的关系尚无研究报道，本研究通过检测 HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平变化,分析三者与 HCC 患者临床病理参数的关系，并进一步探讨三者联合检测对 HCC 的辅助诊断价值,以期为 HCC 早期诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月～2021 年 12 月南京医科大学附属无锡第二医院收治的 94 例 HCC 患者为 HCC 组，其中男 57 例,女 37 例;年龄 33～76(51.87± 7.78)岁;分化程度:52 例低分化、42 例中高分化;Child-Pugh 分级[9]:42 例 A 级、52 例 B～C 级;巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer,BCLC)分期[10]:0 期～B 期 62 例、C 期～D 期 32 例;48 例淋巴结转移。同期收治的 67 例肝硬化患者为肝硬化组,其中男 41 例,女 26 例;年龄 34～78(51.74± 9.07)岁。同期收治的 78 例慢性乙型肝炎患者为慢性乙型肝炎组,其中男 48 例,女 30 例;年龄 28～78(51.44± 8.74)岁。另取同期健康体检者 58 例为对照组,其中男 37 例,女 21 例;年龄 24～78(49.87± 9.72)岁。四组一般资料比较无差异($P>0.05$)。本研究经南京医科大学附属无锡第二医院医学伦理委员会批准。纳入标准:① HCC 经病理检查确诊,符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》[11]诊断标准;② 慢性乙型肝炎符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》[12]诊断标准;③ 肝硬化符合《肝硬化诊治指南》[9]诊断标准;④ 均为初次确诊,入组前未接受任何治疗;⑤ 临床资料完整;⑥ 患者及家属均知情研究。排除标准:① 肝内胆管癌、混合型肝细胞癌 - 胆管癌或合并其他部位恶性肿瘤;② 合并人免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、梅毒等病毒感染;③ 造血系统、免疫系统损害;④ 合并系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎等自身免疫性疾病;⑤ 肝脏外伤或药物所致的肝损伤;⑥ 先天性胆管闭塞。

1.2 方法

采集所有受试者空腹肘静脉血 6 mL 分装两管，其中一管为 EDTA 抗凝管,另一管为分离胶 - 促凝管。EDTA 抗凝管静脉血标本 1500× g 离心 6 min 提取上清血浆，置于 -80℃冰箱内保存待测，采用酶联免疫吸附测定（enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平,PLSCR1 试剂盒(货号:SEB781Hu)购自武汉云克隆科技股份有限公司,PTX3 试剂盒(货号:EK-H12373)购自上海酶研生物科技有限公司,SALL4 试剂盒(货号:FT-P33790R)购自上海梵态生物科技有限公司。分离胶 - 促凝管静脉血标本 1500× g 离心 10 min 提取上清血清,置于 -80℃冰箱内保存待测,采用 ELISA 法检测血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)水平,试剂盒(货号:AZ0201)购自武汉菲恩生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

通过医院病历系统收集 HCC 患者的性别、年龄、肿瘤直径、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)阳性情况、肿瘤分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、是否有淋巴结转移等临床资料。

1.3 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件。计数资料以 n(%)表示,采用 x^2 检验;计量资料经 S-W 检验,符合正态分布以 表示,采用 t 或 F 检验,偏态分布以 M(P25, P75)表示,采用 U 或 H 检验,组间两两比较行 Bonferroni 校正;以受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC）曲线分析血清 AFP 联合血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平对 HCC 的诊断价值，曲线下面积(area under the curve,AUC）比较采用 Hanley & McNeil 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 及血清 AFP 水平比较

HCC 组血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4、血清 AFP 水平高于肝硬化组、慢性乙型肝炎组以及对照组,肝硬化组上述指标水平高于慢性乙型肝炎组和对照组,慢性乙型肝炎组上述指标水平高于对照组,整体比较及组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平与 HCC 患者临床病理参数的关系

不同性别、年龄、肿瘤直径、AFP 水平和 HBsAg 是否阳性

HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；不同分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移 HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 1 四组血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 及血清 AFP 水平比较（ng/mL）

Table 1 Comparison of levels of plasma PLSCR1, PTX3, SALL4 and serum AFP in four groups（ng/mL）

Groups	n	PLSCR1（$\bar{x}\pm s$）	PTX3（$\bar{x}\pm s$）	SALL4（$\bar{x}\pm s$）	AFP [M（P25,P75）]
HCC group	94	5.67± 1.27°°°	14.75± 3.35°°°	12.43± 2.94°°°	306.723（208.87,403.06）°°°
Cirrhosis group	67	4.71± 1.36°°	11.19± 3.18°°	9.81± 3.10°°	159.23（122.09,215.28）°°
Chronic hepatitis B group	78	4.20± 0.99°	7.85± 1.01°°	5.56± 1.33°°	64.02（60.55,68.46）°°
Control group	58	2.94± 0.76	5.13± 0.45	3.75± 1.24	6.12（3.73,7.66）
F/H	-	71.340	212.874	208.315	230.670
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with the control group, ° $P<0.05$. Compared with chronic hepatitis B group, ° $P<0.05$. Compared with cirrhosis group, ° $P<0.05$.

表 2 血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平与 HCC 患者临床病理参数的关系（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Relationship between levels of plasma PLSCR1, PTX3, SALL4 and clinicopathological parameters in patients with HCC（$\bar{x}\pm s$）

Items	n	PLSCR1	t/*P*	PTX3	t/*P*	SALL4	t/*P*
Gender							
Male	57	5.62± 1.29	0.429/0.669	15.01± 3.35	0.921/0.360	12.46± 2.88	0.114/0.910
Female	37	5.74± 1.26		14.35± 3.36		12.39± 3.07	
Age							
≥ 50 years	59	5.74± 1.28	0.747/0.457	14.96± 3.38	0.778/0.439	12.66± 3.02	0.964/0.337
<50 years	35	5.54± 1.27		14.40± 3.33		12.05± 2.80	
Tumor diameter							
≥ 3 cm	54	5.59± 1.30	0.729/0.468	15.11± 3.41	1.232/0.221	12.59± 2.89	0.619/0.537
<3 cm	40	5.78± 1.24		14.26± 3.25		12.21± 3.03	
HBsAg							
Positive	37	5.66± 1.39	0.030/0.977	14.43± 3.27	0.745/0.458	12.53± 3.19	0.254/0.800
Negative	57	5.67± 1.21		14.96± 3.42		12.37± 2.79	
AFP							
≥ 400 ng/mL	25	5.85± 1.55	0.852/0.396	13.82± 2.99	1.630/0.106	12.83± 2.96	0.793/0.430
<400 ng/mL	69	5.60± 1.16		15.09± 3.43		12.28± 2.94	
Degree of differentiation							
Low differentiation	52	5.95± 1.22	2.407/0.018	15.61± 3.21	2.872/0.005	13.18± 2.92	2.836/0.006
Medium and high differentiation	42	5.32± 1.27		13.68± 3.26		11.51± 2.72	
Child-Pugh classification							
A	42	5.17± 1.16	3.011/0.003	13.27± 2.79	3.442/0.001	11.23± 2.96	3.083/0.003
B～C	52	5.93± 1.26		15.51± 3.39		13.05± 2.75	
BCLC stage							
0 stage～B stage	62	5.36± 1.13	3.405/0.001	13.90± 2.93	3.441/0.001	11.67± 2.63	3.719/<0.001
C stage～D stage	32	6.26± 1.35		16.40± 3.54		13.90± 2.98	
Lymph node metastasis							
Yes	48	6.20± 1.27	4.527/<0.001	16.23± 3.16	4.872/<0.001	13.64± 2.77	4.458/<0.001
No	46	5.12± 1.03		13.21± 2.83		11.17± 2.59	

2.3 血清 AFP 联合血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 对 HCC 的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示，血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 三项联合检测诊断 HCC 的 AUC 明显大于三指标单独检测，而血清 AFP、血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 四项联合检测诊断 HCC 的 AUC 则要大于血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 三项联合检测。见表 3 和图 1。

表 3 血清 AFP 联合血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 对 HCC 的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum AFP combined with plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 in HCC

Indicators	AUC(95%CI)	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden
AFP	0.796(0.725～0.855)	292.25 ng/mL	53.19	97.01	0.502
PLSCR1	0.707(0.630～0.776)	4.78 ng/mL	76.60	61.19	0.378
PTX3	0.780(0.708～0.841)	11.67 ng/mL	82.98	65.67	0.487
SALL4	0.747(0.673～0.812)	10.10 ng/mL	80.85	64.18	0.450
Three combinations	0.854(0.790～0.905)	-	80.85	80.60	0.615
Four combinations	0.923(0.870～0.959)	-	86.17	86.57	0.727

Note: The three combinations were PLSCR1 combined with PTX3 combined with SALL4. The four combinations were AFP combined with PLSCR1 combined with PTX3 combined with SALL4.

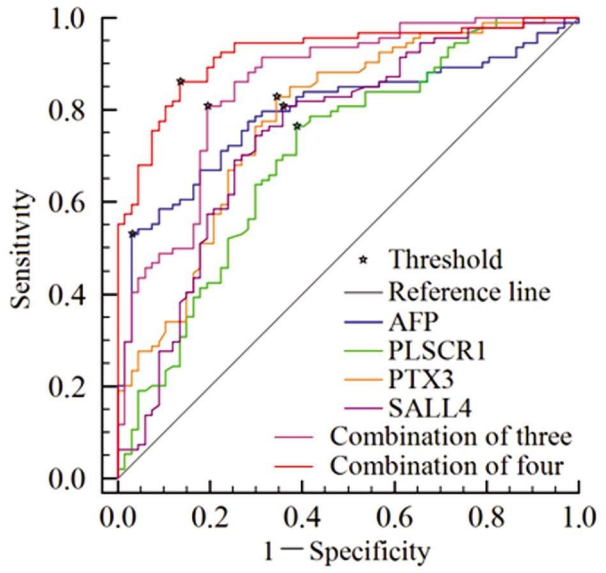

图 1 血清 AFP 联合血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 诊断 HCC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum AFP combined with plasma PLSCR1, PTX3 and SALL4 in the diagnosis of HCC

3 讨论

HCC 是严重危害我国人民生命和健康的恶性肿瘤之一，不同于西方国家和地区，我国 HCC 患者多数存在 HBV 感染和由此引起的肝硬化背景，且我国仅 40%的患者在确诊时处于适合手术的早期，更多的患者在确诊时为晚期，需要接受动脉栓塞、局部放射、免疫治疗等局部治疗或全身治疗来延长生存期[13]。数据表明，HCC 最易侵犯肝内的门静脉系统形成门静脉癌栓，短期内可导致肝内外转移，平均中位生存期仅 2.7 个月[14]。早期诊断 HCC 对减少 HCC 复发、降低病死率和延长生存期具有重要意义。AFP 是目前临床常用的 HCC 血清标志物，在肝细胞发生癌变时能大量表达，但部分 HCC 患者不会有 AFP 水平显著升高，同时肝炎、肝硬化和其他恶性肿瘤也可导致 AFP 水平显著升高，会影响 HCC 早期诊断。研究报道，AFP 诊断 HCC 的特异度达 90%，但灵敏度不足 70%[15]。本研究结果也显示，与对照组比较，慢性乙型肝炎组、肝硬化组和 HCC 组的血清 AFP 水平均显著升高，说明 AFP 并非在肝细胞癌变时升高。ROC 曲线分析也显示，血清 AFP 水平诊断 HCC 的灵敏度和特异度分别为 53.19%、97.01%，与既往报道相近[15]，说明单独检测血清 AFP 诊断 HCC 的价值较低，有必要寻找其他生物学标志物。

PLSCR1 是从血小板和血红细胞膜上分离出的一种 Ⅱ 型膜蛋白，在细胞激活、损伤和凋亡等情况下细胞内 Ca^{2+} 浓度升高时，细胞膜上 PLSCR1 能使细胞膜内外的磷脂发生翻转运动，引发后续生物学效应[3]。研究表明，PLSCR1 的生物学功能不仅局限于细胞膜上的磷脂重新分布，其还具备核易位现象，是参与调控细胞增殖、分化和凋亡的蛋白激酶 C-δ、C-Src、c-Abl 等多种激酶的底物，与细胞增殖、分化和凋亡密切相关[16]。鉴于 PLSCR1 在细胞生命过程中的重要作用，近年多项研究均报道了 PLSCR1 与恶性肿瘤的关系，Huang 等 [17] 研究显示，PLSCR1 的核易位能激活信号传感器和转录激活剂 1 信号通路，促进基底样乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。Zhou 等[18]研究显示，PLSCR1 能作为底物激活蛋白激酶 B/ 核因子 κB 信号通路，促进胰腺导管腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。本研究结果显示，对照组、慢性乙型肝炎组、肝硬化组、HCC 组血浆 PLSCR1 水平依次升高，与既往报道的 PLSCR1 在 HCC 组织中升高结果一致[6]。进一步分析显示，血浆 PLSCR1 水平与 HCC 患者分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移有关，进一步提示 PLSCR1 高表达在 HCC 中发挥致癌作用，其机制可能与 PLSCR1 能与中期因子相互作用有关。中期因子是一种能促进有丝分裂、血管生成和诱导细胞恶性转化、抗凋亡的肝素结合生长因子，其进行核易位是促进肿瘤发生的关键[19]。研究表明，PLSCR1 促进中期因子进行核易位的一个关键蛋白，PLSCR1 能与中期因子结合促进 HCC 细胞增殖和迁移[20]。

PTX3 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 5，作为先天免疫系统中的一种可溶性模式识别受体，在受炎症信号刺激时能大量

分泌到胞外与相应配体结合,发挥激活补体、调节炎症和重塑血管等多种作用[4]。众所周知,先天免疫和炎症与肿瘤发生密切相关,免疫异常和炎症反应均可导致肿瘤发生[21]。PTX3 作为先天免疫系统中的重要一员，在肿瘤发生发展中也扮演重要角色,Zhang 等[22]研究报道,PTX3 在乳腺癌细胞中表达上调,能通过增强 c-Jun 氨基末端蛋白激酶的磷酸化水平激活 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 /Jun 信号通路，增强乳腺癌干细胞样细胞特性,促进乳腺癌进展。但 Cui 等[23]研究报道,PTX3 在胃癌细胞中表达下调,上调 PTX3 表达能抑制肿瘤坏死因子 α 介导的胃癌细胞迁移、侵袭和上皮 - 间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)。上述研究提示,PTX3 在不同恶性肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示,对照组、慢性乙型肝炎组、肝硬化组、HCC 组血浆 PTX3 水平依次升高，与既往报道的 PTX3 在 HCC 组织中升高结果一致[7]。进一步分析显示,血浆 PTX3 水平与 HCC 患者分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移有关,进一步提示 PTX3 高表达在 HCC 中发挥致癌作用,其机制可能与 PTX3 能促进 HCC 细胞 EMT 有关。EMT 是一种基本的生理现象，但肿瘤细胞异常激活 EMT 可赋予肿瘤细胞更强的运动性和侵袭性,促进肿瘤细胞侵袭和转移[24]。体外研究证实,PTX3 过表达能诱导 HCC 细胞 EMT,使HCC 细胞获得增殖、迁移和侵袭能力,而沉默 PTX3 表达能发挥相反结果[7]。

SALL4 是一种主调节分子,能通过激活髓细胞增生原癌基因、性别决定区 Y 框蛋白 2、八聚体结合转录因子 4(octamer-binding transcription factor 4,OCT4)、Nanog 等关键性调控因子,形成 SALL4/OCT4/Nanog 转录调控网络维持胚胎干细胞自我更新和多项分化潜能[5]。SALL4 在胚胎时期表达最高,随着组织发育成熟而逐渐减少,在大多数正常组织中甚至不表达,但近年研究发现 SALL4 在恶性肿瘤发生后会异常激活,并通过基因转录机制调控靶基因表达，介导肿瘤细胞的恶性行为。Yang 等[25]研究显示,SALL4 能通过 Tribbles 假性激酶 3 激活 Wnt/β- 连环蛋白(β-catenin)信号通路,促进胃癌侵袭和转移。Diener 等[26]研究显示,SALL4 能通过与组蛋白去乙酰化酶 2 相互作用,增强黑色素瘤细胞的侵袭性。本研究结果显示,对照组、慢性乙型肝炎组、肝硬化组、HCC 组血浆 SALL4 水平依次升高,与既往报道的 SALL4 在 HCC 组织中升高结果一致[8]。进一步分析显示，血浆 SALL4 水平与 HCC 患者分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、淋巴结转移有关，进一步提示 SALL4 高表达在 HCC 中发挥致癌作用,其机制可能与 SALL4 能激活 Wnt/β-catenin 信号通路有关。Wnt/β-catenin 是目前公认的肿瘤相关信号通路之一,该通路异常活化与癌细胞多种恶性行为密切相关,同时该信号通路还具备调节干细胞的多功能性作用，决定细胞分化命运 [27-29]。SALL4 异常激活会导致 Wnt/β-catenin 信号通路异常活化,促进 HCC 发生发展[30]。本研究 ROC 曲线结果表明,血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平均可作为 HCC 早期诊断的辅助指标,且联合 AFP 后能进一步提高 PLSCR1、PTX3、SALL4 联合诊断价值,值得进一步研究。

综上所述,HCC 患者血浆 PLSCR1、PTX3、SALL4 水平高表达,与分化程度、Child-Pugh 分级、BCLC 分期和淋巴结转移有关,可作为 HCC 早期诊断的辅助指标。但本研究样本量较少,有关 PLSCR1、PTX3、SALL4 参与 HCC 的机制有待进一步研究。

参 考 文 献(References)

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249

[3] Shi K, An J, Qian K, et al. p53 controls the switch between autophagy and apoptosis through regulation of PLSCR1 in sodium selenite-treated leukemia cells[J]. Exp Cell Res, 2020, 389(1): 111879

[4] Ronca R, Taranto S, Corsini M, et al. Pentraxin 3 Inhibits the Angiogenic Potential of Multiple Myeloma Cells[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9): 2255

[5] 段会芹. SALL4 在肿瘤发生发展中的作用及诊疗意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 624-628

[6] Gui L, Zhu YW, Xu Q, et al. RNA interference-mediated downregulation of phospholipid scramblase 1 expression in primary liver cancer in vitro[J]. Oncol Lett, 2020, 20(6): 361

[7] Song T, Wang C, Guo C, et al. Pentraxin 3 overexpression accelerated tumor metastasis and indicated poor prognosis in hepatocellular carcinoma via driving epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cancer, 2018, 9(15): 2650-2658

[8] 程继文, 赵璞, 杨薇粒, 等. let-7b 通过靶向调控 SALL4 影响肝母细胞瘤细胞增殖能力的机制研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(5): 404-409

[9] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865

[10] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(3): 329-338

[11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20

[12] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961

[13] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 278-285

[14] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(4): 243-254

[15] 袁小笋, 张蕾, 马慧利, 等. 血清婆罗双树样基因 -4 联合 AFP 在原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 882-885

[16] 崔伟, 李世拥. PLSCR1 蛋白及其生物学功能的研究进展 [J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2013, 7(2): 142-144

[17] Huang P, Liao R, Chen X, et al. Nuclear translocation of PLSCR1 activates STAT1 signaling in basal-like breast cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(10): 4644-4658

[18] Zhou L, Jiao X, Peng X, et al. MicroRNA-628-5p inhibits invasion and migration of human pancreatic ductal adenocarcinoma via suppression of the AKT/NF-kappa B pathway [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 8141-8154

[19] Gowhari Shabgah A, Ezzatifar F, Aravindhan S, et al. Shedding more light on the role of Midkine in hepatocellular carcinoma: New perspectives on diagnosis and therapy [J]. IUBMB Life, 2021, 73(4): 659-669

(下转第 1493 页)

[14] 蒋丽华, 陈欢雪, 白怡, 等. 狼疮性肾炎患者血清 TBX21、SCF、Chemerin 水平与病情严重程度的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 351-355

[15] Tesch S, Abdirama D, Grieβbach AS, et al. Identification and characterization of antigen-specific CD4+T cells targeting renally expressed antigens in human lupus nephritis with two independent methods[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21312

[16] Ruiz-Irastorza G, Dueña-Bartolome L, Dunder S, et al. Eurolupus cyclophosphamide plus repeated pulses of methyl-prednisolone for the induction therapy of class III, IV and V lupus nephritis [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(10): 102898

[17] Muhammad O, Jindal H, Sharath M, et al. Systemic Lupus Erythematosus With Multi-Organ Involvement in a Young Female: Lymphadenopathy, Lupus Cerebritis, Lupus Nephritis, and Cardiac Manifestations[J]. Cureus, 2021, 13(6): e15517

[18] 陈崴, 夏茜. 生物制剂在狼疮性肾炎治疗中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 246-247

[19] Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy [J]. Rheumatol Int, 2009, 29(11): 1331-1335

[20] 张益前, 郑育. 来氟米特与硫唑嘌呤对老年狼疮性肾炎患者血清趋化细胞因子组织蛋白酶及血管细胞黏附分子 -1 的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(4): 464-468

[21] 梁艳, 张小玲, 刘冰, 等. 雷公藤多苷联合厄贝沙坦对 IgA 肾病疗效及尿足细胞排泄的影响 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(12): 1426-1431

[22] 何伟珍, 张会昌, 莫入, 等. 艾拉莫德联合昆仙胶囊治疗难治性狼疮性肾炎一例[J]. 新医学, 2020, 51(1): 71-73

[23] Elnady B, Almalki A, Abdel-Fattah MM, et al. Serum uric acid as a sensitive concordant marker with lupus nephritis and new onset of renal damage: a prospective cohort study [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(5): 1827-1834

[24] 阎磊, 王丽姣, 朱清, 等. 70 例狼疮性肾炎患者肾脏纤维化及临床指标分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 40-43

[25] 张丰萍, 于乐, 李刚, 等. 狼疮肾炎患者血清 IL-31 水平的表达与疾病活动性研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(9): 727-730

[26] 曾庆岳, 王云山. 淫羊藿药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2012, 31(4): 462-465

[27] 郭艳丽, 刘维丽, 吴丽红, 等. 基于网络药理学分析枸杞子的作用机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 112-115, 119

[28] 谢晨琼, 周萍, 李祥, 等. 昆明山海棠化学成分及药理作用和临床应用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(13): 1996-2010

[29] 项协隆, 邵思思, 黄蔚霞. 昆仙胶囊治疗狼疮肾炎伴肾病综合征表现患者的肾功能及血清 IgE IgG 水平改善研究 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(5): 710-713

[30] 邓易, 朱德康, 陶霞, 等. 昆仙胶囊治疗免疫性肾脏类疾病的药理作用及临床应用进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 48-50, 61

[31] 张航行, 耿会玲, 杨维霞. 昆明山海棠的化学成分及药理活性研究进展[J]. 动物医学进展, 2002, 23(6): 42-45

(上接第 1528 页)

[20] Huang H, Lu Y, Min L, et al. Phospholipid Scramblase 1 Interacts with Midkine and Regulates Hepatic Cancer Cell Proliferation and Migration[J]. Clin Lab, 2015, 61(10): 1501-1508

[21] Chen C, Man N, Liu F, et al. Epigenetic and transcriptional regulation of innate immunity in cancer[J]. Cancer Res, 2022, 3503(23): 1-29

[22] Zhang P, Liu Y, Lian C, et al. SH3RF3 promotes breast cancer stem-like properties via JNK activation and PTX3 upregulation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2487

[23] Cui X, Zhang H, Cao A, et al. Cytokine TNF-α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3 [J]. J Cancer, 2020, 11(7): 1800-1807

[24] Kang E, Seo J, Yoon H, et al. The Post-Translational Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition-Inducing Transcription Factors in Cancer Metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3591

[25] Yang Y, Wang X, Liu Y, et al. Up-Regulation of SALL4 Is Associated With Survival and Progression via Putative WNT Pathway in Gastric Cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(11): 600344

[26] Diener J, Baggiolini A, Pernebrink M, et al. Epigenetic control of melanoma cell invasiveness by the stem cell factor SALL4 [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5056

[27] Chatterjee A, Paul S, Bisht B, et al. Advances in targeting the WNT/β-catenin signaling pathway in cancer [J]. Drug Discov Today, 2022, 27(1): 82-101

[28] 谭力芯, 叶艳艳, 熊宇, 等. 阿霉素通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制口腔鳞癌干细胞迁移和侵袭[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 429-435

[29] 李晓媛, 郭昊翊, 郭敏娟, 等. 橙皮素通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 348-352

[30] Wang Q, Liang N, Yang T, et al. DNMT1-mediated methylation of BEX1 regulates stemness and tumorigenicity in liver cancer[J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1142-1153