

影响肝癌患者报告结局与生命质量的遗传因素初探

吴婷¹, 万崇华^{1*}, 杨铮², 寸英丽³, 谭健烽¹, 任丹丹¹ (1. 广东医科大学人文与管理学院/生命质量与应用心理研究中心, 生命质量与心理测评干预重点实验室, 广东东莞 523808; 2. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808; 3. 云南省肿瘤医院, 云南昆明 650118)

摘要: **目的** 初步探讨影响肝癌患者报告结局与生命质量的遗传因素。**方法** 采用文献检索、生物信息查询、专家咨询、小组讨论等方法探索影响肝癌发生、发展、侵袭转移、预后、复发和遗传易感性等方面的相关基因, 分析这些基因对患者的报告结局和生命质量可能造成的影响。**结果** 对肝癌发生、发展和转归有影响的基因有RUNX3、PTEN、Gli2、BAG-1、DEK、HGF等; 对肝癌预后复发有影响的基因有DDR1、ANXA10、STMN1、SQSTM1等; 与肝癌遗传易感性有关的基因有ERCC1、IL-16等。**结论** 上述相关基因可能会影响肝癌患者的报告结局和生命质量。

关键词: 肝癌; 基因; 报告结局; 生命质量

中图分类号: R 735

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0532-05

Preliminary study on genetic factors affecting patient-reported outcomes and quality of life in patients with liver cancer

WU Ting¹, WAN Chong-hua^{1*}, YANG Zheng², CUN Ying-li³, TAN Jian-feng¹, REN Dan-dan¹ (1. School of Humanities and Management, Research Center for Quality of Life and Applied Psychology, Key Laboratory, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. School of Public Health of Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3. Yunnan Tumor Hospital, Kunming 650118, China)

Abstract: **Objective** To preliminarily explore the genetic factors affecting patient-reported outcomes and quality of life in patients with liver cancer. **Methods** Literature retrieval, biological information query, expert consultation, panel discussion and other methods were used to explore the relevant genes that affect the occurrence, development, invasion, metastasis, prognosis, recurrence and genetic susceptibility of liver cancer, and to analyze the possible influence of these genes on patient-reported outcomes and quality of life. **Results** RUNX3, PTEN, Gli2, BAG-1, DEK, and HGF may affect the occurrence, development and prognosis of liver cancer. DDR1, ANXA10, STMN1, and SQSTM1 may affect the prognosis and recurrence of liver cancer. ERCC1 and IL-16 may affect the genetic susceptibility of liver cancer. **Conclusion** The genes mentioned above may influence patient-reported outcomes and quality of life in patients with liver cancer.

Key words: liver cancer; gene; patient-reported outcomes; quality of life

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 是全球第5位常见肿瘤, 占因癌症死亡原因前3位^[1]。肝癌常见的发病因素有感染因素、生活饮食习惯、遗传因素等^[2]。目前常见的治疗方法有手术治疗、局部消融、肝动脉化疗栓塞术(TACE)、放射治疗、药物治疗和免疫疗法等^[3]。虽然肝癌治疗手段多样, 但术

后复发及放化疗产生的副作用等都严重影响患者的报告结局(patient-reported outcomes, PRO)和生命质量(quality of life, QOL)。随着现代医学模式的转变, 医护人员越来越关注患者的主观感受。PRO/QOL从患者的角度对自身的健康状况、功能状态及治疗效果进行综合性的评估。目前国内外学者对PRO/QOL的研究主要集中在临床治疗与照护评估以及影响因素分析等宏观方面。而在影响因素分析方面主要以社会因素、人口学因素、生活方式与行为因素、健康相关因素为主^[4], 极少探讨其微观遗传因素的研究。随着现代分子生物学技术的发展, 从分子水平上研究影响PRO/QOL的易感基因成为可能。细胞因子基因中独特的遗传标记可能解释了生

基金项目: 国家自然科学基金(No.71974040、No.81273185), 广东省基础与应用研究重大培育项目资助(No.2017KZDXM040、No.2018KTSCX074)

收稿日期: 2020-09-12; **修订日期:** 2020-09-21

作者简介: 吴婷(1994-), 女, 在读硕士研究生

通信作者: 万崇华(1964-), 男, 博士, 教授, E-mail: wanchh@hotmail.com

活质量的个体间差异,有助于早期识别癌症患者和生活质量较差的患者,为制定更有针对性的临床或支持性护理干预措施提供一定的帮助^[5-6]。本文初步探讨了影响肝癌患者PRO/QOL的遗传因素,为改善其PRO/QOL提供依据。

1 资料和方法

通过文献检索,以中文检索词肝癌、基因、基因多态性、生活质量/生命质量/生存质量、健康相关生命质量、患者报告结局;英文检索词liver cancer、gene、polymorphism、quality of life、health-related quality of life、patient reported outcomes等对万方、维普、CBM、Pubmed等数据库最近10年的相关文献进行检索,初步了解研究肝癌PRO/QOL的分子遗传因素,找出可能与肝癌PRO/QOL有关的基因。然后采用生物信息学检索和文献筛选法初步确定与肝癌PRO/QOL有关的候选基因,组织相关专业的专家、医务人员等成立讨论小组,从理论和临床两方面对以上筛选出来的候选基因进一步筛选。最终确定与肝癌发生、发展、侵袭、转移、预后、复发等相关的基因,通过对这些基因的进一步研究,提出可能影响肝癌PRO/QOL的相关基因。

2 结果

通过关键词对以上数据库进行相关基因的检索,并对中国科技论文统计与引文分析数据库CSTPCD、北大核心、中国科学引文数据库CSCD、CAS以及Pubmed中英文文献(只包括期刊论文)进行初步统计,结果如表1所示。进一步研究统计,发现影响肝癌的发生、发展、侵袭、转移、预后、复发、遗传易感性的基因均可影响患者的PRO/QOL,见表2。

2.1 影响肝癌发生、发展的相关基因

与肝癌密切相关的原癌基因有很多,例如:甲胎蛋白、转化基因、增殖相关基因、生长因子基因、肝细胞生长因子受体基因、端粒酶逆转录酶基因等^[7]。RUNX3基因是一种定位于染色体IP36.1的抑癌基因,卢燕辉等^[8]以此为基础,采用RT-PCR检测RUNX3基因在肝癌组织中的mRNA表达,在一定程度上证实RUNX3基因作为一种可能的肝癌抑制基因其表达下调参与了肝癌的发生、发展,并与肝癌肿瘤的分化程度、浸润周围组织、脉管癌栓、肝内转移存在密切的联系。除此之外,还存在许多抑癌基因如PTEN、NES1等。PTEN基因可通过促进细胞

表1 有关肝癌相关基因文献的发表情况 (篇)

基因名称	CSTPCD	北大核心	CAS	CSCD	英文
Bc047440	15	11	15	14	4
Bcl10	8	4	9	6	4
Runx3	38	21	24	19	43
Runx2	3	2	—	1	8
BAG-1	13	8	8	5	5
PTEN	53	34	30	17	307
PEG10	17	8	11	6	22
SGCE	1	1	1	1	2
DEK	3	—	1	—	10
c-met	11	9	8	6	234
HGF	8	4	5	3	163
P53	221	123	132	55	367
P21	39	19	26	8	282
P16	40	26	27	7	233
hTERT	14	8	12	8	80
DLC-1	10	3	4	1	15
KLF6	1	—	1	—	30
SALL4	1	1	1	1	28
MPDZ	2	—	1	1	—
SQSTM1	1	1	—	—	29
ANXA10	1	1	—	—	1
STMN1	2	1	—	—	14
ERCC1	2	—	—	—	13
PNPLA3	3	—	—	—	42

凋亡和抑制肿瘤细胞浸润等多种途径发挥抗癌作用。研究表明,PTEN基因作为一种抑癌基因,在肝癌癌灶组织中的表达显著下调甚至缺失,可能与肝癌的发生、发展密切相关^[9]。

Glis信号通路在许多恶性肿瘤中通过经典或非经典途径异常激活,参与肿瘤发生、发展及恶性生物学行为,转录因子Gli2可能作为该通路的主要效应因子,已成为肿瘤研究领域的重点。有研究利用RNA干扰技术沉默肝癌SMMC-7721细胞的Gli2基因,结果显示Gli2基因沉默后SMMC-7721细胞生长减慢、集落形成能力减弱、增殖能力降低、凋亡率增高^[10]。与该研究方法相似的还有利用RNA干扰BAG-1基因表达下调wnt/ β -catenin信号通路,抑制癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,从而降低肝癌的发生、发展^[11];利用RNA干扰技术抑制肝癌HepG2细胞中DEK基因表达,通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路降低癌细胞的增殖及诱导细胞凋亡^[12];利用RNA干扰BC047440基因使大多细胞停滞在S期,可明显

抑制肝癌HepG2细胞的增殖^[13]。这些都为临床肝癌 的分子诊断和基因靶向治疗提供一定的实验依据。

表2 可能影响肝癌PRO/QOL的相关基因

影响方面	相关基因	主要作用
发生发展	Bc047440	可通过调控肝癌HepG2细胞增殖的方式发挥作用
	Runx2	可直接参与癌细胞活性增殖、异常凋亡等过程,具体机制可能与其促进细胞外基质降解作用有关
	Runx3	可能为一种肝癌抑制基因,其表达下调在肝癌的发生、发展过程中起着重要作用
	Nf2	一种肿瘤抑制基因,该基因编码的蛋白抑制癌基因的表达
	Gli2	调控细胞生长相关靶基因表达
	Bcl10	bcl10基因在肝癌中突变频率较高,肝癌发生的早期信号
	BAG-1	参与细胞的凋亡、运动、生存和扩散等多种生理活动
	PTEN	通过促进细胞凋亡和抑制肿瘤细胞浸润等多种途径发挥抗癌作用
	CYP39A1	编码7 α 甾类羟化酶,参与24-羟化胆固醇的代谢
	DEK	可调控Wnt/ β -catenin信号通路参与癌细胞的增殖分化等过程
	SGCE	与PEG10协调表达
	PEG10	通过与凋亡相关基因的相互作用参与肝癌发生的分子机制
	SSX1	SSX1蛋白表达与肿瘤大小呈正相关
	NES1	调节正常上皮细胞的生长、分化,具有抑癌作用
	14q32miRNA	可能通过影响肝炎病毒感染、肝癌生长、转移和血管浸润等多种途径起到促癌或者抑癌的作用
	Girdin	通过RNA干扰抑制其表达,通过下调JAK2/STAT3信号降低癌细胞的增殖及诱导细胞凋亡
	c-met	与HGF结合形成HGF/c-met系统
	hTERT	为端粒酶活性的限速因子
侵袭转移	KLK9	通过降解激活基质金属蛋白酶或直接降解细胞外基质及促进微血管生成等方式促进肿瘤的侵袭与转移
	DLC-1	为转移抑制基因,通过GTP酶活性抑制肿瘤的转移
	Gal-1	通过re1上调促进HCC细胞运动的致瘤能力
	LHX3	通过激活肝癌细胞的迁移和侵袭能力促进肝癌的远处转移
	KLF6	通过减少PCNA和MMP-9表达抑制HCC细胞的增殖和侵袭
	P18/P19	作为抑癌基因参与细胞周期的调节
	HGF	激活c-met受体,调节细胞的增殖、分化、形态改变和侵袭运动,具有促进癌细胞运动、离散、侵袭等作用
预后复发	MPDZ	可能通过拷贝数缺失参与肝癌的发生,与患者的年龄、肿瘤分级和临床分期显著相关
	DDR1	该基因的表达与患者早期复发倾向有着较为明显的关系
	SALL4	该基因表达可影响肝癌的恶性生物学行为
	MAT28	促进GIT1和细胞外信号调节激酶2与丝裂原细胞外激酶1的结合
	ANXA10	参与钙离子结合和钙依赖性磷脂结合
	STMN1	主要参与细胞周期、凋亡和细胞运动的调控
	SQSTM1	在自噬调控、蛋白酶体通路、NF- κ B等信号通路中起重要作用
遗传易感性	CYP3A5	可使黄曲霉毒素B18,9-环氧化物增加,肝癌发生的危险增加
	ERCC1	核苷酸切除修复途径(NER)中的关键基因,参与DNA的双链断裂修复
	IL-16	IL-16 rs4778889T/C位点的基因多态性与HCC的遗传易感性有关
	PNPLA3	与HCC的淋巴转移、血管侵犯、癌细胞分化程度等肝癌预后指标相关
	VDR	肝癌细胞可能是维生素D和VDR作用的靶细胞,VDR可能是肝癌的易感基因

hTERT为端粒酶活性的限速因子。有学者利用免疫组化法检测hTERT的表达,结果显示hTERT表达上调激活端粒酶在肝癌的发生、发展、淋巴结转移中起重要作用^[7]。这些相关基因在一定程度上加快或延缓了病情的发生、发展,影响患者的生命质量。

2.2 影响肝癌侵袭、转移的相关基因

DLC-1是从原发性肝癌组织中分离出来的一种肿瘤抑制基因,位于人类染色体8p21.3-22,其编码的RhoGAP蛋白可催化有活性的GTP/RhoGTP酶向失活的GDP结合形式转化,下调Rho蛋白而抑制肿瘤生长及转移^[14]。研究证明,DLC-1在多种恶性肿瘤中低表达或者缺失,如乳腺癌、肺癌、卵巢癌等。Ng等^[15]研究发现超过20%的原发性肝癌组织及高达40%的肝癌细胞系中DLC-1表达缺失,且在DLC-1缺失的肝癌细胞系中转染DLC-1 cDNA后发现其明显抑制了肿瘤细胞的生长,因此DLC-1在早期发现肝癌,早期预测肝癌的转移、复发及预后中具有重要的意义。

HGF即肝细胞生长因子,作用于c-met受体,形成HGF/c-met系统,通过激活c-met受体,调节细胞的增殖、分化、形态改变和侵袭运动。c-met的激活与多种人类肿瘤的发生、发展有关。目前已知c-met在多种恶性肿瘤中高表达,如乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌等,与这些恶性肿瘤的发生、发展及其预后都有着密切关系^[16]。HGF/c-met系统与肝细胞的增殖密切相关,HGF具有促进癌细胞运动、离散、侵袭等作用,异常的HGF/c-met系统可能在肿瘤的侵袭、转移中起着重要作用^[17]。Gal-1是一种分泌蛋白,在肝癌中经常异常过高表达,当敲除该基因后,肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭等受到阻碍^[18]。恶性肿瘤的侵袭、转移可能会侵犯其他器官,加重患者病情,严重危害患者健康,降低患者的生命质量。

2.3 影响肝癌预后、复发的相关基因

现如今肝癌的治疗方法多样化,有研究采用免疫组化法和Western Blot技术对肝癌组织中DDR1基因是否表达及DDR1蛋白的表达量进行了测定,结果表明,DDR1基因在早期复发的肝癌患者肝组织中的阳性率及表达量高于非早期复发肝癌患者^[19]。因此,可以将DDR1的表达情况作为判断肝癌患者术后预后的指标。韩涛等^[20]通过生物信息学调研和分析发现3个差异表达基因ANXA10、STMN1、SQSTM1。其中ANXA10蛋白参与钙离子结合和钙依赖性磷脂结

合;SOSTM1和STMN1蛋白在多种信号通路中起重要作用,可以作为对肝癌预后产生影响的独立危险因素。ANXA10为肝癌患者预后的负向影响因素,STMN1和SQSTM1则为正向影响因素,均可作为未来开发靶向药物的作用位点。

2.4 基因多态性与肝癌遗传易感性的关系

肝癌的发生、发展是多因素、多基因、多阶段和多途径的复杂过程,是遗传因素与环境因素长期相互协同作用的结果。除了不良生活方式和环境因素中暴露的高危因素外,遗传易感基因也是不容忽视的重要因素^[21]。ERCC1基因多态性会导致核苷酸切除修复机制受损,影响DNA的损伤修复能力,进而增加人体对多种肿瘤发生的易感性^[22]。当环境因素暴露如饮水污染、HBV感染、黄曲霉毒素污染等与ERCC1基因多态性同时存在时则会大大增加个体患肝癌的风险^[23]。因此对于ERCC1基因突变的特殊人群,应加大干预措施减少环境因素暴露,以达到预防肝癌的目的。IL-16是一种免疫调节因子,其基因多态性与胃癌、结直肠癌、鼻咽癌、前列腺癌等具有相关性。邓燕等^[24]探讨了IL-16基因rs11556218-T/G、rs4072111C/T、rs4778889T/C 3个位点的多态性与肝癌易感性的关系,结果显示IL-16 rs4778889-T/C位点的TC基因型与肝癌的发病风险有关,携带TC基因型患肝癌的风险显著降低,可能将是肝癌的一个遗传保护因素。

3 讨论

肝癌的发生是多基因、多因素参与的不同基因在不同时期的表达及功能紊乱而引起的复杂过程,主要表现为多种原癌基因的激活和抑癌基因的失活,在疾病进程中过高表达或低表达,影响疾病的发生、发展、侵袭、转移、预后、复发等多个方面,从而影响患者PRO/QOL。查阅相关文献发现,对肝癌发生、发展和转归有影响的基因有RUNX3、PTEN、Gli2、BAG-1、DEK、HGF等,对肝癌预后、复发有影响的基因有DDR1、ANXA10、STMN1、SQSTM1等,与肝癌遗传易感性有关的基因有ERCC1、IL-16等。除了这些基因之外,有的基因不仅对肝癌的发生、发展有着重大作用,对肝癌的转移、侵袭或预后复发等也有一定的影响,如C-myc、Aurora-A和Wnt2等^[25]。目前,关于肝癌与基因的相关研究、肝癌与患者PRO/QOL相关研究已成为研究热点,但很少有人把三者结合起来进行研究。PRO/QOL已成为一种评价手术方法、选择治疗方案的指

标之一,也是临床治疗效果、药物疗效评价、临床护理质量、患者康复状况的重要评价指标。因此,研究肝癌、基因、PRO/QOL三者之间的相互关系对肝癌的早期诊断、治疗、预后评估以及提高患者的生存率和生命质量等具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 闫涛,苏俐.原发性肝癌的流行特征及其生存质量研究进展[J].内蒙古医学杂志,2013,45(6):702-705.
- [2] 张春晨,董勤.原发性肝癌发病相关因素研究进展[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2015(75):62-65.
- [3] 胡泽明,陈彪,钟佳宁,等.原发性肝癌治疗方法的应用进展[J].山东医药,2019,59(9):106-110.
- [4] 李雁楠,李镒冲,张梅,等.健康相关生命质量的研究进展[J].中华流行病学杂志,2016,37(9):1311-1317.
- [5] ALEXANDER K E, COOPER B A, PAUL S M, et al. Phenotypic and molecular characteristics associated with various domains of quality of life in oncology patients and their family caregivers[J]. Qual Life Res, 2016, 25(11): 2853-2868.
- [6] SCHOORMANS D, LI J, DARABI H, et al. The genetic basis of quality of life in healthy Swedish women: a candidate gene approach[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118292.
- [7] 辛江,张示杰.原发性肝细胞癌分子边界初步研究[J].医学综述,2008,14(17):2628-2630.
- [8] 卢燕辉,李建国,江小杰,等. RUNX3基因在肝癌组织的mRNA表达水平及其临床意义[J].中华肝胆外科杂志,2012,18(1):30-33.
- [9] 周龙明,朱铭岩.肝癌发生过程中的PTEN基因表达[J].江苏医药,2008,34(7):697-699.
- [10] 石刚,吴斌,严舒,等.沉默Gli2基因对肝癌SMMC-7721细胞增殖和凋亡的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(11):1260-1265.
- [11] 高志强,汪俊峰,陈德华,等. BAG-1基因的小干扰RNA转染对肝癌细胞生物学特性的影响[J].中华实验外科杂志,2017,34(11):1900-1903.
- [12] 林云志,唐浩,周亚龙,等. DEK基因在肝癌中的表达及靶向抑制其表达对肝癌细胞增殖及凋亡的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(9):1002-1005.
- [13] 黄小兵,李靖,梁平,等. BC047440基因RNA干扰抑制肝癌HepG2细胞增殖[J].中华消化外科杂志,2008,7(3):196-199.
- [14] 彭鹏,胡泽民.肝癌缺失基因1与原发性肝癌的研究进展[J].中华普通外科学文献(电子版),2013(5):393-396.
- [15] NG I O, LIANG Z D, CAO L, et al. DLC-1 is deleted in primary hepatocellular carcinoma and exerts inhibitory effects on the proliferation of hepatoma cell lines with deleted DLC-1[J]. Cancer Res, 2000, 60(23): 6581-6584.
- [16] 秦荣,蒲永东,杨波,等. C-Met及HGF在胃癌及其肝转移灶中的表达[J].西南国防医药,2007,17(6):715-717.
- [17] 姜凤元,陈晓泉.肝细胞癌组织C-met的表达与临床意义[J].陕西医学杂志,2007,36(3):307-309.
- [18] ZOE LEUNG, FRANKIE CHI FAT KO, SZE KEONG TEY, et al. Galectin-1 promotes hepatocellular carcinoma and the combined therapeutic effect of OTX008 galectin-1 inhibitor and sorafenib in tumor cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 423.
- [19] 付研辉,章岳山. DDR1基因在不同复发倾向肝癌患者中的表达水平差异及在肝癌临床预后中的价值[J].癌症进展,2017,15(1):37-39.
- [20] 韩涛,栾玉婷,葛亚楠,等.影响肝癌预后独立危险因子的信息学分析[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(11):1309-1314.
- [21] 李永标,胡洪波,唐超莉,等.广西肝癌家族CYP3A5基因多态性的研究[J].广西医学,2014,36(9):1199-1201.
- [22] CREW K D, GAMMON M D, TERRY M B, et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, and breast cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(10): 2033-2041.
- [23] 胡志坚,薛金发,张小阳,等. ERCC1基因多态性与肝癌易感性研究[J].中华流行病学杂志,2010,31(11):1288-1291.
- [24] 邓燕,李若林,黄霞梅,等.白细胞介素-16基因多态性与肝癌遗传易感性的研究[J].实用医学杂志,2012,28(23):3910-3912.
- [25] 韩丹,李炜,王倩.丝氨酸/苏氨酸激酶、Wnt2通路相关蛋白及C-myc基因在肝癌中的表达及诊断价值[J].中西医结合肝病杂志,2016,26(3):173-175.