

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.002

肿瘤防治专题

# 肝细胞肝癌中 DDX24、TRIP12 表达与上皮间质转化及临床预后的关系

井丽君, 张敏, 魏雪, 唐玉彬



基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2019-05)

作者单位: 730050 兰州, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肝胆外科

通信作者: 唐玉彬, E-mail: 1558284220@qq.com

**【摘要】目的** 探讨肝细胞肝癌(HCC)中 DEAD 盒解旋酶 24 (DDX24)、甲状腺激素受体相互作用因子 12 (TRIP12) 表达, 分析两者与上皮间质转化(EMT)及临床预后的关系。**方法** 回顾性选取 2019 年 2 月—2021 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肝胆外科手术治疗的 HCC 患者 96 例。免疫组化检测癌组织和癌旁组织 DDX24、TRIP12 蛋白表达; 采用实时荧光定量 PCR 检测 DDX24、TRIP12 和 EMT 指标[E-钙黏素(E-cad)、N-钙黏素(N-cad)及 TWIST] 表达; Pearson 相关分析 DDX24 mRNA、TRIP12 mRNA 和 EMT 指标的相关性; 绘制 Kaplan-Meier 曲线, Log-Rank 检验分析 DDX24 mRNA、TRIP12 mRNA 高表达组和低表达组 HCC 患者预后的差异; 多因素 Cox 比例风险模型分析影响 HCC 患者死亡预后的独立因素。**结果** HCC 癌组织中 DDX24、TRIP12 阳性率显著高于癌旁组织 ( $\chi^2/P = 109.714 / <0.001, 108.755 / <0.001$ ); 与癌旁组织比较, HCC 癌组织中 DDX24、TRIP12、N-cad、TWIST mRNA 表达较高, E-cad mRNA 表达较低, 差异均有统计学意义 ( $t/P = 35.810 / <0.001, 48.036 / <0.001, 25.015 / <0.001, 48.482 / <0.001, 38.069 / <0.001$ )。HCC 癌组织中 DDX24 mRNA 与 TRIP12 mRNA 表达呈正相关 ( $r = 0.701, P < 0.001$ ); DDX24 mRNA、TRIP12 mRNA 均与 N-cad mRNA、TWIST mRNA 呈正相关, 与 E-cad mRNA 呈负相关 ( $r/P = 0.723 / <0.001, 0.661 / <0.001, 0.706 / <0.001, 0.745 / <0.001, -0.694 / <0.001, -0.609 / <0.001$ )。低分化程度、CNLC 分期 II ~ III 期和有血管侵犯 HCC 患者癌组织中 DDX24、TRIP12 mRNA 高于高中分化程度、CNLC 分期 I 期和无血管侵犯者 (DDX24:  $t/P = 10.348 / <0.001, 18.474 / <0.001, 6.302 / <0.001$ ; TRIP12:  $t/P = 25.661 / <0.001, 36.396 / <0.001, 14.928 / <0.001$ )。DDX24 mRNA 高表达组和低表达组 3 年总生存率分别为 39.13% (18/46)、64.00% (32/50), 2 组生存曲线总体比较, 差异具有统计学意义 (Log rank  $\chi^2 = 7.491, P = 0.006$ ); TRIP12 mRNA 高表达组和低表达组 3 年总生存率分别为 36.17% (17/47)、67.35% (33/49), 2 组生存曲线总体比较, 差异有统计学意义 (Log rank  $\chi^2 = 8.146, P = 0.004$ )。CNLC 分期 II ~ III 期、低分化程度、血管侵犯、DDX24 mRNA 高表达、TRIP12 mRNA 高表达是影响 HCC 患者死亡预后的危险因素 [ $HR(95\% CI) = 1.611(1.175 \sim 2.209), 1.768(1.238 \sim 2.526), 1.464(1.089 \sim 1.968), 1.859(1.330 \sim 2.599), 1.775(1.275 \sim 2.473)$ ]。**结论** HCC 癌组织中 DDX24、TRIP12 表达上调, 与 N-cad、TWIST 呈正相关, 与 E-cad 呈负相关, DDX24、TRIP12 可能通过促进 HCC 肿瘤 EMT 的发生, 促进 HCC 肿瘤的恶性进展, 两者是影响 HCC 患者死亡预后的独立危险因素。

**【关键词】** 肝细胞肝癌; DEAD 盒解旋酶 24; 甲状腺激素受体相互作用因子 12; 上皮间质转化; 临床预后**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A

**The expression of DDX24, TRIP12 expression in hepatocellular carcinoma and correlation with epithelial mesenchymal transition and clinical prognosis** Jing Lijun, Zhang Min, Wei Xue, Tang Yubin. *Hepatobiliary Surgery, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army of China, Gansu Province, Lanzhou 730050, China*  
Funding program: Gansu Province Health Industry Research Program Project (GSWSKY-2019-05)  
Corresponding author: Tang Yubin, E-mail: 1558284220@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of DEAD-box helicase 24 (DDX24) and thyroid hormone receptor interactor 12 (TRIP12) in hepatocellular carcinoma (HCC), and analyze their relationship with epithelial mesenchymal transition (EMT) and clinical prognosis. **Methods** A retrospective selection was conducted on 96 HCC patients who underwent liver and gallbladder surgery at the 940 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force

from February 2019 to January 2021. The expressions of DDX24 and TRIP12 proteins were detected by immunohistochemistry. The expressions of DDX24 mRNA, TRIP12 mRNA and EMT markers E-cadherin (E-cad) mRNA, N-cadherin (N-cad) mRNA and TWIST mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between DDX24 mRNA, TRIP12 mRNA and EMT indicators. Kaplan-Meier curve was drawn, and Log-Rank test was used to analyze the difference in prognosis of HCC patients between DDX24 mRNA and TRIP12 mRNA high expression group and low expression group. Multivariate Cox proportional hazards model was used to analyze the independent factors affecting the prognosis of HCC patients. **Results** The positive rates of DDX24 and TRIP12 in HCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ( $\chi^2/P=109.714/<0.001, 108.755/<0.001$ ). Compared with adjacent tissues, the expressions of DDX24 mRNA, TRIP12 mRNA, N-cad mRNA and TWIST mRNA in HCC cancer tissues were higher, and E-cad mRNA was lower, and the differences were statistically significant ( $t/P=35.810/<0.001, 48.036/<0.001, 25.015/<0.001, 48.482/<0.001, 38.069/<0.001$ ). DDX24 mRNA expression was positively correlated with TRIP12 mRNA expression in HCC tissues ( $r=0.701, P<0.001$ ). DDX24 mRNA and TRIP12 mRNA were positively correlated with N-cad mRNA and TWIST mRNA, and negatively correlated with E-cad mRNA ( $r/P=0.723/<0.001, 0.661/<0.001, 0.706/<0.001, 0.745/<0.001, -0.694/<0.001, -0.609/<0.001$ ). DDX24 mRNA and TRIP12 mRNA in HCC tissues of CNLC stage II - III, poor differentiation and no vascular invasion were higher than those in CNLC stage I and moderately and highly differentiated and vascular invasion (DDX24: $t/P=10.348/<0.001, 18.474/<0.001, 6.302/<0.001$ ; TRIP12: $t/P=25.661/<0.001, 36.396/<0.001, 14.928/<0.001$ ). The 3-year overall survival rates of DDX24 mRNA high expression group and low expression group were 39.13% (18/46) and 64.00% (32/50), respectively. There was a significant difference in the overall survival curve between the two groups (Log rank  $\chi^2=7.491, P=0.006$ ). The 3-year overall survival rates of TRIP12 mRNA high expression group and low expression group were 36.17% (17/47) and 67.35% (33/49), respectively. There was a significant difference in the overall survival curve between the two groups (Log rank  $\chi^2=8.146, P=0.004$ ). CNLC stage II - III, poor differentiation, vascular invasion, high expression of DDX24 mRNA, and high expression of TRIP12 mRNA were risk factors for the death and prognosis of HCC patients [HR (95% CI)=1.611 (1.175 - 2.209), 1.768 (1.238 - 2.526), 1.464 (1.089 - 1.968), 1.859 (1.330 - 2.599), 1.775 (1.275 - 2.473)]. **Conclusion** DDX24 and TRIP12 are up-regulated in HCC, which are correlated with EMT markers, CNLC stage II - III, degree of differentiation and vascular invasion. Both of them are helpful to evaluate the prognosis of HCC patients.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; DEAD cassette helicase 24; Thyroid hormone receptor interacting factor 12; Epithelial mesenchymal transition; Clinical prognosis

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第二大恶性肿瘤, 每年新发病例达 84.1 万例<sup>[1]</sup>。较多 HCC 患者确诊时已为晚期, 即使经积极手术、化疗及靶向治疗等仍然容易复发转移<sup>[2]</sup>。DEAD 盒解旋酶 24 (DEAD-box helicase 24, DDX24) 是一种 RNA 解旋酶, 参与翻译起始、线粒体 RNA 的剪接和组装等过程<sup>[3]</sup>。研究表明, 在肺癌、卡波西肉瘤中 DDX24 表达上调, 其能结合核糖体蛋白 L5, 促进癌细胞上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT), 导致肿瘤侵袭转移<sup>[4-5]</sup>。甲状腺激素受体相互作用因子 12 (thyroid hormone receptor interactor 12, TRIP12) 是一种 E3 泛素蛋白连接酶, 参与调节细胞增殖、分化及 DNA 损伤反应等过程<sup>[6]</sup>。研究表明, 肾癌中 TRIP12 能够促进 VHL 蛋白泛素链的形成及蛋白降解, 导致肿瘤的发生<sup>[7]</sup>。EMT 是细胞由上皮性表型向高度侵袭性的间质型表型的转变过程, 在 HCC 肿瘤发生和发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。目前 HCC 中 DDX24、TRIP12 表达与

EMT 的关系及意义尚不清楚。本研究分析 HCC 癌组织中 DDX24、TRIP12 的表达及与 EMT 的关系, 探讨两者的预后意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 2 月—2021 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肝胆外科手术治疗的 HCC 患者 96 例, 男 56 例, 女 40 例, 年龄 29 ~ 78 (62.74 ± 6.31) 岁, 均无明显诱因及家族遗传史; 高血压史 32 例, 糖尿病史 8 例; 肝癌分期 (China liver cancer staging, CNLC)<sup>[9]</sup>: I 期 42 例, II ~ III 期 54 例; 肿瘤分化程度: 高中分化 61 例, 低分化 35 例; 肿瘤最大径: < 5 cm 64 例, ≥ 5 cm 32 例; 术前甲胎蛋白: ≤ 400 μg/L 59 例, > 400 μg/L 37 例; 乙肝表面抗原阳性 46 例; 血管侵犯 33 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (20231006), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理学明确

诊断为 HCC;②初次治疗,为原发性肿瘤;③年龄 > 18 岁;④患者入院后及出院后随访等各项资料完整。  
(2)排除标准:①既往有其他恶性肿瘤病史;②术后 1 个月内死亡;③术前接受新辅助放化疗、靶向等治疗;④合并心、肺、肾等重要脏器功能障碍。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 DDX24、TRIP12 蛋白检测:将术中获取的部分 HCC 癌组织和癌旁组织置于 10% 中性甲醛固定 12 h,石蜡切片 60℃ 烤片 3 h,脱蜡水化后,按照免疫组化染色常规步骤进行,SP 免疫组化染色试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 SP0041。柠檬酸盐修复液中 100℃ 热修复 10 min,双氧水阻断 20 min,3% 羊血清室温封闭 2 h,滴加 DDX24 一抗(美国 ProteinTeck 公司,货号 15769-1-AP),TRIP12 一抗(美国 ProteinTeck 公司,货号 25303-1-AP),4℃ 孵育 16 h,显色封片后显微镜下观察(购自日本 Olympus 公司,型号 CX53)。染色强度评分:0 分,无染色;1 分,浅黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。阳性细胞分布评分:0 分, < 5%;1 分,6% ~ 25%;2 分,26% ~ 50%;3 分,51% ~ 75%;4 分, > 76%。两评分相乘 0 ~ 1 分为阴性,2 ~ 9 分为阳性。

1.3.2 DDX24、TRIP12 mRNA 和 EMT 指标基因检测:将术中获取的 HCC 患者癌组织和癌旁组织约 20 mg,加入裂解液后用研磨机(上海净信科技公司,型号 JXCL-3K)研磨,再离心(3 000 r/min,5 min)取上清,Trizol 法提取组织 RNA,进行反转录反应合成 cDNA。采用实时荧光定量 PCR 法检测 DDX24、TRIP12 和 EMT 指标[E-钙黏素(E-cadherin, E-cad), N-钙黏素(N-cadherin, N-cad)及 TWIST] mRNA 表达。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司,型号 ABI7500。SYBR GREEN Master MIX 试剂盒购自日本 TAKARA 公司,货号:DRR041A。总体系 10 μl,95℃ 5 min,94℃ 30 s,62℃ 25 s,72℃ 30 s,共 40 个循环。引物序列由上海华大公司设计合成,序列见表 1。以 β-actin 为内参,采用 2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算各指标的相对表达量。

1.3.3 随访:HCC 患者病理确诊后开始进行随访,主要通过电话、门诊随访及翻阅患者住院期间相关资料。3 ~ 6 个月回访 1 次,随访 3 年,截止至 2024 年 4 月 1 日,随访终点为出现肿瘤相关死亡或随访时间结束。记录患者的死亡时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验;相关性采用 Pearson 分析;Kaplan-Meier 曲线分析 DDX24、TRIP12 表达与预后的关系;多因素

表 1 DDX24、TRIP12 和 EMT 指标 mRNA 引物序列

Tab. 1 mRNA primer sequences for DDX24, TRIP12, and EMT indicators

项目	上游引物	下游引物
DDX24	5'-AGATGTGTCAGCTTG-GAAGGA-3'	5'-GGTGCAGAGAAGC-CTAGAAAG-3'
TRIP12	5'-CACCTGCCATCCGT-GACAAA-3'	5'-TGCAACACCCGCAT-GAATCATT-3'
E-cad	5'-GCCGGAGCTGAGAC-TAGATCA-3'	5'-CTGGGCAGTCTCT-TCACTCT-3'
N-cad	5'-ATGTCCAACCCGGC-CTAATAACA-3'	5'-TCCTATTGAGTCGTCT-TGTGGT-3'
TWIST	5'-GGGGCAGTGCCTA-AGAAAG-3'	5'-TGCTCCTGGTCTAAAT-GTCTCT-3'
β-actin	5'-TTTGATTGGGCT-GCTCGTTTC-3'	5'-GGCCTGTAATC-CAGAAGTCC-3'

Cox 回归分析 HCC 患者的预后危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HCC 中 DDX24、TRIP12 蛋白表达 DDX24 位于细胞浆和细胞膜,TRIP12 位于细胞核。癌组织 DDX24、TRIP12 蛋白表达阳性率分别为 81.25% (78/96)、83.33% (80/96),均高于癌旁组织的 6.25% (6/96)、8.33% (8/96),差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 109.714、108.755, P 均 < 0.001),见图 1。

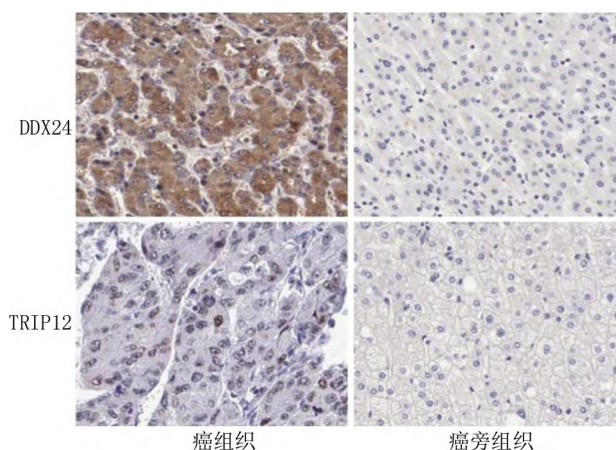


图 1 HCC 癌组织与癌旁组织 DDX24、TRIP12 蛋白表达比较(免疫组化, × 200)

Fig. 1 Comparison of DDX24 and TRIP12 expression between HCC cancer tissue and adjacent tissues (immunohistochemistry, × 200)

2.2 HCC 中 DDX24 mRNA、TRIP12 mRNA 及 EMT 指标基因表达比较 与癌旁组织比较,HCC 癌组织中 DDX24、TRIP12 及 N-cad、TWIST mRNA 表达较高,



E-cad mRNA 表达较低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

2.3 HCC 中 DDX24、TRIP12 mRNA 与 EMT 指标基因表达的相关性分析 HCC 中 DDX24 mRNA 与 TRIP12 mRNA 表达呈正相关 ( $r = 0.701, P < 0.001$ )。HCC 中 DDX24、TRIP12 mRNA 与 N-cad、TWIST mRNA 呈正相关, 与 E-cad mRNA 呈负相关 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 见表 3。

表 3 HCC 中 DDX24、TRIP12 mRNA 与 EMT 相关指标的相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis between DDX24, TRIP12 mRNA and EMT related indicators in HCC

参 数	DDX24 mRNA		TRIP12 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
N-cad mRNA	0.723	<0.001	0.706	<0.001
E-cad mRNA	-0.694	<0.001	-0.609	<0.001
TWIST mRNA	0.661	<0.001	0.745	<0.001

2.4 DDX24、TRIP12 mRNA 表达在 HCC 患者不同临床/病理特征中差异比较 CNLC 分期 II ~ III 期、低分化程度和有血管侵犯 HCC 患者癌组织中 DDX24、TRIP12 mRNA 高于 CNLC 分期 I 期、高中分化程度和

无血管侵犯者 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 见表 4。

2.5 DDX24、TRIP12 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响 随访中患者死亡 46 例, 3 年总生存率为 52.08% (50/96)。DDX24 mRNA 高表达组和低表达组 3 年总生存率分别为 39.13% (18/46)、64.00% (32/50), 2 组生存曲线总体比较, 差异具有统计学意义 ( $\text{Log rank } \chi^2 = 7.491, P = 0.006$ )。TRIP12 mRNA 高表达组和低表达组 3 年总生存率分别为 36.17% (17/47)、67.35% (33/49), 2 组生存曲线总体比较, 差异有统计学意义 ( $\text{Log rank } \chi^2 = 8.146, P = 0.004$ ), 见图 2。

2.6 多因素 Cox 分析 HCC 患者生存预后的影响因素 以 HCC 患者生存预后为因变量 (赋值: 死亡为“1”; 生存为“0”), 以 CNLC 分期 (1 = II ~ III 期, 0 = I 期)、分化程度 (1 = 低分化, 0 = 高中分化)、血管侵犯 (1 = 有, 0 = 无)、DDX24 mRNA (1 = 高表达, 0 = 低表达)、TRIP12 mRNA (1 = 高表达, 0 = 低表达) 为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: CNLC 分期 II ~ III 期、低分化程度、血管侵犯、DDX24 mRNA 高表达、TRIP12 mRNA 高表达是 HCC 患者死亡预后的危险因素 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 见表 5。

表 2 HCC 中 DDX24、TRIP12 及 EMT 指标 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of mRNA expression of DDX24, TRIP12, and EMT indicators in HCC

组 别	例数	DDX24	TRIP12	E-cad	N-cad	TWIST
癌旁组织	96	1.17 ± 0.22	1.04 ± 0.18	2.27 ± 0.34	1.10 ± 0.26	0.74 ± 0.18
癌组织	96	3.20 ± 0.51	2.84 ± 0.32	0.81 ± 0.16	2.84 ± 0.63	2.60 ± 0.33
t 值		35.810	48.036	38.069	25.015	48.482
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 DDX24、TRIP12 mRNA 表达在 HCC 患者不同临床/病理特征中差异比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of differences in DDX24 and TRIP12 mRNA expression among different clinical/pathological features in HCC patients

项 目	例数	DDX24 mRNA	t 值	P 值	TRIP12 mRNA	t 值	P 值	
性别	男	56	3.28 ± 0.48	1.768	0.080	2.89 ± 0.32	1.883	0.063
	女	40	3.09 ± 0.57			2.77 ± 0.29		
年龄	<60 岁	36	3.09 ± 0.50	1.605	0.112	2.82 ± 0.30	0.428	0.669
	≥60 岁	60	3.27 ± 0.55			2.85 ± 0.35		
乙肝表面抗原	阳性	46	3.26 ± 0.46	1.129	0.262	2.90 ± 0.37	1.752	0.083
	阴性	50	3.14 ± 0.57			2.78 ± 0.30		
分化程度	高中分化	61	2.78 ± 0.51	10.348	<0.001	2.24 ± 0.27	25.661	<0.001
	低分化	35	3.94 ± 0.56			3.88 ± 0.35		
肿瘤最大径	<5 cm	64	3.13 ± 0.58	1.748	0.084	2.81 ± 0.28	1.496	0.138
	≥5 cm	32	3.34 ± 0.50			2.91 ± 0.36		
CNLC 分期	I 期	42	2.08 ± 0.44	18.474	<0.001	1.48 ± 0.25	36.396	<0.001
	II ~ III 期	54	4.07 ± 0.58			3.90 ± 0.37		
术前甲胎蛋白 (μg/L)	≤400	59	3.14 ± 0.57	1.393	0.167	2.80 ± 0.24	1.797	0.075
	>400	37	3.30 ± 0.51			2.91 ± 0.36		
血管侵犯	有	33	3.62 ± 0.53	6.302	<0.001	3.45 ± 0.38	14.928	<0.001
	无	63	2.98 ± 0.44			2.52 ± 0.23		

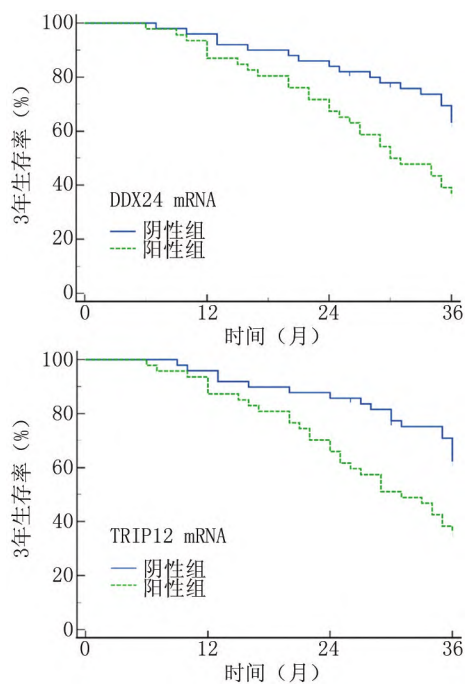


图 2 DDX24、TRIP12 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响  
Fig. 2 The impact of DDX24 and TRIP12 mRNA expression on the survival prognosis of HCC patients

表 5 多因素 Cox 分析 HCC 患者生存预后的影响因素

Tab. 5 Multivariate Cox analysis of factors influencing the survival prognosis of HCC patients

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
CNLC 分期	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175 ~ 2.209
分化程度	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238 ~ 2.526
血管侵犯	0.381	0.151	6.366	<0.001	1.464	1.089 ~ 1.968
DDX24 mRNA	0.620	0.171	13.146	<0.001	1.859	1.330 ~ 2.599
TRIP12 mRNA	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275 ~ 2.473

### 3 讨论

HCC 是我国常见的恶性肿瘤,其发生与乙肝病毒感染、饮酒、黄曲霉毒素及遗传等因素有关。目前 HCC 的治疗包括手术、放疗、化疗等综合治疗,但部分患者就诊时已为中晚期,复发转移率较高,5 年生存率极低<sup>[10]</sup>。虽然肿瘤分期、病理分级等临床指标是目前指导 HCC 治疗和预后评估的主要指标,但不同患者仍存在较大差异,难以准确预测 HCC 患者的临床预后<sup>[11]</sup>。深入研究 HCC 疾病机制,寻找能够评估患者预后的肿瘤标志物,对于指导临床诊治意义重大。

DDX24 是 DEAD 盒蛋白家族成员,拥有 RNA 解旋酶的功能,参与包括 RNA 代谢、前 mRNA 的加工、降解、转运、核糖体的生物合成等生物学过程。研究表明,乳腺癌中 DDX24 的异常高表达可以抑制 p53 的转

录过程,促进肿瘤增殖,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。本研究中,HCC 中 DDX24 mRNA 和蛋白表达上调,与既往研究报道的 HCC 肿瘤细胞中 DDX24 表达上调的结果一致<sup>[13]</sup>,提示 DDX24 与 HCC 的肿瘤发生有关。HCC 中 DDX24 的表达上调与蛋白稳定性增加有关。研究表明,HCC 中 AlkB 同系物 5 介导长链非编码 RNA02551 的 N6 甲基腺苷修饰,阻断 E3 连接酶三结构域蛋白 27 结合 DDX24,减少 DDX24 的泛素化,抑制 DDX24 的泛素蛋白酶体途径的降解,DDX24 的表达升高能够进一步诱导癌细胞 EMT 的发生,促进 HCC 的生长和转移<sup>[13]</sup>。本研究中,HCC 癌组织中 DDX24 表达与 EMT 指标及不良临床病理特征有关,表明 DDX24 参与 HCC 的肿瘤进展。分析其机制,DDX24 能通过激活 AKT 通路、Wnt 等信号通路的信号传导,诱导 HCC 癌细胞发生 EMT,促进 HCC 的恶性进展。有学者报道,HCC 中 DDX24 的过表达能够通过激活 AKT/细胞外信号调节激酶通路,诱导癌细胞的 EMT,促进癌细胞的恶性增殖和迁移,细胞凋亡减少<sup>[14]</sup>。另有研究表明,DDX24 能够激活 Wnt 信号通路的信号传导,而该通路的激活能促进  $\beta$ -连环蛋白磷酸化,上调 TWIST、N-cad 等间质型指标的表达,增强 HCC 癌细胞的侵袭和转移能力<sup>[15-16]</sup>。本研究中,DDX24 mRNA 高表达的 HCC 患者预后较差。笔者分析,DDX24 的表达能够增加癌细胞对术后辅助治疗的抵抗性,增加术后肿瘤复发转移风险。研究表明,HCC 中 DDX24 能够通过上调核仁小 RNA 18,激活天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶途径,抑制索拉非尼治疗过程中的细胞凋亡,而敲低 DDX24 能逆转 DDX24 诱导的耐药性形成,增加索拉非尼治疗的疗效<sup>[14]</sup>。此外,DDX24 的表达上调还能结合 DNA 损伤修复蛋白,促进 DNA 损伤修复,增强对放化疗治疗的耐药性,导致细胞过度增殖,并抑制机体固有免疫细胞的功能,促进肿瘤免疫逃逸<sup>[17]</sup>。

TRIP12 基因位于 2 号染色体 q36.3,具有 HECT 结构域,参与构成泛素连接酶复合物,参与调节泛素特异性肽酶 7、环指蛋白 168 等蛋白质底物的稳定性并促进其蛋白水解,在细胞周期、DNA 损伤修复及肿瘤等病理过程中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。研究表明,TRIP12 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、胸腺瘤和胰腺癌中均表达升高,其能介导 ADP 核糖基化因子降解,抑制 P53 信号通路,抑制癌细胞的凋亡<sup>[18]</sup>。本研究中,HCC 癌组织中 TRIP12 表达上调,这与既往研究报道的肝癌细胞中 TRIP12 表达升高的结果一致<sup>[19]</sup>,提示 TRIP12 可能与 HCC 的肿瘤发生有关。HCC 中 TRIP12 的表达上

调与非编码 RNA 对 TRIP12 mRNA 的转录后水平调控异常有关。研究表明,肺癌中 circEPB41L2 能作为分子支架,与 TRIP12 的 RRM1 结构域结合,增加 TRIP12 的稳定性和表达,而 TRIP12 能介导多聚嘧啶束结合蛋白 1 的多泛素化和降解,上调间质性标志物波形蛋白的表达,抑制上皮性标志物 E-cad 的表达,促进 EMT 的发生及肿瘤转移<sup>[20]</sup>。本研究中,HCC 癌组织中 TRIP12 与 EMT 指标有关,同时与 CNLC 分期、分化程度及血管侵犯有关,表明 TRIP12 可能是通过诱导癌细胞 EMT,促进 HCC 疾病进展。分析其机制,TRIP12 的表达上调能够促进肿瘤抑制因子 p14ARF 的蛋白降解,上调 EMT 相关转录因子 ZEB1/2 基因表达,癌细胞获得间充质特征,细胞极性的丧失、细胞运动能力增加,导致肿瘤侵袭和转移<sup>[19]</sup>。有学者在 T 细胞淋巴瘤中发现 TRIP12 的过表达能诱导组蛋白甲基化转移酶 2 的多泛素化,促进 zeste 基因抑制子的人类同源基因 12 的磷酸化激活,导致癌细胞 EMT 及侵袭转移的发生<sup>[21]</sup>。本研究中,TRIP12 mRNA 高表达的 HCC 患者预后较差。有研究发现,紫杉醇化疗诱导的癌细胞有丝分裂阻滞过程依赖于 MCL-1 蛋白的调控,而癌细胞中 TRIP12 的过表达能够促进 MCL-1 蛋白的蛋白降解,促进癌细胞对紫杉醇诱导的细胞死亡抵抗能力的形成,而敲低 TRIP12 可以逆转癌细胞的化疗耐药,是潜在的改善化疗耐药性的治疗靶点<sup>[22]</sup>。本研究中,HCC 癌组织中 DDX24 mRNA 与 TRIP12 mRNA 表达呈正相关,提示两者在 HCC 中可能存在相互作用的调控关系。有学者报道,胃癌中 TRIP12 通过其 TRAF 结构域结合口袋结合泛素特异性蛋白酶 7,泛素特异性蛋白酶 7 进而与 DHX40 的 Ubl2 结构域相互作用,增加 DHX40 的稳定性,继而促进癌细胞的恶性增殖<sup>[23]</sup>。但 HCC 中两者之间的相互作用尚不明确,有待今后进行深入研究。

综上所述,HCC 中 DDX24、TRIP12 表达上调,与 N-cad、TWIST 呈正相关,与 E-cad 呈负相关,两者可能通过促进 HCC 肿瘤 EMT 的发生,促进 HCC 肿瘤的恶性进展。DDX24、TRIP12 是影响 HCC 患者死亡预后的独立因素,两者结合传统肿瘤分期、分化程度等指标可能有助于预测 HCC 患者的预后。本研究中的局限在于为回顾性研究,随访时间短,今后需扩大样本量,设计前瞻性长期随访的临床研究进一步分析 DDX24、TRIP12 的临床意义。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

井丽君:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张敏:分

析试验数据,论文审核;魏雪:实施研究过程,资料收集整理;唐玉彬:进行统计学分析,论文修改

#### 参考文献

- [1] Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of hepatocellular carcinoma: A review [J]. *JAMA Surg*, 2023, 158 (4): 410-420. DOI: 10. 1001/jamasurg. 2022. 7989.
- [2] 邱婷婷,周梦,肖明兵,等. 联合检测 ANXA2 和 RACK1 在肝细胞肝癌预后判断中的价值 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49 (6): 286-292. DOI: 10. 12354/j. issn. 1000-8179. 2022. 20211761.
- [3] Zhang H, Chen Q, Zhang Q, et al. DDX24 mutation alters NPM1 phase behavior and disrupts nucleolar homeostasis in vascular malformations [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (13): 4123-4138. DOI: 10. 7150/ijbs. 84097.
- [4] Hu X, Li F, Zhou Y, et al. DDX24 promotes metastasis by regulating RPL5 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2022, 11 (23): 4513-4525. DOI: 10. 1002/cam4. 4835.
- [5] Serfecz JC, Hong Y, Gay LA, et al. DEXD/H box helicases DDX24 and DDX49 inhibit reactivation of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus by interacting with viral mRNAs [J]. *Viruses*, 2022, 14 (10): 2083-2096. DOI: 10. 3390/v14102083.
- [6] Van der Laan L, Rooney K, Alders M, et al. Episignature mapping of TRIP12 provides functional insight into Clark-Baraitser syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (22): 13664-13678. DOI: 10. 3390/ijms232213664.
- [7] Kaiho-Soma A, Akizuki Y, Igarashi K, et al. TRIP12 promotes small-molecule-induced degradation through K29/K48-branched ubiquitin chains [J]. *Mol Cell*, 2021, 81 (7): 1411-1424. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2021. 01. 023.
- [8] 张鹤松,张传海,马金良,等. SPNS2 在肝细胞性肝癌中的表达及其与上皮间质转化的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56 (7): 1143-1147. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2021. 07. 026.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38 (2): 288-303. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2022. 02. 009.
- [10] 张泽川,孙倍成. 肝细胞肝癌的免疫治疗基础和临床研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50 (4): 345-350. DOI: 10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2023. 22. 1202.
- [11] 李品青,徐春阳,薛晨祺,等. 肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (12): 1277-1282. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 12. 010.
- [12] Nagasaka M, Miyajima C, Aoki H, et al. Insights into regulators of p53 acetylation [J]. *Cells*, 2022, 11 (23): 3825. DOI: 10. 3390/cells11233825.
- [13] Zhang H, Liu Y, Wang W, et al. ALKBH5-mediated m(6)A modification of lincRNA LINC02551 enhances the stability of DDX24 to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (11): 926-939. DOI: 10. 1038/s41419-022-05386-4.
- [14] Gan H, Li L, Hu X, et al. DDX24 regulates the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib via mediating the expression of



- SNORA18 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23 (1): 1-14. DOI: 10.1080/15384047.2022.2135960.
- [15] Sarkar SR, Dubey VK, Jahagirdar A, et al. DDX24 is required for muscle fiber organization and the suppression of wound-induced Wnt activity necessary for pole re-establishment during planarian regeneration [J]. *Dev Biol*, 2022, 488: 11-29. DOI: 10.1016/j.ydbio.2022.04.011.
- [16] Deldar APM, Mirzaei S, Ashrafizadeh M, et al. Wnt/beta-Catenin signaling as a driver of hepatocellular carcinoma progression: An emphasis on molecular pathways [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8(6): 1415-1444. DOI: 10.2147/JHC.S336858.
- [17] Gong Y, Liang Y, Liu J, et al. DDX24 is essential for cell cycle regulation in vascular smooth muscle cells during vascular development via binding to FANCA mRNA [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(9): 1653-1667. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.319505.
- [18] Brunet M, Vargas C, Larrieu D, et al. E3 Ubiquitin ligase TRIP12: Regulation, structure, and physiopathological functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8515-8522. DOI: 10.3390/ijms21228515.
- [19] Lee KK, Rajagopalan D, Bhatia SS, et al. The oncogenic E3 ligase TRIP12 suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and mesenchymal traits through ZEB1/2 [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 95-104. DOI: 10.1038/s41420-021-00479-z.
- [20] Wang Y, Wang Y, Wu C, et al. circEPB41L2 blocks the progression and metastasis in non-small cell lung cancer by promoting TRIP12-triggered PTBP1 ubiquitylation [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 72-81. DOI: 10.1038/s41420-024-01836-4.
- [21] Li B, Zhou Q, Wan Q, et al. EZH2 K63-polyubiquitination affecting migration in extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 187-193. DOI: 10.1186/s13148-023-01606-6.
- [22] Keyan KS, Alanany R, Kohil A, et al. E3 Ubiquitin Ligase TRIP12 controls exit from Mitosis via positive regulation of MCL-1 in response to Taxol [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 505-512. DOI: 10.3390/cancers15020505.
- [23] Georges A, Marcon E, Greenblatt J, et al. Identification and characterization of USP7 targets in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15833-15841. DOI: 10.1038/s41598-018-34197-x.

(收稿日期: 2024-03-15)

(上接 645 页)

- [12] 孔云飞. 早期胃癌淋巴结转移诊断研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(8): 889-892, 896. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.020.
- [13] 刘汉屈, 张燕芳, 张帆, 等. 血清 miR-124-3p, miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008.
- [14] 王梦雨, 李宁, 邓文英, 等. 局部进展期胃癌新辅助治疗的现状与未来 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(15): 801-806. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211233.
- [15] 杨思雨, 姜淮芜, 姚晖, 等. 胃癌患者血清 miR-369, miR-1323 水平及其临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 474-478, 493. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.006.
- [16] 聂春生, 王玉峰, 李士杰, 等. 经导管动脉化疗栓塞术联合微波消融治疗原发性肝细胞癌患者疗效观察 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(1): 52-56, 62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.009.
- [17] 李洋, 李红, 曹鸿鑫. 多西他赛联合 FOLFOX 方案治疗进展期胃癌术后患者的临床疗效 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(23): 2451-2454. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.23.19.
- [18] 唐鸿生, 雷子颖, 廖权星, 等. 腹腔热灌注化疗临床研究进展 [J]. *广东医学*, 2023, 44(6): 666-671. DOI: 10.13820/j.cnki.gdylx.20225015.
- [19] 罗详冲, 王周清, 李琼艳, 等. PD-1 抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价 [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 679-686. DOI: 10.12290/xhyzz.2021-0691.
- [20] 安春玲. 胃癌应用 CA724, CEA, CA242, CA199 肿瘤标志物联合检验的价值分析 [J]. *航空航天医学杂志*, 2023, 34(9): 1041-1043. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2023.09.007.
- [21] 李品青, 徐春阳, 薛晨祺, 等. 肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1277-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010.
- [22] Zhao Y, Wang Q, Zeng Y, et al. Gastrin/CCK-B Receptor signaling promotes cell invasion and metastasis by upregulating MMP-2 and VEGF expression in gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2022, 13(1): 134-145. DOI: 10.7150/jca.51854.
- [23] You Q, Fang T, Yin X, et al. Serum CD4 is associated with the infiltration of CD4<sup>+</sup> T cells in the tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6539702. DOI: 10.1155/2021/6539702.
- [24] Graziosi L, Marino E, Donini A. Role of CRS plus HIPEC in gastric cancer peritoneal carcinomatosis [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2): 248. DOI: 10.1002/jso.23789.
- [25] Yan GJ, Ji ZH, Liu G, et al. CRS + HIPEC combined with IP + IV chemotherapy for gastric signet-ring cell carcinoma: Case report of long-term survival [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(41): e22647. DOI: 10.1097/MD.00000000000022647.
- [26] Gou M, Zhang Y, Wang Z, et al. PD-1 inhibitors-based second-line therapy for metastatic gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1136437. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1136437.

(收稿日期: 2024-02-28)