

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.002

肿瘤防治专题

# SIRT5、CRIP1 在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义

韩璐 纪爱芳 魏子白 栗彦琪 王彪



基金项目: 山西省卫健委“四个一批”科技兴医创新计划项目(2020TD15)

作者单位: 046000 山西长治, 长治医学院附属和平医院检验科(韩璐、纪爱芳) 消化科(魏子白) 肝胆外科(栗彦琪、王彪)

通信作者: 纪爱芳, E-mail: 13383552666@163.com

**【摘要】** 目的 探讨沉默调节蛋白 5(SIRT5)、富含半胱氨酸肠蛋白 1(CRIP1) 在肝细胞肝癌(HCC) 组织中的表达及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月—2020 年 5 月长治医学院附属和平医院肝胆外科手术切除 HCC 患者 150 例, 采用免疫组化法检测 HCC 组织及癌旁组织中 SIRT5、CRIP1 表达; 分析 SIRT5、CRIP1 表达与 HCC 患者临床病理参数的关系; 根据 HCC 组织中 SIRT5、CRIP1 表达水平将 HCC 患者分为 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达组, 采用 Kaplan-Meier 法绘制 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达 HCC 患者生存曲线; 采用 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素。结果 与癌旁组织比较, HCC 组织 SIRT5 阳性表达率降低, CRIP1 阳性表达率升高( $\chi^2 = 40.991, 42.946, P$  均  $< 0.001$ )。肿瘤单发、肿瘤直径小、中高分化程度、无脉管侵犯、TNM 分期 I ~ II 期的 HCC 组织较肿瘤多发、肿瘤直径大、低分化、有脉管侵犯、TNM 分期 III 期的患者 SIRT5 阳性表达率升高、CRIP1 阳性表达率降低, 差异均有统计学意义(SIRT5:  $\chi^2/P = 5.179/0.023, 6.459/0.011, 5.899/0.015, 7.402/0.007, 5.930/0.015$ ; CRIP1:  $\chi^2/P = 4.275/0.039, 5.442/0.002, 6.459/0.011, 6.394/0.011, 5.655/0.017$ ); 随访 3 年, 150 例 HCC 患者失访 11 例, 3 年总生存率为 56.83% (79/139)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, SIRT5 阳性表达组 3 年总生存率高于 SIRT5 阴性表达组, CRIP1 阳性表达组 3 年总生存率低于 CRIP1 阴性表达组( $\text{Log-rank}\chi^2 = 7.552, 20.942, P = 0.006, < 0.001$ )。多因素 Cox 回归分析显示, 肿瘤数目多发、肿瘤直径  $\geq 5$  cm、低分化、脉管侵犯、TNM 分期 III 期、CRIP1 阳性为 HCC 患者死亡的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.685(1.031 \sim 6.999), 2.252(1.143 \sim 4.439), 4.181(1.735 \sim 10.076), 3.945(1.653 \sim 9.419), 3.485(1.492 \sim 8.141), 4.540(1.641 \sim 12.562)$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ], SIRT5 阳性为独立保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.207(0.085 \sim 0.506)$ ,  $P < 0.01$ ]。结论 HCC 组织 SIRT5 低表达和 CRIP1 高表达, 与肿瘤数目、肿瘤直径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期和预后有关。

**【关键词】** 肝细胞肝癌; 沉默调节蛋白 5; 富含半胱氨酸肠蛋白 1; 病理参数; 预后**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

**Expression and clinical significance of SIRT5 and CRIP1 in hepatocellular liver cancer tissues** Han Lu<sup>\*</sup>, Ji Aifang, Wei Zibai, Li Yanqi, Wang Biao. <sup>\*</sup> Department of Laboratory, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Shanxi Province, Changzhi 046000, China

Funding program: Shanxi Provincial Health Commission's "Four Batches" Science and Technology Innovation Program for Medical Development (2020TD15)

Corresponding author: Ji Aifang, E-mail: 13383552666@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of sirtuin 5 (SIRT5) and cysteine rich protein 1 (CRIP1) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues. **Methods** A total of 150 HCC patients were selected for Hepatobiliary Surgery in Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from January 2018 to May 2020. The expressions of SIRT5 and CRIP1 in HCC tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of SIRT5 and CRIP1 and clinicopathological parameters of HCC patients was analyzed. According to the expression levels of SIRT5 and CRIP1 in HCC tissues, HCC patients were divided into positive/negative SIRT5 and CRIP1 expression groups. Kaplan-Meier method was used to plot the survival curve of HCC patients with positive/negative expression of SIRT5 and CRIP1. The factors influencing the prognosis of HCC patients were analyzed by Cox regression. **Results** Compared with para-cancerous tissues, HCC tissues showed decreased expression of SIRT5 positivity and increased expression of CRIP1 positivity ( $\chi^2 = 40.991, 42.946$ , all  $P < 0.001$ ). HCC tissues with single tumor, small tumor diameter, moderate to

high differentiation ,no vascular invasion and TNM stage I to II ,had increased SIRT5 positive expression and decreased CRIP1 positive expression ,all of which were statistically significant( SIRT5: $\chi^2/P = 5.179/0.023,6.459/0.011,5.899/0.015,7.402/0.007,5.930/0.015$ ; CRIP1: $\chi^2/P = 4.275/0.039,5.442/0.002,6.459/0.011,6.394/0.011,5.655/0.017$ ); At 3-year follow-up ,the 3-year overall survival rate of 150 HCC patients was 56.83% (79/139) . Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 3-year overall survival rate was higher in the SIRT5-positive expression group than that in the SIRT5-negative expression group ,and the 3-year overall survival rate was higher in the CRIP1-positive expression group than that in the CRIP1-negative expression group ( Log-rank  $\chi^2 = 7.552,20.942,P = 0.006, <0.001$  ). Multifactorial Cox regression analysis showed that multiple tumor numbers ,tumor diameters  $\geq 5$  cm ,hypo-differentiation ,vascular invasion ,TNM stage III ,and CRIP1 positivity were independent risk factors for death in HCC patients ,and SIRT5 positivity was an independent protective factor[OR (95% CI) =2.685 (1.031-6.999) ,2.252 (1.143-4.439) ,4.181 (1.735-10.076) ,3.945 (1.653-9.419) ,3.485 (1.492-8.141) ,4.540 (1.641-12.562) ,0.207 (0.085-0.506) ]. **Conclusion** Low expression of SIRT5 and high expression of CRIP1 in HCC tissues are associated with tumor number ,tumor diameter ,degree of differentiation ,vascular invasion ,TNM stage and prognosis.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Sirtuin 5; Cysteine rich protein 1; Pathological parameters; Prognosis

肝癌是全球发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。据报道 2022 年中国肝癌发病和死亡例数分别为 431 383 例、412 216 例<sup>[2]</sup>。肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma ,HCC)是肝癌最常见的病理学类型(75%~85%) ,恶性程度高 ,长期预后较差<sup>[3]</sup>。沉默调节蛋白 5(sirtuin 5 ,SIRT5)是一种去乙酰化酶 ,能通过乙酰化修饰作用参与肿瘤发生发展<sup>[4]</sup>。实验报道 ,SIRT5 在肝癌细胞中低表达<sup>[5]</sup>。富含半胱氨酸肠蛋白 1(cysteine rich protein 1 ,CRIP1)是一种 LIM/双锌指蛋白 ,能通过抑制免疫和激活信号通路参与肿瘤发生发展<sup>[6]</sup>。实验报道 ,CRIP1 在肝癌细胞中高表达<sup>[7]</sup>。相关研究指出 ,SIRT5 异常表达与结直肠癌、分化型甲状腺癌等肿瘤患者预后不良有关<sup>[8-9]</sup>; CRIP1 异常表达与卵巢癌、急性髓细胞性白血病等肿瘤患者预后不良有关<sup>[10-11]</sup>。但关于 SIRT5、CRIP1 在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义尚不明确 ,基于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 5 月长治医学院附属和平医院肝胆外科手术切除 HCC 患者 150 例 ,其中男 91 例 ,女 59 例 ,年龄 27~75(60.00±5.75)岁 , $\geq 60$  岁 79 例 , $< 60$  岁 71 例;乙型肝炎病毒(hepatitis B virus ,HBV)/(hepatitis C virus ,HCV)阳性 128 例 ,HBV/HCV 阴性 22 例;肿瘤位置:左叶 63 例 ,右叶 74 例 ,跨叶 13 例;甲胎蛋白(alpha-fetoprotein ,AFP)79.26~857.68(507.20±148.15)  $\mu\text{g/L}$  , $\geq 400$   $\mu\text{g/L}$  129 例 , $< 400$   $\mu\text{g/L}$  21 例;肿瘤数目:单发 67 例 ,多发 83 例;肿瘤直径 1.15~7.98(4.63±1.99) cm , $\geq 5$  cm 66 例 , $< 5$  cm 84 例;分化程度:低分化 38 例 ,中分化 112 例;有脉管侵犯 72 例;TNM 分期<sup>[12]</sup>: I 期 37 例 ,II 期 61 例 ,III 期 52 例。本研究已经获得

医院伦理委员会批准(2018005) ,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年龄  $\geq 18$  岁;②初次确诊为 HCC(经病理诊断);③接受根治性或姑息性切除;④TNM 分期 I~III 期。(2) 排除标准:①入院前已接受任何抗肿瘤治疗;②拒绝随访;③合并其他部位恶性肿瘤;④不能耐受手术;⑤严重肝肾功能障碍;⑥合并严重感染;⑦肝移植患者;⑧合并自身免疫性疾病;⑨资料不完整。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组化检测肝组织 SIRT5、CRIP1 表达:术中收集部分癌组织及对应癌旁组织(距离癌组织  $> 2$  cm)福尔马林固定 ,取部分福尔马林固定组织 ,常规石蜡包埋、切片、脱蜡、水化后 ,pH 6.0 柠檬酸钠缓冲液进行高压热修复 5 min 室温自然冷却。切片放置于 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  避光 15 min ,磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline ,PBS)洗涤 3 次(5 min/次)阻断非特异性反应。再将一抗[兔抗人 SIRT5(1:100)、CRIP1(1:100) ,武汉三鹰生物技术有限公司 ,编号 67257-I-IG、15349-I-AP]滴加到切片中 ,4℃ 下过夜。次日滴加辣根过氧化物酶标记的二抗 ,PBS 洗涤 3 次(5 min/次) ,二氨基联苯胺显色 ,苏木精反染 ,乙醇梯度脱水 ,中性树脂封片。显微镜下观察拍照 ,以 PBS(代替一抗)作为阴性对照 ,以已知阳性切片作为阳性对照进行免疫组化评分(染色强度  $\times$  阳性细胞比例) ,以  $\geq 3$  分为阳性表达。染色强度:无染色、黄色、浅褐色、深棕色分别为 0 分、1 分、2 分、3 分;阳性细胞:0、 $< 5\%$ 、 $5\% \sim < 30\%$ 、 $30\% \sim < 50\%$ 、 $\geq 50\%$  分别为 0 分、1 分、2 分、3 分、4 分<sup>[8]</sup>。根据 HCC 组织中 SIRT5、CRIP1 表达将 HCC 患者分为 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达组。

1.3.2 随访: HCC 患者术后通过电话、门诊、互联网等方式随访 3 年,截止日期为 2023 年 5 月 31 日或失访/死亡,统计 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达 HCC 患者 3 年总生存率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;Kaplan-Meier 法绘制 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达 HCC 患者生存曲线;Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIRT5、CRIP1 在 HCC 组织及癌旁组织中表达比较 HCC 组织 SIRT5 阳性表达率低于癌旁组织,CRIP1 阳性表达率高于癌旁组织( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 SIRT5、CRIP1 在 HCC 组织及癌旁组织中表达比较 [例(%) ]

Tab. 1 Comparison of expression of SIRT5 and CRIP1 in HCC tissues and paracancer tissues

组别	例数	SIRT5 阳性	CRIP1 阳性
癌旁组织	150	93(62.00)	29(19.33)
癌组织	150	38(25.33)	84(56.00)
$\chi^2$ 值		40.991	42.946
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 SIRT5、CRIP1 阳性表达在 HCC 患者不同临床/病理特征中比较 肿瘤单发、肿瘤直径小、中高分化程度、无脉管侵犯、TNM 分期 I~II 期的 HCC 组织较肿瘤多发、肿瘤直径大、低分化、有脉管侵犯、TNM 分期 III 期 SIRT5 阳性表达率升高、CRIP1 阳性表达率降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),不同性别、年龄、HBV/HCV、肿瘤位置、AFP 的 HCC 组织 SIRT5、CRIP1 阳性表达率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3 不同 SIRT5、CRIP1 表达的 HCC 患者生存率比较

150 例 HCC 患者随访 3 年,失访 11 例,死亡 71 例,3 年总生存率为 56.83%(79/139)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,SIRT5 阳性表达组(35 例)3 年总生存率 68.57%(24/35)高于 SIRT5 阴性表达组(104 例)的 42.31%(44/104);CRIP1 阳性表达组(82 例)3 年总生存率 31.71%(26/82)低于 CRIP1 阴性表达组(57 例)的 73.68%(42/57)( $\text{Log-rank}\chi^2 = 7.552, 20.942, P = 0.006, < 0.001$ ),见图 1。

2.4 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素 以 HCC 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:肿瘤数目多发、肿瘤直径  $\geq 5$  cm、低分化、脉管侵犯、TNM 分期 III 期、CRIP1 阳性为 HCC 患者死亡的独立危险因素,SIRT5 阳性为独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 SIRT5、CRIP1 表达在 HCC 患者不同临床/病理特征中差异比较 [例(%) ]

Tab. 2 Difference of SIRT5 and CRIP1 expression in different clinical/pathological features of HCC patients

项目	例数	SIRT5 阳性( <i>n</i> = 38)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	CRIP1 阳性( <i>n</i> = 84)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	
性别	男	91	21(23.08)	0.623	0.430	52(57.14)	0.123	0.726
	女	59	17(28.81)			32(54.24)		
年龄(岁)	$\geq 60$	79	17(21.52)	1.284	0.257	47(59.49)	0.827	0.363
	<60	71	21(29.58)			37(52.11)		
HBV/HCV	阳性	128	30(23.44)	1.658	0.198	74(57.81)	1.164	0.281
	阴性	22	8(18.18)			10(45.45)		
肿瘤位置	左叶	63	15(23.81)	0.285	0.867	35(55.56)	0.178	0.915
	右叶	74	19(25.68)			41(55.41)		
	跨叶	13	4(30.77)			8(61.54)		
AFP( $\mu\text{g/L}$ )	$\geq 400$	129	31(24.03)	0.826	0.363	74(57.36)	0.696	0.404
	<400	21	7(33.33)			10(47.62)		
肿瘤数目	单发	67	23(34.33)	5.179	0.023	31(46.27)	4.275	0.039
	多发	83	15(18.07)			53(63.86)		
肿瘤直径(cm)	$\geq 5$	66	10(15.15)	6.459	0.011	44(66.67)	5.442	0.002
	<5	84	28(33.33)			40(47.62)		
分化程度	低分化	38	4(10.53)	5.899	0.015	28(73.68)	6.459	0.011
	中高分化	112	34(31.25)			56(50.00)		
脉管侵犯	有	72	11(15.28)	7.402	0.007	48(66.67)	6.394	0.011
	无	78	27(34.62)			36(46.15)		
TNM 分期	I~II 期	98	31(31.63)	5.930	0.015	48(48.98)	5.655	0.017
	III 期	52	7(13.46)			36(69.23)		

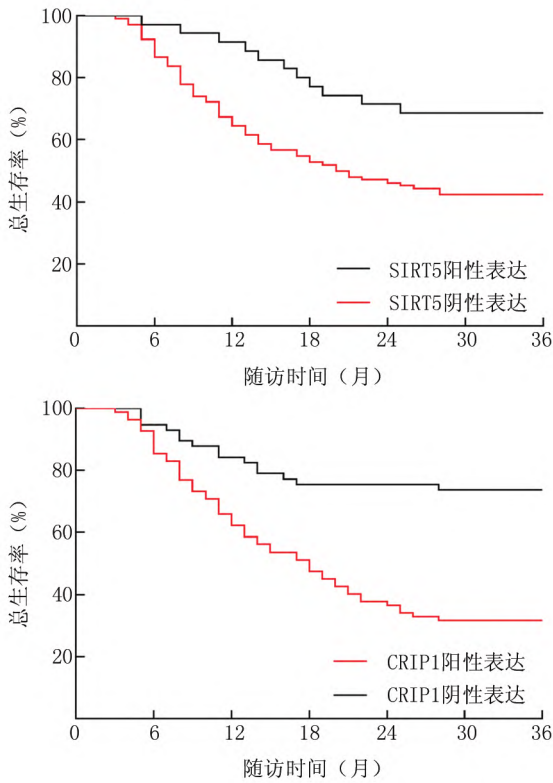


图 1 SIRT5、CRIP1 阳性/阴性表达 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve of patients with positive/negative expression of SIRT5 and CRIP1 in HCC

表 3 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素

Tab. 3 Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of HCC patients

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
肿瘤数目多发	0.988	0.489	4.089	0.043	2.685(1.031 ~ 6.999)
肿瘤直径 $\geq 5$ cm	0.812	0.346	5.449	0.019	2.252(1.143 ~ 4.439)
肿瘤低分化	1.430	0.449	10.158	0.001	4.181(1.735 ~ 10.076)
脉管侵犯	1.373	0.444	9.558	0.002	3.945(1.653 ~ 9.419)
TNM 分期 III 期	1.248	0.433	8.316	0.004	3.485(1.492 ~ 8.141)
SIRT5 阳性	-1.575	0.457	11.901	0.001	0.207(0.085 ~ 0.506)
CRIP1 阳性	1.513	0.519	8.487	0.004	4.540(1.641 ~ 12.562)

### 3 讨论

HCC 是起源于肝细胞且血供丰富的恶性肿瘤,其发病可能与 HBV/HCV 感染、非酒精性脂肪性肝炎、饮酒过度、肝硬化、食用黄曲霉毒素污染食物等有关<sup>[3]</sup>。根治性切除是早期 HCC 的有效治疗方法,但由于其起病隐匿和 HCC 高危人群筛查未能普及,导致 70% ~ 80% 的初诊患者处于中晚期,5 年总体生存率不足 15%<sup>[13]</sup>。虽然近年来基于程序性细胞死亡蛋白-1 及配体的免疫药物和基于血管生长因子的靶向药物被用

于 HCC 治疗,但 HCC 血供复杂、恶性程度高且进展迅速,仅部分患者能获得临床效益<sup>[14-15]</sup>。因此有必要确定更多 HCC 预后生物标志物,对指导临床早期干预和促进预后改善意义重大。

蛋白质翻译后修饰是蛋白质翻译中或翻译后的共价加工过程,乙酰化修饰作为最常见的酰化修饰类型,参与代谢调控、转录因子激活、染色质重塑等几乎所有的生命活动过程,在恶性肿瘤中发挥至关重要的作用<sup>[14]</sup>。SIRT5 是沉默信息调节因子 2 的同源基因家族第 5 个成员,主要定位于线粒体,能通过催化脱丙酮酰化、脱琥珀酰化、赖氨酸脱谷氨酰化等过程参与细胞代谢、损伤修复、氧化应激、细胞周期、DNA 转录、血管生成等调控<sup>[4,16]</sup>。近年来多项研究报道了 SIRT5 与肿瘤的关系,如 SIRT5 能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,抑制前列腺癌细胞转移<sup>[17]</sup>; SIRT5 能通过促进醛脱氢酶 5 家族成员 A1 去琥珀酰化,促进乳腺癌细胞的增殖<sup>[18]</sup>。这些研究提示 SIRT5 在不同肿瘤中发挥抑癌或促癌作用。有学者报道,肝癌细胞 SIRT5 低表达会促进肝癌细胞生长<sup>[5]</sup>。同时 SIRT5 低表达导致胰腺癌患者预后不良, SIRT5 高表达与乳腺癌预后不良相关<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示, HCC 组织 SIRT5 低表达,与肿瘤数目、肿瘤直径、分化程度、脉管侵犯和 TNM 分期有关,且 SIRT5 阳性表达患者 3 年生存率升高,可降低 HCC 患者死亡风险,说明 SIRT5 低表达与 HCC 恶性进展和预后不良有关。究其原因, SIRT5 低表达有助于波形蛋白乙酰化激活,促进上皮-间质转化,增强 HCC 细胞迁移和侵袭能力,促进 HCC 发生发展<sup>[21]</sup>;同时 SIRT5 低表达也有助于激活信号传导及转录激活蛋白 3 乙酰化激活,通过 Nanog 同源基因维持肿瘤细胞干性,促进 HCC 细胞增殖和分化失控,从而导致 HCC 发生发展<sup>[5]</sup>。

CRIP1 是一种在肠道广泛表达的小分子蛋白,可通过 LIM 结构域的锌指结构调节蛋白质-蛋白质相互作用,从而影响细胞增殖、分化、迁移、免疫、信号传导、细胞凋亡等肿瘤进程<sup>[6]</sup>。近年来大量研究报道了 CRIP1 参与肿瘤进程,如 CRIP1 能促进 p65 结合 CXC 趋化因子 1/5,增加核因子- $\kappa$ B 转录,抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润,从而促进胰腺癌细胞免疫逃逸<sup>[22]</sup>。CRIP1 能激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,促进上皮性卵巢癌细胞侵袭和转移<sup>[23]</sup>。有学者报道,肝癌细胞 CRIP1 高表达会促进肝癌细胞增殖和转移<sup>[7]</sup>。本研究结果显示, HCC 组织 CRIP1 高表达,与肿瘤数目、肿瘤直径、分化程度、脉管侵犯和 TNM 分期有关,且 CRIP1 阳性表达患者 3 年生存率降低,会增加 HCC 患者死亡风险,说

明 CRIP1 高表达与 HCC 恶性进展和预后不良有关。究其原因,CRIP1 能与  $\gamma$ -丁甜菜碱羟化酶相互作用激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,维持 HCC 细胞干性,从而导致 HCC 发生发展<sup>[24]</sup>。同时 CRIP1 还能与大鼠肉瘤基因相互作用,激活大鼠肉瘤基因/蛋白激酶 B 信号通路,促进 HCC 细胞增殖<sup>[25]</sup>。

综上所述,SIRT5 在 HCC 组织中低表达,CRIP1 高表达,与肿瘤数目、肿瘤直径、分化程度、脉管侵犯和 TNM 分期有关,是 HCC 患者死亡的独立危险因素,可能成为 HCC 患者预后评估的生物标志物。但仍需多中心、大样本研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩璐:纪爱芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;魏子白:课题设计,论文撰写;栗彦琪:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王彪:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13. DOI: 10. 12151/JMCM. 2021. 02-01.
- [2] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States 2022: Profiles, trends and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000002108.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 251-276. DOI: 10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2022. 03. 0001.
- [4] Fabbri E, Fiorentino F, Carafa V, et al. Emerging roles of SIRT5 in metabolism, cancer and SARS-CoV-2 infection[J]. Cells, 2023, 12(6): 852. DOI: 10. 3390/cells12060852.
- [5] 肖金成,康鑫鑫,朱文良,等. Sirt5 调控 STAT3/Nanog 信号通路抑制肝癌细胞的增殖和迁移[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(23): 3593-3596. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2019. 23. 004.
- [6] 陈燕,孙晨. 富含半胱氨酸肠蛋白的研究进展[J]. 海洋科学, 2020, 44(6): 148-151. DOI: 10. 11759/hyxx20200306003.
- [7] 黄雯,仰丽丽,吴付兵. CRIP1 对肝癌诊断的临床意义及其对肝癌细胞增殖和转移的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 2813-2821. DOI: 10. 3978/j. issn. 2095-6959. 2020. 11. 003.
- [8] 施良,尤琴琴,沙鑫,等. 结直肠癌中 SIRT5 的表达与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 标准化摄取值的关系及机制研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2022, 42(3): 333-339. DOI: 10. 7655/NYDX-BNS20220304.
- [9] Yao L, Wang Y. Bioinformatic analysis of the effect of the sirtuin family on differentiated thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 5794118. DOI: 10. 1155/2022/5794118.
- [10] 刘阳,康林,郝国娜,等. CRIP1 基因在人卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(8): 904-908. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3205. 2021. 08. 009.
- [11] Fu D, Zhang B, Wu S, et al. Molecular subtyping of acute myeloid leukemia through ferroptosis signatures predicts prognosis and decipher the immune microenvironment[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 8(11): 1207642. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1207642.
- [12] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 155-156.
- [13] 全国多中心前瞻性肝癌极早期预警筛查项目(PRECAR)专家组. 中国肝癌早筛策略专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(6): 515-522. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501113-20210605-00264.
- [14] 国际肝胆胰协会中国分会,中华医学会外科学分会肝脏外科学组,中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1): 16-34. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501113-20221215-00602.
- [15] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(34): 2655-2668. DOI: 10. 3760/cma. cn112137-20220623-01387.
- [16] 康有力,赵丹,杜文静,等. SIRT5 通过调控 ALDH5A1 的琥珀酰化促进人乳腺癌细胞的增殖[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(7): 1099-1107. DOI: 10. 16352/j. issn. 1001-6325. 2022. 07. 1099.
- [17] Choi SY, Jeon JM, Na AY, et al. SIRT5 directly inhibits the PI3K/AKT pathway in prostate cancer cell lines[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2022, 19(1): 50-59. DOI: 10. 21873/cgp. 20303.
- [18] 刘迪,张秀梅. SIRT5 通过调控 G6PD 促进结肠癌细胞的糖代谢及增殖[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(17): 876-881. DOI: 10. 12354/j. issn. 1000-8179. 2021. 20210602.
- [19] Hu T, Shukla SK, Vernucci E, et al. Metabolic rewiring by loss of Sirt5 promotes Kras-induced pancreatic cancer progression[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1584-1600. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2021. 06. 045.
- [20] Greene KS, Lukey MJ, Wang X, et al. SIRT5 stabilizes mitochondrial glutaminase and supports breast cancer tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(52): 26625-26632. DOI: 10. 1073/pnas. 1911954116.
- [21] Guo D, Song X, Guo T, et al. Vimentin acetylation is involved in SIRT5-mediated hepatocellular carcinoma migration[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(12): 2453-2466.
- [22] Liu X, Tang R, Xu J, et al. CRIP1 fosters MDSC trafficking and resets tumour microenvironment via facilitating NF- $\kappa$ B/p65 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Gut, 2023, 72(12): 2329-2343. DOI: 10. 1136/gutjnl-2022-329349.
- [23] 刘玉娟. CRIP1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导 EMT 促进上皮性卵巢癌侵袭和转移的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [24] Wang J, Zhou Y, Zhang D, et al. CRIP1 suppresses BBOX1-mediated carnitine metabolism to promote stemness in hepatocellular carcinoma[J]. EMBO J, 2022, 41(15): e110218. DOI: 10. 15252/embj. 2021110218.
- [25] He HY, Hu L. Cysteine-rich intestinal protein 1 enhances the progression of hepatocellular carcinoma via Ras signaling[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(1): 49-58. DOI: 10. 1002/kjm2. 12445.

(收稿日期: 2023-12-20)