

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.005

消化系统肿瘤专题

DDX5、USP22 在乙肝相关性肝癌中的表达及临床预后价值分析

李波, 蒋文, 郁金红, 张永臣, 王海玉



基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题(H2020084)

作者单位: 210003 南京, 南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院检验检测中心(李波、郁金红、张永臣), 肿瘤科(蒋文、王海玉)

通信作者: 王海玉, E-mail: haiyu0305@163.com

【摘要】目的 研究乙型肝炎病毒相关肝细胞癌(HBV-HCC)组织中 DEAD-box 解旋酶 5(DDX5)、泛素特异性肽酶 22(USP22)的表达及临床预后意义。**方法** 回顾性选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月南京中医药大学附属南京医院肿瘤科收治的 HBV-HCC 患者 124 例的癌组织及癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)和免疫组织化学检测癌组织与癌旁组织中 DDX5、USP22 mRNA 和蛋白表达;Kaplan-Meier 曲线分析 DDX5、USP22 蛋白表达对 HBV-HCC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 HBV-HCC 患者预后的影响因素。**结果** HBV-HCC 患者癌组织中 DDX5 mRNA 相对表达量低于癌旁组织, USP22 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($t/P=29.058/ <0.001, 44.386/ <0.001$);癌组织 DDX5 蛋白阳性率低于癌旁组织(32.26% vs. 82.26%), USP22 蛋白阳性率高于癌旁组织(64.52% vs. 9.68%)($\chi^2/P=63.335/ <0.001, 79.902/ <0.001$);肿瘤最大径 ≥ 5 cm、CNLC 分期 II~III 期的 HBV-HCC 组织中 DDX5 蛋白阳性率低于肿瘤最大径 < 5 cm、CNLC 分期 I 期, USP22 蛋白阳性率高于肿瘤最大径 < 5 cm、CNLC 分期 I 期(DDX5: $\chi^2/P=8.712/0.003, 9.501/0.002$; USP22: $\chi^2/P=12.113/ <0.001, 9.983/0.002$)。DDX5 阳性组 3 年总生存率为 82.50%(33/40), 高于阴性组的 44.05%(37/84)(Log rank $\chi^2=15.700, P<0.001$); USP22 阳性组 3 年总生存率为 45.00%(36/80), 低于阴性组的 77.27%(34/44)(Log rank $\chi^2=11.640, P=0.001$)。CNLC 分期 II~III 期、USP22 阳性是影响 HBV-HCC 患者预后的独立危险因素[HR(95% CI)=1.451(1.081~1.946), 1.449(1.044~2.024)], DDX5 阳性是独立保护因素[HR(95% CI)=0.655(0.471~0.911)]。**结论** HBV-HCC 癌组织中 DDX5 表达下调、USP22 表达上调, 二者在 HBV-HCC 的发生和进展中发挥促进作用, 是评估 HBV-HCC 患者预后的标志物。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌; DEAD-box 解旋酶 5; 泛素特异性肽酶 22; 预后**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A**The expression and clinical prognostic value of DDX5 and USP22 in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma** Li

Bo*, Jiang Wen, Yu Jinhong, Zhang Yongchen, Wang Haiyu. * Inspection and Testing Center, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Second Hospital, Jiangsu, Nanjing 210003, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2020084)

Corresponding author: Wang Haiyu, E-mail: haiyu0305@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of DEAD-box helicase 5 (DDX5) and ubiquitin specific peptidase 22 (USP22) in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) tissues and their clinical prognostic significance. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 124 patients with HBV-HCC admitted to the Department of Oncology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine from April 2020 to April 2021 were selected. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) and immunohistochemistry were used to detect the expression of DDX5 and USP22 mRNA and protein in cancer tissues and adjacent tissues. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of DDX5 and USP22 protein expression on the survival and prognosis of patients with HBV-HCC; Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of HBV-HCC patients. **Results** The relative expression of DDX5 mRNA in cancer tissues of HBV-HCC patients was lower than that in adjacent tissues, and the relative expression of USP22 mRNA was higher than that in adjacent tissues ($t/P=29.058/ <0.001, 44.386/ <0.001$); The positive rate of DDX5 protein in cancer tissues was lower than

that in adjacent tissues (32.26 % vs.82.26 %), and the positive rate of USP22 protein was higher than that in adjacent tissues (64.52 % vs.9.68 %), the difference was statistically significant ($\chi^2/P=63.335/<0.001,79.902/<0.001$); The positive rate of DDX5 protein in HBV-HCC tissues with tumor maximum diameter ≥ 5 cm and CNLC stage II-III was lower than that with tumor maximum diameter < 5 cm and CNLC stage I, and the positive rate of USP22 protein was higher than that with tumor maximum diameter < 5 cm and CNLC stage I ($\chi^2/P=8.712/0.003,9.501/0.002;12.113/<0.001,9.983/0.002$); The 3-year overall survival rate of DDX5 positive group was 82.50 % (33 / 40), which was higher than 44.05% (37 / 84) of DDX5 negative group (Log rank $\chi^2 = 15.700, P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of the USP22 positive group was 45.00 % (36 / 80), which was lower than that of the negative group (77.27 % , 34 / 44) (Log rank $\chi^2 = 11.640, P = 0.001$);CNLC stage II ~ III and USP22 positive were independent risk factors affecting the prognosis of HBV-HCC patients [*HR(95% CI)* = 1.451(1.081 - 1.946),1.449(1.044 - 2.024)], DDX5 positive was an independent protective factor [*HR(95% CI)* = 0.655(0.471 - 0.911)].

Conclusion DDX5 expression is down-regulated and USP22 expression is up-regulated in HBV-HCC tissues. Both of them play a promoting role in the occurrence and progression of HBV-HCC and are markers for evaluating the prognosis of HBV-HCC patients.

【Key words】 Hepatitis B virus associated liver cancer; DEAD box helicase 5; Ubiquitin specific peptidase 22; Prognosis

肝癌是全世界癌症死亡的第二大常见原因,全球每年新发 90.6 万例,死亡 83 万例^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最常见的病理类型,与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染等因素有关^[2]。研究评估 HBV-HCC 患者预后的肿瘤标志物对于指导临床治疗意义重大。DEAD-box 解旋酶 5 (DEAD-box helicases 5, DDX5) 属于 RNA 解旋酶 DEAD 盒家族成员,参与转录调节、剪接及小非编码 RNA 的加工过程^[3]。研究表明,DDX5 不但参与维持基因组稳定性,其表达下调还在肿瘤增殖、转移和耐药性形成中发挥着重要作用^[4]。泛素特异性肽酶 22 (ubiquitin specific protease 22, USP22) 具有去泛素化酶的活性,参与细胞有丝分裂、细胞周期的 G2/M 期转换及基因表达的调控等多个生物学过程^[5]。USP22 在前列腺癌等恶性肿瘤中表达上调,其能促进核苷酸切除修复蛋白 XPC 的去泛素化修饰,导致肿瘤的恶性增殖及放疗化疗耐药性形成^[6]。目前 HBV-HCC 组织中 DDX5、USP22 的表达及与预后的关系尚不明确。本研究通过分析 HBV-HCC 组织中 DDX5、USP22 的表达,分析两者与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月南京中医药大学附属南京医院肿瘤科收治的 HBV-HCC 患者 124 例的癌组织及癌旁组织。患者中男 71 例,女 53 例,年龄 25 ~ 82 (65.34 ± 8.17) 岁;中国肝癌 (CNLC) 分期: I 期 50 例, II ~ III 期 74 例; Edmondson-Steiner 病理分级: I ~ II 级 72 例, III ~ IV 级 52 例;肿瘤最大径: < 5 cm 76 例, ≥ 5 cm 48 例;术前 AFP: ≤ 400 $\mu\text{g/L}$ 85 例, > 400 $\mu\text{g/L}$ 39 例;血管侵犯 37 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准

(202204701), 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 经术后病理明确为 HCC; ② 经乙肝五项和乙肝 DNA 检测证实存在 HBV 感染; ③ 患者均为初次诊断并接受治疗; ④ 肝功能 Child-Pugh 分级 A 级或 B 级; ⑤ 患者的各项资料齐全。(2) 排除标准: ① 其他亚型的肝炎病毒感染; ② 合并其他肿瘤; ③ 合并酒精性肝病; ④ 围手术期死亡; ⑤ 术后病理明确为胆管细胞癌等其他类型的肝恶性肿瘤; ⑥ 术前证实合并肝内外转移, 无法行肝部分切除术。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 DDX5、USP22 mRNA 检测: 采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 检测组织 DDX5、USP22 mRNA 表达。总 RNA 提取试剂盒购自北京索莱宝生物科技公司(货号 R1200)。qRT-PCR 试剂盒购自广州白鲨生物科技公司(货号 BL1026A)。于术中留取 HBV-HCC 患者部分癌组织与癌旁组织各 50 mg, 研钵中研磨后, Trizol 法提取总 RNA, 将 RNA 沉淀反转录为 cDNA, 然后进行 qPCR 反应。Quant Studio 5 型 PCR 仪器购自美国赛默飞公司, 引物由北京天一辉远公司合成。DDX5 上游引物 5'-CTGGACCCTACCTACATCCTG-3', 下游引物 5'-GGCATCCAAAAAGCCACGG-3'; USP22 上游引物 5'-TGTGCTCCTACAGTTGTGGA-3', 下游引物 5'-CACTGGGATCTGATTCCGAAAA-3'; GAPDH 上游引物 5'-AGCTGGGCTTCCCGTACAT-3', 下游引物 5'-CAGCGACATCTTTGTTTCGCA-3'。反应体系: 模板 0.5 μl , 2 \times SYBR Green Master Mix 5 μl , 上下游引物各 0.5 μl , DEPC 水 3.5 μl 。反应程序: 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 34 s, 共计 35 个循环。

以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 DDX5、USP22 mRNA 相对表达量。

1.3.2 组织 DDX5、USP22 蛋白检测:采用免疫组织化学法检测组织 DDX5、USP22 蛋白表达。将术中获取的 HBV-HCC 患者癌组织与癌旁组织石蜡切片,行免疫组化染色。按常规免疫组化步骤进行,高压锅法行抗原热修复;滴加 3% 过氧化氢抑制内源性过氧化物酶,室温下孵育 10 min;滴加 DDX5、USP22 (美国 Abcam 公司,货号 126730、195289,1:50 稀释)一抗,37℃ 湿盒内孵育 1 h;每张组织芯片上滴加 50 μ l 酶标抗鼠/免聚合物,室温孵育 30 min;显色封片后镜下观察。采用双盲法由病理科医生在显微镜(日本奥林巴斯,型号 DX53)下对染色后切片进行观察并进行判断。染色强度:无颜色 0 分;浅黄色 1 分;深黄色 2 分;黄褐色 3 分。阳性细胞百分比:0% 0 分;1% ~ 10% 1 分;11% ~ 50% 2 分;>50% 3 分。将染色强度得分和细胞百分比得分相乘,0 ~ 2 分为阴性,3 ~ 9 分为阳性。

1.3.3 随访:自 HBV-HCC 患者出院之日起开始进行随访,通过电话或门诊随访,3 ~ 6 个月随访 1 次,生存时间以月为单位,记录患者的总生存时间。随访截止日期为 2024 年 5 月 1 日,以患者因肿瘤复发转移导致死亡或随访截止为随访终点。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 DDX5、USP22 蛋白表达对 HBV-HCC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 HBV-HCC 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-HCC 患者癌旁组织与癌组织中 DDX5、USP22 mRNA 表达比较 HBV-HCC 患者癌组织中 DDX5 mRNA 相对表达量低于癌旁组织,USP22 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($P < 0.01$),见表 1。

2.2 HBV-HCC 患者癌旁组织与癌组织中 DDX5、USP22 蛋白表达比较 DDX5、USP22 染色定位于细胞核,阳性结果呈棕黄色、黄色颗粒。癌组织 DDX5 蛋白阳性率[32.26% (40/124)] 低于癌旁组织[82.26% (102/124)],USP22 蛋白阳性率[64.52% (80/124)] 高于癌旁组织[9.68% (12/124)],差异有统计学意义($\chi^2/P = 63.335/ < 0.001, 79.902/ < 0.001$),见图 1。

表 1 HBV-HCC 患者癌旁组织与癌组织中 DDX5、USP22 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of DDX5 and USP22 mRNA expression in adjacent and cancerous tissues of HBV-HCC patients

组别	例数	DDX5	USP22
癌旁组织	124	2.76 \pm 0.48	0.94 \pm 0.23
癌组织	124	1.24 \pm 0.33	3.17 \pm 0.51
t 值		29.058	44.386
P 值		<0.001	<0.001

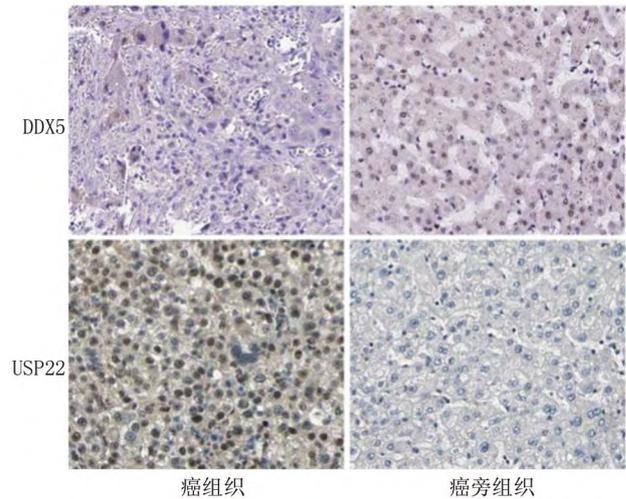


图 1 HBV-HCC 患者癌组织与癌旁组织中 DDX5、USP22 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

Fig. 1 Expression of DDX5 and USP22 proteins in cancerous and adjacent tissues of HBV-HCC patients (immunohistochemistry, $\times 200$)

2.3 HBV-HCC 组织中 DDX5、USP22 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 肿瘤最大径 ≥ 5 cm、CNLC 分期 II ~ III 期的 HBV-HCC 组织中 DDX5 蛋白阳性率低于肿瘤最大径 < 5 cm、CNLC 分期 I 期,USP22 蛋白阳性率高于肿瘤最大径 < 5 cm、CNLC 分期 I 期($P < 0.01$),见表 2。

2.4 癌组织中 DDX5、USP22 蛋白表达对 HBV-HCC 患者生存预后的影响 HBV-HCC 患者 124 例至随访结束时死亡 54 例,3 年总生存率为 56.45% (70/124)。DDX5 阳性组 3 年总生存率为 82.50% (33/40),高于阴性组的 44.05% (37/84) (Log rank $\chi^2 = 15.700, P < 0.001$);USP22 阳性组 3 年总生存率为 45.00% (36/80),低于阴性组的 77.27% (34/44) (Log rank $\chi^2 = 11.640, P = 0.001$),见图 2。

2.5 Cox 回归分析 HBV-HCC 患者预后的影响因素 以患者预后为因变量(1 = 死亡,0 = 存活),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分

表 2 HBV-HCC 组织中 DDX5、USP22 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab. 2 Differences in DDX5 and USP22 protein expression in HBV-HCC tissues with different clinical pathological features

项目	例数	DDX5 阳性 (n = 40)	χ^2/P 值	USP22 阳性 (n = 80)	χ^2/P 值
性别	男	71	19 (26.76)	49 (69.01)	2.297/0.130
	女	53	21 (39.62)	31 (58.49)	1.468/0.226
年龄	<60 岁	53	20 (37.74)	31 (58.49)	1.271/0.260
	≥60 岁	71	20 (28.17)	49 (69.01)	1.468/0.227
病理分级	I ~ II 级	72	24 (33.33)	43 (59.72)	0.091/0.763
	III ~ IV 级	52	16 (30.77)	37 (71.15)	1.724/0.189
肿瘤最大径	<5 cm	76	32 (42.11)	40 (52.63)	8.712/0.003
	≥5 cm	48	8 (16.67)	40 (83.33)	12.113/ <0.001
CNLC 分期	I 期	50	24 (48.00)	24 (48.00)	9.501/0.002
	II ~ III 期	74	16 (21.62)	56 (75.68)	9.983/0.002
术前 AFP	≤400 μg/L	85	31 (36.47)	51 (60.00)	2.195/0.138
	>400 μg/L	39	9 (23.08)	29 (74.36)	2.408/0.121
血管侵犯	有	37	8 (21.62)	28 (75.68)	2.730/0.098
	无	87	32 (36.78)	52 (59.77)	2.869/0.090

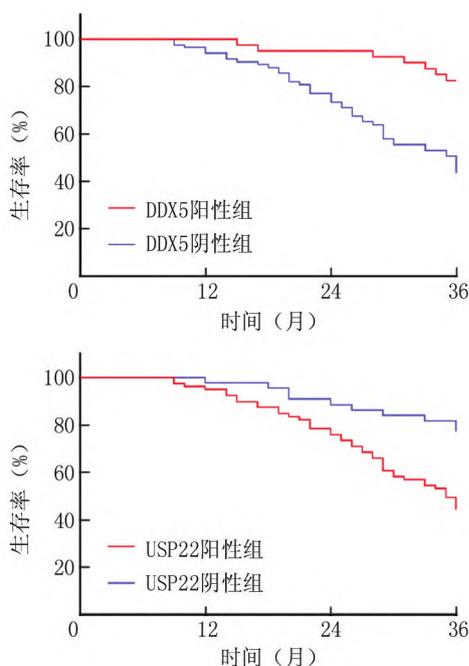


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 DDX5、USP22 蛋白表达对 HBV-HCC 患者生存预后的影响

Fig. 2 Kaplan Meier curve analysis of the impact of DDX5 and USP22 protein expression on the survival prognosis of HBV-HCC patients

析,结果显示:CNLC 分期 II ~ III 期、USP22 阳性是影响 HBV-HCC 患者预后的独立危险因素,DDX5 阳性是独立保护因素,见表 3。

3 讨论

HBV 感染是全球公认的 HCC 的主要危险因素,

表 3 多因素 Cox 回归分析 HBV-HCC 患者预后的影响因素

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

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
肿瘤最大径 ≥5 cm	0.270	0.189	2.041	0.334	1.310	0.904 ~ 1.897
CNLC 分期 II ~ III 期	0.372	0.150	6.150	<0.001	1.451	1.081 ~ 1.946
DDX5 阳性	-0.423	0.168	6.340	<0.001	0.655	0.471 ~ 0.911
USP22 阳性	0.371	0.168	4.897	<0.001	1.449	1.044 ~ 2.024

占原发性肝癌的 3/4 以上^[7]。目前 HBV-HCC 的治疗包括手术治疗、肝部分切除术、经动脉化疗栓塞术及分子靶向治疗等,但由于药物的耐药性和细胞毒性,患者的远期生存获益有限^[8]。临床上主要根据 HBV-HCC 患者的 CNLC 分期评估预后,但由于肿瘤的异质性,不同 HBV-HCC 患者的远期生存预后存在较大差异^[9]。

DDX5 又称为 RNA 解螺旋酶 p68,其作为一种 ATP 依赖的 RNA 解螺旋酶,通过结合、加工和调节下游 RNA 及转录因子,在细胞增殖、凋亡等生物学过程中起着至关重要的作用^[10]。研究表明,宫颈癌等肿瘤中 DDX5 表达下调,促进多种 RNA 病毒的增殖,诱导肿瘤发生及肿瘤的进展^[11]。本研究中,HBV-HCC 癌组织中 DDX5 mRNA 和蛋白表达降低,这与 Zhao 等^[12]肝癌细胞系 Huh7 和 Hep3B 中观察的研究结果一致,但该研究并未在组织水平进一步验证。肝癌中 DDX5 的表达受非编码 RNA 的表达调控。研究表明,肝癌细胞中长链非编码 RNA TINCR 作为分子海绵结合微小 RNA-218-5p,下调 DDX5 mRNA 的表达,激活下游 AKT 信号通路,促进肝癌细胞的增殖、集落形成

和侵袭^[12]。本研究中, CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的 HBV-HCC 患者癌组织 DDX5 阳性率较低,提示 DDX5 的表达下调促进 HBV-HCC 的肿瘤进展。有学者发现,肝癌细胞中 DDX5 的低表达促进 HBV 病毒转录阅读,增加 HBV RNA 稳定性,促进 HBx 蛋白表达,加重 HBV 病毒的感染及炎症反应,导致肝癌肿瘤的发生^[13]。另有学者报道,肝癌中 DDX5 低表达能够促进 p62/肿瘤坏死因子受体相关因子 6 介导的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的泛素化,激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进细胞自噬,导致肝癌细胞的恶性增殖^[14]。本研究中,DDX5 阴性的 HBV-HCC 患者预后较差,其原因一方面可能是 DDX5 的表达下调促进 HCC 癌细胞的增殖和侵袭,增加术后肿瘤复发和转移的风险,另一方面,DDX5 低表达的癌细胞对放化疗的抵抗性明显增加,降低术后辅助治疗的疗效,导致患者不良预后。研究表明,HBV 感染诱导肝癌细胞中原癌基因 miR-17、miR-107 的高表达导致下游靶点 DDX5 mRNA 的表达下调,激活 Wnt 信号通路及干细胞特性的形成,促进癌细胞的恶性增殖及转移,增加肿瘤术后复发和转移的风险^[15]。此外,DDX5 的表达下调能够促进 p53 和 RNA 聚合酶 II 与 p21WAF1 启动子的结合,抑制细胞凋亡,促进放化疗治疗过程中的 DNA 损伤修复,降低辅助放化疗治疗的疗效,导致患者不良预后^[4]。

USP22 是去泛素化酶家族成员,分子量约 60 kDa,其作为乙酰转移酶转录辅助因子复合物的组成部分,参与细胞增殖及分化过程。研究表明,胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 USP22 表达上调,其能激活 Yes 相关蛋白信号通路,促进癌细胞的恶性增殖及转移,是新的预后评估肿瘤标志物^[16]。本研究中,HBV-HCC 癌组织中 USP22 mRNA 和蛋白表达上调,与既往学者报道的结果一致,但该研究仅纳入 18 例 HCC 癌组织,样本的代表性存在一定的局限^[17]。本研究在较大样本量基础上进一步证实 HBV-HCC 癌组织中 USP22 表达上调,肝癌中 USP22 的表达上调与转录水平的激活有关。研究表明,肝癌中 PR 结构域蛋白 1 过表达,其能够增强 USP22 转录,通过去泛素化抑制 SPI1 蛋白降解,增强程序性死亡因子配体 1 的转录,抑制 CD8⁺T 细胞的免疫浸润,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[18]。本研究中, CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的 HBV-HCC 患者癌组织中 USP22 表达升高,结果提示 USP22 促进 HBV-HCC 的肿瘤进展。研究表明,HBV-HCC 中 USP22 的表达上调能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖及转移^[17]。此外,

肝癌中 USP22 的过表达能够去泛素化和稳定缺氧诱导因子 1 α ,促进肝癌细胞的干细胞转化和无氧糖酵解,导致癌细胞的侵袭和转移,降低索拉非尼治疗的敏感性^[19]。本研究中,USP22 阳性的 HBV-HCC 患者的预后较差,是影响 HBV-HCC 患者预后的危险因素。分析其机制,肝癌中 USP22 通过其去泛素酶活性参与维持 ZEB1 的稳定性,促进 ZEB1 血管内皮生长因子 A 的启动子,上调血管内皮生长因子 A 的表达,促进肿瘤血管拟态形成和淋巴血管生成,增加肿瘤术后血行转移和淋巴管转移的风险^[20]。此外,有学者发现,敲除肝癌细胞中 USP22 的表达能显著抑制乐伐替尼耐药肝癌细胞的侵袭、迁移,促进耐药癌细胞的凋亡,USP22 是 HCC 中潜在药物设计靶点,有利于改善患者的远期生存预后^[21]。

综上所述,HBV-HCC 中 DDX5 表达下调,USP22 表达上调,均与 CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径有关,是评估 HBV-HCC 患者预后的肿瘤标志物。本研究尚存在一些不足之处,为单中心临床试验,当根据不同临床病理特征进行分组比较后,部分组别样本量较少,可能会影响结果。另外,作为回顾性研究,对所收集的资料可能存在选择偏倚,对手术治疗后的影响因素,如复发后的治疗情况等未进行分析。未来可进行前瞻性、大样本的临床试验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李波:数据收集、统计分析、论文撰写;蒋文:试验操作;郝金红:试验指导、论文修改;张永臣:试验指导、论文修改;王海玉:试验设计、论文撰写

参考文献

- [1] Huang DQ, Singal AG, Kono Y, et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (7): 969-977. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.05.003.
- [2] 曾东,冯艳玲,郑叶,等. HOTAIR, Snail 和 Wnt3a 在 HBV 相关肝癌细胞癌组织中的表达及对预后的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(8): 813-818. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.013.
- [3] 姜琨,白峻峰,李文海. LncRNA PSMA3-AS1 调节 miR-140-3p/DDX5 轴对肺癌细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响 [J]. *河北医药*, 2024, 46 (10): 1445-1450, 1457. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.10.001.
- [4] Li F, Ling X, Chakraborty S, et al. Role of the DEAD-box RNA helicase DDX5 (p68) in cancer DNA repair, immune suppression, cancer metabolic control, virus infection promotion, and human microbiome (microbiota) negative influence [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 213. DOI: 10.1186/s13046-023-02787-x.
- [5] Liu J, Wang Y, Zhang S, et al. ADAM9 deubiquitination induced by USP22 suppresses proliferation, migration, invasion, and epithelial

- lial-mesenchymal transition of trophoblast cells in preeclampsia[J]. *Placenta*, 2024, 146: 50-57. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.12.008.
- [6] McCann JJ, Vasilevskaya IA, Poudel NN, et al. USP22 functions as an oncogenic driver in prostate cancer by regulating cell proliferation and DNA repair[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(3):430-443. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [7] Yeh SH, Li CL, Lin YY, et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4):921-929. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001.
- [8] Jiang Y, Han Q, Zhao H, et al. The mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 20(8):435-450. DOI: 10.2147/JHC.S307962.
- [9] Wang W, Chen Y, Wu L, et al. HBV genome-enriched single cell sequencing revealed heterogeneity in HBV-driven hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1):134. DOI: 10.1186/s12920-022-01264-2.
- [10] 秦铁城, 杜润爽, 宋雪飞. 下调 RNA 解螺旋酶 DDX5 表达对胶质瘤 SHG44 细胞周期和凋亡的影响及其机制[J]. *安徽医药*, 2021, 25(12):2475-2478. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.033.
- [11] 赵鸿远, 成温玉, 李冬松, 等. DDX5 解旋酶在病毒感染和天然免疫调节中作用的研究进展[J]. *中国预防兽医学报*, 2023, 45(5):540-547. DOI:10.3969/j.issn.1008-0589.202208010.
- [12] Zhao H, Xie Z, Tang G, et al. Knockdown of terminal differentiation induced ncRNA (TINCR) suppresses proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the miR-218-5p/DEAD-box helicase 5 (DDX5) axis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10):6990-7002. DOI: 10.1002/jcp.29595.
- [13] Chapus F, Giraud G, Huchon P, et al. Helicases DDX5 and DDX17 promote heterogeneity in HBV transcription termination in infected human hepatocytes[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(4):609-620. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.016.
- [14] Zhang H, Zhang Y, Zhu X, et al. DEAD Box protein 5 inhibits liver tumorigenesis by stimulating autophagy via interaction with p62/SQSTM1[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3):1046-1063. DOI: 10.1002/hep.30300.
- [15] Mani S, Yan B, Cui Z, et al. Restoration of RNA helicase DDX5 suppresses hepatitis B virus (HBV) biosynthesis and Wnt signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24):10957-10972. DOI: 10.7150/thno.49629.
- [16] Wang Y, Jia Z, Gao J, et al. Clinicopathological and prognostic value of USP22 expression in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis and database validation[J]. *Front Surg*, 2022, 9(8):9205-9215. DOI: 10.3389/fsurg.2022.920595.
- [17] Liao Y, Liang X, Liang W, et al. High expression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 22 is associated with poor prognosis in hepatitis B virus-associated liver cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6):5159-5168. DOI: 10.3892/ol.2019.10154.
- [18] Li Q, Zhang L, You W, et al. PRDM1/BLIMP1 induces cancer immune evasion by modulating the USP22-SPI1-PD-L1 axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7677-7688. DOI: 10.1038/s41467-022-35469-x.
- [19] Ling S, Shan Q, Zhan Q, et al. USP22 promotes hypoxia-induced hepatocellular carcinoma stemness by a HIF1alpha/USP22 positive feedback loop upon TP53 inactivation[J]. *Gut*, 2020, 69(7):1322-1334. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319616.
- [20] Zeng K, Xie W, Wang C, et al. USP22 upregulates ZEB1-mediated VEGFA transcription in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3):194-208. DOI: 10.1038/s41419-023-05699-y.
- [21] Guo J, Zhao J. USP22-JMJD8 axis promotes Lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(1):1196-1107. DOI: 10.1016/j.bbamer.2023.119617.

(收稿日期:2024-11-13)

(上接 538 页)

- [17] 李雪, 莫翠毅, 陈嘉嘉, 等. 早期胃癌肿瘤浸润深度与癌组织 PD-L1、Arg-1 表达的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(1):19-23. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2023.01.006.
- [18] 陈卓, 张双双, 郭仁伟. 早期胃癌内镜下分型与浸润深度及淋巴结转移的关系分析[J]. *河北医学*, 2024, 30(4):679-682. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2024.04.029.
- [19] 马志坚, 王科深, 任彦先, 等. 淋巴结转移率对胃癌患者的预后价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(11):1352-1356. DOI:10.7507/1007-9424.202003025.
- [20] 李刚刚, 孙继锋, 张成武, 等. 早期胃癌淋巴结转移危险因素及预后分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(10):734-738. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20210317-00169.
- [21] 李泽锋, 郭春光, 杜春霞, 等. 切缘肿瘤细胞残留对局部进展期胃癌复发模式和远期预后的影响[J]. *癌症进展*, 2024, 22(8):834-839. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.08.06.
- [22] 武慧铭, 邓敏, 李辉宇. 肿瘤相关巨噬细胞与 PD-1/PD-L1 在胃癌免疫治疗中的现状与前景[J]. *腹部外科*, 2024, 37(4):237-242. DOI:10.3969/j.issn.1003-5591.2024.04.002.
- [23] 李丽, 叶宗媛, 王健, 等. 胃癌中 CMT6 和 PD-L1 的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(1):68-73. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.01.013.
- [24] 张成伟, 唱宽, 毛志刚, 等. 食管鳞癌根治术患者组织中 CD8⁺/FOXP3⁺ 比值及 PD-L1 表达与预后的相关性[J]. *河北医学*, 2020, 26(9):1441-1445. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2020.09.09.
- [25] 韩永军, 牛福勇. 胃癌手术患者血清 PD-L1 检测对预后的临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(11):877-880, 890. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.11.009.

(收稿日期:2024-11-28)