

· ARTICLES ·

· 论 著 ·



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.009

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201904399.pdf>

RYPB在原发性肝细胞癌中表达的临床意义

景兴科¹, 蔡卫华², 黄秉仁³, 陈虹³, 陈等³

(1. 宝鸡职业技术学院医学院, 陕西 宝鸡 721013; 2. 南通大学附属南通第三医院肝胆外科, 江苏 南通 226010;
3. 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院生物化学与分子生物学系, 北京 100005)

[摘要] 目的: 探讨PcG(polycomb group)相关蛋白RYBP在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中差异表达的临床意义。方法: 采用免疫组织化学法检测77例HCC癌组织及癌旁正常组织中RYBP的表达水平, 分析其表达水平与HCC临床病理特征、患者5年生存率及预后的关系。结果: RYBP在HCC癌组织中的表达水平明显低于癌旁正常组织($P<0.05$)。HCC患者RYBP表达水平与HBsAg, ALT, 谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、III型前胶原、肿瘤大小、远处转移、肿瘤分化程度等临床指标明显相关($P<0.05$)。Kaplan-Meier分析表明HCC癌组织中RYBP低表达患者无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)和总体生存率(overall survival, OS)均明显低于RYBP高表达患者($P<0.05$)。单因素Cox回归分析提示低龄和RYBP高表达是RFS的保护因素, 而GGT、淋巴结转移、TNM分期、肿瘤分化程度和肿瘤大小等指标是RFS的危险因素($P<0.05$); RYBP高表达是OS的保护因素, 但肿瘤个数, ALT, GGT, 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), 腹膜癌胚抗原(peritoneal carcinoembryonic antigen, pCEA), 淋巴结转移, TNM分期和肿瘤大小是危险因素($P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示年龄、GGT、淋巴结转移和TNM分期是RFS的独立危险因素($P<0.05$), 淋巴结转移和TNM分期是OS的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析提示: 与血清中AFP水平相比, 肿瘤组织中RYBP的表达水平能更好地预测HCC患者的预后。结论: PcG相关蛋白RYBP在HCC组织中表达降低, 影响HCC患者的预后, 可能成为HCC治疗的新靶点。

[关键词] 肝细胞癌; RYBP; 免疫组织化学; 生存率

Clinical significance of RYPB expression in primary hepatocellular carcinoma

JING Xingke¹, CAI Weihua², HUANG Bingren³, CHEN Hong³, CHEN Deng³

(1. Medical School of Baoji Vocational & Technology College, Baoji Shaanxi 721013;
2. Department of Hepatobiliary Surgery, Third Affiliated Nantong Hospital, Nantong University, Nantong Jiangsu 226010;
3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

收稿日期(Date of reception): 2018-05-06

第一作者(First author): 景兴科, Email: bjyxfy66@sina.com, ORCID: 0000-0002-0927-9699

通信作者(Corresponding author): 陈等, Email: chendeng2001@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-3449-0146

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81272229)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81272229).

ABSTRACT

Objective: To explore the clinical significance of the altered expression of polycomb group (PcG)-associated protein RYBP in hepatocellular carcinoma (HCC) specimens.

Methods: The expression levels of RYBP in tumor tissues and adjacent normal tissues in 77 HCC cases were detected by immunohistochemistry (IHC), and the relationships between RYBP expression levels and HCC clinicopathological characteristics, five-year survival rates or prognosis of HCC patients were analyzed.

Results: RYBP expression level was significantly decreased in HCC tumor tissues than that in the adjacent normal tissues ($P < 0.05$). The expression levels of RYBP in HCC specimens were highly correlated with HBsAg, ALT, GGT, Type III procollagen, tumor size, distant metastasis, and tumor differentiation ($P < 0.05$). The RFS and OS for patients with RYBP-low expression were markedly lower than those with RYBP-high expression ($P < 0.05$). Both age and RYBP expression level were protective factors for RFS, while GGT, lymph node metastasis, TNM stage, tumor differentiation and tumor size were risk factors for RFS ($P < 0.05$). As to OS, RYBP expression level was a protective factor, while tumor number, ALT, GGT, AFP, pCEA, lymph node metastasis, TNM stage, tumor differentiation and tumor size were risk factors ($P < 0.05$). The age, GGT, lymph node metastasis and TNM stage were independent prognostic factors for RFS ($P < 0.05$), and both lymph node metastasis and TNM stage were independent risk factors for OS ($P < 0.05$). Comparing to serum alpha fetoprotein (AFP) level, RYBP expression level in tumor tissues was applied to predict the prognosis of HCC patients more accurately.

Conclusion: PcG associated protein RYBP displays a reduced expression in HCC tissues, which is related to poor prognosis of HCC patients. It might be a promising therapeutic target for HCC treatment.

KEY WORDS

hepatocellular carcinoma; RYBP; immunohistochemistry; survival rate

原发性肝癌是目前我国第4位的常见恶性肿瘤及第3位的肿瘤致死病因, 严重威胁我国人民的生命和健康^[1]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和HCC-ICC混合型3种不同病理类型, 其中HCC占到85%以上^[2]。RYBP是1999年Garcia等^[3]利用酵母双杂交方法从小鼠胚胎cDNA文库中筛选到一个PcG(polycomb group)蛋白家族成员, 因与Ring1A/B和YY1相互作用而得名, 是由228个氨基酸残基组成的碱性蛋白质。人的RYBP蛋白的编码基因位于第3号染色体短臂(3p13), 其氨基端含有一个C2C2锌指结构, 中段有一个赖氨酸富集区, 羧基端富含丝氨酸和苏氨酸。

目前已知RYBP的生物学功能主要包括以下3个方面: 1)与Ring1A/B和PCGF1-6等相互作用, 参与PcG(polycomb group)复合物中PRC1(polycomb repressive complex 1)亚复合物的组成, 通过调节Ring1B对组蛋白H2A第119位赖氨酸的单泛素化修饰, 在表观遗传学水平抑制靶基因的表达, 参与调节胚胎发育、器官形成、干细胞干性维持等^[4-6]。2)参与调节细胞调

亡。RYBP与多个凋亡调节蛋白质相互作用, 促进细胞凋亡, 这些蛋白质包括Fas相关死亡域(Fas associated death domain, FADD), caspase-8/10, 死亡效应域(death effector domain containing, DEDD), Hip-1蛋白相互作用因子(Hip-1 protein interactor, hipp1)和apoptin等^[7]。3)参与调节肿瘤的发生、发展。首先, RYBP在多种肿瘤组织中的表达水平较癌旁正常组织明显降低, 这些肿瘤包括乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肺癌和胶质母细胞瘤等^[7]; 其次, RYBP提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 抑制上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程等^[8-9]; 最后, RYBP与MDM2相互作用, 抑制MDM2对p53的多聚泛素化降解, 激活p53的功能^[10]。已有报道RYBP蛋白在肝癌组织中的表达水平低于癌旁正常组织, RYBP可能是一个潜在的肝癌抑制因子, 在肝癌的发生、发展中发挥重要作用^[11-13]。本研究通过免疫组织化学法分析RYBP在HCC癌组织和癌旁正常组织的表达水平, RYBP与临床生化指标和病理特征的关系, 以及RYBP表达水平改变对HCC患者生存率和预后的影响等, 为预测

HCC患者的预后及靶向治疗药物的研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集南通大学附属南通第三医院2012年1月至2013年5月期间住院接受手术治疗的HCC患者共80例。手术得到癌组织和癌旁组织(距离癌组织2 cm)标本, 其中1例经病理确诊来自于胃黏膜, 1例未见癌组织, 1例脱片, 故剔除这3例, 最终用于本次统计分析的病例共77例, 其中男64例, 女13例, 年龄31~74(中位数52)岁。癌组织均经病理检查确诊为HCC。所有患者随访至2017年7月15日。总生存时间定义为手术至患者死亡或随访截止时间。复发时间定义为手术开始至出现复发或转移的时间。

1.2 免疫组织化学法

采用SABC方法, 具体步骤如下: 肝癌组织和癌旁正常组织用4%甲醛固定, 石蜡包埋, 切成4 μm 厚切片, 常规烤片, 脱蜡水化, 3%的过氧化氢室温处理切片5~10 min以灭活内源性过氧化物酶, 10 $\mu\text{mol/L}$ 的枸橼酸三钠缓冲液修复抗原, 5%的BSA于37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭20 min, 滴加RYBP一抗(购于美国Sigma公司, 工作浓度1:200)于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBS洗涤后, 用生物素标记的山羊抗兔IgG于37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育20 min, PBS洗涤后, 滴加SABC试剂于37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育20 min, PBS洗涤后, DAB显色, 苏木精复染后脱水、透明和封片。

1.3 结果判定

由两位病理科医生分别双盲阅片, 按组织中阳

性肿瘤细胞比例和染色强度分别进行评分。评分标准: 1) 染色强度, 无细胞染色为0分, 浅黄色染色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。2) 阳性细胞所占百分比, 0%~1%为0分, >1%且 \leq 10%为1分, >10%且 \leq 25%为2分, >25%且 \leq 50%为3分, >50%且 \leq 75%为4分, >75%为5分。利用两项评分的乘积代表RYBP在组织中的表达水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件包对数据进行分析。RYBP表达水平与临床病理特征的相关性分析采用Pearson相关分析, 存活率分析采用Kaplan-Meier方法和Breslow检验, HCC患者生存率与各临床病理特征关系的分析采用Cox Wald向后逐步回归法, 双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RYBP的表达水平

免疫组织化学结果显示: RYBP主要分布在细胞质中(图1), 其中在HCC癌组织中的相对表达水平明显低于癌旁正常组织(3.49 ± 1.76 vs 4.16 ± 1.84 ; $t=3.006$, $P<0.05$)。

2.2 RYBP表达水平与HCC临床病理指标的相关性分析

RYBP表达水平与HBsAg, ALT, GGT, III型前胶原, 肿瘤大小, 远处转移(转移其他脏器)和肿瘤分化程度明显相关($P<0.05$), 但与年龄、性别等9个指标无明显相关($P>0.05$, 表1)。

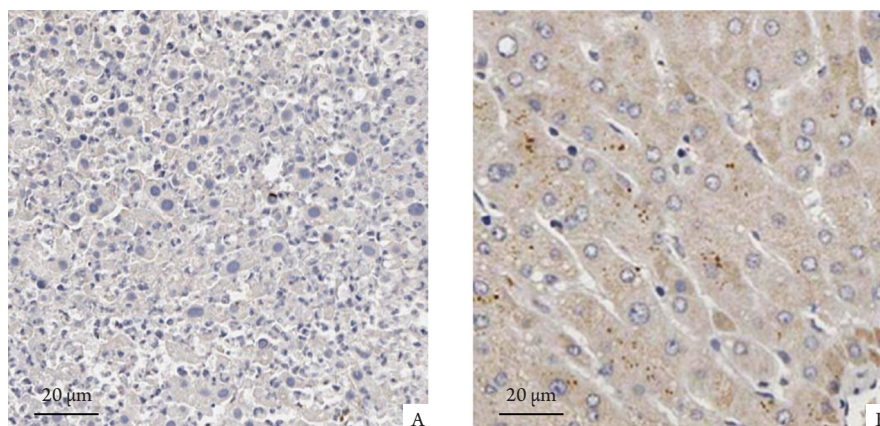


图1 RYBP在原发性肝细胞癌癌组织和周围正常组织中的表达

Figure 1 Expression of RYBP in primary hepatocellular carcinoma tissue and its adjacent normal tissue

A: Cancer tissue; B: Adjacent normal tissue

表1 77例HCC患者RYBP表达水平与临床病理指标的相关性分析

Table 1 Correlation analysis of RYBP expression level and clinicopathological indicators in 77 HCC patients

临床指标	r	P	临床指标	r	P
年龄(≤50岁, >50岁)	0.142	0.217	性别(男, 女)	0.133	0.249
肝炎病史(有, 无)	0.005	0.967	HBsAg(阳性, 阴性)	-0.225	0.049
ALT(≤40 U/L, >40 U/L)	-0.241	0.035	GGT(≤54 U/L, >54 U/L)	-0.360	0.001
AFP(<20 μg/mL, ≥20 μg/mL)	-0.220	0.055	CA199(<37 U/mL, ≥37 U/mL)	0.073	0.529
pCEA(<2.5 μg/L, ≥2.5 μg/L)	0.048	0.681	III型前胶原(<10 g/L, ≥10 g/L)	-0.324	0.004
肿瘤个数(单个, 多个)	0.083	0.474	肿瘤大小(≤5 cm, >5 cm)	-0.228	0.046
淋巴结转移(无, 有)	-0.086	0.458	远处转移(有, 无)	-0.289	0.011
TNM分期(I, II, III, IV)	-0.146	0.205	肿瘤分化程度(低, 高)	-0.386	0.001

2.3 HCC癌组织中RYBP表达水平与患者5年生存率

77例HCC患者手术切除都达到R0切除标准, 肝癌组织中RYBP高表达患者5年RFS和OS均高于RYBP低表达患者, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图2)。

2.4 HCC患者RFS与临床病理指标的Cox回归分析

单因素Cox回归分析显示: 低龄和RYBP的高表

达可能是HCC患者RFS的保护因素, GGT、淋巴结转移、TNM分期、肿瘤分化程度和肿瘤大小可能是HCC患者RFS的危险因素($P<0.05$)。多因素分析显示: 年龄、GGT、淋巴结转移和TNM分期可能是HCC患者RFS的独立危险因素($P<0.05$, 表2)。

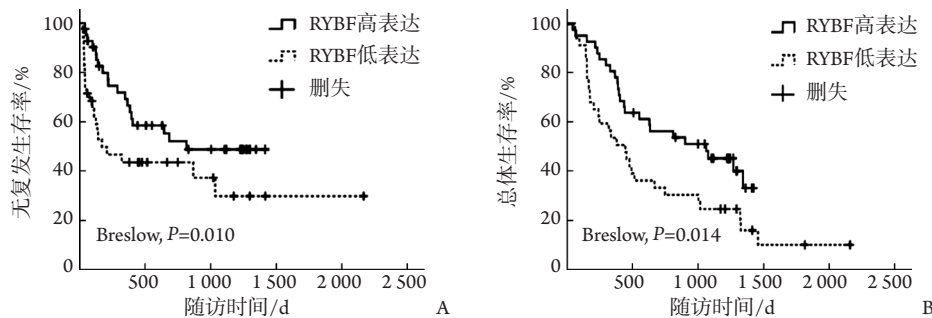


图2 不同RYBP表达水平肝癌患者生存曲线

Figure 2 Survival curves of HCC patients with different RYBP expression levels

表2 HCC患者RFS与临床病理指标的Cox回归分析

Table 2 Cox regression analysis of RFS and clinicopathological indicators in HCC patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(≤50岁, >50岁)	0.483(0.256~0.913)	0.025	0.501(0.259~0.969)	0.040
性别(男, 女)	1.207(0.533~2.737)	0.652		
肿瘤包膜(完整, 不完整)	1.793(0.849~3.789)	0.126		
肿瘤个数(单个, 多个)	1.579(0.822~3.032)	0.170		
ALT(≤40 U/L, >40 U/L)	1.452(0.768~2.744)	0.251		
GGT(≤54 U/L, >54 U/L)	4.995(1.534~16.269)	0.008	4.027(1.151~14.091)	0.029
AFP(<20 μg/mL, ≥20 μg/mL)	1.431(0.698~2.934)	0.328		
pCEA(<2.5 μg/L, ≥2.5 μg/L)	0.936(0.503~1.745)	0.836		

表2(续)

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
CA199(<37 U/mL, ≥37 U/mL)	1.099(0.537~2.250)	0.796		
III型前胶原(<10 g/L, ≥10 g/L)	1.678(0.875~3.218)	0.119		
肝炎病史(有, 无)	0.704(0.363~1.366)	0.300		
淋巴结转移(无, 有)	4.439(1.317~14.965)	0.016	5.650(1.553~20.558)	0.009
TNM分期(I, II, III, IV)	2.546(1.704~3.802)	0.000	2.038(1.336~3.110)	0.001
肿瘤分化程度(低, 高)	1.939(1.026~3.661)	0.041		
肿瘤大小(≤5 cm, >5 cm)	2.665(1.376~5.161)	0.004		
RYBP表达水平(低, 高)	0.530(0.284~0.988)	0.046		

2.5 HCC患者OS与临床病理指标的Cox回归分析

单因素Cox回归分析显示: RYBP高表达可能是HCC患者OS的保护因素; 肿瘤个数, ALT, GGT, AFP, pCEA, 淋巴结转移, TNM分期和肿瘤大小可

能是OS的危险因素($P<0.05$)。多因素分析显示: 淋巴结转移和TNM分期可能是HCC患者OS的独立危险因素($P<0.05$, 表3)。

表3 HCC患者OS与临床病理指标的Cox回归分析

Table 3 Cox regression analysis of OS and clinicopathological indicators in HCC patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(≤50岁, >50岁)	0.694 (0.403~1.194)	0.187		
性别(男, 女)	1.477 (0.755~2.889)	0.255		
肿瘤包膜(完整, 不完整)	1.253 (0.643~2.440)	0.508		
肿瘤个数(单个, 多个)	1.865 (1.056~3.295)	0.032		
ALT(≤40 U/L, >40 U/L)	2.244 (1.259~4.000)	0.006		
GGT(≤54 U/L, >54 U/L)	2.458 (1.107~5.459)	0.027		
AFP(<20 μg/mL, ≥20 μg/mL)	1.908 (0.974~3.737)	0.043		
pCEA(<2.5 μg/L, ≥2.5 μg/L)	0.555 (0.316~0.974)	0.040		
CA199(<37 U/mL, ≥37 U/mL)	1.160 (0.628~2.143)	0.635		
III型前胶原(<10 g/L, ≥10 g/L)	1.463 (0.839~2.553)	0.180		
肝炎病史(有, 无)	0.893 (0.512~1.558)	0.690		
淋巴结转移(无, 有)	6.738(1.945~23.342)	0.003	4.302(1.224~15.116)	0.023
TNM分期(I, II, III, IV)	2.447 (1.781~3.363)	0.000	2.376(1.725~3.274)	<0.001
肿瘤分化程度(低, 高)	1.694 (0.979~2.930)	0.059		
肿瘤大小(≤5 cm, >5 cm)	2.273 (1.298~3.981)	0.004		
RYBP表达水平(低, 高)	0.542 (0.314~0.937)	0.028		

2.6 RYBP和AFP对HCC患者预后影响的敏感性和特异性分析

受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的分析显示(图3): 在特异性相同的条件下, 以肿瘤组织中RYBP表达水平作为判断预后指

标的敏感性总体高于以AFP作为判断预后的指标, RYBP组ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.646(95% CI: 0.523~0.770, $P=0.026$), 大于AFP组的0.573(95% CI: 0.445~0.700, $P=0.271$), 但两个判断指标的AUC之间差异无统计学意义($P=0.416$)。

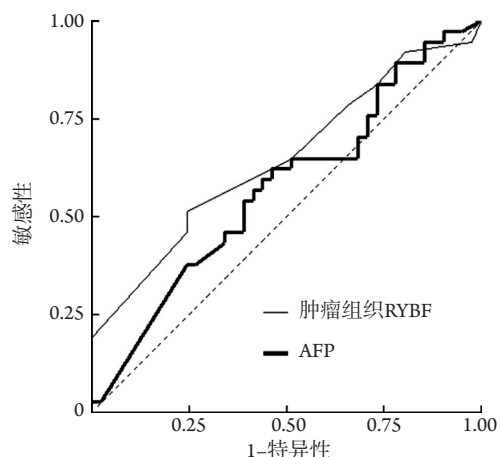


图3 RYBP和AFP对HCC预后的分析

Figure 3 Effect of tumor tissue RYBP and serum AFP on HCC patient prognosis

3 讨论

RYBP参与调节机体发育、维持干细胞干性和肿瘤发生等过程。本研究显示RYBP在HCC癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织,提示RYBP可能与HCC的发生、发展或预后相关。

2014年Wang等^[11]研究证实RYBP低表达可以作为临床上HCC患者不良预后的独立预测因子。闫萌等^[13]研究显示HCC患者RYBP表达与肿瘤直径和血清AFP水平有相关性,即肿瘤直径越小,血清AFP水平越低,RYBP表达越高。本研究显示RYBP表达水平与HCC患者的HBsAg, ALT, GGT, AFP, III型前胶原, 肿瘤大小, 远处转移和肿瘤分化程度等密切相关,提示RYBP可能与这些临床指标相互作用,影响HCC的发生、发展。

生存分析显示: RYBP高表达患者5年RFS和OS均明显高于RYBP低表达患者,这可能与RYBP促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长有关。RYBP与多个死亡效应结构域(death effector domain, DED)蛋白质结合^[14],还与其他凋亡相关蛋白(如apoptin)结合^[15],促进肿瘤细胞凋亡。在肿瘤细胞中过表达RYBP可协助TNF- α 和Fas配体等诱导肿瘤细胞凋亡。此外,RYBP与FANK1相互作用,抑制FANK1的多聚泛素化和蛋白酶体降解,激活FANK1介导的AP-1信号通路和肿瘤细胞凋亡^[16]。这提示RYBP在HCC中有抑瘤功能。因此,分析RYBP在HCC中的表达水平可为评价患者预后提供线索。

HCC是一种恶性程度高、进展迅速、预后较差的肿瘤。早期发现、科学治疗对患者的生存和预后影响极大。陈智远等^[17]发现肿瘤直径(大小)可以

作为肝癌患者无瘤生存的独立预后因素。谢飞等^[18]的研究表明:血管侵犯、TNM分期等是影响HCC患者预后的独立危险因素。邢志祥等^[19]发现术前AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 、TNM分期III期、肿瘤多发、肿瘤直径 >5 cm、HBsAg阳性及发生血管侵犯是影响肝癌切除术患者预后的独立危险因素。本研究采用多因素Cox回归分析显示:年龄 >50 岁、GGT >54 U/L、发生淋巴结转移和TNM分期高是HCC患者RFS的独立危险因素。淋巴结转移和TNM分期也是HCC患者OS的独立危险因素,提示这些临床指标在HCC的早期诊断、治疗方案的选择和预后判断方面都有一定的临床意义。ROC曲线的分析结果显示:与血清AFP水平比较,肿瘤组织中RYBP的表达水平的变化能更好地预测HCC患者的预后,当然这一结论还需要多中心和更大人群样本的验证。另外,RYBP尽管在单因素Cox回归分析中是患者存活的保护因素,但在多因素Cox回归分析中未发现是患者存活的独立保护因素,提示它可能通过与其他临床病理因素交互作用影响HCC的发生、发展和预后,但具体的作用机制仍需进一步研究。

利益冲突声明:作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(7): 705-720. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Standardization of diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2017)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 37(7): 705-720.
- [2] 陈圣森, 陈明泉. 趋化因子在肝癌中的作用[J]. 肝脏, 2015, 20(8): 645-649. CHEN Shengsen, CHEN Mingquan. The role of chemokines in liver cancer[J]. Chinese Hepatology, 2015, 20(8): 645-649.
- [3] García E, Marcos-Gutiérrez C, del Mar Lorente M, et al. RYBP, a new repressor protein that interacts with components of the mammalian Polycomb complex, and with the transcription factor YY1[J]. EMBO J, 1999, 18(12): 3404-3418.
- [4] Alam SL, Sun J, Payne M, et al. Ubiquitin interactions of NZF zinc fingers[J]. EMBO J, 2004, 23(7): 1411-1421.
- [5] 张美蓉, 许平震. 转录抑制因子RYBP的研究进展[J]. 蚕业科学, 2017, 43(5): 871-876. ZHANG Meirong, XU Pingzhen. Research progress of transcription repressor RYBP[J]. Science of Sericulture, 2017, 43(5): 871-876.
- [6] Simoes DA, Silva CJ, Simon R, et al. Epigenetic and non-epigenetic

- functions of the RYBP protein in development and disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 174: 111-120.
- [7] Zhan S, Wang T, Ge W, et al. Multiple roles of Ring 1 and YY1 binding protein in physiology and disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22:2046-2054.
- [8] Wang W, Qin JJ, Voruganti S. Polycomb group (PcG) proteins and human cancers: multifaceted functions and therapeutic implications[J]. *Med Res Rev*, 2015, 35(6): 1220-1267.
- [9] Dinglin X, Ding L, Li Q, et al. RYBP inhibits progression and metastasis of lung cancer by suppressing EGFR signaling and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(2): 280-287.
- [10] Chen D, Zhang J, Li M, et al. RYBP stabilizes p53 by modulating MDM2[J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(2): 166-172.
- [11] Wang W, Cheng J, Qin JJ, et al. RYBP expression is associated with better survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and responsiveness to chemotherapy of HCC cells in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11604-11619.
- [12] Zhu X, Yan M, Luo W, et al. Expression and clinical significance of PcG-associated protein RYBP in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 141-150.
- [13] 闫萌, 谭盛葵, 肖胜军, 等. 肝细胞癌中PcG相关蛋白RYBP的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(11): 1294-1296.
- YAN Meng, TAN Shengkui, XIAO Shengjun, et al. Expression and clinical significance of PcG-associated protein RYBP in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 30(11): 1294-1296.
- [14] Zheng L, Schickling O, Peter ME, et al. The death effector domain-associated factor plays distinct regulatory roles in the nucleus and cytoplasm[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(34): 31945-31952.
- [15] Danen-van Oorschot AA, Voskamp P, Seelen MC, et al. Human death effector domain-associated factor interacts with the viral apoptosis agonist Apoptin and exerts tumor-preferential cell killing[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(5): 564-573.
- [16] Ma W, Zhang X, Li M, et al. Proapoptotic RYBP interacts with FANK1 and induces tumor cell apoptosis through the AP-1 signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 779-787.
- [17] 陈智远, 郭智兴, 吴明浩, 等. 生长调节致癌基因GRO-1在肝癌预后中的意义及初步机制[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(5): 697-703.
- CHEN Zhiyuan, GUO Zhixing, WU Minghao, et al. Prognostic values of circulating GRO-1 and preliminary mechanism in hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Sun Yat-sen University. Medical Sciences*, 2016, 37(5): 697-703.
- [18] 谢飞, 王卫星. 原发性肝癌组织MicroRNA-497表达及与患者临床特征和生存率的关系[J]. *微循环学杂志*, 2017, 27(1): 47-50.
- XIE Fei, WANG Weixing. The expression of MicroRNA-497 expression in hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical features and survival rate [J]. *Chinese Journal of Microcirculation*, 2017, 27(1): 47-50.
- [19] 邢志祥, 沈世强, 秦峰, 等. 肝癌切除术后辅助性经肝动脉化疗栓塞术对患者生存的影响及预后相关因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2331-2336.
- XING Zhixiang, SHEN Shiqiang, QIN Feng, et al. Effect of postoperative adjuvant transarterial chemoembolization on postoperative survival of patients with liver cancer and related influencing factors for prognosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(12): 2331-2336.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 景兴科, 蔡卫华, 黄秉仁, 陈虹, 陈等. RYBP在原发性肝细胞癌中表达的临床意义[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(4): 399-405. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.009

Cite this article as: JING Xingke, CAI Weihua, HUANG Bingren, CHEN Hong, CHEN Deng. Clinical significance of RYBP expression in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(4): 399-405. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.009