

· 基础研究 ·

POM121在结肠癌组织中的表达及临床意义

李利^{1*}, 贾立周², 赵薇³, 唐奇²

¹南方医科大学南方医院惠侨医疗中心, 广东 广州 510515; ²南京医科大学病理学系, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学附属南京医院病理科, 江苏 南京 210006

[摘要] 目的:探讨核孔膜蛋白121(nuclear pore membrane protein 121, POM121)表达与结肠癌病理特征的相关性及其对临床预后的意义。方法:应用免疫组织化学SP法检测POM121在结肠癌组织和癌旁组织中的表达水平;结合临床资料,分析POM121表达情况与结肠癌临床病理特征和患者预后的联系;使用基因富集分析初步探究POM121在结肠癌发生发展中的可能作用机制。结果:POM121在结肠癌组织中高表达的比例(66.03%)高于癌旁组织(47.42%),差异具有统计学意义($P < 0.001$);结肠癌组织中POM121表达与肿瘤大小($P=0.041$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、远处转移($P=0.002$)、AJCC分期($P=0.003$)、静脉浸润($P < 0.001$)、嗜神经侵袭($P < 0.001$)、术前癌胚抗原($P < 0.001$)、术前糖类抗原199($P=0.004$)、Ki67($P < 0.001$)有相关性,与性别、年龄、部位、组织学类型、分化无关;POM121高表达的结肠癌患者总体生存率较低;高POM121表达的结肠癌组织中基因富集于氨基酰-tRNA生物合成、碱基切除修复、DNA复制等途径。结论:POM121在结肠癌中高表达,是影响患者预后的独立危险因素,有望成为新的结肠癌预后标志物和靶向治疗的分子靶点。

[关键词] 结肠癌;POM121;预后

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-963-07

doi:10.7655/NYDXBNS20200706

The expression and clinical significance of nuclear pore membrane protein 121 in colon cancer

LI Li^{1*}, JIA Lizhou², ZHAO Wei³, TANG Qi²

¹HuiQiao Medical Centre, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515; ²Department of Pathology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Pathology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between nuclear pore membrane protein 121 (POM121) expression and pathological characteristics of patients with colon cancer and the significance of POM121 to patients' prognosis. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect POM121 level in colon cancer tissues and para-carcinoma tissues. Based on the clinical data of patients, the connection between POM121 expression and clinical pathological characteristics of colon cancer was analyzed, as well as the significance of POM121 to clinical prognosis. **Results:** The positive expression rate of POM121 in colon cancer tissues (66.03%) was higher than that in para-carcinoma tissues (47.42%) with a statistically significant difference ($P < 0.001$). The expression of POM121 was significantly correlated with tumor size ($P=0.041$), lymph node metastasis ($P < 0.001$), distant metastasis ($P=0.002$), the AJCC staging ($P=0.003$), venous invasion ($P < 0.001$), perineural invasion ($P < 0.001$), preoperative carcino-embryonic antigen ($P < 0.001$), preoperative carbohydrate antigen 199 ($P=0.004$), and Ki67 ($P < 0.001$) expression, while no correlation was found between the POM121 expression and gender, age, location, histological type, or differentiation. Patients with high POM121 expression had poor overall survival rates. Genes in colon cancer tissues with high POM121 expression were enriched in aminoacyl t-RNA biosynthesis, base excision repair, DNA replication and so on. **Conclusion:** POM121 is highly expressed in colon cancer and is an independent risk factor affecting the prognosis of patients. POM121 has the potential to become a new prognostic markers and molecular targets for targeted therapy of colon cancer

[Key words] colon cancer; POM121; prognosis

[基金项目] 国家自然科学基金(81773100)

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07):963-968, 990]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lilinfy@sina.com

结肠癌是世界上第三高发的恶性肿瘤,早期临床症状较隐匿,50%以上的患者初次确诊时已进入晚期^[1]。结肠癌远处转移患者的5年生存率仅为10%或更低^[2]。因此,有必要寻找新的特异性生物标志物,用于结肠癌的诊断和治疗。核孔膜蛋白121(nuclear pore membrane protein 121, POM121)是核孔复合体(nuclear pore complexes, NPC)的重要组成部分,能调节胞质与细胞核之间的物质运输。最近研究证实了POM121与炎症、艾滋病等多种疾病的关系^[3-4]。此外,POM121在急性淋巴细胞白血病和前列腺癌中的异常表达提示其参与肿瘤的发生发展^[5-6],但尚未见关于POM121在结肠癌患者中的应用研究。本研究观察POM121在结肠癌中的表达,探讨其与结肠癌病理特征的相关性及其临床意义,为结肠癌诊断预后和靶向治疗提供新的方向。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2015年11月—2019年6月在南京医科大学附属南京医院接受活检或手术患者的结肠组织标本627例,其中癌组织474例,癌旁组织97例,结肠炎组织56例。临床资料收集自患者病历,包括性别、年龄、部位、组织学类型、分化、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、美国癌症协会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期、静脉浸润、嗜神经侵袭、术前癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平、术前糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平、Ki67表达等。结肠癌的TNM临床分期参考第8版AJCC制定的标准。纳入标准:①经病理检查确诊为结肠癌;②术前未接受化疗或放疗;③临床资料完整。排除标准:①围手术期出现严重并发症;②合并其他恶性肿瘤;③合并重要脏器疾病。本研究经过南京医科大学附属南京医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色

所有组织标本均采用10%中性缓冲福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,4 μm切片。采用SP法对结肠组织样本进行IHC染色,详细步骤参见Histostain SP免疫组化染色试剂盒(#SPN9001,北京中杉金桥)说明书。一抗为兔抗人POM121多克隆抗体(#ab190015, Abcam公司,英国);封闭用正常羊血清、生物素标记羊抗兔IgG、辣根酶标记链霉卵白

素、二氨基联苯胺(武汉纯度生物科技有限公司);苏木素染料(北京中杉金桥)。

由2位病理科医师双盲独立完成阅片,POM121表达量化采用半定量的H-score法评定^[7],染色强度评分如下:0分(无染色),1分(弱阳性),2分(中等阳性),3分(强阳性)。单一染色强度评分=分数×相应染色强度细胞所占百分比×100。总染色强度评分为4项强度评分之和,最低0分(无染色),最高300分(所有细胞强阳性)。根据结肠癌患者的总生存期,使用X-tile软件程序(<https://tissuearray.org>)确定临界值,0~130分认为POM121蛋白无表达或低表达,131~300分认为POM121蛋白高表达。

1.2.2 基因表达富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)

本研究从NCBI-GEO数据库下载结肠癌患者的RNAseq数据(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE21510>),根据样本POM121表达的中位数,将所有样本分为POM121高表达组和POM121无/低表达组,并使用GSEA v3.0软件进行比较分析。 $P < 0.05$ 且错误发现率(false discovery rates, FDR) < 0.25 为有统计学意义。

1.3 统计学方法

所有数据分析均在SPSS19.0软件上进行。POM121表达与临床病理特征的相关性采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法检验。通过Cox比例风险回归模型确定预后因素。生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法,生存曲线比较采用时序检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

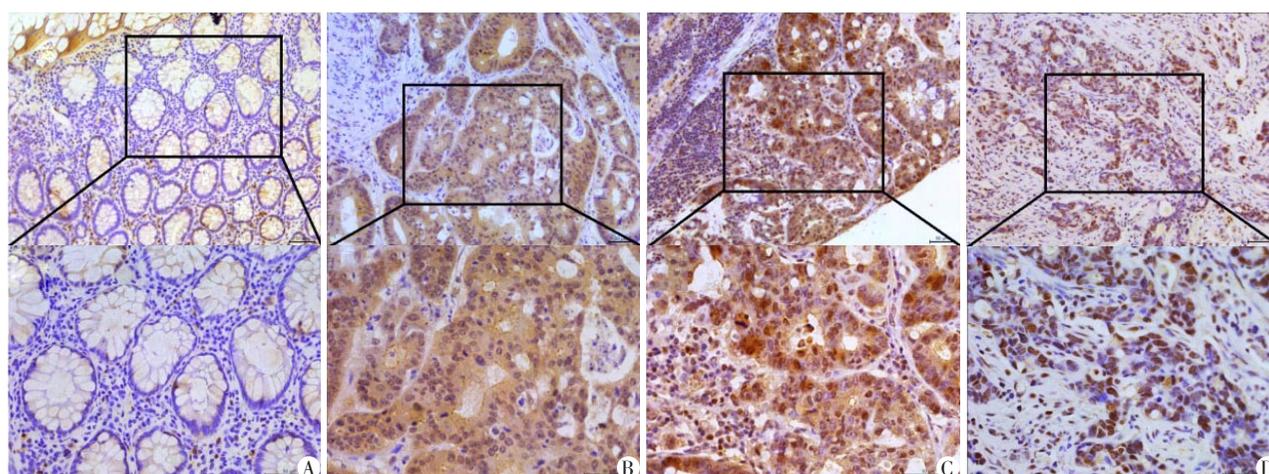
2 结果

2.1 IHC检测结肠癌组织中POM121表达

如图1所示,POM121在结肠癌细胞核膜上聚集,同时胞浆中亦存在游离POM121,结肠癌组织中POM121蛋白表达水平高于癌旁组织。474例结肠癌组织中,POM121高表达313例(66.03%),无/低表达161例(33.97%);癌旁组织POM121高表达46例(47.42%),无/低表达51例(52.58%)。相较于癌旁组织,POM121高表达更常见于癌组织,两者差异有统计学意义($P < 0.001$,表1)。此外,POM121在结肠炎中高表达的比例(35.71%)显著低于结肠癌和癌旁组织。

2.2 结肠癌组织中POM121表达情况与临床病理特征的关系

结肠癌中POM121表达与肿瘤大小($\chi^2=8.259$,



A:正常结肠黏膜组织;B:高分化结肠癌组织;C:中分化结肠癌组织;D:低分化结肠癌组织(原图×200,放大图×400)。

图1 结肠组织中POM121表达的免疫组化染色

Figure 1 IHC staining for POM121 expression in colon samples

表1 POM121在结肠组织中的表达

Table 1 POM121 expressions in colon tissues

类型	例数	POM121[n(%)]	
		无/低表达	高表达
结肠炎	56	36(64.29)	20(35.71)
结肠癌	474	161(33.97)	313(66.03)
癌旁组织	97	51(52.58)	46(47.42)

$\chi^2=31.649, P<0.001$ 。

$P=0.041$)、淋巴结转移($\chi^2=39.350, P<0.001$)、远处转移($\chi^2=9.387, P=0.002$)、AJCC分期($\chi^2=13.646, P=0.003$)、静脉浸润($\chi^2=21.632, P<0.001$)、嗜神经侵袭($\chi^2=26.329, P<0.001$)、术前CEA水平($\chi^2=21.702, P<0.001$)、术前CA199水平($\chi^2=10.988, P=0.004$)和Ki67($\chi^2=12.797, P<0.001$)有明显相关性,而与患者的年龄、性别、肿瘤部位、组织学类型、分化程度无关(表2)。

2.3 结肠癌组织中POM121表达情况与临床预后的关系

单因素分析显示POM121蛋白表达(HR=1.002, 95% CI: 0.891~1.194, $P<0.001$)、远处转移(HR=2.152, 95% CI: 2.052~2.326, $P<0.001$)、AJCC分期(HR=1.139, 95% CI: 1.035~1.312, $P<0.001$)、嗜神经侵袭(HR=1.185, 95% CI: 1.106~1.236, $P<0.001$)和Ki67表达(HR=1.231, 95% CI: 1.207~1.292, $P<0.001$)与总生存期相关(表3)。多因素回归分析进一步证明POM121蛋白表达(HR=0.94, 95% CI: 0.817~1.202, $P<0.001$)、远处转移(HR=2.322, 95% CI: 1.888~2.427, $P<0.001$)、AJCC分期(HR=1.276, 95% CI: 0.843~1.481, $P<0.001$)和嗜神经侵袭(HR=

1.712, 95% CI: 1.262~1.935, $P<0.001$)是结肠癌患者独立的预后因素(表3)。如图2所示, Kaplan-Meier生存曲线表明POM121高表达与较短的总生存期有关。

2.4 基于POM121高表达的基因富集分析

分析NCBI-GEO数据库的原始微阵列数据集GSE21510。结果显示, POM121高表达的结肠癌组织中基因富集于氨基酰基t-RNA生物合成、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、碱基切除修复、DNA复制、溶酶体等途径,有统计学意义($P<0.05, FDR<0.25$, 表4)。

3 讨论

NPC是嵌入在核膜中的唯一孔道,控制着核质之间的物质运输。据报道, NPC具有许多与运输无关的功能,如RNA处理、DNA修复、转录调控、细胞周期调节等^[8]。NPC在维持正常细胞信号转导和蛋白定位方面起着重要作用,后两者的异常与癌变密切相关^[9]。多种核孔蛋白已被证实通过染色体易位激活某些激酶的活性,如Nup98、Nup62、Nup88等^[10],进而参与肿瘤的发生和发展。以往研究多关注POM121在NPC形成中的作用,但越来越多的证据证实了POM121在其他方面的作用,比如HIV感染、巨噬细胞炎症和肿瘤^[11]。Ma等^[12]发现POM121在口腔鳞状细胞癌组织中高表达,与口腔鳞状细胞癌患者的预后紧密相关。Rodriguez-Bravo等^[6]研究表明POM121可通过调节E2F1、MYC和AR增强前列腺癌的侵袭性和耐药性,但其在结肠癌中的作用尚不清楚。

表2 POM121表达与结肠癌患者临床病理特征的关系

Table 2 Relationships between POM121 expression level and clinicopathological characteristics of patients with colon cancer

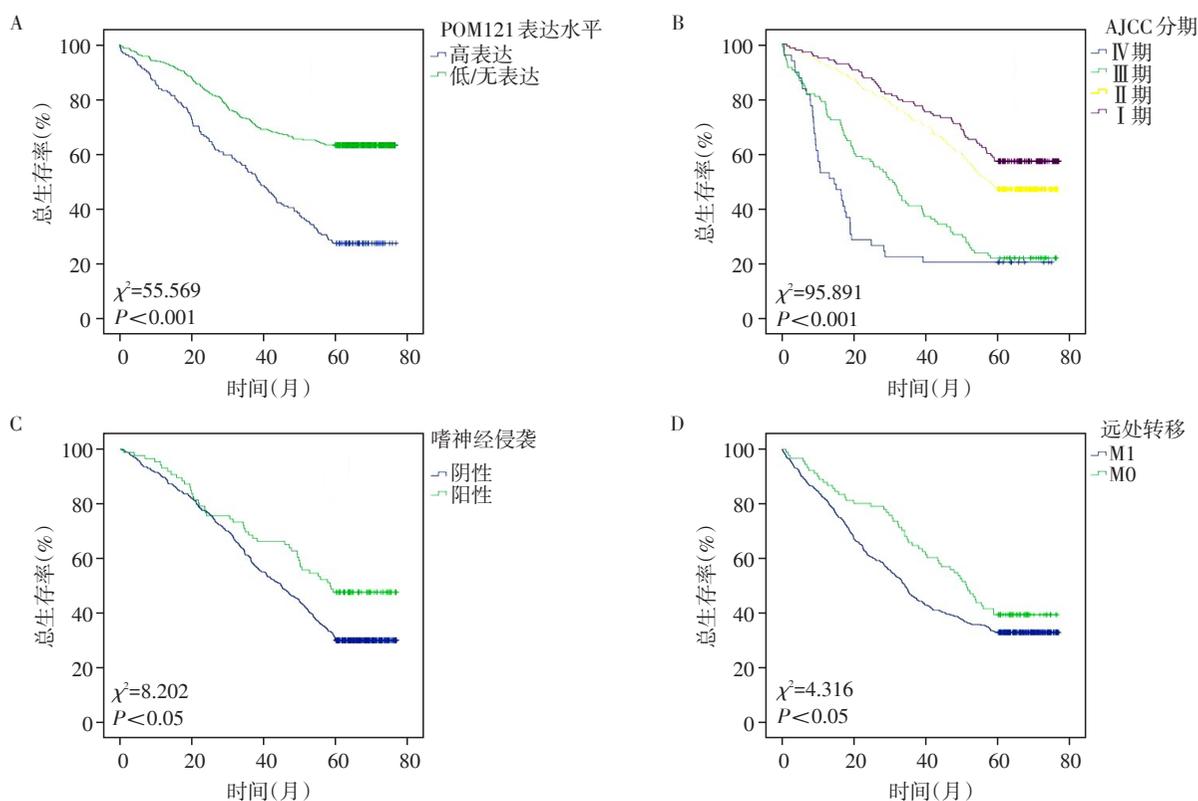
特征	例数	POM121[n(%)]		Pearson χ^2 值	P值
		无/低表达	高表达		
总数	474	153(32.28)	321(67.72)		
性别				1.186	0.472
男	349	115(32.95)	234(67.05)		
女	125	38(30.40)	87(69.60)		
年龄(岁)				1.405	0.236
<60	168	60(35.71)	108(64.29)		
≥60	306	93(30.39)	213(69.61)		
部位				0.523	0.914
右结肠	117	39(33.33)	78(66.67)		
横结肠	75	25(33.33)	50(66.67)		
左结肠	131	39(29.77)	92(70.23)		
乙状结肠	151	50(33.11)	101(66.89)		
组织学类型				0.939	0.333
腺癌	421	139(33.02)	282(66.98)		
黏液癌/SRCC ^a	53	14(26.42)	39(73.58)		
分化				3.643	0.162
高	146	55(37.67)	91(62.33)		
中	188	60(31.91)	128(68.09)		
低	140	38(27.14)	102(72.86)		
肿瘤大小				8.259	0.041
T1	6	1(16.67)	5(83.33)		
T2	75	32(42.67)	43(57.33)		
T3	290	96(33.10)	194(66.90)		
T4	103	24(23.30)	79(76.70)		
淋巴结转移				39.350	<0.001
N0	212	83(39.15)	129(60.85)		
N1	163	64(39.26)	99(60.74)		
N2	99	6(6.06)	93(93.94)		
远处转移				9.387	0.002
M0	410	143(34.88)	267(65.12)		
M1	64	10(15.63)	54(84.38)		
AJCC分期				13.646	0.003
I	104	45(43.27)	59(56.73)		
II	249	82(32.93)	167(67.07)		
III	90	22(24.44)	68(75.56)		
IV	31	4(12.90)	27(87.10)		
静脉浸润				21.632	<0.001
阴性	417	150(35.97)	267(64.03)		
阳性	57	3(5.26)	54(94.74)		
嗜神经侵袭				26.329	<0.001
阴性	414	151(36.47)	263(63.53)		
阳性	60	2(3.33)	58(96.67)		
术前CEA(ng/mL)				21.702	<0.001
<5	211	84(39.81)	127(60.19)		
≥5	236	54(22.88)	182(77.12)		
未知	27	15(55.56)	12(44.44)		
术前CA199(ng/mL)				10.988	0.004
≤37	207	83(40.10)	124(59.90)		
>37	232	63(27.16)	169(72.84)		
未知	35	7(20.00)	28(80.00)		
Ki67				12.797	<0.001
阴性	149	65(43.62)	84(56.38)		
阳性	325	88(27.08)	237(72.92)		

a: 黏液癌42例, SRCC(印戒细胞癌)11例。

表3 单变量和多变量分析检测结肠癌患者总生存期的预后因素

Table 3 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for overall survival in patients with colon cancer

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	P值	95%CI	HR	P值	95%CI
POM121 (高表达 vs. 低/无表达)	1.002	<0.001	0.891~1.194	0.94	<0.001	0.817~1.202
年龄(<60岁 vs. ≥60岁)	1.378	0.115	1.281~1.438	—	—	—
性别(男 vs. 女)	1.256	0.240	1.121~1.338	—	—	—
肿瘤大小(T1 + T2 vs. T3 + T4)	1.082	0.391	1.036~1.094	—	—	—
淋巴结转移(N0 vs. N1 + N2)	1.126	0.746	1.116~1.258	—	—	—
远处转移(M0 vs. M1)	2.152	<0.001	2.052~2.326	2.322	<0.001	1.888~2.427
AJCC分期(I + II vs. III + IV)	1.139	<0.001	1.035~1.312	1.276	<0.001	0.843~1.481
嗜神经侵袭(阴性 vs. 阳性)	1.185	<0.001	1.106~1.236	1.712	<0.001	1.262~1.935
Ki67(阴性 vs. 阳性)	1.231	<0.001	1.207~1.292	1.243	0.137	1.131~1.344



A: POM121高表达和低/无表达结肠癌患者的生存曲线; B: AJCC I期、II期、III期、IV期结肠癌患者的生存曲线; C: 嗜神经侵袭阳性和嗜神经侵袭阴性结肠癌患者的生存曲线; D: 有远处转移和无远处转移结肠癌患者的生存曲线。

图2 结肠癌患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with colon cancer using the Kaplan-Meier plots

本研究采用IHC方法检测了POM121蛋白在结肠组织中的表达。高水平的POM121蛋白表达在结肠癌组织(66.03%)中比在癌周组织(47.42%)中更常见,结肠炎黏膜组织的POM121高表达率(35.71%)低于癌组织和癌旁组织。通过对POM121表达水平和患者的临床病理特征进行相关性分析,发现POM121与淋巴结转移、远处转移、

AJCC分期、静脉浸润和嗜神经侵袭有关,提示高POM121蛋白表达可能促进了结肠癌的侵袭性,与已有文献结果相一致^[6]。本研究中POM121表达水平与Ki67有显著相关性,说明POM121可能参与了结肠癌细胞增殖能力的调节,POM121与肿瘤大小的相关性也证明了这一点。除了远处转移、AJCC分期和嗜神经侵袭表达外,多因素Cox回归分析和Ka-

表4 POM121高表达的结肠癌患者的基因通路富集分析
Table 4 Gene pathway enrichment analysis of colon cancer patients with high POM121 expression

KEGG 富集信号通路	ES	NES	P值	FDR q值
氨基酰基-t-RNA生物合成	0.59	1.79	0.002	0.086
半胱氨酸和蛋氨酸代谢	0.60	1.78	0.004	0.067
三羧酸循环	0.63	1.79	0.006	0.170
磷酸戊糖途径	0.65	1.73	0.006	0.072
碱基切除修复	0.65	1.73	0.016	0.086
RNA聚合酶	0.57	1.69	0.018	0.097
DNA复制	0.68	1.66	0.022	0.105
溶酶体	0.43	1.51	0.023	0.186
蛋白酶体	0.63	1.66	0.024	0.113
丙酮酸盐代谢	0.55	1.56	0.033	0.171

ES (enrichment score): 富集值; NES (normalized enrichment score): 标准富集值。

plan-Meier生存曲线证明POM121蛋白表达也是影响胃癌患者总生存期的独立因素,提示POM121可作为结肠癌患者新的预后标志物。

GSEA是一种常用的生物信息学方法,用于解释和分析微阵列和其他类似数据,推测调控基因显著富集的相关途径。本研究选择GEO数据集针对POM121表达情况进行基因富集分析,探索POM121蛋白可能参与的肿瘤相关生物通路。结果显示,POM121高表达组的基因主要富集于氨基酰基-t-RNA生物合成、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、碱基切除修复、RNA聚合酶、DNA复制、溶酶体等途径,而这些途径多与肿瘤相关,如氨基酰基-t-RNA调节细胞蛋白的合成,进而影响细胞活动的各个过程,氨基酰基-t-RNA合成酶(ARS)和与ARS相互作用的多功能蛋白也被证实在触发或抑制癌症发生发展中起作用^[13-14];碱基切除修复是去除受损DNA碱基的关键途径,其突变具有致癌的潜力^[15];柠檬酸盐的减少有利于蛋白的去乙酰化状态、凋亡抵抗和表观遗传变化,可增强肿瘤的侵袭性^[16];磷酸戊糖途径在帮助癌细胞满足其合成代谢需求和对抗氧化应激方面起着关键作用^[17]。POM121高表达可引起核质转运异常,导致蛋白质特别是转录因子和激酶的错误定位,可能造成上述通路稳态的失衡,进而促进结肠癌发生和增强癌细胞侵袭性。

综上所述,POM121在结肠癌发展、侵袭和转移中发挥重要作用,POM121有望成为新的结肠癌诊断/预后的标志物和靶向治疗的分子靶点,但其在结肠癌中的具体作用机制仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] GENG F, WANG Z, YIN H, et al. Molecular targeted drugs and treatment of colorectal cancer: recent progress and future perspectives[J]. *Cancer Biother Radio*, 2017, 32(5):149-160
- [2] SALEM M E, YIN J, GOLDBERG R M, et al. Evaluation of the change of outcomes over a 10-year period in patients with stage III colon cancer: pooled analysis of 6501 patients treated with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the ACCENT database [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 480-486
- [3] GE W, YUE Y, XIONG S. POM121 inhibits the macrophage inflammatory response by impacting NF- κ B P65 nuclear accumulation[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 377(1-2):17-23
- [4] GUO J, LIU X, WU C, et al. The transmembrane nucleoporin Pom121 ensures efficient HIV-1 pre-integration complex nuclear import[J]. *Virology*, 2018, 521:169-174
- [5] FORTSCHEGGER K, ANDERL S, DENK D, et al. Functional heterogeneity of PAX5 chimeras reveals insight for leukemia development[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(4): 595-606
- [6] RODRIGUEZ-BRAVO V, PIPPA R, SONG W M, et al. Nuclear pores promote lethal prostate cancer by increasing POM121-driven E2F1, MYC, and AR nuclear import [J]. *Cell*, 2018, 174(5):1200-1215
- [7] 张喆,贾立周,唐奇,等. TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理因素的相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1453-1458
- [8] KUMAR A, SHARMA P, GOMARALBA M, et al. Daughter-cell-specific modulation of nuclear pore complexes controls cell cycle entry during asymmetric division [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(4):432-442
- [9] LIM K S, WONG R W. Targeting Nucleoporin POM121-importin β axis in prostate cancer [J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25(9):1056-1058
- [10] KIN-HOE C, FACTOR R E, ULLMAN K S. The nuclear envelope environment and its cancer connections[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3):196-209
- [11] WANG T, SUN H, BAO Y, et al. POM121 overexpression is related to a poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Exp Rev Mol Dia*, 2020, 20(3):345-353
- [12] MA H, LI L, JIA L, et al. POM121 is identified as a novel prognostic marker of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019, 10(19):4473-4480
- [13] KIM D, KWON N H, KIM S. Association of aminoacyl-

(下转第990页)

- [6] 中华医学会肝脏病分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(3): 275-278
- [7] 李晓燕, 姜勇, 胡楠, 等. 2010年我国成年人超重及肥胖流行特征[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 683-686
- [8] FAN J G, FARRELL G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210
- [9] FAN J G, SAIBARA T, CHITTURI S, et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(6): 794-800
- [10] 夏振华, 范能光, 张丽娟. 2型糖尿病患者血尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(1): 51-54, 72
- [11] AHMED M H, BARAKAT S, ALMOBARAK A O. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? [J]. J Obes, 2012, 2012: 483135
- [12] LEE S H, YUN S J, KIM D H, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease on sonography and risk of coronary heart disease [J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(7): 391-399
- [13] GASTALDELLI A, KOZAKOVA M, HØJLUND K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population [J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1537-1544
- [14] DAVIDSON M H, ABATE N, BALLANTYNE C M, et al. Ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin or rosuvastatin in lowering to specified levels both LDL-C and each of five other emerging risk factors for coronary heart disease: non-HDL-cholesterol, TC/HDL-C, apolipoprotein B, apo-B/apo-A-I, or C-reactive protein [J]. J Clin Lipidol, 2008, 2(6): 436-446
- [15] TSAI C H, LI T C, LIN C C. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease [J]. South Med J, 2008, 101(9): 900-905
- [16] BALLESTRI S, NASCIBENI F, ROMAGNOLI D, et al. The independent predictors of NASH and its individual histological features. Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, ALT and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment [J]. Hepatol Res, 2016, 46(11): 1074-1087
- [收稿日期] 2020-01-08

(上接第968页)

- tRNA synthetases with cancer [J]. Top Curr Chemistry, 2013, 344: 207-245
- [14] HONG H J, LIM H X, SONG J H, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1 suppresses tumor growth in breast cancer-bearing mice by negatively regulating myeloid-derived suppressor cell functions [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(1): 61-72
- [15] MARSDEN C G, DRAGON J A, WALLACE S S, et al. Base excision repair variants in cancer [J]. Method Enzymol, 2017, 591: 119-157
- [16] PHILIPPE I, HUBERT L. The reduced concentration of citrate in cancer cells: an indicator of cancer aggressiveness and a possible therapeutic target [J]. Drug Resist Update, 2016, 29: 47-53
- [17] PATRA KC, HAY N. The pentose phosphate pathway and cancer [J]. Trends in Biochem Sci, 2014, 39(8): 347-354
- [收稿日期] 2020-03-01