

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.007  
文章编号: 1005-8982 (2020) 14-0036-06

## MT1G 在中晚期肝细胞癌组织中的甲基化状态 及对索拉非尼治疗预后的预测价值

肖奇贵, 张玉琳, 朗澜, 张月倩, 张曼, 黄亚楠, 马振华

(西安交通大学第一附属医院 肝胆外科, 陕西 西安 710061)

**摘要: 目的** 探讨 MT1G 在中晚期肝细胞癌组织中的表达和甲基化状态, 以及对索拉非尼治疗预后的预测价值。**方法** 调取西安交通大学第一附属医院病理室保存的 2016 年 11 月—2018 年 5 月行肝切除的 86 例中晚期肝细胞癌患者的病理组织蜡块。分别采用免疫组织化学法和甲基化特异性聚合酶链反应 (MSP) 检测肝细胞癌组织中 MT1G 蛋白的表达和甲基化状态, 并分析其与患者临床病理特征的关系。所有患者术后接受索拉非尼治疗, 随访患者停药时间和总生存期。**结果** 肝细胞癌组织样本 MT1G 蛋白阳性表达率低于癌旁组织 [34.88% VS 66.28%], 且 MT1G 基因启动子甲基化率高于癌旁组织 [60.46% VS 37.21%] ( $P < 0.05$ )。MT1G 蛋白阳性表达率与 MT1G 基因启动子甲基化率呈负相关 ( $r = -0.787$ ,  $P = 0.000$ )。肝细胞癌组织 MT1G 蛋白表达与肿瘤 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、术前血清甲胎蛋白水平有关 ( $P < 0.05$ )。MT1G 蛋白阳性表达患者中位停药时间为 15.0 个月, 短于 MT1G 蛋白阴性表达患者 20.0 个月 ( $P < 0.05$ )。MT1G 蛋白阳性表达患者与阴性表达患者中位生存时间 [20.0 个月 VS 25.0 个月] 和总生存率 [43.33% VS 60.71%] 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** MT1G 蛋白在中晚期肝细胞癌组织中表达降低, 可能与 MT1G 基因启动子过度甲基化有关。而且 MT1G 阳性表达预示中晚期肝细胞癌患者接受索拉非尼治疗预后不良。

**关键词:** 癌, 肝细胞; 索拉非尼 / 抗肿瘤药; 金属硫蛋白 1G / 蛋白; 甲基化; 预后

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Expression and methylation of MT1G and its predictive value for sorafenib effect of advanced HCC patients

Qi-gui Xiao, Yu-lin Zhang, Lan Lang, Yue-qian Zhang, Man Zhang, Ya-nan Huang, Zhen-hua Ma  
(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,  
Shaanxi, Xi'an 710061, China)

**Abstract: Objective** To detect the expression and methylation of metallothionein 1G (MT1G) and its predictive value for sorafenib prognosis of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients. **Methods** The colon cancer and adjacent tissue specimens were taken from 86 advanced HCC patients treated with sorafenib from 2016.11 to 2018.05. Immunohistochemistry method and methylation-specific PCR (MSP) were respectively performed to detect the expressions of MT1G protein and MT1G DNA promoter methylation. The relationships between MT1G protein and the clinical features was analyzed. Sorafenib treatment duration and overall survival were recorded. **Results** The positive expression rate of MT1G protein in HCC tissues was lower than that in peritumoral tissues [34.88% (30/86) VS 66.28% (57/86)], while MT1G DNA promoter methylation rate in HCC tissues was higher than that in peritumoral tissues [60.46% (52/86) VS 37.21% (32/86)] (all  $P < 0.05$ ). MT1G protein expressions

收稿日期: 2020-02-18

[通信作者] 马振华, E-mail: xiaoqigui119@126.com; Tel: 18702909906

were negatively related with MT1G DNA promoter methylation status ( $r = -0.787, P = 0.000$ ). MT1G protein levels would be related with Child-Pugh classification, BCLC stage and serum AFP levels ( $P < 0.05$ ). The median sorafenib treatment duration of patients with MT1G positive expressions was 15.0 months (4.0 to 27.0 months), shorter than that of patients 20.0 months (1.0 to 33.0 months) with MT1G negative expressions ( $P < 0.05$ ). Besides, there were no statistical differences of the median survival [20.0 months (11.0 to 38.0 months) VS 25.0 months (4.0 to 40.0 months)] or overall survival [43.33% (13/30) VS 60.71% (34/56)] of patients with MT1G positive expressions and MT1G negative expression ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** There is significant evidence proofs that MT1G protein in HCC tissues may be low and related with DNA promoter methylation. And the positive MT1G protein expression may indicate the poor prognosis of advanced HCC patients with sorafenib.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; sorafenib/antineoplastic agents; mt1g protein, human/protein; methylation; prognosis

据全球癌症统计报告分析, 2018 年全球新增肝癌患者 841 080 例, 死亡 781 631 例, 有近半数患者来自中国<sup>[1]</sup>, 因此我国肝癌的防治形势十分严峻。肝细胞癌是我国常见的肝癌病理类型, 早期确诊率较低, 进入中晚期后由于患者基础状况差、缺乏手术指征, 导致 5 年生存率低<sup>[2]</sup>。分子靶向制剂的出现为中晚期肝细胞癌患者带来了希望。索拉非尼是一类多激酶、多靶点抑制剂, 可靶向抑制 Raf 激酶、酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶等<sup>[3]</sup>。全球多项临床试验均证实索拉非尼作为晚期肝癌的一线用药, 可明显延长患者的生存期<sup>[4]</sup>。但是长期大量用药导致患者耐受性降低, 从而影响预后, 因此如何提高肿瘤细胞对索拉非尼的反应性是医学界最新关注的热点。2016 年, SUN 等<sup>[5]</sup>学者在权威杂志《Hepatology》上发表了 1 篇文章, 发现 MT1G 通过抑制铁死亡, 促使肝细胞癌对索拉非尼产生耐药性。MT1G 是一类具有高度保守结构的小分子蛋白质, 通过与金属离子结合, 诱导金属应答元件, 调控相关基因的表达<sup>[6]</sup>。SUN 等<sup>[5]</sup>在文章中提出, 索拉非尼可通过诱导一类新的细胞死亡途径——“铁死亡”发挥肝细胞癌杀伤作用, 而 MT1G 是“铁死亡”过程中重要的调节蛋白。目前关于 MT1G 与肝细胞癌发生、发展的关系报道较少, TCGA 数据库为寻找有价值的基因提供了重要线索。在本研究首先在 TCGA 在线数据库中查询了 MT1G 在肝癌组织中的表达及与患者生存期的关系, 以此为基础, 纳入在西安交通大学第一附属医院就诊, 行索拉非尼治疗的中晚期肝细胞癌患者作为实验对象, 进一步分析 MT1G 与肝细胞癌患者临床病理特征及索拉非尼治疗反应性的关系, 为深入了解肝细胞癌对索拉非尼的耐药机制提供一定的循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 生物信息学分析 MT1G 在肝癌组织中的表达及与预后的关系

利用 TCGA 在线网站 (<http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>) 检索 MT1G 在肝癌组织中的表达及与预后的关系。

### 1.2 标本收集

调取在西安交通大学第一附属医院病理室保存的 86 例病理组织蜡块, 包括癌组织和相配对的癌旁组织 (距离肝细胞癌组织  $>2$  cm)。所有蜡块来自 2016 年 11 月—2018 年 5 月在本院接受肝切除术的中晚期肝细胞癌患者。其中, 男性 75 例, 女性 11 例; 年龄 34 ~ 81 岁, 平均  $(61.17 \pm 12.54)$  岁。纳入标准: ①符合手术指征, 并手术切除; ②术中发现或术后经病理证实为中晚期肝细胞癌; ③符合巴塞罗那肝癌分期 (BCLC) B 或 C 期, 肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级; ④术后经影像学检查未见确切残留病灶; ⑤术后接受索拉非尼治疗, 且确定治疗前无复发; ⑥术前未经放化疗及其他系统地抗肿瘤治疗; ⑦预计生存时间  $\geq 3$  个月。排除标准: 合并其他重要器官功能障碍。本研究中所有病理标本的获取已获得医院医学伦理委员会的审核。

### 1.3 主要试剂及仪器

Envision 二步法试剂盒 (美国 Dako 公司), MT1G 抗体 (英国 Abcam 公司), 即用型二抗和 DAB 试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司), TIANamp FFPE DNA Kit (离心柱型)、甲基化特异性聚合酶链反应 (methylation specific polymerase chain reaction, MSP) 试剂盒 (北京天根生化科技有限公司), EpiTect Bisulfite Kit (德国 Qiagen 公司), 5331 型 PCR 仪

(美国 Eppendorf 公司)。

#### 1.4 免疫组织化学法检测组织 MT1G 蛋白

采用常规 Envision 二步法检测 MT1G 蛋白在肝细胞癌组织和癌旁组织中的表达。取病理切片 60℃ 烤箱烘烤 2 h, 依次用二甲苯 (二甲苯 I、二甲苯 II) 和梯度酒精 (无水酒精、95% 酒精、85% 酒精、75% 酒精) 各 5 min 脱蜡水化, 置于柠檬酸钠缓冲液中加热进行组织抗原修复, 滴加 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液封闭。滴加足量的 MT1G 抗体 (1 : 100 稀释), 置于湿盒中 4℃ 孵育过夜, 洗涤。滴加即用型二抗, DAB 显色, 苏木精复染, 盐酸乙醇分化, 脱水, 中性树胶封片。室温下干燥, 由 2 位以上病理科副主任医师盲法阅片。结果判定: 以胞浆出现棕色或棕黄色颗粒为阳性染色, 少数阳性染色细胞也会出现细胞核着色。胞浆或胞核未出现棕黄色染色则为阴性。

#### 1.5 MSP 检测 MT1G 基因启动子甲基化状态

采用石蜡包埋组织 DNA 提取试剂盒 (离心柱型) 提取肝细胞癌组织 DNA, 用紫外分光光度计测定 DNA 样本的纯度和浓度。取 2.0 μg DNA 样本, 进行亚硫酸氢钠修饰和纯化。取 2.0 μl 纯化后回收的 DNA 样本进行 MSP 扩增。扩增条件: 95℃ 预变性 5 min, 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 60 s, 72℃ 延伸 20 s, 共计 36 个循环, 72℃ 继续延伸 5 min, 4℃ 保存。最后进行琼脂糖凝胶电泳。MSP 引物序列见表 1。

表 1 MSP 引物序列

MT1G 基因	引物序列	长度 / bp
甲基化	正向: 5'-TGGTAGGGTGAGAGAAGTCGTATAC-3'	135
	反向: 5'-TTTTTATAATCAAAAAACGAAACCG-3'	
非甲基化	正向: 5'-GGTAGGGTGAGAGAAGTTGTATATG-3'	96
	反向: 5'-TTTTTATAATCAAAAAACAAACAAA-3'	

#### 1.6 治疗及随访

所有患者接受外科手术, 在切除肿瘤的同时, 根据癌栓位置取栓, 术中若发现淋巴结转移则行淋巴结清扫。术后经主治医师评估接受索拉非尼治疗。甲苯磺酸索拉非尼片 (商品名: 多吉美, 德国拜耳医药股份有限公司, 规格: 200 mg, 注册证号: H20160201) 初始口服剂量 400 mg/次, 2 次/d。因毒副作用酌情减量, 发现疾病进展、复发、患者不耐受药物不良反应或死亡时停药。结合复诊病历或电话对患者或家属进行随访, 随访时间截至 2019 年 11 月。主要研究终点为患者停药时间, 次要研究终点为患者总生存期。

疾病进展或复发时间为患者手术至 CT 或 MRI 检查发现肿瘤复发或转移的时间。总生存期为患者手术至患者死亡或随访截止时间。

#### 1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 比较用秩和检验; 计数资料以以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 相关性分析用 Spearman 法; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生物信息学分析

检索 TCGA 数据库结果显示, 371 例原发性肝细胞癌组织 [5 087.62 (2 311.54, 11 857.47)] 和相配对的癌旁正常肝脏组织 [40.21 (16.54, 986.4)] 中 MT1G 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $Z = 6 579.571$ ,  $P = 0.000$ ), 原发性肝细胞癌组织低于癌旁正常肝脏组织 (见图 1)。另外 MT1G 蛋白高表达者和低表达者总生存率分别为 13.19% (12/91) 和 23.72% (65/274), 中位生存时间分别为 55.0 个月 (1.0 ~ 117.0 个月) 和 56.0 个月 (1.0 ~ 120.0 个月), 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.485$ ,  $P = 0.872$ ) (见图 2)。

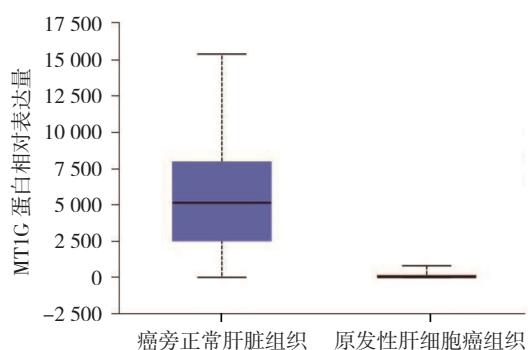


图 1 TCGA 数据库中原发性肝细胞癌组织与癌旁正常肝脏组织的 MT1G 蛋白相对表达量比较 ( $n = 371$ )

### 2.2 MT1G 蛋白在肝细胞癌组织和癌旁组织中的表达

经免疫组织化学法检测, 86 例肝细胞癌组织样本和癌旁组织中 MT1G 蛋白阳性表达率分别为 34.88% (30/86) 和 65.51% (56/86), 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 15.956$ ,  $P = 0.000$ ), 肝细胞癌组织低于癌旁组织。见图 3。

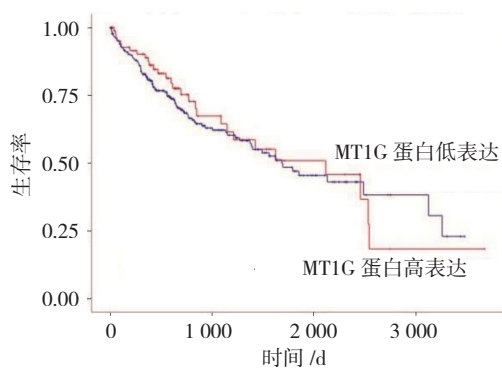


图 2 TCGA 数据库中不同 MT1G 蛋白表达水平患者的预后

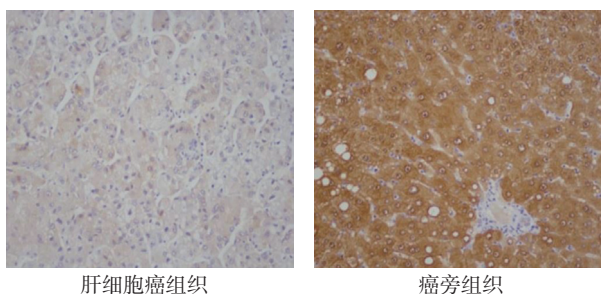
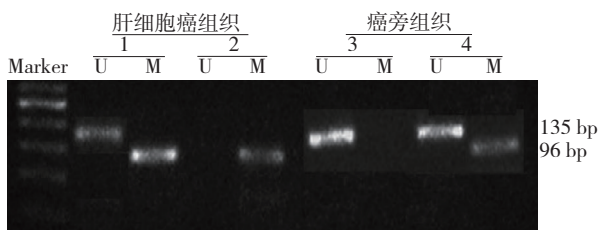


图 3 MT1G 蛋白在肝细胞癌组织和癌旁组织中的表达 (免疫组织化学法 ×200)

### 2.3 MT1G 基因启动子甲基化检测

经 MCP 检测, 肝细胞癌组织和癌旁组织 MT1G 基因启动子甲基化率分别为 60.46% (52/86) 和 37.21% (32/86), 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.307, P=0.002$ ), 肝细胞癌组织高于癌旁组织。见图 4。



U: 未甲基化状态; M: 甲基化状态; 1、3: 具有代表性的 2 例患者肝细胞癌组织 MT1G 基因启动子甲基化; 2、4: 具有代表性的 2 例患者癌旁组织 MT1G 基因启动子甲基化。

图 4 MT1G 基因启动子甲基化状态

### 2.4 MT1G 蛋白阳性表达与 MT1G 基因启动子甲基化状态的关系

经等级相关性分析, MT1G 蛋白阳性表达率与 MT1G 基因启动子甲基化率呈负相关 ( $r_s=-0.787, P=0.000$ )。

### 2.5 肝细胞癌组织中 MT1G 蛋白表达与临床病理特征的关系

不同 Child-Pugh 分级、BCLC 分期和术前血清甲胎蛋白的肝细胞癌患者肿瘤组织中 MT1G 蛋白阳性表达率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 而不同性别、年龄、肝炎背景、肝硬化病史、肿瘤数目和直径、手术切除肝段的肝细胞癌患者肿瘤组织中 MT1G 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 不同临床病理特征肝细胞癌患者肿瘤组织中 MT1G 蛋白阳性表达率比较 例 (%)

临床病理特征	n	MT1G 蛋白阳性	$\chi^2$ 值	P 值
<b>性别</b>				
男	75	25 (33.33)	0.202	0.653
女	11	5 (45.45)		
<b>年龄</b>				
≤ 60 岁	40	18 (45.00)	3.369	0.066
>60 岁	46	12 (26.09)		
<b>肝炎背景</b>				
HBV 和 / 或 HCV	83	28 (33.73)	0.313	0.576
无肝炎病毒感染史	3	2 (66.67)		
<b>Child-Pugh 分级</b>				
A 级	48	22 (45.83)	5.734	0.017
B 级	38	8 (21.05)		
<b>BCLC 分期</b>				
B 期	14	9 (64.28)	4.912	0.027
C 期	72	21 (29.17)		
<b>肝硬化病史</b>				
无	77	28 (36.36)	0.224	0.636
有	9	2 (22.22)		
<b>肿瘤数目</b>				
≤ 3 个	32	15 (46.88)	3.226	0.073
>3 个	54	15 (27.78)		
<b>肿瘤直径</b>				
≤ 5 cm	37	9 (24.32)	3.188	0.074
>5 cm	49	21 (42.86)		
<b>手术切除肝段</b>				
≤ 3 段	41	12 (29.27)	1.088	0.297
>3 段	45	18 (40.00)		
<b>术前血清甲胎蛋白</b>				
≤ 400 ng/ml	36	19 (52.78)	8.728	0.003
>400 ng/ml	50	11 (22.00)		

## 2.6 肝细胞癌组织中 MT1G 蛋白表达与索拉非尼停药时间、生存时间的关系

所有患者在术后 20.0 d (5 ~ 52 d) 开始服用索拉非尼, 中位服药时间为 17.0 个月 (1.0 ~ 33.0 个月)。MT1G 蛋白阳性表达患者中位停药时间为 15.0 个月 (4.0 ~ 27.0 个月), MT1G 蛋白阴性表达患者为 20.0 个月 (1.0 ~ 33.0 个月), 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.248, P=0.002$ ), MT1G 蛋白阳性表达患者停药时间较短。另外, 中位随访时间为 15.0 个月 (4.0 ~ 40.0 个月)。见图 5。

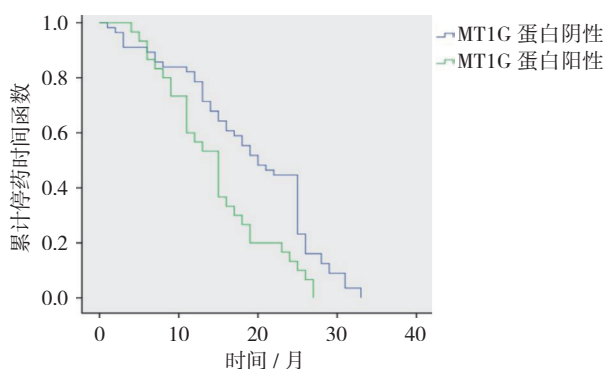


图 5 MT1G 蛋白阳性与阴性表达患者的索拉非尼停药时间比较

随访期间, 39 例患者死亡, 中位生存时间为 25.0 个月 (4.0 ~ 40.0 个月), 总生存率为 54.65% (47/86)。MT1G 蛋白阳性表达患者中位生存时间为 20.0 个月 (11.0 ~ 38.0 个月), MT1G 蛋白阴性表达患者为 25.0 个月 (4.0 ~ 40.0 个月), 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.717, P=0.190$ )。同时, MT1G 蛋白阳性表达患者和阴性表达患者总生存率分别为 43.33% (13/30) 和 60.71% (34/56), 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.381, P=0.123$ )。见图 6。

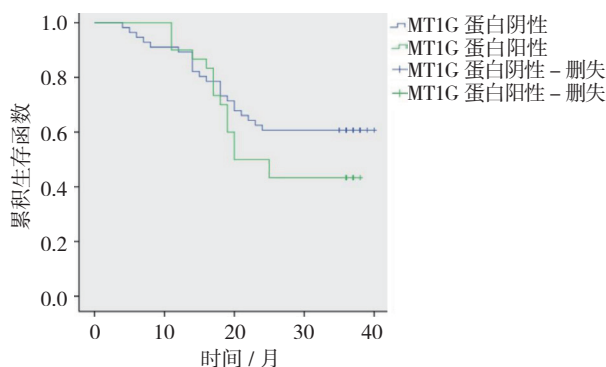


图 6 MT1G 蛋白阳性与阴性表达患者的生存时间比较

## 3 讨论

根据美国肝病学会诊疗指南和欧洲肝脏研究学会-欧洲癌症研究治疗组织临床实践指南推荐, 对于 BCLC 分期 B、C 期肝癌患者建议实行肝动脉化疗栓塞术以延长患者的生存时间<sup>[7]</sup>。但是在实际临床中, 部分中晚期患者具有良好的肝功能储备, 同样可采取手术治疗。TORZILLI 等<sup>[8]</sup>对 2 046 例中晚期肝癌患者 (BCLC 分期 B 期 737 例, C 期 287 例) 进行术后随访, 1 年生存率约为 70%。虽然手术治疗提高了中晚期肝癌患者的 1 年生存期, 但是术后高复发和高转移率是导致治疗失败的主要原因。分子靶向制剂的出现为中晚期肝癌患者带来了曙光。庄磊等<sup>[9]</sup>通过回顾性研究发现, 中晚期肝癌患者术后使用索拉非尼可明显延长中位生存时间, 取得较为满意的疗效。但是国外一项 III 期临床试验却发现, 索拉非尼在晚期肝癌患者的疾病控制率和总生存期方面获益不明显<sup>[10]</sup>。一方面与部分患者对索拉非尼反应性较低有关; 另一方面由于长期大剂量用药, 患者耐受性降低, 易产生继发性耐药。因此寻找可预测索拉非尼反应性和耐药性的敏感标志物是提高患者临床获益的关键。

SUN 等<sup>[5]</sup>发现 MT1G 作为一种重要的调节蛋白, 有望成为索拉非尼治疗肝细胞癌耐药的新靶点。MT1G 属于 MT 家族成员之一, 由 61 ~ 81 个氨基酸序列组成, 目前已知在肝脏组织和肾脏组织中的相对表达量最高, 但是在其他组织中也有表达。本研究结果表明, MT1G 蛋白在肝细胞癌组织中呈低表达, 而且与基因启动子甲基化水平有关。因而笔者推测 MT1G 基因沉默可能与肝细胞癌的发生有一定关联。ZENG 等<sup>[11]</sup>通过细胞实验也证实, 肝癌细胞 HepG2、Hep3B、Bel7402、SMMC7721、MHCC97L、HCC97H 中 MT1G 基因和蛋白相对表达量均明显降低, 上调 MT1G 基因表达后, 可抑制肝癌细胞的增殖活性, 其作用机制可能与调节基质金属蛋白酶家族成员及上皮间质转化进程有关, 这与 TCGA 数据库中提供的数据基本一致。

进一步分析 MT1G 蛋白与中晚期肝细胞癌患者临床病理特征的关系, 结果表明肝细胞癌组织中 MT1G 蛋白阳性表达率与 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、术前血清甲胎蛋白水平有关, 笔者推测虽然 MT1G 基因启动子发生甲基化是发生在细胞癌变的早期阶段, 但是 MT1G 不仅具有类癌基因的活性, 属于肿瘤生长抑

制因子, 还可能与肿瘤的侵袭、转移也有一定的关系。JI 等<sup>[12]</sup>也曾证实, *MT1G* 基因甲基化水平可作为筛查肝癌高危患者的敏感指标, 特异性和敏感性分别为 69.0% 和 83.8%, 均高于血清甲胎蛋白的诊断效能, 并且 III、IV 期患者血清 *MT1G* 基因甲基化水平明显高于 I、II 期患者。但是目前关于 *MT1G* 抑制肿瘤细胞侵袭和转移的机制尚不明确, 需要进一步深入研究。

2012 年, DIXON 等<sup>[13]</sup>首次提出“铁死亡”的概念, 与传统的凋亡概念不同, “铁死亡”是由于细胞内铁依赖性脂质过氧化物积累导致细胞收缩, 线粒体膜密度升高, 最终引起细胞死亡。YUAN 等<sup>[14]</sup>证实, 沉默 *CISD1* 基因的表达, 可导致细胞内线粒体大量积累活性氧, 进而触发肝细胞癌“铁死亡”程序。2012 年, CORIAT 等<sup>[15]</sup>发现索拉非尼通过诱导肝细胞癌发生氧化应激反应, 分泌活性氧, 一方面发挥肿瘤细胞杀伤作用; 另一方面易导致正常细胞内聚集储存铁, 产生毒副作用; 而补充铁螯合剂可降低索拉非尼毒副作用的发生率。后来, SUN 等<sup>[5]</sup>研究证实, 上述作用机制与细胞“铁死亡”有关, 属于非激酶依赖性途径, 另外索拉非尼诱导肝细胞癌铁死亡的机制取决于 *MT1G* 基因甲基化状态, 上调 *MT1G* 基因表达, 可增强索拉非尼诱导铁死亡作用, 从而提高治疗的反应性。本研究结果也表明, 对于肝细胞癌组织 *MT1G* 蛋白阳性表达者, 中位生存时间明显缩短, 随访 3 年间总生存率也低于 *MT1G* 蛋白阴性表达者, 由于纳入的样本量偏少, 最终并未得出统计学差异。

综上所述, *MT1G* 蛋白在中晚期肝细胞癌组织中表达降低, 与 *MT1G* 基因启动子过度甲基化有关。而且 *MT1G* 是参与索拉非尼诱导肝细胞癌细胞“铁死亡”过程中的重要分子, *MT1G* 阳性表达的中晚期肝细胞癌患者接受索拉非尼治疗获益有限, 相对阴性表达者预后不良, 提示 *MT1G* 有望成为肝细胞癌患者接受索拉非尼治疗的潜在预后指标, 以及逆转索拉非尼耐药的重要分子靶点。但是目前关于“铁死亡”的作用机制、索拉非尼与“铁死亡”的关系, 以及 *MT1G* 在索拉非尼耐药性中扮演的角色等问题尚不明确, 需要更深入的基础性研究以支持本文的结论。

#### 参 考 文 献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN

- sources and methods[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7): 910-923.
- [3] 陈翔, 温迪光, 游逾, 等. 铁死亡在索拉非尼治疗肝癌中的作用及机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2316-2319.
- [4] FINN R S, MERLE P, GRANITO A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 353-358.
- [5] SUN X F, NIU X H, CHEN R C, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 488-500.
- [6] 宁凤, 傅俊江, 陈汉春. 金属硫蛋白及其生物学功能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(9): 893-899.
- [7] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908-943.
- [8] TORZILLI G, BELGHITI J, KOKUDO N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations: an observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 929-937.
- [9] 庄磊, 魏永刚, 杨家印, 等. 中晚期肝细胞肝癌术后行索拉非尼治疗的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(7): 882-886.
- [10] MARISI G, CUCCHETTI A, ULIVI P, et al. Ten years of sorafenib in hepatocellular carcinoma: are there any predictive and/or prognostic markers[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(36): 4152-4163.
- [11] ZENG J D, ZHANG N, ZHAO G J, et al. *MT1G* is silenced by DNA methylation and contributes to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(16): 2807-2816.
- [12] JI X F, FAN Y C, GAO S, et al. *MT1M* and *MT1G* promoter methylation as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4723-4729.
- [13] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [14] YUAN H, LI X M, ZHANG X Y, et al. *CISD1* inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 838-844.
- [15] CORIAT R, NICCO C, CHREAU C, et al. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production in vitro and in vivo[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(10): 2284-2293.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 肖奇贵, 张玉琳, 朗澜, 等. *MT1G* 在中晚期肝细胞癌组织中的甲基化状态及对索拉非尼治疗预后的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 36-41.