

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.20.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 20-0054-06

临床研究·论著

原发性肝癌组织中溴结构域蛋白4的表达 及与临床病理特征和预后的关系*

戴婷丽, 张梦岚, 高红玲, 刘显妮, 陈海雯, 李筱玥, 郭燕
(青海省人民医院 病理科, 青海 西宁 810000)

摘要: **目的** 探讨原发性肝癌(PHC)组织中溴结构域蛋白4(BRD4)的表达及与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2015年7月—2018年7月青海省人民医院收治的PHC患者83例作为研究对象, 均行手术切除, 术后随访3年。采用免疫组织化学法检测BRD4蛋白的表达, 对比癌组织、癌旁组织中BRD4蛋白的表达, 分析PHC癌组织中BRD4蛋白表达与患者临床病理特征的关系, 影响PHC患者预后的因素, 癌组织中BRD4蛋白表达与PHC患者预后的关系。**结果** PHC患者癌组织中BRD4阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$)。有微血管侵犯、肿瘤包膜不完整、临床分期Ⅲ期、低分化癌组织BRD4蛋白阳性表达率较高($P < 0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示, 微血管侵犯 [$\hat{RR}=5.379(95\% \text{ CI}: 3.487, 13.005)$]、肿瘤包膜 [$\hat{RR}=5.614(95\% \text{ CI}: 3.986, 16.115)$]、临床分期 [$\hat{RR}=5.312(95\% \text{ CI}: 3.307, 12.413)$]、分化程度 [$\hat{RR}=4.187(95\% \text{ CI}: 2.893, 10.006)$]、BRD4蛋白表达 [$\hat{RR}=5.799(95\% \text{ CI}: 4.156, 17.235)$] 是PHC患者复发的独立影响因素($P < 0.05$); 肿瘤包膜 [$\hat{RR}=3.152(95\% \text{ CI}: 2.150, 8.795)$]、临床分期 [$\hat{RR}=4.998(95\% \text{ CI}: 2.695, 11.003)$]、分化程度 [$\hat{RR}=5.650(95\% \text{ CI}: 3.803, 17.001)$]、BRD4蛋白表达 [$\hat{RR}=5.987(95\% \text{ CI}: 4.384, 18.828)$] 是PHC患者生存的独立影响因素($P < 0.05$)。BRD4蛋白阳性表达患者与阴性表达患者的无病生存率、总生存率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), BRD4蛋白阴性表达患者的无病生存率、总生存率均高于BRD4蛋白阳性表达患者。**结论** PHC患者癌组织中BRD4蛋白表达与临床病理特征及预后有关, BRD4蛋白阳性表达者预后不良风险高。

关键词: 原发性肝癌; 溴结构域蛋白4; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Expression of BRD4 and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis in primary hepatic carcinoma*

Ting-Li Dai, Meng-lan Zhang, Hong-ling Gao, Xian-ni Liu, Hai-wen Chen, Xiao-yue Li, Yan Guo
(Department of Pathology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of bromodomain-containing protein 4 (BRD4) in primary hepatic carcinoma (PHC) tissues and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of PHC. **Methods** A total of 83 patients with PHC admitted to the hospital from July 2015 to July 2018 were selected. All patients underwent surgical resection of PHC and were followed up for a median duration of 3 years. Immunohistochemistry was used to detect the expression of BRD4, which was compared between the cancerous and adjacent tissues. The relationship between the expression of BRD4 in the PHC tissues and the clinicopathological characteristics of the patients was analyzed. Factors affecting the prognosis of PHC patients were determined. The relationship between the expression of BRD4 in the PHC tissues and the prognosis of PHC patients was also analyzed. **Results** The positive rate of BRD4 expression in cancerous tissues of PHC patients was higher than that

收稿日期: 2021-09-18

* 基金项目: 青海省自然科学基金(No: 2017-zj-914)

in adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive rate of BRD4 expression was higher in cancerous tissues with microvascular invasion and incomplete pseudocapsule, and from stage III and poorly differentiated tumors ($P < 0.05$). The multivariable Cox regression analysis showed that microvascular invasion [$\hat{R}R = 5.379$ (95% CI: 3.487, 13.005)], tumor pseudocapsule [$\hat{R}R = 5.614$ (95% CI: 3.986, 16.115)], TNM stage [$\hat{R}R = 5.312$ (95% CI: 3.307, 12.413)], the degree of differentiation [$\hat{R}R = 4.187$ (95% CI: 2.893, 10.006)] and the positive expression of BRD4 [$\hat{R}R = 5.799$ (95% CI: 4.156, 17.235)] were independent factors affecting the relapse of PHC patients ($P < 0.05$). In contrast, tumor pseudocapsule [$\hat{R}R = 3.152$ (95% CI: 2.150, 8.795)], TNM stage [$\hat{R}R = 4.998$ (95% CI: 2.695, 11.003)], the degree of differentiation [$\hat{R}R = 5.650$ (95% CI: 3.803, 17.001)] and the positive expression of BRD4 [$\hat{R}R = 5.987$ (95% CI: 4.384, 18.828)] were independent factors that affected the overall survival of PHC patients ($P < 0.05$). There were differences in the disease-free survival and the overall survival between the BRD4-positive and the BRD4-negative patients ($P < 0.05$), and the disease-free survival curve and the overall survival curve of patients with negative expression of BRD4 were better than those of patients with positive expression of BRD4.

Conclusions The expression of BRD4 in cancerous tissues of PHC patients is related to the clinicopathological characteristics and prognosis of these patients. Those with positive expression of BRD4 have a high risk of poor prognosis.

Keywords: primary hepatic carcinoma; bromodomain-containing protein 4; clinicopathological characteristics; prognosis

肝癌是病死率最高的恶性肿瘤之一^[1], 手术切除仍是目前根治原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 的首选方法^[2]。随着医疗技术不断发展, 越来越多的 PHC 患者被早期发现, 行手术治疗的患者不断增多, 但术后高复发率仍是困扰临床医师的棘手问题^[3]。近期研究显示, 溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 等因子参与肝癌^[4]、宫颈癌^[5]、卵巢癌^[6]等多种癌症的发生、发展, 与肿瘤细胞的生长、迁移、浸润关系密切。目前国内回顾性研究显示, 抑制 BRD4 表达可抑制肝癌细胞增殖, 促进肝癌细胞凋亡^[7]。但是关于 PHC 癌组织中 BRD4 蛋白表达与 PHC 患者临床病理特征、预后的关系, 以及关系验证的前瞻性研究尚未见报道。因此, 本研究将 83 例 PHC 患者纳入研究, 通过前瞻性研究探讨上述问题, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2018 年 7 月青海省人民医院收治的 PHC 患者 83 例作为研究对象。其中, 男性 49 例, 女性 34 例; 年龄 22~75 岁, 平均 (53.26 ± 6.97) 岁。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《原发性肝癌的分层筛

查与监测指南(2020版)》^[8]PHC 诊断标准; ②首次行 PHC 根治术; ③既往未接受任何形式治疗; ④Child-Pugh 肝功能分级为 A 级、B 级; ⑤年龄 > 18 岁。

1.2.2 排除标准 ①合并其他部位恶性肿瘤; ②重要脏器严重功能障碍; ③伴有免疫缺陷性疾病、传染性疾病、血液系统疾病、全身系统性疾病; ④伴有精神性疾病、认知功能障碍; ⑤根治性手术前发现远处转移; ⑥有药物滥用史、吸毒史及妊娠或哺乳期女性; ⑦伴有代谢性脑病、颅内器质性病变、严重心脑血管疾病; ⑧有手术禁忌证。

1.2.3 剔除标准 ①治疗过程中死亡; ②自行终止治疗; ③依从性差; ④自然失访。

1.3 方法

1.3.1 取材方法 患者均行 PHC 根治手术切取病灶, 取距肿瘤组织 5~9 mm 的组织作为癌旁组织, 并行术中快速病理检查, 确保每位患者切除组织包含癌组织和癌旁组织。

1.3.2 PHC 手术切除标准 ①完整切除肉眼可见的肝静脉、门静脉、胆管、下腔静脉癌栓; ②无门静脉主干及一级分支、肝静脉主干及邻近脏器侵犯, 无肝门淋巴结、肝外转移; ③切除肿瘤的边界距离肝脏 > 1 cm, 肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留 (切缘阴性); ④PHC 根治手术后 2 个月行超声、CT、MRI (≥ 2 项检查) 检查未见肿瘤残留

病灶,术前甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)升高者术后2个月内AFP降至正常范围^[9]。

1.3.3 免疫组织化学法检测BRD4的表达 取癌组织和癌旁组织标本用石蜡包埋、切片,灭活、微波抗原修复、洗涤,添加BRD4一抗(美国Abcam公司),4℃孵育过夜,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)冲洗,分别滴入二抗、二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色液(四川海诺威科技有限公司),苏木精复染、脱水、封片。染色程度为无色、淡棕色、棕色、棕褐色,染色范围<5%、5%~<25%、25%~<75%、≥75%,分别计为0分、1分、2分、3分,计算染色程度与染色范围评分的乘积,结果0分为阴性表达,否则为阳性表达。

1.3.4 预后随访 所有患者术后采用门诊复查、电话等方式随访3年,术后第1年,每3个月复查1次;自预防性经导管动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)术后第2年起,每6个月复查1次。诊断为复发的患者根据个体情况选择TACE(无远处转移、见肝内复发转移者,微血管侵犯,切缘复发肝动脉末梢增多且呈团块状或串珠状肿瘤染色)、保守治疗等治疗方式(≥2种影像学检查手段发现肝癌典型“快进快出”特征为复发)。统计随访期间无病生存率、总生存率,出现癌因死亡者则终止随访。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数

资料以构成比或率表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier法绘制生存曲线,比较用Log-rank χ^2 检验;影响因素的分析用Cox比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者癌组织、癌旁组织中BRD4的表达

83例PHC患者中,癌组织中BRD4阳性表达52例(62.65%),癌旁组织中BRD4阳性表达9例(10.84%),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=47.921$, $P=0.000$)。

2.2 癌组织中BRD4蛋白阳性表达与PHC患者临床病理特征的关系

不同性别、年龄、总胆红素、肿瘤数目、病理类型、乙型肝炎病毒感染、AFP、肝硬化、Child-Pugh肝功能分级、肿瘤直径患者癌组织中BRD4蛋白阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同微血管侵犯、肿瘤包膜、临床分期、分化程度患者癌组织中BRD4蛋白阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),有微血管侵犯、肿瘤包膜不完整、临床分期Ⅲ期、低分化患者癌组织中BRD4蛋白阳性表达率较高。见表1。

2.3 影响PHC患者预后的因素

83例PHC患者截止随访结束共8例失访,其中52例BRD4蛋白阳性表达患者失访7例,31例阴性患者失访1例。剩余75例患者中36例(48.00%)无病生存,51例(68.00%)生存。

表1 不同因素PHC患者BRD4蛋白阳性表达率比较 例(%)

因素	<i>n</i>	BRD4蛋白 阳性表达率	χ^2 值	<i>P</i> 值	因素	<i>n</i>	BRD4蛋白 阳性表达率	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别					微血管侵犯				
男	49	33(67.35)	1.127	0.288	无	28	13(46.43)	4.752	0.029
女	34	19(55.88)			有	55	39(70.91)		
年龄					肿瘤数目				
> 60岁	33	22(66.67)	0.378	0.539	单发	57	34(59.65)	0.701	0.403
≤ 60岁	50	30(60.00)			多发	26	18(69.23)		
总胆红素					病理类型				
> 17 μmol/L	37	24(64.86)	0.140	0.708	肝细胞型	75	48(64.00)	0.606	0.436
≤ 17 μmol/L	46	28(60.87)			其他	8	4(50.00)		

续表 1

因素	<i>n</i>	BRD4 蛋白 阳性表达率	χ^2 值	<i>P</i> 值	因素	<i>n</i>	BRD4 蛋白 阳性表达率	χ^2 值	<i>P</i> 值
乙型肝炎病毒感染					肿瘤直径				
无	35	19(54.29)	1.810	0.179	> 5 cm	37	25(67.57)	0.690	0.406
有	48	33(68.75)			≤ 5 cm	46	27(58.70)		
AFP					肿瘤包膜				
> 400 μg/mL	31	21(67.74)	0.548	0.459	不完整	38	29(76.32)	5.593	0.018
≤ 400 μg/mL	52	31(59.62)			完整	45	23(51.11)		
肝硬化					临床分期				
无	10	5(50.00)	0.778	0.378	I、II 期	29	12(41.38)	8.619	0.003
有	73	47(64.38)			III 期	54	40(74.07)		
Child-Pugh 肝功能分级					分化程度				
A 级	68	41(60.29)	0.893	0.345	低分化	27	22(81.48)	6.064	0.014
B 级	15	11(73.33)			中、高分化	56	30(53.57)		

单因素 Cox 回归分析结果显示, 微血管侵犯、肿瘤包膜、临床分期、分化程度、BRD4 蛋白表达是 PHC 患者复发的影响因素 ($P < 0.05$) (见表 2)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 微血管侵犯 [$\hat{R}R=5.379$ (95% CI: 3.487, 13.005)]、肿瘤包膜 [$\hat{R}R=5.614$ (95% CI: 3.986, 16.115)]、临床分期 [$\hat{R}R=5.312$ (95% CI: 3.307, 12.413)]、分化程度 [$\hat{R}R=4.187$ (95% CI: 2.893, 10.006)]、BRD4 蛋白表达 [$\hat{R}R=5.799$ (95% CI: 4.156, 17.235)] 是 PHC 患者复发的独立影响因素 ($P < 0.05$) (见表 3)。

单因素 Cox 回归分析结果显示, 微血管侵犯、肿瘤包膜、临床分期、分化程度、BRD4 蛋白表达是 PHC 患者生存的影响因素 ($P < 0.05$) (见表 4)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 肿瘤包膜 [$\hat{R}R=3.152$ (95% CI: 2.150, 8.795)]、临床分期 [$\hat{R}R=4.998$ (95% CI: 2.695, 11.003)]、分化程度 [$\hat{R}R=5.650$ (95% CI: 3.803, 17.001)]、BRD4 蛋白表达 [$\hat{R}R=5.987$ (95% CI: 4.384, 18.828)] 是 PHC 患者生存的独立影响因素 ($P < 0.05$) (见表 5)。

2.4 癌组织中 BRD4 蛋白表达与 PHC 患者预后的关系

截止随访结束, 75 例患者中 36 例 (48.00%) 无病生存, 其中 45 例 BRD4 蛋白阳性表达患者无病生存 14 例, 30 例 BRD4 蛋白阴性表达患者无病生存 22 例; 45 例 BRD4 蛋白阳性患者存活 24 例, 30 例

表 2 PHC 患者复发的单因素 Cox 回归分析参数

因素	<i>P</i> 值	$\hat{R}R$	95% CI	
			下限	上限
性别	0.439	0.601	0.186	1.951
年龄	0.105	0.702	0.204	2.016
肿瘤部位	0.115	0.623	0.193	1.993
总胆红素	0.421	0.609	0.178	1.962
乙型肝炎病毒感染	0.051	1.195	0.649	2.386
AFP	0.066	1.123	0.598	2.173
肝硬化	0.483	0.579	0.509	1.707
Child-Pugh 肝功能分级	0.492	0.561	0.478	1.529
微血管侵犯	0.000	4.368	3.037	12.029
肿瘤数目	0.503	0.501	0.152	1.527
病理类型	0.428	0.613	0.197	2.003
肿瘤直径	0.491	0.598	0.162	1.764
肿瘤包膜	0.000	4.372	2.945	11.152
临床分期	0.002	4.113	2.827	10.803
分化程度	0.000	4.931	3.188	11.385
BRD4 蛋白表达	0.000	5.639	3.615	16.252

BRD4 蛋白阴性表达患者存活 27 例; BRD4 蛋白阳性表达患者与阴性表达患者的无病生存率、总生存率比较, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=11.858$ 和 10.914, 均 $P=0.001$), BRD4 蛋白阴性表达患者的无病生存率、总生存率高于 BRD4 蛋白阳性表达患者。见图 1、2。

表 3 PHC 患者复发的多因素 Cox 回归分析参数

因素	P 值	RR̂	95% CI	
			下限	上限
微血管侵犯	0.000	5.379	3.487	13.005
肿瘤包膜	0.000	5.614	3.986	16.115
临床分期	0.000	5.312	3.307	12.413
分化程度	0.000	4.187	2.893	10.006
BRD4 蛋白表达	0.000	5.799	4.156	17.235

表 4 PHC 患者生存的单因素 Cox 回归分析参数

因素	P 值	RR̂	95% CI	
			下限	上限
性别	0.106	0.709	0.216	2.035
年龄	0.113	0.674	0.203	1.978
肿瘤部位	0.124	0.658	0.197	1.895
总胆红素	0.281	0.619	0.170	1.753
乙型肝炎病毒感染	0.085	1.156	0.542	2.199
AFP	0.083	1.117	0.509	2.008
肝硬化	0.500	0.503	0.249	1.589
Child-Pugh 肝功能分级	0.517	0.491	0.228	1.471
微血管侵犯	0.000	4.591	2.828	11.995
肿瘤数目	0.515	0.497	0.228	1.471
病理类型	0.493	0.560	0.469	1.507
肿瘤直径	0.482	0.571	0.481	1.536
肿瘤包膜	0.000	4.032	2.735	10.985
临床分期	0.001	3.998	2.759	9.613
分化程度	0.000	4.718	3.094	10.982
BRD4 蛋白表达	0.000	5.034	3.021	12.109

表 5 PHC 患者生存的多因素 Cox 回归分析参数

因素	P 值	RR̂	95% CI	
			下限	上限
肿瘤包膜	0.000	3.152	2.150	8.795
临床分期	0.000	4.998	2.695	11.003
分化程度	0.000	5.650	3.803	17.001
BRD4 蛋白表达	0.000	5.987	4.384	18.828

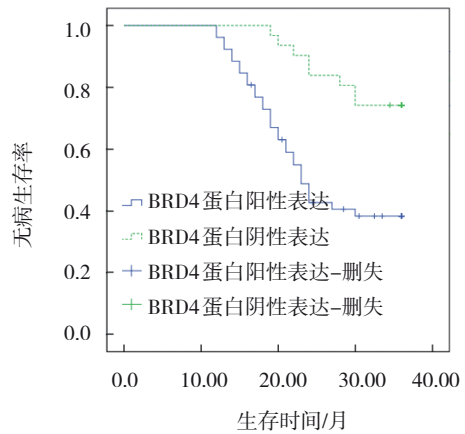


图 1 PHC 组织中 BRD4 蛋白阴性表达和阳性表达患者的无病生存曲线

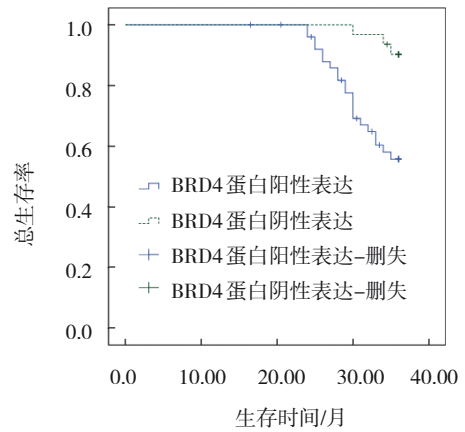


图 2 PHC 组织中 BRD4 蛋白阴性表达和阳性表达患者的总生存曲线

3 讨论

肿瘤细胞增殖情况可有效反映肿瘤生物学特性，与 PHC 手术疗效密切相关。BRD4 是溴结构域及末端蛋白家族的成员，参与调控 DNA 复制、染色质重塑、转录等多个生物学过程^[10-11]。BRD4 可抑制超级增强子与目标启动子之间的作用，对癌基因及细胞凋亡有特异性抑制作用。BRD4 的表达变化可有效反映正常组织、癌组织增殖活性，对肿瘤复发、转移有重要作用^[12-13]。

本研究结果表明，癌组织中 BRD4 蛋白阳性表达率高于癌旁组织，有微血管侵犯、肿瘤包膜不完整、临床分期 III 期、低分化患者癌组织 BRD4 蛋白阳性表达率较高，提示 PHC 患者癌组织中 BRD4 蛋白阳性率较高，BRD4 与 PHC 患者临床病理特征有关。BRD 是一组含有 110 个氨基酸的蛋白模块，可通过不寻常的左手四螺旋束结构来识别组蛋白乙酰化赖氨酸。BRD4 属

于转录及表观遗传调节因子之一,在癌症进展过程中发挥关键作用。BRD4具有2个串联溴结构域,可选择性识别组蛋白中乙酰化赖氨酸的保守蛋白结构域,与染色质中的乙酰化赖氨酸结合,使染色质重塑因子、转录因子等相关蛋白募集到特定基因转录位点,从而调控下游靶基因的表达,参与细胞恶化及癌细胞增殖、分化、侵袭、转移等生理过程^[14-15]。BRD4可与性转录延伸因子b复合体等蛋白质复合体相互作用,并刺激RNA聚合酶II型转录。在有丝分裂过程中,BRD4与染色体结合,活化或抑制细胞靶基因,抑制BRD4活性可抑制肿瘤细胞生长、增殖等过程。笔者认为BRD4还可招募其他转录因子至染色体,促使癌基因激活,抑制抑癌基因表达,促进PHC发生、肿瘤细胞增殖等,但相关具体的抑癌基因尚不清楚,下一步研究将重点探讨。

本研究中多因素Cox回归分析结果显示,微血管侵犯、肿瘤包膜、临床分期、分化程度、BRD4蛋白表达是PHC患者复发的独立影响因素;肿瘤包膜、临床分期、分化程度、BRD4蛋白表达是PHC患者生存的独立影响因素,再次提示PHC组织中BRD4蛋白表达是患者预后的影响因素。癌组织中BRD4蛋白阴性表达患者的无病生存率、总生存率高于BRD4蛋白阳性表达者,再次印证PHC组织中BRD4蛋白表达与患者预后有关,PHC患者癌组织中BRD4蛋白阳性表达可增大术后复发风险,减少总生存获益。

综上所述,PHC患者癌组织中BRD4蛋白表达与临床病理特征及预后有关,BRD4蛋白阳性表达者预后不良风险高。本研究仍存在不足之处,样本量较小,未进一步统计BRD4蛋白阳性率高、低表达者临床病理特征及预后情况,后期将针对不足之处开展多中心、大样本量实验进一步完善研究。

参 考 文 献 :

- [1] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589-604.
- [2] EL JABBOUR T, LAGANA S M, LEE H. Update on hepatocellular carcinoma: pathologists' review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(14): 1653-1665.
- [3] OGUNWOBI O O, HARRICHARRAN T, HUAMAN J, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(19): 2279-2293.
- [4] CHEN Y R, OUYANG S S, CHEN Y L, et al. BRD4/8/9 are prognostic biomarkers and associated with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(17): 17541-17567.
- [5] RATAJ O, HAEDICKE-JARBOUI J, STUBENRAUCH F, et al. Brd4 inhibition suppresses HPV16 E6 expression and enhances chemoresponse: a potential new target in cervical cancer therapy [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2330-2338.
- [6] PETERSEN S, WILSON A J, HIRST J, et al. CCNE1 and BRD4 co-amplification in high-grade serous ovarian cancer is associated with poor clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 405-410.
- [7] 杨少华, 谢楠, 钱程, 等. 溴结构域蛋白4表达与肝癌患者预后的关系及其对HCCLM3细胞增殖和凋亡的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(5): 27-30.
- [8] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 28(2): 83-99.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 278-285.
- [10] QIN Z Y, WANG T, SU S, et al. BRD4 promotes gastric cancer progression and metastasis through acetylation-dependent stabilization of snail[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 4869-4881.
- [11] NAGARAJAN S, RAO S V, SUTTON J, et al. ARID1A influences HDAC1/BRD4 activity, intrinsic proliferative capacity and breast cancer treatment response[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 187-197.
- [12] LU L L, CHEN Z J, LIN X Y, et al. Inhibition of BRD4 suppresses the malignancy of breast cancer cells via regulation of snail[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 255-268.
- [13] JOSHI S, SINGH A R, LIU K X, et al. SF2523: dual PI3K/BRD4 inhibitor blocks tumor immunosuppression and promotes adaptive immune responses in cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(6): 1036-1044.
- [14] ZHANG Y, XU B, SHI J, et al. BRD4 modulates vulnerability of triple-negative breast cancer to targeting of integrin-dependent signaling pathways[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(6): 1049-1066.
- [15] SHAFRAN J S, ANDRIEU G P, GYORFFY B, et al. BRD4 regulates metastatic potential of castration-resistant prostate cancer through AHNAC[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(8): 1627-1638.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 戴婷丽, 张梦岚, 高红玲, 等. 原发性肝癌组织中溴结构域蛋白4的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(20): 54-59.

Cite this article as: DAI T L, ZHANG M L, GAO H L, et al. Expression of BRD4 and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis in primary hepatic carcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(20): 54-59.