

CRY2 基因单核苷酸多态性与肝细胞肝癌预后分析

魏明童, 英卫东*

安徽医科大学附属省立医院 安徽合肥

【摘要】目的 分析生物节律基因单核苷酸多态性(SNPs)与肝癌患者预后相关性。**方法** 选取 2021 年 7 月-2023 年 7 月接受治疗的原发性肝细胞癌患者 137 例, 应用 SeGuenomiPLEX 分型技术对所有患者进行基因分型, 记录并分 CRYZ 基因单核苷酸多态性与肝癌患者临床治疗预后间的关联性。**结果** 研究对 CRYZ:rsZZ9Z910 进行了分层分析发现, 该位点基因型与年龄超过 52 岁基肿瘤<5cm 患者的预后密切相关。**结论** CRYZ 基因单核苷酸多态性有望成为一种独立的预后指标, 用肝细胞肝癌患者临床治疗后的预后评价。

【关键词】 肝脏; 单核苷酸多态性; 肝细胞肝癌; 预后; 生物节律基因

【收稿日期】 2025 年 3 月 22 日

【出刊日期】 2025 年 4 月 29 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250179

Analysis of single nucleotide polymorphisms of CRY2 gene and prognosis of hepatocellular carcinoma

Mingtong Wei, Weidong Jia*

Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui

【Abstract】Objective To analyze the correlation between biorhythm gene mononucleic acid polymorphisms (SNPs) and prognosis of patients with liver cancer. **Methods** A total of 137 patients with primary hepatocellular carcinoma who received treatment from July 2021 to July 2023 were selected. SeGuenomiPLEX typing technique was used to genotype all patients, and the association between mononucleic acid polymorphism of CRYZ gene and clinical treatment prognosis of patients with hepatocellular carcinoma was recorded and separated. **Results** Stratified analysis of CRYZ:rsZZ9Z910 showed that this genotype was closely related to the prognosis of patients older than 52 years with basal tumors < 5cm. **Conclusion** CRYZ gene mononucleic acid polymorphism is expected to be an independent prognostic indicator for patients with hepatocellular carcinoma after clinical treatment.

【Keywords】 Liver; Monocycloxylic acid polymorphism; Hepatocellular carcinoma; Prognosis; Biological rhythm gene

肝癌是全球第五大常见恶性肿瘤, 致死率第二。在中国, 超过一半的肝癌病例为肝细胞肝癌(HCC), 占原发性肝癌的 90%。尽管医疗技术进步提高了 HCC 的临床疗效, 但患者 5 年生存率仍然不高^[1]。目前, 手术切除是主要治疗方法, 但仅 10% 患者符合手术条件。TA-CE 是 HCC 非手术患者的首选治疗, 但效果不一。因此, 寻找新的肿瘤标记物对评估预后至关重要。生物节律是生物体内普遍存在的现象, 参与调节生命过程。已知 10 种生物钟基因与癌症发展有关, 但 NPAS2 基因与 HCC 预后的关系尚待研究^[2]。鉴于此, 本研究通过选取 2021 年 7 月-2024 年 3 月本院收治的 137 例原

发性 HCC 患者为研究对象, 就 CRY2 基因 SNPs 位点的检测进行了分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床

1.1.1 样本采集

本研究采集了 2021 年 7 月-2023 年 7 月间 333 例患者的血液样本, 依据 NCCN 标准剔除 196 例不合格样本, 最终分析了 137 例接受 TACE 治疗的患者数据。这些患者均无其他肿瘤史, 研究不受年龄、性别和肿瘤分期限制。研究已获伦理委员会批准, 并得到所有参与者的同意及签署知情同意书。

作者简介: 魏明童 (1998-) 男, 安徽合肥人, 研究生, 住院医师, 研究方向为肝癌;

*通讯作者: 英卫东

1.1.2 病例资料

137 例患者的临床数据主要由主治医师及入院住院治疗记录获得, 内容包括诊断时间、肿瘤数量与大小、HBV 感染情况, 门脉癌栓、肝功能评分、淋巴道浸润以及远处转移和 TNM 分期等。137 例患者中标, 年龄最小 23 岁, 年龄最大 80 岁, 平均年龄 (51.50±5.72) 岁, 其中, 男性 97 例, 女性 42 例, 86.13% (118/137) 的 HBsAg 阳性者, 76 例(55.47)肝硬化, 82 例(59.84%) 例肿瘤≥5cm, 单个病灶 56 例(40.88%)等, 根据 TNM 分期, 44 例为 I 期、II 期患者, III 期患者 93 例, 采用 TACE 治疗患者为 120 例 (120/137), 占 87.59%, 剩余患者接受首次 TACE 术后的非手术治疗。

1.2 随访情况

3~12 个月的追踪随访, 最后一次的随访时间在 2024 年 07 月 30 日, 每隔 3 个月随访一次, 死亡是一种发生事件, 在随访结束后, 总死亡率为 69.34% (95/137), 有 11.68% (16/137) 的失访率。

1.3 基因分型与选择

(1) 基因分型: 采取基因分型系统 Sequenom iPLEX 进行操作。

(2) 基因选择: 通过通过 NCBI db-SNP 和国际

人基因组单倍型图谱项目, 筛选出 CRY1 与 CRY2 中的 4 个与生物钟负反馈调控相关的 SNPs (CRY1: rs1056560, rs38092、CRY2: rs6798rs2292910)。

1.4 统计学分析

用 SPSS22.0 统计软件, 以第一次治疗到末次随访或死亡的天数作为数据, 用 Log-rank 检验进行单因子分析, 应用 COX 回归分析对多因子进行分析, 修正因子对单因子分析具有显著性影响, 以 P<0.05 为有显著差异, 具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标与肝细胞肝癌患者预后关系

单因子分析表明, 血清 AFP、TNM 分期、肿瘤数量以及肿瘤体积、门脉癌栓和化疗方案等与 HCC 患者的预后有关。详见表 1。

2.2 CRY2SNP 位点 (rs2292910) 同预后关系

通过分析基因型与 HCC 患者预后的关联性可见, CRY2 基因多态性 (rs2292910) 与 HCC 患者的预后密切相关, 但 COX 多因子分析则未见明显相关性, 见表 2。

2.3 人群分层分析

SNPs 基因单核苷酸多态性与 HCC 患者的死亡率显著相关, 见表 3。

表 1 多因子分析法对患者临床指标和预后的影响

指标参数		生	亡	Log-rank P 值	HR (95%CI)	P 值
肿瘤数目 (个)	多个	27	54	0.001	1.34 (1.02~1.97)	0.006
	单个	23	33		1	
肿瘤大小 (cm)	≥5	19	63	<0.001	1.96 (1.43~2.74)	<0.001
	<5	26	29		1	
门静脉癌栓	是	17	34	<0.001	1.87 (1.33~2.46)	<0.001
	否	42	44			
TNM 分期	I+II	16	28	0.001	1	<0.001
	III	35	58		2.22 (1.74~2.87)	

表 2 生物节律负反馈调控基因多态性与 HCC 预后的关系

基因	SNPs	基因分型	存/亡 (例)	Log-rank P 值	HR (95%CI)	P 值
CRY1	rs1056560	WW	26/52	0.702	1	0.413
		WV+VV	26/33		0.89 (0.78~1.26)	
	rs3809Z36	WW	47/81	0.597	1	0.556
		WV+VV	3/6		1.28 (0.68~2.14)	
CRY2	rs6798	WW	14/31	0.554	1	0.402
		WV+VV	29/63		0.79 (0.74~1.28)	
	rsZZ9Z910	WW	18/38	0.058	1	0.414
		WV+VV	21/60		0.13 (0.95~1.55)	

表 3 CRY2 基因单核苷酸多态性与 HCC 患者预后关系的分层分析

参数		存/亡 (例)		HR (95%CI)	P 值
		WW	WV+VV		
年龄 (岁)	>52	21/9	19/5	0.95 (1.04~2.19)	0.554
	≤52	31/26	23/8	1.49 (1.02~2.21)	0.043
肿瘤大小 (cm)	<5	8/10	9/6	2.02 (1.11~3.76)	0.022
	≥5	26/6	37/12	0.95 (0.70~1.38)	0.876

3 讨论

肝细胞肝癌是全球常见恶性肿瘤，尽管诊断和治疗有进展，患者预后仍不佳。因此，寻找能预测预后的生物标志物很重要^[3]。CRY2 基因在细胞周期和生物钟中起关键作用，其多态性可能与疾病风险和预后相关。单核苷酸多态性 (SNP) 是常见的遗传标记，用于评估疾病易感性、药物反应和预后。随着高通量测序技术的发展，SNP 在基因研究中应用广泛。本研究关注 CRY2 基因 SNP 与肝癌预后的关系，分析特定 SNP 位点 (如 CRY2:rs2292910)，为肝癌预后评估提供新思路^[4]。

单核苷酸多态性 (SNP) 是基因组中单个核苷酸变异导致的 DNA 序列多态性，是人类遗传变异中最普遍的类型，占已知多态性的大多数^[5]。SNP 的多态性在遗传性疾病研究中非常重要。CRY2 基因是生物节律基因，对人类生理功能至关重要。研究发现 CRY2 基因的 SNP 与肝细胞肝癌预后相关，可能影响治疗反应、疾病进展和生存时间。特别是 rs22929210 位点与患者预后显著相关，提示该位点多态性可作为评估肝癌患者预后的独立标志物^[6]。经本次研究分析结果统计，表明 SNPrs2292910 可作为一种新型肿瘤评估指标来对肝细胞肝癌 (HCC) 患者临床预后情况进行评估，前期研究所得结果表明了生物节律存在调控异常情况，会导致多种恶性肿瘤发病风险增加的现象，其中包括了前列腺癌、乳腺癌等，且研究相对较少^[7]。但既往有相关研究文献报道显示^[8]，生物钟基因多态性与结直肠癌的预后有关，且 NPAS2 的 mRNA 表达量与乳腺癌患者预后密切相关^[9]，这些研究结论均提示了生物节律基因与癌症预后存在一定的相关性。

生物钟基因 CLOCK-BMAL1 复合体控制约 10% 的已知基因转录。CRY2 基因是生物负反馈调节序列的主要成员，作为转录抑制剂，能有效抑制复合体的转录作用。这些研究为结果提供了合理性解释，尽管 CRY2 基因的临床作用尚不明确，但其位于 miRNA 结合区域，rs2292910 可能通过影响细胞增殖和分化来调节 CRY2

基因表达。这仅是基于前期研究的假设，具体功能需进一步试验验证^[10]。TACE 作为癌症局部化学治疗方法，具有选择性进入癌症部位的优势，但也有毒副作用。本研究发现 CRY2 基因单核苷酸多态性可能是 HCC 的特异标志物，但需扩大样本量以验证其在 HCC 患者中的应用意义。

综上所述，本项目的研究成果将为临床医生选择更合理的个体化治疗方案提供理论依据。

参考文献

[1] 曹梦迪,陈万青.GLOBOCAN 2022 全球癌症统计数据解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2024,16(6):1-5.

[2] 梅文娟,李新,张昊月.超声造影时间-强度曲线相关参数鉴别诊断肝细胞癌与转移性肝癌价值研究[J].实用肝脏病杂志,2024,27(3):430-433.

[3] 古善智,黄满平,谭玉林,胡鸿涛,朱旭,郑桐森,郑振东,袁牧.多纳非尼片联合抗PD-1单抗和经导管动脉化疗栓塞术治疗不可手术切除的肝细胞癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(7):609-614.

[4] 王唯,贺小云,储明星.昼夜节律与雌激素协同调控哺乳动物生殖的研究进展[J].畜牧兽医学报,2023,54(5):1771-1781.

[5] 岑祥莹,李显,张炉英,吴瑾,钱民,胡杰,喻安永,陆元兰.白细胞介素-17 介导核转录因子-κB 信号通路在敌草快中毒大鼠急性肾脏损伤中的作用机制[J].中国急救医学,2021,41(5):431-437.

[6] 郑佳南(综述),宫苹(审校).生物钟基因调控干细胞分化的研究进展[J].实用口腔医学杂志,2024,40(2):270-276.

[7] 王炳东,王慧哲,孙雷,苏天慧,张正福,邹晓.乳癌与微生物菌群失调相关性研究进展[J].青岛大学学报(医学版),2024,60(1):155-158.

- [8] 周谦君. 顺“时”而为, 莫让你的生物钟逆行: 谈谈昼夜节律与癌症[J]. 科学生活, 2021(11): 48-49.
- [9] 陈雅凡, 王刚, 田艺苑, 同红伟, 袁鹏. 节律基因 NPAS2 在肿瘤中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(5): 569-574.

- [10] 杨柳青, 石汉平. 昼夜节律与肿瘤[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(3): 338-342.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS