

## 载脂蛋白 C1 表达对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响及其机制

宋慧娟<sup>1</sup>, 徐振华<sup>2</sup>, 何东宁<sup>3</sup>

(1. 锦州医科大学生命科学研究院, 辽宁 锦州 121000; 2. 联勤保障部队三亚康复疗养中心检验病理科, 海南 三亚 572000; 3. 锦州医科大学附属第三医院肿瘤科, 辽宁 锦州 121000)

**[摘要]** **目的:** 探讨载脂蛋白 C1 (APOC1) 表达对肝癌细胞增殖和凋亡的影响, 并初步阐明其相关分子机制。**方法:** 通过癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析肝癌患者癌组织中 APOC1 mRNA 表达水平及其与患者预后的关系。采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测不同肝癌细胞中 APOC1 mRNA 表达水平, 筛选 APOC1 低表达的人肝癌 HepG2 细胞作为研究对象。将 pcDNA3.1-APOC1 质粒转染至 HepG2 细胞过表达 APOC1 (APOC1 过表达组), 以转染空载体 pcDNA3.1 的 HepG2 细胞为对照组, 采用 MTS 法和 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (EdU) 染色法检测 2 组细胞增殖活性和增殖率, Transwell 小室实验检测 2 组细胞中迁移细胞数, 流式细胞术和 TUNEL 法检测 2 组不同细胞周期细胞百分率和细胞凋亡率, Western blotting 法检测 2 组细胞中细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、磷酸化 ERK (p-ERK)、蛋白激酶 B (AKT)、磷酸化 AKT (p-AKT)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 和活化型含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cleaved caspase-3) 蛋白表达水平。**结果:** TCGA 数据库分析, 肝癌患者癌组织中 APOC1 mRNA 表达水平低于正常肝组织 ( $P < 0.05$ ), 并且 APOC1 mRNA 低表达组肝癌患者预后较差。RT-qPCR 法检测, HepG2 细胞中 APOC1 mRNA 表达水平最低, 选取该细胞作为后续研究对象。与对照组比较, APOC1 过表达组细胞增殖活性和增殖率明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 迁移细胞数明显减少 ( $P < 0.01$ ), S 期细胞百分率和细胞凋亡率明显升高 ( $P < 0.01$ )。与对照组比较, APOC1 过表达组细胞中 p-ERK、p-AKT 和 Bcl-2 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), cleaved caspase-3 蛋白表达水平明显升高 ( $P < 0.01$ )。**结论:** APOC1 高表达能够抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡, 其机制可能与其抑制 p-ERK、p-AKT、Bcl-2 蛋白表达和促进 cleaved caspase-3 蛋白表达有关。

**[关键词]** 载脂蛋白 C1; 肝肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; 人肝癌 HepG2 细胞

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A

## Effect of apolipoprotein C1 expression on proliferation and apoptosis of human liver cancer HepG2 cells and its mechanism

SONG Huijuan<sup>1</sup>, XU Zhenhua<sup>2</sup>, HE Dongning<sup>3</sup>

(1. Institute of Life Science, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 2. Department of Pathology, Sanya Rehabilitation and Recuperation Center, Joint Logistics Support Force, Sanya 572000, China; 3. Department of Oncology, Third Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China)

**[收稿日期]** 2023-03-17

**[基金项目]** 辽宁省科技厅博士启动基金项目 (2022-BS-316)

**[作者简介]** 宋慧娟 (1978-), 女, 辽宁省锦州市人, 高级实验师, 医学博士, 主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。

**[通信作者]** 何东宁, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: dongning129@sohu.com)

**ABSTRACT Objective:** To discuss the effect of apolipoprotein C1 (APOC1) expression on the proliferation and apoptosis of the hepatocellular carcinoma cells, and to preliminarily clarify the related molecular mechanism. **Methods:** The expression level of APOC1 mRNA in hepatocellular carcinoma tissue and its relationship with the prognosis of the patient were analyzed by The Cancer Genome Atlas (TCGA) Database; real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) method was used to detect the expression levels of APOC1 mRNA in different hepatocellular carcinoma cells; the human liver cancer HepG2 cells with low APOC1 expression were selected as the subjects. The HepG2 cells were transfected with pcDNA3.1-APOC1 plasmid to over-express APOC1 (APOC1 over-expression group), and the HepG2 cells transfected with empty vector pcDNA3.1 were regarded as control group. MTS assay and 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) staining were used to detect the proliferative activities and proliferation rates of the cells in two groups; Transwell chamber assay was used to detect the numbers of migration cells in two groups; flow cytometry and TUNEL assay were used to detect the percentages of the cells at different cell cycles and apoptotic rates in two groups; Western blotting method was used to detect the expression levels of extracellular regulated protein kinase (ERK), phosphorylated ERK (p-ERK), protein kinase B (AKT), phosphorylated AKT (p-AKT), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (cleaved caspase-3) proteins in the cells in two groups. **Results:** The TCGA Database results showed that the expression level of APOC1 mRNA in hepatocellular carcinoma tissue was lower than that in normal liver tissue ( $P < 0.05$ ), and the patients with low expression of APOC1 mRNA had poor prognosis. The RT-qPCR results showed that the expression level of APOC1 mRNA in the HepG2 cells was the lowest, and the HepG2 cells were chosen for the subsequent research. Compared with control group, the proliferative activity and proliferation rate of the cells in APOC1 over-expression group were decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), the number of migration cells was decreased ( $P < 0.01$ ), and the percentage of the cells at S phase and the apoptotic rate were significantly increased ( $P < 0.01$ ). Compared with control group, the expression levels of p-ERK, p-AKT, and Bcl-2 proteins in the cells in APOC1 over-expression group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of cleaved caspase-3 protein was increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** High expression of APOC1 can inhibit the proliferation of the human liver cancer HepG2 cells and induce the apoptosis, and its mechanism may be related to inhibition of the expressions of p-ERK, p-AKT, Bcl-2 proteins and promotion of the expression of cleaved caspase-3 protein.

**KEYWORDS** Apolipoprotein C1; Liver neoplasm; Cell proliferation; Apoptosis; Human liver cancer HepG2 cell

肝癌是最常见和最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 我国肝癌发病率和死亡率居世界首位, 在全球范围内为第4位癌症死因, 每年新增病例80万<sup>[1-2]</sup>。肝癌不易早期诊断, 导致其治疗选择受限, 生存率低。

载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C1, APOC1) 是最小的载脂蛋白 (apolipoprotein, APO), 相对分子质量 6 600, APOC1 与癌症的发生发展有关联。前列腺癌组织中 APOC1 的表达明显高于正常前列腺组织, 沉默 APOC1 可抑制前列腺癌细胞的增殖和克隆形成, 阻止细胞周期进展, 促进癌细胞凋亡<sup>[3]</sup>; 胃癌患者血清中 APOC1 水平明显高于对照组, APOC1 蛋白在胃癌组织中的表达水平明显高

于癌旁组织和正常组织, 而且 APOC1 表达水平升高与患者总生存率降低有关联<sup>[4-5]</sup>; APOC1 表达水平降低可抑制食管癌的进展, 并与患者预后和免疫微环境有关联<sup>[6-7]</sup>。研究<sup>[8-10]</sup>显示: 结直肠癌、乳头状甲状腺癌和儿童肾母细胞瘤患者血清中 APOC1 水平明显降低。但目前对肝癌中 APOC1 作用的研究较少, 其在肝癌中的作用尚不明确, 调控肝癌进展的分子机制也尚未见报道。本研究拟通过生物信息学方法分析 APOC1 在肝癌组织中的表达, 并分析其与肝癌患者预后的关系, 进一步在 APOC1 低表达的 HepG2 细胞中过表达 APOC1, 通过检测细胞增殖率、凋亡率及细胞中与增殖和凋亡相关蛋白的表达, 探讨 APOC1 对肝癌 HepG2 细

胞的影响,并初步阐明其作用机制,以期为肝癌的临床治疗提供新的靶点。

## 1 材料与方法

**1.1 数据库分析** 临床肝癌患者样本来自癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)项目中 level 3 HTSeq-FPKM 格式的 RNAseq 数据。将 FPKM 格式的 RNAseq 数据进行  $\text{Log}_2$  转化,保留 50 例配对样本<sup>[11-12]</sup>。

**1.2 细胞、主要试剂和仪器** 肝癌 HepG2、PLC5 和 Huh7 细胞(中国科学院上海细胞库),人高转移肝癌 HCCLM3 细胞和人胚胎肾 HEK293T 细胞(中国医科大学染色质教研室惠赠)。过表达质粒 pcDNA3.1-APOC1(长沙优宝生物科技有限公司构建),jetPRIME 转染试剂(北京达科为生物技术有限公司),TRIzol 试剂、反转录试剂盒、ChamQ Universal SYBR 实时定量试剂盒和 TUNEL BrightGreen 凋亡检测试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司),CellTiter96® Aqueous One Solution 细胞增殖检测试剂盒(美国 Promega 公司),5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)-488 细胞增殖检测试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司),Annexin V FITC/7-AAD 凋亡检测试剂盒(苏州四正柏生物科技有限公司),细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、磷酸化 ERK(phosphorylated ERK, p-ERK)、蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、磷酸化 AKT(phosphorylated AKT, p-AKT)、B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和活化型含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase-3, cleaved caspase-3)抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司)。Transwell 小室(膜孔径  $8\mu\text{m}$ , 美国 Corning 公司),实时荧光定量 PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)仪(美国 ABI 公司),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

**1.3 RT-qPCR 法检测不同肝癌细胞中 APOC1 mRNA 表达水平** 采用 TRIzol 试剂由细胞中分离总 RNA,采用反转录试剂盒进行逆转录,使用 ChamQ Universal SYBR 实时定量试剂在 QuantStudio 3 仪器上进行 RT-qPCR 检测,采用

$2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算不同细胞中 APOC1 mRNA 表达水平。引物序列:APOC1,上游引物 5'-TCCTGGTGG-TGGTTCTGTCGATC-3',下游引物 5'-TTTGA-TGCGGCTGATGAGTTCCC-3';18S,上游引物 5'-TTGACGGAAGGGCACCACCAG-3',下游引物 5'-GCACCACCACCCACGGAATC-3'。引物由深圳华大基因科技有限公司合成。

**1.4 细胞培养、转染和分组** 细胞在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,置于  $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中孵育。肝癌 HepG2 细胞分为 APOC1 过表达组(转染 pcDNA3.1-APOC1 质粒)和对照组(转染 pcDNA3.1 质粒)。转染按照 jetPRIME 转染试剂说明书进行操作:HepG2 细胞采用胰酶消化后接种于 6 孔细胞培养板中,当细胞密度达到约 80% 时进行转染,24 h 后收集细胞进行 RT-qPCR 检测,48 h 后收集细胞进行 Western blotting 检测。

**1.5 MTS 法检测 2 组细胞增殖活性** 转染后将 2 组细胞以每孔  $2\times 10^3$  个细胞的密度接种于 96 孔细胞培养板中,每组设 3 个复孔,于培养不同时间点进行细胞增殖实验,具体步骤按照 CellTiter96® Aqueous One Solution 细胞增殖检测试剂盒说明书进行。采用酶标仪检测 490 nm 波长处每孔吸光度(A)值,并以 0 d 平均 A 值进行均一化处理后采用 GraphPad Prism 7.0 软件绘制增殖曲线,以相对 A 值代表细胞增殖活性。

**1.6 EdU 染色法检测 2 组细胞增殖率** 转染后取对数生长期细胞接种于共聚焦培养皿中,每孔  $2\times 10^4$  个细胞,培养 24 h 后按照试剂说明书进行 EdU 标记、细胞固定、染色和荧光检测。采用 Image J 软件分析荧光强度,计算细胞增殖率。细胞增殖率 = EdU 荧光强度 / DAPI 荧光强度  $\times 100\%$ 。

**1.7 Transwell 小室实验检测 2 组细胞中迁移细胞数** 转染后将 2 组细胞用无血清培养基以每孔  $5\times 10^4$  个细胞( $100\mu\text{L}$ )的密度接种于 24 孔 Transwell 培养板的上层小室内,下层小室内加入  $600\mu\text{L}$  含 10% 血清的培养基,培养 24 h 后,取出上层小室,弃培养基,用干净棉签轻轻擦拭上层小室内表面,上层小室外表面为迁移细胞,用 0.1% 结晶紫染色后倒置显微镜下观察并拍照,计数各自上层小室外穿膜细胞数,即迁移细胞数,代表细胞迁移能力。

**1.8 流式细胞术检测 2 组不同细胞周期细胞百分率和凋亡率** 取对数生长期 2 组 HepG2 细胞接种于

6孔细胞培养板中, 37℃、5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养过夜后进行转染, 转染后 48 h 收集细胞, 用不含 EDTA 的胰酶进行消化, 离心后沉淀细胞。细胞周期检测: 加入 1 mL 70% 冰预冷的乙醇, 混匀后 4℃ 固定过夜; 次日, 离心收集细胞, PBS 缓冲液洗涤 2 次, 加入 500 μL PI 染液室温避光孵育 15 min 后上机检测 2 组不同细胞周期细胞百分率。细胞凋亡率检测: 加入 100 μL 结合缓冲液重悬细胞, 加入 5 μL Annexin V FITC 和 5 μL 7-AAD 避光孵育 30 min 后加入 400 μL 结合缓冲液混匀, 上机检测 2 组细胞凋亡率。

**1.9 TUNEL 法检测 2 组细胞凋亡情况** 将盖玻片无水乙醇浸泡过夜后铺入 6 孔细胞培养板中, 接种  $1 \times 10^5$  个 HepG2 细胞, 达到对数生长期进行转染。转染 48 h 后, 取出孔板进行 TUNEL 实验, 具体步骤按照 TUNEL BrightGreen 凋亡检测试剂盒进行。共聚焦激光扫描显微镜下于 488 nm 波长处观察绿色荧光, 于 405 nm 波长处观察蓝色荧光, 细胞核中见绿色荧光的细胞代表凋亡细胞。

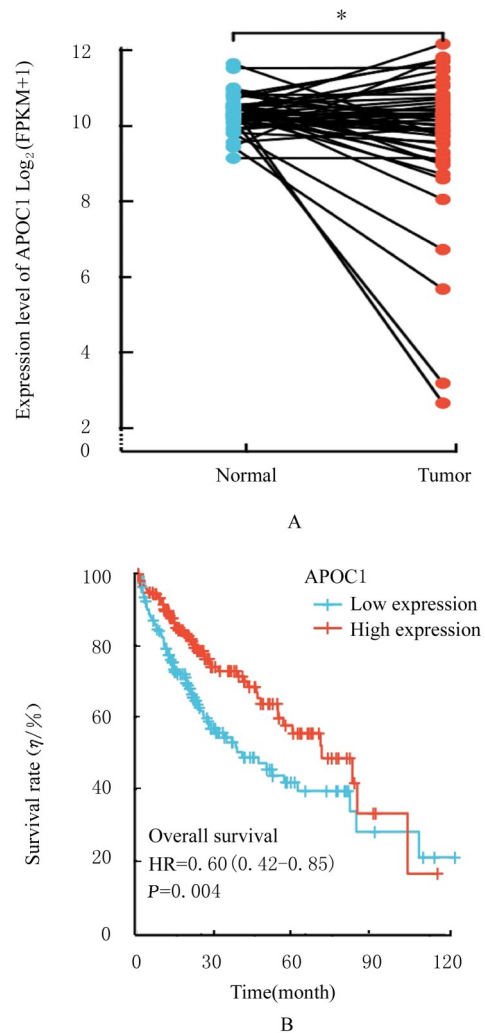
**1.10 Western blotting 法检测 2 组细胞中增殖和凋亡相关蛋白表达水平** 2 组 HepG2 细胞转染 48 h 后用 RIPA 裂解缓冲液提取细胞总蛋白, 定量后进行 8% SDS-PAGE 电泳, 转膜, 1% BSA 封闭 1 h 后加入一抗 4℃ 孵育过夜, 次日加入 HRP 标记二抗, 室温孵育 1 h, ECL 显影。采用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值, 计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平 = 目的蛋白条带灰度值 /  $\beta$ -actin 蛋白条带灰度值  $\times 100\%$ 。

**1.11 统计学分析** 采用 Graphpad Prism 7.0 统计软件进行统计学分析。2 组细胞中 APOC1 mRNA 表达水平、细胞增殖活性、迁移细胞数、不同细胞周期细胞百分率、细胞凋亡率、细胞中增殖和凋亡相关蛋白表达水平均符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间样本均数比较采用 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 APOC1 在肝癌患者癌组织中的表达水平及其与患者预后的相关性** TCGA 数据库分析结果显示: 肝癌患者癌组织中 APOC1 mRNA 表达水平明显低于正常肝组织, 2 组差值中位数为  $-0.347$  ( $-0.736 \sim -0.017$ ), 组间比较差异有统计学意义 ( $P = 0.042$ )。预后分析结果表明: APOC1 高表达组和低表达组肝癌患者生存时间比较差异有统计学

意义 ( $P = 0.004$ ), APOC1 高表达组肝癌患者预后更好。见图 1。



\* $P < 0.05$  compared with normal liver tissue.

图1 肝癌患者癌组织和正常肝组织中 APOC1 mRNA 表达水平(A)及其与肝癌患者预后的相关性(B)

Fig. 1 Expression levels of APOC1 mRNA in cancer tissue and normal liver tissue of liver cancer patients(A) and its correlation with prognosis of liver cancer patients(B)

**2.2 不同肝癌细胞和转染后 2 组 HepG2 细胞中 APOC1 mRNA 表达水平** HEK293T 细胞和不同肝癌细胞中均有 APOC1 mRNA 表达, 与 HEK293T 细胞比较, 不同肝癌细胞中 APOC1 mRNA 表达水平均降低 ( $P < 0.05$ ), HepG2 细胞中 APOC1 mRNA 表达水平最低。见图 2。与对照组 ( $1.04 \pm 0.37$ ) 比较, APOC1 过表达组细胞中 APOC1 mRNA 表达水平 ( $110.17 \pm 8.41$ ) 明显升

高 ( $P < 0.01$ )。

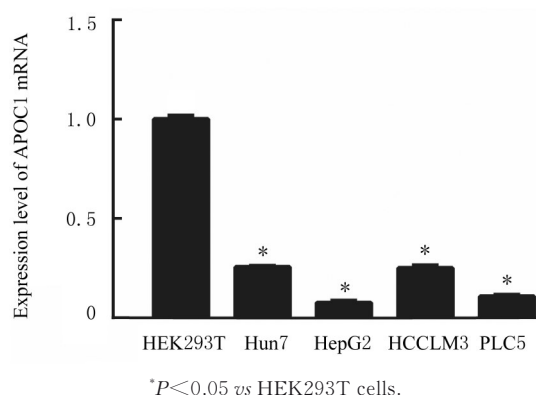


图2 不同肝癌细胞中 APOC1 mRNA 表达水平

Fig. 2 Expression levels of APOC1 mRNA in different liver cancer cells

### 2.3 2组细胞增殖活性、增殖率和迁移细胞数

MTS法检测结果显示:与对照组( $1.78 \pm 0.07$ )比较, APOC1过表达组细胞增殖活性( $1.30 \pm 0.03$ )明显降低( $P < 0.01$ )。EdU染色结果显示:

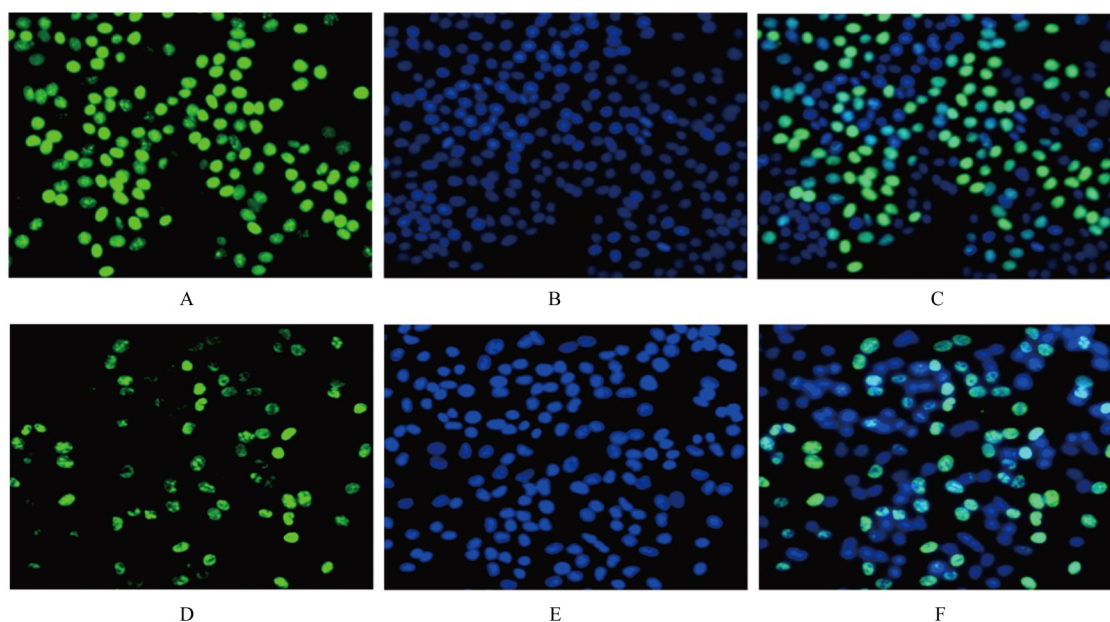
与对照组( $81.83\% \pm 8.72\%$ )比较, APOC1过表达组细胞增殖率( $43.58\% \pm 17.02\%$ )明显降低( $P < 0.05$ )。见图3。Transwell小室实验结果显示:与对照组( $509.7$ 个 $\pm 83.2$ 个)比较, APOC1过表达组细胞中迁移细胞数( $191.7$ 个 $\pm 34.5$ 个)明显减少( $P < 0.01$ )。见图4。

### 2.4 2组不同细胞周期细胞百分率、细胞凋亡率和凋亡情况

与对照组( $26.26\% \pm 2.06\%$ 和 $5.80\% \pm 1.37\%$ )比较, APOC1过表达组细胞中S期细胞百分率( $37.40 \pm 1.96\%$ )和细胞凋亡率( $20.20\% \pm 1.41\%$ )明显升高( $P < 0.01$ )。见图5。TUNEL法检测结果显示:与对照组比较, APOC1过表达组细胞中凋亡细胞数明显增多。见图6。

### 2.5 2组细胞中增殖和凋亡相关蛋白表达水平

与对照组比较, APOC1过表达组细胞中p-ERK、p-AKT和Bcl-2蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$ ), ERK和AKT蛋白表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), cleaved caspase-3蛋白表达水平明显升高( $P < 0.01$ )。见图7。



A—C: Control group; D—F: APOC1 over-expression group; A, D: EdU; B, E: DAPI; C, F: Merge.

图3 EdU染色法检测2组细胞增殖情况( $\times 100$ )

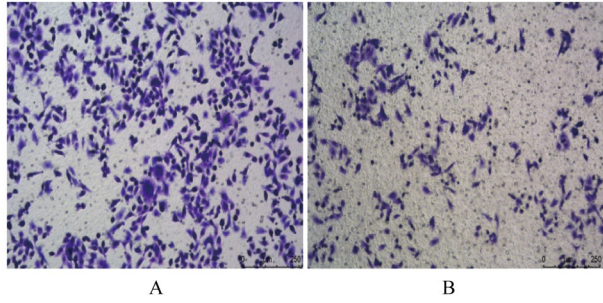
Fig. 3 Proliferation of cells in two groups detected by EdU staining( $\times 100$ )

## 3 讨论

我国肝炎发病率较高,故原发性肝癌严重威胁着人们的生命健康。目前肝癌早期治疗困难,预后不良,因此发现与原发性肝癌发生发展和预后相关

的潜在生物标志物,探索其可能涉及的分子机制,对肝癌的治疗具有重要意义。

APO家族异常可以导致肿瘤细胞增殖和侵袭能力改变<sup>[13-15]</sup>。APOC1是富含甘油三酯的脂蛋白和高密度脂蛋白的组成部分。近期研究<sup>[4, 16]</sup>表明:



A: Control group; B: APOC1 over-expression group.

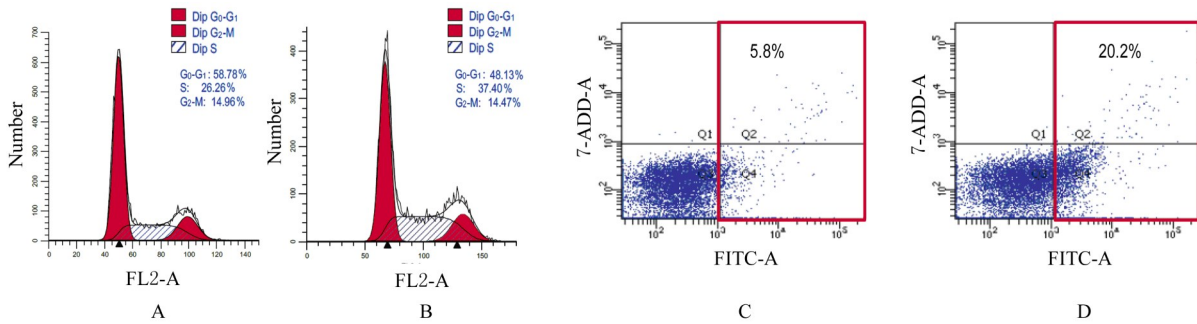
图 4 Transwell 小室实验检测 2 组细胞迁移情况 (结晶紫,  $\times 100$ )

Fig. 4 Migration of cells in two groups detected by Transwell chamber assay (Crystal violet,  $\times 100$ )

APOC1 与癌症的发生发展有关, 包括胃癌和肺癌等。但目前 APOC1 在肝癌中的差异表达、与肝癌

患者预后的关系及可能的分子机制尚未见系统性研究。本研究通过 TCGA 数据库分析结果显示: APOC1 在肝癌组织中表达水平降低, 并且 APOC1 高表达组肝癌患者生存期较低表达组患者延长, 表明 APOC1 可能是肝癌的重要分子标志物和预后因子。本研究结果显示: 与对照组比较, 过表达 APOC1 后可抑制 HepG2 细胞的增殖和迁移能力, 并且 S 期细胞百分率和细胞凋亡率明显升高, 表明 APOC1 高表达可导致细胞周期 S 期阻滞, 并诱导细胞凋亡。

研究<sup>[17-20]</sup>显示: ERK/AKT 信号通路涉及多个复杂的生物学过程, 如细胞增殖、迁移、侵袭和抗凋亡等。为了明确 APOC1 是否通过调节 ERK/AKT 信号通路活性影响肝癌的进展, 本文作者检测 HepG2 细胞中 ERK/AKT 信号通路相关蛋白表



A, B: Percentage of cells at different cell cycles; C, D: Apoptotic rate; A, C: Control group; B, D: APOC1 over-expression group.

图 5 流式细胞术检测 2 组不同细胞周期细胞百分率和凋亡率

Fig. 6 Percentages of cells at different cell cycles and apoptotic rates of cells in two groups detected by flow cytometry

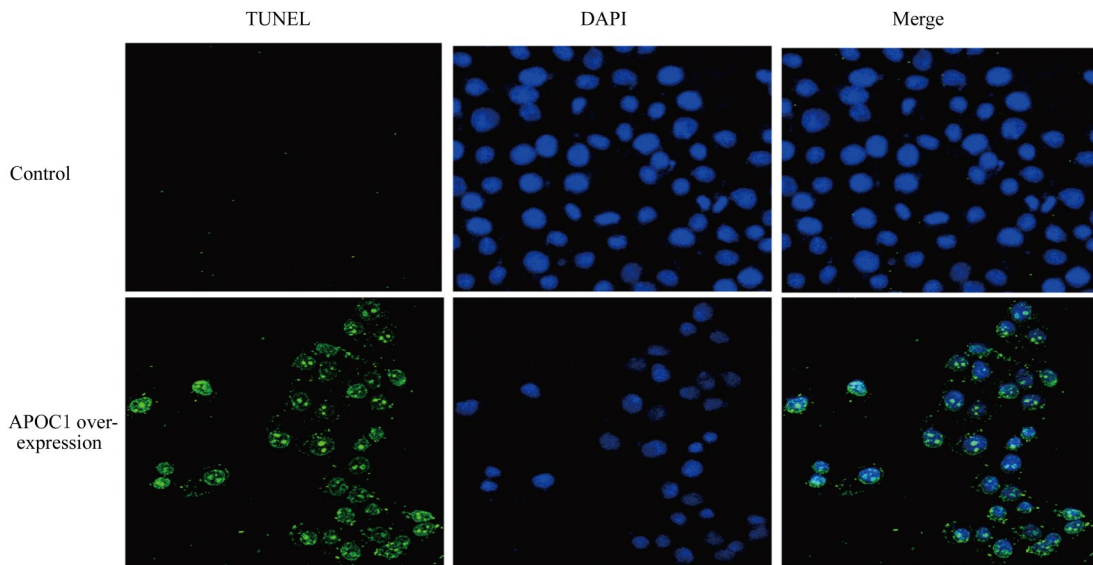
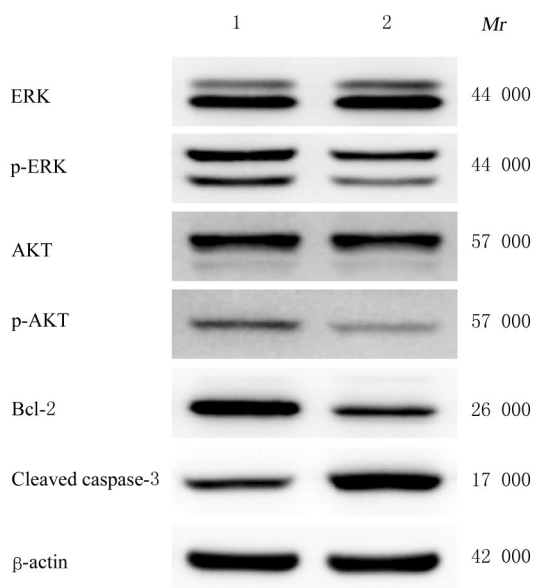
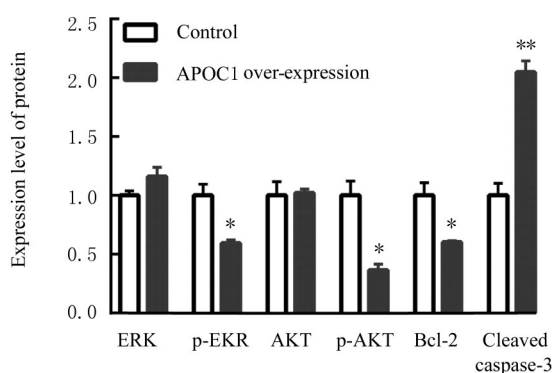


图 6 TUNEL 法检测 2 组细胞凋亡情况 ( $\times 400$ )

Fig. 6 Apoptosis of cells in two groups detected by TUNEL method ( $\times 400$ )



A



B

Lane 1: Control group; Lane 2: APOC1 over-expression group.  
\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  compared with control group.

图7 Western blotting法检测2组细胞中增殖和凋亡相关蛋白表达电泳图(A)及直条图(B)

Fig. 7 Electrophoregram (A) and histogram (B) of expressions of proliferation and apoptosis related proteins in cells in two groups detected by Western blotting method

达水平,结果显示:APOC1过表达组细胞中增殖相关蛋白p-ERK和p-AKT表达水平明显降低,凋亡相关蛋白Bcl-2表达水平明显降低,cleaved caspase-3表达水平明显升高,表明APOC1可能通过ERK/AKT信号通路的失活来抑制肝癌细胞的增殖和侵袭<sup>[21-22]</sup>,抑制ERK/AKT信号通路可降低抗凋亡和增殖相关蛋白的表达,进而促进肝细胞凋亡并抑制其迁移。

综上所述,APOC1上调能够通过抑制

ERK/AKT信号通路进而抑制肝癌HepG2细胞增殖和迁移,并诱导细胞凋亡,APOC1可能是肝癌治疗的潜在靶点。本研究结果为肝癌的靶向治疗提供了理论依据,但关于APOC1的临床价值还有待进一步研究。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

宋慧娟参与实验操作和论文撰写,徐振华参与数据库分析和统计学分析,何东宁参与实验设计和论文修改。

#### [参考文献]

- [1] 韩家鑫,宓余强,徐亮,等.肝细胞癌早期筛查和诊断的研究进展[J].临床肝胆病杂志.2023,39(6):1468-1475.
- [2] SONG H J, SUN N, LIN L, et al. Splicing factor PRPF6 upregulates oncogenic androgen receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3665-3678.
- [3] SU W P, SUN L N, YANG S L, et al. Apolipoprotein C1 promotes prostate cancer cell proliferation *in vitro* [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2018, 32(7): e22158.
- [4] YI J, REN L W, WU J, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(16): 380.
- [5] 徐胜元,毕林刚,于志勇.载脂蛋白C1在胃癌患者中的表达及其与预后的关系[J].重庆医学,2020,49(23):3974-3978.
- [6] GUO Q, LIU X L, JIANG N, et al. Decreased APOC1 expression inhibited cancer progression and was associated with better prognosis and immune microenvironment in esophageal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(11): 4904-4929.
- [7] CAO X Y, WU B Q, GUO S M, et al. APOC1 predicts a worse prognosis for esophageal squamous cell carcinoma and is associated with tumor immune infiltration during tumorigenesis [J]. Pathol Oncol Res, 2023, 29: 1610976.
- [8] ENGWEGEN J Y, DEPLA A C, SMITS M E, et al. Detection of colorectal cancer by serum and tissue protein profiling: a prospective study in a population at risk [J]. Biomark Insights, 2008, 3: 375-385.
- [9] FAN Y X, SHI L N, LIU Q L, et al. Discovery and identification of potential biomarkers of papillary thyroid carcinoma [J]. Mol Cancer, 2009, 8: 79.

- [10] ZHANG Q, WANG J X, DONG R, et al. Identification of novel serum biomarkers in child nephroblastoma using proteomics technology [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(1): 631-638.
- [11] LIU J F, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 400-416.
- [12] TANG W W, LIU H Y, LI X, et al. Upregulation of APOC1 promotes colorectal cancer progression and serves as a potential therapeutic target based on bioinformatics analysis [J]. *J Oncol*, 2023, 2023: 2611105.
- [13] MA X L, GAO X H, GONG Z J, et al. Apolipoprotein A1: a novel serum biomarker for predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70654-70668.
- [14] JAYAKAR S K, LOUDIG O, BRANDWEINGENSLER M, et al. Apolipoprotein E promotes invasion in oral squamous cell carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(10): 2259-2272.
- [15] 张艺博, 姚霜, 程港丽, 等. 载脂蛋白M对肾癌细胞增殖、迁移与侵袭的抑制作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1227-1236.
- [16] 杨凤鸣, 李聪, 冒学莲, 等. 肺癌患者血清载脂蛋白C1水平及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(23): 2839-2843.
- [17] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [18] JOHNSON G L, LAPADAT R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases [J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1911-1912.
- [19] 孔雯聪, 贺武斌, 苏荣健, 等. MST1R抑制剂BMS-777607对乳腺癌MCF-7细胞增殖的抑制和凋亡诱导作用 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(3): 451-457.
- [20] 田乐, 王颖航, 潘志, 等. 基于网络药理学探讨消癥活络方通过ERK5通路抗大鼠肝纤维化的机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 582-589.
- [21] CHEN J H, CHIANG I T, HSU F T. Protein kinase B inactivation is associated with magnolol-enhanced therapeutic efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 87.
- [22] HUA H, ZHU Y, SONG Y H. Ruscogenin suppressed the hepatocellular carcinoma metastasis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 115-122.