

肝细胞癌组织中 PRDX4, GRAMD1A 水平表达与临床病理特征及预后的关系研究

赵倩, 冯娇 (巴中市中心医院检验科, 四川巴中 636600)

摘要: 目的 探究肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中过氧化物还原酶 4 (peroxiredoxin 4, PRDX4), GRAM 结构域蛋白 1A (GRAM domain-containing protein 1A, GRAMD1A) 的水平表达, 并分析二者与临床病理特征及预后的关系。方法 收集巴中市中心医院 2017 年 5 月 ~ 2020 年 5 月收治的 136 例肝细胞癌患者作为研究对象, 术中取癌组织与癌旁组织, 采用免疫组织化学法测定肝细胞癌组织与癌旁组织中 PRDX4 和 GRAMD1A 的表达, Kaplan-Meier 生存曲线分析 PRDX4 和 GRAMD1A 表达与肝细胞癌患者生存率的关系, COX 回归模型分析肝细胞癌患者预后的影响因素。结果 肝细胞癌组织 PRDX4 [69.12% (94/136)] 和 GRAMD1A 阳性表达率 [58.82% (80/136)] 高于癌旁组织 [7.35% (10/136), 18.38% (25/136)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2=109.846, 46.923$, 均 $P < 0.05$)。TNM 分期为 III 期 + IV 期、组织分化程度低分化、肿瘤多发、HBsAg 阳性的肝细胞癌患者 PRDX4 和 GRAMD1A 阳性表达比例显著高于 TNM 分期为 I 期 + II 期、组织分化程度高/中分化、肿瘤少发、HBsAg 阴性的肝细胞癌患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.273, 16.359, 10.004, 5.485; 23.217, 24.461, 18.651, 8.594$, 均 $P < 0.05$); 肝细胞癌组织 PRDX4 阳性表达患者的三年生存率 [43.62% (41/94)] 低于 PRDX4 阴性表达患者 [73.81% (31/42)], 肝细胞癌组织 GRAMD1A 阳性表达患者三年生存率 [46.25% (37/80)] 低于 GRAMD1A 阴性表达患者 [62.50% (35/56)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.965, 7.475$, 均 $P < 0.05$); TNM 分期、肿瘤数量、HBsAg, PRDX4 和 GRAMD1A 表达是影响肝细胞癌患者死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。结论 肝细胞癌组织中 PRDX4 和 GRAMD1A 阳性率升高, 与患者预后不良密切相关, 二者可作为肝细胞癌诊断和预后评估的生物标记物。

关键词: 肝细胞癌; 过氧化物还原酶 4; GRAM 结构域蛋白 1A

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-120-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.020

Study on the Relationship among the Expression of PRDX4 and GRAMD1A Levels in Hepatocellular Carcinoma Tissues with Clinicopathologic Features and Prognosis

ZHAO Qian, FENG Jiao (Department of Clinical Laboratory, Bazhong Central Hospital, Sichuan Bazhong 636600, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of peroxiredoxin 4 (PRDX4) and GRAM domain-containing protein 1A (GRAMD1A) levels in hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and analyze their relationship with clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 136 patients with HCC admitted to Bazhong Central Hospital from May 2017 to May 2020 were regarded as research subjects. Cancer tissue and adjacent tissue were taken during surgery. Immunohistochemical method was applied to determine the expression of PRDX4 and GRAMD1A in HCC tissues and adjacent tissues. Kaplan-Meier survival curve was applied to analyze the relationship between PRDX4 and GRAMD1A expression and survival rate in HCC patients. COX regression model was applied to analyze the prognostic factors of HCC patients. **Results** The positive expression rates of PRDX4 [69.12% (94/136)] and GRAMD1A [58.82% (80/136)] in HCC tissues were higher than those in adjacent tissues [7.35% (10/136), 18.38% (25/136)], with significant differences ($\chi^2=109.846, 46.923$, all $P < 0.05$). The positive expression rates of PRDX4 and GRAMD1A in HCC patients with TNM stage III+IV, low tissue differentiation, multiple tumors, and HBsAg positive were higher than those in HCC patients with TNM stage I+II, high/medium tissue differentiation, fewer tumors, and HBsAg negative ($\chi^2=12.273, 16.359, 10.004, 5.485; 23.217, 24.461, 18.651, 8.594$, all $P < 0.05$). The 3-year survival rate of patients with PRDX4 positive expression [43.62% (41/94)] in HCC tissue was lower than that of patients with PRDX4 negative expression [73.81% (31/42)], the 3-year survival rate of GRAMD1A positive expression patients [46.25% (37/80)] was lower than that of GRAMD1A negative expression patients [62.50% (35/56)], and the differences were statistically significant ($\chi^2=12.965, 7.475$, all $P < 0.05$). TNM staging, tumor number, HBsAg, PRDX4, and

GRAMD1A expression were independent risk factors for mortality in HCC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rates of PRDX4 and GRAMD1A were increased in HCC tissues, and they were closely related to the poor prognosis of patients. Both of them may be used as biomarkers for diagnosis and prognosis evaluation of HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma; peroxiredoxin 4; GRAM domain-containing protein 1A

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 作为一种常见的肝脏恶性肿瘤, 严重危害人类的生命健康^[1-2]。近年来对该疾病的早诊、早治、预后评估的研究已经取得了较大进展, 但仍存在预后较差的情况^[3], 因此, 寻找与肝细胞癌诊断及预后评估相关的标志物, 对于该病的诊断、治疗及预后改善具有重要意义。过氧化物还原酶 4 (peroxiredoxin 4, PRDX4) 属于氧化还原家族蛋白的一员, 其通过调节过氧化物酶活节、机体氧化还原反应等参与肿瘤的发生发展^[4-6]。GRAM 结构域蛋白 1A (GRAM domain-containing protein 1A, GRAMD1A) 是一种细胞内蛋白和脂质结合的信号蛋白, 其可能与人类癌症发生发展密切相关^[7]。目前关于肝细胞癌组织中 PRDX4, GRAMD1A 的水平表达及二者与临床病理特征和预后的关系尚未明确^[8-9], 本研究通过探究 PRDX4 和 GRAMD1A 在肝细胞癌组织中的水平表达, 并分析二者与临床病理特征和预后的关系, 旨在为肝细胞癌患者的预后改善提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集巴中市中心医院 2017 年 5 月 ~ 2020 年 5 月收治的 136 例肝细胞癌患者作为研究对象, 术中切除肝细胞癌组织和癌旁组织, 患者年龄在 30 ~ 79 (56.05 ± 11.25) 岁; 其中男性 81 例, 女性 55 例。本研究已经获得本医院医学伦理委员会同意 (2017-03-172), 并且患者和家属均已知悉同意。

纳入标准: ①肝细胞癌患者病情诊断符合相关诊疗指南^[10]; ②首次被确诊为肝细胞癌患者; ③病理组织分化程度分级符合世界卫生组织制定标准, 肿瘤分期符合美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第八版病理肿瘤淋巴结 (pathologic tumor node metastasis, pTNM) 分期标准, 将患者分为 I 期 + II 期 ($n=59$) 和 III 期 + IV 期 ($n=77$); ④ Child-Pugh 分级参照肝功能分级标准, 按照肝性脑病、腹腔积液、总胆红素、凝血酶原时间延长四项指标得分之和, 分为 A 级 (5~6 分, $n=86$) 和 B 级 (7~9 分, $n=50$)。排除标准: ①近三个月进行过放疗或化疗的患者; ②具有自身免疫缺陷疾病的患者; ③患有严重心力衰竭、冠心病等心脑血管疾病患者。

1.2 仪器与试剂 二甲苯、乙醇、过氧化氢 (天津科密欧试剂有限公司); 一抗 (美国 Abcam 公司), 以 1 : 100 比例稀释; 二抗、二甲胺基苯甲

醛 (diaminobenzidin, DAB) 显色剂 (丹麦 dako 公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及保存: 术中收集切除肝细胞癌组织和癌旁组织样本, 采用石蜡包埋的方式, 将样本做成石蜡标本, 以备免疫组织化学染色检测 PRDX4 和 GRAMD1A 表达。

1.3.2 肝细胞癌组织与癌旁组织 PRDX4 和 GRAMD1A 表达测定: 将制作好的石蜡标本进行切片 (约 $4 \mu\text{m}$) 处理, 经二甲苯溶液脱蜡、梯度乙醇洗脱、过氧化氢浸泡, 加入一抗 4°C 过夜, 加入二抗 37°C 孵育 25min, 显色后, 封片镜检。观察视野中阳性表达细胞数。判定标准: 染色强度评分: 无染色 0 分, 浅黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕色 3 分; 阳性细胞比例评分: 无阳性细胞 0 分, 阳性细胞 1% ~ 10% 1 分, 11% ~ 50% 2 分, 51% ~ 80% 3 分, 超过 80% 4 分。染色指数计算为染色强度评分和阳性细胞比例评分的乘积来评价表达水平: 0 ~ 4 分为阴性表达, 5 ~ 12 分为阳性表达^[6]。

1.3.3 预后随访: 医院指定专业医师负责对纳入肝细胞癌患者进行电话咨询、门诊复查等方式进行预后随访, 随访率 100%。随访时间为手术治疗之后截至到 2023 年 5 月, 为期三年。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 进行数据分析以及图形绘制。计数资料采用百分数 (%) 表示, 组间两两比较采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法进行肝细胞癌患者预后生存分析, 并绘制生存曲线, 分析不同 PRDX4 和 GRAMD1A 表达患者的生存率; 采用 COX 回归模型分析肝细胞癌患者预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝细胞癌组织与癌旁组织 PRDX4 和 GRAMD1A 表达比较 肝细胞癌组织 PRDX4 [69.12% (94/136)] 和 GRAMD1A 阳性表达率 [58.82% (80/136)] 高于癌旁组织 [7.35% (10/136), 18.38% (25/136)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2=109.846, 46.923$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 肝细胞癌组织 PRDX4 和 GRAMD1A 表达与患者临床病理特征的关系 见表 1。TNM 分期为 III 期 + IV 期、组织分化程度低分化、肿瘤多发、HBsAg 阳性的肝细胞癌患者 PRDX4 和 GRAMD1A 阳性表达比例显著高于 TNM 分期为 I 期 + II 期、组织分化程度高 / 中分化、肿瘤少发、HBsAg 阴性的肝细胞癌患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 肝细胞癌组织 PRDX4 和 GRAMD1A 表达与患者临床病理特征的关系 $n(\%)$

类 别	<i>n</i>	PRDX4		χ^2	<i>P</i>	GRAMD1A		χ^2	<i>P</i>	
		阴性表达 (<i>n</i> =42)	阳性表达 (<i>n</i> =94)			阴性表达 (<i>n</i> =56)	阳性表达 (<i>n</i> =80)			
年龄 (岁)	< 60	74	25 (59.52)	49 (52.13)	0.640	0.424	36 (64.29)	38 (47.50)	3.742	0.053
	≥ 60	62	17 (40.48)	45 (47.87)			20 (35.71)	42 (52.50)		
性别	男性	81	29 (69.05)	52 (55.32)	2.271	0.132	35 (62.50)	46 (57.50)	0.342	0.559
	女性	55	13 (30.95)	42 (44.68)			21 (37.50)	34 (42.50)		
肿瘤直径 (cm)	< 5	60	15 (35.71)	45 (47.87)	1.741	0.187	26 (46.43)	34 (42.50)	0.206	0.650
	≥ 5	76	27 (64.29)	49 (52.13)			30 (53.57)	46 (57.50)		
TNM 分期 (期)	I + II	59	17 (77.27)	42 (36.84)	12.273	<0.001	38 (67.86)	21 (26.25)	23.217	<0.001
	III + IV	77	25 (22.73)	52 (63.16)			18 (32.14)	59 (73.75)		
组织分化程度	中 / 高分化	75	34 (80.95)	41 (43.62)	16.359	<0.001	45 (80.36)	30 (37.35)	24.461	<0.001
	低分化	61	8 (19.05)	53 (56.38)			11 (19.64)	50 (62.50)		
肿瘤数量	单发	51	24 (57.14)	27 (28.72)	10.004	0.002	33 (58.93)	18 (22.50)	18.651	<0.001
	多发	85	18 (42.86)	67 (71.27)			23 (41.07)	62 (77.50)		
HBsAg	阳性	69	15 (35.71)	54 (57.45)	5.485	<0.001	20 (35.71)	49 (61.25)	8.594	0.003
	阴性	67	27 (64.29)	40 (42.55)			36 (64.29)	31 (38.75)		
Child-Pugh 分级	A 级	86	29 (69.05)	57 (60.64)	0.883	0.347	39 (69.64)	47 (58.75)	1.681	0.195
	B 级	50	13 (30.95)	37 (39.36)			17 (30.36)	33 (41.25)		

2.3 肝细胞癌组织 PRDX4 和 GRAMD1A 表达与患者预后的关系 见图 1。所有患者均完成随访, 随访率 100%, 其中存活 72 例, 死亡 64 例, 存活率为 52.94%。肝细胞癌组织 PRDX4 阳性表达患者三年生存率 [43.62% (41/94)] 低于 PRDX4 阴性表达患

者 [73.81% (31/42)], 肝细胞癌组织 GRAMD1A 阳性表达患者三年生存率 [46.25% (37/80)] 低于 GRAMD1A 阴性表达患者 [62.50% (35/56)], 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.965, 7.475$, 均 $P < 0.05$)。

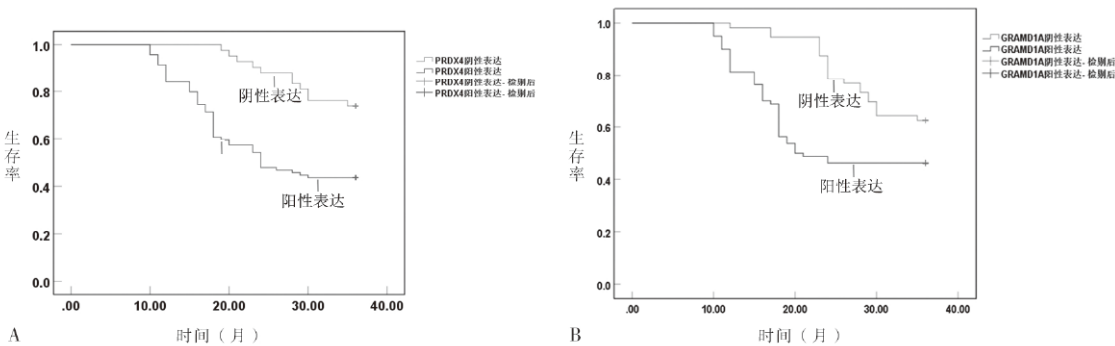


图 1 肝细胞癌组织 PRDX4 (A) 和 GRAMD1A (B) 与患者三年预后生存率的关系

2.4 COX 回归分析肝细胞癌患者预后的影响因素 见表 2。以肝细胞癌患者三年内是否死亡作为因变量, 以年龄、性别、肿瘤直径、TNM 分期、组织分化程度、肿瘤数量、HBsAg, Child-Pugh 分级、PRDX4 和 GRAMD1A 表达作为自变量, COX 多因素分析。结果显示, TNM 分期、肿瘤数量、HBsAg, PRDX4 和 GRAMD1A 表达是肝细胞癌患者三年预后死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

肝细胞癌作为全球第六大常见的恶性肿瘤和第四大癌症相关死因的疾病, 严重影响人类的健康^[11]。目前该疾病存在着恶化程度较高、临床预后较差、生存率低等情况, 同时该疾病的基因诊断方式存在灵敏度不佳情况^[12], 因此, 寻找与肝细胞癌预后相关的标志物, 对于改善肝细胞癌患者预后具有重要意义。

表 2 肝细胞癌患者预后的影响因素

因 素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.523	0.931 ~ 2.491	0.094	-	-	-
性别	1.296	0.895 ~ 1.877	0.170	-	-	-
肿瘤直径	1.384	0.933 ~ 2.052	0.106	-	-	-
TNM 分期	2.428	1.287 ~ 4.582	0.006	2.651	1.438 ~ 4.886	0.002
组织分化程度	1.522	0.931 ~ 2.489	0.094	-	-	-
肿瘤数量	2.596	1.392 ~ 4.842	0.003	2.741	1.424 ~ 5.172	0.002
HBsAg	3.015	1.495 ~ 6.082	0.002	3.240	1.578 ~ 6.652	0.001
Child-Pugh 分级	1.329	0.930 ~ 1.899	0.118	-	-	-
PRDX4	2.843	1.515 ~ 5.334	0.001	2.586	1.425 ~ 4.692	0.002
GRAMD1A	3.218	1.516 ~ 6.831	0.002	3.354	1.650 ~ 6.819	0.001

PRDX 是氧化还原反应的重要调节因子，与各种肿瘤的发生机制密切相关^[13-14]。PRDX4 作为 PRDX 家族的一员，是一种典型的过氧化物酶 2-Cys 抗氧化剂，其过表达抑制肿瘤细胞内的氧化应激，并通过影响促氧化酶和抗氧化酶的平衡调节肿瘤微环境促进肿瘤发展^[15-16]。随着研究的深入，发现 PRDX4 可以通过调节氧化还原平衡、氧化蛋白折叠和过氧化氢信号参与结直肠癌的进展，且其高表达通常与肝转移风险的增加相关，对预后评估有一定参考价值^[17]。本研究结果显示，肝细胞癌组织 PRDX4 阳性表达率高于癌旁组织，肝细胞癌患者癌组织 PRDX4 表达与 TNM 分期、组织分化、远处转移、HBsAg 有关。GUO 等^[18]在对人肝细胞癌细胞系的研究中发现，敲低 PRDX4 表达能够导致细胞内活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平迅速升高，肝脏炎症反应增加，抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡。推测可能是 PRDX4 表达水平降低增加癌细胞中 ROS 水平，并增加组织细胞内或外的炎症反应和生长因子的产生，进而抑制肝细胞癌细胞的增殖、侵袭，起抑癌作用。本研究还发现，肝细胞癌组织 PRDX4 阳性表达患者三年预后的生存率低于 PRDX4 阴性表达患者，PRDX4 是肝细胞癌患者三年预后死亡的独立危险因素，这提示 PRDX4 阳性表达可能导致预后不良的发生，推测 PRDX4 表达可能作为肝细胞癌患者预后评估的标志物。

GRAMD1A 在与细胞膜有关的生物学过程中起着至关重要的作用^[19]。既往研究显示，GRAMD1A 高表达可以通过激活信号转导与转录激活因子 5（signal transducers and activators of transcription 5, STAT5）信号来促进肝细胞癌干细胞的自我更新、化疗抵抗和肿瘤生长，从而导致恶性肿瘤的发

生，此外，GRAMD1A 表达与病理分化和生存状态呈显著正相关，GRAMD1A 高表达的患者预后较差^[20]。LUO 等^[21]研究显示，上调 GRAMD1A 表达，能够促进肝细胞癌增殖、迁移和侵袭。因此，GRAMD1A 可能在肝细胞癌组织中高表达，发挥促癌作用。本研究结果显示，肝细胞癌组织 GRAMD1A 阳性表达率高于癌旁组织，并且与 TNM 分期、组织分化程度、肿瘤数量、HBsAg 有关，推测 GRAMD1A 呈现强阳性表达，能够促进其靶向基因 STAT5 以及 STAT5 的转录活性诱导肝细胞癌细胞的自我更新及增殖、侵袭和迁移。此外，本研究还发现，肝细胞癌组织 GRAMD1A 阳性表达患者三年预后生存率显著低于 GRAMD1A 阴性表达患者，GRAMD1A 是预后不良的独立危险因素，这提示 GRAMD1A 阳性表达是患者预后死亡的关键因素，推测 GRAMD1A 可以作为肝细胞癌患者预后风险评估的标志物。

综上，肝细胞癌组织中 PRDX4 和 GRAMD1A 阳性表达率较癌旁组织升高，且其与患者预后不良密切相关，可作为肝细胞癌预后不良评估的生物标记物。本研究预后随访时间较短，并且收集的样本量较少，在后续研究中将延长研究对象随访时间，并扩大样本量，进而对本研究结果进行验证以增加研究的科学性，同时，其具体的作用机制和可能信号传导途径需要进一步深入研究。本研究仅限于为临床治疗和预后改善提供一定的参考性。

参考文献：

[1] 吴良银, 李文丽, 刘俊. 肝细胞癌患者生存预后相关长链非编码 RNA(LncRNA) 的生物信息学分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 18-21.
WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Bioinformatics analysis of long-chain non-coding RNA related to

- survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4): 18-21.
- [2] 高云飞, 高凤成, 李清峰, 等. 原发性肝细胞癌患者 TACE 治疗前后血清血小板源性生长因子 -BB 水平变化及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 73-76.
GAO Yunfei, GAO Fengcheng, LI Qingfeng, et al. Changes of serum platelet-derived growth factor-BB level before and after TACE treatment in patients with primary hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 73-76.
- [3] GILLES H, GARBUTT T, LANDRUM J. Hepatocellular Carcinoma [J]. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2022, 34(3): 289-301.
- [4] JAIN P, DVORKIN-GHEVA A, MOLLEN E, et al. NOX4 links metabolic regulation in pancreatic cancer to endoplasmic reticulum redox vulnerability and dependence on PRDX4[J]. *Science Advances*, 2021, 7(19): eabf7114.
- [5] PARK S Y, LEE Y J, PARK J, et al. PRDX4 overexpression is associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Oncology Letters*, 2020, 19(5): 3522-3530.
- [6] 朱涛, 王伟, 吴和刚. 胃癌组织中 FOXP1 和 FOXP1 的表达水平与临床病理特征及预后关系 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4): 68-73.
ZHU Tao, WANG Wei, WU Hegang. Expression of FOXP1 and FOXP1 in gastric cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4): 68-73.
- [7] 章志诚. GRAMD1A 在肾细胞癌中的作用及初步机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
ZHANG Zhicheng. Study on the role and preliminary mechanism of GRAMD1A in renal cell carcinoma[D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.
- [8] 鲁迪. 过氧化酶 6(Peroxiredoxin6) 在肝细胞肝癌中的表达和作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
LU Di. The expression and functional mechanism of peroxiredoxin 6 in hepatocellular carcinoma[D]. Hanzhou: Zhejiang University, 2017.
- [9] 张竞, 涂康生, 周振宇, 等. GRAMD4 在肝细胞癌中的表达及临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(2): 190-193.
ZHANG Jing, TU Kangsheng, ZHOU Zhenyu, et al. Expression and clinicopathological significance of GRAMD4 in hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2013, 29(2): 190-193.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医药行政司. 中国原发性肝癌诊疗指南 (2019 版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(2): 112-128.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China . Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2019 edition) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2020, 28(2): 112-128.
- [11] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surgery*, 2023, 158(4): 410-420.
- [12] 王路, 叶莎, 韩霞, 等. 循环外泌体 miRNA 检测对肝细胞癌临床诊断效能的 Meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4): 59-63.
WANG Lu, YE Sha, HAN Xia, et al. Meta-Analysis of the diagnostic value of circulating exosomes miRNA detection for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 59-63.
- [13] CHEN Liangyuan, HUANG Chunli, YANG Xiaojun, et al. Prognostic roles of mRNA expression of peroxiredoxins in lung cancer[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2018, 11: 8381-8388.
- [14] JIA Wenqiao, CHEN Pengxiang, CHENG Yufeng. PRDX4 and its roles in various cancers[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2019, 18: 1533033819864313.
- [15] MIZUTANI K, GUO X, SHIOYA A, et al. The impact of PRDX4 and the EGFR mutation status on cellular proliferation in lung adenocarcinoma[J]. *International Journal of Medical Science*, 2019, 16(9): 1199-1206.
- [16] JEONG S H, KIM R B, PARK S Y, et al. Nomogram for predicting gastric cancer recurrence using biomarker gene expression[J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2020, 46(1): 195-201.
- [17] LIANG Feng, WANG Shuang, GUO Yu, et al. Proteome profiling of endogenous and potential S-nitrosylation in colorectal cancer[J]. *Frontiers in Endocrinology(Lausanne)*, 2023, 14: 1153719.
- [18] GUO Xin, NOGUCHI H, ISHII N, et al. The association of peroxiredoxin 4 with the initiation and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2019, 30(10): 1271-1284.
- [19] SONG Xiuli, WANG Shihao, GU Bin, et al. Production and characterization of a monoclonal antibody against GRAM domain-containing protein 1A[J]. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*, 2014, 33(4): 246-253.
- [20] FU Binsheng, MENG Wei, ZHAO Hui, et al. GRAM domain-containing protein 1A (GRAMD1A) promotes the expansion of hepatocellular carcinoma stem cell and hepatocellular carcinoma growth through STAT5[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31963.
- [21] LUO Zongjiang, LU Libai, TANG Qianli, et al. CircCAMSAP1 promotes hepatocellular carcinoma progression through miR-1294/GRAMD1A pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(8): 3793-3802.

收稿日期: 2023-08-23

修回日期: 2023-12-07