

# 肝细胞癌病人线粒体 DNA 拷贝数与临床病理特征的关系及对预后的影响

陈芳芳<sup>1</sup> 彭祖祥<sup>2</sup> 皮儒先<sup>2</sup> 梁先春<sup>2</sup> 唐文<sup>2</sup> 王海波<sup>3</sup> 唐春<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国科学院大学重庆医院(重庆市人民医院)肿瘤科 400013; <sup>2</sup>陆军军医大学陆军特色医学中心(大坪医院)肝胆胰外科, 重庆 400042; <sup>3</sup>海军军医大学第三附属医院肝外科, 上海 200433

通信作者: 唐春, Email: tangchun7315@126.com

**【摘要】 目的** 探讨肝细胞癌病人线粒体 DNA 拷贝数与临床病理特征的关系及对预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集 2011 年 3—6 月海军军医大学附属东方肝胆外科医院收治的 71 例行手术切除肝细胞癌病人的临床病理资料;男 61 例,女 10 例;中位年龄为 55 岁,年龄范围为 26~80 岁。所有病人检测肝癌组织和癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数。观察指标:(1)肝细胞癌病人肝癌组织和癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数及其与临床病理特征的关系。(2)随访情况。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析。采用门诊或电话方式进行随访,了解病人术后生存情况。随访时间截至 2019 年 9 月。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或配对样本  $t$  检验。偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示。计数资料以绝对数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。单因素和多因素分析均采用 COX 回归模型,单因素分析中  $P < 0.10$  的指标纳入多因素分析。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率和绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存分析。**结果** (1)肝细胞癌病人肝癌组织和癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数及其与临床病理特征的关系:71 例肝细胞癌病人肝癌组织线粒体 DNA 拷贝数为  $0.85 \pm 0.08$ ,癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数为  $1.16 \pm 0.08$ ,两者比较,差异有统计学意义( $t = 2.96$ ,  $P < 0.05$ )。71 例病人中,48 例为线粒体 DNA 低拷贝数,23 例为线粒体 DNA 高拷贝数。线粒体 DNA 低拷贝数和高拷贝数病人肿瘤包膜(完整、不完整)和微血管侵犯(有、无)分别为 20、28 例,21、27 例和 16、7 例,4、19 例,上述指标比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 4.84, 4.74, P < 0.05$ )。(2)随访情况:71 例病人均获得随访,随访时间为 2.1~85.3 个月,中位随访时间为 47.8 个月。71 例病人 1、3、5 年总体生存率分别为 87.3%、64.7%、37.4%。48 例线粒体 DNA 低拷贝数病人 1、3、5 年总体生存率分别为 81.2%、50.0%、29.2%;23 例线粒体 DNA 高拷贝数病人 1、3、5 年总体生存率分别为 95.7%、86.5%、54.7%,两者生存情况比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.86, P < 0.05$ )。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析:单因素分析结果显示肿瘤数目、门静脉癌栓、微血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌分期、线粒体 DNA 拷贝数是影响肝细胞癌病人预后的相关因素(风险比=2.211, 2.911, 3.899, 3.587, 0.440, 95% 可信区间为 1.024~4.777, 1.485~5.704, 2.115~7.186, 1.615~7.966, 0.223~0.871,  $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示:微血管侵犯和线粒体 DNA 拷贝数是肝细胞癌病人预后的独立影响因素(风险比=2.754, 0.437, 95% 可信区间为 1.374~5.521, 0.205~0.932,  $P < 0.05$ )。**结论** 肝细胞癌病人线粒体 DNA 拷贝数与肿瘤包膜、微血管侵犯有关;微血管侵犯和线粒体 DNA 拷贝数是肝细胞癌病人预后的独立影响因素。

**【关键词】** 肝肿瘤; 线粒体; 脱氧核糖核酸; 病理学; 预后; 分析

**基金项目:**上海市博士后科研资助计划面上项目(13R21418400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211101-00535

收稿日期 2021-11-01

引用本文:陈芳芳,彭祖祥,皮儒先,等.肝细胞癌病人线粒体 DNA 拷贝数与临床病理特征的关系及对预后的影响[J].中华消化外科杂志,2021,20(12):1306-1312. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211101-00535.



## Relationship of mitochondrial DNA copy number with clinicopathological characteristics and its influence on the prognosis of hepatocellular carcinoma patients

Chen Fangfang<sup>1</sup>, Peng Zuxiang<sup>2</sup>, Pi Ruxian<sup>2</sup>, Liang Xianchun<sup>2</sup>, Tang Wen<sup>2</sup>, Wang Haibo<sup>3</sup>, Tang Chun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400013, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Daping Hospital, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China; <sup>3</sup>The Fourth Department of Hepatic Surgery, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Tang Chun, Email: tangchun7315@126.com

**[ Abstract ] Objective** To investigate the relationship of mitochondrial DNA (mtDNA) copy number with clinicopathologic characteristics and its influence on the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) patients. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 71 HCC patients undergoing surgical treatment in the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Naval Medical University from March to June 2011 were collected. There were 61 males and 10 females, aged from 26 to 80 years, with a median age of 55 years. The mtDNA copy number of tumor tissues and adjacent normal tissues were measured for all patients. Observation indicators: (1) the mtDNA copy number of tumor tissues and adjacent normal tissues and relationship between the mtDNA copy number and clinicopathological characteristics of HCC patients; (2) follow-up; (3) related factors for the prognosis of HCC patients. Follow-up using outpatient examination or telephone interview was conducted to detect postoperative survival of patients up to September 2019. Measurement data with normal distribution were described as  $Mean \pm SD$ , and comparison between groups was analyzed using independent samples *t* test or the matched samples *t* test. Measurement data with skewed distribution were described as *M*(range). Count data were represented as absolute numbers, and comparison between groups was analyzed using the chi-square test or Fisher exact probability. Univariate and multivariate analyses were conducted using the COX regression model. Variables with  $P < 0.10$  in the univariate analysis were included for the multivariate analysis. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method, and Log-rank test was used for survival analysis. **Results** (1) The mtDNA copy number of tumor tissues and adjacent normal tissues and relationship between the mtDNA copy number and clinicopathological characteristics of HCC patients: of 71 HCC patients, the mtDNA copy number was  $0.85 \pm 0.08$  in tumor tissues, versus  $1.16 \pm 0.08$  in adjacent normal tissues, showing a significant difference between them ( $t = 2.96, P < 0.05$ ). Of 71 HCC patients, 48 cases were mtDNA-low and 23 cases were mtDNA-high. Cases with tumor capsule as integrity or not-integrity, cases with or without microvascular (MVI) in mtDNA-low and mtDNA-high patients were 20, 28, 21, 27 and 16, 7, 4, 19, respectively, showing significant differences ( $\chi^2 = 4.84, 4.74, P < 0.05$ ). (2) Follow-up: 71 patients were followed up for 2.1 to 85.3 months, with a median follow-up time of 47.8 months. The 1-, 3-, 5-year overall survival rates of 71 HCC patients were 87.3%, 64.7, 37.4%, respectively. Moreover, the 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 81.2%, 50.0%, 29.2% of the mtDNA-low patients, versus 95.7%, 86.5%, 54.7% of the mtDNA-high patients, showing a significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 5.86, P < 0.05$ ). (3) Related factors for the prognosis of HCC patients. Results of univariate analysis showed that the number of tumor, portal vein tumor thrombus, MVI, Barcelona Clinic Liver Cancer stage, mtDNA copy number were related factors for the prognosis of HCC patients (hazard ratios=2.211, 2.911, 3.899, 3.587, 0.440, 95% confidence intervals as 1.024–4.777, 1.485–5.704, 2.115–7.186, 1.615–7.966, 0.223–0.871,  $P < 0.05$ ). Results of multivariate analysis showed that MVI and mtDNA copy number were independent influencing factors for the prognosis of HCC patients (hazard ratios=2.754, 0.437, 95% confidence intervals as 1.374–5.521, 0.205–0.932,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The mtDNA copy number of HCC patients is related with tumor capsule and MVI. The mtDNA copy number and MVI are independent influencing factors for the prognosis of HCC patients.

**[ Key words ]** Liver neoplasms; Mitochondrial; Deoxyribonucleic acid; Pathology; Prognosis; Analysis

**Fund program:** Shanghai Postdoctoral Science Foundation (13R21418400)

肝细胞癌是全世界恶性肿瘤相关死亡的第4大常见原因<sup>[1]</sup>。现有治疗措施可使部分肝细胞癌病人获得远期生存,但其容易复发和转移的特性导致总体疗效不理想<sup>[2-4]</sup>。肿瘤细胞通过系列分子调

节机制,导致部分基因表达及功能改变,从而使肿瘤细胞表现为恶性生长特性,其中线粒体DNA改变具有重要作用。线粒体DNA改变主要表现为片段缺失、碱基突变以及拷贝数改变3种形式,拷贝

数改变处于中心位置<sup>[5-6]</sup>。研究者在肾细胞癌、乳腺癌和食管癌等多种恶性肿瘤中发现线粒体 DNA 拷贝数改变对肿瘤生物学活性有重要影响<sup>[7-10]</sup>。还有研究者发现线粒体 DNA 拷贝数与结直肠癌、早期喉癌、胆管细胞癌的预后和肿瘤转移有关<sup>[11-13]</sup>。目前研究尚未发现线粒体 DNA 拷贝数与肝细胞癌预后的相关性<sup>[14-15]</sup>。本研究回顾性分析 2011 年 3—6 月海军军医大学第三附属医院肝外四科收治的 71 例行手术切除肝细胞癌病人的临床病理资料,探讨肝细胞癌病人线粒体 DNA 拷贝数与临床病理特征的关系及对预后的影响。

## 资料与方法

### 一、一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集 71 例行手术切除肝细胞癌病人的临床病理资料;男 61 例,女 10 例;中位年龄为 55 岁,年龄范围为 26~80 岁。本研究通过海军军医大学第三附属医院医学伦理委员会审批,批号为 EHBHXY2019-01-001。病人及家属均签署知情同意书。

### 二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)术后组织病理学检查证实为 R<sub>0</sub> 切除。(2)术后组织病理学诊断为肝细胞癌。(3)临床病理资料完整。

排除标准:(1)术前接受其他抗肿瘤治疗,如 RFA、经肝动脉灌注化疗等。(2)合并其他部位的恶性肿瘤。(3)临床病理资料缺失。

### 三、线粒体 DNA 拷贝数检测

参照文献<sup>[15]</sup>收集肝细胞癌病人的肝癌组织与癌旁组织标本,置于液氮冷冻后于-80℃保存。采用实时荧光定量 PCR 方法,以  $\beta$ -actin 为内参照对线粒体 DNA 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶亚基 1(NADH dehydrogenase subunit 1, ND1)进行相对定量检测。PCR 引物:正向 5'-ATACAACCTACG-CAAAGGCCCA-3';反向 5'-AATAGGAGGCCTAG-GTTGAGGT-3'。反应体系为 SybrGreen qPCR Master Mix(2X,购自上海睿安生物公司)12.5  $\mu$ L,引物正向、反向(10  $\mu$ mol/L)各 0.5  $\mu$ L,双蒸水 9.5  $\mu$ L,总 DNA 2  $\mu$ L。总反应体积 25  $\mu$ L。PCR 反应条件为 95℃, 15 min 预变性,后 95℃ 10 s, 60℃ 60 s,共 45 个循环。定量 PCR 仪为 ABI7500 FAST 型荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司产品)。分别检测病人肝癌组织与癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数。

## 四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)肝细胞癌病人肝癌组织和癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数及其与临床病理特征的关系包括性别、年龄、肿瘤长径、AFP、HBsAg、HBeAg、肿瘤包膜、肝硬化、肿瘤数目、门静脉癌栓、微血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期。(2)随访情况:获得随访病人例数,随访时间,1、3、5 年生存情况。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析:性别、年龄、肿瘤长径、AFP、HBsAg、HBeAg、肿瘤包膜、肝硬化、肿瘤数目、门静脉癌栓、微血管侵犯、BCLC 分期、线粒体 DNA 拷贝数。

评价标准:肝细胞癌病理学诊断参考《原发性肝癌诊疗规范(2019 版)》<sup>[16]</sup>。肝癌组织与癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数比值<1 定义为线粒体 DNA 低拷贝数, $\geq 1$  为高拷贝数<sup>[14]</sup>。

### 五、随访

采用门诊或电话方式进行随访,了解病人术后生存情况。随访时间截至 2019 年 9 月。

### 六、统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或配对样本  $t$  检验。偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示。计数资料以绝对数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。单因素和多因素分析均采用 COX 回归模型,单因素分析中  $P < 0.10$  的指标纳入多因素分析。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率和绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、肝细胞癌病人肝癌组织和癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数及其与临床病理特征的关系

71 例肝细胞癌病人肝癌组织线粒体 DNA 拷贝数为  $0.85 \pm 0.08$ ,癌旁组织线粒体 DNA 拷贝数为  $1.16 \pm 0.08$ ,两者比较,差异有统计学意义( $t = 2.96, P < 0.05$ )。71 例病人中,48 例为线粒体 DNA 低拷贝数,23 例为线粒体 DNA 高拷贝数。线粒体 DNA 低拷贝数和高拷贝数病人肿瘤包膜、微血管侵犯比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );性别、年龄、肿瘤长径、AFP、HBsAg、HBeAg、肝硬化、肿瘤数目、门静脉癌栓、BCLC 分期比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同线粒体 DNA 拷贝数肝细胞癌病人的临床病理特征比较  
Table 1 Comparison of clinicopathological parameters in hepatocellular carcinoma patients with different mitochondrial DNA copy numbers

分类	例数	性别 (例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	肿瘤长径 (例)		甲胎蛋白 (例)		乙型肝炎 表面抗原(例)		乙型肝炎 e 抗原(例)	
		男	女		≤50 mm	>50 mm	<20 μg/L	≥20 μg/L	阴性	阳性	阴性	阳性
线粒体 DNA 低拷贝数	48	41	7	53±10	15	33	17	31	8	40	35	13
线粒体 DNA 高拷贝数	23	20	3	54±10	12	11	9	14	3	20	15	8
统计值		-		$t=0.94$	$\chi^2=2.89$		$\chi^2=0.92$		-		$\chi^2=0.44$	
P 值		>0.05 <sup>a</sup>		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05 <sup>a</sup>		>0.05	

分类	例数	肿瘤包膜 (例)		肝硬化 (例)		肿瘤数目 (例)		门静脉癌栓 (例)		微血管侵犯 (例)		巴塞罗那临床肝癌 分期(例)		
		完整	不完整	有	无	单个	多个	有	无	有	无	0~A 期	B 期	C 期
线粒体 DNA 低拷贝数	48	20	28	21	27	42	6	11	37	21	27	13	24	11
线粒体 DNA 高拷贝数	23	16	7	12	11	21	2	3	20	4	19	12	8	3
统计值		$\chi^2=4.84$		$\chi^2=0.44$		-		$\chi^2=0.96$		$\chi^2=4.74$		$\chi^2=1.28$		
P 值		<0.05		>0.05		>0.05 <sup>a</sup>		>0.05		<0.05		>0.05		

注:线粒体 DNA 低拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值<1,线粒体 DNA 高拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值≥1;“-”为此项无;<sup>a</sup>采用 Fisher 确切概率法

## 二、随访情况

71 例病人均获得随访,随访时间为 2.1~85.3 个月,中位随访时间为 47.8 个月。71 例病人 1、3、5 年总体生存率分别为 87.3%、64.7%、37.4%。见图 1。48 例线粒体 DNA 低拷贝数病人 1、3、5 年总体生存率分别为 81.2%、50.0%、29.2%;23 例线粒体 DNA 高拷贝数病人 1、3、5 年总体生存率分别为 95.7%、86.5%、54.7%,两者生存情况比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.86, P<0.05$ )。见图 2。

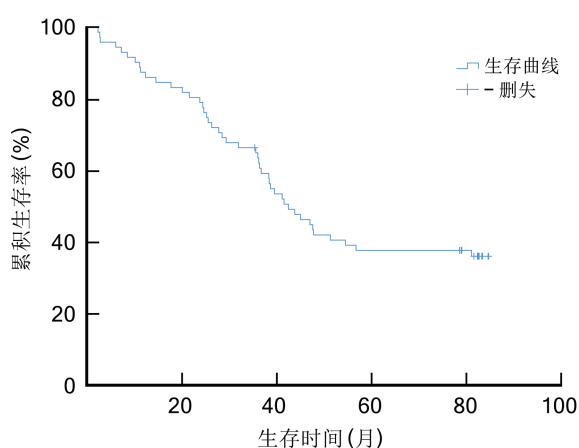
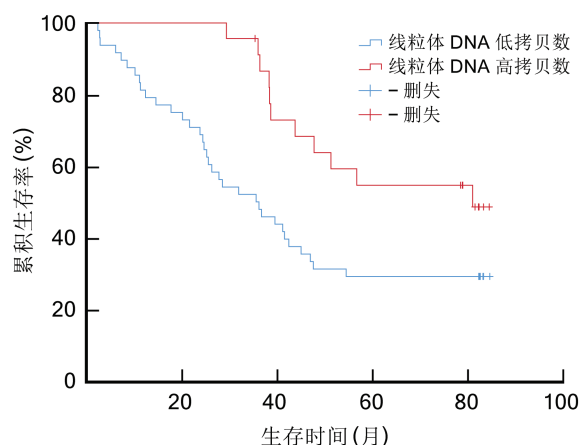


图 1 71 例肝细胞癌病人总体生存曲线

Figure 1 Overall survival curve of 71 hepatocellular carcinoma patients

## 三、肝细胞癌病人预后影响因素分析

单因素分析结果显示:肿瘤数目、门静脉癌栓、微血管侵犯、BCLC 分期、线粒体 DNA 拷贝数是影



注:线粒体 DNA 低拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值<1,线粒体 DNA 高拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值≥1

图 2 48 例线粒体 DNA 低拷贝数病人与 23 例线粒体 DNA 高拷贝数病人的总体生存曲线

Figure 2 Overall survival curves of 48 patients with low mitochondrial DNA copy numbers and 23 patients with high mitochondrial DNA copy numbers

响肝细胞癌病人预后的相关因素( $P<0.05$ )。性别、年龄、肿瘤长径、AFP、HBsAg、HBeAg、肿瘤包膜、肝硬化不是影响肝细胞癌病人预后的相关因素( $P>0.05$ )。见表 2。

多因素分析结果显示:微血管侵犯和线粒体 DNA 低拷贝数是肝细胞癌病人预后的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 影响 71 例肝细胞癌病人预后的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of survival in 71 hepatocellular carcinoma patients

临床病理因素	赋值	例数	5 年总体生存率(%)	风险比(95% 可信区间)	P 值
性别					
男	1	61	38.7	1.129(0.504~2.529)	>0.05
女	0	10	30.0		
年龄(岁)					
≤60	0	54	37.0	1.184(0.600~2.339)	>0.05
>60	1	17	39.2		
肿瘤长径(mm)					
≤50	0	27	48.1	1.626(0.873~3.029)	>0.05
>50	1	44	30.6		
甲胎蛋白(μg/L)					
<20	0	26	48.6	1.891(0.991~3.607)	>0.05 <sup>a</sup>
≥20	1	45	31.1		
乙型肝炎表面抗原					
阴性	0	11	31.8	0.905(0.404~2.030)	>0.05
阳性	1	60	38.3		
乙型肝炎 e 抗原					
阴性	0	50	37.1	0.982(0.515~1.871)	>0.05
阳性	1	21	38.1		
肿瘤包膜					
完整	0	36	46.2	0.573(0.318~1.033)	>0.05 <sup>a</sup>
不完整	1	35	28.6		
肝硬化					
无	0	38	30.2	0.756(0.418~1.366)	>0.05
有	1	33	45.5		
肿瘤数目					
单个	0	63	40.7	2.211(1.024~4.777)	<0.05
多个	1	8	12.5		
门静脉癌栓					
无	0	57	43.9	2.911(1.485~5.704)	<0.05
有	1	14	8.6		
微血管侵犯					
无	0	46	52.2	3.899(2.115~7.186)	<0.05
有	1	25	8.9		
巴塞罗那临床肝癌分期(期)					
0~A	1	25	52.0	1.443(0.717~2.904)	>0.05
B	2	32	37.5		
C	3	14	8.6	3.587(1.615~7.966)	<0.05
线粒体 DNA 拷贝数					
高	0	23	54.7	0.440(0.223~0.871)	<0.05
低	1	48	29.2		

注:线粒体 DNA 低拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值<1,线粒体 DNA 高拷贝数为肝癌组织与癌旁组织的线粒体 DNA 拷贝数比值≥1;<sup>a</sup>0.05<P<0.10

## 讨 论

线粒体 DNA 是核外唯一具有遗传效应的物质,作为一种结构相对简单而精致的真核生物基因

组,编码了 2 个 rRNA、22 个 tRNA 以及 13 个与氧化磷酸化有关的多肽,是控制线粒体功能的主要因素<sup>[17-19]</sup>。现有研究结果显示:线粒体 DNA 的改变对肿瘤的发生及发展有重要影响,在多个肿瘤组织

表3 影响71例肝细胞癌病人预后的多因素分析  
Table 3 Multivariate analysis of survival in 71 hepatocellular carcinoma patients

临床病理因素	b值	标准误	Wald值	风险比 (91%可信区间)	P值
甲胎蛋白	0.659	0.366	3.246	1.932(0.944~3.956)	>0.05
肿瘤包膜	0.170	0.359	0.225	1.186(0.586~2.398)	>0.05
肿瘤数目	0.479	0.423	1.279	1.614(0.704~3.700)	>0.05
门静脉癌栓	0.687	0.727	0.893	1.989(0.478~8.276)	>0.05
微血管侵犯	1.013	0.355	8.156	2.754(1.374~5.521)	<0.05
巴塞罗那临床 肝癌分期	-0.083	0.399	0.043	0.921(0.421~2.012)	>0.05
线粒体DNA 拷贝数	-0.827	0.386	4.589	0.437(0.205~0.932)	<0.05

中,均可发现线粒体DNA的改变<sup>[20-25]</sup>。在人体肝癌细胞中,也发现线粒体DNA D-loop区的突变及拷贝数下降,以及线粒体DNA片段缺失,并认为其对肝癌的产生、增殖以及转移有重要影响<sup>[26]</sup>。正常情况下,每个人类细胞平均包含100~500个线粒体,每个线粒体含有2~10个线粒体DNA拷贝数<sup>[27]</sup>。拷贝数会随组织细胞类型而改变,并受到细胞分化、激素刺激及锻炼等各种因素影响<sup>[28-29]</sup>。本研究结果显示:肝细胞癌病人肝癌组织线粒体DNA拷贝数显著低于癌旁组织,这与既往研究结果一致<sup>[14]</sup>。

线粒体DNA拷贝数在不同肿瘤中与多种临床病理特征相关<sup>[30]</sup>。本研究根据肝癌组织和癌旁组织的线粒体DNA拷贝数比值将病人分为两类,其结果显示:与线粒体DNA高拷贝数肝细胞癌病人比较,线粒体DNA低拷贝数病人更易出现肿瘤包膜不完整和微血管侵犯。提示肝细胞癌病人线粒体DNA拷贝数降低可能与肿瘤的恶性病理学特征相关。本研究结果显示:线粒体DNA高拷贝数病人的生存情况显著优于线粒体DNA低拷贝数病人,与既往研究结果不一致<sup>[14]</sup>。推测可能与本研究纳入病例数较少有关。此外,本研究结果显示:微血管侵犯和线粒体DNA拷贝数是肝细胞癌病人预后的独立影响因素,这与既往研究结果一致<sup>[31-33]</sup>。

综上,肝细胞癌病人线粒体DNA拷贝数与肿瘤包膜、微血管侵犯有关;微血管侵犯和线粒体DNA拷贝数是肝细胞癌病人预后的独立影响因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and manage-

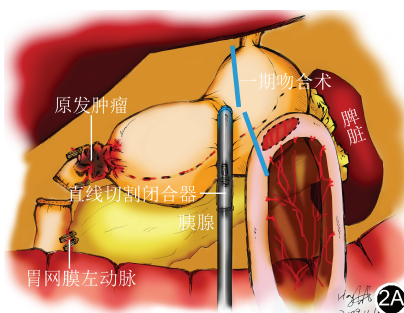
ment[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(10):589-604. DOI:10.1038/s41575-019-0186-y.

- [2] 刘连新,蔡伟.肝细胞癌免疫治疗的现状和展望[J].中华消化外科杂志,2020,19(2):119-122. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.02.002.
- [3] 李相成,陈晓锋,郑侠.晚期肝细胞癌免疫检查点治疗研究进展[J].中华消化外科杂志,2020,19(2):123-129. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.02.003.
- [4] 周伟平,袁声贤.肝细胞癌转化治疗的研究进展[J].中华消化外科杂志,2020,19(2):130-134. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.02.004.
- [5] Yan C, Duanmu X, Zeng L, et al. Mitochondrial DNA: distribution, mutations, and elimination[J]. Cells,2019,8(4):379. DOI:10.3390/cells8040379.
- [6] Qian W, Van Houten B. Alterations in bioenergetics due to changes in mitochondrial DNA copy number[J]. Methods, 2010,51(4):452-457. DOI:10.1016/j.jmeth.2010.03.006.
- [7] Lin CS, Chang SC, Wang LS, et al. The role of mitochondrial DNA alterations in esophageal squamous cell carcinomas [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(1): 189-197. e4. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.04.007.
- [8] Wang Y, Liu VW, Xue WC, et al. Association of decreased mitochondrial DNA content with ovarian cancer progression[J]. Br J Cancer,2006,95(8):1087-1091. DOI:10.1038/sj.bjc.6603377.
- [9] Xing J, Chen M, Wood CG, et al. Mitochondrial DNA content: its genetic heritability and association with renal cell carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst,2008,100(15):1104-1112. DOI:10.1093/jnci/djn213.
- [10] Yu M, Zhou Y, Shi Y, et al. Reduced mitochondrial DNA copy number is correlated with tumor progression and prognosis in Chinese breast cancer patients[J]. IUBMB Life,2007,59(7):450-457. DOI:10.1080/15216540701509955.
- [11] Dang S, Qu Y, Wei J, et al. Low copy number of mitochondrial DNA (mtDNA) predicts worse prognosis in early-stage laryngeal cancer patients[J]. Diagn Pathol,2014, 9:28. DOI:10.1186/1746-1596-9-28.
- [12] Feng S, Xiong L, Ji Z, et al. Correlation between increased copy number of mitochondrial DNA and clinicopathological stage in colorectal cancer[J]. Oncol Lett,2011,2(5):899-903. DOI:10.3892/ol.2011.322.
- [13] Li D, Wang C, Ma P, et al. PGC1 $\alpha$  promotes cholangiocarcinoma metastasis by upregulating PDHA1 and MPC1 expression to reverse the Warburg effect[J]. Cell Death Dis,2018,9(5):466. DOI:10.1038/s41419-018-0494-0.
- [14] Yamada S, Nomoto S, Fujii T, et al. Correlation between copy number of mitochondrial DNA and clinicopathologic parameters of hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol,2006,32(3):303-307. DOI:10.1016/j.ejso.2006.01.002.
- [15] Tang C, Hou Y, Wang H, et al. Aspartate  $\beta$ -hydroxylase disrupts mitochondrial DNA stability and function in hepatocellular carcinoma[J]. Oncogenesis,2017,6(7):e362. DOI:10.1038/oncsis.2017.64.
- [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中华消化外科杂志,2020,19(1):1-20. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.01.001.
- [17] Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in

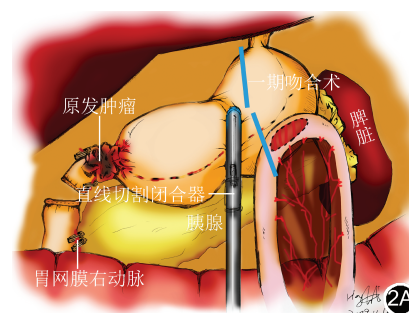
- human disease[J]. Nat Rev Genet, 2005, 6(5):389-402. DOI: 10.1038/nrg1606.
- [18] Rusecka J, Kaliszewska M, Bartnik E, et al. Nuclear genes involved in mitochondrial diseases caused by instability of mitochondrial DNA[J]. J Appl Genet, 2018, 59(1): 43-57. DOI:10.1007/s13353-017-0424-3.
- [19] Yu M. Generation, function and diagnostic value of mitochondrial DNA copy number alterations in human cancers [J]. Life Sci, 2011, 89(3/4):65-71. DOI:10.1016/j.lfs.2011.05.010.
- [20] Hardie RA, van Dam E, Cowley M, et al. Mitochondrial mutations and metabolic adaptation in pancreatic cancer [J]. Cancer Metab, 2017, 5:2. DOI:10.1186/s40170-017-0164-1.
- [21] Keserü JS, Soltész B, Lukács J, et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer[J]. J Biotechnol, 2019, 298:76-81. DOI:10.1016/j.jbiotec.2019.04.015.
- [22] Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers[J]. Elife, 2016, 5:e0769. DOI:10.7554/eLife.10769.
- [23] Zhu X, Mao Y, Huang T, et al. High mitochondrial DNA copy number was associated with an increased gastric cancer risk in a Chinese population[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(12):2593-2600. DOI:10.1002/mc.22703.
- [24] Lan Q, Lim U, Liu CS, et al. A prospective study of mitochondrial DNA copy number and risk of non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2008, 112(10):4247-4249. DOI:10.1182/blood-2008-05-157974.
- [25] 魏海梁, 司明明, 郭辉, 等. 线粒体与肝细胞损伤的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3):687-689. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.048.
- [26] Li S, Wan P, Peng T, et al. Associations between sequence variations in the mitochondrial DNA D-loop region and outcome of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2016, 11(6):3723-3728. DOI:10.3892/ol.2016.4466.
- [27] Hosgood HD, Liu CS, Rothman N, et al. Mitochondrial DNA copy number and lung cancer risk in a prospective cohort study[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5):847-849. DOI:10.1093/carcin/bgq045.
- [28] Wai T, Ao A, Zhang X, et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility[J]. Biol Reprod, 2010, 83(1):52-62. DOI:10.1095/biolreprod.109.080887.
- [29] Elsayed ET, Hashad MM, Elgohary IE. Mitochondrial DNA copy number variation as a potential predictor of renal cell carcinoma[J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(3):e313-e318. DOI:10.5301/ijbm.5000268.
- [30] 竹锡锋, 黄河, 胡剑平, 等. 线粒体 DNA 拷贝数在结直肠癌术后复发病例中变化的意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(1):6-9. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.01.002.
- [31] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):325-339. DOI:10.1245/s10434-012-2513-1.
- [32] Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(1): 25-34. DOI: 10.1097/00000478-200201000-00003.
- [33] 孔德帅, 袁俊建, 陈雄飞, 等. 宽切缘根治切除治疗伴微血管侵犯的原发性肝癌患者预后及原发性肝癌手术患者短期预后影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7):85-88. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2019.07.021.

## 更正启事

本刊 2021 年第 20 卷第 9 期题为《胃空肠转流术联合转化治疗后根治性切除治疗胃癌合并幽门梗阻的临床疗效》一文第 970 页图 2A 中出现解剖标识错误, “胃网膜左动脉”更正为“胃网膜右动脉”。该文的正确表述已向相关数据库提交。在此, 诚挚向一直关注和支持本刊的专家和读者表示衷心的感谢! 今后我们将引以为戒, 加强学习, 以严谨的科学作风确保期刊的学术质量。



错误的图 2A



正确的图 2A