

• 论 著 •

EZH2 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌细胞增殖的影响及作用机制^{*}

张 健¹, 杨 柳^{2△}, 冯 渊¹, 陈智慧¹

南充市中心医院: 1. 普外一科; 2. 呼吸内科, 四川南充 637000

摘 要: **目的** 探究 Zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌 HepG2 细胞增殖的影响。 **方法** 以实时荧光定量逆转录聚合酶链反应及蛋白质印迹法 (Western blot) 检测肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞及正常肝细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白表达水平。在肝癌 HepG2 细胞中转染 siRNA EZH2 和 siRNA 对照, 以四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 法测定肝癌 HepG2 细胞的增殖能力, Western blot 技术用于测定蛋白表达。通过对转染了 siRNA EZH2 的肝癌 HepG2 细胞施加 Wnt/ β -catenin 信号通路激活剂, 使用 MTT 法测定细胞的增殖能力。 **结果** 肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平高于正常肝细胞 ($P < 0.05$), 且在 HepG2 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平高于 SMMC-7721、BEL-7402 细胞 ($P < 0.05$)。siRNA EZH2 可显著抑制肝癌 HepG2 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平。EZH2 表达抑制后, 肝癌 HepG2 细胞 24 h、48 h、72 h 的细胞活力均更低 ($P < 0.05$), Wnt 1 和 β -catenin 蛋白水平更低 ($P < 0.05$)。 **结论** EZH2 在肝癌 HepG2 细胞中过度表达, 敲低 EZH2 显著抑制了 HepG2 细胞的增殖能力, 并降低了 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关蛋白水平。

关键词: Zeste 基因增强子同源物 2; Wnt/ β -catenin 信号通路; 肝癌 HepG2 细胞; 细胞增殖; siRNA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.006 **中图法分类号:** R735.7

文章编号: 1673-4130(2025)10-1180-05 **文献标志码:** A

Effect and mechanism of EZH2 on hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway^{*}

ZHANG Jian¹, YANG Liu^{2△}, FENG Yuan¹, CHEN Zhihui¹

1. First Department of General Surgery; 2. Department of Respiratory Medicine, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of enhancer of Zeste homolog 2 (EZH2) on hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods** The expression levels of mRNA and protein of EZH2 in hepatocellular carcinoma HepG2, SMMC-7721, BEL-7402 cells and normal hepatocytes were detected by real time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction and Western blot. Transfected siRNA EZH2 and siRNA control in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. siRNA EZH2 in HepG2 cells and siRNA control were transfected, MTT was used to measure the HepG2 cells' ability to proliferate. Western blot technique was used to identify the expression levels of proteins. By transfecting siRNA EZH2 in HepG2 cells and administering an activator of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, MTT assay was used to determine the proliferation ability of cells. **Results** The EZH2 mRNA and EZH2 protein levels in hepatocellular carcinoma HepG2, SMMC-7721 and BEL-7402 cells were higher than those in normal hepatocytes ($P < 0.05$), and the mRNA and protein levels of EZH2 in HepG2 cells were higher than those in SMMC-7721 and BEL-7402 cells ($P < 0.05$). siRNA EZH2 could significantly inhibit the mRNA and protein levels of EZH2 in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. After EZH2 expression inhibition, the cell viability of HepG2 cells was lower at 24, 48, 72 h ($P < 0.05$), Wnt 1 and β -catenin protein levels were lower ($P < 0.05$). **Conclusion** EZH2 is overexpressed in hepatocellular carcinoma HepG2 cells, and knock-down of EZH2 significantly inhibits the proliferative ability of HepG2 cells and decreases the levels of proteins related to the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

^{*} 基金项目: 南充市科技项目 (22SXQT0065)。

作者简介: 张健, 男, 副主任医师, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yangliu1002024@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250430.1506.008.html> (2025-05-06)

Key words: enhancer of Zeste homolog 2; Wnt/ β -catenin signaling pathway; hepatocellular carcinoma HepG2 cells; cell proliferation; siRNA

原发性肝癌是指肝脏组织中肝细胞的异常增生,早期诊断通常较困难,因此常在晚期才被发现^[1]。据报道^[2],原发性肝癌全球每年新发病例数为 30~50 万。由于肝癌不易被发现,发病后未有效控制肿瘤的进展,导致肝癌细胞不断增殖。因此,探寻肝癌的发生机制及有效诊断的标志物有助于对患者进行精准的治疗。由于肝癌的增殖涉及多基因参与,具体的分子机制仍需探究。DALE 等^[3]的研究发现,Zeste 基因增强子同源物 2(EZH2)是一种在膀胱癌、胶质瘤、乳腺癌等多肿瘤中高度表达的人类同源基因,且参与了肿瘤细胞的增殖,主要与细胞的周期调控、凋亡抑制及表观遗传修饰等过程密切相关,通过调控相关基因的表达来促进肿瘤的发生和发展。冯喆等^[4]研究证实 Wnt/ β -catenin 在肝癌发病时被过度激活,参与肝癌细胞的增殖,且与调控肿瘤发展的基因有关。李巍等^[5]研究证实,EZH2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,能够有效诱导胶质瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤的生长和进展。然而,临床上尚未有研究详细阐述 EZH2/Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌细胞增殖的影响。故本研究旨在探究 EZH2 对肝癌细胞增殖的影响,以为 EZH2 诊疗肝癌提供新依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料 上海甄准生物科技有限公司提供了用于研究的 DMEM 培养基,肝癌 HepG2、SMMC-7721 和 BEL-7402 细胞和正常肝细胞购自武汉尚恩生物技术有限公司,用于实验中检测基因表达的实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供,RIPA 裂解液购自 aladdin 阿拉丁,EZH2、 β -catenin、GAPDH 和 Wnt 1 抗体购自艾美捷科技有限公司,转染试剂购自 Sigma-Aldrich,引物序列购买自 Takara 生物,用于细胞增殖实验测定的四甲基偶氮唑蓝(MTT)溶液由上海联硕生物科技有限公司提供,二甲基亚砜(DMSO)购自济南泉星新材料有限公司,酶标仪购自海闪谱生物。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与传代 从液氮中取出冻存的正常肝细胞和肝癌细胞 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402,立刻置于 37℃ 水浴中快速解冻,将解冻后的细胞快速加入含 9 mL 完全培养基的 15 mL 离心管中,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清,将细胞接种到培养瓶中,37℃、饱和湿度、5%CO₂ 细胞培养箱中培养。当细胞密度达到培养瓶底面的 80%~90%时,弃去瓶中的培养基,加入 3 mL 无菌 PBS 缓冲液反复清洗,弃去 PBS 缓冲液,瓶中加入 1 mL 的胰酶,使胰酶溶液平铺在细胞层面上,缓缓摇动细胞培养瓶,于培养箱中消化,1 min 后加入 1 mL 的完全培养基终止胰酶的消

化作用,并用吸头反复冲洗培养瓶底将未脱落的细胞冲洗下来,将细胞悬液加入 15 mL 的离心管中,1 000 r/min 离心 5 min,小心吸弃去离心管中的液体,并用 2 mL 的完全培养基重悬细胞,倒置显微镜下观察细胞调整合适的细胞密度接种到培养瓶中,置于培养箱中培养。

1.2.2 EZH2 的检测 以 RT-qPCR 检测肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞中 EZH2 mRNA 的表达;使用 TRIzol 法细胞 RNA 提取试剂盒提取肝癌细胞(HepG2、SMMC-7721、BEL-7402)和正常肝细胞中的总 RNA,按照 PrimeScript RT reagent Kit 说明书将 RNA 反转录 cDNA,然后利用 RT-qPCR 测定 EZH2 mRNA 的表达水平。每个孔均设置 3 个重复,以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相对表达量。严格参照试剂盒的说明书提取和测定。本研究中用于 RT-qPCR 的引物序列如下:EZH2 上游 5'-AATCAGAGTACATGCGACTGAGA-3',下游 5'-GCTGTATCCTTCGCTGTTTCC-3';GAPDH 上游 5'-TGTGGGCATCAATGGATTTGG-3',下游 5'-ACACCATGTATTCCGGGTCAAT-3'。进行 Western blot 检测肝癌细胞(HepG2、SMMC-7721、BEL-7402)中的 EZH2 蛋白表达水平:根据试剂厂商提供的说明书进行实验,使用 Pierce BCA 蛋白分析试剂盒对全细胞裂解液中分离的蛋白样品进行定量。使用 RIPA 缓冲液提取组织和细胞蛋白。从每个样品中取 20 μ g 的蛋白质,加载到十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶上,电泳后,将蛋白转移到硝基纤维素膜上。5%脱脂奶粉进行封闭 1 h 后孵育一抗(稀释比例为 1:5 000,Rabbit-Anti-EZH2)。次日使用二抗[Goat Anti-Rabbit IgG (H+L)]孵育 1 h。使用 ECL 试剂进行发光反应并曝光图像。最后,利用 ImageJ 软件分析 EZH2 蛋白的灰度值,并以 GAPDH 的灰度值作为对照,以确保结果的准确性。

1.2.3 细胞分组 在转染前 1 d,将肝癌 HepG2 细胞以 5×10^8 /L 的密度种板,融合度在 60%时进行转染。肝癌 HepG2 细胞中转染 siRNA EZH2 为 siRNA EZH2 组,转染 siRNA 对照后为 siRNA-NC 组,只加入转染试剂的肝癌 HepG2 细胞为对照组。转染结束利用蛋白免疫印迹(Western blot)和 RT-qPCR 检测 EZH2 的蛋白和 mRNA 表达水平变化,验证转染效果。

1.2.4 MTT 法测定细胞的增殖能力 对照组、siRNA-NC 组和 siRNA EZH2 组以 3 000 个/孔的密度种板,在 24、48、72 h 加入 MTT 溶液后继续孵育 4 h,然后加入二甲亚砜震荡 10 min。使用分光光度计测定 490 nm 波长时的吸光度(A),重复 3 次测量取均值。

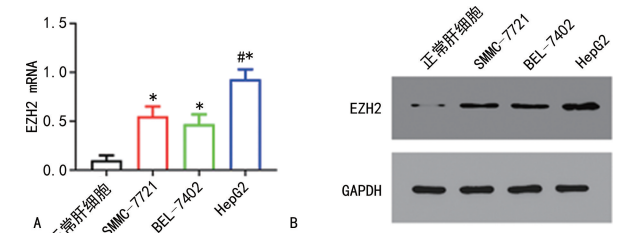
1.2.5 Western blot 测定 c-Myc、β-catenin 的蛋白水平 操作方法同 EZH2 蛋白的测定。

1.2.6 测定激活剂对肝癌细胞增殖的影响 在对肝癌细胞进行 siRNA EZH2 处理后,加入 Wnt/β-catenin 信号通路激活剂 LiCl 后形成 siRNA EZH2 + LiCl 组,使用无菌的 PBS 配制 LiCl 溶液,浓度为 10 mmol/L,将配制好的 LiCl 溶液按照实验设计的浓度加入细胞培养基中,轻轻混匀,避免产生气泡。孵育 24 h 后,使用 MTT 法测定该组细胞的增殖能力,以评估 EZH2 和 Wnt/β-catenin 信号通路对细胞增殖的影响。操作方法同上。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 *t* 检验计算 *P* 值,多组比较用单因素方差分析(one-way ANOVA)和两因素方差分析(two-way ANOVA),事后两组间比较使用 SNK-*q* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

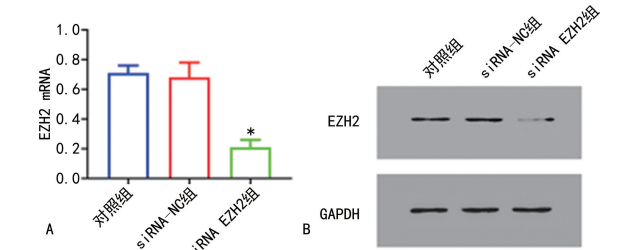
2.1 EZH2 mRNA 和蛋白在肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞和正常肝细胞中的表达 Western blot 和 RT-qPCR 结果表明,在肝癌细胞 HepG2、SMMC-7721 和 BEL-7402 中,EZH2 的 mRNA 和蛋白水平均显著高于正常肝细胞,差异有统计学意义(*P* < 0.05);进一步分析发现,HepG2 细胞中的 EZH2 mRNA 和蛋白水平高于 SMMC-7721 和 BEL-7402 细胞,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。说明 EZH2 在肝癌 HepG2 细胞中表达水平最高,因此选用 HepG2 细胞进行后续实验。见图 1。



注:A 为 EZH2 mRNA 的表达;B 为 EZH2 蛋白的表达。与正常肝细胞比较,* *P* < 0.05;与 SMMC-7721、BEL-7402 细胞比较,## *P* < 0.05。

图 1 EZH2 mRNA 和蛋白在肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞和正常肝细胞中的表达

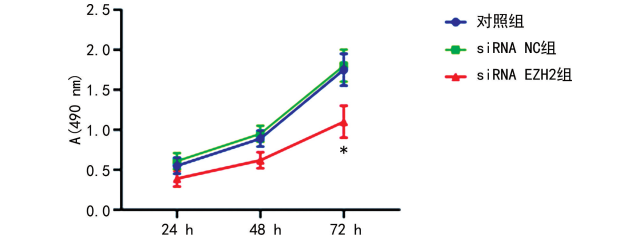
2.2 转染 EZH2 siRNA 后肝癌 HepG2 细胞中 EZH2 mRNA 和蛋白的表达 Western blot 和 RT-qPCR 结果表明,与对照组相比,siRNA NC 组肝癌 HepG2 细胞中 EZH2 mRNA 和蛋白水平未发生明显改变,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与 siRNA NC 组比较,siRNA EZH2 组肝癌 HepG2 细胞中的 EZH2 mRNA 和蛋白水平显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 2。



注:A 为 EZH2 mRNA 的表达;B 为 EZH2 蛋白的表达。与对照组、siRNA-NC 组比较,* *P* < 0.05。

图 2 转染 EZH2 siRNA 后肝癌 HepG2 细胞中 EZH2 mRNA 和蛋白的表达

2.3 siRNA EZH2 对肝癌 HepG2 细胞增殖的影响 MTT 增殖实验结果表明,对照组和 siRNA NC 组的细胞增殖能力相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05);siRNA EZH2 组在转染后 24 h 后 A 值显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05);48、72 h 的 A 值降低程度更大,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。表明 siRNA EZH2 对肝癌 HepG2 细胞的增殖有显著的抑制作用。见图 3。



注:与对照组、siRNA NC 组比较,* *P* < 0.05。

图 3 siRNA EZH2 对肝癌 HepG2 细胞增殖的影响

2.4 siRNA EZH2 对 HepG2 细胞 Wnt/β-catenin 信号通路表达的影响 Western blot 结果表明,与对照组相比,siRNA-NC 组肝癌 HepG2 细胞中 Wnt 1 和 β-catenin 蛋白表达水平相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与 siRNA-NC 组比较,siRNA EZH2 组肝癌 HepG2 细胞的 Wnt 1 和 β-catenin 蛋白的表达水平显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 4。

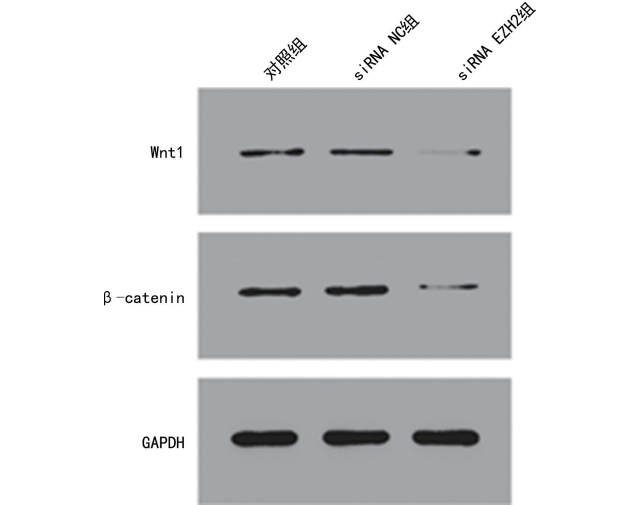
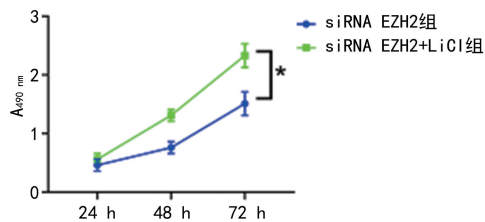


图 4 siRNA EZH2 对 HepG2 细胞 Wnt/β-catenin 信号通路表达的影响

2.5 Wnt/ β -catenin 信号通路激活剂对 HepG2 细胞增殖的影响 MTT 增殖实验表明, siRNA EZH2+LiCl 组肝癌 HepG2 细胞的 A 值显著高于 siRNA EZH2 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够促进 EZH2 的升高, 从而诱导肝癌 HepG2 细胞的增殖。见图 5。



注:与 siRNA EZH2 组比较, * $P<0.05$ 。

图 5 Wnt/ β -catenin 信号通路激活剂对 HepG2 细胞增殖的影响

3 讨 论

肝癌是一种初期症状表现不明显的恶性肿瘤之一, 目前认为其发病多与慢性乙型肝炎病毒感染、遗传和肝硬化等有关, 我国的发病率约为 30.3/10.0 万人, 这构成了严重的公共卫生挑战^[6-7]。由于大多数肝癌患者被发现时已为晚期, 肝病病灶已占据大部分肝脏, 导致患者预后差。早期诊断和针对性治疗是提高肝癌预后效果的关键手段, 开发和应用更为灵敏和特异的肝癌早期诊断技术, 以及探索针对肝癌发生发展机制的新型针对性治疗策略, 对于改善肝癌患者的生存质量和预后具有重要意义。然而, 临床上尚缺乏有效诊治肝癌的依据, CAO 等^[8]研究发现, 肝癌的发病与抑癌基因表达缺失有关, 抑癌基因的缺失或功能失活可能是肝癌发生发展的重要机制之一, 这为肝癌的诊治提供了新的思路。因此, 研究与肝癌发病相关的基因的功能具有重要意义。

EZH2 属 PcG 蛋白成员, 主要通过催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3)参与基因表达的表观遗传调控, 在多种肿瘤中 EZH2 的异常表达或功能失调往往导致抑癌基因的沉默和癌基因的激活, 从而促进肿瘤的发生和发展^[9]。多项研究证实^[10-12], EZH2 在结肠癌、前列腺癌、食管鳞状癌、胆管癌等多肿瘤中均高表达, 可影响肿瘤细胞的凋亡、增殖等, EZH2 的异常表达不仅与肿瘤的恶性程度相关, 还可能影响肿瘤对治疗的反应和患者的预后。研究证实, EZH2 可通过调节细胞增殖相关基因的转录促进肿瘤细胞增殖。ZHOU 等^[13]研究证实, 抑制 EZH2 的高表达可阻滞肝癌 HepG2 细胞的增殖。本实验表明, EZH2 在肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞中的表达水平高于正常肝细胞, 且在肝癌 HepG2 细胞更高表达, 这一发现证实了 EZH2 与肝癌之间的密切联系, 提示 EZH2 可能作为肝癌发生和发展的一个重要驱动因素。进一步研究显示, 敲低 EZH2 后的肝癌 HepG2 细胞从 24 h 后增殖活性开始

受到抑制, 这表明 EZH2 在肝癌细胞的增殖过程中发挥着重要作用, 其表达水平的降低能够直接影响肝癌细胞的生长能力。这一结果支持了 EZH2 作为肝癌治疗潜在靶点的可能性, 并为开发针对 EZH2 的肝癌治疗策略提供了实验依据。

Wnt/ β -catenin 信号通路与细胞生长、分化有关, 在多种肿瘤中均异常激活, 该通路的异常激活通常导致细胞增殖失控和分化异常, 进而促进肿瘤的发生和发展, 在肝癌中 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常也被广泛报道, 并与肝癌的恶性程度和不良预后密切相关^[14]。细胞受到外部刺激后 β -catenin 从细胞膜复合体中释放并转移到细胞核内与转录因子结合, 启动对下游靶基因的转录和表达, 这是 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键环节, 调控着细胞的生长、分化及多种生理和病理过程。在肝癌细胞中, 该通路的异常激活可能导致 β -catenin 的过度积累和核转位, 进而促进肝癌的发生和发展^[14]。Wnt/ β -catenin 信号通路目前已成为调控肝癌疾病进展的重要因子。本研究的结果表明, 敲减 EZH2 的肝癌 HepG2 细胞中的 β -catenin 和 Wnt 1 蛋白水平降低, 这揭示了 EZH2 与 Wnt/ β -catenin 信号通路之间的潜在联系, 表明 EZH2 可能在该通路的调控中发挥重要作用。这与既往的研究一致, 有研究指出 EZH2 能够通过刺激 β -catenin 的表达, 进一步增强肿瘤细胞的增殖能力^[15-17]。本研究中发现下调 EZH2 表达可干扰肝癌细胞的 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 为深入理解 EZH2 在肝癌中的作用机制提供了新的线索, 并为开发针对 EZH2 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的联合治疗策略提供了实验基础。

综上所述, EZH2 在肝癌中呈高表达, 敲低 EZH2 表达能够通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制肝癌细胞的增殖。这一发现不仅为肝癌的治疗提供了新的潜在靶点, 也为进一步探讨 EZH2 在肝癌中的具体作用机制提供了基础。尽管本研究取得了以上结果, 但是仍存在不足之处, 首先, 本研究主要聚焦于肝癌细胞系, 所有实验都是在细胞水平上进行的, 未能进行动物模型或临床患者的研究, 未来需要在动物模型或临床患者中进行更深入的研究, 以评估 EZH2 作为潜在治疗靶点的可行性。

参考文献

- [1] 韩家鑫, 宓余强, 徐亮. 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] SHAHMORADI S S, SALEHZADEH A, RANJI N, et al. Trigger of apoptosis in human liver cancer cell line (HepG2) by titanium dioxide nanoparticles functionalized by glutamine and conjugated with thiosemicarbazone[J]. 3 Biotech, 2023, 13(6):195.
- [3] DALE B, ANDERSON C, PARK K S, et al. Targeting tri-

ple-negative breast cancer by a novel proteolysis targeting chimera degrader of enhancer of zeste homolog 2[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2022, 5(7): 491-507.

[4] 冯喆, 檀喜玲, 高芳. 肝癌患者 WNT 通路分子 C-myc 和 β -catenin 表达水平与恶性程度的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(1): 54-58.

[5] 李巍, 邢晓红, 边志颖, 等. Zeste 基因增强子同源物 2 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路影响脑胶质瘤细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(8): 1448-1454.

[6] WANG T, YE H M M, AVIGAN M I, et al. Deciphering the dynamic complexities of the liver microenvironment - toward a better understanding of immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors (ILICI) [J]. AAPS J, 2021, 23(5): 99.

[7] 邱海波, 曹素梅, 徐瑞华. 基于 2020 年全球流行病学数据分析中国癌症发病率, 死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症, 2022, 41(4): 165-177.

[8] CAO X, WEI R, LIU X, et al. Cancer targeting gene-virotherapy specific for liver cancer by α -fetoprotein-controlled oncolytic adenovirus expression of SOCS3 and IL-24[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2011, 43(10): 813-21.

[9] 周海霞, 王占新. Polycomblike 家族蛋白参与表观遗传调控的分子机制及其生物学意义[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(8): 1118-1128.

[10] 王臻帆, 徐辰, 陈建春, 等. 前列腺液中 EZH2 表达对前列腺癌临床诊断价值的研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 248-252.

[11] ARDALAN KHALES S, FORGHANIFARD M M, AB-BASZADEGAN M R, et al. EZH2 deregulates BMP, Hedgehog, and Hippo cell signaling pathways in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Adv Med Sci, 2023, 68(1): 21-30.

[12] ZHANG J, CHEN W, MA W, et al. EZH2 promotes cholangiocarcinoma development and progression through histone methylation and microRNA-mediated down-regulation of tumor suppressor genes[J]. Am J Pathol, 2022, 192(12): 1712-1724.

[13] ZHOU J, CHE J, XU L, et al. Enhancer of zeste homolog 2 promotes hepatocellular cancer progression and chemoresistance by enhancing protein kinase B activation through microRNA-381-mediated SET domain bifurcated 1[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5737-5755.

[14] 张伟, 于鸣, 崔啸晨, 等. 沉默 lncRNA ST7-AS1 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭影响的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 5(5): 337-341.

[15] 吴志超, 王海全, 乔晟先. 下调表达 β -catenin 部分抑制 TGF- β 1 诱导的肝癌细胞增殖, 侵袭迁移[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(10): 768-772.

[16] 李伟, 章明放. EZH2 在肝细胞癌发生发展及治疗中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(19): 82-85.

[17] 郭红艳, 徐亚茹, 李耕慧, 等. 长链非编码 RNA Linc00673 过表达对胃癌 MGC-803 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(1): 53-58.

(收稿日期: 2024-07-02 修回日期: 2024-11-20)

(上接第 1179 页)

Acinetobacter baumannii resistant to colistin infection and outcome in critically ill patients[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(1): 35-40.

[17] ANDRIANOPOULOS I, MANIATOPOULOU T, LAGOS N, et al. Acinetobacter baumannii bloodstream infections in the COVID-19 era: a comparative analysis between COVID-19 and non-COVID-19 critically ill patients[J]. Microorganisms, 2023, 11(7): 1811.

[18] PIANTONI A, HOUARD M, PIGA G, et al. Relationship between COVID-19 and ICU-acquired bloodstream infections related to multidrug-resistant bacteria[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(7): 1105.

[19] MUNIER A L, BIARD L, LEGRAND M, et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii nosocomial infections during an outbreak in a burn unit[J]. Int J Infect Dis, 2019, 79: 179-184.

[20] LEE K H, KIM J, LEE J A, et al. Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii outbreak in a COVID-19 Isolation ward and successful outbreak control with infection control measures[J]. Infect Chemother, 2024, 56(2): 222-229.

[21] 张华容, 吕宇, 江小燕. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌重症监护感染患者 30 天死亡风险及其危险因素研究[J]. 华西医学, 2023, 38(3): 358-363.

[22] 凌勇, 蔡依含, 叶龙, 等. 危重症监护室泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染的危险因素及预后[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(8): 1539-1546.

[23] HAFIZ T A, ALGHAMDI S S, MUBARAKI M A, et al. A two-year retrospective study of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii respiratory infections in critically ill patients: clinical and microbiological findings[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(3): 313-319.

[24] WEI Z, ZHOU S, ZHANG Y, et al. Microbiological characteristics and risk factors on prognosis associated with Acinetobacter baumannii bacteremia in general hospital: a single-center retrospective study[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1051364.

(收稿日期: 2024-08-02 修回日期: 2024-12-05)