

• 肝脏肿瘤 •

DOI: 10.12449/JCH260417

胰岛素样生长因子结合蛋白-3基因 rs10225396 位点多态性与肝细胞癌易感性的关联性分析

刘世杰¹, 金光¹, 崔鹤松², 孙数耀¹, 林雨珂¹, 崔青松³

1 延边大学医学院, 吉林 延吉 133000

2 延边大学附属医院感染性疾病科, 吉林 延吉 133000

3 延边大学附属医院重症医学科, 吉林 延吉 133000

通信作者: 崔青松, qingsong0206@126.com (ORCID: 0009-0004-6433-8753)

摘要: 目的 探究胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP3)基因单核苷酸多态性(SNP)位点 rs10225396(A>G)与肝细胞癌易感性的关联,初步揭示其潜在的分子调控机制,为肝细胞癌的早期筛查和精准靶向治疗提供新的遗传生物标志物及理论依据。方法 选取2009年1月—2016年8月延边大学附属医院和延边肿瘤医院收治的192例肝细胞癌患者(试验组)及同期在延边医院体检中心接受健康体检的190例健康人(对照组)为研究对象。采集研究对象的外周血,从全血中提取DNA后,将符合质量标准的DNA样本送至北京华大基因研究中心有限公司进行Mass ARRAY质谱分析,完成基因分型。计量资料两组间比较采用成组 t 检验,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。应用二元Logistic回归模型分析IGFBP3基因 rs10225396位点SNP与肝细胞癌易感性的关联并计算比值比(OR)及95%置信区间(CI),评估不同基因型携带者发生肝细胞癌的风险。结果 IGFBP3基因 rs10225396位点存在A、G两种等位基因及AA、AG、GG三种基因型,其基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律($\chi^2=0.072, P=0.789$)。基因分层分析显示,在年龄<63岁、男性、有吸烟史、有饮酒史和朝鲜族人群中,IGFBP3基因 rs10225396位点AA基因型携带者患肝细胞癌的风险显著增加(P 值均<0.001)。二元Logistic回归分析显示,调整相关风险因素后,在共显性模型中,与AA基因型相比,AG、GG基因型人群患肝细胞癌的风险降低(P 值均<0.001);在显性模型中,与AA基因型相比,AG+GG基因型人群患肝细胞癌的风险降低($P<0.001$)。结论 通过对吉林省延边朝鲜族自治州地区肝细胞癌患者和健康人群的基因分型分析,证实IGFBP-3基因 rs10225396位点的AA基因型与肝细胞癌易感性显著相关,该基因型在特定风险因素下可显著增加肝细胞癌的发生风险,为肝细胞癌的早期筛查和精准治疗提供了潜在的遗传标志物。

关键词: 癌, 肝细胞; 胰岛素样生长因子结合蛋白3; 多态性, 单核苷酸**基金项目:** 吉林省自然科学基金(20200201413JC)

Association of insulin-like growth factor binding protein-3 gene polymorphism at the rs10225396 locus with susceptibility to hepatocellular carcinoma

LIU Shijie¹, JIN Guang¹, CUI Hesong², SUN Shuyao¹, LIN Yuke¹, CUI Qingsong³

1. School of Medicine, Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 2. Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 3. Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China

Corresponding author: CUI Qingsong, qingsong0206@126.com (ORCID: 0009-0004-6433-8753)

Abstract: Objective To investigate the association of the single nucleotide polymorphism (SNP) of the insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) gene at rs10225396 (A>G) locus with the susceptibility to hepatocellular carcinoma, as well as its potential molecular regulatory mechanisms, and to provide novel genetic biomarkers and a theoretical basis for early screening and

precise targeted therapy for hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 192 patients with hepatocellular carcinoma who were admitted to The Affiliated Hospital of Yanbian University and Yanbian Cancer Hospital from January 2009 to August 2016 were enrolled as experimental group, and 190 healthy individuals who underwent physical examination in Physical Examination Center of Yanbian Hospital during the same period of time were enrolled as control group. Peripheral blood samples were collected from all subjects, and after DNA was extracted from whole blood, the DNA samples meeting quality standards were sent to Beijing Genomics Institute Research Center Co., Ltd., for Mass ARRAY mass spectrometry, while genotyping was completed. The independent-samples *t* test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. A binary Logistic regression model was used to analyze the association of the SNP of the IGFBP3 gene at rs10225396 locus with the susceptibility to hepatocellular carcinoma, and odds ratio (*OR*) and 95% confidence interval (*CI*) were calculated to assess the risk of developing hepatocellular carcinoma in individuals carrying different genotypes. **Results** There were two alleles (G and A) at the rs10225396 locus of the IGFBP3 gene, yielding the three genotypes of AA, AG, and GG, and its genotype distribution was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.072$, $P=0.789$). The stratified genetic analysis showed that carriers of the IGFBP3 rs10225396 AA genotype had a significant increased risk of hepatocellular carcinoma among individuals of age <63 years, male sex, smoking history, drinking history, and the Chinese Korean population (all $P<0.001$). The binary Logistic regression analysis showed that after adjustment for related risk factors in the codominant model, the population with genotype AG and GG had a significant reduction in the risk of hepatocellular carcinoma compared with the population with genotype AA ($P<0.001$), and in the dominant model, the population with genotype AG+GG had a significant reduction in the risk of hepatocellular carcinoma compared with the population with genotype AA ($P<0.001$). **Conclusion** Through a genotyping analysis of hepatocellular carcinoma patients and healthy individuals in Yanbian Korean Autonomous Prefecture of Jilin Province, China, this study shows that genotype AA at rs10225396 locus of the IGFBP3 gene is significantly associated with the susceptibility to hepatocellular carcinoma, and this genotype can significantly increase the risk of developing hepatocellular carcinoma with the presence of specific risk factors, which provides a potential genetic marker for early screening and precise treatment of hepatocellular carcinoma.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3; Polymorphism, Single Nucleotide

Research funding: Jilin Provincial Natural Science Foundation (20200201413JC)

原发性肝癌是世界上常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、恶性程度高以及预后较差等特点。在我国,其发病率仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌和胃癌,位居第五位,且恶性肿瘤致死率排行第二,对我国乃至全球公众健康构成严重威胁^[1-3]。原发性肝癌根据病理类型可分为肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管癌;肝癌的危险因素通常与年龄、性别相关,并且在种族之间也存在一定差异,其中主要的发病因素包括肝炎病毒感染(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒)、长期酗酒吸烟、不慎食用含有黄曲霉毒素的食物、过度饮酒、肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎、各种原因导致的肝硬化以及家族肝癌病史等^[4-5]。

胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3)是胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)信号通路的重要调节因子,是一种主要由肝脏产生的多功能蛋白,可以通过结合IGF阻止其与受体结合,以抑制生长和诱导细胞凋亡^[6],其异常表达与多种癌症的发生发展密切相关^[7]。

调控组单核苷酸多态性(Regulome-single nucleotide polymorphism, Regulome-SNP)是近年来功能基因组学关注的重点,特指经Regulome-DB数据库整合多组学证据注释、具有明确调控功能的遗传变异^[8]。这类变异常位于增强子、启动子等调控区域^[9]。与传统的编码区变异不同,Regulome-SNP能够通过破坏或产生转录因子结合位点,直接干扰基因表达调控网络的稳定性,进而在个体对肿瘤的遗传易感性中发挥关键作用^[10]。

SNP是人类基因组中最丰富的遗传变异类型^[11-12],约占可遗传变异的90%,形式包括单碱基替换、插入、缺失及转换等^[13]。已有研究发现,RYBP基因的SNP可能与肝细胞癌易感性及预后相关^[14]。

本研究旨在探讨IGFBP3基因的rs10225396位点3种不同基因型人群与肝细胞癌易感性的关系,以期为肝细胞癌的早期筛查提供依据,精准划分肝细胞癌风险人群,实现“早预警、早干预”,并为肝细胞癌的个体化预后评估和精准治疗提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 研究方案 拟在延边大学附属医院和延边肿瘤医院收集接受治疗的肝细胞癌患者及在延边医院体检中心接受健康体检未患肝细胞癌的健康人群的血液样本,并完善其相关的临床基本信息。从全血中提取DNA,采用质谱分析获取基因位点的基因型和等位基因分布频率,并通过二元逻辑斯谛回归(logistic regression, Logistic 回归)模型等方法分析 Regulome-SNP 位点 IGFBP3 rs10225396与肝细胞癌易感性的相关性。

1.2 研究对象 收集2009年1月—2016年8月延边大学附属医院和延边肿瘤医院收治的正接受肝细胞癌治疗的中、晚期患者(试验组),以及同期在延边医院体检中心接受健康体检的健康人(对照组)。收集相应的临床基本信息,包括性别、年龄、民族、饮酒和吸烟史。所有受试对象挑选标准参考《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[2]:以血清甲胎蛋白联合肝脏超声显像作为筛查依据。两组研究对象的临床基本信息以及试验组患者的预后情况,均通过随访调查完成采集与记录。所有研究对象的病例标本均获得患者本人或授权委托人的同意,向患者或者患者家属告知研究目的,并签订知情同意书,定期随访患者的预后情况。

1.3 Regulome-SNP 筛选 根据 Regulome-DB、NCBI-SNP、Hapmap-SNP 数据库和预测软件以及 TRANSFAC 4.0 预测软件,在 IGFBP3 基因的 Regulome-SNP 中筛选出 SNP 之间低连锁不平衡($r^2 < 0.8$)以及中国人群中中等位基因频率 $\geq 10\%$ 的 rs102253961。

1.4 数据库分析 利用基因组浏览器(<https://www.ensembl.org/>)确定 SNP 位点 IGFBP3 rs10225396 所在 DNA 序列位置;通过基因表达谱互动分析(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)、人类蛋白质图谱(<https://www.proteinatlas.org/>)查询基因相关信息。

1.5 DNA 提取、定量与测序 于清晨采集所有研究对象的空腹外周血样本,使用枸橼酸钠抗凝管进行储存,样本保存于卧式冷柜(BC/BD-429HEK;青岛海尔集团股份有限公司,青岛),温度设定为 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$,以确保生物活性稳定。使用全血 DNA 提取试剂盒(KURABO 公司,日本)并通过核酸分离系统(QuickGene-810; KURABO, FUJIFILM Corporation, 日本)提取 DNA,采用微量分光光度计(NanoDrop One C; Thermo Fisher Scientific, 美国)测定 DNA 样本的浓度及污染度。合格标准:浓度 $>20\text{ }\mu\text{mol}$, A_{260}/A_{280} : 1.75 ~ 1.95。合格的 DNA 样本送交

北京华大基因研究中心有限公司,进行 MassARRAY SNP 质谱为基础的基因分型,测序分型统计结果见图1。

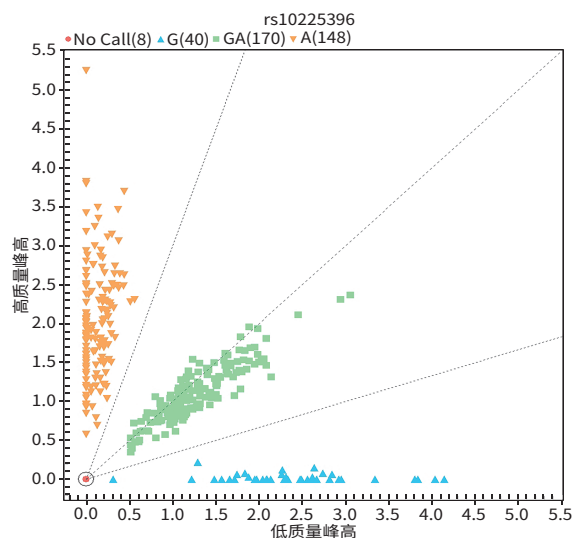


图1 胰岛素样生长因子结合蛋白-3 基因 rs10225396 位点测序聚类散点图

Figure 1 Scatterplot of clustering by sequencing of IGFBP3 gene at locus rs10225396

1.6 统计学方法 采用 SPSS 27.0.1 软件进行数据分析,基因分型结果使用 Typer 4.0 解析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。对照组基因型分布采用拟合优度 χ^2 检验进行 Hardy-Weinberg 平衡验证,以 $P > 0.05$ 表示样本群体分布符合遗传平衡,具有代表性。采用二元 Logistic 回归模型分析不同基因模型下基因多态性与肝细胞癌发病风险的关联,并计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

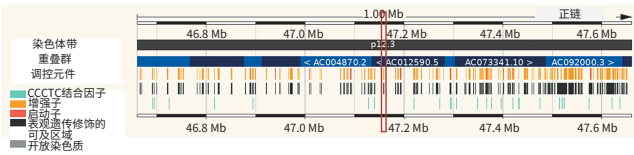
2 结果

2.1 IGFBP3 基因组特征及其 SNP 位点信息 为进一步解析 IGFBP3 基因的生物特性及其临床相关性,通过 Ensembl、GEPIA 和 HPA 等公共数据库资源,对该基因的基因组定位、调控元件特征及其表达水平与肝细胞癌患者生存率的关联进行综合分析。结果显示,在 Ensembl 数据库中,rs10225396 位点位于 7 号染色体上,处于短臂 p21.3 到长臂 q21.11 之间(图2);进一步查询发现,rs10225396 突变位点位于 7 号染色体的增强子调控元件中,基因坐标为(chr7: 47,120,523)(图3);在 HPA 数据库中检索 IGFBP3 基因在肝细胞癌患者中的表达水平与

生存率的关系,结果显示,肝细胞癌患者中IGFBP3基因高表达人群较低表达人群预后差,生存率更低,差异有统计学意义($P<0.001$)(图4)。



图2 rs10225396的基因组定位
Figure 2 Genomic localisation of rs10225396



注: Mb, 兆碱基对; AC, 序列登录号; p, 短臂; p12.3, 短臂1区2带3亚带。

图3 7号染色体rs10225396位点的调控元件分布
Figure 3 Distribution of regulatory elements at the rs10225396 locus on chromosome 7

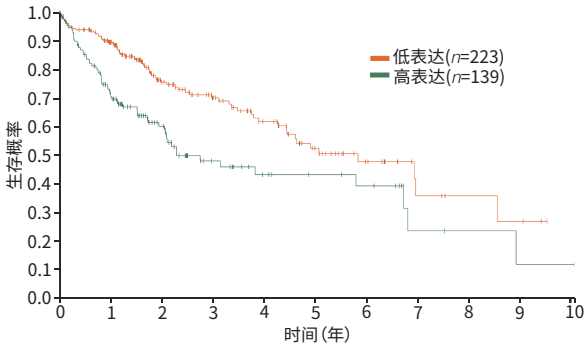


图4 胰岛素样生长因子结合蛋白-3不同表达水平的生存率
Figure 4 Survival rates for different expression levels of IGFBP3

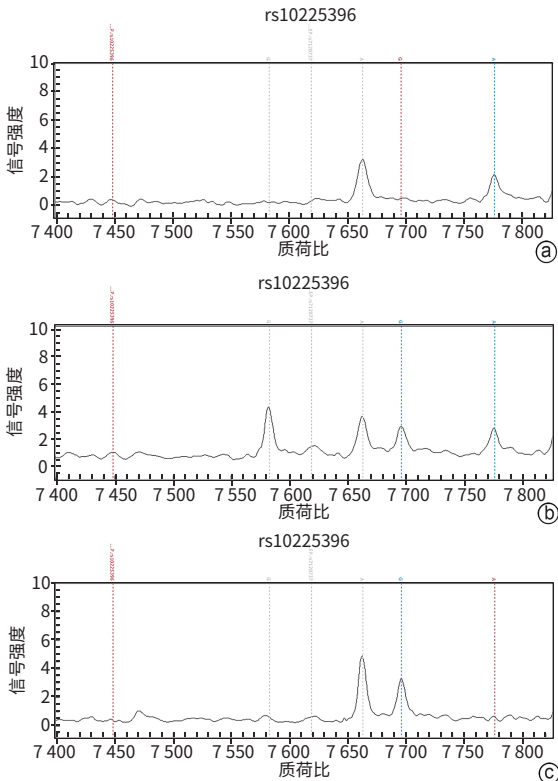
2.2 一般情况 共纳入研究对象382例,其中试验组192例、对照组190例。试验组的吸烟、饮酒占比显著高于对照组,且试验组中朝鲜族占比更高,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

2.3 IGFBP3 rs10225396分型峰值图 测序结果峰值图显示,当检测样本为IGFBP3基因的rs10225396 AA型时,仅在A碱基对应分子量位置有峰,而G碱基对应分子量处无峰(图5a);当检测IGFBP3基因的rs10225396 AG型时,A、G碱基对应的分子量位置处均有峰(图5b);当检测IGFBP3基因的rs10225396 GG型时,A碱基分子量位置无峰,仅有G碱基对应分子量位置有峰(图5c)。综上,该位点存在AA、AG和GG 3种基因型,且峰图信号清晰,分型结果明确直观地证明了实验技术的成功与数据的可靠性,可为后续的遗传关联分析提供可信的数据基础。

2.4 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 对382例研究对象

表1 研究对象一般情况比较
Table 1 Comparison of the general conditions of the study population

因素	试验组 (n=192)	对照组 (n=190)	统计值	P值
年龄(岁)	61.23 ± 10.17	62.37 ± 10.93	$t=1.055$	0.292
性别[例(%)]			$\chi^2=2.322$	0.128
男	142(74.0)	127(66.8)		
女	50(26.0)	63(33.2)		
吸烟情况[例(%)]			$\chi^2=10.717$	<0.001
吸烟	113(58.9)	80(42.1)		
不吸烟	79(41.1)	110(57.9)		
饮酒情况[例(%)]			$\chi^2=44.624$	<0.001
饮酒	121(63.0)	55(28.9)		
不饮酒	71(37.0)	135(71.1)		
民族[例(%)]			$\chi^2=15.918$	<0.001
朝鲜族	117(60.9)	84(44.2)		
汉族	75(39.1)	106(55.8)		



注:a, AA基因型;b, AG基因型;c, GG基因型;图中蓝色虚线标注的峰为检测得到的目标基因型。

图5 rs10225396基因型峰值图
Figure 5 Peak plot of rs10225396 genotype

的IGFBP3基因rs10225396数据进行拟合度检验,结果显示,SNP位点分布均符合Hardy-Weinberg平衡检验($\chi^2=0.072, P=0.789$),说明本实验抽样具有代表性,提示样本无明显遗传偏倚,可用于后续关联分析。

2.5 IGFBP3 基因 rs10225396 与肝细胞癌易感性关系分层分析 对参与本次受试人群的年龄、性别、吸烟/饮酒情况及民族进行分层分析,采用非条件 Logistic 回归分析,校正危险因素后根据显性模型统计分析(野生型基因 AA/杂合型基因 AG+突变型基因 GG)。结果显示,在年龄<63岁、男性、有吸烟史、有饮酒史和朝鲜族人群中,IGFBP3 基因 rs10225396 位点 AA 基因型携带者患肝细胞癌的风险显著增加(P 值均<0.001)(表2)。

2.6 IGFBP3 rs10225396 基因多态性与肝细胞癌易感性的关系 分析两组受试人群中基因多态性分布与肝细

胞癌易感性的关系,在共显性模型中,试验组与对照组的基因型分布差异有统计学意义($P<0.001$);试验组中携带 AA 基因型的频率显著高于对照组,而携带 GG 基因型的频率则显著低于对照组(P 值均<0.01)(表3)。通过非条件 Logistic 回归分析,校正年龄、性别、民族、吸烟/饮酒情况等因素后,在共显性模型中,与 AA 基因型相比,AG、GG 基因型人群患肝细胞癌的风险降低(P 值均<0.001);在显性模型中,与 AA 基因型相比,AG+GG 基因型人群患肝细胞癌的风险降低($P<0.001$)(表4)。

表2 IGFBP3 基因 rs10225396 与肝细胞癌易感性关系分层分析

Table 2 Stratified analysis of the association between IGFBP3 gene rs10225396 and susceptibility to Hepatocellular Carcinoma

因素	基因型[试验组($n=192$)/对照组($n=190$)]			AA/AG+GG 模型 OR(95%CI)	P 值
	AA	AG	GG		
年龄(例)					
<63岁	46/19	40/55	8/23	3.934(2.060~7.492)	<0.001
≥63岁	49/30	39/48	10/15	2.100(1.166~3.781)	0.013
性别(例)					
男	71/30	58/64	13/33	3.233(1.912~5.467)	<0.001
女	24/19	21/39	5/5	2.138(0.987~4.630)	0.054
吸烟情况(例)					
吸烟	56/23	46/53	11/28	3.460(1.914~6.254)	<0.001
不吸烟	39/26	33/50	7/10	2.250(1.189~4.256)	0.013
饮酒情况(例)					
饮酒	62/19	48/41	11/21	3.429(1.835~6.409)	<0.001
不饮酒	33/30	31/62	7/17	2.287(1.221~4.285)	0.010
民族(例)					
汉族	35/32	35/61	5/20	2.215(1.202~4.080)	0.011
朝鲜族	60/17	44/42	13/18	3.715(1.941~7.111)	<0.001

注:IGFBP3,胰岛素样生长因子结合蛋白-3;G,鸟嘌呤;A,腺嘌呤;OR,比值比;CI,置信区间。

表3 IGFBP3 rs10225396(A>G)基因型在肝细胞癌试验组与对照组中的频率分布

Table 3 Frequency distribution of IGFBP3 rs10225396 (A>G) genotypes in hepatocellular carcinoma cases and controls

基因型组合方式	试验组($n=192$)	对照组($n=190$)	χ^2 值	P 值
共显性模型[例(%)]			24.992	<0.001
AA	95(49.5)	49(25.8)		
AG	79(41.1)	103(54.2)		
GG	18(9.4)	38(20.0)		
隐性模型[例(%)]			8.617	0.003
AA+AG	174(90.6)	152(80.0)		
GG	18(9.4)	38(20.0)		
显性模型[例(%)]			22.891	<0.001
AA	95(49.5)	49(25.8)		
AG+GG	97(50.5)	141(74.2)		

注:IGFBP3,胰岛素样生长因子结合蛋白-3;SNP,单核苷酸多态性;G,鸟嘌呤;A,腺嘌呤;A>G,A→G 碱基替换。

表4 基于 Logistic 回归分析 IGFBP3 rs10225396 (A>G) 多态性与肝细胞癌发病风险的关联

Table 4 Logistic regression analysis of the association between IGFBP3 rs10225396 (A>G) polymorphism and hepatocellular carcinoma risk

基因型组合方式	OR(95%CI)	P 值	调整 OR(95%CI)	P 值
共显性模型				
AA	1.000		1.000	
AG	0.396(0.252 ~ 0.622)	<0.001	0.410(0.255 ~ 0.659)	<0.001
GG	0.244(0.126 ~ 0.472)	<0.001	0.214(0.106 ~ 0.432)	<0.001
隐性模型				
AA+AG	1.000		1.000	
GG	0.414(0.227 ~ 0.755)	0.004	0.356(0.187 ~ 0.677)	0.002
显性模型				
AA	1.000		1.000	
AG+GG	0.355(0.231 ~ 0.546)	<0.001	0.356(0.227 ~ 0.560)	<0.001

注:IGFBP3,胰岛素样生长因子结合蛋白-3;SNP,单核苷酸多态性;G,鸟嘌呤;A,腺嘌呤;A>G,A→G 碱基替换;OR,比值比;CI,置信区间。

3 讨论

原发性肝癌是全球范围内最常见且死亡率居高不下的恶性肿瘤之一,其起病隐匿、恶性程度高,多数患者就诊时已进展至中晚期,此时肿瘤组织较大甚至会形成血管内癌栓,难以实施根治性切除治疗,严重威胁患者的生命健康。研究显示,原发性肝癌的男性发病率高于女性,可能与男性有吸烟、饮酒习惯等危险因素暴露率较高相关^[15]。

研究发现,SNP 与多种疾病的发生发展密切相关,已成为当前疾病机制研究的热点。已有研究明确证实 SNP 对肝细胞癌预后存在重要影响,例如,免疫相关的人类白细胞抗原基因,其 DRB1 rs2647073、rs3997872 位点与原发性肝癌患者的肿瘤临床病理特征及预后显著相关^[16];代谢相关的 SLC16A11、SLC16A13 基因,其多态性与乙型肝炎相关肝癌的易感性显著相关^[17]。上述研究从免疫、代谢维度证实,特定基因的 SNP 可通过不同机制影响肝细胞癌预后。因此,本试验探究 IGFBP3 rs10225396 位点的 SNP 与肝细胞癌易感性的关联,对肝细胞癌的早期筛查、预后评估及临床治疗具有重要指导意义。

IGFBP3 基因位于人类染色体 7 短臂 1 区 2 带 3 亚带,其编码的 IGFBP3 是一种由肝脏产生的多功能蛋白质,在正常细胞增生和恶性转化过程中发挥重要作用,其转录和翻译水平的改变可能与肿瘤的发生发展相关^[7]。已有研究证明,IGF 轴在肿瘤发生发展中发挥核心调控作用,例如,大黄素通过靶向干预胰岛素样生长因子受体及其下游信号通路,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、丝裂原激活的蛋白激酶/胞外信号调节激酶通

路等多方面诱导胃癌细胞凋亡^[18];IGF 信号轴通过自分泌、旁分泌和内分泌作用参与全身生理、合成及代谢过程,调控细胞增殖、分化与凋亡,并且可以作为癌症的治疗靶点,在多种肿瘤的发生发展中均发挥了重要作用^[19]。研究显示,IGFBP3 能够通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,发挥促进肝细胞癌细胞增殖的作用^[20];也有研究证实,IGFBP3 在肝癌细胞 HepG2 中过表达会促进肝癌细胞的迁移和增殖^[21];但目前尚缺乏将 IGFBP3 基因与 SNP 位点结合探讨人群患肝细胞癌风险的研究。基于上述研究背景,IGFBP3 与肝细胞癌具有一定相关性,故本研究进一步展开 IGFBP-3 基因 rs10225396 位点与肝细胞癌易感性的关联分析。

本研究首次开展了延边朝鲜族自治州这一少数民族聚集地关于 IGFBP3 基因 rs10225396 位点与肝细胞癌易感性的分析,揭示了该位点 AA 基因型为肝细胞癌的危险因素。在显性遗传模型中,以 AA 基因型为参照,携带 G 等位基因的 AG+GG 基因型与肝细胞癌风险降低显著相关(调整 OR=0.356, 95%CI: 0.227 ~ 0.560, $P<0.001$),即 AA 基因型携带者的肝细胞癌发生风险更高;肝细胞癌的发病并非单一因素导致,而是遗传代谢与环境暴露等因素的共同结果^[22]。现有的 SNP 与肝细胞癌易感性的分析中,很少考虑民族与肝细胞癌的关系,本研究聚焦于朝鲜族聚集的延边地区,基于分层分析结果发现,携带 AA 基因型的朝鲜族人群患肝细胞癌的风险显著增高,这可能与朝鲜族人民喜食酱制品、腌制品及辛辣食物,且长期大量饮酒相关^[23-24];进一步通过分层分析发现,在年龄<63 岁、男性、有吸烟史/饮酒史和朝鲜族人群中,携带 IGFBP3 基因 rs10225396 位点 AA 基因型

者患肝细胞癌的风险更高。综上可知,暴露于肝细胞癌危险因素的AA基因型携带者患肝细胞癌的风险更高,可初步证明IGFBP3基因rs10225396可能为肝细胞癌的易感位点。因此,该位点有望纳入肝细胞癌发病潜在遗传标志物,提醒该基因型人群日常生活中需要注意生活习惯,做到早发现、早治疗,弥补当前对于肝细胞癌早期筛查仅依靠检测甲胎蛋白及腹部超声的不足,提高检出率,降低肝细胞癌对人群的健康危害。

基于分层分析结果发现,rs10225396位点位于7号染色体的增强子区域,而增强子的核心功能为通过与转录因子结合,增强基因的转录活性。据此推测,当rs10225396位点AA基因型携带者暴露于上述危险因素时,该位点可能通过改变增强子调控元件的序列特征,增强其与正向转录因子及共激活因子的结合亲和力,进而上调增强子对靶基因IGFBP3的转录激活效应,最终增加肝细胞癌的发生风险。

综上所述,本研究分析了SNP位点IGFBP3 rs10225396(A>G)与肝细胞癌易感性的关联,研究结果表明,在年龄<63岁、男性、有吸烟史/饮酒史及朝鲜族人群中,IGFBP3 rs10225396 AA基因型携带者患肝细胞癌的风险显著高于其他基因型携带者。本研究虽明确了该位点AA基因型与肝细胞癌发病风险的相关性及IGFBP3的潜在调控作用,但受地域、样本量及研究设计等因素限制,仍存在一定不足。后期将通过荧光素酶报告基因实验,验证AA基因型中IGFBP3的表达水平是否显著高于AG、GG基因型,同时拟通过ChIP-qPCR检测AA基因型携带者增强子与转录因子的结合效率,进一步明确增强子调控IGFBP3的分子机制;最终还将构建IGFBP3 rs10225396 AA、AG、GG基因型细胞系,从体内体外两个层面进一步验证本研究结论。因此,IGFBP3 rs10225396位点有望成为肝细胞癌早期筛查的潜在遗传生物标志物,后续将继续完善相关实验并扩大样本量,验证其是否可作为肝细胞癌精准靶向治疗的新靶点。

伦理学声明:本研究方案于2024年5月14日经由延边大学附属医院伦理委员会审批通过(伦理批号:YB.No2024197),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:刘世杰负责设计论文框架,起草论文;金光、刘世杰负责实验操作,研究过程的实施;孙数耀、林雨珂负责数据收集,统计学分析、绘制图表;崔鹤松负责

论文修改;崔青松负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on multidisciplinary treatment of liver cancer(2025) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1279-1286. DOI: 10.12449/JCH250709.
中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识(2025年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1279-1286. DOI: 10.12449/JCH250709.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [3] FAN J, GAO Q. New progress in liver cancer diagnosis and treatment: Guidelines lead standardization, innovations empower precision [J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(2): 197-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240112-00019.
樊嘉, 高强. 肝癌诊疗新进展: 指南引领规范 创新赋能精准 [J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 197-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240112-00019.
- [4] LONG X, ZHANG L, WANG WQ, et al. Response of scalp and skull metastasis to anti-PD-1 antibody combined with regorafenib treatment in a sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma patient and a literature review [J]. Onco Targets Ther, 2022, 15: 703-716. DOI: 10.2147/OTT.S365652.
- [5] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [6] GRIMBERG A, COHEN P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis [J]. J Cell Physiol, 2000, 183(1): 1-9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-J.
- [7] ZHANG YZ, LV X. IGFBP3 modulation of tumor pathogenesis and cell signaling pathways (Review) [J]. Oncol Lett, 2025, 30(2): 379. DOI: 10.3892/ol.2025.15125.
- [8] BOYLE AP, HONG EL, HARIHARAN M, et al. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB [J]. Genome Res, 2012, 22(9): 1790-1797. DOI: 10.1101/gr.137323.112.
- [9] MAURANO MT, HUMBERT R, RYNES E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA [J]. Science, 2012, 337(6099): 1190-1195. DOI: 10.1126/science.1222794.
- [10] RAM M, FRASER MR, VIEIRA DOS SANTOS J, et al. The genetic and molecular drivers of multiple myeloma: Current insights, clinical implications, and the path forward [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2024, 17: 573-609. DOI: 10.2147/PGPM.S350238.
- [11] BICK AG, METCALF GA, MAYO KR, et al. Genomic data in the all of us research program [J]. Nature, 2024, 627(8003): 340-346. DOI: 10.1038/s41586-023-06957-x.
- [12] WANG JB, PANG GSY, CHONG SS, et al. SNP web resources and their potential applications in personalized medicine [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13(7): 978-990. DOI: 10.2174/138920012802138552.
- [13] LU QC, LAO XX. Research progress of cervical cancer susceptibility gene polymorphism [J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology, 2023, 15(4): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2023.04.04.
陆庆春, 劳小霞. 宫颈癌易感基因多态性的研究进展 [J]. 中国计划生育

- 和妇产科, 2023, 15(4): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2023.04.04.
- [14] ZHU XN, WANG ZG, QIU XQ, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in RYBP and the prognosis of hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. Carcinogenesis, 2017, 38(5): 532-540. DOI: 10.1093/carcin/bgx031.
- [15] CAO GW. Cancer in China: Epidemiological characteristics, current prophylaxis and treatment, and future strategy[J]. Acad J Nav Med Univ, 2025, 46(3): 279-290. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250050.
- [16] PAN ZL, YIN HM, TANG HY, et al. Correlation analysis of single nucleotide polymorphisms of HLA gene with clinicopathological features and postoperative prognosis of primary hepatocellular carcinoma[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2025, 50(11): 1390-1397. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0604.2025.0211.
- 潘正龙, 殷浩铭, 唐豪言, 等. HLA 基因单核苷酸多态性与原发性肝细胞癌临床病理特征及术后预后的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1390-1397. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0604.2025.0211.
- [17] WANG YY, ZHANG XP, LIU ZY, et al. Association analysis of SLC16A11 SLC16A13 gene polymorphism and hepatitis B-related liver cancer[J]. J Hebei Med Univ, 2023, 44(1): 16-19, 67. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.01.004.
- 王莹莹, 张贤培, 刘震阳, 等. SLC16A11、SLC16A13 基因多态性与乙型肝炎相关性肝癌的关联性分析[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(1): 16-19, 67. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.01.004.
- [18] WANG YR, WANG C, LIU XZ, et al. Mechanism of emodin induces apoptosis of gastric cancer cells by intervening insulin-like growth factor-1 receptor[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(12): 60-66. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240612.002.
- 王燕如, 王超, 刘秀珠, 等. 大黄素干预胰岛素生长因子受体诱导胃癌细胞凋亡的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(12): 60-66. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240612.002.
- [19] TIAN J, FU Y, SUN Y, et al. The roles of Insulin-like growth factor signaling axis and its inhibitors in tumors[J]. J Northwest Univ Nat Sci Ed, 2024, 54(5): 876-888. DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2024-05-010.
- 田静, 付瑶, 孙钰, 等. 胰岛素样生长因子信号轴与其抑制剂在肿瘤中的作用[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2024, 54(5): 876-888. DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2024-05-010.
- [20] ZHANG NC, ZHANG L, PENG Y, et al. Yak IGFBP3 promotes hepatocyte proliferation through PI3K-Akt signaling pathway[J]. Gene, 2024, 917: 148460. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148460.
- [21] XIA L, RUAN M, HUANG Q, et al. Abnormal expression of IGFBP3 gene and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. China Health Stand Manag, 2024, 15(16): 135-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2024.16.032.
- 夏磊, 阮梅, 黄倩, 等. IGFBP3 基因的异常表达与肝细胞癌的预后关系[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(16): 135-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2024.16.032.
- [22] ZHANG PR, LI HG, ZHUO JY, et al. Remodeling of the internal environment in hepatocellular carcinoma: A synergistic mechanism of exogenous exposure[J]. Biomed Transform, 2025, 6(2): 8-13. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20250202.
- 张培儒, 李辉港, 卓建勇, 等. 肝癌内环境重塑: 外源性暴露的协同作用机制[J]. 生物医学转化, 2025, 6(2): 8-13. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20250202.
- [23] CHO EJ, CHUNG GE, YOO JJ, et al. The association between alcohol consumption and the risk of hepatocellular carcinoma according to glycemic status in Korea: A nationwide population-based study[J]. PLoS Med, 2023, 20(6): e1004244. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004244.
- [24] SHU WX, LIU L, JIANG JJ, et al. Dietary patterns and hepatocellular carcinoma risk: A systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies[J]. Nutr Metab, 2024, 21(1): 47. DOI: 10.1186/s12986-024-00822-y.

收稿日期: 2025-10-24; 录用日期: 2025-12-24

本文编辑: 王莹

引证本文: LIU SJ, JIN G, CUI HS, et al. Association of insulin-like growth factor binding protein-3 gene polymorphism at the rs10225396 locus with susceptibility to hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 882-889.

刘世杰, 金光, 崔鹤松, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白-3 基因 rs10225396 位点多态性与肝细胞癌易感性的关联性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 882-889.