doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.09.015

❖临床医学研究❖

miR-499 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的关系及其对预后的预测价值

杨娟,刘景丽,庞振国,杜旋
(孝感市中心医院肿瘤科,湖北 孝感 432099)

【摘要】目的:探讨微小 RNA499(miR-499)基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的关系及其对预后的预测价值。**方法**:选取 80 例肝细胞癌患者为实验组;同期 30 名入院体检者作为对照组。均采集静脉血液标本,获取 miR-499 rs3746444 位点的基因分布情况,分析不同基因型与肝细胞癌遗传易感性的关系;结合实验组临床信息及随访情况,分析 miR-499 基因多态性对肝细胞癌患者预后的影响。**结果**:携带 miR-499 C/C 型基因、等位基因 C 可使肝细胞癌遗传易感性增加 2.399 倍、2.282 倍($P<0.05$);miR-499 C/C 型基因患者总生存率低于 C/T 型、T/T 型患者($P<0.05$);甲胎蛋白偏高、低分化程度、miR-499 基因 C/C 型,均是造成肝细胞癌患者发生不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论**:miR-499 基因的 C/C 型是肝细胞癌的易感基因型,也是预后不良的独立危险因素。

【关键词】微小 RNA499;单核苷酸多态性;肝细胞癌;遗传易感性;预后
【中图分类号】R735.7 **【文献标志码】**A

Relationship between miR-499 gene polymorphism and genetic susceptibility of hepatocellular carcinoma and its predictive value on prognosis

YANG Juan, LIU Jing-li, PANG Zhen-guo, DU Xuan
(*Department of Oncology, the Central Hospital of Xiaogan, Xiaogan* 432099, *Hubei, China*)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship of microRNA499 (miR-499) gene polymorphism with genetic susceptibility of hepatocellular carcinoma (HCC) and its predictive value on prognosis. **Methods**: 80 patients with HCC were selected as experimental group, and 30 patients who were admitted to the hospital for physical examination during the same period were regarded as control group. Venous blood samples were collected to obtain the gene distribution status of miR-499 rs3746444 locus, and the relationship between different genotypes and HCC genetic susceptibility was analyzed. The clinical information and follow-up status of experimental group were combined to explored the influence of miR-499 gene polymorphism on the prognosis of patients with HCC. **Results**: Carrying miR-499 C/C genotype and allele C could increase the genetic susceptibility of HCC by 2.399 times and 2.282 times ($P<0.05$). The overall survival rate of patients with miR-499 C/C genotype was lower than that of patients with C/T and T/T genotypes ($P<0.05$). High alpha-fetoprotein, low degree of differentiation and miR-499 C/C genotype were all independent risk factors of poor prognosis in patients with HCC ($P<0.05$). **Conclusion**: The C/C genotype of miR-499 gene is a susceptible genotype of HCC and an independent risk factor of poor prognosis.

【Key words】microRNA499; Single nucleotide polymorphism; Hepatocellular carcinoma; Genetic susceptibility; Prognosis

肝细胞癌是全球范围内的重大健康挑战,每年新发病例、死亡例数分别高达约 90 万、83 万[1];而在国内,每年新发病例、死亡例数分别高达约 41 万、39 万,严重危害国民健康[2]。肝细胞癌起源于肝细胞,是肝癌的主要病理类型,占比高达约 90%[3]。一项国外的研究[4]表明,合并乙肝或丙肝、肥胖、非酒精性脂肪肝等因素,均可能是增加肝细胞癌发病率的危险因素,但亦可能涉及人体遗传背景。作为关键的内源调控因子,微小 RNA(miRNA)具备极高特异性,其能通过不完全互补结合方式,快速准确识别靶信使 RNA(mRNA)的 3′端非翻译区(3′UTR),从而介导其降解或翻译抑制,精准下调基因

基金项目:湖北省孝感市自然科学计划项目(XGKJ2023010018)
作者简介:杨娟(1986—),女,硕士,主治医师。E-mail:13733501933@163.com

表达，而此种高效的调控机制，使其控制了人类超过60%的蛋白编码基因[5]。研究[6]表明，miRNA 在组织器官形成、免疫应答反应等众多正常生理过程中，均发挥着关键作用，是维持机体正常功能不可或缺的调控因子，但亦有研究[7]证实，在肝细胞癌患者体内发现了 miRNA 的异常表达。在 miRNA 的众多核心成员中，miR-499 是参与肿瘤发生发展、调节肿瘤细胞增殖、侵袭等生物学行为的关键分子[8]。单核苷酸多态性（SNPs）作为人类基因组中最普遍的遗传变异形式，能够通过影响基因功能或表达水平，直接关联个体罹患肿瘤的遗传易感性差异[9]。rs3746444 位点，位于 pre-miR-499 的茎环结构区域，是 miR-499 基因中研究最为广泛的功能性 SNP 位点[10]。但目前，miR-499 基因多态性对肝细胞癌遗传易感性及预后的影响尚不明确。本研究旨在探讨 miR-499 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的关系及其对预后的预测价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 8 月孝感市中心医院收治的 80 例肝细胞癌患者为实验组；同期 30 名入院体检健康志愿者为对照组。本研究经医院医学伦理委员会审批，参与者及其家属知情同意。两组对象一般资料比较，差异无统计学意义。见表 1。纳入标准：(1)确诊肝细胞癌[11]；(2)年龄＞18 岁；(3)未接受过化疗、放疗等恶性肿瘤相关治疗；(4)临床各项资料完善。排除标准：(1)患有遗传性疾病；(2)合并其他恶性肿瘤者；(3)免疫缺陷者；(4)重要脏器（心、肝、肾等）功能不全者；(5)处于妊娠、哺乳等特殊时期者；(6)失访者。对照组纳入、排除标准除未确诊肝细胞癌外，其他与实验组保持一致。

表 1　两组对象一般资料比较[$\bar{x}\pm s$，n(%)]

组别	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	吸烟史	饮酒史
	男	女				
实验组(n=80)	46(57.50)	34(42.50)	59.83±9.55	22.10±2.35	39(48.75)	30(37.50)
对照组(n=30)	15(50.00)	15(50.00)	61.07±10.34	21.97±2.28	11(36.67)	12(40.00)
t/χ^2 值	0.497		0.593	0.260	1.285	0.058
P 值	0.481		0.555	0.795	0.257	0.810

1.2　方法

1.2.1　样本采集　入院时均留取空腹下肘静脉血液标本 2 mL，－80 ℃冷冻保存待检。

1.2.2　标签单核苷酸多态性的确定　基于国际人类基因组单体型图计划数据库检索汉族人群 ACT 基因相关 SNP 数据，采用 Tagger Pairwise 法筛选标签 SNP，设定 R Square（LD 关联系数）截断值为 0.8、最小等位基因频率（MAF）≥0.1，最终选取目标标签 SNP 位点。

1.2.3　miR-499 基因多态性检测　提取全血基因组 DNA（试剂盒购自北京 TIANGEN 公司），采用限制性长度片段多态性（RFLP）聚合酶链反应法（PCR）测定 miR-499 基因多态性（试剂盒购自美国 ABI 公司）。miR-499 引物设计及合成由上海生工生物工程有限公司完成，miR-499 rs3746444 位点上游引物：5′-GGTGCTGAGAAGAAGGTGAA-3′，下游引物：5′-CAGAGGGAGAGAGGAAGAGG-3′，PCR 反应体系：10×PCR buffer 2.5 μL＋BSA 2 μL＋dNTP 混合物 3 μL＋DNA 模板 1 μL＋上下游引物各 1 μL＋Taq DNA 聚合酶 0.25 μL＋双蒸水补足至 50 μL，PCR 扩增反应条件：95 ℃预变性 5 min，95 ℃变性 45 s，59 ℃退火 60 s，72 ℃延伸 60 s，共计 35 个循环。72 ℃终末延伸 10 min。取 5 μL PCR 扩增产物，与 1 μL 限制性内切酶 BstUI（酶活单位 10 U/μL）充分混匀，置于恒温 37 ℃下进行酶切反应，反应时长限定为 2 h。结束后，采用琼脂糖凝胶（质量分数 2.5%）对产物进行电泳分离，电泳参数设定为 120 V 恒压、30 min；之后，通过凝胶成像系统观察并分析条带特征，判定样本基因型。判定标准如下：若表现为单一 289 bp 条带（无 BstUI 酶切位点），则判定为 TT 基因型；若显示两条特异性条带，分子量分别为 198 bp 和 91 bp（含 2 个酶切位点），则判定为 CC 基因型；若出现三条条带，分别为 289 bp、198 bp、91 bp（含 1 个酶切位点），则判定为 CT 基因型。通过随机抽取 10%的实验样本进行双向 Sanger 测序验证，以验证基因型判定结果准确性，结果显示基因型判定一致性达 100%。

1.2.4　肝癌患者临床资料及预后随访　通过查询电子病历方式，获取 80 例肝细胞癌患者肿瘤直径、分化程度等信息；出院后，每月通过电话或门诊定期复查方式，完成随访，时间均设定为 1 年，统计记录不良预后（疾病进展、死亡）情况，随访时间截至 2025 年 8 月。

1.3　观察指标

(1)两组对象 miR-499 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验结果；(2)两组对象 miR-499 基因型分布及等位基因；(3)影响 miR-499 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的多因素；(4)不同基因型肝细胞癌患者预后；(5)影响肝细胞癌患者出现不良预后的单因素；(6)影响肝细胞癌患者出现不良预后的多因素。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行处理与分析。

计量资料符合正态分布且方差齐性，以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较行独立样本 t 检验；计数资料以[n(%)]表示，组间比较行独立样本 χ^2 检验；基因型分布行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验；生存率采用 Kaplan-meier 生存曲线分析；影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-499 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验结果

两组对象 miR-499 基因型分布经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验满足遗传平衡要求，群体代表性高。见表2。

表2 两组对象 miR-499 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验结果

基因型	实验组(n=80)		对照组(n=30)	
	实际值 a	预期值 b	实际值 c	预期值 d
C/C 型	27	23	4	2
C/T 型	32	40	8	12
T/T 型	21	17	18	16
χ^2 值	3.057		3.037	
P 值	0.080		0.081	

2.2 两组 miR-499 基因型分布及等位基因比较

实验组携带 C/C 基因型比例高于对照组；携带 T/T 基因型比例低于对照组；携带 C 等位基因频率高于对照组；携带 T 等位基因频率低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组对象 miR-499 基因型分布及等位基因比较

基因	实验组(n=80)		对照组(n=30)		χ^2 值	P 值
	例数	占比(%)	例数	占比(%)		
基因型					11.303	0.004
C/C 型	27	33.75	4	13.33		
C/T 型	32	40.00	8	26.67		
T/T 型	21	26.25	18	60.00		
等位基因					12.871	<0.001
C	86	53.75	16	26.67		
T	74	46.25	44	73.33		

2.3 影响 miR-499 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的多因素分析

Logistic 回归分析显示，携带 miR-499 C/C 型基因可使肝细胞癌遗传易感性增加 2.399 倍($P<0.05$)，携带 miR-499 等位基因 C 可使肝细胞癌遗传易感性增加 2.282 倍($P<0.05$)。见表4。

2.4 不同基因型肝细胞癌患者预后比较

对 80 例肝细胞癌患者随访 1 年结果显示，共有 19 例患者结局为疾病进展或死亡，总体不良预后发生率为 23.75%(19/80)。其中 C/C 型、C/T 型、T/T 型发生疾病进展或死亡的人数分别为 14 例、4 例、1 例，生存率分别为 48.15%(13/27)、87.50%(28/32)、95.24%(20/21)。Kaplan-meier 生存曲线分析显示，miR-499 C/C 型基因患者总生存率低于 C/T 型、T/T 型患者($P<0.05$)。见图1。

表4 miR-499 基因多态性与肝细胞癌遗传易感性的多因素分析

变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	OR 值	95%CI	P 值
C/C 型	0.875	0.394	4.932	2.399	1.108~5.193	0.027
T/T 型	0.921	0.364	6.402	2.512	1.231~5.127	0.018
C 等位基因	0.825	0.406	4.129	2.282	1.030~5.057	0.043
T 等位基因						

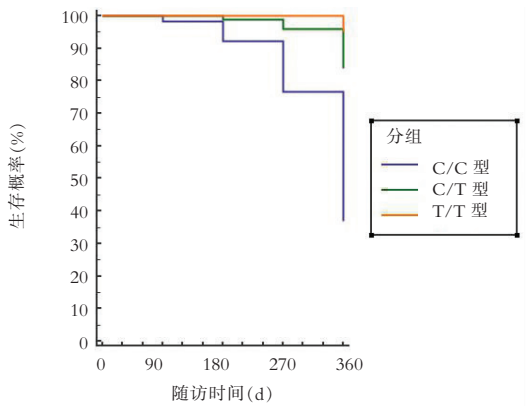


图1 不同基因型肝细胞癌患者生存曲线

2.5 影响肝细胞癌患者出现不良预后的单因素

单因素分析显示，预后不良组发生淋巴结转移、低分化程度、浸润深度为深度、miR-499 基因型为 C/C 型占比及甲胎蛋白水平均高于预后不良组($P<0.05$)。见表5。

表5 肝细胞癌患者出现不良预后的单因素分析[$\bar{x}\pm s$, n(%)]

因素	预后不良组(n=19)	预后良好组(n=61)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.242	0.623
男	10(52.63)	36(59.02)		
女	9(47.37)	25(40.98)		
年龄(岁)	60.15±10.32	58.76±9.99	0.526	0.601
体质量指数(kg/m^2)	22.51±2.26	21.94±2.30	0.947	0.347
吸烟史	12(63.16)	27(44.26)	2.070	0.150
饮酒史	8(42.11)	32(52.46)	0.621	0.431
肿瘤直径(cm)	5.11±1.14	4.62±1.08	1.705	0.092
TNM 分期			5.039	0.080
Ⅱ期	4(21.05)	29(47.54)		
Ⅲ期	6(31.58)	17(27.87)		
Ⅳ期	9(47.37)	15(24.59)		
淋巴结转移	13(68.42)	24(39.34)	4.927	0.026
肝硬化病史	7(36.84)	12(19.67)	2.359	0.125
甲胎蛋白(ng/mL)	425.07±27.13	392.44±24.90	4.884	<0.001
分化程度			10.716	0.001
中/高分化	4(21.05)	39(63.93)		
低分化	15(78.95)	22(30.07)		
浸润深度			4.935	0.026
浅层	7(36.84)	40(65.57)		
深层	12(63.16)	21(34.43)		
血管侵犯	10(52.63)	23(37.70)	1.332	0.248
miR-499 基因型			18.192	<0.05
C/C 型	14(73.68)	13(21.31)		
C/T 型	4(21.05)	28(45.90)		
T/T 型	1(5.27)	20(32.79)		

2.6　影响肝细胞癌患者出现不良预后的多因素分析

Logistic 回归分析显示，甲胎蛋白偏高、低分化程度、miR-499 基因型为 C/C 型，均是造成肝细胞癌患者发生不良预后的独立危险因素（$P<0.05$）。见表 6。

表 6　肝细胞癌患者出现不良预后的多因素分析

变量	β 值	*SE* 值	*Wald* 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
淋巴结转移	0.783	0.496	2.492	2.188	0.828～5.784	0.115
甲胎蛋白偏高	0.909	0.382	5.662	2.482	1.174～5.247	0.018
低分化程度	0.912	0.405	5.071	2.489	1.125～5.506	0.025
浸润深度为深层	0.867	0.463	3.507	2.380	0.960～5.897	0.062
miR-499 基因型为 C/C 型	0.904	0.376	5.780	2.469	1.182～5.160	0.0117

3　讨论

肝细胞癌是常见 6 种恶性肿瘤之一，早期具有高度隐匿性，术后复发率高，病死率高居世界第三位[12]。甲胎蛋白在内的现有生物标志物，在早期肝细胞癌的检测效能中仍不理想，其在生殖细胞肿瘤或其他恶性肿瘤中仍呈上调态势，敏感度、特异度不足，难以完全满足临床早期诊断的迫切需求[13]。生物信息学融合多门学科，包含生物学、数学等，能通过对生物信息的挖掘、提取、整合等流程，揭示基因分子在疾病中的关键作用机制[14]。miR-499 目前是临床研究热点，一项国外荟萃分析提示，其单核苷酸多态性位点 rs3746444，可能与肝细胞癌的发病风险增加相关[15]。然而，由于人群遗传背景的异质性，此关联性在不同族群中结论可能不一致。

多项研究[16-17]证实，在正常生理条件下，人体内的 miR-499 基因表达水平维持在较低水平。出现 C>T 基因序列改变时，miR-499 的成熟加工过程被影响，转录水平上调，最终整体表达量升高[18]。本研究结果发现，携带 miR-499 C/C 型基因、等位基因 C，可使肝细胞癌遗传易感性分别增加 2.399 倍、2.282 倍（$P<0.05$），说明肝细胞癌患病具有遗传易感性，miR-499 基因 C/C 型、等位基因 C 是其易感基因型。分析原因可能在于：本文研究的 rs3746444 位点，处于 miR-499 基因的前体功能区，当患者携带 C/C 型基因或等位基因 C 时，则意味着个体已出现 C>T 基因序列改变。此种改变引发的 miR-499 高表达，可特异性下调丝裂原活化蛋白激酶 6（MAPK 6）活性，同时亦能通过调控细胞周期通路与凋亡信号通路，明显增强肝癌细胞的增殖能力，促进细胞周期进展，并抑制凋亡，导致肝癌细胞呈失控性生长，最终增加肝细胞癌患病风险，提升个体遗传易感性。

既往文献[19]表明，rs3746444 位点多态性，与肝细胞癌的患病风险间存在关联，但未涉及该位点多态性对预后的作用分析。本研究针对这一不足，通过随访调查预后情况发现，miR-499 C/C 型基因患者总生存率低于 C/T 型、T/T 型患者，且低分化程度、miR-499 基因 C/C 型，均是造成肝细胞癌患者发生不良预后的独立危险因素（$P<0.05$），说明对肝细胞癌患者而言，miR-499 基因的多态性影响预后，rs3746444 位点 C/C 型可能会提高疾病进展或死亡风险，引发不良预后。分析可能原因：rs3746444 位点 C/C 型属纯合突变型，可干扰 miR-499 基因的多种调控网络，破坏机体促癌与抑癌间信号平衡，包含抑制 MAPK 6 活性、下调 RAB5C 表达等，从而促进肝细胞癌的增殖、迁移等；同时，还会通过上调组蛋白去乙酰化酶的表达，进一步促进肿瘤细胞的一系列恶性生物学行为，进而加速肝细胞癌进展，使死亡风险增加，最终引发不良预后。

综上，miR-499 基因的 C/C 型是肝细胞癌的易感基因型，也是预后不良的独立危险因素。

参考文献

[1] Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, *et al*. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. Journal of Hepatology, 2022, 77(6): 1598-1606.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209－249.

[3] 郎旭，刘博宇. TACE 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂治疗伴门静脉癌栓的肝细胞癌患者的疗效及安全性[J]. 中国临床药理学与治疗学，2025，30(5)：648－656.

[4] Wang J, Qiu K, Zhou S, *et al*. Risk factors for hepatocellular carcinoma: an umbrella review of systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Medicine, 2025, 57(1): 2455539.

[5] Seida M, Ogami K, Yoshino S, *et al*. Fine regulation of microRNAs in gene regulatory networks and pathophysiology[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(7): 2861.

[6] Oliveto S, Manfrini N, Biffo S. The power of microRNA regulation-insights into immunity and metabolism[J]. FEBS Letters, 2025, 599(13): 1821－1851.

[7] 曹振宇，曾力耘，王子承，等. miR-5010-3p 在预测肝细胞癌预后中的作用[J]. 中南大学学报（医学版），2023，48(9)：1281－1295.

[8] Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, *et al*. A review on the role of PTENP1 in human disorders with an especial focus on tumor suppressor role of this lncRNA[J]. Cancer Cell International, 2022, 22(1): 207.

[9] Linz B, Sticht H, Tegtmeyer N, *et al*. Cancer-associated SNPs in bacteria: lessons from Helicobacter pylori[J]. Trends in

Microbiology,2024,32(9):847－857.
[10] Tan SC,Lim PY,Fang J,*et al*. Association between MIR499A rs3746444 polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. Scientific Reports,2020,10(1):3508.
[11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(7):385－410.
[12] 赖全友,高远,汪建林,等.乌司他丁辅助肝叶切除术治疗肝细胞癌的效果及对外周血Th9、IL-9的影响[J].转化医学杂志,2025,14(1):219－222,227.
[13] 蒋程程,董鑫园.细胞角蛋白-19、CA50联合甲胎蛋白对肝细胞癌的疾病进展评估价值[J].肝脏,2025,30(1):50－54.
[14] Larson NB,Oberg AL,Adjei AA,*et al*. A clinician's guide to bioinformatics for next-generation sequencing[J]. Journal of Thoracic Oncology,2023,18(2):143－157.
[15] Jiang JK,Chen HS,Tang WF,*et al*. Rs3746444 T>C locus in miR-499 increases the susceptibility to hepatocellular carcinoma: a meta-analysis 14812 subjects[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology,2023,15(1):171－185.
[16] 唐冬娟,江来,江叶.血清miR-499与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J].上海交通大学学报(医学版),2024,44(4):469－473.
[17] Latini A,Benedittis G,Ciccacci C,*et al*. Low expression levels of miRNA-155 and miRNA-499a are associated with obesity in type 2 diabetes[J]. Epigenomics,2024,16(2):85－91.
[18] 倪国英,黄骞,梁洪享,等.晚期非小细胞肺癌患者血清miR-499、miR-362水平变化及与预后的关系分析[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(8):487－492.
[19] Tian J,Dong Y,Chang S,*et al*. Epidemiological evidence for associations between variants in microRNA and cancer risk [J]. Carcinogenesis,2022,43(4):321－337.

(收稿日期:2026－05－01 修回日期:2026－06－05)

(上接第1105页)

[7] Graham RM,Thompson JW,Webster KA. Inhibition of the vacuolar ATPase induces Bnip3-dependent death of cancer cells and a reduction in tumor burden and metastasis[J]. Oncotarget,2014,5(5):1162－1173.
[8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心.中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年西安)[J].中华消化杂志,2024,44(2):73－99.
[9] Singh S,Ananthakrishnan AN,Nguyen NH,*et al*. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis[J]. Gastroenterology,2023,164(3):344－372.
[10] 吴娜,张泽天,王锐.B7族同源体3、过氧化物酶1、硫氧还蛋白在溃疡性结肠炎及其相关性结直肠癌患者血清和组织中的表达及意义[J].实用医学杂志,2025,41(9):1407－1412.
[11] Foerster EG,Mukherjee T,Cabral-Fernandes L,*et al*. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. Autophagy,2022,18(1):86－103.
[12] Larabi A,Barnich N,Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy,gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. Autophagy,2020,16(1):38－51.
[13] Lee JH,McBrayer MK,Wolfe DM,*et al*. Presenilin 1 maintains lysosomal Ca^{2+} homeostasis via TRPML1 by regulating vATPase-mediated lysosome acidification[J]. Cell Reports,2015,12(9):1430－1444.
[14] Al-bataineh MM,Gong F,Marciszyn AL,*et al*. Regulation of proximal tubule vacuolar H(+)-ATPase by PKA and AMP-activated protein kinase[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology,2014,306(9):F981－F995.
[15] Zhang W,Sha Z,Tang Y,*et al*. Defective Lamtor5 leads to autoimmunity by deregulating v-ATPase and lysosomal acidification[J]. Advanced Science,2024,11(22):e2400446.
[16] Lee JU,Hong J,Shin H,*et al*. Overexpression of V-ATPase B2 attenuates lung injury/fibrosis by stabilizing lysosomal membrane permeabilization and increasing collagen degradation [J]. Experimental & Molecular Medicine,2022,54(5):662－672.
[17] Li Y,Zhao T,Li J,*et al*. Oxidative stress and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE):implications in the pathogenesis and treatment of aging-related diseases[J]. Journal of Immunology Research,2022,2022:2233906.
[18] Sandborn WJ,Sands BE,Vermeire S,*et al*. Modified Mayo score versus Mayo score for evaluation of treatment efficacy in patients with ulcerative colitis:data from the tofacitinib OCTAVE program[J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology,2022,15:17562848221136331.
[19] 孙丽丽,赵博,赵洪海.改良Mayo内镜评分和血清C1q/TNF相关蛋白水平检测在溃疡性结肠炎诊治中的应用价值[J].现代消化及介入诊疗,2024,29(6):731－735.

(收稿日期:2026－03－22 修回日期:2026－04－29)