

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.006

消化系统肿瘤专题

肝细胞肝癌组织中 PGAM1、ASS1 表达及其与患者临床预后价值分析

赵明明, 杨勇, 吴超, 杨军



基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研项目(H2023168)

作者单位: 221004 江苏徐州, 徐州医科大学第一临床医学院(赵明明); 221006 江苏徐州, 徐州医科大学附属医院
肝胆胰疝外科(赵明明、杨勇、吴超、杨军)

通信作者: 杨军, E-mail: 895211072@qq.com

【摘要】目的 研究肝细胞肝癌(HCC)组织中磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1)、精氨酸琥珀酸合成酶 1(ASS1) 的表达及其与患者预后的意义。**方法** 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月徐州医科大学附属医院肝胆胰疝外科诊治的 HCC 患者 124 例的组织标本及临床资料。采用免疫组织化学检测 HCC 癌组织和癌旁组织 PGAM1、ASS1 蛋白水平; 比较不同临床特征 HCC 患者癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平差异; 采用 Spearman 秩相关分析 HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 HCC 患者预后的影响因素。**结果** HCC 癌组织 PGAM1 蛋白阳性率高于癌旁组织(66.13% vs. 8.06%), ASS1 蛋白阳性率低于癌旁组织(33.06% vs. 87.10%) ($\chi^2/P=89.579/<0.001$ 、75.471/ <0.001); Spearman 秩相关分析显示, HCC 癌组织中 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平呈负相关($r_s/P=-0.795/<0.001$); CNLC 分期 II ~ III 期患者癌组织中 PGAM1 蛋白阳性率高于 I 期, ASS1 蛋白阳性率低于 I 期($\chi^2/P=22.689/<0.001$ 、6.933/0.008); PGAM1 阳性组 3 年总体生存率为 43.90%, 低于阴性组的 76.19% (Log rank $\chi^2=13.440$, $P<0.001$), ASS1 阳性组 3 年总体生存率为 82.93%, 高于阴性组的 41.98% (Log rank $\chi^2=19.280$, $P<0.001$); 多因素 Cox 回归分析显示, CNLC 分期 II ~ III 期、PGAM1 阳性是 HCC 患者预后死亡的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.602(1.175\sim 2.183)$ 、1.684(1.228~2.308)], ASS1 阳性是独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.635(0.484\sim 0.834)$]。**结论** HCC 癌组织中 PGAM1 表达上调、ASS1 表达下调, 两者与 CNLC 分期相关, 是潜在的评估 HCC 患者预后的肿瘤标志物。

【关键词】 肝细胞肝癌; 磷酸甘油酸变位酶 1; 精氨酸琥珀酸合成酶 1; 预后; 临床意义**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A**The expression of PGAM1 and ASS1 in hepatocellular carcinoma tissue and clinical prognostic value** Zhao Mingming*,

Yang Yong, Wu Chao, Yang Jun.* First Clinical School of Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 221004, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2023168)

Corresponding author: Yang Jun, E-mail: 895211072@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) and arginine succinate synthase 1 (ASS1) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and explore their prognostic significance. **Methods** Tissue specimens and clinical data of 124 HCC patients treated in the Department of Hepatobiliary Pancreatic Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to January 2022 were collected. The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC was detected by immunohistochemistry. The differential expression of PGAM1 and ASS1 proteins in cancer tissues of HCC patients with different clinical features was compared. Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis were used to investigate the prognostic factors of HCC. **Results** The positivity rate of PGAM1 in HCC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues (66.13% vs. 8.06%), while the positivity rate of ASS1 was lower than that in adjacent tissues (33.06% vs. 87.10%), with statistical significance ($\chi^2=89.579$, 75.471, $P<0.001$). The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC cancer tissues was negatively correlated ($r_s=-0.795$, $P<0.001$). The positivity rate of PGAM1 protein in cancer tissues was higher in CNLC stages II-III than in stage I, and the positivity rate of ASS1 protein in cancer tissues with CNLC stages II-III was lower than in stage I ($\chi^2/P=22.689/<0.001$, 6.933/0.008). The overall 3-year survival rates of PGAM1 positive and negative groups were 43.90% (36/82) and 76.19% (32/42), respectively, with a statistically significant

difference between the curves (Log-rank $\chi^2 = 13.440, P < 0.001$). The overall 3-year survival rates of ASS1 positive and negative groups were 82.93% (34/41) and 41.98% (34/81), respectively, with statistically significant differences between the curves (Log-rank $\chi^2 = 19.280, P < 0.001$). CNLC stage II–III and PGAM1 positivity were risk factors affecting the prognosis of HCC, while ASS1 positivity was a protective factor [HR (95%CI) = 1.602(1.175–2.183), 1.684(1.228–2.308), 0.635(0.484–0.834)].

Conclusion The upregulation of PGAM1 expression and downregulation of ASS1 expression in HCC are associated with CNLC staging and are potential tumor markers for evaluating the prognosis of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Phosphoglycerate mutase 1; Argininosuccinate synthase 1; Prognosis; Clinical significance

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的亚型, 占所有肝癌的 90%^[1]。HCC 的治疗包括手术切除、化疗栓塞及局部消融等, 但许多患者仍会发生肿瘤复发或转移, 远期预后不佳^[2]。磷酸甘油酸变位酶 1 (phosphoglycerate mutase 1, PGAM1) 是一种糖酵解酶, 催化 3-磷酸甘油酸转变为 2-磷酸甘油酸, 调控细胞内糖酵解过程^[3]。研究表明, 胰腺癌和胆管癌组织中 PGAM1 显著升高, 其能诱导组蛋白乙酰转移酶的琥珀酰化修饰, 促进癌细胞的糖酵解, 导致肿瘤的恶性进展^[4-5]。精氨酸琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthase 1, ASS1) 是催化精氨酸生物合成途径的关键酶, 催化瓜氨酸和天冬氨酸形成精氨酸琥珀酸, 促进调节尿素循环及代谢中间产物的合成^[6]。研究表明, 肺癌细胞中 ASS1 表达下调, 干扰谷氨酰胺进入三羧酸循环途径, 抑制线粒体衍生的脂质活性氧的产生, 减轻癌细胞铁死亡的发生^[7]。目前对于 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 的表达情况和临床价值的相关研究较少, 本研究旨在分析 HCC 中 PGAM1、ASS1 表达的预后意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月徐州医科大学附属医院肝胆胰疝外科诊治的 HCC 患者 124 例, 男 74 例, 女 50 例; 年龄 29~80 (63.25±10.35) 岁; 病程 8~60 (18.12±6.34) d; 基础病: 高血压 22 例, 糖尿病 13 例; 吸烟史 31 例, 饮酒史 28 例; 均无明显诱因及家族遗传史; 中国肝癌 CNLC 分期^[8]: I 期 52 例, II~III 期 72 例; 病理分级: I~II 级 69 例, III~IV 级 55 例; 肿瘤最大径: <5 cm 74 例, ≥5 cm 50 例; 术前甲胎蛋白: ≤400 μg/L 84 例, >400 μg/L 40 例; 乙肝表面抗原阳性 56 例; 血管侵犯 38 例。本研究经医院伦理委员会审核批准 (XYFY2019-KL129-01), 患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①初次接受手术治疗, 术后病理诊断为 HCC; ②术前未接受任何抗肿瘤治疗; ③临床资料及随访情况完整。(2) 排除标准:

①病理检查为胆管细胞癌、转移性肝癌等其他肿瘤; ②术前有急性感染性疾病、血液系统疾病等; ③肝癌破裂行急诊手术者; ④术后随访时间小于 1 个月或其他原因死亡的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 PGAM1、ASS1 蛋白水平检测: 采用免疫组织化学 (SP) 法检测 HCC 中 PGAM1、ASS1 的蛋白水平。将病理科存放的石蜡组织切片放入 65℃ 烤箱中烤片 45 min, 置入二甲苯脱蜡 2 次, 梯度乙醇水化, 于抗原修复液中微波炉加热, 100℃ 20 min, 双氧水避光孵育 10 min, 封闭液室温下孵育 10 min。滴加一抗, 免抗人 PGAM1、ASS1 多克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab279384、ab170952), PGAM1、ASS1 抗体均按照 1:100 比例稀释, 滴加生物素标记的羊抗兔 IgG 二抗, 室温孵育 30 min, DAB 显色, 苏木素染色液复染, 中性树胶封片, 用 PBS 缓冲液代替一抗作为空白阴性对照。染色强度评分: 未着色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕褐色 2 分。阳性细胞占比评分: <5% 0 分, 5%~25% 1 分, 26%~50% 2 分, 51%~100% 3 分。二者计分乘积>2 分为阳性, ≤2 分为阴性。

1.3.2 随访情况: 患者术后按计划进行定期随访, 采用电话、门诊等方式进行, 间隔 3 个月随访 1 次, 起点为手术日期, 终点为 HCC 患者死亡或到达截止时间 (2025 年 2 月)。记录随访过程中患者生存状态, 疾病复发和转移等情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 秩相关分析 HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 HCC 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织中 PGAM1、ASS1 蛋白表达情况 PGAM1、ASS1 蛋白定位于细胞浆和细胞膜。HCC 癌

组织 PGAM1 蛋白阳性率为 66.13%(82/124) ,高于癌旁组织的 8.06%(10/124) ; ASS1 蛋白阳性率为 33.06%(41/124) ,低于癌旁组织的 87.10%(108/124) ,差异均有统计学意义($\chi^2/P=89.579/<0.001$ 、 $75.471/<0.001$) ,见图 1。

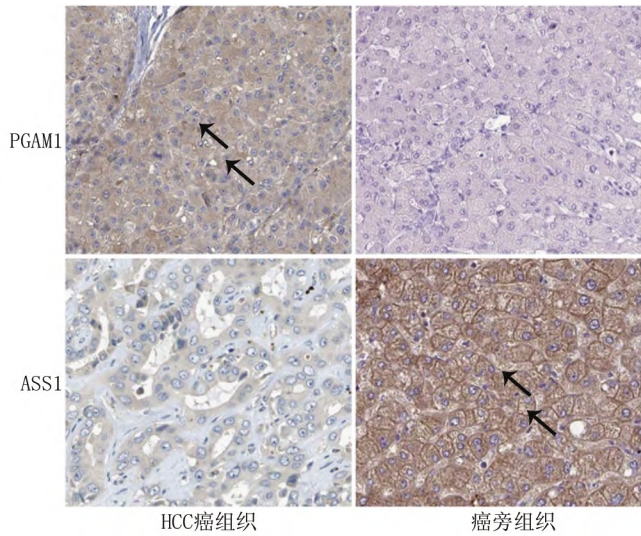


图 1 HCC 组织中 PGAM1、ASS1 蛋白表达情况(免疫组化染色,×200)
Fig.1 The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC tissues

2.2 HCC 癌组织中 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性 Spearman 秩相关分析显示,HCC 癌组织中 PGAM1

与 ASS1 蛋白水平呈负相关($r_s/P=-0.795/<0.001$) 。
2.3 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期的癌组织中 PGAM1 蛋白阳性率高于Ⅰ期,ASS1 蛋白阳性率低于Ⅰ期($P<0.01$) ,见表 1。
2.4 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平对 HCC 患者生存预后的影响 HCC 患者 124 例至随访结束死亡 56 例,3 年总体生存率为 54.84%(68/124) 。PGAM1 阳性组 3 年总体生存率为 43.90%(36/82) ,低于阴性组的 76.19%(32/42) (Log rank $\chi^2=13.440$, $P<0.001$) ; ASS1 阳性组 3 年总体生存率为 82.93%(34/41) ,高于阴性组的 41.98%(34/81) (Log rank $\chi^2=19.280$, $P<0.001$) ,见图 2。
2.5 多因素 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素以 HCC 患者预后为因变量(1=死亡,0=存活) ,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示: CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期、PGAM1 阳性是 HCC 预后死亡的独立危险因素,ASS1 阳性是独立保护因素($P<0.01$) ,见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素
Tab.2 Factors influencing the prognosis of HCC patients by multi-variate Cox regression analysis

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期	0.471	0.158	8.886	<0.001	1.602	1.175~2.183
PGAM1 阳性	0.521	0.161	10.472	<0.001	1.684	1.228~2.308
ASS1 阳性	-0.454	0.139	10.668	<0.001	0.635	0.484~0.834

表 1 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in PGAM1 and ASS1 expression in HCC tissues under different clinical/pathological features								
项 目		例数	PGAM1 阳性(n=82)	t 值	P 值	ASS1 阳性(n=41)	t 值	P 值
性别	男	74	51(68.92)	0.638	0.425	22(29.73)	0.922	0.337
	女	50	31(62.00)			19(38.00)		
年龄	<60 岁	54	32(59.26)	2.016	0.156	20(37.04)	0.682	0.409
	≥60 岁	70	50(71.43)			21(30.00)		
乙肝表面抗原	阳性	56	41(73.21)	2.289	0.130	16(28.57)	0.931	0.334
	阴性	68	41(60.29)			25(36.77)		
病理分级	I ~ II 级	69	42(60.87)	1.921	0.166	18(26.09)	3.422	0.064
	III ~ IV 级	55	40(72.73)			23(41.82)		
肿瘤最大径	<5 cm	74	45(60.81)	2.317	0.128	20(27.03)	3.022	0.082
	≥5 cm	50	37(74.00)			21(42.00)		
CNLC 分期	I 期	52	22(42.31)	22.689	<0.001	24(46.15)	6.933	0.008
	II ~ III 期	72	60(83.33)			17(23.61)		
术前甲胎蛋白	≤400 μg/L	84	52(61.91)	2.075	0.150	29(34.52)	0.251	0.617
	>400 μg/L	40	30(75.00)			12(30.00)		
血管侵犯	有	38	28(73.68)	1.396	0.237	10(26.32)	1.128	0.288
	无	86	54(62.79)			31(36.05)		

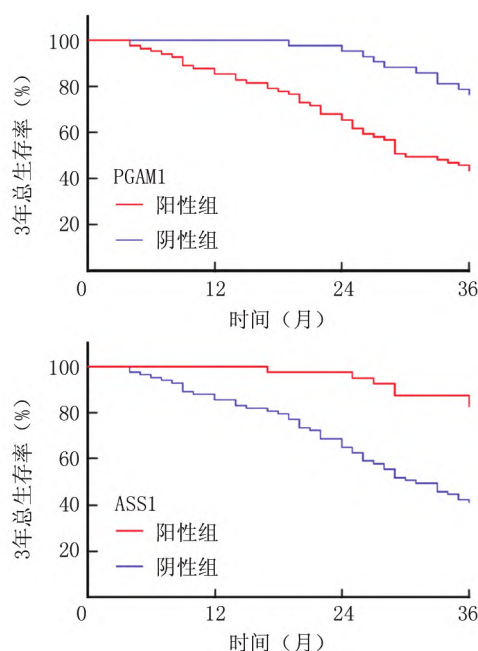


图2 PGAM1、ASS1 表达与 HCC 患者预后的关系

Fig.2 Relationship between PGAM1, ASS1 expression and prognosis of HCC patients

3 讨论

HCC 是常见肝脏恶性肿瘤,其发病与病毒感染、肝硬化及饮酒等因素有关。目前 HCC 的治疗包括外科手术、靶向治疗、免疫治疗等,但患者的长期预后仍然不佳,术后 5 年复发率高达 40%~60%^[9]。肿瘤细胞代谢重编程是 HCC 肿瘤发生发展的基本特征,涉及糖代谢、脂质代谢及尿素循环等代谢过程的改变,代谢物质的堆积促进肿瘤的增殖及转移,是潜在的 HCC 肿瘤预后评价指标及治疗靶点^[3,6]。

PGAM1 是糖酵解途径中关键酶,能催化 3-磷酸甘油酸生成 2-磷酸甘油酸,影响氨基酸、脂质和核苷酸等物质合成,在机体的能量代谢和生物合成过程中发挥重要作用。研究发现,卵巢癌中 PGAM1 表达上调,其能与微小 RNA-542-3p 相互作用,上调细胞分裂周期蛋白 5 的表达,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[10]。本研究发现,HCC 癌组织中 PGAM1 表达升高,既往研究表明,HCC 中调节因子 X6 高表达,其能够结合到 PGAM1 基因的启动子区域并上调其表达,PGAM1 蛋白水平的升高可增强癌细胞的糖酵解,进一步促进了 HCC 的肿瘤发展^[11]。本研究中,CNLC 分期 II~III 期癌组织中 PGAM1 表达升高,与 Qiu 等^[11]报道一致,但本研究进一步发现其对 HCC 患者的预后分层价值,可能为手术切除后辅助治疗选择提供依据。PGAM1 作为糖酵解通路的关键酶,其过表达可能通过以下途

径促进 HCC 进展。有学者发现,HCC 中 miR-299-3p 表达下调,导致其下游靶点 PGAM1 mRNA 的稳定性显著增加,PGAM1 能够通过诱导癌细胞上皮间质转化及肿瘤干细胞特性形成,促进细胞增殖、侵袭^[12]。此外,乳腺癌中 PGAM1 的表达能够重塑肿瘤微环境,抑制抗肿瘤免疫细胞(如 CD8⁺T 细胞和 M1 巨噬细胞)的浸润,促进免疫抑制细胞(如髓源性抑制细胞、M2 巨噬细胞和调节性 T 细胞)的浸润,促进癌细胞的免疫逃逸,导致肿瘤转移^[13]。本研究中,PGAM1 阳性的 HCC 患者预后较差,表明 PGAM1 的表达是评估 HCC 预后的生物标志物。分析其机制,PGAM1 能够增强癌细胞糖酵解过程,增加肿瘤中丙酮酸和乳酸的产生,诱导癌细胞对紫杉醇的耐药性形成,导致患者不良预后^[14]。有学者报道,抑制 HCC 中 PGAM1 的表达可下调脂质运载蛋白 2,诱导活性氧产生及氧化应激反应,促进 HCC 癌细胞铁死亡的发生,同时增强抗 PD-1 免疫治疗的疗效,改善患者的生存预后^[15]。

ASS1 是尿素循环的关键酶,主要表达于内皮细胞及炎性细胞的细胞质中,能将天冬氨酸和瓜氨酸合成精氨酸代琥珀酸,经裂解等反应最终生成尿素和一氧化氮。研究表明,肺癌、乳腺癌等肿瘤中 ASS1 的表达缺失,内源性精氨酸合成不足导致磷脂酰肌醇 3 激酶/细胞外调节信号激酶的过度激活,促进癌细胞的恶性增殖^[16]。本研究中,HCC 中 ASS1 表达下调,这与既往研究报道一致^[17],但该研究并未在组织水平对 HCC 中 ASS1 的表达进行大样本验证。本研究验证了 ASS1 在 HCC 中的低表达趋势,与宋宜朋等^[3]在胃癌中的结果相反,反映不同肿瘤的代谢异质性。HCC 中 ASS1 表达下调的机制与 ASS1 基因多态性有关。HCC 中 ASS1 基因突变导致 ASS1 的蛋白表达显著下调,ASS1 基因突变促进 HCC 肿瘤上皮间质转化和多胺的产生,促进 HCC 肿瘤的发生发展^[17]。本研究中,CNLC 分期 II~III 期 HCC 癌组织中 ASS1 蛋白表达降低。分析其机制,ASS1 的表达能够显著改善细胞内内质网应激,维持细胞内环境稳定,发挥抑癌基因的作用。研究表明,HCC 中 ASS1 过表达通过激活有丝分裂素激活蛋白激酶-C/EBP 同源蛋白轴,抑制癌细胞的增殖和侵袭,增强体外和体内抗 HCC 联合化疗的疗效^[18]。此外,ASS1 的表达缺失导致磷酸甘油酸脱氢酶的蛋白稳定性增加,细胞内丝氨酸和甘氨酸合成增加,促进肿瘤发生及转移^[19]。本研究中,ASS1 阳性是影响 HCC 患者预后的保护因素,提示 ASS1 的表达能够反映 HCC 患者的预后。有学者报道,ASS1 的表达缺失能够增强癌细胞中 c-MYC 蛋白稳定性,c-MYC 易位到细胞核,

促进多药耐药基因的表达,增强癌细胞对吉西他滨等化疗药物的耐药性,导致患者不良预后^[20]。本研究HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平呈负相关,提示 HCC 中 PGAM1 与 ASS1 可能存在相互调控的作用关系。研究表明,乳腺癌中 PGAM1 通过激活 cAMP/AMPK/CEBPB 轴,负调控癌细胞中 ASS1 的表达,增强癌细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化,导致肿瘤恶性进展^[21]。但 HCC 中 PGAM1 与 ASS1 表达的相互作用关系仍有待进一步研究。

4 结 论

综上所述,HCC 中 PGAM1 表达上调,ASS1 表达下调,两者均与 CNLC 分期相关,是潜在的评估 HCC 患者预后的肿瘤标志物。本研究存在一定的局限性。首先,由于前瞻性研究设计,可能存在一定的选择偏倚;其次,本研究仅使用免疫组织化学法检测 HCC 中 PGAM1、ASS1 表达,但两者在 HCC 中的具体作用机制尚不清楚,未来能否通过调控 HCC 中 PGAM1、ASS1 的表达改善患者的预后,值得今后进行深入研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵明明、杨勇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;吴超:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;杨军:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: New developments [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.
- [2] 孙倍成. 肝癌免疫治疗的挑战与机遇 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1295-1301. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.001.
- [3] 宋宜朋,高超. 磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1) 在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 172-175. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.036.
- [4] Fareed MM, El-Esawi MA, El-Ballat EM, et al. In silico drug screening analysis against the overexpression of PGAM1 gene in different cancer treatments [J]. Biomed Res Int, 2021, 20(1): 5515-5562. DOI: 10.1155/2021/5515692.
- [5] Yang G, Yuan Y, Yuan H, et al. Histone acetyltransferase 1 is a succinyltransferase for histones and non-histones and promotes tumorigenesis [J]. EMBO Rep, 2021, 22(2): 50967-50974. DOI: 10.15252/embr.202050967.
- [6] 何程,陈炜,张念志,等. 参七虫草方通过 ASS1/src/STAT3 信号通路改善肺纤维化大鼠的炎症反应 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(4): 644-651. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.04.04.
- [7] Hu Q, Dai J, Zhang Z, et al. ASS1-mediated reductive carboxylation of cytosolic glutamine confers ferroptosis resistance in cancer cells [J]. Cancer Res, 2023, 83(10): 1646-1665. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1999.
- [8] 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 (2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
- [9] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update [J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 681-693. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [10] Zhang C, Li Y, Zhao W, et al. Circ-PGAM1 promotes malignant progression of epithelial ovarian cancer through regulation of the miR-542-3p/CDC5L/PEAK1 pathway [J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3500-3521. DOI: 10.1002/cam4.2929.
- [11] Qiu Z, Wang C, Huang P, et al. RFX6 facilitates aerobic glycolysis-mediated growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through targeting PGAM1 [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(12): 1511-1522. DOI: 10.1002/ctm2.1511.
- [12] Wang B, Wang H, Zhao Q, et al. Matrine induces hepatocellular carcinoma apoptosis and represses EMT and stemness through microRNA-299-3p/PGAM1 axis [J]. Growth Factors, 2022, 40(5-6): 200-211. DOI: 10.1080/08977194.2022.2113073.
- [13] Zhang D, Wang M, Wang W, et al. PGAM1 suppression remodels the tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy [J]. J Leukoc Biol, 2024, 116(3): 579-588. DOI: 10.1093/jleuko/qiae065.
- [14] Feng Y, Zhang X, Zhang S, et al. PGAM1 promotes glycolytic metabolism and paclitaxel resistance via pyruvic acid production in ovarian cancer cells [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(9): 262-276. DOI: 10.31083/j.fbl2709262.
- [15] Zheng Y, Wang Y, Lu Z, et al. PGAM1 inhibition promotes HCC ferroptosis and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(29): 2301-2318. DOI: 10.1002/advs.202301928.
- [16] 聂雅婷,丁兰,袁媛,等. 乳腺癌中 ASS1 的表达及其与临床病理特征和预后的相关性 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2023, 53(4): 627-634. DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2023-04-014.
- [17] Bibi K, Fatima T, Sohrab S, et al. Polymorphic variants of ASS1 gene related to arginine metabolism and the risk of HCC [J]. Protein Pept Lett, 2023, 30(7): 587-596. DOI: 10.2174/0929866530666230529143121.
- [18] Kim S, Lee M, Song Y, et al. Argininosuccinate synthase 1 suppresses tumor progression through activation of PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP axis in hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 127-136. DOI: 10.1186/s13046-021-01912-y.
- [19] Luo W, Zou Z, Nie Y, et al. ASS1 inhibits triple-negative breast cancer by regulating PHGDH stability and de novo serine synthesis [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(5): 319-325. DOI: 10.1038/s41419-024-06672-z.
- [20] Prudner BC, Rathore R, Robinson AM, et al. Arginine starvation and docetaxel induce c-Myc-driven hENT1 surface expression to overcome gemcitabine resistance in ASS1-negative tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 5122-5134. DOI: 10.1158/1078-0432.
- [21] Liu M, Li R, Wang M, et al. PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway [J]. Mol Oncol, 2022, 16(15): 2843-2860. DOI: 10.1002/1878-0261.

(收稿日期: 2025-04-30)