

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.003

消化系统肿瘤专题

食管鳞状细胞癌组织中 EPPK1、LPCAT1 表达及临床预后价值分析

尧俊杰, 何智涛, 李晓明, 向宗骏, 李磊, 蒋朝霞, 张帆



基金项目: 四川省卫生健康科研课题(20PJ150)

作者单位: 637000 四川南充, 川北医学院临床医学系(尧俊杰、何智涛); 628000 四川省广元市中心医院胸外科

(李晓明、向宗骏、李磊、蒋朝霞、张帆)

通信作者: 李晓明, E-mail: 2213611419@qq.com

【摘要】目的 研究食管鳞状细胞癌(ESCC)组织中 Epiplakin 1 (EPPK1)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (LPCAT1) 表达并分析其与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2019 年 3 月—2021 年 5 月广元市中心医院胸外科收治的 ESCC 患者 112 例为研究对象。采用 qPCR 和免疫组化检测癌组织及癌旁组织中 EPPK1、LPCAT1 mRNA 和蛋白表达; Kaplan-Meier 曲线分析 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平对 ESCC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素。**结果** ESCC 患者癌组织中 EPPK1、LPCAT1 mRNA 的相对表达量高于癌旁组织 ($t/P = 31.452 / < 0.001, 25.380 / < 0.001$); ESCC 癌组织 EPPK1、LPCAT1 蛋白阳性率分别为 64.29% (72/112)、66.07% (74/112), 高于癌旁组织的 8.93% (10/112)、12.50% (14/112) ($\chi^2/P = 136.899 / < 0.001, 129.328 / < 0.001$); TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移 (EPPK1: $\chi^2/P = 28.910 / < 0.001, 18.500 / < 0.001$; LPCAT1: $\chi^2/P = 20.931 / < 0.001, 11.784 / 0.001$)。EPPK1 阳性组 3 年总生存率为 43.06% (31/72), 低于阴性组的 85.00% (34/40) (Log Rank $\chi^2 = 9.748, P = 0.002$); LPCAT1 阳性组 3 年总生存率为 43.24% (32/74), 低于阴性组的 86.84% (33/38) (Log Rank $\chi^2 = 10.110, P = 0.001$)。TNM 分期 III 期、有淋巴结转移、EPPK1 阳性、LPCAT1 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素 [$HR(95\% CI) = 1.730(1.434 \sim 2.099), 1.531(1.215 \sim 1.930), 1.898(1.331 \sim 2.707), 1.677(1.124 \sim 2.501)$]。**结论** 食管鳞状细胞癌中 EPPK1、LPCAT1 表达升高, 均与不良临床病理特征有关, 是评估 ESCC 不良预后的肿瘤标志物。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; Epiplakin 1; 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1; 预后**【中图分类号】** R735.1**【文献标识码】** A**EPPK1, LPCAT1 expression in esophageal squamous cell carcinoma tissue and their clinical prognostic value** Yao

Junjie*, He Zhitao, Li Xiaoming, Xiang Zongjun, Li Lei, Jiang Chaoxia, Zhang Fan. * Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Sichuan, Nanchong 637000, China

Funding program: Sichuan Provincial Health Research Project (20PJ150)

Corresponding author: Li Xiaoming, E-mail: 2213611419@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of Epiplakin 1 (EPPK1), Lysophosphatidylcholinergic transaminase 1 (LPCAT1) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissues, and their relationship with clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** One hundred and twelve ESCC patients admitted to the Department of Thoracic Surgery at the Guangyuan Central Hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the research subjects. QPCR and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expression of EPPK1 and LPCAT1 in cancer tissues and adjacent tissues; Kaplan Meier curve analysis of the impact of EPPK1 and LPCAT1 protein expression on the survival prognosis of ESCC patients; Cox regression analysis of prognostic factors in ESCC patients. **Results** The relative expression levels of EPPK1 and LPCAT1 mRNA in cancer tissues of ESCC patients were higher than those in adjacent tissues ($t/P = 31.452 / < 0.001, 25.380 / < 0.001$); The positive rates of EPPK1 and LPCAT1 in ESCC cancer tissues were 64.29% (72/112) and 66.07% (74/112), respectively, which were higher than those in adjacent tissues (8.93% (10/112) and 12.50% (14/112), respectively) ($\chi^2/P = 136.899 / < 0.001, 129.328 / < 0.001$); The positive rates of EPPK1 and LPCAT1 proteins in ESCC cancer tissues with lymph node

metastasis in TNM stage III are higher than those in TNM stage I-II without lymph node metastasis ($\chi^2/P=28.910/ <0.001$, $18.500/ <0.001$; $20.931/ <0.001$, $11.784/ <0.001$); The 3-year overall survival rate of the EPPK1 positive group was 43.06% (31/72), which was lower than the 85.00% (34/40) of the negative group (Log Rank $\chi^2=9.748$, $P=0.002$). The 3-year overall survival rate of the LPCAT1 positive group was 43.24% (32/74), which was lower than the negative group's 86.84% (33/38) (Log Rank $\chi^2=10.110$, $P=0.001$); TNM stage III, lymph node metastasis, EPPK1 positivity, and LPCAT1 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of ESCC patients [$HR(95\% CI)=1.730(1.434-2.099)$, $1.531(1.215-1.930)$, $1.898(1.331-2.707)$, $1.677(1.124-2.501)$]. **Conclusion** The elevated expression of EPPK1 and LPCAT1 in esophageal cancer are associated with adverse clinical and pathological features, and are new tumor markers for evaluating the poor prognosis of ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Epiplakin 1; Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1; Prognosis

食管癌是人类常见恶性肿瘤,2020 年全球发病率升至 60.4 万例,死亡病例达 54.4 万例^[1]。食管癌病理上以鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)最常见。目前食管癌的手术、放化疗等治疗方式取得了较大进展,但患者远期生存预后较差^[2]。Epiplakin 1 (EPPK1) 属于 Plakin 蛋白家族成员,能将细胞的细胞骨架整合到肌纤维中,维持细胞骨架结构的完整性及功能^[3]。研究表明,肺癌中 EPPK1 表达上调,其能够促进癌基因 MYC 的表达,诱导肿瘤细胞由上皮表型向间充质表型转变,增强癌细胞的增殖和侵袭能力^[4]。溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, LPCAT1) 属于 1-酰基-n-甘油-3-磷酸酰基转移酶蛋白家族的成员,能在酰基辅酶 a 存在的情况下,将溶血磷脂酰胆碱转化为磷脂酰胆碱,参与肺表面活性物质和血小板活化因子的合成^[5]。口腔鳞状细胞癌、宫颈癌中 LPCAT1 高表达,能激活 β -连环蛋白/Slug 信号通路,促进癌细胞的侵袭和转移^[6-7]。目前 ESCC 中 EPPK1、LPCAT1 表达的临床意义尚不清楚。本研究旨在探讨 ESCC 中 EPPK1、LPCAT1 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 2019 年 3 月—2021 年 5 月广元市中心医院胸外科手术治疗的 ESCC 患者 112 例为研究对象。男 75 例,女 37 例,年龄 34 ~ 78 (56.70 ± 8.91) 岁;TNM 分期: I ~ II 期 66 例, III 期 46 例;分化程度:高中分化 72 例,低分化 40 例;肿瘤位置:上胸段 27 例,中胸段 52 例,下胸段 33 例;有淋巴结转移 54 例,无淋巴结转移 58 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2019 年第 19 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者为原发性 ESCC,且初次接受治疗;②入院后行食管癌根治术,且病理组织学诊断为 ESCC;③病例信息记录及随访信息完整。(2) 排除标准:①合并肝病、血液病、炎性或

感染性疾病;②合并其他原发肿瘤;③仅接受姑息治疗;④围手术期死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 EPPK1、LPCAT1 mRNA 表达检测:采用 qPCR 检测 EPPK1、LPCAT1 mRNA 表达。于术中留取 ESCC 患者部分癌组织及癌旁组织,采用 Trizol 提取组织 RNA,将组织 RNA 逆转录合成 cDNA。按照 SYBR Premix ExTag II 试剂盒说明书(日本 TaKaRa 公司, RR820A)进行 qPCR,仪器为 7500RealTime PCR 系统(美国赛默飞公司)。引物由 Primer 3.0 设计,由上海生工公司合成。反应体系:SYBR Green Master Mix 10 μ l,正反向引物分别为 0.5 μ l,ROX Reference Dye I 0.5 μ l,cDNA 1 μ l,DEPC 水 7.5 μ l,共 20 μ l。反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 32 s,共计 40 个循环。EPPK1 上游引物:5'-GTACGAGCGGTTGGAGCAT-3',下游引物:5'-TGTTTGCTTTTGGGTCGATGA-3';LPCAT1:上游引物:5'-TGGAGGCCCGGTATCATTTGAC-3',下游引物:5'-ACGCCGTCCATGAGTAGGA-3';GAPDH:上游引物:5'-GCCACAGGAGGGATCATTGAC-3',下游引物:5'-CAGGAGCACTTTCTGGCAGG-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 EPPK1、LPCAT1 mRNA 表达水平。

1.3.2 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平检测:采用免疫组化法检测 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平。将术中获取的癌组织及癌旁组织固定后石蜡包埋切片,62 $^{\circ}$ C 烤片 2 h,依次二甲苯、梯度乙醇水化,EDTA 溶液中 100 $^{\circ}$ C 抗原热修复 10 min, H₂O₂ 室温 20 min。滴加 EPPK1、LPCAT1 兔单克隆抗体(美国 abcam 公司,型号 ab247172、ab214034)稀释比均为 1:50,4 $^{\circ}$ C 孵育 16 h,二抗室温孵育 1 h,DAB 显色后苏木素复染,乙醇脱水后树脂封片。高倍镜下随机选择 5 个视野观察染色情况,并进行染色强度评分(无染色 0 分;淡黄色 1 分;黄褐色 2 分)和阳性细胞染色百分比评分(<10% 计 0 分;11% ~ 30% 计 1 分;31% ~ 50% 计 2 分; \geq 51% 计 3

分)。两项评分乘积 ≥ 2 分为阳性, < 2 分为阴性。

1.3.3 随访:于患者出院后开始定期随访,以门诊或电话的方式进行随访,每 3 ~ 6 个月 1 次,随访 3 年。记录 ESCC 患者死亡时间及原因。随访截至 2024 年 6 月,随访终点为患者出现 ESCC 相关死亡或随访终止。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平对 ESCC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 ESCC 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 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EPPK1、LPCAT1 mRNA 表达比较 ESCC 患者癌组织中 EPPK1、LPCAT1 mRNA 的相对表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EPPK1、LPCAT1 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of EPPK1 and LPCAT1 mRNA expression in ESCC adjacent and cancerous tissues

组别	例数	EPPK1	LPCAT1
癌旁组织	112	0.84 ± 0.20	0.79 ± 0.18
癌组织	112	2.67 ± 0.59	2.16 ± 0.51
t 值		31.452	25.380
P 值		<0.001	<0.001

2.2 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平比较 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 阳性染

色位于细胞浆和细胞膜,见图 1。其癌组织 EPPK1、LPCAT1 阳性率分别为 64.29% (72/112)、66.07% (74/112),高于癌旁组织的 8.93% (10/112)、12.50% (14/112),差异有统计学意义($\chi^2/P = 136.899 / < 0.001, 129.328 / < 0.001$)。

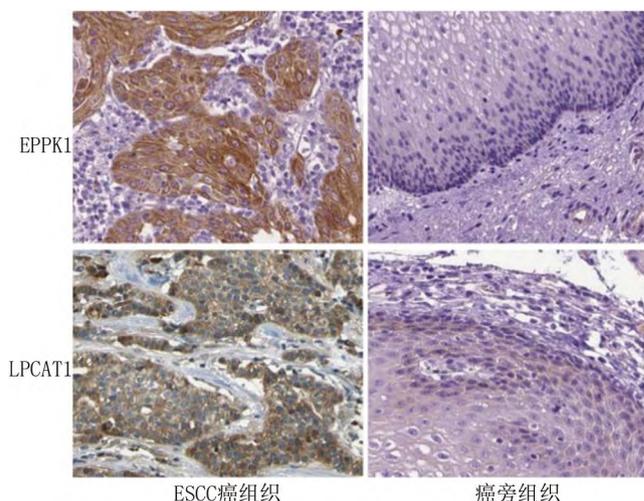


图 1 ESCC 癌组织和癌旁组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白表达情况(免疫组化, $\times 200$)

Fig. 1 Comparison of EPPK1 and LPCAT1 protein levels in ESCC cancer tissue and adjacent tissue

2.3 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平在不同临床病理特征中比较 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平在不同临床病理特征中比较

Tab. 2 Comparison of EPPK1 and LPCAT1 protein levels in ESCC cancer tissues across different clinical pathological features

项目	例数	EPPK1 阳性($n = 72$)	χ^2 值	P 值	LPCAT1 阳性($n = 74$)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	75	49(65.33)	0.150	50(66.67)	0.049	0.824
	女	37	23(62.16)				
年龄[例(%)]	<60 岁	62	36(58.07)	3.225	38(61.29)	1.952	0.162
	≥ 60 岁	50	36(72.00)				
TNM 分期[例(%)]	I ~ II 期	66	31(46.97)	28.910	34(51.52)	20.931	<0.001
	III 期	46	41(89.13)				
分化程度[例(%)]	高中分化	72	44(61.11)	1.219	44(61.11)	3.049	0.081
	低分化	40	28(70.00)				
肿瘤位置[例(%)]	上胸段	27	16(59.26)	0.406	17(62.96)	0.435	0.804
	中胸段	52	34(65.38)				
	下胸段	33	22(66.67)				
淋巴结转移[例(%)]	无	58	28(48.28)	18.500	31(53.45)	11.784	0.001
	有	54	44(81.48)				

2.4 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平对 ESCC 患者生存预后的影响 ESCC 患者 112 例至随访结束时死亡 47 例, 3 年总生存率为 58.04% (65/112)。EPPK1 阳性组 3 年总生存率为 43.06% (31/72), 低于阴性组的 85.00% (34/40) (Log Rank $\chi^2 = 9.748, P = 0.002$); LPCAT1 阳性组 3 年总生存率为 43.24% (32/74), 低于阴性组的 86.84% (33/38) (Log Rank $\chi^2 = 10.110, P = 0.001$), 见图 2。

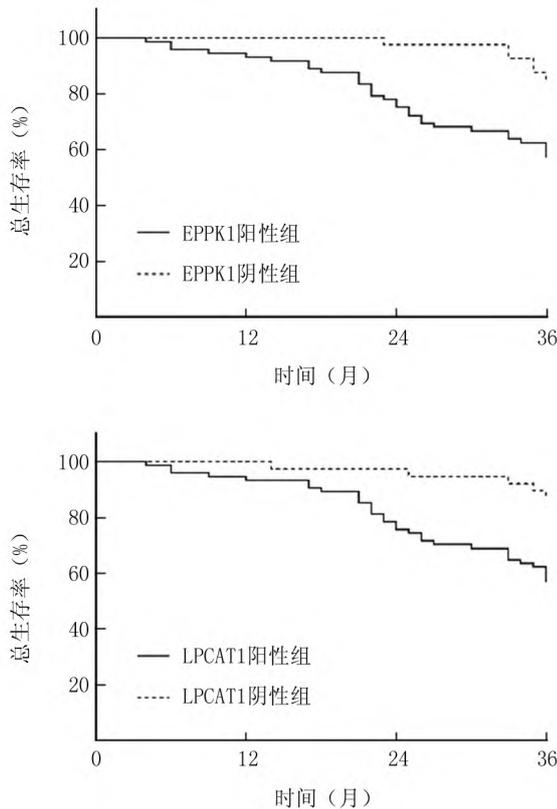


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 EPPK1、LPCAT1 蛋白水平对 ESCC 患者生存预后的影响

Fig. 2 Kaplan Meier curve analysis of the impact of EPPK1 and LPCAT1 protein levels on the survival prognosis of ESCC patients

2.5 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素 以 ESCC 患者预后为因变量(死亡 = 1, 存活 = 0), 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: TNM 分期 III 期、有淋巴结转移、EPPK1 阳性、LPCAT1 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 3、4。

3 讨论

食管癌的病理类型包括鳞癌和腺癌, 其中 ESCC 占食管癌病例的 90% 以上。ESCC 的发生发展与遗

表 3 单因素 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素

Tab. 3 Univariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of ESCC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
男性	0.123	0.089	1.910	0.231	1.131	0.950 ~ 1.346
年龄 ≥ 60 岁	0.117	0.103	1.290	0.325	1.124	0.919 ~ 1.376
肿瘤位置	0.130	0.125	1.082	0.447	1.139	0.891 ~ 1.455
低分化程度	0.121	0.095	1.622	0.267	1.129	0.937 ~ 1.360
TNM 分期 III 期	0.306	0.117	6.840	<0.001	1.358	1.080 ~ 1.708
有淋巴结转移	0.282	0.096	8.629	<0.001	1.326	1.098 ~ 1.600
EPPK1 阳性	0.325	0.123	6.982	<0.001	1.384	1.088 ~ 1.761
LPCAT1 阳性	0.280	0.093	9.095	<0.001	1.323	1.013 ~ 1.588

表 4 多因素 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素

Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of ESCC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期 III 期	0.566	0.196	9.276	<0.001	1.730	1.434 ~ 2.099
有淋巴结转移	0.426	0.118	13.033	<0.001	1.531	1.215 ~ 1.930
EPPK1 阳性	0.641	0.181	12.542	<0.001	1.898	1.331 ~ 2.707
LPCAT1 阳性	0.517	0.204	6.423	<0.001	1.677	1.124 ~ 2.501

传、吸烟、饮酒、饮食等多种因素密切相关。目前 ESCC 以手术、放化疗等治疗为主, 但远期预后依然不佳。目前临床上主要参考 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移等预测 ESCC 患者的生存预后, 但由于肿瘤具有异质性, 不同 ESCC 患者对治疗的敏感性及其生存结局仍然存在较大差异^[8]。寻找新的能有效评估 ESCC 预后的标志物, 对于指导 ESCC 的个性化治疗及改善预后意义重大。

EPPK1 属于 plakin 家族成员, 结构上具有高度同源的 plakin 重复序列, 其作为一种细胞质连接蛋白, 能将细胞的细胞骨架整合到肌纤维, 维持上皮细胞角蛋白中间丝网络的完整性^[9]。研究表明, 乳腺癌中 EPPK1 表达上调, 其能激活表皮生长因子受体信号通路, 促进癌细胞的间充质分化、肿瘤血管生成和细胞恶性增殖, 导致肿瘤的发生发展^[10]。本研究发现, ESCC 癌组织中 EPPK1 mRNA 和蛋白表达均上调, 与既往研究在 ESCC 肿瘤细胞中报道结果一致, 但该研究未能在 ESCC 癌组织中进一步验证, 结果可能存在一定的局限^[11]。ESCC 中 EPPK1 的表达上调与 mRNA 的转录后修饰异常有关。研究表明, 食管癌中甲基转移酶样 3 的表达上调能够促进 EPPK1 mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰, EPPK1 mRNA 的稳定性增加, EPPK1 蛋白水平上调, 增强食管癌细胞的增殖和侵袭能力^[11]。本研究中, TNM 分期 III 期、淋巴结转移的 ESCC 癌组织中 EPPK1 表达升高, 表明 EPPK1 与 ESCC 的肿瘤进展关

系密切。分析其机制, EPPK1 通过促进 ESCC 癌细胞的增殖、侵袭和转移, 导致 TNM 分期升高和淋巴结转移的发生。研究表明, ESCC 癌细胞中 EPPK1 高表达, 其能激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 促进肿瘤发生上皮间质转化, 增强 ESCC 细胞迁移和侵袭能力, 导致 ESCC 的肿瘤进展^[12]。另外, 有学者在膀胱癌中发现, 雄激素受体能够进入细胞核, 在转录水平上调 EPPK1 的表达, EPPK1 能激活下游丝裂原活化的蛋白激酶信号通路, 上调 p38、p-p38 和 c-Jun 的表达, 促进癌细胞的增殖和侵袭^[13]。本研究中, EPPK1 阳性的 ESCC 患者预后较差, 分析其原因, EPPK1 阳性的 ESCC 患者肿瘤的恶性增殖及转移能力明显增强, 术中难以彻底切除, 患者术后复发转移风险较高, 预后较差。研究表明, 宫颈癌中 Krüppel 样因子 5 能够直接结合 EPPK1 启动子激活 EPPK1 的转录, 上调 EPPK1 的蛋白水平, EPPK1 能激活 p38 信号通路的信号传导, 诱导 HeLa 细胞的恶性增殖^[14]。另外, EPPK1 阳性的 ESCC 肿瘤对放化疗治疗的敏感性降低, 导致术后辅助放化疗治疗的效果降低, 引起患者不良预后。亦有学者发现, 在化疗耐药的乳腺癌组织中 EPPK1 表达显著升高, EPPK1 能够促进癌细胞多种耐药基因的表达, 增强肿瘤对化疗药物的外排, 导致肿瘤耐药性形成, 降低辅助化疗的疗效^[15]。

LPCAT1 是 LPCATs 的家族成员, 其作为磷脂合成/重塑过程中的关键酶, 维持组织细胞中磷脂代谢和稳态, 与视网膜变性、神经系统疾病、癌症等许多疾病相关^[16]。研究表明, 在急性髓系白血病、宫颈癌中 LPCAT1 过表达, 与肿瘤组织浸润深度、分化程度等有关, 可作为新的肿瘤诊断及预后评估的标志物^[17-18]。本研究中, ESCC 癌组织中 LPCAT1 mRNA 和蛋白表达升高, 与既往学者研究结果一致^[19], 但该研究样本量较小, 结果可能存在偏倚。ESCC 中 LPCAT1 的表达与转录调控异常有关。研究表明, 乳腺癌中叉头盒 A1 高度表达, 其能够转录上调 LPCAT1 mRNA 的表达, 增强癌细胞增殖、迁移、侵袭能力, 促进紫杉醇耐药性的形成^[20]。本研究中, TNM 分期 III 期、淋巴结转移的 ESCC 癌组织中 LPCAT1 表达升高, 提示 LPCAT1 能够促进 ESCC 的肿瘤进展。分析其原因, LPCAT1 的高表达能够重编程 ESCC 肿瘤细胞中的胆固醇代谢, 增强癌细胞的增殖及侵袭能力, 促进 ESCC 的肿瘤进展。研究表明, ESCC 中 LPCAT1 可通过促进磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路的激活, 上调胆固醇合成酶角鲨烯环氧酶的表达, 促进 SP1/固醇调节元件结合蛋白 1 复合物进入细胞核, 促进胆固醇合成, 导致肿瘤恶性增殖^[21]。

另外, 子宫内膜癌中 LPCAT1 过表达能够激活转化生长因子 β /Smad2 信号通路, 促进干细胞相关转录因子和上皮间质转化相关蛋白的表达, 增强癌细胞的干性特征和肿瘤转移能力^[22]。本研究中, LPCAT1 阳性的 ESCC 患者生存预后较差。分析其原因, LPCAT1 的表达能够增强癌细胞中的磷脂代谢, 增强肿瘤对吉非替尼等的耐药性, 导致患者的不良生存预后^[23-25]。有学者将 LPCAT1 的沉默 RNA 分子装载到外泌体中, 其能够有效穿过血脑屏障, 沉默肺癌脑转移灶癌细胞中 LPCAT1 mRNA 的表达后, 能有效抑制肿瘤增殖和脑转移, 抑制肿瘤的恶性进展, 改善患者的临床预后^[26]。

4 结论

综上所述, ESCC 中 EPPK1、LPCAT1 表达升高, 两者与 TNM 分期、淋巴结转移有关, 是新的评估 ESCC 患者生存预后的肿瘤标志物。临床上通过检测 ESCC 癌组织中 EPPK1、LPCAT1 的表达, 结合 TNM 分期、淋巴结转移等临床病理参数, 准确评估 ESCC 患者的预后, 制定合理的治疗及随访方案, 以改善患者的预后。同时本研究也存在一定的局限性, 纳入 ESCC 的样本量较小, 且不同 ESCC 患者存在一定的异质性, 导致研究结果可能会存在一定的偏倚, 有待未来扩大样本含量, 同时构建新的预后模型来准确评估 ESCC 患者的临床预后。另外, 本研究未能对 ESCC 中 EPPK1、LPCAT1 表达的分子机制进行研究, 未来随着基因组学技术不断发展和进步, 能否通过靶向 EPPK1、LPCAT1, 进行治疗来提高 ESCC 患者的生存率, 值得进一步深入探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

尧俊杰:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 何智涛:设计研究方案, 实施研究过程; 李晓明:分析试验数据, 论文审核; 向宗骏、李磊、张帆:实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 蒋朝霞:进行统计学分析

参考文献

- [1] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6):1010-1021. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
- [2] 王志新, 周波, 孙培胜, 等. 食管癌治疗后早期和晚期死亡的预测因素[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(6):638-647. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2022.06.008.
- [3] Ueo D, Furuhashi M, Sasaki T, et al. Intragenic copy number variation in mouse epiplakin 1 (Eppk1) and the conservation of the repeat structures in the lower vertebrates[J]. J Dermatol Sci, 2021, 103(3):186-189. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.004.
- [4] Arimura K, Kammer M, Rahman S, et al. Elucidating the role of

- EPPK1 in lung adenocarcinoma development [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):441-456. DOI: 10.1186/s12885-024-12185-x.
- [5] 时春丽,周桂华,陈炜,等. 基于 β -catenin/Slug 信号通路表达探讨 LPCAT1 对子宫颈癌生物学行为的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3):285-290. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.03.012.
- [6] 时春丽,周桂华,陈炜,等. 基于 β -catenin/Slug 信号通路表达探讨 LPCAT1 对子宫颈癌生物学行为的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3):285-290. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.03.012.
- [7] Su Z, Pan C, Xie H, et al. Downregulation of circLPAR3 inhibits tumor progression and glycolysis by liberating miR-144-3p and up-regulating LPCAT1 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022, 7(2):425-436. DOI: 10.1002/lio2.771.
- [8] 刘艳春,贾儒渊,樊志慧,等. 表皮生长因子受体在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(10):35-38,43. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.10.007.
- [9] Ratajczyk S, Drexler C, Windoffer R, et al. A Ca(2+) -mediated switch of epiplakin from a diffuse to keratin-bound state affects keratin dynamics [J]. *Cells*, 2022, 11(19):3077-3086. DOI: 10.3390/cells11193077.
- [10] Geay J, Margaron Y, Gentien D, et al. Plakins are involved in the regulation of centrosome position in polarized epithelial cells[J]. *Biol Cell*, 2024, 116(7):2400-2411. DOI:10.1111/boc.202400048.
- [11] Jia J, Yu L. METTL3-mediated m6A modification of EPPK1 to promote the development of esophageal cancer through regulating the PI3K/AKT pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(5):2830-2841. DOI: 10.1002/tox.24158.
- [12] Qiao Z, Dai C, Wang Z, et al. Epiplakin1 promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma by activating the PI3K-AKT signaling pathway [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(8):1117-1125. DOI: 10.1111/1759-7714.14366.
- [13] Yang L, Huang W, Bai X, et al. Androgen dihydrotestosterone promotes bladder cancer cell proliferation and invasion via EPPK1-mediated MAPK/JUP signalling[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6):363-372. DOI: 10.1038/s41419-023-05882-1.
- [14] Ma D, Pan Z, Chang Q, et al. KLF5-mediated Eppk1 expression promotes cell proliferation in cervical cancer via the p38 signaling pathway [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):377-386. DOI: 10.1186/s12885-021-08040-y.
- [15] Kumar U, Castellanos-Urbe M, May ST, et al. Adaptive resistance is not responsible for long-term drug resistance in a cellular model of triple negative breast cancer[J]. *Gene*, 2023, 850(8):1469-1480. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146930.
- [16] 时春丽,周桂华,陈炜,等. 基于 β -catenin/Slug 信号通路表达探讨 LPCAT1 对子宫颈癌生物学行为的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3):285-290. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.03.012.
- [17] 刘宇,刘雅筠,杨璐,等. LPCAT1 在 FAB-M2 亚型成人急性髓系白血病患者中的预后意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(1):64-70. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.01.010.
- [18] 杜依蓓,邓琦程,杨主娟,等. HPV 感染宫颈癌组织 LPCAT1、SOCS2 的表达情况及其临床价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(7):1330-1334. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.07.025.
- [19] Yang T, Hui R, Nouws J, et al. Untargeted metabolomics analysis of esophageal squamous cell cancer progression [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):127-136. DOI: 10.1186/s12967-022-03311-z.
- [20] Zhang H, Zheng Y. LPCAT1 is transcriptionally regulated by FOXA1 to promote breast cancer progression and paclitaxel resistance [J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(4):134-145. DOI: 10.3892/ol.2023.13720.
- [21] Tao M, Luo J, Gu T, et al. LPCAT1 reprogramming cholesterol metabolism promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9):845-860. DOI: 10.1038/s41419-021-04132-6.
- [22] Zhao T, Sun R, Ma X, et al. Overexpression of LPCAT1 enhances endometrial cancer stemness and metastasis by changing lipid components and activating the TGF/beta-Smad2/3 signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(7):904-916. DOI: 10.3724/abbs.2022076.
- [23] Ding J, Ding X, Leng Z. LPCAT1 promotes gefitinib resistance via upregulation of the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. *J Cancer*, 2022, 13(6):1837-1847. DOI: 10.7150/jca.66126.
- [24] 陈韩,杨江怡,陈华,等. 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 在宫颈癌中的表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(10):1051-1055. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.008.
- [25] 王真,陈立伟. 晚期食管癌免疫检查点抑制剂治疗的研究进展 [J]. *河北医药*, 2023, 45(11):1716-1720,1726. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.11.028.
- [26] Jiang J, Lu Y, Chu J, et al. Anti-EGFR ScFv functionalized exosomes delivering LPCAT1 specific siRNAs for inhibition of lung cancer brain metastases [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):159-171. DOI: 10.1186/s12951-024-02414-7.

(收稿日期:2024-10-15)