

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.012

论著·临床

肝细胞肝癌组织 DAP3、PDCD10 表达与侵袭转移的相关性及预后评估价值

刘柯 林川 胡传飞 潘天孟



基金项目: 四川省科技计划项目(2020SF0337)

作者单位: 646000 四川省宜宾市第一人民医院肿瘤科(刘柯、林川、胡传飞) 重症医学科(潘天孟)

通信作者: 刘柯 E-mail: liuke7856@163.com

【摘要】 目的 探讨肝细胞肝癌(HCC)组织中死亡相关蛋白3(DAP3)、程序性细胞死亡分子10(PDCD10)表达水平及其与HCC侵袭转移指标的相关性,并评估二者预测HCC患者预后的价值。方法 选取2020年2月—2022年2月宜宾市第一人民医院肿瘤科收治的HCC患者148例的组织标本。采用免疫组织化学法检测DAP3、PDCD10蛋白水平;实时荧光定量PCR检测DAP3、PDCD10 mRNA及侵袭转移基因Snail、N-cad、E-cad mRNA表达;Pearson相关系数分析HCC组织中DAP3、PDCD10 mRNA表达与Snail、N-cad、E-cad mRNA表达的相关性;采用Kaplan-Meier法和Cox回归模型分析HCC患者预后不良的影响因素。结果 癌组织DAP3、PDCD10蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=126.058/<0.001, 146.619/<0.001$);与癌旁组织比较,HCC组织DAP3、PDCD10、Snail、N-cad mRNA表达升高,E-cad mRNA表达降低($t/P=52.620/<0.001, 48.361/<0.001, 55.643/<0.001, 39.695/<0.001, 28.074/<0.001$);HCC癌组织DAP3、PDCD10 mRNA与Snail、N-cad mRNA表达呈正相关,与E-cad mRNA表达呈负相关(DAP3: $r/P=0.668/<0.001, 0.710/<0.001, -0.654/<0.001$; PDCD10: $r/P=0.654/<0.001, 0.698/<0.001, -0.725/<0.001$);中国肝癌分期(CNLC) II~III期的HCC患者癌组织中DAP3、PDCD10蛋白阳性率高于I期患者($\chi^2/P=13.954/<0.001, 4.913/0.027$);DAP3、PDCD10阳性组3年总体生存率分别均低于阴性组(Log rank $\chi^2=18.270, 11.000, P$ 均 <0.001);CNLC分期II~III期、DAP3阳性、PDCD10阳性是影响HCC患者预后不良的危险因素[HR(95%CI)=1.603(1.167~2.202), 1.840(1.319~2.568), 1.775(1.275~2.473)]。结论 HCC癌组织中DAP3、PDCD10表达升高,二者与肿瘤的侵袭转移密切相关,可作为评估HCC预后的潜在生物标志指标。

【关键词】 肝细胞肝癌;死亡相关蛋白3;程序性细胞死亡分子10;侵袭转移;预后**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

The expression of DAP3 and PDCD10 in hepatocellular carcinoma tissue and their correlation with invasion and metastasis genes and prognostic value Liu Ke^{*}, Lin Chuan, Hu Chuanfei, Pan Tianmeng.^{*} Department of Oncology, Yibin First People's Hospital, Sichuan, Yibin 646000, China

Funding program: Sichuan Provincial Science and Technology Plan Project (2020SF0337)

Corresponding author: Liu Ke, E-mail: liuke7856@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of death-associated protein 3 (DAP3) and programmed cell death molecule 10 (PDCD10) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues, analyze their correlation with invasion and metastasis indicators, and evaluate their predictive value for the prognosis of HCC patients. **Methods** A total of 148 HCC tissue specimens surgically resected from the Department of Oncology, Yibin First People's Hospital from February 2020 to February 2022 were selected. Immunohistochemistry was performed to detect the protein expression levels of DAP3 and PDCD10. Quantitative real-time PCR was used to detect the mRNA expression of DAP3, PDCD10, and invasion and metastasis-related genes Snail, N-cadherin (N-cad), and E-cadherin (E-cad). The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to identify independent factors affecting the prognosis of HCC patients. **Results** The positive rate of DAP3 in cancer tissues [70.27% (104/148) vs. 6.76% (10/148)] was significantly higher than that in adjacent tissues; the positive rate of PDCD10 in cancer tissues [74.32% (110/148) vs. 5.41% (8/148)] was also significantly higher than that in adjacent tissues ($\chi^2=126.058, 146.619, both P<0.001$). The mRNA expression levels of DAP3, PDCD10, Snail, and N-cad were significantly increased in HCC cancer tissues, while E-cad mRNA expression was significantly decreased ($t=52.620,$

48.361, 55.643, 39.695, 28.074, all $P < 0.001$). The mRNA expression of DAP3 and PDCD10 in HCC tissues was positively correlated with Snail and N-cad mRNA ($r = 0.668, 0.710; 0.654, 0.698$, all $P < 0.001$), and negatively correlated with E-cad mRNA expression ($r = -0.654, -0.725$, all $P < 0.001$). The protein expression of DAP3 and PDCD10 in HCC tissues from patients with CNLC stage II - III was significantly higher than that in patients with CNLC stage I ($\chi^2 = 13.954 / < 0.001, 4.913 / 0.027$). The 3-year overall survival rate of the DAP3-positive group was 34.62% (36/104), which was significantly lower than that of the DAP3-negative group (84.09%, 37/44) (Log-rank $\chi^2 = 18.270, P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of the PDCD10-positive group was 37.27% (41/110), which was significantly lower than that of the PDCD10-negative group (84.21%, 32/38) (Log-rank $\chi^2 = 11.000, P = 0.001$). CNLC stage II - III, DAP3 positivity, and PDCD10 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of HCC patients [HR (95%CI) = 1.603 (1.167-2.202), 1.840 (1.319-2.568), 1.775 (1.275-2.473)].

Conclusion The elevated expression of DAP3 and PDCD10 in HCC is closely associated with tumor invasion and metastasis, and these proteins may serve as potential biomarkers for evaluating the prognosis of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Death-associated protein 3; Programmed cell death molecule 10; Invasion and metastasis; Prognosis

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球常见恶性肿瘤之一,该病起病隐匿,早期常无明显症状,致使多数患者确诊时已进展至中晚期,总体预后不佳^[1-2]。死亡相关蛋白 3(death-associated protein 3, DAP3)是一种参与细胞凋亡调控的蛋白,在线粒体介导的凋亡通路中具有重要作用^[2]。近年研究显示,DAP3在胶质瘤、乳腺癌等多种肿瘤中表达异常,并可促进癌细胞代谢重编程,从而推动肿瘤增殖、侵袭与转移^[3-4]。程序性细胞死亡分子 10(programmed cell death 10, PDCD10)是一种高度保守的蛋白质,含有典型的支架蛋白结构域,参与细胞信号转导、血管生成及细胞黏附等过程^[5]。研究表明,PDCD10在胶质瘤、肺癌等恶性肿瘤中表达上调,能够通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进肿瘤增殖与转移,因而被视为潜在的预后标志物^[6]。然而,DAP3、PDCD10在HCC预后评估中的具体价值及其作用机制尚需深入探究。本研究旨在分析DAP3、PDCD10在HCC组织中的表达水平,探讨其与HCC临床病理特征、侵袭转移及预后的相关性,并评估二者作为HCC预后分子标志物的潜在价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年2月—2022年2月宜宾市第一人民医院肿瘤科收治的HCC患者148例的HCC组织标本,患者中男84例,女64例;年龄29~78(64.16±9.17)岁;病程:6~46(14.21±5.26)d;高血压24例,糖尿病11例;吸烟史28例,饮酒史19例;均无家族遗传史;中国肝癌分期(CNLC):I期63例,II~III期85例;Edmondson-Steiner病理分级:I~II级69例,III~IV级79例;肿瘤最大径:<5cm 79例,≥5cm 69例;术前甲胎蛋白:≤400 μg/L 65例,>400 μg/L 83例;乙肝表面抗原:阳性66例,阴性82例;血管侵犯

57例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2020-006)患者和/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术后组织病理学检查证实为肝细胞肝癌;②具备完整且可获取的术前临床资料;③接受初始根治性肝切除术;④术前未接受任何抗肿瘤治疗。(2) 排除标准:①其他类型肝脏肿瘤,如混合型肝癌、胆管细胞癌或其他转移性肝癌;②术前曾接受过任何形式的抗肿瘤治疗;③术后90 d内因手术相关并发症死亡的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 DAP3、PDCD10蛋白检测:收集HCC患者的癌组织及配对癌旁组织(距癌边缘>2cm)的石蜡包埋块。蜡块连续切片,厚度为4 μm,60℃烘箱中烘烤过夜。组织切片经二甲苯I、II分别脱蜡10 min,然后经100%、95%、85%、70%的梯度乙醇各5 min至水化。EDTA抗原修复缓冲液微波炉内进行高温抗原修复。滴加3% H₂O₂溶液覆盖组织,室温避光孵育25 min。一抗孵育,湿盒中4℃过夜孵育。兔抗人DAP3多克隆抗体(Abcam,货号ab302889,稀释度1:200);兔抗人PDCD10单克隆抗体(CST公司,货号#9535,稀释度1:150)。滴加HRP标记的二抗聚合物(北京中杉金桥公司,货号PV-9000),室温孵育30 min。DAB显色3 min,苏木素复染,乙醇脱水透明,树脂封片。DAP3和PDCD10蛋白主要定位于细胞质/细胞膜。采用半定量积分法评估染色强度和阳性细胞百分比。染色强度评分:0分(无色),1分(淡黄色),2分(黄色),3分(棕褐色)。阳性细胞百分比评分:0分(<5%),1分(6%~25%),2分(26%~50%),3分(51%~75%),4分(76%~100%)。两项乘积<2分为阴性,≥2分为阳性。

1.3.2 DAP3、PDCD10与侵袭转移基因mRNA表达检

测: 取 HCC 癌组织和癌旁组织约 30 mg, 使用组织匀浆器进行充分研磨裂解, 加入 Trizol 试剂提取组织 RNA, NanoDrop 2000 分光光度计(Thermo Fisher Scientific, USA) 检测 RNA 浓度与纯度, A260/A280 比值介于 1.8~2.0 之间为 RNA 纯度合格。取总 RNA 1 μg 进行逆转录反应, 合成的 cDNA 于 -20℃ 保存。以 cDNA 为模板, 进行 qPCR 扩增反应。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并合成。QuantStudio 5 实时荧光定量 PCR 系统购自美国 Applied Biosystems 公司。PrimeScript™ RT Master Mix 试剂盒购自日本 Takara 公司, 货号 RR036A。反应体系(20 μl): TB Green Premix Ex Taq II (2×) 10 μl, PCR Forward/Reverse Primer(10 μmol/L) 各 0.8 μl, cDNA 模板 2 μl, 无 RNase 水 6.4 μl。引物序列见表 1。反应程序: 预变性 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 72℃ 34 s, 共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 的相对表达水平。

表 1 DAP3、PDCD10 与侵袭转移基因 mRNA 引物序列

Tab.1 mRNA primer sequences of DAP3, PDCD10 and invasion and metastasis genes

基因	上游引物	下游引物
DAP3	5'-ACGAGGACTACCTGA- ACGAC-3'	5'-GTAGCCGTCTTGTTG- CTCAC-3'
PDCD10	5'-TGGAGGAGCTGTTCA- AGAAGG-3'	5'-CAGCACCTCGTAGTC- CTTGC-3'
Snail	5'-TGTACCGCTATGGTT- ACACTCG-3'	5'-GGCAGGGACAGTTGC- TTCT-3'
N-cad	5'-AGGGCAGAATCATCA- CGAAGT-3'	5'-AGGGTCTCGATTGGA- TGGCA-3'
E-cad	5'-CGAGAGCTACACGTT- CACGG-3'	5'-GGGTGTCGAGGAAA- AATAGG-3'
GAPDH	5'-GGAGCGAGATCCCTC- CAAAAT-3'	5'-GGCTGTGTCATACT- TCTCATGG-3'

1.3.3 随访情况: 随访起点为患者接受根治性手术的日期, 所有患者均接受规律门诊或电话随访, 术后前 2 年每 3 个月随访 1 次, 术后第 3 年每 6 个月随访 1 次, 随访截止于 2025 年 3 月 1 日。详细记录患者生存状态、肿瘤复发或转移的部位、时间及死亡原因。总体生存期定义为从手术日期到因任何原因死亡之日或未次随访确认仍存活的日期。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 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 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Pearson 相关系数分析 HCC 癌组织中 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail、N-cad、E-cad mRNA 表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归模型分析 HCC 患者预后不良的影响因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 癌组织和癌旁组织 DAP3、PDCD10 蛋白水平比较 DAP3、PDCD10 阳性表达位于癌组织的细胞浆和细胞膜。癌组织中 DAP3 阳性率 [70.27% (104/148)] 高于癌旁组织 [6.76% (10/148)]; 癌组织中 PDCD10 阳性率 [74.32% (110/148)] 高于癌旁组织 [5.41% (8/148)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2/P = 126.058 / <0.001, 146.619 / <0.001$) , 见图 1。

2.2 HCC 癌组织中 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与侵袭转移基因的表达及相关性 与癌旁组织比较, HCC 癌组织 DAP3、PDCD10、Snail、N-cad mRNA 表达均升高, E-cad mRNA 表达降低 (P<0.01) , 见表 2。HCC 癌组织 DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail、N-cad mRNA 表达呈正相关, 与 E-cad mRNA 表达呈负相关 (DAP3: $r/P = 0.668 / <0.001, 0.710 / <0.001, -0.654 / <0.001$; PDCD10: $r/P = 0.654 / <0.001, 0.698 / <0.001, -0.725 / <0.001$) 。

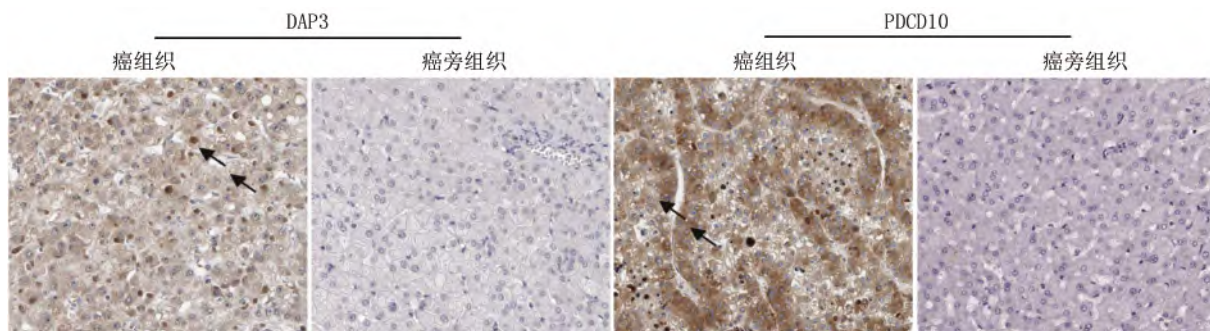


图 1 HCC 癌组织和癌旁组织 DAP3、PDCD10 蛋白表达比较(免疫组化 ×200)

Fig.1 Expression of DAP3 and PDCD10 proteins in HCC cancer tissue and adjacent tissue

表 2 HCC 组织中 DAP3、PDCD10 与侵袭转移基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of DAP3 ,PDCD10 and invasion and metastasis genes in HCC tissue

项 目	癌旁组织 (n=148)	癌组织 (n=148)	t 值	P 值
DAP3	0.98±0.20	3.11±0.45	52.620	<0.001
PDCD10	0.89±0.22	2.67±0.39	48.361	<0.001
Snail	0.94±0.18	3.03±0.42	55.643	<0.001
N-cad	0.92±0.23	2.54±0.44	39.695	<0.001
E-cad	1.02±0.24	0.42±0.10	28.074	<0.001

2.3 DAP3、PDCD10 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 HCC 患者癌组织中 DAP3、PDCD10 蛋白阳性率高于 I 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) ,见表 3。

2.4 DAP3、PDCD10 蛋白对 HCC 患者预后的影响至随访结束时 ,HCC 患者 148 例中 ,死亡 75 例 ,生存 73 例 ,3 年总体生存率为 49.32% (73/148) 。DAP3、PDCD10 阳性组 3 年总体生存率分别为 34.62% (36/104) 、37.27% (41/110) ,均低于阴性组的 84.09% (37/44) 、84.21% (32/38) ,差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 18.270$ 、11.000 P 均 < 0.001) 。

2.5 多因素 Cox 回归分析 HCC 预后不良的影响因素以 HCC 患者预后不良为因变量(赋值: 死亡为“1”; 生存为“0”) ,以 CNLC 分期(1 = II ~ III 期 ,0 = I 期) 、DAP3 蛋白(1 = 阳性 ,0 = 阴性) 、PDCD10 蛋白(1 = 阳性 ,0 = 阴性) 为自变量 ,进行多因素 Cox 回归分析 ,结果显示: CNLC 分期 II ~ III 期、DAP3 阳性、PDCD10 阳

性是 HCC 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.01$) ,见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 HCC 预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of risk factors for poor prognosis in HCC patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
CNLC 分期II~III期	0.472	0.162	8.489	<0.001	1.603	1.167~2.202
DAP3 阳性	0.610	0.170	12.875	<0.001	1.840	1.319~2.568
PDCD10 阳性	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275~2.473

3 讨 论

目前 ,HCC 的预后评估主要依赖于临床病理分期系统 ,但存在一定的局限性 ,如对个体异质性的预测能力不足 ,难以准确反映肿瘤的生物行为及其微环境特征^[7]。因此 ,探索新的分子标志物 ,以更精确地评估 HCC 的侵袭转移风险和预后 ,已成为当前研究的热点。HCC 的侵袭转移是一个多步骤、多基因参与的复杂生物学过程 ,涉及上皮-间质转化、细胞外基质降解、血管生成、细胞黏附能力丧失及免疫逃逸等多个环节^[8]。本研究通过 qRT-PCR 检测发现 ,DAP3、PDCD10 mRNA 表达与 Snail ,N-cad mRNA 表达呈正相关 ,与 E-cad mRNA 的表达呈负相关 ,提示 DAP3、PDCD10 可通过调控这些关键分子 ,参与 HCC 的侵袭转移进程。

DAP3 定位于线粒体 ,包含核糖体 S5 结构域 2 和一个线粒体靶向序列 ,作为线粒体核糖体小亚基的组成部分 ,直接参与线粒体蛋白质的翻译合成。研究表

表 3 DAP3、PDCD10 蛋白水平在 148 例 HCC 患者不同临床/病理特征中的阳性率比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences in DAP3 and PDCD10 protein expression in different clinical/pathological features

项 目	例数	DAP3 阳性	χ^2 值	P 值	PDCD10 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	84	64(76.19)	3.259	65(77.38)	0.951	0.329
	女	64	40(62.50)				
年龄	<60 岁	68	44(64.71)	1.864	46(67.65)	2.939	0.086
	≥ 60 岁	80	60(75.00)				
乙肝表面抗原	阳性	66	50(75.76)	1.717	50(75.76)	0.128	0.720
	阴性	82	54(65.85)				
病理分级	I ~ II 级	69	45(65.22)	1.580	49(71.01)	0.742	0.389
	III ~ IV 级	79	59(74.68)				
肿瘤最大径	<5 cm	79	51(64.56)	2.648	55(69.62)	1.965	0.161
	≥ 5 cm	69	53(76.81)				
CNLC 分期	I 期	63	34(53.97)	13.954	41(65.08)	4.913	0.027
	II ~ III 期	85	70(82.35)				
术前甲胎蛋白	$\leq 400 \mu\text{g/L}$	65	42(64.62)	1.774	44(67.69)	2.671	0.102
	$> 400 \mu\text{g/L}$	83	62(74.70)				
血管侵犯	有	57	41(71.93)	0.122	45(84.00)	1.038	0.308
	无	91	63(69.23)				

明,肺癌等恶性肿瘤中 DAP3 表达上调,通过调节线粒体功能,抑制活性氧的产生,增强能量代谢重编程,促进肿瘤细胞的过度增殖^[9]。本研究结果显示,DAP3 在 HCC 癌组织中的 mRNA 和蛋白水平均显著上调,这与 Yuan 等^[10]的研究结果一致。关于其表达上调的机制,目前研究认为主要涉及表观遗传调控异常。近年研究表明,DNA 低甲基化可能是 DAP3 在肿瘤中过表达的重要机制,DAP3 基因启动子区域呈现低甲基化状态,解除了对基因转录的抑制,导致其表达上调^[11]。本研究中,CNLC 分期 II ~ III 期的 HCC 癌组织 DAP3 阳性率较高,并且 DAP3 mRNA 表达与侵袭转移相关基因表达有关。分析其机制,DAP3 是转化生长因子 β 诱导的上皮间质转化的关键下游效应器。有学者报道,TGF- β 通过 Smad2/3 信号传导上调 DAP3 的表达,而 DAP3 的表达能增强 Smad 复合物的转录活性,上调 EMT 相关转录因子(如 Snail、ZEB1),进而抑制上皮标志物 E-cad,诱导间质标志物 N-cad 的表达,促进癌细胞迁移和侵袭^[12]。另外,DAP3 的高表达可通过抑制线粒体活性氧产生,维持线粒体功能完整性,增强癌细胞代谢,增强肿瘤细胞抗凋亡、缺氧等应激环境下的生存优势,促进循环肿瘤细胞定植形成转移灶^[13]。本研究通过多因素 Cox 分析证实 DAP3 是影响 HCC 患者总体生存预后的独立危险因素。分析其原因,DAP3 作为线粒体核糖体的关键组分,其高表达能够促进 HCC 癌细胞高效组装氧化磷酸化相关蛋白复合物,以满足癌细胞快速增殖所需三磷酸腺苷等能量,增强肿瘤细胞的增殖、侵袭、抗凋亡和转移能力,导致更快的疾病进展和更差的临床结局。有学者发现,DAP3 高表达的癌细胞对铂类化疗药物耐药性显著增加,而敲除 DAP3 能够增加癌细胞对化疗药物的敏感性,继而改善患者的临床结局,降低肿瘤局部复发率^[14]。

PDCD10 蛋白具有 C 端 FAT 同源结构域,能够作为支架蛋白与信号蛋白相互作用形成 CCM 信号复合物,参与调控细胞凋亡、血管生成、细胞极性和细胞骨架重组等生物学过程^[15]。研究表明,PDCD10 通过结合并磷酸化 MST4 激酶,激活 Hippo 信号通路,导致癌细胞增殖、存活、迁移和管腔形成,促进肿瘤的发生^[16]。本研究结果显示,PDCD10 在 HCC 癌组织中的表达显著上调,这与既往研究结果相似,为 PDCD10 的促癌作用提供了坚实的临床数据支撑^[17],值得注意的是,有极少数研究在特定背景下报道了 PDCD10 的抑癌功能^[15],这可能与其复杂的相互作用网络有关。HCC 中 PDCD10 表达上调的机制可能与缺氧诱导因子-1 α 对 PDCD10 的转录激活有关。研究发现,肿瘤

微环境中的缺氧状态可激活缺氧诱导因子-1 α ,其能结合到 PDCD10 的启动子区域,促进其转录表达,从而适应缺氧环境并促进血管生成^[18]。本研究发现,CNLC 分期 II ~ III 期 HCC 癌组织中 PDCD10 表达上调。研究表明,PDCD10 的表达上调能够破坏血管内皮细胞和上皮细胞的连接完整性,降低 E-cad 的表达,促进癌细胞上皮间质转化,增强细胞的迁移和侵袭能力^[19]。本研究也证实,HCC 中 PDCD10 表达与侵袭转移相关基因表达有关。有研究表明,PDCD10 直接结合蛋白磷酸酶 2A 的催化亚基并增加其酶活性,导致 YAP 蛋白的去磷酸化,促进 Hippo 通路下游效应分子 YAP/TAZ 的核易位,以及促增殖和促迁移基因的转录,增强癌细胞的迁移、侵袭能力^[17]。本研究证实,PDCD10 阳性表达是 HCC 患者总体生存预后的独立危险因素。分析其机制,PDCD10 通过促进侵袭转移相关基因的表达,增强肝癌细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成能力,导致肿瘤易发生肝内播散和远处转移,从而导致术后复发和生存期缩短^[20-23]。此外,HeLa 细胞中 PDCD10 的过表达还能降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7 活性,而 siRNA 下调癌细胞中 PDCD10 的表达能使对阿霉素耐药的 MCF7 细胞重新致敏,提示 PDCD10 是逆转癌症耐药性的新靶点^[24]。

4 结论

综上所述,DAP3 与 PDCD10 在 HCC 癌组织中的 mRNA 和蛋白水平均显著上调,DAP3、PDCD10 的表达与 Snail、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关,提示二者可能通过增强癌细胞迁移与侵袭能力,共同驱动 HCC 的侵袭转移进程。本研究在 HCC 中揭示了 DAP3、PDCD10 作为独立不良预后标志物的重要角色,有助于对 HCC 患者进行精准预后分层。对于 DAP3、PDCD10 高表达的高危 HCC 患者,术后应接受更密切的随访监测,并进行积极的辅助治疗。检测 HCC 组织中 DAP3 与 PDCD10 的表达水平,有助于更精准地识别高复发转移风险的患者群体,从而为临床进行个体化辅助治疗决策提供重要的分子依据。本研究是一项单中心研究,未来将设计多中心、大规模的前瞻性队列研究验证 DAP3 和 PDCD10 作为 HCC 预后生物标志物的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘柯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;林川:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;胡传飞:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;潘天孟:分析试验数据,进行统计学分析

参考文献

- [1] 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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 罗一波, 贺娜娜, 何杰宇, 等. 基于模型平均法的肝癌预后模型研究 [J]. *中国卫生统计*, 2025, 42(3): 369–377, 381. DOI: 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.03.010.
- [3] Song H, Liu H, Wang X, et al. Death-associated protein 3 in cancer-discrepant roles of DAP3 in tumours and molecular mechanisms [J]. *Front Oncol*, 2023, 13(8): 1323–1331. DOI: 10.3389/fonc.2023.1323751.
- [4] 王文龙, 孔庆志, 卢宏达, 等. 基于多种生物信息学数据库探究 DAP3 基因在乳腺癌中的表达意义及鸦胆子苦素 D 的干预研究 [J]. *康复学报*, 2019, 29(2): 37–43. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2019.02037.
- [5] 杨思勤, 柯钟灵, 王勇, 等. PDCD10 基因新发突变相关脑海绵状血管瘤的临床特点及遗传学分析 [J]. *福建医科大学学报*, 2025, 59(4): 272–276. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2025.04.011.
- [6] 丁朋, 陈旭, 刘苏来, 等. PDCD10 基因的生物学功能及其在肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2025, 33(4): 683–689. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2025.04.021.
- [7] 高旭彤, 陈丹, 李琳, 等. 肝细胞肝癌组织中分子伴侣蛋白 CCT4、CCT8 表达及临床预后价值研究 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(2): 134–139. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.002.
- [8] Zhang HF, Gao X, Wang X, et al. The mechanisms of renin-angiotensin system in hepatocellular carcinoma: From the perspective of liver fibrosis, HCC cell proliferation, metastasis and angiogenesis, and corresponding protection measures [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141(6): 1118–1128. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111868.
- [9] Sato Y, Yoshino H, Kashiwakura I, et al. DAP3 is involved in modulation of cellular radiation response by RIG-I-like receptor agonist in human lung adenocarcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 420. DOI: 10.3390/ijms22010420.
- [10] Yuan LX, Yue ZQ, Ma QR, et al. Identification of DAP3 as candidate prognosis marker and potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2025, 16(5): 1528–1538. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1528853.
- [11] Liu X, Xi R, Du X, et al. DNA methylation of microRNA-365-1 induces apoptosis of hair follicle stem cells by targeting DAP3 [J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(3): 901–912. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.03.001.
- [12] Tan S, Zhang X, Guo X, et al. DAP3 promotes mitochondrial activity and tumour progression in hepatocellular carcinoma by regulating MT-ND5 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 540–552. DOI: 10.1038/s41419-024-06912-2.
- [13] Hu D, Yang Q, Xian H, et al. Death-associated protein 3 triggers intrinsic apoptosis via Miro1 upon inducing intracellular calcium changes [J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(5): 7021–7034. DOI: 10.1002/mco2.70214.
- [14] Sui L, Zeng J, Zhao H, et al. Death associated protein-3 (DAP3) and DAP3 binding cell death enhancer-1 (DELE1) in human colorectal cancer, and their impacts on clinical outcome and chemoresistance [J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(1): 5455–5467. DOI: 10.3892/ijo.2022.5455.
- [15] Valentino M, Dejana E, Malinverno M. The multifaceted PDCD10/CCM3 gene [J]. *Genes Dis*, 2021, 8(6): 798–813. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.12.008.
- [16] Sun N, Li C, Teng Y, et al. Pan-cancer analysis on the oncogenic role of programmed cell death 10 [J]. *J Oncol*, 2022, 20(2): 1242–1458. DOI: 10.1155/2022/1242658.
- [17] Sun B, Zhong FJ, Xu C, et al. Programmed cell death 10 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via PP2Ac-mediated YAP activation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 849–862. DOI: 10.1038/s41419-021-04139-z.
- [18] Fusco C, Nardella G, Di Filippo L, et al. transcriptome analysis reveals altered expression of genes involved in hypoxia, inflammation and immune regulation in pcd10-depleted mouse endothelial cells [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6): 961–972. DOI: 10.3390/genes13060961.
- [19] Xu K, Fei W, Huo Z, et al. PDCD10 promotes proliferation, migration, and invasion of osteosarcoma by inhibiting apoptosis and activating EMT pathway [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 1673–1684. DOI: 10.1002/cam4.5025.
- [20] Zhou Q, Breitkopf-Heinlein K, Gaitantzi H, et al. PDCD10 promotes the tumor-supporting functions of TGF-beta in pancreatic cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(18): 1111–1129. DOI: 10.1042/CS20240450.
- [21] 井丽君, 张敏, 魏雪, 等. 肝细胞肝癌中 DDX24、TRIP12 表达与上皮间质转化及临床预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(6): 646–652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.002.
- [22] 张彤, 平胜, 李贞贞, 等. 肝细胞肝癌患者长链非编码 RNA SH3BP5-AS1 和微小 RNA-6838-5p 的表达及临床意义研究 [J]. *中国医药*, 2025, 20(7): 1031–1036. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.07.014.
- [23] 梁萌, 陈可和, 曹宇华, 等. 肝癌早期复发相关生物标志物筛选及对患者预后预测的意义 [J]. *中国临床新医学*, 2025, 18(3): 285–291. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2025.03.09.
- [24] Urfali-Mamatoglu C, Kazan HH, Cündüz U. Dual function of programmed cell death 10 (PDCD10) in drug resistance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101(6): 129–136. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.020.

(收稿日期: 2025-10-19)