

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.016

论著·临床

ACLP、COL11A1 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

马仰仰, 谢海燕, 陈晓泉, 张洁, 陈洪椿



基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2021JM-482)

作者单位: 710000 西安, 陕西省肿瘤医院中西医结合科(马仰仰、谢海燕、陈晓泉); 712000 陕西咸阳, 陕西中医药大学附属医院肿瘤科(张洁、陈洪椿)

通信作者: 张洁, E-mail: zhang461567556@163.com

【摘要】目的 研究胰腺癌中主动脉羧肽酶类样蛋白(ACLP)、XI型胶原 $\alpha 1$ (COL11A1)表达及临床预后价值。**方法** 回顾性选择2019年1月—2021年1月陕西省肿瘤医院中西医结合科和陕西中医药大学附属医院肿瘤科手术治疗的胰腺癌患者88例为研究对象。采用实时荧光定量PCR和免疫组织化学检测癌组织及癌旁组织中ACLP、COL11A1 mRNA表达和蛋白水平; Pearson相关分析ACLP mRNA与COL11A1 mRNA的相关性; Kaplan-Meier法分析ACLP、COL11A1表达对胰腺癌患者生存预后的影响; Cox回归分析胰腺癌预后的影响因素。**结果** 胰腺癌患者癌组织ACLP、COL11A1 mRNA的相对表达量高于癌旁组织($t/P = 31.058 / < 0.001, 27.642 / < 0.001$); 胰腺癌患者癌组织中ACLP、COL11A1阳性率分别为69.32%(61/88)、70.45%(62/88), 高于癌旁组织的9.09%(8/88)、6.82%(6/88), 差异有统计学意义($\chi^2 = 66.963, 75.155, P$ 均 < 0.001); 胰腺癌组织中ACLP mRNA与COL11A1 mRNA表达呈正相关($r = 0.642, P < 0.001$); TNM分期II B~III期、有淋巴结转移的胰腺癌组织中ACLP、COL11A1蛋白阳性率高于TNM分期I~II A期、无淋巴结转移(ACLP: $\chi^2/P = 19.704 / < 0.001, 12.908 / < 0.001$; COL11A1: $\chi^2/P = 22.440 / < 0.001, 14.569 / < 0.001$)。ACLP阳性组3年总生存率为22.95%(14/61), 低于阴性组44.44%(12/27), 差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 5.433, P = 0.020$); COL11A1阳性组3年总生存率为20.97%(13/62), 低于阴性组50.00%(13/26), 差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 7.281, P = 0.007$)。TNM分期II B~III期、淋巴结转移、ACLP阳性、COL11A1阳性是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素[HR(95% CI) = 1.781(1.199~2.646), 1.962(1.172~3.285), 1.505(1.066~2.125), 1.568(1.117~2.201)]。**结论** 胰腺癌组织中ACLP、COL11A1 mRNA表达和蛋白水平均明显上调, 二者在胰腺癌的发生和进展中发挥促进作用, 是新的临床上评估胰腺癌患者预后的标志物。

【关键词】 胰腺癌; 主动脉羧肽酶类样蛋白; XI型胶原 $\alpha 1$; 预后**【中图分类号】** R735.9 **【文献标识码】** A

The expression of ACLP and COL11A1 in pancreatic cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis Ma Yangyang*, Xie Haiyan, Chen Xiaoquan, Zhang Jie, Chen Hongchun. *Department of Traditional Chinese and Western Medicine, Shaanxi Cancer Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Project (2021JM-482)

Corresponding author: Zhang Jie, E-mail: zhang461567556@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression and clinical prognostic value of aortic carboxypeptidase like protein (ACLP) and collagen type XI alpha 1 chain (COL11A1) in pancreatic cancer. **Methods** From January 2019 to January 2021, 88 patients with pancreatic cancer who underwent surgical treatment in Shaanxi Cancer Hospital and Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine were selected as the study subjects. Real time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry were used to detect the expression of ACLP and COL11A1 mRNA and protein in cancer tissues and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between ACLP mRNA and COL11A1 mRNA. Kaplan Meier method was used to analyze the effect of ACLP and COL11A1 expression on the survival and prognosis of patients with pancreatic cancer. Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of pancreatic cancer. **Results** The relative expression levels of ACLP and COL11A1 mRNA in pancreatic cancer tissues were

higher than those in adjacent tissues ($t/P = 31.058 / < 0.001, 27.642 / < 0.001$); The positive rates of ACLP and COL11A1 in pancreatic cancer tissues were 69.32 % (61/88) and 70.45 % (62/88), respectively, which were higher than 9.09 % (8/88) and 6.82 % (6/88) in adjacent tissues ($\chi^2 = 66.963, 75.155, P < 0.001$); The expression of ACLP mRNA was positively correlated with that of COL11A1 mRNA in pancreatic cancer tissues ($r = 0.642, P < 0.001$); The positive rates of ACLP and COL11A1 protein in pancreatic cancer tissues with TNM stage IIB ~ III and lymph node metastasis were higher than those in pancreatic cancer tissues with TNM stage I ~ IIA and no lymph node metastasis (ACLP: $\chi^2/P = 19.704 / < 0.001, 12.908 / < 0.001$; COL11A1: $\chi^2/P = 22.440 / < 0.001, 14.569 / < 0.001$). The 3-year overall survival rate of ACLP positive group was 22.95% (14/61), which was lower than that of negative group 44.44% (12/27) (Log rank $\chi^2 = 5.433, P = 0.020$); The 3-year overall survival rate of COL11A1 positive group was 20.97 % (13 / 62), which was lower than that of negative group 50.00 % (13/26) (Log rank $\chi^2 = 7.281, P = 0.007$). TNM stage IIB ~ III, lymph node metastasis, ACLP positive and COL11A1 positive were independent risk factors affecting the prognosis of patients with pancreatic cancer [HR(95% CI) = 1.781 (1.199 - 2.646), 1.962 (1.172 - 3.285), 1.505 (1.066 - 2.125), 1.568 (1.117 - 2.201)]. **Conclusion** The mRNA and protein expressions of ACLP and COL11A1 are significantly up-regulated in pancreatic cancer tissues. They play a promoting role in the occurrence and progression of pancreatic cancer, and are new clinical markers for evaluating the prognosis of pancreatic cancer patients.

[Key words] Pancreatic cancer; Aortic carboxypeptidase like protein; Collagen type XI alpha 1 chain; Prognosis

胰腺癌是高度恶性肿瘤,2020 年全球胰腺癌新发 50 万例,死亡 47 万例^[1]。近年来手术、化疗及放疗等治疗方法取得较大进步,但患者远期预后仍然较差^[2]。主动脉羧肽酶类样蛋白(aortic carboxypeptidase-like protein, ACLP)具有 N 末端信号肽、盘状结构域和非活性羧肽酶结构域,能够激活 Wnt 信号通路,与酒精性肝炎、肝硬化等关系密切^[3]。研究表明^[4],甲状腺癌中 ACLP 表达升高,其能通过骨形态发生蛋白 4 促进癌细胞上皮间质转化,导致肿瘤肺转移。XI 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type XI alpha 1 chain, COL11A1) 参与构成 XI 型胶原,与自身免疫疾病、恶性肿瘤等疾病有关^[5]。研究表明^[6], COL11A1 在乳腺癌、肺癌等肿瘤中的表达升高,其能与细胞外基质相互作用,促进癌细胞内无氧糖酵解,增强癌细胞的侵袭、转移和耐药性。目前胰腺癌中 ACLP、COL11A1 的表达及预后意义尚不明确。本研究分析胰腺癌中 ACLP、COL11A1 mRNA 表达和蛋白水平,探讨两者与临床预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 1 月陕西省肿瘤医院中西医科和陕西中医药大学附属医院肿瘤科手术治疗的胰腺癌患者 88 例为研究对象,男 47 例,女 41 例,年龄 36 ~ 69 (56.32 ± 6.31) 岁,均无家族遗传史;肿瘤最大径: < 4 cm 53 例, ≥ 4 cm 35 例; TNM 分期: I ~ II A 期 47 例, II B ~ III 期 41 例;高中分化程度 51 例,低分化程度 37 例;胰头部 56 例,胰体尾部 32 例;淋巴结转移 54 例,无淋巴结转移 34 例。本研究经医院伦理委员会批准通过 (2022-KL30-01), 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经组织病理检查确诊为胰腺导管腺癌; ②既往无胰腺手术史、放化疗治疗史; ③患者肝肾功能及心功能检查正常; ④病例资料齐全。(2) 排除标准: ①合并或既往存在其他恶性肿瘤,如十二指肠癌等; ②经病理证实胰腺癌非胰腺来源; ③合并急性胰腺炎、自身免疫疾病等; ④有精神障碍性疾病,不能完成随访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ACLP、COL11A1 mRNA 基因检测: 术中留取患者部分癌组织及癌旁组织,提取组织总 RNA 并反转录后,行荧光定量 PCR 反应检测 ACLP、COL11A1 表达水平。PCR 反应仪器购自美国 ABI 公司(型号 ABI7500), SYBR Green Master Mix 试剂盒购自北京索莱宝公司(货号 SY1020)。ACLP、COL11A1 mRNA 的上下游引物由上海生工公司合成。引物序列见表 1。程序: 95℃ 5 min, 95℃ 30 s, 62℃ 30 s, 70℃ 40 s, 共计 40 个循环。总体系: SYBR Green 5 μl, 上下游引物分别为 0.5 μl, 模版 1 μl 和 DEPC 水 3 μl。以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 ACLP、COL11A1 mRNA 的相对表达量。

表 1 ACLP 和 COL11A1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences for ACLP and COL11A1

基 因	上游引物	下游引物
ACLP	5'-ACCCTCGCATTGAC-CTTCC-3'	5'-TTTGTGCAAAATCCCCTT-GTTT-3'
COL11A1	5'-TAACATCGCTGACGG-GAAGTG-3'	5'-CCGTGATTCCATTGGTAT-CAACA-3'
GAPDH	5'-GTCCTCCAGGTCTA-CAAGGC-3'	5'-ACGGAACGGTAACATCAA-CATAG-3'

1.3.2 ACLP、COL11A1 蛋白检测:采用免疫组织化学法检测胰腺癌患者癌组织及癌旁组织中 ACLP、COL11A1 水平。将术中获取的癌组织及癌旁组织多聚甲醛固定,自动脱水机脱水后石蜡包埋。60℃烘箱中烤片 1 h,二甲苯脱蜡乙醇水化,0.01 mmol/L 枸橼酸钠溶液中抗原热修复,3% 双氧水室温孵育 10 min,3% 羊血清室温封闭 2 h,一抗 4℃ 孵育过夜,ACLP、COL11A1 一抗均购自 abcam 公司(货号 ab254973、ab289725),二抗 37℃ 孵育 1 h, DAB 显色 5 min,自来水终止,苏木素复染 1 min,脱水封片后置显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 BX51)观察结果。结果由 2 位病理医师进行染色程度评分(无染色 0 分,浅黄色 1 分,深黄色 2 分,棕褐色 3 分)和染色范围评分(< 25% 1 分,25% ~ < 50% 2 分,50% ~ < 75% 3 分,≥ 75% 4 分),统计数据后计算评分的乘积,≥ 2 分为阳性,< 2 分为阴性。

1.3.3 随访:患者术后病理确诊后开始定期随访,3 个月或 6 个月门诊随访 1 次,随访 3 年,记录随访中患者死亡情况、死亡时间、死亡原因等信息。随访终止时间为 2024 年 2 月。研究终点为胰腺癌患者随访中发生死亡或随访终止。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验;Pearson 相关分析 ACLP mRNA 与 COL11A1 mRNA 的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析胰腺癌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 胰腺癌癌旁组织和癌组织中 ACLP、COL11A1 mRNA 表达比较 胰腺癌患者癌组织中 ACLP、COL11A1 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 2。

表 2 胰腺癌患者癌旁组织和癌组织中 ACLP、COL11A1 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of ACLP and COL11A1 mRNA expression in adjacent tissues and cancer tissues of pancreatic cancer patients

组别	例数	ACLP	COL11A1
癌旁组织	88	1.51 ± 0.32	1.16 ± 0.31
癌组织	88	3.82 ± 0.62	3.15 ± 0.60
<i>t</i> 值		31.058	27.642
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

2.2 胰腺癌癌旁组织和癌组织中 ACLP、COL11A1 蛋白水平比较 胰腺癌组织中 ACLP、COL11A1 的黄褐色染色位于细胞膜和细胞浆,其癌组织阳性率分别为 69.32% (61/88)、70.45% (62/88),高于癌旁组织的 9.09% (8/88)、6.82% (6/88),差异有统计学意义($\chi^2 = 66.963, 75.155, P$ 均 < 0.001),见图 1。

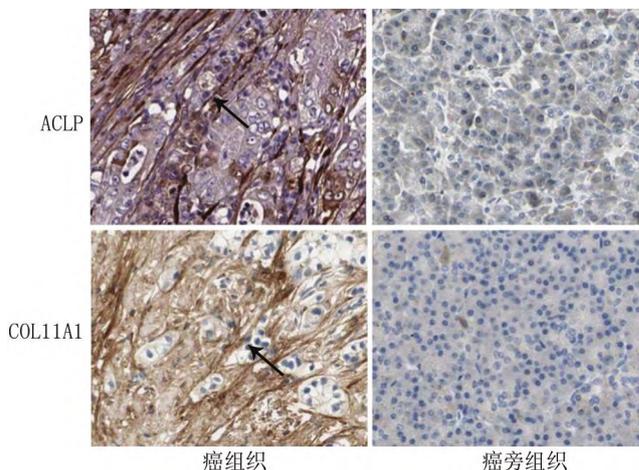


图 1 胰腺癌患者癌组织及癌旁组织中 ACLP、COL11A1 蛋白水平比较(免疫组化, × 200)

Fig. 1 Comparison of ACLP and COL11A1 protein levels in cancer tissues and adjacent tissues of pancreatic cancer patients (immunohistochemistry, × 200)

2.3 胰腺癌组织中 ACLP 与 COL11A1 mRNA 表达相关性 Pearson 相关分析显示,胰腺癌组织中 ACLP mRNA 与 COL11A1 mRNA 表达呈正相关($r = 0.642, P < 0.001$)。

2.4 胰腺癌组织中 ACLP、COL11A1 蛋白水平在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期 II B ~ III 期、有淋巴结转移的胰腺癌组织中 ACLP、COL11A1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II A 期、无淋巴结转移,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

2.5 癌组织中 ACLP、COL11A1 蛋白水平对胰腺癌患者预后的影响 胰腺癌患者 88 例至随访结束时死亡 72 例,3 年总生存率为 18.60% (16/88)。ACLP 阳性组 3 年总生存率为 22.95% (14/61),低于阴性组的 44.44% (12/27),差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 5.433, P = 0.020$);COL11A1 阳性组 3 年总生存率为 20.97% (13/62),低于阴性组的 50.00% (13/26),差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 7.281, P = 0.007$),见图 2。

2.6 Cox 回归分析胰腺癌预后影响因素 以患者预后为因变量(1 = 死亡,0 = 生存),以上述结果中 *P* < 0.05

表 3 胰腺癌组织中 ACLP、COL11A1 蛋白水平在不同临床/病理特征差异比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of ACLP and COL11A1 protein levels in pancreatic cancer tissues in different clinical/pathological characteristics

项目	例数	ACLP 阳性(n=61)	χ^2 值	P 值	COL11A1 阳性(n=62)	χ^2 值	P 值
性别	男	47	35(74.47)	1.258	36(76.60)	1.828	0.176
	女	41	26(63.42)				
年龄	<60 岁	48	32(66.67)	0.349	32(66.67)	0.728	0.394
	≥60 岁	40	29(72.50)				
分化程度	高中分化	51	33(64.71)	1.213	33(64.71)	1.926	0.165
	低分化	37	28(75.68)				
肿瘤最大径	<4 cm	53	36(67.93)	0.122	35(66.04)	1.249	0.264
	≥4 cm	35	25(71.43)				
肿瘤位置	胰头部	56	41(73.21)	1.099	42(75.00)	1.529	0.216
	胰体尾部	32	20(62.50)				
TNM 分期	I ~ II A 期	47	23(48.94)	19.704	23(48.94)	22.440	<0.001
	II B ~ III 期	41	38(92.68)				
淋巴结转移	有	54	45(83.33)	12.908	46(85.18)	14.569	<0.001
	无	34	16(47.06)				

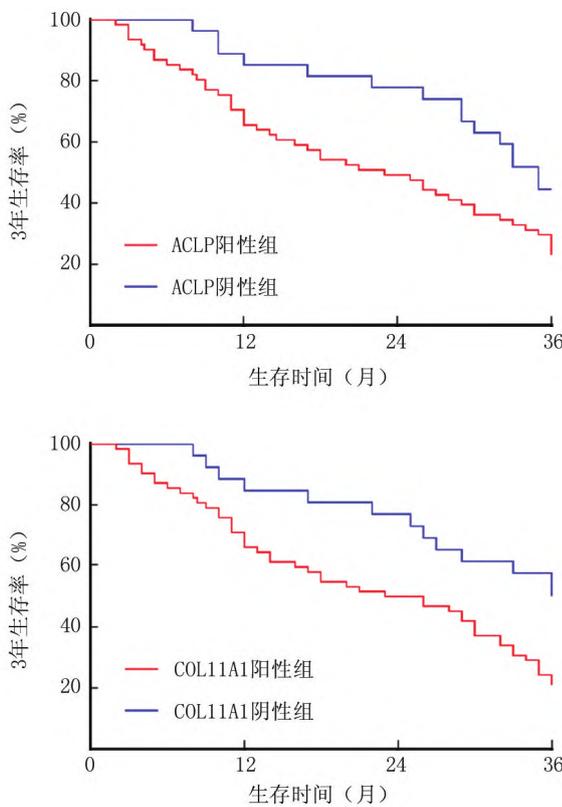


图 2 K-M 曲线分析 ACLP、COL11A1 蛋白水平对胰腺癌患者生存预后的影响

Fig. 2 K-M curve analysis of the impact of ACLP and COL11A1 protein levels on the survival and prognosis of pancreatic cancer patients

项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 II B ~ III 期、淋巴结转移、ACLP 阳性、COL11A1 阳性是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析胰腺癌预后影响因素

Tab. 4 Multifactor Cox regression analysis of prognostic factors of pancreatic cancer

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM II B ~ III 期	0.577	0.202	8.159	<0.001	1.781	1.199 ~ 2.646
淋巴结转移	0.674	0.263	6.568	<0.001	1.962	1.172 ~ 3.285
ACLP 阳性	0.409	0.176	5.400	<0.001	1.505	1.066 ~ 2.125
COL11A1 阳性	0.450	0.173	6.766	<0.001	1.568	1.117 ~ 2.201

3 讨论

胰腺癌恶性程度高,侵袭能力强,多数患者确诊时已处于晚期,5 年生存率仅 9%^[7]。尽管胰腺癌的化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等取得了很大的进展,但只有少数患者能从这些治疗中受益。TNM 分期系统普遍用于评估胰腺癌患者的预后风险,但这种分类方法主要关注患者临床病理特征,而未考虑分子因素^[8]。因此,迫切需要更准确、有效的生物标志物来识别高风险的患者,以采取不同干预措施,优化胰腺癌的临床治疗方案,改善患者治疗疗效及预后。

ACLP 编码基因位于人染色体 7p13,其作为主动脉羧肽酶样蛋白结合基质胶原,参与脂肪细胞分化的转录阻遏、伤口愈合和纤维化等过程^[9]。研究发现^[10],ACLP 在黑色素瘤、胶质母细胞瘤等恶性肿瘤中表达上调,其通过激活核因子 κ B 途径,促进癌细胞增殖和转移。本研究中,胰腺癌中 ACLP mRNA 表达和蛋白水平上调,这与既往学者研究结果一致^[11],但该研究仅纳入 64 例患者,并且只是对 mRNA 水平进行检测,结果可能存在一定的偏倚,本研究在较大样本量基础上证实胰腺癌中 ACLP 蛋白水平上调,提示 ACLP 表达参与胰腺癌的疾病过程。研究表明^[12],胶质瘤中

LINC00511 能够作为分子支架,结合微小 RNA-15a-5p,使其下游靶点 ACLP mRNA 的稳定性增加,促进癌细胞的上皮间质转化,导致肿瘤侵袭和转移能力增强。胰腺癌中 ACLP 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关,提示 ACLP 参与胰腺癌的肿瘤进展。分析其机制,胰腺癌中 ACLP 的表达上调能够激活肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞,分泌产生细胞外基质,导致胰腺癌肿瘤微环境的纤维化,减少肿瘤杀伤 T 淋巴细胞的免疫浸润,同时活化的肿瘤相关成纤维细胞还分泌产生基质金属蛋白酶 1 和 3,促进癌细胞的体外侵袭和体内转移^[11]。另外,口腔鳞状细胞癌中转化生长因子 β 能够激活 ACLP 的表达,ACLP 进一步通过促进肿瘤相关成纤维细胞中胶原的表达,抑制肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的浸润,导致肿瘤免疫逃逸和肿瘤恶性进展^[13]。本研究表明,ACLP 的表达与胰腺癌患者较差的生存预后有关,表明 ACLP 的表达是新的评估胰腺癌患者预后的指标。分析其原因,ACLP 的表达能够增强癌细胞对化疗等的抵抗性,导致患者不良预后。研究表明^[14],敲低癌细胞中 ACLP 的表达能够促进癌细胞膜的脂质过氧化和活性氧产生,导致铁死亡的发生,增强癌细胞对顺铂化疗治疗的敏感性。另外,ACLP 还能通过增加细胞增殖生物标志物 ki67 的表达、AKT 的磷酸化,加速裸鼠皮下移植肿瘤的生长和肺转移,促进胰腺癌的肿瘤进展,可作为潜在的预后标志物和新的治疗策略^[15]。

COL11A1 属于胶原家族,形成 XI 型胶原 α 链,是细胞外基质的主要成分之一,广泛表达于软骨、心脏、胸骨和动脉平滑肌细胞中。最近有研究报道^[16],COL11A1 的过表达可通过激活转化生长因子 β 通路,促进卵巢癌迁移、侵袭和肺转移,增强对顺铂和紫杉醇的耐药性,是预测卵巢癌预后的生物标志物。本研究中,胰腺癌中 COL11A1 mRNA 表达和蛋白水平上调,提示 COL11A1 参与胰腺癌的疾病过程。分析其机制,胰腺癌中配对相关同源异型盒 1 的表达显著上调,其能够结合 COL11A1 的启动子区域,在转录水平上调 COL11A1 的表达,激活下游 AKT 信号通路,促进癌细胞的增殖和间质纤维化^[17-18]。本研究中,TNM 分期 II B ~ III 期、淋巴结转移患者中 COL11A1 蛋白阳性率较高,提示 COL11A1 参与胰腺癌的肿瘤进展。分析其机制,COL11A1 能磷酸化激活糖原合成酶激酶 3 β ,上调转录因子 Snail 的表达,促进癌细胞的上皮-间充质转化和细胞干性的形成,增强胰腺癌细胞的侵袭和迁移能力^[19]。此外,胰腺癌中 COL11A1 能够促进 Akt 蛋白 Ser473 位点的磷酸化,促进 CREB 介导的抗凋亡基

因 BCL-2 的表达,维持线粒体跨膜电位的稳定,抑制线粒体中细胞色素 C 的释放,减少线粒体介导的细胞凋亡,导致癌细胞的过度增殖^[20-21]。本研究中,COL11A1 与胰腺癌患者较差的生存预后有关,表明 COL11A1 的表达升高导致胰腺癌患者不良生存预后。这与既往学者利用生物信息学对 TCGA 和 GEO 数据库的分析结果一致^[22],但该研究仅基于 COL11A1 mRNA 的表达水平进行分析,未能对 COL11A1 蛋白水平的预后意义进行研究。笔者分析,COL11A1 的表达能够增加胰腺癌肿瘤微环境的纤维化程度和癌细胞的干性形成,降低化疗的敏感性,导致患者不良预后。研究表明^[23],卵巢癌细胞中 COL11A1 通过胶原受体盘状蛋白结构域受体 2 和整合素 $\alpha 1\beta 1$ 激活 Src-Akt 信号传导,促进热休克蛋白 27 的磷酸化激活,增强癌细胞对顺铂、吉西他滨等化疗药物的耐药性,导致患者不良预后。此外,COL11A1 还能够通过激活 AKT 信号通路,增强癌细胞对放疗的耐受性,降低放射治疗的疗效,导致患者不良生存预后^[17]。本研究中,胰腺癌中 ACLP mRNA 与 COL11A1 mRNA 呈正相关,目前胰腺癌中 ACLP 与 COL11A1 之间关系的机制还不清楚,笔者分析,两者可能在功能上存在协同的作用关系。ACLP 作为一种可溶性的糖蛋白,能够结合细胞外基质中 COL11A1 等胶原成分,激活肿瘤相关成纤维细胞,增强癌细胞的侵袭和迁移能力^[24],但两者具体作用仍有待进一步研究。

综上所述,胰腺癌中 ACLP、COL11A1 mRNA 表达和蛋白水平均明显上调,与 TNM 分期、淋巴结转移有关,在胰腺癌肿瘤的发生和疾病进展中发挥促进作用,检测两者表达有助于评估胰腺癌患者的生存预后,可作为潜在的胰腺癌预后标志物继续开展研究。本研究也存在一定的局限性。即在数据收集和样本量等方面尚有局限,需进一步通过外部数据集、自身临床资料及实验室研究进行验证,以提高临床参考价值,为胰腺癌诊疗及预后评估提供参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马仰仰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;谢海燕:实施研究过程,资料搜集整理;陈晓泉:实施研究过程,资料搜集整理;张洁:进行文献调研与整理,论文修改;陈洪椿:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18 (7): 493-502. DOI: 10. 1038/ s41575-021-00457-x.
- [2] 秦瑞峰,薛佳栋,霍浩然,等. miR-141-3p 和 miR-22-3p 在胰腺癌

- 组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3):261-265. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.010.
- [3] Teratani T, Tomita K, Suzuki T, et al. Aortic carboxypeptidase-like protein, a WNT ligand, exacerbates nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Invest, 2018, 128(4):1581-1596. DOI:10.1172/JCI92863.
- [4] Ju G, Xing T, Xu M, et al. AEBP1 promotes papillary thyroid cancer progression by activating BMP4 signaling[J]. Neoplasia, 2024, 49(8):1009-1022. DOI:10.1016/j.neo.2024.100972.
- [5] 季盼, 杨允博, 白茹梦, 等. 乳腺癌组织中 COL11A1 表达与 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(12):1004-1007. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2023.12.008.
- [6] 赵田甜, 左玮, 淦鑫. miR-29a-3p 和 miR-144a-3p 下调人非小细胞肺癌细胞 COL11A1 表达并抑制其增殖、迁移和侵袭[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12):1696-1703. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2020.12.013.
- [7] 帕成周, 张贵启, 郭善敏. 可变剪切事件在胰腺癌中的发生及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2):155-159. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.011.
- [8] 黄菲菲, 杨馨奕, 秦振溜, 等. 基于铜死亡相关 lncRNAs 的胰腺癌预后模型构建与验证[J]. 肝胆胰外科杂志, 2024, 36(6):348-359. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2024.06.006.
- [9] Tiamson-Kassab M. ACLP response to the recommendations of the ACLP task force on lessons learned from COVID-19 pandemic[J]. J Acad Consult Liaison Psychiatry, 2021, 62(4):375-376. DOI:10.1016/j.jaclp.2021.04.005.
- [10] Li D, Liu Z, Ding X, et al. AEBP1 is one of the epithelial-mesenchymal transition regulatory genes in colon adenocarcinoma[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(1):3108-3123. DOI:10.1155/2021/3108933.
- [11] Li YX, Zhu XX, Wu X, et al. ACLP promotes activation of cancer-associated fibroblasts and tumor metastasis via ACLP-PPARgamma-ACLP feedback loop in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2022, 544(9):2158-2172. DOI:10.1016/j.canlet.2022.215802.
- [12] Liu Z, Tao B, Li L, et al. LINC00511 knockdown suppresses glioma cell malignant progression through miR-15a-5p/AEBP1 axis[J]. Brain Res Bull, 2021, 173(5):82-96. DOI:10.1016/j.brainresbull.2021.05.010.
- [13] Sekiguchi S, Yorozu A, Okazaki F, et al. ACLP activates cancer-associated fibroblasts and inhibits CD8⁺ T-Cell infiltration in oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(17):4303-4311. DOI:10.3390/cancers15174303.
- [14] Zhou Q, Wang X, Zhang Y, et al. Inhibition of AEBP1 predisposes cisplatin-resistant oral cancer cells to ferroptosis[J]. BMC Oral Health, 2022, 22(1):478-485. DOI:10.1186/s12903-022-02503-9.
- [15] Li J, Ruan Y, Zheng C, et al. AEBP1 contributes to breast cancer progression by facilitating cell proliferation, migration, invasion, and blocking apoptosis[J]. Discov Med, 2023, 35(174):45-56. DOI:10.24976/Discov.Med.202335174.6.
- [16] Wu YH, Huang YF, Chang TH, et al. COL11A1 activates cancer-associated fibroblasts by modulating TGF-beta3 through the NF-kappaB/IGFBP2 axis in ovarian cancer cells[J]. Oncogene, 2021, 40(26):4503-4519. DOI:10.1038/s41388-021-01865-8.
- [17] Zhu M, Ye C, Wang J, et al. Activation of COL11A1 by PRRX1 promotes tumor progression and radioresistance in ovarian cancer[J]. Int J Radiat Biol, 2021, 97(7):958-967. DOI:10.1080/09553002.2021.1928780.
- [18] Feldmann K, Maurer C, Peschke K, et al. Mesenchymal plasticity regulated by Prrx1 drives aggressive pancreatic cancer biology[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1):346-361. DOI:10.1053/j.gastro.2020.09.010.
- [19] Wang H, Zhou H, Ni H, et al. COL11A1-driven epithelial-mesenchymal transition and stemness of pancreatic cancer cells induce cell migration and invasion by modulating the AKT/GSK-3beta/snail pathway[J]. Biomolecules, 2022, 12(3):391-404. DOI:10.3390/biom12030391.
- [20] Wang H, Ren R, Yang Z, et al. The COL11A1/Akt/CREB signaling axis enables mitochondrial-mediated apoptotic evasion to promote chemoresistance in pancreatic cancer cells through modulating BAX/BCL-2 function[J]. J Cancer, 2021, 12(5):1406-1420. DOI:10.7150/jca.47032.
- [21] 余道武, 余天雾, 苟毅, 等. 胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3):49-53. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.03.012.
- [22] Sun D, Jin H, Zhang J, et al. Integrated whole genome microarray analysis and immunohistochemical assay identifies COL11A1, GJB2 and CTRL as predictive biomarkers for pancreatic cancer[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18(4):174-181. DOI:10.1186/s12935-018-0669-x.
- [23] Heiserman JP, Nallanthighal S, Gifford CC, et al. Heat shock protein 27, a novel downstream target of collagen type XI alpha 1, synergizes with fatty acid oxidation to confer cisplatin resistance in ovarian cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19):4855-4862. DOI:10.1186/s12935-018-0669-x.
- [24] Di Y, Chen D, Yu W, et al. Bladder cancer stage-associated hub genes revealed by WGCNA co-expression network analysis[J]. Hereditas, 2019, 156(7):7-14. DOI:10.1186/s41065-019-0083-y.

(收稿日期:2024-06-05)