

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.002

消化系统肿瘤专题

## 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

高旭彤, 陈丹, 李琳, 郭晶, 孙慧, 张峰



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021SF-311)

作者单位: 710000 西安, 空军军医大学第二附属医院肿瘤科(高旭彤、李琳、郭晶、孙慧、张峰); 710003 西安大兴医院肿瘤科(陈丹)

通信作者: 张峰, E-mail: zhangf83@qq.com

**【摘要】目的** 研究肝细胞肝癌(HCC)中含有 TCP1 复合物的伴侣蛋白 4(CCT4)、CCT8 的表达及其与临床预后的关系。**方法** 选取 2019 年 2 月—2021 年 1 月空军军医大学第二附属医院肿瘤科手术治疗的 HCC 患者 126 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 CCT4、CCT8 mRNA 和蛋白表达; Kaplan-Meier 曲线分析 CCT4、CCT8 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响; Cox 回归模型分析 HCC 患者预后的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平对 HCC 患者死亡预后的评估价值。**结果** HCC 患者癌组织中 CCT4、CCT8 阳性率分别为 74.60% (94/126)、72.22% (91/126), 高于癌旁组织的 7.94% (10/126)、6.35% (8/126) ( $\chi^2/P = 115.522 / <0.001, 114.612 / <0.001$ ); HCC 患者癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 相对表达量高于癌旁组织 ( $t/P = 49.089 / <0.001, 57.995 / <0.001$ ); 肿瘤最大径  $\geq 5$  cm、CNLC 分期 II ~ III 期的 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 相对表达量高于肿瘤最大径  $< 5$  cm、CNLC 分期 I 期 ( $t/P = 29.970 / <0.001, 20.331 / <0.001, 29.046 / <0.001, 20.777 / <0.001$ )。CCT4 mRNA 高表达组 3 年总生存率为 40.00% (24/60), 低于低表达组的 63.64% (42/66) ( $\text{Log rank } \chi^2 = 9.257, P = 0.002$ ); CCT8 mRNA 高表达组 3 年总生存率为 35.48% (22/62), 低于低表达组的 68.75% (44/64) ( $\text{Log rank } \chi^2 = 18.720, P < 0.001$ )。肿瘤最大径  $\geq 5$  cm、CNLC 分期 II ~ III 期、CCT4 mRNA 高表达、CCT8 mRNA 高表达是影响 HCC 患者预后的独立危险因素 [ $HR(95\% CI) = 1.768(1.238 \sim 2.526), 1.611(1.175 \sim 2.209), 1.859(1.330 \sim 2.599), 1.775(1.275 \sim 2.473)$ ]。癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平及二者联合评估 HCC 患者死亡预后的 AUC(95% CI) 分别为 0.821(0.682 ~ 0.961)、0.736(0.486 ~ 0.983) 及 0.881(0.788 ~ 0.967), 二者联合的 AUC 大于 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平单独评估的 AUC ( $Z = 3.895, 4.083, P$  均  $< 0.001$ )。**结论** HCC 中 CCT4、CCT8 表达上调, 与 CNLC 分期、肿瘤最大径相关, 是影响 HCC 预后的独立危险因素, 两者联合对 HCC 患者的预后具有较高的评估价值。

**【关键词】** 肝细胞肝癌; 含有 TCP1 复合物的伴侣蛋白 4; 含有 TCP1 复合物的伴侣蛋白 8; 临床意义**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

**Study on the expression and clinical prognostic value of molecular chaperone proteins CCT4 and CCT8 in hepatocellular carcinoma tissue** Gao Xutong\*, Chen Dan, Li Lin, Guo Jing, Sun Hui, Zhang Feng. \* Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Province Science and Technology Plan Project (2021SF-311)

Corresponding author: Zhang Feng, E-mail: zhangf83@qq.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of chaperonin containing TCP-1 complex 4 (CCT4) and CCT8 in hepatocellular carcinoma (HCC) and their relationship with clinical prognosis. **Methods** A total of 126 patients with HCC who underwent surgical treatment in the Oncology Department of the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from February 2019 to January 2021 were selected. Real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry were used to detect the expression of CCT4 and CCT8 mRNA and protein in cancer tissues and adjacent tissues. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of CCT4 and CCT8 mRNA expression on the survival and prognosis of HCC patients. Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of HCC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of CCT4 and CCT8 mRNA expression levels in HCC patients. **Results** The positive rates of CCT4 and CCT8 in cancer tissues of HCC patients were 74.60% (94 / 126) and 72.22% (91 /

126), respectively, which were higher than 7.94 % (10 / 126) and 6.35 % (8 / 126) in adjacent tissues ( $\chi^2 = 115.522, 114.612, P < 0.001$ ). The relative expression levels of CCT4 and CCT8 mRNA in cancer tissues of HCC patients were higher than those in adjacent tissues ( $t = 49.089, 57.995, P < 0.001$ ); The relative expression levels of CCT4 and CCT8 mRNA in HCC tissues with maximum tumor diameter  $\geq 5$  cm and CNLC stage II - III were higher than those with maximum tumor diameter  $< 5$  cm and CNLC stage I ( $t/P = 29.970 / < 0.001, 20.331 / < 0.001, 29.046 / < 0.001, 20.777 / < 0.001$ ). The 3-year overall survival rate of CCT4 mRNA high expression group was 40.00% (24 / 60), which was lower than 63.64 % (42 / 66) of low expression group (Log rank  $\chi^2 = 9.257, P = 0.002$ ). The 3-year overall survival rate of CCT8 mRNA high expression group was 35.48% (22/62), which was lower than that of low expression group (68.75 %, 44/64) (Log rank  $\chi^2 = 18.720, P < 0.001$ ). Tumor maximum diameter  $\geq 5$  cm, CNLC stage II - III, high expression of CCT4 mRNA and high expression of CCT8 mRNA were independent risk factors affecting the prognosis of HCC patients [ $HR (95\% CI) = 1.768 (1.238 - 2.526), 1.611 (1.175 - 2.209), 1.859 (1.330 - 2.599), 1.775 (1.275 - 2.473)$ ]. The AUC (95% CI) of blood CCT4 and CCT8 mRNA expression levels and their combined evaluation of HCC patient mortality prognosis were 0.821 (0.682 - 0.961), 0.736 (0.486 - 0.983), and 0.881 (0.788 - 0.967), respectively. The AUC of their combined evaluation was greater than that of blood CCT4 and CCT8 mRNA expression levels evaluated separately ( $Z = 3.895, 4.083, both P < 0.001$ ). **Conclusion** The expression of CCT4 and CCT8 in HCC is up-regulated, which is related to CNLC stage and tumor maximum diameter. It is a risk factor affecting the prognosis of HCC. The combination of CCT4 and CCT8 has a high evaluation value for the prognosis of HCC patients.

**【Key words】** Hepatocellular carcinoma; Companion protein 4 containing TCP1 complex; Companion protein 8 containing TCP1 complex; Clinical significance

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝癌类型,全世界每年新发 84.1 万例<sup>[1]</sup>。目前 HCC 的临床治疗包括手术、动脉化疗栓塞及全身化疗等,但不同 HCC 患者的预后存在较大差异<sup>[2]</sup>。含有 TCP1 复合物的伴侣蛋白 4 (chaperonin containing TCP-1 complex 4, CCT4) 是一种分子伴侣蛋白,参与构成 TCP1 复合物,能够维持蛋白稳定性<sup>[3]</sup>。胶质瘤等恶性肿瘤中 CCT4 的表达上调能够促进细胞骨架蛋白肌动蛋白、微管蛋白的折叠,促进癌细胞的侵袭和转移,导致肿瘤进展<sup>[4]</sup>。CCT8 也是参与构成分子伴侣蛋白 TCP1 复合物的亚基,其作为真核细胞的 II 型伴侣蛋白,在维持蛋白质稳态和蛋白质组完整性方面发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究表明,肺癌等恶性肿瘤中 CCT8 表达上调,其能够促进细胞周期蛋白的表达,促进辅助性 T 细胞 2 型免疫抑制细胞的浸润,促进肿瘤免疫逃逸,是新的预后评估的标志物<sup>[6]</sup>。目前 HCC 中 CCT4、CCT8 的表达及二者在评估患者预后中的意义尚不明确。本研究利用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学检测 HCC 中 CCT4、CCT8 的表达,分析二者的预后评估价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2021 年 1 月空军军医大学第二附属医院肿瘤科手术治疗的 HCC 患者 126 例的临床资料,男 74 例,女 52 例;年龄 28 ~ 79 (61.39  $\pm$  6.24) 岁;根据中国肝癌分期方案 (China liver cancer staging, CNLC)<sup>[7]</sup> 对 HCC 患者进行分期: I 期 50 例, II ~ III 期 76 例;采用 Edmondson-Steiner 分级系

统评估 HCC 患者的病理分级: I ~ II 级 71 例, III ~ IV 级 55 例;肿瘤最大径:  $< 5$  cm 76 例,  $\geq 5$  cm 50 例;术前甲胎蛋白:  $\leq 400$   $\mu\text{g/L}$  86 例,  $> 400$   $\mu\text{g/L}$  40 例;乙肝表面抗原阳性 58 例,阴性 68 例;有血管侵犯 38 例,无血管侵犯 88 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (YLJSC010),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均行根治性手术治疗,术后病理检查确诊为 HCC; ②有完整的临床病理资料及随访资料,患者依从性良好。(2) 排除标准: ①合并其他脏器肿瘤; ②围手术期因手术并发症死亡; ③已经接受过手术切除、消融或靶向药物治疗等治疗方式的患者; ④合并血液系统、自身免疫系统等疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 CCT4、CCT8 mRNA 基因检测: 于术中留取 HCC 患者部分癌组织及癌旁组织, Trizol 法提取组织 RNA, 将 RNA 反转录为 cDNA。采用实时荧光定量 PCR 法检测 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平。CCT4、CCT8 引物由北京天一辉远公司设计合成, 引物序列见表 1。总体系: Premix 10  $\mu\text{l}$ , 上游、下游引物各 0.8  $\mu\text{l}$ , cDNA 2  $\mu\text{l}$ , DEPC 水 6.4  $\mu\text{l}$ , 共 20  $\mu\text{l}$ 。程序: 94 $^{\circ}\text{C}$  5 min, 94 $^{\circ}\text{C}$  30 s, 62 $^{\circ}\text{C}$  32 s, 共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参,  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  法计算 CCT4、CCT8 mRNA 的相对表达量。

1.3.2 CCT4、CCT8 蛋白检测: 采用免疫组织化学检测 HCC 患者癌组织及癌旁组织中 CCT4、CCT8 蛋白水平。将术中获取的 HCC 癌组织及癌旁组织用 10% 福

表 1 CCT4 和 CCT8 引物序列

Tab. 1 Primer sequences for CCT4 and CCT8

基 因	上游引物	下游引物
CCT4	5'- ATGCCCCGAGAATGTGG- CAC-3'	5'- ATGCCCCGAGAATGTG- GCAC-3'
CCT8	5'-GTTCTGCTGAGTTAGCT- GAGG-3'	5'-TTCAGTTAATCGTAG- GGCCAAAC-3'
GAPDH	5'- TTCACGAACACTGAGT- GGTATG-3'	5'- TTCACGAACACTGAG- TGGTATG-3'

尔马林固定,脱水及石蜡包埋后,5 μm 切片后 60℃ 烤片 1 h,脱蜡水化后,柠檬酸溶液行抗原热修复,100℃ 2 min,双氧水阻断 10 min,3% 羊血清封闭抗原 1 h,滴加一抗工作液,CCT4、CCT8 稀释比均为 1:100(美国 Abcam 公司,货号:ab129072、ab96321),4℃ 16 h,加二抗 2 h,DAB 显色 10 min,苏木素复染,脱水封片,镜下评估染色情况。染色程度评分:无染色 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分。染色范围评分:<5% 0 分,5%~25% 1 分,26%~50% 2 分,51%~75% 3 分,>75% 4 分。2 个结果相乘得到的分数作为免疫组化评分,0~2 分为阴性,3~12 分为阳性。

1.3.3 随访:以患者出院日期为随访起点,通过电话或门诊进行随访,3~6 个月 1 次,随访终止时间为 2024 年 2 月。随访内容包括患者术后一般情况、生存状态以及门诊或住院复查情况(肝功能、肿瘤标志物、腹部彩色超声、腹部 CT 等)等。研究终点为 HCC 患者随访中发生死亡或随访终止。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 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  $\chi^2$  检验;正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Kaplan-Meier 法分析 CCT4、CCT8 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响;Cox 回归模型分析 HCC 患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平对 HCC 患者死亡预后的评估价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 HCC 癌旁组织及癌组织中 CCT4、CCT8 蛋白水平比较 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 位于细胞浆和细胞膜,其癌组织阳性率分别为 74.60% (94/126)、72.22% (91/126),高于癌旁组织的 7.94% (10/126)、6.35% (8/126),差异有统计学意义( $\chi^2/P = 115.522 / < 0.001, 114.612 / < 0.001$ ),见图 1。

2.2 HCC 癌旁组织及癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达比较 HCC 患者癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 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。

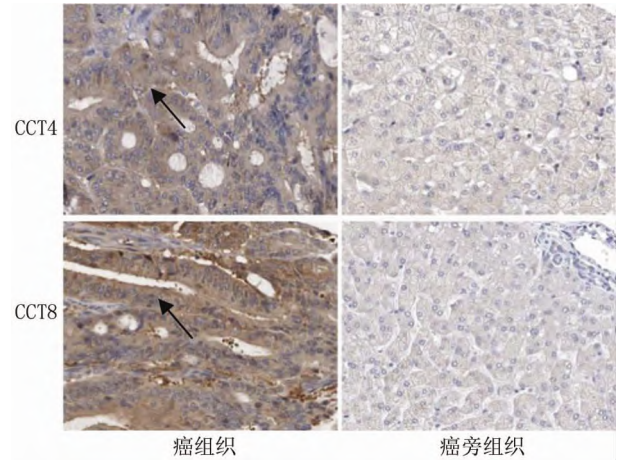


图 1 HCC 患者癌组织及癌旁组织中 CCT4、CCT8 蛋白水平比较(免疫组化,×200)

Fig. 1 Comparison of CCT4 and CCT8 protein expression in cancer tissue and adjacent tissue of HCC patients (immunohistochemistry, × 200)

表 2 HCC 患者癌旁组织及癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of CCT4 and CCT8 mRNA expression in adjacent and cancerous tissues of HCC patients

组 别	例数	CCT4	CCT8
癌旁组织	126	0.62 ± 0.22	0.58 ± 0.21
癌组织	126	3.17 ± 0.54	2.96 ± 0.41
<i>t</i> 值		49.089	57.995
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达在不同临床病理特征中的差异 肿瘤最大径 ≥ 5 cm、CNLC 分期 II~III 期的 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 相对表达量高于肿瘤最大径 < 5 cm、CNLC 分期 I 期,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响 以癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达量的平均数 3.17、2.96 为界,分为 CCT4 mRNA 高表达组( $n = 60$ )和低表达组( $n = 66$ ),CCT8 mRNA 高表达组( $n = 62$ )和低表达组( $n = 64$ )。HCC 患者 126 例至随访结束时死亡 60 例,3 年总生存率为 52.38% (66/126)。CCT4 mRNA 高表达组 3 年总生存率为 40.00% (24/60),低于低表达组的 63.64% (42/66) (Log rank  $\chi^2 = 9.257, P = 0.002$ );CCT8 mRNA 高表达组 3 年总生存率为 35.48% (22/62),低于低表达组的 68.75% (44/64) (Log rank  $\chi^2 = 18.720, P < 0.001$ ),见图 2。

表 3 HCC 癌组织中 CCT4、CCT8 mRNA 表达在不同临床病理特征中的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of CCT4 and CCT8 mRNA expression in different clinical pathological features of HCC cancer tissues

项目	例数	CCT4 mRNA	t 值	P 值	CCT8 mRNA	t 值	P 值	
性别	男	74	3.25 ± 0.56	1.972	0.051	3.01 ± 0.46	1.546	0.125
	女	52	3.06 ± 0.49			2.89 ± 0.38		
年龄	<60 岁	56	3.07 ± 0.51	1.825	0.070	2.90 ± 0.40	1.471	0.144
	≥60 岁	70	3.25 ± 0.58			3.01 ± 0.43		
乙肝表面抗原	阳性	58	3.27 ± 0.59	1.939	0.055	3.02 ± 0.45	1.470	0.144
	阴性	68	3.08 ± 0.51			2.91 ± 0.39		
病理分级	I ~ II 级	71	3.12 ± 0.59	1.226	0.222	2.92 ± 0.40	1.199	0.233
	III ~ IV 级	55	3.24 ± 0.48			3.01 ± 0.44		
肿瘤最大径	<5 cm	76	2.10 ± 0.39	29.970	<0.001	2.10 ± 0.34	29.046	<0.001
	≥5 cm	50	4.61 ± 0.55			4.10 ± 0.43		
CNLC 分期	I 期	50	2.02 ± 0.44	20.331	<0.001	2.06 ± 0.35	20.777	<0.001
	II ~ III 期	76	3.93 ± 0.56			3.55 ± 0.42		
术前 AFP	≤400 μg/L	86	3.12 ± 0.51	1.589	0.115	2.92 ± 0.39	1.671	0.097
	>400 μg/L	40	3.28 ± 0.56			3.05 ± 0.44		
血管侵犯	有	38	3.25 ± 0.52	1.047	0.297	3.05 ± 0.37	1.622	0.107
	无	88	3.14 ± 0.55			2.92 ± 0.43		

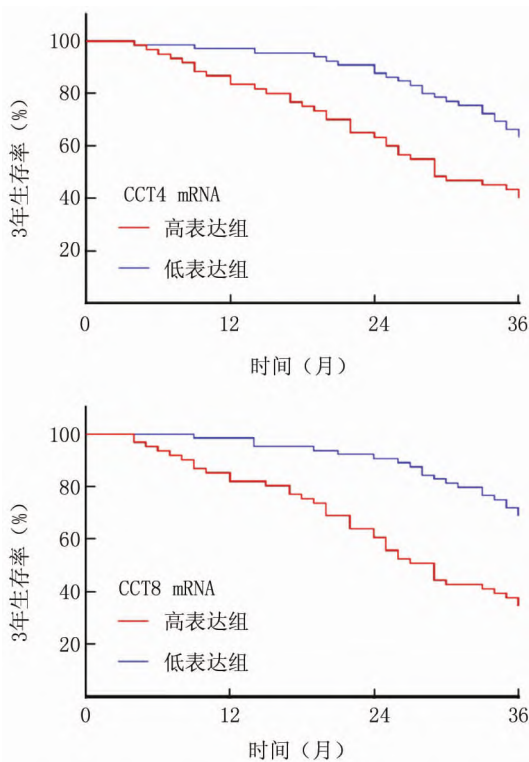


图 2 K-M 曲线分析 CCT4、CCT8 mRNA 表达对 HCC 患者生存预后的影响

Fig. 2 K-M curve analysis of the impact of CCT4 and CCT8 mRNA expression on the survival prognosis of HCC patients

2.5 Cox 回归分析 HCC 患者预后影响因素 以患者是否死亡为因变量(1 = 是, 0 = 否), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目 [肿瘤最大径(1 =  $\geq 5$  cm, 0 =  $< 5$  cm)、CNLC 分期(1 = II ~ III 期, 0 = I 期)、CCT4 mRNA(1 = 高

表达, 0 = 低表达)、CCT8 mRNA(1 = 高表达, 0 = 低表达)] 为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: 肿瘤最大径  $\geq 5$  cm、CNLC 分期 II ~ III 期、CCT4 mRNA 高表达、CCT8 mRNA 高表达是影响 HCC 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 HCC 患者预后的影响因素

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

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
肿瘤最大径 $\geq 5$ cm	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238 ~ 2.526
CNLC 分期 II ~ III 期	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175 ~ 2.209
CCT4 mRNA 高	0.620	0.171	13.146	<0.001	1.859	1.330 ~ 2.599
CCT8 mRNA 高	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275 ~ 2.473

2.6 癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平对 HCC 患者死亡预后的评估价值 以随访结束时死亡 60 例为阳性样本, 生存 66 例为阴性样本, 绘制癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平单独与联合评估 HCC 患者死亡预后的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平及二者联合评估 HCC 患者死亡预后的 AUC 分别为 0.821、0.736 及 0.881, 二者联合的 AUC 大于 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平单独评估的 AUC ( $Z = 3.895、4.083, P$  均  $< 0.001$ ), 见表 5、图 3。

### 3 讨论

肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤。我国肝癌发病率在所有肿瘤中排第 4, 病死率排第 2<sup>[8]</sup>。肝癌中 75% ~ 80% 为 HCC, 其发病与病毒感染、酒精、代谢相

表 5 癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平对 HCC 患者死亡预后的评估价值

Tab. 5 Evaluation value of blood CCT4 and CCT8 mRNA expression levels for death prognosis in HCC patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CCT4 mRNA	3.1	0.821	0.682 ~ 0.961	0.800	0.848	0.648
CCT8 mRNA	3.0	0.736	0.486 ~ 0.983	0.733	0.867	0.600
二者联合		0.881	0.788 ~ 0.967	0.908	0.811	0.719

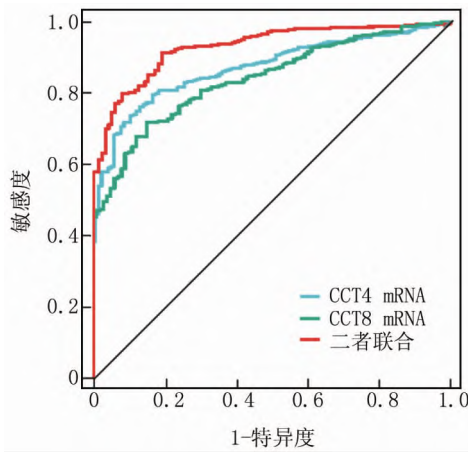


图 3 癌组织 CCT4、CCT8 mRNA 表达水平评估 HCC 患者死亡预后的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve for evaluating the prognosis of death in HCC patients based on the expression levels of CCT4 and CCT8 mRNA in blood

关脂肪性肝病等因素有关。HCC 发病隐匿、进展迅速、早期易转移,恶性程度高,且术后复发及转移率较高,患者预后差,长期存活率较低<sup>[9]</sup>。研究 HCC 的机制,寻找 HCC 预后相关的标志物,对于延长 HCC 患者的生存时间意义重大。含伴侣蛋白的 TCP1 复合物是由 8 个亚基组成的胞内伴侣蛋白,其作为一种大的异寡聚体,广泛表达于机体多种细胞和组织中,参与蛋白稳定性的维持、ATP 合成及释放等生物学过程,与细胞增殖、分化及恶性变密切相关<sup>[10]</sup>。TCP1 复合物包括 CCT1 ~ 8,不同 CCT 亚基同源性较低,不同 CCT 亚基的底物具有较大的多样性和特异性。CCT4 是 CCT 家族的成员之一,能驱动三磷酸腺苷释放,促进胞内蛋白的折叠。研究表明,CCT4 在 Wilms 瘤中呈高表达,其与 Yes 相关蛋白相互作用,激活 ERBB 信号通路,促进癌细胞的增殖和转移<sup>[11]</sup>。CCT8 也是 TCP1 复合物的一个重要亚基。研究表明,CCT8 在结肠肿瘤组织中高表达,CCT8 可与 LIM 和 SH3 结构域蛋白 1 相互作用,抑制野生型 p53 进入细胞核,拮抗 p53 介导的细胞周期停滞和上皮间质转化转录因子抑制作用,促进结

肠癌细胞的增殖、转移和侵袭<sup>[12]</sup>。

本研究中,HCC 中 CCT4 mRNA 和蛋白表达上调,与既往学者研究结果相似<sup>[13]</sup>,但该研究仅纳入 15 例 HCC 患者,样本代表性存在一定的局限,本研究在较大样本量基础上证实 HCC 中 CCT4 表达上调,其原因可能与 HCC 中 CCT4 的转录激活有关。研究表明,HCC 中存在 Y-box 结合蛋白 1 表达上调的现象,其作为 RNA 结合蛋白,其能够结合 CCT4 mRNA 的 5' 非编码区,促进 CCT4 的转录和蛋白翻译,CCT4 通过促进哺乳动物致死性 SEC13 蛋白 8 的折叠,激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞的增殖和转移<sup>[4,13-14]</sup>。本研究中,CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径  $\geq 5$  cm 的 HCC 癌组织中 CCT4 mRNA 表达较高,提示 CCT4 的表达促进 HCC 的进展。研究表明,HCC 中 CCT4 的表达升高能够通过细胞分裂周期蛋白 20 相互作用,上调细胞周期蛋白 D1,促进癌细胞增殖,同时下调 B 细胞淋巴瘤-2 的表达,抑制细胞凋亡<sup>[13]</sup>。另外,有学者在卵巢癌中也发现,CCT4 能够通过上调核因子-红血球 2 相关因子 2 的表达,激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,增强癌细胞的增殖和侵袭能力<sup>[15]</sup>。本研究中,CCT4 mRNA 高表达的 HCC 患者预后较差,提示 CCT4 的表达可能导致 HCC 患者不良生存预后。分析其原因,HCC 中 CCT4 的表达升高可通过激活 AKT 信号通路,促进癌细胞的糖酵解,导致肿瘤微环境中乳酸等代谢产物的堆积,降低癌细胞对顺铂等化疗药物的敏感性,导致患者不良预后<sup>[13]</sup>。体外实验证实,敲低食管癌 KYSE150 细胞中 CCT4 的表达可显著减少癌细胞中葡萄糖消耗、乳酸生成并使相关糖代谢蛋白表达降低,抑制癌细胞活性、增殖和迁移能力,增加 KYSE150 细胞对顺铂的敏感性<sup>[16]</sup>。

本研究中,HCC 中 CCT8 mRNA 和蛋白表达升高,与既往学者在 HCC 肿瘤细胞系中观察的结果一致<sup>[17]</sup>。分析其原因,HCC 中 CCT8 的表达受长链非编码 RNA 的调控。研究表明,HCC 中长链非编码 RNA GAS5 通过分子海绵结合吸附微小 RNA-325-3p,不能结合 CCT8 mRNA 的 3' 非编码区,增加 CCT8 mRNA 的稳定性及 CCT8 的蛋白表达<sup>[17-18]</sup>。另外,HCC 中 CCT8 mRNA 表达与不良临床病理特征相关,提示 CCT8 参与促进 HCC 的恶性进展。分析其机制,HCC 中葡萄糖调节蛋白 94 敲低可通过上调 CCT8 的表达,磷酸化激活 c-Jun,c-Jun 通过诱导 HCC 癌细胞上皮间质转化,促进癌细胞的迁移和侵袭能力<sup>[19]</sup>。另外,CCT8 的过度表达还能诱导 T 细胞的增殖,维持 T 细胞稳态和受体介导的激活,促进核肌动蛋白丝的形成,促进 T 细胞向 Th2 型免疫抑制表型分化,抑制免疫系

统中 T 细胞的免疫监视能力,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤进展<sup>[20]</sup>。本研究中,CCT8 mRNA 高表达的 HCC 患者预后较差。分析其原因,HCC 中 CCT8 的过度表达能够诱导癌细胞中糖代谢重编程,癌细胞增殖能力增强,引起患者不良预后。研究表明,肺鳞癌中 CCT8 能够促进 THO 复合物 3 的蛋白折叠,THO 复合物 3 可与 Y-盒结合蛋白 1 形成复合物,Y-盒结合蛋白 1 通过识别其 3' UTR 中的 m5C 位点来确保磷酸果糖激酶 4 行使核糖核酸的稳定性,促进磷酸果糖激酶 4 的转录及糖酵解,促进癌细胞的增殖、迁移<sup>[21]</sup>。本研究通过 ROC 曲线分析发现,CCT4、CCT8 mRNA 联合对 HCC 患者死亡预后评估的 AUC 较高,提示两者联合能有效评估 HCC 患者的预后,有助于 HCC 的疾病监测,辅助临床对 HCC 患者的预后进行判断,指导临床随访和治疗。

综上所述,HCC 中 CCT4、CCT8 上调,与 CNLC 分期、肿瘤最大径相关,是评估 HCC 预后的危险因素,两者联合对 HCC 患者的预后具有较高的评估价值。本研究的局限是样本含量有限,在如酒精性肝病等其他原因引起的 HCC 中 CCT4、CCT8 的表达可能存在一定的异质性。有待今后进行前瞻性大样本的临床研究探索 CCT4、CCT8 表达的临床价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

高旭彤:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈丹、李琳:实施研究过程,资料搜集整理;郭晶:进行统计学分析;孙慧:进行文献调研与整理;张峰:分析试验数据,论文审核

**参考文献**

[1] Toh MR, Wong E, Wong SH, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164 (5):766-782. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033.

[2] 宗静静,卿鑫,樊虹,等.原发性肝癌治疗进展[J].东南大学学报:医学版,2021,40(4):542-547. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2021.04.021.

[3] Wang G, Zhang M, Meng P, et al. Anticarin-beta shows a promising anti-osteosarcoma effect by specifically inhibiting CCT4 to impair proteostasis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12 (5):2268-2279. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.12.024.

[4] Wang JZ, Zhu H, You P, et al. Upregulated YB-1 protein promotes glioblastoma growth through a YB-1/CCT4/mLST8/mTOR pathway [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (8):1465-1473. DOI: 10.1172/JCI146536.

[5] 马云云,徐斌,沙巴义丁·吐尔逊,等.结肠直肠癌中 TUBB3、CCT8 表达与上皮间质转化及预后的关系[J].疑难病杂志,2024,23(9):1100-1105. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.015.

[6] Gong L, Zhong M, Gong K, et al. Multi-Omics analysis and verification of the oncogenic value of CCT8 in pan-cancers [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16(8):2297-2315. DOI: 10.2147/JIR.S403499.

[7] 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:10.12290/xhyxzz.2024-0304.

[8] 施婷婷,刘振球,樊虹,等.2005—2016年中国肝癌发病趋势分析[J].中华流行病学杂志,2022,43(3):330-335. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210924-00749.

[9] 胡丹旦,陈敏山.2020年肝癌治疗进展年度盘点[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021(1):6-10. DOI:10.12151/JMCM.2021.01-02.

[10] Wilkinson MD, Ferreira JL, Beeby M, et al. The malaria parasite chaperonin containing TCP-1 (CCT) complex: Data integration with other CCT proteomes [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9 (9):1057-1062. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1057232.

[11] Wang H, Zhang L, Liu B, et al. Role of CCT4/ErbB signaling in nephroblastoma: Implications for a biomarker of Wilms tumor [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (15):3321-3329. DOI: 10.1097/MD.00000000000033219.

[12] Liao Q, Ren Y, Yang Y, et al. CCT8 recovers Wtp53-suppressed cell cycle evolution and EMT to promote colorectal cancer progression [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10 (12):84-96. DOI: 10.1097/MD.00000000000033219.

[13] Li F, Liu CS, Wu P, et al. CCT4 suppression inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma by interacting with Cdc20 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134 (22):2721-2729. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001851.

[14] Zeng C, Han S, Pan Y, et al. Revisiting the chaperonin T-complex protein-1 ring complex in human health and disease: A proteostasis modulator and beyond [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2):1592-1606. DOI: 10.1002/ctm2.1592.

[15] Vlasenkova R, Konyshva D, Nurgalieva A, et al. Characterization of cancer/testis antigens as prognostic markers of ovarian cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13 (19):3092-3099. DOI: 10.3390/diagnostics13193092.

[16] Fang J, Ma Y, Li Y, et al. CCT4 knockdown enhances the sensitivity of cisplatin by inhibiting glycolysis in human esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61 (11):1043-1055. DOI: 10.1002/mc.23460.

[17] Zou B, Zhang Q, Gan H, et al. Long noncoding RNA GASS-involved progression of neonatal hydrocephalus and inflammatory responses [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 6 (5):1077-1087. DOI: 10.1007/s12033-024-01077-x.

[18] Yang L, Jiang J. GASS regulates RECK expression and inhibits invasion potential of HCC cells by sponging miR-135b [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 20(9):2973-2989. DOI: 10.1007/s12033-024-01077-x.

[19] Wei PL, Huang CY, Tai CJ, et al. Glucose-regulated protein 94 mediates metastasis by CCT8 and the JNK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (6):8219-8227. DOI: 10.1007/s13277-015-4669-3.

[20] Oftedal BE, Maio S, Handel AE, et al. The chaperonin CCT8 controls proteostasis essential for T cell maturation, selection, and function [J]. *Commun Biol*, 2021, 4 (1):681-696. DOI: 10.1038/s42003-021-02203-0.

[21] Yu T, Zhang Q, Yu SK, et al. THOC3 interacts with YBX1 to promote lung squamous cell carcinoma progression through PFKFB4 mRNA modification [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (7):475-482. DOI: 10.1038/s41419-023-06008-3.

(收稿日期:2024-08-31)