

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.010

论著 · 临床

# 结直肠癌组织中 CAPRN1、PDPN 表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义

杨峰, 王宇澄, 唐煜欣, 蔡永昌, 吴泽建



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2019176)

作者单位: 523000 广东东莞, 南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科

通信作者: 吴泽建, E-mail: dgwjz21@163.com

**【摘要】目的** 探讨结直肠癌(CRC)组织中细胞周期相关蛋白1(CAPRN1)、平足蛋白(PDPN)表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义。**方法** 选取2020年1月—2021年9月南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科收治的CRC患者132例的癌组织与癌旁组织。采用实时荧光定量PCR(qPCR)检测癌旁组织与癌组织中CAPRN1、PDPN、侵袭转移基因[N钙黏素(N-cad)、E钙黏素(E-cad)、波形蛋白(Vim)]mRNA表达,免疫组织化学检测CAPRN1、PDPN蛋白表达;R语言分析癌症基因组图谱(TCGA)数据库中CRC癌旁组织与癌组织CAPRN1、PDPNmRNA表达;Pearson相关分析研究CAPRN1、PDPNmRNA表达与侵袭转移基因mRNA表达的相关性;Kaplan-Meier曲线分析CAPRN1、PDPN蛋白表达对CRC患者生存预后的影响;Cox回归分析CRC患者预后的影响因素。**结果** TCGA数据库分析结果显示,CRC癌组织中CAPRN1、PDPNmRNA表达高于癌旁组织( $t/P=13.634/<0.001, 8.866/0.003$ )。CRC患者癌组织中CAPRN1、PDPN、N-cad、Vim mRNA相对表达量高于癌旁组织,E-cad mRNA相对表达量低于癌旁组织( $t/P=45.444/<0.001, 49.623/<0.001, 44.997/<0.001, 41.465/<0.001, 26.139/<0.001$ )。Pearson相关分析显示,CRC癌组织中CAPRN1、PDPNmRNA相对表达量与N-cad、Vim mRNA相对表达量呈正相关,与E-cad mRNA相对表达量呈负相关(CAPRN1: $r/P=0.706/<0.001, 0.630/<0.001, -0.712/<0.001$ ;PDPN: $r/P=0.739/<0.001, 0.662/<0.001, -0.640/<0.001$ )。CRC患者癌组织中CAPRN1、PDPN蛋白阳性率分别为71.21%(94/132)、74.24%(98/132),高于癌旁组织的8.33%(11/132)、10.61%(14/132)( $\chi^2/P=108.937/<0.001, 109.421/<0.001$ )。TNM分期Ⅲ期、有淋巴转移的CRC癌组织中CAPRN1、PDPN蛋白阳性率高于TNM分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移(CAPRN1: $\chi^2/P=10.407/0.001, 7.955/0.005$ ;PDPN: $\chi^2/P=10.160/0.001, 7.659/0.006$ )。CAPRN1阳性组3年总生存率为57.45%(54/94),低于CAPRN1阴性组的73.68%(28/38)(Log-rank  $\chi^2=3.821, P=0.014$ );PDPN阳性组3年总生存率为57.14%(56/98),低于PDPN阴性组的76.47%(26/34)(Log-rank  $\chi^2=4.154, P=0.006$ )。多因素Cox回归分析显示,TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、CAPRN1阳性、PDPN阳性是影响CRC患者预后的独立危险因素[ $HR(95\%CI)=1.323(1.085\sim 1.613), 1.362(1.094\sim 1.696), 1.323(1.103\sim 1.588), 1.301(1.110\sim 1.525)$ ]。**结论** CRC癌组织中CAPRN1、PDPNmRNA和蛋白表达均升高,与侵袭转移基因表达相关,是CRC预后评估的肿瘤标志物。

**【关键词】** 结直肠癌;细胞周期相关蛋白1;平足蛋白;侵袭转移基因;预后**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

**The correlation between CAPRN1, PDPN expression and invasion and metastasis genes in colorectal cancer tissues and prognostic significance** Yang Feng, Wang Yucheng, Tang Yuxin, Cai Yongchang, Wu Zejian. Department of Gastrointestinal Surgery, The Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University, Guangdong, Dongguan 523000, China

Funding program: Guangdong Medical Science and Technology Research Fund Project (B2019176)

Corresponding author: Wu Zejian, E-mail: dgwjz21@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation and prognostic significance of cell cycle associated protein 1 (CAPRN1) and podoplanin (PDPN) expression with invasion and metastasis genes in colorectal cancer (CRC) tissues. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 132 patients with CRC admitted to the Department of Gastrointestinal Surgery, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University / Dongguan People ' s Hospital from January 2020 to September 2021 were selected. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to detect the mRNA expression of CAPRN1, PDPN, invasion and metastasis genes [N-cadherin (N-cad), E-cadherin (E-cad), vimentin (Vim)] in adjacent tissues

and cancer tissues, and the protein expression of CAPRIN1 and PDPN was detected by immunohistochemistry; R language was used to analyze the expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC adjacent tissues and cancer tissues in the Cancer Genome Atlas (TCGA) database; Pearson correlation analysis was used to study the correlation between CAPRIN1, PDPN mRNA expression and invasion and metastasis gene mRNA expression; Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of CAPRIN1 and PDPN protein expression on the survival prognosis of CRC patients; Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of CRC patients. **Results** The results of TCGA database analysis showed that the expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ( $t/P=13.634/<0.001,8.866/0.003$ ). The relative expression levels of CAPRIN1, PDPN, N-cad and Vim mRNA in cancer tissues of CRC patients were higher than those in adjacent tissues, and the relative expression level of E-cad mRNA was lower than that in adjacent tissues ( $t/P=45.444/<0.001,49.623/<0.001,44.997/<0.001,41.465/<0.001,26.139/<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that the relative expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC cancer tissues was positively correlated with the relative expression of N-cad and Vim mRNA, and negatively correlated with the relative expression of E-cad mRNA (CAPRIN1:  $r/P=0.706/<0.001,0.630/<0.001,-0.712/<0.001$ ; PDPN:  $r/P=0.739/<0.001,0.662/<0.001,0.640/<0.001$ ). The positive rates of CAPRIN1 and PDPN protein in cancer tissues of CRC patients were 71.21 % (94/132) and 74.24 % (98/132), respectively, which were higher than 8.33 % (11/132) and 10.61 % (14/132) in adjacent tissues ( $\chi^2/P=108.937/<0.001,109.421/<0.001$ ). The positive rates of CAPRIN1 and PDPN proteins in CRC tissues with TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those with TNM stage I - II and no lymph node metastasis ( $\chi^2/P=10.407/0.001,7.955/0.005,10.160/0.001,7.659/0.006$ ). The 3-year overall survival rate of CAPRIN1 positive group was 57.47 % (54/94), which was lower than 73.68 % (28/38) of CAPRIN1 negative group (Log-rank  $\chi^2=3.821,P=0.014$ ). The 3-year overall survival rate of PDPN positive group was 57.14 % (56/98), which was lower than 76.47 % (26 / 34) of PDPN negative group (Log-rank  $\chi^2=4.154,P=0.006$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage III, lymph node metastasis, CAPRIN1 positive and PDPN positive were independent risk factors affecting the prognosis of CRC patients [ $HR(95\% CI)=1.323(1.085-1.613),1.362(1.094-1.696),1.323(1.103-1.588),1.301(1.110-1.525)$ ]. **Conclusion** The mRNA and protein expression of CAPRIN1 and PDPN are elevated in CRC cancer tissues, which are associated with the expression of invasion and metastasis genes and serve as tumor markers for prognosis evaluation of CRC.

**【Key words】** Colorectal cancer; Cell cycle associated protein 1; Podoplanin; Invasion and metastasis genes; Prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年新增 190 万例,死亡 93 万例<sup>[1]</sup>。CRC 患者的预后与肿瘤分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等因素有关,但由于肿瘤异质性,临床上仍然难以准确评估 CRC 患者预后<sup>[2]</sup>。细胞周期相关蛋白 1 (cell cycle associated protein 1, CAPRIN1) 又称为 RNA 颗粒蛋白 105,参与神经突触的可塑性调节,与帕金森病等多种神经系统疾病关系密切<sup>[3]</sup>。研究表明,乳腺癌、胰腺癌等肿瘤中 CAPRIN1 表达上调,其能促进癌细胞的增殖和侵袭,是新的肿瘤预后评估的肿瘤标志物<sup>[4-5]</sup>。平足蛋白 (podoplanin, PDPN) 是一种 I 型跨膜黏液型糖蛋白,具有血小板聚集结构域,参与诱导血小板聚集活化、炎症反应、细胞迁移运动和免疫调控等生物学过程<sup>[6]</sup>。研究表明,胃癌中 PDPN 表达上调,其能够促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的浸润,诱导 T 细胞耗竭,促进肿瘤免疫逃逸,导致患者不良预后<sup>[7]</sup>。癌细胞获得侵袭和转移能力是肿瘤的基本特征之一,也是 CRC 肿瘤发生发展的重要机制<sup>[8]</sup>。目前 CRC 中 CAPRIN1、PDPN 的表达与侵袭转移基因的相

关性及其对预后的意义尚不明确,基于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 9 月南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科收治的 CRC 患者 132 例的癌组织与癌旁组织。其中男 72 例,女 60 例;年龄 30~79 (63.68±9.13) 岁;肿瘤部位:结肠癌 80 例,直肠癌 52 例;病理类型:腺癌 73 例,黏液腺癌及其他 59 例;TNM 分期: I ~ II 期 87 例, III 期 45 例;高中分化 86 例,低分化 46 例;淋巴结转移 45 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KYKT2020-003),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均为初次诊治,入院前未接受任何治疗; ②经病理学检查确诊为 CRC; ③临床资料和随访资料均齐全。(2) 排除标准: ①一般状况差,不能耐受手术治疗; ②合并肾脏疾病、心肌梗死等严重影响生存预后的疾病; ③术后严重并发症,如吻合口瘘、肺动脉栓塞、脑卒中等。

### 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 检测:** 收集 CRC 患者癌组织与癌旁组织(距离肿瘤边缘 2 cm 以上的正常肠管全层)分别约 50 mg, 组织研磨后, 采用 TRIzol 法提取组织中总 RNA, 测定样品总 RNA 浓度和纯度,  $OD_{260}/OD_{280} = 1.8 \sim 2.0$ 。使用逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司, 货号: RR047A)将组织 RNA 逆转录成 cDNA, 采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 试剂盒(日本 TaKaRa 公司, 货号: RR420A)进行 qPCR 反应。总体积 10  $\mu$ l, 上下游引物各 0.5  $\mu$ l, SYBR 5  $\mu$ l, cDNA 1  $\mu$ l, 无酶水 3  $\mu$ l。反应过程: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 次循环。以 GAPDH 为内参, 使用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因[ N 钙黏素 (N-cadherin, N-cad)、E 钙黏素 (E-cadherin, E-cad)、波形蛋白 (Vimentin, Vim) ] mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 CAPRIN1、PDPN、N-cad、Vim、E-cad 引物序列

Tab.1 Primer sequences for CAPRIN1, PDPN, N-cad, Vim, and E-cad

基因	上游引物	下游引物
CAPRIN1	5'-AACCAGCGAAGACCG-CTATAA-3'	5'-CGAATGCCTGTACA-CTGTTGA-3'
PDPN	5'-GTGTAACAGGCATTC-GCATCG-3'	5'-TGTGGCGCTTGGACT-TTGT-3'
N-cad	5'-ACCACTCACTCCACG-GAGAAA-3'	5'-GGTCACTGTTGACAA-ACCATCT-3'
Vim	5'-TCTCGGGGTGATCGA-CAAGAA-3'	5'-CCCTTGTTCATTCC-TTCCTGG-3'
E-cad	5'-GGAACGAATGAACAA-AGGGGA-3'	5'-TGACTTAGTGCCATG-AAACTCCT-3'
GAPDH	5'-CACGTCGGGAGCAGC-TTATG-3'	5'-CAGGTCAGTCCGCAC-TTCATC-3'

**1.3.2 CAPRIN1、PDPN 蛋白检测:** 取上述组织浸没在 10% 福尔马林中进行组织形态固定, 然后用石蜡包埋、切片, 进行免疫组化染色。结果判定标准: CAPRIN1、PDPN 主要表达于细胞浆和细胞膜, 镜下细胞呈现棕色或者棕黄色为阳性染色。随机观察 5 个 200 倍镜下的视野, 着色强度计分: 棕褐色 3 分、棕黄色 2 分、淡黄色 1 分、无着色 0 分, 阳性细胞百分比计分: >50% 3 分、>30%~50% 2 分、>5%~30% 1 分、 $\leq 5\%$  0 分。将着色强度计分与阳性染色细胞比例计分相乘,  $\geq 2$  分者判定为阳性, <2 分者判定为阴性。

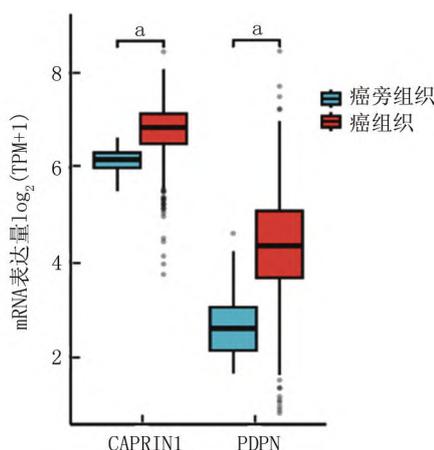
**1.3.3 随访:** 所有 CRC 患者出院后进行定期随访 3 年, 每隔 3~6 个月随访 1 次, 采用电话和门诊随访结合的方式进行。随访内容包括体格检查、超声或 CT

检查等。随访终止日期为 2024 年 10 月 1 日, 随访终点为患者发生 CRC 相关死亡或随访到终止时间。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS 27.0 进行统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 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; R 语言分析癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达; Pearson 相关分析研究 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达与侵袭转移基因 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 CRC 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 TCGA 数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织的 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达比较** TCGA 数据库分析结果显示, CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ( $t/P = 13.634 / < 0.001, 8.866 / 0.003$ ), 见图 1。



注: 与癌旁组织比较,  $^a P < 0.001$ 。

图 1 TCGA 数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达比较

Fig.1 Comparison of CAPRIN1 and PDPN mRNA expression between CRC adjacent tissue and cancer tissue in TCGA database

**2.2 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 表达比较** CRC 患者癌组织中 CAPRIN1、PDPN、N-cad、Vim mRNA 相对表达量高于癌旁组织, E-cad mRNA 相对表达量低于癌旁组织 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

**2.3 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达与侵袭转移基因 mRNA 表达的相关性** Pearson 相关分析

显示, CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 相对表达量与 N-cad、Vim mRNA 相对表达量呈正相关, 与 E-cad mRNA 相对表达量呈负相关 (CAPRIN1:  $r/P = 0.706 / <0.001, 0.630 / <0.001, -0.712 / <0.001$ ; PDPN:  $r/P = 0.739 / <0.001, 0.662 / <0.001, -0.640 / <0.001$ )。

2.4 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达比较 CRC 患者癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白阳性率分别为 71.21% (94/132)、74.24% (98/132), 高于癌旁组织的 8.33% (11/132)、10.61% (14/132), 差异有统计学意义 ( $\chi^2/P = 108.937 / <0.001, 109.421 / <0.001$ ), 见图 2。

2.5 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 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 3。

2.6 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者预后的影响 CRC 患者 132 例至随访结束时死亡 50 例, 3 年总生存率为 62.12% (82/132)。CAPRIN1 阳性组 3 年总生存率为 57.45% (54/94), 显著低于 CAPRIN1 阴性组的 73.68% (28/38) (Log-rank

$\chi^2 = 3.821, P = 0.014$ ); PDPN 阳性组 3 年总生存率为 57.14% (56/98), 低于 PDPN 阴性组的 76.47% (26/34) (Log-rank  $\chi^2 = 4.154, P = 0.006$ ), 见图 3。

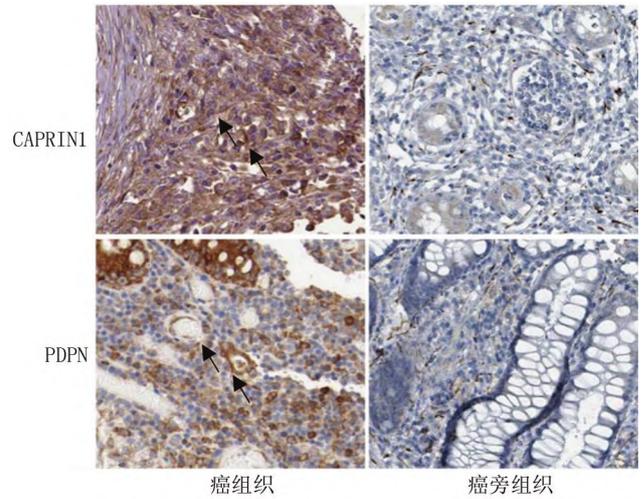


图 2 CRC 患者癌组织与癌旁组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达比较 (免疫组化染色,  $\times 200$ )

Fig.2 Comparison of CAPRIN1 and PDPN protein expression in cancer tissue and adjacent tissue of CRC patients (immunohistochemistry staining,  $\times 200$ )

表 2 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of mRNA expression of CAPRIN1, PDPN, and invasion and metastasis genes in adjacent and cancerous tissues of CRC patients

组别	例数	CAPRIN1	PDPN	N-cad	Vim	E-cad
癌旁组织	132	1.12±0.20	0.86±0.23	0.81±0.15	0.90±0.26	1.81±0.49
癌组织	132	2.96±0.42	3.12±0.47	2.41±0.38	3.26±0.60	0.63±0.17
t 值		45.444	49.623	44.997	41.465	26.139
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.3 Differences in CAPRIN1 and PDPN protein expression in different clinical pathological features of CRC cancer tissues

项目	例数	CAPRIN1 阳性 (n=94)	$\chi^2$ 值	P 值	PDPN 阳性 (n=98)	$\chi^2$ 值	P 值	
性别	男	72	55 (76.39)	2.071	0.150	57 (79.17)	2.009	0.156
	女	60	39 (65.00)			41 (68.33)		
年龄	<60 岁	56	36 (64.29)	2.276	0.131	39 (69.64)	1.076	0.300
	≥60 岁	76	58 (76.32)			59 (77.63)		
肿瘤部位	结肠	80	60 (75.00)	1.421	0.233	62 (77.50)	1.127	0.288
	直肠	52	34 (65.39)			36 (69.23)		
病理类型	腺癌	73	50 (68.49)	0.589	0.443	51 (69.86)	1.638	0.201
	黏液腺癌及其他	59	44 (74.58)			47 (79.66)		
肿瘤分化程度	高中分化	86	59 (68.61)	0.818	0.366	60 (69.77)	2.584	0.108
	低分化	46	35 (76.09)			38 (82.61)		
TNM 分期	I ~ II 期	87	54 (62.07)	10.407	0.001	57 (65.52)	10.160	0.001
	III 期	45	40 (88.89)			41 (91.11)		
淋巴结转移	有	45	39 (86.67)	7.955	0.005	40 (88.89)	7.659	0.006
	无	87	55 (63.22)			58 (66.67)		

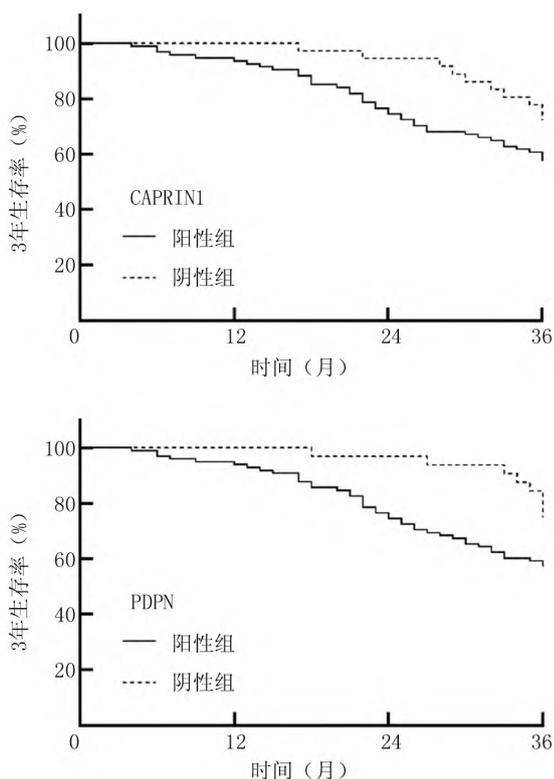


图 3 Kaplan-Meier 曲线分析 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者生存预后的影响

Fig.3 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CAPRIN1 and PDPN protein expression on the survival prognosis of CRC patients

2.7 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素 以 CRC 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),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、淋巴结转移、CAPRIN1 阳性、PDPN 阳性是影响 CRC 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 CRC 患者预后的影响因素

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

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III 期	0.280	0.101	7.686	<0.001	1.323	1.085~1.613
淋巴结转移	0.309	0.112	7.612	<0.001	1.362	1.094~1.696
CAPRIN1 阳性	0.280	0.093	9.065	<0.001	1.323	1.103~1.588
PDPN 阳性	0.263	0.081	10.542	<0.001	1.301	1.110~1.525

### 3 讨论

CRC 是世界排名第三的恶性肿瘤,目前评估 CRC 预后的主要依据为 TNM 分期系统,但有许多早期患者仍存在肿瘤复发转移的现象<sup>[9]</sup>。因此,采用“一刀切”

式的治疗方法对于改善相同 TNM 分期的 CRC 患者的预后存在一定局限。深入研究 CRC 疾病机制,对不同 CRC 患者的预后进行分层,有利于 CRC 个性化治疗方案的选择。

CAPRIN1 是一种 RNA 结合蛋白,参与细胞增殖、先天免疫反应、应激反应和突触可塑性等多种生物学过程,与病毒感染、听力丧失和神经退行性疾病等有关。研究表明,胰腺癌中 CAPRIN1 的高表达能与 ULK1 相互作用,激活自噬,诱导肿瘤相关巨噬细胞的浸润,促进癌细胞逃避免疫监视,是潜在肿瘤治疗靶点<sup>[10]</sup>。研究表明,CRC 肿瘤细胞系 HTC116、SW480 中微小 RNA-199a-5p 表达下调,导致 CAPRIN1 mRNA 的稳定性和蛋白表达增加,抑制癌细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。本研究在 TCGA 数据库和 qPCR 实验中均证实 CRC 中 CAPRIN1 表达升高,与既往研究结果相似。本研究中,TNM 分期 III 期、淋巴结转移癌组织中 CAPRIN1 阳性率明显升高,提示 CAPRIN1 的表达与 CRC 的肿瘤进展有关。研究表明,结直肠癌中 CAPRIN1 的表达上调能够激活信号转导和转化生长因子 2,增强乙酰辅酶 A 羧化酶 1 的表达,促进脂质合成,诱导癌细胞的增殖、迁移和上皮间质转化,促进结直肠癌的肿瘤进展<sup>[12]</sup>。本研究中,CAPRIN1 的表达与侵袭转移基因表达有关,提示 CAPRIN1 可能通过促进侵袭转移基因的表达,促进 CRC 的肿瘤进展。研究表明,长链非编码 RNA GIRGL 通过 c-Jun 反式激活 CAPRIN1 的表达,CAPRIN1 和 GLS1 结合形成二聚体复合物,促进液-液相分离并诱导应力颗粒形成,上调 N-cad 的表达,而下调 E-cad 的表达,促进癌细胞的侵袭和转移的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,CAPRIN1 阳性的 CRC 患者预后较差,与既往研究报道的结果相似<sup>[12]</sup>,但该研究利用荧光原位杂交对 CRC 组织中 CAPRIN1 mRNA 水平进行分析,本研究则是在蛋白水平进行研究。CAPRIN1 阳性 CRC 患者预后不良的机制可能是 CAPRIN1 能够增强癌细胞干性特性的形成,增加肿瘤对化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。研究表明,CAPRIN1 能够转录调控 PLPP4 的表达,促进癌细胞增殖、迁移、侵袭,同时增强癌细胞对多柔比星的耐药性,促进乳腺癌细胞的进展,导致患者不良预后<sup>[14]</sup>。有学者制备一种治疗性人源化抗 CAPRIN1 抗体 (TRK-950),该抗体能与多种肿瘤细胞表面的 CAPRIN-1 特异性结合,其通过增强机体免疫细胞的功能,发挥抗肿瘤作用,并且 TRK-950 在一期临床研究 (NCT02990481) 证实其治疗的有效性<sup>[15]</sup>。

PDPN 又称为平足蛋白,编码基因位于人染色体

1p36.21 上,含有高度 O-糖基化的胞外结构域和短胞内结构域,能够与 CD44、热休克蛋白 A9 等胞外蛋白结合,参与炎症反应、细胞迁移及免疫调控过程。研究表明,舌鳞癌、肺癌中 PDPN 表达升高,其能够促进癌细胞淋巴转移,促进肿瘤的恶性进展,是新的肿瘤预后相关标志物<sup>[16-17]</sup>。本研究中,CRC 中 PDPN 表达上调,与既往学者在 CRC 肿瘤细胞中报道的结果一致<sup>[18]</sup>,CRC 中 PDPN 表达升高的机制与 PDPN mRNA 稳定性增加有关。研究表明,CRC 中环状 RNA ITGB6 能够通过与胰岛素生长因子 2 结合蛋白 3 相互作用,增加 PDPN mRNA 稳定性,促进癌细胞上皮间质转化,导致 CRC 肝转移的发生<sup>[18]</sup>。本研究中,PDPN mRNA 与侵袭转移基因的表达有关,并且 PDPN 蛋白在 TNM 分期 III 期及淋巴结转移的癌组织中表达升高更为显著,表明 PDPN 可能通过促进 CRC 侵袭转移基因的表达,促进肿瘤进展过程。研究表明,CRC 中 PDPN 能够促进肿瘤相关成纤维细胞自分泌 CC 趋化因子配体 2,激活内皮细胞中信号转导和转录激活因子 3,促进 N-cad、Vim 等间质性标志蛋白的表达,导致肿瘤发生侵袭转移<sup>[19]</sup>。此外,胶质瘤中 PDPN 的表达能够促进肿瘤相关中性粒细胞和肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,导致免疫抑制肿瘤微环境的形成,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展<sup>[20]</sup>。本研究中,PDPN 的阳性表达与 CRC 患者不良预后有关。分析其原因,PDPN 的表达能够诱导肿瘤相关成纤维细胞的增殖,增强癌细胞对放疗的抵抗性,导致患者不良预后<sup>[21]</sup>。有学者利用 PDPN 拮抗肽 CY12-RP2 治疗黑色素瘤,其通过阻断 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路,抑制黑色素瘤细胞的生长和转移,还可通过增加 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD49b<sup>+</sup>Granzyme B<sup>+</sup>NK 细胞等免疫细胞的浸润,抑制癌细胞的增殖,延长实验动物的生存率<sup>[22]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 表达升高,与侵袭转移基因表达相关,是 CRC 预后评估的肿瘤标志物。本研究利用 TCGA 数据库和收集的 CRC 样本进行试验验证,证明了 CAPRIN1、PDPN 与侵袭转移基因的相关性及 CRC 患者生存预后之间存在显著关联。但两者是否能成为新的 CRC 治疗靶点,未来有待进一步探索。其次本研究样本含量较小,未来将设计前瞻性大样本的临床试验进行研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

杨峰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王宇澄:资料搜集整理,分析试验数据;唐煜欣:实施研究过程,资料搜集

整理,论文修改;蔡永昌:进行统计学分析;吴泽建:提出研究思路,论文审核

#### 参考文献

- [1] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [J]. Gut, 2023, 72 (2): 338-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- [2] 周钰杰, 杨芳, 严晶, 等. 结直肠癌组织 miR-330-5p、PTBP1 的表达与病理参数和预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (1): 68-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.012.
- [3] Pavinato L, Delle VA, Carli D, et al. CAPRIN1 haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with language impairment, ADHD and ASD [J]. Brain, 2023, 146 (2): 534-548. DOI: 10.1093/brain/awac278.
- [4] 吴鹏程, 李太平, 晋涛, 等. O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶、细胞周期相关蛋白 1、F 框/WD-40 域蛋白 7 在脑胶质瘤组织中的表达情况及临床意义 [J]. 癌症进展, 2020, 18 (16): 1649-1652. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.16.09.
- [5] 杨晴晴, 曹婉悦, 赵秋燕, 等. MiR-1-3p 通过抑制 CAPRIN1 调控胰腺癌发生发展 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (18): 3401-3407. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.001.
- [6] Lei J, Liu S, Zuo M, et al. PDPN is associated with prognosis and immune heterogeneity of glioblastomas [J]. Asian J Surg, 2024, 47 (11): 4763-4765. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.05.117.
- [7] Hu L, Zhang P, Sun W, et al. PDPN is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrating in gastric cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (19): 19957-19968. DOI: 10.1097/MD.00000000000019957.
- [8] Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12 (1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [9] Guo L, Wang Y, Yang W, et al. Molecular profiling provides clinical insights into targeted and immunotherapies as well as colorectal cancer prognosis [J]. Gastroenterology, 2023, 165 (2): 414-428. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.04.029.
- [10] Yang W, Chen H, Li G, et al. Caprin-1 influences autophagy-induced tumor growth and immune modulation in pancreatic cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 903-916. DOI: 10.1186/s12967-023-04693-4.
- [11] Yu X, He Y, Wang Y, et al. MicroRNA-199a-5p suppresses the cell growth of colorectal cancer by targeting oncogene Caprin1 [J]. 3 Biotech, 2020, 10 (10): 453-467. DOI: 10.1007/s13205-020-02433-9.
- [12] Yang Y, Luo D, Shao Y, et al. circCAPRIN1 interacts with STAT2 to promote tumor progression and lipid synthesis via upregulating ACC1 expression in colorectal cancer [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43 (1): 100-122. DOI: 10.1002/cac2.12380.
- [13] Wang R, Cao L, Thorne RF, et al. LncRNA GIRGL drives CAPRIN1-mediated phase separation to suppress glutaminase-1 translation under glutamine deprivation [J]. Sci Adv, 2021, 7 (13): 5708-5719. DOI: 10.1126/sciadv.abe5708.

(下转 837 页)

- 9;955-975. DOI: 10.3389/fmed.2022.985955.
- [6] Battista S, Bima P, Forno D, et al. Plasma soluble suppression of tumorigenesis 2 measured in the emergency department for diagnosis and outcome prediction of sepsis: A single-center prospective study [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 553:117-130. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117710.
- [7] Godinjak A, Igllica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit [J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45(2):97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165.
- [8] 中国人民解放军急救医学专业委员会, 中国医师协会急诊医师分会, 北京急诊医学学会, 等. 创伤失血性休克中国急诊专家共识(2023) [J]. *中国急救医学*, 2023, 43(11):841-854. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.11.001.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *现代实用医学*, 2003, 15(7):460-465. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.
- [10] 张波, 范家伟, 康超, 等. 成年急性创伤性休克患者预后预测因素分析 [J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(4):365-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20211118-00594.
- [11] Lin A, Ni X. The clinical significance of iNOS/NO signaling pathway in traumatic shock and the mechanism under the promotion on the development of traumatic shock via endoplasmic reticulum stress [J]. *Discov Med*, 2023, 35(177):642-652. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335177.63.
- [12] 王曼, 刘静, 陈彬, 等. APACHE II 评分联合 PA、PCT、IL-6 对创伤性休克伴感染患者的病情及预后评估价值 [J]. *热带医学杂志*, 2024, 24(7):1003-1007, 1068. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2024.07.018.
- [13] Magnasco L, Sepulcri C, Antonello RM, et al. The role of PCSK9 in infectious diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(6):1000-1015. DOI: 10.2174/0929867328666210714160343.
- [14] Muzammil K, Hooshair MH, Varmazyar S, et al. Potential use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition and prevention method in viral infection [J]. *Microb Cell Fact*, 2024, 23(1):90. DOI: 10.1186/s12934-024-02355-8.
- [15] Park D, Bea S, Bae JH, et al. PCSK9 inhibitors and infection-related adverse events: A pharmacovigilance study using the World Health Organization VigiBase [J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2024, 11(3):465-475. DOI: 10.1007/s40801-024-00430-5.
- [16] 陈祥梅, 黄潇, 田焕焕, 等. PCSK9 及血脂对脓毒症患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(6):614-619. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20211220-01887.
- [17] Xie WW, Ding YJ, Bhandari S, et al. Clinical value of Syndecan-1 levels in trauma brain injury: A meta-analysis [J]. *Shock*, 2024, 61(1):49-54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002255.
- [18] Piotti A, Novelli D, Meessen JM, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: A substudy of ALBIOS [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):113. DOI: 10.1186/s13054-021-03545-1.
- [19] Qian X, Lui KY, Hu X, et al. Dynamic changes and prognosis value of plasma syndecan-1 and different microcirculatory parameters in sepsis: A prospective observational study [J]. *World J Surg*, 2024, 16:12452. DOI: 10.1002/wjs.12452.
- [20] Park M, Hur M, Kim H, et al. Soluble ST2 as a useful biomarker for predicting clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(2):259. DOI: 10.3390/diagnostics13020259.
- [21] Omland T, Prebensen C, Jonassen C, et al. Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19 [J]. *Open Heart*, 2021, 8(2):e001884. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001884.

(收稿日期:2025-02-14)

(上接 825 页)

- [14] Yuan X, Yang X. CAPRIN1 transcriptionally activated PLPP4 to inhibit DOX sensitivity and promote breast cancer progression [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 18(9):112-123. DOI: 10.1007/s12013-024-01614-0.
- [15] Okano F, Saito T, Minamida Y, et al. Identification of membrane-expressed CAPRIN-1 as a novel and universal cancer target, and generation of a therapeutic anti-CAPRIN-1 antibody TRK-950 [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(4):640-658. DOI: 10.1158/2767-9764.
- [16] 王婧, 李海婷. E-cadherin、PDPN、TLR4 在舌鳞状细胞癌中的表达及其与淋巴结转移的相关性研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(2):191-195. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.02.004.
- [17] 高雪, 陈垚鑫, 邓芝花, 等. 平足蛋白在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(6):921-924. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2024.06.020.
- [18] Li K, Guo J, Ming Y, et al. A circular RNA activated by TGFβ promotes tumor metastasis through enhancing IGF2BP3-mediated PDPN mRNA stability [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6876-6883. DOI: 10.1038/s41467-023-42571-1.
- [19] Yu D, Xu H, Zhou J, et al. PDPN/CCL2/STAT3 feedback loop alter CAF heterogeneity to promote angiogenesis in colorectal cancer [J]. *Angiogenesis*, 2024, 27(4):809-825. DOI: 10.1007/s10456-024-09941-9.
- [20] Wang X, Wang X, Li J, et al. PDPN contributes to constructing immunosuppressive microenvironment in IDH wildtype glioma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(2):345-357. DOI: 10.1038/s41417-022-00550-6.
- [21] Mathieson L, Koppensteiner L, Dorward DA, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing fibroblast activation protein and podoplanin in non-small cell lung cancer predict poor clinical outcome [J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(11):1758-1769. DOI: 10.1038/s41416-024-02671-1.
- [22] Feng C, Yu A, Wang Z, et al. A novel PDPN antagonist peptide CY12-RP2 inhibits melanoma growth via Wnt/β-catenin and modulates the immune cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):9-18. DOI: 10.1186/s13046-023-02910-y.

(收稿日期:2025-01-24)