

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.011

论著·临床

胃癌组织中 CCT5、OMA1 表达与上皮间质转化的相关性及其预后价值分析

张荣光, 彭波, 彭允中, 毛胜蓝

基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目立项 (WJ2023M016)

作者单位: 430014 武汉市第三医院消化内科 (张荣光、彭波), 病理科 (彭允中), 检验科 (毛胜蓝)

通信作者: 彭波, E-mail: 1530424244@qq.com



【摘要】目的 研究胃癌 (GC) 组织中含 TCP1 亚基伴侣蛋白 5 (CCT5)、金属蛋白酶相关蛋白 1 (OMA1) 表达与上皮间质转化 (EMT) 的相关性, 分析两者对 GC 的临床预后价值。**方法** 收集 2019 年 2 月—2020 年 2 月武汉市第三医院消化内科诊治的 GC 患者 104 例术后癌组织和癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测组织中 CCT5、OMA1 mRNA 表达及 EMT 指标 (Twist、N-cad、Vimentin) mRNA 表达; 采用免疫组化检测组织中 CCT5、OMA1 蛋白水平; Pearson 相关分析 CCT5、OMA1 mRNA 与 EMT 指标的相关性; 利用 Kaplan-Meier 曲线和 COX 回归分析 CCT5、OMA1 mRNA 对 GC 患者预后的影响。**结果** GC 组织中 CCT5、OMA1、Twist、N-cad、Vimentin mRNA 高于癌旁组织 ($t/P = 71.623 / < 0.001, 81.587 / < 0.001, 38.717 / < 0.001, 52.234 / < 0.001, 44.813 / < 0.001$)。GC 组织中 CCT5、OMA1 阳性率为 86.54% (90/104)、88.46% (92/104), 高于癌旁组织的 5.77% (6/104)、7.69% (8/104) ($\chi^2 = 136.500, 135.893, P$ 均 < 0.001)。GC 组织中 CCT5、OMA1 mRNA 表达与 Twist、N-cad mRNA、Vimentin mRNA 呈正相关 (CCT5: $r/P = 0.754 / < 0.001, 0.612 / < 0.001, 0.649 / < 0.001$; OMA1: $r/P = 0.716 / < 0.001, 0.695 / < 0.001, 0.713 / < 0.001$); CCT5、OMA1 mRNA 表达在 GC 患者分化程度越差、淋巴结转移、TNM 分期越高表达水平升高 (CCT5: $t/F/P = 302.221 / < 0.001, 12.763 / < 0.001, 244.850 / < 0.001$; OMA1: $t/F/P = 402.771 / < 0.001, 13.069 / < 0.001, 305.421 / < 0.001$); CCT5 mRNA 高表达组的 3 年总生存率为 44.00% (22/50), 低于低表达组的 75.93% (41/54) (Log-Rank $\chi^2 = 7.156, P = 0.008$), OMA1 mRNA 高表达组的 3 年总生存率为 39.22% (20/51), 低于低表达组的 81.13% (43/53) (Log-Rank $\chi^2 = 8.901, P = 0.003$)。分化程度低、淋巴结转移、TNM 分期为 III 期、CCT5 mRNA 高、OMA1 mRNA 高是影响 GC 患者预后的危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.554 (1.217 \sim 1.986), 1.670 (1.274 \sim 2.189), 1.751 (1.302 \sim 2.354), 1.495 (1.105 \sim 2.021), 1.483 (1.079 \sim 2.037)$]。**结论** GC 组织中 CCT5、OMA1 表达上调, 与 EMT 指标有关, 是评估 GC 患者预后的肿瘤标志物。

【关键词】 胃癌; 含 TCP1 亚基伴侣蛋白 5; 金属蛋白酶相关蛋白 1; 上皮间质转化; 预后**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

Correlation and prognostic value analysis of CCT5 and OMA1 expression with epithelial mesenchymal transition in gastric cancer tissue Zhang Rongguang*, Peng Bo, Peng Yunzhong, Mao Shenglan. * Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital, Hubei Province, Wuhan 430014, China

Funding program: Hubei Provincial Health Commission Research Project Approval (WJ2023M016)

Corresponding author: Peng Bo, E-mail: 1530424244@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the expression of chaperonin containing TCP1 subunit 5 (CCT5) and metalloproteinase associated protein 1 (OMA1) in gastric cancer (GC) tissue and epithelial mesenchymal transition (EMT), and to analyze their clinical prognostic value. **Methods** From February 2019 to February 2020, 104 patients with GC diagnosed and treated in the Department of Gastroenterology of Wuhan Third Hospital were selected. The expression of CCT5 mRNA, OMA1 mRNA and EMT markers Twist mRNA, N-cad mRNA and Vimentin mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative PCR; The expression of CCT5 and OMA1 protein was detected by immunohistochemistry; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between CCT5 mRNA, OMA1 mRNA and EMT indexes; Kaplan-Meier curve and COX regression were used to analyze the effects of CCT5 mRNA and OMA1 mRNA on the prognosis of GC patients. **Results** CCT5 mRNA, OMA1 mRNA, Twist mRNA, N-cad mRNA and Vimentin mRNA in GC

cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($t/P=71.623/ <0.001$, $81.587/ <0.001$, $38.717/ <0.001$, $52.234/ <0.001$, $44.813/ <0.001$). The positive rates of CCT5 and OMA1 in GC cancer tissues were 86.54 % (90/104) and 88.46 % (92/104), which were higher than those in adjacent tissues 5.77 % (6/104) and 7.69 % (8/104) ($\chi^2=136.500$, 135.893 , $P<0.001$). The expression of CCT5 mRNA and OMA1 mRNA in GC was positively correlated with Twist mRNA, N-cad mRNA and Vimentin mRNA ($r/P=0.754/ <0.001$, $0.612/ <0.001$, $0.649/ <0.001$; $0.716/ <0.001$, $0.695/ <0.001$, $0.713/ <0.001$); The expression levels of CCT5 mRNA and OMA1 mRNA were increased in GC patients with worse differentiation, lymph node metastasis and higher TNM stage(CCT5; $t/F/P=302.221/ <0.001$, $12.763/ <0.001$, $244.850/ <0.001$; OMA1; $t/F/P=402.771/ <0.001$, $13.069/ <0.001$, $305.421/ <0.001$); The 3-year overall survival rate of CCT5 mRNA high expression group was 44.00 % (22/50), which was lower than 75.93 % (41/54) of low expression group, the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2=7.156$, $P=0.008$). The 3-year overall survival rate of OMA1 mRNA high expression group was 39.22 % (20 / 51), which was lower than 81.13% (43/53) of low expression group (Log-Rank $\chi^2=8.901$, $P=0.003$). Poor differentiation, lymph node metastasis, TNM stage III, high CCT5 mRNA and high OMA1 mRNA were risk factors affecting the prognosis of GC patients [$OR(95\% CI)=1.554(1.217-1.986)$, $1.670(1.274-2.189)$, $1.751(1.302-2.354)$, $1.495(1.105-2.021)$, $1.483(1.079-2.037)$]. **Conclusion** The expression of CCT5 and OMA1 in GC is up-regulated, which is related to EMT indicators and is a tumor marker for evaluating the prognosis of GC patients.

【Key words】 Gastric cancer; Chaperonin containing TCP1 subunit 5; Metalloprotein associated protein 1; Epithelial mesenchymal transition; Prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)是人类癌症相关死亡的常见原因,2020 年全球新发 108.9 万例和死亡 76.9 万例^[1]。目前 GC 的治疗包括手术、放化疗等,但中晚期患者易复发、转移,患者远期生存预后不佳^[2]。含 TCP1 亚基伴侣蛋白 5(chaperonin containing TCP1 subunit 5, CCT5)是含有伴侣蛋白的 TCP1 复合物的成员,以 ATP 依赖的方式促进多肽的折叠,与遗传性自主神经病变及肿瘤关系密切^[3]。研究表明,结直肠癌中 CCT5 表达上调,其能增强癌细胞谷胱甘肽代谢,促进肿瘤的恶性增殖^[4]。金属蛋白酶相关蛋白 1(OMA1 zinc metalloproteinase, OMA1)是一种金属内肽酶,参与蛋白水解、线粒体功能的调节^[5]。研究表明,乳腺癌中 OMA1 的高表达能诱导癌细胞上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[6]。EMT 是 GC 获得侵袭和转移能力的重要生物学过程,涉及细胞极性丧失、细胞骨架重构等改变^[7]。目前 GC 中 CCT5、OMA1 的表达及意义尚不清楚。本研究分析 GC 组织中 CCT5、OMA1 的表达,探讨两者与 EMT 指标的相关性及预后意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2019 年 2 月—2020 年 2 月武汉市第三医院消化内科诊治 GC 患者 104 例术后癌组织和癌旁组织,其中男 56 例,女 48 例;年龄 30 ~ 82 (63.21 ± 6.29) 岁;高血压史 32 例,糖尿病史 16 例;均无明显诱因及 GC 家族史;合并淋巴结转移 70 例;肿瘤直径:≤5 cm 66 例, >5 cm 38 例;肿瘤位置:胃底部贲门部 20 例,胃体部 29 例,幽门胃窦部 55 例;

TNM 分期: I 期 26 例, II 期 42 例, III 期 36 例;肿瘤分化:高分化 28 例,中分化 40 例,低分化 36 例。本研究获得医院伦理委员会审核批准(20230640),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:①GC 患者入院后接受胃大部或胃全切术手术治疗,术后病理确诊为胃腺癌,且切缘阴性;②一般状况良好, KPS 评分 >80 分;③术中均留取组织标本,病历资料完整,随访记录完整。(2)排除标准:①围手术期或术后 3 个月内死亡;②存在严重心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病等并发症;③术前未进行放射治疗、化学治疗及靶向治疗等;④转移性胃癌或合并其他恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CCT5、OMA1 及 EMT 指标 mRNA 表达检测:取术中获取的 GC 组织及癌旁组织标本约 50 mg,研钵加入 RIPA 裂解液研磨后,离心留取上清,采用 Trizol 提取组织总 RNA,反转录为 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR(仪器购自美国赛默飞公司,型号 ABI7500)。引物由上海华大生物科技公司合成,引物序列见表 1。总体系:2X SYBR[®] Green Pro Taq HS Premix (湖南艾科瑞生物科技公司,货号:AG11701) 10 μl, cDNA 2 μl, 引物 1 μl(正反向引物各 0.5 μl),无酶水 7 μl。反应程序:94℃ 5 min、94℃ 50 s、62℃ 30 s、35℃ 30 s,共 35 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法分析 CCT5、OMA1 mRNA 及 EMT 指标[Twist、N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、波形蛋白(Vimentin)mRNA 的表达量]。以 CCT5 mRNA 的均数 3.41 为界,分为高表达组 50 例(≥3.41)和低

表达组 54 例 (<3.41); 以 OMA1 mRNA 表达的均数 3.24 为界, 分为高表达组 51 例 (≥ 3.24) 和低表达组 53 例 (<3.24)。

表 1 CCT5、OMA1 及 EMT 指标引物序列

Tab. 1 Primer sequences for CCT5, OMA1 mRNA, and EMT markers

引物	正向	反向
CCT5	5'-CTGGATTGCAGTCTGC-TGCTA-3'	5'-CCCCTGAGGTGGAT-GCTAA-3'
OMA1	5'-GAAGTTACAGCAGTC-CCTAGTCT-3'	5'-TTGAAACCGTGGAG-AAGTATGG-3'
Twist	5'-TACTTCTCCACGGTTT-CAAGC-3'	5'-GATTGGACTTACTTC-CAGGTGAG-3'
N-cad	5'-ACCGCAAGTCCCGTCT-TATG-3'	5'-CCCATTGGTCCAA-GTGATGT-3'
Vimentin	5'-TGGAAGTGTCCAAGTC-TCAGG-3'	5'-CATCGGCTATTCTG-ATGGGTG-3'
GAPDH	5'-CAGGCTGCTCCTGTTG-CTATT-3'	5'-GGTTCGGTCTCCTTT-ATGTCAA-3'

1.3.2 CCT5、OMA1 蛋白表达检测: 将 GC 组织和癌旁组织用 4% 多聚甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片, 60℃ 烘烤 2 h, 按常规步骤进行免疫组化实验 (SABC 试剂盒购自北京百奥莱博生物科技公司, 型号 QN2755)。CCT5、OMA1 一抗 (购自美国 Abcam 公司, 货号: ab129016, ab154949) 4℃ 孵育 12 h, 稀释倍数均为 1:100。加二抗 37℃ 30 min, DAB 显色, 苏木素复染, 酒精脱水, 树脂封片。显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 DX31) 下观察。阳性细胞率评分 ($\leq 5\%$ 、6%~25%、26%~50% 及 $>50\%$ 分别记 0、1、2、3 分) 和染色强度评分 (浅黄色、深黄色、黄褐色分别记 1、2、3 分) 的乘积 <2 分为阴性, 总分 ≥ 2 分为阳性。

1.3.3 随访: GC 患者出院后均进行门诊随访, 每 6 个月 1 次, 记录患者肿瘤复发转移情况、死亡情况 (包括死因、死亡时间)。随访截止时间为 2023 年 3 月 1 日, 随访终点为 GC 患者因肿瘤进展出现死亡或到达随访截止时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组

间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析 CCT5、OMA1 与 EMT 指标的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 CCT5、OMA1 mRNA 表达与 GC 患者预后的关系; Cox 回归分析影响 GC 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GC 组织和癌旁组织中 CCT5、OMA1 与 EMT 指标 mRNA 表达比较 GC 组织 CCT5、OMA1、Twist、N-cad、Vimentin mRNA 表达均高于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.2 GC 组织中 CCT5、OMA1 蛋白表达比较 CCT5、OMA1 位于 GC 细胞的细胞浆和细胞膜, 见图 1。GC 组织中 CCT5、OMA1 阳性率分别为 86.54% (90/104)、88.46% (92/104), 高于癌旁组织的 5.77% (6/104)、7.69% (8/104), 差异具有统计学意义 ($\chi^2/P = 136.500 / <0.001, 135.893 / <0.001$)。

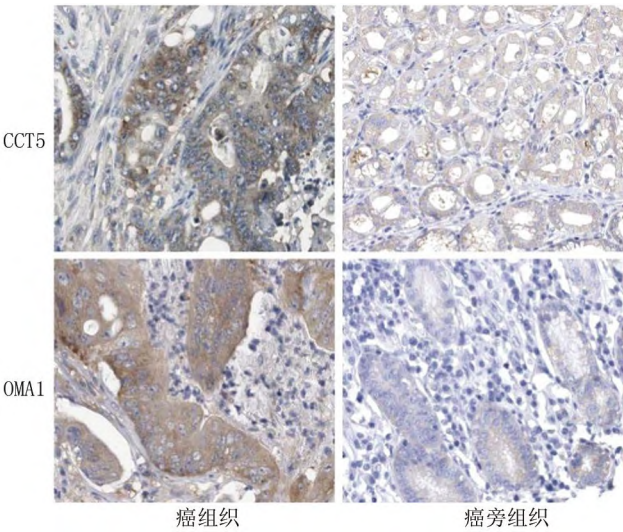


图 1 GC 组织和癌旁组织中 CCT5、OMA1 蛋白表达比较 (免疫组化染色, $\times 200$)

Fig. 1 Comparison of CCT5 and OMA1 protein levels in GC tissue and adjacent tissues (immunohistochemistry staining, $\times 200$)

表 2 GC 癌组织和癌旁组织中 CCT5、OMA1 与 EMT 指标 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of CCT5, OMA1 mRNA and EMT expression in GC cancer tissue and adjacent tissues

组别	例数	CCT5	OMA1	Twist	N-cad	Vimentin
癌旁组织	104	0.77 $\pm$ 0.18	0.66 $\pm$ 0.16	1.13 $\pm$ 0.23	1.02 $\pm$ 0.24	1.20 $\pm$ 0.25
癌组织	104	3.41 $\pm$ 0.33	3.24 $\pm$ 0.28	2.72 $\pm$ 0.35	3.11 $\pm$ 0.33	2.95 $\pm$ 0.31
t 值		71.623	81.587	38.717	52.234	44.813
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 GC 组织中 CCT5、OMA1 mRNA 与 EMT 指标 mRNA 的相关性 GC 组织中 CCT5、OMA1 mRNA 表达与 Twist、N-cad、Vimentin mRNA 表达均呈正相关 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 GC 组织中 CCT5、OMA1 mRNA 与 EMT 指标 mRNA 表达的相关性

Tab. 3 Correlation between CCT5, OMA1 mRNA and EMT expression in GC tissues

指 标	CCT5 mRNA		OMA1 mRNA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Twist mRNA	0.754	<0.001	0.716	<0.001
N-cad mRNA	0.612	<0.001	0.695	<0.001
Vimentin mRNA	0.649	<0.001	0.713	<0.001

2.4 CCT5、OMA1 mRNA 表达在 GC 患者不同临床病理特征中的差异比较 CCT5、OMA1 在分化程度差、有淋巴结转移、TNM 分期高 GC 患者中的 mRNA 表达水平升高 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 CCT5、OMA1 mRNA 表达与 GC 患者预后的关系 随访中 GC 患者共发生 GC 相关死亡 41 例, 3 年生存率为 60.58% (63/104)。CCT5 mRNA 高表达组的 3 年总生存率为 44.00% (22/50), 低于低表达组的 75.93% (41/54) ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 7.156, P = 0.008$)。OMA1 mRNA 高表达组的 3 年总生存率为 39.22% (20/51), 低于低表达组的 81.13% (43/53) ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 8.901, P = 0.003$), 见图 2。

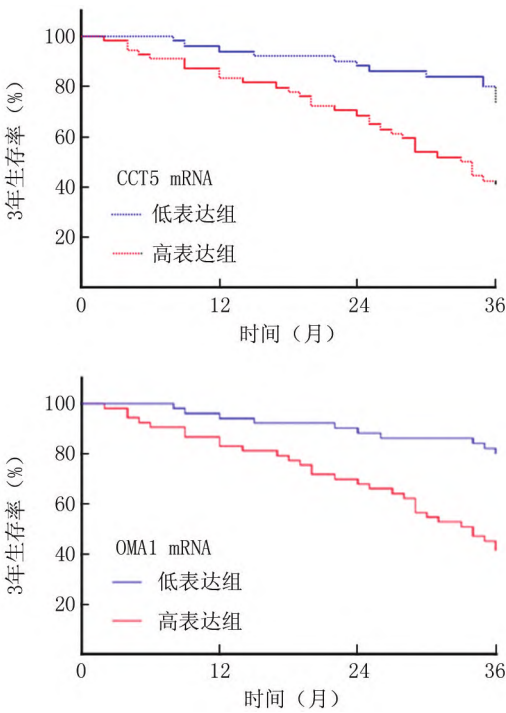


图 2 K-M 曲线分析 CCT5、OMA1 mRNA 表达对患者预后的影响

Fig. 2 K-M curve analysis of the impact of CCT5 and OMA1 mRNA expression on patient prognosis

2.6 影响 GC 预后的多因素 Cox 回归分析 以 GC 患者预后为因变量 (1 = 死亡, 0 = 存活), 将上述结果中差异有统计学意义的因素 ($P < 0.05$), 包括 TNM 分期

表 4 CCT5、OMA1 mRNA 表达在 GC 患者不同临床病理特征中的差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of differences in CCT5 and OMA1 mRNA expression in different clinical pathological characteristics of GC patients

项 目	例数	CCT5 mRNA	t/F 值	P 值	OMA1 mRNA	t/F 值	P 值
性别							
男	56	3.45 ± 0.28	1.456	0.148	3.27 ± 0.24	1.154	0.251
女	48	3.36 ± 0.35			3.21 ± 0.29		
年龄							
<60 岁	44	3.38 ± 0.26	0.833	0.407	3.19 ± 0.24	1.718	0.089
≥60 岁	60	3.43 ± 0.33			3.28 ± 0.28		
分化程度							
高分化	28	2.31 ± 0.26	302.221	<0.001	2.20 ± 0.24	402.771	<0.001
中分化	40	3.34 ± 0.31			3.13 ± 0.27		
低分化	36	4.34 ± 0.39			4.17 ± 0.31		
肿瘤直径							
≤5 cm	66	3.37 ± 0.28	1.758	0.082	3.21 ± 0.29	1.439	0.153
>5 cm	38	3.48 ± 0.35			3.29 ± 0.24		
肿瘤位置							
胃底贲门部	20	3.35 ± 0.29	0.942	0.395	3.18 ± 0.26	1.240	0.294
胃体部	29	3.37 ± 0.36			3.21 ± 0.25		
幽门胃窦部	55	3.45 ± 0.33			3.28 ± 0.29		
淋巴结转移							
无	34	2.84 ± 0.24	12.763	<0.001	2.68 ± 0.24	13.069	<0.001
有	70	3.69 ± 0.35			3.51 ± 0.33		
TNM 分期							
I 期	26	2.38 ± 0.35	244.850	<0.001	2.23 ± 0.31	305.421	<0.001
II 期	42	3.39 ± 0.29			3.19 ± 0.26		
III 期	36	4.18 ± 0.32			4.03 ± 0.29		

(赋值 1 = Ⅲ期, 0 = I ~ II 期)、分化程度(1 = 低分化, 0 = 高中分化)、淋巴结转移(1 = 有, 0 = 无)、CCT5 mRNA(原值录入)、OMA1 mRNA(原值录入)为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 分化程度低、有淋巴结转移、TNM 分期为 Ⅲ期、CCT5 mRNA 高、OMA1 mRNA 高是影响 GC 患者预后的危险因素($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 影响 GC 预后的多因素 Cox 回归分析

Tab. 5 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting GC prognosis

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
淋巴结转移	0.513	0.138	13.819	<0.001	1.670	1.274 ~ 2.189
TNM 分期 Ⅲ期	0.560	0.151	13.754	<0.001	1.751	1.302 ~ 2.354
分化程度低	0.441	0.125	12.447	<0.001	1.554	1.217 ~ 1.986
CCT5 mRNA 高	0.402	0.154	6.814	<0.001	1.495	1.105 ~ 2.021
OMA1 mRNA 高	0.394	0.162	5.915	<0.001	1.483	1.079 ~ 2.037

3 讨 论

我国 GC 疾病负担重, 每年新增病例占全球新增病例的 43%^[8]。目前 GC 的治疗以综合治疗为主, 治疗包括手术、化疗、放疗及免疫治疗等, 但由于临床上早期 GC 诊断率低、晚期 GC 化疗耐药等因素的影响, 胃癌的 5 年生存率仅 20% 左右^[9]。深入研究 GC 疾病机制, 研究影响 GC 疾病复发转移的机制, 对于评估患者预后, 实现 GC 的个体化治疗具有重要临床意义。EMT 是上皮细胞逐渐获得间质特征的过程, 是引起 GC 肿瘤进展和患者不良预后的重要机制。本研究中, GC 癌组织中 EMT 指标均表达上调, 与既往报道结果一致^[10], 提示 GC 癌细胞失去原有的上皮细胞连接接触和顶底极性基础, 细胞侵袭和转移能力增强。

CCT5 是 T 复合物的伴侣蛋白, 防止多肽链内或链间因疏水作用形成的错误结构, 促进蛋白质正确组装和折叠, 参与心血管疾病、肿瘤等疾病的发生过程^[11]。研究表明, 肝癌、肺癌等肿瘤中 CCT5 表达上调, 其参与促进癌细胞的增殖及侵袭, 是新的肿瘤早期诊断及预后评估的生物标志物^[12-13]。本研究中, GC 中 CCT5 表达上调, 这与既往学者利用人类基因组图谱数据库中报道的 GC 中 CCT5 表达升高的结果一致^[14], 但该研究仅在 mRNA 的转录水平证实 GC 中 CCT5 表达升高, 本研究在蛋白水平进一步表明 CCT5 表达升高, 提示 CCT5 参与 GC 的肿瘤发生。研究表明, 肿瘤缺氧微环境能够促进缺氧诱导因子的表达, 其能够在转录水平促进 CCT5 的表达, 促进细胞周期由 G1 期向 S 期的转换, 导致肿瘤恶性增殖^[15]。此外,

CCT5 表达与 GC 患者不良临床病理特征相关, CCT5 参与促进 GC 的恶性进展。既往学者在淋巴结转移的 GC 癌组织中发现 CCT5 表达上调, CCT5 能够结合 E-钙黏蛋白的细胞质结构域, 消除 E-钙黏素和 β -连环蛋白之间的相互作用, 从而将 β -连环蛋白释放到细胞核, 增强 Wnt/ β -连环蛋白信号传导活性, 促进癌细胞的上皮间质转化, 促进 GC 的肿瘤进展^[14]。本研究中, GC 中 CCT5 表达与 EMT 指标有关, 提示 CCT5 可能是通过促进 GC 癌细胞 EMT 的发生, 促进肿瘤细胞的侵袭转移。研究表明, 口腔鳞状细胞癌中 CCT5 的表达上调能够激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 促进 β -连环蛋白入核加快 CREB 结合蛋白的转录, 进而诱导癌细胞 EMT 的发生, 促进癌细胞侵袭和转移^[16]。本研究中, CCT5 mRNA 高表达 GC 患者预后较差, 提示 CCT5 的表达导致患者不良预后。分析其原因, 一方面是 CCT5 高表达的 GC 肿瘤细胞侵袭和转移能力较强, 肿瘤容易发生转移, 增加术后复发的风险。另外, CCT5 的表达能够促进局部进展性结肠癌肿瘤微环境中髓源性抑制细胞的免疫浸润, 增强癌细胞对铂类化疗药物治疗抵抗性, 影响患者新辅助化疗治疗疗效, 导致患者不良预后^[17]。

OMA1 是锌依赖性金属内肽酶, 可响应线粒体膜去极化等细胞损伤等刺激, 调节线粒体膜电位和能量的产生, 在缺血再灌注损伤、神经元变性等生理病理过程中发挥重要的作用。研究表明, 软组织肉瘤中 OMA1 能够增强癌细胞对应激的线粒体反应, 包括 ATP 的产生增多、细胞凋亡的减少, 抑制 CD8⁺ 淋巴细胞的免疫浸润及机体的抗肿瘤免疫能力, 是潜在的肿瘤治疗靶点^[18]。本研究中, GC 组织 OMA1 表达上调, 这与既往研究结果一致^[19], 但该研究纳入的样本量较小(仅 40 例), 结果可能存在偏倚, 本研究在较大样本量基础上, 同时在 mRNA 和蛋白水平均证实 GC 中 OMA1 表达升高, 提示 OMA1 可能参与 GC 的肿瘤发生。分析其原因, GC 癌细胞的恶性增殖促进缺氧微环境的形成, 癌细胞的无氧糖酵解增强引起线粒体应激的发生, 导致 OMA1 的表达上调, 能够通过激活神经萎缩蛋白 1, 增加缺氧诱导因子 1 α 的稳定性, 促进癌细胞的恶性增殖及血管生成^[20-22]。本研究中, GC 组织 OMA1 表达与 EMT 指标及患者不良临床病理特征有关, 提示 OMA1 可能是通过促进 GC 癌细胞的 EMT 过程, 促进肿瘤的恶性进展。分析其机制, 骨肉瘤中长链非编码 RNA PCGEM1 能够通过结合微小 RNA-433-3p, 上调 OMA1 的表达, 促进癌细胞 EMT 的发生, 增强癌细胞的迁移、侵袭能力, 促进肿瘤转

移^[23-24]。另有学者在转移性乳腺癌中报道 OMA1 表达升高,增强线粒体未折叠蛋白反应基因的表达,减少线粒体活性氧的产生,诱导癌细胞 EMT 的发生,增强乳腺癌细胞的迁移特性^[6]。本研究中,OMA1 mRNA 高表达 GC 患者预后较差,提示 OMA1 是新的评估 GC 患者预后的肿瘤标志物。分析其机制,OMA1 的表达能够增强癌细胞的耐药性,降低化疗及免疫治疗的疗效,导致患者不良预后。研究表明,卵巢癌中 OMA1 的表达上调能够维持顺铂化疗过程中癌细胞的线粒体稳定性,阻止了顺铂诱导的线粒体断裂,抑制细胞凋亡的发生,增强癌细胞对化疗的耐药性^[25]。另外,胶质瘤中 OMA1 的表达上调能与热休克蛋白 A9 竞争性结合,增加线粒体 DNA 释放,激活鸟苷酸—腺苷酸合成酶—干扰素基因刺激因子通路活性上调程序性死亡因子配体 1 的转录,介导胶质瘤细胞的免疫逃逸,降低免疫治疗的疗效^[26]。

综上所述,GC 中 CCT5、OMA1 mRNA 和蛋白表达上调,两者与 EMT 指标 Twist、N-cad、Vimentin mRNA 表达及 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移等不良临床病理特征有关。CCT5、OMA1 是影响 GC 患者不良预后的肿瘤标志物,有助于评估 GC 患者的预后。本研究的局限在于纳入的样本量较少,随访时间有限,未来有待设计前瞻性临床试验,进一步研究 CCT5、OMA1 在 GC 中的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张荣光:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;彭波:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;彭允中:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;毛胜蓝:进行统计学分析

参考文献

- [1] Yang WJ,Zhao HP,Yu Y,et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2023,29(16):2452-2468. DOI:10.3748/wjg.v29.i16.2452.
- [2] 刘华,王雅坤,彭智,等. 2019 年胃癌治疗盘点:且进步,深思考,再挑战[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2020,6(1):48-52. DOI: 10.12151/JMCM.2020.01-05.
- [3] Pla-prats C,Cavadini S,Kempf G,et al. Recognition of the CCT5 di-Glu degren by CRI4(DCAF12) is dependent on TrIC assembly[J]. EMBO J, 2023, 42(4): 1122-1133. DOI: 10.15252/embj.2022112253.
- [4] Chen Y,Zhang C,Zou X,et al. Identification of macrophage related gene in colorectal cancer patients and their functional roles[J]. BMC Med Genomics,2021,14(1):159-167. DOI:10.1186/s12920-021-01010-0.
- [5] Hu D,Li S,Hu S,et al. A common missense variant in OMA1 associated with the prognosis of heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020,34(3):345-356. DOI:10.1007/s10557-020-06960-8.

- [6] Daverey A,Levytsky RM,Stanek KM,et al. Depletion of mitochondrial protease OMA1 alters proliferative properties and promotes metastatic growth of breast cancer cells[J]. Sci Rep, 2019,9(1): 14746-14756. DOI:10.1038/s41598-019-49327-2.
- [7] 陈明干,龚庆豪,戴刚,等. 血清胃泌素含量与胃癌患者病灶内上皮间质转化特征、JAK2/STAT3 信号通路活化的相关性[J]. 疑难病杂志,2022,21(4):333-337. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.001.
- [8] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(7):634-666. DOI:10.3760/ema.j.cn115610-20220624-00370.
- [9] Huang C,Liu H,Hu Y,et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: Five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial[J]. JAMA Surg,2022,157(1): 9-17. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5104.
- [10] Wang C,Yang Z,Xu E,et al. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(8): 522-530. DOI: 10.1002/ctm2.522.
- [11] Du Q,Zhang X,Xu N,et al. Chaperonin CCT5 binding with porcine parvovirus NS1 promotes the interaction of NS1 and COPE to facilitate viral replication[J]. Vet Microbiol,2022,274(8):1095-1104. DOI:10.1016/j.vetmic.2022.109574.
- [12] Xu J,Zhang Y,Liu C,et al. Roles of the miR-139-5p/CCT5 axis in hepatocellular carcinoma: A bioinformatic analysis[J]. Int J Med Sci,2021,18(15):3556-3564. DOI:10.7150/ijms.57504.
- [13] Gao H,Zheng M,Sun S,et al. Chaperonin containing TCP1 subunit 5 is a tumor associated antigen of non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64170-64179. DOI: 10.18632/oncotarget.19369.
- [14] Li Y,Liu C,Zhang X,et al. CCT5 induces epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer lymph node metastasis by activating the Wnt/beta-catenin signalling pathway[J]. Br J Cancer, 2022,126(12):1684-1694. DOI:10.1038/s41416-022-01747-0.
- [15] Liu J,Huang L,Zhu Y,et al. Exploring the expression and prognostic value of the TCP1 ring complex in hepatocellular carcinoma and overexpressing its subunit 5 promotes HCC tumorigenesis[J]. Front Oncol, 2021, 11(5): 7396-7406. DOI: 10.3389/fonc.2021.739660.
- [16] Reed ER,Jowski SA,Spinella AJ,et al. beta-catenin/CBP activation of mTORC1 signaling promotes partial epithelial-mesenchymal states in head and neck cancer[J]. Transl Res, 2023, 260(7):46-60. DOI:10.1016/j.trsl.2023.05.007.
- [17] Guan B,Xu M,Zheng R,et al. Novel biomarkers to predict treatment response and prognosis in locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1099-1107. DOI:10.1186/s12885-023-11354-8.
- [18] Miallot R,Millet V,Groult Y,et al. An OMA1 redox site controls mitochondrial homeostasis, sarcoma growth, and immunogenicity[J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(6): 1767-1778. DOI: 10.26508/lsa.202201767.

(下转 1477 页)

- 诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 11. 014.
- [9] Barth T, Helbig H. Diabetic retinopathy[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2021, 238(10): 1143-1159. DOI: 10. 1055/a-1545-9927.
- [10] 周吉, 周伟秀, 祝然然, 等. 从 LncRNA 探讨糖尿病及并发症发病机制与中医药干预研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3): 375-379. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 023.
- [11] Guven B, Akdemir Y. The change pattern in serum G protein-coupled estrogen receptor-1 (GPER1) levels during pregnancy with and without gestational diabetes mellitus[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2021, 43(2): 207-210. DOI: 10. 1515/hmbci-2021-0023.
- [12] Xu F, Ma J, Wang X, et al. The role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in vascular pathology and physiology[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1410. DOI: 10. 3390/biom13091410. DOI: 10. 3390/biom13091410.
- [13] Beyoglu A, Kurutas EB, Karakucuk Y, et al. Comparing the effects of serum GPER-1 and oxidant/antioxidant levels on retinopathy in patients with diabetes and healthy individuals: A pilot study[J]. Arq Bras Oftalmol, 2022, 87(1): 311-324. DOI: 10. 5935/0004-2749. 2021-0311.
- [14] Xu Z, Xie W, Feng Y, et al. Positive interaction between GPER and beta-alanine in the dorsal root ganglion uncovers potential mechanisms: mediating continuous neuronal sensitization and neuroinflammation responses in neuropathic pain[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 164-174. DOI: 10. 1186/s12974-022-02524-9.
- [15] Xie L, Cheng Y, Du W, et al. Activation of GPER1 in macrophages ameliorates UUO-induced renal fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 818-826. DOI: 10. 1038/s41419-023-06338-2.
- [16] 陈鹤鸣, 张晓军, 陈浩, 等. 阿卡波糖联合西格列汀对 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及慢性炎症反应的作用[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 287-292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 03. 014.
- [17] Tang Z, Li Q, Cheng Q, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) mediates aldosterone-induced endothelial inflammation in a mineralocorticoid receptor-independent manner[J]. Int J Endocrinol, 2021, 20(21): 5575-5597. DOI: 10. 1155/2021/5575927.
- [18] 严晓瑞, 赵贵, 王小玉, 等. 血清 Sestrin2、Resistin 水平与妊娠晚期胎盘早剥及其预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 789-793. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 08. 003.
- [19] 王前, 王翼华. 2 型糖尿病患者血清 Sestrin2、KLF2 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 海南医学, 2023, 34(23): 3366-3371. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2023. 23. 004.
- [20] 焦政, 肖甜甜, 殷晶晶, 等. 2 型糖尿病患者血清 Sestrin2 水平与心血管疾病的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3514-3518. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2023. 18. 022.
- [21] Gong L, Wang Z, Wang Z, et al. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(8): 7510-7520. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 751020.
- [22] 洪恺祺, 陈丽, 周忠志, 等. 线粒体自噬在糖尿病慢性并发症发病中作用的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1742-1746.
- [23] Zhang X, Luo Z, Li J, et al. Sestrin2 in diabetes and diabetic complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(9): 1274-1286. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1274686.
- [24] 陈晓丽, 顾丽艳, 承霞, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 PCSK9 及相关生化指标影响的比较[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 694-698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 011.
- [25] 解靖, 李新章, 索南措, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清肌肉生长抑制素表达及临床意义[J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1022-1025.
- [26] Xi X, Chen Q, Ma J, et al. Sestrin2 ameliorates diabetic retinopathy by regulating autophagy and ferroptosis[J]. J Mol Histol, 2024, 55(2): 169-184. DOI: 10. 1007/s10735-023-10180-3.

(收稿日期: 2024-07-20)

(上接 1471 页)

- [19] Amini MA, Karimi J, Khodadadi I, et al. Overexpression of ROMO1 and OMA1 are potentially biomarkers and predict unfavorable prognosis in gastric cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(3): 939-946. DOI: 10. 1007/s12029-019-00330-w.
- [20] Wu Z, Zuo M, Zeng L, et al. OMA1 reprograms metabolism under hypoxia to promote colorectal cancer development[J]. EMBO Rep, 2021, 22(1): 50827-50834. DOI: 10. 15252/embr. 202050827.
- [21] 李祥佩, 王屹然, 王军生, 等. 胃癌组织中 Apaf-1、LMO1 表达及其与临床预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 834-839. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 08. 011.
- [22] 魏海峰, 倪志强, 王起来, 等. 人胃癌组织中微小 RNA-126 和解整合素-金属蛋白酶 9 的表达及其与临床病理参数的相关性[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1678-1682.
- [23] Li J, Zhang Y, Sun F, et al. Long noncoding RNA PCGEM1 facilitates tumor growth and metastasis of osteosarcoma by sponging miR-433-3p and targeting OMA1[J]. Orthop Surg, 2023, 15(4): 1060-1071. DOI: 10. 1111/os. 13648.
- [24] 杨季, 彭波, 李军, 等. 联合检测血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 16 和微小 RNA-16-5p 对胃癌的诊断价值[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1475-1479.
- [25] Kong B, Han CY, Kim SI, et al. Prohibitin 1 interacts with p53 in the regulation of mitochondrial dynamics and chemoresistance in gynecologic cancers[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 70-79. DOI: 10. 1186/s13048-022-00999-x.
- [26] Zhu W, Ro J, Zhang LH, et al. OMA1 competitively binds to HSPA9 to promote mitophagy and activate the cGAS-STING pathway to mediate GBM immune escape[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(4): 8718-8726. DOI: 10. 1136/jitc-2023-008718.

(收稿日期: 2024-07-18)