

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.016

论著 · 临床

前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达与上皮间质转化的相关性及其临床意义

顾浩, 李帛, 苏瑞平, 郭博昕, 王宝

基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(2023-JC-ZD-60)

作者单位: 710000 陕西省西安市人民医院/西安市第四医院/西北大学附属人民医院泌尿外科

通信作者: 王宝, E-mail: 272567593@qq.com



【摘要】 目的 研究前列腺癌组织中肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDPK1) 表达及其与上皮间质转化(EMT)的相关性及临床意义。**方法** 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月西安市人民医院泌尿外科收治的前列腺癌患者 110 例。实时荧光定量 PCR 检测癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因[Twist、E 钙黏素 (E-cad)、N 钙黏素 (N-cad)] mRNA 表达水平,免疫组化检测组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平; Pearson 相关研究 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者生存预后的影响; 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者预后的影响因素。**结果** 与癌旁组织比较, 癌组织中 CPT1A、PDPK1、Twist、N-cad mRNA 表达升高, E-cad mRNA 表达降低 ($t/P=37.485/<0.001$, $42.555/<0.001$, $41.666/<0.001$, $33.161/<0.001$, $37.382/<0.001$); 前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 分别与 Twist、N-cad mRNA 表达呈正相关, 与 E-cad mRNA 呈负相关 (CPT1A: $r/P=0.722/<0.001$, $0.630/<0.001$, $-0.712/<0.001$; PDPK1: $r/P=0.651/<0.001$, $0.643/<0.001$, $-0.730/<0.001$); 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率为 70.91% (78/110)、65.45% (72/110), 高于癌旁组织的 5.45% (6/110)、6.36% (7/110) ($\chi^2/P=99.832/<0.001$, $52.011/<0.001$); TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 T1~2 期、Gleason 评分≤7 分的患者 (CPT1A: $\chi^2/P=9.870/0.002$, $7.405/0.007$, PDPK1: $\chi^2/P=13.062/<0.001$, $12.351/<0.001$); CPT1A 阳性组、PDPK1 阳性组 3 年无进展生存率分别为 51.28% (40/78)、48.61% (35/72), 低于 CPT1A 阴性组、PDPK1 阴性组的 81.25% (26/32)、81.58% (31/38) (Log-rank $\chi^2=7.845$, 10.980 , $P=0.005$, 0.001); TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分、CPT1A 阳性、PDPK1 阳性是影响前列腺癌患者预后的危险因素 [HR (95% CI) = 1.324 (1.074~1.633), 1.370 (1.092~1.720), 1.326 (1.077~1.632), 1.301 (1.110~1.525)]。**结论** 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达升高, 与 EMT 基因表达具有相关性, 是评估前列腺癌预后的肿瘤标志物。

【关键词】 前列腺癌; 肉碱棕榈酰转移酶 1A; 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1; 上皮间质转化; 预后**【中图分类号】** R737.25**【文献标识码】** A

The correlation between CPT1A, PDPK1 expression and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer and its clinical significance Gu Hao, Li Bo, Su Ruiping, Guo Boxin, Wang Bao. Urology, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital/Northwestern University Affiliated People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-ZD-60)

Corresponding author: Wang Bao, E-mail: 272567593@qq.com

【Abstract】 Objective To study the expression of carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A) and 3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDPK1) in prostate cancer and its correlation with epithelial mesenchymal transition (EMT) and its clinical significance. **Method:** A total of 110 patients with prostate cancer treated in the Department of Urology of Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital / Northwest University Affiliated People's Hospital) from January 2019 to December 2021 were selected. The expression levels of CPT1A mRNA, PDPK1 mRNA and EMT genes[Twist, E-cadherin (E-cad), N-cadherin (N-cad)] mRNA in tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation was used to study the correlation between CPT1A mRNA, PDPK1 mRNA and EMT gene; the expression of CPT1A and PDPK1 protein was detected by immunohistochemistry; the effect of CPT1A and PDPK1 protein expression on the prognosis of prostate cancer was statistically analyzed. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression of CPT1A mRNA, PDPK1 mRNA

NA, Twist mRNA, N-cad mRNA in cancer tissues was higher, and the expression of E-cad mRNA was lower ($t/P=37.485/<0.001, 42.555/<0.001, 41.666/<0.001, 33.161/<0.001, 37.382/<0.001$); the expression of CPT1A mRNA and PDPK1 mRNA in prostate cancer was positively correlated with the expression of EMT gene Twist mRNA and N-cad mRNA ($r=0.722, 0.630; 0.651, 0.643$, all $P<0.001$), and negatively correlated with E-cad mRNA ($r=-0.712, -0.730$, all $P<0.001$); the positive rates of CPT1A and PDPK1 protein in prostate cancer tissues were 70.91% (78 / 110) and 65.45% (72 / 110), which were higher than those in adjacent tissues 5.45% (6 / 110) and 6.36% (7 / 110) ($\chi^2=99.832, 52.011$, all $P<0.001$); the positive rates of CPT1A and PDPK1 protein in prostate cancer tissues with T3 a stage and Gleason score >7 were increased ($\chi^2/P=9.870/0.002, 7.405/0.007; 13.062/<0.001, 12.351/<0.001$). The 3-year progression-free survival rates of CPT1A positive group and PDPK1 positive group were 51.28% (40 / 78) and 48.61% (35 / 72), respectively, which were lower than 81.25% (26 / 32) and 81.58% (31/38) of CPT1A negative group and PDPK1 negative group (Log-rank $\chi^2=7.845, 10.980, P=0.005, 0.001$). CPT1A positive, PDPK1 positive, T3 a stage and Gleason score >7 were risk factors affecting the prognosis of prostate cancer [OR (95%CI) = 1.326 (1.077–1.632), 1.301 (1.110–1.525), 1.324 (1.074–1.633), 1.370 (1.092–1.720)]. **Conclusion** The expression of CPT1A and PDPK1 in prostate cancer is increased, which is positively correlated with the expression of EMT gene, and is a tumor marker for evaluating the prognosis of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; Carnitine palmitoyltransferase 1A; 3-phosphate inositol dependent protein kinase 1; Epithelial mesenchymal transition; Prognosis

前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤,2020 年前列腺癌发病人数占全球男性癌症发病的 14.1%, 病死率占 6.8%^[1]。前列腺癌的治疗包括手术、内分泌治疗及放疗等,但患者的预后仍存在较大的差异^[2]。肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 是肉碱依赖性转运到线粒体内膜的关键酶,参与长链脂肪酸的线粒体氧化过程^[3]。研究表明,肾癌、肺癌中 CPT1A 的表达上调能促进癌细胞的迁移与侵袭,是新的预后评估分子靶标^[4-5]。3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide dependent protein kinase 1, PDPK1) 具有 3-磷酸依赖性蛋白激酶活性,其能激活细胞表面受体信号通路,调节细胞内信号转导过程^[6]。研究表明,胰腺癌、卵巢癌中 PDPK1 的过表达能上调基质金属蛋白酶 2 的表达,促进肿瘤增殖及迁移。上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 指细胞丧失上皮基底特征,获得迁移能力的间质特征,是前列腺癌进展的重要机制^[7-9]。目前,前列腺癌中 CPT1A、PDPK1 表达的临床意义尚不清楚,本研究旨在研究前列腺癌中 CPT1A、PDPK1 表达与 EMT 基因及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月西安市人民医院泌尿外科收治的前列腺癌患者 110 例。年龄 38~80 (64.25±8.17) 岁;病程 7~60 (16.71±7.20) d;合并高血压 34 例,糖尿病 12 例;TNM 分期:T1~2 期 64 例,T3a 期 46 例;病理分级:Gleason 评分 ≤ 7 分者 50 例,Gleason 评分 >7 分者 60 例;总前列腺特异抗原 (PSA): $<20 \mu\text{g/L}$ 67 例, $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 43 例;吸烟史 34

例,均无明显诱因及家族遗传史。本研究经医院伦理委员会批准 (2018 伦审第 029-11 号),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经术后病理证实为前列腺癌;②术后均接受内分泌治疗;③临床资料完整;④既往无放疗化疗治疗。(2) 排除标准:①合并其他肿瘤;②合并脑卒中、冠心病、慢性肾功能不全、慢性肝功能不全;③合并精神系统疾病;④N1 或 M1 期患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达检测: 取前列腺癌组织和癌旁组织各 50 mg,液氮中研磨,采用 TRIzol 法提取组织总 RNA,微量分光光度计 (美国赛默飞公司, Narodrop2000) 测量 $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$ 比值 = 1.8~2.0。采用逆转录试剂盒 (日本 TaKaRa 公司,货号 RR047A) 逆转录成 cDNA,于 -20°C 保存。使用荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司, StepOnePlus™ 型) 进行实时荧光定量 PCR 反应,按 SYBR® Premix Ex Taq 试剂盒说明操作 (日本 TaKaRa 公司,货号 RR420A)。引物序列由上海华大公司设计并合成。总体系:SYBR® Premix Ex Taq (Tli RNaseH Plus) 10 μl , PCR 上下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各 0.4 μl , ROX Reference Dye (50 $\times$) 0.4 μl , cDNA 2 μl , ddH₂O 6.8 μl 。反应程序:预变性 (1 次) 95°C 5 min, PCR 反应 (循环 40 次) 95°C 30 s、 60°C 30 s。以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 [Twist、N-钙黏素 (N-cadherin、N-cad)、E-钙黏素 (E-cadherin、E-cad)] mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 CPT1A、PDPK1 mRNA 及 EMT 基因引物序列

Tab.1 Primer sequences for CPT1A, PDPK1 mRNA, and EMT genes

基因	上游引物	下游引物
CPT1A	5'-CTGTGATACGGATCA-GAAACCG-3'	5'-TCCACCAAACAATAA-AGAGTGCT-3'
PDPK1	5'-GAGAGCCACTATGGA-ACACCA-3'	5'-GGAGGTCTCAACACG-AGGT-3'
Twist	5'-GGATTGCCCATATCA-CGTCTTT-3'	5'-TCCCGTAACCCTCTA-GGGAATA-3'
N-cad	5'-TCCAGTTGGCTTATC-GTGCTG-3'	5'-TCCAGAGTCCGATTG-ATTTTTC-3'
E-cad	5'-ATCAATCGGACTCTG-GAAACCG-3'	5'-TCAGGGAGTAGCGCA-TGGT-3'
GAPDH	5'-ATGCGCTACTCCCTG-AAAGTG-3'	5'-GTGGCAGGACTCATC-TTGC-3'

1.3.2 CPT1A、PDPK1 蛋白水平检测:将癌组织和癌旁组织石蜡切片经脱蜡、酒精水化后进行柠檬酸盐溶液中抗原修复,95℃ 10 min,自然冷却后,用 3% H₂O₂ 浸泡 15 min 阻断内源性过氧化物酶,滴加 10% 山羊血清封闭液封闭 30 min,滴加配制好相应浓度(CPT1A、PDPK1 一抗稀释比均为 1:100)的一抗(abcam 公司,货号 ab220789、ab52893),4℃ 孵育过夜,滴加二抗,室温孵育 60 min,DAB 显色液显色 5 min,浸入苏木素染液中 3 min,0.1% 盐酸酒精中分化约 5 s,0.2% 氨水中返蓝 30 s,脱水透明然后封片。采用双盲阅片进行免疫组化评分,然后根据染色强度(0 分:无染色,1 分:淡黄色,2 分:黄褐色)及阳性细胞的比例(0 分:≤ 5%,1 分:6%~25%,2 分:26%~50%,3 分:51%~100%)进行评分评级。两项得分相乘,<2 分为阴性,≥ 2 分为阳性。

1.3.3 随访:患者出院后通过电话或门诊复查随访,术后每 1~3 个月复查 PSA,每 6 个月~1 年复查前列腺 MR 与全身骨断层显像 1 次,随访 3 年。疾病无进展生存期定义为前列腺癌根治术后至出现肿瘤复发、转移、死亡或随访结束的时间。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用卡方检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间

比较采用 *t* 检验;Pearson 相关研究 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性;使用 GraphPad Prism 9.0 软件按 Kaplan-Meier 生存法绘制 CPT1A、PDPK1 阳性组和阴性组的生存曲线,采用 Log-Rank 检验分析 2 组的差异;多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者不良预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达比较 与癌旁组织比较,癌组织中 CPT1A、PDPK1、Twist、N-cad mRNA 表达升高,E-cad mRNA 表达降低($P < 0.01$),见表 2。

2.2 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 分别与 Twist、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 呈负相关(CPT1A: $r/P = 0.722 / < 0.001$ 、 $0.630 / < 0.001$ 、 $-0.712 / < 0.001$;PDPK1: $r/P = 0.651 / < 0.001$ 、 $0.643 / < 0.001$ 、 $-0.730 / < 0.001$)。

2.3 癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平比较 CPT1A、PDPK1 蛋白位于细胞浆和细胞膜。前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率为 70.91% (78/110)、65.45% (72/110),分别高于癌旁组织的 5.45% (6/110)、6.36% (7/110) ($\chi^2/P = 99.832 / < 0.001$ 、 $52.011 / < 0.001$),见图 1。

2.4 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平在不同临床病理特征中比较 TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 T1~2 期、Gleason 评分≤ 7 分患者,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.5 癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者预后的影响 前列腺癌患者 110 例随访 3 年,死亡 10 例,复发 12 例,转移 22 例,3 年无进展生存率为 60.00% (66/110)。CPT1A 阳性组、PDPK1 阳性组 3 年无进展生存率分别为 51.28% (40/78)、48.61% (35/72),低于 CPT1A 阴性组、PDPK1 阴性组的 81.25% (26/32)、81.58% (31/38) (Log-rank $\chi^2 = 7.845$ 、 10.980 , $P = 0.005$ 、 0.001),见表 2。

表 2 癌旁组织和癌组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of CPT1A, PDPK1, and EMT genes between adjacent and cancerous tissues

组别	例数	CPT1A	PDPK1	Twist	N-cad	E-cad
癌旁组织	110	1.06±0.20	0.88±0.23	0.81±0.15	0.98±0.21	2.65±0.48
癌组织	110	2.82±0.45	3.15±0.51	2.47±0.39	3.20±0.67	0.81±0.19
<i>t</i> 值		37.485	42.555	41.666	33.161	37.382
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 前列腺癌组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences in CPT1A and PDPK1 protein levels in prostate cancer tissues with different clinical/pathological features

项 目	例数	CPT1A 阳性 (n=78)	χ^2 值	P 值	PDPK1 阳性 (n=72)	χ^2 值	P 值
年龄	<60 岁	28 (66.67)	0.593	0.441	23 (54.76)	3.435	0.064
	≥60 岁	50 (73.53)			49 (72.06)		
吸烟史	有	28 (82.35)	3.124	0.077	26 (76.47)	2.641	0.104
	无	50 (65.79)			46 (60.53)		
肿瘤分期	T1~2 期	38 (59.38)	9.870	0.002	33 (51.56)	13.062	<0.001
	T3a 期	40 (86.96)			39 (84.78)		
Gleason 评分	≤7 分	29 (58.00)	7.405	0.007	24 (48.00)	12.351	<0.001
	>7 分	49 (81.67)			48 (80.00)		
术前 PSA	<20 μg/L	46 (68.66)	0.422	0.516	41 (61.19)	1.376	0.241
	≥20 μg/L	32 (74.42)			31 (72.09)		

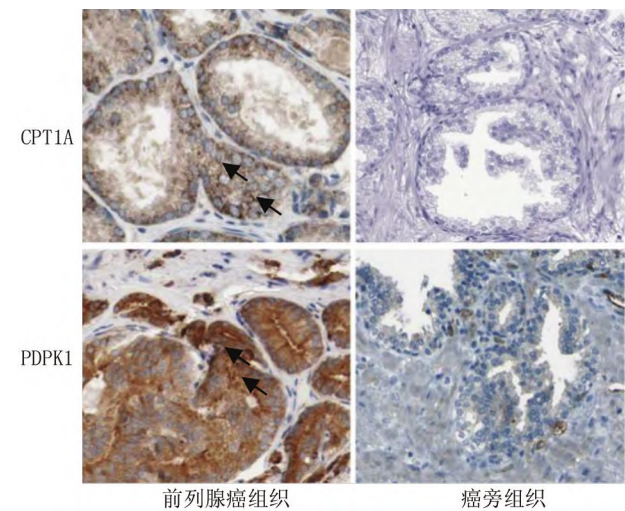


图 1 前列腺癌组织和癌旁组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平比较 (免疫组化, ×200)

Fig.1 Comparison of CPT1A and PDPK1 protein levels between prostate cancer tissue and adjacent tissue (immunohistochemistry, × 200)

2.6 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者不良预后的影响因素 以前列腺癌患者预后不良为因变量(1=进展,0=未进展),以 TNM 分期(T3a 期=1, T1~2 期=0)、Gleason 评分(>7 分=1, ≤7 分=0)、CPT1A(阳性=1, 阴性=0)、PDPK1(阳性=1, 阴性=0)为自变量进行 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分、CPT1A 阳性、PDPK1 阳性是影响前列腺癌患者不良预后的危险因素($P<0.01$),见表 4。

3 讨 论

前列腺癌是好发于前列腺外周带的上皮源性恶性肿瘤,其发病机制与遗传、环境、肥胖、雄激素水平等有关。目前,前列腺癌的治疗包括根治性前列腺切除术、根治性外放射治疗、雄激素剥夺治疗等,但肿瘤仍可发

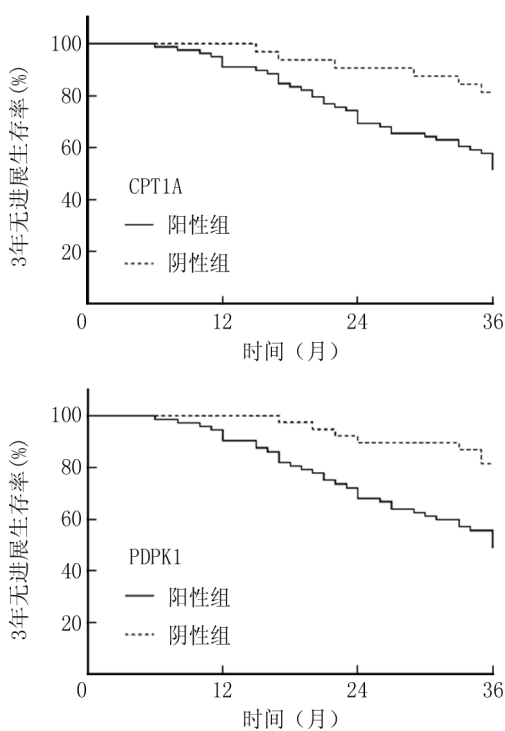


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CPT1A and PDPK1 protein levels on the prognosis of prostate cancer patients

表 4 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者预后的影响因素

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

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 T3a 期	0.281	0.107	6.897	<0.001	1.324	1.074~1.633
Gleason 评分>7 分	0.315	0.116	7.374	<0.001	1.370	1.092~1.720
CPT1A 阳性	0.282	0.106	7.078	<0.001	1.326	1.077~1.632
PDPK1 阳性	0.263	0.081	10.542	<0.001	1.301	1.110~1.525

生局部复发或远处转移。目前前列腺癌预后评估主要根据 TNM 分期、Gleason 分级、血清 PSA 水平等临床参数,但炎症反应、感染及出血等因素均可影响血清 PSA 水平及分期的准确性^[10]。因此,有必要深入研究前列腺癌预后评估的标志物,为临床制定个性化治疗方案提供指导意义。

CPT1A 是一种存在于线粒体外膜中的肉碱棕榈酰转移酶,催化脂酰肉碱转移到线粒体内膜,是脂肪酸氧化的重要代谢通路。研究表明,CPT1A 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、胶质瘤、肺癌中高表达,其能增强乙酰辅酶 A 的代谢,促进肿瘤淋巴管生成和肿瘤转移^[10]。本研究中,前列腺癌组织中 CPT1A 表达升高,与既往学者在前列腺癌细胞系 PC-3 中报道的结果一致^[11]。研究表明,前列腺癌细胞系 PC-3 中可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂的表达上调能够磷酸化激活细胞外调节信号激酶 1/2 和 AKT,促进癌细胞脂质分解代谢,上调 CPT1A 的基因表达,促进癌细胞的增殖^[11]。本研究发现,前列腺癌中 CPT1A mRNA 与 EMT 基因表达有关,与既往学者在体外细胞实验中的研究结果相似^[12],本研究在组织样本水平也观察到 CPT1A 表达与 EMT 基因的相关性,表明 CPT1A 可能通过促进 EMT 过程,促进肿瘤进展。分析其机制,CPT1A 能够结合并稳定转录因子 Snail,Snail 能在转录水平上调 N-cad mRNA 的表达,同时诱导无氧糖酵解,促进癌细胞的增殖和转移扩散^[12]。本研究也证实,T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌组织中 CPT1A 蛋白阳性率较高。分析其原因,CPT1A 的过表达能够增加细胞内 NADP⁺/NADPH 比值,促进胃癌细胞脂肪酸氧化过程,促进 EMT 的发生,增强癌细胞增殖和迁移能力,导致肿瘤分期分级升高^[13]。本研究中,CPT1A 阳性的前列腺癌患者预后较差。其原因是 CPT1A 阳性的前列腺癌细胞的葡萄糖代谢由氧化磷酸化向有氧糖酵解转换,同时脂肪酸 β -氧化代谢增强,肿瘤微环境中 ALDH⁺/CD133⁺干细胞亚群数量显著增加,增强肿瘤对化疗及内分泌治疗的抵抗性^[14]。有学者通过靶向抑制 CPT1A 的表达,促进 c-Myc 的泛素化和降解,抑制核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 系统,导致细胞内活性氧的产生及铁死亡的发生,可能是新的癌症治疗策略^[15]。

PDPK1 是一种丙酮酸脱氢酶激酶,主要分布在线粒体基质中,其作为糖酵解途径的关键酶,通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物的活性,抑制三羧酸循环,促进细胞糖酵解^[16]。研究表明,子宫内膜癌、肺癌中 PDPK1 表达上调,其能磷酸化激活 AKT,促进肿瘤血管生成、细

胞增殖和迁移,是新的预后相关肿瘤标志物^[17-18]。本研究中,前列腺癌组织中 PDPK1 表达升高,与既往学者在前列腺癌细胞 DU145、PC-3 中鉴定的结果一致^[19]。研究表明,前列腺癌中 CPT1A 的高表达可促进转录因子特异蛋白 5 的琥珀酰化修饰,增强特异蛋白 5 与 PDPK1 启动子结合,促进 PDPK1 mRNA 的转录和蛋白水平,PDPK1 进一步激活 AKT/人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞的糖酵解和细胞增殖^[20]。本研究中,前列腺癌组织中 PDPK1 mRNA 与 EMT 基因表达有关,提示 PDPK1 可能通过诱导前列腺癌 EMT 过程,促进前列腺癌的恶性进展。研究表明,胶质母细胞瘤中转化生长因子 β 能够上调 PDPK1 蛋白表达,PDPK1 通过激活转录因子 c-Jun 诱导 EMT 过程,促进癌细胞迁移和侵袭^[21]。另有学者报道,在肺癌中 PDPK1 以蛋白激酶 B 非依赖的方式抑制泛素介导的 Notch1 的蛋白降解,Notch1 能够激活下游信号通路,诱导癌细胞 EMT 过程,促进癌细胞的侵袭和转移^[22]。本研究在蛋白水平发现,T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌组织中 PDPK1 蛋白阳性率升高。有研究表明,前列腺癌中白血病抑制因子受体 K620 位点的异常乙酰化修饰促进其同源二聚化,进一步招募 PDPK1 激活 AKT 信号传导,促进组蛋白乙酰化酶合成通用控制蛋白 5 的蛋白表达,癌细胞侵袭能力增强,导致前列腺癌的肿瘤分期增加^[23]。本研究中,PDPK1 阳性的前列腺癌患者预后较差,既往学者在细胞水平也证实 PDPK1 的过表达能促进癌细胞的增殖,导致患者不良预后^[19]。笔者分析,PDPK1 阳性表达的癌细胞磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路过度激活,导致干性标志物 SOX2、KLF4 的表达显著上调,增强癌细胞对 DNA 损伤的修复能力,对放化疗等治疗的抵抗性增加,导致患者不良预后^[24-25]。

4 结 论

综上所述,前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达升高,两者与 EMT 基因表达具有相关性,与 TNM 分期及 Gleason 评分有关。临床中可通过检测前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 的表达,评估前列腺癌患者的预后。但本研究样本量有限,缺乏外部数据以验证其广泛适用性,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

顾浩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李帛:提出研究思路,分析试验数据,论文修改;苏瑞平:实施研究过程,资料搜集整理;郭博昕:实施研究过程,进行统计学分析;王宝:提

出研究选题,论文审核

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] 王潇然,陆巍,于欣,等. NRG1、HER3 在前列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,2024,23(1):63-67. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.011.
- [3] Frigini EN, Barrera EE, Pantano S, et al. Role of membrane curvature on the activation/deactivation of carnitine palmitoyltransferase 1A: A coarse grain molecular dynamic study[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2020,1862(2):1830-1844. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183094.
- [4] 黄义强,彭松,唐朋,等. CPT1A、CPT2 表达水平在肾透明细胞癌预后评估中的价值[J]. 陆军军医大学学报, 2023,45(1):45-53. DOI:10.16016/j.2097-0927.202205078.
- [5] 贾建博,王涛,辛向兵,等. CPT1A 促进肺癌转移的调控作用[J]. 海南医学, 2019,30(1):5-8. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2019.01.002.
- [6] Zheng N, Wei J, Wu D, et al. Master kinase PDK1 in tumorigenesis[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023,1878(6):1889-1899. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188971.
- [7] 燕坤,邱爱燕,薛栋,等. TRIM28、PDK1 及 N-cadherin 在胰腺癌中的表达和临床意义[J]. 国际外科学杂志, 2024,51(10):682-687. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240327-00091.
- [8] Wang Y, Chang H, Li X, et al. Estrogen regulates PDPK1 to promote cell proliferation in epithelial ovarian cancer[J]. Heliyon, 2024,10(22):40296-40308. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e40296.
- [9] Masola V, Franchi M, Zaza G, et al. Heparanase regulates EMT and cancer stem cell properties in prostate tumors[J]. Front Oncol, 2022,12(7):9184-9199. DOI: 10.3389/fonc.2022.918419.
- [10] Liu J, Dong L, Zhu Y, et al. Prostate cancer treatment - China's perspective[J]. Cancer Lett, 2022,550(6):2159-2167. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215927.
- [11] Altuna-Coy A, Ruiz-Plazas X, Alves-Santiago M, et al. Serum levels of the cytokine TWEAK are associated with metabolic status in patients with prostate cancer and modulate cancer cell lipid metabolism in vitro[J]. Cancers (Basel), 2021,13(18):4688-4697. DOI: 10.3390/cancers13184688.
- [12] Yang S, Liu Y, Tang C, et al. The CPT1A/Snail axis promotes pancreatic adenocarcinoma progression and metastasis by activating the glycolytic pathway[J]. iScience, 2023,26(10):1078-1089. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107869.
- [13] Wang L, Li C, Song Y, et al. Inhibition of carnitine palmitoyl transferase 1A-induced fatty acid oxidation suppresses cell progression in gastric cancer[J]. Arch Biochem Biophys, 2020,696(9):1086-1094. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108664.
- [14] Nimmakayala RK, Leon F, Rachagani S, et al. Metabolic programming of distinct cancer stem cells promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2021,40(1):215-231. DOI: 10.1038/s41388-020-01518-2.
- [15] Ma L, Chen C, Zhao C, et al. Targeting carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A) induces ferroptosis and synergizes with immunotherapy in lung cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024,9(1):64-73. DOI: 10.1038/s41392-024-01772-w.
- [16] Hu B, Zhang Y, Deng T, et al. PDPK1 regulates autophagosome biogenesis by binding to PIK3C3[J]. Autophagy, 2021,17(9):2166-2183. DOI: 10.1080/15548627.2020.1817279.
- [17] 何建清,杨立芬,陈莹,等. 子宫内膜癌血清 PDK1、Lin28B、HMGA2 变化及意义[J]. 山东医药, 2024,64(4):73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.04.017.
- [18] Tang N, Hu B, Zhang Y, et al. Possible involvement of the hedgehog and PDPK1-Akt pathways in the growth and migration of small-cell lung cancer[J]. J Int Med Res, 2021,49(5):6758-6766. DOI: 10.1177/03000605211016562.
- [19] Nalairndran G, Hassan ARA, Mai CW, et al. Phosphoinositide-dependent Kinase-1 (PDPK1) regulates serum/glucocorticoid-regulated Kinase 3 (SGK3) for prostate cancer cell survival[J]. J Cell Mol Med, 2020,24(20):12188-12198. DOI: 10.1111/jcmm.15876.
- [20] Liu S, Chen X, Zhang L, et al. CPT1A mediates the succinylation of SP5 which activates transcription of PDPK1 to promote the viability and glycolysis of prostate cancer cells[J]. Cancer Biol Ther, 2024,25(1):2329-2337. DOI: 10.1080/15384047.2024.2329372.
- [21] Luo D, Xu X, Li J, et al. The PDK1/c-Jun pathway activated by TGF-beta induces EMT and promotes proliferation and invasion in human glioblastoma[J]. Int J Oncol, 2018,53(5):2067-2080. DOI: 10.3892/ijo.2018.4525.
- [22] Jing P, Zhou S, Xu P, et al. PDK1 promotes metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hypopharyngeal carcinoma via the Notch1 signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2020,386(2):1117-1126. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111746.
- [23] Ding Y, Chi H, Shao J, et al. Leukemia inhibitory factor receptor homodimerization mediated by acetylation of extracellular lysine promotes prostate cancer progression through the PDPK1/AKT/GCN5 axis[J]. Clin Transl Med, 2022,12(2):676-689. DOI: 10.1002/ctm2.676.
- [24] 李鸿斌,贺宝忠,侯琳,等. KMT2D 在前列腺癌患者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,2023,22(4):373-376,382. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.007.
- [25] Bamodu OA, Chang HL, Ong JR, et al. Elevated PDK1 expression drives PI3K/AKT/MTOR signaling promotes radiation-resistant and dedifferentiated phenotype of hepatocellular carcinoma[J]. Cells, 2020,9(3):746-753. DOI: 10.3390/cells9030746.

(收稿日期:2025-01-20)