【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.010

论著 · 临床

食管鳞状细胞癌组织中 EIF3H、PRP19 表达与 Hippo/YAP 通路的相关性及预后价值

祁伟，李清梅，许发功，任海芬，马贤

基金项目：青海省卫生健康科研课题（2021-wjzdx-77）

作者单位：810000　西宁，青海省中医院病理科（祁伟、许发功、任海芬、马贤），血液肿瘤科（李清梅）
通信作者：许发功，E-mail：82252950@ qq.com

【摘　要】 **目的**　研究食管鳞状细胞癌（ESCC）中真核翻译起始因子 3H（EIF3H）、mRNA 前体剪切因子 19（PRP19）表达，分析两者与 Hippo/YAP 通路的相关性及预后价值。**方法**　回顾性选取 2017 年 2 月—2021 年 2 月青海省中医院血液肿瘤科收治的 ESCC 患者 120 例的癌组织及癌旁组织。采用 qPCR 检测 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路相关基因［哺乳动物不育系 20 样激酶 1（MST1）、Yes 相关蛋白 1（YAP1）］mRNA 表达，免疫组化检测 EIF3H、PRP19 蛋白表达。Pearson 相关系数分析 EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性；采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素。**结果**　ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19、MST1、YAP1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织（t/P = 32.933/<0.001、39.204/<0.001、32.492/<0.001、41.524/<0.001）；Pearson 相关分析显示，ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 mRNA 表达分别与 MST1、YAP1 mRNA 表达呈正相关（EIF3H：r/P = 0.663/<0.001、0.706/<0.001；PRP19：r/P = 0.678/<0.001、0.724/<0.001）；癌组织 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率分别为 65.00%（78/120）、63.33%（76/120），高于癌旁组织的 5.00%（6/120）、6.67%（8/120），差异有统计学意义（χ^2/P = 94.945/<0.001、84.689/<0.001）；TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移（χ^2/P = 17.802/<0.001、12.624/<0.001、16.800/<0.001、12.146/<0.001）；ESCC 患者 120 例 3 年总体生存率（OS）为 58.33%（70/120），EIF3H 阳性组、PRP19 阳性组 3 年 OS 分别为 43.59%（34/78）、40.79%（31/76），低于 EIF3H 阴性组、PRP19 阴性组的 85.71%（36/42）、88.64%（39/44），差异有统计学意义（Log Rank χ^2 = 20.970、19.350，P 均<0.001）；TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、EIF3H 阳性、PRP19 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素［HR（95%CI）= 1.665（1.145～2.421）、1.501（1.205～1.869）、1.539（1.209～1.958）、1.391（1.139～1.699）］。**结论**　ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达升高，两者可能通过 Hippo/YAP 通路促进 ESCC 肿瘤进展，是评估 ESCC 预后的标志物。

【关键词】 食管鳞状细胞癌；真核翻译起始因子 3H；mRNA 前体剪切因子 19；Hippo/YAP 通路；预后
【中图分类号】 R735.1　　【文献标识码】 A

The correlation between the expression of EIF3H, PRP19 and Hippo / YAP pathway in esophageal squamous cell carcinoma and its prognostic value

Qi Wei *, *Li Qingmei*, *Xu Fagong*, *Ren Haifen*, *Ma Xian*. * *Department of Pathology*, *Qinghai Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital*, *Qinghai*, *Xining* 810000, *China*

Funding program: *Health Research Project of Qinghai Province* (2021-*wjzdx*-77)

Corresponding author: *Xu Fagong*, *E-mail*: 82252950@ *qq.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To study the expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H (EIF3H) and pre-mRNA processing factor 19 (PRP19) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to analyze their correlation with Hippo / YAP pathway and prognostic value. **Methods**　The cancer tissues and adjacent tissues of 120 ESCC patients admitted to the Department of Hematology and Oncology, Qinghai Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital from February 2017 to February 2021 were selected. qPCR was used to detect the mRNA expression of EIF3 H, PRP19, Hippo / YAP pathway-related genes[mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1), Yes associated protein 1 (YAP1)], and immunohistochemistry was used to detect the protein expression of EIF3 H and PRP19.Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between EIF3 H, PRP19 mRNA expression and Hippo / YAP pathway-related gene mRNA expression; Kaplan-Meier

中国知网　https://www.cnki.net

curve and Cox regression were used to analyze the prognostic factors of ESCC patients. **Results** The relative expression levels of EIF3 H, PRP19, MST1 and YAP1 mRNA in ESCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (*t/P*= 32.933/<0.001,39.204/<0.001,32.492/<0.001,41.524/<0.001); Pearson correlation analysis showed that the expression of EIF3H and PRP19 mRNA was positively correlated with the expression of MST1 and YAP1 mRNA in ESCC patients (EIF3H: *r/P*= 0.663/<0.001,0.706/<0.001; PRP19: *r/P*= 0.678/<0.001,0.724/<0.001); the positive rates of EIF3 H and PRP19 protein in cancer tissues were 65.00 % (78 / 120) and 63.33 % (76 / 120), respectively, which were higher than 5.00 % (6 / 120) and 6.67% (8/120) in adjacent tissues, the difference was statistically significant (χ^2/P = 94.945/< 0.001, 84.689/< 0.001); The positive rates of EIF3H and PRP19 protein in ESCC patients with TNM stage Ⅲ and lymph node metastasis were higher than those in TNM stage Ⅰ ~ Ⅱ and no lymph node metastasis (χ^2/P= 17.802/<0.001,12.624/<0.001,16.800/<0.001,12.146/< 0.001); The 3-year overall survival (OS) of 120 ESCC patients was 58.33 % (70 / 120), the 3-year OS of EIF3H positive group and PRP19 positive group was 43.59 % (34 / 78) and 40.79 % (31 / 76), respectively, which was lower than 85.71 % (36 / 42) and 88.64 % (39 / 44) of EIF3H negative group and PRP19 negative group, and the difference was statistically significant (Log Rank χ^2 =20.970,19.350,*P*<0.001). TNM stage Ⅲ, lymph node metastasis, EIF3 H positive and PRP19 positive were independent risk factors affecting the prognosis of ESCC patients[*HR(95% CI)*= 1.665(1.145－2.421),1.501(1.205－1.869),1.539(1.209－1.958),1.391(1.139－1.699)]. **Conclusion** The elevated expression of EIF3H and PRP19 in ESCC may promote tumor progression through the Hippo/YAP pathway and serve as markers for assessing the prognosis of ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H; Pre-mRNA processing factor 19; Hippo/YAP pathway; Prognosis

食管癌是全球第六大癌症死亡原因,每年新发60.4万例,死亡 54.4 万例,以食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)最常见[1]。真核翻译起始因子 3H(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H,EIF3H)具有金属依赖的去泛素酶活性,位于细胞外的外泌体和细胞膜上,参与泛素依赖的蛋白酶体途径的蛋白质分解代谢过程的调控[2]。研究表明,胰腺癌中 EIF3H 的表达升高,其能促进细胞周期 G2 的进行,抑制细胞凋亡,诱导癌细胞的转移[3]。mRNA 前体剪切因子 19(pre-mRNA processing factor 19,PRP19)具有蛋白质结合活性和泛素连接酶活性,参与调节 DNA 损伤修复、mRNA 剪接等生物学过程[4]。宫颈癌中 PRP19 表达上调,其能够激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进宫颈癌的肿瘤进展[5]。Hippo/YAP 通路的过度激活在 ESCC 的发生发展过程中起重要作用,可能是食管癌的潜在治疗策略。然而,目前 ESCC 中 EIF3H、PRP19 的表达与 Hippo/YAP 信号通路的关系及预后意义研究较少。本研究旨在检测 ESCC 中 EIF3H、PRP19 的表达,分析两者与 Hippo/YAP 信号通路相关基因的相关性及预后价值,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　回顾性选取 2017 年 2 月—2021 年 2 月青海省中医院血液肿瘤科收治的 ESCC 患者 120 例的癌组织及癌旁组织。患者中男 73 例,女 47 例;年龄 30~79(57.26±8.14)岁;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 72 例,Ⅲ期 48 例;分化程度:高中分化 70 例,低分化 50 例;ESCC 肿瘤位置:上胸段 36 例,中胸段 50 例,下胸段 34 例;淋巴结转移 55 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LW-2021-009),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初次就诊并接受治疗;②病理组织学检查明确为原发性 ESCC;③一般体能状况良好,临床资料齐全。(2)排除标准:①伴有严重的心功能不全或肝肾功能障碍;②合并肝肺等脏器恶性肿瘤;③合并严重肝肾功能衰竭、精神障碍性疾病。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达检测:取术中新鲜获取的 ESCC 癌组织和癌旁组织分别约 50 mg,在无 RNA 酶环境中剪碎研磨,使用 Trizol-三氯甲烷法提取组织 RNA,利用微量分光光度计(Narodrop2000,美国赛默飞公司)检测组织 RNA,OD_{260}/OD_{280}介于 1.8~2.1 间。将 RNA 按照 GoScriptTMReverse Transcription System 试剂盒说明书(美国 Promega 公司,货号 A5001)逆转录为 cDNA。使用 qPCR 试剂盒(美国 Promega 公司,货号 A6001)进行 qPCR 实验,测定 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因[哺乳动物不育系 20 样激酶 1(mammalian sterile 20-like kinase 1,MST1)、Yes 相关蛋白 1(Yes associated protein 1,YAP1)]的 mRNA 相对表达量。引物由华大公司设计合成,引物序列见表 1。酶标仪购自美国

中国知网　https://www.cnki.net

Bio-Tek 公司(型号 17Synergy HT),PCR 仪购自美国 ABI 公司(型号 ABI-7500)。反应体系 20 μl:2× GoTag® gPCR Master Mix 10 μl,cDNA 模板 2 μl,上下游引物分别 0.5 μl,无酶水 7 μl。反应条件:预变性 95℃ 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 34 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法分析基因的表达量。

表 1　EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因引物序列

Tab. 1　Primer sequences for EIF3H, PRP19, Hippo/YAP pathway genes

基因	上游引物	下游引物
EIF3H	5'-CTTTGACGTGAAGTA-CGTGGT-3'	5'-CGTATGGCTACAAAC-ACAGCAC-3'
PRP19	5'-CTGTGTTTGTAGCCA-TACGCA-3'	5'-GGGCTCTAGGTCATG-CAGG-3'
MST1	5'-GCATGACCTAGAGCC-CCAAG-3'	5'-AGTGAGGATGCCACG-TAGAAATA-3'
YAP1	5'-CCTTGGTGCTACACA-ACAGAC-3'	5'-CAGACCTTGGTCGAG-GAACTT-3'
GAPDH	5'-CAAGGTCTGGACGAC-AACTATTG-3'	5'-CAGTGGTGGTATTGG-CTGTG-3'

1.3.2　EIF3H、PRP19 蛋白表达检测:取术中新鲜获取的癌组织和癌旁组织分别约 100 mg,甲醛固定,石蜡包埋切片,二甲苯透明,乙醇梯度水化,微波炉中抗原热修复,95℃ 10 min,双氧水阻断内源性抗原 20 min,封闭液室温封闭 30 min。兔抗人 EIF3H 抗体(美国 Abcam 公司,货号 ab251743,稀释比 1∶100)、兔抗人 PRP19 抗体(美国 Abcam 公司,货号 ab126776,稀释比 1∶50)在 4.0℃ 孵育过夜,羊抗兔二抗 37℃ 孵育 30 min。DAB 显色 5 min,苏木素染色 1 min,梯度乙醇脱水,石蜡封片。200 倍显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 DX31)下观察并拍摄。染色强度计分:无染色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;阳性细胞比例计分:≤5% 0 分,6%~25% 1 分,26%~50% 2 分,≥51% 3 分。两计分乘积 0~4 分为阴性,5~9 分为阳性。

1.3.3　随访:ESCC 患者术后均进行门诊和电话随访,随访 3 年,随访时间 2020 年 2 月 1 日—2024 年 2 月 1 日。随访内容为 ESCC 患者生存状态和生存时间。总体生存时间定义为从手术结束到因 ESCC 肿瘤复发或转移导致死亡的时间。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件分析数据。符合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;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关系数分析 EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 ESCC 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　ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达比较　ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19、MST1、YAP1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($P<0.01$),见表 2。

表 2　ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab.2　Comparison of mRNA expression of EIF3H, PRP19, Hippo/YAP pathway genes in ESCC adjacent and cancerous tissues

组　别	例数	EIF3H	PRP19	MST1	YAP1
癌旁组织	120	1.11±0.29	0.79±0.22	0.82±0.25	0.90±0.26
癌组织	120	2.90±0.52	3.01±0.58	2.12±0.36	2.87±0.45
t 值		32.933	39.204	32.492	41.524
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2　EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性　Pearson 相关分析显示,ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 mRNA 表达分别与 MST1、YAP1 mRNA 表达呈正相关(EIF3H:r/P = 0.663/<0.001、0.706/<0.001;PRP19:r/P = 0.678/<0.001、0.724/<0.001)。

2.3　ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达比较　EIF3H 蛋白定位于癌组织细胞浆和细胞膜,PRP19 蛋白定位于癌组织细胞核。癌组织 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率分别为 65.00%(78/120)、63.33%(76/120),高于癌旁组织的 5.00%(6/120)、6.67%(8/120),差异具有统计学意义(χ^2/P = 94.945/<0.001、84.689/<0.001),见图 1。

2.4　ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19 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 ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移($P<0.01$),见表 3。

2.5　癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达与 ESCC 患者生存预后的关系　ESCC 患者 120 例至随访结束时因肿瘤复发或转移导致死亡共 50 例,3 年总体生存率(overall survival, OS)为 58.33%(70/120)。EIF3H 阳性组、PRP19 阳性组 3 年 OS 分别为 43.59%(34/78)、

中国知网　https://www.cnki.net

表 3　ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异　[例(%)]

Tab.3　Differences in EIF3H and PRP19 protein expression in ESCC cancer tissues with different clinical pathological features

项　目		例数	EIF3H 阳性(n=78)	χ^2 值	P 值	PRP19 阳性(n=76)	χ^2 值	P 值
性别	男	73	50(68.49)	0.999	0.317	42(57.53)	2.699	0.100
	女	47	28(59.57)			34(72.34)		
年龄	<60 岁	71	42(59.16)	2.611	0.106	40(56.34)	3.664	0.056
	≥60 岁	49	36(73.47)			36(73.47)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	72	36(50.00)	17.802	<0.001	35(48.61)	16.800	<0.001
	Ⅲ期	48	42(87.50)			41(85.42)		
肿瘤分化程度	高中分化	70	43(61.43)	0.942	0.332	40(57.14)	2.772	0.096
	低分化	50	35(70.00)			36(72.00)		
肿瘤位置	上胸段	36	22(61.11)	1.886	0.389	17(47.22)	5.914	0.052
	中胸段	50	36(72.00)			36(72.00)		
	下胸段	34	20(58.82)			23(67.65)		
淋巴结转移	有	55	45(81.82)	12.624	<0.001	44(80.00)	12.146	<0.001
	无	65	33(50.77)			32(49.23)		

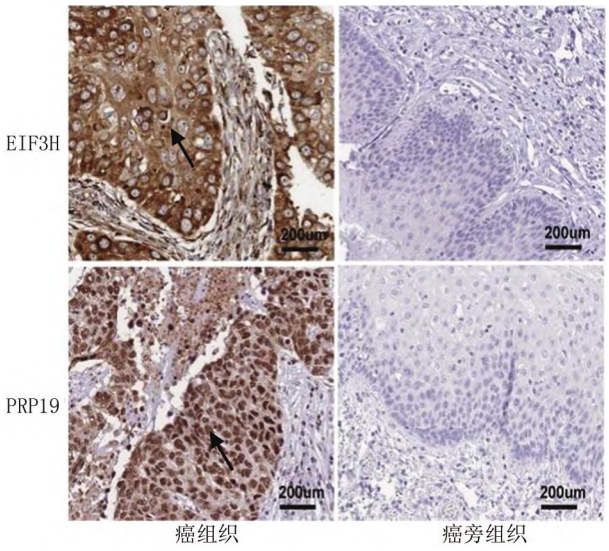

图 1　ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达情况(免疫组化,×200)

Fig.1　Expression of EIF3H and PRP19 proteins in ESCC adjacent and cancerous tissues (immunohistochemistry, ×200)

40.79%(31/76),低于 EIF3H 阴性组、PRP19 阴性组的 85.71%(36/42)、88.64%(39/44),差异有统计学意义(Log Rank χ^2=20.970、19.350,P 均<0.001),见图 2。

2.6　Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素　以 ESCC 患者预后为因变量(死亡=1,生存=0),以 TNM 分期(赋值:Ⅲ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0)、淋巴结转移(赋值:有=1,无=0)、EIF3H 蛋白(阳性=1,阴性=0)、PRP19 蛋白(阳性=1,阴性=0)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、EIF3H 阳性、PRP19 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素(P<0.01),见表 4。

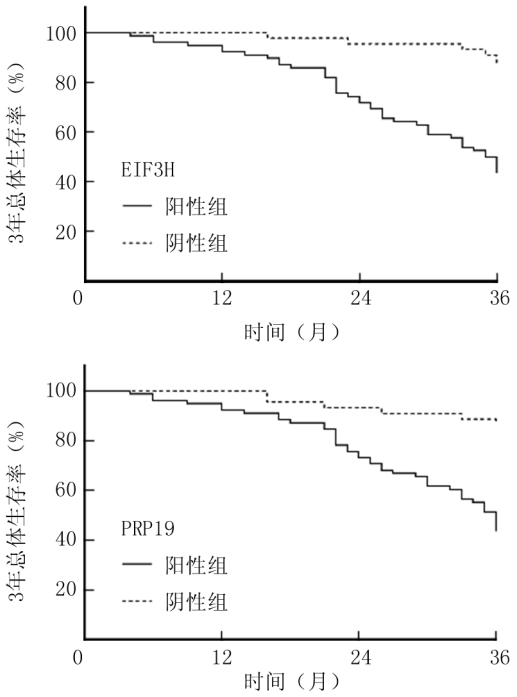

图 2　Kaplan-Meier 曲线分析 EIF3H、PRP19 蛋白表达对 ESCC 患者生存预后的影响

Fig.2　Kaplan Meier curve analysis of the impact of EIF3H and PRP19 protein expression on the survival prognosis of ESCC patients

表 4　Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素

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

自变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期Ⅲ期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145~2.421
淋巴结转移	0.406	0.112	13.141	<0.001	1.501	1.205~1.869
EIF3H 阳性	0.431	0.123	12.278	<0.001	1.539	1.209~1.958
PRP19 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139~1.699

中国知网　https://www.cnki.net

3　讨　论

食管癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤。临床上早期食管癌患者经积极治疗后预后较好,但是对于局部晚期的 ESCC 患者,手术完整切除难度大,术后肿瘤复发和转移的风险仍然较高[6]。寻找能评估 ESCC 预后的标志物意义重大。本研究表明,ESCC 中 MST1、YAP1 mRNA 表达上调,提示 ESCC 中存在 Hippo/YAP 信号通路激活的现象。研究报道,ESCC 中 G 蛋白调节子 16 通过与 MST1 相互作用,激活 YAP1 的活性,促进癌细胞的增殖和迁移[7]。深入研究 ESCC 疾病的分子机制,寻找影响 Hippo/YAP 信号通路激活的关键分子机制,有利于 ESCC 的诊治。

EIF3H 属于真核生物翻译起始子家族成员,作为蛋白质翻译起始因子参与蛋白质翻译,调控蛋白质合成和细胞正常生长,维持机体的正常生命活动[8]。研究表明,胃癌组织中 EIF3H 表达上调,其能促进细胞周期 G0/G1 期的转换,促进癌细胞增殖和集落形成,是胃癌临床治疗的新靶点[9]。本研究中,ESCC 中 EIF3H 在转录水平和蛋白表达水平均显著上调,这与既往研究中在人类基因组图谱数据库中报道的结果相似,本研究进一步在组织蛋白水平对 EIF3H 表达进行临床研究[10]。ESCC 中 EIF3H 表达与 N6 甲基腺苷修饰有关。研究表明,肺癌中甲基转移酶样因子 3 能够与 EIF3H mRNA 相互作用,促进 EIF3H mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,促进核糖体的生物合成和细胞的恶性转化[11]。本研究中,ESCC 中 EIF3H mRNA 与 MST1 mRNA、YAP1 mRNA 表达呈正相关,提示 EIF3H 可能与 Hippo/YAP 通路的激活有关。有研究报道, EIF3H 介导的 YAP 去泛素化可阻断 YAP 诱导的乳腺癌模型的肿瘤进展和转移。这些发现表明, EIF3H 上的 Trp119 和 Tyr 140 直接与 YAP1 的 N-末端区域相互作用,促进 EIF3H 和 YAP1 形成复合物,促进 YAP1 的去磷酸化,YAP1 入核后,促进肿瘤侵袭和转移[12]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 EIF3H 表达上调。分析其原因,EIF3H 作为一种去泛素化酶,其能够通过 Asp90、Asp91 和 Gln121 组成的复合物,抑制 YAP 泛素化,促进 YAP 蛋白的多泛素链的解离,导致肿瘤恶性进展[12-13]。本研究中,多因素 Cox 分析也证实 EIF3H 蛋白阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素。既往学者在动物实验中证实,敲低食管癌细胞 EIF3H 的荷瘤小鼠肿瘤容易发生远处转移,生存率显著降低[10]。分析其机制,癌组织中 EIF3H 的高表达能通过促进干性特性形成,降低辅助放化疗疗效。研究表明,EIF3H 的表达能够增强癌细胞中 Nanog、Oct-4、SOX-2 等干性标志物的表达水平,促进 $CD44^+/CD24^+$ 和 $ALDH^+$ 细胞亚群的百分比,增强肿瘤对放化疗的抵抗能力[14]。

PRP19 编码基因位于人类染色体 11q12.2,其氨基端 U-box 区域具有 E3 泛素连接酶的活性,并通过羧基端 WD40 重复区域与其它蛋白结合成复合体,参与信使 RNA 前体的加工、DNA 的损伤修复等生物学过程[15]。研究表明,肝癌中 PRP19 表达上调,可以作为预测肝细胞癌患者预后的潜在标志物[16]。本研究中,ESCC 中 PRP19 mRNA 和蛋白表达上调,这与既往学者在 ESCC 肿瘤细胞中报道的结果一致[17],本研究在组织水平进一步证实 PRP19 表达升高,提示 PRP19 参与促进 ESCC 的肿瘤发生。PRP19 的表达上调与蛋白稳定性增加有关。研究表明,肝癌中泛素 C 末端水解酶 37 过度表达,其可通过与 PRP19 相互作用,促进 PRP19 蛋白的去泛素化,促进肝癌细胞的迁移和侵袭[18]。本研究中,ESCC 中 PRP19 mRNA 与 Hippo/YAP 通路相关基因有关,并且在 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 PRP19 阳性率较高,提示 PRP19 可能通过激活 Hippo/YAP 通路,促进 ESCC 的肿瘤进展。有学者发现,神经母细胞肿瘤中 PRP19 表达上调,其通过促进 YAP1 前体 mRNA 的剪接,上调 YAP1 的表达,从而促进癌细胞的侵袭、迁移和上皮间质转化,促进肿瘤转移[19]。本研究中,PRP19 的阳性表达与 ESCC 患者不良生存预后有关。分析其原因,PRP19 通过调控致癌基因的表达,影响癌细胞的侵袭、转移及耐药性形成,导致患者不良预后。有学者报道,肝癌中环状 RNA SORE 能够与 PRP19 相互作用,增加细胞质中的致癌蛋白 Y 盒结合蛋白 1 蛋白的稳定性,增强癌细胞对索拉非尼治疗的耐药性,导致患者不良预后[20]。此外,PRP19 还能通过与 WD40 结构域相互作用,上调真核细胞起始因子 4E 的表达,促进细胞周期蛋白 D1 的翻译,增强癌细胞的 DNA 损伤修复能力,促进肝癌的放射抵抗[21]。PRP19 阳性是 ESCC 患者不良预后的危险因素,既往学者在 TCGA 数据库中也发现,PRP19 表达与 ESCC 患者的不良预后密切相关[17],与本研究结果一致,表明 PRP19 可能是评估 ESCC 患者预后的标志物。有学者通过靶向抑制 ESCC 癌细胞中 PRP19 的表达,降低甾醇调节元件结合蛋白 1 mRNA 的稳定性,抑制脂肪酸的合成,抑制 ESCC 的肿瘤进展,是潜在的 ESCC 肿瘤治疗靶点[17]。

4　结　论

综上所述,ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达升高,两者可能通过 Hippo/YAP 通路促进 ESCC 肿瘤进展,在

中国知网　https://www.cnki.net

ESCC 肿瘤发生发展中起到重要作用,对食管癌的诊断、研究和治疗具有一定的指导意义。本研究通过生存分析进一步解释 ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达对预后的意义,二者是潜在的评估 ESCC 患者预后的分子标志物。本研究存在一定的局限,未能对 EIF3H、PRP19 调控 Hippo/YAP 通路的分子机制进行研究,未来将进行体外功能实验,并进一步探讨 ESCC 中 EIF3H、PRP19 作用的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

祁伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李清梅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;许发功:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;任海芬:进行统计学分析;马贤:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

[1] 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.

[2] Liu C, Yu M, Wang M, et al. PCAF-mediated acetylation of METTL3 impairs mRNA translation efficiency in response to oxidative stress[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(10): 2157-2168. DOI: 10.1007/s11427-023-2535-x.

[3] Shan Y, Kong W, Zhu A, et al. Knockdown of EIF3H inhibits the development and progression of pancreatic cancer by regulating cell proliferation and apoptosis in vitro[J]. Cell Mol Biol (Noisy-legrand), 2022, 67(4): 83-90. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.4.9.

[4] Srivastava A, Ambrosio DL, Tasak M, et al. A distinct complex of PRP19-related and trypanosomatid-specific proteins is required for pre-mRNA splicing in trypanosomes[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(22): 12929-12942. DOI: 10.1093/nar/gkab1152.

[5] Zhang Q, Song J, Sun M, et al. RNF113A as a poor prognostic factor promotes metastasis and invasion of cervical cancer through miR197/PRP19/P38MAPK signaling pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 761(8): 1101-1139. DOI: 10.1016/j.abb.2024.110139.

[6] 毕昕,牛中喜,闫睿,等. 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(7):769-774. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.001.

[7] 肖华卫,张钊,刘磊. 下调 Yes 相关蛋白 1 表达对食管癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. 中华实验外科杂志,2024,41(8):1696-1698. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20231017-00241.

[8] 沈渊,沈瑛,刘江,等. EIF3h、MMP-10 和 MMP-11 在结肠腺癌中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志,2018,26(14):834-841. DOI:10.11569/wcjd.v26.i14.834.

[9] Wang X, Wang H, Zhao S, et al. Eukaryotic translation initiation factor EIF3H potentiates gastric carcinoma cell proliferation[J]. Tissue Cell, 2018, 53(7): 23-29. DOI: 10.1016/j.tice.2018.05.006.

[10] Guo X, Zhu R, Luo A, et al. EIF3H promotes aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma by modulating Snail stability [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 175-183. DOI: 10.1186/s13046-020-01678-9.

[11] Choe J, Lin S, Zhang W, et al. mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis[J]. Nature, 2018, 561(7724): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-018-0538-8.

[12] Zhou Z, Zhou H, Ponzoni L, et al. EIF3H orchestrates Hippo pathway-mediated oncogenesis via catalytic control of YAP stability[J]. Cancer Res, 2020, 80(12): 2550-2563. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3718.

[13] Kachaev ZM, Ivashchenko SD, Kozlov EN, et al. Localization and functional roles of components of the translation apparatus in the eukaryotic cell nucleus[J]. Cells, 2021, 10(11): 3239-3248. DOI: 10.3390/cells10113239.

[14] Zhu YD, Ba H, Chen J, et al. Celastrus orbiculatus extract reduces stemness of gastric cancer stem cells by targeting PDCD4 and EIF3H [J]. Integr Cancer Ther, 2021, 20(8): 1543-1556. DOI: 10.1177/15347354211058168.

[15] 李昂,孙兴,范克科. Prp19 干涉导致细胞染色体错误排列及有丝分裂前中期阻滞[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(5):1552-1557. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.048.

[16] 贾亦真, 吕敏敏, 张霁, 等. Meta 分析:十九号复合物组成因子 PRP19、SPF27、CDC5L 和 PLRG1 在肝细胞癌中的表达及其与患者预后的关系[J]. 肿瘤药学, 2020,10(1):107-111, 124. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2020.01.20.

[17] Zhang GC, Yu XN, Guo HY, et al. PRP19 enhances esophageal squamous cell carcinoma progression by reprogramming SREBF1-dependent fatty acid metabolism[J]. Cancer Res, 2023, 83(4): 521-537. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2156.

[18] Zhang J, Xu H, Yang X, et al. Deubiquitinase UCHL5 is elevated and associated with a poor clinical outcome in lung adenocarcinoma (LUAD)[J]. J Cancer, 2020, 11(22): 6675-6685. DOI: 10.7150/jca.46146.

[19] Cai Y, Chen K, Cheng C, et al. Prp19 is an independent prognostic marker and promotes neuroblastoma metastasis by regulating the Hippo-YAP signaling pathway[J]. Front Oncol, 2020, 10(7): 5753-5766. DOI: 10.3389/fonc.2020.575366.

[20] Xu J, Ji L, Liang Y, et al. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 298-307. DOI: 10.1038/s41392-020-00375-5.

[21] Yu XN, Zhang GC, Liu HN, et al. Pre-mRNA processing factor 19 functions in DNA damage repair and radioresistance by modulating cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 27(6): 390-403. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.12.002.

(收稿日期:2025-02-28)

中国知网　https://www.cnki.net