

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.016

论著 · 临床

鼻咽癌组织中 P4HA1、HMGCS1 表达与干性相关基因表达的相关性及预后意义

张立杰, 彭军, 柳淑洪, 代成林

基金项目: 河北省医学科学研究课题项目(20221464)

作者单位: 063003 河北唐山, 唐山市人民医院/唐山市肿瘤医院耳鼻喉科(张立杰、彭军、柳淑洪), 耳口腔科(代成林)

通信作者: 代成林, E-mail: 18931506102@163.com



【摘要】 目的 研究鼻咽癌中脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$ (P4HA1)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (HMGCS1) 的表达, 分析两者与干性相关基因表达的关系及预后意义。**方法** 选取 2016 年 6 月—2020 年 1 月唐山市人民医院/唐山市肿瘤医院耳鼻喉科诊治的鼻咽癌患者 122 例的癌组织与癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织与癌旁组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因[八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、胚胎干细胞关键因子 (NANOG)] mRNA 表达, 免疫组织化学检测 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达; Pearson 相关系数分析癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响鼻咽癌患者生存预后的因素。**结果** 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1、OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达高于癌旁组织 ($t/P=44.831/<0.001$ 、 $45.243/<0.001$ 、 $44.210/<0.001$ 、 $50.142/<0.001$ 、 $40.642/<0.001$) ; 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 相对表达量分别与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量呈正相关 (P4HA1: $r/P=0.712/<0.001$ 、 $0.685/<0.001$ 、 $0.739/<0.001$; HMGCS1: $r/P=0.651/<0.001$ 、 $0.711/<0.001$ 、 $0.764/<0.001$) ; 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率分别为 68.85% (84/122)、67.21% (82/122), 高于癌旁组织的 8.20% (10/122)、7.38% (9/122), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P=94.762/<0.001$ 、 $93.391/<0.001$) ; TNM 分期 III ~ IV 期的鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期 ($\chi^2/P=30.417/<0.001$ 、 $12.594/<0.001$) ; P4HA1 阳性组 5 年总体生存率为 60.71% (51/84), 低于阴性组的 86.84% (33/38), HMGCS1 阳性组 5 年总体生存率为 59.76% (49/82), 低于阴性组的 87.50% (35/40), 差异均有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=8.154$ 、 9.018 , $P=0.004$ 、 0.003) ; 多因素 Cox 回归分析显示, TNM 分期 III ~ IV 期、P4HA1 阳性、HMGCS1 阳性为影响鼻咽癌患者生存预后的独立危险因素 [HR (95% CI) = 1.759 (1.227 ~ 2.523), 1.861 (1.313 ~ 2.638), 1.315 (1.151 ~ 1.503)]。**结论** 鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高, 两者与干性相关基因表达及 TNM 分期有关, 是新的评估鼻咽癌预后的标志物。

【关键词】 鼻咽癌; 脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$; 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1; 干性相关基因; 预后

【中图分类号】 R739.63

【文献标识码】 A

Expression of P4HA1 and HMGCS1 in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with stemness-related genes and prognostic significance Zhang Lijie*, Peng Jun, Liu Shuhong, Dai Chenglin. * Department of Otolaryngology, Tangshan People's Hospital, Hebei, Tangshan 063003, China

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20221464)

Corresponding author: Dai Chenglin, E-mail: 18931506102@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$ (P4HA1) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (HMGCS1) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and their relationship with stemness-related genes and prognosis. **Methods** From June 2016 to January 2020, 122 NPC tissues and adjacent tissues were collected. RT-qPCR measured mRNA levels of P4HA1, HMGCS1, and stemness-related genes (OCT4, SOX2, NANOG). Immunohistochemistry detected protein expression. Pearson correlation analyzed relationships between P4HA1/HMGCS1 and stemness genes. Kaplan-Meier and Cox regression evaluated prognostic factors. **Results** NPC tissues showed higher P4HA1, HMGCS1, OCT4, SOX2, and NANOG mRNA levels than adjacent tissues ($t/P=44.831/<0.001$, $45.243/<0.001$, $44.210/<0.001$, $50.142/<0.001$, $40.642/<0.001$). P4HA1 and HMGCS1 mRNA positively correlated with stemness genes ($r/P=0.712$, 0.685 , 0.739 , 0.651 , 0.711 , 0.764 , all $P<0.001$). Protein positivity rates for P4HA1 (68.85% vs. 8.20%) and HMGCS1 (67.21%

vs. 7.38%) were higher in NPC ($\chi^2/P=94.762/<0.001$, 93.391/ <0.001). TNM III-IV patients had higher P4HA1/HMGCS1 positivity ($\chi^2/P=30.417/<0.001$, 12.594/ <0.001). P4HA1/HMGCS1 positivity predicted poorer 5-year survival (60.71% vs. 86.84%; 59.76% vs. 87.50%; Log-rank $\chi^2=8.154/0.004$, 9.018/0.003). TNM III-IV, P4HA1+, and HMGCS1+ were independent risk factors [$HR=1.759$ (1.227-2.523), 1.861 (1.313-2.638), 1.315 (1.151-1.503)]. **Conclusion** P4HA1 and HMGCS1 are upregulated in NPC, associated with stemness genes and TNM stage, serving as novel prognostic markers.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$; 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1; Stemness-related genes; Prognosis

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤,我国发病率约 18/10 万,且发病率有逐渐升高的趋势^[1]。鼻咽癌起病位置隐匿,确诊时多处于中晚期,远期预后不佳^[2]。脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$ (prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$, P4HA1) 是脯氨酰 4-羟化酶的 α 催化亚基,能够将胶原蛋白链的脯氨酸羟化,稳定纤维性胶原的三螺旋结构,促进胶原分泌^[2]。胶质瘤、肺癌等肿瘤中 P4HA1 表达上调,其能够增强肿瘤细胞代谢,促进肿瘤生长、侵袭和化疗耐药^[3-4]。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1, HMGCS1) 是 HMG-CoA 合成酶,其产生的 HMG-CoA 能在 HMG-CoA 还原酶的作用下转化为亚甲基羟基酸,参与胆固醇合成,稳定细胞膜结构^[5]。研究表明,肝癌中 HMGCS1 表达上调,其能够激活 Yes 相关激酶通路,促进癌细胞的恶性增殖^[6]。肿瘤干性是肿瘤发生发展的重要机制,涉及干性相关基因的表达失调,在肿瘤的发生、转移、耐药及复发中起关键作用,研究这些基因的表达对理解疾病机制和开发新治疗策略具有重要意义^[7]。既往关于鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 的表达及与肿瘤干性的关系报道较少。本研究通过检测鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 的表达,分析两者与干性相关基因的关系及预后意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 6 月—2020 年 1 月唐山市人民医院耳鼻喉科诊治的鼻咽癌患者 122 例的癌组织与癌旁组织。其中男 80 例,女 42 例;年龄 29~78 (64.15 $\pm$ 8.13) 岁;吸烟史 38 例;病理类型:角化性鳞癌 26 例,非角化性(分化型)28 例,非角化性(未分化型)68 例;TNM 分期: I~II 期 46 例, III~IV 期 76 例;高中分化 32 例,低分化 90 例;淋巴结转移 85 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2016066),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经病理学检查明确为鼻咽癌; ②初次接受治疗; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①身体状况差,不能耐受手术等治疗; ②合并其他恶性肿瘤; ③不能配合治疗和随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 检测: 取鼻咽癌患者癌组织及癌旁组织,液氮中研磨后,采用 Trizol 提取组织 RNA,无酶水溶解 RNA,按照日本 TaKaRa 公司 RR047A 逆转录试剂盒说明书步骤进行逆转录。进行实时荧光定量 PCR 反应: 总体系 20 μ l, 其中 SYBR Premix Ex TaqII 10 μ l, 上下游引物分别 1 μ l, cDNA 2 μ l, 双蒸水 6 μ l。将配置好的反应体系置于荧光定量 PCR 仪,反应程序设置: 预变性 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 1 min, 60 $^{\circ}$ C 34 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因[八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、胚胎干细胞关键因子(NANOG)] mRNA 相对表达量。引物由上海华大公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列

Tab.1 Primer Sequences for Each Gene		
基 因	上游引物	下游引物
P4HA1	5'-AGTACAGCGACAAA-GATCCAG-3'	5'-CTCCAACCTCACTCCA-CTCAGTA-3'
HMGCS1	5'-CCAAAGCTCTGTTAC-GTCTCC-3'	5'-AGTCCTCAGCCGTTA-GAAAAGA-3'
OCT4	5'-GGAACAAGCCCTAAG-GCAACT-3'	5'-TGCTGATATACCGCA-TAGCTCAA-3'
SOX2	5'-CTCGTGCAGTTCTAC-TCGTCC-3'	5'-AGCTCTCGGTCAGGT-CCTTT-3'
NANOG	5'-GCTGCGAACAGTCAG-ACAGA-3'	5'-ACCTCCCGTCCAAGG-TAGG-3'
GAPDH	5'-TCCCGTATGAAAGCA-TCGTGG-3'	5'-CCCATTGGGTAGAT-CAGGTAAC-3'

1.3.2 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达检测: 将癌组织及癌旁组织石蜡切片后,60 $^{\circ}$ C 烤 90 min。二甲苯脱蜡,乙醇水化。柠檬酸溶液中进行抗原热修复,加入内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育 10 min,滴加 P4HA1 (abcam 公司, ab244400)、HMGCS1 (abcam 公司, ab317626) 兔多克隆抗体,4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,滴加 HRP 酶标二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,滴加辣根过氧化物酶标记,

DAB 显色,显微镜下观察至样本组织染成深褐色,滴加苏木素染色 3 min,分化液分化约 3 s,梯度乙醇脱水,中性树脂封片,镜检拍照。阳性染色等级划分:无染色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;阳性面积等级划分:<5%计 0 分,5%~20%计 1 分,21%~50%计 2 分,≥51%计 3 分。阳性染色等级与阳性面积等级相乘,结果≤2 分为阴性,>2 分为阳性。

1.3.3 随访:参考《中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)》^[8]标准,自患者病理确诊日起开始随访,6~12 个月随访 1 次,以门诊和电话的方式进行。随访终点为患者死亡或随访时间结束,随访截至 2025 年 2 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关系数分析癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响鼻咽癌患者生存预后的因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 表达比较 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1、OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均高于癌旁组织,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

2.2 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析显示,鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 相对表达量分别与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量呈正相关(P4HA1:*r*/*P*=0.712/<0.001、0.685/<0.001、0.739/<0.001;HMGCS1:*r*/*P*=0.651/<0.001、0.711/<0.001、0.764/<0.001)。

2.3 癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达比较 P4HA1 蛋白表达位于细胞浆和细胞膜,HMGCS1 表达位于细胞核。癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率分别为 68.85%(84/122)、67.21%

(82/122),高于癌旁组织的 8.20%(10/122)、7.38%(9/122),差异有统计学意义(χ^2 /*P*=94.762/<0.001、93.391/<0.001),见图 1。

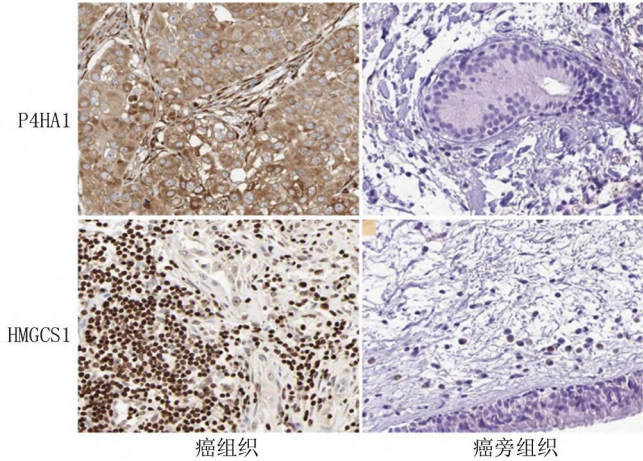


图 1 鼻咽癌患者癌组织与癌旁组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达比较(免疫组化,×200)

Fig.1 Comparison of P4HA1 and HMGCS1 protein expression in cancerous and adjacent non-cancerous tissues of nasopharyngeal carcinoma patients (immunohistochemistry, ×200)

2.4 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期(*P*<0.01),见表 3。

2.5 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达对鼻咽癌患者预后的影响 鼻咽癌患者 122 例至随访结束时死亡 38 例,5 年总体生存率为 68.85%(84/122)。P4HA1 阳性组 5 年总体生存率为 60.71%(51/84),低于阴性组的 86.84%(33/38),差异有统计学意义(Log-rank χ^2 =8.154,*P*=0.004);HMGCS1 阳性组 5 年总体生存率为 59.76%(49/82),低于阴性组的 87.50%(35/40),差异有统计学意义(Log-rank χ^2 =9.018,*P*=0.003),见图 2。

表 2 鼻咽癌患者癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of P4HA1, HMGCS1, and stemness-related genes in adjacent non-tumor tissues and tumor tissues of nasopharyngeal carcinoma patients

组 别	例数	P4HA1	HMGCS1	OCT4	SOX2	NANOG
癌旁组织	122	1.10±0.24	0.99±0.23	0.82±0.20	0.64±0.16	0.56±0.17
癌组织	122	3.17±0.45	2.88±0.40	3.05±0.52	2.47±0.37	2.33±0.45
<i>t</i> 值		44.831	45.243	44.210	50.142	40.642
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.3 Differences in the expression of P4HA1 and HMGCS1 proteins in cancer tissues of nasopharyngeal carcinoma patients across different clinical pathological characteristics

项 目	例数	P4HA1 阳性 (n=84)	χ^2 值	P 值	HMGCS1 阳性 (n=82)	χ^2 值	P 值
性别							
男	80	52(65.00)	1.608	0.205	52(65.00)	0.516	0.472
女	42	32(76.19)			30(71.43)		
年龄							
≤60 岁	40	24(60.00)	2.175	0.140	30(75.00)	1.637	0.201
>60 岁	82	60(73.17)			52(63.42)		
吸烟史							
有	38	29(76.32)	1.433	0.231	28(73.68)	1.049	0.306
无	84	55(65.48)			54(64.29)		
病理类型							
角化性鳞癌	26	16(61.54)	2.712	0.258	15(57.69)	2.837	0.242
非角化性(分化型)	28	17(60.71)			17(60.71)		
非角化性(未分化型)	68	51(75.00)			50(73.53)		
分化程度							
高中分化	32	20(62.50)	0.816	0.366	20(62.50)	0.437	0.508
低分化	90	64(71.11)			62(68.89)		
TNM 分期							
I ~ II 期	46	18(39.13)	30.417	<0.001	22(47.83)	12.594	<0.001
III ~ IV 期	76	66(86.84)			60(78.95)		
淋巴结转移							
有	85	60(70.59)	0.394	0.530	61(71.77)	2.635	0.105
无	37	24(64.87)			21(56.76)		

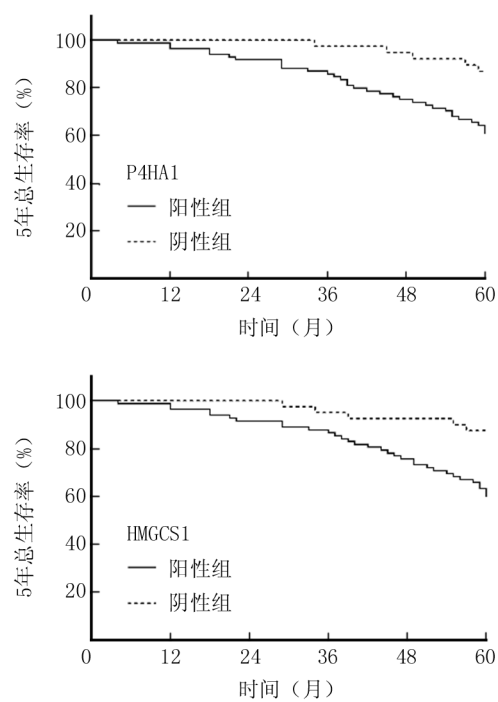


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达对鼻咽癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of P4HA1 and HMGCS1 protein expression on the prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients

2.6 Cox 回归分析鼻咽癌患者生存预后的影响因素

以鼻咽癌患者生存预后为因变量(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 ~ IV 期、P4HA1 阳性、HMGCS1 阳性为影响鼻咽癌患者生存预后的独

立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 Cox 回归分析鼻咽癌患者生存预后的影响因素

Tab.4 Cox regression analysis of factors influencing the survival prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III ~ IV 期	0.565	0.184	9.429	<0.001	1.759	1.227~2.523
P4HA1 阳性	0.621	0.178	12.171	<0.001	1.861	1.313~2.638
HMGCS1 阳性	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

3 讨论

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤,其治疗包括手术、放射治疗及化疗等,目前主要根据 TNM 分期等评估患者的预后,但由于肿瘤的异质性,不同鼻咽癌患者预后存在较大差异。深入研究鼻咽癌疾病机制,探寻并发现影响鼻咽癌预后的因素,对于鼻咽癌的临床诊治及改善预后具有重要意义。

P4HA1 是具有羟化酶活性的异源四聚体蛋白亚基之一,主要表达于内皮细胞、成骨细胞等部位,其作为酶活性的中心,能够识别底物序列,调节基因表达,与炎症反应、免疫及肿瘤等疾病关系密切^[9]。研究表明,食管鳞癌中 P4HA1 表达升高,其能诱导肿瘤细胞侵袭和淋巴结转移,是肿瘤早期诊断、预后判断的潜在生物标志物^[10]。本研究中,鼻咽癌组织中 P4HA1 表达上调,与既往学者在人类基因组图谱数据库中报道的结果相似^[11],但该研究仅在 mRNA 进行分析,本研究在蛋白水平进一步证实 P4HA1 表达升高。这一变化特点与其他癌症(如食管鳞癌、肝癌)的研究结果一致,但鼻咽癌中 P4HA1 表达上调机制具有独特之处,

鼻咽癌中 P4HA1 的表达随肿瘤进展逐渐升高,尤其在转移性病灶中更为显著,鼻咽癌的 P4HA1 上调可能受 EB 病毒编码的潜伏膜蛋白 1 蛋白驱动,其通过核因子 κ B 信号通路增强 P4HA1 转录^[10-12]。本研究中, P4HA1 表达与干性相关基因呈正相关,提示 P4HA1 可能参与促进鼻咽癌干细胞特性的形成,促进鼻咽癌的肿瘤进展。研究表明,甲状腺癌中 P4HA1 能够上调干性标志物 OCT4、SOX2 的表达,促进癌细胞干细胞特性形成,增强癌细胞的迁移和侵袭能力^[13]。本研究发现, TNM 分期 III ~ IV 期 P4HA1 蛋白阳性率升高,提示 P4HA1 能够促进鼻咽癌的进展。研究表明,结直肠癌中 P4HA1 的表达上调可稳定缺氧诱导因子 1 α 的表达,激活下游 Wnt 信号传导通路,增加肿瘤干性特征形成,促进癌细胞增殖,降低肿瘤对 5-氟尿嘧啶的敏感性^[14]。本研究中, P4HA1 蛋白阳性的鼻咽癌患者预后较差,表明 P4HA1 的表达水平有助于评估鼻咽癌患者的预后。其原因可能是 P4HA1 的表达能够促进鼻咽癌细胞的干细胞特性形成,增强肿瘤对放化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。研究表明,胰腺癌中 P4HA1 的高表达能够通过诱导癌细胞糖酵解,增加肿瘤干细胞相关蛋白 (SOX2、OCT4 和 NANOG) 的表达水平,增加肿瘤微环境中 CD133⁺ 细胞比例,增强肿瘤成瘤能力^[15]。

HMGCS1 是甲羟戊酸途径的关键酶,参与胆固醇合成过程,与内质网应激转导蛋白激酶相互作用,调节细胞代谢及增殖等生物学过程^[16]。研究表明,子宫内膜癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 HMGCS1 表达上调,其能够增强癌细胞胆固醇代谢,诱导上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭和转移^[17]。本研究中,鼻咽癌组织中 HMGCS1 表达上调,与既往学者在鼻咽癌细胞中的研究结果相似^[18],本研究进一步证实鼻咽癌组织中 HMGCS1 mRNA 和蛋白表达升高。鼻咽癌中 HMGCS1 表达受肿瘤缺氧微环境的调控。有学者报道,肿瘤缺氧微环境可上调脂质代谢相关基因乙酰辅酶 A 合成酶 2 的表达,继而促进 HMGCS1 的转录,激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路,促进肿瘤发生过程^[19-23]。本研究中, TNM 分期 III ~ IV 期鼻咽癌患者 HMGCS1 蛋白阳性率较高,并且 HMGCS1 的表达与干性相关基因表达呈正相关,提示 HMGCS1 表达可能通过诱导干细胞特性形成,促进鼻咽癌的肿瘤进展。既往学者在乳腺癌中也证实, HMGCS1 能够通过激活癌细胞中甲羟戊酸代谢通路,促进肿瘤微环境中肿瘤干细胞亚群的富集,促进癌细胞的恶性转化,增强肿瘤细胞增殖和侵袭能力^[24]。本研究中, HMGCS1 阳性的鼻咽癌患者预后

较差,其机制可能是 HMGCS1 的表达能够降低放化疗治疗的疗效,导致患者不良预后。有学者证实,急性髓细胞白血病中的 HMGCS1 表达上调能够促进肿瘤细胞中非折叠蛋白反应,保护线粒体和内质网免受应激损伤,增强肿瘤对阿糖胞苷、阿霉素等的化疗耐药性^[25]。另有学者发现, HMGCS1 的表达能够催化胆固醇生物合成途径中乙酰辅酶 A 转化为 HMG 辅酶 A,增强宫颈癌细胞对放射治疗的抵抗性,靶向 HMGCS1 能够改善放射治疗的疗效^[26]。因此, HMGCS1 可能通过重塑细胞外基质、维持干性特性等机制促进肿瘤进展,提示靶向治疗可能增强临床治疗效果,未来研究应探索 HMGCS1 抑制剂在鼻咽癌中的潜在临床应用价值。本研究中,鼻咽癌组织中 P4HA1 mRNA 与 HMGCS1 mRNA 表达呈正相关,其原因可能是 P4HA1 通过激活鼻咽癌细胞中 HMGCS1 的表达,抑制鼻咽癌细胞铁死亡的发生,促进癌细胞增殖和小鼠移植瘤的远处转移, P4HA1/HMGCS1 轴可能是鼻咽癌肿瘤进展的新靶点^[18]。

4 结 论

综上所述,鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高,与干性相关基因表达及 TNM 分期有关,是评估鼻咽癌预后的肿瘤标志物。本研究的创新之处在于发现鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高与患者不良生存预后相关,提示 P4HA1、HMGCS1 可能通过促进干细胞特性形成,促进鼻咽癌肿瘤进展,是潜在的改善患者预后的靶点。本研究仍存在不足之处,初步探索了鼻咽癌 P4HA1、HMGCS1 表达与干性相关基因的相关性,但其具体的分子机制仍需行进一步的基础实验来补充探究,也需进一步扩大病例数增加结果的可靠性,值得进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张立杰、代成林:提出研究方向、研究思路,研究选题,实施研究过程,论文撰写,论文终审;彭军:提出研究方向、研究思路,研究选题,数据收集、分析整理,修订论文;柳淑洪:实施研究过程,数据收集、分析整理,设计论文框架

参考文献

- [1] Zhang R, He Y, Wei B, et al. Nasopharyngeal carcinoma burden and its attributable risk factors in China: Estimates and forecasts from 1990 to 2050[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20 (4): 2926-2937. DOI: 10.3390/ijerph20042926.
- [2] 戴振兴,陈楷,王景芝,等.血清 SPARC 及 SERPIND1 与鼻咽癌患者放疗敏感性及其预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (6): 669-674. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.006.
- [3] Yang X, Zhang D, Li M, et al. P4HA1: An important target for treating fibrosis related diseases and cancer[J]. Front Pharmacol,

- 2024,15(8):1493-1502. DOI: 10.3389/fphar.2024.1493420.
- [4] 王杰,张川. 脑胶质瘤组织 Pax3、P4HA1、Rac1 基因表达与全切术后复发的关系及意义[J]. 河北医药, 2023, 45(10): 1465-1468, 1473. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.10.005.
 - [5] 倪银芸,杨瑛,张立. 抑制肺鳞癌靶点 HMGCS1 促进细胞铁死亡[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(5): 330-336. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2024.101.12.
 - [6] Li K, Zhang J, Lyu H, et al. CSN6-SPOP-HMGCS1 axis promotes hepatocellular carcinoma progression via YAP1 activation[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(14): 2306-2317. DOI: 10.1002/advs.202306827.
 - [7] Huang B, Miao L, Liu J, et al. A promising antitumor method: Targeting CSC with immune cells modified with CAR[J]. Front Immunol, 2022, 13(9): 9373-9397. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937327.
 - [8] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3): 167-177. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.03.01.
 - [9] 方胜,张俊文,董程远,等. P4HA1 调控 EMT 影响脑胶质瘤侵袭性研究[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(4): 446-457. DOI: 10.1360/SSV-2020-0067.
 - [10] Gou W, Song B, Yang Y. P4HA1 expression and function in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(51): 3680-3690. DOI: 10.1097/MD.0000000000003680.
 - [11] Zhou H, Lei Y, Luo J, et al. Comprehensive analysis revealed P4Hs as new biomarkers for prognosis and immunotherapy in head and neck cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12234-12246. DOI: 10.1038/s41598-024-62678-9.
 - [12] Gou W, Yang Y, Shan Q, et al. P4HA1, transcriptionally activated by STAT1, promotes esophageal cancer progression[J]. Pathol Int, 2023, 73(4): 147-158. DOI: 10.1111/pin.13310.
 - [13] Wu Q, He Y, Liu X, et al. Cancer stem cell-like cells-derived exosomal lncRNA CDKN2B-AS1 promotes biological characteristics in thyroid cancer via miR-122-5p/P4HA1 axis[J]. Regen Ther, 2023, 22(6): 19-29. DOI: 10.1016/j.reth.2022.11.005.
 - [14] Zhang Q, Yin Y, Zhao H, et al. P4HA1 regulates human colorectal cancer cells through HIF1alpha-mediated Wnt signaling[J]. Oncol Lett, 2021, 21(2): 145-164. DOI: 10.3892/ol.2020.12406.
 - [15] Cao X, Cao Y, Zhao H, et al. Prolyl 4-hydroxylase P4HA1 mediates the interplay between glucose metabolism and stemness in pancreatic cancer cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2023, 18(5): 712-719. DOI: 10.2174/1574888X17666220827113434.
 - [16] Morales-Rosado JA, Schwab TL, Macklin-Mantia SK, et al. Biallelic variants in HMGCR cause an autosomal-recessive progressive limb-girdle muscular dystrophy[J]. Am J Hum Genet, 2023, 110(6): 989-997. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.04.006.
 - [17] Tang S, Ma J, Su P, et al. ERRalpha up-regulates invadopodia formation by targeting HMGCS1 to promote endometrial cancer invasion and metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 4010-4021. DOI: 10.3390/ijms24044010.
 - [18] Zhou R, Qiu L, Zhou L, et al. P4HA1 activates HMGCS1 to promote nasopharyngeal carcinoma ferroptosis resistance and progression[J]. Cell Signal, 2023, 105(8): 1106-1119. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110609.
 - [19] Gu D, Ye M, Zhu G, et al. Hypoxia upregulating ACS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 93-106. DOI: 10.1186/s12967-024-04870-z.
 - [20] 张茜,韦丹,蔡美婷,等. Garcinone C 对鼻咽癌细胞衰老、迁移和侵袭功能的影响及作用机制研究[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(1): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.05.
 - [21] 黄伟义,梁锦辉,刘家豪,等. 外周血循环肿瘤细胞、EB 病毒 DNA 水平对鼻咽癌患者预后预测价值[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(2): 164-165, 169. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.02.14.
 - [22] 徐菲,黄庆艳,周江会,等. 鼻咽癌组织中核连蛋白 2、整合素 $\beta 3$ 表达及其临床预后评估价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1373-1378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.018.
 - [23] 张玉杰,李佳慧,司宇光. 杨梅素调节 JAK-STAT-IRF1 信号通路对鼻咽癌细胞免疫逃逸的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(24): 3717-3721. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.007.
 - [24] Gu D, Ye M, Zhu G, et al. Hypoxia upregulating ACS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 93-108. DOI: 10.1186/s12967-024-04870-z.
 - [25] Zhou C, Li J, Du J, et al. HMGCS1 drives drug-resistance in acute myeloid leukemia through endoplasmic reticulum-UPR-mitochondria axis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(3): 1113-1128. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111378.
 - [26] Zhang X, Sun C, Wan J, et al. Compartmentalized activities of HMGCS1 control cervical cancer radiosensitivity[J]. Cell Signal, 2023, 101(4): 1105-1117. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110507.

(收稿日期: 2025-03-24)