

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.012

神经系统疾病专题

脑胶质瘤中 PROS1、PSMA2 表达与上皮间质转化的相关性及预后意义

陈志强,赵建凯,张斐,贾宝铭,闫建敏,张颜礼,王双豹,冯国强



基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231460);邢台市市级科技计划项目(2023ZC081)

作者单位:054001 河北省邢台市中心医院神经外科

通信作者:冯国强,E-mail:fengguoqiangxt@163.com

【摘要】目的 研究脑胶质瘤组织中蛋白 S 基因 (PROS1)、蛋白酶体 20S 亚基 α 2 (PSMA2) 表达及其与上皮间质转化 (EMT) 的相关性及预后意义。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月邢台市中心医院神经外科诊治的脑胶质瘤患者 102 例为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测组织 PROS1、PSMA2、EMT 指标 [Snail、上皮型钙黏蛋白 (E-cad)、神经型钙黏蛋白 (N-cad)] mRNA 表达,免疫组织化学检测组织 PROS1、PSMA2 蛋白水平;Pearson 相关系数分析 PROS1、PSMA2 mRNA 表达与 EMT 指标 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 法分析 PROS1、PSMA2 蛋白水平对脑胶质瘤患者生存预后的影响;Cox 回归分析脑胶质瘤患者生存预后的影响因素。**结果** 脑胶质瘤患者癌组织中 PROS1、PSMA2、Snail、N-cad mRNA 表达高于癌旁组织, E-cad mRNA 表达低于癌旁组织 ($t/P = 31.199/ <0.001, 31.146/ <0.001, 24.632/ <0.001, 31.892/ <0.001, 19.886/ <0.001$);脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 mRNA 与 Snail、N-cad mRNA 呈正相关,与 E-cad mRNA 呈负相关 ($PROS1: r/P = 0.665/ <0.001, 0.714/ <0.001, -0.687/ <0.001$; $PSMA2: r/P = 0.702/ <0.001, 0.689/ <0.001, -0.734/ <0.001$);脑胶质瘤患者癌组织中 PROS1、PSMA2 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P = 93.645/ <0.001, 82.797/ <0.001$);肿瘤直径 ≥ 3 cm、WHO 分级 III ~ IV 级的脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 蛋白阳性率高于肿瘤直径 <3 cm、WHO 分级 I ~ II 级 ($\chi^2/P = 13.512/ <0.001, 8.525/0.004, 7.913/0.005, 8.824/0.003$);PROS1 阳性组患者 3 年总生存率低于 PROS1 阴性组 (36.11% vs. 66.67%, Log-Rank $\chi^2 = 8.530, P = 0.004$), PSMA2 阳性组患者 3 年总生存率低于 PSMA2 阴性组 (34.29% vs. 68.75%, Log-Rank $\chi^2 = 11.670, P = 0.001$);WHO 分级 III ~ IV 级、PROS1 阳性、PSMA2 阳性是影响脑胶质瘤患者预后死亡的独立危险因素 [$HR(95\% CI) = 1.789 (1.184 \sim 2.706), 1.605 (1.157 \sim 2.226), 1.454 (1.077 \sim 1.962)$]。**结论** 脑胶质瘤中 PROS1、PSMA2 表达升高,两者与 EMT 指标有关,是评估脑胶质瘤患者预后的有效指标。

【关键词】 脑胶质瘤;蛋白 S 基因;蛋白酶体 20S 亚基 α 2;上皮间质转化;预后

【中图分类号】 R739.41

【文献标识码】 A

The correlation between PROS1 and PSMA2 expression and epithelial-mesenchymal transition in gliomas and their prognostic significance Chen Zhiqiang, Zhao Jiankai, Zhang Fei, Jia Baoming, Yan Jianmin, Zhang Yanli, Wang Shuangbao, Feng Guoqiang. Department of Neurosurgery, Xingtai Central Hospital, Hebei, Xingtai 054001, China
Funding program: Hebei Provincial Medical Science Research Project (20231460); Xingtai Municipal Science and Technology Plan Project (2023ZC081)

Corresponding author: Feng Guoqiang, E-mail: fengguoqiangxt@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of protein S gene (PROS1) and proteasome 20S subunit alpha 2 (PSMA2) in glioma tissues and their correlation with epithelial-mesenchymal transition (EMT) and prognostic significance. **Methods** A total of 102 patients with glioma diagnosed and treated in the Department of Neurosurgery, Xingtai Central Hospital from February 2020 to February 2022 were selected. Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of PROS1 mRNA, PSMA2 mRNA, and EMT markers [Snail, epithelial cadherin (E-cad), neuronal cadherin (N-cad)] mRNA. Immunohistochemistry was performed to detect PROS1 and PSMA2 protein expression in tissues. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between PROS1 mRNA, PSMA2 mRNA and EMT markers. The effects of PROS1 and PSMA2 on glioma prognosis were evaluated. **Results** Compared with adjacent tissues, glioma tissues showed higher expression of PROS1 mRNA, PSMA2 mRNA, Snail mRNA, and N-cad mRNA, and lower expression of E-cad mRNA ($t/P = 31.199/ <0.001, 31.146/ <0.001, 24.632/ <0.001, 31.892/ <0.001, 19.886/ <0.001$). PROS1 mRNA and PSMA2 mRNA were positively correlated with Snail mRNA and N-cad mRNA, and negatively correlated with E-cad mRNA ($PROS1: r/P = 0.665/ <0.001, 0.714/ <0.001, -0.687/ <0.001$; $PSMA2: r/P = 0.702/ <0.001, 0.689/ <0.001, -0.734/ <0.001$). The protein expression of PROS1 and PSMA2 in glioma tissues was higher than that in adjacent tissues ($\chi^2/P = 93.645/ <0.001, 82.797/ <0.001$). The 3-year overall survival rate of patients with tumor diameter ≥ 3 cm and WHO grade III ~ IV was higher than that of patients with tumor diameter <3 cm and WHO grade I ~ II ($\chi^2/P = 13.512/ <0.001, 8.525/0.004, 7.913/0.005, 8.824/0.003$). The 3-year overall survival rate of patients with PROS1 positive was lower than that of PROS1 negative ($HR(95\% CI) = 1.789 (1.184 \sim 2.706), 1.605 (1.157 \sim 2.226), 1.454 (1.077 \sim 1.962)$). **Conclusion** PROS1 and PSMA2 expression in glioma tissues was positively correlated with EMT markers, and was an effective indicator for glioma prognosis.

0.001, 31.146/<0.001, 24.632/<0.001, 31.892/<0.001, 19.886/<0.001). PROS1 mRNA and PSMA2 mRNA in glioma tissues were positively correlated with Snail mRNA and N-cad mRNA, and negatively correlated with E-cad mRNA ($r=0.665, 0.702, 0.714, -0.687, -0.734$, all $P<0.001$). The positive rates of PROS1 protein and PSMA2 protein in glioma tissues were 70.59% (72/102) and 68.63% (70/102), respectively, which were higher than those in adjacent tissues [4.90% (5/102) and 6.86% (7/102)] ($\chi^2=93.645, 82.797, P<0.001$). The positive rates of PROS1 and PSMA2 proteins were higher in gliomas with tumor diameter ≥ 3 cm and WHO grade III-IV than in those with tumor diameter <3 cm and WHO grade I-II ($\chi^2/P=13.512/<0.001, 8.525/0.004, 7.913/0.005, 8.824/0.003$). The 3-year overall survival rates of PROS1-positive and PSMA2-positive patients [36.11% (26/72) and 34.29% (24/70)] were lower than those of PROS1-negative and PSMA2-negative patients [66.67% (20/30) and 68.75% (22/32)], with statistically significant differences (Log-rank $\chi^2=8.530, 11.670; P=0.004, 0.001$). PROS1 positivity, PSMA2 positivity, and WHO grade III-IV were risk factors affecting the prognosis of glioma patients [$HR(95\% CI)=1.605 (1.157-2.226), 1.454 (1.077-1.962), 1.789 (1.184-2.706)$].

Conclusion The expression of PROS1 and PSMA2 is elevated in gliomas and correlated with EMT markers. Both molecules may serve as novel indicators for evaluating the prognosis of glioma patients.

【Key words】 Glioma; Protein S gene; Proteasome 20S subunit alpha 2; Epithelial-mesenchymal transition; Prognosis

脑胶质瘤是成人最常见的脑恶性肿瘤,约占原发性颅脑恶性肿瘤的 80%^[1]。目前治疗方法包括手术、术后辅助放化疗等,但患者预后仍然不佳,5 年生存率仅 20%^[2]。蛋白 S 基因 (protein S, PROS1) 是维生素 K 依赖性糖蛋白,其作为抗凝血蛋白酶激活蛋白 C 的辅因子参与凝血过程^[3]。研究表明,甲状腺癌中 PROS1 表达升高,其能激活酪氨酸激酶受体 TAM,诱导癌细胞上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),促进肿瘤侵袭、转移及血管生成^[4]。蛋白酶体 20S 亚基 $\alpha 2$ (proteasome 20S subunit alpha 2, PSMA2) 是编码 20S 蛋白酶体亚基成员,参与调节细胞周期、免疫反应及氧化应激等生物学过程^[5]。研究表明,结直肠癌中 PSMA2 表达升高,其能上调血管内皮生长因子 A 与神经型钙黏蛋白 (N-cadherin, N-cad) 水平,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[6]。EMT 是脑胶质瘤获得侵袭和转移能力的重要机制,参与肿瘤发生发展过程^[7]。目前脑胶质瘤中 PROS1、PSMA2 的表达水平及其与 EMT 和预后的关系尚不清楚,本研究基于此报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月邢台市中心医院神经外科诊治的脑胶质瘤患者 102 例为研究对象,其中男 60 例,女 42 例;年龄 40~78 (56.36±8.15) 岁;病程 6~56 (18.23±4.12) d;吸烟史 24 例,饮酒史 26 例;均无家族遗传史;星形胶质细胞瘤 45 例,少突胶质细胞瘤 34 例,室管膜瘤 23 例;肿瘤直径:≥3 cm 59 例,<3 cm 43 例;侵犯脑叶数:<2 个 44 例,≥2 个 58 例;Ki-67 指数:≤10% 41 例,>10% 61 例;异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 基因:野生型 58 例,突变型 44 例;WHO 分级: I~II 级 39 例, III~IV 级 63 例。本研究获

得医院伦理委员会批准(202001-16),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接受根治性手术患者,术后病理确诊为脑胶质瘤;②入院前未接受任何放化疗等治疗;③患者各项临床病理数据、随访数据完整可靠。(2)排除标准:①既往有其他恶性肿瘤病史;②身体状况差,合并严重心、肺功能不全;③入院前接受抗肿瘤治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 PROS1、PSMA2、EMT 指标 mRNA 表达检测:采用实时荧光定量 PCR 检测。将胶质瘤组织及癌旁组织置于研钵中研磨,离心留取上清,以 Trizol 法提取组织总 RNA,将总 RNA 反转录为 cDNA (试剂盒购自日本 Takara 公司,货号 RR901Q),然后以 cDNA 为模板,进行 qPCR 反应。引物由上海华大公司合成,引物序列见表 1。qPCR 反应条件:95°C 5 min、95°C 30 s、62°C 30 s、70°C 32 s。反应体系 20 μl: SYBR Premix 10 μl, 上下游引物分别为 1 μl, cDNA 1 μl, 双蒸水 7 μl。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 PROS1、PSMA2、EMT 指标 [Snail、上皮型钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad)、N-cad] mRNA 相对表达量。

1.3.2 组织 PROS1、PSMA2 蛋白表达检测:采用免疫组织化学法检测,试剂盒购自北京中杉金桥公司(货号 PV9000)。石蜡组织切片 60°C 烤片 2 h,梯度酒精水化后,3% 过氧化氢室温孵育 15 min, PROS1、PSMA2 兔多克隆抗体稀释比均为 1:100, PROS1 抗体、PSMA2 抗体购自美国 abcam 公司(货号 ab280885、ab109525)。DAB 显色,脱水封片。显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 DX31)下观察染色情况。染色强度评分:无颜色 0 分,浅黄色 1 分,深黄色 2 分;染色面积评

分: ≤25% 0 分, 26%~50% 1 分, ≥51% 2 分。两项乘积<2 分为阴性, ≥2 分为阳性。

表 1 PROS1、PSMA2、EMT 指标 mRNA 引物序列

Tab. 1 Expression sequences of PROS1, PSMA2, and EMT markers mRNA

基因	上游引物	下游引物
PROS1	5'-GAGCGCGGGTACAGC- TTTT-3'	5'-ACCACACCATTGCA- GCTTA-3'
PSMA2	5'-AGCTGCAAATGGTGT- GGTATT-3'	5'-ACAAGCACTCTGTAA- TCGGGG-3'
Snail	5'-TCCTGGTTAGGAAGC- GTCGT-3'	5'-CCGTTCCGGGTCAT- TTCAAA-3'
E-cad	5'-CTGCTGCACGTCAGT- CAACTA-3'	5'-GAGGACTACACTGGT- CTGGAAT-3'
N-cad	5'-TTGCACTTGTAAACC- AGGTTGG-3'	5'-CAGGAACAGTGGTAA- CTTCCAG-3'
GAPDH	5'-TCCCGTATGAAAGCA- TCGTGG-3'	5'-CCCATTTGGTAGAT- CAGGTAAC-3'

1.3.3 随访情况: 脑胶质瘤患者自出院后进行规律随访, 以门诊和电话结合的方式进行, 每 3 个月随访 1 次, 总随访时间为 3 年, 研究终点为患者死亡或随访时间结束(2025 年 3 月)。记录患者的生存时间及死亡原因。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 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; 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; Pearson 相关系数分析 PROS1、PSMA2 mRNA 表达与 EMT 指标 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 法分析 PROS1、PSMA2 蛋白水平对脑胶质瘤患者生存预后的影响; Cox 回归分析脑胶质瘤患者生存预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑胶质瘤患者癌组织与癌旁组织中 PROS1、PSMA2、EMT 指标 mRNA 表达比较 脑胶质瘤患者癌组织中 PROS1、PSMA2、Snail、N-cad mRNA 表达高于癌旁组织, E-cad mRNA 表达低于癌旁组织($P < 0.01$), 见表 2。

2.2 PROS1、PSMA2 mRNA 表达与 EMT 指标 mRNA 表达的相关性 脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 mRNA 与 Snail、N-cad mRNA 呈正相关, 与 E-cad mRNA 呈负相关(PROS1: $r/P = 0.665/ < 0.001, 0.714/ < 0.001, -0.687/ < 0.001$; PSMA2: $r/P = 0.702/ < 0.001, 0.689/ < 0.001, -0.734/ < 0.001$)。

2.3 脑胶质瘤患者癌组织与癌旁组织中 PROS1、

表 2 脑胶质瘤患者癌组织与癌旁组织中 PROS1、PSMA2、EMT 指标 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of PROS1, PSMA2, and EMT markers mRNA expression in glioma tissue and adjacent tissue

项 目	癌旁组织 (n=102)	癌组织 (n=102)	t 值	P 值
PROS1	1.12±0.27	2.93±0.52	31.199	<0.001
PSMA2	0.76±0.20	1.95±0.33	31.146	<0.001
Snail	0.85±0.22	2.16±0.49	24.632	<0.001
N-cad	0.91±0.26	3.15±0.66	31.892	<0.001
E-cad	1.78±0.44	0.82±0.21	19.886	<0.001

PSMA2 蛋白水平比较 PROS1、PSMA2 蛋白定位于细胞浆和细胞膜, 见图 1。脑胶质瘤患者癌组织中 PROS1、PSMA2 蛋白阳性率分别为 70.59% (72/102)、68.63% (70/102), 高于癌旁组织的 4.90% (5/102)、6.86% (7/102), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 93.645/< 0.001, 82.797/< 0.001$)。

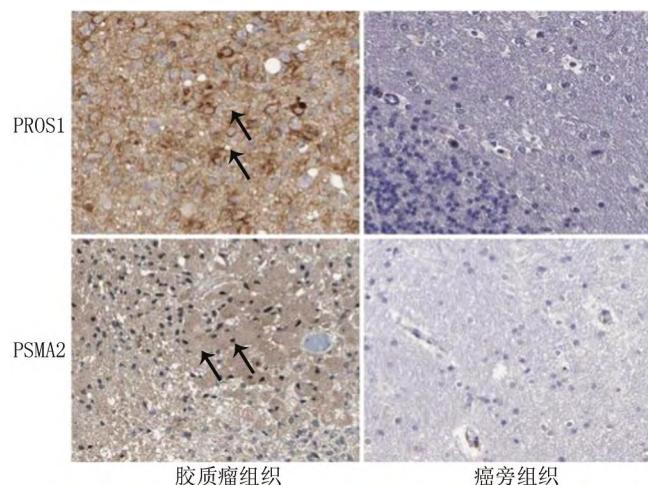


图 1 脑胶质瘤患者癌组织与癌旁组织中 PROS1、PSMA2 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

Fig. 1 Expression of PROS1 protein and PSMA2 protein in glioma (Immunohistochemistry, $\times 200$)

2.4 脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 蛋白水平在不同临床参数中的差异 肿瘤直径 ≥ 3 cm、WHO 分级 III~IV 级的脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 蛋白阳性率高于肿瘤直径 < 3 cm、WHO 分级 I~II 级($P < 0.01$), 见表 3。

2.5 PROS1、PSMA2 蛋白水平对脑胶质瘤患者生存预后的影响 脑胶质瘤患者 102 例至随访结束时死亡 56 例, 3 年总生存率为 45.10% (46/102)。PROS1 阳性组、PSMA2 阳性组患者 3 年总生存率分别为 36.11% (26/72)、34.29% (24/70), 低于 PROS1 阴性组、

表 3 脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 蛋白水平在不同临床参数中的差异 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences between PROS1 protein and PSMA2 protein in different clinical parameters of gliomas

项目		例数	PROS1 阳性 (n=72)	χ^2 值	P 值	PSMA2 阳性 (n=70)	χ^2 值	P 值
性别	男	60	45 (75.00)	2.108	0.242	43 (71.67)	0.625	0.429
	女	42	27 (64.29)			27 (64.29)		
年龄	≥60 岁	44	32 (72.73)	0.171	0.680	32 (72.73)	0.604	0.437
	<60 岁	58	40 (68.97)			38 (65.52)		
病理类型	星形胶质细胞瘤	45	32 (71.11)	0.270	0.874	33 (73.33)	1.216	0.544
	少突胶质细胞瘤	34	23 (67.65)			21 (61.76)		
	室管膜瘤	23	17 (73.91)			16 (69.57)		
肿瘤直径	<3 cm	43	22 (51.16)	13.512	<0.001	23 (53.49)	7.913	0.005
	≥3 cm	59	50 (84.75)			47 (79.66)		
侵犯脑叶数	<2 个	44	27 (61.36)	3.172	0.075	26 (59.09)	3.269	0.071
	≥2 个	58	45 (77.59)			44 (75.86)		
Ki-67 指数	≤10%	41	26 (63.41)	1.699	0.192	25 (60.98)	1.864	0.172
	>10%	61	46 (75.41)			45 (73.77)		
IDH 基因	突变型	44	34 (77.27)	1.665	0.197	33 (75.00)	1.459	0.227
	野生型	58	38 (65.52)			37 (63.79)		
WHO 分级	I ~ II 级	39	21 (53.85)	8.525	0.004	20 (51.28)	8.824	0.003
	III ~ IV 级	63	51 (80.95)			50 (79.37)		

PSMA2 阴性组患者的 66.67% (20/30)、68.75% (22/32), 差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 8.530$ 、 11.670 , $P=0.004$ 、 0.001), 见图 2。

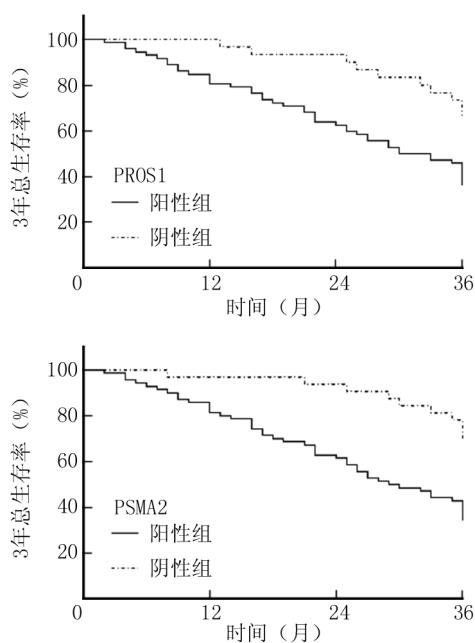


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 PROS1、PSMA2 蛋白水平对脑胶质瘤患者生存预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of prognostic differences in glioma patients with different PROS1 and PSMA2 expressions

2.6 多因素 Cox 回归分析脑胶质瘤患者预后的影响因素 以脑胶质瘤患者预后为因变量 (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: WHO 分级 III ~ IV 级、PROS1 阳性、PSMA2 阳性是影响脑胶质瘤患者预后的独立危险因素 ($P<0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归模型分析脑胶质瘤患者预后的影响因素

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

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤直径 ≥ 3 cm	0.321	0.201	1.379	0.545	1.379	0.930 ~ 2.044
WHO 分级 III ~ IV 级	0.582	0.211	7.608	<0.001	1.789	1.184 ~ 2.706
Snail mRNA	0.225	0.178	1.598	0.423	1.252	0.883 ~ 1.775
N-cad mRNA	0.267	0.198	1.818	0.221	1.306	0.886 ~ 1.925
E-cad mRNA	-0.221	0.174	1.613	0.379	0.802	0.570 ~ 1.128
PROS1 阳性	0.473	0.167	8.022	<0.001	1.605	1.157 ~ 2.226
PSMA2 阳性	0.374	0.153	5.975	<0.001	1.454	1.077 ~ 1.962

3 讨 论

脑胶质瘤是恶性程度较高的肿瘤, 其发生发展是一个复杂的多基因多阶段过程, 目前还没有明确其发病机制, 对胶质瘤增殖、侵袭及转移机制的研究一直是近年来的热点和难点^[8]。EMT 是胶质瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要机制, 涉及 N-cad、E-cad 等标志物的表达失调^[7]。目前脑胶质瘤中影响 EMT 过程的分子机制尚不清楚。因此, 寻找影响 EMT 过程的肿瘤标志物, 对于评估脑胶质瘤患者的预后意义重大。

PROS1 是维生素 K 依赖性单链蛋白, 具有谷氨酸结构域和凝血酶敏感区, 能够直接抑制凝血酶原发挥抗凝血的生物学功能。研究表明, 甲状腺癌等肿瘤中

PROS1 表达上调,其能够与 TAM 受体酪氨酸激酶 Axl 结合,激活丝裂原活化蛋白激酶通路,促进癌细胞的增殖^[9]。本研究中,脑胶质瘤组织中 PROS1 表达上调,这与既往学者的研究结果一致^[10],该研究在胶质瘤肿瘤细胞系 LN-229 和 U-87MG 中也证实 PROS1 表达升高。胶质瘤中 PROS1 的表达受上游非编 RNA 的调控。研究表明,脑胶质瘤中长链非编码 RNA RP3-525N10.2 能够结合转录因子核因子 KB1,促进其与 PROS1 的结合,从而上调 PROS1 的表达^[11]。本研究中,PROS1 表达与 EMT 相关指标表达有关,提示 PROS1 可能通过诱导脑胶质瘤 EMT 的发生,促进肿瘤进展。研究表明,胶质瘤中 PROS1 的差异性表达主要富集于 EMT 通路相关基因,PROS1 能够促进胶质瘤 EMT 的发生,促进癌细胞的侵袭和转移,同时增加肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞等的免疫浸润,诱导 CD8⁺T 细胞耗竭,促进肿瘤发生和肿瘤恶性增殖^[10]。本研究也发现,肿瘤直径 ≥ 3 cm、WHO 分级 III ~ IV 级的脑胶质瘤组织 PROS1 蛋白阳性率升高,提示 PROS1 能够促进脑胶质瘤的肿瘤进展。基础研究表明,乳腺癌中 PROS1 的过表达能够上调转录因子 Snail 的表达,同时诱导细胞外基质的重构,促进癌细胞的迁移和侵袭能力,导致患者不良预后^[12]。本研究中,PROS1 阳性表达的脑胶质瘤患者生存预后不佳。其原因可能是 PROS1 能够结合 Axl 受体,促进 AKT 的磷酸化激活,抑制癌细胞的凋亡,增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,导致患者不良生存预后^[13]。此外,PROS1 的表达能够通过诱导 EMT 的发生,增强癌细胞干细胞特性形成,增强癌细胞对环磷酰胺、阿霉素和 5-氟尿嘧啶等化疗药物治疗的耐药性,导致患者不良生存预后^[14]。已有研究尝试使用 Axl 抑制剂(如 BGB324)联合抗 PROS1 单抗抑制 EMT 和肿瘤转移,本研究数据支持这一策略,尤其在 PROS1 高表达的胶质瘤中可能具有较高治疗价值^[13]。

PSMA2 是泛素—蛋白酶体系统中 20S 蛋白酶体核心颗粒的组成部分,可降解受损或错误折叠的蛋白质,调节下游癌基因和抑癌基因的表达,维持正常细胞及生物个体的生理功能^[15]。研究表明,乳腺癌中 PSMA2 高度表达,其能够促进肿瘤细胞周期的进行,抑制主要组织相容性复合体类抗原呈递,是新型肿瘤生物标志物和治疗靶点^[16]。本研究中,脑胶质瘤中 PSMA2 表达上调,与既往学者在 TCGA 数据库和 CGGA 数据库中报道的结果一致^[17],本研究在蛋白水平进一步证实脑胶质瘤中 PSMA2 表达上调。PSMA2 的表达受微小 RNA 的表达调控。研究表明,结直肠癌

中微小 RNA-132 表达下调,导致其下游靶点 PSMA2 mRNA 稳定性增加,PSMA2 的高表达能够增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[18]。本研究发现,脑胶质瘤中 PSMA2 mRNA 与 EMT 指标表达有关。既往研究中,PSMA2 能够与细胞黏附分子和钙黏蛋白结合,促进胶质瘤细胞 EMT 过程,增强癌细胞的恶性增殖及迁移能力^[17]。部分研究认为,PSMA2 主要参与蛋白质降解而非直接调控 EMT,而本研究数据提示其可能通过间接机制,如稳定 EMT 转录因子 Snail、N-cad 等发挥作用,这一差异可能与肿瘤微环境或样本异质性有关^[5, 19-23]。本研究中,PSMA2 在肿瘤直径 ≥ 3 cm、WHO 分级 III ~ IV 级的癌组织中表达升高。有研究表明,肺癌细胞中 PSMA2 的表达能够促进细胞自噬,减轻细胞未折叠蛋白反应,抑制机体抗肿瘤免疫反应及细胞因子信号传导,促进肿瘤恶性进展^[24]。本研究中,PSMA2 阳性的脑胶质瘤患者预后较差。既往有学者在卵巢癌中发现,PSMA2 的表达能够增强干性相关基因的表达,Snail、N-cad 等间质性基因表达上调,增强癌细胞对铂类化疗药物治疗的耐药性,导致患者不良预后^[25]。有学者通过敲低胶质瘤细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,下调 PSMA2 的表达,增强癌细胞对吉西他滨和硼替佐米治疗的敏感性^[26]。

4 结 论

综上所述,脑胶质瘤中 PROS1、PSMA2 表达升高,两者与 EMT 指标有关,是评估脑胶质瘤患者预后的新指标。临幊上,通过检测脑胶质瘤组织中 PROS1、PSMA2 的表达可能有助于评估患者的临床预后。本研究也存在一定的局限性,脑胶质瘤中 PROS1、PSMA2 对 EMT 过程促进作用的分子机制尚不清楚,有待今后在细胞水平和动物实验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈志强:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;赵建凯:分析试验数据;张翡、王双豹:实施研究过程,资料搜集整理;贾宝铭:进行统计学分析;闫建敏:进行文献调研与整理,论文撰写;张颜礼:论文修改;冯国强:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review[J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587. DOI: 10.1001/jama.2023.0023.
- [2] 何思远, 覃玉娟, 甘光磊, 等. 人脑胶质瘤预后相关基因模型的建立与验证[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(4): 433-438. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.001.
- [3] 赵瑾莹, 潘蓉蓉, 金慧慧, 等. PROS1 基因新同义突变致以脑梗死起病的遗传性蛋白 S 缺陷症家系调查[J]. 临床神经病学杂志, 2024, 37(3): 184-187. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2024.

- 03.008.
- [4] 赵萍萍, 吴涤, 李得春, 等. PROS1 基因多态性与包头地区汉族人群复发性流产的关联性 [J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60 (2): 240-246. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.008.
- [5] Rashid MU, Lorzadeh S, Gao A, et al. PSMA2 knockdown impacts expression of proteins involved in immune and cellular stress responses in human lung cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869 (2): 1666-1677. DOI: 10.1016/j.bbadi.2022.166617.
- [6] Ullah MA, Islam NN, Moin AT, et al. Evaluating the prognostic and therapeutic potentials of the proteasome 26S subunit, ATPase (PSMC) family of genes in lung adenocarcinoma: A database mining approach [J]. *Front Genet*, 2022, 22 (13): 9352-9366. DOI: 10.3389/fgene.2022.935286.
- [7] 柳新, 张圣林, 李青山, 等. 安罗替尼对脑胶质瘤 T98G 细胞迁移侵袭及上皮间质转化的抑制作用 [J]. 临床神经外科杂志, 2024, 21 (3): 286-291. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2024.03.009.
- [8] 段升强, 乔建新, 徐新文, 等. 脑胶质瘤组织中 miR-4744、RIOK2 表达及其对患者预后的预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (6): 613-619. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.010.
- [9] Wei M, Wang Y, Liu Y, et al. AXL, along with PROS1, is overexpressed in papillary thyroid carcinoma and regulates its biological behaviour [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20 (1): 334-350. DOI: 10.1186/s12957-022-02801-0.
- [10] Wang J, Wu N, Feng X, et al. PROS1 shapes the immune-suppressive tumor microenvironment and predicts poor prognosis in glioma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 (6): 1052-1072. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1052692.
- [11] Zhou Y, Xiao D, Jiang X. LncRNA RP3-525N10.2-NFKB1-PROS1 triplet-mediated low PROS1 expression is an onco-immunological biomarker in low-grade gliomas: A pan-cancer analysis with experimental verification [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 335-348. DOI: 10.1186/s12967-022-03536-y.
- [12] He T, Sun X, Wu C, et al. PROS1, a clinical prognostic biomarker and tumor suppressor, is associated with immune cell infiltration in breast cancer: A bioinformatics analysis combined with experimental verification [J]. *Cell Signal*, 2023, 112 (7): 1109-1118. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110918.
- [13] Al KN, Hafizi S. Tumour-secreted protein S (ProS1) activates a Tyro3-Erk signalling axis and protects cancer cells from apoptosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12): 1843-1856. DOI: 10.3390/cancers11121843.
- [14] Pantelaiou-Prokaki G, Reinhardt O, Georges NS, et al. Basal-like mammary carcinomas stimulate cancer stem cell properties through AXL-signaling to induce chemotherapy resistance [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152 (9): 1916-1932. DOI: 10.1002/ijc.34429.
- [15] Rashid MU, Gao A, Coombs KM. Influenza a virus uses PSMA2 for downregulation of the NRF2-mediated oxidative stress response [J]. *J Virol*, 2022, 96 (5): 1990-1998. DOI: 10.1128/jvi.01990-21.
- [16] Chiao CC, Liu YH, Phan NN, et al. Prognostic and genomic analysis of proteasome 20S subunit alpha (PSMA) family members in breast cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (12): 2220-2234. DOI: 10.3390/diagnostics1112220.
- [17] Zhang Y, Xiang Z, Chen L, et al. PSMA2 promotes glioma proliferation and migration via EMT [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 256 (6): 1552-1578. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155278.
- [18] Qi J, Hu Z, Liu S, et al. Comprehensively analyzed macrophage-regulated genes indicate that PSMA2 promotes colorectal cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 (6): 6189-6192. DOI: 10.3389/fonc.2020.618902.
- [19] 周雪琴, 罗志华, 黄从刚, 等. 脑胶质瘤组织中 GLP-1R 和 DPP4 表达及临床预后价值 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (9): 919-923, 933. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.005.
- [20] 王广, 林一民, 谭娇, 等. 血栓弹力图指标和 D-二聚体与脑胶质瘤患者恶性程度及预后的关系 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2024, 32 (12): 62-65. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.312.
- [21] 陈璐, 乔建新, 王鹏飞. 原癌基因蛋白质 c-Myc 及骨膜蛋白在脑胶质瘤中的表达及与肿瘤侵袭转移的相关性 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34 (12): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.12.018.
- [22] 姚开场, 胡致远, 杨力权, 等. 人脑胶质瘤组织中多磷酸肌醇-5-磷酸酶 B 的表达及临床意义 [J]. 中国医药, 2022, 17 (10): 1505-1509. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.10.015.
- [23] 秦倩, 高翻, 张岚, 等. 基于 3D APTw 影像组学模型预测脑胶质瘤 IDH 突变状态及 WHO 分级的研究 [J]. 中国临床新医学, 2023, 16 (4): 336-341. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.04.06.
- [24] Rashid MU, Lorzadeh S, Gao A, et al. PSMA2 knockdown impacts expression of proteins involved in immune and cellular stress responses in human lung cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869 (2): 1666-1677. DOI: 10.1016/j.bbadi.2022.166617.
- [25] Wang G, Liu X, You Y, et al. Development and clinical validation of a seven-gene signature based on tumor stem cell-related genes to predict ovarian cancer prognosis [J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17 (1): 58-76. DOI: 10.1186/s13048-023-01326-8.
- [26] Yang CA, Huang HY, Lin CL, et al. G6PD as a predictive marker for glioma risk, prognosis and chemosensitivity [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139 (3): 661-670. DOI: 10.1007/s11060-018-2911-8.

(收稿日期: 2025-04-16)