

本文引文格式:姚兆女,宋鑫,裴钰琳,等. POM121 蛋白在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(2): 207-214.

【论著与临床报道】

## POM121 蛋白在肝细胞癌中的表达及临床意义

姚兆女<sup>1</sup>, 宋鑫<sup>1</sup>, 裴钰琳<sup>1</sup>, 李迪<sup>1</sup>, 朱小年<sup>1</sup>, 谭盛葵<sup>2</sup>

(1. 桂林医科大学公共卫生学院, 广西 桂林 541199;

2. 广西肝胆疾病临床医学研究中心, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨核孔膜蛋白 121(POM121)在肝细胞癌中的表达水平并分析其与肝细胞癌(HCC)患者临床病理参数及预后的相关性。方法 采用组织微阵列结合免疫组化技术,检测 75 例肝细胞癌组织及对应癌旁组织中 POM121 的表达水平,并分析其与患者临床病理特征的关联。此外,基于生物信息学数据库,验证 POM121 在肝细胞癌中的表达模式,并预测其潜在调控通路。体外实验通过 CCK-8、划痕实验、Transwell 实验观察 POM121 表达变化对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。结果 POM121 蛋白在肝细胞癌组织中的阳性率为 62.67%(47/75),显著高于癌旁组织 42.67%(32/75),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。POM121 的表达水平在肝细胞癌患者的肝硬化发生( $\chi^2 = 5.872, P = 0.015$ )及远处转移( $\chi^2 = 6.354, P = 0.012$ )方面差异有统计学意义。POM121 阳性的肝细胞癌患者预后更差,其生存时间低于阴性表达患者( $P < 0.05$ )。体外功能实验证实,POM121 过表达可促进肝细胞癌的增殖活性和侵袭能力。生物信息学数据表明,POM121 在肝细胞癌组织中呈现高表达模式,且其表达水平与患者较差的生存结局相关。潜在机制分析提示,POM121 可能影响 ERBB 信号传导和补体系统激活等关键通路。结论 肝细胞癌组织中 POM121 呈现显著高表达状态,且该蛋白的高水平表达与患者不良临床预后密切相关。POM121 可增强肝癌细胞的恶性生物学行为。

**关键词:**核孔膜蛋白;癌,肝细胞;免疫组化;生存预后

中图分类号:R730.261

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)02-0207-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.003

### Expression and clinical significance of POM121 protein in hepatocellular carcinoma

YAO Zhaonu<sup>1</sup>, SONG Xin<sup>1</sup>, PEI Yulin<sup>1</sup>, LI Di<sup>1</sup>, ZHU Xiaonian<sup>1</sup>, TAN Shengkui<sup>2</sup>

(1. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China;

2. Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression level of nuclear pore membrane protein 121 (POM121) in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its correlation with the clinicopathological parameters and prognosis of HCC patients. **Methods** The expression level of POM121 in 75 HCC tissues and corresponding paracancerous tissues was detected by tissue microarray combined with immunohistochemistry, and its association with clinicopathological characteristics of patients was analyzed. In addition, based on bioinformatics databases, the expression pattern of POM121 in HCC was validated, and its potential regulatory pathways were predicted. In vitro experiments, the effects of POM121 expression changes on the proliferation, migration, and invasion of HCC cells were observed through CCK-8, scratch assay, and Transwell assays. **Results** The pos-

基金项目:广西重点研发计划项目(桂科 AB22035017、桂科 AB25069071);广西自然科学基金重点项目(2020GXNSFDA297010)

第一作者:姚兆女,硕士,研究方向:肿瘤分子流行病学,E-mail:Yaozn97@163.com

通讯作者:谭盛葵,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤分子流行病学,E-mail:sktan2008@163.com

itive rate of POM121 protein in HCC tissues was 62.67% (47/75), significantly higher than that in paracancerous tissues at 42.67% (32/75), with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The expression level of POM121 showed statistically significant differences in the occurrence of cirrhosis ( $\chi^2 = 5.872, P = 0.015$ ) and distant metastasis ( $\chi^2 = 6.354, P = 0.012$ ) in HCC patients. HCC patients with positive POM121 expression had a poorer prognosis, with a shorter survival time compared to those with negative expression ( $P < 0.05$ ). In vitro functional experiments confirmed that POM121 overexpression promoted the proliferation activity and invasive ability of hepatoma cells. Bioinformatics data indicated that POM121 exhibited a high expression pattern in HCC tissues, and its expression level was associated with poorer survival outcomes in patients. Potential mechanism analysis suggested that POM121 may affect key pathways such as ERBB signaling and complement system activation. **Conclusion** POM121 is significantly highly expressed in HCC tissues, and the high expression level of this protein is closely related to the poor clinical prognosis of patients. POM121 enhances the malignant biological behavior of HCC cells.

**Key words:** nuclear pore membrane protein; carcinoma, hepatocellular; immunohistochemistry; survival prognosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 以下称为肝癌), 作为原发性肝癌的主要亚型, 在全球范围内是发病率排名第六、致死率位列第三的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。在我国, 该疾病的致死率高居癌症相关死亡第三位, 仅次于肺癌与结直肠癌<sup>[2]</sup>, 值得注意的是, 广西地区属于肝癌高发区域, 2018 年统计数据显示, 其发病率和病死率均居各类肿瘤之首<sup>[3]</sup>。由于 HCC 早期临床表现不典型且隐匿, 多数病例确诊时已进展至中晚期。尽管手术切除联合多学科治疗显著改善了患者的总体生存率, 但术后 5 年内肿瘤转移与复发的比例仍居高不下<sup>[4]</sup>。因此, 寻找可用于预测肝癌临床预后的分子标志物, 仍是当前肝癌防治研究的关键方向<sup>[5]</sup>。

核孔复合物(nuclear pore complexes, NPCs)由 30 余种核孔蛋白(nucleoporins, NUPs)组装形成的超大分子复合体, 是细胞核质交换的关键结构基础, 这些直径约 120 nm 的超分子机器在真核细胞中普遍存在, 每个哺乳动物细胞的核膜上约有 3 000~4 000 个 NPC<sup>[6]</sup>。NPCs 不仅作为被动运输通道, 更通过其组成蛋白的动态变化参与细胞周期进程调控、转录激活、RNA 转录后加工以及表观遗传沉默等<sup>[7-12]</sup>。核孔膜蛋白 121(pore membrane protein 121, POM121)是 NPC 的结构支架蛋白, 在脊椎动物中广泛表达<sup>[13]</sup>。分子特征方面, POM121 是一种 121 kDa 的 I 型跨膜蛋白<sup>[14]</sup>, 由 18 个外显子编码, 含多个功能结构域, 共同构成其完整功能。N 末端含跨膜结构域维持其在核膜中的稳定性, 中部存在核膜定位信号序列, C 末端则包含特征性的苯丙氨酸-甘氨酸(FG)重复基序<sup>[15-16]</sup>。现有研究显示, POM121 在多种恶性肿瘤(包括结直肠癌、食管鳞癌等)中呈现显著过表达现象, 其表达水平与肿瘤临床分期及转移潜能呈正相关<sup>[17-18]</sup>。然而,

POM121 在肝细胞癌发生发展过程中的生物学功能及分子机制尚未明确, 相关研究仍存在重要空白。

为深入探讨 POM121 在肝癌中的表达特征及其临床意义, 本研究整合肝癌临床样本队列与 TCGA 多组学数据, 通过免疫组化技术系统分析 POM121 的表达特征, 结合体外细胞实验以及生物信息学方法探究其在肝癌发生发展中的分子机制, 为临床诊疗提供新的生物标志物和干预靶点。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用桂林医科大学附属医院病理科提供的 75 例经病理确诊的肝细胞癌组织及配对癌旁组织(距肿瘤边缘 > 5 cm)样本。纳入标准为: 18~80 岁中国汉族原发性 HCC 患者, 术术前未接受放疗或化疗, 具有完整临床病理资料(包括 HBV 感染状态、血清 AFP 水平、肝硬化背景、肿瘤特征及 TNM 分期等)。本研究纳入的病例均经术后组织病理学确诊为肝细胞癌, 病理分级采用 Edmondson 分级系统评估, TNM 分期参照 AJCC(第 8 版, 2017)标准。总体生存期(overall survival, OS)作为主要观察终点, 其定义为自手术当日起至全因死亡或末次随访的时间间隔。本研究严格遵循医学伦理规范, 研究方案已获得桂林医科大学伦理委员会审批(批准编号: GLMC2014003), 所有参与者均在充分知情的前提下签署书面知情同意文件。

1.2 免疫组化 将 75 例石蜡包埋的肝癌及癌旁组织制备为组织微阵列芯片, 步骤流程包括, 60 °C 烘片 2 h, 二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化(100%、95%、85%、75%), 高压柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)抗原修复。为消除内源性过氧化物酶干扰, 使用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温封闭 10 min, 接着 10% 山羊血清封闭 20 min。一抗

(POM121, Novus Biologicals, 美国) 4 °C 孵育 16 h, 二抗 (HRP 标记聚合物) 室温孵育 30 min, DAB 显色时间严格控制在 5 min 内。苏木精复染后经 1% 盐酸酒精分化和流水返蓝, 最终脱水封片。免疫组化染色结果采用双盲评估法 (隐藏患者临床病理特征及其分组亚型), 由两名病理医师独立判读。每例样本在高倍镜下随机选取 5 个视野, 具体评分标准: ① 细胞核着色强度: 0 (阴性)、1 (弱)、2 (中等)、3 (强); ② 阳性率: 0 ( $\leq 5\%$ )、1 (6%~25%)、2 (26%~50%)、3 (51%~75%)、4 ( $> 75\%$ )。最终得分 = 强度评分  $\times$  阳性率评分,  $\leq 4$  分为阴性表达,  $> 4$  分为阳性表达。每例样本于 400 倍镜下随机选取 5 个视野, 计数  $\geq 500$  个细胞。

1.3 CCK-8 实验 肝癌细胞 Hep-G2 转染 48 h 后, 消化并计数, 配制  $1 \times 10^4$  个细胞/毫升的悬液, 接种于 96 孔板 (100 微升/孔), 设置 3 个复孔。分别在 12 h、24 h、48 h、72 h、96 h 后, 在相应时间段之后每孔加入 110  $\mu$ L 混合液 (完全培养基; CCK-8 试剂 = 10 : 1), 避光孵育 2 h, 酶标仪测定 450 nm 波长处吸光度值。

1.4 细胞划痕实验 肝癌细胞 Hep-G2 转染 6~8 h 后更换完全培养基, 使用 200  $\mu$ L 无菌枪头垂直于孔板底部制造划痕, PBS 轻柔洗涤 3 次去除悬浮细胞, 更换为无血清培养基。于 0 h、24 h、48 h 和 72 h 时间点, 在倒置显微镜下采集图像, 使用 ImageJ 软件进行分析。

1.5 Transwell 实验 采用 Transwell 侵袭实验探究 POM121 对肝癌细胞侵袭能力的影响。Hep-G2 转染 48 h 后无血清培养基制备单细胞悬液, 调整浓度至  $2 \times 10^5$  个细胞/毫升。准备好 Matrigel 基质胶包被的 24 孔 Transwell 小室, 下室加入 600  $\mu$ L 含 10% FBS 的完全培养基上室加入 200  $\mu$ L 无血清细胞悬液。37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 36 h 后, 移除上室未穿透基质胶的细胞, 4% 多聚甲醛固定 30 min, 1% 结晶紫染色 60 min。显微镜下随机选取 5 个视野进行细胞计数, 取平均值。

1.6 平板克隆 转染 48 h 后消化 Hep-G2 细胞, 调整密度至 500 个细胞/毫升, 接种于 6 孔板 (2 毫升/孔, 含 10% FBS 的 DMEM 培养基)。于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 14 d, 每 3 d 更换新鲜培养基。待肉眼可见克隆形成后, PBS 轻柔漂洗, 4% 多聚甲醛固定 30 min, 1% 结晶紫染色 60 min, 双蒸水冲洗后室温晾干。

1.7 生物信息学 POM121 在肝癌中的表达谱数据通过 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 平台 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 获取, 具体来源于 LIHC (肝癌) 的 RNA-seq 数据集 (HTSeq-FPKM)。数据预处理阶段, FPKM 值 (基于片段长度和测序深度

的标准化计数) 被转化为 TPM (转录本每百万) 值, 随后进行 log<sub>2</sub> 转换。以 POM121 表达中位数为分界点, 样本被分为高、低表达两组, 并通过 Kaplan-Meier 法比较两组的总生存时间。基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 基因集均从 MSigDB (Molecular Signatures Database) 获取, 并利用 Broad Institute 提供的 GSEA 工具进行富集分析, 以筛选具有统计学意义的基因集。参数设置为: Permutation type 为 “phenotype”, Permutations 为 1 000 次。通过计算基因集富集分数 (ES)、标准化富集分数 (NES) 及显著性水平 (FDR q-value), 筛选显著富集的基因集 (FDR q-value  $< 0.25$ )。结合富集图和热图分析基因集的功能分布, 并进行生物学功能注释, 以揭示 POM121 相关的潜在分子机制和通路。

1.8 统计学方法 统计处理、统计分析以及图表制作均通过使用 SPSS 28.1、R (v4.4.2) 以及 GraphPad Prism (版本 8.0) 完成。POM121 在肝癌与癌旁组织中的表达差异, 采用  $\chi^2$  检验进行评估。生存分析中, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并利用 Log-rank 检验评估不同组别之间总生存期的差异。此外, 通过 COX 比例风险模型分析肝癌患者的独立预后因素。P  $< 0.05$  视为差异具有统计学意义。

1.9 影响因素赋值 肝癌患者的影响因素与赋值见表 1。

表 1 肝癌患者的影响因素与赋值

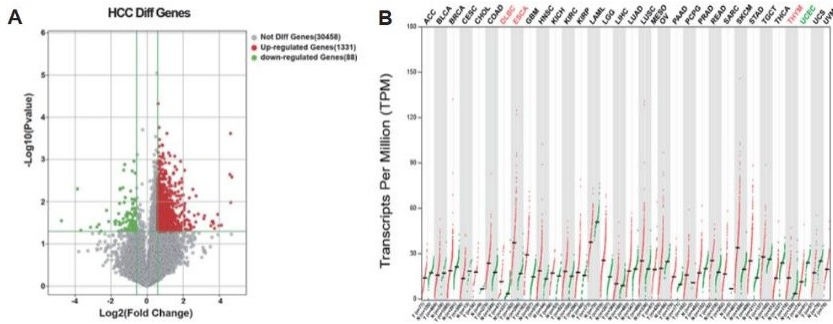
因素	变量名	赋值说明
年龄	age	$< 50 = 0; \geq 50 = 1$
性别	sex	男 = 0; 女 = 1
吸烟	smoking	否 = 0; 是 = 1
饮酒	drinking	否 = 0; 是 = 1
HBV 感染	HBV infection	阴性 = 0; 阳性 = 1
AFP	AFP	$< 400 = 0; \geq 400 = 1$
肝硬化	cirrhosis	否 = 0; 是 = 1
家族史	family history	否 = 0; 是 = 1
肿瘤数目	tumor multiplicity	单个 = 0; 多个 = 1
肿瘤大小	tumor size	$< 5 \text{ cm} = 0; \geq 5 \text{ cm} = 1$
病理分级	pathological grade	I + II = 0; III + IV = 1
TNM 分期	TNM stage	I 期 = 0; II ~ IV 期 = 1
远处转移	distant metastasis	否 = 0; 是 = 1
POM121	pore membrane protein 121	低表达 = 0; 高表达 = 1

## 2 结果

2.1 高通量测序筛选肝癌差异基因 收集桂林医科大学附属医院 5 例肝癌样本和 5 例癌旁样本进行 RNA-seq。通过质控, 使用 R 包 “DESeq2” 筛选来自 HCC 组织和正常组织之间存在的差异表达基因, 以  $|\log_2 \text{FoldChange}| > 1$  为阈值, 其中校正后 P (adj)  $< 0.05$ , 找出差异表达基因 1 419 个, 其中上调表达基因

1 331 个,下调表达基因 88 个,见图 1A。进一步,通过 GEPIA 在线数据库来验证上述过程中从差异基因中

选出核心基因 (Hubgene), 结果显示上调基因中, POM121 是一个显著上调表达的差异基因,见图 1B。



注:A 为肝癌差异基因火山图;B 为 POM121 在不同肿瘤中的表达情况。

图 1 肝癌差异表达基因筛选及 POM121 表达

2.2 POM121 蛋白在肝癌组织中的表达水平 结果显示, POM121 主要在细胞核中表达, 见图 2。POM121 在肝癌中的阳性表达率为 62.75% (47/75), 其表达水平显著高于癌旁组织 ( $P = 0.017$ ), 见表 2。

表 3 POM121 蛋白表达与肝癌患者临床病理特征的相关性分析

临床病理参数	n	POM121		$\chi^2$	P
		阳性	阴性		
年龄/岁				0.111	0.740
<50	34	22	12		
$\geq 50$	41	25	16		
性别				0.244	0.636
男	61	39	22		
女	14	8	6		
饮酒				0.856	0.355
无	35	20	15		
有	40	27	13		
HBV 感染				0.057	0.811
无	15	9	6		
有	60	38	22		
家族史				0.929	0.335
无	63	38	25		
有	12	9	3		
肿瘤大小/cm				2.894	0.089
<5	39	28	11		
$\geq 5$	36	19	17		
肿瘤数目/个				0.856	0.355
单发	40	27	13		
多发 ( $\geq 2$ )	35	20	15		
TNM 分期				0.883	0.347
T1+T2	43	25	18		
T3+T4	32	22	10		
病理分级				0.072	0.789
I + II	39	25	14		
III	36	22	14		
肝硬化				6.134	0.013
无	37	18	19		
有	38	29	9		
远处转移				4.118	0.042
无	48	26	22		
有	27	21	6		
AFP/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )				2.023	0.155
<400	32	23	9		
$\geq 400$	43	24	19		

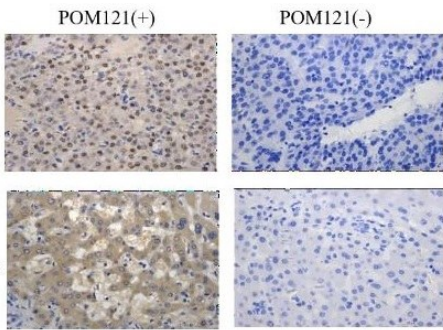


图 2 POM121 在肝癌和癌旁非癌组织中阳性和阴性表达情况 ( $\times 20$ )

表 2 POM121 在 HCC 其癌旁组织中的表达

癌旁组织	HCC 组织		总计
	+	-	
+	22	10	32
-	25	18	43
合计	47	28	75

2.3 POM121 蛋白与肝癌患者临床病理特征的关系 结果显示, POM121 的表达在肝硬化 ( $\chi^2 = 6.133$ ,  $P = 0.013$ ) 和远处转移 ( $\chi^2 = 4.118$ ,  $P = 0.042$ ) 方面差异有统计学意义, 但与患者的年龄 ( $P = 0.740$ )、性别 ( $P = 0.636$ )、HBV 感染 ( $P = 0.811$ )、家族史 ( $P = 0.335$ ) 差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 POM121 蛋白与肝癌患者临床预后的关联 为了系统评估 POM121 在 HCC 中的预后价值,通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验比较组间差异生存分析结果表明,相比于 POM121 低表达, POM121 高表达患者术后存活时间更短,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 3。POM121 阳性表达与 HCC 患者预后之间存在关联。进一步,以患者生存预后作为因变量(1=死亡,0=生存),在对患者的性别和年龄进行校正的基础上,将肝硬化、远处转移以及 POM121 的表达情况作为自变量,开展 COX 比例风险模型的多因素分析。选择纳入标准为  $\alpha = 0.05$ ,剔除标准为  $\beta = 0.1$ ,结果发现 POM121 阳性表达是 HCC 患者术后不良预后的独立危险因素 ( $P = 0.005$ ,  $HR = 0.363$ ,  $95\% CI : 0.180 \sim 0.731$ ),与肝硬化 ( $P = 0.020$ ,  $HR = 2.248$ ,  $95\% CI : 1.138 \sim 4.442$ )共同影响患者的术后存活时间。

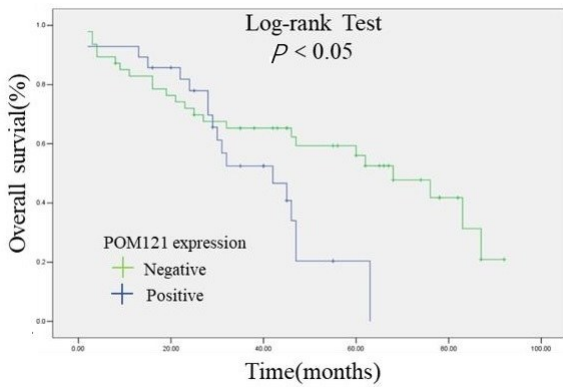
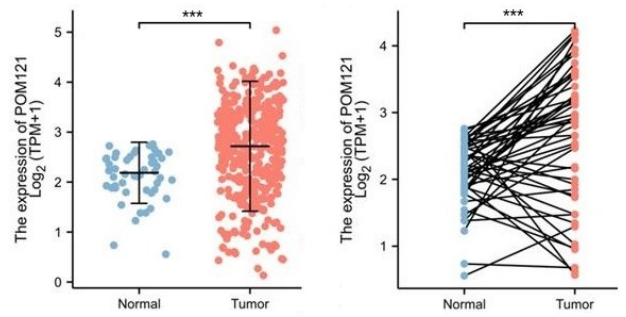


图 3 POM121 表达对肝癌患者术后总生存时间的影响

表 4 HCC 患者术后存活时间的多因素 COX 回归分析

因素	<i>b</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	HR	95% CI
年龄	-0.111	0.109	0.742	0.895	0.462~1.732
性别	0.208	0.189	0.664	1.231	0.482~3.144
POM121	-1.013	8.041	0.005	0.363	0.180~0.731
肝硬化	0.810	5.436	0.020	2.248	1.138~4.442
远处转移	0.618	3.245	0.072	1.855	0.947~3.635

2.5 POM121 通过公共数据库中在肝癌中的表达、预后影响 为了更全面地验证 POM121 在 HCC 中的临床相关性,本研究整合了 TCGA-LIHC 队列的数据(肝癌样本=374,正常肝组织=50)。利用 R 包“limma”差异表达分析发现:与正常肝组织相比,肝癌样本中 POM121 的表达水平显著上调 ( $P < 0.001$ ),见图 4;进一步利用 survival(v3.8.3)和 survminer(v0.5.0)软件包进行生存分析显示,POM121 高表达的肝癌患者的术后总体生存时间(OS)显著降低,见图 5。



注:\*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 4 POM121 在 TCGA 数据库的独立样本(左)和匹配样本(右)中的表达差异

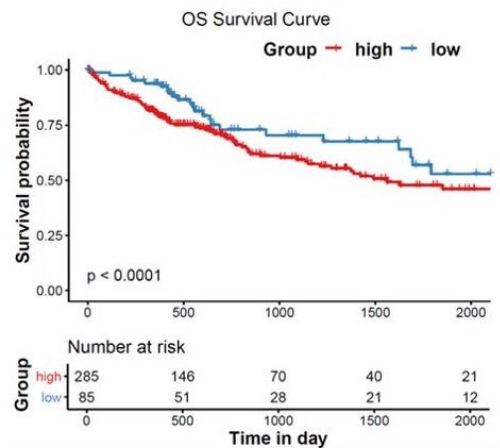
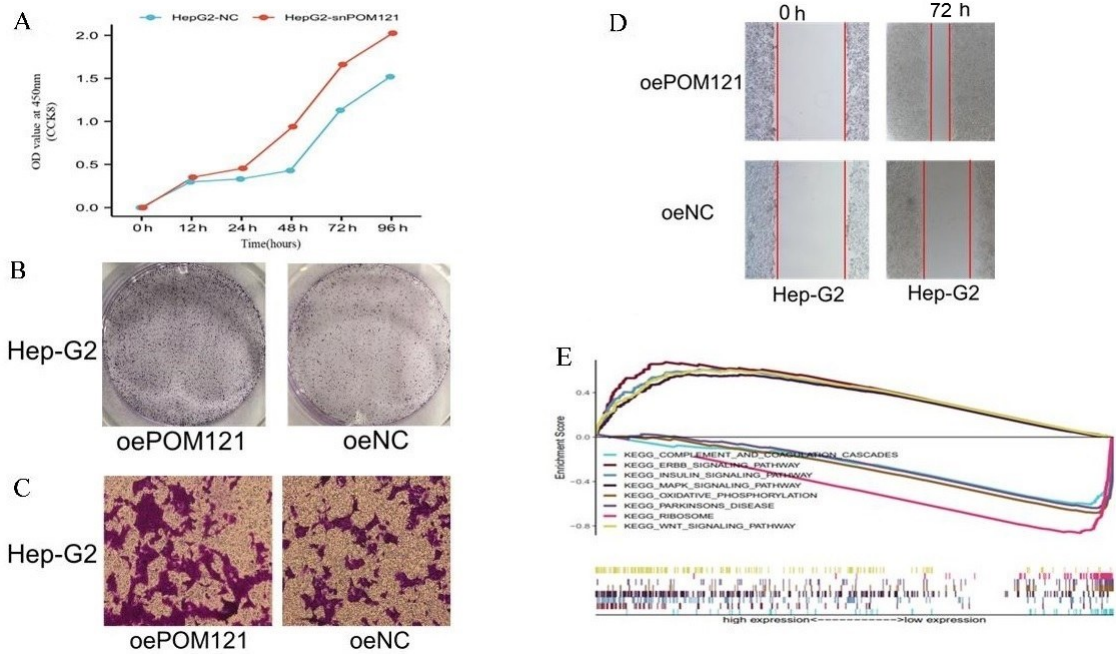


图 5 TCGA 数据库中 POM121 表达对肝癌患者术后总生存时间的影响

2.6 POM121 调控肝癌恶性进展及其通路分析 通过 CCK-8 实验,结果提示,在肝癌细胞 Hep-G2 中过表达 POM121 增殖能力明显增强,见图 6A。平板克隆实验进一步支持这一发现,证实 POM121 过表达可明显提升细胞的克隆形成能力,见图 6B。划痕实验结果显示,过表达 POM121 提高了肝癌细胞的迁移速度,见图 6C;Transwell 实验则表明该基因同时可增强了 Hep-G2 细胞的侵袭能力,见图 6D。通过基因集富集分析(GSEA),进一步探究了 POM121 调控的分子通路,见图 6E。分析发现,POM121 上调组在 ERBB 信号转导(ERBB signaling pathway)、胰岛素信号传递(insulin signaling pathway)、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导以及 MAPK 级联反应等通路显著富集;而 POM121 下调则与补体及凝血级联反应等通路相关。值得注意的是,这些差异通路中多个已被证实与肿瘤发生发展密切相关,提示 POM121 可能通过激活促癌信号网络驱动肝癌进展。



注:A为CCK-8检测过表达POM121后HCC细胞的增殖能力;B为平板克隆实验检测过表达POM121后HCC细胞集落形成能力;C为Transwell实验检测过表达POM121后细胞侵袭实验;D为过表达POM121后细胞划痕实验;E为肝癌中与POM121相关的通路的富集情况。

图6 肝癌中过表达POM121促进肝癌恶性进展

### 3 讨论

肝癌的发病机制呈现显著的多因素交互特征。分子流行病学研究证实,其发生发展涉及遗传易感性(如TP53突变)与环境暴露(如黄曲霉毒素B1)的协同作用<sup>[19]</sup>,并表现出明显的种族差异性(亚洲人群发病率显著高于欧美)及家族聚集现象<sup>[20]</sup>。其中,HBV/HCV感染所致的慢性肝损伤包括肝硬化和肝纤维化被公认为是主要诱因<sup>[21]</sup>,但其具体机制尚未完全阐明。由于肝癌起病隐匿、进展迅速、复发转移率高且生存期短,其治疗一直是临床面临的重大挑战。本研究系统评估了POM121在HCC中的临床意义,揭示其表达水平与患者预后及病理特征的相关性。免疫组织化学分析显示,POM121在肝癌组织中的表达强度较癌旁正常组织显著上调。值得注意的是,POM121阳性表达与肝硬化和远处转移呈有关,这与肝癌的“病毒感染—肝硬化—癌变”经典致病模式高度一致,由于远处转移和肝硬化均是肝癌预后不良的重要指标<sup>[22]</sup>,这一发现提示POM121可能在肝癌的恶性进展中起关键调控作用,并有望成为评估肝癌发展的潜在分子标志物。

本研究通过Kaplan-Meier生存分析进一步证实,与POM121阴性患者相比,阳性组患者的生存时间显著减少。经多因素COX回归模型校正后,POM121高表达状态与肝硬化被确认为影响患者预后的独立危险因素。体外功能实验(CCK-8、平板克隆、Transwell侵

袭和划痕实验)结果表明,POM121可促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,该发现与前列腺癌<sup>[23]</sup>和肺癌<sup>[24]</sup>中的研究结果一致。此外,多项临床研究证实,POM121的表达水平在结直肠癌、喉癌以及非小细胞肺癌中高表达且与TNM分期显著相关<sup>[17,25-26]</sup>,证实了该基因在肿瘤发生发展中的重要作用。为进一步阐明POM121在肝癌发生发展中的分子机制,本研究采用基因集富集分析(GSEA)方法,系统分析了POM121调控的关键信号通路。POM121作为核孔跨膜蛋白,POM121通过与importin/ $\beta$ 结合<sup>[27]</sup>,介导MYC、 $\beta$ -catenin等致癌因子入核,可能通过MAPK、ERBB、氧化磷酸化等信号通路参与肝癌的恶性进展。这一发现与其他肿瘤中的研究结果相互印证。例如,在非小细胞肺癌中,H3K18乳酸化通过激活POM121转录,促进MYC核转运及PD-L1表达,从而介导免疫逃逸<sup>[28]</sup>。与非小细胞肺癌类似,肝癌的免疫逃逸可能同样受H3K18乳酸化调控。GSEA显示POM121富集Wnt/ $\beta$ -catenin通路,在肝癌发生发展中,异常的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路会导致遗传改变和致癌作用,而 $\beta$ -catenin的核积累正是AFP高表达的核心驱动因素<sup>[29]</sup>。同样的,GUAN L R等<sup>[26]</sup>研究发现,POM121通过TGF- $\beta$ /SMAD和PI3K/AKT通路在非小细胞肺癌中发挥致癌作用。在其他肿瘤中,POM121可能通过调控Hedgehog通路和p53信号网络影响口腔鳞状细胞癌(OSCC)的进展,这一结论由Haoran Ma课

题组基于生物信息学方法得出<sup>[30]</sup>。此外,通过 GSEA 分析,ZHAO R H 等<sup>[25]</sup>揭示了 POM121 可能通过调控,代谢重编程中涉及的鞘脂代谢、溶酶体功能、脂肪酸代谢调控及 PPAR 信号途径,细胞器功能中溶酶体活性与核糖体生物合成,DNA 维护机制中的核苷酸切除修复系统来影响喉癌的进程。POM121 如何参与癌症的发生发展,目前研究仍不充分,未来需更深入的实验进行验证。

综上所述,本研究首次系统性地证实了 POM121 在肝癌中的表达呈上调趋势,POM121 的上调与患者较差的生存预后相关且 POM121 阳性表达是肝癌预后不良的独立危险因素。POM121 与肝癌患者临床信息的综合分析以及细胞功能学实验表明 POM121 可促进肝癌细胞生长、分化和侵袭。然而,POM121 影响肝癌恶性进展的作用尚需体内外实验进一步阐明。此外,还需要进一步实验来证实 GSEA 对 POM121 功能机制初步研究的结论。未来,通过深入探讨 POM121 在肝癌恶性进展中的具体作用机制,不仅将深化对肝癌发生机制的理解,更可能为临床实践开辟新的途径,从早期筛查到精准治疗的多环节实现诊疗革新。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] ZHU Q Q, LI N, ZENG X Y, et al. Hepatocellular carcinoma in a large medical center of China over a 10-year period: evolving therapeutic option and improving survival [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4440-4450.
- [3] 周子寒, 李秋林, 余家华, 等. 2018 年广西恶性肿瘤流行情况及疾病负担分析[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(2): 181-189.
- [4] COLAGRANDE S, INGHILESI A L, ABURAS S, et al. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7645-7659.
- [5] PIÑERO F, DIRCHWOLF M, PESSÓA M G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1370.
- [6] LIN D H, STUWE T, SCHILBACH S, et al. Architecture of the symmetric core of the nuclear pore [J]. *Science*, 2016, 352(6283): aaf1015.
- [7] KNOCKENHAUER K E, SCHWARTZ T U. The nuclear pore complex as a flexible and dynamic gate [J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1162-1171.
- [8] RODRIGUEZ-BRAVO V, MACIEJOWSKI J, CORONA J, et al. Nuclear pores protect genome integrity by assembling a premitotic and Mad1-dependent anaphase inhibitor [J]. *Cell*, 2014, 156(5): 1017-1031.
- [9] ROUGEMAILLE M, DIEPPOIS G, KISSELEVA-ROMANOVA E, et al. THO/Sub2p functions to coordinate 3'-end processing with gene-nuclear pore association [J]. *Cell*, 2008, 135(2): 308-321.
- [10] TADDEI A, VAN HOUWE G, HEDIGER F, et al. Nuclear pore association confers optimal expression levels for an inducible yeast gene [J]. *Nature*, 2006, 441(7094): 774-778.
- [11] VAN DE VOSSE D W, WAN Y K, LAPETINA D L, et al. A role for the nucleoporin Nup170p in chromatin structure and gene silencing [J]. *Cell*, 2013, 152(5): 969-983.
- [12] PASCUAL-GARCIA P, CAPELSON M. Nuclear pores as versatile platforms for gene regulation [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 25: 110-117.
- [13] VASU S K, FORBES D J. Nuclear pores and nuclear assembly [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(3): 363-375.
- [14] YU Y X, FAROOQ M S, EBERHART MEESSEN S, et al. Nuclear pore protein POM121 regulates subcellular localization and transcriptional activity of PPAR $\gamma$  [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 7.
- [15] MITCHELL J M, MANSFELD J, CAPITANIO J, et al. Pom121 links two essential sub complexes of the nuclear pore complex core to the membrane [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(3): 505-521.
- [16] HALLBERG E, WOZNIAC R W, BLOBEL G. An integral membrane protein of the pore membrane domain of the nuclear envelope contains a nucleoporin-like region [J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(3): 513-521.
- [17] WANG T Q, SUN H B, BAO Y, et al. POM121 overexpression is related to a poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(3): 345-353.
- [18] WANG L, LI X P, ZHAO L, et al. Identification of DNA-repair-related five-gene signature to predict prognosis in patients with esophageal cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 596899.
- [19] FARAZI P A, DEPINHO R A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 674-687.
- [20] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [21] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [22] DESJONQUERES E, CAMPANI C, MARRA F, et al. Preneoplastic lesions in the liver: molecular insights and relevance for clinical practice [J]. *Liver Int*, 2022, 42(3): 492-506.
- [23] RODRIGUEZ-BRAVO V, PIPPA R, SONG W M, et al.

- Nuclear pores promote lethal prostate cancer by increasing POM121-driven E2F1, MYC, and AR nuclear import [J]. *Cell*, 2018, 174(5):1200-1215, e20.
- [24] ZHANG S D, ZHENG C J, LI D, et al. Clinical significance of POM121 expression in lung cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(12):819-824.
- [25] ZHAO R H, TANG G X, WANG T Q, et al. POM121 is a novel marker for predicting the prognosis of laryngeal cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35(11):1285-1293.
- [26] GUAN L R, ZHANG L L, WANG T Q, et al. POM121 promotes proliferation and metastasis in non-small-cell lung cancer through TGF- $\beta$ /SMAD and PI3K/AKT pathways[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 32(3):293-302.
- [27] RASALA B A, RAMOS C, HAREL A, et al. Capture of AT-rich chromatin by ELYS recruits POM121 and NDC1 to initiate nuclear pore assembly [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(9):3982-3996.
- [28] ZHANG C, ZHOU L J, ZHANG M Y, et al. H3K18 lactylation potentiates immune escape of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(21):3589-3601.
- [29] XU C R, XU Z, ZHANG Y, et al.  $\beta$ -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4):e154515.
- [30] MA H R, LI L J, JIA L Z, et al. POM121 is identified as a novel prognostic marker of oral squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(19):4473-4480.
- 收稿日期:2025-02-06;修回日期:2025-03-09  
(本文编辑 覃洪含)

(上接第 199 页)

- [16] MU M, ZUO S, WU R M, et al. Ferulic acid attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation *via* inhibition of TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:4107-4115.
- [17] ZHAO Y Q, DENG X W, XU G Q, et al. Mechanical homeostasis imbalance in hepatic stellate cells activation and hepatic fibrosis [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10:1183808.
- [18] 赵卫华, 王燕红, 丛敏. TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路在肝脏纤维化中的作用研究进展[J]. *肝脏*, 2016, 21(10):877-879.
- [19] 周林华, 陈晓. 栀子苷通过 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路抑制肝纤维化和肝星状细胞活化[J]. *生理学报*, 2022, 8(2):217-224.
- [20] LI H G, YOU P T, XIA Y, et al. Yu Gan long ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting PI3K/AKT, ras/ERK and JAK1/STAT3 signaling pathways in CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis rats [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3):539-547.
- [21] 冯健愉, 朱玉山, 陈佳, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(8):1477-1489.
- [22] BADR G, SAYED E A, WALY H, et al. The therapeutic mechanisms of *Propolis* against CCl<sub>4</sub>-mediated liver injury by mediating apoptosis of activated hepatic stellate cells and improving the hepatic architecture through PI3K/AKT/mTOR, TGF- $\beta$ /Smad2, Bcl2/BAX/P53 and iNOS signaling pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(2):301-322.
- [23] 韩蕾, 林姗姗, 王帅, 等. 中药靶向干预 PI3K/Akt 通路治疗纤维化机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(3):180-185.
- 收稿日期:2025-01-03;修回日期:2025-02-15  
(本文编辑 覃黎黎)