

本文引文格式:李泉,庞一强,杨通旺,等. CPSF3在肝癌的预后价值及免疫作用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(2): 205-214.

【论著与临床报道】

## CPSF3在肝癌的预后价值及免疫作用研究

李泉<sup>1</sup>, 庞一强<sup>2</sup>, 杨通旺<sup>3,4</sup>, 徐庆国<sup>3,5</sup>, 杨静<sup>1,2</sup>

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014040;
2. 丽水学院附属第一医院, 丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000;
3. 长沙医学院, 湖南 长沙 410219;
4. 长沙医学院功能核酸基础与临床研究湖南省高校重点实验室, 湖南 长沙 410219;
5. 青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛 266003)

**摘要:**目的 裂解和多腺苷酸化特异性因子3(CPSF3)在肝细胞癌(LIHC)及泛癌中的表达特征、预后价值及其在肿瘤免疫调控和细胞增殖中的作用。方法 基于公开数据库对CPSF3的表达水平、预后意义及其与肿瘤免疫细胞浸润的关系进行系统分析;结合体外细胞实验和体内动物模型,验证CPSF3对肿瘤细胞增殖及免疫抑制性细胞浸润的调控作用。结果 CPSF3在多种肿瘤组织中呈高表达状态,且与患者不良预后显著相关。功能分析显示,CPSF3可能通过调控细胞周期相关信号通路促进肿瘤细胞增殖。实验结果进一步表明,抑制CPSF3表达可显著抑制LIHC细胞增殖,并减少肿瘤组织中髓源性抑制细胞(MDSCs)的浸润。结论 CPSF3在肿瘤进展中发挥促癌作用,其高表达与免疫抑制微环境形成及不良预后密切相关,可能成为LIHC等肿瘤的潜在预后标志物及免疫治疗靶点。

**关键词:**裂解和多腺苷酸化特异性因子3;髓源性抑制细胞;癌,肝细胞;泛癌

中图分类号:R730.261 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2026)02-0205-10  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.02.009

### Research on the prognostic value and immunological role of CPSF3 in hepatocellular carcinoma

LI Quan<sup>1</sup>, PANG Yiqiang<sup>2</sup>, YANG Tongwang<sup>3,4</sup>, XU Qingguo<sup>3,5</sup>, YANG Jing<sup>1,2</sup>

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia, China;
2. The First Affiliated Hospital of Lishui University (Lishui People's Hospital), Lishui 323000, Zhejiang, China;
3. Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan, China;
4. Hunan Provincial University Key Laboratory of Fundamental and Clinical Research on Functional Nucleic Acids, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan, China;
5. Organ Transplantation Center, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China]

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression profile, prognostic value, and immunoregulatory role of cleavage and polyadenylation specific factor 3 (CPSF3) in liver hepatocellular carcinoma (LIHC) and pancreatic cancer, as well as its function in tumor immune regulation and cell proliferation. **Methods** Publicly available datasets were analyzed to evaluate CPSF3 expression, its prognostic value, and its association with tumor immune cell infiltration. In addition, in vitro cell experiments and in vivo animal models were employed to validate the regulatory effects of CPSF3 on tumor cell proliferation and immunosuppressive cell infiltration. **Results** CPSF3 exhibited high expression levels in various tumor tissues and was significantly associated with poor prognosis in patients. Functional analysis revealed that CPSF3 might promote tumor cell proliferation by

第一作者:李泉,在读硕士研究生,研究方向:肝癌发生发展分子机制研究,E-mail:1693929680@qq.com

通讯作者:杨静,博士,教授,研究方向:低氧相关疾病的分子生物学机制研究,E-mail:yangjing2569@qq.com

regulating cell cycle-related signaling pathways. Experimental results further demonstrated that inhibiting CPSF3 expression significantly suppressed LIHC cell proliferation and reduced the infiltration of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in tumor tissues. **Conclusion** CPSF3 exerts a pro-tumorigenic role in tumor progression. Its high expression is closely associated with the formation of an immunosuppressive tumor micro-environment and poor prognosis, suggesting that it may serve as a potential prognostic biomarker and immunotherapeutic target for tumors such as LIHC.

**Key words:** cleavage and polyadenylation specific factor 3; myeloid-derived suppressor cells; carcinoma, hepatocellular; pan-cancer

当前肿瘤流行病学数据显示,全球癌症发病率和死亡率居高不下,2022 年约有 960 万人死于癌症<sup>[1]</sup>。世界卫生组织 2020 年发布的癌症研究数据显示,原发性肝癌是全球第六常见的癌症类型和第三大癌症死亡原因,新增病例约 90.6 万例,死亡病例约 83 万例<sup>[2]</sup>。作为常见恶性肿瘤之一,肝癌的显著特点是起病较为隐匿,且疾病早期缺乏特异性临床表现,这使得临床上约 70% 的患者在被确诊时,疾病已进展到中晚期<sup>[3]</sup>,因此早期诊治显得尤为重要。近年来,免疫治疗(如 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CAR-T 细胞疗法)改善了部分癌症的治疗效果<sup>[4-5]</sup>。然而仍有许多患者对这些疗法表现出无反应性或在最初反应后产生耐药性<sup>[6-7]</sup>。因此综合研究肿瘤流行病学、免疫学和分子生物学之间的关系,对于深入理解这些机制至关重要,也为未来开发更有效的免疫治疗策略提供了理论和实践指导。

肿瘤形成和发展包括抑癌基因与癌基因调控失衡、分子信号通路异常激活、肿瘤细胞分化异常及恶性肿瘤血管生成等<sup>[8-9]</sup>复杂的生物学过程。研究发现肿瘤微环境因其独特的免疫特性(包含多种免疫细胞)而呈现显著异质性<sup>[10-11]</sup>。髓源性抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一类在癌症、肥胖等病理条件下产生的髓系细胞亚群,其表现出类似单核细胞和未成熟中性粒细胞的病理活化状态<sup>[12]</sup>。大量临床研究已将 MDSCs 作为癌症的潜在预测标志物,并开展了靶向研究,但关于 MDSCs 确切性质和作用仍存在不确定性<sup>[13-14]</sup>。裂解和多腺苷酸化特异性因子 3 (cleavage and polyadenylation specific factor 3, CPSF3)是一种核酸内切酶,识别并切割 CA 位点,是 mRNA 3' 末端加工的核心组件,通过调控前体 mRNA 的切割和多聚腺苷酸化过程,实现对 mRNA 成熟、可变剪接和内含子处理的调节<sup>[15]</sup>。近期研究表明<sup>[16]</sup>, CPSF3 在卵巢癌细胞系(如 OVCA420、OVCAR8 和 OV-90 等)中发挥核心作用,而抑制 CPSF3 表达水平会导致 DNA 损伤修复基因的表达下调,进而加剧基因组的不稳定性抑制。在非小细胞肺癌中 CPSF3 亚基呈高表达,可能与 DNA 拷贝数增加及启动子区 DNA 甲基化异常有关,且 CPSF3 的过表

达与肿瘤的发生、发展及不良预后密切相关<sup>[17]</sup>。CPSF3 的异常表达可能通过调控肿瘤相关基因的转录后加工,增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[18-19]</sup>,然而 CPSF3 在肿瘤免疫微环境调控中的作用及与肿瘤免疫的关系尚不清楚。

本研究基于生物信息学数据挖掘和临床数据,证实 CPSF3 可作为癌症的潜在生物标志物,且在癌症患者预后、肿瘤进展和肿瘤免疫微环境研究中具有重要价值,因此, CPSF3 有望成为未来肿瘤免疫治疗的新靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞、动物与主要试剂

1.1.1 细胞 高度分化肝细胞癌 HuH-7 细胞系购自湖南丰晖生物科技有限公司;细胞培养使用 MEM 培养基(大连美仑生物技术有限公司),补充 10% 胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司),置于 37 °C、5% 二氧化碳恒温培养箱中培养。

1.1.2 病毒载体 合成型增强型绿色荧光蛋白[enhanced green fluorescent protein(EGFP)-tagged]标记短发夹 RNA 慢病毒载体(shRNA-Lv)及 CPSF3 的短发夹 RNA 慢病毒载体(CPSF3-targeted short hairpin RNA, CPSF3-shRNA-Lv)均购自长沙斑马生物科技有限公司。

1.1.3 实验动物与关键生物材料 12 只雄性 BALB/c 裸鼠(6 周龄,体重 16~20 g)购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,饲养于 SPF 级动物设施[温度(22±2) °C、湿度(50±10)%、12 h 明暗交替],自由摄食和饮水;外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)来源于健康体检者外周血样本(均签署知情同意书);抗 Asialo GM1 抗体用于尾静脉注射诱导免疫细胞耗竭[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,16-6507-39]。

1.1.4 主要试剂与抗体 4% 多聚甲醛固定液购自北京索莱宝科技有限公司(P1110);结晶紫染色溶液购自上海碧云天生物技术有限公司(C0121);RIPA 裂解液购自上海碧云天生物技术有限公司(P0013B);BCA 蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司

(P0398S); SDS-PAGE Sample Loading Buffer (5X) 购自上海碧云天生物技术有限公司(P0015); Protein Marker 购自上海碧云天生物技术有限公司(P0060M); PCNA Rabbit Monoclonal Antibody 购自上海碧云天生物技术有限公司(AF1363); Ki67 Rabbit Monoclonal Antibody 购自上海碧云天生物技术有限公司(AF1738); CPSF3 Polyclonal antibody 购自武汉三鹰生物技术有限公司(11609-1-AP); GAPDH Polyclonal antibody 购自武汉三鹰生物技术有限公司(10494-1-AP); HRP-labeled Goat Anti-Rabbit IgG(H+L) 购自上海碧云天生物技术有限公司(1:1000, A0208); HRP-labeled Goat Anti-Mouse IgG(H+L) 购自上海碧云天生物技术有限公司(1:1000, A0216); BeyoECL Plus 购自上海碧云天生物技术有限公司(P0018S); 戊巴比妥钠购自上海西格玛奥德里贸易有限公司(57-33-0); 驴血清购自北京索莱宝科技有限公司(SL050); Ly-6G Rabbit Monoclonal Antibody 购自艾博抗(上海)贸易有限公司(1:100, A20861); HRP 标记二抗试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司(KIT-9701, KIT-9706)。

1.1.5 主要仪器与软件/在线平台 评估转染效率使用 EVOS M7000 全细胞成像系统[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; 化学发光信号采集使用化学发光成像系统(SinSage, ChampChemi 610 Plus); 免疫组化图像采集使用 Olympus CKX53 光学显微镜(日本); 生物信息学分析涉及 TCGA 公共数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA, 网址: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>)、Gene Tissue Binding Association database 在线分析平台及 TIMER2.0 平台; 统计分析软件为 R(4.2.3 版本)与 GraphPad Prism10。

## 1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 研究生物信息学分析数据来源于 TCGA 公共数据库, 包括 33 种肿瘤的 RNA 测序数据、临床病理信息及生存随访资料; 数据经标准化预处理后用于 CPSF3 的差异表达分析、预后相关分析及免疫细胞浸润分析。采用 GTBAdb 在线分析平台系统评估 CPSF3 在泛癌中的表达差异, 并比较肿瘤组织与癌旁正常组织的表达水平; 利用 TIMER2.0 平台分析 CPSF3 表达与肿瘤微环境免疫细胞浸润的相关性。进一步基于 R 软件对 CPSF3 表达与患者生存结局进行 Cox 比例风险回归分析及 Kaplan-Meier 生存分析。通路富集分析中, 以 CPSF3 表达中位数为界将样本分为高表达组和低表达组, 筛选差异表达基因后, 采用 GO、KEGG 及基因集富集分析(GSEA)对相关生物学过程与信号通路进行系统注释。

1.2.2 细胞培养与转染 HuH-7 细胞在含 10% 胎牛血清的 MEM 培养基中培养, 培养条件为 37 °C、5% 二氧化碳。EGFP-shRNA-Lv 与 CPSF3-shRNA-Lv 按 20 微升/孔加入 6 孔板进行转染; 转染后 24 h 采用 EVOS M7000 评估转染效率, 确认转染成功后继续培养 24 h 用于后续实验。

1.2.3 集落形成实验 在对数生长期收集 HuH-7 细胞, 消化并计数后, 将细胞以 800 cells/well 的密度接种于 6 孔板。培养 2 周形成可见集落后弃去培养基, 以 4% 多聚甲醛固定液固定, 采用结晶紫染色溶液染色, 拍照记录并统计集落数量。

1.2.4 蛋白质免疫印迹(Western Blot) 收集 HuH-7 细胞后, 加入 RIPA 裂解液提取总蛋白, 采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度后, 随后向蛋白样本中按比例加入适量的上样缓冲液高温变性, 每孔上样 20  $\mu$ g 蛋白, 于 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离并转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。以 5% 脱脂奶粉于 4 °C 封闭 1 h, 随后加入含 PCNA(1:2000)、Ki-67(1:1000)、CPSF3(1:1000)、GAPDH(1:5000)的一抗于 4 °C 孵育过夜; 次日 TBST 洗膜 3 次加入 HRP 标记二抗孵育 1 h, 再次 TBST 洗膜 3 次, 使用 ECL 显影及 ChampChemi 610 Plus 采集信号。

1.2.5 外周血单核细胞(PBMCs)分离 将健康体检者的外周血样本沿管壁缓慢加入含淋巴细胞分离液的 50 mL 离心管, 2 000 r/min 离心 10 min, 待形成清晰分层, 吸取中间 PBMCs 层。用 PBS 重悬并 2 000 r/min 离心 10 min 洗涤, 再次洗涤后向细胞沉淀加入红细胞裂解缓冲液, 室温裂解红细胞。用 PBS 洗涤 2 次, 2 000 r/min, 5~10 分钟/次, 弃上清获得纯化 PBMCs。

1.2.6 动物实验 动物实验经青岛大学附属医院医学伦理委员会批准并按规范实施(伦理审批编号: QY-FYW2LL25677)。麻醉剂采用戊巴比妥钠溶液(50 mg/mL), 腹腔注射给药, 剂量为 50 mg/kg(给药体积约 1 mL/kg)。雄性 BALB/c 裸鼠随机分为模型组和对照组(每组  $n=6$ ); 通过尾静脉注射抗 Asialo GM1 抗体诱导免疫细胞耗竭以构建免疫缺陷状态后, 皮下注射经 CPSF3-shRNA-Lv 及 EGFP-shRNA-Lv 转染的 HuH-7 细胞, 自肿瘤形成开始在第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天于裸鼠腋下皮下组织注射  $1 \times 10^6$  个 PBMCs, 以重建其免疫系统, 4 周后收集肿瘤组织, 完成创口缝合后以颈椎脱臼法处死动物。

1.2.7 免疫组织化学 肿瘤组织福尔马林固定、石蜡包埋并切片(4  $\mu$ m); 切片二甲苯脱蜡后梯度乙醇水化, 置于 10 mM 柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)100 °C 加热 10 min 进行抗原修复, 随后以 3% 过氧化氢室温孵育

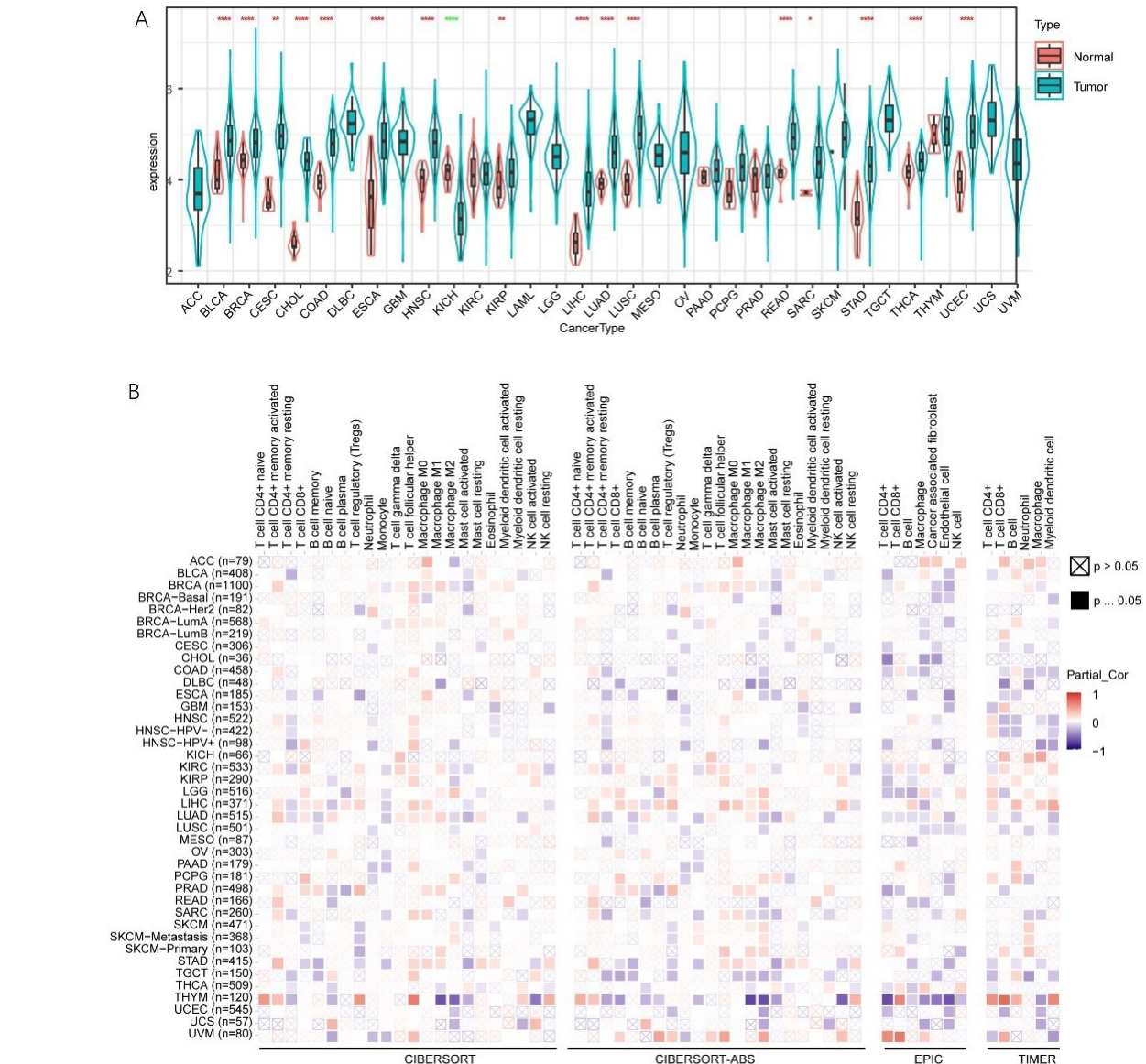
10 min 阻断内源性过氧化物酶;以驴血清 25 °C 封闭 30 min 后,4 °C 孵育 CPSF3 (1 : 100)、Ly-6G (1 : 100)、PCNA (1 : 250) 及 Ki-67 (1 : 100) 一抗过夜, PBS 洗涤后加入 HRP 标记二抗试剂盒孵育, DAB 显色并苏木精复染;脱水封片后在 Olympus CKX53 显微镜下避开坏死区域随机选取 5 个视野进行图像采集。

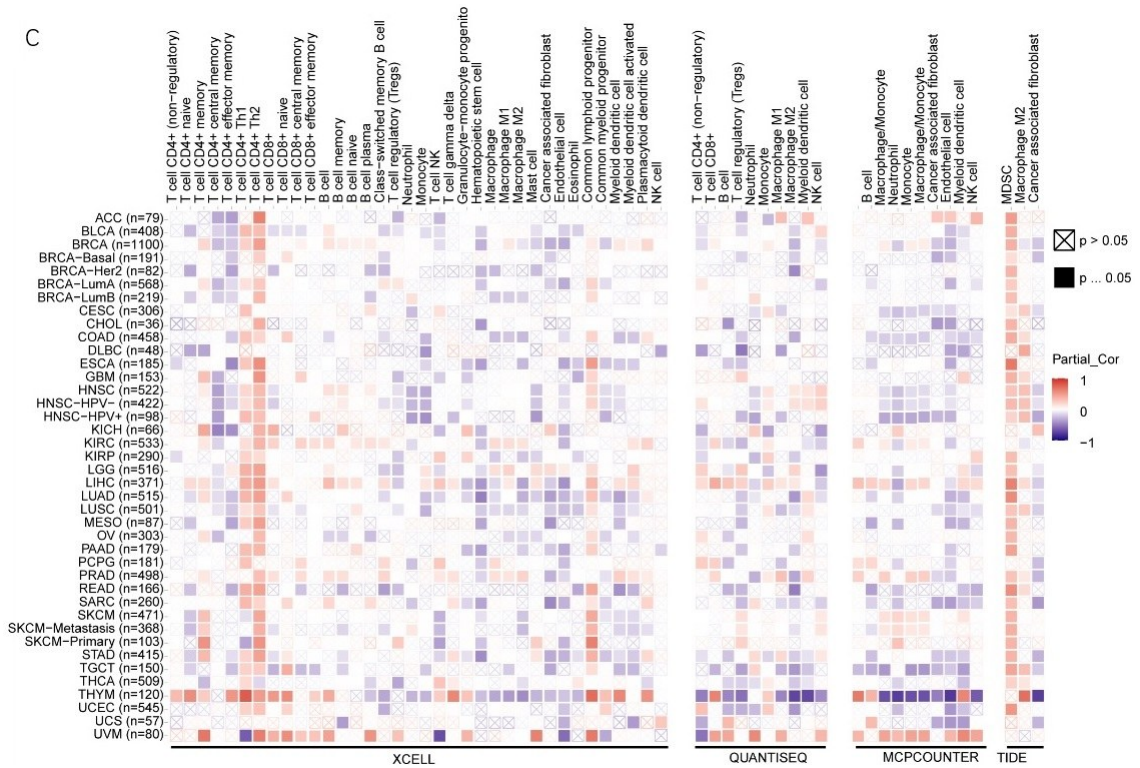
1.3 统计学方法 采用 R(4.2.3 版本)及 GraphPad Prism 10 进行数据统计分析与绘制图表,正态分布计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。CPSF3 在肿瘤组织与癌旁组织间的差异表达比较采用 Wilcoxon 秩和检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并以对数秩检验比较组间差异;预后分析采用 Cox 比例风险回归进行单因素及多因素预后分析。克隆形成实验及蛋白质免疫印迹灰度定量等两组比较采用双侧 Student's *t* 检验。所有统计检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学

意义。

## 2 结果

2.1 CPSF3 在泛癌中高表达并与 MDSCs 浸润显著相关 基于 TCGA 数据分析 CPSF3 在 33 种肿瘤组织及其对应癌旁组织中的表达差异。结果显示,与癌旁组织相比,CPSF3 在多种肿瘤中表达升高,其中在肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)、乳腺浸润癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)、结肠腺癌(colon adenocarcinoma, COAD)、肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)及头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)中上调更为显著(见图 1A)。进一步在 TIMER2.0 平台对肿瘤微环境中免疫细胞浸润相关性进行分析显示,在多种肿瘤类型中,CPSF3 表达水平与 MDSCs 浸润程度呈显著正相关,且其相关性强于大多数其他免疫细胞亚群(见图 1B、图 1C)。





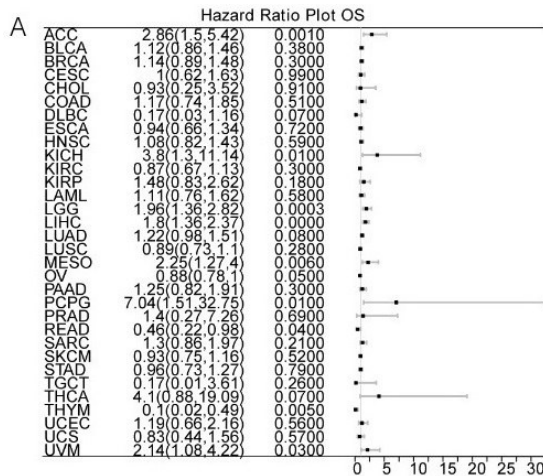
注:A为 CPSF3 在多种肿瘤组织与癌旁组织中的差异表达;

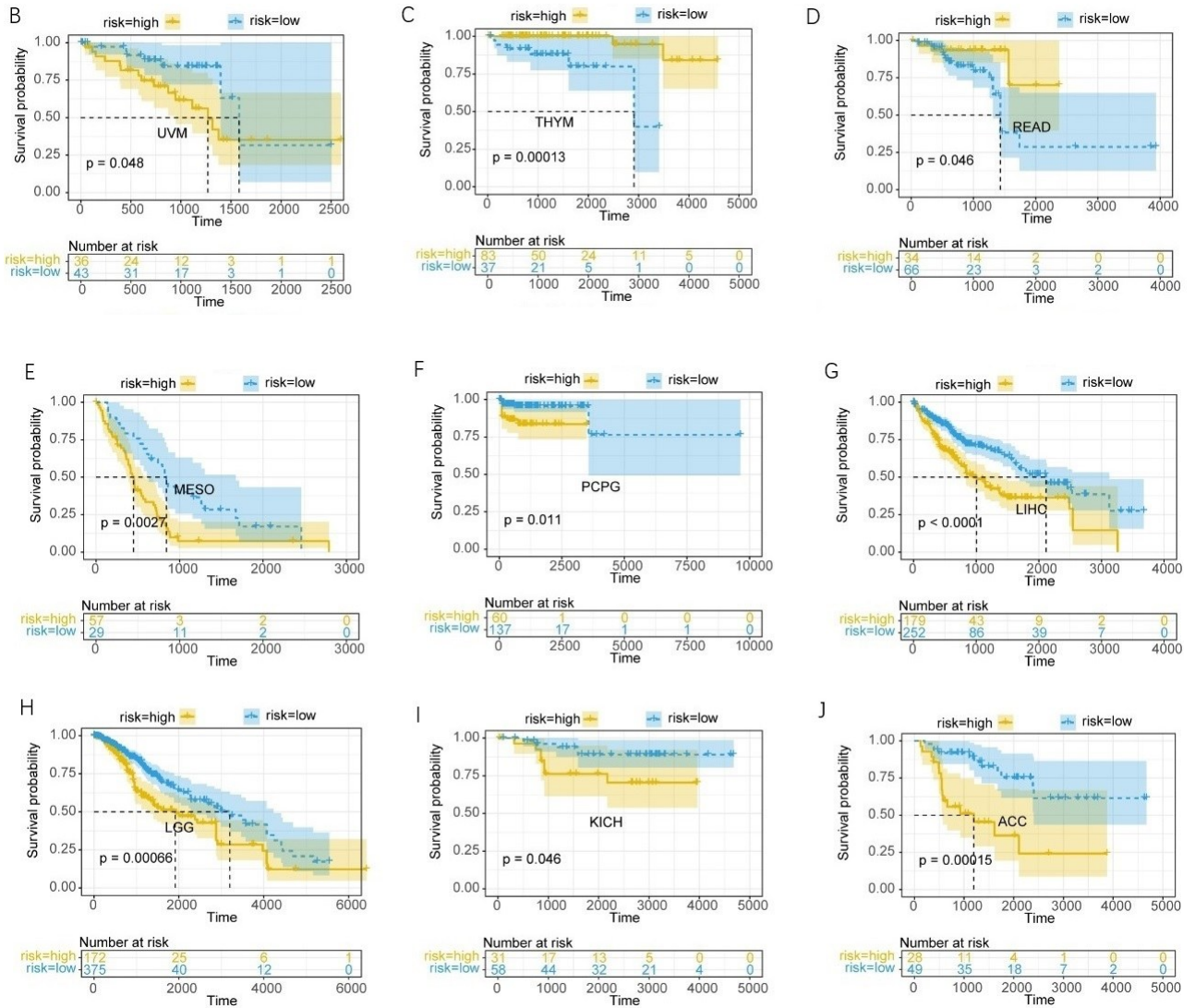
B、C 为通过基于不同计算方法的免疫细胞浸润程度与 CPSF3 表达的相关性。

图 1 CPSF3 在泛癌中的差异表达及其与免疫细胞浸润的相关性

2.2 CPSF3 高表达提示泛癌患者预后不良 基于 TCGA 临床随访数据,采用 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 法评估 CPSF3 表达与总生存期(overall survival, OS)的关系。结果显示,在多种肿瘤类型中,CPSF3 高表达与患者 OS 缩短显著相关;其中,在 LIHC、间皮瘤(mesothelioma, MESO)、葡萄膜黑色素瘤(uveal

melanoma, UVM)及嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)中,CPSF3 高表达组 OS 较短;而在胸腺瘤(thymoma, THYM)和直肠腺癌(rectum adenocarcinoma, READ)中,高表达组 OS 较长(见图 2)。





注:A 为森林图显示 CPSF3 表达与 33 种肿瘤类 OS 的相关性;

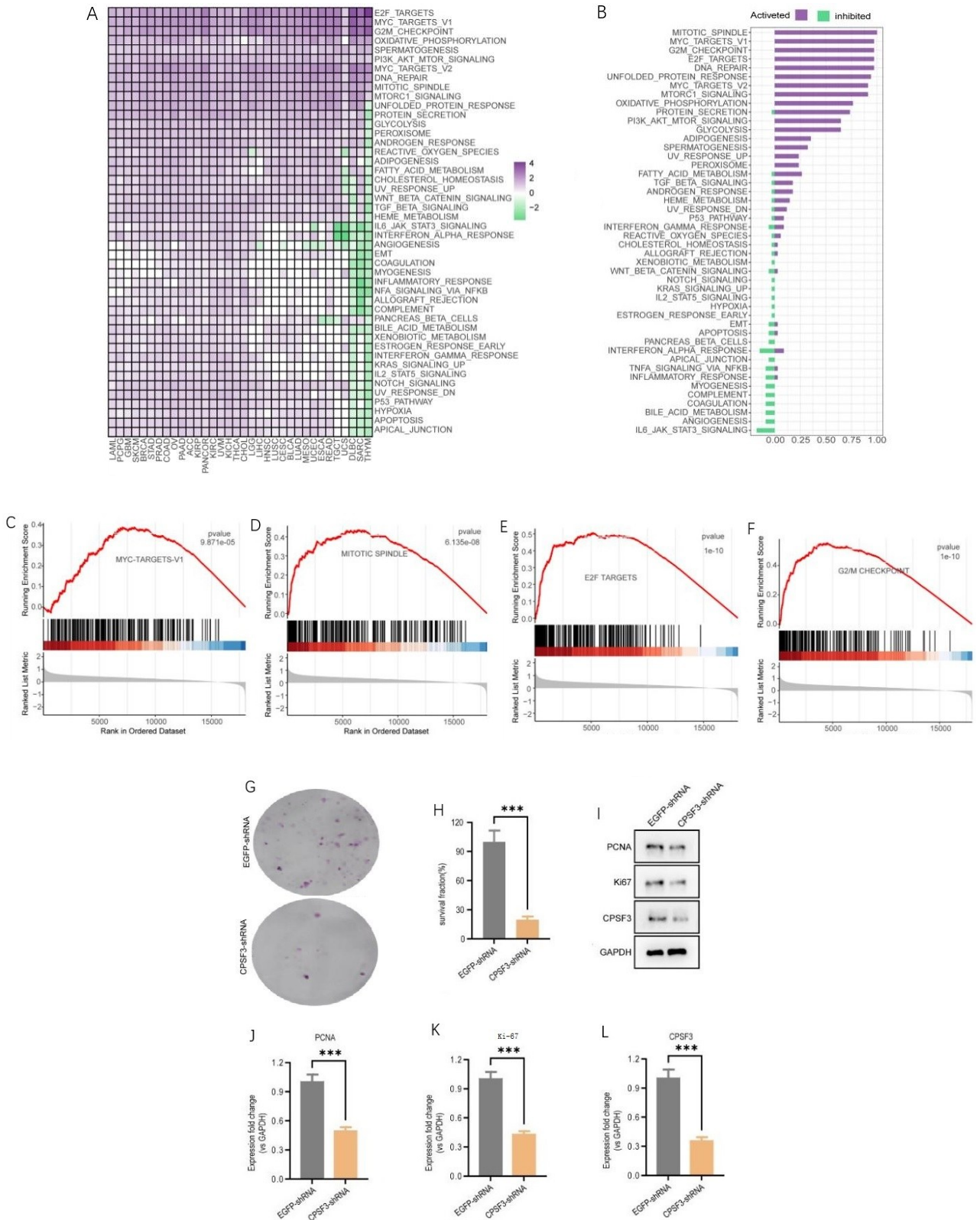
B~J 为 9 种肿瘤类型中 CPSF3 高、低表达组的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 2 CPSF3 表达与泛癌 OS 结局的影响

2.3 CPSF3 通过调控细胞周期相关通路促进肿瘤细胞增殖 按 CPSF3 表达水平分组后进行通路富集分析。结果显示,CPSF3 高表达组中细胞周期调控通路显著富集,包括 G2/M 的细胞周期转换(G2/M phase transition,G2/M)、Myc 信号通路、有丝分裂纺锤体(mitotic spindle)及 E2F 转录因子(E2F transcription factor family,E2F)等基因集(见图 3A~图 3F)。基于上述生物信息学结果,进一步通过体外实验验证 CPSF3 对肿瘤细胞增殖的影响。在 HuH-7 细胞中敲低 CPSF3 后,集落形成实验显示,与对照组相比,CPSF3 敲低组集落数量及体积均显著减少(见图 3G、图 3H);同时,蛋白质免疫印迹分析结果显示,CPSF3 敲低组可显著下调细胞增殖标志物 PCNA 和 Ki-67 的表达水平(图 3I~图 3L)。上述指标的组间差异具有

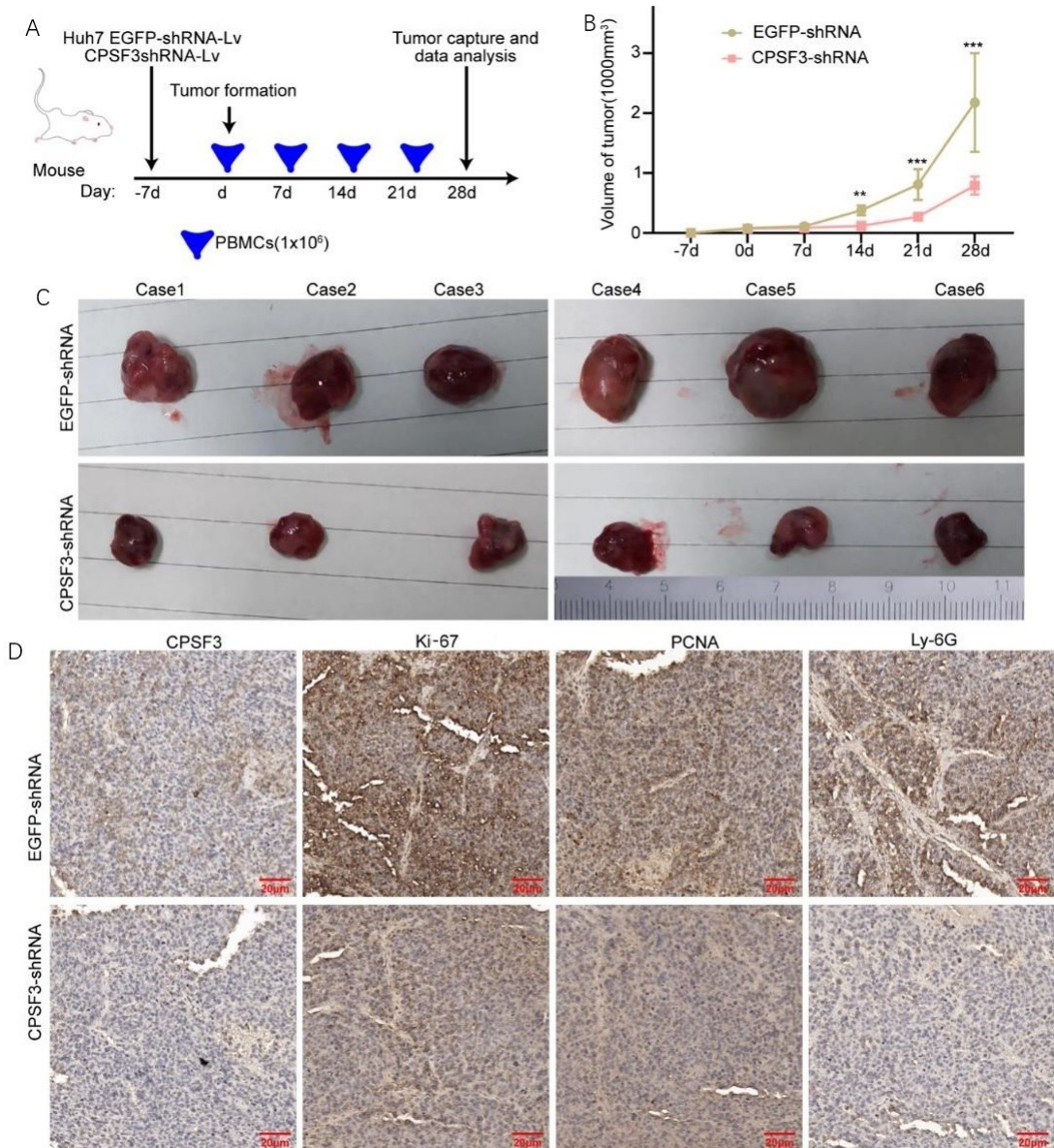
统计学意义( $P < 0.001$ )。

2.4 干扰 CPSF3 表达可抑制小鼠体内肿瘤进展并减少 MDSCs 浸润 构建人源化免疫重建的免疫缺陷小鼠模型并进行体内实验验证,将 CPSF3-shRNA-Lv 及 EGFP-shRNA-Lv 转染的 HuH-7 细胞分别皮下接种于小鼠,按固定时间间隔测量肿瘤体积并记录(见图 4A、图 4B)。与对照组相比,CPSF3 敲低组肿瘤体积增长较慢,末次测量时肿瘤体积较小;取材后肿瘤实体亦较小(见图 4C)。对肿瘤组织进行免疫组织化学染色显示,与对照组相比,CPSF3 敲低组肿瘤组织中 CPSF3 及细胞增殖标志物 PCNA、Ki-67 的表达水平均明显降低,同时,Ly-6G 表达水平均明显降低(见图 4D)。



注:A为泛癌中 CPSF3 相关差异基因的通路富集热图;B为 LIHC 中 CPSF3 相关差异基因的 KEGG 通路富集分析;C~F 为 GSEA 分析结果;G、H 为集落形成实验及经 ImageJ 软件定量分析并进行统计学比较;I~L 为蛋白质免疫印迹检测 CPSF3、PCNA 与 Ki-67 的表达及其条带灰度值经 ImageJ 软件分析并以 GAPDH 进行归一化;\*\*\* $P < 0.001$ 。

图 3 CPSF3 相关差异基因通路富集结果及敲低后的增殖相关指标变化



注:A为人源化免疫重建的免疫缺陷小鼠模型构建示意图;B为两组小鼠肿瘤体积随时间变化曲线;

C为两组肿瘤实体代表性图片;D为肿瘤组织免疫组织化学染色(CPSF3、Ki-67、PCNA、Ly-6G)。

图4 CPSF3敲低后移植瘤生长及肿瘤组织免疫组织化学结果

### 3 讨论

本研究围绕 CPSF3 在肿瘤发生发展中的作用,结合泛癌数据库分析、体外细胞实验及体内移植瘤模型进行交叉验证,表明 CPSF3 在多种肿瘤组织中表达升高,并与部分癌种生存结局相关;在肝癌细胞中,干预 CPSF3 表达后,肿瘤细胞增殖相关指标下降,同时肿瘤组织内 MDSCs 表面标志物 Ly-6G 表达显著减少。从“肿瘤细胞增殖调控”与“肿瘤免疫微环境重塑”两个维度出发,系统揭示 CPSF3 促进肿瘤进展的潜在机制。总体而言,本研究提示 CPSF3 可能一方面通过细胞周期相关通路驱动肿瘤细胞异常增殖,另一方面可能与 MDSCs 的募集与浸润相关,从而促进免疫抑制性微环境形成并支持肿瘤免疫逃逸。

在肿瘤微环境浸润调控方面,MDSCs 是典型免疫

抑制细胞群,能够通过多条分子通路削弱效应免疫并促进肿瘤进展。既往研究表明,MDSCs 通过促进分泌 IL-6<sup>[20-21]</sup>、IL-10<sup>[22]</sup> 等细胞因子,抑制效应 T 细胞活化<sup>[23]</sup>;此外,表达游离脂肪酸受体 2 的 MDSCs 可识别肿瘤微环境内的短链脂肪酸[SCFAs, 游离脂肪酸受体 2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)的天然配体],激活 Gαq/Calcium/PPAR-γ/Arg1 信号通路并上调精氨酸酶 1<sup>[24]</sup>,从代谢层面抑制免疫细胞功能。在 PD-L1 高表达的非小细胞肺癌中,PD-L1 信号可通过 IL-6/Jak/Stat3 通路介导 MDSCs 的免疫抑制效应<sup>[25]</sup>;同时,肿瘤细胞内的 PD-L1 还可激活 NLRP3 炎性小体并诱导 IL-1β/IL-18 生成,继而通过上调趋化因子促进 MDSCs 向肿瘤微环境聚集<sup>[26]</sup>,为免疫逃逸提供支持。上述研究提示,识别驱动 MDSCs 迁移浸润的上游调

控因子,对阐明免疫抑制形成机制具有重要意义。

目前多数研究<sup>[27-29]</sup>主要依赖普通免疫缺陷小鼠模型探讨单一因子对 MDSCs 的调控作用,往往缺乏与临床数据相结合的多维度分析,也缺少更贴近人类免疫系统的模型验证,从而限制了结论向临床微环境的外推。本研究采用人源化免疫重建的免疫缺陷小鼠模型,该模型可在一定程度上模拟人类免疫系统的组成与功能,相较普通免疫缺陷小鼠更能反映 MDSCs 在人类肿瘤微环境中的浸润特征;同时,本研究结合临床肝癌样本中 CPSF3 表达与 MDSCs 浸润水平的相关性分析,而非仅依赖实验模型推断。基于“临床相关性—模型验证”的证据链,本研究提出 CPSF3 可能参与调控 MDSCs 的募集与浸润,该现象此前报道较少,不仅补充了 MDSCs 浸润调控的潜在分子环节,也为理解“肿瘤细胞—免疫细胞”互作提供了新的视角。

在肿瘤细胞增殖调控方面,真核生物转录周期包括起始、延伸和终止等不同阶段<sup>[30]</sup>,既往研究已证实 CPSF3 作为真核生物转录终止过程的关键因子,可介导 MYC 等促癌基因的 pre-mRNA 在聚腺苷酸化信号位点高效加工,并维持 DNA 损伤修复基因 BRCA1 的表达稳态,从而促进卵巢癌细胞持续增殖<sup>[16]</sup>。在此基础上,本研究对肝癌数据进行系统分析:首先通过差异表达分析筛选 CPSF3 相关差异基因,进一步通路富集分析显示,G2/M 期转换、Myc 信号、有丝分裂纺锤体及 E2F 信号等细胞周期相关通路显著富集,提示 CPSF3 可能通过调控上述通路推动肿瘤细胞增殖。随后在细胞层面,CPSF3 敲低可显著阻滞肿瘤细胞 G2/M 期进程,并伴随增殖标志物 Ki-67 表达下调;在动物层面,干预 CPSF3 表达可有效抑制肿瘤体积增长速率。更为重要的是,生存分析结果显示 CPSF3 高表达的肝癌患者 OS 显著缩短,提示 CPSF3 不仅可能是肿瘤增殖调控因子,也具有作为肝癌预后评估潜在生物标志物的意义。

尽管生物信息学分析提示 CPSF3 在多种肿瘤组织中呈高表达,并与 MDSCs 浸润及不良预后相关,但目前的功能验证与机制探索主要聚焦于 LIHC 及动物模型,尚缺乏在其他肿瘤类型中的实验交叉验证;同时,CPSF3 影响 MDSCs 募集浸润的关键中介分子及其通路仍有待进一步研究。后续仍需在泛癌层面进行验证,以确认 CPSF3 调控作用的普适性,并为靶向干预提供更明确的分子依据。

综上,本研究提示 CPSF3 在肿瘤进展中可能具有“双重调控”作用:一方面通过调控细胞周期相关过程直接促进肿瘤细胞异常增殖,另一方面可能与 MDSCs 的募集与浸润相关,并参与免疫微环境重塑,从而支持肿瘤免疫逃逸。该发现补充了 CPSF3 在肿瘤免疫微

环境调控方面的研究论据,并拓展了“转录调控因子—细胞周期—免疫微环境”交互的理论框架。进一步而言,CPSF3 作为潜在治疗靶点,其靶向干预有望同时实现抑制肿瘤细胞自主增殖与改善免疫抑制性微环境的双重效应,为创新抗肿瘤治疗策略的研发提供新的理论支撑与靶点依据。

#### 参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 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.
- [3] 樊蓉,陈磊,杜鲁涛,等. 中国肝癌早筛策略专家共识[J]. *肝脏*, 2021, 26(8):825-831.
- [4] LI Y T, SHARMA A, SCHMIDT-WOLF I G H. Evolving insights into the improvement of adoptive T-cell immunotherapy through PD-1/PD-L1 blockade in the clinical spectrum of lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):80.
- [5] WANG H, KAUR G, SANKIN A I, et al. Immune checkpoint blockade and CAR-T cell therapy in hematologic malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):59.
- [6] WANG D R, WU X L, SUN Y L. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):331.
- [7] DAVER N, ALOTAIBI A S, BÜCKLEIN V, et al. T-cell-based immunotherapy of acute myeloid leukemia: current concepts and future developments[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7):1843-1863.
- [8] XIE W W, SUN H Z, LI X D, et al. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):434.
- [9] RUBIO A, GARLAND G D, SFAKIANOS A, et al. Aberrant protein synthesis and cancer development: The role of canonical eukaryotic initiation, elongation and termination factors in tumorigenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):151-165.
- [10] REN X W, ZHANG L, ZHANG Y Y, et al. Insights gained from single-cell analysis of immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39:583-609.
- [11] HSIEH W C, BUDIARTO B R, WANG Y F, et al. Spatial multi-omics analyses of the tumor immune microenvironment[J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1):96.
- [12] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immunol*

- nol, 2018, 19(2): 108-119.
- [13] LASSER S A, OZBAY KURT FG, ARKHYPOV I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 147-164.
- [14] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150.
- [15] MISRA A, GREEN M R. From polyadenylation to splicing: Dual role for mRNA 3' end formation factors[J]. *RNA Biol*, 2016, 13(3): 259-264.
- [16] SHEN P Y, YE K Y, XIANG H J, et al. Therapeutic targeting of CPSF3-dependent transcriptional termination in ovarian cancer[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(47): eadj0123.
- [17] NING Y, LIU W X, GUAN X Y, et al. CPSF3 is a promising prognostic biomarker and predicts recurrence of non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2835-2844.
- [18] ALAHMARI A A, CHAUBEY A H, JONNAKUTI V S, et al. CPSF3 inhibition blocks pancreatic cancer cell proliferation through disruption of core histone mRNA processing[J]. *RNA*, 2024, 30(3): 281-297.
- [19] LUO K L, GENG J W, ZHANG Q K, et al. LncRNA CASC9 interacts with CPSF3 to regulate TGF- $\beta$  signaling in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 249.
- [20] WEBER R, RIESTER Z, HÜSER L, et al. IL-6 regulates CCR5 expression and immunosuppressive capacity of MDSC in murine melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000949.
- [21] WEBER R, GROTH C, LASSER S, et al. IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy[J]. *Cell Immunol*, 2021, 359: 104254.
- [22] DING J Y, GAN H L, YIN B, et al. Myeloid-derived suppressor cells cross-talk with B10 cells by BAFF/BAFF-R pathway to promote immunosuppression in cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(1): 73-85.
- [23] SINHA P, CLEMENTS V K, BUNT S K, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response[J]. *J Immunol*, 2007, 179(2): 977-983.
- [24] ZHAO Z D, QIN J L, QIAN Y, et al. FFAR2 expressing myeloid-derived suppressor cells drive cancer immunoevasion[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 9.
- [25] JEONG H, KOH J, KIM S, et al. Cell-intrinsic PD-L1 signaling drives immunosuppression by myeloid-derived suppressor cells through IL-6/Jak/Stat3 in PD-L1-high lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(3): e010612.
- [26] THEIVANTHIRAN B, EVANS K S, DEVITO N C, et al. A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2570-2586.
- [27] LIU H, LING C C, YEUNG W H O, et al. Monocytic MDSC mobilization promotes tumor recurrence after liver transplantation via CXCL10/TLR4/MMP14 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 489.
- [28] MAO L, ZHOU J J, XIAO Y, et al. Immunogenic hypofractionated radiotherapy sensitising head and neck squamous cell carcinoma to anti-PD-L1 therapy in MDSC-dependent manner[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(11): 2126-2139.
- [29] ZHANG Z L, WANG G Q, ZHONG K H, et al. A drug screening to identify novel combinatorial strategies for boosting cancer immunotherapy efficacy [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 23.
- [30] BYWATER M J, PEARSON R B, MCARTHUR G A, et al. Dysregulation of the basal RNA polymerase transcription apparatus in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(5): 299-314.

收稿日期: 2025-10-16; 修回日期: 2025-12-30

(本文编辑 覃黎黎)