

ACAA1在肝细胞癌中的表达及临床意义

梁紫渊^{1,2}, 罗文奇³, 莫颖禧⁴, 周晓莹^{1,2}

(1. 广西医科大学生命科学研究院, 南宁 530021; 2. 广西医科大学高发肿瘤防治教育部重点实验室, 南宁 530021; 3. 广西医科大学附属肿瘤医院病理科, 南宁 530021; 4. 广西医科大学附属肿瘤医院研究部, 南宁 530021)

摘要 目的:探讨 *ACAA1* 在肝细胞癌(HCC)中的异常表达和临床意义。**方法:**分别通过TCGA数据库分析HCC组织和正常肝组织的转录和蛋白表达水平,比较 *ACAA1* 的表达水平及其与临床特征之间的相关性。使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估 *ACAA1* 的HCC诊断效能。利用细胞增殖实验和迁移实验分析 *ACAA1* 对HCC的影响。**结果:**与正常对照组相比, *ACAA1* 的mRNA和蛋白表达水平显著降低,其表达水平与患者年龄呈负相关关系($P<0.05$);与未患肝硬化的HCC患者相比,在肝硬化患者中表达显著降低($P<0.01$)。 *ACAA1* mRNA的曲线下面积(AUC)为0.936($P<0.001$),灵敏度为90%、特异度为86.5%。过表达 *ACAA1* 抑制HCC细胞的增殖和迁移能力($P<0.001$)。此外, *ACAA1* 与多种免疫细胞浸润呈负相关关系,过表达 *ACAA1* 显著提升HCC细胞 *CD276* 的转录水平($P<0.001$)。**结论:** *ACAA1* 在HCC中扮演肿瘤抑制基因的角色,其可能作为HCC的诊断和预后标志物,并参与肿瘤免疫微环境的调控。

关键词 肝细胞癌;生物标志物;免疫细胞浸润;预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)02-0268-09

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.015

Expression and clinical significance of *ACAA1* in hepatocellular carcinoma

LIANG Ziyuan^{1,2}, LUO Wenqi³, MO Yingxi⁴, ZHOU Xiaoying^{1,2}. (1. Institute of Life Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. High Incidence Tumor Prevention and Control Key Laboratory of the Ministry of Education, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Pathology Department, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 4. Research Department, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the abnormal expression and clinical significance of *ACAA1* in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The transcriptional and protein expression levels of HCC tissues and normal liver tissues were analyzed by the TCGA database, and the expression levels of *ACAA1* and their correlation with clinical characteristics were compared. The diagnostic potential of *ACAA1* for HCC was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curves. The effects of *ACAA1* on HCC were analyzed through cell proliferation and migration assays. **Results:** Compared with the normal controls, both mRNA and protein expression levels of *ACAA1* were significantly decreased. Their expression levels were negatively correlated with the age of the patients ($P<0.05$) and significantly reduced in the cirrhotic patients compared with the non-cirrhotic HCC patients ($P<0.01$). The area under the curve (AUC) for *ACAA1* mRNA was 0.936 ($P<0.001$), with a sensitivity of 90% and specificity of 86.5%. Overexpression of *ACAA1* inhibited the proliferation and migration of HCC cells ($P<0.001$). Furthermore, *ACAA1* expression was negatively correlated with the infiltration of various immune cells, and overexpression of *ACAA1* significantly increased the transcriptional level of *CD276* in HCC cells ($P<0.001$). **Conclusion:** *ACAA1* acts as a tumor suppressor gene in HCC and may serve as a diagnostic and prognostic biomarker for HCC, as well as participate in the regulation of the tumor immune microenvironment.

Keywords hepatocellular carcinoma; biomarker; immune cell infiltration; prognosis

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.32260170)

[通信作者] 周晓莹, E-mail: zhouxiaoying1982@foxmail.com

[收稿日期] 2024-10-15

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的初级肝癌类型(90%)。近年来,HCC在亚太地区的发病率显著上升^[1]。其进展通常与多种因素引发的慢性肝脏疾病有关^[2]。据统计,80%~90%的HCC病例发生在肝硬化患者中^[3]。目前,治疗方法包括手术切除、肝移植、靶向治疗和免疫治疗等^[4-5]。然而,由于早期症状不明显,许多患者在确诊时已处于晚期,导致预后较差^[6]。因此,早期筛查和干预是提高生存率的关键^[7]。鉴于此,寻找新的HCC生物标志物对于疾病的诊断、预后评估以及制定精准治疗方案显得尤为重要。

ACAA1(Acetyl-CoA Acetyltransferase 1)基因位于人类9号染色体上,参与脂肪酸代谢^[8]。*ACAA1*的低表达可能导致脂肪酸代谢失调,引发胰岛素抵抗^[9]。有研究表明,*ACAA1*可能通过脂肪酸代谢促进肿瘤细胞增殖^[10]。因此,*ACAA1*被视为潜在的治疗靶点,调节其活性可能有助于改善癌症的代谢环境^[11]。HCC与脂肪酸代谢、能量代谢异常密切相关,而*ACAA1*在脂肪酸代谢中的作用可能影响HCC的发生和发展。因此,本文旨在探讨*ACAA1*在HCC中的转录和蛋白表达水平变化,以及其作为预后指标的潜在价值,期望为临床HCC的诊治提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 数据来源及分析

通过UCSC Xena数据库(<https://xena.ucsc.edu/>, 2024-06-14)下载TCGA数据库中的371例HCC组织和50例正常肝组织的RNA-Seq数据,分析*ACAA1*在HCC中的转录水平及其与患者临床特征的相关性。同时,利用UALCAN网站(<http://ualcan.path.uab.edu/>, 2024-06-16)比较*ACAA1*在HCC和正常对照组织中的蛋白表达水平,研究其在不同肿瘤分期中的表达差异。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)评估*ACAA1*在HCC诊断中的效能。利用GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>, 2024-06-16)分析*ACAA1*在HCC预后中的效能。使用GSEA(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>, 2024-08-23)在MSigDB数据库中进行*ACAA1*在HCC中的富集分析。此外,使用GSCA生物信息学网站(<http://bio-info.life.hust.edu.cn/GSCA>, 2024-09-12)分析HCC中*ACAA1*的mRNA表达与免疫细胞浸润之间的Spearman相关性。利用TISCH2数据库([\[comp-genomics.org/home/\]\(http://comp-genomics.org/home/\), 2024-09-12\)分析*ACAA1*在不同类型肿瘤中的分布、功能和潜在作用。](http://tisch.</p></div><div data-bbox=)

1.2 细胞培养

人肝癌细胞(SNU449)使用1640培养基进行培养,添加10%的胎牛血清和1%的青霉素-链霉素,放置于37℃的恒温培养箱中,CO₂浓度维持在5%,湿度保持在饱和状态。

1.3 免疫组化

从广西医科大学附属肿瘤医院收集的蜡块组织(肝癌组织)经过与医师沟通,确定了采集部位。将蜡包埋的组织切成4~5 μm厚的切片,然后在60℃下烘烤载玻片30 min。用高压锅柠檬酸缓冲液提取抗原5 min,然后用过氧化氢孵育5~10 min,消除内源性过氧化氢的活性。随后,将载玻片与*ACAA1*抗体(1:400, Sino Biological, 14781-T62)以1:400的稀释比孵育过夜。用磷酸盐缓冲盐水(PBS)清洗一抗后,滴加适量的二抗,室温孵育20 min。最后,滴加适量制备好的DAB(ZLI-9018, CLARGB-BOP, 北京)显色液,室温下孵育,直至肉眼观察到可见组织染色,然后进行苏木精(BL 702 A, BioSharp, 中国安徽)染色、分化、密封。使用显微镜(C-5050, 奥林巴斯, 日本)拍照。

1.4 免疫组织化学评分

免疫组织化学染色(IHC)染色结果由至少两名经验丰富的病理学家以双盲方式确认。最终的IHC评分是“阳性染色率评分”和“染色强度评分”的产物。根据阳性染色细胞百分比记录阳性染色率评分如下: <10%为0分, 10%~50%为1分, 51%~75%为2分, >75%为3分。细胞染色强度评分定义如下: 0分为阴性, 1分为浅黄色, 2分为棕色或黄色, 3分为棕色。将5个随机字段的百分比和强度分数相乘。最后,染色评分分级为2~3级为弱阳性(+); 4~6级为中阳性(++); 7~9级为强阳性(+++)。

1.5 细胞增殖实验

细胞增殖实验将总共 4×10^3 个细胞接种在96孔板的每个孔中,并孵育5 d以建立生长曲线。使用细胞计数(CCK-8)增殖检测试剂盒(同仁, 日本)每24 h测量细胞密度,并使用平板阅读器(iMark, Bio Rad, Hercules, CA, 美国)记录450 nm波长处的吸光率。

1.6 伤口愈合实验

使用ibidi12孔板进行伤口愈合实验。将总共 4×10^5 个细胞接种到每个孔中并孵育24 h以使细胞完全黏附。一旦细胞黏附,插件就被移除。使用光学显微镜(CKX 41, 奥林巴斯, 日本)在两个时间点(0 h和24 h)观察和评价伤口的宽度。使用Image J

软件拍摄照片并进行测量。每个实验设置3次重复。

1.7 Transwell侵袭实验

细胞重新悬浮于无血清的1640培养基中(每孔 5×10^5 个细胞),并接种到24孔培养板(BD, Bedford, MA, USA)的上室中,该培养板上层涂有Matrigel。孵育24 h后,迁移的细胞用1%的多聚甲醛固定,并用0.1%的结晶紫染色。待空气干燥后,使用显微镜(CKX41, 奥林巴斯, 日本)拍摄照片,并使用软件Adobe Photoshop(美国)确定后计算平均细胞数量。

1.8 实时荧光定量PCR

利用SYBR Green定量试剂盒,利用QuantStudio 5 Flex Real-time PCR系统检测CD276 mRNA表达水平,采用20 μ L PCR反应体系,包括SYBR Green I 10 μ L、去离子水7 μ L、正反向引物和cDNA各1 μ L。PCR扩增程序:95 $^{\circ}$ C(预变性)10 min;95 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 1 min共40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算CD276的转录水平。引物序列(5'~3'):
CD276-上游:GGTGCACAGTTTCACCGAAG,
CD276-下游:ACCAGCAGTGCAATGAGACA;
GAPDH-上游:AAGCTCACTGGCATGGCCTT,
GAPDH-下游:CTCTCTTCTCTTGTGCTCTTG。

1.9 统计学方法

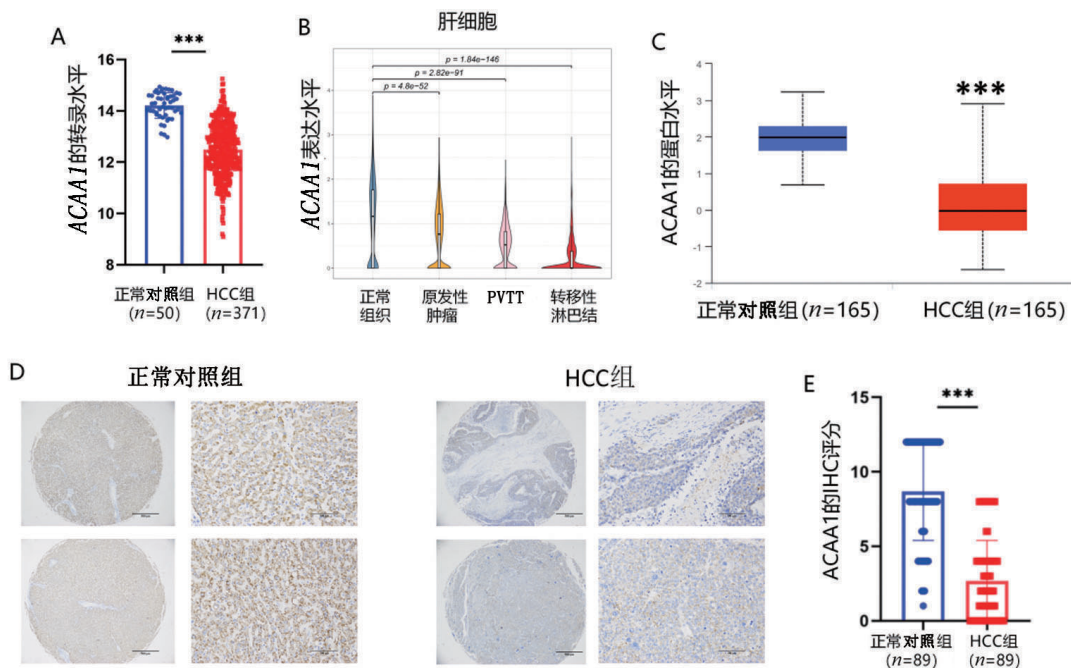
数据分析使用SPSS 25.0统计软件。使用t检验来分析肝癌和非癌肝组织中ACAA1 mRNA的表

达量。数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。应用SPSS 25.0软件对IHC结果进行统计分析。应用Pearson χ^2 和Fisher精确检验评估了肝癌和癌旁组织之间的ACAA1蛋白表达以及基于年龄、性别、肿瘤分期和远端转移的ACAA1表达。通过曲线下面积(area under the curve, AUC)评估ACAA1的诊断效能,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 ACAA1的mRNA和蛋白表达水平在HCC中的显著下调

分析TCGA数据库的结果显示,相较于50例正常对照样本,371例HCC病例中ACAA1 mRNA的表达水平显著降低($P < 0.001$)(图1A)。此外,ACAA1在正常组织表达较高,而在原发性肿瘤、门静脉肿瘤血栓(PVTT)及转移性淋巴结中的表达较低(图1B)。进一步使用UALCAN数据库进行分析,发现ACAA1蛋白在HCC组织($n=165$)中的表达水平相较于正常组织($n=165$)也显著降低($P < 0.001$)(图1C)。为了验证这一发现,通过IHC技术检测HCC组织中的ACAA1蛋白水平(图1D),结果显示,在89例HCC样本中,ACAA1蛋白的表达水平显著低于其邻近的癌旁组织($P < 0.001$)(图1E),这一结果与生物信息学分析的结果相吻合。



A:TCGA数据库中ACAA1在HCC中的转录表达情况;B:ACAA1在正常组织、原发性肿瘤、PVTT及转移性淋巴结中的表达水平;C:UALCAN数据库中ACAA1蛋白的表达水平;D:HCC组织和正常肝组织IHC染色的代表性图像;E:HCC组织和正常肝组织中ACAA1蛋白表达水平评分结果。与正常对照组比较,*** $P < 0.001$ 。

图1 ACAA1在HCC组织和细胞中的转录及表达结果

2.2 患者临床参数与肝癌组织中ACAA1表达相关

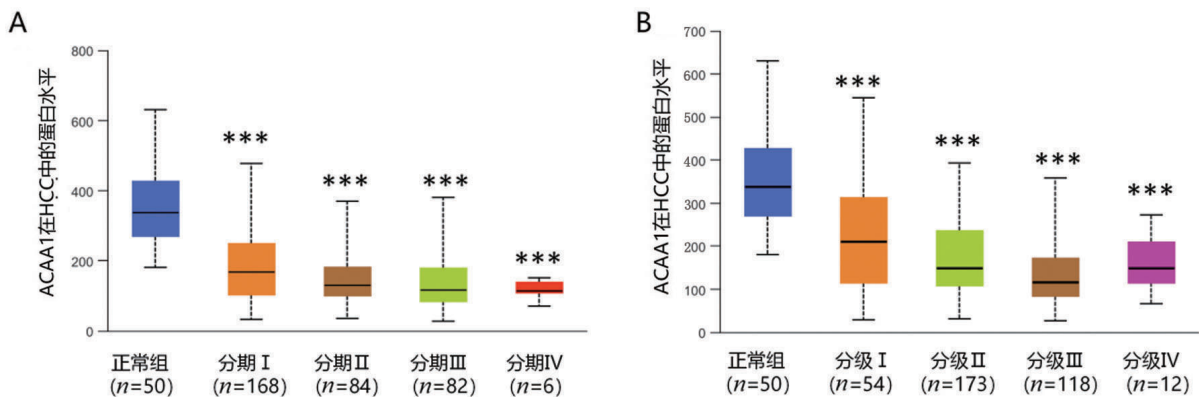
进一步探讨HCC患者的临床病理特征与ACAA1 mRNA水平之间的关联。研究结果显示,ACAA1 mRNA的表达水平与患者的年龄之间存在显著差异($P < 0.05$)。然而,在其他临床特征(例如性别、肿瘤分期等)方面,并未发现ACAA1表达与这些特征之间有显著的相关性(表1)。进一步评估HCC患者ACAA1蛋白表达水平与临床病理参数的相关性时,发现相较无肝硬化的患者,ACAA1的表达在肝硬化患者中也呈现出显著低表达($P < 0.01$)(表2)。此外,ACAA1蛋白水平在I~IV期的HCC患者中均显著低于正常组织($P < 0.001$),并且随着肿瘤分期的升高,ACAA1的表达呈现出下降趋势;同时,随着临床分级的恶化,ACAA1表达也逐渐降低($P < 0.001$)(图2)。

表1 ACAA1 mRNA水平与临床参数的关系

临床病理参数	ACAA1的相对表达				
	n	$\bar{x} \pm s$	t	P	
组织	正常组织	50	14.21±0.50	19.391	<0.001
	HCC组织	371	1.49±1.04		
年龄	>60岁	228	1.82±1.13	0.570	<0.05
	≤60岁	195	1.54±1.12		
性别	男	292	1.70±1.11	0.338	0.736
	女	146	1.66±1.18		
T	T1~T2期	321	1.70±1.14	0.007	0.995
	T3~T4期	114	1.70±1.11		
M	Yes	126	1.69±1.22	-0.032	0.975
	No	312	1.69±1.11		
N	Yes	141	1.76±1.18	0.891	0.373
	No	295	1.66±1.11		
病理分期	I~II期	298	1.68±1.13	0.017	0.986
	III~IV期	106	1.68±1.10		

表2 HCC中ACAA1蛋白表达水平与临床特征的关系

临床病理参数	n	ACAA1的相对表达			χ^2	P
		低表达, n(%)	高表达, n(%)			
组织	正常组织	89	88(98.9)	1(1.1)	28.650	0.000
	HCC组织	89	62(69.7)	27(30.3)		
年龄/岁	≥60	19	12(63.2)	7(36.8)	0.916	0.339
	<60	70	52(74.3)	18(25.7)		
性别	男	81	58(71.6)	23(28.4)	1.608	0.205
	女	8	4(50.0)	4(50.0)		
肿瘤大小/cm	≥5	69	46(66.7)	23(33.3)	1.304	0.253
	<5	20	16(80.0)	4(20.0)		
病理分期/期	I~II	38	27(71.1)	11(28.9)	0.002	0.962
	III~IV	51	36(70.6)	15(29.4)		
乙型肝炎表面抗原	阴性	7	5(71.4)	2(28.6)	0.001	0.976
	阳性	82	59(72.0)	23(28.0)		
肝硬化	否	48	27(56.3)	21(43.7)	8.870	0.003
	是	41	35(85.4)	6(14.6)		
甲胎蛋白/(ng/mL)	>400	34	22(64.7)	12(35.3)	1.414	0.234
	≤400	55	42(76.4)	13(23.6)		



A: 正常组织与临床不同肿瘤分期的ACAA1蛋白表达水平; B: 正常组织与不同临床分级的ACAA1蛋白表达水平。

图2 ACAA1蛋白在HCC中表达与肿瘤分期和分级之间的关系

2.3 *ACAA1* 是潜在的HCC诊断和预后分子标志物
 根据TCGA数据库分析得出的AUC值为0.936 ($P < 0.001$), 显示出极高的诊断效能, 其灵敏度达到90%, 特异度为86.5%(图3A); 而基于组织IHC结果的AUC值为0.903 ($P < 0.001$), 同样展现出良好的诊断效能(图3B)。同时, *ACAA1* 基因表达越低, 患者存活率越低(图3C)。因此, *ACAA1* 可被视为HCC的有效诊断和预后分子标志物。

2.4 过表达*ACAA1*抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力

为了探究*ACAA1*在肝癌中的生物学作用, 我们在肝癌细胞系SNU449中通过PCMV6-Entry载体实现了*ACAA1*的过表达(图4A)。结果显示, 在SNU449肝癌细胞中, *ACAA1*的过表达显著抑制了细胞的增殖(图4B)。 *ACAA1*过表达的细胞在促进细胞迁移能力方面比对照组细胞更为缓慢, 这暗示了*ACAA1*的过表达可能会减缓肝癌细胞的迁移速度(图4C)。此外, 过度表达*ACAA1*入侵和穿透细胞外Matrigel的SNU449细胞的数量低于对照细胞, 表明入侵能力减弱(图4D)。本研究结果支持了过表达*ACAA1*会抑制SNU449细胞的增殖、迁移和侵袭能力的观点。

2.5 *ACAA1*下调参与脂质代谢和免疫调节通路

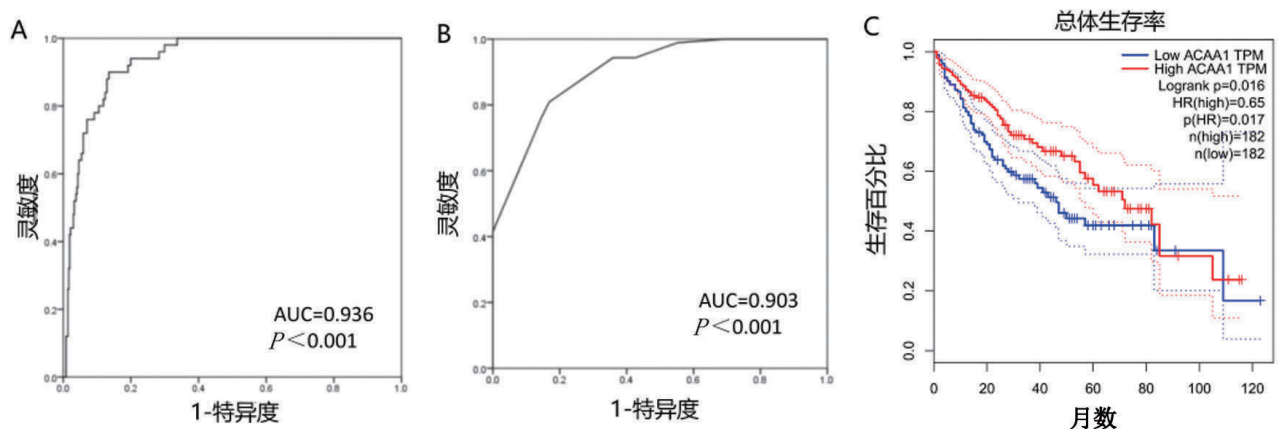
GSEA分析揭示了PI3K/Akt/MTOR和MTORC1信号通路与*ACAA1*表达下调之间存在显著关联(图5A)。这些通路在细胞增殖、脂肪酸代谢以及能量平衡方

面扮演着关键角色, 特别是在脂质合成和脂肪酸的 β -氧化过程中。深入分析与免疫调节相关的通路后发现, TGF- β 信号通路、移植排斥反应、Wnt/ β -catenin信号通路、血管生成以及MYC相关通路同样与*ACAA1*的下调紧密相关(见图5B)。

2.6 *ACAA1*在HCC中与多种免疫细胞浸润相关

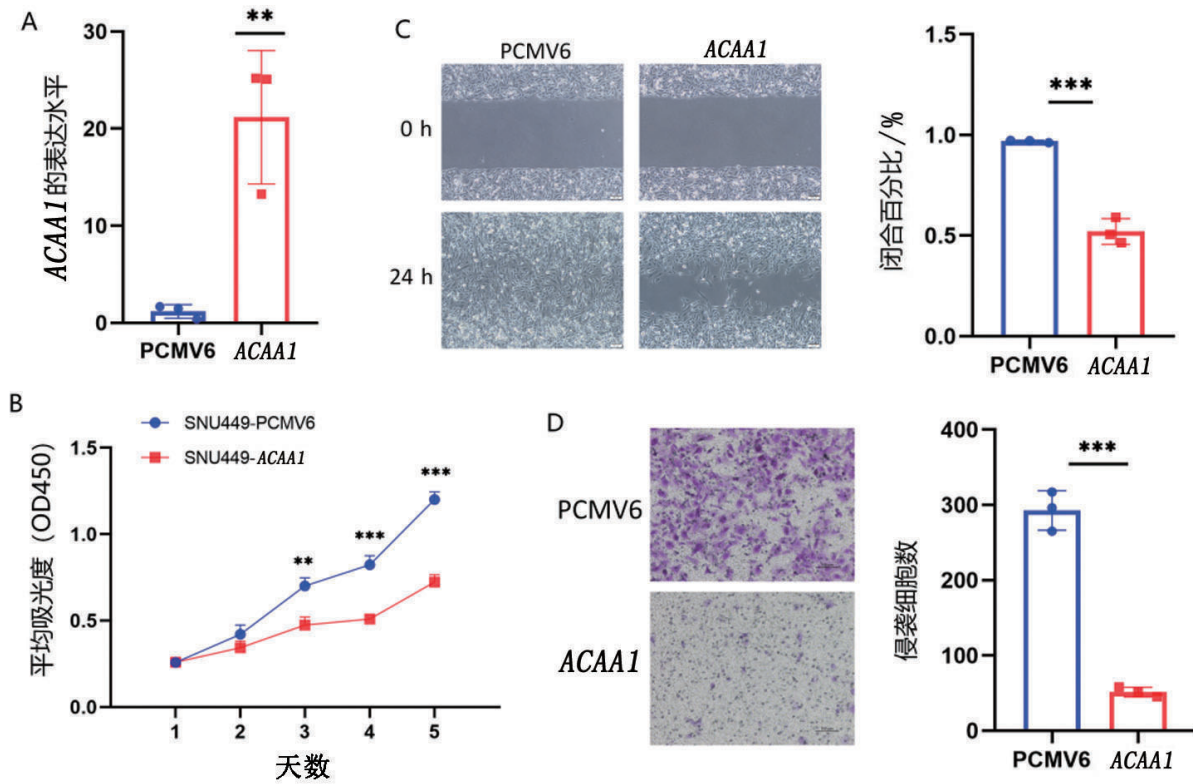
通过GSEA网站的分析, 我们探究了HCC中*ACAA1*转录水平与肿瘤免疫细胞浸润之间的相关性。我们发现, *ACAA1*与CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、B细胞以及中心记忆T细胞(central memory T cells)均表现出显著负相关性, 其相关系数分别为-0.23、-0.21、-0.2、-0.42和-0.14, P 值分别为5.2e-06、1.6e-04、2.2e-04、4e-18、9.5e-03。这提示*ACAA1*的高表达可能抑制了这些免疫细胞的浸润, 从而可能对肿瘤免疫环境的形成产生影响。然而, *ACAA1*与细胞毒性T细胞(cytotoxic T cells)之间呈正相关相关, 相关系数为0.13, 这可能提示*ACAA1*有助于促进这种关键免疫细胞的活化和浸润(图6A)。

此外, 利用TISCH2数据库分析发现, 在肝癌细胞中*ACAA1*与*CD276*的转录水平呈负相关关系($r = -0.38, P = 0.34e-14$)(图6B)。在*ACAA1*基因过表达的情况下, *CD276*在HCC中的表达显著降低(图6C)。这可能是*ACAA1*参与调控HCC肿瘤微环境的潜在机制。



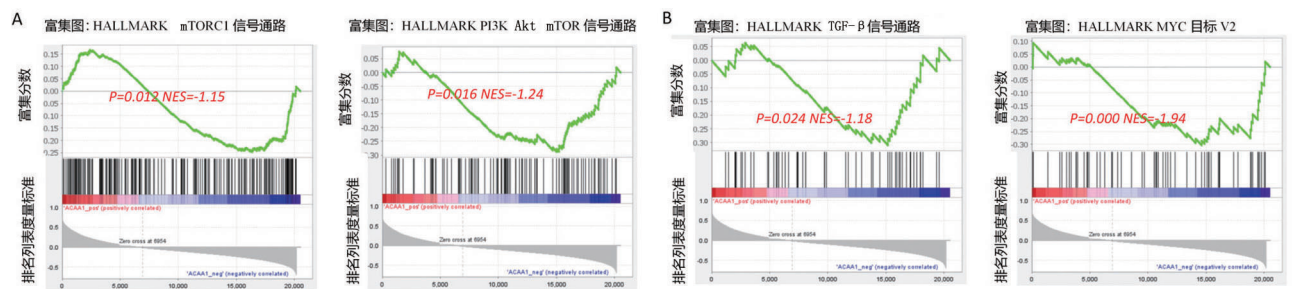
A: 基于TCGA数据库绘制*ACAA1*在HCC中的ROC曲线; B: 基于组织IHC绘制*ACAA1*在HCC中的ROC曲线; C: 基于TCGA数据库中*ACAA1* mRNA表达量的总体生存曲线($P < 0.001$)。

图3 基于TCGA数据库和组织IHC的ROC曲线分析和生存分析



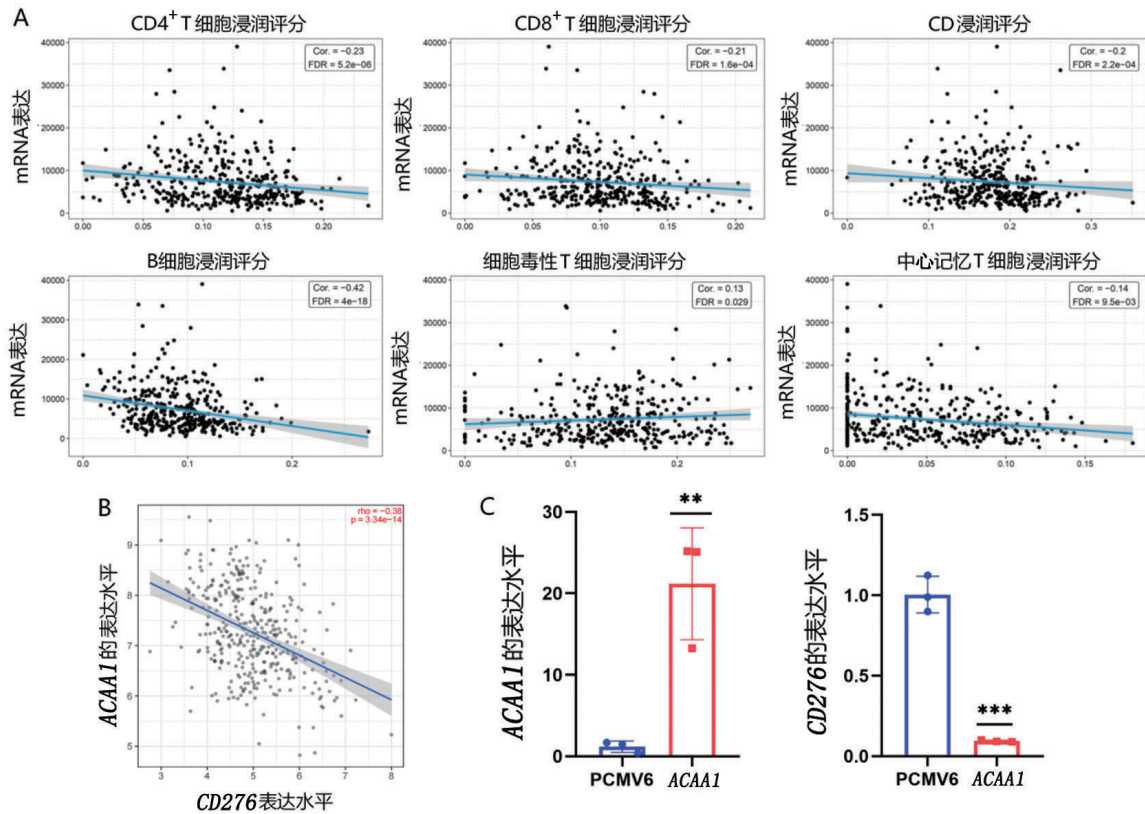
A:瞬时转染SNU449-*ACAA1*的验证;B:采用CCK-8法(OD=450 nm)检测SNU449细胞的生长情况;C:通过伤口愈合实验分析SNU449细胞的迁移能力;D:通过Transwell侵袭实验分析SNU449细胞的侵袭能力。数据为平均值±SD (n=3),放大倍数×100,组间比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图4 过表达*ACAA1*抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力



A:PI3K/Akt/mTOR 和 mTORC1 信号通路与 *ACAA1* 下调显著相关;B:TGF-β 和 MYC 相关通路与 *ACAA1* 下调密切相关, $P < 0.05$ 。

图5 *ACAA1*下调可能与脂质代谢和免疫调节通路相关



A: *ACAAl* 在HCC中与多种免疫细胞浸润相关; B: *ACAAl* 表达水平与 *CD276* 呈负相关关系; C: 成功构建 SNU449-*ACAAl* 细胞系, 验证 *ACAAl* 与 *CD276* 的负相关关系, 与 PCMV 比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图6 *ACAAl* 表达水平与HCC肿瘤细胞免疫浸润水平的关系

3 讨论

HCC 是全球范围内最致命的恶性肿瘤之一, 特别是在发展中国家, 每年约有一半的确诊病例和死亡病例发生在中国。大约 80% 的 HCC 患者同时伴有肝硬化^[12]。由于其快速进展和高复发率, HCC 的诊断和预后通常不佳。然而, 近年来, 靶向治疗和免疫疗法的进展为 HCC 患者带来了新的治疗希望^[13-14]。

近年来, *ACAAl* 基因在不同癌症中的研究逐渐受到重视。在乳腺癌中, *ACAAl* 的高表达与肿瘤细胞的增殖和转移能力密切相关, 研究表明其上调不仅促进脂肪酸代谢, 还为细胞提供快速生长所需的能量和生物合成前体, 这为肿瘤的快速生长提供了有力支持^[11]。胃癌患者中, *ACAAl* 的表达水平与肿瘤的分期及淋巴结转移相关, 高表达的 *ACAAl* 则与较差的生存率密切相关^[15]。此外, 在肺癌中, *ACAAl* 的高表达与肿瘤的增殖和侵袭性密切相关, 且与患

者的不良预后相关联^[16]。*ACAAl* 的上调调控了癌细胞的代谢重编程, 抑制结直肠癌的发展和转移^[17]。本研究通过体外增殖实验以及迁移实验, 发现 *ACAAl* 能够抑制肝癌细胞的增殖能力和侵袭能力。通过 GSEA 的通路富集分析, 我们揭示了 *ACAAl* 下调可能通过调节脂质代谢和免疫调节相关通路, 推测这是 *ACAAl* 抑制 HCC 增殖、迁移和免疫逃逸的可能机制。然而, 需要强调的是, 虽然 GSEA 分析提供了有关 *ACAAl* 下调与 HCC 相关信号通路的潜在关联的重要线索, 但这仅仅是基于生物信息学分析的初步发现。这些结果仍然需要通过大量的实验验证来进一步确认其生物学功能和临床相关性。

本研究基于 TCGA 数据库的转录水平分析发现, *ACAAl* 在 HCC 组织中表现出低表达。进一步的 ROC 曲线分析显示, 其 AUC 达到 0.936, 表明 *ACAAl* 可以作为分期的生物标志物和分子诊断标记。*ACAAl* 的转录异常与 HCC 预后显著相关, 低转录水平患者预后较差。此外, *ACAAl* 蛋白水平在 HCC

肿瘤组织与正常组织间存在显著差异,但与性别、分期等临床病理参数无显著相关性,且与转录水平不一致,这可能提示 *ACAA1* 的表达下调参与 HCC 发生与发展的全过程。

ACAA1 与多种免疫细胞浸润呈负相关关系,这一发现为理解 HCC 的免疫逃逸机制提供了重要线索。另外,研究表明 *CD276*(也称 *B7-H3*)是 B7 免疫调节家族成员之一,通常在多种肿瘤细胞中高表达。它通过抑制 T 细胞等免疫细胞的功能,帮助肿瘤逃避免疫监视,因此是癌症免疫治疗的潜在靶点^[18]。研究还发现,*CD276* 可能通过抑制 T 细胞活性,特别是 CTLs 的功能,帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[19]。在 HCC 中,我们发现 *ACAA1* 与 *CD276* 的表达呈负相关关系,*ACAA1* 通过调节细胞的代谢状态可能影响肿瘤免疫微环境,进而调节 *CD276* 的表达。而 *ACAA1* 可能通过降低 *CD276* 表达,间接促进 CTLs 的免疫反应,有助于打破肿瘤的免疫逃逸机制。所以我们猜测 *CD276* 在肿瘤免疫逃逸中的作用使其成为一个重要的免疫治疗靶点,未来的免疫治疗策略可能通过靶向 *CD276* 来恢复 CTLs 的功能,增强抗肿瘤免疫反应。尽管目前这种机制的具体细节还在研究之中,但它代表了肿瘤免疫治疗的新方向。

综上所述,*ACAA1* 在 HCC 中显示出转录和蛋白表达水平的一致下调。同时,*ACAA1* 的转录水平及其 IHC 结果的 ROC 曲线分析提示,*ACAA1* 可作为 HCC 诊断的辅助参考指标。因此,*ACAA1* 不仅为 HCC 的诊断提供了重要参考价值,还可能为治疗策略提供新的思路。但是,公共数据库回顾性数据可能存在选择偏倚和样本异质性,且回顾性研究容易受信息偏倚影响,后续的前瞻性研究和实验验证仍需进一步开展。另外,尽管体外实验提供了 *ACAA1* 的初步作用证据,但这些实验结果在临床应用中可能面临转化挑战。肿瘤细胞系与临床肿瘤微环境存在差异,*ACAA1* 的治疗效果还需通过临床试验验证。因此,本研究揭示了 *ACAA1* 在 HCC 中的生物学功能,但其具体的分子机制和作用路径仍需进一步深入研究,以更好地理解其在肝癌进展中的角色。

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: A cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nature reviews gastroenterology & hepatology, 2019, 16(10): 589-604.
- [3] SANKAR K, GONG J, OSIPOV A, et al. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma[J]. Clinical and molecular hepatology, 2024, 30(1): 1-15.
- [4] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. The lancet, 2024, 400(10360): 1345-136.
- [5] LIU Y, XUN Z Z, MA K, et al. Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy[J]. Journal of hepatology, 2023, 78(4): 770-782.
- [6] CANNELLA R, ZINS M, BRANCATELLI G. ESR Essentials: diagnosis of hepatocellular carcinoma—practice recommendations by ESGAR[J]. European radiology, 2024, 34(4): 2127-2139.
- [7] KANWAL F, SINGAL A G. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction [J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 54-64.
- [8] NWOSU Z C, BATTELLO N, ROTHLEY M, et al. Liver cancer cell lines distinctly mimic the metabolic gene expression pattern of the corresponding human tumours[J]. Journal of experimental & clinical cancer research, 2018, 37(1): 211.
- [9] KUMAR A, SHILOACH J, BETENBAUGH M J, et al. The beta-3 adrenergic agonist (CL-316, 243) restores the expression of down-regulated fatty acid oxidation genes in type 2 diabetic mice[J]. Nutrition & metabolism, 2015, 12: 8.
- [10] FENG H Y, SHEN W X. ACAA1 is a predictive factor of survival and is correlated with T cell infiltration in non-small cell lung cancer[J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 564796.
- [11] PENG W T, JIN X, XU X E, et al. Inhibition of ACAA1 restrains proliferation and potentiates the response to CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer[J]. Cancer research, 2023, 83(10): 1711-1724.

- [12] HUANG D Q, EL-SERAG H B, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*, 2021, 18(4): 223-238.
- [13] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 379(9822): 1245-1255.
- [14] LLOVET J M, DE BAERE T, KULIK L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*, 2021, 18(5): 293-331.
- [15] DONG X H, WANG L L, WANG D, et al. Proteomic study on nintedanib in gastric cancer cells[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16771.
- [16] ZHANG X Z, YANG H M, ZHANG J Z, et al. HSD17B4, ACAA1, and PXMP4 in peroxisome pathway are down-regulated and have clinical significance in non-small cell lung cancer[J]. *Frontiers in genetics*, 2020, 11: 273.
- [17] ZHANG S T, JIN J J, TIAN X X, et al. Hsa-miR-29c-3p regulates biological function of colorectal cancer by targeting SPARC[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104508-104524.
- [18] GETU A A, TIGABU A, ZHOU M, et al. New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development[J]. *Molecular cancer*, 2023, 22(1): 43.
- [19] WANG C, LI Y, JIA L F, et al. CD276 expression enables squamous cell carcinoma stem cells to evade immune surveillance[J]. *Cell stem cell*, 2021, 28(9): 1597-1610.

本文引用格式:

梁紫渊,罗文奇,莫颖禧,等. *ACAA1* 在肝细胞癌中的表达及临床意义 [J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(2): 268-276. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.015

LIANG Z Y, LUO W Q, MO Y X, et al. Expression and clinical significance of *ACAA1* in hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(2): 268-276. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.015