

# PBX3 和 C1QBP 在喉癌组织中的表达及与预后的关系\*

刘彬<sup>1</sup> 胡智慧<sup>2</sup> 孔娜<sup>2</sup> 李炎<sup>3</sup>

(1. 石家庄市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 河北 石家庄 050000; 2. 石家庄市人民医院肿瘤一科, 河北 石家庄 050000;

3. 石家庄市第三医院骨科, 河北 石家庄 050011)

**【摘要】** 目的 研究喉癌组织中前 B 细胞白血病同源盒基因 3(PBX3)和补体成分 1q 亚单位结合蛋白(C1QBP)的表达,探讨两者与临床预后的关系。方法 选取自 2018 年 1 月—2020 年 1 月石家庄市人民医院诊治的 132 例喉癌患者。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测癌组织和癌旁组织 PBX3、C1QBP mRNA 表达。采用免疫组织化学法检测组织中 PBX3、C1QBP 蛋白表达。Pearson 相关性分析癌组织中 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达的相关性。比较不同临床病理特征喉癌患者癌组织 PBX3、C1QBP 表达。Kaplan-Meier 曲线分析不同 PBX3、C1QBP mRNA 表达组喉癌患者 3 年生存率差异。COX 回归分析影响喉癌患者预后的因素。结果 癌组织中 PBX3、C1QBP mRNA 的相对表达量明显高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $t=46.692, 55.185$ , 均  $P<0.001$ )。CRC 癌组织中 PBX3、C1QBP 阳性率高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $\chi^2=96.458, 77.633$ , 均  $P<0.001$ )。癌组织 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达呈明显正相关( $r=0.712, P<0.001$ )。不同肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移癌组织中 PBX3、C1QBP mRNA 表达比较,差异具有统计学意义(均  $P<0.001$ )。PBX3 mRNA 高表达组和低表达组 3 年生存率为 70.77%(46/65), 92.65%(62/67), C1QBP mRNA 高表达组和低表达组 3 年生存率为 71.88%(46/64), 91.18%(62/68)。PBX3、C1QBP mRNA 高表达组 3 年累积生存率分别低于 PBX3、C1QBP mRNA 低表达组,差异具有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2=12.761, 10.910$ , 均  $P<0.001$ )。肿瘤 TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、PBX3 mRNA 高表达、C1QBP mRNA 高表达是影响喉癌患者不良预后的独立危险因素(均  $P<0.001$ )。结论 喉癌中 PBX3、C1QBP 表达升高,两者与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,是影响喉癌预后的独立危险因素。

**【关键词】** 喉癌;前 B 细胞白血病同源盒基因 3;补体成分 1q 亚单位结合蛋白;预后

**【中图分类号】** R739.65 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.011

## The expression of PBX3 and C1QBP in laryngeal cancer tissue and their relationship with prognosis

LIU Bin<sup>1</sup>, HU Zhihui<sup>2</sup>, KONG Na<sup>2</sup>, LI Yan<sup>3</sup>

(1. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China;

2. Department of Oncology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China;

3. Department of Orthopaedics, The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression of pre-B-cell leukemia homeobox gene 3(PBX3) and complement C1q binding protein(C1QBP) in laryngeal cancer, and explore their relationship with clinical prognosis. **Methods** 132 patients with laryngeal cancer treated in our hospital from January 2018 to January 2020 were selected. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of PBX3 and C1QBP mRNA in cancer tissues and adjacent tissues. The expression of PBX3 and C1QBP protein in tissues was detected by immunohistochemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between PBX3 and C1QBP mRNA expression in cancer tissues. The expressions of PBX3 and C1QBP in laryngeal cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics were compared. Kaplan-Meier curve was used to analyze the differences in 3-year survival rate of patients with laryngeal cancer in different PBX3 and C1QBP mRNA expression groups. COX regression analysis was used

基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20221638)

引用本文:刘彬,胡智慧,孔娜,等.PBX3 和 C1QBP 在喉癌组织中的表达及与预后的关系[J].西部医学,2025,37(4):532-537. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.011

to analyze the factors affecting the prognosis of patients with laryngeal cancer. **Results** The relative expression levels of PBX3 and C1QBP mRNA in cancer tissues were  $(3.72 \pm 0.58)$  and  $(3.11 \pm 0.43)$ , which were significantly higher than  $(1.12 \pm 0.27)$  and  $(0.79 \pm 0.22)$  in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ( $t=46.692, 55.185$ , all  $P<0.001$ ). The positive rates of PBX3 and C1QBP in CRC cancer tissues were 96.77% (60/62) and 91.94% (57/62), which were higher than 9.68% (6/62) and 12.90% (8/62) in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=96.458, 77.633$ , all  $P<0.001$ ). PBX3 mRNA expression was positively correlated with C1QBP mRNA expression ( $r=0.712, P<0.001$ ). There were significant differences in the expression of PBX3 and C1QBP mRNA in tumor tissues of different TNM stages, tumor differentiation and lymph node metastasis (all  $P<0.001$ ). The 3-year survival rates of PBX3 mRNA high expression group and low expression group were 70.77% (46/65) and 92.65% (62/67), and the 3-year survival rates of C1QBP mRNA high expression group and low expression group were 71.88% (46/64) and 91.18% (62/68). The 3-year cumulative survival rate of PBX3 and C1QBP mRNA high expression group was lower than that of PBX3 and C1QBP mRNA low expression group, and the difference was statistically significant (Log-Rank  $\chi^2=12.761, 10.910$ , all  $P<0.001$ ). TNM stage III~IV, lymph node metastasis, high expression of PBX3 mRNA and high expression of C1QBP mRNA were independent risk factors for poor prognosis of patients with laryngeal cancer (all  $P<0.001$ ). **Conclusion** The expression of PBX3 and C1QBP is increased in laryngeal carcinoma, and they are related to TNM stage, tumor differentiation and lymph node metastasis, which are independent risk factors for the prognosis of laryngeal carcinoma.

**【Key words】** Laryngeal cancer; Pre-B-cell leukemia homeobox gene 3; Complement C1q binding protein; Prognosis

喉癌是起源于喉上皮细胞的鳞状细胞癌,全球每年发病率为 5.7/10 万,占有所有新发恶性肿瘤的 2.4%<sup>[1]</sup>。喉癌位置隐匿,症状不典型,早期诊断困难,影响患者的疗效及预后。因此,寻找影响喉癌患者预后的相关生物标志物具有重要意义<sup>[2]</sup>。前 B 细胞白血病同源盒基因 3 (Pre B-cell leukemia homeobox gene 3, PBX3) 属于 PBX 亚家族成员,能特异性结合 DNA 序列,作为 HOX 辅因子参与调节胚胎形成过程<sup>[3-4]</sup>。近年来发现, PBX3 在鼻咽癌、甲状腺癌等头颈部恶性肿瘤中表达上调,参与促进肿瘤增殖、转移及侵袭等过程<sup>[5-6]</sup>。补体成分 1q 亚单位结合蛋白 (Complement C1q binding protein, C1QBP) 又称为人透明质酸结合蛋白,是分子量为 33 kDa 的多功能酸性蛋白,参与细胞间黏附及信号间信号传导<sup>[7-8]</sup>。近年来发现,头颈部鳞状细胞癌中 C1QBP 表达上调,通过激活  $\beta$ -连环蛋白通路,促进肿瘤侵袭和迁移,导致不良预后<sup>[9-10]</sup>。目前喉癌中 PBX3、C1QBP 的表达及临床意义报道较少。本研究检测喉癌患者癌组织 PBX3、C1QBP 的表达,探讨其与临床病理特征及预后的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月石家庄市人民医院诊治的 132 例喉癌患者。纳入标准:①均为初诊病人,术前未行化疗及放疗等治疗。②接受外科手术治疗且术后组织病理报告为喉鳞状细胞癌。③临床资料完整,患者和家属已签署知情同意书。排除标准:①伴其他类型恶性肿瘤者。②合并凝血功能障碍等血液系统疾病。③合并严重脏器功能

衰竭或脑卒中、心肌梗死等心脑血管疾病,无法接受手术治疗。132 例喉癌男性 80 例,女性 52 例;年龄 42~78 岁,平均  $(66.8 \pm 6.2)$  岁;按临床分型分为声门型 78 例,声门上型 32 例,声门下型 22 例;按 UICC/AJCC/TNM 分期系统(第 8 版)进行 TNM 分期<sup>[11]</sup>: I~II 期 53 例, III~IV 期 79 例;有淋巴结转移者 72 例;肿瘤分化程度:高分化 61 例,中低分化 71 例。本研究经石家庄市人民医院伦理委员会批准通过(201701226)。

1.2 仪器与试剂 超微量分光光度计购自美国赛默飞公司,型号 Nanodrop-2000C。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司,型号 CFX-96。逆转录试剂盒购自日本 TAKARA 公司,货号 RR037A。实时荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TOYOBO 公司,货号 QPK-212。PCR 引物购自上海生工公司。

## 1.3 方法

1.3.1 PBX3、C1QBP mRNA 表达检测及分组 取术中切除的部分癌组织及癌旁组织(距癌组织边缘 1 cm 以上,经 2 位病理科医生证实为癌旁正常喉组织)。TRIzol 细胞裂解法提取组织 RNA。利用分光光度计对 RNA 的纯度和浓度进行检测,光密度值 (OD)260/OD280 范围在 1.8~2.1。用 DEPC 水将 RNA 稀释为 1 000 ng/ $\mu$ L。将 RNA 逆转录为 cDNA 后,进行实时荧光定量 PCR。引物序列:PBX3 正向序列:5'-AACGAGCTGTGCTACAAGGTC-3',反向序列:5'-GCGTGGTCGATGAGGAAGA-3';C1QBP 正向序列:5'-CCAACCTGATGGGCATTGAGT-3',反向序列:5'-CGGCATGTAGAAGAAGGGTG-3';GAPDH 正向序列 5'-CCAAGTACATCGAAAGTCCC

G-3', 反向序列: 5'- AACAAACCGTAGGGGCTCA-3'。反应体系: 2×SYBR Mixture 10 μL, 正反向引物各 1 μL, 模板 2 μL, DEPC 水 6 μL。反应程序: 预变性 1 个循环, 95 °C 5 min, 扩增 40 个循环, 包括 95 °C 变性 30 s, 57 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s。以 GAPDH 为内参, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 PBX3 和 C1QBP mRNA 的相对表达量。根据 PBX3 和 C1QBP mRNA 相对表达量的平均值分别为 3.72、3.11, 将喉癌患者分为 PBX3 高表达组 (>3.72, n=65) 和低表达组 (≤3.72, n=67), C1QBP 高表达组 (>3.11, n=64) 和低表达组 (≤3.11, n=68)。喉癌患者中, PBX3 和 C1QBP mRNA 均为高表达患者分为共表达组 (n=56), 其他患者分为非共表达组 (n=76)。

1.3.2 PBX3、C1QBP 蛋白表达检测 将喉癌患者癌组织和癌旁组织 10% 福尔马林固定, 常规脱水石蜡包埋, 4 μm 切片, 60 °C 烤片 60 min, 95 °C 抗原热修复 10 min, 3% 过氧化氢室温孵育 4 min, 一抗 4 °C 孵育 16 h, 二抗室温孵育 2 h, DAB 显色 5 min, 苏木素孵育 5 min, 分化返蓝, 梯度酒精脱水。中性树胶封片后镜下观察染色情况。PBX3、C1QBP 阳性判读标准: 以细胞核, 细胞浆及细胞膜出现黄色或棕黄色颗粒为阳性染色, 根据阳性细胞染色强度及阳性百分率分别评分。染色强度: 不着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。阳性细胞百分率, 每张切片随机观察 5 个高倍镜视野, 每 500 个肿瘤细胞中阳性表达细胞所占比例: <10% 为 0 分, 11%~30% 为 1 分, 31%~60% 为 2 分, >60% 为 3 分。两评分的乘积 <2 分为阴性, ≥2 分为阳性。

1.3.3 随访 喉癌术后第 1 天开始随访, 随访截止至 2023 年 2 月 1 日。患者每 3 月随访 1 次, 以电话和门诊方式进行, 随访时间为 3 年。随访内容为患者生存情况及生存时间。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件和 Gaphpad8.0 进行统计分析和图标绘制。正态性计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间采用独立样本 *t* 检验比较。计数资料以 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 曲线分析不同 PBX3、C1QBP mRNA 表达组喉癌患者生存预后的差异。COX 回归分析影响喉癌患者生存预后的因素。P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 组织 PBX3、C1QBP mRNA 表达比较 喉癌癌组织 PBX3、C1QBP mRNA 的相对表达量分别为

(3.72 ± 0.58)、(3.11 ± 0.43), 明显高于癌旁组织 (1.12 ± 0.27)、(0.79 ± 0.22), 差异具有统计学意义 (*t*=46.692、55.185, 均 *P*<0.001)。见图 1。

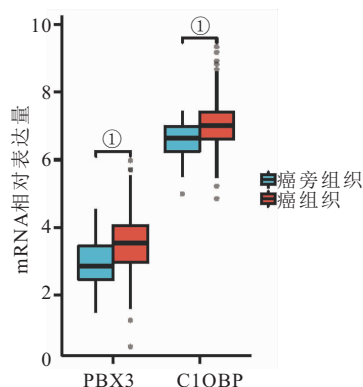


图 1 癌和癌旁组织中 PBX3、C1QBP mRNA 相对表达量比较  
Figure 1 Comparison of relative expression levels of PBX3 and C1QBP mRNA in cancer and adjacent tissues

注: 与癌旁组织比较, ① *P*<0.05。

2.2 组织 PBX3、C1QBP 蛋白表达比较 喉癌组织中 PBX3 染色位于细胞核, 癌旁组织中 C1QBP 染色位于细胞浆和细胞膜。CRC 癌组织中 PBX3、C1QBP 阳性率为 96.77% (60/62)、91.94% (57/62), 高于癌旁组织 9.68% (6/62)、12.90% (8/62), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=96.458、77.633$ , 均 *P*<0.001)。见图 2。

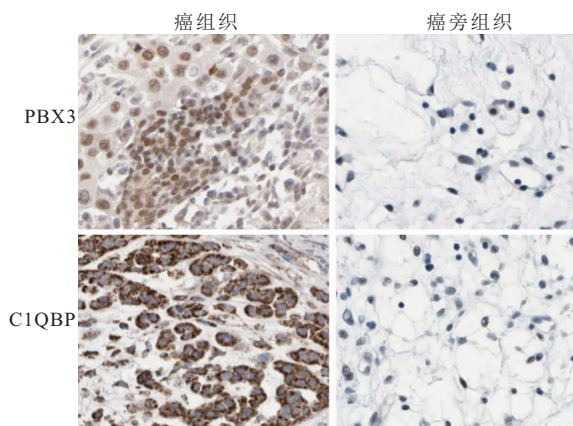


图 2 组织 PBX3、C1QBP 蛋白表达比较 (免疫组化, 200×)  
Figure 2 Comparison of PBX3 and C1QBP protein expression in tissues

2.3 喉癌组织 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达的相关性 喉癌癌组织 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达呈明显正相关 (*r*=0.712, *P*<0.001)。见图 3。

2.4 喉癌组织 PBX3、C1QBP mRNA 表达与临床病理特征的关系 喉癌患者癌组织中 PBX3、C1QBP mRNA 表达与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移有关 (均 *P*<0.05), 与年龄、性别及临床分型无关 (均 *P*>0.05)。见表 1。

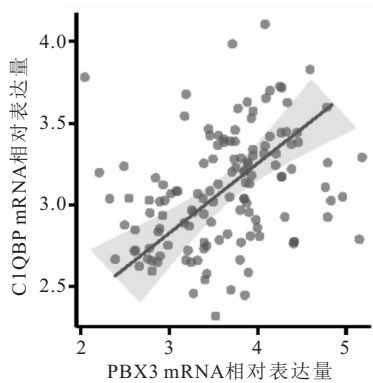


图 3 喉癌组织 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达的相关性

Figure 3 Correlation between PBX3 and C1QBP mRNA expression in laryngeal cancer tissue

2.5 喉癌组织 PBX3、C1QBP mRNA 表达与预后的关系 132 例喉癌患者随访过程中失访 2 例,死亡 24 例,3 年生存率为 81.82% (108/132)。PBX3 mRNA 高表达组和低表达组 3 年生存率分别为 70.77% (46/65)、92.54% (62/67), C1QBP mRNA 高表达组和低表达组 3 年生存率分别为 71.88% (46/64)、91.18% (62/68)。PBX3、C1QBP mRNA 高表达组 3 年累积生存率分别低于 PBX3、C1QBP mRNA 低表达组,差异具有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2 = 12.761, 10.910$ , 均  $P < 0.001$ )。共表达组和非共表达组患者 3 年总生存

表 1 PBX3、C1QBP mRNA 表达与喉癌临床病理特征的关系( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Relationship between PBX3, C1QBP mRNA expression and clinical pathological characteristics of laryngeal cancer

参数	n	PBX3 mRNA 相对表达水平	t	P	C1QBP mRNA 相对表达水平	t	P
年龄(岁)			1.495	0.137		1.600	0.112
<60	40	3.61±0.64			3.02±0.49		
≥60	92	3.77±0.53			3.15±0.40		
性别			1.905	0.059		1.608	0.110
男性	80	3.80±0.63			3.16±0.48		
女性	52	3.60±0.52			3.03±0.41		
临床分型			1.340	0.264		0.780	0.461
声门型	78	3.78±0.66			3.15±0.48		
声门上型	32	3.70±0.52			3.07±0.40		
声门下型	22	3.54±0.55			3.03±0.41		
肿瘤分化程度			12.745	<0.001		11.353	<0.001
高分化	61	3.01±0.64			2.61±0.53		
中低分化	71	4.33±0.55			3.54±0.41		
肿瘤 TNM 分期			12.552	<0.001		11.675	<0.001
I~II	53	2.92±0.48			2.51±0.38		
III~IV	79	4.26±0.67			3.51±0.54		
淋巴结转移			16.855	<0.001		13.051	0.030
无	60	2.77±0.47			2.46±0.37		
有	72	4.52±0.68			3.65±0.62		

率分别为 64.29% (36/56)、94.74% (72/76)。共表达组患者 3 年累积生存率低于非共表达组,差异具有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2 = 19.860, P < 0.001$ )。见图 4。

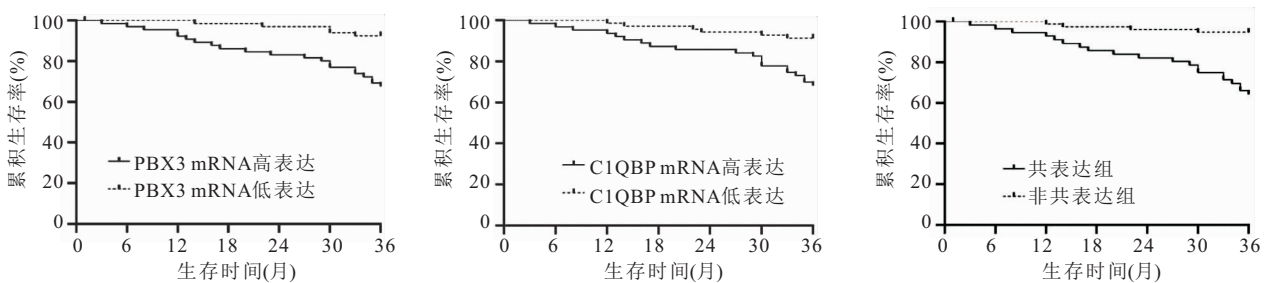


图 4 Kaplan-Meier 生存分析喉癌组织 PBX3、C1QBP mRNA 表达对预后的影响

Figure 4 Kaplan Meier survival analysis of the impact of PBX3 and C1QBP mRNA expression on prognosis in laryngeal cancer tissue

2.6 COX 回归分析影响喉癌预后的因素 单因素及多因素 COX 回归分析显示,肿瘤 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移、PBX3 mRNA 高表达、C1QBP mRNA

NA 高表达是影响喉癌患者不良预后的独立危险因素,见表 2、3。

表 2 单因素 COX 回归分析  
Table 2 Single factor COX regression analysis

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	1=≥60 岁,0=<60 岁	0.142	0.113	1.579	0.342	1.153	0.924~1.438
性别	1=男,0=女	0.161	0.135	1.422	0.428	1.174	0.902~1.531
临床分型	1=声门上型和声门下型,0=声门型	0.266	0.183	2.113	0.291	1.305	0.911~1.868
分化程度	1=低分化,0=高中分化	0.278	0.185	2.258	0.299	1.320	0.919~1.898
淋巴结转移	1=有,0=无	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175~2.209
肿瘤 TNM 分期	1=III~IV,0=I~II	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238~2.526
PBX3 mRNA	1=高表达,0=低表达	0.620	0.171	13.146	<0.001	1.859	1.330~2.599
C1QBP mRNA	1=高表达,0=低表达	0.574	0.169	11.536	<0.001	1.775	1.275~2.473

表 3 多因素 COX 回归分析

Table 3 Multivariate COX regression analysis

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
淋巴结转移	0.477	0.155	9.471	<0.001	1.611	1.189~2.183
肿瘤 TNM 分期	0.397	0.122	10.589	<0.001	1.487	1.171~1.889
PBX3 mRNA	0.609	0.176	11.973	<0.001	1.838	1.302~2.596
C1QBP mRNA	0.551	0.178	9.582	<0.001	1.735	1.224~2.459

### 3 讨论

喉癌的发生是多基因参与的多阶段、多层面的复杂过程,涉及多个信号传导通路的异常<sup>[12]</sup>。喉癌的治疗以根治性手术及放疗为主,但晚期患者疗效较差,复发率较高,预后较差<sup>[13-14]</sup>。目前喉癌预后评估的方法主要是根据肿瘤临床病理特征,包括肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移等,但由于喉癌肿瘤异质性较高,相同分期分级的喉癌患者预后存在差异<sup>[15]</sup>。因此,利用分子生物学的方法研究喉癌发生发展的潜在机制及寻找喉癌潜在的致癌基因作为预后的生物标志物具有重要意义。

PBX3 编码基因位于人类 9 号染色体长臂,是由前 B 细胞白血病同源盒基因编码产生的 TALE 类同源结构域蛋白,能与 DNA 序列(TGATTGATTT-GAT)结合,调控下游基因表达<sup>[16]</sup>。近年来发现,在白血病等恶性肿瘤中,PBX3 作为一种致癌基因,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖,是新的肿瘤标志物<sup>[16]</sup>。本研究中,喉癌组织中 PBX3 表达升高,与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,表明 PBX3 作为一种致癌基因,参与促进喉癌肿瘤的进展。喉癌中 PBX3 表达上调与非编码 RNA 的调控有关。研究发现,喉癌中环状 RNA CORO1C 能够作为分子支架,竞争性结合 let-7c-5p,抑制 let-7c-5p 对 PBX3 mRNA 降解作用,增加 PBX3 mRNA 稳定性,促进 PBX3 的表达<sup>[6]</sup>。肿瘤中 PBX3 的表达不仅能诱导肿瘤上皮-间质转化,促进喉癌肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[6]</sup>,还能够激活 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进肿瘤细胞无氧糖酵解,诱导肿瘤细胞恶性增殖<sup>[17]</sup>。本研究中,PBX3 mRNA 高表达喉癌患者预后较差,是患者不良预后独立危险因素,表明 PBX3 有助于评估喉癌患者的生存预后。分析其原因,PBX3 mRNA 高表达喉癌患者肿瘤 TNM 分期高,肿瘤分化程度较差,肿瘤易发生侵袭和转移,术中难以彻底根治,导致术后肿瘤复发进展。此外,有学者在鼻咽癌中发现,顺铂耐药的鼻咽癌肿瘤细胞中 PBX3 表达明显较高,而敲除 PBX3 表达后能够恢复肿瘤对顺铂等化疗药物治疗的敏感性<sup>[18]</sup>。因此,PBX3 的表达升高参与喉癌的肿瘤发生和进展,是评

估喉癌患者预后的肿瘤标志物。

C1QBP 是一种高度保守的多功能蛋白,由 3 条肽链组成的环形四元结构,参与凝血途径、病原体识别及 DNA 损伤修复等生物学过程<sup>[19]</sup>。研究表明,C1QBP 在胰腺癌、结肠癌等肿瘤中表达升高,调节细胞周期进程及凋亡,促进肿瘤进展<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,喉癌组织中 C1QBP 表达升高,并与喉癌不良临床病理特征有关,表明 C1QBP 作为一种致癌基因,参与促进喉癌肿瘤的发生发展。有学者在喉鳞癌肿瘤细胞中发现,环状 RNA MTCL1 通过特异性识别序列(+159~+210)直接募集 C1QBP 蛋白,抑制 C1QBP 经泛素-蛋白酶体介导的降解,增加喉癌中 C1QBP 的表达水平<sup>[20]</sup>。喉癌肿瘤细胞中 C1QBP 能够与  $\beta$ -连环蛋白直接相互作用,抑制  $\beta$ -连环蛋白磷酸化并促进其进入细胞核,激活下游癌基因如 N 钙粘素,c-myc 的表达,增强肿瘤细胞增殖及侵袭和迁移能力,从而发挥其致癌的生物学特性<sup>[20]</sup>。此外,C1QBP 还能够激活肿瘤细胞中多条信号传导通路,如磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路、核因子 kB 通路及雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进肿瘤细胞 G1 期/S 期转换,导致肿瘤无限增殖<sup>[21]</sup>。本研究中,C1QBP mRNA 高表达喉癌患者生存预后较差,是影响喉癌患者不良生存预后独立危险因素,表明检测喉癌组织中 C1QBP mRNA 表达有利于评估喉癌患者的生存预后。分析可能是 C1QBP 高表达的喉癌组织对放疗治疗敏感性降低,导致患者不良预后。研究表明,在辐射或化疗等因素能够诱导肿瘤细胞发生 DNA 损伤,C1QBP 能够与 MRE11 和 RAD50 形成三聚体复合物,阻止 MRE11 核酸酶与 DNA 或染色质结合,抑制 MRE11 核酸酶活性,促进 DNA 损伤修复,促进肿瘤细胞的恶性增殖<sup>[6,22]</sup>。本研究结果显示,喉癌中 PBX3 与 C1QBP mRNA 表达呈显著正相关,提示两者在喉癌肿瘤发生中存在协同的作用关系。分析其原因,PBX3 与 C1QBP 均参与激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,协同促进肿瘤增殖及转移<sup>[17,23]</sup>。本研究结果显示,PBX3 与 C1QBP 共表达的喉癌患者生存预后较差,提示 PBX3 与 C1QBP 可能在喉癌肿瘤发生发展中发挥协同促癌的生物学效应,导致患者不良生存预后。目前两者在喉癌中的相互作用机制尚不清楚,有待今后深入研究。

### 4 结论

喉癌组织中 PBX3、C1QBP mRNA 和蛋白表达升高,癌组织中 PBX3、C1QBP mRNA 表达与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移及肿瘤分化程度有关,是影响喉癌患者不良预后的独立危险因素。临床医生可

根据喉癌组织中 PBX3、C1QBP 的表达情况,同时结合传统肿瘤 TNM 分期等临床病理因素,更为准确地评估喉癌患者的生存预后。但本研究为单中心研究,样本量有限,纳入患者可能存在偏倚,有待今后设计多中心临床实验扩大样本含量进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] NOCINI R, MOLTEI G, MATTIUZZI C, *et al.* Updates on larynx cancer epidemiology[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(1): 18-25.
- [2] CAVALIERE M, BISOGNO A, SCARPA A, *et al.* Biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma: a review[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 54(7): 1517-1527.
- [3] 曹学全,蔡小波,杨朝晖,等. 甲状腺乳头状癌中 PBX3 和 Twist 表达的临床意义[J]. *温州医科大学学报*, 2021, 51(5): 358-363.
- [4] 张慧,陈子翔,赵纯毅,等. PBX3 在急性髓系白血病中的高表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(12): 2012-2018.
- [5] 曹学全,陈丽丽,范广民,等. PBX3 和 E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. *浙江实用医学*, 2021, 26(3): 194-197.
- [6] WU Y, ZHANG Y, ZHENG X, *et al.* Correction: Circular RNA circCORO1C promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by modulating the let-7c-5p/ PBX3 axis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 109-118.
- [7] BAI Y, WANG W, LI S, *et al.* C1QBP Promotes Homologous Recombination by Stabilizing MRE11 and Controlling the Assembly and Activation of MRE11/RAD50/NBS1 Complex[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(6): 1299-1314. e6.
- [8] 符芳永,林巍,卢伟,等. 非小细胞肺癌组织中 KISS-1、C1 QBP、ITGA7 表达及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 662-665.
- [9] WANG Q, CHAI D, SOBHANI N, *et al.* C1QBP regulates mitochondrial plasticity to impact tumor progression and antitumor immune response[J]. *Front Physiol*, 2022, 13(9): 1012-1022.
- [10] TRAGER M H, RIZK E, ROSE S, *et al.* Transcriptomic analysis identifies differences in gene expression in actinic keratoses after treatment with imiquimod and between responders and non responders[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8775-8790.
- [11] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, *et al.* *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York:Springer, 2017.
- [12] DONG K F, HUO M Q, SUN H Y, *et al.* Mechanism of *As-tragalus membranaceus* in the treatment of laryngeal cancer based on gene co-expression network and molecular docking[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1)(1): 1118-1124.
- [13] 张政,葛晓峰. 喉癌治疗策略及进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(11): 2090-2093.
- [14] 刘怡伶,陈晓娟,曹晨. 低温等离子射频消融术治疗早期声门型喉癌患者的临床效果研究[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(2): 250-252.
- [15] LI W, FU M, ZHAO K, *et al.* Development and validation of a novel metabolic signature for predicting prognosis in patients with laryngeal cancer[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(9): 3585-3592.
- [16] FENG W, YANG X, WANG L, *et al.* P2X7 promotes the progression of MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia by upregulation of Pbx3[J]. *Haematologica*, 2021, 106(5): 1278-1289.
- [17] WANG D, JIN X, LEI M, *et al.* USF1-ATRAPPBX3 Axis Promote Breast Cancer Glycolysis and Malignant Phenotype by Activating AKT/mTOR Signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6): 2452-2471.
- [18] LI H, HUANG J, YU S, *et al.* HOXA11-AS induces cisplatin resistance by modulating the microRNA-98/PBX3 axis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 493-501.
- [19] WANG J, HUANG C L, ZHANG Y. Complement C1q Binding Protein (C1QBP): Physiological Functions, Mutation-Associated Mitochondrial Cardiomyopathy and Current Disease Models[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(5): 8438-8443.
- [20] WANG Z, SUN A, YAN A, *et al.* Circular RNA MTCL1 promotes advanced laryngeal squamous cell carcinoma progression by inhibiting C1QBP ubiquitin degradation and mediating beta-catenin activation[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 92-99.
- [21] SCULLY O J, SHYAMASUNDAR S, MATSUMOTO K, *et al.* C1QBP Mediates Breast Cancer Cell Proliferation and Growth via Multiple Potential Signalling Pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 112-118.
- [22] LIU W, ZHENG M, ZHANG R, *et al.* RNF126-Mediated MRE11 Ubiquitination Activates the DNA Damage Response and Confers Resistance of Triple-Negative Breast Cancer to Radiotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(5): 2203-2210.
- [23] TIAN H, WANG G, WANG Q, *et al.* Complement C1q binding protein regulates T cells' mitochondrial fitness to affect their survival, proliferation, and anti-tumor immune function[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(3): 875-890.

(收稿日期:2023-09-21;修回日期:2024-10-23;编辑:黎仕娟)