

SLCO1B1 在肝细胞癌中的表达及其对患者预后的影响

唐 菀, 张晓珣, 柴 进

(陆军军医大学第一附属医院/西南医院消化内科, 重庆 400038)

摘要:目的 研究 SLCO1B1 在肝细胞癌组织中的表达变化及其与免疫细胞浸润程度的关系, 分析其对肝细胞癌患者预后的影响。方法 通过 TIMER2.0 数据库分析 SLCO1B1 在肝细胞癌及癌旁组织中的表达差异, 利用 TIMER 数据库分析肝细胞癌中 SLCO1B1 的表达与免疫细胞浸润的关系, 并评估肿瘤浸润性免疫细胞对肝细胞癌预后的预测价值; 利用 Kaplan-Meier plotter 数据库进行肝细胞癌生存曲线分析, 分析在不同的临床病理条件下 SLCO1B1 的表达水平与肝细胞癌患者临床预后的相关性; 使用 TISIDB 数据库检测肝细胞癌中 SLCO1B1 基因表达与 28 种淋巴细胞浸润的相关性; 通过 GEPIA 数据库分析 SLCO1B1 和免疫细胞标记基因的相关性。**结果** SLCO1B1 在肝细胞癌的表达水平低于癌旁组织 ($P < 0.05$); SLCO1B1 高表达患者的总生存期 (OS)、无复发生存期 (RFS)、无进展生存期 (PFS)、疾病特异性生存期 (DSS) 均高于低表达患者 ($P < 0.05$), 且 SLCO1B1 的表达在肝细胞癌患者的某些临床特征 (如男性、亚洲人、饮酒、未感染肝炎病毒等) 中具有预后意义; SLCO1B1 表达水平与 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等免疫细胞在肝细胞癌组织中的浸润水平呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 肝细胞癌组织中的 SLCO1B1 表达降低, 其是一种与免疫浸润相关的肝细胞癌预后生物标志物, 并可能作为肝癌新的治疗靶点。

关键词: 肝细胞癌; SLCO1B1; 生物标志物

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.002

文章编号: 1006-1959(2023)02-0012-08

Expression of SLCO1B1 in Hepatocellular Carcinoma and its Effect on Prognosis

TANG Wan, ZHANG Xiao-xun, CHAI Jin

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital to Army Medical University/Southwest Hospital, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To study the expression of SLCO1B1 in hepatocellular carcinoma and its relationship with the degree of immune cell infiltration, and to analyze its effect on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. **Methods** The gene SLCO1B1 with distinct expression differences in hepatocellular carcinoma and adjacent tissues was screened out by TIMER2.0 database. The relationship between the expression of SLCO1B1 in hepatocellular carcinoma and the infiltration of immune cells was analyzed by TIMER database, and the predictive value of tumor-infiltrating immune cells for the prognosis of hepatocellular carcinoma was evaluated. Kaplan-Meier plotter database was used to analyze the survival curve of hepatocellular carcinoma, and the correlation between the expression level of SLCO1B1 and the clinical prognosis of patients with hepatocellular carcinoma was obtained under different clinicopathological conditions. The correlation between SLCO1B1 gene expression and 28 kinds of lymphocyte infiltration was detected by TISIDB database. Finally, the correlation between SLCO1B1 and immune cell marker genes was analyzed by GEPIA database. **Results** The expression level of SLCO1B1 in hepatocellular carcinoma was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS), progression-free survival (PFS) and disease-specific survival (DSS) of patients with high expression of SLCO1B1 were higher than those of patients with low expression ($P < 0.05$), and the expression of SLCO1B1 had prognostic significance in some clinical features of patients with hepatocellular carcinoma (such as male, Asian, drinking, uninfected hepatitis virus, etc.); the expression level of SLCO1B1 was negatively correlated with the infiltration levels of B cells, CD8⁺T cells, CD4⁺T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells and other immune cells in hepatocellular carcinoma tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** SLCO1B1 is down-regulated in hepatocellular carcinoma tissues, which is a prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma associated with immune infiltration and may serve as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma.

Key words: Hepatocellular carcinoma; SLCO1B1; Biomarker

目前, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma) 已成为一种全球性常见的消化系统肿瘤之一, 是我国第 4

位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因^[1,2]。虽然手术治疗可提高肝细胞癌患者的总体生存预后, 但术后并发症和复发率很高, 治疗效果欠佳。肿瘤微环境是肿瘤赖以存在的根本, 它为肿瘤的增殖、转移和侵袭提供了物质基础。肿瘤发生、生长和转移与其所处内外环境密切相关, 既包含肿瘤所在区域的组织结构等, 也包含肿瘤细胞本身所处的内在环境^[3]。肿瘤细胞可以通过自分泌、旁分泌等方式, 改变并维持其生存与发展条件, 从而促进肿瘤的生长。全身及局部

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82000545、81922012)

作者简介: 唐菀 (1997.9-), 女, 重庆人, 硕士研究生, 主要从事代谢性肝病 (包括胆汁淤积与自身免疫性肝病和代谢相关脂肪性肝病) 研究
通讯作者: 柴进 (1981.9-), 男, 湖南益阳人, 博士, 主任医师, 主要从事代谢性肝病 (包括胆汁淤积与自身免疫性肝病和代谢相关脂肪性肝病) 研究

组织也可通过改变代谢、分泌、免疫等,限制和影响肿瘤的发生与发展^[4]。术后转移是肝癌高复发的重要原因。因此,探寻肝癌转移复发相关的分子机制对于提高肝癌远期疗效具有重要意义。有机阴离子转运体多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)家族是溶质载体的一个重要超家族,其由SLCO基因家族编码。OATPs广泛分布在全身各种器官与组织中,可以调节多种内外源性化合物和常用处方药物的转运,包括他汀类药物、甲氨蝶呤和抗高血压药物等^[5]。OATPs以钠离子非依赖的方式进行底物转运,所有OATPs均包含12个跨膜结构域,在第9和第10跨膜区域之间存在着一个胞外环,它含有许多保守的半胱氨酸残基,类似于DNA结合蛋白的锌指结构域,这种结构特征是OATPs发挥各种功能的关键^[6]。目前,已鉴别出的人源性OATPs有11种,其中研究最多的为OATP1亚家族。而在肝癌和癌旁肝组织中表达差异明显的基因SLCO1B1编码有机阴离子转运蛋白家族成员OATP1B1。OATP1B1是一种跨膜受体,能特异性地表达于肝细胞基底膜上,主要参与肠肝循环和肝脏代谢清除等过程。研究显示,OATP1B1在HepG2肝癌细胞中的表达较低^[7],且与正常组织相比,它在肝癌组织中的表达减少^[8]。除在肝癌中有表达,OATP1B1在多种肿瘤细胞与组织中有表达。研究表明^[9],通过诱导OATP1B1在卵巢癌细胞中高表达,有利于增强抗肿瘤药的治疗效果;此外,OATP1B1在结肠癌中的表达高低,与结肠癌的分化密切相关^[10]。可以看出,OATP1B1的表达水平对肿瘤的治疗效果可产生较大的影响。目前,关于OATP1B1在肝细胞癌组织中表达降低的机制尚不明确。因此,本研究利用生物信息学方法分析肝细胞癌患者中SLCO1B1基因的表达,探讨其与患者临床预后以及免疫浸润水平的相关性,为临床的诊疗工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 利用TIMER、Kaplan-Meier plotter、TISIDB、GEPIA等数据库获取关于肝细胞癌的数据,并分析相关基因变化。

1.2 TIMER分析 在TIMER2.0数据库(<http://timer.cistrome.org/>),选中Exploration的Gene_DE模块;在Gene expression中键入SLCO1B1,提交即可得到SLCO1B1在不同肿瘤中的表达情况。在TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>),选中Gene模块,进入Gene-免疫细胞浸润相关性页面;键入基因名称SLCO1B1,选择目的肿瘤LIHC,提交分析

SLCO1B1的表达水平与肝细胞癌组织内免疫细胞浸润的相关性。进入TIMER数据库,导航栏中选择Survival,肿瘤类型中输入LIHC,免疫细胞种类默认选择B cell、CD8⁺T cell、CD4⁺T cell、Macrophage、Neutrophil、Dendritic cell, Gene Symbols输入SLCO1B1,随后右侧即弹出Cox风险模型相关结果,提取结果进行整理。

1.3 Kaplan-Meier生存曲线分析 进入Kaplan-Meier plotter数据库(<http://kmplot.com/analysis/>),点击Liver cancer选项,键入基因名SLCO1B1,选择中位值作为该基因表达高、低的切分点,依次选中OS、RFS、PFS和DSS点击绘图,即可获得SLCO1B1表达水平与肝癌患者预后情况的关系。在Kaplan-Meier plotter数据库,点击Liver cancer选项进入肝癌亚组的预后分析;在跳转的页面中,键入目的基因SLCO1B1,选择以中位值作为区分基因表达高、低表达的分界线,在survival中选中OS或PFS,而在临床指标中则依次选中Stage、Grade、AJCC_T、Gender、Race、Alcohol consumption、Hepatitis virus,最后点击绘图,即可得到在不同的临床病理条件下相应的HR值和以及P值。

1.4 TISIDB分析 进入TISIDB数据库(<http://cis.hku.hk/TISIDB>),在基因栏中输入SLCO1B1,点击提交后页面跳转,选择Lymphocyte,右侧选项栏中设置X轴癌种为LIHC,分别点击调整Y轴为28种淋巴细胞,绘制散点图,提取相关系数R和P值,汇总整理即为SLCO1B1表达与人肝细胞癌淋巴细胞浸润的关系。

1.5 GEPIA分析 在GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>),选择Multiple Gene Analysis模块下的Correlation analysis选项;在相关性分析模块中,在基因A中键入SLCO1B1,而在Gene B中依次键入免疫细胞标记基因名,相关系数选择为Spearman,而TCGA Tumor和TCGA Normal中则分别选中LIHC Tumor和LIHC Normal添加至右侧的数据集中,提交即可得到每个基因与SLCO1B1的相关性系数,提取结果进行整理。

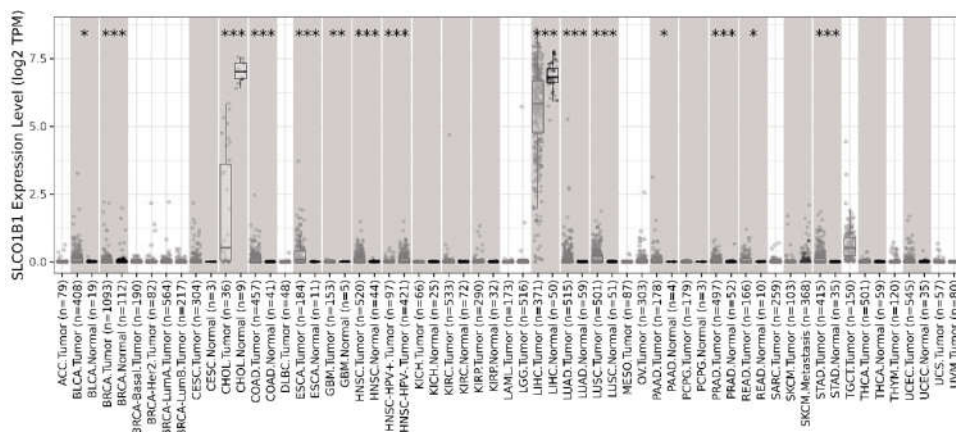
1.6 统计学方法 通过整合基因表达信息和临床预后价值进行统计分析以及验证生存相关分子标志物SLCO1B1,经Log-rank检验分析患者生存状况的差异。采用Cox比例风险模型检验SLCO1B1水平和肿瘤浸润性免疫细胞与LIHC患者预后的关系。Spearman相关分析表征相关性程度,相关系数越接近0,相关关系越弱;越接近-1或+1,证明相关关系

越强。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLC01B1 在肝细胞癌中的表达 通过检索 TIMER 数据库中测定的 mRNA 水平发现,与癌旁正常组织相比,SLC01B1 在人肝细胞癌组织中的表达降低。并且在其他肿瘤如胆管癌(CHOL)中,SLC01B1 也呈低表达。此外,与癌旁正常组织相比,SLC01B1 在膀胱移行细胞癌(BLCA)、食管癌(ESCA)、肺鳞状细胞癌(LUSC)等肿瘤中表达略高,见图 1。

2.2 SLC01B1 表达与肝细胞癌患者生存预后的关系 与 SLC01B1 低表达组相比,SLC01B1 高表达组的总生存期(OS)($n=364, P=0.0037$)、无复发生存期(RFS)($n=313, P=0.011$)、无进展生存期(PFS)($n=366, P=0.0017$)、疾病特异性生存期(DSS)($n=357, P=0.024$)均提高。SLC01B1 是预测肝细胞癌预后的一个保护性因素,SLC01B1 高表达的肝细胞癌患者预后较好,见图 2。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$, 显示灰色栏时,表示该肿瘤周边正常组织数据可用

图 1 SLC01B1 在不同肿瘤中的表达情况

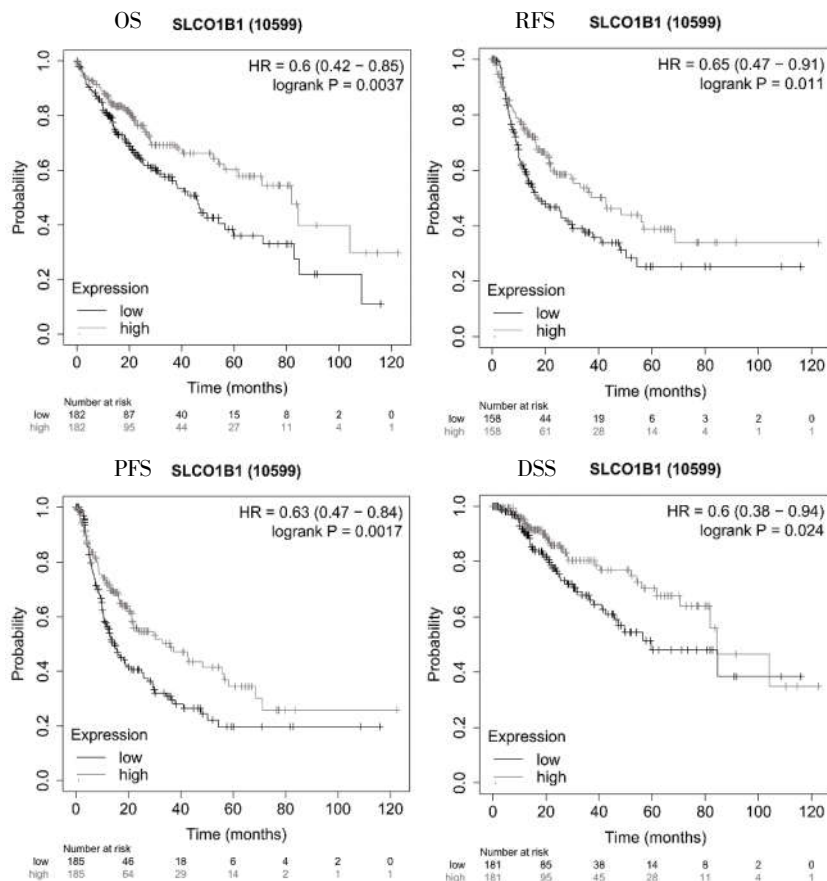


图 2 SLC01B1 在肝细胞癌中的预后意义

2.3 SLC01B1 表达与肝细胞癌患者临床特征的相关性 在男性、亚洲人、饮酒、未感染肝炎病毒的肝细胞癌患者中,SLC01B1 mRNA 低表达的总生存期和无进展生存期更差;在 1 期、2 期、1 级、3 级、女性、不饮酒、感染肝炎病毒等肝细胞癌患者中,SLC01B1 的表达与总生存期和无进展生存期无关,见表 1。

2.4 肝细胞癌中 SLC01B1 表达水平与免疫细胞浸润水平的相关性 SLC01B1 在肝细胞癌中的低表达与大多数免疫细胞的高浸润水平相关,其中 SLC01B1 的表达水平与肝癌组织中 B 细胞 ($r=-0.176, P=1.06e-03$)、CD8⁺T 细胞 ($r=-0.159, P=3.11e-03$)、CD4⁺T 细胞 ($r=-0.139, P=9.99e-03$)、巨噬细胞

($r=-0.15, P=5.60e-03$)、中性粒细胞($r=-0.069, P=1.98e-01$)、树突状细胞($r=-0.164, P=2.43e-03$)的浸润水平呈负相关,而与肿瘤纯度($r=0.009, P=8.7e-01$)呈正相关,见图 3。SLC01B1 与 28 种肿瘤浸润性免疫细胞亚型的关系:SLC01B1 与活化 CD8⁺T 细胞、活化 CD4⁺T 细胞、中枢记忆 CD4⁺T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD56⁺自然杀伤细胞、髓源性抑制细胞、活化树突细胞呈负相关,而与记忆 B 细胞、嗜酸性粒细胞呈正相关,见表 2。此外,Cox 比例风险模型显示,B 细胞、CD8⁺T 细胞、树突状细胞、SLC01B1 表达水平与肝细胞癌患者临床预后相关,见表 3。

表 1 SLC01B1 表达与肝细胞癌患者临床预后的相关性

临床特征	OS			PFS		
	<i>n</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>
肿瘤分期						
1	170	0.69(0.37~1.27)	0.23	170	0.67(0.41~1.11)	0.12
2	83	0.82(0.38~1.78)	0.62	84	0.98(0.54~1.77)	0.94
1+2	253	0.64(0.39~1.03)	0.064	254	0.67(0.46~0.98)	0.038
3	83	0.5(0.27~0.92)	0.023	83	0.81(0.47~1.4)	0.45
4	4	/	/	5	/	/
3+4	87	0.56(0.31~1.01)	0.051	88	0.73(0.43~1.24)	0.25
肿瘤分级						
1	55	0.68(0.26~1.76)	0.43	55	1.02(0.47~2.2)	0.96
2	174	0.74(0.45~1.24)	0.25	175	0.58(0.37~0.9)	0.014
3	118	0.6(0.33~1.12)	0.1	119	0.81(0.5~1.33)	0.41
4	12	/	/	12	/	/
性别						
男	246	0.43(0.27~0.69)	0.0003	246	0.59(0.41~0.85)	0.004
女	118	0.96(0.55~1.69)	0.9	120	0.71(0.43~1.18)	0.19
AJCC_T						
1	180	0.63(0.35~1.14)	0.12	180	0.6(0.37~0.98)	0.04
2	90	0.65(0.31~1.35)	0.24	92	1.03(0.59~1.79)	0.91
3	78	0.46(0.25~0.87)	0.014	78	0.78(0.44~1.36)	0.38
4	13	/	/	13	/	/
人种						
白人	181	0.72(0.45~1.13)	0.15	183	0.61(0.41~0.91)	0.014
亚洲人	155	0.45(0.25~0.84)	0.01	155	0.55(0.34~0.88)	0.011
饮酒						
是	115	0.42(0.22~0.8)	0.0068	115	0.51(0.31~0.86)	0.011
否	202	0.63(0.4~1.01)	0.051	204	0.67(0.45~1.01)	0.054
感染肝炎病毒						
是	150	0.52(0.26~1.02)	0.052	152	0.73(0.46~1.15)	0.17
否	167	0.6(0.38~0.95)	0.028	167	0.51(0.33~0.79)	0.0023

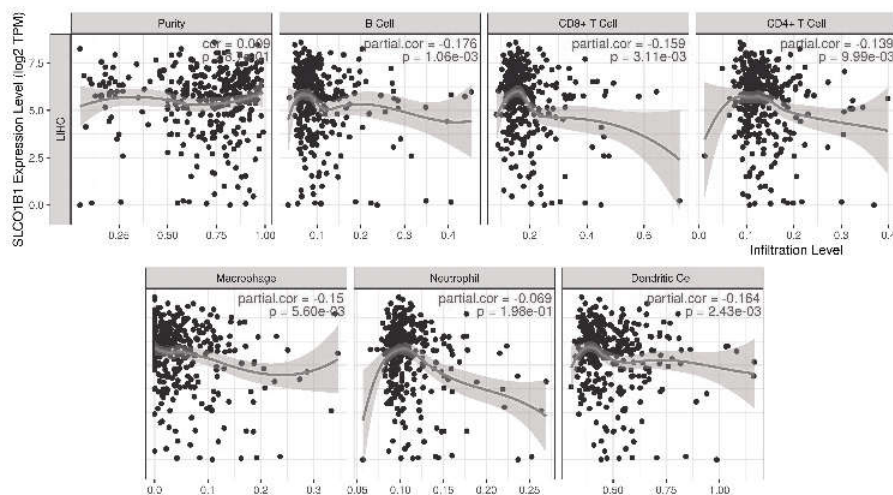


图 3 SLCO1B1 表达水平与肝细胞癌组织内免疫细胞浸润的相关性

表 2 SLCO1B1 表达与人肝细胞癌淋巴细胞浸润的关系

免疫细胞亚型	r	P	免疫细胞亚型	r	P
活化 CD8 ⁺ T 细胞	-0.145	0.005 15	记忆 B 细胞	0.214	3.12e-05
中枢记忆 CD8 ⁺ T 细胞	0.017	0.75	自然杀伤细胞	0.128	0.0131
效应记忆 CD8 ⁺ T 细胞	-0.009	0.862	CD56bright 自然杀伤细胞	-0.146	0.004 69
活化 CD4 ⁺ T 细胞	-0.271	1.2e-07	CD56dim 自然杀伤细胞	-0.104	0.0455
中枢记忆 CD4 ⁺ T 细胞	-0.199	0.000 115	髓源性抑制细胞	-0.187	0.000 29
效应记忆 CD4 ⁺ T 细胞	-0.048	0.358	NKT	-0.117	0.0236
滤泡辅助性 T 细胞	-0.208	5.2e-05	活化树突细胞	-0.145	0.005 17
γδT 细胞	-0.134	0.009 47	浆细胞样树突细胞	-0.074	0.151
辅助性 T 细胞 1	0.007	0.894	未成熟树突细胞	0.114	0.0282
辅助性 T 细胞 17	0.014	0.781	巨噬细胞	-0.132	0.0105
辅助性 T 细胞 2	-0.049	0.344	嗜酸性粒细胞	0.163	0.001 63
调节性 T 细胞	-0.061	0.243	肥大细胞	-0.076	0.142
活化 B 细胞	-0.119	0.0215	单核细胞	0.068	0.192
不成熟 B 细胞	-0.09	0.0839	中性粒细胞	-0.039	0.448

表 3 SLCO1B1 和肿瘤浸润性免疫细胞在肝细胞癌中的 Cox 比例风险模型

项目	LIHC				
	coef	HR	95%CI _L	95%CI _U	P
B 细胞	-6.977	0.001	0.000	0.917	0.047
CD8 T 细胞	-7.466	0.001	0.000	0.057	0.001
CD4 T 细胞	-4.840	0.008	0.000	3.792	0.124
巨噬细胞	4.807	122.357	0.857	174 76.104	0.058
中性粒细胞	2.217	9.180	0.000	499 253.681	0.690
树突细胞	5.219	184.750	6.499	5251.685	0.002
SLCO1B1	-0.127	0.881	0.800	0.969	0.010

2.5 肝细胞癌中 SLCO1B1 表达水平与免疫细胞标志物的相关性 SLCO1B1 在肝癌组织中的表达与辅助性 T 细胞 2(Th2)、调节性 T 细胞(Treg)、T 细胞耗竭(T cell exhaustion)、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)、辅助性 T 细胞 17(Th17)、CD8⁺T 细胞(CD8⁺T)、T 淋巴细胞(T cell)、B 淋巴细胞(B cell)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、M1 型巨噬细胞(M1 Macrophage)和树突状细胞(DC)

标记基因的表达相关。其中,辅助性 T 细胞 2 标志物 STAT6,调节性 T 细胞标志物 TGF-β,T 细胞耗竭标志物 CTLA4、PD-1、LAG3、GZMB,滤泡辅助性 T 细胞标志物 BCL6,辅助性 T 细胞 17 标志物 STAT3,CD8⁺T 细胞标志物 CD8B,T 淋巴细胞标志物 CD3D,M1 型巨噬细胞标志物 NOS2,树突状细胞标志物 HLA-DQB1 均与 SLCO1B1 的表达有关,见表 4。

表 4 SLCO1B1 表达与免疫细胞标记基因的相关性

免疫细胞	标记基因	肝细胞癌		正常组织	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
巨噬细胞	CD86	-0.049	0.35	0.12	0.41
	CD115	-0.036	0.49	0.16	0.27
中性粒细胞	CD11b	-0.014	0.79	0.24	0.096
	CCR7	0.063	0.23	0.21	0.14
	CD66b	0.038	0.47	-0.066	0.65
Th1	IFN- γ (IFNG)	-0.08	0.12	0.039	0.79
	STAT1	0.06	0.25	0.22	0.13
	T-bet (TBX21)	0.053	0.31	0.16	0.28
	TNF- α (TNF)	-0.013	0.8	0.26	0.065
Th2	STAT4	-0.016	0.77	0.25	0.08
	STAT6	0.27	1e-07	0.22	0.12
	GATA3	-0.054	0.3	0.21	0.14
	IL13	0.057	0.28	0.083	0.57
	STAT5A	-0.018	0.73	0.25	0.086
调节性 T 细胞	CCR8	0.13	0.0095	0.22	0.13
	STAT5B	0.38	3.4e-14	0.52	0.000 11
	TGF- β (TGFB1)	-0.27	1.3e-07	-0.1	0.49
T 细胞耗竭	FOXP3	0.12	0.019	0.13	0.38
	CTLA4	-0.19	0.000 18	0.076	0.6
	PD-1(PDCD1)	-0.19	0.000 29	0.12	0.42
	TIM-3(HAVCR2)	-0.081	0.12	0.048	0.74
	LAG3	-0.21	3.3e-05	-0.077	0.6
滤泡辅助性 T 细胞	GZMB	-0.19	0.000 18	0.052	0.72
	BCL6	0.25	9e-07	0.2	0.17
	IL21	-0.06	0.25	-0.0037	0.98
Th17	STAT3	0.21	3.5e-05	0.23	0.11
	IL17A	0.15	0.0032	-0.1	0.47
CD8 ⁺ T	CD8A	-0.06	0.25	0.024	0.87
	CD8B	-0.18	0.000 47	-0.057	0.7
T cell(general)	CD3D	-0.32	6e-10	0	1
	CD2	-0.12	0.017	0.19	0.19
B 淋巴细胞	CD19	-0.11	0.044	-0.062	0.67
	CD79A	-0.075	0.15	0.055	0.7
自然杀伤细胞	KIR2DL1	0.026	0.62	0.23	0.1
	KIR2DL3	-0.051	0.33	0.043	0.77
	KIR3DL1	0.068	0.19	0.33	0.021
	KIR3DL2	0.032	0.54	0.18	0.21
	KIR3DL3	-0.043	0.42	-0.047	0.75
	KIR2DS4	0.025	0.63	0.23	0.11
肿瘤相关巨噬细胞	CD68	-0.025	0.64	0.16	0.25
	IL-10	0.11	0.028	0.23	0.11
	CCL2	-0.044	0.4	-0.24	0.098
M1 型巨噬细胞	NOS2	0.26	5.1e-07	0.13	0.38
	PTGS2	0.11	0.042	0.2	0.17
	IRF5	-0.035	0.5	0.14	0.34

表 4(续)

免疫细胞	标记基因	肝细胞癌		正常组织	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
M2 型巨噬细胞	CD163	-0.028	0.59	0.000 53	1
	VSIG4	-0.0049	0.93	0.04	0.78
	MS4A4A	0.08	0.12	0.15	0.28
树突状细胞	HLA-DPB1	-0.086	0.098	0.18	0.22
	HLA-DRA	-0.04	0.44	0.14	0.33
	HLA-DQB1	-0.21	4.4e-05	-0.098	0.5
	HLA-DPA1	0.017	0.75	0.15	0.29
	CD11C	0.055	0.29	0.099	0.49

3 讨论

肝细胞癌是一种高死亡率的原发性肝癌。它是一种全球范围最常见的恶性肿瘤,尤其是在亚洲、非洲和南部欧洲^[11,12]。肝癌的癌变过程中可能伴随着一种或多种血清肿瘤标志物的升高,单项检测或多项联合检测可显著提高肝癌诊断的阳性率。

OATPs 家族成员对药物的运输作用是人体内最重要的细胞药物摄取机制之一。有研究表明^[13],摄取转运体可以增加对抗癌药物如甲氨蝶呤等的敏感性。OATPs 家族与肿瘤之间关系密切,如有研究表明抑制 OATP1A2 会抑制人食管鳞状细胞癌的进展和预后^[14]。Nakanishi T 等^[15]指出 OATP2A1 可能通过将 PGE2 摄取到内皮细胞中来促进小鼠结肠癌的发生。Ueno A 等^[16]证实 OATP1B3 上调的肝细胞癌可能代表 Wnt/ β -catenin 激活的肝细胞癌的特定亚类。特别的是,有研究表明^[17,18],OATP1B1 对索拉非尼在肝细胞癌中的转运和治疗效果有重要作用,这提示 OATP1B1 (SLCO1B1)在肝癌组织中的表达水平可能对于肝癌患者的预后具有重要影响。

本研究显示,SLCO1B1 基因在肝细胞癌及癌旁组织中表达水平存在差异,与正常组织相比,SLCO1B1 在肝细胞癌组织中的表达降低。Kaplan-Meier 分析结果表明,SLCO1B1 高表达的肝细胞癌患者预后较好,提示 SLCO1B1 是预测肝细胞癌预后的一个保护性因素。另外,SLCO1B1 的表达在肝细胞癌患者的某些临床特征,如男性、亚洲人、饮酒、未感染肝炎病毒等中具有预后意义。在这些患者中,SLCO1B1 的低表达表现为相对更差的总生存期和无进展生存期。推测在肝细胞癌中 SLCO1B1 可能通过影响细胞周期进程,如抑制细胞增殖、促进细胞凋亡等,影响肝细胞的发生发展,其在肝细胞癌的发生发展中表现出一定的生物学作用。

有研究指出^[19],肿瘤微环境中免疫细胞浸润与

肝癌预后具有明显相关性。本研究结果显示,SLCO1B1 在肝细胞癌中的低表达与 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等免疫细胞在肿瘤中的高浸润水平相关。B 细胞能够产生抗体,是体液适应性免疫的关键细胞,也是肿瘤微环境重要的免疫细胞^[20]。巨噬细胞是组织驻留的分化单核细胞,其吞噬活性根据其分化状态和功能作用通常分为 M1 和 M2 亚型,M1 和 M2 型巨噬细胞在肿瘤预后中均具有一定的预测价值^[21,22]。而中性粒细胞是最丰富的循环白细胞,具有吞噬和抗菌能力。在癌症中,中性粒细胞计数的增加与不良总生存期相关^[23]。树突状细胞则是形成 T 细胞活化和分化的关键专业抗原提呈细胞,其由不同功能、形态、表型和分布的特定树突状细胞亚群组成,不同的亚群与不同的预后相关^[24]。其作为细胞免疫的主体类群,T 细胞在肿瘤免疫细胞杀伤中具有重要作用。在肿瘤微环境中,CD8⁺T 细胞可以对肿瘤细胞造成杀伤作用,而 CD8⁺T 细胞主要通过 CD4⁺T 细胞中 Treg 细胞进行调节^[25]。本研究进一步分析结果显示,SLCO1B1 与肝细胞癌的 16 种免疫细胞亚型相关。表明 SLCO1B1 可能是肝细胞癌中一种主要的肿瘤免疫浸润调节因子。为了充分证明 SLCO1B1 的表达与肝细胞癌中免疫细胞的浸润有关,本研究利用 GEPIA 数据库研究了肝细胞癌中 SLCO1B1 表达水平与免疫细胞标志物的相关性。根据背景和肿瘤类型,免疫细胞可以是促肿瘤发生的,也可以是抗肿瘤发生的。肝细胞癌中大量免疫细胞如肿瘤相关巨噬细胞的浸润可以对肝癌的发生发展起到正向作用^[26],且由于肿瘤微环境的免疫抑制造成 CD8⁺T 细胞(肿瘤杀伤性 T 细胞)处于免疫疲惫(抑制)状态^[27],这样的双重作用导致了肝癌的不良预后。尽管如此,免疫细胞的浸润水平对肝癌的预后评判并不全面,对于肿瘤需要考量更多的变量,如肿瘤进展分期等。

综上所述,SLCO 基因家族成员 SLC01B1 是一种与免疫浸润相关的肝细胞癌预后生物标志物,可以用来评估肿瘤组织中免疫细胞浸润的水平。其中低表达 SLC01B1 的肝细胞癌患者预后较差,这可能与肿瘤免疫微环境被重塑有关,提示 SLC01B1 可以作为一种新的肝细胞癌治疗靶点,然而其具体的分子机制仍有待生物学实验进一步验证。

参考文献:

- [1]Zhou MG,Wang HD,Zeng XY,et al.Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017:a system-atic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J].Lancet,2019,394(10204):1145–1158.
- [2]Chen WQ,Zheng RS,Baade PD,et al.Cancer statistics in China, 2015[J].CA A Cancer J Clin,2016,66(2):115–132.
- [3]Anderson NM,SimonMC.The tumor microenvironment [J].Curr Biol,2020,30(16):R921–R925.
- [4]Li K,Liu CJ,Zhang XZ.Multifunctional peptides for tumor therapy[J].Adv Drug Deliv Rev,2020,160:36–51.
- [5]Zhang B,Lauschke VM.Genetic variability and population di-versity of the human SLCO (OATP) transporter family[J].Phar-macol Res,2019,139:550–559.
- [6]Rösner J,Tietmeyer J,Merzendorfer H.Organic anion–trans-ported polypeptides are involved in the elimination of insecti-cides from the red flour beetle, *Tribolium castaneum* [J].J Pest Sci,2021,94(4):1427–1437.
- [7]Liu MY,Zhu DD,Wen JH,et al.Berberine promotes OATP1B1 expression and rosuvastatin uptake by inducing nuclear transloca-tion of FXR and LXR α [J].Front Pharmacol,2020,11:375.
- [8]Tsuboyama T,Onishi H,Kim T,et al.Hepatocellular carcino-ma: hepatocyte–selective enhancement at gadoteric acid–en-hanced MR imaging–correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation[J].Radiology,2010,255(3):824–833.
- [9]Svoboda M,Wlcek K,Taferner B,et al.Expression of organic anion–transporting polypeptides 1B1 and 1B3 in ovarian cancer cells: relevance for paclitaxel transport [J].Biomed Pharmacother,2011,65(6):417–426.
- [10]Pressler H,Sissung TM,Venzon D,et al.Expression of OATP family members in hormone–related cancers: potential markers of progression[J].PLoS One,2011,6(5):e20372.
- [11]Lin T,Zhang E,Mai PP,et al.CXCL2/10/12/14 are prog-nostic biomarkers and correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma [J].Biosci Rep,2021,41 (6):BSR20204312.
- [12]Forner A,Reig M,Bruix J.Hepatocellular carcinoma [J].Lancet,2018,391(10127):1301–1314.
- [13]van de Steeg E,van Esch A,Wagenaar E,et al.Influence of human OATP1B1, OATP1B3, and OATP1A2 on the pharma-cokinetics of methotrexate and paclitaxel in humanized trans-genic mice[J].Clin Cancer Res,2013,19(4):821–832.
- [14]Zheng XL,Zhang JV,Bai YF,et al.Upregulation of OATP1A2 in human oesophageal squamous cell carcinoma cells via the HDAC6–GCN5/PCAF–H3K9Ac axis [J].Xenobiotica,2021,51(12):1453–1462.
- [15]Nakanishi T,Ohno Y,Aotani R,et al.A novel role for OATP2A1/SLCO2A1 in a murine model of colon cancer[J].Sci Rep,2017,7(1):16567.
- [16]Ueno A,Masugi Y,Yamazaki K,et al.OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoteric acid in hepatocellular carcinoma[J].J Hepatol,2014,61(5):1080–1087.
- [17]Zhou TF,Li SC,Xiang DM,et al.m6A RNA methylation–mediated HNF3 γ reduction renders hepatocellular carcinoma dedifferentiation and sorafenib resistance [J].Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):296.
- [18]Wen JH,Zhao MH.OATP1B1 plays an important role in the transport and treatment efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma[J].Dis Markers,2021,2021:9711179.
- [19]Wu ZH,Yang DL,Wang L,et al.Epigenetic and immune–cell infiltration changes in the tumor microenvironment in hepa-tocellular carcinoma[J].Front Immunol,2021,12:793343.
- [20]Guo FF,Cui JW.The role of tumor–infiltrating B cells in tu-mor immunity[J].J Oncol,2019,2019:2592419.
- [21]Indino S,Borzi C,Moscheni C,et al.The educational program of macrophages toward a hyperprogressive disease–related phe-notype is orchestrated by tumor–derived extracellular vesicles[J].Int J Mol Sci,2022,23(24):15802.
- [22]Eum HH,Kwon M,Ryu D,et al.Tumor –promoting macrophages prevail in malignant ascites of advanced gastric can-cer[J].Exp Mol Med,2020,52(12):1976–1988.
- [23]Bahig H,Taussky D,Delouya G,et al.Neutrophil count is as-sociated with survival in localized prostate cancer [J].BMC Can-cer,2015,15:594.
- [24]Li MO,Wolf N,Raulet DH,et al.Innate immune cells in the tumor microenvironment[J].Cancer Cell,2021,39(6):725–729.
- [25]Hadrup S,Donia M,Thor Straten P.Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment[J].Cancer Microenviron,2013,6(2):123–133.
- [26]Guo YY,Yang J,Ren KD,et al.The heterogeneity of im-mune cell infiltration landscape and its immunotherapeutic impli-cations in hepatocellular carcinoma [J].Front Immunol,2022,13:861525.
- [27]Ma XZ,Bi EG,Lu Y,et al.Cholesterol induces CD8 $^{+}$ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J].Cell Metab,2019,30(1):143–156.e5.

收稿日期:2022–11–22;修回日期:2023–01–10

编辑/成森