

• 论 著 •

鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达与临床病理特征及预后的关系*

周 卫¹, 李汉琳^{2△}

1. 江汉大学附属医院武汉市第六医院耳鼻喉科, 湖北武汉 430015; 2. 江汉大学医学部, 湖北武汉 430056

摘要:目的 探讨鼻咽癌患者 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)、黏蛋白 4(MUC4)表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2020 年 12 月至 2021 年 6 月该院收治的 269 例疑似鼻咽癌患者为研究对象, 经过病理学检查确诊为鼻咽癌者 123 例作为研究组, 其余经过病理学检查排除鼻咽癌的 146 例患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 COL1A1、MUC4 mRNA 表达, 免疫组织化学染色法测定 COL1A1、MUC4 蛋白表达。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线分析 COL1A1、MUC4 蛋白表达与鼻咽癌患者生存的关系。COX 回归分析鼻咽癌患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的价值。结果 与对照组比较, 研究组 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 COL1A1 蛋白阳性表达率为 58.54%(72/123) 高于对照组[41.10%(60/146)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); MUC4 蛋白阳性表达率为 63.41%(78/123) 高于对照组[33.56%(49/146)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 COL1A1、MUC4 蛋白表达与 TNM 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。与预后良好患者比较, 预后不良患者 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。COL1A1 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率显著低于 COL1A1 蛋白阴性表达患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MUC4 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率显著低于 MUC4 蛋白阴性表达患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TNM 分期 III/IV 期、肿瘤浸润深度 T3/T4 期、有淋巴结转移、COL1A1、MUC4 蛋白阳性表达为预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)显著大于 MUC4 mRNA 单独预测的 AUC, 差异有统计学意义($Z = 2.248, P = 0.025$)。结论 鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达均升高, 二者表达与鼻咽癌患者临床病理特征及预后密切相关, 对鼻咽癌患者的预后评估具有重要参考价值。

关键词:鼻咽癌; I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链; 黏蛋白 4; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.002

中图法分类号:R739.63

文章编号:1673-4130(2025)04-0391-07

文献标志码:A

Relationship between COL1A1, MUC4 expression and clinicopathological features and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma*

ZHOU Wei¹, LI Hanlin^{2△}

1. Department of Otolaryngology, Jiangnan University Affiliated Hospital, the Sixth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430015, China; 2. School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan, Hubei 430056, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) and mucin 4 (MUC4) expression and clinicopathological features and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 269 suspected patients with nasopharyngeal carcinoma admitted to a hospital from December 2020 to June 2021 were selected as the study subjects, 123 patients with nasopharyngeal carcinoma confirmed by pathological examination were selected as the study group, and 146 patients with nasopharyngeal carcinoma ruled out by pathological examination were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the mRNA expression of COL1A1 and MUC4, and immunohistochemical staining was used to detect the protein expression of COL1A1 and MUC4. Survival curves were drawn by Kaplan-Meier method to analyze the relationship between COL1A1 and MUC4 protein expression and survival of nasopharyngeal carcinoma patients. COX regression analysis of nasopharyngeal carcinoma patients with adverse prognostic factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was

* 基金项目:武汉市医学科研项目(WX20Z39)。

作者简介:周卫,男,副主任医师,主要从事头颈肿瘤、鼻咽癌研究。△ 通信作者, E-mail: lihanlin@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241104.1348.002.html>(2024-11-04)

drawn to analyze the value of COL1A1 and MUC4 mRNA expression in predicting poor prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Results** Compared with the control group, the mRNA expressions of COL1A1 and MUC4 in the study group were increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rate of COL1A1 protein in the study group was 58.54% (72/123) higher than that in the control group [41.10% (60/146)], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive expression rate of MUC4 protein was 63.41% (78/123) higher than that of control group [33.56% (49/146)], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expressions of COL1A1 and MUC4 protein were correlated with TNM stage, depth of tumor invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Compared with the patients with good prognosis, the expressions of COL1A1 and MUC4 mRNA were increased in the patients with poor prognosis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year cumulative survival rate of patients with positive expression of COL1A1 protein was significantly lower than that of patients with negative expression of COL1A1 protein, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year cumulative survival rate of patients with positive expression of MUC4 protein was significantly lower than that of patients with negative expression of MUC4 protein, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TNM stage III/IV, tumor invasion stage T3/T4, lymph node metastasis, positive expression of COL1A1 and MUC4 protein were risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of COL1A1 and MUC4 mRNA combined to predict poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients was significantly greater than the AUC of MUC4 mRNA alone, and the difference was statistically significant ($Z = 2.248, P = 0.025$). **Conclusion** The expression of COL1A1 and MUC4 in patients with nasopharyngeal carcinoma is increased, which is closely related to the clinicopathological features and prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma, and has important reference value for the prognosis evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; collagen type I alpha 1 chain; mucin 4; prognosis

鼻咽癌起源于鼻咽上皮黏膜,是一种致命的常见癌症^[1-2]。鼻咽癌主要特征为艾巴氏病毒感染和广泛的淋巴细胞浸润,化疗、放疗和免疫治疗是目前可供选择的治疗方法,8%~10%患者会在治疗后出现复发或转移,严重影响患者的生活质量^[3]。放疗对早期患者具有显著的治疗效果,然而超过 50%鼻咽癌患者是在晚期诊断出来的,这无疑加重了治疗难度和预后负担。因此,探讨鼻咽癌病情严重程度和预后相关指标对患者预后评估和及早治疗至关重要。I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)是 I 型胶原蛋白最主要的胶原链,能够与多种细胞受体相互作用,与疾病发生高度相关^[4]。一些癌症相关的研究报道了 COL1A1 蛋白在胃癌、鼻咽癌患者癌组织中高表达^[5-6]。HOU 等^[7]研究报道,与健康肺组织相比,肺癌组织中 COL1A1 mRNA 表达升高,其蛋白表达在肺癌组织和血清中呈高表达,与肿瘤最大径增加、淋巴结转移、远端转移、TNM 高分期相关。黏蛋白 4(MUC4)是一种膜结合的黏蛋白,参与细胞信号传导和屏障保护,与许多恶性肿瘤进展有关^[8]。MUC4 蛋白在上呼吸道鳞状细胞癌、肺腺癌、肺鳞状癌、结肠癌和胃癌等多种癌症患者中呈高表达,并与患者预后不良相关^[9]。COL1A1、MUC4 与鼻咽癌患者预后的相关研究较少,因此,本研究探讨鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达与临床病理特征及预后的关系,旨在为鼻咽癌诊断和治疗提供新的参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月至 2021 年 6 月本院收治的 269 例疑似鼻咽癌患者为研究对象,经过病理学检查确诊为鼻咽癌者 123 例作为研究组。年龄 28~75 岁,男性 57 例,女性 66 例,TNM 分期 I/II 期 58 例,III/IV 期 65 例;肿瘤浸润深度 T1/T2 期 64 例,T3/T4 期 59 例;有淋巴结转移 56 例,无淋巴结转移 67 例。其余经过病理学检查排除鼻咽癌的 146 例患者作为对照组,包括慢性鼻咽炎患者 114 例,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者 32 例。对照组年龄 25~73 岁,男性 78 例,女性 68 例。两组年龄、性别、体重指数(BMI)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。研究组纳入标准:(1)符合鼻咽癌相关诊断标准^[10];(2)初次诊治;(3)无放疗、化疗史;(4)基线资料完整;(5)患者及其家属能够配合随访。排除标准:(1)合并其他癌症;(2)合并心脏、肝脏等脏器重大病变;(3)精神异常。本研究经医院医学伦理委员会审批同意后进行,所有研究对象均已签署知情同意书。

表 1 研究组、对照组基线资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

指标	对照组 ($n=146$)	研究组 ($n=123$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	52.45 \pm 5.67	51.28 \pm 4.96	1.784	0.075
性别(男/女)	78/68	57/66	1.340	0.247
BMI(kg/m ²)	23.42 \pm 2.81	22.87 \pm 3.13	1.518	0.130

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集各组鼻咽黏膜组织两份,一份用于病理检查确诊鼻咽癌,一份冻存于-80℃以待后续检测。

1.2.2 COL1A1、MUC4 mRNA 表达测定 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测 COL1A1、MUC4 mRNA 表达。Trizol 法提取各组标本中的总 RNA,随即使用逆转录试剂盒以总 RNA 为模板逆转录合成 cDNA,并进行 qPCR 检测标本中 COL1A1、

MUC4 mRNA 表达。 β -actin 为内参,反应体系均为 20 μ L; Super SYBR Mix 10 μ L,上下游引物(10 μ mol/L)各 1 μ L, cDNA 2 μ L, 双蒸水 6 μ L。qPCR 程序为 95℃ 预变性 3 min, 然后 95℃ 30 s, 56℃ 30 s, 71℃ 30 s, 循环 40 次。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算研究组鼻咽癌组织、对照组鼻咽黏膜组织中 COL1A1、MUC4 mRNA 相对表达水平。相关试剂均购自北京全式金生物有限公司,操作严格按照说明书进行。引物序列见表 2。

表 2 qPCR 引物序列

基因	上、下游	引物序列	大小(bp)
COL1A1	上游引物	5'-CTTGCCGTTGTCGCAGACGCAGA-3'	452
	下游引物	5'-TCTGCGTCTGCGACAACGGCAAG-3'	
MUC4	上游引物	5'-CATCACTTACCTGGGACCACATG-3'	438
	下游引物	5'-CATGTGGTCCCAGGTAAGTGATG-3'	
β -actin	上游引物	5'-TGCCCATCTACGAGGGGTATG-3'	470
	下游引物	5'-CTCCTTAATGTACGCACGATTTC-3'	

1.2.3 COL1A1、MUC4 蛋白表达测定 采用免疫组织化学染色法测定 COL1A1、MUC4 蛋白表达。固定液孵育 6 h 后,将样本进行石蜡包埋处理。将石蜡样本连续切片,厚度 4 μ m。60℃ 烤片 2 h。依次使用二甲苯和梯度浓度酒精溶液对切片进行脱蜡处理,最后蒸馏水清洗切片。使用磷酸缓冲盐溶液(PBS)对切片进行抗原修复,弃 PBS,随后加入 1:400 稀释(PBS 稀释)的一抗,孵育 16 h。PBS 清洗 3 次以去除一抗溶液。加入 1:400 稀释(PBS 稀释)的二抗,孵育 30 min。PBS 清洗 3 次以去除二抗溶液。二氨基联苯胺显色 3 min,苏木素复染,梯度脱水后封片镜检。染色指数评分:0~2 分为阴性表达,3~7 分为阳性表达^[11]。COL1A1、MUC4 抗体购自上海默克化工技术有限公司(货号:SAB1402151、MABT395)。

1.3 随访 研究组患者进行为期 3 年的随访,出院后第 1 年每月随访 1 次,第 2、3 年每 3 个月随访 1 次。若患者死亡归为预后不良,否则归为预后良好。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线分析 COL1A1、MUC4 蛋白表达与鼻咽癌患者生存的关系。COX 回归分析鼻咽癌患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组、对照组 COL1A1、MUC4 mRNA 及蛋

白表达比较 与对照组比较,研究组 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。免疫组织化学染色结果显示,研究组 COL1A1 蛋白阳性表达 72 例、COL1A1 蛋白阴性表达 51 例,MUC4 蛋白阳性表达 78 例、MUC4 蛋白阴性表达 45 例;对照组 COL1A1 蛋白阳性表达 60 例、COL1A1 蛋白阴性表达 86 例,MUC4 蛋白阳性表达 49 例、MUC4 蛋白阴性表达 97 例。研究组 COL1A1 蛋白在细胞质或细胞膜中表达,呈棕黄色或棕色,研究组 COL1A1 蛋白阳性表达率为 58.54%(72/123)高于对照组[41.10%(60/146)],差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组 MUC4 蛋白主要定位在细胞质上,呈棕红色,MUC4 蛋白阳性表达率为 63.41%(78/123)高于对照组[33.56%(49/146)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

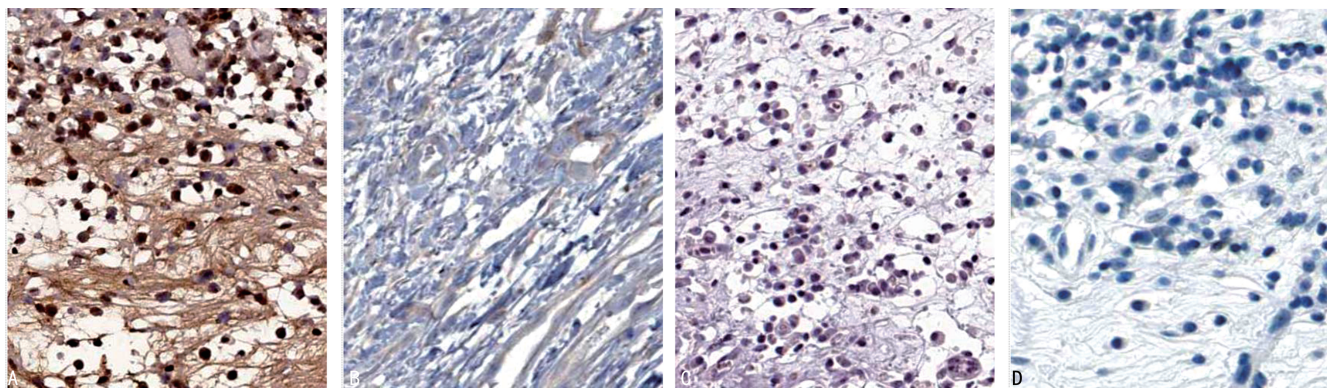
表 3 研究组、对照组 COL1A1、MUC4 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	COL1A1 mRNA	MUC4 mRNA
对照组	146	0.94 ± 0.18	0.97 ± 0.20
研究组	123	1.27 ± 0.23	1.32 ± 0.25
<i>t</i>		10.436	12.735
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 研究组 COL1A1、MUC4 蛋白表达与患者临床病理特征的关系 研究组 COL1A1、MUC4 蛋白表达与患者性别、年龄、BMI 无关($P > 0.05$),与 TNM 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 不同预后患者 COL1A1、MUC4 mRNA 表达比较 临床随访结果显示, 研究组中预后良好患者 76 例, 预后不良患者 47 例。与预后良好患者比较, 预后

不良患者 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。



注: A 为研究组 COL1A1 蛋白; B 为对照组 COL1A1 蛋白; C 为研究组 MUC4 蛋白; D 为对照组 MUC4 蛋白。

图 1 研究组、对照组 COL1A1、MUC4 蛋白免疫组织化学染色表达 ($\times 40$)

表 4 COL1A1、MUC4 蛋白表达与患者临床病理特征的关系 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

病理特征	n	COL1A1 蛋白				MUC4 蛋白			
		阳性表达 ($n=72$)	阴性表达 ($n=51$)	t/χ^2	P	阳性表达 ($n=78$)	阴性表达 ($n=45$)	t/χ^2	P
性别				1.779	0.182			2.423	0.120
男	57	37(64.91)	20(35.09)			32(56.14)	25(43.86)		
女	66	35(53.03)	31(46.97)			46(69.70)	20(30.30)		
年龄(岁)				2.278	0.131			1.304	0.252
≥ 50	60	31(51.67)	29(48.33)			35(58.33)	25(41.67)		
< 50	63	41(65.08)	22(34.92)			43(68.25)	20(31.75)		
BMI(kg/m^2)	123	23.23 ± 2.98	22.36 ± 3.41	1.502	0.136	22.43 ± 3.09	23.48 ± 3.35	1.793	0.075
TNM 分期				6.495	0.011			10.842	0.001
III/IV 期	65	45(69.23)	20(30.77)			50(76.92)	15(23.08)		
I/II 期	58	27(46.55)	31(53.45)			28(48.28)	30(51.72)		
肿瘤浸润深度				7.476	0.006			6.089	0.014
T3/T4 期	59	42(71.19)	17(28.81)			44(74.58)	15(25.42)		
T1/T2 期	64	30(46.88)	34(53.13)			34(53.13)	30(46.88)		
淋巴结转移				5.225	0.022			4.255	0.039
有	56	39(69.64)	17(30.36)			41(73.21)	15(26.79)		
无	67	33(49.25)	34(50.75)			37(55.22)	30(44.78)		

表 5 不同预后患者 COL1A1、MUC4 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	COL1A1 mRNA	MUC4 mRNA
预后良好	76	1.22 ± 0.15	1.26 ± 0.23
预后不良	47	1.34 ± 0.26	1.41 ± 0.29
t		3.248	3.176
P		< 0.001	0.002

2.4 鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 蛋白表达与生存

的关系 鼻咽癌患者 3 年总生存率为 61.79% (76/123)。COL1A1 蛋白阳性表达患者存活 34 例, 3 年累积生存率为 47.2%, COL1A1 蛋白阴性表达患者存活 42 例, 3 年累积生存率 82.4%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MUC4 蛋白阳性表达患者存活 42 例, 3 年累积生存率为 53.8%, MUC4 蛋白阴性表达患者存活 36 例, 3 年累积生存率 75.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.5 COX 回归分析鼻咽癌患者预后不良的影响因素 以鼻咽癌患者预后状况 (不良 = 1, 良好 = 0) 为因

变量,以 TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ期=1, I / II 期=0)、肿瘤浸润深度(T3/T4 期=1, T2/T1 期=0)、淋巴结转移(有=1,无=0)、COL1A1 蛋白(阳性表达=1,阴性表达=0)、MUC4 蛋白(阳性表达=1,阴性表达=0)为自变量进行 COX 回归分析。TNM 分期、肿瘤浸润深

度、淋巴结转移、COL1A1 蛋白阳性表达、MUC4 蛋白阳性表达均为鼻咽癌患者预后不良的影响因素($P < 0.05$),进一步地,TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期、肿瘤浸润深度 T3/T4 期、有淋巴结转移、COL1A1、MUC4 蛋白阳性表达为预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 6。

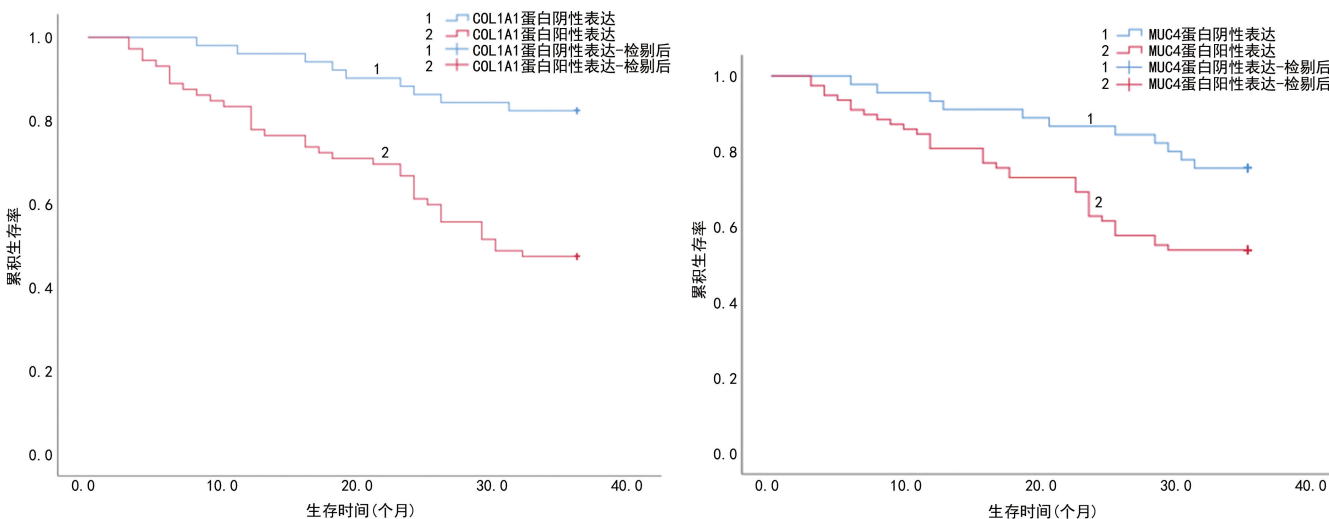


图 2 COL1A1、MUC4 蛋白表达与鼻咽癌患者生存的关系

表 6 COX 回归分析影响鼻咽癌患者预后的因素

变量	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95%CI	P	SE	HR	95%CI	P
TNM 分期	0.285	3.127	1.789~5.467	<0.001	0.462	3.692	1.493~9.131	0.005
肿瘤浸润深度	0.715	4.625	1.139~18.782	0.032	0.198	4.925	3.341~7.260	<0.001
淋巴结转移	0.306	5.416	2.973~9.866	<0.001	0.537	5.788	2.020~16.582	0.001
COL1A1 蛋白	0.341	6.475	3.319~12.633	<0.001	0.328	6.379	3.354~12.133	<0.001
MUC4 蛋白	0.524	5.821	2.084~16.257	0.001	0.216	6.128	4.013~9.358	<0.001

2.6 COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的价值分析 COL1A1 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.704 (95%CI:0.601~0.807),截断值为 1.315,灵敏度、特异度分别为 57.40%、82.90%。MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 为 0.583(95%CI:0.478~0.689),截断值为 1.304,灵敏度、特异度分别为 61.70%、60.50%。COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 为 0.732 (95%CI:0.631~0.832),与 COL1A1 mRNA 单独预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z = 0.660, P = 0.509$);COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 显著大于 MUC4 mRNA 单独预测的 AUC,差异有统计学意义($Z = 2.248, P = 0.025$)。COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的灵敏度为 51.10%,特异度为 93.40%。见图 3。

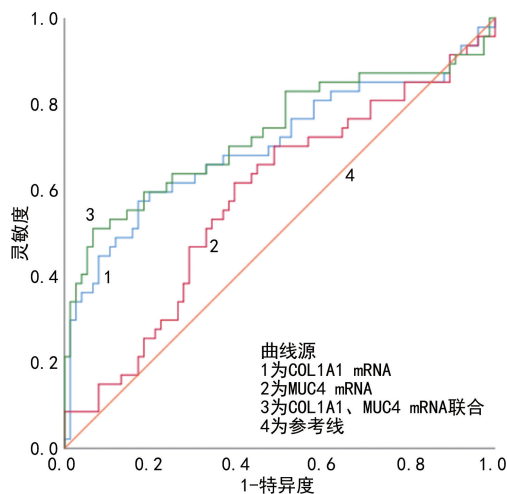


图 3 COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

鼻咽癌起源于鼻咽部,与其他头颈癌在组织学、流行病学、分子发病机制和治疗反应等方面均有所不同。鼻咽癌患者治疗后的随访过程中,鼻咽癌患者转

移性复发率为 8%~58%，同步转移患者的总生存期很少超过 30 个月，4 年远端转移率可高达 32%^[12-13]。因此，鼻咽癌患者的生存率仍有待提高，了解鼻咽癌患者预后影响因素至关重要。

胶原蛋白超家族约占哺乳动物总蛋白质质量的 30%，其中 I 型胶原是表达最丰富的胶原蛋白成员^[4]。AN 等^[14]表示，COL1A1 蛋白在卵巢癌细胞中呈高表达。LIU 等^[15]表示，COL1A1 mRNA 在胃癌患者癌组织中呈高表达，与胃癌患者的总生存率显著相关，其协同无孢蛋白、Ⅱ型胶原蛋白 α1 链、Ⅲ型纤连蛋白结构域蛋白 1 等通过激活上皮-间质转化通路促进癌细胞的恶性转移。有研究报道，乳腺癌细胞中 COL1A1 mRNA 表达的下调限制了癌细胞的增殖和侵袭能力^[16-17]。HUANG 等^[6]表示，COL1A1 mRNA 通过促进磷脂酰肌醇 3 激酶、蛋白激酶 B 磷酸化水平促进鼻咽癌细胞增殖，加速细胞周期进程。本研究结果显示，与对照组比较，研究组 COL1A1 mRNA 表达均升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；研究组 COL1A1 蛋白阳性表达率高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 COL1A1 mRNA 及蛋白高表达可能与鼻咽癌发生相关。本研究结果还显示，研究组 COL1A1 蛋白表达与 TNM 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)；COL1A1 蛋白阳性表达为预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)，提示 COL1A1 蛋白表达可能参与鼻咽癌患者的疾病进展，推测 COL1A1 蛋白通过促进 TNM 分期加重、肿瘤浸润深度增加、淋巴结发生转移参与鼻咽癌的疾病进展^[6,16-17]。本研究结果显示，鼻咽癌患者 3 年总生存率为 61.79% (76/123)；与预后良好患者比较，预后不良患者 COL1A1 mRNA 表达均升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；COL1A1 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率为 47.2%，显著低于 COL1A1 蛋白阴性表达患者 (82.4%)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 COL1A1 mRNA 高表达可能不利于患者的预后，推测 COL1A1 mRNA 通过激活上皮-间质转化通路、减少 I 型胶原组装促进癌细胞的恶性增殖和转移，影响鼻咽癌患者的预后状况^[15-17]。

MUC4 是膜结合黏蛋白家族的一员，高度糖基化，通常在呼吸和结肠上皮细胞中表达，参与细胞生长信号传导和黏附^[9]。在小鼠和人类胰腺肿瘤中，MUC4 蛋白呈高表达，其在功能上参与了胰腺癌的发病机制^[18]。QUESNEL 等^[19]表示，MUC4 蛋白在胶质瘤进展过程中表达升高，与较差的总生存期相关，MUC4 蛋白通过促进表皮生长因子受体、基质金属蛋白酶-9 的表达，加剧癌细胞的侵袭性。SAGAR 等^[20]表示，机制上 MUC4 蛋白分别通过改变表皮生长因子受体-蛋白激酶 B 信号级联和核苷转运蛋白的表达，增强截断型 O-聚糖表达，促进胰腺癌细胞的恶性增殖和吉西他滨耐药性。本研究结果显示，与对照组比

较，研究组 MUC4 mRNA 表达均升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；MUC4 蛋白阳性表达率为 63.41% (78/123) 高于对照组 [33.56% (49/146)]，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 MUC4 蛋白高表达可能参与鼻咽癌的发生。MUC4 蛋白表达与 TNM 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移相关，提示 MUC4 蛋白可能参与鼻咽癌患者的癌症进展，推测 MUC4 蛋白的高表达通过上调相关受体及下游因子的表达，促进癌细胞的增殖和转移^[8,19-20]。本研究结果还显示，与预后良好患者比较，预后不良患者 MUC4 mRNA 表达均升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；MUC4 蛋白阳性表达患者 MUC4 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率为 53.8%，显著低于 MUC4 蛋白阴性表达患者 (75.6%)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MUC4 蛋白阳性表达为预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)，提示 MUC4 蛋白表达可能引起鼻咽癌患者的预后不良^[9,19-20]。

ROC 曲线分析发现，COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.704、0.583，COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的 AUC 为 0.732，显著大于 MUC4 mRNA 单独预测的 AUC，表明 COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良价值较高，但仍需要在临床上进一步验证。

综上所述，鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达均升高，二者表达与鼻咽癌患者临床病理特征及预后密切相关，对鼻咽癌患者的预后评估具有重要参考价值。未来将进一步探讨 COL1A1、MUC4 表达在鼻咽癌患者预后中的作用机制。

参考文献

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] CHANG E T, YE W, ZENG Y X, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(6): 1035-1047.
- [3] WANG B C, CAO R B, FU C, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Oral Oncol, 2020, 104(1): 104640-104658.
- [4] DEVOS H, ZOIDAKIS J, ROUBELAKIS M G, et al. Reviewing the regulators of COL1A1[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10004-10023.
- [5] LI Y, SUN R, ZHAO X, et al. RUNX2 promotes malignant progression in gastric cancer by regulating COL1A1[J]. Cancer Biomark, 2021, 31(3): 227-238.
- [6] HUANG P, LI M, TANG Q, et al. Circ_0000523 regulates miR-1184/COL1A1/PI3K/Akt pathway to promote nasopharyngeal carcinoma progression[J]. Apoptosis,

2022, 27(9/10): 751-761.

- [7] HOU L, LIN T, WANG Y, et al. Collagen type 1 alpha 1 chain is a novel predictive biomarker of poor progression-free survival and chemoresistance in metastatic lung cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(19): 5723-5731.
- [8] COX K E, LIU S, LWIN T M, et al. The mucin family of proteins: candidates as potential biomarkers for colon cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1491-1512.
- [9] DREYER C A, VANDERVORST K, FREE S, et al. The role of membrane mucin MUC4 in breast cancer metastasis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 29(1): R17-R32.
- [10] CHAN A T, GRÉGOIRE V, LEFEBVRE J L, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 83-85.
- [11] XIONG Y, BAI Y, LEONG N, et al. Immunohistochemical detection of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in lung adenocarcinomas using mutation-specific antibodies[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 27-35.
- [12] LIN M, ZHANG X L, YOU R, et al. Evolutionary route of nasopharyngeal carcinoma metastasis and its clinical significance[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 610.
- [13] TOUMI N, ENNOURI S, CHARFEDDINE I, et al. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2022, 88(2): 212-219.
- [14] AN Q, LIU T, WANG M Y, et al. circKRT7-miR-29a-3p-COL1A1 axis promotes ovarian cancer cell progression

[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13(1): 8963-8976.

- [15] LIU S, CHEN L, ZENG J, et al. A prognostic model based on the COL1A1-network in gastric cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(3): 1640-1653.
- [16] KIM K, KIM Y J. RhoBTB3 regulates proliferation and invasion of breast cancer cells via coll1a1[J]. *Mol Cells*, 2022, 45(9): 631-639.
- [17] COUTO J P, VULIN M, JEHANNO C, et al. Nicotinamide N-methyltransferase sustains a core epigenetic program that promotes metastatic colonization in breast cancer[J]. *EMBO J*, 2023, 42(13): e112559.
- [18] GAUTAM S K, KUMAR S, DAM V, et al. MUCIN-4 (MUC4) is a novel tumor antigen in pancreatic cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2020, 47(1): 101391-101411.
- [19] QUESNEL A, COLES N, POLVIKOSKI T M, et al. The diagnostic and prognostic potential of the EGFR/MUC4/MMP9 axis in glioma patients[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19868-19880.
- [20] SAGAR S, LEIPHRAPAM P D, THOMAS D, et al. MUC4 enhances gemcitabine resistance and malignant behaviour in pancreatic cancer cells expressing cancer-associated short O-glycans[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503(1): 91-102.

(收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-09-29)

(上接第 390 页)

- [15] SAAD F, BOGEMANN M, SUZUKI K, et al. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(2): 323-334.
- [16] SUN R, YAN B Y, LI H, et al. Androgen receptor variants confer castration resistance in prostate cancer by counteracting antiandrogen-induced ferroptosis[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(19): 3192-3204.
- [17] YAN Y L, TENG H Q, HANG Q L, et al. SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3673.
- [18] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants; chronic diseases and aging[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499-2574.
- [19] 衡立, 张立国, 董婧婷, 等. 氧化应激介导雄激素受体信号重激活在前列腺癌演进中的分子机制研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(5): 636-642.
- [20] SUN Z Q, LEI X G. Evidence and metabolic implications for a new non-canonical role of Cu-Zn superoxide dismutase[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3230.
- [21] HOIDY W H, ESAA S M, AL-SAADY M H. Association of the manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) gene

C47T polymorphism with lung cancer: a case-control study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(8): 2617-2621.

- [22] COPPO L, MISHRA P, SIEFERT N, et al. A substitution in the glutathione reductase lowers electron leakage and inflammation in modern humans[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(1): eabm1148.
- [23] CHAKRADORTY S, SIRCAR E, BHATTACHARYYA C, et al. S-denitrosylation; a crosstalk between glutathione and redoxin systems[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1921.
- [24] 江绍钦, 李梦强, 许恩赐, 等. 前列腺癌内分泌治疗后进展为去势抵抗性前列腺癌的危险因素分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(11): 847-851.
- [25] VAN LEENDERS G J L H, VERHOEF E I, HOLLEMANS E. Prostate cancer growth patterns beyond the Gleason score: entering a new era of comprehensive tumour grading[J]. *Histopathology*, 2020, 77(6): 850-861.
- [26] ĆWIKLA J B, ROSLAN M, SKONECZNA I, et al. Initial experience of clinical use of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-T4 in patients with prostate cancer: a pilot study[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(11): 1107.

(收稿日期: 2024-06-12 修回日期: 2024-10-26)