

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.003

· 基础研究 ·

HMMR通过介导FAM83D促进4NQO诱导的食管鳞状细胞癌的进展

田建兵, 秦芷若, 李锦锦, 刘开了, 杨兴肖(河北医科大学第四医院 感染管理科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 探讨透明质酸介导运动受体(HMMR)在食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞恶性进展中的作用及其潜在的分子机制。**方法:** 收集2018年1月至2020年12月期间在河北医科大学第四医院手术切除的8例ESCC组织及癌旁组织标本, 以及ESCC细胞KYSE-30和KYSE-150。利用WB法和免疫组化(IHC)法检测HMMR在ESCC组织中的表达情况。采用RNA干扰技术, 在KYSE-30和KYSE-150细胞中敲低HMMR表达, qPCR法和WB法检测敲低效果, 通过CCK-8实验和Transwell实验分别检测敲低HMMR对ESCC细胞增殖和侵袭能力的影响。4-硝基喹啉1-氧化物(4NQO)诱导小鼠致癌建立ESCC模型, H-E染色观察食管的形态变化, IHC法分析HMMR、序列相似性家族83成员D(FAM83D)、上皮钙黏素(E-cadherin)和神经钙黏素(N-cadherin)在小鼠不同癌变程度组织中的表达情况。**结果:** 人ESCC组织中HMMR表达水平显著高于癌旁组织(均 $P < 0.05$)。敲低HMMR后, KYSE-30和KYSE-150细胞的增殖和侵袭能力均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 同时降低了FAM83D的表达水平(均 $P < 0.01$)。裸鼠成瘤实验中, 4NQO组小鼠体质量均低于对照组(均 $P < 0.05$); IHC法染色结果显示, 肿瘤组织中HMMR呈高表达($P < 0.05$), 其中在高级别上皮内瘤变(HGIN)组织中的表达显著高于低级别上皮内瘤变(LGIN)组织($P < 0.001$)。HMMR与FAM83D、N-cadherin表达呈显著正相关($r = 0.724, 0.870$, 均 $P < 0.001$), 与E-cadherin表达呈显著负相关($r = -0.714, P < 0.001$)。**结论:** HMMR在ESCC组织中呈高表达, 其可能通过上调FAM83D表达水平促进ESCC的进展。

[关键词] 透明质酸介导运动受体; 4-硝基喹啉1-氧化物; 序列相似性家族83成员D; 食管鳞状细胞癌; 上皮间质转化

[中图分类号] R735.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)10-1019-08

HMMR promotes the progression of 4NQO-induced esophageal squamous cell carcinoma by mediating FAM83D

TIAN Jianbing, QIN Zhiruo, LI Jinjin, LIU Kailiao, YANG Xingxiao (Department of Infection Management, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of hyaluronic acid-mediated motion receptor (HMMR) in the malignant progression of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cells and its potential molecular mechanisms. **Methods:** 8 samples of ESCC tissues and adjacent paracancerous tissues surgically removed at the Fourth Hospital of Hebei Medical University between January 2018 and December 2020, as well as ESCC cells KYSE-30 and KYSE-150, were collected. Western blotting (WB) and immunohistochemistry (IHC) were used to detect the expression of HMMR in ESCC tissues. RNA interference was used to knock down HMMR expression in KYSE-30 and KYSE-150 cells, and qPCR and WB were used to detect the knockdown effect. The effects of HMMR knockdown on the proliferation and invasion abilities of ESCC cells were detected by CCK-8 assay and Transwell assay, respectively. 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) was used to induce carcinogenesis in mice and establish an ESCC model. H-E staining was used to observe the morphological changes of esophagus, and IHC was used to analyze the expressions of HMMR, FAM83D (family with sequence similarity 83 member D), E-cadherin and N-cadherin in tissues of different degrees of carcinogenesis in mice. **Results:** The expression level of HMMR in human ESCC tissues was significantly higher than that in adjacent paracancerous tissues (all $P < 0.05$). After HMMR knockdown, the proliferation and invasion abilities of KYSE-30 and KYSE-150 cells were significantly reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the expression level of FAM83D also decreased (all $P < 0.01$). In nude mouse tumor experiment, the body weight of mice in the 4NQO group was lower than that of the control group (all $P < 0.05$). The results of IHC staining showed that HMMR was highly expressed in tumor tissues ($P < 0.05$), and the expression of HMMR in high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) tissues was significantly higher than that in low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) tissues ($P < 0.001$). HMMR was positively correlated with the expressions of FAM83D and N-cadherin ($r = 0.724, 0.870$, all $P < 0.001$), and negatively correlated with the expression of

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81903118); 河北省医学科学研究课题计划资助项目(No. 20180483, No. 20240092)

[作者简介] 田建兵(1997—), 男, 硕士生, 主要从事食管鳞状细胞癌发生发展的机制研究

[通信作者] 杨兴肖(扫码获取作者通信方式)



E-cadherin ($r = -0.714$, $P < 0.001$). **Conclusion:** HMMR is highly expressed in ESCC tissues and may promote the progression of ESCC by up-regulating FAM83D expression.

[Key words] hyaluronan mediated motility receptor (HMMR); 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO); family with sequence similarity 83 member D (FAM83D); esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); epithelial-mesenchymal transition (EMT)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(10): 1019-1026. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.003]

食管癌是全球最常见的八大恶性肿瘤之一,是全球六大致死性肿瘤之一^[1]。在中国,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)占食管癌患者病理类型的90%以上^[2]。ESCC预后较差,5年生存率不足30%,且发病率呈上升趋势^[3]。4-硝基喹啉1-氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide, 4NQO)大量存在于烟草之中,是一种水溶性喹啉化学致癌物,其在生物系统中由4NQO还原酶激活,通过引起DNA损伤和活性氧的产生来诱导肿瘤的形成。目前,国内外关于肿瘤的体内模型构建多通过4NQO诱导,例如舌癌^[4]、口腔鳞状细胞癌^[5]、ESCC^[6]。值得注意的是,4NQO诱变剂所诱导产生的食管癌前病变的病理特征与临床食管癌患者的表现高度相似^[7],因此,利用4NQO饮水法诱导食管癌及癌前病变的动物模型,可为深入研究食管癌及癌前病变的发生发展机制提供有力支持。透明质酸介导运动受体(hyaluronan mediated motility receptor, HMMR)作为一种细胞表面透明质酸受体、有丝分裂轴蛋白以及肿瘤进展的重要驱动因子,在促癌过程中发挥着重要的作用。诸多研究^[8-9]证实,HMMR在多种肿瘤组织中呈现出普遍高表达,其表达水平与肿瘤的发生及发展密切相关。HMMR基因可作为食管腺癌不良预后的一种标志物^[10]。在恶性外周神经鞘瘤中,HMMR低表达与患者更长的总生存期(OS)呈正相关^[11]。然而,HMMR在ESCC细胞增殖与分化中的具体作用机制尚未明了,亟待进一步的深入研究,以期作为ESCC的早期检测和治疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 组织标本、细胞、实验动物及主要试剂

收集2018年1月至2020年12月期间在河北医科大学第四医院手术切除并经病理确诊的8例ESCC组织及配对癌旁组织。病例纳入标准:(1)第1次接受食管癌根治术;(2)经组织病理确诊为ESCC;(3)术前均未接受放、化疗和中医药治疗;(4)年龄大于18岁。病例排除标准:(1)存在基础疾病或并发症;(2)接受过化疗、放疗及生物治疗;(3)作为自身对照的癌旁食管组织无法取自同一患者。术前均告知并签署知情同意书,研究方案由河北医科大学第四医院医学伦理委员会审查批准(伦理审批号:No. 2024KS004)。

人ESCC细胞KYSE-30和KYSE-150由河北医科大学第四医院肿瘤研究所提供。

4~6周龄、体质量为 (20 ± 3) g的C57BL/6小鼠购自北京SPF生物技术公司,在适宜的温度和湿度下饲养,12 h L-12 h D进行交替光照。实验期间的小鼠饲养等符合《GB14925-2023实验动物环境及设施》的要求。

RPMI 1640培养基购自美国Gibco公司,胎牛血清、胰蛋白酶、磷酸盐缓冲液(PBS)等细胞培养试剂购自北京索莱宝科技有限公司,siRNA转染试剂盒购自广州市锐博生物科技有限公司,CCK-8试剂盒购自武汉亚科因生物技术有限公司,基质胶购自上海碧云天生物技术股份有限公司,qPCR引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司,4NQO购自美国MCE公司,兔抗HMMR、序列相似性家族83成员D(FAM83D)一抗购自英国Abcam公司,神经钙黏素(N-cadherin)一抗购自成都正能生物技术有限责任公司,上皮钙黏素(E-cadherin)一抗购自武汉三鹰生物技术有限公司,兔通用二步法检测试剂盒、DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 细胞培养、转染及分组

KYSE-30和KYSE-150细胞在含10%胎牛血清和1%青/链霉素的RPMI 1640培养基中,于37℃、5%CO₂的培养箱中常规培养。

将对数生长期的KYSE-30和KYSE-150细胞接种于6孔板(3×10^5 个/孔),培养24 h后接种于6孔板(3×10^5 个/孔),继续培养24 h。待细胞汇合度达50%~60%时,按照转染试剂说明书利用Lipofectamine™ 2000分别将阴性对照siRNA(si-NC)和siRNA HMMR(si-HMMR)转染至KYSE-30和KYSE-150细胞。实验分为si-NC组和si-HMMR组。转染48 h后,进行后续实验。

1.3 WB实验检测ESCC组织和细胞中HMMR蛋白表达

使用RIPA裂解液提取ESCC组织和细胞中总蛋白质,BCA试剂盒测定蛋白浓度。取20 μg蛋白质进行10% SDS-PAGE分离,将蛋白质转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉常温封闭2 h。加入用TBST稀释的HMMR(1:1 000)和GAPDH(1:5 000)一抗,4℃下处理过夜。洗膜后,加入TBST稀释的HRP标记二抗(1:5 000)中处理1 h,ECL显影。以GAPDH为内参,采用ImageJ软

件对蛋白质条带灰度值进行定量分析。

1.4 qPCR法检测敲低HMMR对ESCC细胞HMMR和FAM83D mRNA表达的影响

用TRIzol试剂提取各组ESCC细胞总RNA,并逆转录成cDNA。按照qPCR试剂盒说明书进行qPCR检测。引物序列:HMMR正向引物为5'-CCG GCTAACCTGGAAGAC-3',反向引物为5'-TCC AAGGTGCATTGGTAGGT-3';FAM83D正向引物为5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3',反向引物为5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3';GAPDH正向引物为5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3',反向引物为5'-TGGTGAAGACGCCAGTGA-3'。qPCR反应条件:95℃预变性30s;95℃变性5s、60℃延伸30s,共40个循环。以GAPDH为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因mRNA的相对表达水平。

1.5 CCK-8实验检测敲低HMMR对ESCC细胞增殖的影响

将转染后的KYSE-30和KYSE-150细胞继续培养24h,消化计数,按每孔500个细胞/100μL接种于96孔板(每种细胞设置6个复孔)。分别于接种后22、46、70、94h向各孔加入10μL CCK-8试剂,反应2h后,用酶标仪测定450nm波长处的光密度(D)值。

1.6 Transwell实验检测敲低HMMR对ESCC细胞侵袭的影响

使用胰酶消化转染后各组细胞,用无血清RPMI 1640培养液调整细胞密度为 5×10^5 个/mL,IL-22处理组加入终质量浓度为100 ng/mL的IL-22,si-NC组加入相同体积的PBS。将200μL细胞悬液加入预铺基质胶的Transwell上室,下室中加入600μL含10% FBS的RPMI 1640培养基,培养箱中培养24h。用棉签拭去上室的细胞,4%多聚甲醛固定15min,0.05%结晶紫染色10min,除去未与细胞结合的结晶紫。在倒置显微镜下观察、拍照,并随机选取5个视野统计穿膜细胞数,取平均值。

1.7 4-NQO诱导ESCC小鼠模型的构建及观察

C57BL/6小鼠适应性饲养1周后,按照数字表法随机分为4NQO组和对照组。4NQO组:50只小鼠,1~15周饮用含有100μg/mL 4NQO的水溶液,16~22周饮用普通无菌水,饲养期间死亡5只。对照组:30只小鼠,1~15周饮用含有相同浓度1,2-丙二醇的水溶液,16~22周饮用普通无菌水,饲养期间死亡1只。实验共持续22周,每日观察小鼠活动状态,每周检测小鼠的体质量,以造模开始时小鼠体质量为基础体质量,相对体质量=当天测量体质量(g)/基础体质量(g) $\times 100\%$ ^[12]。12~22周时每两周处死12只小鼠。解

剖取食管组织标本,4%多聚甲醛溶液固定后,常规脱水、石蜡包埋并连续切片,用于后续实验。

1.8 免疫组织化学(IHC)染色法检测小鼠ESCC组织中HMMR、FAM83D、E-cadherin和N-cadherin的表达

将小鼠ESCC组织切片按H-E染色法进行染色,光学显微镜下观察各组小鼠ESCC组织形态学变化。IHC采用通用二步法:石蜡切片经3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶,在5%BSA中室温下封闭30min,分别滴加HMMR(1:250)、FAM83D(1:100)、E-cadherin(1:2000)和N-cadherin(1:50)一抗,4℃处理过夜。随后按照试剂盒说明依次加入二抗(1:5000),用DAB显色,用苏木素染色液复染、封片后观察。结果由两名资深病理医师随机独立双盲阅片和评分。(1)细胞染色强度计分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。(2)阳性细胞百分比计分: $\leq 25\%$ 为1分, $> 25\% \sim \leq 50\%$ 为2分, $> 50\% \sim \leq 75\%$ 为3分, $> 75\%$ 为4分。免疫组化最终评分由细胞染色强度与阳性细胞百分比的乘积得出。

1.9 统计学处理

以上主要实验均独立重复3次。采用SPSS29.0软件和Prism 10软件进行分析和作图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用秩和检验。Pearson相关性分析两种蛋白表达相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HMMR在ESCC组织中呈高表达

WB法检测结果(图1A)显示,HMMR蛋白在ESCC组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。IHC法检测ESCC组织中HMMR蛋白的表达(图1B),免疫组化评分分析癌组织和癌旁组织中HMMR表达差异,结果显示癌组织中HMMR蛋白表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。

2.2 沉默HMMR对FAM83D表达的影响

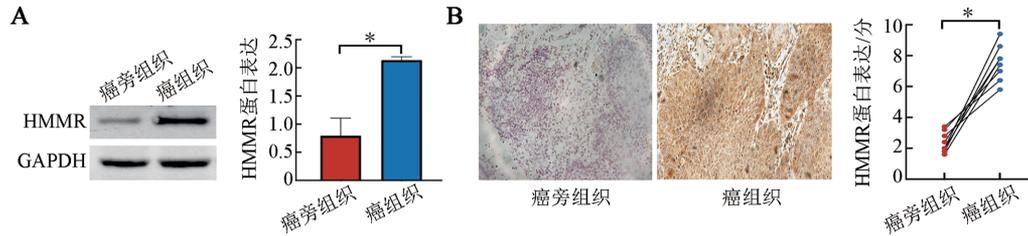
WB和qPCR法检测结果(图2)显示,与si-NC组比较,si-HMMR组KYSE-30和KYSE-150细胞中HMMR的mRNA和蛋白表达水平均显著降低(均 $P < 0.01$),表明HMMR敲低成功,可以进行后续实验。同时,si-HMMR组KYSE-30和KYSE-150细胞中FAM83D的表达水平也显著下调($P < 0.01$),提示HMMR可能与FAM83D的表达调控相关。

2.3 敲低HMMR降低ESCC细胞的增殖与侵袭能力

CCK-8实验检测结果(图3A)显示,与si-NC组

比较, si-HMMR 组 KYSE-30 和 KYSE-150 细胞增殖能力均显著降低(均 $P < 0.05$)。Transwell 实验检测结果(图 3B)显示, si-HMMR 组侵袭细胞数显著低于

si-NC 组(均 $P < 0.01$)。结果表明, 敲低 HMMR 显著抑制 ESCC 细胞的增殖与侵袭能力, 提示 HMMR 在 ESCC 恶性进展中发挥促增殖与促转移的关键作用。



A: WB 法检测 ESCC 组织中 HMMR 蛋白的表达; B: IHC 法检测 ESCC 组织中 HMMR 蛋白的表达($\times 200$)。* $P < 0.05$ 。

图1 ESCC 组织与癌旁组织中 HMMR 蛋白表达比较

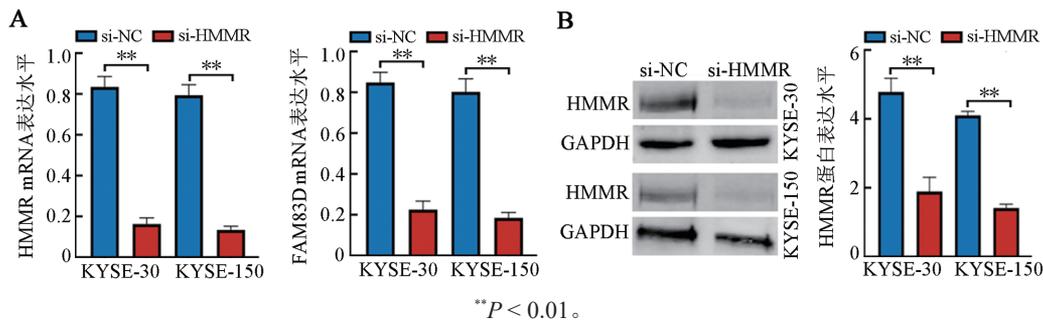
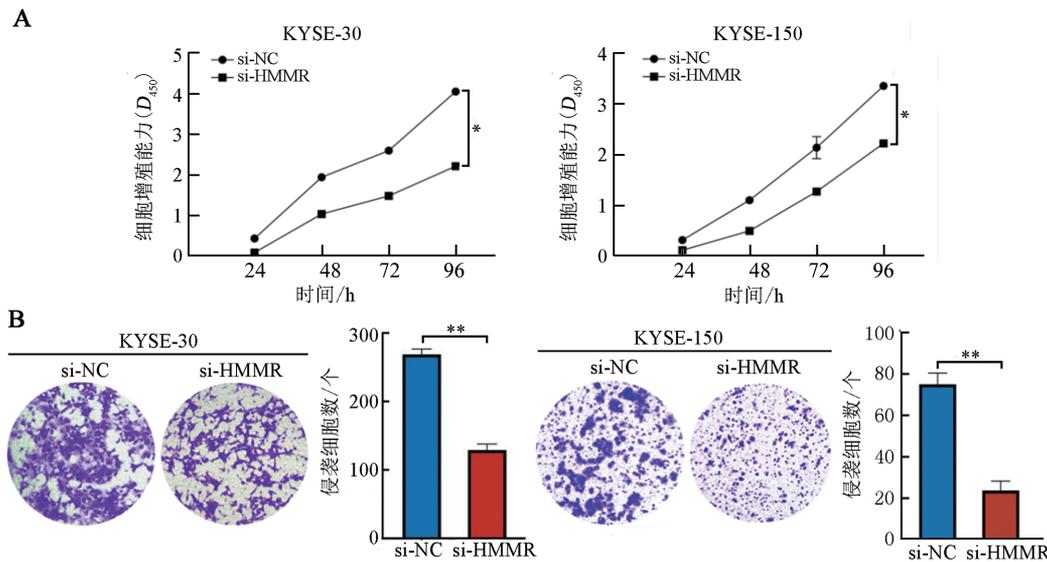


图2 敲减 HMMR 对 ESCC 细胞 HMMR 和 FAM83D mRNA(A)和 HMMR 蛋白(B)表达的影响



A: CCK-8 实验检测 ESCC 细胞增殖能力; B: Transwell 实验检测细胞侵袭能力($\times 400$)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 敲减 HMMR 对 ESCC 细胞增殖与侵袭的影响

2.4 成功构建小鼠 ESCC 模型

解剖肉眼观可见, 对照组小鼠食管表面光滑完整, 未见明显隆起; 4NQO 组小鼠食管内壁增厚, 上皮组织增生, 随着饮用 4NQO 溶液时间的延长, 小鼠食管组织病变程度逐渐加重(图 4A)。H-E 染色结果(图 4B)显示, 4NQO 组小鼠食管组织在 12~18 周发展为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial

neoplasia, LGIN), 至 20~22 周发展为高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 对照组未见病变。结果表明, 小鼠 ESCC 模型构建成功。

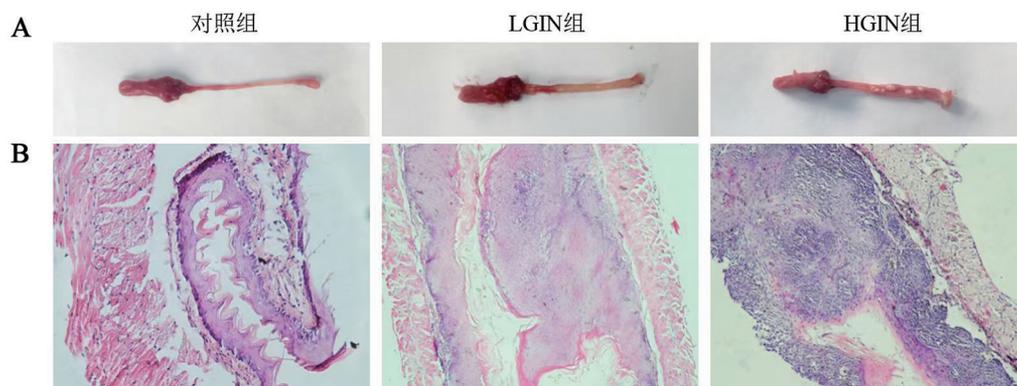
2.5 两组小鼠一般情况比较

对照组小鼠皮毛光泽鲜亮, 体型匀称, 活动正常, 体质量呈连续上升趋势。4NQO 组小鼠皮毛灰暗无光泽, 皮毛竖起, 体型瘦小, 活动减弱, 12 周前, 小

鼠体质量缓慢上升;12周后,小鼠体质量呈明显下降趋势。

4NQO组各周小鼠体质量均显著低于对照组(均

$P < 0.05$,图5)。随着肿瘤的进展,4NQO组小鼠体质量增长速度较对照组缓慢,提示4NQO诱导的肿瘤负荷可能影响小鼠的生存质量,降低小鼠的体质量。



对照组:食管平滑无损,无异型细胞增生;GIN组:食管轻度增厚,粗细不均匀,充血,异型增生细胞 $< 1/2$ 上皮全层;HGIN组:食管可见水肿,内壁严重增厚,肿瘤样隆起,异型增生细胞 $> 1/2$ 上皮全层($\times 200$)。

图4 小鼠食管的外形(A)和H-E染色(B)结果

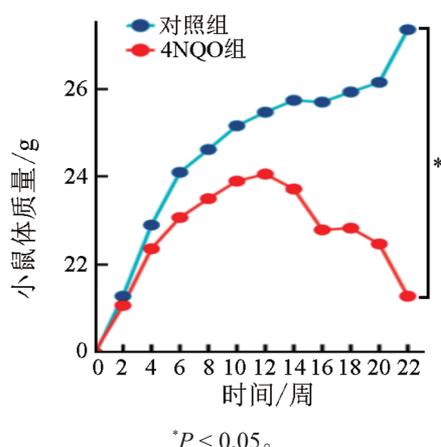


图5 对照组与4NQO组小鼠22周体质量变化比较

2.6 小鼠ESCC组织中HMMR与FAM83D、E-cadherin、N-cadherin表达及其相关性分析

IHC染色结果显示,HMMR在对照组组织中表达为阴性或弱阳性,而在4NQO组组织中表达为阳性或强阳性(图6A)。HGIN组IHC评分显著高于LGIN组和对照组($P < 0.001$ 或 $P < 0.01$,图6B)。HMMR表达水平与ESCC病理分级呈正相关($r = 0.894$, $P < 0.001$),与FAM83D表达水平呈正相关($r = 0.724$, $P < 0.001$),与E-cadherin表达呈负相关($r = -0.714$, $P < 0.001$),与N-cadherin表达呈正相关($r = 0.870$, $P < 0.001$)(图6C)。

3 讨论

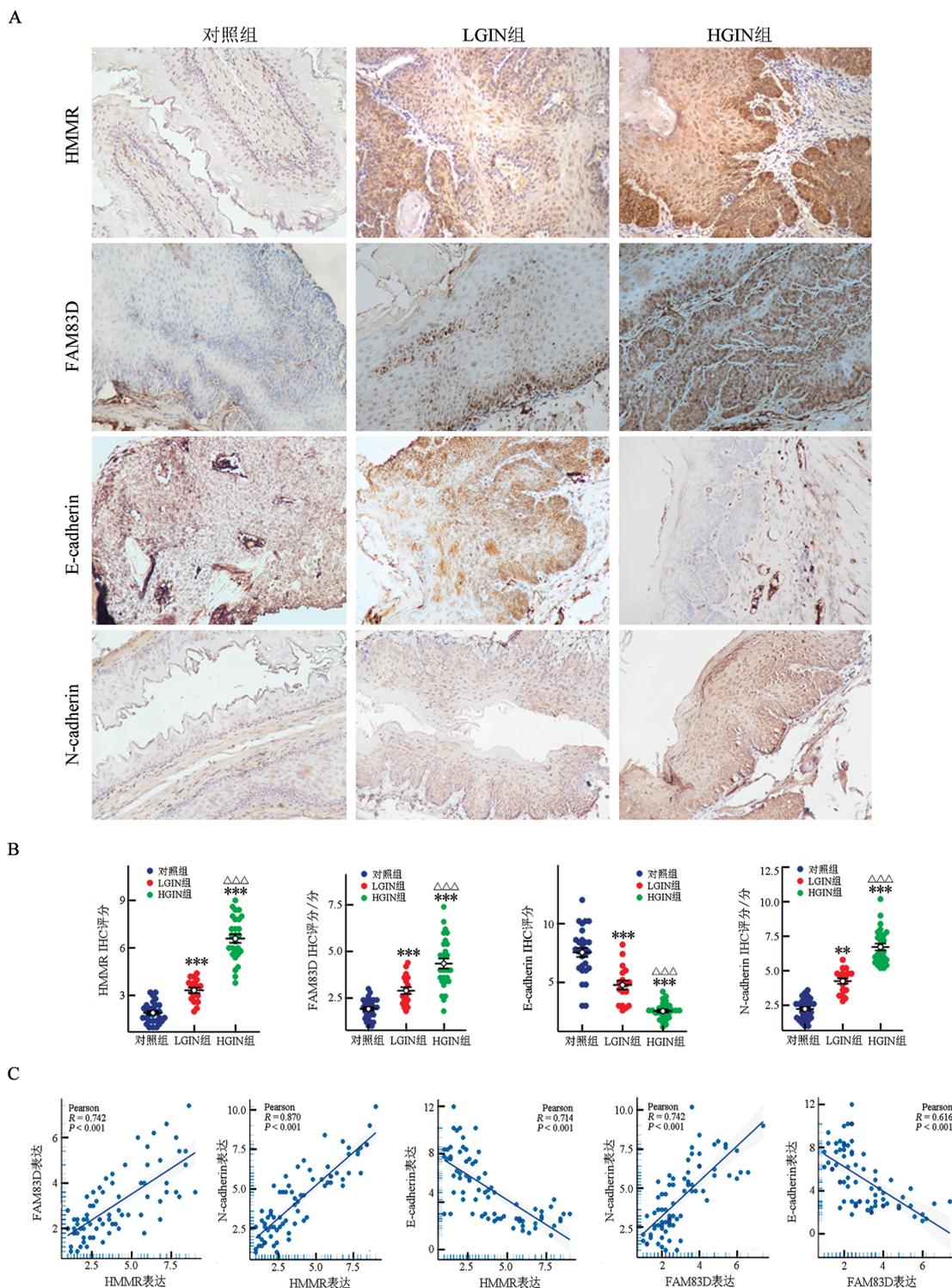
2022年中国食管癌新发22.40万例,死亡18.75万例,发病率和死亡率分别为15.87/10万和13.28/10

万,分别占全部恶性肿瘤的4.64%和7.28%^[13]。中国食管癌的发病例数占世界的43.8%,死亡例数占世界的42.1%,这一比例仍然高于全球水平(26.4%)^[14]。由此可见,中国食管癌的总疾病负担依旧十分沉重。中国仍然需要从危险因素预防、筛查与早诊早治、患者的诊疗救助等多个方面不断加强食管癌的防控工作^[15]。到目前为止,已发现许多与ESCC预后相关的蛋白,但仍未能找到一种可精准预测ESCC治疗靶点的蛋白。这意味着在ESCC治疗靶点的研究领域仍有很长的路要走,需要进行深入探索,以期能够早日发现可准确预测ESCC治疗靶点的关键蛋白,为患者的治疗和康复提供更有力的支持。

研究^[16-18]证实,HMMR在多种肿瘤组织中呈高表达。本研究发现,HMMR在人ESCC组织中的表达水平显著高于癌旁组织。HMMR主要通过调控肿瘤细胞增殖和迁移发挥生物学作用。HMMR可增强胰腺癌细胞的增殖能力^[19],促进膀胱癌细胞的迁移能力^[20]。细胞实验结果显示,敲减HMMR后,ESCC细胞的增殖和迁移能力显著降低。由于HMMR能和细胞分裂周期蛋白37(CDC37)相互作用,通过形成CDK4-和CDK6-环素复合物以及对基因表达和基因组完整性的影响来参与细胞周期调节^[21]。在分子水平上,HMMR调节微管成核因子TPX2的功能和有丝分裂位置,与FAM83D形成复合物促进细胞有丝分裂,通过极光激酶A影响细胞周期进展来促进肿瘤发生^[22]。本团队前期的研究^[23]已经证实,与癌旁组织相比,ESCC组织中FAM83D蛋白表达明显增高。FAM83D位于易患癌症的染色位点20q,通过激活

mTOR 和 MAPK 信号通路促进肿瘤细胞增殖、迁移^[24]。在胃癌细胞中,HMMR 与 FAM83D 之间存在强大的物理相互作用^[22]。然而,在 ESCC 中二者协同作用的具体机制尚未阐明。在裸鼠成瘤实验中,HMMR 和 FAM83D 在 ESCC 组织中表达率极高,统计结果显示,HMMR 表达率与 ESCC 组织病理分级

密切相关。Pearson 分析显示,HMMR 与 FAM83D 表达水平呈正相关。此外,FAM83D 的表达水平会随着病理分级的升高而上升。本研究结果表明,HMMR 可能是 ESCC 的肿瘤标志物,并且通过上调 FAM83D 发挥其调节作用。



A: IHC 染色图($\times 200$); B: IHC 评分数据分析图; C: HMMR、FAM83D、E-cadherin 和 N-cadherin 表达相关性分析。与对照组比较, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$; 与 LGIN 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ 。

图6 HMMR 与 FAM83D、E-cadherin、N-cadherin 在 ESCC 组织中的表达及其相关性分析

EMT表现为上皮细胞标志物 E-cadherin 表达降低, 间质标志物 N-cadherin 和 vimentin 表达升高^[25]。当 E-cadherin 表达下降或缺失时, 肿瘤细胞就会出现浸润性生长, 脱离原发组织病灶, 最终导致肿瘤细胞发生侵袭和转移。N-cadherin 可与表皮生长因子结合, 引起细胞的分裂和增殖, 最终引起肿瘤的发生。据报道^[26], HMMR 可以通过 EMT 调控胃癌的进展。在本研究构建的 ESCC 小鼠模型中, HMMR 的表达与 E-cadherin 的表达呈负相关, 与 N-cadherin 的表达呈正相关。课题组前期研究^[27]显示, FAM83D 与 EMT 相关蛋白密切相关, 本研究结果与此结果一致。由此推测, HMMR 可能通过上调 FAM83D 进而调控 EMT 进程, 最终促进 ESCC 的发生与发展。

综上所述, 本研究已经证实 HMMR 在人 ESCC 组织中呈高表达, 敲低其表达可显著抑制 ESCC 细胞的增殖和侵袭能力。而且, HMMR 的表达水平与 ESCC 的分化程度存在着一定的相关性, 随着 HMMR 表达水平的不断上调, ESCC 的分化程度会变得越来越差, 提示 HMMR 有可能成为 ESCC 预后的标志物。在人 ESCC 细胞和小鼠 ESCC 发育阶段, HMMR 与 FAM83D 表达水平始终呈正相关关系。由此可见, HMMR 有可能是通过调控 FAM83D 促进 ESCC 的发生与发展。尽管 HMMR 有望成为 ESCC 的潜在治疗靶点, 但仍需借助大量的临床样本加以验证。本研究存在一些局限性。在机制层面, 本研究仅对 HMMR 与 FAM83D 之间的相关性进行了初步探索, 未在人体组织中验证。未来需开展更深入的研究以阐明其机制。

【参考文献】

- 钟钊, 谭家驹, 徐致祥. 食管癌流行病学病因学研究进展[A]//中国抗癌协会肿瘤流行病学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会, 中华医学会中华预防医学杂志编委会. 全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集[C]. 北京: 中华医学会, 2011: 1.
- XIA C, DONG X, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002108.
- 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(3): 165-174. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A001.
- 艾克拜尔·托乎提, 林泽华, 蔡捷, 等. 高浓度4NQO建立小鼠舌癌动物模型的改进方法[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(5): 533-537. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0179.
- SAGHEER S H, WHITAKER-MENEZES D, HAN J Y S, *et al.* 4NQO induced carcinogenesis: a mouse model for oral squamous cell carcinoma[J]. *Methods Cell Biol*, 2021, 163: 93-111. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.01.001.
- LIU Z W, SU R B, AHSAN A, *et al.* Esophageal squamous cancer from 4NQO-induced mice model: CNV alterations[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14304[2024-10-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430789/>. DOI: 10.3390/ijms232214304.
- TANG X H, KNUDSEN B, BEMIS D, *et al.* Oral cavity and esophageal carcinogenesis modeled in carcinogen-treated mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(1 Pt 1): 301-313. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-0999-3.
- YANG M W, CHEN B Y, KONG L Z, *et al.* HMMR promotes peritoneal implantation of gastric cancer by increasing cell-cell interactions [J/OL]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 81[2024-10-29]. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-022-00543-9>. DOI: 10.1007/s12672-022-00543-9.
- 余军林, 李兰, 李向荣. HMMR基因与肺癌患者预后及浸润性免疫细胞关系的生物信息学分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(9): 1943-1949. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.09.025.
- KANG H F, WANG N, WANG X, *et al.* A glycolysis-related gene signature predicts prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25828-25844. DOI: 10.18632/aging.104206.
- MOHAN P, CASTELLSAGUE J, JIANG J H, *et al.* Genomic imbalance of HMMR/RHAMM regulates the sensitivity and response of malignant peripheral nerve sheath tumour cells to aurora kinase inhibition[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(1): 80-93. DOI: 10.18632/oncotarget.793.
- 谭杰, 李承晏, 李涛, 等. 局灶性脑梗死模型大鼠相对体质量、Bederson评分与梗死类型的鉴别[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(37): 6875-6878. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.37.009.
- HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- 滕熠, 曹毛毛, 严鑫鑫, 等. 1990-2019年早发食管癌疾病负担及变化趋势: 中国与全球对比分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31(4): 189-195. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2024.04.02.
- LIN Y T, WU Y. Trends in incidence and overdiagnosis of thyroid cancer in China, Japan, and South Korea[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(10): 4052-4062. DOI: 10.1111/cas.15909.
- 刘馨璐, 范苗苗, 赵奇, 等. 数据库分析和验证HMMR为乳腺癌的主要生物标志物[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(3): 60-63, 84. DOI: 10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2022.03.017.
- 杨智凯. HMMR对膀胱癌细胞生物学行为影响的初步探索[D]. 天津: 天津医科大学, 2021. DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2021.000629.
- GUO H L, FAN Q Q. Identification of the HMMR gene as a diagnostic and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma based on integrated bioinformatics analysis[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5970085[2024-10-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221079/>. DOI: 10.1155/2021/5970085.
- WANG Q H, WU G M, FU L H, *et al.* Tumor-promoting roles of HMMR in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Mutat Res*, 2023, 826: 111811[2024-10-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36603370/>. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2022.111811.
- YANG D, MA Y, ZHAO P C, *et al.* HMMR is a downstream target of FOXM1 in enhancing proliferation and partial epithelial-to-mesenchymal transition of bladder cancer cells[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2): 112860[2024-10-29]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112860>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112860.

- [21] WANG C, ENTWISTLE J, HOU G, *et al.* The characterization of a human RHAMM cDNA: conservation of the hyaluronan-binding domains[J]. *Gene*, 1996, 174(2): 299-306. DOI: 10.1016/0378-1119(96)00080-7.
- [22] HUANG M L, MA X J, SHI H P, *et al.* FAM83D, a microtubule-associated protein, promotes tumor growth and progression of human gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74479-74493. DOI: 10.18632/oncotarget.20157.
- [23] YANG X X, MA M, SANG M X, *et al.* Knockdown of FAM83D enhances radiosensitivity in coordination with irradiation by inhibiting EMT *via* the Akt/GSK-3 β /snail signaling pathway in human esophageal cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4665-4678. DOI: 10.2147/OTT.S245681.
- [24] WANG D, HAN S, PENG R, *et al.* FAM83D activates the MEK/ERK signaling pathway and promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2): 313-320. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.108.
- [25] ODERO-MARAH V, HAWSAWI O, HENDERSON V, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and prostate cancer[M]// *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer*. Cham: Springer International Publishing, 2018: 101-110. DOI: 10.1007/978-3-319-95693-0_6.
- [26] ZHANG H Z, REN L L, DING Y, *et al.* Hyaluronan-mediated motility receptor confers resistance to chemotherapy *via* TGF β /Smad2-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6365-6377. DOI: 10.1096/fj.201802186R.
- [27] LI J J, TIAN J B, MA M, *et al.* FAM83D promotes the progression of 4NQO-induced esophageal carcinoma *via* inhibiting FBWX7[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2024, 442(2): 114252[2024-10-29]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.114252>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114252.

[收稿日期] 2024-10-29

[修回日期] 2025-08-21

[本文编辑] 党瑞山