

# 胰腺癌组织中 KYNU mRNA 的表达及其与免疫浸润和预后的相关性研究

夏菊芳, 刘 洪 (无锡市第五人民医院普外科, 江苏无锡 214000)

**摘要:** 目的 研究犬尿氨酸酶 (kynureninase, KYNU) 在胰腺癌组织中的表达及其与免疫浸润和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月~2021 年 6 月于无锡市第五人民医院普外科行手术治疗的 49 例可切除胰腺癌患者为研究对象, 均经病理学及影像学诊断为可切除胰腺癌, 肿瘤 TNM 分期为 I~III 期, 术前均为接受新辅助治疗, 收集其胰腺癌组织和对应癌旁组织 (距离癌灶  $\geq 4$  cm) 标本。采用免疫组织化学染色法检测胰腺癌组织及对应的癌旁组织中 KYNU 蛋白表达及癌组织中 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 和 CD11c<sup>+</sup>DCs 浸润情况, 实时荧光定量 PCR 反应检测 KYNU mRNA 的相对表达量, Pearson 相关分析、Kaplan-Meier 生存曲线、COX 比例风险回归模型分析 KYNU mRNA 表达与免疫浸润和预后的关系。结果 胰腺癌组织中 KYNU 蛋白阳性率 (77.6%) 及 mRNA 表达量 ( $2.9 \pm 0.7$ ) 显著高于癌旁正常组织 (38.8%,  $0.8 \pm 0.5$ ), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=15.138$ ,  $t=17.088$ , 均  $P < 0.05$ ); KYNU 高表达组 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup>DCs 的浸润数目显著高于 KYNU 低表达组, 差异具有统计学意义 ( $t=2.533 \sim 5.806$ , 均  $P < 0.05$ ); 胰腺癌中 KYNU mRNA 表达与 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup>DCs 的浸润数目呈正相关 ( $r=0.514, 0.502, 0.319, 0.415, 0.438$ , 均  $P < 0.05$ ); KYNU 高表达组累积 OS 及累积 DFS 显著低于 KYNU 低表达组 (20.0% vs 42.9%, 14.3% vs 35.7%), 差异均有统计学意义 (Log Rank  $\chi^2=4.358, 4.273$ ,  $P=0.039, 0.042$ )。多因素 COX 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期 (HR: 1.653, 95%CI: 1.294 ~ 1.937)、低分化 (HR: 1.671, 95%CI: 1.284 ~ 2.003)、淋巴结转移 (HR: 1.582, 95%CI: 1.117 ~ 1.896)、KYNU 高表达 (HR: 1.591, 95%CI: 1.106 ~ 1.902) 是影响胰腺癌预后的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。结论 KYNU 在胰腺癌组织中显著高表达, 与胰腺癌免疫浸润及临床预后密切相关, 可能成为胰腺癌预测预后的潜在生物标志物。

**关键词:** 胰腺癌; 犬尿氨酸酶; 免疫浸润

中图分类号: R736.7; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 02-057-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.011

## Expression of KYNU mRNA in Pancreatic Cancer Tissue and Its Correlation with Immune Infiltration and Prognosis

XIA Jufang, LIU Hong (Department of General Surgery, Wuxi Fifth People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the expression of kynureninase (KYNU) in pancreatic cancer tissue and its relationship with immune invasion and prognosis. **Methods** A total of 49 patients with resectable pancreatic cancer who underwent surgical treatment in Department of General Surgery, Wuxi Fifth People's Hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the study subjects. All patients were diagnosed with resectable pancreatic cancer by pathology and imaging, and their TNM stagings of tumors were stages I-III, which received neoadjuvant therapy before surgery. Cancer tissue and corresponding paracancer tissue samples ( $\geq 4$ cm from the cancer focus) of all patients were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of KYNU protein in pancreatic cancer tissues and corresponding adjacent tissues, and the infiltration of CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs, and CD11c<sup>+</sup>DCs in cancer tissues. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the relative expression of KYNU mRNA. The relationship between KYNU mRNA expression and immune infiltration and prognosis was analyzed by Pearson correlation analysis, Kaplan Meier survival curve, and COX proportional hazards regression model. **Results** The positive rate of KYNU protein (77.6%) and mRNA expression ( $2.9 \pm 0.7$ ) in pancreatic cancer tissues were higher than those in adjacent normal tissues (38.8%,  $0.8 \pm 0.5$ ), and the differences were significant ( $\chi^2=15.138$ ,  $t=17.088$ , all  $P < 0.05$ ). The infiltration number of CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs and CD11c<sup>+</sup>DCs in KYNU high expression group was higher than those in KYNU low expression group, and the differences were significant ( $t=2.533 \sim 5.806$ , all  $P < 0.05$ ). The expression of KYNU in pancreatic cancer was positively correlated with the invasion

作者简介: 夏菊芳 (1985-), 女, 本科学历, 主管护师, 研究方向: 从事消化肿瘤术后康复治疗, E-mail: 157755323@qq.com。

通讯作者: 刘洪 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 主要从事肝胆胃肠肿瘤临床治疗, E-mail: Liu811126@126.com。

numbers of CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs and CD11c<sup>+</sup>DCs ( $r=0.514, 0.502, 0.319, 0.415, 0.438$ , all  $P < 0.05$ ). The cumulative OS and DFS of high KYNU expression group were lower than those of low KYNU expression group (20.0% vs 42.9%, 14.3% vs 35.7%), and the differences were significant (Log Rank  $\chi^2=4.358, 4.273$ ,  $P = 0.039, 0.042$ ). Multivariate COX regression analysis showed that TNM stage III (HR: 1.653, 95%CI: 1.294 ~ 1.937), low differentiation (HR: 1.671, 95%CI: 1.284 ~ 2.003), lymph node metastasis (HR: 1.582, 95%CI: 1.117 ~ 1.896) and KYNU high expression (HR: 1.591, 95%CI: 1.106 ~ 1.902) were independent risk factors for pancreatic cancer prognosis (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** KYNU was highly expressed in pancreatic cancer tissues, which was closely related to immune infiltration and clinical prognosis of pancreatic cancer. It may be a potential biomarker for predicting prognosis of pancreatic cancer.

**Keywords:** pancreatic cancer; kynureninase; immune infiltration

胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一，肿瘤转移性和侵袭性极强，临床治疗以手术、化疗、放疗为主，但根治术后5年生存率仅为5%~20%<sup>[1]</sup>。因此，进一步探究胰腺癌发生机制及寻找新的治疗靶点和生物标志物具有重要临床意义。肿瘤免疫微环境与肿瘤生长、侵袭、免疫逃逸等关系密切，其中T淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞等主要肿瘤浸润性免疫细胞通过与癌细胞相互作用影响癌症的生物学过程<sup>[2]</sup>。犬尿氨酸酶（kynureninase, KYNU）属于犬尿氨酸家族，参与免疫调节影响肿瘤免疫微环境，在肿瘤发生发展中发挥关键作用<sup>[3-4]</sup>。在肿瘤环境中，肿瘤细胞可将色氨酸代谢成犬尿氨酸（KYN），抑制CD8<sup>+</sup>T细胞活性，从而促进肿瘤免疫逃逸，而M2型巨噬细胞等产生的IDO（吲哚胺2,3-二氧化酶）可进一步介导色氨酸分解，当色氨酸浓度 $<1 \mu\text{mol/L}$ 时可导致T细胞、NK细胞的抗肿瘤功能失调，以KYN为底物的KYNU在其中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。基于此，本研究检测了KYNU在胰腺癌中的表达情况，分析胰腺癌组织中KYNU mRNA表达与肿瘤浸润淋巴细胞CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, M2型巨噬细胞CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs, 树突状细胞CD11c<sup>+</sup>DCs及预后的关系，以期胰腺癌的治疗寻找潜在分子靶点，分析其是否可以作为潜在的预后标志物。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2019年1月~2021年6月于无锡市第五人民医院普外科行手术治疗的49例可切除胰腺癌患者为研究对象，其中男性27例，女性22例，平均年龄 $60.8 \pm 5.9$ 岁；肿瘤平均直径 $2.9 \pm 0.7$  cm，胰头部肿瘤31例，胰体尾部肿瘤18例；TNM分期I~II期32例，III期17例；低分化19例，中-高分化30例；导管腺癌43例，其他类型6例；发生淋巴结转移17例，血管侵犯19例；术后接受辅助治疗共35例。收集所有患者癌组织和对应癌旁组织（距离癌灶 $\geq 4$  cm）标本，病理标本均由本院病理科医师采集制成蜡块并证实为胰腺癌组织或癌旁正常组织。病例纳入标准：①术后病理检查诊断为胰腺癌；②术前经超声、PET-CT等影像学

检查评估为可手术切除胰腺癌；③肿瘤TNM分期I~III期；④术前未接受放疗或化疗等辅助治疗。排除标准：①并发其他恶性肿瘤；②并发有心、肝、肾等重要脏器或免疫功能障碍；③临床资料不完整；④非胰腺癌导致死亡。医院伦理委员会已批准本研究，入选患者均知情同意。

**1.2 试剂和仪器** KYNU鼠抗人单克隆抗体（美国CST公司）；CD68, CD204单克隆抗体（北京中杉生物技术有限公司）；CD8, CD103, CD11c单克隆抗体（美国BioDot公司）；山羊抗兔二抗（丹麦Dako试剂公司）；二氨基联苯胺（DAB）显色剂（福州迈新生物技术公司）；Invitrogen Trizol试剂（美国Invitrogen公司）；TAKARA反转录试剂盒（大连宝生物工程有限公司）；Cobas z 480实时荧光定量PCR仪（瑞士Roche公司）。

## 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学染色方法及结果判读：**将石蜡包埋的胰腺癌组织及对应癌旁组织制成厚度 $4 \mu\text{m}$ 的切片；二甲苯行脱蜡处理，100%，85%，75%浓度梯度乙醇水化；切片置入EDTA抗原修复缓冲液中浸泡，高温修复抗原，冷却至室温；3ml/dl过氧化氢甲醇阻断液室温封闭15 min；滴加一抗，室温孵育1h，PBS液冲洗，滴加 $50 \mu\text{l}$ 反应增强剂，室温孵育20 min，PBS液冲洗；滴加二抗，置于室温孵育30 min，PBS液冲洗；滴加DAB显色液室温染色5 min，染至棕黄色用自来水冲洗，苏木素复染25s；梯度乙醇脱水、二甲苯透明、干燥后用中性树脂胶封片，显微镜下摄像、记录图像。染色结果判读：①光学显微镜下随机观察每张切片5个视野并进行阳性细胞计数。KYNU蛋白于细胞核或细胞质中表达，以胞质和（或）细胞核内出现淡黄色或棕黄色颗粒为阳性染色。采用半定量积分法对染色结果进行评分，染色强度：无染色（0分），浅黄色（1分），棕黄色（2分），深棕色（3分），阳性细胞比率： $< 5\%$ （0分）， $5\% \sim 25\%$ （1分）， $26\% \sim 50\%$ （2分）， $51\% \sim 75\%$ （3分）， $> 75\%$ （4分）；计算染色强度与阳性细胞比率乘积： $< 3$ 分为阴性表达， $\geq 3$ 分为阳性表达。②镜下观察免疫细

胞 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup> 的浸润数目, 每张组织切片选取 5 个免疫细胞最丰富的视野观察计数, 结果取 5 个视野的均值。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 反应: 取胰腺癌组织及对应癌旁组织匀浆处理, 使用 Trizol 试剂提取总 RNA 并检测其浓度与纯度; 根据 TAKARA 反转录试剂盒说明书配置 PCR 反应体系, 完成 PCR 扩增, 反应条件: 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 循环 40 次, 荧光定量 PCR, GAPDH 作为内参基因, 记录 *Ct* 值, 计算 KYNU mRNA 相对表达量。KYNU 正向引物: 5'-TCAGCCGGAAGCCTACAAGTTC-3', 反向引物: 5'-TCTCGTTGTAGTGCTTCCAGC-3'; GAPDH 正向引物: 5'-TGCCATGCTGATGCGTTC-3', 反向引物: 5'-GTGCATGCTCCGAGCTC-3'。

1.3.3 随访: 患者出院后通过门诊复查及电话等方式随访, 于出院后 1 月、3 月、6 月各随访 1 次, 以后每半年随访 1 次。以手术日开始随访截至 2023 年 1 月, 总生存期 (overall survival, OS) 为患者死亡日期或随访截止日期, 无病生存期 (disease-free survival, DFS) 至癌症复发、转移日期, 统计所有患者 OS 和 DFS。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。KYNU 蛋白阳性等计数资料以  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; KYNU mRNA 表达及免疫细胞浸润数目等计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; Pearson 相关分析 KYNU 与胰腺癌免疫浸润细胞的相关性; Kaplan-Meier 生存曲线分析 KYNU 表达与胰腺癌预后的关系。COX 比例风险回归模型分析影响胰腺癌患者预后生存的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 胰腺癌组织及癌旁正常组织中 KYNU 的表达 免疫组织化学染色结果显示: 癌组织中 KYNU 蛋白阳性表达率 (77.6%, 38/49) 显著高于癌旁正常组织 (38.8%, 19/49), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.138$ ,  $P < 0.05$ ); qRT-qPCR 结果显示: 癌组织中 KYNU mRNA 表达 ( $2.9 \pm 0.7$ ) 显著高于癌旁正常组织 ( $0.8 \pm 0.5$ ), 差异有统计学意义 ( $t=17.088$ ,  $P < 0.05$ )。

2.2 胰腺癌 KYNU mRNA 表达与免疫浸润的关系 胰腺癌组织中 CD8<sup>+</sup>TILs 计数为  $103.1 \pm 14.2$  个, CD103<sup>+</sup>TILs 计数为  $50.9 \pm 8.4$  个, CD68<sup>+</sup>TAMs 计数为  $63.7 \pm 9.8$  个, CD204<sup>+</sup>TAMs 计数为  $23.5 \pm 3.3$  个, CD11c<sup>+</sup>DCs 计数为  $43.6 \pm 7.4$  个。

根据 KYNU mRNA 表达量将胰腺癌患者分为 KYNU 高表达组 ( $n=35$ ) 和 KYNU 低表达组 ( $n=14$ )。KYNU 高表达组 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup>DCs 的浸润数目显著高于 KYNU 低表达组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 见表 1。Pearson 相关性分析显示, 胰腺癌中 KYNU mRNA 表达水平与 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup>DCs 的浸润数目呈正相关 ( $r=0.514, 0.502, 0.319, 0.415, 0.438$ , 均  $P < 0.05$ )。

表 1 胰腺癌不同 KYNU mRNA 表达组中免疫浸润情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 个)

免疫细胞	KYNU 高表达 ( $n=35$ )	KYNU 低表达 ( $n=14$ )	$t$	$P$
CD8 <sup>+</sup> TILs	$110.6 \pm 12.7$	$86.1 \pm 14.9$	5.806	0.000
CD103 <sup>+</sup> TILs	$56.2 \pm 11.6$	$39.4 \pm 9.9$	4.762	0.000
CD68 <sup>+</sup> TAMs	$66.4 \pm 13.4$	$6.2 \pm 10.8$	2.533	0.015
CD204 <sup>+</sup> TAMs	$27.7 \pm 6.9$	$15.9 \pm 5.1$	5.783	0.000
CD11c <sup>+</sup> DCs	$50.6 \pm 12.3$	$31.8 \pm 10.6$	5.015	0.031

2.3 KYNU 表达与胰腺癌患者预后的关系 所有患者均获得随访, 随访时间 19 ~ 48 个月, 中位随访时间 24 个月。KYNU 高表达组死亡 28 例 (80.0%), 复发、转移 30 例 (85.7%); KYNU 低表达组死亡 8 例 (57.1%), 复发、转移 9 例 (64.3%)。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线显示, KYNU 高表达组累积 OS 及累积 DFS 显著低于 KYNU 低表达组 (20.0% vs 42.9%, 14.3% vs 35.7%), 差异具有统计学意义 (Log Rank  $\chi^2=4.358, 4.273$ ,  $P = 0.039, 0.042$ ), 见图 1。

2.4 胰腺癌预后影响因素 COX 回归分析 见表 2。单因素分析结果显示, 肿瘤直径、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、血管侵犯、术后辅助治疗、KYNU 表达与胰腺癌术后预后相关 (均  $P < 0.05$ ); 进一步多因素 COX 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期、低分化、淋巴结转移、KYNU 高表达是影响胰腺癌预后的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 也是癌症死亡的常见原因, 临床诊疗水平虽不断提高, 但整体治疗效果欠佳。胰腺癌的发生发展、治疗抵抗、不良预后等与肿瘤微环境的免疫抑制性有关, 微环境中除肿瘤组织外的免疫细胞与基质细胞越多, 肿瘤纯度越低<sup>[6]</sup>。因此, 以肿瘤微环境为靶点的免疫治疗成为现临床胰腺癌研究的热点, 而寻找肿瘤免疫微环境的相关基因有望为其提供新的生物标志物。KYNU 是一种表达于细胞质中的蛋白质, 存在于心、肝、肾、脑等组织和血管, 参与人体色氨酸



经犬尿氨酸的代谢途径，减轻色氨酸对免疫细胞的抑制作用，与肿瘤的发生、发展有关<sup>[7]</sup>。Fahrmann 等<sup>[8-9]</sup> 研究结果显示，KYNU 表达上调与胰腺癌患

者预后不良有关，与宫颈癌预后差及化疗耐药相关。现临床关于 KYNU 在胰腺癌中的潜在功能和机制尚不清楚，需进一步深入研究。

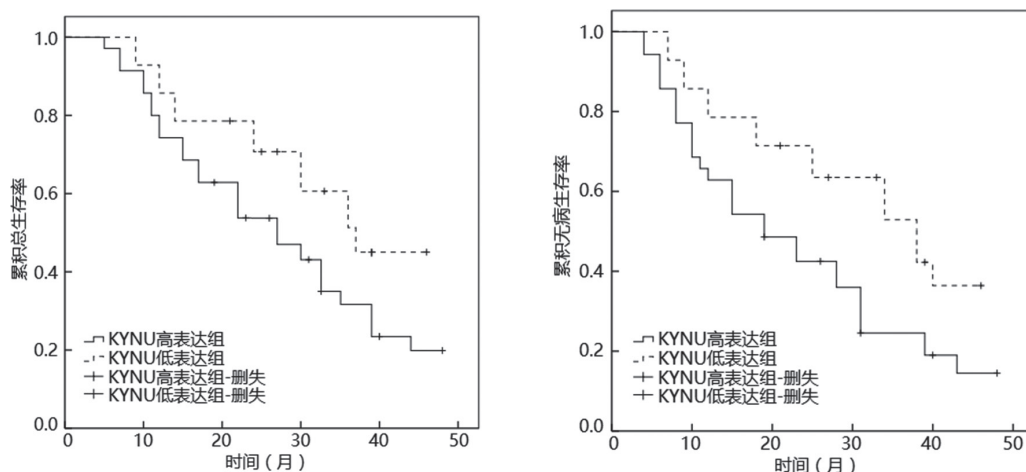


图 1 胰腺癌患者中 KYNU 表达与预后的生存曲线

表 2 胰腺癌患者预后影响因素的 COX 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
性别 (男 / 女)	0.949(0.603 ~ 1.241)	0.216	-	-
年龄 (<60 岁 / ≥ 60 岁)	0.819(0.511 ~ 1.147)	0.279	-	-
肿瘤位置 (胰头 / 胰体尾)	1.041(0.679 ~ 1.39)	0.093	-	-
病理类型 (导管腺癌 / 其他)	1.053(0.717 ~ 1.434)	0.081	-	-
肿瘤直径 (<3 cm / ≥ 3 cm)	1.527(1.033 ~ 1.865)	0.039	1.399(0.976 ~ 1.764)	0.062
TNM 分期 (I ~ II / III 期)	1.741(1.358 ~ 2.017)	0.016	1.653(1.294 ~ 1.937)	0.024
分化程度 (中高 / 低)	1.753(1.343 ~ 2.066)	0.015	1.671(1.284 ~ 2.003)	0.023
淋巴结转移 (有 / 无)	1.603(1.169 ~ 1.997)	0.028	1.582(1.117 ~ 1.896)	0.035
血管侵犯 (有 / 无)	1.437(1.006 ~ 1.813)	0.041	1.411(0.998 ~ 1.714)	0.057
术后辅助治疗 (是 / 否)	1.409(1.006 ~ 1.813)	0.045	1.376(0.993 ~ 1.745)	0.064
KYNU (高表达 / 低表达)	1.642(1.171 ~ 2.005)	0.023	1.591(1.106 ~ 1.902)	0.031

本研究结果显示，胰腺癌组织中 KYNU 蛋白阳性表达率及 mRNA 水平显著高于癌旁正常组织，表明 KYNU 可能参与了胰腺癌的发生、发展过程。近年研究证实，癌症患者特殊的肿瘤微环境可通过多种途径促进肿瘤进展，而肿瘤浸润免疫细胞是肿瘤微环境中主要的参与者，与患者预后密切相关<sup>[10]</sup>。肿瘤浸润淋巴细胞在抗肿瘤免疫中发挥主要作用，包括 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs 等<sup>[11]</sup>。巨噬细胞在肿瘤免疫微环境中浸润丰富，通过与肿瘤细胞及脂肪细胞等相互作用，调节炎症和免疫反应及代谢状态，进而影响肿瘤增殖和侵袭。CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 均为 M2 型巨噬细胞表型，可抑制自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性，伴随着大量抗炎因子的产生，发挥其促肿瘤作用<sup>[12]</sup>。CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞作为功能最强的专职抗原提呈细胞之一，在肿瘤免疫微环境中可被多种机制导致分化和成熟障碍，致使抗原提呈和激活 T 细胞的能力抑制，

参与肿瘤的免疫反应<sup>[13]</sup>。考虑肿瘤免疫浸润细胞在肿瘤发生发展中发挥重要作用，本研究检测胰腺癌组织中 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup> 的免疫细胞浸润情况，并分析 KYNU 基因的表达对免疫细胞浸润的影响，结果发现 KYNU 高表达组 CD8<sup>+</sup>TILs, CD103<sup>+</sup>TILs, CD68<sup>+</sup>TAMs, CD204<sup>+</sup>TAMs 及 CD11c<sup>+</sup> 的浸润数目显著高于 KYNU 低表达组，且 KYNU 表达与免疫细胞的浸润数目呈正相关，提示 KYNU 基因调控胰腺癌免疫细胞功能的潜在作用机制。

KYNU 作为机体色氨酸代谢途径中的重要酶，其可催化 3- 羟基犬尿氨酸或犬尿氨酸分别生成 3- 羟基邻氨基苯甲酸和邻氨基苯甲酸，其中 3- 羟基邻氨基苯甲酸再经一系列酶催化生成乙酰 CoA、尼克酰胺核苷酸、喹啉酸等代谢产物，通过不同免疫逃逸机制帮助癌细胞逃避免疫监视，促进肿瘤的发生、发展<sup>[14]</sup>。本研究通过 Kaplan-Meier 曲线分

析显示, KYNU 高表达组累积 OS 及累积 DFS 显著低于 KYNU 低表达组, 表明 KYNU 表达与胰腺癌患者预后密切相关, 且胰腺癌组织中 KYNU 高表达者预后较差。进一步采用 COX 比例风险回归模型分析显示 TNM 分期Ⅲ期、低分化、淋巴结转移、KYNU 高表达是影响胰腺癌预后的独立危险因素, 提示 KYNU 可能成为胰腺癌预测预后的潜在生物标志物。YANG 等<sup>[15]</sup>研究表明, 以犬尿氨酸为底物的 KMO, KAT 及 KYNU 中, 只有 KYNU 具有生物化学及药理学特性, 有望成为体内给药的候选药物。KYNU 能够分解代谢犬尿氨酸, 从而减轻犬尿氨酸对免疫细胞的抑制, 认为 KYNU 对改善肿瘤免疫抑制具有重要作用, 进一步验证了本研究方向的正确性。然而本研究样本量较少, 且未对 KYNU 参与胰腺癌免疫浸润的分子机制进行研究, 后续需扩大样本量、完善相关实验进一步验证 KYNU 在胰腺癌中的作用机制, 为胰腺癌治疗提供新思路。

综上所述, KYNU 在胰腺癌组织中显著高表达, 与胰腺癌免疫浸润及临床预后密切相关, 可能成为胰腺癌预测预后的潜在生物标志物。

#### 参考文献:

- [1] 张莉娜, 张雯雯, 罗酩, 等. 胰腺癌组织 CTTN 和 miR-545-3p 表达水平及其与临床病理和预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 99-103, 118.  
ZHANG Lina, ZHANG Jiwen, LUO Ming, et al. Expression levels of CTTN and miR-545-3p in pancreatic cancer tissues and their correlation with clinicopathology and prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 99-103, 118.
- [2] MAO Xiaoqi, XU Jin, WANG Wei, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1): 131.
- [3] 张弛, 严时佳, 万国辉. 色氨酸与肿瘤免疫 [J]. 药理学学报, 2022, 57(9): 2580-2589.  
ZHANG Chi, YAN Shijia, WAN Guohui. Tryptophan and tumor immunity[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2022, 57(9): 2580-2589.
- [4] AL-MANSOUB M, GUPTA I, STEFAN RUSYNIAK R, et al. KYNU, a novel potential target that underpins CD44-promoted breast tumour cell invasion[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(5): 2309-2314.
- [5] 李木子, 张豫川, 阿依木古丽·阿不都热依木, 等. 色氨酸及其代谢物对细胞增殖的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(7): 1104-1115.  
LI Muzi, ZHANG Yuchuan, AYIMUGULI Abudureyimu, et al. Effects of tryptophan and its metabolites on cell proliferation[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2023, 45(7): 1104-1115.
- [6] 白日兰, 崔久崑. 从肿瘤免疫微环境角度看免疫治疗疗效预测标志物 [J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(6): 585-593.  
BAI Rilun, CUI Jiuwei. Predictors of immunotherapy efficacy from the perspective of tumor immune microenvironment[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021, 13(6): 585-593.
- [7] BADAWY AA. Tryptophan metabolism and disposition in cancer biology and immunotherapy[J]. Bioscience Reports, 2022, 42(11): BSR20221682.
- [8] FAHRMANN J F, TANAKA I, IRAJIZAD E, et al. Mutational activation of the NRF2 pathway upregulates kynureninase resulting in tumor immunosuppression and poor outcome in lung adenocarcinoma[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(10): 2543.
- [9] ZHANG Junwen, WANG Ya'nan, ZHONG Meiling, et al. Kynureninase knockdown inhibits cisplatin resistance in vivo and in vitro and impacts the prognosis of cervical adenocarcinoma[J]. Cell Division, 2023, 18(1): 15.
- [10] FU Tong, DAI Leijie, WU Songyang, et al. Spatial architecture of the immune microenvironment orchestrates tumor immunity and therapeutic response[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2021, 14(1): 98.
- [11] 任嘉慧, 周云乔, 高鹏翼, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞在实体瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(11): 1062-1067.  
REN Jiahui, ZHOU Yunqiao, GAO Pengyi, et al. Research progress of tumor-infiltrating lymphocytes in the treatment of solid tumor[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2022, 24(11): 1062-1067.
- [12] MEHLA K, SINGH P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer[J]. Trends Cancer, 2019, 5(12): 822-834.
- [13] 王建莉, 路小超, 封贺, 等. 树突状细胞与肿瘤免疫系统相互作用研究进展 [J]. 生命科学, 2020, 32(2): 188-194.  
WANG Jianli, LU Xiaochao, FENG He, et al. Advances in the study about the role of dendritic cells in tumor immune system[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2020, 32(2): 188-194.
- [14] 高雅媚, 王斌, 李中信, 等. 色氨酸代谢在肿瘤免疫检查点抑制剂治疗中的意义及前景 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 541-546.  
GAO Yamei, WANG Bin, LI Zhongxin, et al. Significance and prospect of tryptophan metabolism in the treatment of tumor immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(5): 541-546.
- [15] YANG Quanjun, HAO Juan, CHI Mengyi, et al. Superior antitumor immunotherapy efficacy of kynureninase modified CAR-T cells through targeting kynurenine metabolism[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2055703.

收稿日期: 2023-05-23

修回日期: 2024-02-19