

论著·基础研究

香叶基香叶基焦磷酸合成酶在肺鳞状细胞癌中的表达及临床意义

王鑫^{1,2*}, 王晓霞^{3*}, 李彦庆^{1,2}, 郑永鑫^{1,2}, 乌杰^{2,4}, 任猛², 贾向东², 许天祥²

1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 包头 014060; 2. 内蒙古自治区人民医院腹部肿瘤外科, 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区人民医院重症医学科, 呼和浩特 010017; 4. 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010000

[摘要] **目的**·利用生物信息学和免疫组织化学法探究在肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 组织中香叶基香叶基焦磷酸合成酶 (geranylgeranyl diphosphate synthase 1, GGPS1) 的表达及其临床意义。**方法**·首先从 UCSC Xena 平台下载 LUSC 组织与配对正常组织的转录组数据, 使用 R 语言进行数据标准化和差异表达分析, 并利用 UALCAN 数据库进行验证; 采用 UALCAN 和 LinkedOmics 数据库分析 LUSC 患者中 GGPS1 表达与临床病理特征关系; 利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库探究 LUSC 患者 GGPS1 表达对预后的影响。应用最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归分析筛选基因相关系数及风险评分。通过列线图 and 校正曲线评价 GGPS1 对 LUSC 的诊断价值。采用 STRING、GeneMANIA 数据库构建 GGPS1 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。运用 R 语言挑选与 GGPS1 相关差异基因, 并进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析。采用免疫组织化学法检测 LUSC 患者 GGPS1 表达情况, 并分析其与临床病理特征和预后的相关性。**结果**·通过 TIMER2.0 数据库检索到 GGPS1 在多数肿瘤中表达均升高, 且在 LUSC 中呈高表达。UCSC Xena、UALCAN 数据库中 GGPS1 在 LUSC 的表达高于癌旁组织 (均 $P < 0.05$)。UALCAN 和 LinkedOmics 数据库发现 GGPS1 在指标分期较晚患者中的表达水平更高, 且 Kaplan-Meier Plotter 数据库显示 LUSC 患者 GGPS1 高表达总生存期 (overall survival, OS) 较短 ($P < 0.05$)。基于 LASSO 回归评估 LUSC 患者有较好的风险预测效能。构建 LUSC 患者的个性化预测模型具有最佳预测准确度。GO、KEGG 结果显示, GGPS1 相关基因主要与蛋白质代谢、调节脂质和胆固醇代谢过程、尼古丁成瘾、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 信号通路等有关。GGPS1 的代谢功能可能促进肿瘤发生。免疫组化结果提示 GGPS1 主要定位于细胞质中, 且 LUSC 组织中表达高于癌旁组织 ($P < 0.05$), GGPS1 高表达与 LUSC 患者肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期有关 (均 $P < 0.05$), 且 GGPS1 表达高的患者 OS 明显短于低表达者 ($P = 0.000$)。多因素 Cox 回归分析提示 GGPS1 可作为 LUSC 的独立预后因素。**结论**·相较于正常肺组织, GGPS1 在 LUSC 中表达显著升高, 尤其在肿瘤体积较大、淋巴结转移阳性及晚期的患者中表达升高更明显; 且 GGPS1 过表达是 LUSC 患者预后差的独立预测因子。GGPS1 有望成为新的 LUSC 诊治和预防的分子靶点。

[关键词] 香叶基香叶基焦磷酸合成酶; 肺鳞状细胞癌; 生物信息学; 免疫组织化学; 临床意义

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.03.003 **[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金 (2023LHMS08052, 2023MS08019, 2019MS08085, 2018LH08002); 内蒙古自治区人民医院博士科研启动基金 (2020BS06); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202201012, 202201011, 201703011); 内蒙古自治区人民医院院内基金 (2020YN06); 内蒙古医科大学联合项目 (YKD2022LH015); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (2023GLLH0012, 2023GLLH0038)。

[作者简介] 王鑫 (1996—), 男, 硕士生; 电子信箱: 1363166062@qq.com。王晓霞 (1983—), 女, 主任医师, 博士; 电子信箱: xiaoxiawang_2012@163.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 许天祥, 电子信箱: 122784509@qq.com。

[Funding Information] Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2023LHMS08052, 2023MS08019, 2019MS08085, 2018LH08002); Scientific Research Start-up Fund for Doctoral of Inner Mongolia People's Hospital (2020BS06); Health Science and Technology Planning Project of Inner Mongolia Autonomous Region (202201012, 202201011, 201703011); In-Hospital Fund of Inner Mongolia People's Hospital (2020YN06); Joint project of Inner Mongolia Medical University (YKD2022LH015); Joint Scientific Research Foundation of Public Hospital of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (2023GLLH0012, 2023GLLH0038)。

[Corresponding Author] XU Tianxiang, E-mail: 122784509@qq.com。



Expression and clinical significance of geranylgeranyl diphosphate synthase 1 (GGPS1) in lung squamous cell carcinoma

WANG Xin^{1,2*}, WANG Xiaoxia^{3*}, LI Yanqing^{1,2}, ZHENG Yongxin^{1,2}, WU Jie^{2,4}, REN Meng², JIA Xiangdong², XU Tianxiang²

1. Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014060, China; 2. Abdominal Tumor Surgery, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; 3. Critical Care Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; 4. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

[Abstract] Objective To investigate the expression and clinical significance of geranylgeranyl diphosphate synthase 1 (GGPS1) in lung squamous cell carcinoma (LUSC) by bioinformatics and immunohistochemistry. **Methods** Firstly, the transcriptome data of LUSC tissues and paired normal tissues were downloaded from UCSC Xena platform. The data were standardized and differentially expressed by R language, and verified by UALCAN database. UALCAN and LinkedOmics databases were used to analyze the relationship between *GGPS1* expression and clinicopathological features in LUSC patients. The Kaplan-Meier Plotter database was used to explore the effect of *GGPS1* expression on prognosis in LUSC patients. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analyses were applied to screen gene correlation coefficients and risk scores. The diagnostic value of *GGPS1* for LUSC was evaluated by nomogram and calibration curve. The protein-protein interaction (PPI) network of GGPS1 was constructed by using STRING and GeneMANIA databases. R language was used to select the differential genes related to *GGPS1*, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed. The expression of GGPS1 in LUSC patients was detected by immunohistochemistry, and its correlation with clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** Through the TIMER2.0 database, it was found that *GGPS1* expression was increased in most tumors and was highly expressed in LUSC. The expression of *GGPS1* in LUSC was higher than that in adjacent tissues in UCSC Xena and UALCAN databases (both $P < 0.05$). It was found that the expression level of *GGPS1* was higher in patients with late stage in UALCAN and LinkedOmics databases, and the overall survival (OS) of LUSC patients with high expression of *GGPS1* was shorter ($P < 0.05$) in the Kaplan-Meier Plotter database. Assessment of LUSC patients based on LASSO regression had good risk prediction efficacy. Constructing an individualised prediction model for LUSC patients has the best prediction accuracy. The results of GO and KEGG showed that *GGPS1*-related genes were mainly related to protein metabolism, regulation of lipid and cholesterol metabolism, nicotine addiction, phosphatidylinositol3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR), peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) signaling pathway and so on. The metabolic function of *GGPS1* may promote tumorigenesis. The results of immunohistochemistry showed that GGPS1 was mainly located in the cytoplasm, and the expression of GGPS1 in LUSC tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The high expression of GGPS1 was related to tumor size, lymph node metastasis and TNM stage of LUSC patients (all $P < 0.05$), and the OS of patients with high expression of GGPS1 was significantly shorter than that of patients with low expression ($P = 0.000$). Multivariate Cox regression analysis suggested that GGPS1 could be used as an independent prognostic factor for LUSC. **Conclusion** Compared with normal lung tissue, the expression of GGPS1 in LUSC is significantly increased, especially in patients with large tumor volume, positive lymph node metastasis and advanced stage. GGPS1 overexpression is an independent predictor of poor prognosis in LUSC patients. GGPS1 is expected to become a new molecular target for the diagnosis, treatment and prevention of LUSC.

[Key words] geranylgeranyl diphosphate synthase 1 (GGPS1); lung squamous cell carcinoma (LUSC); bioinformatics; immunohistochemistry; clinical significance

根据最新数据显示, 在全部恶性肿瘤中, 2020年全球肺癌新发病例位居第2位, 死亡病例数位居首位。在我国, 肺癌死亡率位居第一, 发病率仅次于乳腺癌^[1]。按照WHO分型标准, 肺癌包括肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)等7种类型, 其中LUSC占30%~40%^[2]。目前, 与临床上治疗LUAD时可选择的小分子靶向药物相比, LUSC的治疗办法有限, 仍以化疗为主; 其次由于其早期进展隐匿, 诊断时已为局部晚期且常伴有转移, 导致LUSC患者总生存期(overall survival, OS)短^[3]。因此, 亟需寻找用于LUSC早期诊断及预测患者预后的新型标志物。

香叶基香叶基焦磷酸合成酶(geranylgeranyl diphosphate synthase 1, GGPS1, 又称为GGPPS、GGDPS)主要定位于人体细胞的细胞质中。迄今为止, 已在动物、植物、真菌以及古细菌中被分离出来。*GGPS1*基因位于染色体1q43上, 其编码基因有5个外显子^[4]。*GGPS1*在人体组织中广泛表达。在mRNA水平上, *GGPS1*在睾丸中表达最高; 在蛋白质层面, 在心脏中表达最高, 在胎盘、睾丸、肺脏、肝脏、肾脏、脾脏、胰腺、大脑、骨骼肌中中等表达^[5]。

研究^[6]发现, GGPS1作为甲羟戊酸途径中的一种分支酶, 参与蛋白质异戊二烯化, 在多种肿瘤中呈过表达, 并且与肿瘤发生和发展密切相关, 影响着患者预后。然而对于GGPS1在LUSC中的相关研究,

目前尚无报道。本研究基于生物信息学和免疫组织化学法分析 *GGPS1* 参与 LUSC 进程的潜在分子机制, 以期为 LUSC 的诊治和预防提供一个新分子靶点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 7 月—2018 年 7 月于内蒙古自治区人民医院住院治疗的 LUSC 患者作为研究对象, 在行肺叶切除术切除离体后 1 h 内, 收集病变及正常组织, 将其固定于福尔马林溶液中。纳入标准: ① 经病理检验确诊为 LUSC。② 首次确诊患者, 术前未行放化疗等抗肿瘤治疗。③ 病例资料保留齐全。排除标准: ① LUAD 及肺小细胞癌患者。② 合并其他部位肿瘤。③ 术前接受放化疗等其他治疗。④ 患者生存信息缺失。

1.2 生物信息学分析

1.2.1 *GGPS1* 泛癌分析 本研究利用 TIMER2.0 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 数据库进行 *GGPS1* 泛癌分析, 设定基因类型为“*GGPS1*”, 比较 TCGA 数据集中 *GGPS1* 在各种类型肿瘤与正常组织中的表达差异情况^[7]。

1.2.2 数据下载与整理 本研究的数据集下载自 UCSC Xena (由 TCGA 数据库衍生的一个非常直观的在线网站, <https://xenabrowser.net/>)。筛选条件: ① 数据来源为 GDC TCGA Lung squamous cell carcinoma (LUSC) 数据集。② 基因表达 RNAseq 为 HTSeq-Counts 和 HTSeq-FPKM。③ 解剖部位为支气管和肺。④ 组织学类型为鳞状细胞癌。⑤ 样本类型为原发肿瘤。临床信息包括: 年龄、性别、吸烟史、分期、T 分期、N 分期、M 分期、*GGPS1* 表达、生存状态、生存期。

1.2.3 *GGPS1* 表达与 LUSC 患者临床特征与预后的关系 本研究利用 UALCAN^[8] (<http://ualcan.path.uab.edu>) 和 LinkedOmics 数据库 (包含 TCGA 中的 32 种肿瘤的数据, <http://www.linkedomics.org>) 探究 *GGPS1* 在 LUSC 组织中的表达水平与肿瘤临床病理特征的关系。在 UALCAN 数据库中检索 *GGPS1* 表达, 设定基因为 *GGPS1*, 选择 TCGA 数据集为 Lung squamous cell carcinoma, 进行 *GGPS1* 表达测定。LinkedOmics 数据库筛选条件: 肿瘤类型选择“TCGA-LUSC”, 基因选择“*GGPS1*”, 数据类型选择“Clinical”。

运用 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (该数据库是基于 GEO、TCGA 及 EGA 等多个平台的基因芯片和 RNA-seq 数据构建而成, <http://kmplot.com/analysis/>) 进行生存分析。筛选条件为: “Gene: *GGPS1*” “Cancer: Lung cancer” “Survival: OS” “Split patients by: Auto select best cutoff” “Histology: Lung squamous cell carcinoma” “Follow up threshold: All”。根据 *GGPS1* 表达中位数将患者分为高低表达组, 比较两组患者的生存差异, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线^[9]。

1.2.4 风险模型与预测模型的构建及验证 将 UCSC Xena 数据库中影响 LUSC 患者 OS 的危险因素, 通过“glmnet”和“survival”包进行最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归分析。应用“ggplot2”和“rms”包来生成列线图, 上部为评分系统, 下部为预测系统。列线图通过各因素的总分准确预测 LUSC 患者的 1、2、3、5、10 年生存率, 绘制校准曲线以显示预测效果。

1.2.5 *GGPS1* 蛋白质相互作用网络分析 分析预测 *GGPS1* 蛋白与其他蛋白间的关系, 采用 STRING (<http://cn.string-db.org>) 数据库构建 *GGPS1* 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 设定 PPI 网络的置信区间 > 0.4 以领域、实验、基因融合、数据库、共生、文本挖掘、共表达作为 PPI 来源^[10]。此外, 采用 GeneMANIA (<http://genemania.org>) 数据库分析 *GGPS1* 的 PPI 网络, 使用现有基因组学和蛋白质组学数据以识别功能相似基因^[11]。

1.2.6 *GGPS1* 差异基因的筛选和功能富集分析 为了鉴定 *GGPS1* 在 LUSC 中的生物学功能, 选定相关性系数 > 0.5、 $P < 0.05$ 为标准, 筛选与 *GGPS1* 存在相关性的差异表达基因。将所选出的相关基因进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析。运用 org.Hs.eg.db、clusterProfiler 包进行功能注释和结果可视化。

1.3 免疫组织化学染色

新鲜的 LUSC 及癌旁组织标本石蜡包埋、连续切片, 脱蜡, 水化, 抗原在热柠檬酸中高压修复, 给予 *GGPS1* 一抗 ($\varphi=1:100$) 室温孵育, 之后加入二抗试剂孵育 30 min, 二氨基联苯胺 (3,3'-diaminobenzidine, DAB) 显色, 苏木精复染, 中性胶密封。

1.4 免疫组织化学检测与判读

按细胞的染色程度记分:不着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。按阳性染色细胞百分比记分:0为0分,1%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,76%~100%为4分。将两项得分相乘即为总评分:≤4分为低表达组,>4分为高表达组。

1.5 随访

随访采用门诊复查、电话回访等方法进行,计算生存时间方法为手术日期到随访截止日期,或非LUSC原因死亡及因复发转移的日期。随访截止时间为2023年6月,中位随访时间56.50个月(0~68个月),无1例失访。

1.6 统计学分析

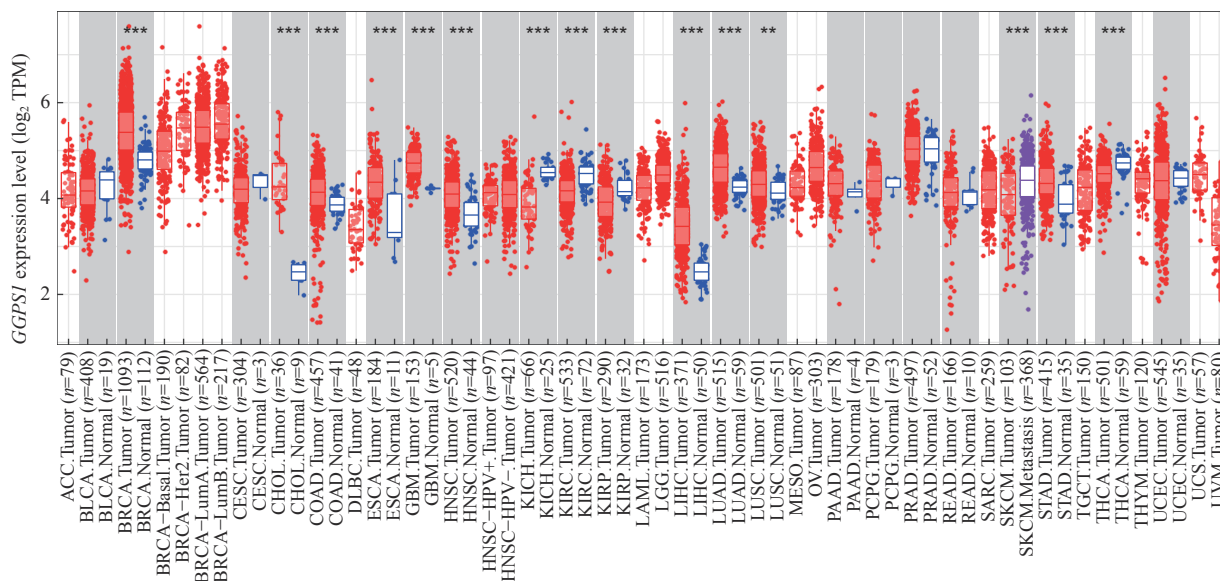
采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,运用R软件(4.2.3版本)进行生物信息学分析和绘图。定性资料以频数(百分率)表示,组间比较使用 χ^2 检验。符合

正态性分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。使用Cox比例风险回归模型,对数据进行单因素和多因素分析。通过Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验对结果进行验证。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GGPS1在LUSC中的生物信息学分析

2.1.1 GGPS1在泛癌中的表达情况 GGPS1在多种癌症类型中表达显著升高(图1),仅在肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)、皮肤黑色素瘤(skin cutaneous melanoma, SKCM)、甲状腺癌(thyroid carcinoma, THCA)中的表达显著降低。在LUSC中,GGPS1表达水平明显升高。



Note: ACC—adrenocortical carcinoma; BLCA—bladder urothelial carcinoma; BRCA—breast invasive carcinoma; CESC—cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; CHOL—cholangiocarcinoma; COAD—colon adenocarcinoma; DLBC—diffuse large B cell lymphoma; ESCA—esophageal carcinoma; GBM—glioblastoma multiforme; HNSC—head and neck squamous cell carcinoma; KICH—kidney chromophobe; KIRC—kidney renal clear cell carcinoma; KIRP—kidney renal papillary cell carcinoma; LAML—acute myeloid leukemia; LGG—brain lower grade glioma; LIHC—liver hepatocellular carcinoma; LUAD—lung adenocarcinoma; LUSC—lung squamous cell carcinoma; OV—ovarian serous cystadenocarcinoma; PAAD—pancreatic adenocarcinoma; PCPG—pheochromocytoma and paraganglioma; PRAD—prostate adenocarcinoma; READ—rectum adenocarcinoma; SARC—sarcoma; SKCM—skin cutaneous melanoma; STAD—stomach adenocarcinoma; THCA—thyroid carcinoma; THYM—thymoma; UCEC—uterine corpus endometrial carcinoma; UCS—uterine carcinosarcoma. Blue represents normal tissue and red represents tumor tissue. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

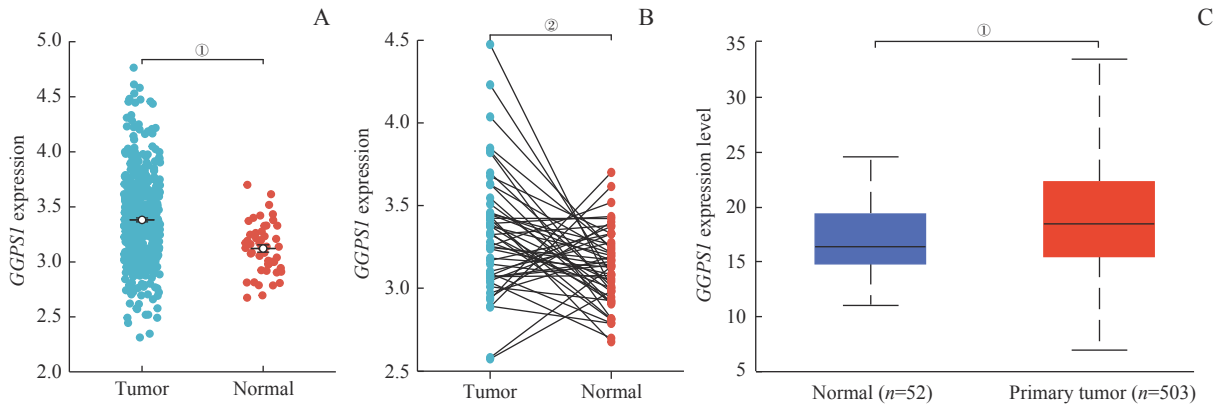
图1 GGPS1在泛癌中的表达

Fig 1 The expression of GGPS1 in pan-carcinoma

2.1.2 GGPS1在LUSC及癌旁组织中的差异表达 利用UCSC Xena数据库进行筛选,共得到496例LUSC组织和49例对应的癌旁正常组织数据,综合比

较(图2A)和配对比较(图2B)都显示与癌旁组织相比,LUSC中GGPS1表达更高(均 $P<0.05$)。通过UALCAN数据库验证发现,GGPS1在503例LUSC组

组织中的表达高于 52 例正常组织 (图 2C, $P=0.000$)。



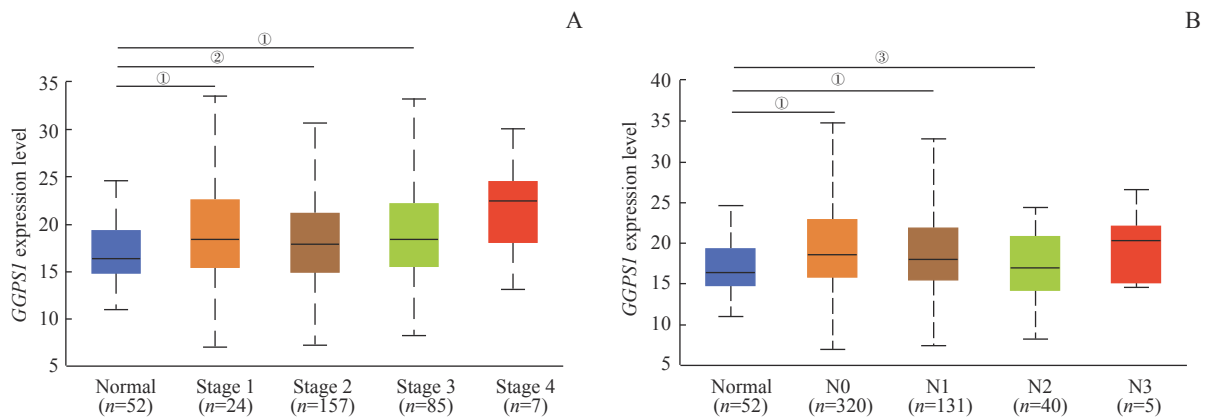
Note: A. *GGPS1* expression in the tumors and normal tissues. B. *GGPS1* expression in the 49 pairs of tumors and normal tissues. C. The expression of *GGPS1* in LUSC in UALCAN database. ① $P=0.000$, ② $P=0.003$.

图2 UCSC Xena 和 UALCAN 数据库中 *GGPS1* 在 LUSC 和癌旁正常组织的差异表达

Fig 2 Differential expression of *GGPS1* in the LUSC and paracancerous normal tissues in the UCSC Xena and UALCAN databases

2.1.3 *GGPS1* 的表达与 LUSC 患者临床病理特征及预后的关系 进一步利用 UALCAN 数据库分析 LUSC 患者 *GGPS1* 的表达与临床分期和淋巴结转移的

关系, 结果显示: 与正常肺组织相比, *GGPS1* 在 Stage 1、2 和 3 组和 N0、N1 和 N2 组的表达差异有统计学意义 (图 3A、B, 均 $P<0.05$)。



Note: A. Comparison of *GGPS1* expression between different stages of patients. B. Comparison of *GGPS1* expression between different N stages of patients. ① $P=0.000$, ② $P=0.001$, ③ $P=0.027$.

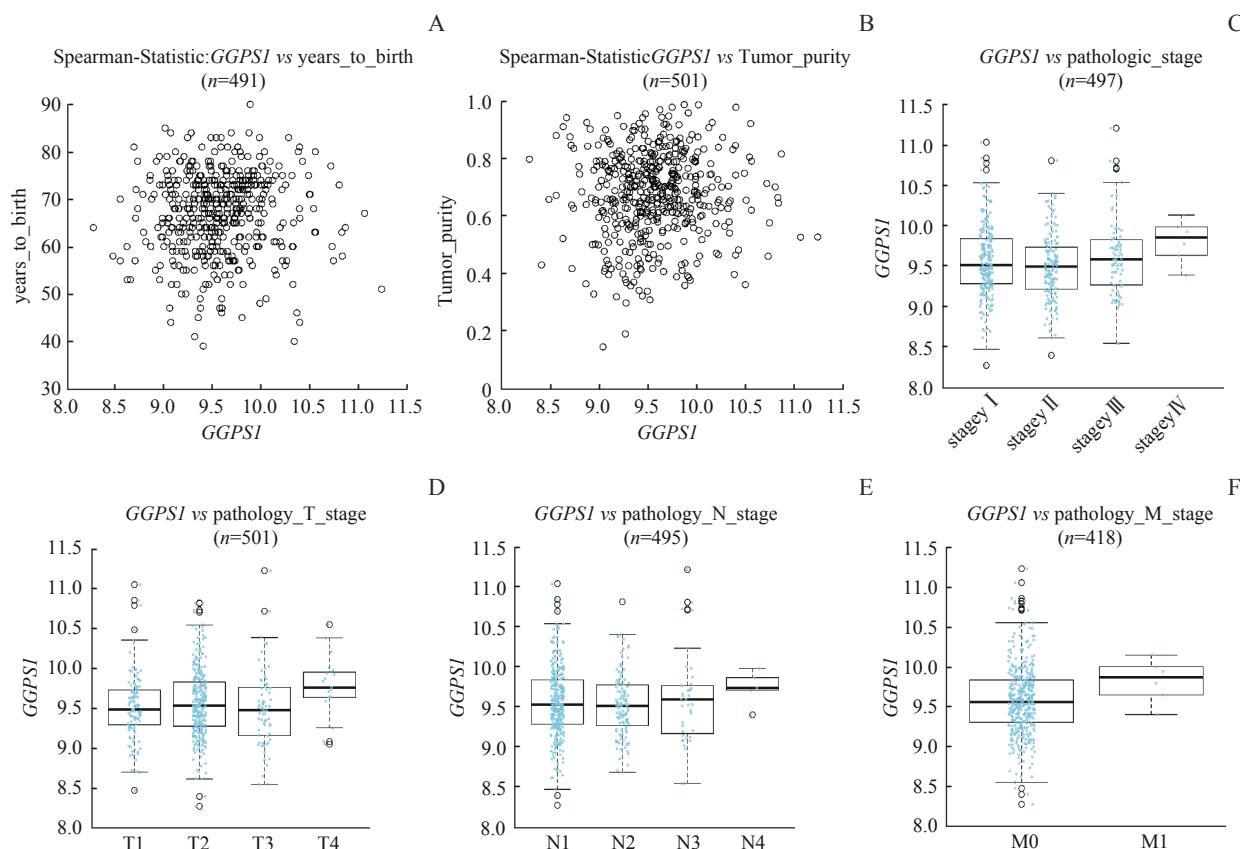
图3 UALCAN 数据库中 *GGPS1* 表达与 LUSC 患者临床病理特征的关系

Fig 3 Relationship between *GGPS1* expression and clinicopathological characteristics of LUSC patients in UALCAN database

应用 LinkedOmics 数据库分析发现: *GGPS1* 表达与 LUSC 患者的 T 分期 (图 4D, $P=0.029$) 显著相关, 而与 LUSC 患者的年龄 (图 4A, $P=0.183$)、肿瘤纯度 (图 4B, $P=0.381$)、病理分期 (图 4C, $P=0.077$)、N 分期 (图 4E, $P=0.439$)、M 分期 (图 4F, $P=0.089$) 无明显相关性。

在 Kaplan-Meier Plotter 数据库中评价 LUSC 患者 *GGPS1* 表达和预后的关系, 结果显示: *GGPS1* 高表达与更差的 OS 显著相关 ($HR=1.29$, $95\%CI$ 1.06~1.56, $P=0.011$, 图 5A), 而与进展后生存 (post progression survival, PPS) 无明显相关性 (图 5B, $P=0.087$), 提示 LUSC 患者预后不良与 *GGPS1* 高表达有关。

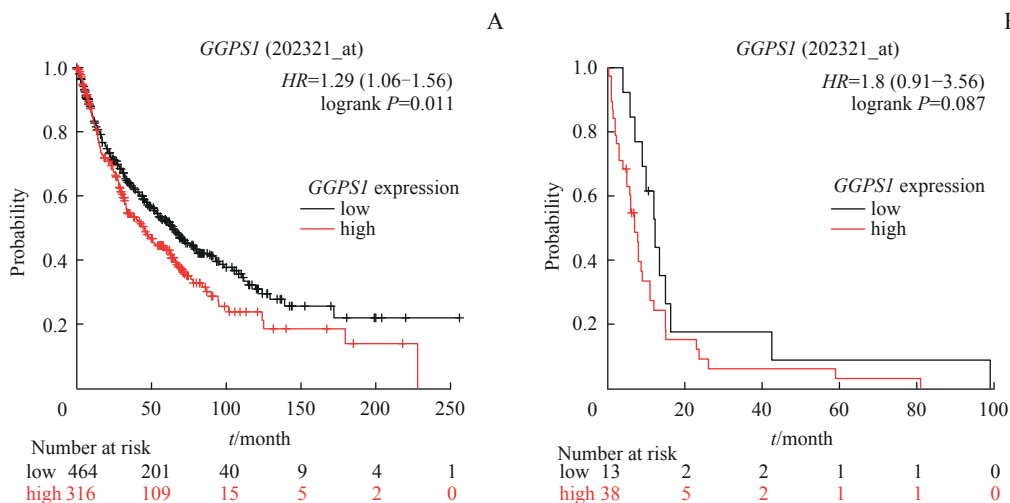
2.1.4 风险评估模型与预后模型的构建及验证 通过 LASSO 回归分析筛选出细胞周期调定点激酶 (cell cycle checkpoint kinase 2, *CHEK2*)、骨髓分化相关标记 (myeloid-associated differentiation marker, *MYADM*) 和三基序蛋白 58 (tripartite motif protein 58, *TRIM58*) 这 3 个候选基因以及相应的 λ 值来计算每个患者的风险评分, 将评分中位数 0.02786 设定为截断值分为高风险组与低风险组 (图 6A)。之后分析高、低风险组的 LUSC 患者 OS 之间的相关性, Kaplan-Meier 曲线结果 (图 6B) 表明高风险组 LUSC 患者 OS 短于低风险组。为评估 LASSO 风险预测效能, 绘制箱线图结果 (图 6C) 显示: LUSC 死亡患者



Note: A. Expression level of *GGPS1* of different ages. B. Expression level of *GGPS1* in different tumor purity. C. Expression level of *GGPS1* in different pathological grades. D. Expression level of *GGPS1* in different T stages. E. Expression level of *GGPS1* in different N stages. F. Expression level of *GGPS1* in different M stages.

图 4 LinkedOmics 数据库中 *GGPS1* 表达与 LUSC 患者临床病理特征的关系

Fig 4 Relationship between *GGPS1* expression and clinicopathological characteristics of LUSC patients in LinkedOmics database



Note: A. Relationship between *GGPS1* expression and overall survival. B. Relationship between *GGPS1* expression and post progression survival.

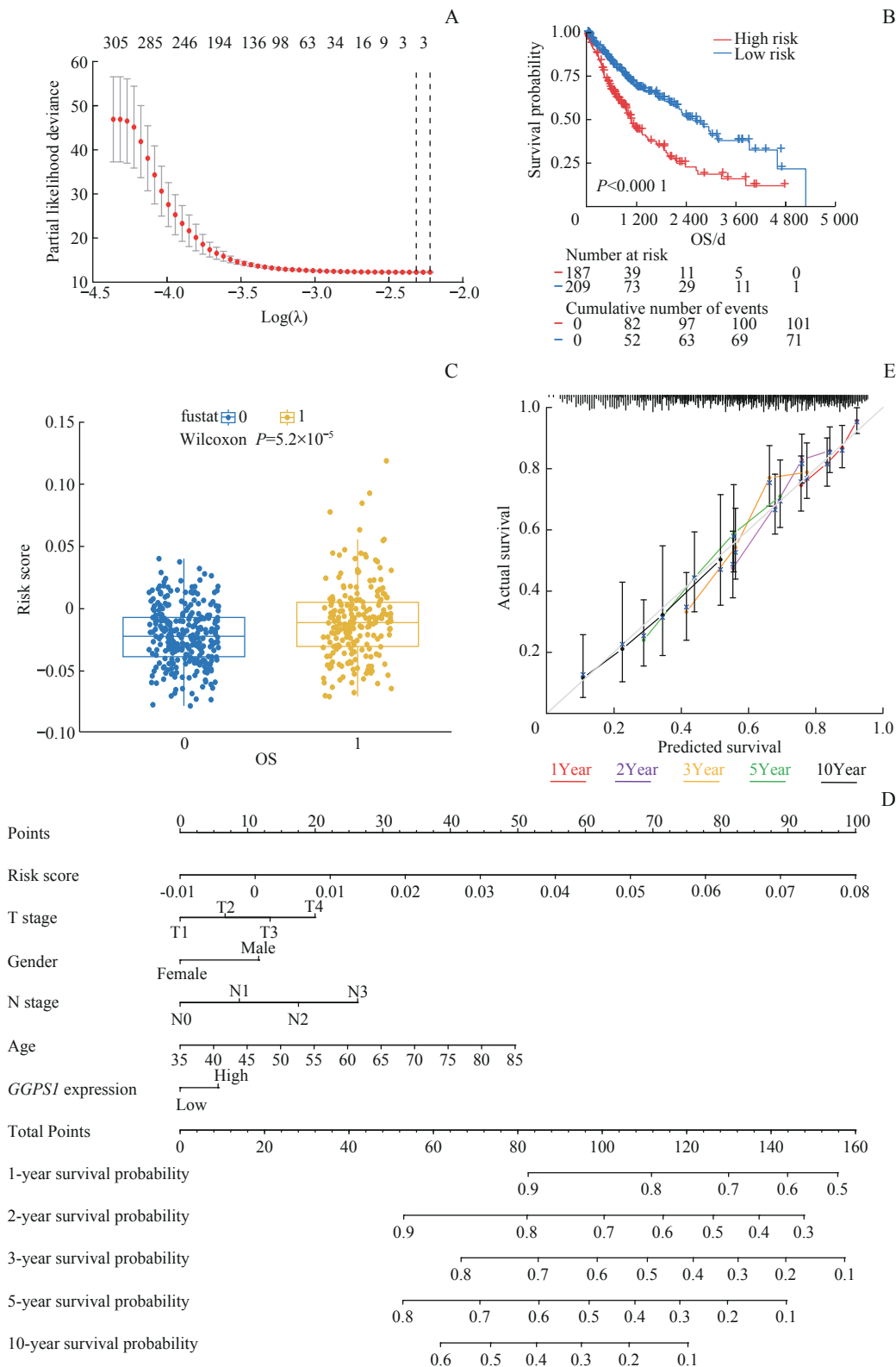
图 5 Kaplan-Meier Plotter 数据库中 *GGPS1* 表达与 LUSC 患者预后的关系

Fig 5 Relationship between *GGPS1* expression and prognosis of LUSC patients in Kaplan-Meier Plotter database

的评分显著高于非死亡患者得分，差异具有统计学意义。以上结果提示基于 LASSO 回归评估 LUSC 患者有较好的风险预测效能。

为便于预测模型的临床应用，构建 LUSC 患者的个体化预测模型。基于风险评分、年龄、性别、T 分

期、N 分期和 *GGPS1* 表达危险因素，通过个体化预测可以估计 LUSC 患者的 1、2、3、5 和 10 年生存概率 (图 6D)，列线图预测生存概率的校准曲线图非常接近理想参考线 (图 6E)，一致性指数为 0.658，表明具有最佳预测准确度。



Note: A. Screening of candidate genes by LASSO-COX analysis. B. Relationship between risk score and overall survival. C. Effect of risk scores on survival outcomes. D. A nomogram for assessing the survival probability of 1-, 2-, 3-, 5- and 10-year for LUSC. E. Calibration curve of the prognostic risk model.

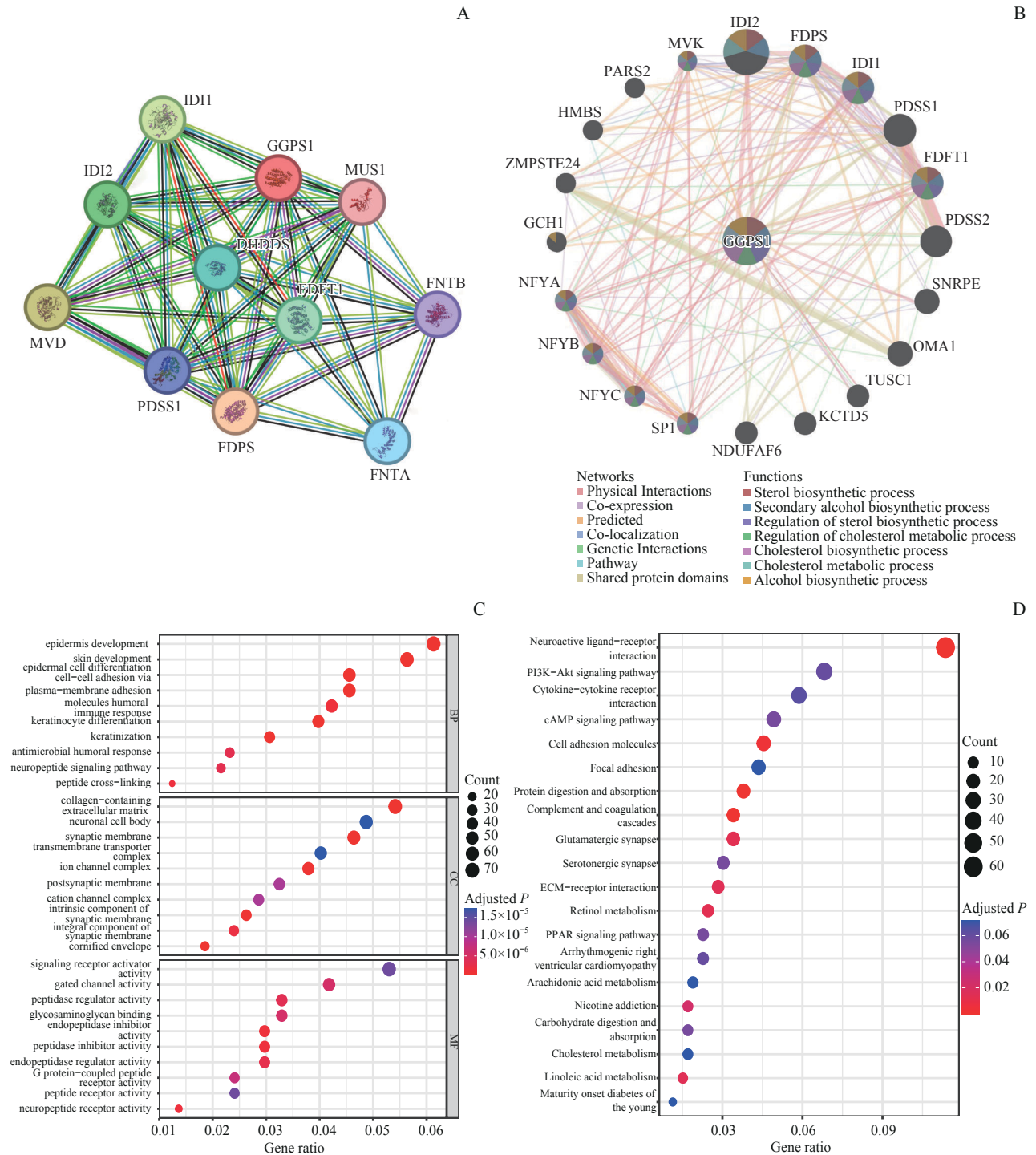
图6 LUSC 患者 LASSO 回归分析与列线图的建立

Fig 6 LASSO regression analyses and establishment of nomogram for LUSC patients

2.1.5 GGPS1 的 PPI 网络分析 使用 STRING 数据库 蛋白网络共有节点数 11 个, 相互作用关系 50 个, 相互探究 GGPS1 相关蛋白的关系, 局部聚类系数为 0.931, 相互作用蛋白网络富集明显 (图 7A, $P=0.000$)。筛选出与

GGPS1蛋白密切相关的10个基因。使用GeneMANIA数据库发现与GGPS1相关的20个基因。如图7B所

示,与GGPS1关系最密切的异戊烯基焦磷酸异构酶2(isopentenyl diphosphate isomerase, IDI2)、IDI1、法尼



Note: A/B. PPI network analysis of STRING database (A) and GeneMANIA database (B). C/D. Bubble plot of GO enrichment analysis (C) and KEGG enrichment analysis (D). MVD—mevalonate diphosphate decarboxylase; DHDDS—dehydrodolichyl diphosphate synthase subunit; PDSS1—decaprenyl diphosphate dynthase subunit 1; FNTA—farnesyltransferase, CAAX box, α ; FNTB—farnesyltransferase, CAAX box, β ; MVK—mevalonate kinase; PARS2—prolyl-TRNA synthetase 2, mitochondrial; SNRPE—small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E; OMA1—OMA1 zinc metallopeptidase; HMBS—hydroxymethylbilane synthase; ZMPSTE24—zinc metallopeptidase STE24; GCH1—GTP cyclohydrolase 1; NFYA—nuclear transcription factor Y subunit α ; NFYB—nuclear transcription factor Y subunit β ; NFYC—nuclear transcription factor Y subunit γ ; SP1—Sp1 transcription factor; NDUFAF6—NADH: ubiquinone oxidoreductase complex assembly factor 6; KCTD5—potassium channel tetramerization domain containing 5; TUSC1—tumor suppressor candidate 1.

图7 GGPS1的PPI网络及GO、KEGG分析

Fig 7 PPI network and GO and KEGG analysis of GGPS1

基焦磷酸合酶 (farnesyl diphosphate synthase, *FDPS*) 和法尼基二磷酸法尼基转移酶 1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase 1, *FDFT1*) 等基因与胆固醇合成有关。

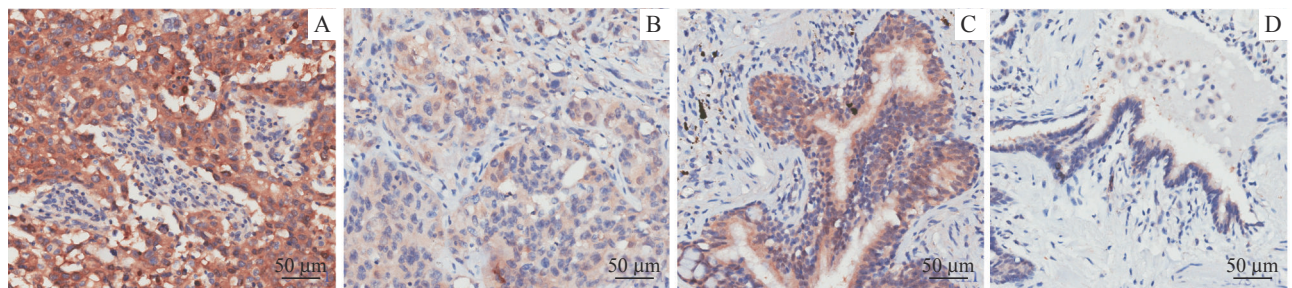
2.1.6 GO、KEGG 分析 为了探索与 *GGPS1* 表达相关的潜在生物学功能, 进行了 GO、KEGG 功能富集分析。GO 分析 (图 7C) 显示 *GGPS1* 相关基因在生物过程 (biological process, BP) 主要集中在表皮发育、表皮细胞分化细胞黏附、质膜黏附和分子体液免疫应答等过程; 在分子功能 (molecular function, MF) 方面, 主要富集于神经元细胞体、突触、跨膜转运复合体和离子通道复合体等功能; 在细胞组分 (cellular component, CC) 中主要集中在 G 蛋白-偶联受体活性、门控通道活性和糖胺聚糖结合等。KEGG 分析结果 (图 7D) 显示, *GGPS1* 相关基因主要参与磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)

信号通路、蛋白质代谢、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 信号通路、脂代谢调节、胆固醇代谢、尼古丁成瘾等。

2.2 LUSC 组织中 GGPS1 免疫组织化学分析

2.2.1 LUSC 患者基线资料 最终纳入 90 例 LUSC 患者, 其中男 84 例, 女 6 例; 年龄 36~78 岁 [(63.92±8.73) 岁], ≤64 岁者 49 例, >64 岁者 41 例; 有吸烟史 41 例, 无吸烟史 49 例; 病变位于左肺者 40 例, 右肺者 50 例; 肿瘤大小 ≤3.0 cm 者 26 例, >3.0 cm 者 64 例; 淋巴结有转移 44 例, 淋巴结无转移 46 例; I~II 期 47 例, III~IV 期 43 例。

2.2.2 LUSC 组织中 GGPS1 的表达情况 选取 LUSC 患者的组织标本行免疫组化染色, 结果发现 (图 8), *GGPS1* 主要定位于 LUSC 的细胞质中。90 例 LUSC 组织中有 48 例呈高表达, 阳性率 53.3%, 其在 LUSC 组织中的表达高于癌旁组织 [29/90 (32.2%), $P=0.004$, 表 1]。



Note: A/B. High expression (A) and low expression (B) of GGPS1 in cancer tissues. C/D. High expression (A) and low expression (B) of GGPS1 in adjacent tissues.

图 8 LUSC 及癌旁组织中 GGPS1 免疫组化染色 (×200)

Fig 8 Immunohistochemical staining of GGPS1 in LUSC and adjacent tissues (×200)

表 1 GGPS1 在中 LUSC 组织与癌旁正常肺组织表达差异

Tab 1 Differential expression of GGPS1 in LUSC and adjacent normal lung tissues

Expression	LUSC (n=90)	Normal (n=90)	χ^2	P value
GGPS1/n(%)			8.193	0.004
Low	42 (46.7)	61 (67.8)		
High	48 (53.3)	29 (32.2)		

2.2.3 GGPS1 表达与 LUSC 临床病理特征的关系 *GGPS1* 表达与 LUSC 的肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期 (均 $P<0.05$) 相关, 而与性别、年龄、吸烟史、肿瘤位置无关 (均 $P>0.05$), 提示 *GGPS1* 可能参与 LUSC 的发生、发展过程 (表 2)。

2.2.4 GGPS1 表达与 LUSC 患者预后的关系 随访 5 年, 90 例 LUSC 患者中 39 例死亡, 分析 LUSC 患者

表 2 GGPS1 表达水平与 LUSC 临床病理特征的相关性

Tab 2 Correlation between GGPS1 expression level and clinicopathological characteristics of LUSC

Characteristic	Total/ n	GGPS1/n(%)		χ^2 value	P value
		Low expression	High expression		
Gender				1.213	0.271
Male	84	41 (48.8)	43 (51.2)		
Female	6	1 (16.7)	5 (83.3)		
Age				0.003	0.955
≤64 years old	49	23 (46.9)	26 (53.1)		
>64 years old	41	19 (46.3)	22 (53.7)		
History of smoking				2.691	0.101
No	41	23 (56.1)	18 (43.9)		
Yes	49	19 (38.8)	30 (61.2)		

Continued Tab

Characteristic	Total/ n	GGPS1/n(%)		χ^2 value	P value
		Low expression	High expression		
Tumor location				0.984	0.321
Left	40	21 (52.5)	19 (47.5)		
Right	50	21 (42.0)	29 (58.0)		
Tumor size				10.247	0.001
≤3 cm	26	19 (73.1)	7 (26.9)		
>3 cm	64	23 (35.9)	41 (64.1)		
Lymph node metastasis				7.626	0.006
No	46	28 (60.9)	18 (39.1)		
Yes	44	14 (31.8)	30 (68.2)		
TNM stage				8.935	0.003
I~II	47	29 (61.7)	18 (38.3)		
III~IV	43	13 (30.2)	30 (69.8)		

GGPS1表达水平与预后的相关性, Kaplan-Meier分析结果如图9所示, GGPS1蛋白阳性表达LUSC患者5年生存期(37.5%, 18/48)低于GGPS1蛋白阴性表达患者(78.6%, 33/42), 且差异具有统计学意义($\chi^2=14.779, P=0.000$)。

2.2.5 LUSC患者总生存期的影响因素分析 临床病表3 影响LUSC患者OS的Cox回归模型

Tab 3 Cox regression model affecting OS of LUSC patients

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Gender	0.652	0.232-1.837	0.419			
Age	0.631	0.336-1.185	0.152			
History of smoking	2.054	1.054-4.003	0.034	2.045	1.024-4.086	0.043
Tumor location	0.878	0.468-1.648	0.686			
Tumor size	2.751	1.151-6.574	0.023	1.621	0.639-4.114	0.309
Lymph node metastasis	3.116	1.577-6.157	0.001	4.039	1.257-12.983	0.019
TNM stage	2.399	1.246-4.619	0.009	0.473	0.147-1.523	0.210
GGPS1 expression	3.872	1.834-8.176	0.000	2.867	1.316-6.242	0.008

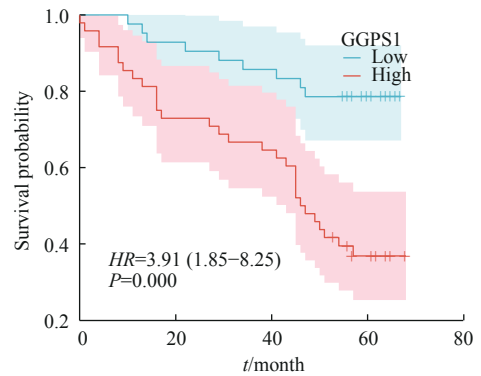
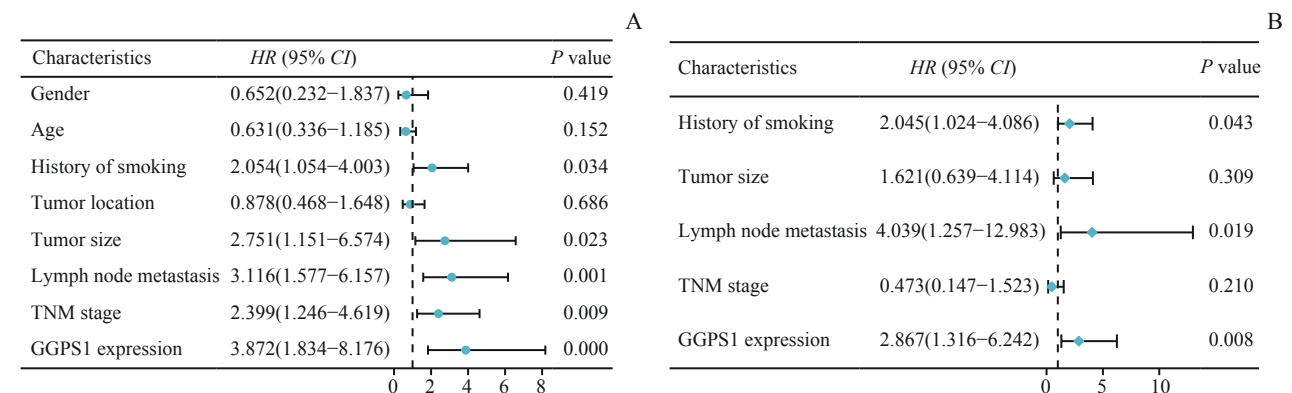


图9 GGPS1不同表达水平LUSC患者OS的生存曲线
Fig 9 Survival curves of OS in LUSC patients with different GGPS1 expression levels

理参数对LUSC患者OS影响的Cox回归分析结果如表3、图10所示。单因素分析显示, 吸烟史、肿瘤大小、TNM分期、淋巴结转移和GGPS1表达与LUSC患者的OS相关, 多因素Cox回归分析结果显示吸烟史(HR=2.045, 95% CI 1.024-4.086, P=0.043)、淋巴结转移(HR=4.039, 95% CI 1.257-12.983, P=0.019)和GGPS1表达(HR=2.867, 95% CI 1.316-6.242, P=0.008)是LUSC患者OS的独立危险因素。



Note: A. Univariate Cox regression analysis tree diagram. B. Multivariate Cox regression analysis tree diagram. HR>1 indicates disadvantageous factors.

图10 Cox回归分析森林图

Fig 10 Forest plot of Cox regression analysis

3 讨论

肺癌是目前最主要的癌症死亡原因, 每年导致的死亡人数超过胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌的总和^[12], 因此, 急需寻找新的生物标志物。GGPS1作为甲羟戊酸途径中的重要分支酶, 催化法尼基焦磷酸 (farnesyl diphosphate, FPP) 合成香叶基香叶基焦磷酸 (geranylgeranyl diphosphate, GGPP)。通过FTase或GGTase I/II, FPP、GGPP可以转移到含有CaaX基序的蛋白质上, 发生蛋白质异戊二烯化——法尼基化和香叶基香叶基化^[13]; 它是脂质修饰的一种, 是小GTP酶 (如Ras和Rho) 的膜定位和激活所必需的。GGPS1的异常表达和活性改变将影响FPP和GGPP的相对含量, 从而破坏蛋白质法尼基化和香叶基香叶基化的平衡, 进而参与多种疾病的调控。

最近KAIYRZHANO等^[14]发现GGPS1双等位基因变异具致病作用, GGPS1基因突变与先天性听力损失和原发性卵巢功能不全相关的肌营养不良症有关。有研究^[15]表明, GGPS1在肝硬化诱导的肝细胞癌的发生发展中起重要作用, 对预测肝细胞癌的生物特征具有临床意义。GGPS1可以作为肾脏血管平滑肌脂肪瘤^[16]、前列腺癌^[17]及口腔鳞状细胞癌^[18]的治疗靶点。此外, 对于GGPS1抑制剂研究显示: 抑制GGPS1能够阻断蛋白的运输, 诱导未折叠蛋白反应和细胞凋亡, 从而导致胰腺导管腺癌^[19]、多发性骨髓瘤^[20]、骨肉瘤和尤文肉瘤^[21]等肿瘤细胞死亡; 抑制GGPS1还可以减缓前列腺癌及乳腺癌的转移能力, 导致全身肿瘤负荷减少^[6]。但LUSC中GGPS1的表达水平及临床意义未见报道。

本研究运用TIMER2.0、UCSC Xena和UALCAN数据库分析LUSC中GGPS1表达情况, 发现GGPS1在多种肿瘤中呈高表达, 在LUSC中表达也高于正常肺组织 ($P<0.05$)。通过UALCAN数据库分析发现GGPS1的表达与肿瘤分期和N分期有关 ($P<0.05$), LinkedOmics数据库研究发现GGPS1的表达与LUSC患者T分期相关 ($P=0.029$)。运用Kaplan-Meier Plotter数据库发现LUSC患者GGPS1高表达与预后不良有关。

进一步采用免疫组织化学法检测GGPS1在LUSC及正常肺组织中的表达情况, 结果发现, GGPS1蛋白在LUSC组织中的表达要显著高于癌旁

组织 ($P<0.05$), 这一结果与数据库结论相符。同时, 先前发现GGPS1在肺、肝、肾、前列腺及口腔肿瘤中表达显著升高。这些数据表明GGPS1的表达水平可能与肿瘤的发展有关。此外, 我们研究结果显示GGPS1的高表达与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期相关, 尤其在肿瘤体积较大、淋巴结转移阳性及晚期LUSC患者中表达水平升高更明显。多因素COX回归显示吸烟史、淋巴结转移和GGPS1表达可以作为LUSC的独立预后因素。这与WANG等^[22]在LUAD中研究相吻合, 其结果显示, GGPS1在LUAD中呈高表达, 且GGPS1的过表达有助于肿瘤转移并与LUAD的不良预后相关, 提示GGPS1可能作为LUAD诊断标志物与治疗靶点。以上提示GGPS1表达水平升高与LUSC的发生、发展密切相关, GGPS1高表达可能促进LUSC的侵袭和转移, 并影响着患者的预后。

此外, 采用LASSO-COX回归分析筛选最具代表性的基因标记, 从而确定了LUSC的3个基因标记。然后, 构建了基于LUSC患者OS的列线图, 用于预测LUSC患者生存概率。纳入风险评分、年龄、性别、T分期、N分期和GGPS1表达的列线图成功识别了预后不良的高风险患者。进一步通过构建GGPS1相关基因的PPI网络, 结果显示与胆固醇合成有关的基因如IDI2、IDII、FDPS和FDFTI与GGPS1关系最为密切。GO分析表明, GGPS1与分子体液免疫应答、细胞电生理活动、G蛋白-偶联受体活性和门控通道活性等细胞生物过程有关。KEGG分析显示GGPS1具有参与蛋白质代谢, 调节脂质、胆固醇代谢过程, 尼古丁成瘾等功能, 且与PI3K/AKT/mTOR、PPAR信号通路相关。脂质代谢作为癌症中最显著的代谢改变, 在促进癌症进展的代谢需求之外发挥着独特的作用^[23-24]。肺癌伴随着血管结构异常, 限制了肺癌细胞的能量供应, 并创造了一个低氧环境, 诱导脂质代谢的改变, 以支持肺肿瘤细胞的生长^[25]。ERSHOV等^[26]研究发现胆固醇合成途径中的酶会导致病理性胆固醇累积, 这可能是癌症的危险因素。吸烟是目前公认的引起肺癌的主要危险因素之一, 香烟中的尼古丁暴露会导致内分泌抵抗途径进一步加重, 从而诱发内分泌失调导致LUSC的进展^[27]。SHEN等^[28]先前研究发现早期生长反应基因-1 (earlygrowthresponsegene-1, Egr-1)/GGPS1/Ras通路吸烟诱导的肺部疾病有关, 在小鼠正常肺组织和

NSCLC 细胞给予烟雾刺激后激活 *GGPS1* 转录, 从而影响 NSCLC 的发生与发展。此外, 有研究发现 mTOR 的激活可诱导 *GGPS1* 的积累, 通过抑制 *GGPS1* 可导致 PI3K/AKT/mTOR 通路被抑制, 从而通过自噬诱导 TSC2-null 细胞凋亡^[15]。因此, 推测 *GGPS1* 在 LUSC 中可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥其癌基因作用。PPAR 能够调节脂质代谢, PPAR 信号通路在癌症中发挥多效性功能^[29]。因此, *GGPS1* 作为作为甲羟戊酸途径中的反式异戊二烯转移酶, 可能通过影响多种代谢途径而影响肿瘤的发生与发展, 通过与其关联的蛋白组成信号网络而发挥促癌的作用。

综上所述, 本研究通过生信分析和免疫组织化学实验验证发现, 在 LUSC 中 *GGPS1* 表达上调, 其高表达促进 LUSC 的转移和增殖, 是 LUSC 患者的独立危险因素, 提示 *GGPS1* 有望成为 LUSC 的生物标志物和潜在的治疗靶点。功能富集分析显示 *GGPS1* 可能通过多种功能及信号通路参与 LUSC 的发生与发展, 为后续的研究方向提供了参考。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的实验已通过内蒙古自治区人民医院伦理委员会的审核批准(文件号 202400501L)。实验过程均遵照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

The experimental protocol in this study were reviewed and approved by the Ethics Committee of the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, (Approval Letter No. 202400501L, dated 12/01/2024), and the experimental protocol were carried out by following the guidelines of *Measures for Ethical Review of Biomedical Research Involving Humans*. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

作者贡献/Authors' Contributions

王鑫、王晓霞、许天祥参与了实验设计; 王鑫负责撰写论文; 王鑫、李彦庆、郑永鑫、乌杰、任猛参与了论文修改; 王晓霞、贾向东、许天祥参与了论文审阅。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by WANG Xin, WANG Xiaoxia and XU Tianxiang. The manuscript was drafted by WANG Xin and was revised by WANG Xin, LI Yanqing, ZHENG Yongxin, WU Jie and REN Meng. The manuscript was reviewed by WANG Xiaoxia, JIA Xiangdong and XU Tianxiang. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-09-13
- Accepted: 2023-12-28
- Published online: 2024-03-28

参·考·文·献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 549-570.
General Office of National Health Commission. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2022 edition)[J]. *Union Medical Journal*, 2022, 13(4): 549-570.
- [3] LAZZARI C, KARACHALIOU N, GREGORC V, et al. Second-line therapy of squamous non-small cell lung cancer: an evolving landscape[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(6): 469-479.
- [4] ERICSSON J, GREENE J M, CARTER K C, et al. Human geranylgeranyl diphosphate synthase: isolation of the cDNA, chromosomal mapping and tissue expression[J]. *J Lipid Res*, 1998, 39(9): 1731-1739.
- [5] KUZUGUCHI T, MORITA Y, SAGAMI I, et al. Human geranylgeranyl diphosphate synthase. cDNA cloning and expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(9): 5888-5894.
- [6] 王鑫, 许天祥, 李彦庆等. GGPPS 及其抑制剂在肿瘤中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2023, 43(6): 831-840.
WANG X, XU T X, LI Y Q, et al. Research progress of GGPPS and its inhibitors in tumors[J]. *Chemistry of Life*, 2023, 43(6): 831-840.
- [7] LI T W, FU J X, ZENG Z X, et al. TIMER2. 0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W509-W514.
- [8] CHANDRASHEKAR D S, KARTHIKEYAN S K, KORLA P K, et al. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform[J]. *Neoplasia*, 2022, 25: 18-27.
- [9] NAGY Á, LÁNCZKY A, MENYHÁRT O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9227.
- [10] SZKLARCZYK D, KIRSCH R, KOUTROULI M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [11] FRANZ M, RODRIGUEZ H, LOPES C, et al. GeneMANIA update 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W60-W64.
- [12] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24.
- [13] MANASWIYOUNGKUL P, DE ARAUJO E D, GUNNING P T. Targeting prenylation inhibition through the mevalonate pathway[J]. *RSC Med Chem*, 2020, 11(1): 51-71.
- [14] KAIYRZHANOV R, PERRY L, ROCCA C, et al. GGPS1-associated muscular dystrophy with and without hearing loss[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(9): 1465-1474.
- [15] YU D C, LIU J, CHEN J, et al. GGPPS1 predicts the biological character of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 248.

- [16] ZHAO D D, YUAN J, CHENG Q, et al. Evidence for a role of geranylgeranylation in renal angiomyolipoma and renal epithelioid angiomyolipoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 1523-1530.
- [17] WEISSENRIEDER J S, REILLY J E, NEIGHBORS J D, et al. Inhibiting geranylgeranyl diphosphate synthesis reduces nuclear androgen receptor signaling and neuroendocrine differentiation in prostate cancer cell models[J]. *Prostate*, 2019, 79(1): 21-30.
- [18] HUANG K, HAN L, XU H M, et al. The prognostic role and metabolic function of GGPS1 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1109403.
- [19] HANEY S L, VARNEY M L, CHHONKER Y S, et al. Inhibition of geranylgeranyl diphosphate synthase is a novel therapeutic strategy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(26): 5308-5320.
- [20] HANEY S L, VARNEY M L, WILLIAMS J T, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase inhibitor and proteasome inhibitor combination therapy in multiple myeloma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 5.
- [21] HANEY S L, FENG D, CHHONKER Y S, et al. Evaluation of geranylgeranyl diphosphate synthase inhibition as a novel strategy for the treatment of osteosarcoma and Ewing sarcoma[J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(1): 62-74.
- [22] WANG X X, XU W J, ZHAN P, et al. Overexpression of geranylgeranyl diphosphate synthase contributes to tumour metastasis and correlates with poor prognosis of lung adenocarcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2177-2189.
- [23] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [24] ZHANG C J, ZHU N, LI H F, et al. New dawn for cancer cell death: emerging role of lipid metabolism[J]. *Mol Metab*, 2022, 63: 101529.
- [25] 胡婵婵, 范毅, 徐源, 等. 脂质代谢在肺癌发生发展及诊疗领域中的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(12): 1766-1771.
- HU C C, FAN Y, XU Y, et al. Lipid metabolism and lung cancer: emerging roles in occurrence, progression, diagnosis and treatment [J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2022, 42(12): 1766-1771.
- [26] ERSHOV P, KALUZHSKIY L, MEZENTSEV Y, et al. Enzymes in the cholesterol synthesis pathway: interactomics in the cancer context [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 895.
- [27] XU H, WANG Q S, SUN Q, et al. In type 2 diabetes induced by cigarette smoking, activation of p38 MAPK is involved in pancreatic β -cell apoptosis[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(10): 9817-9827.
- [28] SHEN N, GONG T, WANG J D, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammatory responses are mediated by EGR-1/GGPPS/MAPK signaling[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 110-118.
- [29] CHANG W H, LAI A G. The pan-cancer mutational landscape of the PPAR pathway reveals universal patterns of dysregulated metabolism and interactions with tumor immunity and hypoxia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1448(1): 65-82.

[本文编辑] 张慧俊