

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.009

IGF2BP3和UXS1在肝细胞癌中的表达、靶向调控及协同作用机制

邓玉龙, 韦莲青, 吴星辰, 谢晓婷, 熊丹丹(广西医科大学第一附属医院 病理科, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的:**探讨胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3(IGF2BP3)、尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸脱羧酶1(UXS1)在肝细胞癌(HCC)中的表达特征、预后价值及两者协同作用的分子机制。**方法:**整合UALCAN、cBioPortal、ENCORI、TISCH2、GDSC等公共数据库的转录组数据,对IGF2BP3和UXS1进行表达、预后评估、功能富集及药物敏感性等分析。收集GEO数据库的单细胞RNA测序(scRNA-seq)数据,分析细胞通信、单细胞代谢评分,系统解析IGF2BP3-UXS1轴在HCC中的具体作用。**结果:**IGF2BP3、UXS1在HCC组织中均显著高表达,且高表达患者总生存期显著缩短(均 $P < 0.05$)。采用CRISPR技术敲除IGF2BP3或UXS1后,多种HCC细胞的增殖能力受到明显抑制。scRNA-seq分析揭示了IGF2BP3、UXS1在肝细胞等细胞类型中的广泛表达分布,前者在细胞分化晚期上调,后者则在细胞分化早、中期高表达。IGF2BP3、UXS1高表达组均显著激活了MIF通路,同时IGF2BP3的高表达削弱了成纤维细胞的相互作用,而UXS1的高表达则增强了T细胞的信号转导功能。IGF2BP3与UXS1在表达相关性中存在显著的正相关($r = 0.432$, $P < 0.05$)。沉默IGF2BP3结合位点会导致UXS1表达水平变化($F = 0.333$)。功能富集分析提示,IGF2BP3与UXS1协同调控能量代谢、蛋白质翻译等生物学过程。在IGF2BP3或UXS1高表达的细胞亚群中,发现两者与多个糖代谢相关通路存在显著关联。IGF2BP3、UXS1高表达的患者对优普色替等药物表现出显著的敏感性,还对药物那维托克等表现出显著的耐药性。**结论:**IGF2BP3、UXS1在HCC中高表达,两者通过调控糖代谢重编程的协同作用促进HCC恶性生物学行为。

[关键词] 肝细胞癌;胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3;尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸脱羧酶1;糖代谢重编程;单细胞测序;巨噬细胞迁移抑制因子通路

[中图分类号] R735.7;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)01-0066-11

Expression characteristics, targeted regulation, and synergistic mechanisms of IGF2BP3 and UXS1 in hepatocellular carcinoma

DENG Yulong, WEI Lianqing, WU Xingchen, XIE Xiaoting, XIONG Dandan (Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression characteristics and prognostic significance of insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 (IGF2BP3) and the uridine diphosphate-glucuronate decarboxylase 1 (UXS1) as well as the molecular mechanisms of the synergistic interaction between them in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Transcriptomic data from multiple public databases, including UALCAN, cBioPortal, ENCORI, TISCH2, and GDSC were integrated to analyze the expressions, prognosis, functional enrichment, and drug sensitivity of IGF2BP3 and UXS1. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) data from the GEO repository were further collected to examine cell-cell communication and single-cell metabolic activity, thereby systematically analyzing the specific function of the IGF2BP3-UXS1 axis in HCC. **Results:** The expressions of IGF2BP3 and UXS1 were significantly upregulated in HCC tissues, and high expressions of either gene were associated with markedly shorter overall survival (both $P < 0.05$). CRISPR-mediated knockout of IGF2BP3 or UXS1 substantially suppressed the proliferative capacity of multiple HCC cell lines. scRNA-seq analysis revealed broad expressions of both genes across hepatic cell population: IGF2BP3 expression was upregulated during late-stage hepatocyte differentiation, whereas UXS1 was highly expressed during early and mid differentiation stages. High expressions of IGF2BP3 or UXS1 significantly activated the MIF signaling pathway. Elevated expression of IGF2BP3 weakened the interactions between fibroblast-tumor cells, while high expression of UXS1 enhanced T-cell signal transduction. A significant positive correlation was observed between the expressions of IGF2BP3 and UXS1 ($r = 0.432$, $P < 0.05$). Silencing of the IGF2BP3 binding site resulted in changes in UXS1 expression levels ($F = 0.333$). Functional enrichment analyses indicated that IGF2BP3 and UXS1 synergistically regulated key biological processes, including energy metabolism and protein translation. Moreover, both genes showed strong associations with multiple glycometabolic pathways in high-expression tumor subpopulations. Patients

[基金项目] 广西自然科学基金(2024GXNSFAA010057);国家级大学生创新创业训练计划项目(202410598035);广西医科大学未来学术之星基金(WLXSZX24076)

[作者简介] 邓玉龙, 本科生

[通信作者] 熊丹丹(扫码获取作者通信方式)



with high IGF2BP3 or UXS1 expressions exhibited heightened sensitivity to uprosertib and pronounced resistance to navitoclax. **Conclusion:** IGF2BP3 and UXS1 are highly expressed in HCC. Both genes promote malignant biological behaviors of HCC by regulating coordinated reprogramming of glucose metabolism.

[Key words] hepatocellular carcinoma (HCC); insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3); uridine diphosphate-glucuronate decarboxylase 1 (UXS1); reprogramming of glucose metabolism; single-cell RNA sequencing (scRNA-seq); macrophage migration inhibitory factor pathway (MIF pathway)

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(1): 66-76. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.009]

肝癌是全球癌症相关死亡的第三大原因, 预计到 2040 年, 肝癌病例将从 2020 年的 90.57 万例增加到 140 万例, 其中肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占所有原发性肝癌的 80%^[1]。HBV 和 HCV 感染及代谢相关脂肪性肝病显著增加 HCC 的风险^[2-3]。HCC 起病隐匿, 尽管甲胎蛋白、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 等关键生物标志物为 HCC 的早期诊断提供了重要工具^[4], 但现有标志物对早期病变的敏感性和特异性不足, 约 70% 的患者在初诊时已进展至晚期, 无法接受根治性治疗, 导致预后极差^[5]。如何挖掘新型高效的诊疗标志物是当前面临的主要挑战之一。RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP) 可通过识别并结合 mRNA, 调控基因表达的稳定性和翻译效率^[6]。RBP-RNA 调控网络的失调在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[7]。近年来, 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3, IGF2BP3) 作为重要的 RBP, 在 HCC 中的作用逐渐被阐明。其在 HCC 中异常高表达, 与肿瘤侵袭性增强、早期复发和不良预后密切相关^[8], 但其机制仍待探索。尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸脱羧酶 1 [uridine diphosphate (UDP)-glucuronate decarboxylase 1, UXS1] 作为 UDP-葡萄糖醛酸 (UDP-glucuronic acid, UDPGA) 代谢通路的核心酶, 其介导的 UDPGA 向 UDP-木糖的转化在肿瘤代谢重编程中具有重要作用^[9-12]。本团队前期研究^[13]发现, IGF2BP3 可能通过调控 UXS1 等代谢相关基因的稳定性促进 HCC 进展。本研究将整合转录组和单细胞 RNA 测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 等多维度数据解析 IGF2BP3-UXS1 调控轴影响 HCC 进展的分子机制, 为开发新型靶向治疗策略提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 IGF2BP3 与 UXS1 表达数据的收集与分析

本研究系统收集并分析了 IGF2BP3 与 UXS1 在 HCC 中的多组学表达数据。(1) 基于 TCGA 数据库的 371 例 HCC 组织和 50 例正常组织样本, 通过 UALCAN^[14] 平台比较了两者的表达差异及其预后价值。(2) 利用 CCLE 数据库分析多种 HCC 细胞中 IGF2BP3 与 UXS1 的转录水平^[15], 同时整合 CRISPR 敲除数据和 CERES 算法, 定

量评估它们对 HCC 细胞增殖的调控作用 (负分表示敲除抑制细胞生长)^[16]。(3) 通过 cBioPortal 数据库分析 IGF2BP3 与 UXS1 在 1 130 例 HCC 样本中的基因突变情况^[17], 结合 TISCH2 和 TIMER2.0 平台^[18] 研究二者在免疫细胞中的表达与肿瘤免疫微环境的关系。

1.2 scRNA-seq 分析 IGF2BP3、UXS1 在单细胞中的表达分布特征

本研究基于 GEO 数据库中的 GSE149614 单细胞测序数据集, 系统分析 IGF2BP3 和 UXS1 在 HCC 中的细胞特异性表达特征。为确保研究对象的同质性, 对原始数据进行严格筛选, 最终纳入 10 例原发性 HCC 样本和 8 例癌旁样本 (排除了存在淋巴转移和肝门静脉癌栓的样本)。在数据分析过程中, 首先通过质量控制标准 ($200 < nFeature_RNA < 8\ 000$ 且线粒体基因占比 $< 10\%$) 筛选高质量细胞, 随后采用 Harmony 算法消除批次效应, 并运用 UMAP 降维可视化技术对细胞进行聚类分析 (分辨率为 0.4), 最终基于特征基因表达谱完成细胞类型注释^[19]。在此基础上, 绘制 IGF2BP3 和 UXS1 在不同细胞亚群中的表达图谱, 定量分析各细胞类型的组成比例, 以及拟时序分析 (Pseudotime) 两者在细胞发育/分化时序的表达位置^[20]。为进一步揭示其功能意义, 根据 IGF2BP3、UXS1 表达水平将细胞分为高、低表达组, 利用 CellChat 软件系统解析这些细胞亚群通过配体-受体互作建立的细胞通信网络, 以及差异表达细胞参与的特异性信号通路^[21]。

1.3 ENCORI 数据库分析 IGF2BP3 与 UXS1 基因表达相关性与协同调控作用

本研究基于 ENCORI 数据库^[22] 的 RNA-seq 数据, 采用 Pearson 相关系数定量分析 IGF2BP3 与 UXS1 在 HCC 中的表达相关性。同时, 收集该数据库的 RBP-mRNA 互作数据, 通过 CLIP-seq 推导出的 RBP 结合位点数据, 结合位点阈值为 IGF2BP3 序列 200 碱基 (bp) 范围, 采用数据库以 $F \leq 0.1$ 为检测到基因表达水平变化的阈值标准, 系统分析 IGF2BP3-UXS1 相互作用, 从转录水平和转录后调控层面揭示两者的功能关联。

1.4 基因互作与 scMetabolism 算法联合分析 IGF2BP3 与 UXS1 的潜在代谢途径

通过 GeneMANIA 平台 (<https://genemania.org/>) 构

建IGF2BP3与UXS1参与的基因互作网络,并对其共同调控的生物学功能进行富集分析。进一步基于scRNA-seq数据集GSE149614,运用scMetabolism软件包系统比较IGF2BP3和UXS1高、低表达组在糖代谢通路中的活性差异,以揭示二者在代谢重编程中的潜在作用。

1.5 药物基因组学数据库分析IGF2BP3或UXS1表达与抗肿瘤药物的敏感性

基于药物基因组学数据库 Genomics of Drug Sensitivity in Cancer(GDSC)^[23],下载有关肿瘤药物反应和敏感基因组标志物的数据为训练集,使用oncopredict包构建回归模型后,输入TCGA-LIHC数据集的数据进行测试。研究共提取198种常见的肿瘤化疗药物,以半数抑制浓度(IC₅₀)值预测IGF2BP3或UXS1表达量高低人群对药物的敏感性,比较不同亚组之间化疗药物敏感性的差异。

1.6 统计学处理

采用R 4.3.0进行统计学分析。在scRNA-seq数据和TCGA-LIHC数据集中,采用Wilcoxon来评估IGF2BP3或UXS1基因高低表达数据的差异。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IGF2BP3、UXS1在HCC中的高表达并预测不良预后

基于TCGA数据库分析结果(图1A)显示,与正常肝组织相比,IGF2BP3和UXS1在HCC组织中均呈显著高表达(均 $P < 0.05$),提示两者可能参与HCC的发生发展过程。

生存分析结果(图1B)显示,IGF2BP3或UXS1高表达患者的总体生存期显著短于低表达组患者(均 $P < 0.05$),提示二者可能作为HCC不良预后的潜在分子标志物。

在HCC细胞中的表达分析结果(图1C)显示,IGF2BP3在JHH4细胞中表达最高,而UXS1在JHH1细胞中表达最为显著。CRISPR敲除数据(图1D)显示,IGF2BP3敲除后导致8种HCC细胞系的增殖能力均受到显著抑制,以SMU398细胞的增殖抑制作用最为明显;UXS1敲除后也显著抑制了11种HCC细胞系的增殖,以HUH7细胞的抑制效果最为显著。

通过分析IGF2BP3、UXS1在不同免疫细胞中的表达分布情况,结果(图1E)显示,IGF2BP3在GSE146115和GSE166635数据集中的恶性肿瘤细胞中表达量最高[log₁₀(TPM+1)值分别为0.16、0.07],而UXS1在这两个数据集中分别以CD8⁺T细胞和Treg细胞表达量最高[log₁₀(TPM+1)值分别为0.17和0.23]。

在基因变异层面,HCC组织中IGF2BP3和UXS1分别存在1.8%和0.6%的遗传变异频率。IGF2BP3的变

异类型主要为错义突变、截短突变和基因扩增,而UXS1则主要表现为错义突变、扩增和深度缺失。两者的主要突变位点分别位于KH-1结构域和E136G位点(图1F)。

IGF2BP3和UXS1高表达与多种免疫细胞浸润显著相关,包括:CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞及髓样树突细胞(mDC)(均 $P < 0.05$,图1G、H)。

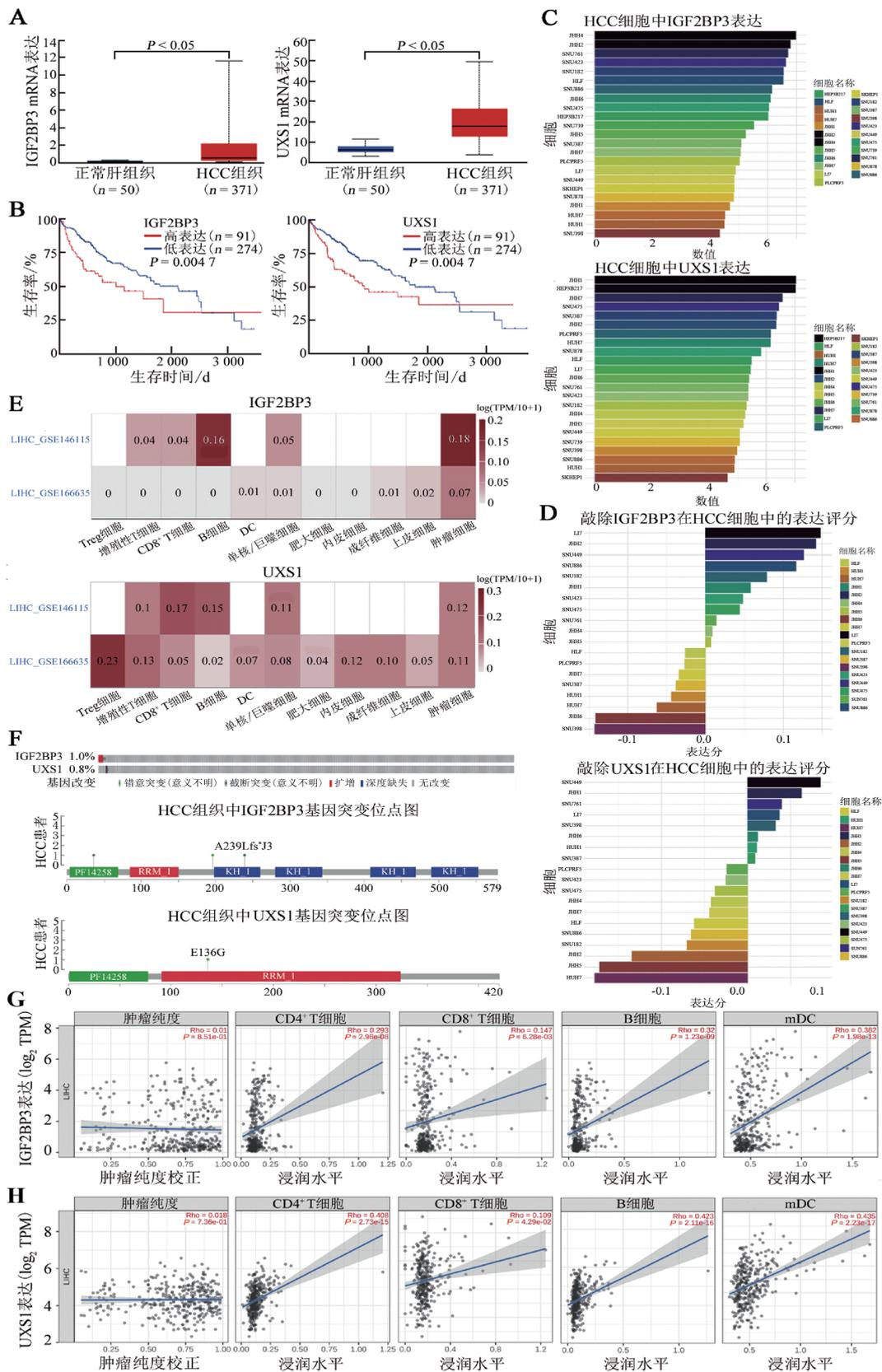
2.2 IGF2BP3、UXS1在单细胞中均表达,并影响细胞发育轨迹及MIF通路互作

通过UMAP降维分析,在单细胞转录组数据中鉴定出12个细胞亚群(图2A),经特征基因标记鉴定为9种主要细胞类型,包括B细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、肝细胞、肝巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T细胞(图2B)。表达定位分析显示,IGF2BP3在肝细胞中特异性高表达,而UXS1则在肝细胞、肝巨噬细胞和T细胞中广泛表达(图2C~F)。

随后,对平均表达量大于0.1的关键基因进行降维处理,基于这些关键基因的表达模式,构建了细胞在多维空间中的分布和聚类图谱。通过追踪上皮细胞和成纤维细胞在拟时序轨迹(从早期到晚期)中的状态变化(图2G~J),发现IGF2BP3主要在晚期阶段呈现高表达,而UXS1则在早、中期阶段表达水平较高,两者的表达模式均随着细胞发育轨迹表现出显著的动态变化特征(图2K)。

基于单细胞分群和细胞注释结果,首先分析了整体细胞通信网络特征,发现肝细胞表现出最强的细胞间通信能力(图2L、M)。随后,根据IGF2BP3和UXS1的表达水平将细胞群定量划分为高表达与低表达2个亚群,分别进行了详细的通信网络分析。结果显示,在低表达组中,IGF2BP3和UXS1低表达细胞亚群均表现出相似的通信特征,其输入和输出互作强度均以中性粒细胞和上皮细胞最为显著。在高表达组中,IGF2BP3高表达细胞亚群与肝巨噬细胞、上皮细胞建立了最强的输入和输出互作;相比之下,UXS1高表达细胞亚群则维持了与中性粒细胞、上皮细胞之间最强的通信连接(图2N、O)。

IGF2BP3和UXS1高表达的细胞亚群与巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)信号通路(CD74、CXCR4、CD44)互作分析结果(图3A、B)显示,IGF2BP3高表达导致细胞间通信整体减弱,特别是与成纤维细胞的互作完全缺失;而UXS1高表达则显著增强细胞间通信连接。值得注意的是,MIF通路关键分子CD74、CXCR4和CD44在单细胞水平平均呈现显著高表达(图3C)。信号转导模式分析进一步表明,IGF2BP3高表达细胞的信号枢纽集中于肝巨噬细胞,而UXS1高表达细胞则主要通过T细胞进行信号转导(图3D、E)。



A: 基于 TCGA 数据库分析 IGF2BP3 和 UXS1 在正常肝组织和 HCC 组织中的表达差异; B: HCC 患者中 IGF2BP3 和 UXS1 高、低表达的生存分析; C: IGF2BP3 和 UXS1 在多种 HCC 细胞中的表达特征; D: 敲除 IGF2BP3 或 UXS1 基因抑制了多种 HCC 细胞的增殖; E: TISCH 数据库中 IGF2BP3 和 UXS1 在不同免疫细胞类型的表达分布情况; F: 在 HCC 中 IGF2BP3 和 UXS1 基因改变比例及基因突变位点示意图; G: IGF2BP3 表达水平与 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、mDC 浸润相关 (均 P < 0.05); H: UXS1 表达水平与 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、mDC 浸润相关 (均 P < 0.05)。

图 1 IGF2BP3 和 UXS1 在 HCC 中的表达特征

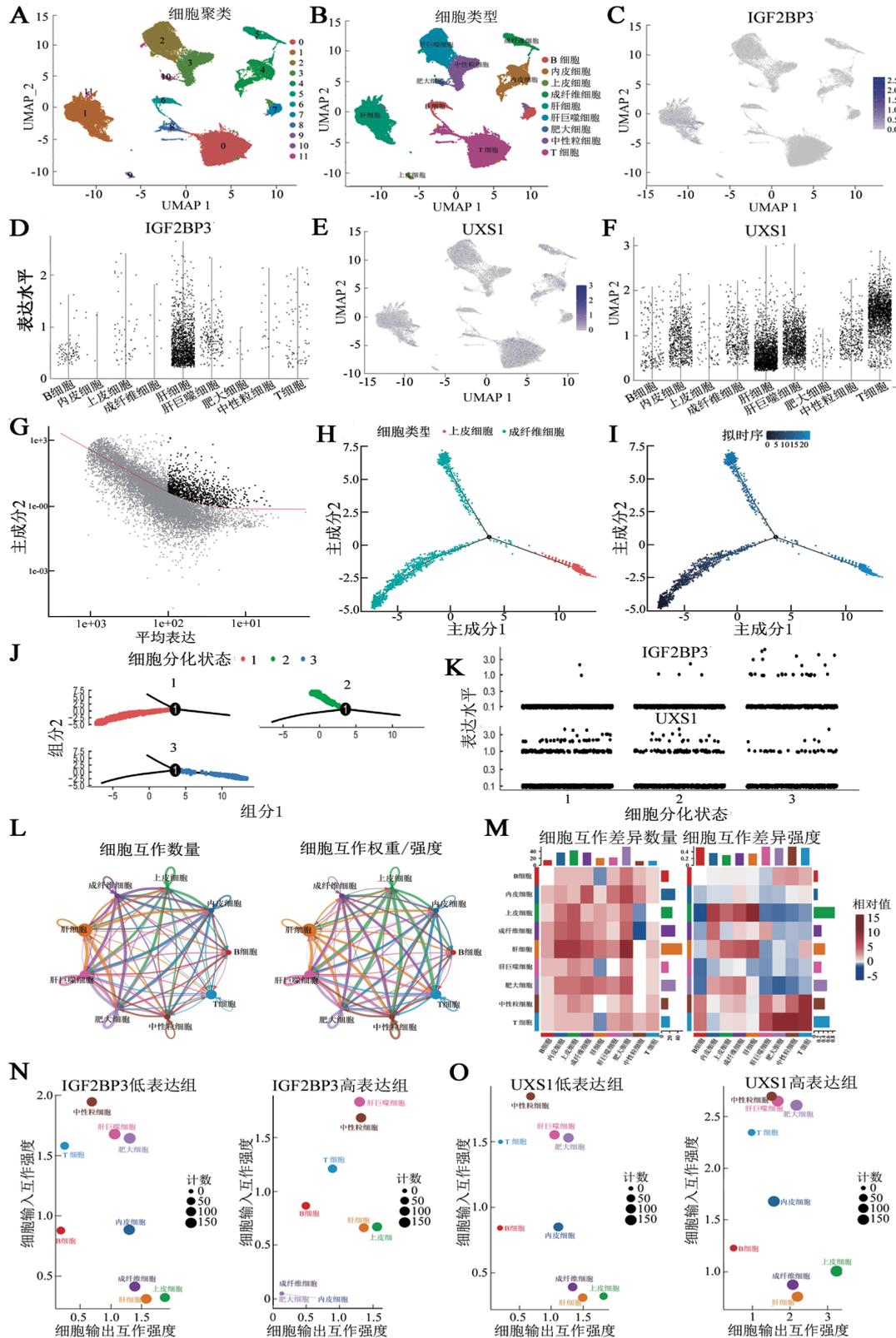
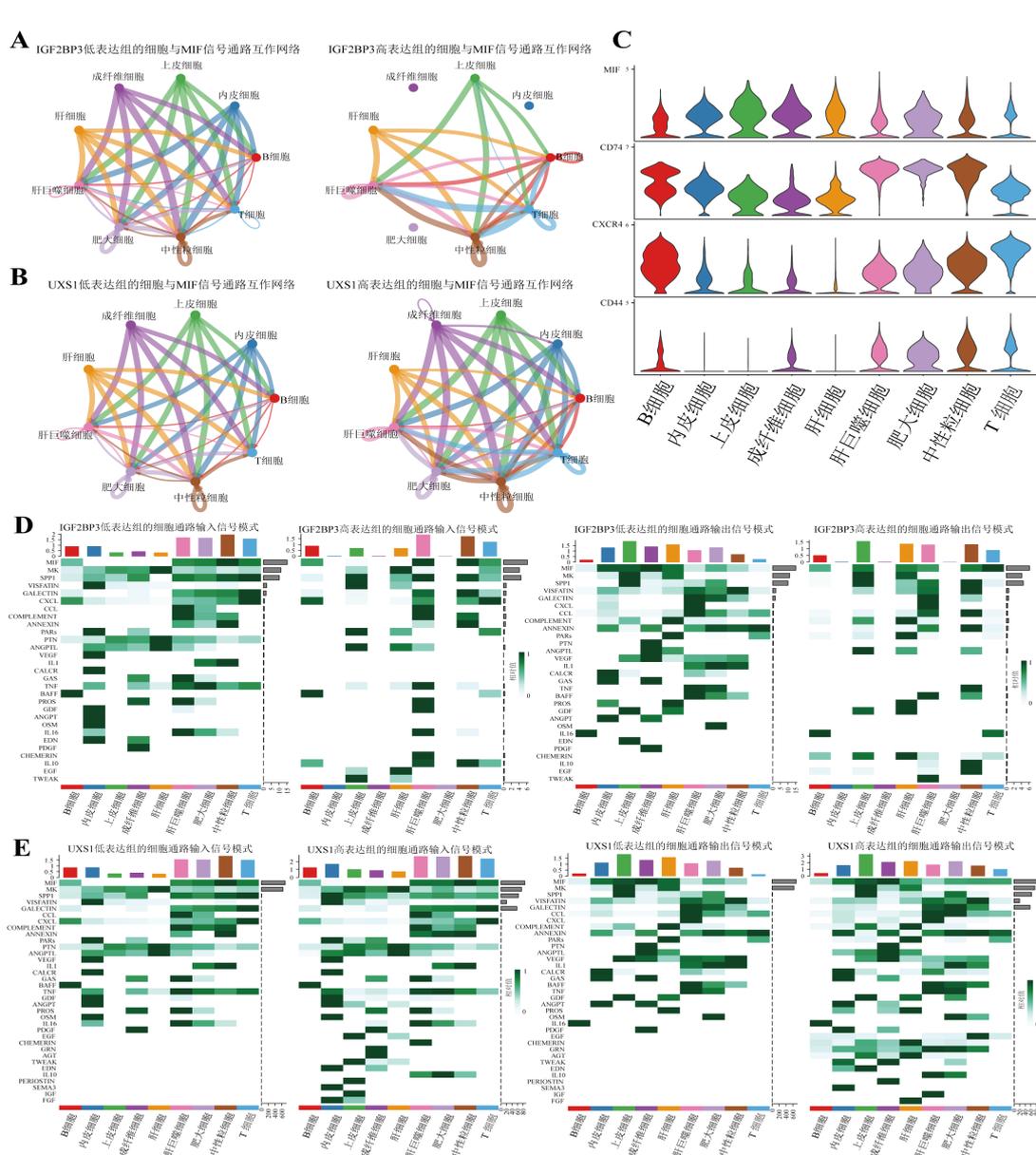


图2 IGF2BP3、UXS1在单细胞中的表达分布与通信关系

2.3 IGF2BP3-UXS1 轴的协同调控糖代谢重编程功能机制

转录组表达相关性分析显示, IGF2BP3 与 UXS1 的表达水平呈显著正相关($r=0.432, P<0.05$, 图 4A)。在 HepG2 细胞中沉默 IGF2BP3 检测到 UXS1 表达变化($F=0.333$), 提示 IGF2BP3 可能通过稳定 UXS1

mRNA 促进翻译来正向调控 UXS1 的表达(图 4B)。通过基因功能网络分析揭示, IGF2BP3 与 UXS1 共同参与调控多个重要生物学过程, 包括细胞因子合成、蛋白质定位、能量代谢等, 值得注意的是, 两者均与 LGMN、G3BP2 基因存在相互作用, 且特别在糖代谢重编程相关通路中显示出协同调控潜力(图 4C)。



A: MIF 通路中的 IGF2BP3 高低表达细胞亚群的通信网络; B: MIF 通路中的 UXS1 高低表达细胞亚群的通信网络。C: MIF 通路中基因表达水平; D: IGF2BP3 高低表达组细胞通路信号输出-输入模式; E: UXS1 高低表达细胞通路信号输出-输入模式。

图3 IGF2BP3、UXS1 高低表达细胞亚群与 MIF 通路分析

最后, 基于 scRNA-seq 数据, 将细胞分为高、低表达组并进行代谢评分, 发现 IGF2BP3 高表达细胞显著富集于多个糖代谢相关通路, 包括糖酵解/糖异生、半乳糖代谢、果糖和甘露糖代谢、氨基糖和核苷酸糖代谢(图 4D、E)。相比之下, UXS1 高表达细胞主要与糖酵解/糖异生通路表现出更强的相关性(图 4F、G),

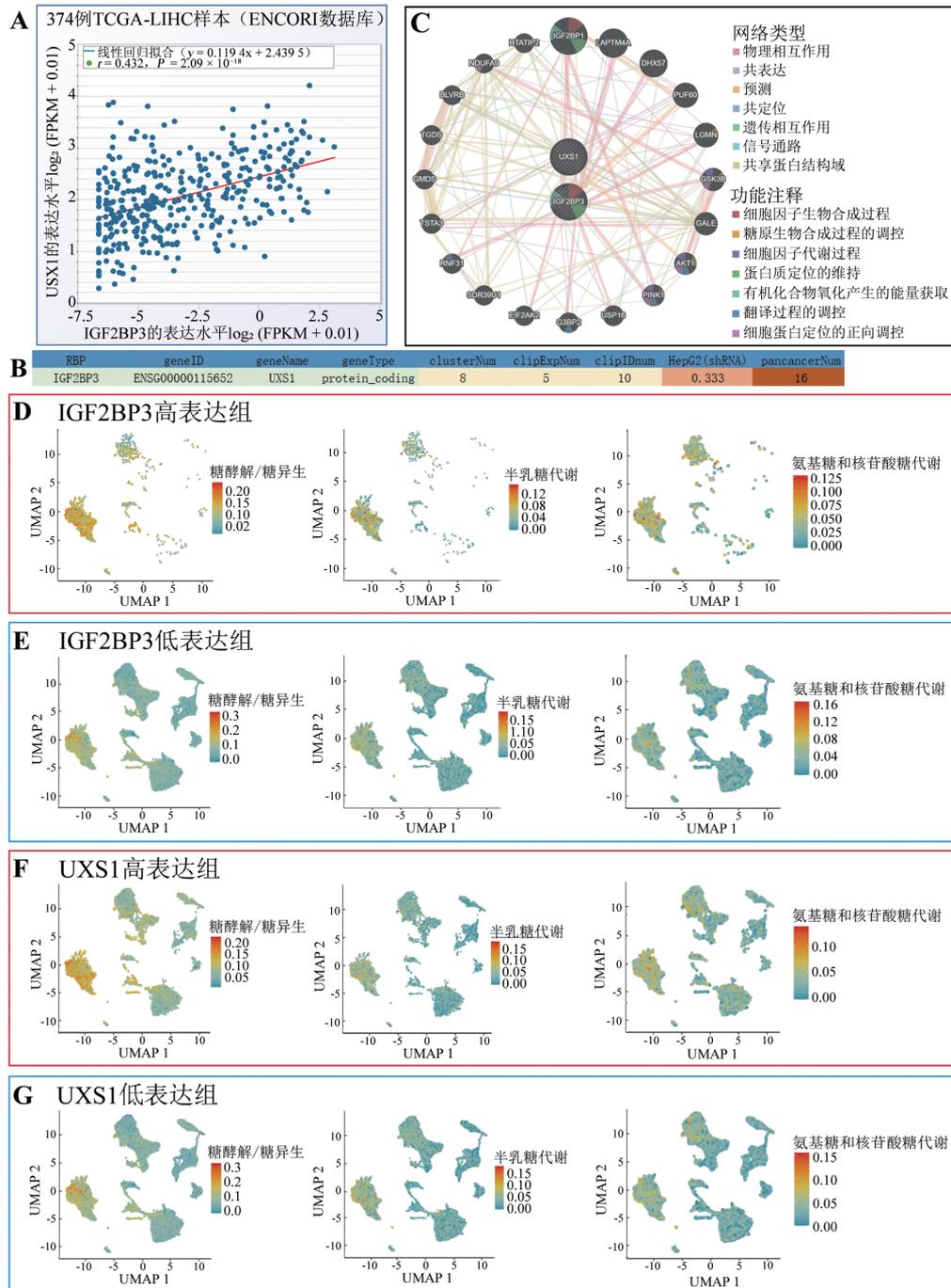
提示两者可能形成了以 UXS1 为核心调节因子、IGF2BP3 为扩展调控网络的协同体系, 共同驱动 HCC 的代谢重编程。

2.4 IGF2BP3、UXS1 表达水平与多种药物敏感和耐药性显著相关

药敏测试结果显示, 76 种药物(针对 IGF2BP3)

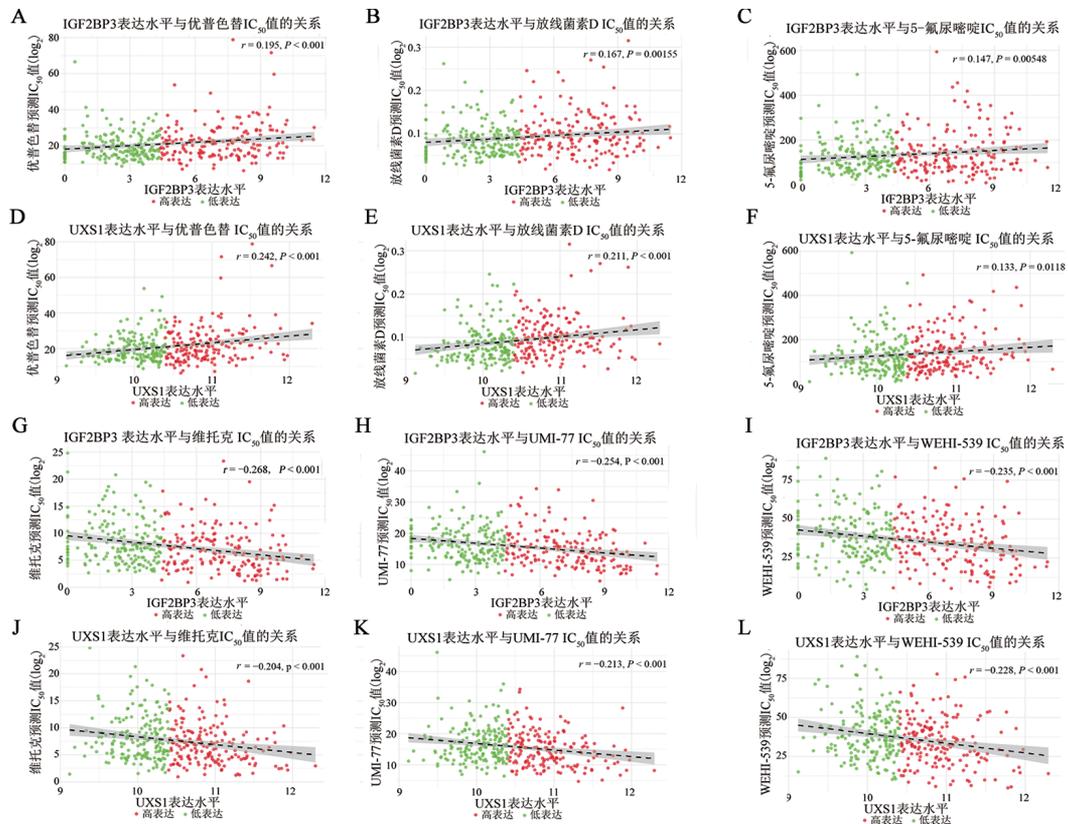
和113种药物(针对UXS1)在高、低表达患者群中显示出统计学差异。为进一步探索IGF2BP3-UXS1轴对药物敏感性和耐药性的关联,筛选在IGF2BP3与UXS1高、低表达组间均显示统计学差异的药物,之后选择了两者表达差异最大且相关性绝对值最高的前3种药物进行分析。其中,药物优普色替

(uprosertib)、放线菌素D(dactinomycin D)和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)在IGF2BP3、UXS1高表达患者群中均表现出显著的敏感性($r > 0.1, P < 0.05$;图5A~F);而药物那维托克(navitoclax)、UMI-77和WEHI-539在IGF2BP3、UXS1高表达患者中均表现出显著的耐药性($r < -0.1, P < 0.05$;图5G~L)。



A:IGF2BP3与UXS1在HCC中的表达相关性;B:RBP-mRNA(IGF2BP3-UXS1)相互作用分析;C:基于IGF2BP3与UXS1的基因相互作用网络及功能;D:IGF2BP3高表达细胞群糖代谢通路评分;E:IGF2BP3低表达细胞群糖代谢通路评分;F:UXS1高表达细胞群糖代谢通路评分;G:UXS1低表达细胞群糖代谢通路评分。

图4 IGF2BP3与UXS1协同调控糖代谢相关通路分析



A: IGF2BP3 表达水平与优普色替敏感相关性; B: IGF2BP3 表达水平与放线菌素 D 敏感相关性; C: IGF2BP3 表达水平与 5-氟尿嘧啶敏感相关性; D: UXS1 表达水平与优普色替敏感相关性; E: UXS1 表达水平与放线菌素 D 敏感相关性; F: UXS1 表达水平与 5-氟尿嘧啶敏感相关性; G: IGF2BP3 表达水平与那维托克耐药相关性; H: IGF2BP3 表达水平与 UMI-77 耐药相关性; I: IGF2BP3 表达水平与 WEHI-539 耐药相关性; J: UXS1 表达水平与那维托克耐药相关性; K: UXS1 表达水平与 UMI-77 耐药相关性; L: UXS1 表达水平与 WEHI-539 耐药相关性。

图5 IGF2BP3、UXS1 表达水平与药物敏感相关性分析

3 讨论

HCC 是全球癌症患者死亡的主要原因之一,其发生与发展涉及复杂的分子调控网络^[24]。尽管既往研究已初步探讨了 IGF2BP3 在 HCC 中的作用,但关于其通过结合 UXS1 mRNA 调控代谢重编程,特别是糖代谢网络的作用机制仍缺乏系统研究。本研究通过整合多组学数据,首次从临床预后、免疫微环境、单细胞分布特征、发育轨迹及细胞通信等维度,全面揭示 IGF2BP3 和 UXS1 在 HCC 中的表达特征及其协同调控作用,为理解 HCC 发病机制和靶向 IGF2BP3-UXS1 轴的新型治疗策略提供了新的理论依据。

现有研究^[25]已表明,IGF2BP3 在包括 HCC 在内的多种肿瘤中呈高表达,并参与调控肿瘤的发生发展和转移过程。相比之下,虽然 UXS1 在胃食管癌和眼睑浸润性基底细胞癌中的作用已有初步探索^[12,26],但其在 HCC 中的作用却鲜有报道。本研究通过大样本数据分析发现,UXS1 在 HCC 组织中呈高表达特征,且与患者预后存在显著相关性,为深入理解 UXS1 在 HCC 中的作用提供了新证据。基于这些发

现,本研究认为 IGF2BP3 和 UXS1 可能具有作为预后评估指标和治疗靶点的潜在价值,这为 HCC 的临床研究提供了新的探索方向。作为 RBP 的 IGF2BP3,已被证实可以通过识别并结合特定 mRNA 靶点来维持其稳定性,从而参与调控多种肿瘤生物学行为^[27]。本课题组前期研究^[13]已通过放线菌素 D 实验初步证实,IGF2BP3 能够显著延长 UXS1 mRNA 的半衰期。本研究进一步通过 CLIP-seq 数据直接验证了 IGF2BP3 与 UXS1 mRNA 的特异性结合,为二者之间的调控关系提供了更直接的分子证据。这些发现显著拓展了对 RBP 功能的认识,系统阐明了 IGF2BP3 的调控网络可延伸至糖代谢通路,特别是揭示了与代谢酶 UXS1 的特异性相互作用。

IGF2BP3-UXS1 调控轴通过多途径协同影响 HCC 进展。在免疫微环境方面,IGF2BP3-UXS1 调控轴与 MIF 通路激活密切相关。MIF 作为重要的多效性细胞因子,在肿瘤微环境中通过 CD74/CXCR4 受体复合物促进炎症反应和免疫逃逸^[28]。本研究的数据显示,在 HCC 中,MIF 通路主要在中性粒细胞、肝巨噬细胞和肥大细胞中富集,这与既往报道的 MIF

高表达与肿瘤相关巨噬细胞浸润增加及不良预后相关的结果一致^[29]。值得注意的是, IGF2BP3 和 UXS1 在免疫调控中表现出差异化特征: IGF2BP3 高表达导致与成纤维细胞的互作减弱, 而 UXS1 高表达则增强 T 细胞通信。这一发现或提示二者可能通过不同途径共同塑造免疫抑制微环境, 为理解肿瘤免疫逃逸提供了新视角。

代谢重编程作为癌症的重要特征之一, 其核心表现是糖代谢异常(如 Warburg 效应), 这种异常为肿瘤细胞的快速增殖提供了必需的能量和生物合成前体物质。在 HCC 及其他多种肿瘤中的研究表明, IGF2BP3 通过特异性结合并调控靶 mRNA 的稳定性, 在代谢重编程过程中发挥着关键作用。例如, 在 HCC 中, 乳糖化修饰的 IGF2BP3 通过介导丝氨酸代谢重编程和 RNA m⁶A 修饰, 诱导肿瘤细胞对乐伐替尼产生耐药性^[30]; 在非小细胞肺癌中, IGF2BP3 驱动的代谢重编程则与 EGFR 抑制剂获得性耐药密切相关^[31]。本研究发现, IGF2BP3 与作为代谢酶 UXS1^[9] 协同形成多层次的代谢调控网络。二者形成“核心-扩展”的调控模式, 即 UXS1 主要负责调控核心的糖酵解/糖异生通路, 而 IGF2BP3 则扩展调控包括半乳糖代谢、果糖代谢等多个分支代谢途径。这种层级式的分工协作使肿瘤细胞获得了代谢灵活性, 能够更好地适应微环境变化和治疗压力。值得注意的是, 该调控网络还涉及半胱氨酸蛋白酶(LGMN)和应激颗粒蛋白(G3BP2)等蛋白的相互作用。其中 LGMN 通过巨噬细胞调节脂肪组织中的炎症和脂质代谢^[32], 而 G3BP2 调控 mTOR 信号影响能量代谢^[33]。因此, IGF2BP3、UXS1、LGMN 和 G3BP2 可能通过多层面调控形成复杂的相互作用网络, 介导免疫微环境和能量代谢而影响肿瘤发生, 揭示了 IGF2BP3-UXS1 轴通过整合转录后调控和代谢重塑促进 HCC 进展的分子机制。

在进一步的药敏分析结果中发现, IGF2BP3、UXS1 高表达水平的 HCC 患者对优普色替、放线菌素 D 和 5-氟尿嘧啶等多种抗肿瘤药物的高敏感性存在显著关联。值得注意的是, Akt 抑制剂优普色替通过抑制 Akt 活性有效减少肿瘤细胞增殖^[34], 尽管其在 HCC 中的临床应用数据尚待完善, 但在三阴性乳腺癌联合治疗中已展现显著疗效^[35]; 放线菌素 D 作为经典抗癌药物, 在多种癌症治疗中持续彰显临床价值^[36]; 5-氟尿嘧啶的广泛应用受限于其狭窄的治疗窗与显著毒副作用^[37], 而基于 5-氟尿嘧啶的联合治疗方案已成为减轻化疗毒性、克服耐药性的重要策略^[38-39]。在药物耐药结果方面, 那维托克、UMI-77 和 WEHI-539 在 IGF2BP3、UXS1 高表达的患者中均表

现负向敏感性。而多项研究^[40-42]表明, 那维托克、UMI-77、WEHI-539 等新型靶向药物展现出作为癌症治疗候选药物的巨大潜力。在最近的 HCC 靶向及免疫治疗耐药研究进展中^[43]表明, 晚期的 HCC 患者常出现原发性和获得性耐药, 而联合治疗可有效改善单药治疗耐药性限制。或许 IGF2BP3 和 UXS1 两基因表达可作为多种药物响应标志物, 联合抑制两基因或能改善疗效, 如靶向代谢-增殖轴可增强化疗敏感性, 但结果需实验验证, 以明确机制及临床价值, 为开发靶向治疗策略提供了重要理论依据。

尽管本研究系统揭示了 IGF2BP3-UXS1 调控轴在 HCC 中的重要作用, 但仍存在若干需要进一步探索的问题。首要的局限性在于本研究主要基于生物信息学分析, 尚需通过体内外实验对关键发现进行验证。其次, IGF2BP3 与 UXS1 相互作用的分子细节, 包括特异性结合位点及其精确调控机制, 仍有待阐明。此外, 针对该调控轴的靶向治疗策略在临床前模型中的疗效评估也将是未来研究的重要方向。

综上所述, 本研究证实 IGF2BP3 和 UXS1 在 HCC 中呈现协同高表达模式, 且与患者不良预后显著相关。二者通过多种相互关联的机制共同促进 HCC 的恶性进展, 包括在肝细胞等特定细胞类型中的异常高表达及其对细胞分化过程的调控、MIF 信号通路的协同激活。特别值得注意的是, IGF2BP3 和 UXS1 通过协同驱动糖代谢重编程过程, 为肿瘤细胞提供了生长优势。这些系统性发现不仅为深入理解 HCC 的发病机制提供了新的理论视角, 更重要的是针对这一调控轴对抗肿瘤药物的敏感性与耐药性结果, 为开发靶向治疗策略奠定了重要的理论基础, 展现了潜在的临床应用前景。

利益冲突声明: 作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] YEO Y H, ABDELMALEK M, KHAN S, et al. Current and emerging strategies for the prevention of hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(3): 173-190. DOI: 10.1038/s41575-024-01021-z.
- [2] WANG J, QIU K J, ZHOU S S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: an umbrella review of systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2455539. DOI: 10.1080/07853890.2025.2455539.
- [3] WEI X X, YANG C L, LIN Q L, et al. Associations between modifiable risk factors and hepatocellular carcinoma: a trans-ancestry Mendelian randomization study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 820. DOI: 10.1186/s12885-024-12525-x.

- [4] YU B F, MA W X. Biomarker discovery in hepatocellular carcinoma (HCC) for personalized treatment and enhanced prognosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 79: 29-38. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.08.006.
- [5] WANG Y, DENG B C. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 629-652. DOI: 10.1007/s10555-023-10084-4.
- [6] WU X Q, XU L. The RNA-binding protein HuR in human cancer: a friend or foe [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 184: 114179. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114179.
- [7] ZHOU W W, JIE Q L, PAN T, et al. Single-cell RNA binding protein regulatory network analyses reveal oncogenic HNRNP-K-MYC signalling pathway in cancer[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 82. DOI: 10.1038/s42003-023-04457-2.
- [8] LU Z H, YANG H, SHAO Y T, et al. IGF2BP3-NRF2 axis regulates ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 627: 103-110. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.08.040.
- [9] DOSHI M B, LEE N, TSEYANG T, et al. Disruption of sugar nucleotide clearance is a therapeutic vulnerability of cancer cells[J]. *Nature*, 2023, 623(7987): 625-632. DOI: 10.1038/s41586-023-06676-3.
- [10] BREWER G. UXS1: a sweet spot for cell death[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(1): 3. DOI: 10.1038/s41568-023-00646-7.
- [11] DOSHI M B, LEE N, TSEYANG T, et al. Toxic UDPGA accumulation is a metabolic vulnerability of cancer cells[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): 14. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2023-178.
- [12] HUANG Y J, HE C J, HU Q L, et al. Metabolic atlas of human eyelid infiltrative basal cell carcinoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(1): 11. DOI: 10.1167/iovs.66.1.11.
- [13] XIONG D D, CHEN Z D, LI J D, et al. Nitidine chloride inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by suppressing IGF2BP3 and modulates metabolic pathways in an m⁶A-dependent manner[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 47. DOI: 10.1186/s10020-025-01095-8.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.neo.2022.01.001.
- [15] TSHERNIAK A, VAZQUEZ F, MONTGOMERY P G, et al. Defining a cancer dependency map[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 564-576. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.010.
- [16] DEMPSTER J M, BOYLE I, VAZQUEZ F, et al. Chronos: a cell population dynamics model of CRISPR experiments that improves inference of gene fitness effects[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 343. DOI: 10.1186/s13059-021-02540-7.
- [17] GAO J J, AKSOY B A, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
- [18] 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. DOI: 10.1093/nar/gkaa407.
- [19] LU Y M, YANG A Q, QUAN C, et al. A single-cell atlas of the multicellular ecosystem of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4594. DOI: 10.1038/s41467-022-32283-3.
- [20] XIONG K, FANG Y Q, QIU B Y, et al. Investigation of cellular communication and signaling pathways in tumor microenvironment for high TP53-expressing osteosarcoma cells through single-cell RNA sequencing[J]. *Med Oncol*, 2024, 41(5): 93. DOI: 10.1007/s12032-024-02318-4.
- [21] QIAN X Y, ZHENG Y D, XU L, et al. Deciphering the role of CX3CL1-CX3CR1 in aortic aneurysm pathogenesis: insights from Mendelian randomization and transcriptomic analyses[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1383607. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1383607.
- [22] LI J H, LIU S, ZHOU H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-CeRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D92-D97. DOI: 10.1093/nar/gkt1248.
- [23] LIU C J, HU F F, XIE G Y, et al. GSCA an integrated platform for gene set cancer analysis at genomic, pharmacogenomic and immunogenomic levels[J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(1): bbac558. DOI: 10.1093/bib/bbac558.
- [24] HOSSEN M A, REZA M S, RANA M M, et al. Identification of most representative hub-genes for diagnosis, prognosis, and therapies of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2024, 13(3): 32. DOI: 10.21037/cco-23-151.
- [25] LIU C H, ZHUO Y C, YANG X F, et al. Epigenetically associated IGF2BP3 upregulation promotes cell proliferation by regulating E2F1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16051. DOI: 10.1038/s41598-024-67021-w.
- [26] GNANAPRAGASAM A, KIRBIZAKIS E, LI A N, et al. HiChIP-based epigenomic footprinting identifies a promoter variant of UXS1 that confers genetic susceptibility to gastroesophageal cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(14): 2377-2389. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2397.
- [27] LIU X, CHEN J, CHEN W L, et al. Targeting IGF2BP3 in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9423. DOI: 10.3390/ijms24119423.
- [28] LI S Z, LIN Y, GAO X, et al. Integrative multi-omics analysis reveals a novel subtype of hepatocellular carcinoma with biological and clinical relevance[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1517312. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1517312.
- [29] WANG D N, LI S X, YANG Z, et al. Single-cell transcriptome analysis deciphers the CD74-mediated immune evasion and tumour growth in lung squamous cell carcinoma with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1786. DOI: 10.1002/ctm2.1786.
- [30] LU Y X, ZHU J H, ZHANG Y X, et al. Lactylation-driven IGF2BP3-mediated serine metabolism reprogramming and RNA m⁶A-modification promotes lenvatinib resistance in HCC[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): e2401399. DOI: 10.1002/advs.202401399.
- [31] LIN Z Y, LI J W, ZHANG J, et al. Metabolic reprogramming driven by IGF2BP3 promotes acquired resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(13): 2187-2207. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3059.
- [32] ZHANG W Y, WANG S W, LIU Z, et al. Legumain-deficient macrophages regulate inflammation and lipid metabolism in adipose tissues to protect against diet-induced obesity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 592: 112283. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112283.
- [33] LIBOY-LUGO J M, ESPINOZA C A, SHEU-GRUTTADAURIA J, et al. G3BP isoforms differentially affect stress granule assembly and gene expression during cellular stress[J]. *Mol Biol Cell*, 2024, 35(11): ar140. DOI: 10.1091/mbc.E24-02-0062.

- [34] UKO N E, GÜNER O F, MATESIC D F, et al. Akt pathway inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 883-900. DOI: 10.2174/1568026620666200224101808.
- [35] PRASATH V, BOUTRID H, WESOLOWSKI R, et al. Phase II study of MEK inhibitor trametinib alone and in combination with AKT inhibitor GSK2141795/uprosertib in patients with metastatic triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 210(1): 179-189. DOI: 10.1007/s10549-024-07551-z.
- [36] GIURINI E F, GODLA A, GUPTA K H. Redefining bioactive small molecules from microbial metabolites as revolutionary anticancer agents[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(2): 187-206. DOI: 10.1038/s41417-023-00715-x.
- [37] VALENCIA-LAZCANO A A, HASSAN D, POURMADADI M, et al. 5-Fluorouracil nano-delivery systems as a cutting-edge for cancer therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 246: 114995. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114995.
- [38] SUN S M, HU H L, LI F Y, et al. Salidroside enhances 5-fluorouracil sensitivity against hepatocellular carcinoma *via* YIPF5-induced mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1503490. DOI: 10.3389/fphar.2024.1503490.
- [39] ZUO M X, ZHENG G L, CAO Y Z, et al. Hepatic arterial chemotherapy infusion combined with tyrosine kinase inhibitors and PD-1 inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma with high risk: a propensity score matching study[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 104-112. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001940.
- [40] LI J H, CHEN H, BAI L, et al. Utilizing liquid-liquid biopolymer regulators to predict the prognosis and drug sensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 2. DOI: 10.1186/s13062-025-00592-4.
- [41] CHEN X N, CHEN C K, LUO C M, et al. Discovery of UMI-77 as a novel Ku70/80 inhibitor sensitizing cancer cells to DNA damaging agents *in vitro* and *in vivo*[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975: 176647. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176647.
- [42] TANG J F, YAO F, YAO Z Y, et al. Characterization of tumor microenvironment and sensitive chemotherapy drugs based on cuproptosis-related signatures in renal cell carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(18): 9695-9717. DOI: 10.18632/aging.205043.
- [43] 王潇杨, 陈曦, 张妍. 肝细胞癌靶向及免疫治疗耐药的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(2): 189-195. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.011.

[收稿日期] 2025-07-10

[修回日期] 2025-12-23

[本文编辑] 党瑞山