

· 论著 · 胸部 ·

食管鳞状细胞癌中SLC5A12的特征分析*

赵 芳* 伦淑敏 段丽娟 高照伟

河南省安阳市肿瘤医院中心实验室/河南省食管癌精准防治重点医学实验室(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 本研究旨在探讨SLC5A12在食管鳞状细胞癌(ESCC)中的诊断和预后价值。**方法** 基于TCGA、GEO数据集以及qRT-PCR实验,分析了SLC5A12基因的表达水平。并评估了SLC5A12的诊断和预后预测价值,与肿瘤浸润细胞之间的相关性,以及在ESCC微环境中的特征。**结果** ESCC组中SLC5A12表达显著上调,且可作为潜在预后标志物。SLC5A12表达与免疫细胞浸润密切相关。单细胞分析证实SLC5A12高表达组的拷贝数变异(CNV)评分较高。**结论** SLC5A12可作为ESCC的潜在预后预测和治疗靶点。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; SLC5A12; 转录组测序; 预后; 免疫

【中图分类号】 R735.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 安阳市科技计划项目(2023C01SF082)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.4.033

Characteristic Analysis of SLC5A12 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma*

ZHAO Fang*, LUN Shu-min, DUAN Li-juan, GAO Zhao-wei.

Central Laboratory of Anyang Cancer Hospital, Henan Province/Key Medical Laboratory of Precision Prevention and Treatment for Esophageal Cancer, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective This study aims to investigate the prognostic value of SLC5A12 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). **Methods** The expression levels of the SLC5A12 gene were analyzed based on TCGA and GEO datasets, as well as qRT-PCR experiments. The prognostic predictive value of SLC5A12, its correlation with tumor-infiltrating cells, and its characteristics in the ESCC microenvironment were evaluated. **Results** SLC5A12 expression was significantly upregulated in the ESCC group and could serve as a potential prognostic biomarker. SLC5A12 expression was closely associated with immune cell infiltration. Single-cell analysis confirmed that the group with high SLC5A12 expression had a higher copy number variation (CNV) score. **Conclusion** SLC5A12 may serve as a potential prognostic marker and therapeutic target for ESCC.

Keywords: Esophageal Squamous Cell Carcinoma; SLC5A12; Transcriptome Sequencing; Prognosis; Immunity

在全球癌症的发病率和死亡率中,食管癌分别位列第十一位和第七位^[1]。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)作为食管癌的主要亚型,由于其异质性和侵袭性,对患者的健康构成极大威胁^[2]。目前,CT及MRI影像学检查和血清肿瘤标志物检测是ESCC临床诊断的重要手段^[3-4],但在预后预测方面仍存在局限。因此,迫切需要确定更有效的ESCC生物标志物,以优化ESCC的临床预后预测和治疗策略。

多种癌症类型中存在乳酸代谢失调,这种失调导致肿瘤微环境中乳酸积累增加,进而导致免疫抑制、血管生成和肿瘤生长^[3-5]。SLC5A12属于溶质载体家族5,它编码一种钠依赖性单羧酸转运蛋白,主要负责运输乳酸和其他单羧酸^[6]。SLC5A12基因的功能异常可能会损害正常的乳酸运输,并与癌症进展有关^[7-8]。然而,目前关于SLC5A12在多种癌症中的研究还相对有限,尤其是在ESCC中的作用尚未得到充分阐明。

在本研究中,使用TCGA和GEO数据库进行了深入的生物信息学分析,以确定SLC5A12在ESCC中的预后作用。此外,还分析了SLC5A12相关的免疫细胞浸润和功能通路富集。总体

而言,本研究为ESCC患者的预后预测提供了潜在的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 数据下载 从TCGA和GEO(GSE53624)获取ESCC的数据。

1.2 SLC5A12的表达水平以及预后分析 分析SLC5A12在不同癌种、正常和ESCC中的表达。将患者分为SLC5A12高低表达组并进行生存分析。

1.3 功能通路分析 对SLC5A12高低表达组的差异表达基因(DEGs)进行筛选(FDR<0.05, |log₂(FC)|>0.25)。并对DEGs进行KEGG富集,以P<0.05作为阈值。

1.4 SLC5A12与免疫细胞的相关性分析 分析SLC5A12高低表达组之间浸润细胞的差异。并利用斯皮尔曼相关性分析确定SLC5A12与免疫浸润之间的关系。

1.5 单细胞数据集分析 对单细胞数据进行标准化处理,去除批次效应,并进行聚类 and 注释。

1.6 单细胞拷贝数变异分析 评估了每个细胞的CNVs情况和不

【第一作者】 赵 芳,女,副主任技师,主要研究方向:肿瘤免疫微环境。E-mail: zlyyzxs2025@163.com

【通讯作者】 赵 芳

同组之间的CNV评分差异。

1.7 细胞培养 Het-1A和KYSE510在添加10%牛血清、1%青霉素-链霉素的培养基中培养。培养条件为37°C和5%CO₂。

1.8 qRT-PCR 使用qRT-PCR验证了SLC5A12基因的表达。采用TRIzol方法提取总RNA。使用SuperScript II逆转录酶进行反转录。引物序列如下：SLC5A12：F引物：5'-GAGTTCCTGGTTGGGGGAAG-3'；R引物：5'-CTGTTGCAAACACAGAGCCC-3'。GAPDH：F引物：5'-AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3'；R引物：5'-GCGCCCAATACGACCAAATC-3'。

2 结果

2.1 SLC5A12的表达水平及预后价值分析 在TCGA的33种癌症中，SLC5A12在10种中显著上调($P<0.01$)，见图1A。GSE53624

数据集及TCGA数据均显示其在ESCC组织中表达显著升高($P<0.01$)，见图1B~图1C。qRT-PCR实验进一步证实SLC5A12在ESCC细胞系中表达增加($P<0.05$)，提示其潜在价值，见图1D。

2.2 SLC5A12相关DEGs的功能富集及其表达与ESCC微环境特征的关联 采用“clusterProfiler”对SLC5A12相关DEGs进行功能注释，见图2A。KEGG提示PPAR通路显著富集，见图2B。通过xCell算法分析发现，SLC5A12表达与NKT细胞、嗜碱性粒细胞、肝细胞及CD4 Tcm浸润呈负相关，与平滑肌细胞、CD8 Tcm及Th2细胞呈正相关($P<0.05$)，见图2C。

2.3 基于单细胞测序数据分析SLC5A12在ESCC微环境中的特征 经质量控制及标记基因注释后，共鉴定出12种细胞亚群，见图3A。SLC5A12在上皮细胞中表达最高，见图3B，inferCNA分析显示，SLC5A12高表达组的CNV评分显著高于低表达组($P<0.05$)，见图3C。

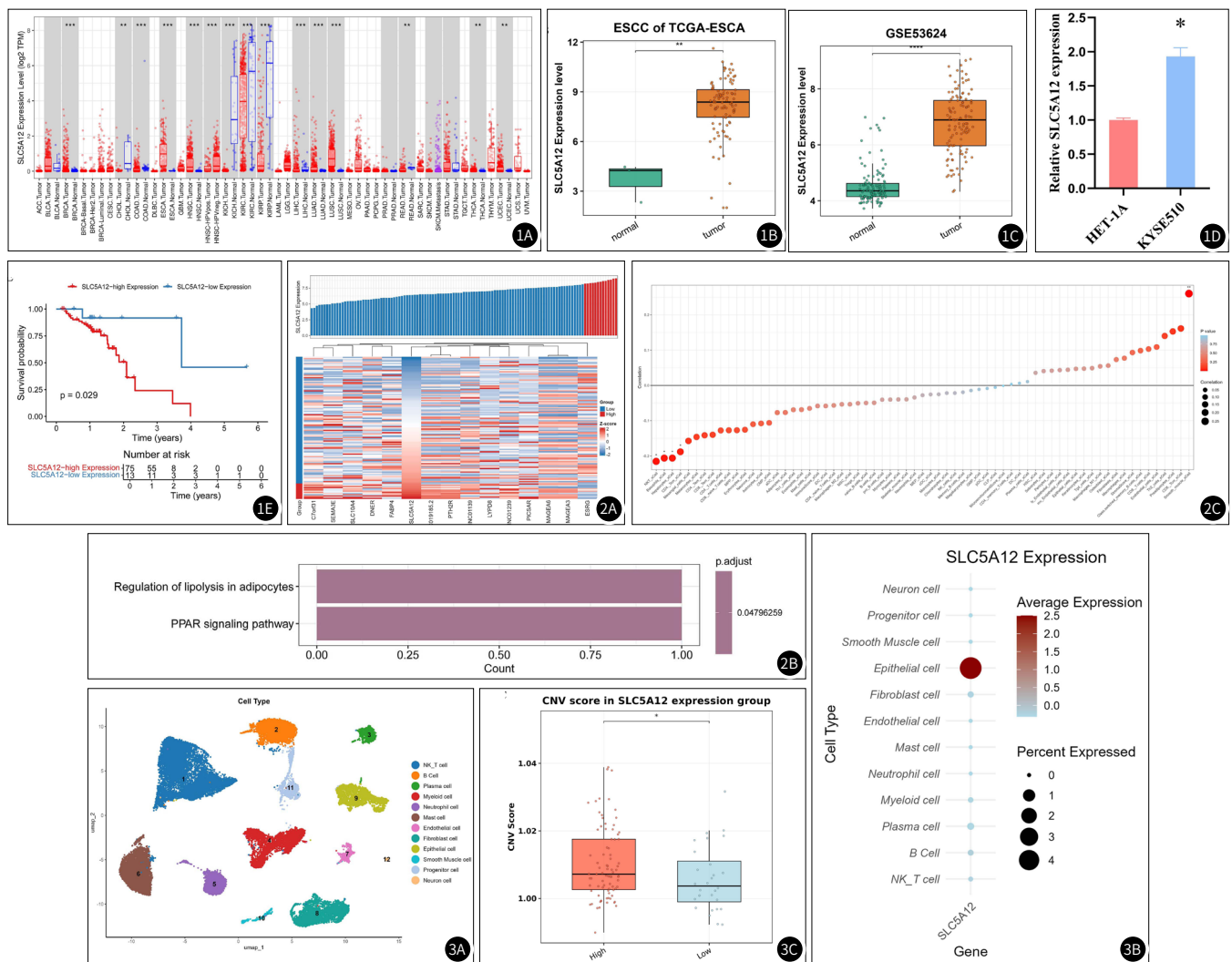


图1 SLC5A12的表达水平分析。图1A：TCGA数据库分析显示了33种癌症组织及其相应相邻正常组织中的SLC5A12表达水平。图1B~图1C：在TCGA (B) 和GSE53624 (C) 数据集中，ESCC组和正常组之间的SLC5A12表达水平差异。图1D：qRT-PCR验证SLC5A12在对照组和ESCC组之间的相对表达水平。图1E：在TCGA数据集中的Kaplan-Meier分析显示高和低SLC5A12表达水平的ESCC患者在整体生存率方面的差异。ns, $P \geq 0.05$; *表示 $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$ 。**图2** SLC5A12相关DEGs的功能富集及其表达与ESCC微环境特征的关联。图2A：在GSE53624数据集中，SLC5A12高低表达组之间DEGs表达模式热图。图2B：SLC5A12相关DEGs的KEGG富集分析。图2C：ESCC组织中64种细胞类型浸润水平与SLC5A12表达水平的Spearman相关性分析结果。**图3** 单细胞测序数据分析SLC5A12在ESCC微环境中的特征。图3A：根据典型标记基因将所有细胞进行注释，并使用UMAP可视化细胞类型。图3B：SLC5A12基因在各细胞亚群中的表达水平。图3C：箱线图显示SLC5A12低表达和SLC5A12高表达的上皮细胞的CNV评分差异。* $P<0.05$ 。

3 讨论

在这项研究中,我们证明了SLC5A12在33个人类癌组织样本中的10种癌症中表达显著上调。此外,在TCGA和GEO数据库中的ESCC组织样本中也观察到SLC5A12的高表达。另外,在ESCC细胞系中验证了SLC5A12的高表达。这些结果表明SLC5A12可能是ESCC的一个潜在生物标志物。Kaplan-Meier生存分析显示,SLC5A12高表达的患者在OS方面显著低于低表达的患者。先前的研究也表明,SLC5A12与胃癌和头颈鳞状细胞癌患者的不良预后相关。这些结果进一步支持SLC5A12作为多种癌症类型(包括ESCC)的潜在预后生物标志物的可能性。此外,基于单细胞数据集的分析,成功鉴定了12种细胞类型,包括NKT细胞、上皮细胞和成纤维细胞等。其中,SLC5A12在上皮细胞中表现出高表达水平。此外,SLC5A12高表达组的CNV评分显著高于低表达组,这表明SLC5A12的高表达与基因组不稳定性相关,进一步证实了其在肿瘤发生和发展中的重要作用。总之,这些数据表明SLC5A12可能是ESCC的潜在诊断和预后生物标志物。

功能富集提示SLC5A12相关基因显著富集于PPAR信号通路。该通路通过激活抗肿瘤基因(如Bax、p21、p27和Bak)或抑制促肿瘤基因(如c-Myc、MMP-9和细胞周期蛋白D1),抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其分化和凋亡^[9]。此外,PPAR还可以调节免疫系统和炎症反应,通过抑制促炎因子或抗炎因子减少慢性炎症对癌细胞的刺激,并增强免疫系统清除癌细胞的能力^[10]。

肿瘤微环境分析显示,SLC5A12表达与多种免疫细胞浸润相关。既往研究指出SLC5A12介导的乳酸转运可重塑CD4 T细胞效应表型,增加IL-17产生并增强脂肪酸合成,提示其可能通过调控T细胞功能促进免疫逃逸^[7]。此外,SLC5A12的表达水平还与Th2细胞的浸润水平呈正相关。研究显示,Th2细胞分泌的细胞因子(IL-4和IL-13)通过诱导M2型巨噬细胞极化,促进肿瘤进展^[11]。

综上所述,本研究揭示SLC5A12在ESCC组织中高表达,具有显著的预后价值。但本研究基于公共数据库数据,仍需更多临床样本验证其应用价值,SLC5A12调控PPAR信号通路及免疫细胞的具体机制尚待进一步实验。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] Yang J, Liu X, Cao S, et al. Understanding esophageal cancer: the challenges and opportunities for the next decade[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1727.
- [3] Ippolito L, Comito G, Parri M, et al. Lactate rewires lipid metabolism and sustains a metabolic-epigenetic axis in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1267–1282.
- [4] Zhang J, Bao Y, Li Y, et al. Different lactate metabolism subtypes reveal heterogeneity in clinical outcomes and immunotherapy in lung adenocarcinoma patients[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e30781.
- [5] Certo M, Tsai C H, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(3): 151–161.
- [6] Srinivas S R, Gopal E, Zhuang L, et al. Cloning and functional identification of slc5a12 as a sodium-coupled low-affinity transporter for monocarboxylates (SMCT2) [J]. *Biochem J*, 2005, 392(Pt 3): 655–664.
- [7] Pucino V, Certo M, Bulusu V, et al. Lactate buildup at the site of chronic inflammation promotes disease by inducing CD4(+) T cell metabolic rewiring[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1055–1074. e8.
- [8] Lin C, Ye J, Xu C, et al. Evaluating lactate metabolism for prognostic assessment and therapy response prediction in gastric cancer with emphasis on the oncogenic role of SLC5A12[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2025, 1869(2): 130739.
- [9] Li Y, Pan Y, Zhao X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: a key link between lipid metabolism and cancer progression[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(2): 332–345.
- [10] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338.
- [11] Wynn T A, Chawla A, Pollard J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445–455.

(收稿日期: 2025-11-07)

(校对编辑: 李清芸)

(排版编辑: 刘淮嘉)