

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging ResearchACOT8 泛癌分析及其在前列腺癌患者预后中的
潜在作用ACOT8 pan – cancer analysis and its potential role in the prognosis of prostate
cancer patients张默¹, 陈洁^{2,3}, 薛瑞芬^{2,3},
戎卓娜³(1. 北京大学第一医院 中西医结合科, 北京,
100034; 2. 徐州医科大学 药学院, 江苏 徐州,
221009; 3. 北京大学第一医院 药剂科, 北京,
100034)ZHANG Mo¹, CHEN Jie^{2,3},
XUE Rui – fen^{2,3}, RONG Zhuo – na³(1. Department of Integrative Medicine,
Peking University First Hospital, Beijing
100034, China; 2. School of Pharmacy,
Xuzhou Medical University, Xuzhou
221009, Jiangsu Province, China; 3.
Department of Pharmacy, Peking
University First Hospital, Beijing,
100034, China)基金项目: 北京市自然科学基金资助项目
(1248076)作者简介: 张默(1989 –), 女, 硕士研究生, 从
事肿瘤相关的临床和基础研究

通信作者: 戎卓娜, 助理研究员

MP: 18342216422

E – mail: rongzhuona@163.com

摘要:目的 通过生物信息学方法分析酰基辅酶 A 硫酯酶 8 (ACOT8) 在多种肿瘤尤其是前列腺癌中的功能作用, 评估在人类泛癌中的差异表达和预后价值, 探讨 ACOT8 与铁死亡和免疫微环境之间的相关性。**方法** 癌症样本数据来自癌症基因组图谱数据库 (TCGA), 利用 R 软件对 ACOT8 在泛癌中的基因差异表达和预后相关性进行分析, 使用单样本基因集富集分析 (ssGSEA) 算法分析 ACOT8 与铁死亡相关性, 利用 CIBERSORT 方法和肿瘤免疫功能障碍与排斥 (TIDE) 算法分析 ACOT8 与免疫微环境相关性。**结果** 在 33 种肿瘤类型中, ACOT8 在 11 种肿瘤中表达升高, 并且表达较高的患者生存预后更差, 这在前列腺癌中表现更为明显。本研究进一步发现 ACOT8 可能与前列腺癌铁死亡抑制和免疫抑制有关。**结论** ACOT8 在前列腺癌中高表达, 是前列腺癌的不良预后因素, 抑制 ACOT8 的表达或许有助于诱导肿瘤细胞铁死亡以及改善肿瘤免疫抑制状态。

关键词: 酰基辅酶 A 硫酯酶 8; 预后; 铁死亡; 免疫微环境; 泛癌分析

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.011

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)24-3518-06

Abstract: Objective To clarify the role of acyl – CoA thioesterase 8 (ACOT8) across cancers, particularly its prognostic value, and its links to ferroptosis and the immune microenvironment in prostate cancer (PCa). **Methods** Using data from The Cancer Genome Atlas (TCGA), R software was used to analyze the gene differential expression of ACOT8 in pan – cancer and the correlation between prognosis. The single sample gene set enrichment analysis (ssGSEA), cell – type identification by estimating relative subsets of known RNA transcripts (CIBERSORT) and tumor immune dysfunction and exclusion (TIDE) algorithms were employed to assess correlations with ferroptosis and immune cell infiltration. **Results** ACOT8 was upregulated in 11 cancers and high expression predicted poor survival, most significantly in PCa. In PCa, ACOT8 expression was negatively correlated with ferroptosis activity and positively correlated with immunosuppressive cells. **Conclusion** ACOT8 is a poor prognostic marker in PCa, potentially by inhibiting ferroptosis and promoting an immunosuppressive microenvironment.

Key words: acyl – CoA thioesterase 8; prognosis; ferroptosis; immune microenvironment; pan – cancer analysis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的恶性肿瘤之一,也是导致男性癌症相关死亡的第五大原因^[1]。PCa 每年在全球造成 40 多万人死亡,到 2040 年估计死亡率将达到每年 80 多万人^[2]。腺癌是前列腺癌最常见的病理类型,中晚期患者预后较差,主要采用综合治疗。随着新型内分泌治疗药物、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP - ribose) polymerase, PARP]抑制剂以及免疫检查点抑制剂的应用,在一定程度上延长了中晚期前列腺癌患者的生存时间。由于肿瘤异质性和耐药性等问题,转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration - resistant prostate cancer, mCRPC)患者的 5 年生存率仍然较低。因此,有必要进一步深入研究前列腺癌的分子机制,探索新型生物标志物和治疗靶点,以提高中晚期前列腺癌的治疗效果,改善患者预后。

酰基辅酶 A 硫酯酶 8 (acyl - CoA thioesterase 8, ACOT8)属于酰基辅酶 A 硫酯酶家族,ACOT8 的主要功能是催化酰基辅酶 A 水解为游离脂肪酸和辅酶 A,参与脂肪酸代谢和能量平衡以及通过调节脂质代谢中间产物,影响细胞增殖、分化和凋亡^[3-5]。肿瘤的代谢重编程在促进癌症进展中起关键作用,有研究表明,ACOT8 与肺癌^[6]、肝癌^[7]的进展相关,并且在泌尿系统肿瘤中还与铁死亡(ferroptosis)密切相关^[8-9]。最新研究发现,ACOT8 通过调节脂质代谢和铁死亡通路,影响胰腺癌细胞对化疗药物治疗的敏感性^[10]。

本研究通过多种生物信息学工具分析 ACOT8 在泛癌中的差异表达水平及其与生存预后的关系;并且进一步探究 ACOT8 与铁死亡以及肿瘤免疫微环境之间的相关性,旨在为前列腺癌治疗提供依据。

材料与方法

1 ACOT8 在泛癌中的差异表达

从癌症基因组图谱数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)下载了 33 种肿瘤的 STAR - counts 数据和相应的临床信息,接着提取每百万转录本数(transcripts per million, TPM)格式的数据进行 $\text{Log}_2(\text{TPM} + 1)$ 的归一化处理,最后保留同时具有 RNAseq 数据和临床信息的样本进行后续的分析。使用 R 4.0.3 软件进行统计分析。

2 ACOT8 的预后分析

Kaplan - Meier 曲线中 P 值和具有 95% 置信区间(confidence interval, CI)的危险比(hazard ratio, HR)通

过 Log - rank 检验和单变量 Cox 比例风险回归得出。用 R 4.0.3 软件中的 survival 包进行分析。HR 表示高风险组相对于低风险组样本的风险系数;若 $\text{HR} > 1$,则表明该模型为危险模型;若 $\text{HR} < 1$,则表明该模型为保护模型。 β 值(也称为回归系数或 Cox 系数)表示了预测变量与预后之间的关系。 β 值的正负表示了预测变量与预后之间的关系方向,正值表示预测变量增加,预后风险也增加,负值则表示预测变量增加,预后风险减少。 β 值的大小表示了预测变量每增加一个单位,预后风险的相对增加(或减少)程度。Wald 值是一种统计检验,用于测试 β 值是否显著。Wald 值越大,表示 β 值越显著,即预测变量对预后的影响越显著。 β 值的标准误差(standard error, SE)表示 β 值的不确定性,其越大表明预测变量对预后的影响越不稳定。

3 ACOT8 功能分析

收集铁死亡通路中包含的基因集合,然后使用单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)算法,依次计算每个样本在铁死亡通路的富集分数,从而建立样本与通路之间的联系。通过计算 ACOT8 基因表达与通路得分的相关性,确定该基因与通路的关系,并用基因表达谱交互分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)表达相关性。

4 ACOT8 免疫细胞浸润及免疫治疗反应分析

从 TCGA 数据库下载了前列腺癌的 STAR - counts 数据和相应的临床信息,按照差异基因表达分析处理数据,最后保留同时具有 RNAseq 数据和临床信息的样本后进行后续分析。利用肿瘤免疫浸润计算方法(cell - type identification by estimating relative subsets of known RNA transcripts, CIBERSORT)分析癌症免疫周期中肿瘤浸润免疫细胞的比例。用 R 软件包 ggClusterNet 进行分析和结果可视化,使用肿瘤免疫功能障碍与排斥(tumor immune dysfunction and exclusion, TIDE)算法预测潜在的免疫治疗反应,用 R 4.0.3 进行统计分析。

结 果

1 ACOT8 在泛癌中的异常表达

ACOT8 在尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)、浸润性乳腺癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、胆管癌(cholangiocarcinoma, CHOL)、食管癌(esophageal carcinoma, ESCA)、肺腺癌(lung

adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)、前列腺腺癌(prostate adenocarcinoma, PRAD)、头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)、胃腺癌(stomach adenocarcinoma, STAD)和子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC)中,总表达量显著高于正常组

织($P < 0.05$),而在嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)和肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)中表达水平显著下调,在其他癌症中,*ACOT8* 表达在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图1。

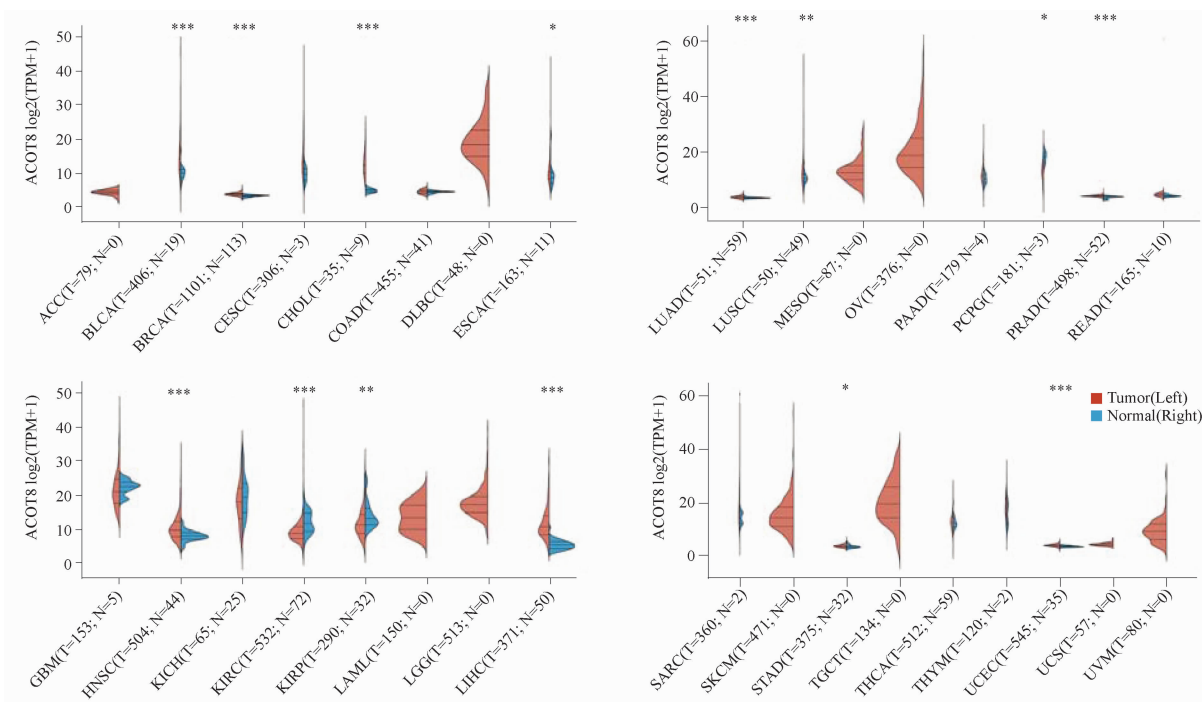


图1 肿瘤组织和正常组织中酰基辅酶 A 硫酯酶 8(*ACOT8*) 基因的表达分布图

Figure 1 Distribution of acyl-CoA thioesterase 8 (*ACOT8*) gene expression in tumor and normal tissues

The x-axis represents the different sample groups, and the y-axis represents the distribution of gene expression levels. The asterisk(s) in the top-left corner denote the significance level (Compared with normal tissue, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). ACC: Adrenocortical carcinoma; BLCA: Bladder urothelial carcinoma; BRCA: Breast invasive carcinoma; CESC: Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; CHOL: Cholangiocarcinoma; COAD: Colorectal 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; MESO: Mesothelioma; 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; TGCT: Testicular germ cell tumors; THCA: Thyroid carcinoma; THYM: Thymoma; UCEC: Uterine corpus endometrial carcinoma; UCS: Uterine carcinosarcoma; UVM: Uveal melanoma.

2 *ACOT8* 在泛癌中的预后相关性

评估 *ACOT8* 在泛癌患者中的预后意义发现,其在多种肿瘤中受到高度调控。单因素 Cox 分析结果表明在大多数肿瘤中,*ACOT8* 的高表达成为总生存期(overall survival, OS)、无病生存期(disease-free survival, DFS)的重要危险因素,但部分差异无统计学意义。其中,*ACOT8* 表达与前列腺癌(prostate adenocarcinoma, PRAD)和葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma,

UVM)的生存预后相关性最为显著($P < 0.05$),说明 *ACOT8* 是上述肿瘤患者的高危因素,见图2。

3 *ACOT8* 在前列腺癌预后中的潜在作用

Cox 分析已经发现,*ACOT8* 表达与 PRAD 的生存预后相关性最为显著,进一步分析 *ACOT8* 基因表达与生存时间和存活状态关系,结果表明 *ACOT8* 在不同肿瘤样本中的表达水平差异显著,可能反映肿瘤微环境或分子亚型的多样性,提示 *ACOT8* 在前列腺癌中的表

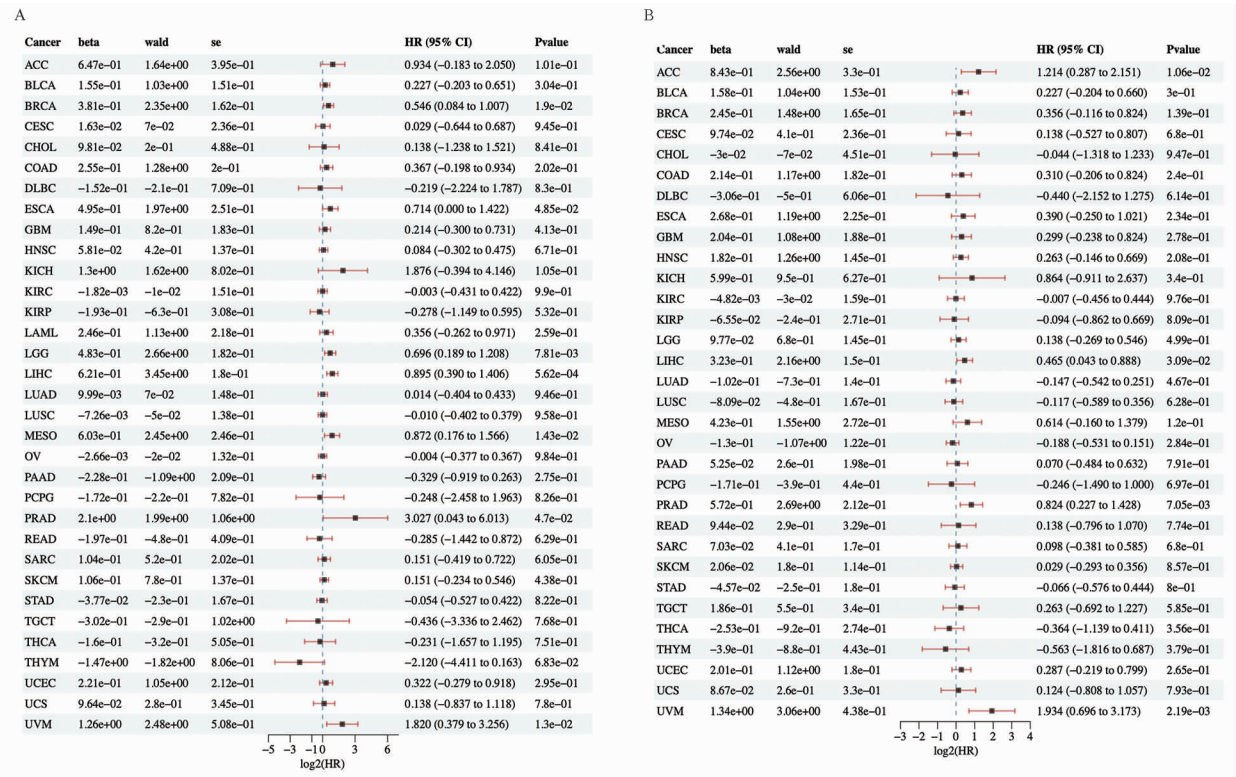


图 2 基于单因素 Cox 回归分析泛癌中 *ACOT8* 与预后相关性
Figure 2 Correlation of *ACOT8* with prognosis across cancers based on univariate Cox regression analysis.
A: Overall survival (OS) analysis; B: Disease-free survival (DFS) analysis

达与预后相关,见图 3A。K-M 曲线表明 *ACOT8* 基因高表达组相较于低表达组总生存期下降,累计不良事件发生率增加。ROC 曲线评估 *ACOT8* 基因在不同时间点(1 年、3 年、5 年)对事件的预测能力,1 年时 AUC 值最高,表明 *ACOT8* 对 1 年内事件发生的预测能力较强,适合作为前列腺癌短期预后标志物,见图 3B。

4 *ACOT8* 与前列腺癌铁死亡相关性

铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的细胞死亡形式,通过调控脂质过氧化与铁稳态在前列腺癌进展和治疗抵抗中发挥核心作用。ssGESA 分析发现 *ACOT8* 与铁死亡呈负相关,说明 *ACOT8* 基因会抑制铁死亡,见图 4A。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡的关键调控因子,作为一种抗氧化关键酶能够抑制脂质过氧化,保护细胞免受氧化损伤;而 *ACOT8* 同样具有调控脂质代谢的作用,图 4B 中 *GPX4* 与 *ACOT8* 基因表达呈中等强度正相关 ($R = 0.42$),且相关性高度显著 ($P = 0$),这可能反映 2 者在氧化应激防御或脂质代谢中发挥协同作用。

5 *ACOT8* 与免疫微环境的相关性分析

用 CIBERSORT 预测模型评估 *ACOT8* 与免疫评分之间的相关性,研究结果表明 *ACOT8* 与各种肿瘤类

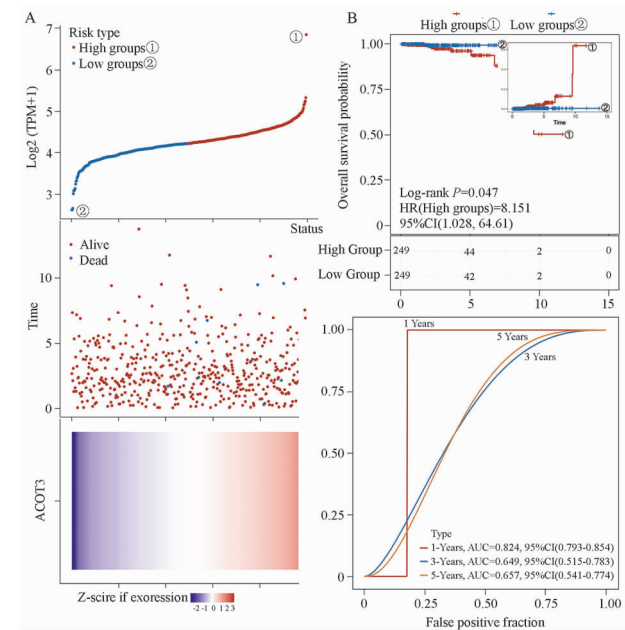


图 3 *ACOT8* 与前列腺癌预后的相关性
Figure 3 Correlation of *ACOT8* with prognosis in prostate cancer
(A) Relationship between *ACOT8* gene expression, survival time, and survival status in TCGA data, with the top section representing a scatter plot of gene expression from low to high, the middle section representing the distribution of survival time and survival status corresponding to different sample gene expression, and the bottom section representing a heatmap of the gene's expression; (B) KM survival curve of *ACOT8* gene in TCGA data.

型中多种免疫细胞之间存在显著相关性。具体而言, *ACOT8* 与肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associate macrophage, TAM)、调节性 T 细胞 (regulate T cell, Treg) 呈正相关, 而与 $CD8^+$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞、B 细胞呈负相关, 见图 5A。TIDE 算法分析 *ACOT8* 免

疫响应表明, 低表达组的箱线图免疫响应得分高于高表达组, 表明在 *ACOT8* 低表达的样本中, 免疫系统的激活程度可能更高, 见图 5B, 表明 *ACOT8* 在肿瘤的发生发展中可能作为免疫抑制基因发挥调节作用。

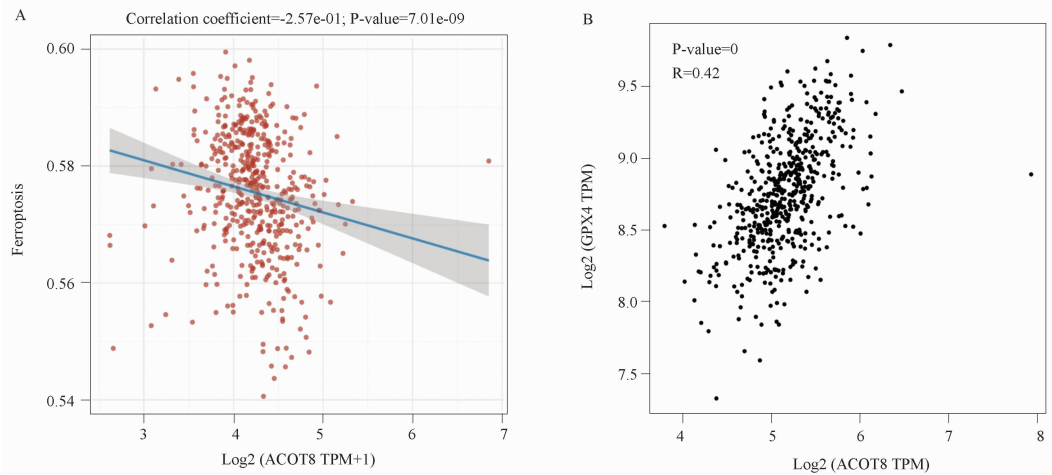


图 4 *ACOT8* 与前列腺癌铁死亡的相关性分析

Figure 4 Correlation of *ACOT8* with ferroptosis in prostate cancer

(A) Correlation between *ACOT8* and ferroptosis based on ssGSEA analysis; (B) Correlation between *ACOT8* and *GPX4* gene expression

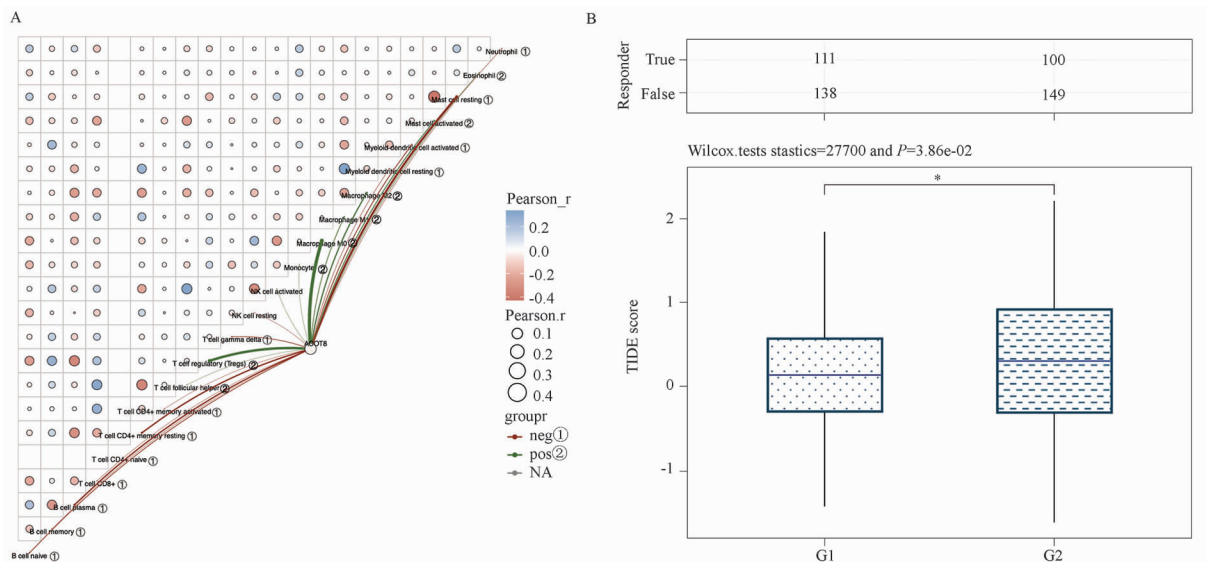


图 5 *ACOT8* 与免疫微环境的相关性分析

Figure 5 Correlation analysis of *ACOT8* with the immune microenvironment

A: Correlation between the CIBERSORT – based prediction model and immune scores; B: Analysis of *ACOT8* immune response based on the TIDE algorithm; Compared with low – expression group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

讨 论

ACOT8 是一种酰基辅酶 A 硫酯酶, 参与细胞

内脂质代谢的调控, 在癌症的发生、发展和治疗中发挥重要作用。*ACOT8* 在癌细胞代谢重编程、肿瘤生长和耐药性中的潜在机制使其成为癌症研究的热点。本研究表明, *ACOT8* 在多种癌症中高表达,

在前列腺癌中尤其显著,并且适合作为前列腺癌预后的靶点。

最近研究表明,铁死亡是代谢和肿瘤进展的关键因素^[10],而铁死亡与前列腺癌的发生发展^[11]和治疗耐药性^[12-13]密切相关。GPX4 作为主要的铁死亡调节因子,通过还原脂质过氧化物保护细胞免受铁死亡的影响。本研究通过 ssGSEA 分析发现,ACOT8 与铁死亡呈现负相关,与 GPX4 表达呈正相关,表明通过抑制 ACOT8 活性或许可以和铁死亡发挥协同作用,有望提高前列腺癌肿瘤细胞对化疗、放疗或靶向治疗的敏感性。

前列腺癌的免疫抑制性肿瘤微环境是限制其治疗效果的关键因素之一,微环境中大量的免疫抑制细胞(如 Treg、TAM)和抑制性分子[程序性死亡受体-配体 1(programmed death-ligand 1,PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)]通过抑制 T 细胞的功能和活性,削弱抗肿瘤免疫反应。此外,前列腺癌通常表现为免疫“冷肿瘤”,即肿瘤内免疫细胞浸润较少,进一步限制了免疫治疗的疗效。本研究使用 CIBERSORT 预测模型对 ACOT8 与免疫微环境的相关性分析发现,抑制 ACOT8 的表达或许可以调控免疫抑制性 TAM、Treg 的细胞活性,增强 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞以及 B 细胞的抗肿瘤反应。TIDE 算法分析进一步验证了 ACOT8 低表达的样本中,免疫系统的激活程度更高。鉴于此,抑制 ACOT8 表达可能有助于解除前列腺癌的免疫抑制状态,从而增强抗肿瘤免疫反应而提高免疫治疗效果。

本研究分析主要依赖于 TCGA 公共数据库的回顾性数据,未能明确区分激素敏感性与去势抵抗性前列腺癌等亚型,而 ACOT8 在不同疾病阶段的作用可能具有异质性且队列中的患者治疗史也存在差异(如内分泌治疗、化疗等),上述因素均可能对 ACOT8 的表达及预后分析产生混杂影响,ACOT8 在前列腺癌中调控铁死亡与免疫微环境的具体分子机制尚未经体内外实验进行功能层面的因果验证,这将是未来研究的重要方向。

综上,本文通过多种生物信息学工具分析发现 ACOT8 在前列腺癌中显著高表达,其可作为前列腺癌的短期预后标志物,在前列腺癌的疾病进展过程中发挥重要作用。抑制 ACOT8 的表达可能有助于诱导肿瘤细胞铁死亡以及改善肿瘤免疫抑制的状态。未来

通过深入研究 ACOT8 的功能及其在前列腺癌中的作用,可能为前列腺癌新型治疗策略的开发和生物标志物发现提供重要参考依据。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7—33.
- [2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12—49.
- [3] HUNT M C, SOLAAS K, KASE B F, *et al.* Characterization of an acyl-coA thioesterase that functions as a major regulator of peroxisomal lipid metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(2): 1128—1138.
- [4] ISHIZUKA M, TOYAMA Y, WATANABE H, *et al.* Overexpression of human acyl-CoA thioesterase upregulates peroxisome biogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 297(1): 127—141.
- [5] TILLANDER V, ALEXSON S E H, COHEN D E. Deactivating fatty acids: Acyl-CoA thioesterase-mediated control of lipid metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(7): 473—484.
- [6] JUNG W Y, KIM Y H, RYU Y J, *et al.* Acyl-CoA thioesterase 8 is a specific protein related to nodal metastasis and prognosis of lung adenocarcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(5): 276—283.
- [7] HUNG Y H, CHAN Y S, CHANG Y S, *et al.* Fatty acid metabolic enzyme acyl-CoA thioesterase 8 promotes the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2797—2803.
- [8] XU C L, CHEN L, LI D, *et al.* Acyl-CoA thioesterase 8 and 11 as novel biomarkers for clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *Front Genet*, 2020, 11: 594969. 2020-12-10 [2024-06-30]. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.594969>.
- [9] ZHAO S, LI P, WU W, *et al.* Roles of ferroptosis in urologic malignancies[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 676—692.
- [10] LI B R, WANG T, HU H F, *et al.* Acyl-CoA thioesterase 8 induces gemcitabine resistance via regulation of lipid metabolism and anti-ferroptotic activity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(6): 1742—1756. 2025-02-12 [2025-06-30]. <https://doi.org/10.1038/s41401-025-01477-y>.
- [11] GHOOCHANI A, HSU E C, ASLAN M, *et al.* Ferroptosis inducers are a novel therapeutic approach for advanced prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(6): 1583—1594.
- [12] VISWANATHAN V S, RYAN M J, DHRUV H D, *et al.* Dependency of a therapy-resistant state of cancer cells on a lipid peroxidase pathway[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 453—457.
- [13] HANGAUER M J, VISWANATHAN V S, RYAN M J, *et al.* Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 247—250.

(收稿日期 2024-06-30)