

HMMR在肝细胞癌中的表达及其临床意义

徐孙源¹, 蔡淑女^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²浙江省肿瘤医院麻醉科, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年11月29日; 录用日期: 2025年12月22日; 发布日期: 2025年12月30日

摘要

目的: 探讨透明质酸介导的运动性受体(HMMR)在肝细胞癌(HCC)中的表达特征及其临床意义, 评估其与患者预后及免疫浸润的关系。方法: 从TCGA数据库获取374例HCC样本的转录组数据及配对临床资料, 分析HMMR在肿瘤组织与正常组织间的表达差异。采用Kaplan-Meier生存分析和Cox回归模型评估HMMR对总生存期(OS)的影响。通过Logistic回归探讨HMMR表达与临床病理特征的关系。进一步应用ssGSEA算法评估HMMR表达与24种肿瘤浸润免疫细胞的相关性。结果: HMMR在HCC中显著高表达, 其高表达与T分期、临床分期等特征显著相关。HMMR高表达患者的OS明显缩短, 且在多因素分析中, HMMR上调为独立的不良预后因素。此外, HMMR表达与多种免疫细胞的浸润显著相关, 其中与Th2细胞、aDC呈正相关, 与CD8+T细胞、pDC及细胞毒性细胞呈负相关。结论: HMMR在HCC中高表达并与预后不良相关, 可作为潜在的预后生物标志物。其表达与免疫微环境密切相关, 可能在肝癌免疫逃逸过程中发挥作用, 为免疫治疗提供新的参考靶点。

关键词

肝细胞癌, HMMR, 免疫浸润, 生存分析, TCGA

Expression of HMMR in Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Significance

Sunyuan Xu¹, Shunv Cai^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Anesthesiology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang

Received: November 29, 2025; accepted: December 22, 2025; published: December 30, 2025

*通讯作者。

文章引用: 徐孙源, 蔡淑女. HMMR 在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 33-41.
DOI: 10.12677/acm.2026.161005

Abstract

Objective: To investigate the expression pattern and clinical significance of hyaluronan-mediated motility receptor (HMMR) in hepatocellular carcinoma (HCC), and to evaluate its association with patient prognosis and immune cell infiltration. **Methods:** Transcriptome profiles and corresponding clinical information of 374 HCC cases were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Differential expression analysis was conducted to compare HMMR levels between tumor and normal tissues. Kaplan-Meier analysis and Cox proportional hazards models were used to assess the impact of HMMR on overall survival (OS). Logistic regression was performed to explore the correlation between HMMR expression and clinicopathological characteristics. Single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) was applied to quantify the infiltration levels of 24 immune cell subsets and evaluate their relationship with HMMR expression. **Results:** HMMR expression was significantly upregulated in HCC tissues compared with normal counterparts. High HMMR expression was strongly associated with advanced T stage and clinical stage. Patients with elevated HMMR levels exhibited significantly shorter OS, and multivariate Cox analysis identified HMMR upregulation as an independent predictor of poor prognosis. Furthermore, HMMR expression showed significant correlations with multiple immune cell types, displaying positive associations with Th2 cells and activated dendritic cells (aDC), and negative associations with CD8+ T cells, plasmacytoid dendritic cells (pDC), and cytotoxic cells. **Conclusion:** HMMR is highly expressed in HCC and is associated with unfavorable prognosis, serving as a potential biomarker for survival prediction. Its close relationship with immune infiltration suggests a role in regulating the immune microenvironment and contributing to immune evasion, providing a potential target for future immunotherapeutic interventions.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, HMMR, Immune Infiltration, Survival Analysis, TCGA

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率持续上升, 严重威胁公共健康。根据 GLOBOCAN 2020 统计数据, HCC 位居全球第六大常见癌症, 并成为癌症相关死亡的第三大主要原因[1]。尽管近年来手术、局部治疗、靶向治疗及免疫治疗持续发展[2], 但多数患者在确诊时已处于中晚期, 生存率仍然不理想。如何寻找可靠的诊断及预后标志物, 以实现早期筛查和个体化治疗, 是当前 HCC 研究的重点之一。

透明质酸介导的运动性受体(Hyaluronan-mediated motility receptor, HMMR), 又称 RHAMM 或 CD168, 是一种参与细胞增殖、迁移和微管稳定的多功能蛋白, 与肿瘤细胞分裂和侵袭过程密切相关[3]。现有研究提示, HMMR 在多种实体瘤中呈显著高表达, 包括乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌及神经胶质瘤等[4]-[9]。其高表达与肿瘤的侵袭性增加和患者预后不良密切相关。近期研究亦提示 HMMR 在 HCC 中的表达可能具有潜在临床意义, 如与肿瘤进展、预后及免疫相关指标有关[10]。

近年来, 免疫治疗的兴起为 HCC 带来了新的治疗方向。肿瘤免疫微环境(Tumor immune microenvironment, TIME)在肿瘤发展和治疗反应中发挥核心作用, 尤其是免疫浸润特征, 如 T 细胞、NK 细胞和树

突状细胞的浸润深度, 与 HCC 预后密切相关[11]。然而, 目前仍缺乏能够同时反映肿瘤生物学特征、预后价值及免疫浸润水平的可靠生物标志物。

因此, 本研究利用 TCGA 数据库的大规模基因表达数据, 系统分析 HMMR 在 HCC 中的表达差异、与患者生存结局的关系, 并探讨其与肿瘤免疫浸润的潜在关联。通过整合转录组数据、临床信息及免疫富集分析, 阐明 HMMR 在 HCC 中的潜在生物学价值, 为其作为诊断、预后及免疫治疗相关生物标志物提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与预处理

本研究从 The Cancer Genome Atlas (TCGA)数据库下载 374 例 HCC 患者的 RNA 测序数据及相关临床信息, 包括年龄、性别、TNM 分期、生存状态及随访时间等。排除缺失关键临床变量的病例后, 最终纳入 373 例患者用于后续 Cox 回归分析。基因表达数据经标准化处理, 以确保样本间的可比性。

2.2. 差异表达分析

采用 R 3.6.3 进行数据分析。使用 Wilcoxon 秩和检验比较 HMMR 在非配对肿瘤样本与正常样本之间的表达差异, 使用 Wilcoxon 符号秩检验比较配对样本中的表达差异。绘制 ROC 曲线评估 HMMR 对 HCC 的诊断效率, 并计算曲线下面积(AUC)。

2.3. 生存分析

采用 Kaplan-Meier 方法比较 HMMR 高表达组与低表达组的总生存期(Overall survival, OS)差异, 并通过 log-rank 检验评估统计学显著性。根据 HMMR 表达的中位数将患者分为高表达组和低表达组。

2.4. Cox 回归分析

利用单因素及多因素 Cox 比例风险模型评估 HMMR 表达与 OS 的关系。潜在混杂因素包括年龄、性别、T 分期、N 分期、M 分期及临床分期等。分析采用 R 的“survival”和“rms”包实现。风险比(Hazard Ratio, HR)及其 95%置信区间(CI)用于评估风险强度。

2.5. 免疫浸润分析

应用 ssGSEA (single-sample Gene Set Enrichment Analysis)算法计算 24 种免疫细胞的浸润得分, 包括 CD8+ T 细胞、NK 细胞、树突状细胞、Th17 细胞、Tfh 细胞及中性粒细胞等[12]。基因集来源于已发表的免疫浸润特征数据库。采用 Spearman 相关分析评估 HMMR 表达与免疫细胞浸润水平的相关性。

2.6. 统计学处理

所有统计分析均使用 R 3.6.3 完成。连续变量使用非参数检验, 分类变量采用 Logistic 回归。生存分析采用 log-rank 检验。所有统计量中, p 值(p) <0.05 被视为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. HMMR 在 HCC 中的表达特征

共纳入 374 例 HCC 样本, 其中中位年龄为 64 岁(IQR: 52~69)。根据 HMMR 表达中位值将患者分为高表达组($n=187$)与低表达组($n=187$), 详细的临床病理特征见表 1。与正常组织相比, HMMR 在肿瘤组织中显著上调(图 1(a))。在配对样本中, 肿瘤组织中 HMMR mRNA 表达亦明显增高(图 1(b))。ROC 曲线

显示, HMMR 用于区分 HCC 组织与正常组织的 AUC 为 0.968 (95% CI: 0.951~0.986), 具有较高诊断准确性(图 1(c))。此外, HMMR 表达与 T 分期、N 分期及临床分期呈显著相关性(图 1(d)~(f))。

Table 1. Demographic and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) patients with low and high expression of HMMR in the TCGA dataset (n = 374)

表 1. TCGA 中低表达和高表达 HMMR 的 HCC 患者的人口统计学和临床特征(n = 374)

Characteristic	Low expression of HMMR	High expression of HMMR	p
n	187	187	
T stage, n (%)			<0.001
T1	111 (29.9%)	72 (19.4%)	
T2	35 (9.4%)	60 (16.2%)	
T3	34 (9.2%)	46 (12.4%)	
T4	4 (1.1%)	9 (2.4%)	
N stage, n (%)			0.623
N0	123 (47.7%)	131 (50.8%)	
N1	1 (0.4%)	3 (1.2%)	
M stage, n (%)			0.361
M0	130 (47.8%)	138 (50.7%)	
M1	3 (1.1%)	1 (0.4%)	
Age, median (IQR)	64 (52, 69)	59.5 (51, 68)	0.125

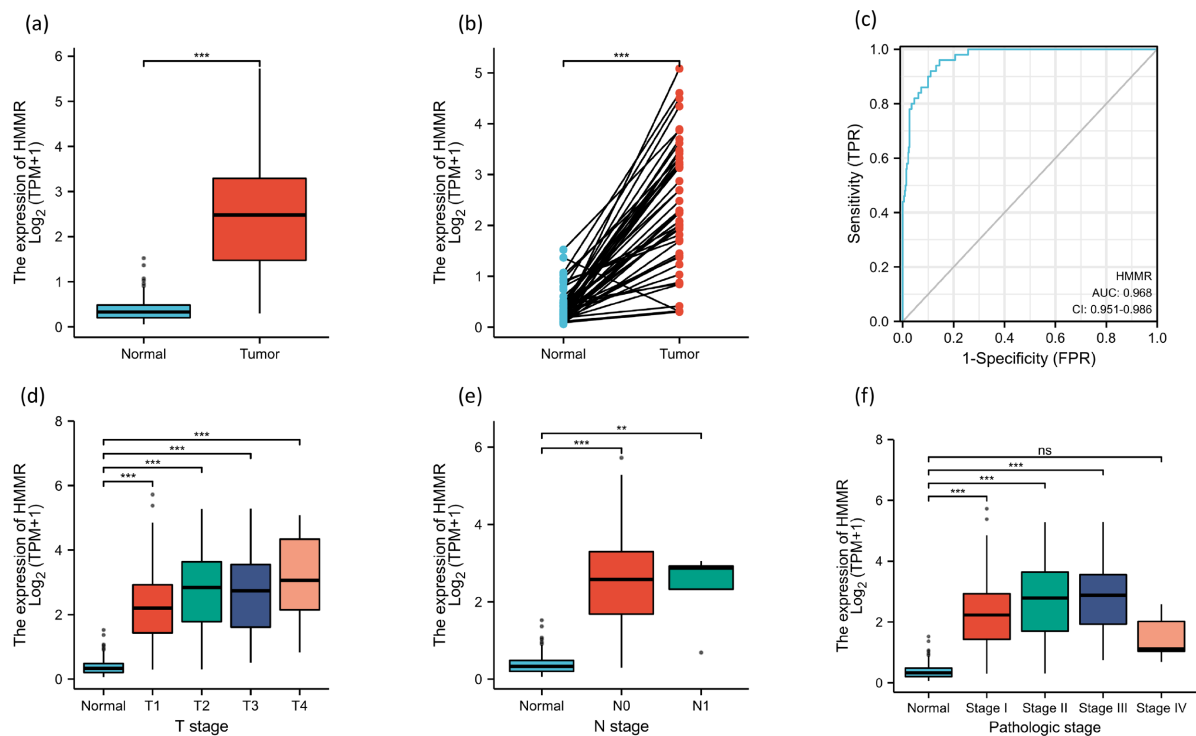


Figure 1. Expression of HMMR in HCC and ROC analysis

图 1. HMMR 在肝细胞癌中的表达与 ROC 曲线

3.2. HMMR 表达与生存结局

Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高表达 HMMR 的患者 OS 显著缩短($p < 0.001$) (图 2)。单因素 Cox 分析显示, 肿瘤状态、远处转移、临床分期及 HMMR 表达均为影响 OS 的显著因素。多因素 Cox 回归进一步提示, HMMR 表达上调、临床分期升高及远处转移为独立的不良预后因素(图 3)。

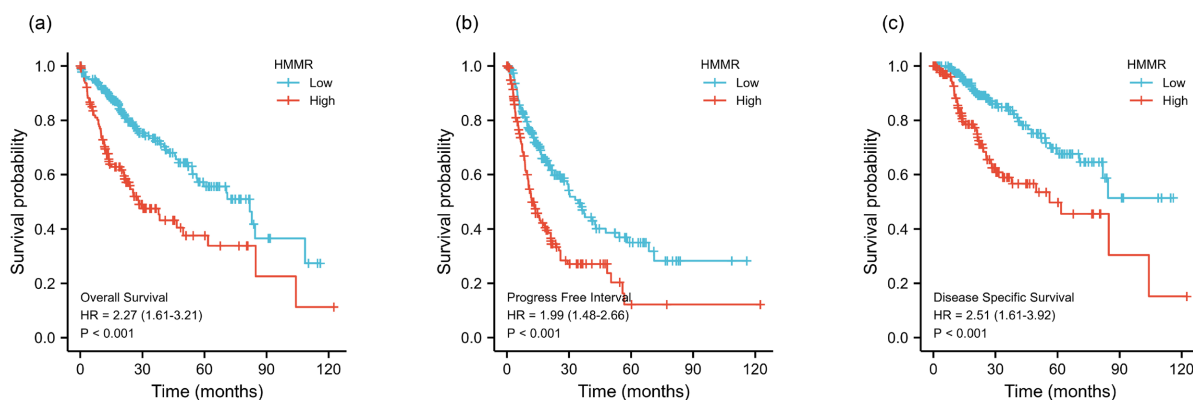


Figure 2. Kaplan-Meier curve of HMMR expression and OS

图 2. HMMR 表达水平与 HCC 患者总体生存的 Kaplan-Meier 曲线

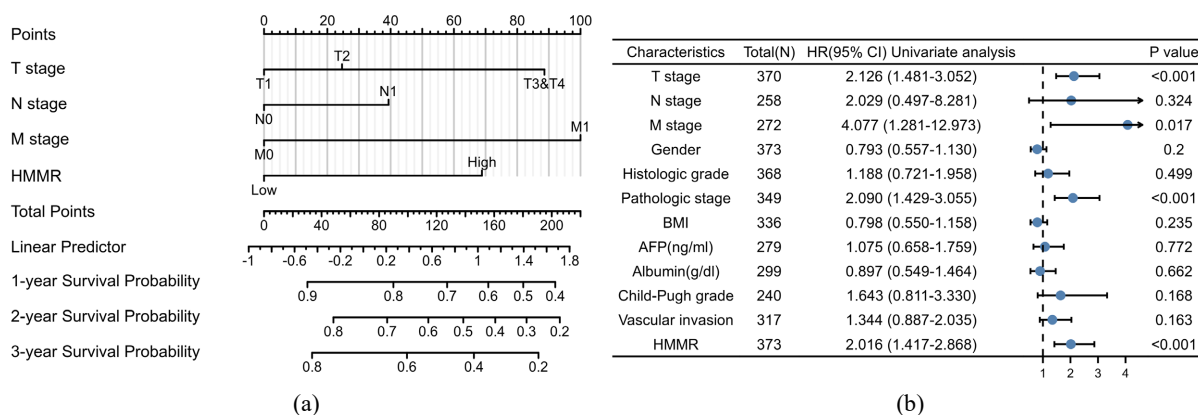


Figure 3. Multivariate Cox analysis nomogram of HMMR and other clinical features

图 3. HMMR 与其他临床特征的多因素 Cox 分析列线图

3.3. HMMR 与免疫浸润的关系

既往研究表明, 肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是多种恶性肿瘤中前哨淋巴结状态及患者生存的独立预后因素[11]。基于此, 本研究进一步探讨 HMMR 在肝细胞癌中的表达水平与免疫细胞浸润之间的关联。我们分析了 TCGA 数据库中 274 例肝细胞癌样本的 RNA-seq 数据, 根据 HMMR 表达量的前后半部分, 将患者分为高表达组和低表达组。利用 ssGSEA 方法评估 24 种免疫细胞的浸润情况。最终共有 187 例高表达样本及 187 例低表达样本符合纳入标准。研究结果如图 4(a)、图 4(b)所示, HMMR 高表达与多种免疫细胞浸润水平相关, 主要包括浆细胞样树突状细胞(pDC)、NK 细胞、辅助性 T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞(TFH)、 $\gamma\delta$ T 细胞(Tgd)、Th17 细胞、Th2 细胞、中性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞、细胞毒性细胞及 CD8+ T 细胞。

采用皮尔森和斯皮尔曼相关分析(表 2)显示, HMMR mRNA 表达水平与 Th2 细胞、辅助性 T 细胞及

活化树突状细胞(aDC)浸润呈显著正相关; 与肥大细胞、细胞毒性细胞及 pDC 浸润呈显著负相关。而 HMMR 表达水平与 B 细胞及巨噬细胞浸润之间未观察到明确相关性。

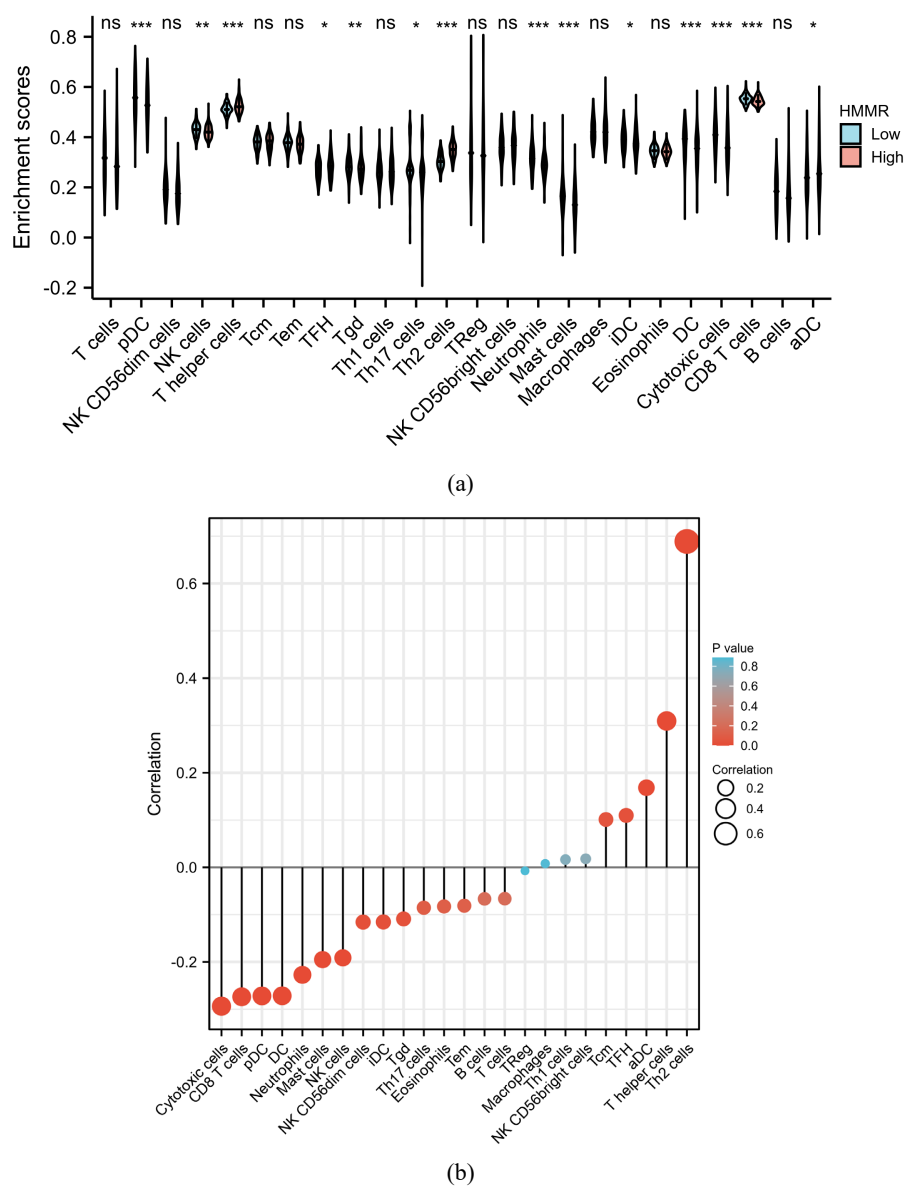


Figure 4. Correlation analysis between HMMR and immune infiltration
图 4. HMMR 表达与免疫细胞浸润水平的相关分析

Table 2. Correlation analysis of HMMR expression with multiple immune cells
表 2. HMMR 表达与多种免疫细胞的相关性分析

细胞	相关系数(Pearson)	P 值(Pearson)	相关系数(Spearman)	P 值(Spearman)
aDC	0.171	<0.001	0.168	0.001
B cells	-0.054	0.298	-0.067	0.198
CD8 T cells	-0.278	<0.001	-0.274	<0.001
Cytotoxic cells	-0.286	<0.001	-0.294	<0.001

续表

DC	-0.260	<0.001	-0.272	<0.001
Eosinophils	-0.087	0.093	-0.083	0.111
iDC	-0.113	0.029	-0.115	0.026
Macrophages	0.031	0.546	0.008	0.880
Mast cells	-0.206	<0.001	-0.195	<0.001
Neutrophils	-0.223	<0.001	-0.227	<0.001
NK CD56bright cells	0.013	0.805	0.018	0.728
NK CD56dim cells	-0.092	0.074	-0.116	0.025
NK cells	-0.195	<0.001	-0.191	<0.001
pDC	-0.298	<0.001	-0.272	<0.001
T cells	-0.041	0.424	-0.066	0.201
T helper cells	0.339	<0.001	0.309	<0.001
Tcm	0.116	0.025	0.101	0.051
Tem	-0.082	0.112	-0.081	0.117
TFH	0.121	0.019	0.110	0.034
Tgd	-0.068	0.187	-0.109	0.035
Th1 cells	0.021	0.686	0.016	0.751
Th17 cells	-0.061	0.238	-0.085	0.099
Th2 cells	0.691	<0.001	0.689	<0.001
TReg	-0.018	0.728	-0.007	0.887

4. 讨论

HCC 具有显著的生物学异质性, 其进展、治疗反应及预后均受到多因素影响, 包括肿瘤细胞本身的分子特征以及肿瘤微环境, 尤其是免疫浸润特征的调控。本研究系统分析了 HMMR 在 HCC 中的表达及其临床意义, 发现 HMMR 在肝癌组织中明显高表达, 并与 T 分期、临床分期等病理特征高度相关。该结果与既往在乳腺癌、胰腺癌、胃癌及神经胶质瘤中的研究一致, 表明 HMMR 可能参与多种肿瘤的细胞分裂、迁移及侵袭过程[4]-[9]。

本研究进一步证实 HMMR 是影响 HCC 患者生存的关键因素。高表达 HMMR 的患者生存时间显著缩短, 多因素 Cox 回归提示其为独立预后指标。这提示 HMMR 可作为 HCC 患者风险分层的可靠生物标志物。HMMR 在纺锤体组装、染色体分离及细胞周期调控中的重要作用可能是其促进肿瘤进展的关键机制之一。此外, HMMR 在多种癌症中与细胞迁移、上皮-间质转化(EMT)及侵袭能力增强密切相关, 这与本研究所观察到的其与 T 分期、临床分期相关的现象相一致。

本研究的另一重要发现是 HMMR 与免疫浸润之间的密切关系。免疫微环境已被证明在 HCC 的发生、发展及对免疫治疗的反应中发挥重要作用。我们观察到, HMMR 高表达与 Th2 细胞、aDC 等免疫亚群的浸润呈正相关, 而与 CD8+ T 细胞、细胞毒性细胞及 pDC 浸润呈负相关。既往研究指出, Th2 型免疫反应常与免疫抑制微环境及肿瘤生存率下降有关[13]-[15], 这与我们研究结果相一致。CD8+ T 细胞不足常提示免疫逃逸增强, 而 HMMR 高表达可能通过抑制效应性免疫细胞的浸润参与肿瘤免疫逃逸过程。

从临床转化角度来看, HMMR 不仅具有作为预后标志物的潜力, 还可能成为新的治疗靶点。已有研究表明, 通过抑制 HMMR 可降低肿瘤细胞增殖和迁移能力, 并可增强肿瘤对化疗药物的敏感性。此外, 若 HMMR 确实在调控免疫浸润中发挥重要作用, 则其与免疫检查点抑制剂的联合应用亦可能成为未来研究方向。

当然, 本研究也存在一定局限性。首先, 所有数据均来自 TCGA 公共数据库, 缺乏独立的外部验证队列, 未来需要多中心临床数据进行验证。其次, 本研究仅依赖生物信息学分析, 缺乏细胞及动物实验等机制验证, 限制了对 HMMR 生物学功能的深入理解。此外, 免疫浸润分析依赖算法推断, 可能受到数据噪声和样本异质性的影响。

综上所述, 尽管存在一定不足, 本研究系统阐明了 HMMR 表达在 HCC 中的临床意义及其与免疫微环境的密切联系, 为将 HMMR 作为 HCC 的潜在诊断、预后及免疫治疗靶点提供了新的证据。

5. 结论

本研究通过分析 TCGA 数据库的大规模数据, 明确了 HMMR 在 HCC 组织中显著高表达, 并与更晚的临床分期、较差的总体生存密切相关。HMMR 表达是 HCC 独立的不良预后因素。此外, HMMR 与多种免疫细胞浸润呈显著相关, 提示其可能参与肿瘤免疫微环境的调控。HMMR 有望作为 HCC 诊断与预后的生物标志物, 并可能成为未来免疫治疗研究的重要靶点。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Llovet, J.M., De Baere, T., Kulik, L., Haber, P.K., Gretten, T.F., Meyer, T., *et al.* (2021) Locoregional Therapies in the Era of Molecular and Immune Treatments for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 293-313. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0>
- [3] He, Z., Mei, L., Connell, M. and Maxwell, C.A. (2020) Hyaluronan Mediated Motility Receptor (HMMR) Encodes an Evolutionarily Conserved Homeostasis, Mitosis, and Meiosis Regulator Rather than a Hyaluronan Receptor. *Cells*, **9**, Article 819. <https://doi.org/10.3390/cells9040819>
- [4] Zlobec, I., Baker, K., Terracciano, L.M. and Lugli, A. (2008) RHAMM, P21 Combined Phenotype Identifies Microsatellite Instability-High Colorectal Cancers with a Highly Adverse Prognosis. *Clinical Cancer Research*, **14**, 3798-3806. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-5103>
- [5] Assmann, V., Gillett, C.E., Poulson, R., Ryder, K., Hart, I.R. and Hanby, A.M. (2001) The Pattern of Expression of the Microtubule-Binding Protein RHAMM/IHABP in Mammary Carcinoma Suggests a Role in the Invasive Behaviour of Tumour Cells. *The Journal of Pathology*, **195**, 191-196. <https://doi.org/10.1002/path.941>
- [6] Gust, K.M., Hofer, M.D., Perner, S.R., Kim, R., Chinnaiyan, A.M., Varambally, S., *et al.* (2009) RHAMM (CD168) Is Overexpressed at the Protein Level and May Constitute an Immunogenic Antigen in Advanced Prostate Cancer Disease. *Neoplasia*, **11**, 956-963. <https://doi.org/10.1593/neo.09694>
- [7] Li, H., Guo, L., Li, J.W., Liu, N., Qi, R. and Liu, J. (2000) Expression of Hyaluronan Receptors CD44 and RHAMM in Stomach Cancers: Relevance with Tumor Progression. *International Journal of Oncology*, **17**, 927-932. <https://doi.org/10.3892/ijo.17.5.927>
- [8] Tilghman, J., Wu, H., Sang, Y., Shi, X., Guerrero-Cazares, H., Quinones-Hinojosa, A., *et al.* (2014) HMMR Maintains the Stemness and Tumorigenicity of Glioblastoma Stem-Like Cells. *Cancer Research*, **74**, 3168-3179. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2103>
- [9] Choi, S., Wang, D., Chen, X., Tang, L.H., Verma, A., Chen, Z., *et al.* (2019) Function and Clinical Relevance of RHAMM Isoforms in Pancreatic Tumor Progression. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1018-y>
- [10] Su, Z., He, Y., You, L., Zhang, G., Chen, J. and Liu, Z. (2024) Coupled scRNA-Seq and Bulk-Seq Reveal the Role of HMMR in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1363834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363834>

-
- [11] Azimi, F., Scolyer, R.A., Rumcheva, P., Moncrieff, M., Murali, R., McCarthy, S.W., *et al.* (2012) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade Is an Independent Predictor of Sentinel Lymph Node Status and Survival in Patients with Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2678-2683. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.8539>
- [12] Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., *et al.* (2005) Gene Set Enrichment Analysis: A Knowledge-Based Approach for Interpreting Genome-Wide Expression Profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- [13] De Monte, L., Reni, M., Tassi, E., Clavenna, D., Papa, I., Recalde, H., *et al.* (2011) Intratumor T Helper Type 2 Cell Infiltrate Correlates with Cancer-Associated Fibroblast Thymic Stromal Lymphopoietin Production and Reduced Survival in Pancreatic Cancer. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 469-478. <https://doi.org/10.1084/jem.20101876>
- [14] Di Lullo, G., Marcatti, M., Heltai, S., Brunetto, E., Tresoldi, C., Bondanza, A., *et al.* (2015) Th22 Cells Increase in Poor Prognosis Multiple Myeloma and Promote Tumor Cell Growth and Survival. *OncImmunology*, **4**, e1005460. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1005460>
- [15] Ziegler, A., Heidenreich, R., Braumüller, H., Wolburg, H., Weidemann, S., Mocikat, R., *et al.* (2009) EpCAM, a Human Tumor-Associated Antigen Promotes Th2 Development and Tumor Immune Evasion. *Blood*, **113**, 3494-3502. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-175109>