

# EZH2在泛癌中的表达特征、预后价值及其与肝癌免疫微环境的关系

朱清杰<sup>1</sup>, 黄裕涵<sup>2</sup>, 马文文<sup>2</sup>, 姜玮嘉<sup>2</sup>, 孙国平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院全科医学科, 安徽 合肥

<sup>2</sup>安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

## 摘要

目的: 基于多组学数据, 解析EZH2在泛癌中的表达特征、预后价值及其与肝癌免疫微环境的关系。方法: 整合多个公共数据库, 分析EZH2的基因定位、组织表达、泛癌差异、临床相关性、基因变异及免疫浸润特征, 并通过蛋白质互作网络与功能富集探讨其潜在机制。结果: EZH2在多种肿瘤中表达上调, 与7种癌症分期、4种癌症分级呈正相关, 为17种肿瘤的独立不良预后因素。在肝癌中, EZH2与免疫细胞浸润、免疫相关基因显著正相关, 并可通过调控免疫、细胞周期等通路参与肿瘤进展。结论: EZH2是潜在的肿瘤诊断与预后生物标志物, 且与肿瘤免疫微环境密切相关, 为其作为免疫治疗新靶点提供了理论依据。

## 关键词

EZH2, 泛癌, 预后, 肝癌, 免疫浸润

# Expression Patterns, Prognostic Value, and Association with the Immune Microenvironment of EZH2 in Pan-Cancer and Hepatocellular Carcinoma

Qingjie Zhu<sup>1</sup>, Yuhan Huang<sup>2</sup>, Wenwen Ma<sup>2</sup>, Weijia Jiang<sup>2</sup>, Guoping Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

<sup>2</sup>Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 朱清杰, 黄裕涵, 马文文, 姜玮嘉, 孙国平. EZH2在泛癌中的表达特征、预后价值及其与肝癌免疫微环境的关系[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4689-4706. DOI: 10.12677/acm.2026.1641741

## Abstract

**Objective:** To analyze the expression characteristics, prognostic value of EZH2 in pan-cancer and its relationship with the immune microenvironment of hepatocellular carcinoma based on multi-omics data. **Methods:** Multiple public databases were integrated to analyze the gene localization, tissue expression, pan-cancer differences, clinical correlation, gene variation and immune infiltration characteristics of EZH2. Its potential mechanism was explored via protein-protein interaction network and functional enrichment analysis. **Results:** EZH2 was upregulated in various tumors, positively correlated with tumor stage in 7 cancers and tumor grade in 4 cancers, and served as an independent adverse prognostic factor for 17 tumors. In hepatocellular carcinoma, EZH2 was significantly positively correlated with immune cell infiltration and immune-related genes, and participated in tumor progression by regulating immune response, cell cycle and other pathways. **Conclusion:** EZH2 is a potential biomarker for tumor diagnosis and prognosis, and is closely related to tumor immune microenvironment, which provides a theoretical basis for it as a new target for immunotherapy.

## Keywords

EZH2, Pan-Cancer, Prognosis, Liver Hepatocellular Carcinoma, Immune Infiltration

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

Zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 定位于 7 号染色体长臂 7q36.1, 含 26 个外显子, 编码 751 个氨基酸的蛋白, 具有同源域 I、II、半胱氨酸富集区及 C 端 SET 结构域这 4 个高度保守功能域[1], SET 结构域为 PRC2 的催化亚基, 通过催化 H3K27me3 修饰维持基因沉默[2]-[5]。已有研究证实, EZH2 过度表达与肝癌[6]、乳腺癌[7]、卵巢癌[8]等多种癌症的进展密切相关, 且与患者不良预后显著相关。目前针对其酶活性的小分子抑制剂已逐步开发, 其中在淋巴瘤治疗中已展现出显著疗效[9]。

研究证实, EZH2 可以通过表观遗传沉默抑癌基因, 在癌症中发挥抑制分化、促进增殖、增强干细胞特性和化疗耐药等作用, 并且作为治疗靶点已进入临床探索阶段。肿瘤微环境中免疫细胞的浸润特征及免疫检查点分子的表达水平, 是影响免疫治疗疗效与患者预后的关键因素。并且初步线索显示, 抑制 EZH2 可能上调肿瘤细胞表面 MHC-I/II 抗原、CXCL9/CXCL10、CD40、ICAM1 等免疫相关分子的表达[10]。然而, 这一假说仍缺乏跨癌种的系统性验证, EZH2 在免疫微环境中的具体功能及作用机制亦有待深入探索。

## 2. 材料与方法

### 2.1. EZH2 基因位置及差异分析

EZH2 的染色体定位与基因结构信息来自 UCSC Genome Browser 数据库, mRNA 转录本及蛋白异构体数据取自 NCBI 的 RefSeq 模块, 正常组织、脑区及单细胞的表达谱数据均来源于 HPA 数据库。通过 TIMER 2.0 的 Gene\_DE 模块分析 TCGA 数据中 EZH2 在多种癌症的表达水平, 利用 Sangerbox 基于 GTEx 和 TCGA 数据, 经 Wilcoxon 秩和检验比较其组间表达差异, 并通过 TNMplot 可视化分析 EZH2 在正常、肿瘤及转移组织的表达水平, 同时采用 Mann-Whitney U 检验进行差异分析。

## 2.2. EZH2 表达与临床特征相关性

基于 TCGA 数据库, 采用 UALCAN 在线分析平台分析 EZH2 表达与 33 种癌症分期(I~IV 期)和分级(G1~G4)的相关性, 该平台以 TPM 表示基因表达水平, 并通过内置统计方法完成差异分析。

## 2.3. EZH2 预后价值的生存分析

基于 SangerBox 整合 TCGA 与 TARGET 随访信息的泛癌预后数据集, 分析 EZH2 表达与患者生存结局的关联。预处理剔除随访 < 30 天样本, 将基因表达数据行  $\log_2(\text{value} + 0.001)$  转换, 仅纳入样本量  $\geq 10$  例的癌种。采用 R 语言中的 survival 包 coxph 函数构建 Cox 比例风险回归模型, 经 maxstat 法确定 EZH2 最优截断值, 通过 log-rank 检验比较高低表达组的生存差异, 研究终点包括总生存期(OS)、疾病特异性生存期(DSS)、无疾病间隔期(DFI)及无进展间隔期(PFI)。

## 2.4. EZH2 基因突变分析

通过 cBioPortal 数据库分析 TCGA 泛癌数据中 EZH2 的遗传变异特征, 包括突变类型、频率及拷贝数改变。在 Mutations 模块分析其突变位点分布, 并利用 Comparison/Survival 功能比较 EZH2 变异型与野生型患者的生存差异。

## 2.5. EZH2 表达与免疫细胞浸润及免疫调节基因的相关性分析

使用 TIMER 2.0 数据库中 Immune Association 模块的 Gene 功能, 选取 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞等多种免疫细胞, 分析 EZH2 表达与免疫细胞浸润水平的 Spearman 相关性。同时, 通过 Cancer Exploration 模块的 Gene\_Corr 功能, 在肝细胞癌中分析 EZH2 与 CD274、PDCD1 等免疫调节相关基因的 Spearman 相关性。

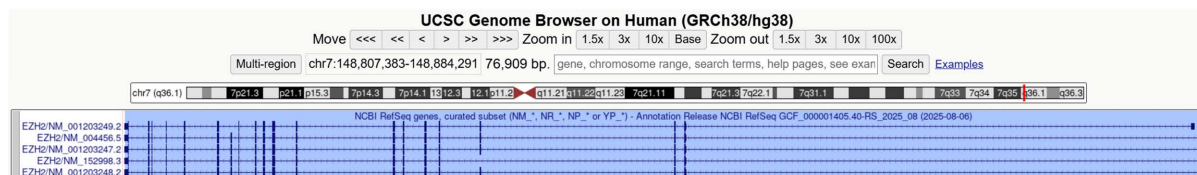
## 2.6. EZH2 的蛋白质 - 蛋白质互作网络与功能富集分析

通过 GENEMANIA 数据库构建 EZH2 的蛋白质 - 蛋白质互作网络(PPI)。利用 UALCAN 数据库 Correlation 功能, 以  $r > 0.4$ 、 $r < -0.4$  为阈值筛选肝癌中与 EZH2 表达相关的基因。采用 R 语言中 clusterProfiler 包的 enrichGO 和 enrichKEGG 函数, 对相关基因行 GO (包括生物过程、细胞组分、分子功能)及 KEGG 通路富集分析, 以  $P < 0.05$  为统计学显著性标准, 结果以星号(\*)标注。

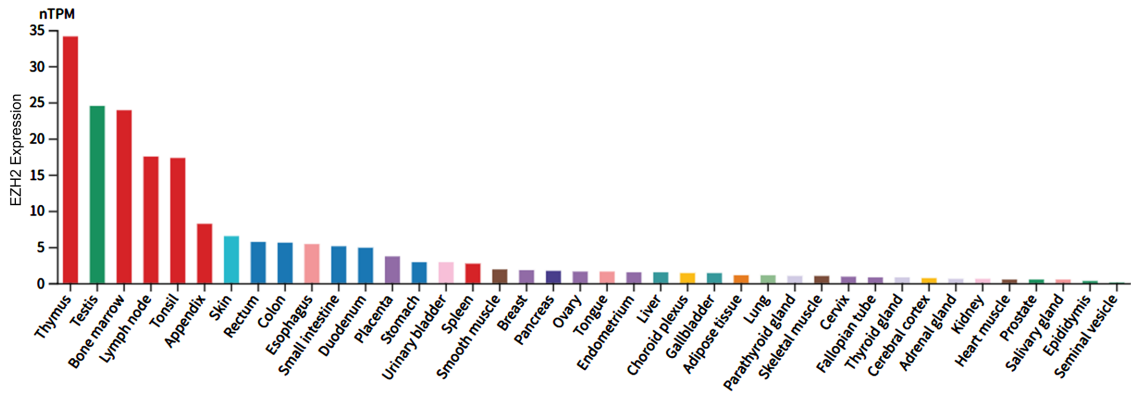
## 3. 结果

### 3.1. EZH2 基因在多种人类正常组织细胞中的表达特征

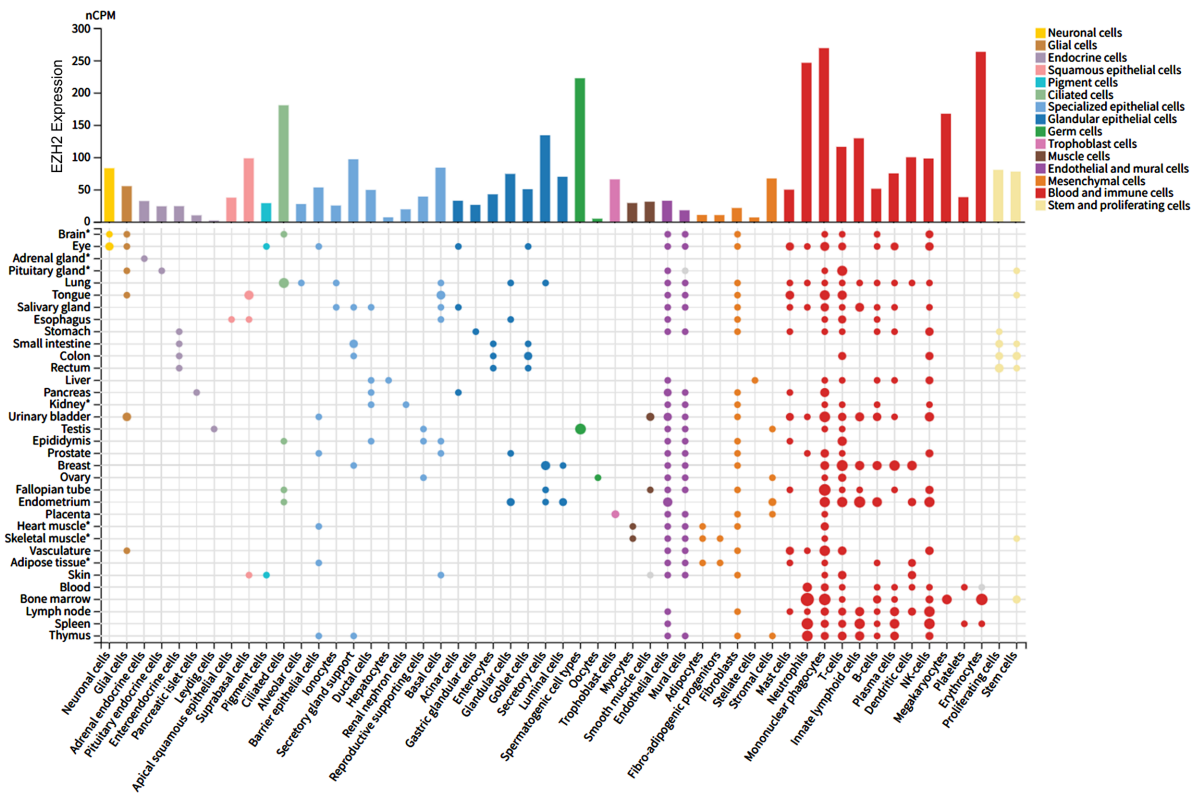
NCBI 数据库显示, EZH2 定位于 7q36.1, 含 5 个 mRNA 转录本并编码 5 种蛋白异构体(图 1(a))。根据 HPA 数据库分析表明, EZH2 mRNA 具有组织特异性, 在骨髓、淋巴组织及睾丸中高表达(nTPM > 23) (图 1(b)), 单细胞表达谱广泛、特异性较低(图 1(c))。EZH2 在脑组织中表达显著低于增殖活跃组织, 且在各类脑细胞中无明显富集(图 1(d))。免疫细胞亚群中, EZH2 在调节性 T 细胞(T-reg)表达最高(nTPM > 7), NK 细胞次之(nTPM > 6), 在嗜碱性粒细胞中无表达(图 1(e))。



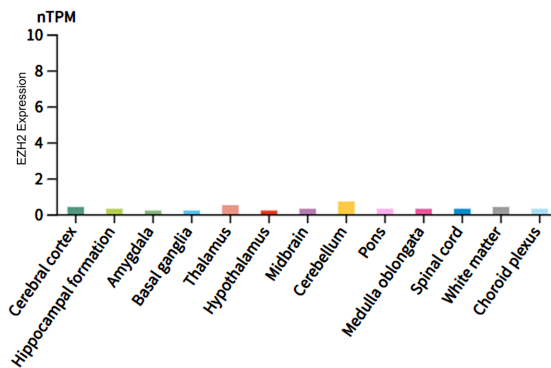
(a)



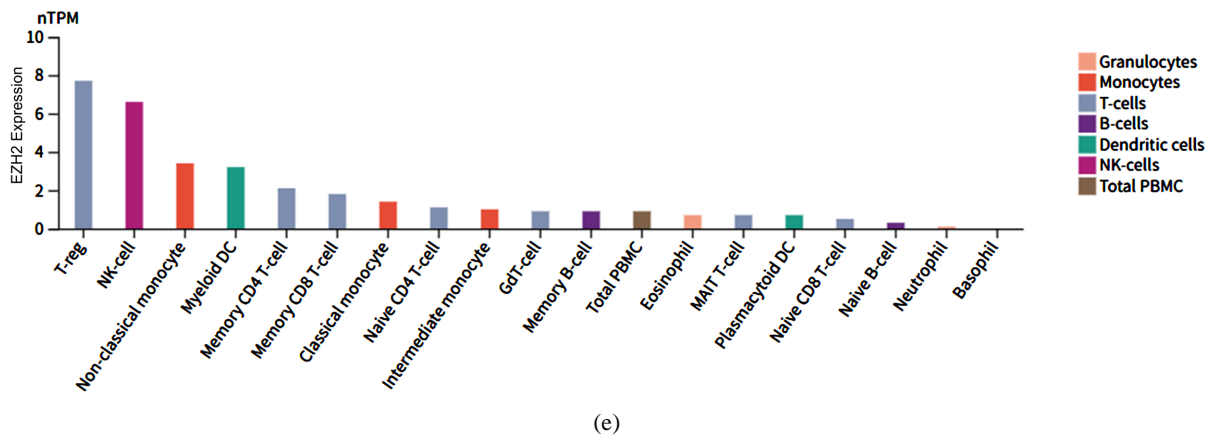
(b)



(c)



(d)



(c)

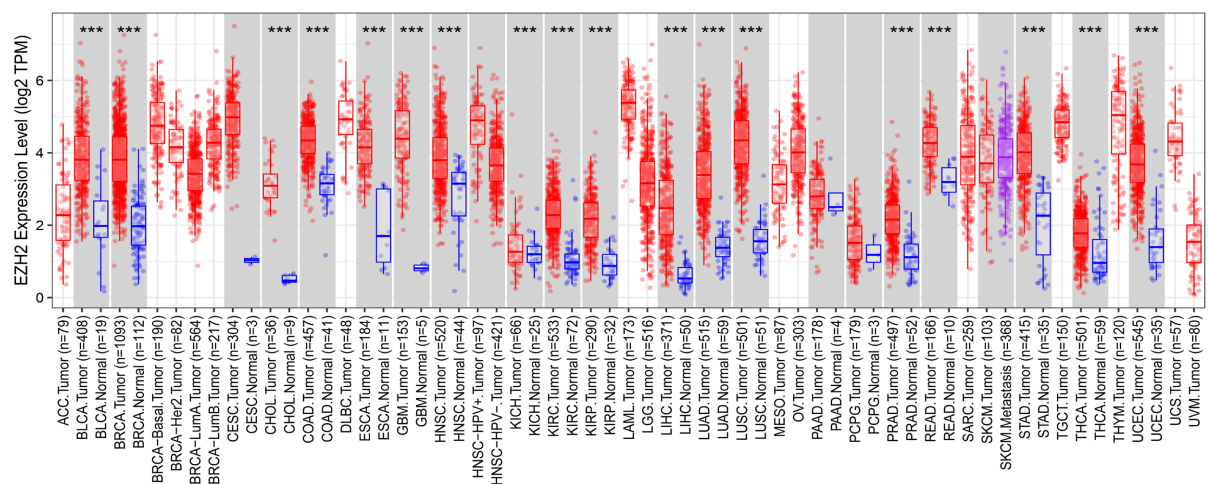
注：(a)：EZH2 基因的定位及编码蛋白；(b)：EZH2 在多种正常组织中的表达；(c)：EZH2 在单细胞中的表达；(d)：EZH2 在结构组织中的表达；(e)：EZH2 在免疫细胞中的表达。

**Figure 1.** Genomic localization and expression profile of human EZH2 in normal cells and tissues

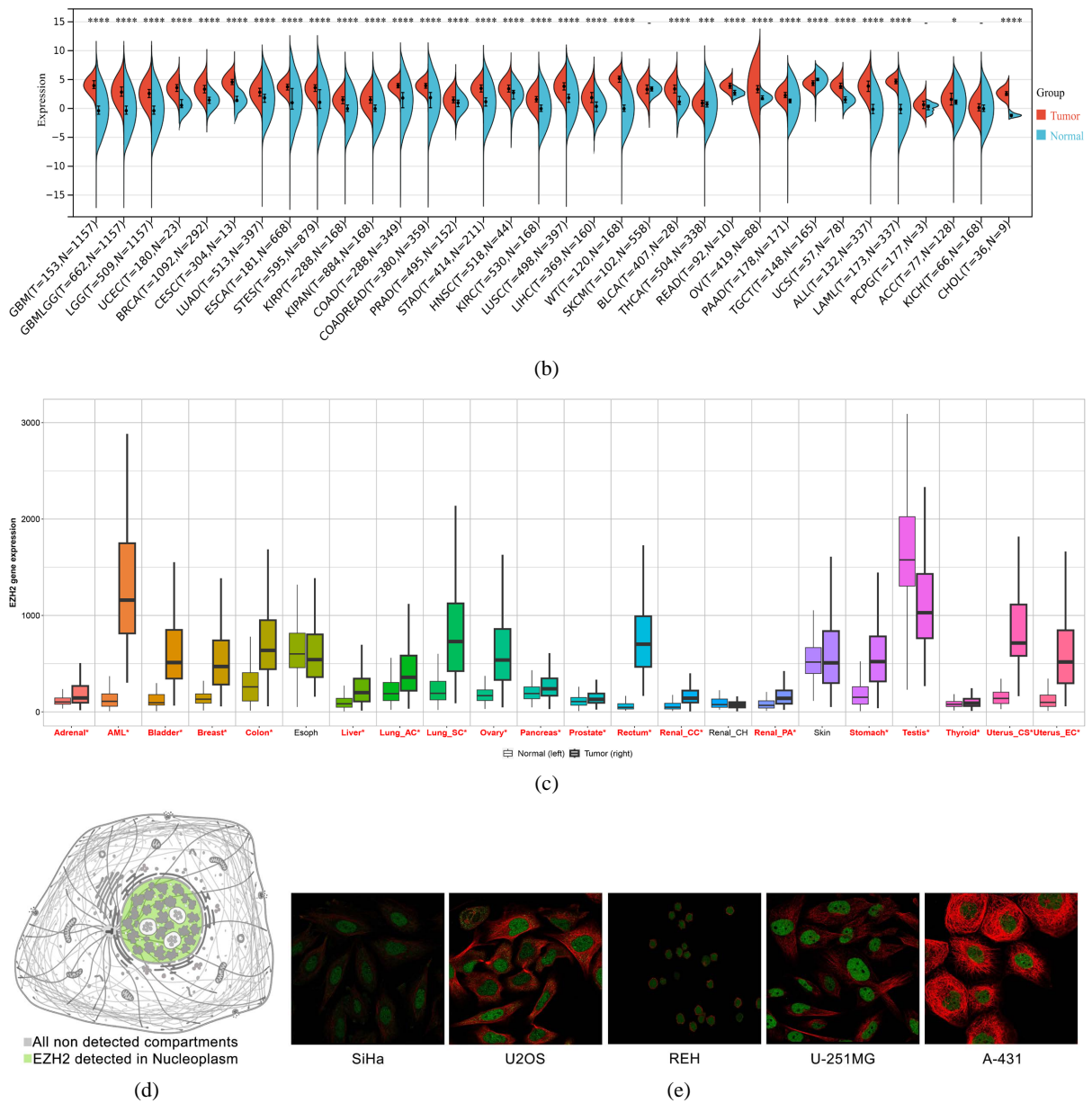
**图 1.** 人类 EZH2 基因定位及在正常细胞组织的表达

### 3.2. 泛癌中 EZH2 的表达差异

联合 TIMER2.0、SangerBox 及 TNMplot 数据库分析显示，EZH2 在多数肿瘤中表达异常(图 2(a)~(c))：在肾上腺皮质癌(ACC)、乳腺浸润癌(BRCA)、膀胱尿路上皮癌(BLCA)、宫颈鳞癌和腺癌(CESC)、食管癌(ESCA)、肝癌(LIHC)、胆管癌(CHOL)、结肠癌(COAD)、直肠腺癌(READ)、胶质瘤(GBMLGG)、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、脑低级别胶质瘤(LGG)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、肾嫌色细胞癌(KICH)、肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞样白血病(LAML)、肺鳞癌(LUSC)、肺腺癌(LUAD)、卵巢癌(OV)、胰腺癌(PAAD)、前列腺癌(PRAD)、胃癌(STAD)、甲状腺癌(THCA)、肾母细胞瘤(WT)、子宫内膜癌(UCEC)、子宫肉瘤(UCS)等 28 种肿瘤组织中，EZH2 表达均显著上调；仅在睾丸癌(TGCT)组织中，EZH2 表达呈下调趋势。为明确 EZH2 的亚细胞定位，首先通过 HPA 数据库分析发现，EZH2 蛋白主要定位于细胞核质(图 2(d))，进一步在 5 种代表性人类肿瘤细胞系中验证显示，EZH2 在 SiHa (宫颈鳞癌)、U2OS (骨肉瘤)、REH (急性淋巴细胞白血病)、U-251MG (胶质母细胞瘤)及 A-431 (表皮样癌)细胞中，均以细胞核质定位为主(图 2(e))。



(a)

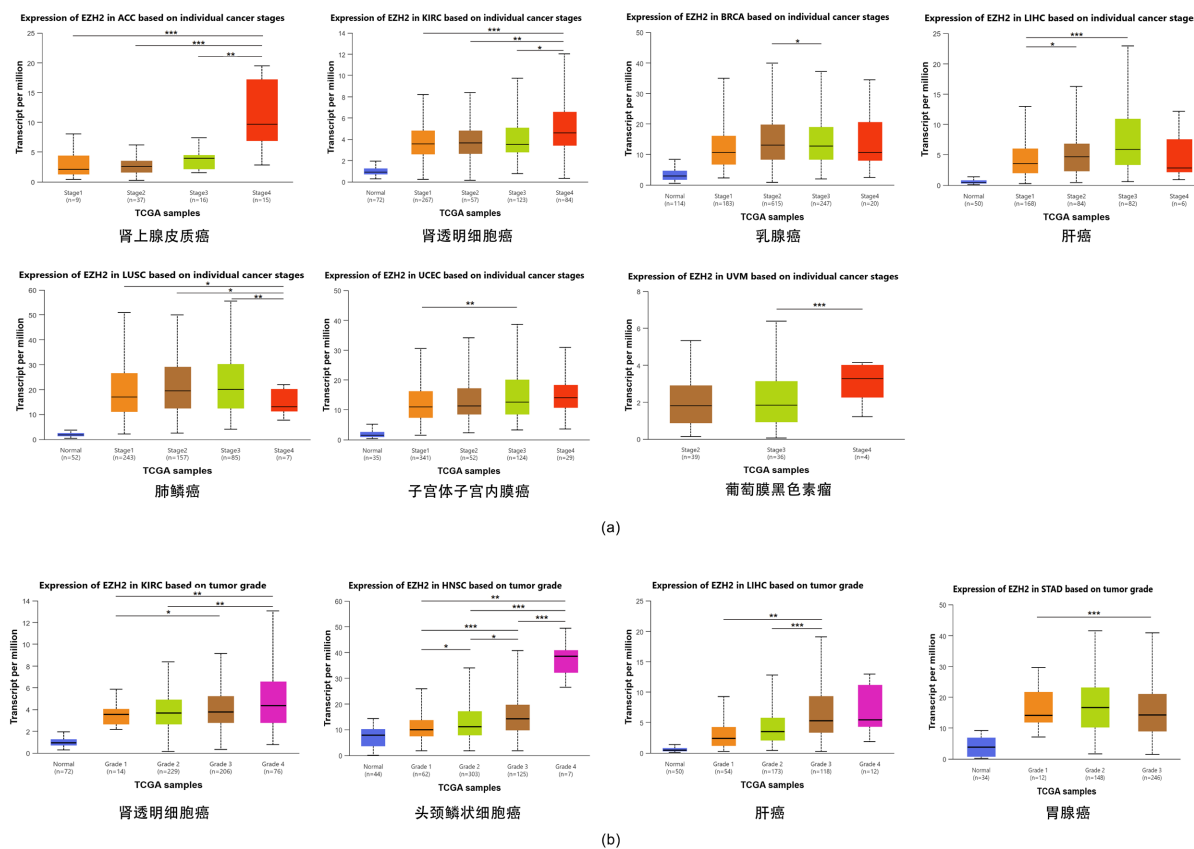


注: (a): EZH2 在癌组织和正常组织中的 mRNA 表达(TIMER 2.0 数据库); (b): EZH2 在癌组织和正常组织中的 mRNA 表达(\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ ) (TCGA 和 GTEx 数据库); (c): EZH2 在癌组织和正常组织中的 mRNA 表达(TNM plot 数据库); (d): EZH2 蛋白在亚细胞结构中的表达定位情况(HPA 数据库); (e): EZH2 在各种细胞中的表达定位(红颜色代表细胞微管, 绿颜色代表 EZH2 蛋白)。

**Figure 2.** EZH2 expression across different cancer and its subcellular localization  
**图 2.** EZH2 在不同癌种中的表达水平及亚细胞定位

### 3.3. EZH2 表达水平与多种肿瘤分期及分级的关联

UALCAN 分析显示, 泛癌中 EZH2 的表达水平与肿瘤分期及分级存在不同程度的相关性, 且该关联具有癌种特异性。在 ACC、KIRC、葡萄膜黑色素瘤(UVM)、LIHC、UCEC 中, EZH2 表达随肿瘤分期升高而上调, 在 BRCA、LUSC 中则相反。在 KIRC、HNSC、LIHC、STAD 中, EZH2 表达随肿瘤分级升高而上调(图 3)。



注：(a)：EZH2 表达和多种肿瘤分期的相关性；(b)：EZH2 表达和多种肿瘤分级的相关性。

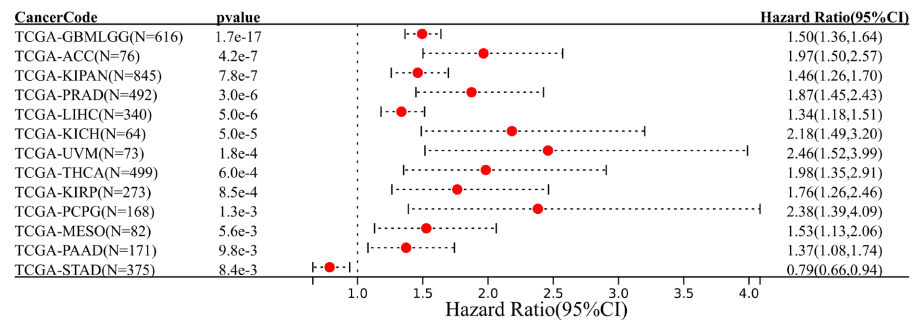
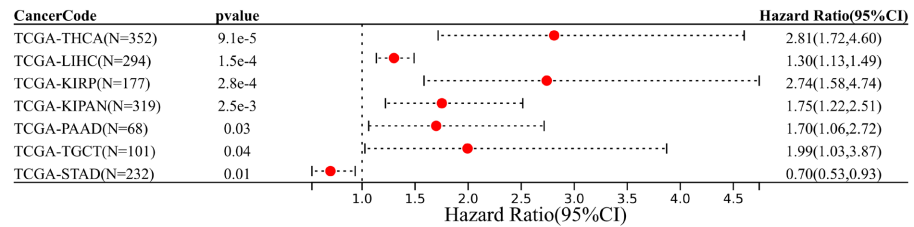
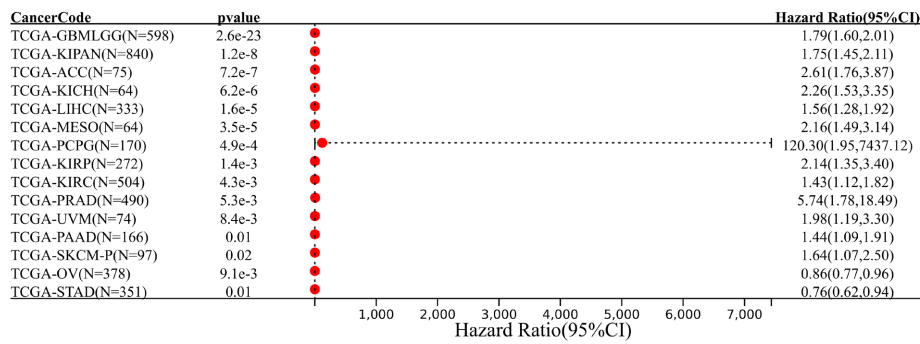
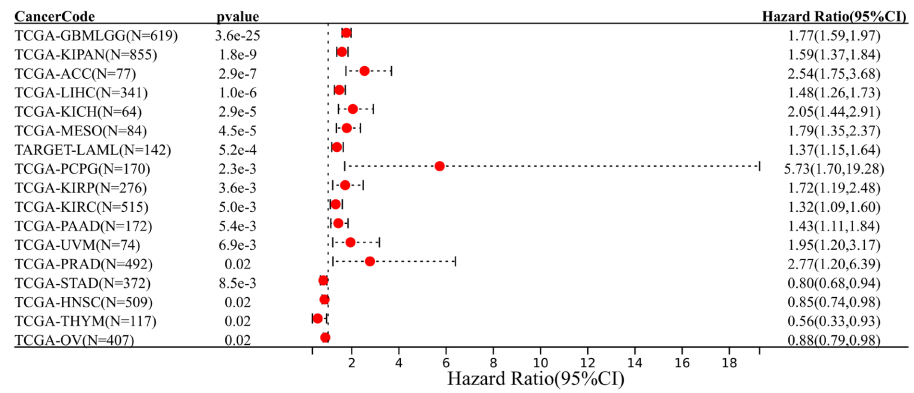
**Figure 3.** Correlation between EZH2 expression and tumor clinical stage/grade

**图 3.** EZH2 表达水平与多种肿瘤临床分期以及分级之间的关联

### 3.4. EZH2 在泛癌中的预后价值

泛癌水平的综合分析结果表明，EZH2 表达对肿瘤患者的 OS、DSS、DFI 及 PFI 均具有潜在预后价值。其中，在 GBMLGG、LGG、ACC、LIHC、KICH、MESO、LAML、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)和 PCPG、KIPAN、KIRP、KIRC、PAAD、UVM、SKCM、TGCT、THCA 中，EZH2 高表达为影响患者预后的独立危险因素。而在 STAD、HNSC、THYM、OV 中，EZH2 高表达则为患者预后的保护因素。值得关注的是，LIHC、KIRP、PAAD 及 STAD 中，EZH2 表达水平对上述四项生存终点均存在显著影响(图 4(a)~(d))：LIHC 中，EZH2 表达对 OS (HR = 1.48,  $P < 0.001$ )、DSS (HR = 1.56,  $P < 0.001$ )、DFI (HR = 1.30,  $P < 0.001$ )和 PFI (HR = 1.34,  $P < 0.001$ )这四种预后指标而言均为危险因素；KIRP 中，EZH2 表达对 OS (HR = 1.48,  $P < 0.01$ )、DSS (HR = 2.14,  $P < 0.01$ )、DFI (HR = 2.74,  $P < 0.001$ )和 PFI (HR = 1.76,  $P < 0.001$ )这四种预后指标而言均为危险因素；PAAD 中，EZH2 表达对 OS (HR = 1.43,  $P < 0.01$ )、DSS (HR = 1.44,  $P = 0.01$ )、DFI (HR = 1.70,  $P < 0.05$ )和 PFI (HR = 1.37,  $P < 0.01$ )这四种预后指标而言均为危险因素；STAD 中，EZH2 表达则为四项生存终点的保护因素，其中 OS (HR = 0.80,  $P < 0.01$ )、DSS (HR = 0.76,  $P = 0.01$ )、DFI (HR = 0.70,  $P = 0.01$ )、PFI (HR = 0.79,  $P < 0.01$ )。

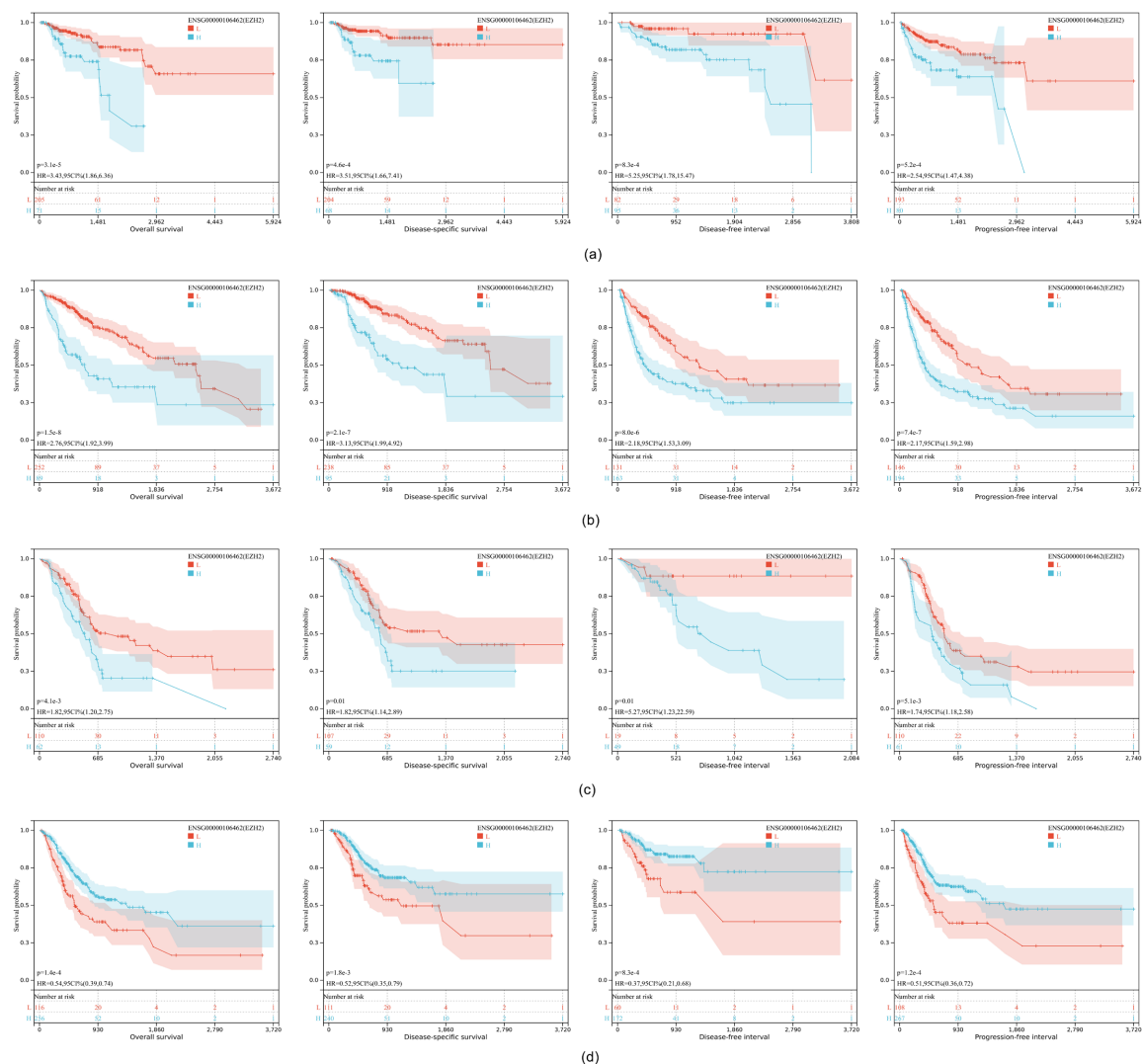
以 EZH2 表达最优截断值对患者进行分层后，Kaplan-Meier 生存分析进一步直观验证了上述结果(图 5(a)~(d))。LIHC、KIRP 及 PAAD 中，EZH2 高表达组患者的生存曲线显著低于低表达组，提示其预后更差。与之相反，STAD 中 EZH2 高表达组患者的生存预后显著更优。



注：(a)：OS；(b)：DSS；(c)：DFI；(d)：PFI。

Figure 4. Association of EZH2 expression with patient survival outcomes

图 4. EZH2 表达与肿瘤病人生存状况的关系



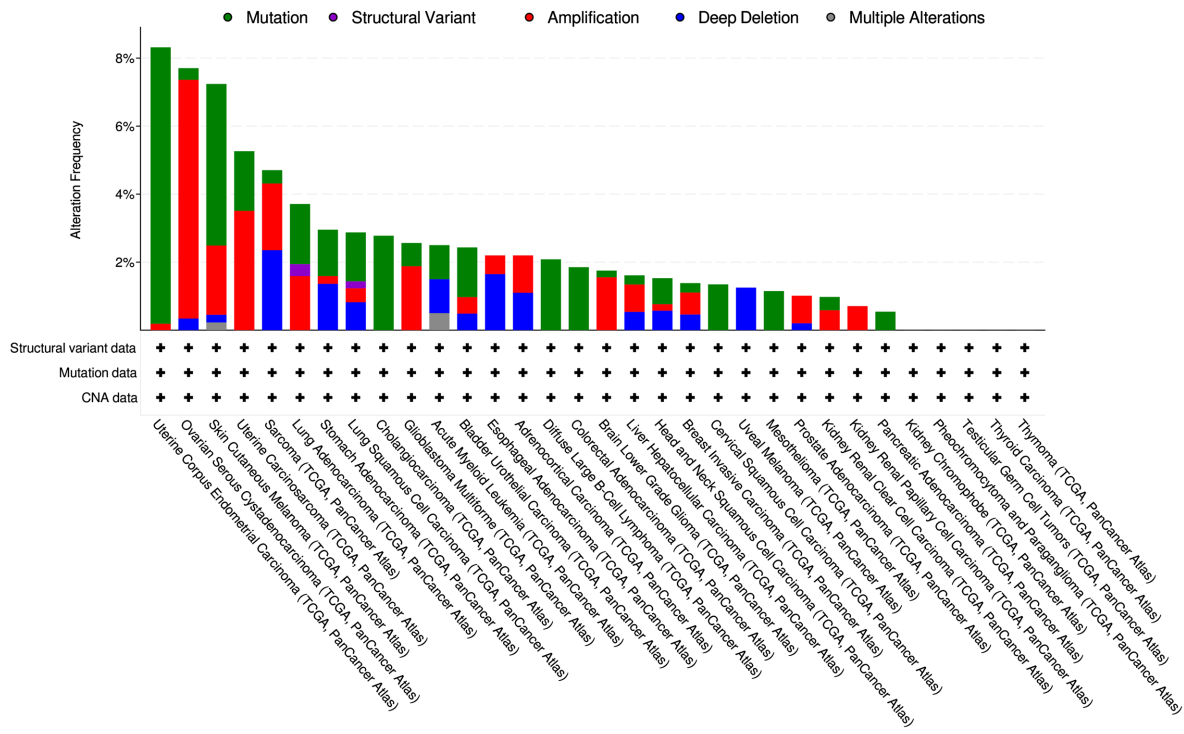
注：(a)：肾乳头状细胞癌；(b)：肝癌；(c)：胰腺癌；(d)：胃腺癌。

Figure 5. Kaplan-Meier survival curves for OS, DSS, DFI, and PFI

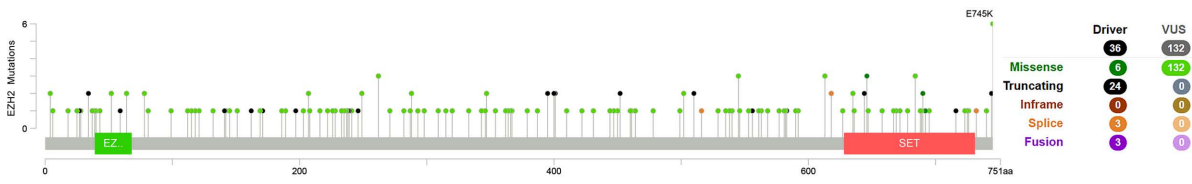
图 5. 癌症总生存期、疾病特异性生存期、无疾病间隔期、无进展间隔期关系的 K-M 生存曲线

### 3.5. 泛癌中 EZH2 的变异特征

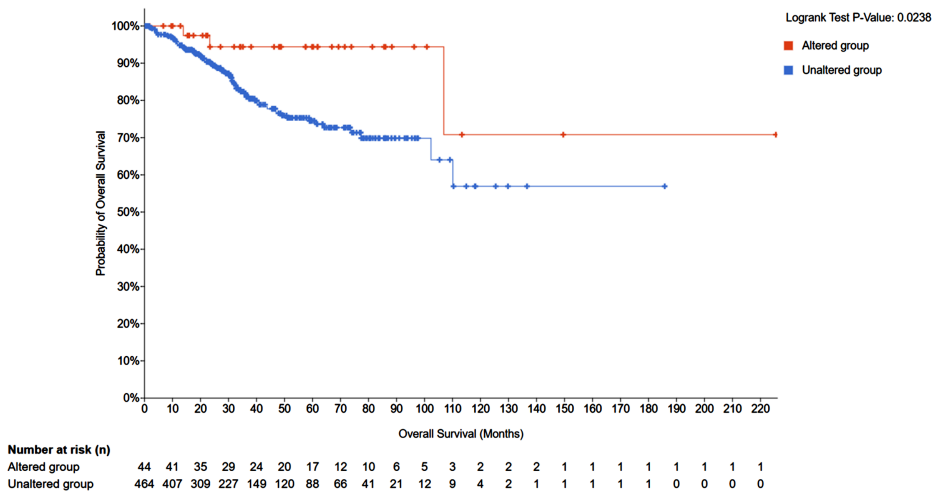
cBioPortal 分析显示, EZH2 在 28 种癌症中存在异质性变异, 以突变和扩增为主(图 6(a))。UCEC、OV 和皮 SKCM 是 EZH2 变异频率最高的三种癌症, 变异率分别为 8.32%、7.71% 和 7.24%。在 CHOL、弥 DLBC、结直肠腺癌(COAD/READ)、CESC、MESO 以及 PCPG 中仅检出基因突变, 而在 UVM 中仅观察到拷贝数扩增(图 6(a))。突变谱分析进一步显示, EZH2 在 33 例肿瘤样本中共发生 33 处突变, 包括 24 例截断突变、6 例错义突变和 3 例剪接位点突变(图 6(b))。进一步分析 EZH2 突变对患者预后的影响发现, 其预后效应具有癌种特异性。在 UCEC 和 LGG 中, 携带 EZH2 突变的患者表现出更优的生存结局: 与野生型患者相比, 突变型患者的 OS 和 PFS (UCEC) 或 OS (LGG) 均显著延长(图 6(c)~(e))。相反, 在 KIRC、食管腺癌(ESCA) 和急性髓系白血病(AML) 中, EZH2 突变则提示不良预后: 突变型 KIRC 患者的疾病 DSS 显著缩短(图 6(f)); ESCA 中 EZH2 突变与更低的 DFS 相关(图 6(g)); AML 患者的 EZH2 突变则与 OS 的显著下降有关(图 6(h))。



(a)



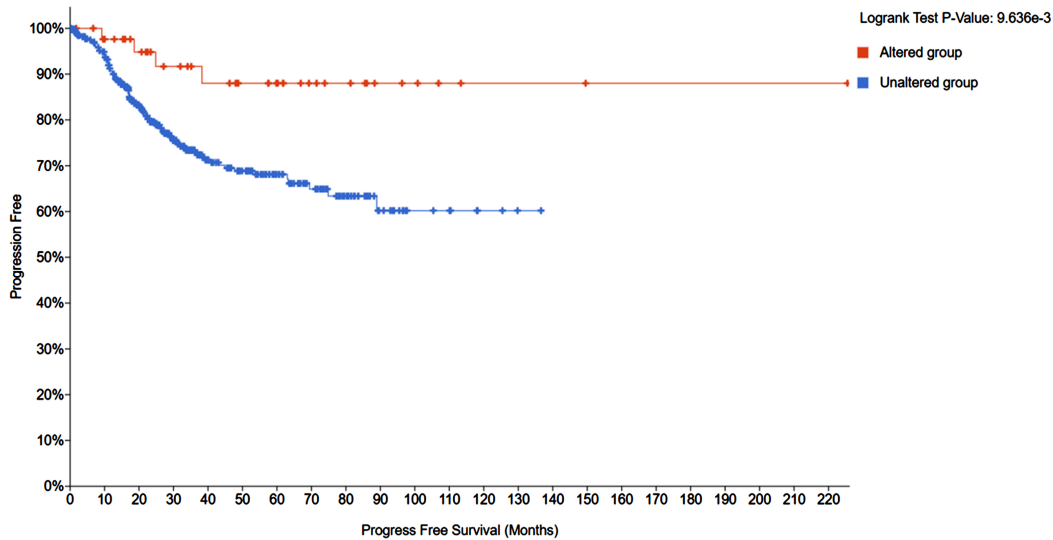
(b)



Survival plot summary

	Number of Cases, Total	Number of Events	Median Months Overall (95% CI)
Altered group	44	3	NA
Unaltered group	464	79	NA

(c)

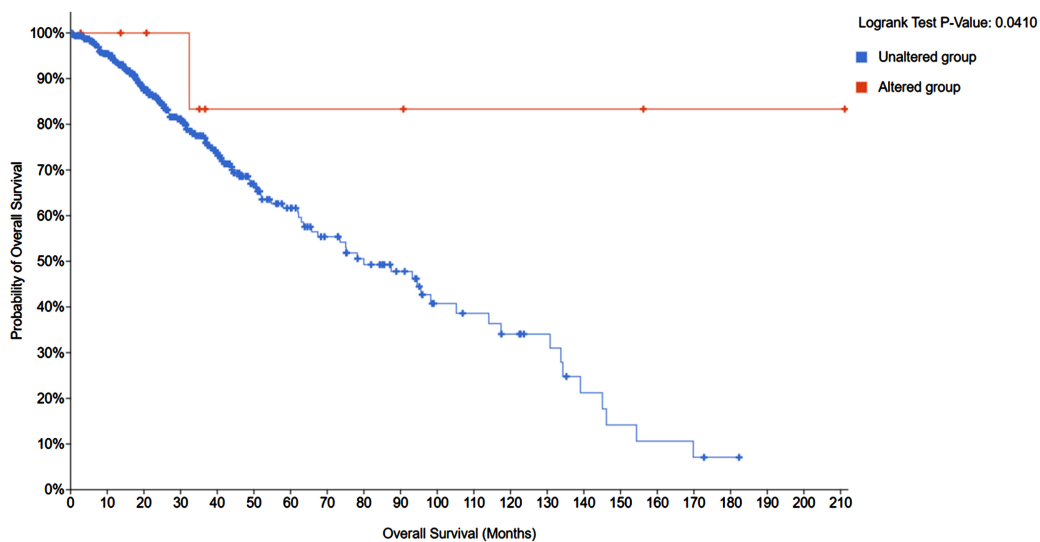


Number at risk (n)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
Altered group	44	40	34	28	24	20	17	12	10	6	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Unaltered group	464	392	277	189	125	102	75	53	34	17	8	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Survival plot summary

	Number of Cases, Total	Number of Events	Median Months Progression Free (95% CI)
Altered group	44	4	NA
Unaltered group	464	109	NA

(d)

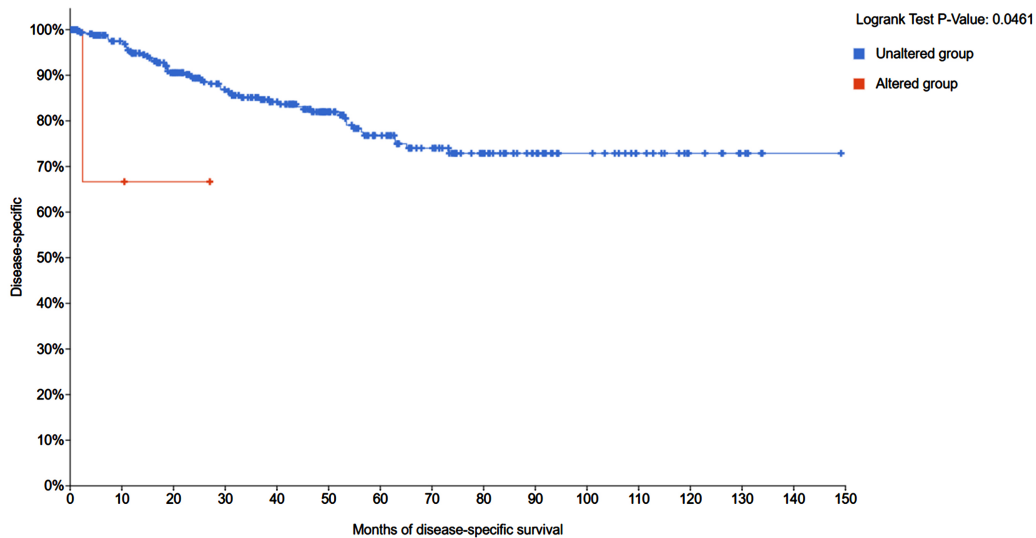


Number at risk (n)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210
Altered group	9	8	7	6	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Unaltered group	501	400	270	189	128	80	63	49	38	31	19	17	14	11	6	4	3	2	1	0	0	0

Survival plot summary

	Number of Cases, Total	Number of Events	Median Months Overall (95% CI)
Altered group	9	1	NA
Unaltered group	501	124	79.99 (65.75 - 114.08)

(e)

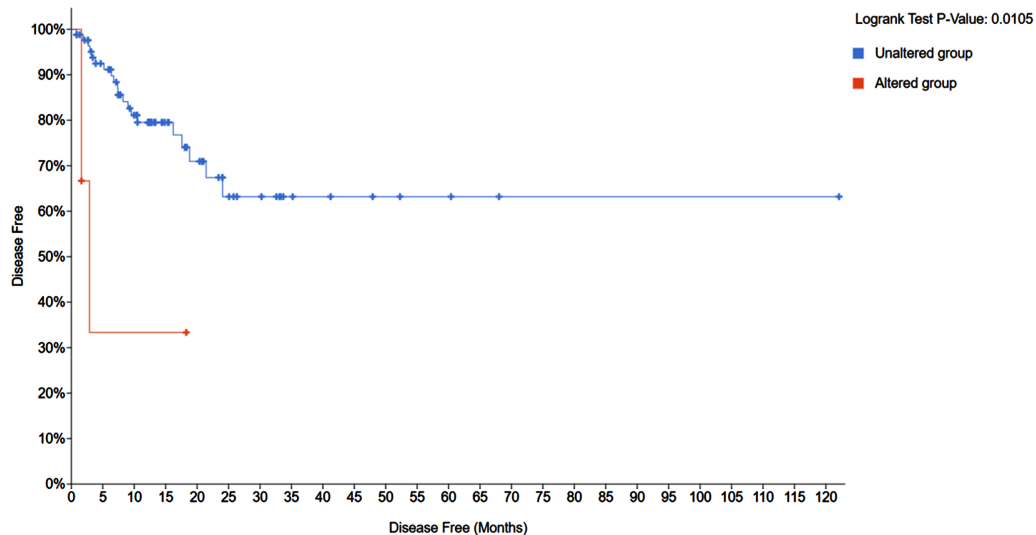


Number at risk (n)		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
Altered group	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unaltered group	343	298	242	205	165	123	92	72	52	38	27	19	11	6	1	0	0

Survival plot summary

	Number of Cases, Total	Number of Events	Median Months Disease-specific (95% CI)
Altered group	4	1	NA
Unaltered group	343	58	NA

(f)

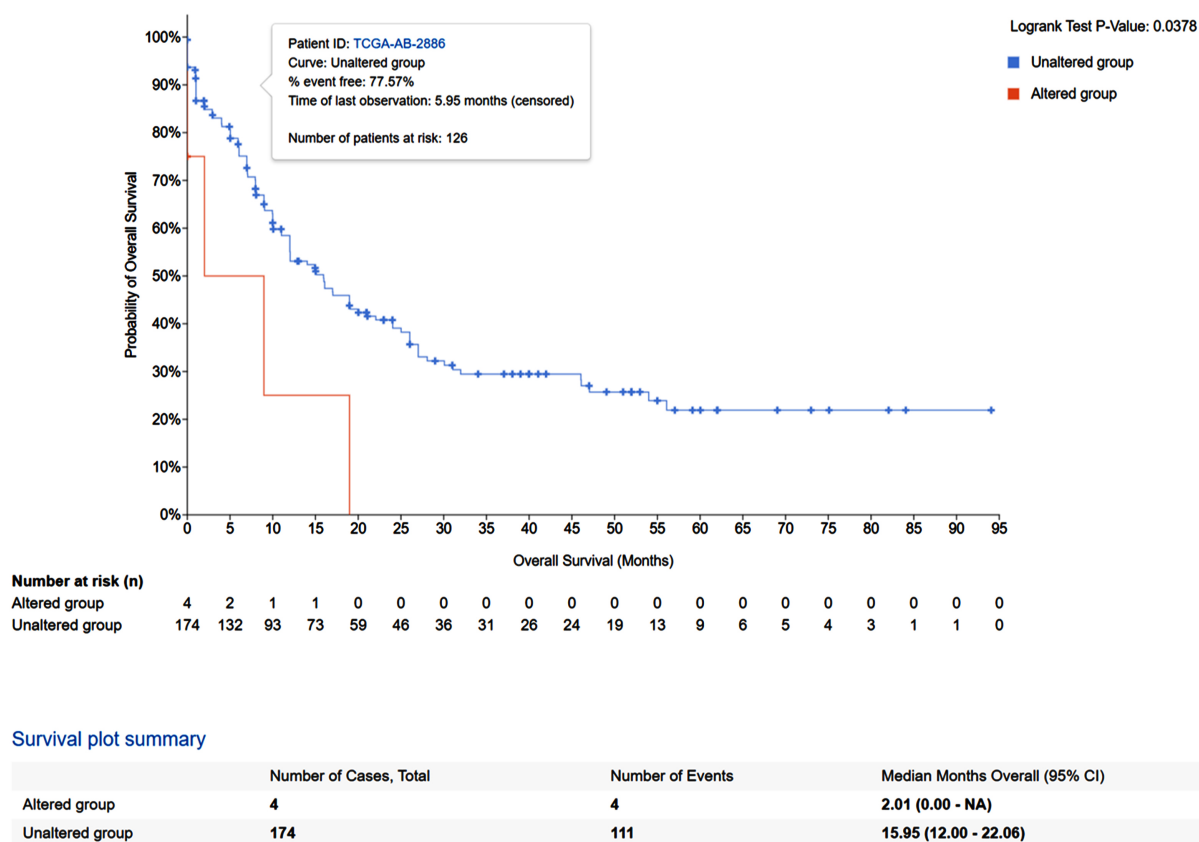


Number at risk (n)		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
Altered group	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unaltered group	84	69	53	31	23	15	12	7	6	5	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Survival plot summary

	Number of Cases, Total	Number of Events	Median Months Disease Free (95% CI)
Altered group	3	2	2.89 (1.61 - NA)
Unaltered group	84	20	NA

(g)



(h)

注: (a): 不同癌种中 EZH2 的基因变异类型及频率, (b): EZH2 的基因变异位点, (c): EZH2 突变与子宫内膜癌病人总生存期的关系, (d): EZH2 突变与子宫内膜癌病人无进展生存期的关系, (e): EZH2 突变与急性髓系白血病病人总生存期的关系, (f): 为 EZH2 突变与肾透明细胞癌无疾病特异性生存期的关系, (g): EZH2 突变与食管癌病人无病生存期的关系, (h): 为 EZH2 突变与脑低级别胶质瘤病人总生存期的关系。

**Figure 6.** Genetic alterations of EZH2 and their prognostic relevance in pan-cancer

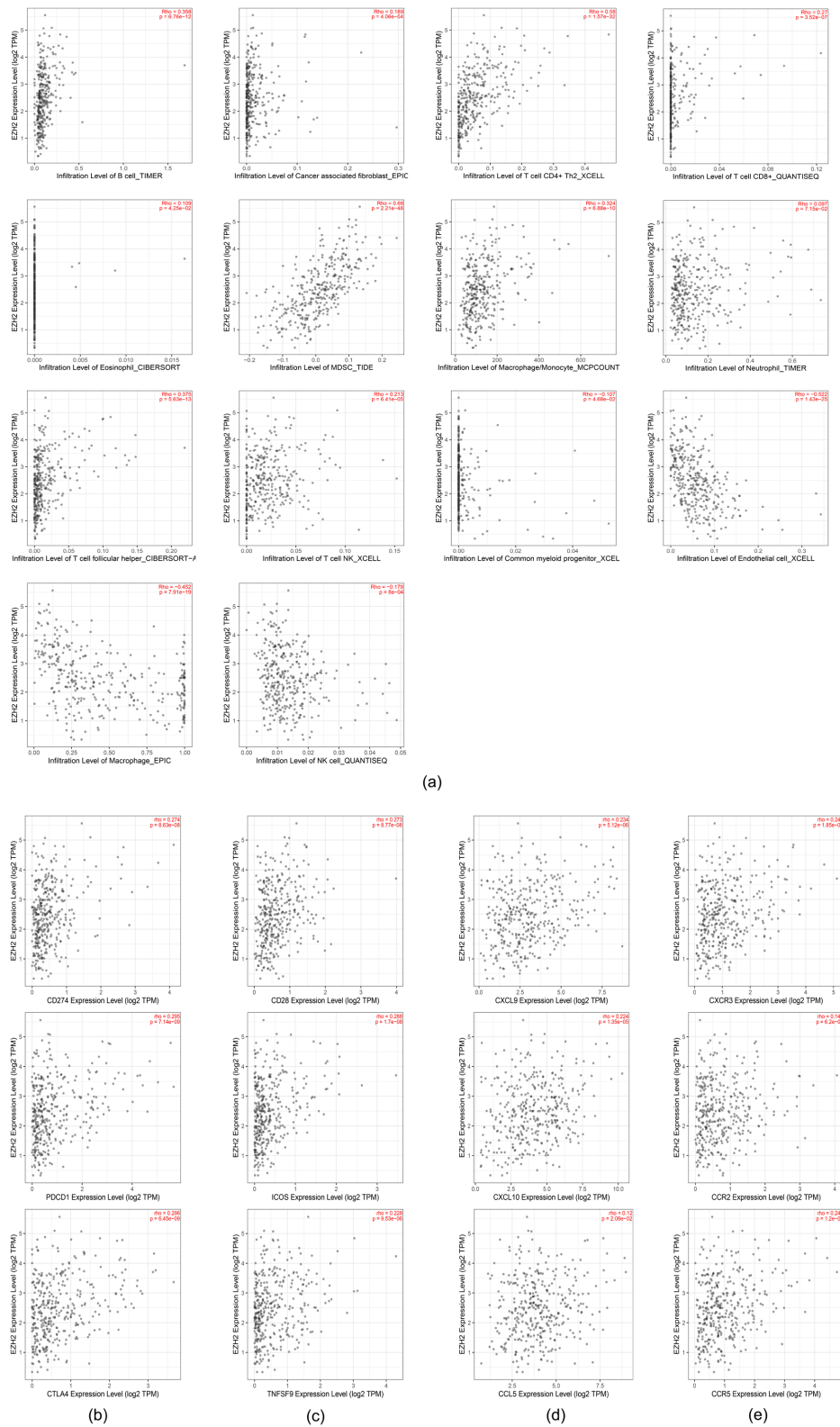
**图 6.** 不同癌种中 EZH2 基因变异和预后的相关性

### 3.6. EZH2 表达与肝癌免疫微环境的相关性分析

相关分析结果显示, EZH2 表达水平与多种免疫细胞的浸润呈正相关, 包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、髓源性抑制细胞(MDSCs)、滤泡辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、NKT 细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞及肿瘤相关成纤维细胞。其中, 与 CD4<sup>+</sup> T 细胞( $r = 0.58, P < 0.001$ )和 MDSCs ( $r = 0.68, P < 0.001$ )之间的正向相关性最为显著; 与内皮细胞、巨噬细胞及 NK 细胞的浸润水平呈负相关, 但是, 只与内皮细胞( $r = -0.522, P < 0.001$ )和巨噬细胞( $r = -0.452, P < 0.001$ )的相关性是具有统计学意义(图 6)。进一步的免疫相关基因分析结果表明, 肝细胞癌中, 其与大多数免疫相关基因的表达呈正相关, 包括免疫检查点基因(如 CD274、PDCD1、CTLA4)(图 7(a))、免疫刺激因子(如 CD28、ICOS、TNFSF9)(图 7(b))、趋化因子(如 CXCL9、CXCL10、CCL5)(图 7(c))以及趋化因子受体(如 CXCR3、CCR2、CCR5)(图 7(d))。

### 3.7. EZH2 的 PPI 网络和功能富集分析

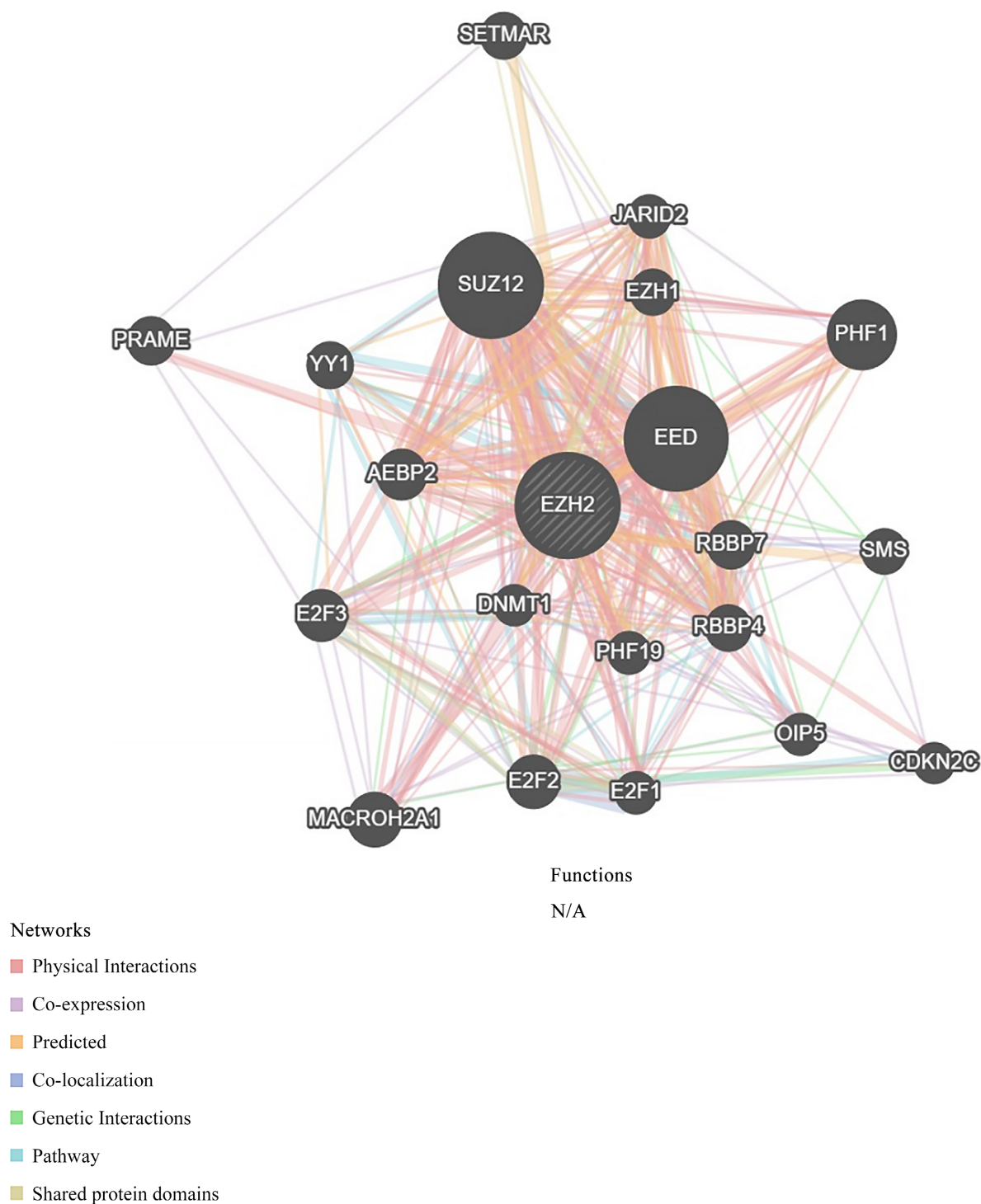
PPI 网络分析结果表明 EZH2 与 SUZ12、EED 等 20 个蛋白存在密切互作(图 8)。



注：(a)：免疫细胞浸润；(b)：免疫抑制因子；(c)：免疫刺激因子；(d)：肝癌趋化因子；(e)：趋化因子受体。

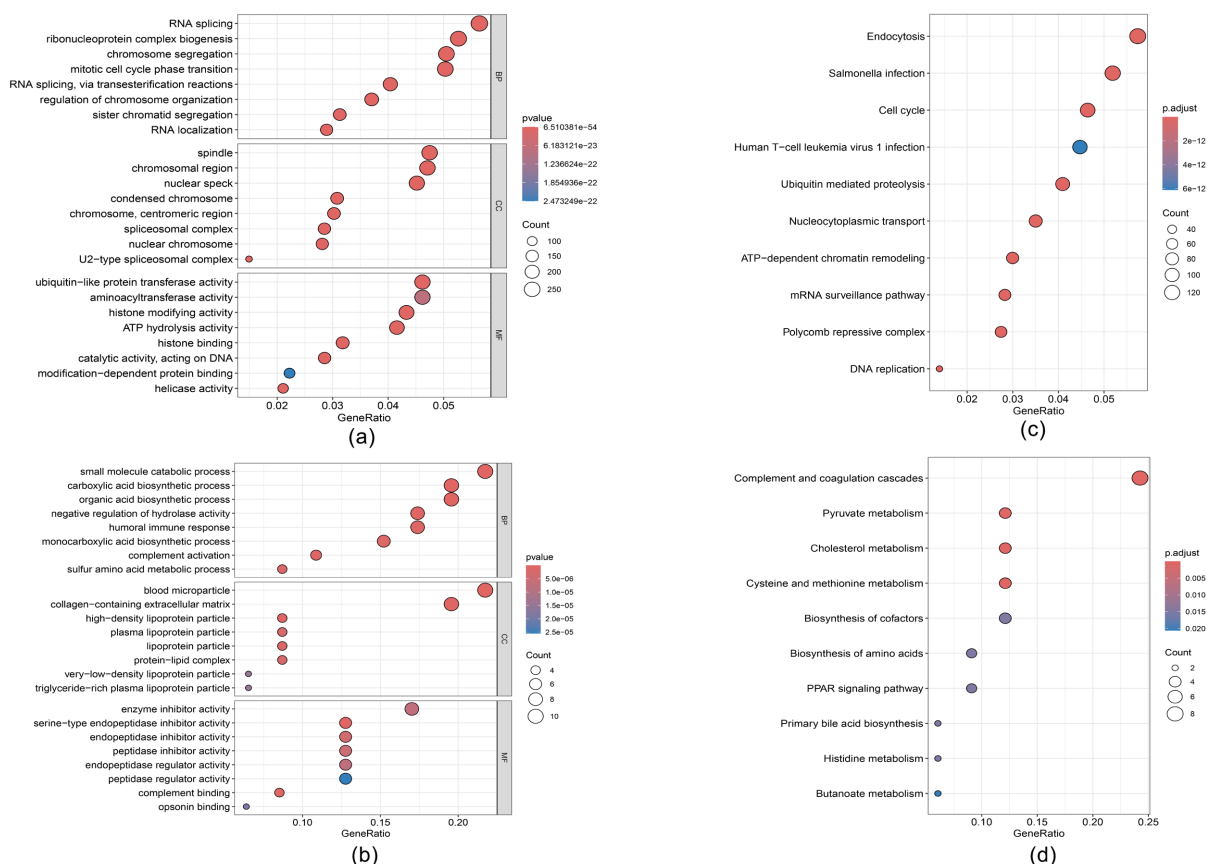
**Figure 7.** Correlation between EZH2 expression and the immune microenvironment in LIHC

**图 7.** EZH2 表达与肝癌免疫细胞浸润及免疫调节因子的关系



**Figure 8.** Protein-protein interaction network of EZH2 in LIHC  
**图 8.** 肝癌中 EZH2 基因的蛋白 - 蛋白互作网络图

在肝癌中鉴定出 6218 个 EZH2 正相关基因、51 个负相关基因，其 GO 与 KEGG 分析显示，正相关的基因主要富集于细胞周期、DNA 复制、染色质重塑等通路，负相关的基因主要富集于体液免疫、补体激活及代谢相关通路(图 9)。



注: (a): 正相关基因(GO); (b): 负相关基因(GO); (c): 正相关基因(KEGG); (d): 负相关基因(KEGG)。

**Figure 9.** Functional enrichment analysis of genes correlated with EZH2 in LIHC

**图 9.** 肝癌中 EZH2 基因的功能富集分析

## 4. 讨论

与既往多聚焦于单一癌种的研究不同,本研究基于多数据库整合分析,从泛癌视角系统性评估 EZH2 的表达特征、临床预后的相关性、基因变异谱及其与肿瘤免疫微环境的关系。研究发现, EZH2 在 LIHC、KIRC、BRCA、LUAD 等多种癌症中普遍上调,且在 ACC、KIRC、LIHC 等癌种中,其表达水平与肿瘤分期、分级呈正相关,提示其在肿瘤进展中的重要作用。EZH2 的预后效应表现出显著的癌种异质性,在 GBMLGG、LGG、ACC、LIHC、KICH、MESO、LAML、PCPG、PAAD、UVM 等多种癌症中是不良预后因素,而在 STAD、HNSC 等癌种中则显示出保护作用。此外, EZH2 在 UCEC、OV、SKCM 等癌症中变异频率较高,其突变对预后的影响也因癌种而异。

正常组织中, EZH2 表达富集于骨髓、淋巴组织和睾丸等高增殖或免疫相关的组织,这与其在干细胞干性维持及免疫细胞功能中的作用一致。肿瘤组织中, EZH2 的表达模式及功能呈现高度情境依赖性,例如:在 PRAD 中具有阶段依赖性双重作用[11]; BRCA 和 LUSC 中,其表达与分期的关系呈现特殊趋势[12][13]; AML 中,其功能缺失型突变与不良预后相关[14]; UCEC 中,其功能在特定分子背景下可能呈双向效应[15]。EZH2 在不同癌种中功能异质性的潜在机制可能涉及多个层面:首先,不同器官来源的肿瘤具有独特的表观遗传背景与转录调控网络,导致 EZH2 的靶基因谱存在显著差异[16];其次, EZH2 的功能依赖于 PRC2 复合物其他组分及上游信号通路的激活状态,在不同癌种中可表现为促癌或抑癌的双向效应[17];此外,肿瘤微环境如免疫细胞组成、炎症水平及代谢状态的差异,也会进一步塑造 EZH2 的

功能表型[18]。上述因素共同决定了 EZH2 在泛癌水平上既存在共性促癌作用,又表现出强烈的癌种特异性。LIHC 的深入分析显示, EZH2 表达与多种免疫细胞浸润及免疫检查点分子显著相关。功能富集分析提示 EZH2 参与细胞周期、DNA 复制及免疫代谢等通路[19],但其与 LIHC 免疫抑制微环境的特异性关联可能更直接源于对免疫调控基因的表观遗传沉默,例如通过 H3K27me3 修饰抑制 CXCL9、CXCL10 表达或沉默 MHC-I 相关基因以促进免疫逃逸,有待后续实验验证。此外, EZH2 表达与 MDSCs 浸润的相关性最为显著,后者的积累与 HCC 不良预后密切相关[20], EZH2 高表达亦与 PD-L1 等免疫检查点分子上调相关,提示 EZH2 抑制剂与免疫检查点阻断联合治疗的潜在价值。

与既往泛癌研究相比,本研究的增量贡献在于:首次在泛癌水平系统量化了 EZH2 与免疫浸润的相关性,特别是在肝癌中发现其与 MDSCs 浸润相关性最强,且与 PD-L1 等检查点分子共表达,为 EZH2 抑制剂联合免疫治疗提供了更具体的数据支撑。同时,本研究揭示了 EZH2 功能的高度情境依赖性(如在 STAD 中呈保护作用,在 PRAD 中呈双重作用),有助于解释既往研究中看似矛盾的结论。本研究基于公共数据库的生物信息学分析,仅能揭示组学层面的关联趋势, EZH2 调控肝癌免疫微环境的具体分子机制仍有待后续功能实验验证。

总之,本研究揭示了 EZH2 在泛癌中的促肿瘤共性及显著的癌种异质性,既可作为驱动肿瘤进展的表观调控因子,也是连接免疫抑制与临床结局的关键枢纽,为理解其作用和开发癌种特异性靶向策略提供了依据。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目:肝癌细胞内质网应激诱导的 NAT10 表达对 RNA 乙酰化 ac4C 修饰靶基因的筛选与鉴定及其对药物敏感性的影响(82072751)。

## 参考文献

- [1] Kaur, P., Shankar, E. and Gupta, S. (2024) EZH2-Mediated Development of Therapeutic Resistance in Cancer. *Cancer Letters*, **586**, Article ID: 216706. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216706>
- [2] Wang, B., Liu, Y., Liao, Z., Wu, H., Zhang, B. and Zhang, L. (2023) EZH2 in Hepatocellular Carcinoma: Progression, Immunity, and Potential Targeting Therapies. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00405-2>
- [3] Yang, Y., Li, M., Ding, L., Zhang, Y., Liu, K., Liu, M., et al. (2024) EZH2 Promotes B-Cell Autoimmunity in Primary Sjogren's Syndrome via METTL3-Mediated m6A Modification. *Journal of Autoimmunity*, **149**, Article ID: 103341. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103341>
- [4] Guo, Y., Zhao, S. and Wang, G.G. (2021) Polycomb Gene Silencing Mechanisms: PRC2 Chromatin Targeting, H3K27me3 'Readout', and Phase Separation-Based Compaction. *Trends in Genetics*, **37**, 547-565. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.12.006>
- [5] Yu, J., Lee, C., Oksuz, O., Stafford, J.M. and Reinberg, D. (2019) PRC2 Is High Maintenance. *Genes & Development*, **33**, 903-935. <https://doi.org/10.1101/gad.325050.119>
- [6] Yang, Y., Zhang, Y., Cao, J., Su, Z., Li, F., Zhang, P., et al. (2023) FGFR4 and EZH2 Inhibitors Synergistically Induce Hepatocellular Carcinoma Apoptosis via Repressing YAP Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02659-4>
- [7] Zhang, L., Qu, J., Qi, Y., Duan, Y., Huang, Y., Zhou, Z., et al. (2022) EZH2 Engages TGF $\beta$  Signaling to Promote Breast Cancer Bone Metastasis via Integrin  $\beta$ 1-FAK Activation. *Nature Communications*, **13**, Article No. 2543. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30105-0>
- [8] Chen, J., Hong, J.H., Huang, Y., Liu, S., Yin, J., Deng, P., et al. (2023) EZH2 Mediated Metabolic Rewiring Promotes Tumor Growth Independently of Histone Methyltransferase Activity in Ovarian Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article

- No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01786-y>
- [9] Kim, K.H. and Roberts, C.W.M. (2016) Targeting EZH2 in Cancer. *Nature Medicine*, **22**, 128-134. <https://doi.org/10.1038/nm.4036>
- [10] Porazzi, P., Nason, S., Yang, Z., Carturan, A., Ghilardi, G., Guruprasad, P., *et al.* (2025) EZH1/EZH2 Inhibition Enhances Adoptive T Cell Immunotherapy against Multiple Cancer Models. *Cancer Cell*, **43**, 537-551.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.01.013>
- [11] Park, S.H., Fong, K., Mong, E., Martin, M.C., Schiltz, G.E. and Yu, J. (2021) Going Beyond Polycomb: EZH2 Functions in Prostate Cancer. *Oncogene*, **40**, 5788-5798. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01982-4>
- [12] Guo, S., Li, X., Rohr, J., Wang, Y., Ma, S., Chen, P., *et al.* (2016) EZH2 Overexpression in Different Immunophenotypes of Breast Carcinoma and Association with Clinicopathologic Features. *Diagnostic Pathology*, **11**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0491-5>
- [13] Sun, S., Yu, F., Xu, D., Zheng, H. and Li, M. (2022) EZH2, a Prominent Orchestrator of Genetic and Epigenetic Regulation of Solid Tumor Microenvironment and Immunotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1877**, 188700. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188700>
- [14] Ernst, J., Kheradpour, P., Mikkelsen, T.S., Shores, N., Ward, L.D., Epstein, C.B., *et al.* (2011) Mapping and Analysis of Chromatin State Dynamics in Nine Human Cell Types. *Nature*, **473**, 43-49. <https://doi.org/10.1038/nature09906>
- [15] Oki, S., Sone, K., Oda, K., Hamamoto, R., Ikemura, M., Maeda, D., *et al.* (2017) Oncogenic Histone Methyltransferase EZH2: A Novel Prognostic Marker with Therapeutic Potential in Endometrial Cancer. *Oncotarget*, **8**, 40402-40411. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16316>
- [16] Venkadakrishnan, V.B., Presser, A.G., Singh, R., Booker, M.A., Traphagen, N.A., Weng, K., *et al.* (2024) Lineage-specific Canonical and Non-Canonical Activity of EZH2 in Advanced Prostate Cancer Subtypes. *Nature Communications*, **15**, Article No. 6779. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51156-5>
- [17] Verma, S., Goyal, N., Goyal, S., Kaur, P. and Gupta, S. (2025) EZH2 Dysregulation and Its Oncogenic Role in Human Cancers. *Cancers*, **17**, Article 3111. <https://doi.org/10.3390/cancers17193111>
- [18] Mortezaee, K. (2025) EZH2 Regulatory Roles in Cancer Immunity and Immunotherapy. *Pathology—Research and Practice*, **270**, Article ID: 155992. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155992>
- [19] Guo, H., Vuille, J.A., Wittner, B.S., Lachtara, E.M., Hou, Y., Lin, M., *et al.* (2023) DNA Hypomethylation Silences Anti-Tumor Immune Genes in Early Prostate Cancer and CTCs. *Cell*, **186**, 2765-2782.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.028>
- [20] Zhou, J., Liu, M., Sun, H., Feng, Y., Xu, L., Chan, A.W.H., *et al.* (2018) Hepatoma-Intrinsic CCRK Inhibition Diminishes Myeloid-Derived Suppressor Cell Immunosuppression and Enhances Immune-Checkpoint Blockade Efficacy. *Gut*, **67**, 931-944. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314032>