

# 结直肠癌中ACOX1高表达预示着临床预后良好

于泽熙, 蔡淑女\*

绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月26日

## 摘要

目的: 结直肠癌(CRC)患者预后不良, 现仍需要探索新的分子靶点以更准确地进行预后评估及药物治疗。能量代谢异常被认为是癌症进展过程中的一大重要环节, 其中脂质代谢失调已被证明参与癌细胞的发生发展。酰基辅酶A氧化酶1 (ACOX1)是参与脂质代谢调节的一种关键酶, 很少有报道揭示其对CRC的影响。在本研究中, 我们通过TCGA数据库评估了ACOX1基因在CRC中的作用。方法: 利用GEPIA分析CRC中ACOX1基因的表达情况。通过生存模块评估ACOX1基因对CRC患者生存的影响。然后, 从TCGA下载CRC数据集。使用逻辑回归分析临床信息与ACOX1基因表达之间的相关性。使用Cox回归分析识别与患者总体生存相关的临床病理特征。结果: 逻辑回归分析中, ACOX1表达作为分类的因变量, 表明ACOX1表达增加与病理分期、肿瘤原发灶状态和区域淋巴结受累情况显著相关。此外, 单因素Cox回归分析表明, 局部淋巴结受累、远处转移情况、年龄、癌胚抗原水平、淋巴侵袭情况、ACOX1高表达与CRC患者的总体生存率显著相关。结论: 本研究基于TCGA数据库探讨酰基辅酶A氧化酶1 (ACOX1)在结直肠癌(CRC)中的表达特征及预后价值。结果显示, ACOX1在正常结肠组织中的表达显著高于肿瘤组织( $P < 0.001$ ), 其高表达与患者总体生存率( $HR = 0.60, P = 0.003$ )、疾病特异性生存率( $HR = 0.54, P = 0.007$ )及无进展间隔期( $HR = 0.72, P = 0.038$ )改善显著相关, 提示ACOX1可能通过调控脂质代谢抑制肿瘤进展。多因素分析表明, ACOX1的独立预后价值受病理分期及癌胚抗原水平等混杂因素影响( $HR = 0.379, P = 0.080$ ), 暗示其作用依赖于代谢网络复杂性。机制上, ACOX1可能通过过氧化物酶体 $\beta$ -氧化调节脂肪酸代谢, 影响活性氧生成及表观遗传修饰, 进而调控肿瘤恶性表型。ROC曲线显示基于ACOX1的预后模型区分效能显著( $AUC = 0.876$ ), 具有临床转化潜力。研究局限性包括回顾性数据偏差及机制未完全阐明。本研究为CRC代谢靶向治疗提供了新视角, 强调ACOX1在肿瘤脂质重编程中的潜在作用。

## 关键词

结直肠癌, 酰基辅酶A氧化酶1, 脂质代谢

# High Expression of ACOX1 in Colorectal Cancer (CRC) Predicting a Favorable Clinical Prognosis

Zexi Yu, Shunv Cai\*

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** Colorectal cancer (CRC) patients exhibit poor prognosis, and the exploration of novel molecular targets remains crucial for more accurate prognostic assessment and drug therapy. Abnormal energy metabolism has been recognized as a significant component in cancer progression, with lipid metabolism dysregulation demonstrated to contribute to carcinogenesis and cancer development. Acyl-CoA oxidase 1 (ACOX1), a key enzyme involved in lipid metabolism regulation, has rarely been reported regarding its impact on CRC. In this study, we investigated the role of the ACOX1 gene in CRC using data from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. **Methods:** The expression profile of ACOX1 in CRC was analyzed using GEPIA. The survival module was employed to evaluate the impact of ACOX1 on CRC patient survival. Subsequently, the CRC dataset was downloaded from TCGA. Logistic regression analysis was performed to assess correlations between clinical parameters and ACOX1 expression. Cox regression analysis was conducted to identify clinicopathological characteristics associated with overall survival. **Results:** In logistic regression analysis with ACOX1 expression as a categorical dependent variable, elevated ACOX1 expression showed significant correlations with pathological stage, primary tumor status, and regional lymph node involvement. Furthermore, univariate Cox regression analysis revealed that local lymph node metastasis, distant metastasis status, age, carcinoembryonic antigen (CEA) level, lymphatic invasion, and high ACOX1 expression were significantly associated with overall survival in CRC patients. **Conclusion:** This study investigated the expression characteristics and prognostic value of acyl-CoA oxidase 1 (ACOX1) in colorectal cancer (CRC) using the TCGA database. Key findings demonstrated that ACOX1 expression was significantly higher in normal colon tissues than in tumor tissues ( $P < 0.001$ ). Elevated ACOX1 expression correlated with improved overall survival (HR = 0.60,  $P = 0.003$ ), disease-specific survival (HR = 0.54,  $P = 0.007$ ), and progression-free interval (HR = 0.72,  $P = 0.038$ ), suggesting its potential tumor-suppressive role through lipid metabolism regulation. Multivariate analysis indicated that ACOX1's independent prognostic value was influenced by confounding factors including pathological stage and carcinoembryonic antigen levels (HR = 0.379,  $P = 0.080$ ), implying context-dependent effects within metabolic networks. Mechanistically, ACOX1 may modulate fatty acid metabolism via peroxisomal  $\beta$ -oxidation, subsequently influencing reactive oxygen species generation and epigenetic modifications to regulate malignant phenotypes. The ACOX1-based prognostic model demonstrated significant discriminative power (AUC = 0.876) in ROC analysis, highlighting clinical translation potential. Limitations include retrospective data bias and incomplete mechanistic elucidation. This work provides novel insights into metabolic targeting for CRC, emphasizing ACOX1's role in tumor lipid reprogramming.

## Keywords

Colorectal Cancer, Acyl-CoA Oxidase 1, Lipid Metabolism

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

结直肠癌(CRC)在全球新发病例数中位列第三,在癌症相关原因死亡的病例中排名第三[1]。1期CRC

的5年生存率可以达到90% [2] [3], 而由于并发症的产生、肿瘤转移和耐药产生等问题的出现, 以至于晚期CRC患者生存率不足10% [2]。在过去的数十年内, 由于筛查手段和国民健康体检意识的不断提高, 国内CRC的诊出率在不断上升, 但预后并未有明显的改善[1]。目前的临床指南对晚期CRC患者的治疗建议为使用辅助化疗、靶向治疗等, 尽管治疗方案很多, 但CRC患者的个体遗传异质性和对临床实践提出挑战[4] [5]。因此, 需要针对CRC发生、发展、转移的分子机制及其相关基因的研究来为CRC的治疗提供新的靶标、思路和方法。

在近年来的研究当中, 能量代谢的异常改变已然被看作是癌症进展的标志[6]-[9]。其中, 脂质代谢平衡的失调已被证明是癌细胞内的一个关键代谢特征[6] [10]-[13]。相关研究表明, 癌组织细胞内的多种参与脂肪酸摄取、脂肪酸合成和脂肪酸代谢氧化的酶, 在肿瘤微环境的影响下受到异常调节, 导致脂肪酸代谢过程的重编程, 并同时促进了肿瘤组织向恶性程度更高的方向进展, 这些证据有效说明了脂质代谢失调在癌症发生发展中起到了相当重要的角色[11] [14]-[16]。

在脂质代谢的调节过程中, 过氧化物酶体发挥着极其重要的作用, 该细胞器几乎可以存在于所有真核生物的细胞中[17] [18]。作为脂肪酸的一种类型, 超长链脂肪酸几乎完全通过细胞内过氧化物酶体中的 $\beta$ -氧化来完成代谢[19], 例如在各种过氧化物酶体生物合成障碍的个体中, 其血浆中的超长链脂肪酸水平远高于正常水平[20]。酰基辅酶A氧化酶1 (ACOX1)是过氧化物酶体进行 $\beta$ -氧化的关键酶。ACOX1是一种过氧化物酶体的基质蛋白, 它催化酰基辅酶A去饱和为2-反式烯酰辅酶A, 从而生成过氧化氢, 该途径是哺乳动物体内产生过氧化氢的重要途径[21], 表明ACOX1在调节细胞脂质代谢中的重要作用[17]。

本文旨在通过对CRC组织中ACOX1基因表达的研究来揭示ACOX1基因表达与CRC患者生存预后之间的相互关系, 为结直肠癌进展期的防治提供新的治疗目标与思路。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 数据收集

从公开的TCGA中下载CRC患者数据集(结肠直肠癌联合数据集), 包括基因表达谱和配对临床信息, 共包含9736例肿瘤组织。后续处理排除年龄、总生存时间、局部浸润、淋巴结转移、远处转移和TNM分期等数据不足或缺失的病例。最后将644例符合临床信息的病例进行Cox回归分析。

### 2.2. 通过GEPIA进行生存分析和表达分析

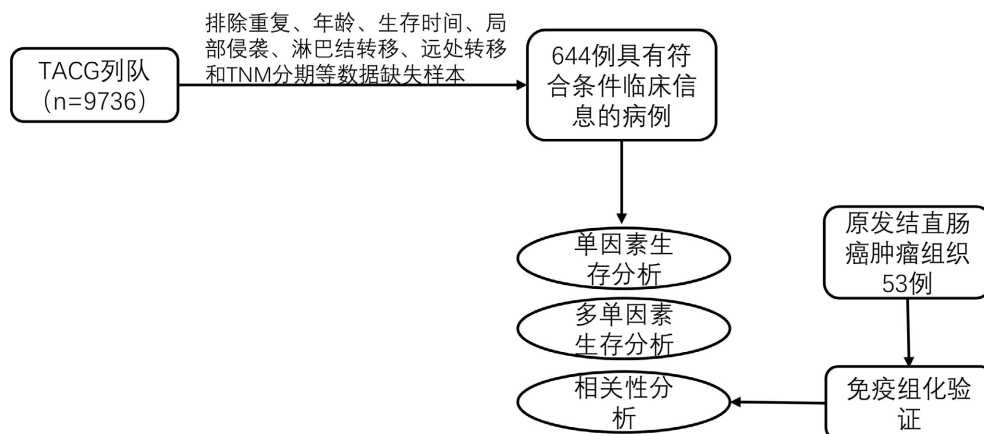
使用在线数据库基因表达谱交互式分析(GEPIA) (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)来评估CRC中ACOX1基因表达与临床病理信息之间的相关性。GEPIA是一个网络服务器, 使用标准处理流程分析来自TCGA和GTEx项目的9736个肿瘤和8587个正常样本的RNA测序表达数据。GEPIA的“生存”模块使我们能够评估ACOX1基因表达与CRC预后的相关性。同时, 以疾病状态(肿瘤或正常)为变量绘制了箱线图, 以直观显示肿瘤和正常组织之间ACOX1的差异表达。此外, 以病理分期为变量绘制了临床分期箱线图, 以比较不同病理分期中ACOX1的表达情况(图1)。

### 2.3. 统计分析

使用GraphPad Prism版本8进行统计分析。使用单因素方差分析(方差分析)和Student t检验评估组间差异。P < 0.05被认为具有统计学意义。所有统计检验都以双尾分析的方式进行。

### 2.4. 免疫组化研究

为了进一步确定ACOX1表达的意义, 我们收集了浙江省肿瘤医院2018~2022年间的部分原发性



**Figure 1.** Flowchart of the working process

**图 1.** 工作流程图

结直肠癌肿瘤患者的手术组织切片 53 例, 并对其进行了免疫组化染色, 比较肿瘤组织和癌旁组织之间 ACOX1 的表达差异。采用两步法对福尔马林固定、石蜡包埋的组织切片进行免疫组化(IHC)使用兔抗 ACOX1 多克隆抗体检测 ACOX1 (Affinity Biosciences)。压力锅介导的抗原修复在 pH 9.0 的 EDTA 缓冲液中进行 10 分钟。将切片与 1:270 稀释的抗 ACOX1 抗体在 4°C 下孵育过夜, 然后与山羊抗兔 IgG (H + L) HRP 在室温下孵育 30 min, 在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中冲洗 3 次, 每次 10 min 后, 将切片与二氨基联苯胺(DAB)孵育 1 min, 用苏木精复染, 脱水, 并封片。

数据由两名独立的单盲病理医师进行评估, 使用半定量评分系统评价两种染色强度(0, 无染色; 1+, 弱染色; 2+, 中度染色; 3+, 强染色 4+)。ACOX1 高表达定义为 ACOX1 在细胞质或细胞膜上可检测到免疫反应, 免疫反应强度评分为 $\geq 3+$ 。

### 3. 结果

#### 3.1. 基线特征

在本研究中, 我们分析了来自 TCGA 数据库的 644 名患者, 将样本按该基因的表达量排序, 以中位数为界分为高表达组和低表达组, 其中 322 名患者表现为 ACOX1 基因低表达, 另外 322 名患者表现为 ACOX1 基因高表达。在表 1 所示纳入研究患者的基线特征中, 在 ACOX1 表达低和高的两组患者之间, 肿瘤原发灶状态(T stage,  $P = 0.441$ )、区域淋巴结受累情况(N stage,  $P = 0.605$ )、远处转移情况(M stage,  $P = 0.189$ )、年龄( $P = 0.137$ )之间的差异均无明显的统计学差异。

**Table 1.** Baseline characteristics of patients included in the study

**表 1.** 纳入研究患者的基线特征

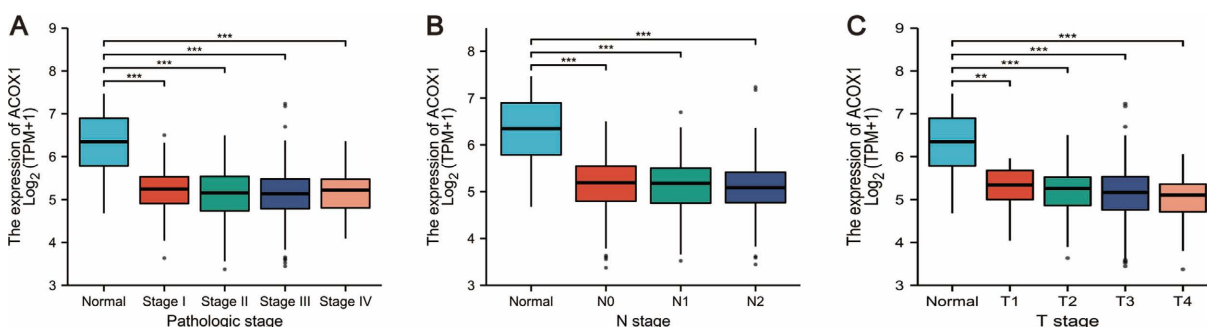
Characteristic	Low expression of ACOX1	High expression of ACOX1	P
n	322	322	
T stage, n (%)			0.441
T1	8 (1.2%)	12 (1.9%)	
T2	50 (7.8%)	61 (9.5%)	
T3	224 (34.9%)	212 (33.1%)	
T4	40 (6.2%)	34 (5.3%)	

续表

N stage, n (%)			0.605
N0	179 (28%)	189 (29.5%)	
N1	78 (12.2%)	75 (11.7%)	
N2	64 (10%)	55 (8.6%)	
M stage, n (%)			0.189
M0	242 (42.9%)	233 (41.3%)	
M1	38 (6.7%)	51 (9%)	
Age, median (IQR)	68 (60, 75.75)	67 (57, 76)	0.137

### 3.2. ACOX1 基因表达与临床病理之间的关联

ACOX1 基因在癌症中表达的潜在机制需要进一步的研究, 因此, 我们对其进行了分析并将其与 CRC 病例中的某些临床方面进行了关联。使用 R-3.5.3 对具有合格的临床信息的 CRC 病例进行了分析。如图 2 所示, 以 ACOX1 表达为分类的因变量的单因素回归分析, 显示 ACOX1 表达的增加与病理分期(图 2(A); 正常 vs I、II、III、IV,  $P < 0.001$ )、区域淋巴结受累(图 2(B); 正常 vs N1、N2、N3,  $P < 0.001$ )、肿瘤原发灶状态(图 2(C); 正常 vs T1,  $P < 0.01$ ; 正常 vs T2、T3、T4,  $P < 0.001$ )显著相关, ACOX1 基因的表达水平总体上呈现下降趋势。



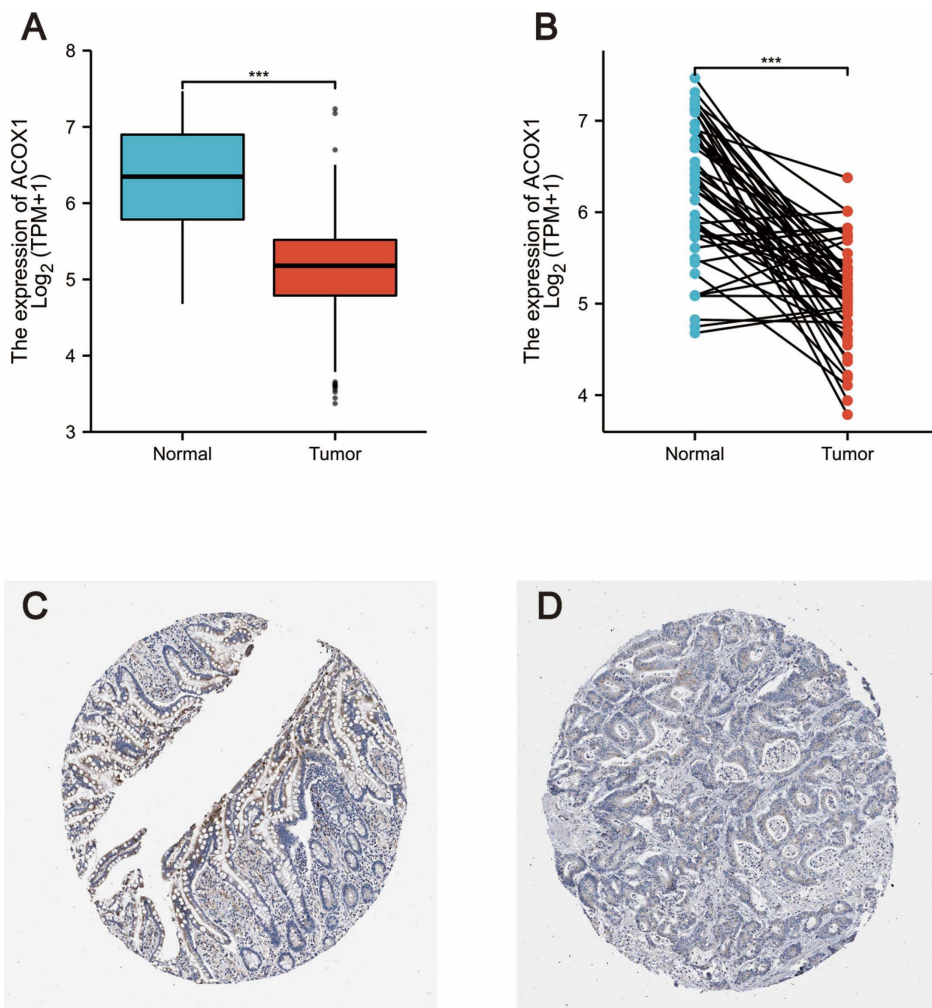
**Figure 2.** Correlation between ACOX1 expression and clinicopathological characteristics. (A) ACOX1 expression across different pathological stages; (B) ACOX1 expression according to regional lymph node involvement status; (C) ACOX1 expression according to primary tumor status

**图 2.** ACOX1 基因表达与临床病理之间的关联。(A) 不同病理阶段中 ACOX1 的表达; (B) 不同区域淋巴结受累情况中 ACOX1 的表达; (C) 不同肿瘤原发灶状态中 ACOX1 的表达

如图 3 所示, ACOX1 基因在正常组织中的表达水平普遍高于肿瘤组织(图 3(A),  $P < 0.001$ ), 在同一患者的配对检测中, 仍呈现出 ACOX1 基因在正常组织中的表达水平高于肿瘤组织的结果(图 3(B),  $P < 0.001$ ), 且具有显著的统计学意义。这可能暗示 ACOX1 基因在肿瘤发生和发展过程中可能起到抑制作用。在正常组织(图 3(C))和肿瘤组织(图 3(D))的免疫组化结果图中可以看到, 正常组织[22]中 ACOX1 基因表达水平要高于肿瘤组织[23]中的表达水平。

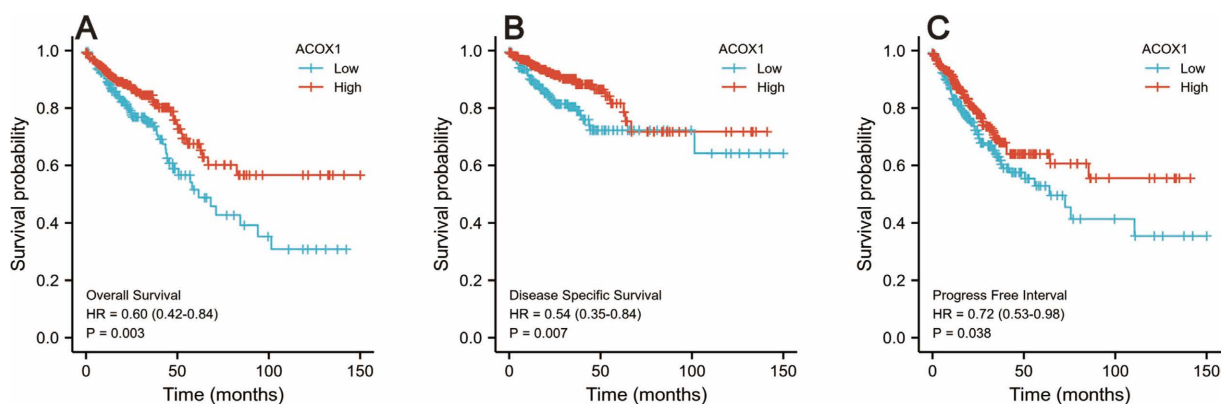
### 3.3. 生存结果和单因素分析

如图 4 所示, ACOX1 基因表达的增加与患者更好总体生存预后(图 4(A), HR = 0.60; 95%置信区间 0.42~0.84;  $P = 0.003$ )、更好的疾病特异性生存预后(图 4(B); HR = 0.54; 95%置信区间 0.35~0.84;  $P = 0.007$ )、更长的无进展间隔期(图 4(C); HR = 0.72; 95%置信区间 0.53~0.98;  $P = 0.038$ )有显著的相关性。



**Figure 3.** ACOX1 expression profiles in normal and tumor tissues. (A) Unpaired analysis; (B) Paired analysis; (C) ACOX1 expression in normal tissues; (D) ACOX1 expression in tumor tissues

**图 3.** ACOX1 基因在正常组织和肿瘤组织中的表达情况。(A) 非配对比较; (B) 配对比较; (C) ACOX1 在正常组织中的表达情况; (D) ACOX1 在肿瘤组织中的表达情况



**Figure 4.** Relationship between ACOX1 expression and patient prognosis. (A) Overall survival; (B) Disease-specific survival; (C) Progression-free interval

**图 4.** ACOX1 基因表达与患者预后情况之间的关系。(A) 患者总体生存预后; (B) 患者疾病特异性生存预后; (C) 患者无进展间隔期

如表 2 所示, 单因素 Cox 回归分析结果显示, 局部淋巴结受累(HR = 2.627, 95% CI: 1.831~3.769,  $P < 0.001$ )、远处转移情况(HR = 3.989, 95% CI: 2.684~5.929,  $P < 0.001$ )、年龄(HR = 1.939, 95% CI: 1.320~2.849,  $P < 0.001$ )、癌胚抗原水平(HR = 2.620, 95% CI: 1.611~4.261,  $P < 0.001$ )、淋巴侵袭情况(HR = 2.144, 95% CI: 1.476~3.114,  $P < 0.001$ )、ACOX1 高表达(HR = 0.655, 95% CI: 0.460~0.931,  $P = 0.018$ )与总体生存率显著相关。此外, ACOX1 高表达在单因素分析中显示出保护性效应(风险降低 34.5%), 且其 ROC 曲线 AUC 为 0.876 (95% CI: 0.815~0.937), 提示该模型具有较强的独立诊断区分能力(图 4)。然而, 在多因素分析中, ACOX1 的显著性减弱(HR = 0.379, 95% CI: 0.128~1.122,  $P = 0.080$ ), 可能表明其预后价值受其他混杂因素(如分期或 CEA 水平等)的调节。同时, 其置信区间较宽(95% CI: 0.128~1.122), 统计效能具有一定的局限性, 未来需要进一步优化变量选择的研究并控制混杂因素, 或需更大样本量来验证其独立作用。

**Table 2.** Cox regression analysis

**表 2.** Cox 回归分析模型

Characteristics	Total (N)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
T stage	640				
T1	20	Reference	0.271		
T2 & T3 & T4	620	2.192 (0.542~8.868)			
N stage	639				
N0	367	Reference	<0.001	1.895 (0.438~8.205)	0.392
N1 & N2	272	2.627 (1.831~3.769)			
M stage	563				
M0	474	Reference	<0.001	2.832 (0.763~10.506)	0.120
M1	89	3.989 (2.684~5.929)			
BMI	329				
<25	107	Reference	0.090	0.901 (0.315~2.576)	0.846
≥25	222	0.649 (0.394~1.069)			
Age	643				
≤65	276	Reference	<0.001	1.573 (0.525~4.713)	0.419
>65	367	1.939 (1.320~2.849)			
Gender	643				
Female	301	Reference	0.769		
Male	342	1.054 (0.744~1.491)			
CEA level	414				
≤5	260	Reference	<0.001	1.391 (0.402~4.816)	0.602
>5	154	2.620 (1.611~4.261)			
Lymphatic invasion	581				
No	349	Reference	<0.001	2.212 (0.671~7.291)	0.192
Yes	232	2.144 (1.476~3.114)			

续表

History of colon polyps	554				
No	377	Reference			
Yes	177	0.789 (0.496~1.257)	0.319		
ACOX1	643				
Low	322	Reference			
High	321	0.655 (0.460~0.931)	<b>0.018</b>	0.379 (0.128~1.122)	<b>0.080</b>

如图 5 所示, Cox 回归分析模型的 ROC 曲线展示了其诊断效能。曲线下面积(AUC)为 0.876 (95%置信区间 0.815~0.937), 表明模型具有较高的整体区分能力。AUC 显著高于随机猜测参考线(AUC = 0.5), 说明该模型能有效区分目标类别。ROC 曲线在左上方向凸起, 提示该模型在敏感性与特异性之间取得了较好的平衡。当特异性为 0.8 (FPR = 0.2)时, 模型对应的敏感性约为 0.8, 进一步验证了其临床实用性。较窄范围的置信区间(0.815~0.937)表明 AUC 估计值具有较高的统计稳定性。

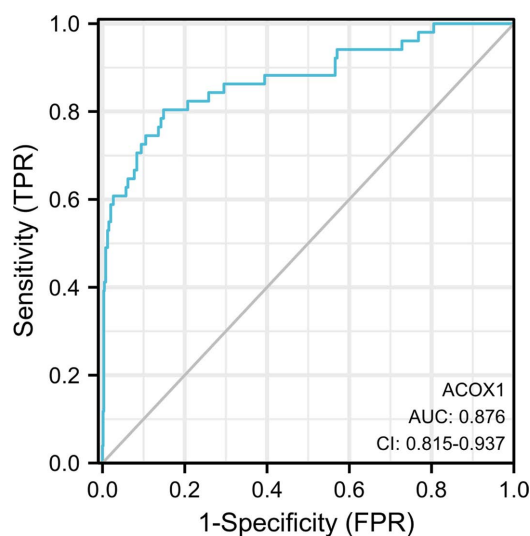


Figure 5. ROC curve of the Cox regression analysis model  
图 5. Cox 回归分析模型的 ROC 曲线

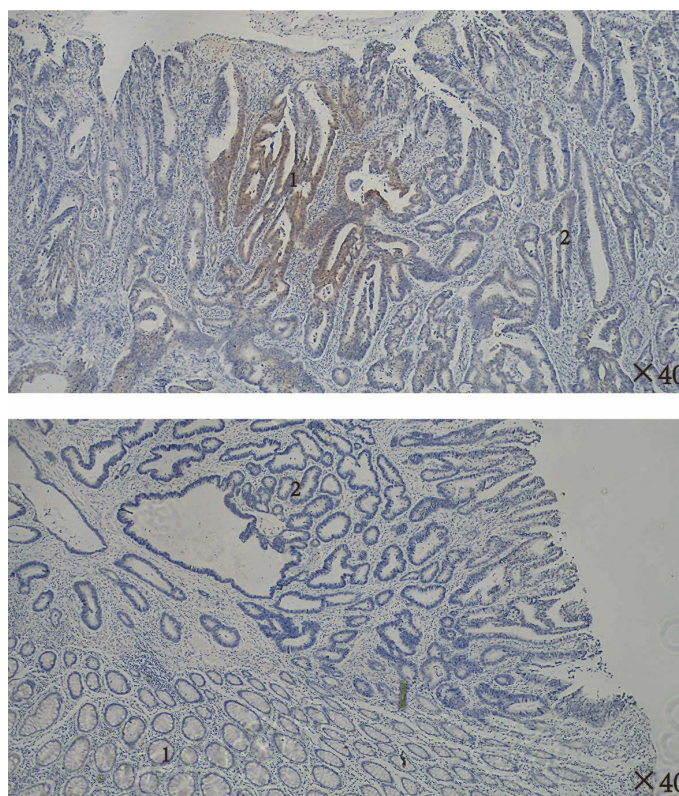
### 3.4. ACOX1 表达与临床病理特征相关性

为了进一步确定 ACOX1 表达的意义, 我们对 53 例原发性结直肠癌和癌旁组织进行了免疫组化染色 (图 6), 14 例患者信息丢失, 在剩余的病理切片里男性 29 例, 女性 10 例, 平均年龄 64 岁。在 53 例标本中, 30.2% (16/53) 的肿瘤组织 ACOX1 不表达, ACOX1 高表达率为 1.9% (1/53)。而同一切片所对应的正常组织中, 未发现明显不表达 ACOX1 的病理切片, ACOX1 高表达率为 77.4% (41/53)。

## 4. 讨论

ACOX1 作为过氧化物酶体  $\beta$ -氧化的限速酶, 其在脂质代谢中的关键作用已被广泛认可, 但其在 CRC 中的表达以及患者预后价值尚未被充分探索。本研究基于 TCGA 数据库及临床组织样本, 系统探讨了 ACOX1 在结直肠癌中的表达特征及其预后价值。研究发现, ACOX1 在正常结肠组织中呈高表达, 而在肿瘤组织中表达显著下调, 且其高表达与患者总体生存期、疾病特异性生存期及无进展生存期的改善显

著相关。此外, 基于 ACOX1 表达的预后模型显示出良好的区分效能(AUC = 0.876)。这些结果提示, ACOX1 可能通过调控脂质代谢及细胞氧化应激反应在 CRC 中发挥肿瘤抑制作用, 为 CRC 的代谢靶向治疗提供了新的理论依据。ACOX1 可能通过调控脂质代谢途径从而来抑制 CRC 进展, 为 CRC 的预后评估及治疗策略提供了新的视角。



**Figure 6.** Representative immunohistochemical staining of tissue sections. (1) Normal tissue; (2) Tumor tissue

**图 6.** 临床病理组织切片免疫组化染色实验。(1) 为正常组织染色结果; (2) 为肿瘤组织染色结果

已有研究表明, 脂质代谢重编程是癌症的重要特征之一, 过氧化物酶体功能异常与多种肿瘤的恶性表型相关[7][10][11]。ACOX1 作为过氧化物酶体  $\beta$ -氧化的关键酶, 其功能缺失可能导致超长链脂肪酸的异常积累, 进而促进活性氧生成及氧化应激, 最终驱动癌变[19][21]。

本研究通过 TCGA 数据分析及免疫组化验证, 一致发现 ACOX1 在 CRC 肿瘤组织中的表达显著低于正常组织。在 TCGA 队列中, ACOX1 表达随病理分期的进展而呈下降趋势, 且与肿瘤原发灶状态及区域淋巴结受累情况显著相关。免疫组化结果进一步证实, 53 例 CRC 样本中, 30.2% 的肿瘤组织完全不表达 ACOX1, 高表达率仅为 1.9%; 而对应的正常组织中, 高表达率达 77.4% 且未见明显表达缺失。这一表达模式提示, ACOX1 的下调可能是 CRC 发生发展过程中的早期事件, 而非单纯的继发现象。

从生物学功能来看, ACOX1 作为过氧化物酶体  $\beta$ -氧化的限速酶, 负责催化酰基辅酶 A 生成 2-反式烯酰辅酶 A 并伴随过氧化氢的产生, 是哺乳动物细胞内过氧化氢的重要来源之一, 也是维持脂质代谢稳态的关键节点。肿瘤组织中 ACOX1 的表达缺失可能导致超长链脂肪酸(VLCFA)的异常积累, 进而打破细胞内的代谢平衡, 促进肿瘤进展。

生存分析显示, ACOX1 高表达与 CRC 患者更好的总体生存预后(HR = 0.60, 95% CI: 0.42~0.84, P = 0.003)、疾病特异性生存预后(HR = 0.54, 95% CI: 0.35~0.84, P = 0.007)及更长的无进展间隔期(HR = 0.72, 95% CI: 0.53~0.98, P = 0.038)显著相关。单因素 Cox 回归分析进一步证实, ACOX1 高表达可降低 34.5% 的死亡风险(HR = 0.655, 95% CI: 0.460~0.931, P = 0.018)。基于 ACOX1 构建的预后模型 ROC 曲线 AUC 达 0.876 (95% CI: 0.815~0.937), 显示出较强的临床区分效能, 提示其作为 CRC 预后生物标志物具有潜在的转化应用价值。

然而, 多因素 Cox 回归分析显示, 在调整病理分期、癌胚抗原(CEA)水平等混杂因素后, ACOX1 的独立预后价值有所减弱(HR = 0.379, 95% CI: 0.128~1.122, P = 0.080), 未能达到传统统计学显著性阈值。这一现象可能具有多重解释: 首先, ACOX1 的表达可能与肿瘤负荷及分期存在共线性, 其预后效应部分通过疾病进展程度介导; 其次, ACOX1 的功能可能依赖于肿瘤微环境中复杂的代谢网络, 而非单一独立通路。例如, 过氧化物酶体  $\beta$ -氧化与线粒体脂肪酸氧化之间存在代谢交互, 肿瘤细胞可能通过代偿性上调糖酵解或其他代谢途径来削弱 ACOX1 的保护作用。因此, ACOX1 的预后价值更可能体现在特定代谢表型或临床亚群的 CRC 患者中, 而非广谱的独立预后因子。例如, 过氧化物酶体代谢与线粒体脂肪酸氧化存在交互作用[17], 而肿瘤细胞可能通过代偿性上调其他代谢通路(如糖酵解)削弱 ACOX1 的抑制作用。此外, ACOX1 介导的过氧化氢生成可能具有双重作用: 适度活性氧可抑制肿瘤生长, 而过量活性氧则可能促进基因组不稳定性[21], 这或许解释了 ACOX1 在不同肿瘤阶段或亚型中的异质性影响。

ACOX1 在 CRC 中的肿瘤抑制效应可能涉及多重机制, 与 ACOX1 功能相关的分子机制仍需深入探索。ACOX1 的功能缺失可能导致超长链脂肪酸(VLCFA)异常积累, 促进活性氧(ROS)生成及氧化应激[21], 而活性氧的双重作用(适度水平抑制肿瘤生长, 过量则诱导基因组不稳定性)或可解释其在不同肿瘤阶段的异质性影响。过氧化物酶体代谢与细胞内各种代谢相关的信号通路存在交叉调控[20], 而后者在 CRC 发生发展中起关键作用。为 ACOX1 在 CRC 中的调控网络提供了潜在分子基础。此外, ACOX1 表达缺失可能通过诱导脂滴积累促进肿瘤细胞能量储存, 增强其对化疗或肿瘤微环境压力的耐受性[15], 这为 ACOX1 低表达患者的不良预后提供了潜在解释。

ACOX1 介导的过氧化物酶体  $\beta$ -氧化是 VLCFA 降解的主要途径, 其功能缺失将导致脂质代谢紊乱和脂滴异常积累, 进而为肿瘤细胞提供能量储备, 增强其对化疗药物或微环境压力的耐受性。其次, ACOX1 催化过程中产生的活性氧(ROS)具有双重生物学效应: 适度水平的 ROS 可激活细胞周期检查点并诱导肿瘤细胞凋亡, 而过量的 ROS 则可能导致基因组不稳定性及氧化应激损伤。在 ACOX1 低表达的肿瘤中, VLCFA 积累可能通过替代途径促进 ROS 爆发, 从而驱动恶性表型。此外, 过氧化物酶体代谢与细胞内多种信号通路(如 PPAR $\alpha$ 、mTOR 等)存在交叉调控, ACOX1 的表达变化可能通过影响这些通路的活性, 间接调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力。未来的研究还需要结合代谢组学与功能实验来进一步解析说明 ACOX1 对 CRC 细胞代谢表的直接影响, 并探索其与免疫微环境的关联[18]。

综上所述, ACOX1 在 CRC 中呈显著低表达, 其高表达与患者更好的生存预后密切相关, 提示 ACOX1 可能通过调控过氧化物酶体脂质代谢及细胞氧化应激反应发挥肿瘤抑制作用。尽管其独立预后价值受到临床混杂因素的影响, 但基于 ACOX1 的预后模型仍展现出良好的临床区分效能。未来研究应着眼于解析 ACOX1 在 CRC 代谢重编程中的具体分子机制, 并探索其作为代谢靶向治疗靶点或预后标志物的临床转化潜力。

## 声 明

本研究获得浙江省肿瘤医院伦理委员会批准(审批号: IRB-2021-379 号)。

## 参考文献

- [1] Yang, Y., Yang, X., Ren, S., Cao, Y., Wang, Z. and Cheng, Z. (2024) Identification and Analysis of Prognostic Metabolic Characteristics in Colon Adenocarcinoma. *Heliyon*, **10**, e27388. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27388>
- [2] Ding, Z., Wei, Y., Dai, J., Pan, C., Yang, L., Li, Q., *et al.* (2024) Deficiency of SDHC Promotes Metastasis by Reprogramming Fatty Acid Metabolism in Colorectal Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 544. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05361-x>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Goding Sauer, A., Fedewa, S.A., Butterly, L.F., Anderson, J.C., *et al.* (2020) Colorectal Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- [4] Luo, Q., Zhou, P., Chang, S., Huang, Z. and Zeng, X. (2023) Construction and Validation of a Prognostic Model for Colon Adenocarcinoma Based on Bile Acid Metabolism-Related Genes. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 12728. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40020-z>
- [5] Benson, A.B., Venook, A.P., Adam, M., *et al.* (2024) NCCN Guidelines® Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **22**, 366-375.
- [6] Cao, Y. (2019) Adipocyte and Lipid Metabolism in Cancer Drug Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 3006-3017. <https://doi.org/10.1172/jci.127201>
- [7] Pavlova, N.N., Zhu, J. and Thompson, C.B. (2022) The Hallmarks of Cancer Metabolism: Still Emerging. *Cell Metabolism*, **34**, 355-377. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.007>
- [8] Martínez-Reyes, I. and Chandel, N.S. (2021) Cancer Metabolism: Looking Forward. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 669-680. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00378-6>
- [9] Stine, Z.E., Schug, Z.T., Salvino, J.M. and Dang, C.V. (2022) Targeting Cancer Metabolism in the Era of Precision Oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 141-162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- [10] Cheng, C., Geng, F., Cheng, X. and Guo, D. (2018) Lipid Metabolism Reprogramming and Its Potential Targets in Cancer. *Cancer Communications*, **38**, 27. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0301-4>
- [11] Dai, W., Xiang, W., Han, L., Yuan, Z., Wang, R., Ma, Y., *et al.* (2022) PTPRO Represses Colorectal Cancer Tumorigenesis and Progression by Reprogramming Fatty Acid Metabolism. *Cancer Communications*, **42**, 848-867. <https://doi.org/10.1002/cac2.12341>
- [12] Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, **12**, 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- [13] Fu, Y., Zou, T., Shen, X., Nelson, P.J., Li, J., Wu, C., *et al.* (2020) Lipid Metabolism in Cancer Progression and Therapeutic Strategies. *MedComm*, **2**, 27-59. <https://doi.org/10.1002/mco2.27>
- [14] Bacci, M., Lorito, N., Smiriglia, A. and Morandi, A. (2021) Fat and Furious: Lipid Metabolism in Antitumoral Therapy Response and Resistance. *Trends in Cancer*, **7**, 198-213. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.10.004>
- [15] Snaebjornsson, M.T., Janaki-Raman, S. and Schulze, A. (2020) Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer. *Cell Metabolism*, **31**, 62-76. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.010>
- [16] Munir, R., Lisec, J., Swinnen, J.V. and Zaidi, N. (2019) Lipid Metabolism in Cancer Cells under Metabolic Stress. *British Journal of Cancer*, **120**, 1090-1098. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0451-4>
- [17] Ding, L., Sun, W., Balaz, M., He, A., Klug, M., Wieland, S., *et al.* (2021) Peroxisomal B-Oxidation Acts as a Sensor for Intracellular Fatty Acids and Regulates Lipolysis. *Nature Metabolism*, **3**, 1648-1661. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00489-2>
- [18] Lodhi, I.J. and Semenkovich, C.F. (2014) Peroxisomes: A Nexus for Lipid Metabolism and Cellular Signaling. *Cell Metabolism*, **19**, 380-392. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.002>
- [19] Wanders, R.J.A. (2014) Metabolic Functions of Peroxisomes in Health and Disease. *Biochimie*, **98**, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.08.022>
- [20] Waterham, H.R., Ferdinandusse, S. and Wanders, R.J.A. (2016) Human Disorders of Peroxisome Metabolism and Biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1863**, 922-933. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.015>
- [21] Boveris, A., Oshino, N. and Chance, B. (1972) The Cellular Production of Hydrogen Peroxide. *Biochemical Journal*, **128**, 617-630. <https://doi.org/10.1042/bj1280617>
- [22] Human Protein Atlas (2023) Immunofluorescence of ACOX1 in Colon Tissue [Image]. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000161533-ACOX1/tissue/colon>
- [23] Human Protein Atlas (2023) Immunofluorescence of ACOX1 in Colon Cancer [Image]. [https://www.proteinatlas.org/ENSG00000161533-ACOX1/cancer/colorectal+cancer#COAD\\_TCGA](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000161533-ACOX1/cancer/colorectal+cancer#COAD_TCGA)