

# 载脂蛋白L4在肝细胞癌中的异常表达、 临床意义及分子生物机制探究

张熙磊<sup>1,2,3</sup>, 杨晓梅<sup>1,2</sup>, 卢小玲<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>广西纳米抗体研究重点实验室, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西壮族自治区纳米抗体工程研究中心, 广西 南宁

<sup>3</sup>广西医科大学附属口腔医院, 广西 南宁

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月26日

## 摘要

目的: 探讨载脂蛋白L4 (Apolipoprotein L4, APOL4)基因在肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)中的表达及分子机制。方法: 基于The Human Protein Atlas (THPA)数据库分析APOL4蛋白在HCC组织及正常肝组织中的表达差异。利用GEPIA平台整合TCGA与GTEx数据, 比较APOL4 mRNA在HCC与正常组织中的表达水平, 并通过Kaplan-Meier生存曲线评估其与患者总体生存期的关系。进一步开展泛癌分析, 评估APOL4表达与肿瘤突变负荷(Tumor Mutational Burden, TMB)及微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)的相关性。通过STRING数据库构建蛋白质-蛋白质互作(Protein-Protein Interaction, PPI)网络, 筛选关键互作蛋白。采用DAVID数据库进行GO功能及KEGG通路富集分析, 并运用CIBERSORT算法评估APOL4表达与肿瘤免疫细胞浸润的关系。结果: APOL4蛋白在HCC组织中呈中度阳性表达, 而正常肝组织中未见表达( $P < 0.05$ )。HCC组织中APOL4 mRNA表达水平显著高于正常对照组, 高表达组患者总体生存率显著降低( $HR = 1.4, P < 0.05$ )。泛癌分析显示, APOL4在多种癌症类型中表达上调, 其高表达与肝癌、胰腺癌等的不良预后显著相关。突变谱分析提示TP53为最高频突变基因, APOL4表达水平与部分癌种的TMB及MSI评分存在显著相关性。PPI网络分析筛选出PRODH、CHRM4、B4GALNT2、FANCM等10个与APOL4密切互作的蛋白。GO/KEGG富集分析表明, APOL4相关基因显著富集于白细胞介导免疫、趋化性、细胞外基质组织、免疫受体活性及细胞因子-细胞因子受体相互作用、PI3K-Akt信号通路等。免疫浸润分析显示, APOL4高表达组中激活的记忆CD4<sup>+</sup> T细胞及 $\gamma\delta$ T细胞比例升高。结论: APOL4在HCC组织中表达显著上调, 其高表达与患者不良预后密切相关。APOL4可能通过调控免疫细胞浸润、细胞外基质重塑及PI3K-Akt等信号通路参与HCC的发生发展, 有望成为HCC潜在的预后生物标志物及治疗靶点。

## 关键词

载脂蛋白L4, 肝细胞癌, 高表达, 分子机制

\*通讯作者。

# Investigation of the Abnormal Expression, Clinical Significance, and Molecular Biological Mechanisms of Apolipoprotein L4 in Hepatocellular Carcinoma

Xilei Zhang<sup>1,2,3</sup>, Xiaomei Yang<sup>1,2</sup>, Xiaoling Lu<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Guangxi Key Laboratory of Nanobody Research, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Guangxi Nanobody Engineering Research Center, Nanning Guangxi

<sup>3</sup>Hospital of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 26, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression and molecular mechanisms of the Apolipoprotein L4 (APOL4) gene in Hepatocellular Carcinoma (HCC). **Methods:** The difference in APOL4 protein expression between HCC tissues and normal liver tissues was analyzed using The Human Protein Atlas (THPA) database. The GEPIA platform was employed to integrate TCGA and GTEx data to compare APOL4 mRNA expression levels between HCC and normal tissues, and Kaplan-Meier survival curves were used to assess the association between APOL4 expression and overall survival of patients. Pan-cancer analysis was further performed to evaluate the correlation between APOL4 expression and Tumor Mutational Burden (TMB) as well as Microsatellite Instability (MSI). A Protein-Protein Interaction (PPI) network was constructed using the STRING database to identify key interacting proteins. GO function and KEGG pathway enrichment analyses were conducted using the DAVID database, and the CIBERSORT algorithm was applied to evaluate the relationship between APOL4 expression and tumor immune cell infiltration. **Results:** APOL4 protein showed moderate positive expression in HCC tissues, while no expression was detected in normal liver tissues ( $P < 0.05$ ). APOL4 mRNA expression levels in HCC tissues were significantly higher than those in the normal control group, and patients in the high-expression group had significantly lower overall survival rates ( $HR = 1.4, P < 0.05$ ). Pan-cancer analysis revealed that APOL4 expression was upregulated in multiple cancer types, and its high expression was significantly associated with poor prognosis in liver cancer, pancreatic cancer, and others. Mutation profile analysis indicated that TP53 was the most frequently mutated gene, and APOL4 expression levels were significantly correlated with TMB and MSI scores in certain cancer types. PPI network analysis identified 10 proteins, including PRODH, CHRM4, B4GALNT2, and FANCM, that closely interact with APOL4. GO/KEGG enrichment analysis showed that APOL4-related genes were significantly enriched in leukocyte-mediated immunity, chemotaxis, extracellular matrix organization, immune receptor activity, cytokine-cytokine receptor interaction, and the PI3K-Akt signaling pathway. Immune infiltration analysis revealed increased proportions of activated memory CD4<sup>+</sup> T cells and gamma delta T cells in the APOL4 high-expression group. **Conclusion:** APOL4 expression is significantly upregulated in HCC tissues, and its high expression is closely associated with poor patient prognosis. APOL4 may participate in the development and progression of HCC by regulating immune cell infiltration, extracellular matrix remodeling, and signaling pathways such as PI3K-Akt, making it a potential prognostic biomarker and therapeutic target

for HCC.

## Keywords

**Apolipoprotein L4, Hepatocellular Carcinoma, High Expression, Molecular Mechanism**

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. 前言

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)作为原发性肝癌最主要的病理类型,是全球范围内最常见且致死率极高的恶性肿瘤之一[1]。其发病通常与慢性病毒性肝炎(HBV/HCV)、黄曲霉毒素暴露、非酒精性脂肪性肝病及肝硬化等背景密切相关[2]。尽管近年来在肝癌的早期诊断、外科手术式及靶向免疫治疗方面取得了显著进展,但由于其起病隐匿、侵袭性强且易复发转移,多数患者确诊时已处于中晚期,错失最佳手术时机,导致总体5年生存率仍不理想[3]。因此,深入探索HCC发生发展的分子机制,挖掘具有临床诊断、预后评估及靶向治疗潜力的新型生物标志物,仍是当前肝癌研究领域的重点与难点。

载脂蛋白L(Apolipoprotein L, APOL)家族是近年来受到关注的一类脂质代谢相关蛋白,在人体内包含APOL1至APOL6六个成员。该家族蛋白在结构上具有C末端成孔结构域,参与细胞脂质运输、炎症反应、自噬及细胞凋亡等多种病理生理过程[4]。其中,APOL1与APOL2已被证实多种肿瘤中异常表达并调控肿瘤细胞的恶性表型,如APOL1通过诱导内质网应激促进肾癌进展[5]-[8],APOL2则在乳腺癌中发挥作用[9]。然而,同为该家族成员的APOL4的研究相对匮乏。现有有限证据提示,APOL4可能参与脂代谢重编程及免疫应答调节[10][11],而代谢异常与免疫微环境重塑正是HCC进展的核心特征之一。但截至目前,APOL4在HCC中的表达模式、其与患者临床病理特征及预后的关联,以及在HCC中的具体生物学功能与分子调控机制,尚属空白领域。

基于上述研究现状,本研究拟系统分析APOL4在HCC组织及癌旁正常组织中的表达差异,利用公共数据库及临床队列样本评估其表达水平与患者临床病理参数及生存预后的相关性。进一步,通过蛋白质互作网络分析及关键信号通路干预,初步阐明其潜在的分子机制。

## 2. 材料方法

### 2.1. APOL4 在 HCC 中的蛋白表达分析

基于The Human Protein Atlas (THPA)数据库探究PLPP4蛋白表达情况。染色强度评分如下:0至3分代表无染色、轻度染色、中度染色和强染色。阳性细胞百分比评分为0至4分,分别对应<5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%和>75%的阳性细胞。PLPP4的蛋白表达水平通过染色强度和阳性细胞百分比相乘得出。免疫组化染色的最终得分由此计算。每一张切片采取2个最清晰的高倍视野。

### 2.2. APOL4 在 HCC 中的表达模式及预后意义评估

本研究基于GEPIA在线分析平台(<http://gepia.cancer>),整合TCGA与GTEx数据库中HCC组织及癌旁正常组织的转录组数据,对APOL4基因的mRNA表达水平进行系统比较。此外,借助“Survival Plots”功能模块,分析APOL4表达水平与HCC患者总体生存率之间的关联,以评估其作为预后生物标志物的

潜在价值。

### 2.3. APOL4 在泛癌中的表达模式及预后意义评估

为全面了解 APOL4 在多种癌症中的角色，从 UCSC Xena 数据门户(<https://xenabrowser.net>)下载了经过标准化的 TCGA 泛癌数据集，提取其中 APOL4 基因在所有样本中的表达值，并对其进行  $\log_2(x+1)$  标准化转换。在剔除样本数少于 3 例的癌种后，系统分析了 APOL4 在各癌种中的表达差异及其与患者预后的相关性。此外，研究还探讨了 APOL4 表达与肿瘤突变负荷(Tumor Mutation Burden, TMB)及微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)在泛癌范围内的相关性，以期揭示其可能的肿瘤基因组学背景。

### 2.4. HCC 细胞系中的 APOL4 mRNA 表达

为在细胞模型层面确认 APOL4 的表达模式，本研究从公共资源癌细胞系百科全书(Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE)中检索并获取了 HCC 细胞系的 mRNA 表达谱数据[12]。随后，运用 R 统计软件(版本 4.0.3)及其绘图工具包 ggplot2 (版本 3.3.3)对表达数据进行处理与可视化，生成水平条形图，以直观呈现 APOL4 在不同 HCC 细胞系中的相对转录丰度。

### 2.5. APOL4 基因突变分布

为探索 APOL4 表达状态与肿瘤基因组突变背景的关系，从 TCGA-LIHC 项目中提取了具有全外显子测序突变数据的 HCC 样本及其对应的 APOL4 表达信息。依据 APOL4 表达的中位值，将样本划分为高表达组与低表达组。利用 R 软件中的 maftools 工具包，对两组间的体细胞突变谱进行对比分析，并通过绘制复合瀑布图(OncoPrint)直观展示两组在突变基因谱、突变类型等方面的异同。肿瘤突变负荷(Tumor Mutational Burden, TMB)是指肿瘤细胞中发生的基因突变数量的总和。这些突变可以是单个核苷酸的改变、基因缺失或插入等。微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)是一种由 DNA 错配修复系统功能缺陷引起的现象，这种缺陷导致 DNA 复制过程中产生的错配不能被有效修复，从而在微卫星区域产生插入或缺失的突变。本研究利用微生信在线平台对 APOL4 在泛癌中的 TMB 和 MSI 进行分析[13]。

### 2.6. 蛋白质 - 蛋白质互作分析

为探究 APOL4 蛋白在 HCC 细胞内的潜在功能网络，本研究通过生物信息学方法对其相互作用蛋白进行了预测与分析。首先，使用 STRING 数据库(版本 12.0, <https://string-db.org>)在线平台，以“APOL4” (智人)作为查询蛋白，检索其高置信度(相互作用评分 > 0.7)的互作蛋白，构建初步的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络(Protein-Protein Interaction, PPI)。随后，将获取的互作关系数据导入 Cytoscape 软件(版本 3.9.1)中进行网络可视化与拓扑属性分析。

### 2.7. 基于 APOL4 表达分组的基因集富集分析

为揭示 APOL4 高表达可能关联的生物学通路，对获得的 APOL4 共表达的基因通过 DAVID 数据库进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析包括生物过程(Biological Process, BP)、分子功能(Molecular Function, MF)和细胞组成(Cellular Component, CC) 3 个方面。

### 2.8. APOL4 在 HCC 中的免疫浸润分析

为评估 APOL4 在肿瘤免疫调节中的作用，应用 CIBERSORT 反卷积算法，对 TCGA-HCC 样本的肿瘤浸润免疫细胞亚群比例进行量化。最后，比较了 APOL4 高、低表达组间各免疫细胞亚群比例分布的差异，所有统计检验均以 P 值小于 0.05 为显著性标准。

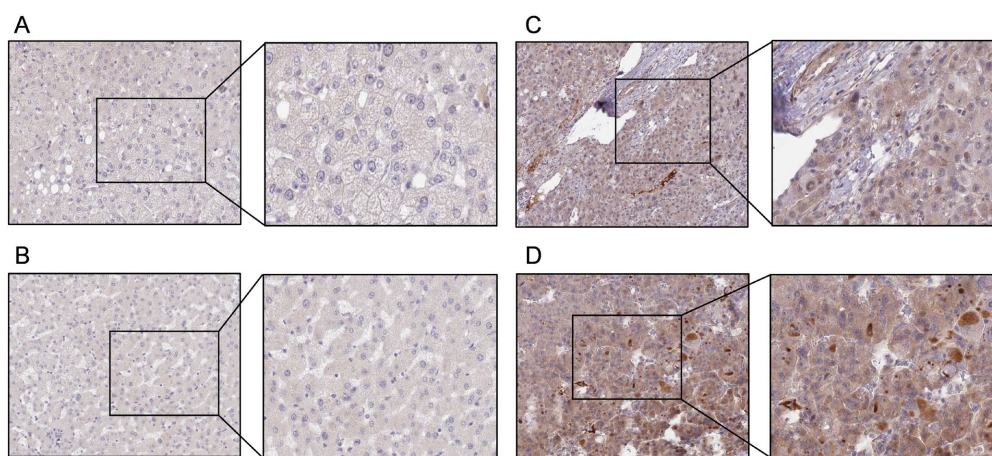
## 2.9. APOL4 在 HCC 中的临床预后价值分析

采用“survival”(v3.8-3)和“survminer”(v0.5.1)包对 APOL4 表达水平及临床病理特征(年龄、性别、肿瘤分级、肿瘤分期和 TMN 分期)进行单因素 Cox 比例风险回归分析, 随后进行多因素 Cox 回归分析, 调整混杂因素以评估 APOL4 是否为肝癌患者预后的独立预测因子。计算风险比(HR)及其 95%置信区间, 绘制风险比森林图进行可视化。

## 3. 结果

### 3.1. PLPP4 蛋白质在 PTC 中高表达

经 Wilcoxon 符号秩和检验分析, APOL4 蛋白在健康肝组织与肝细胞癌(HCC)组织中的表达水平存在极显著差异( $P < 0.05$ )。免疫组织化学染色后, 光镜下可见 APOL4 蛋白阳性信号定位于细胞膜。健康肝组织中未见该蛋白表达, 而 HCC 组织中呈中度阳性表达(图 1)。



注: APOL4 蛋白在 HCC 中呈现中度高表达: (A) (B) 正常肝脏组织; (C) (D) HCC 组织。

**Figure 1.** Immunohistochemical staining map of APOL4 protein in normal liver tissue and hepatocellular carcinoma (HCC) tissue

**图 1.** APOL4 蛋白在健康肝组织与肝细胞癌(HCC)组织免疫组化染色图

### 3.2. APOL4 在 HCC 中表达显著上调并与不良预后相关

对 TCGA 数据库中 369 例 HCC 及 160 例正常肝组织的转录组数据进行分析后发现, HCC 组织中 APOL4 的 mRNA 表达水平显著升高(图 2(A)), 其中位表达值明显高于正常对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步的生存分析评估了 APOL4 表达的临床预后意义, Kaplan-Meier 生存曲线显示, 两组患者的总体生存期存在显著差异(图 2(B))。高表达 APOL4 的患者总体生存率较低, 风险比(HR)为 1.4, 提示 APOL4 高表达是 HCC 患者预后不良的潜在危险因素。

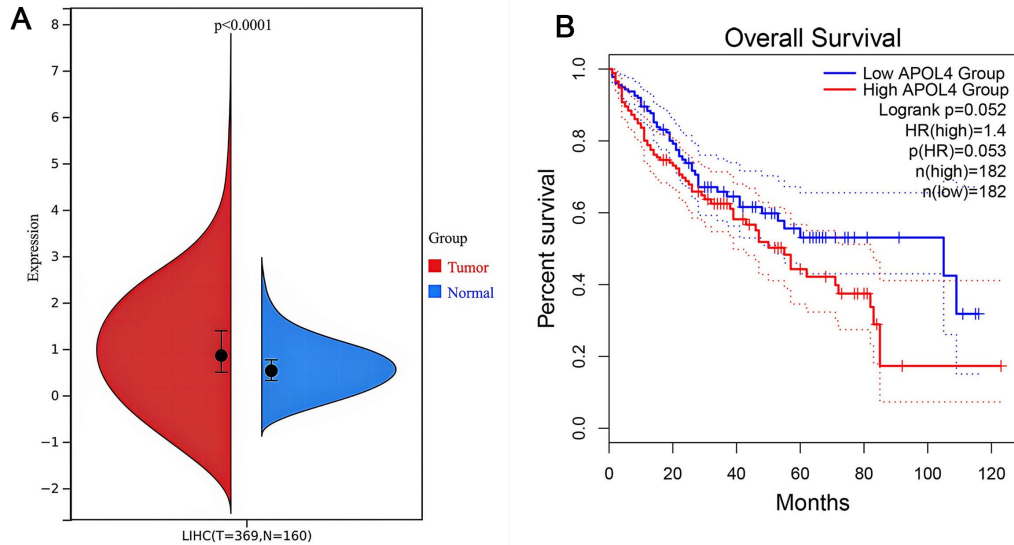
### 3.3. HCC 细胞系中 APOL4 表达情况

图 3 显示了 CCLE 数据集中 HCC 细胞系中 APOL4 基因的表达情况。分析表明 APOL4 在不同 HCC 细胞系中的表达量存在显著差异。特别在 Hep G2 和 SNU-475 细胞系中的表达水平最高。

### 3.4. APOL4 在泛癌中的表达谱及其预后的相关性

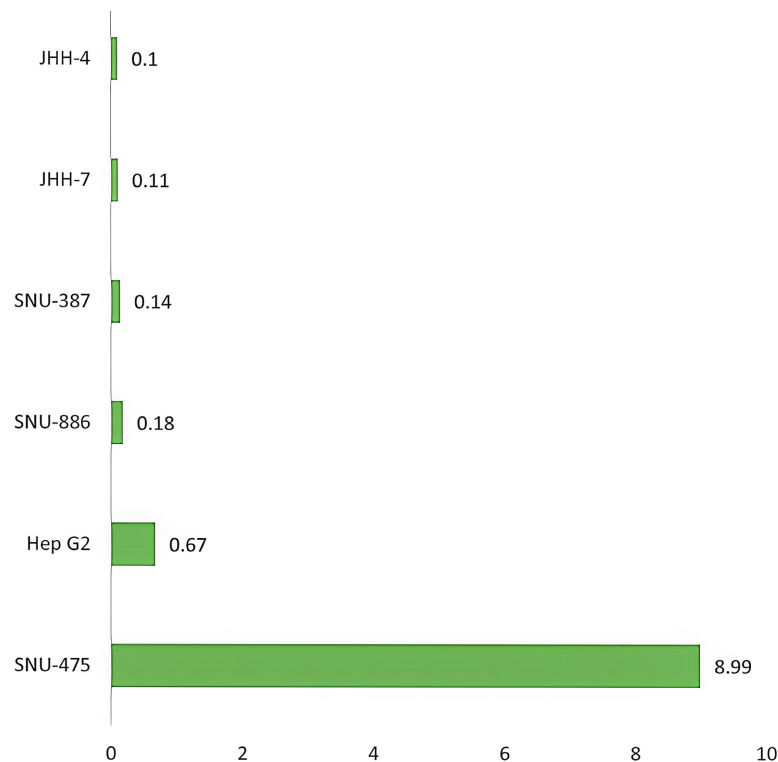
泛癌分析显示, APOL4 基因在多种癌症类型与正常组织中的表达水平存在显著差异, 尤其是在肝细胞

癌、乳腺癌、肾透明细胞癌和胃腺癌等肿瘤中表现尤为明显(图 4(A))。进一步分析图 4(B)的数据,可以发现 APOL4 基因表达水平与患者生存率之间的关系,统计学分析表明 APOL4 高表达与较差的预后相关联,特别是在肝细胞癌、胰腺癌、神经内分泌肿瘤等癌中这些结果均显示出 APOL4 高表达与较差预后之间的关联。

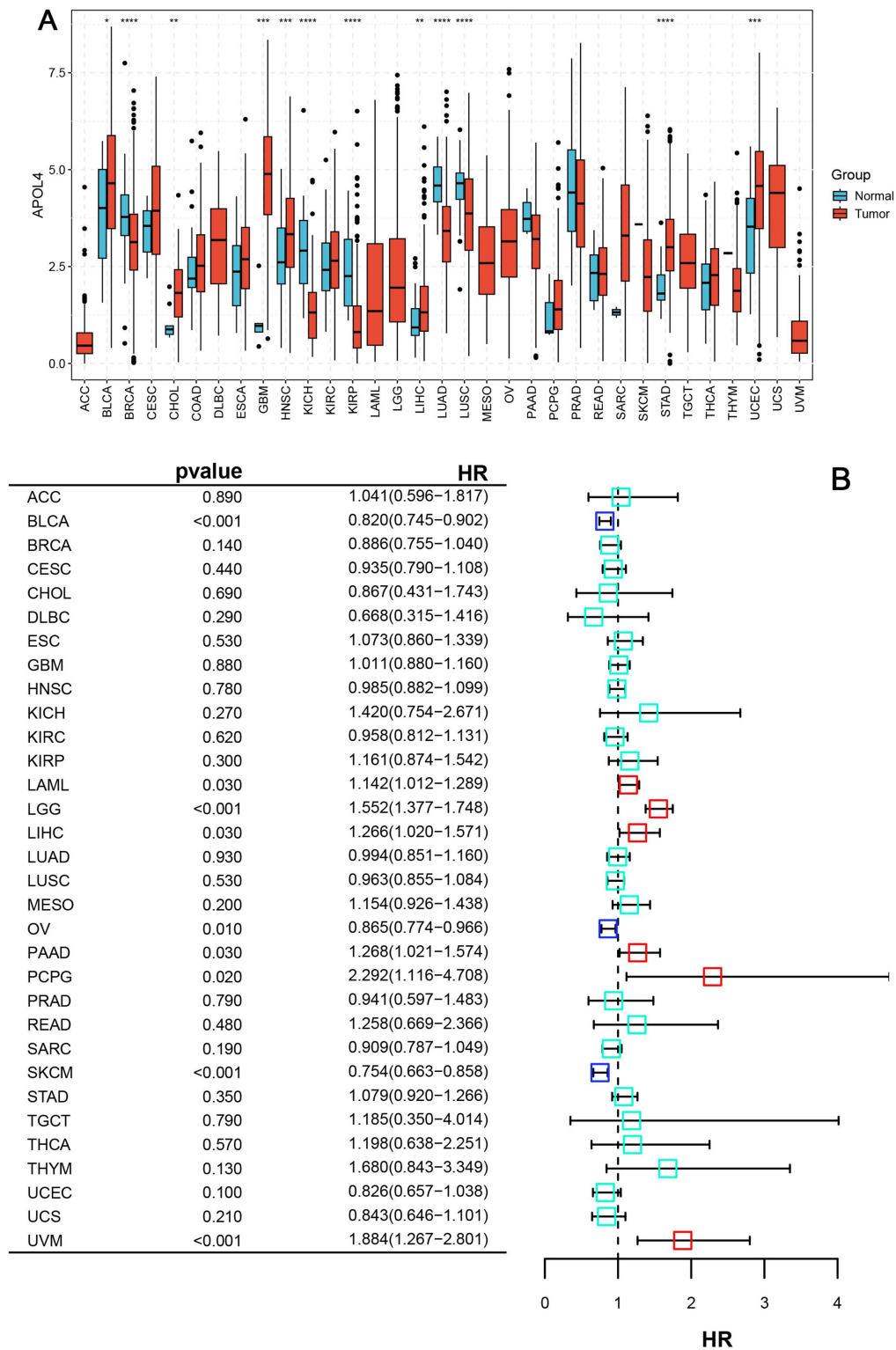


注: (A) APOL4 表达箱型图; (B) Kaplan-Meier 生存曲线。

**Figure 2.** Expression of APOL4 in HCC and survival analysis  
**图 2.** APOL4 在 HCC 中的表达情况及生存分析



**Figure 3.** Expression of APOL4 in HCC cell lines  
**图 3.** APOL4 在 HCC 细胞系中的表达情况

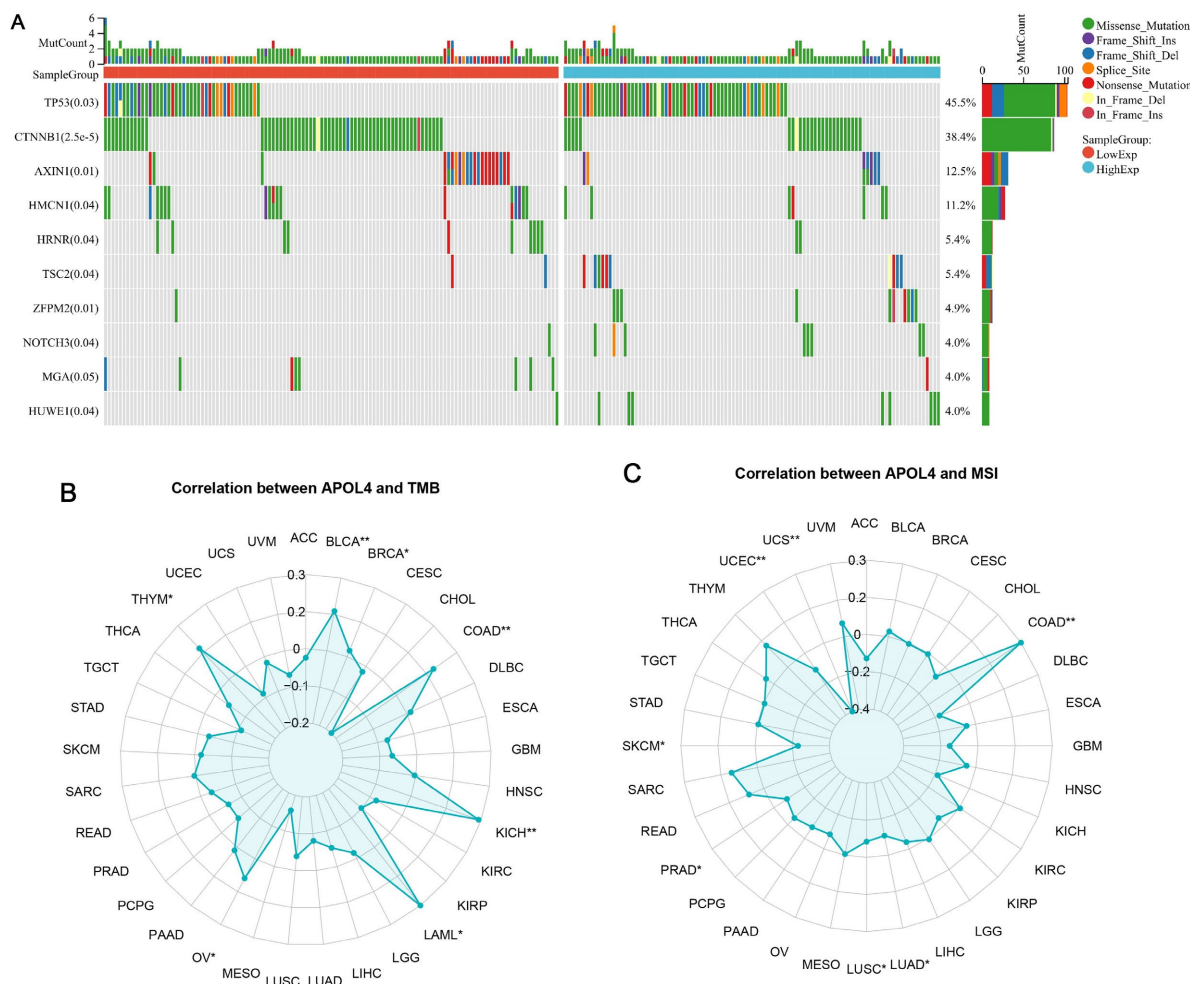


注：APOL4 在泛癌中高表达并代表更差的预后。(A) APOL4 在泛癌中表达小提琴图；(B) APOL4 在泛癌中预后森林图。\*表示 P < 0.05，\*\*表示 P < 0.01，\*\*\*表示 P < 0.001，\*\*\*\*表示 P < 0.0001。

Figure 4. Pan-cancer analysis map of APOL4  
图 4. APOL4 泛癌分析图

### 3.5. APOL4 不同表达分组的基因突变谱特征

为探究 APOL4 表达水平与肿瘤基因突变背景的关联,本研究对 HCC 样本进行了体细胞突变分析。根据 APOL4 表达的中位值将样本分为高、低表达两组,并采用卡方检验比较两组间高频突变基因(频率排名前 10 位)的分布差异。如图 5(A)所示,TP53 是突变频率最高的基因,在总体样本中的突变率为 45.5%,其突变形式以错义突变为主。此外,研究探讨了 APOL4 表达与肿瘤基因组关键特征——TMB 和 MSI 的相关性。如图 5(B)、图 5(C)所示,APOL4 的表达水平在一些癌种内与 TMB 及 MSI 评分均呈现显著关联,提示其可能参与或反映了肿瘤基因组不稳定的相关过程。



注: (A) 突变景观分析; (B) TMB; (C) MSI。\*表示  $P < 0.05$ , \*\*表示  $P < 0.01$ , \*\*\*表示  $P < 0.001$ , \*\*\*\*表示  $P < 0.0001$ 。

**Figure 5.** Mutation landscape of APOL4 in HCC and its correlation with TMB and MSI in pan-cancer analysis  
**图 5.** APOL4 在 HCC 中的突变景观图及泛癌分析中与 TMB 和 MSI 的相关性

### 3.6. HCC 中 APOL4 蛋白质 - 蛋白质互作分析

根据蛋白互作网络分析结果,筛选出与 APOL4 相关性最高的前 10 个蛋白。如图 6 所示,包括 PRODH、LOC102724788、APOL4 自身、CHRM4、B4GALNT2、FANCM、NPIPB8、COMIT、LGALS14 及 LGALS13。这些分子广泛参与脯氨酸代谢、胆碱能信号转导、糖基化修饰、DNA 损伤修复及细胞黏附等关键生物学过程。上述结果表明,APOL4 可能通过与这些蛋白的相互作用,协同调控肿瘤细胞的代谢重编程与基因

组稳定性，为深入解析 APOL4 在肝细胞癌中的分子机制提供了重要线索。

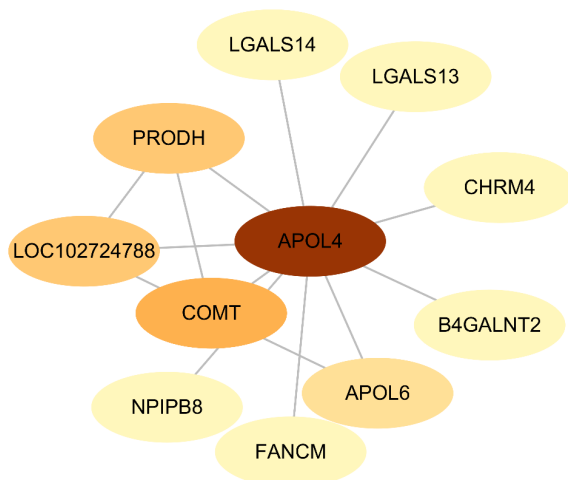
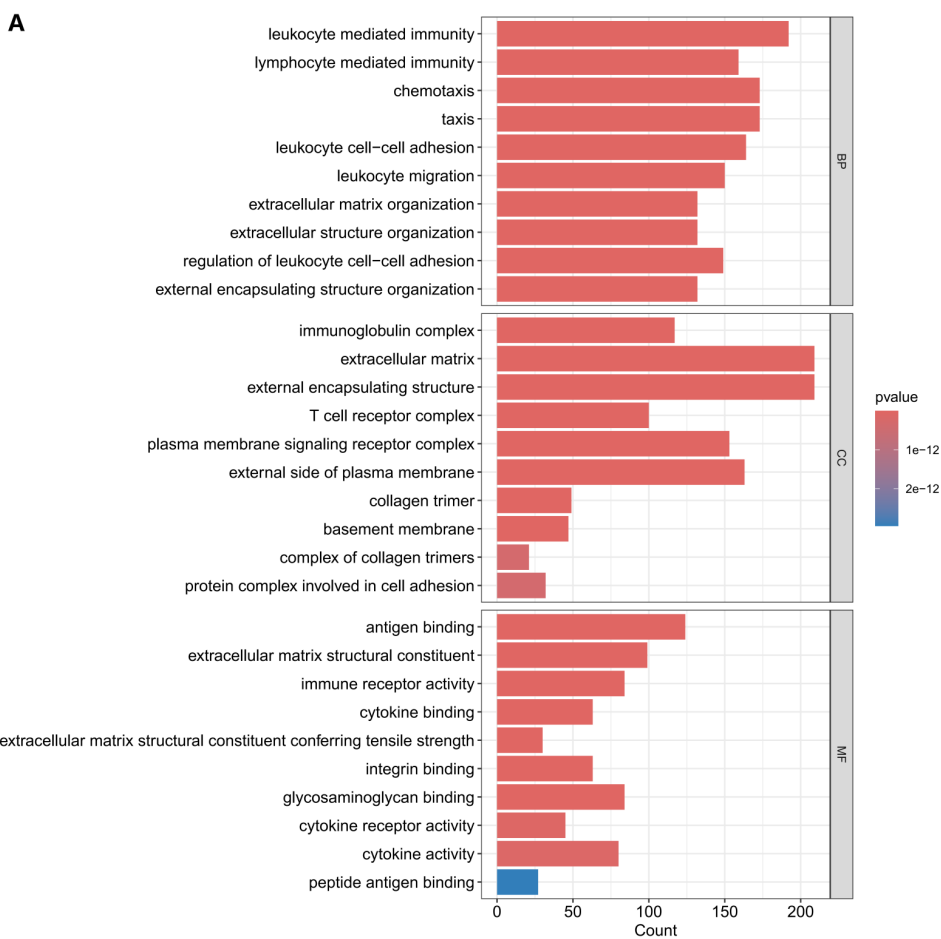
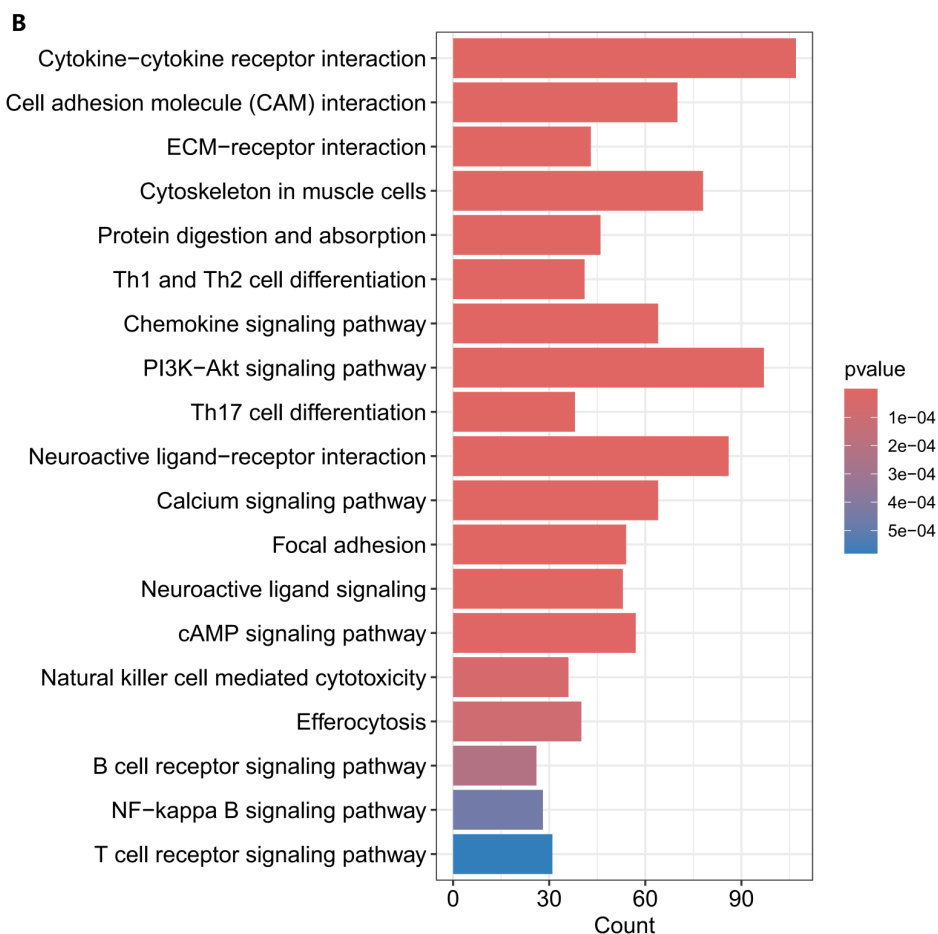


Figure 6. APOL4 protein interaction network diagram  
图 6. APOL4 蛋白质互作网络图

### 3.7. APOL4 在 HCC 中的潜在分子机制





注：(A) GO 图；(B) KEGG 图。

**Figure 7.** Enrichment pathway map of APOL4 in HCC

**图 7.** APOL4 在 HCC 中的富集通路图

为探究 APOL4 在 HCC 中可能参与的生物学过程，本研究进行了富集分析。在生物学过程方面，主要涉及白细胞介导免疫、淋巴细胞介导免疫、趋化性、白细胞迁移、白细胞细胞间黏附及其调控，以及细胞外基质和外部包被结构的组织等。细胞组分方面，显著富集于免疫球蛋白复合物、细胞外基质、T 细胞受体复合物、质膜信号受体复合物、胶原三聚体、基底膜及细胞黏附相关蛋白复合体等。分子功能方面，主要包括抗原结合、细胞外基质结构成分、免疫受体活性、细胞因子及其受体结合、整合素结合、糖胺聚糖结合以及肽抗原结合等。KEGG 通路分析(图 7)揭示了细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞黏附分子相互作用和 PI3K-Akt 信号通路等关键途径的显著性，这些结果共同揭示了研究对象在免疫反应和信号传导中的复杂调控机制。

### 3.8. APOL4 和免疫细胞浸润的关系

使用 CIBERSORT 评估 HCC 患者中 APOL4 相关风险评分与免疫细胞亚型的关系，结果显示：与低表达组相比，高表达组中激活的记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞及  $\gamma\delta$ T 细胞呈现激活状态(图 8)。

### 3.9. APOL4 在 HCC 中的临床预后价值

单因素 Cox 回归分析显示 Stage (HR = 1.937, 95% CI: 1.496~2.508, P < 0.001)、T 分期(HR = 1.858, 95%

CI: 1.460~2.363,  $P < 0.001$ )及 M 分期(HR = 3.940, 95% CI: 1.231~12.610,  $P = 0.021$ )与预后显著相关, 而 APOL4 (HR = 1.398, 95% CI: 0.995~1.965,  $P = 0.054$ )处于临界显著水平(图 9(A)); 多因素分析校正后, APOL4 (HR = 1.238,  $P = 0.240$ )及其他临床病理参数均未显示独立预后价值(图 9(B))。上述结果表明, 尽管 APOL4 高表达与不良预后相关, 但它并非肝细胞癌患者的独立预后因子。

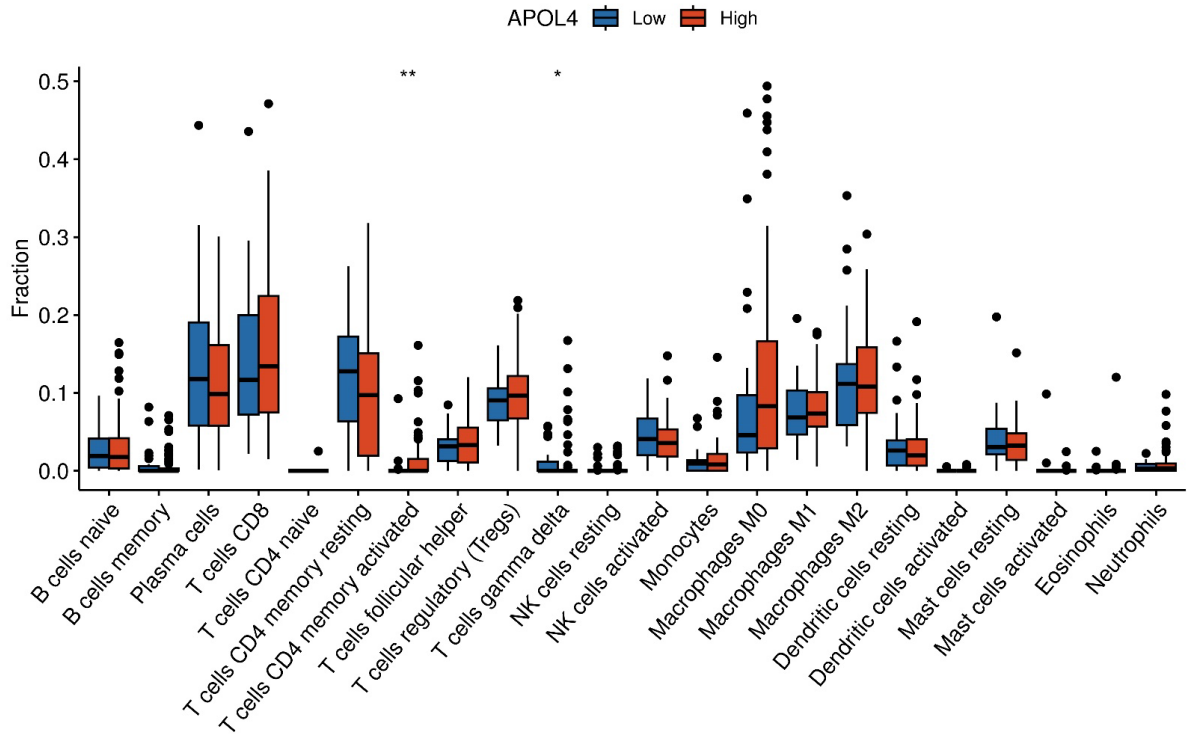
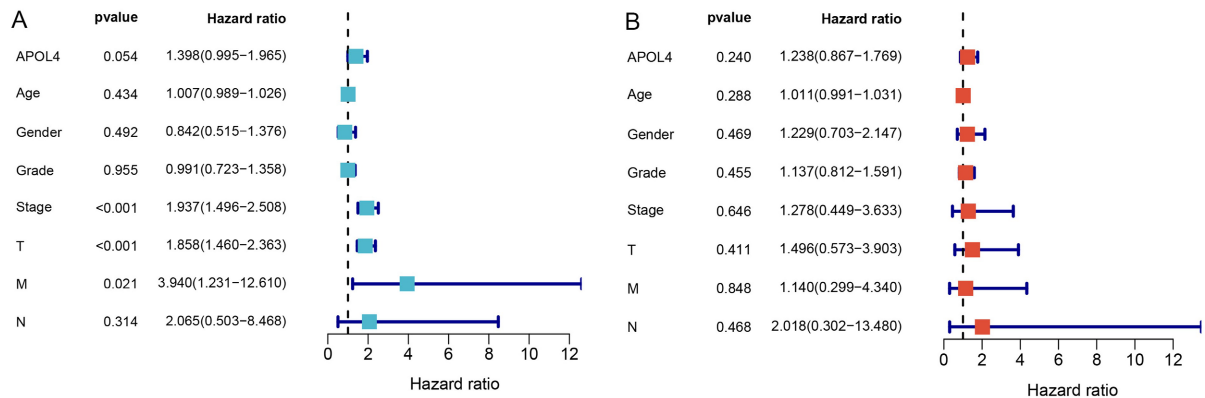


Figure 8. Expression level of APOL4 and its association with immune cells  
图 8. APOL4 的表达水平和免疫细胞的联系



注: (A) 单因素 Cox 分析; (B) 校正了年龄、性别、肿瘤分级及 TNM 分期等临床协变量的多因素 Cox 回归分析。

Figure 9. Forest plot of independent prognostic factors based on Cox proportional hazards regression  
图 9. 基于 Cox 比例风险回归的独立预后因素森林图

#### 4. 讨论

HCC 是全球范围内高发的恶性肿瘤, 其发病机制复杂, 隐匿性强且预后极差[14]。尽管近年来在手

术切除、肝移植以及靶向免疫治疗方面取得了显著进展，但肝癌患者的复发率和死亡率依然居高不下。因此，深入探索 HCC 发生发展的分子生物学机制，寻找能够有效预测疾病进展和预后的新型生物标志物，对于改善 HCC 患者的临床获益具有重要意义。本研究通过整合生物信息学分析与临床样本验证，系统阐述了 APOL4 在 HCC 中的表达特征、预后价值、潜在分子机制及免疫学关联，为 HCC 的精准诊疗提供了新的理论依据。

本研究首先利用多重数据源证实了 APOL4 在 HCC 组织中的异常高表达状态。在蛋白水平，基于 THPA 数据库的免疫组化分析显示，APOL4 在健康肝组织中几乎不表达，而在 HCC 组织中呈现显著的中度阳性表达，且亚细胞定位涉及细胞膜。其次，转录组学数据的分析进一步佐证了蛋白层面的发现，TCGA 和 GEPIA 数据库的大样本分析均显示 HCC 组织中 APOL4 的 mRNA 表达量显著高于癌旁正常组织。这种“蛋白质-mRNA”双重表达的一致性，极大地增强了结果的可信度，提示 APOL4 的上调发生在转录水平，可能受上游癌基因或信号通路的驱动，而非单纯的翻译后修饰或蛋白稳定性改变。更有趣的是，我们发现 APOL4 在 HCC 细胞系中的表达存在显著异质性，其中 Hep G2 和 SNU-475 细胞系表达水平最高。这一发现为后续的功能验证实验提供了关键的细胞模型选择依据。

预后评估是 HCC 临床管理的核心环节。本研究通过 Kaplan-Meier 生存分析发现，APOL4 高表达与 HCC 患者较短的总体生存期显著相关，HR 为 1.4，这表明 APOL4 是一个独立的不良预后因子。这一发现与部分关于脂质代谢重编程在肿瘤进展中的作用的研究相呼应。在 HCC 中，癌细胞的快速增殖需要大量的脂质作为生物膜合成的原料以及能量来源，APOL4 作为载脂蛋白家族成员，其高表达可能反映了肿瘤细胞对脂质代谢需求的增加，从而支持了肿瘤的侵袭性生长和转移[15]。从临床转化的角度来看，APOL4 具有成为新型预后生物标志物的潜力。目前临床上常用的 HCC 预后指标主要依赖于甲胎蛋白、TNM 分期以及 Child-Pugh 分级等。然而，甲胎蛋白的敏感性有限，部分晚期 HCC 患者甲胎蛋白水平并不升高[16] [17]。APOL4 的检测可以作为一种有效的补充手段。特别是在制定术后辅助治疗决策时，对于术后病理提示 APOL4 高表达的患者，临床上可能需要采取更积极的随访策略(如缩短复查间隔)以应对潜在的复发风险。此外，由于 APOL4 在正常肝组织中低表达，其作为免疫组化检测靶点具有良好的信噪比，易于病理医师判读，具有较好的临床可操作性。

基于蛋白质互作网络分析、功能富集分析及免疫浸润评估结果，本研究系统揭示了 APOL4 在 HCC 中可能参与的分子调控网络。PPI 网络筛选出的 PRODH、CHRM4、B4GALNT2、FANCM、LGALS13/14 等关键互作蛋白，广泛涉及脯氨酸代谢、胆碱能信号转导、糖基化修饰、DNA 损伤修复及细胞黏附等生物学过程，提示 APOL4 并非通过单一通路发挥作用，而是一个整合代谢、信号转导、DNA 修复及免疫调节的多功能分子枢纽。APOL4 与脯氨酸脱氢酶 PRODH 的互作可能通过调控脯氨酸代谢重编程及活性氧产生，影响 HCC 细胞的氧化还原稳态，适度的活性氧水平可激活 PI3K-Akt 等生存通路促进增殖[18]。与毒蕈碱型乙酰胆碱受体 CHRM4 的关联则提示 APOL4 可能协同激活 PI3K-Akt 信号通路[19]，该通路的显著性在 KEGG 富集分析中得到验证，而其与范可尼贫血通路核心蛋白 FANCM 的互作则可能影响 DNA 链间交联修复[20]。此外，APOL4 与糖基转移酶 B4GALNT2 的关联提示其可能通过改变细胞表面糖基化状态，调控肿瘤细胞与免疫细胞或细胞外基质的相互作用[21]。免疫浸润分析显示，APOL4 高表达组中激活的记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞及  $\gamma\delta$ T 细胞比例升高，这一看似矛盾的现象实则反映了肿瘤免疫编辑的复杂机制： $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤微环境中具有功能可塑性，晚期可被驯化为分泌 IL-17 的促肿瘤表型，促进血管生成和转移[22] [23]。而 CD4<sup>+</sup> T 细胞则可能向调节性 T 细胞分化或进入功能耗竭状态，无法有效执行抗肿瘤免疫。GO 富集分析中白细胞介导免疫、趋化性、细胞外基质组织及整合素结合等条目的显著富集，进一步支持 APOL4 可能通过重塑肿瘤微环境，驱动具有促癌功能的免疫细胞亚群富集，形成“炎症性促癌”微环境。上述结果不仅为理解 APOL4 在 HCC 中的分子机制提供了新视角，也为其作为预后生

物标志物及潜在治疗靶点的临床转化奠定了理论基础。

尽管本研究提供了 APOL4 在 HCC 中作用的系统证据,但仍存在一定局限性。首先主要基于公共数据库的生物信息学预测,缺乏独立临床队列的组织验证。其次本研究未通过细胞及动物实验证实 APOL4 对 HCC 恶性表型的直接调控。未来研究应构建 APOL4 稳定敲低/过表达的 HCC 细胞株,明确其致癌功能,并结合转录组测序及免疫共沉淀,锁定其直接互作蛋白及下游通路。

## 参考文献

- [1] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [2] Lee, M.H. (2025) Public Health Strategies for Hepatocellular Carcinoma: From Risk Factors to Prevention and Control. *Journal of Liver Cancer*, **25**, 204-216. <https://doi.org/10.17998/jlc.2025.07.25>
- [3] Li, K., Mathew, B., Saldanha, E., Ghosh, P., Krainer, A.R., Dasarathy, S., *et al.* (2025) New Insights into Biomarkers and Risk Stratification to Predict Hepatocellular Cancer. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01194-6>
- [4] Pays, E. (2021) The Function of Apolipoproteins L (Apol): Relevance for Kidney Disease, Neurotransmission Disorders, Cancer and Viral Infection. *The FEBS Journal*, **288**, 360-381. <https://doi.org/10.1111/febs.15444>
- [5] Xiao, H., Qu, Y., Li, H., Zhang, Y., Fei, M., Liang, C., *et al.* (2024) Hif-2 $\alpha$ /Linc02609/Apol1-Mediated Lipid Storage Promotes Endoplasmic Reticulum Homeostasis and Regulates Tumor Progression in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02940-6>
- [6] Tzukerman, M., Shamai, Y., Abramovich, I., Gottlieb, E., Selig, S. and Skorecki, K. (2022) Comparative Analysis of the APOL1 Variants in the Genetic Landscape of Renal Carcinoma Cells. *Cancers*, **14**, Article 733. <https://doi.org/10.3390/cancers14030733>
- [7] Tian, J., Gao, J., Cheng, C., Xu, Z., Chen, X., Wu, Y., *et al.* (2024) Nop2-Mediated 5-Methylcytosine Modification of APOL1 Messenger RNA Activates Pi3k-Akt and Facilitates Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 4853-4871. <https://doi.org/10.7150/ijbs.97503>
- [8] Le, L.N., Choi, C., Han, J., Kim, E., Trinh, V.N., Kim, Y., *et al.* (2024) Apolipoprotein L1 Is a Tumor Suppressor in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Metastasis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1371934. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1371934>
- [9] Monchusi, B. and Kaur, M. (2022) MiRNAs as Modulators of Cholesterol in Breast Cancer Stem Cells: An Approach to Overcome Drug Resistance in Cancer. *Current Drug Targets*, **23**, 656-677. <https://doi.org/10.2174/1389450122666211008140811>
- [10] Zhu, H., Hu, X., Feng, S., Li, Y., Zhang, Y., Qiu, S., *et al.* (2022) APOL4, a Novel Immune-Related Prognostic Biomarker for Glioma. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5765. <https://doi.org/10.3390/jcm11195765>
- [11] Zhang, M., Yang, T. and Qian, Y. (2025) Apol4-Mediated Intracellular Cholesterol Trafficking Is Essential for Glioblastoma Cell Growth. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 906. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14316-4>
- [12] Ghandi, M., Huang, F.W., Jané-Valbuena, J., Kryukov, G.V., Lo, C.C., McDonald, E.R., *et al.* (2019) Next-Generation Characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature*, **569**, 503-508. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1186-3>
- [13] Liao, C. and Wang, X. (2023) TCGAplot: An R Package for Integrative Pan-Cancer Analysis and Visualization of TCGA Multi-Omics Data. *BMC Bioinformatics*, **24**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05615-3>
- [14] Chen, L., Zhang, J., Peng, J., Yuan, Y., Ding, Y., Wang, Y., *et al.* (2025) Global and Country-Level Analysis of Liver Cancer: Disease Burden and Recent Trends. *Current Medical Science*, **45**, 606-615. <https://doi.org/10.1007/s11596-025-00064-w>
- [15] Cheng, C., Geng, F., Cheng, X. and Guo, D. (2018) Lipid Metabolism Reprogramming and Its Potential Targets in Cancer. *Cancer Communications*, **38**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0301-4>
- [16] Moon, G.Y., Park, H.S., Kim, H.N., Choi, H., Han, Y., Eun, H.S., *et al.* (2025) Cell-Free DNA versus Circulating Tumor Cells: A Pilot Study of Alpha-Fetoprotein Analysis for Diagnosis and Treatment Monitoring in Hepatocellular Carcinoma. *Biosensors*, **15**, Article 579. <https://doi.org/10.3390/bios15090579>
- [17] Fares, S., Wehrle, C.J., Hong, H., Sun, K., Jiao, C., Zhang, M., *et al.* (2024) Emerging and Clinically Accepted Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **16**, Article 1453. <https://doi.org/10.3390/cancers16081453>
- [18] Phang, J.M. (2019) Proline Metabolism in Cell Regulation and Cancer Biology: Recent Advances and Hypotheses. *Antioxidants & Redox Signaling*, **30**, 635-649. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7350>

- 
- [19] Wen, Y.C., Tram, V.T.N., Chen, W.H., Li, C., Yeh, H., Thuy Dung, P.V., *et al.* (2023) CHRM4/AKT/MYCN Upregulates Interferon Alpha-17 in the Tumor Microenvironment to Promote Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05836-7>
- [20] Abbouche, L., Bythell-Douglas, R. and Deans, A.J. (2024) FANCM Branchpoint Translocase: Master of Traverse, Reverse and Adverse DNA Repair. *DNA Repair*, **140**, Article 103701. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2024.103701>
- [21] Pucci, M., Malagolini, N. and Dall'Olio, F. (2021) Glycosyltransferase B4GALNT2 as a Predictor of Good Prognosis in Colon Cancer: Lessons from Databases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms22094331>
- [22] Ma, S., Cheng, Q., Cai, Y., Gong, H., Wu, Y., Yu, X., *et al.* (2014) IL-17A Produced by  $\Gamma\delta$  T Cells Promotes Tumor Growth in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research*, **74**, 1969-1982. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2534>
- [23] Zhou, B.Y., Gong, J.H., Cai, X.Y., Wang, J., Luo, F., Jiang, N., *et al.* (2019) An Imbalance between Stellate Cells and  $\gamma\delta$ T Cells Contributes to Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness and Recurrence. *Hepatology International*, **13**, 631-640. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09969-w>