

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 9 月 28 日 第 29 卷 第 18 期 (Volume 29 Number 18)



## 18/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 文献综述

- 1035 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展  
李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥
- 1043 心理问题及其干预对消化道疾病的作用  
刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺
- 1049 Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展  
董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天

### 临床研究

- 1055 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义  
张钊熊, 韩强, 刘树业
- 1064 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析  
方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊
- 1071 胆道出血6例临床分析及文献复习  
王震, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸

### 临床实践

- 1077 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析  
伍燕侠, 李朋
- 1084 HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性  
盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东

## 消 息

- 1042 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1048 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1054 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1088 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

李瀚旻, 湖北省中医院主任医师, 教授, 二级专业技术岗位, 医学博士, 博士生导师, 首届湖北省中青年知名中医, 湖北省中医名师, 享受国务院特殊津贴专家。从医40多年, 主要从事中医/中西医结合调控发生发育与再生修复防治肝脏及其相关病证的研究与应用。获省部级科技成果二、三等奖各4项, 湖北省卫生战线先进工作者、“八五”期间先进科技工作者、湖北省中医药先进个人等奖励。国内外发表论文180多篇, 学术专著10部, 发明专利4项, 转让科研成果3项。

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

## 出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 29 Number 18 September 28, 2021

## REVIEW

- 1035 Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding  
*Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX*
- 1043 Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases  
*Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS*
- 1049 Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer  
*Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT*

## CLINICAL RESEARCH

- 1055 Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis  
*Zhang ZX, Han Q, Liu SY*
- 1064 Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases  
*Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX*
- 1071 Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review  
*Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA*

## CLINICAL PRACTICE

- 1077 Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors  
*Wu YX, Li P*
- 1084 Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions  
*Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 18 September 28, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Chief Physician, Professor, Department of Hepatology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No.4 Huayuanshan, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*      Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*      English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Yu-Jie Ma*      Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** September 28, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 基于生物信息学分析PDE2A基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义

张钊熊, 韩强, 刘树业

**张钊熊, 刘树业**, 天津市第三中心医院检验科, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津市肝胆疾病研究所 天津市300170

**韩强**, 中国医科大学基础医学院及附属第一医院病理科 辽宁省沈阳市110000

张钊熊, 博士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No.81902986.

**作者贡献分布:** 此课题由刘树业与张钊熊设计; 研究过程由张钊熊与韩强完成; 数据分析由张钊熊与韩强完成; 论文写作由张钊熊与刘树业完成.

**通讯作者:** 刘树业, 教授, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院检验科. lshye@163.com

**收稿日期:** 2021-05-11

**修回日期:** 2021-06-07

**接受日期:** 2021-06-20

**在线出版日期:** 2021-09-28

## Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis

Zhao-Xiong Zhang, Qiang Han, Shu-Ye Liu

**Zhao-Xiong Zhang, Shu-Ye Liu**, Department of Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases; Artificial Cell Engineering Technology Research Center; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin 300170, China

**Qiang Han**, Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences and First Affiliated Hospital of China Medical University; Shenyang 110000, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81902986.

**Corresponding author:** Shu-Ye Liu, Professor, Department of

Laboratory Medicine, The Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

**Received:** 2021-05-11

**Revised:** 2021-06-07

**Accepted:** 2021-06-20

**Published online:** 2021-09-28

## Abstract BACKGROUND

Gastrointestinal cancer is one of the most common malignant cancers, but its prognosis is still poor. Exploring potential biomarkers is an important aspect of cancer research. We intended to explore potential biomarkers for gastrointestinal cancer using bioinformatics methods.

## AIM

To explore the correlation between the expression of PDE2A and immune infiltration in gastrointestinal cancer, and to investigate the prognostic value of PDE2A in gastrointestinal cancer.

## METHODS

The mRNA and protein expression of PDE2A in different gastrointestinal cancers was analyzed based on the HPA, TIMER, and UALCAN databases. GEPIA database was used to investigate the effect of PDE2A on prognosis of patients with different gastrointestinal cancers. The relationship between PDE2A expression and immune infiltration was analyzed using the TIMER database. Frequencies of PDE2A mutations were analyzed using cBioPortal database. Protein-protein interaction network analysis of PDE2A was based on the STRING database.

## RESULTS

The mRNA and protein expression of PDE2A in liver hepatocellular carcinoma (LIHC), stomach adenocarcinoma

(STAD), pancreatic adenocarcinoma (PAAD), colon adenocarcinoma (COAD), and esophageal carcinoma (ESCA) was lower than that in normal adjacent tissues. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression had a better prognosis. The expression of PDE2A was positively or negatively correlated with different immune cells such as CD4+ T cells, CD8+ T cells, B cells, macrophages, and neutrophils in LIHC, STAD, PAAD, COAD, and ESCA. Finally, there were missense mutations in PDE2A gene in STAD, PAAD, COAD, and ESCA.

## CONCLUSION

The expression of PDE2A is related to immune infiltration in gastrointestinal cancer. Patients with LIHC and PAAD with high PDE2A expression have a better prognosis. PDE2A may be a potential immunotherapy target and prognostic marker for gastrointestinal cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrointestinal cancer; Immune infiltration; Prognosis; PDE2A; Bioinformatics analysis

**Citation:** Zhang ZX, Han Q, Liu SY. Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(18): 1055-1063

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i18.1055>

## 摘要

### 背景

消化系统肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一, 然而其预后仍不好. 探索潜在生物标志物是肿瘤研究的重要方向. 我们拟利用生物信息学方法探索消化系统的潜在标志物.

### 目的

探究在消化系统肿瘤中PDE2A表达与免疫浸润相关性, 探索PDE2A在消化系统肿瘤中的预后价值.

### 方法

通过HPA、TIMER和UALCAN数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的mRNA及蛋白表达, 利用GEPIA数据库探索PDE2A在不同消化系统肿瘤患者预后的影响. 通过TIMER数据库探索PDE2A表达与不同消化系统肿瘤免疫浸润相关性. 利用cBioPortal数据库分析PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变信息. 通过STRING数据库探索PDE2A的潜在蛋白相互作用网络.

### 结果

PDE2A基因mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、

结肠癌和食管癌组织中表达低于正常癌旁组织. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者较PDE2A低表达的患者预后良好. PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关. PDE2A基因在胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

## 结论

PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 消化系统肿瘤; 免疫浸润; 预后; PDE2A; 生物信息学

**核心提要:** PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润有关. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗靶点和预后标志物.

**文献来源:** 张钊熊, 韩强, 刘树业. 基于生物信息学分析PDE2A基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. *世界华人消化杂志* 2021; 29(18): 1055-1063

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1055.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i18.1055>

## 0 引言

癌症是全世界发病率和死亡率的主要原因, 给社会造成巨大的健康和经济负担<sup>[1]</sup>. 目前多种不同肿瘤的生存率仍不理想, 消化系统肿瘤是导致中国肿瘤患者死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>. 大样本、高通量和多肿瘤数据对我们找到致癌的关键基因十分必要. 一些医学公共数据库如TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库提供了丰富的组学数据, 使我们在不同组学层面进行探索成为可能.

越来越多的研究关注到肿瘤免疫和预后标志物的探索上. 例如, Ye等<sup>[3]</sup>发现CD96参与多种免疫应答, 调控免疫细胞浸润, 并影响各种癌症类型的恶性特性. 另有研究报道FOXD1可能为口腔鳞状细胞癌的潜在预后标志物和抗耐药治疗靶点<sup>[4]</sup>. 肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗是肿瘤治疗的重要手段, 但目前对肿瘤免疫治疗和靶向药物治疗中出现的一些问题尚未完全阐明.

PDE2A基因(phosphodiesterase 2A), 中文名为磷酸二酯酶2A, 此基因位于染色体11q13.4上, 属于磷酸水解酶家族. PDE2A基因突变可引起不同的遗传病包括综合征



性阵发性运动障碍和非典型Rett综合征<sup>[5,6]</sup>。此外, 有研究提示*PDE2A*在恶性黑色素瘤细胞生长和侵袭中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。然而, *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中尚未见报道。本研究中, 我们探索了*PDE2A*在不同肿瘤类型中的表达情况。此外, 我们探索了*PDE2A*表达与5种不同消化系统肿瘤(肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌)预后和免疫浸润的相关性, 以期对消化系统肿瘤的诊治提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 (1)HPA数据库(<https://www.proteinatlas.org/>); (2)UALCAN数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/>); (3)GEPIA数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>); (4)TIMER数据库(<http://timer.cistrome.org/>); (5)STRING数据库(<https://string-db.org/>)。

### 1.2 方法

1.2.1 基因表达分析: 通过HPA数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)获取*PDE2A*基因在不同肿瘤中的相对表达水平。此外, 采用TIMER数据库(<http://timer.cistrome.org/>)分析*PDE2A*在不同癌组织和正常癌旁组织的表达情况。利用UALCAN数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/>)探索*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同病理分期的表达情况。

1.2.2 蛋白表达分析: 采用HPA数据库探索*PDE2A*蛋白在不同消化系统肿瘤和正常癌旁组织中的表达水平。

1.2.3 生存预后分析: 利用GEPIA数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>)分析*PDE2A* mRNA表达对肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者预后的影响。

1.2.4 免疫浸润分析: 通过TIMER数据库中的“Immune association”模块探索*PDE2A*与5种不同消化系统肿瘤免疫浸润程度的相关性, 包括CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞。

1.2.5 遗传突变分析: 通过cBioPortal数据库(<https://www.cbioportal.org/>)的“Cancer types summary”模块分析*PDE2A*基因在所有TCGA肿瘤类型的突变类型和拷贝数改变(Copy number alteration, CNV)信息。此外, 利用“Mutations”模块分析*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的遗传突变信息。

1.2.6 蛋白相互作用分析: 利用STRING数据库(<https://string-db.org/>)探索*PDE2A*的潜在蛋白相互作用网络。

**统计学处理** 肿瘤组和正常组表达数据两组比较采用Wilcoxon检验。肿瘤患者的生存分析采用COX回归分析。免疫分析采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 *PDE2A*基因在不同肿瘤中的表达 我们通过HPA数据集分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤组织中的表达(图1)。此外, 我们进一步分析了*PDE2A*在不同肿瘤组织和正常癌旁组织中的表达, TIMER数据库结果提示*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌组织中表达显著低于正常癌旁组织(图2)。最后, 我们通过UALCAN数据库分析了不同消化系统肿瘤不同病理分期中*PDE2A*基因的表达(图3A-E)。

2.2 *PDE2A*蛋白在不同消化系统肿瘤中的表达 我们通过分析HPA数据库探索了*PDE2A*蛋白在不同消化系统组织中的表达情况。HPA数据库结果提示*PDE2A*蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌和结肠癌组织中呈阴性表达或低表达, 在正常肝组织、胃组织、胰腺组织和结直肠组织中呈中等表达或高表达(图4A-D)。

2.3 *PDE2A*在不同消化系统肿瘤中的预后价值 为了进一步研究*PDE2A*在不同消化系统肿瘤中的预后价值, 我们分析了GEPIA数据库。结果提示*PDE2A*高表达的肝癌和胰腺癌患者较*PDE2A*低表达的患者预后良好(图5A、图5C)。然而*PDE2A*高表达的胃癌患者较*PDE2A*低表达的患者预后差(图5B)。 *PDE2A*表达对结肠癌和食管癌患者预后无影响(图5D、图5E)。

2.4 *PDE2A*表达与消化系统肿瘤免疫浸润 为了探索*PDE2A*表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞的相关性, 我们分析了TIMER数据库。结果提示*PDE2A*表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、B细胞、巨噬细胞和中性粒细胞呈正相关或负相关(图6A-E)。

2.5 *PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变分析 我们通过cBioPortal数据库分析了*PDE2A*基因在不同肿瘤中的遗传突变信息, 结果提示*PDE2A*基因在不同肿瘤中存在结构变异、突变及染色体缺失等遗传改变(图7)。我们进一步通过“Mutations”模块分析了*PDE2A*基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中的突变情况, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变(图8B-E), 然而在肝癌中无基因突变发生(图8A)。

2.6 *PDE2A*的潜在蛋白相互作用网络 为了探索*PDE2A*的潜在蛋白相互作用网络, 我们分析了STRING数据库。结果提示*PDE2A*的潜在相互作用蛋白包括ADCY10、GUCY1A2、APRT和HPRT1等(图9)。

## 3 讨论

目前针对消化系统肿瘤的治疗方法主要包括外科手术、

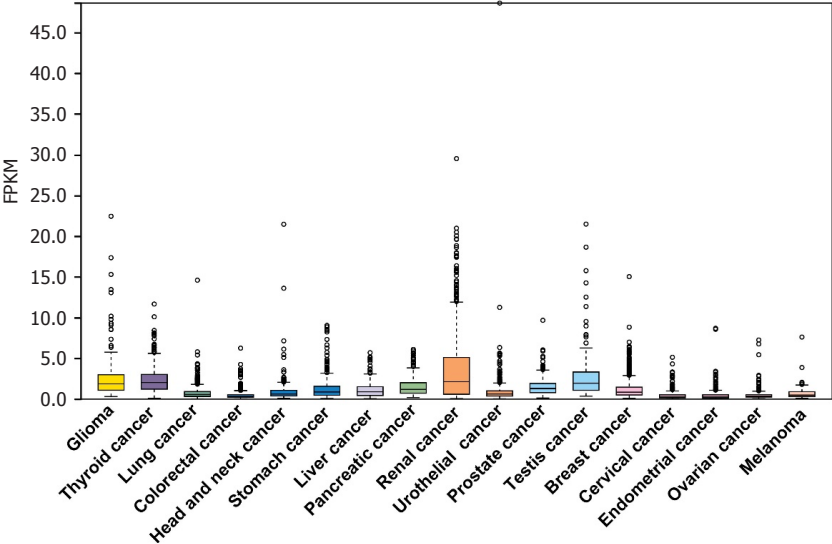


图 1 PDE2A在不同肿瘤中的表达.

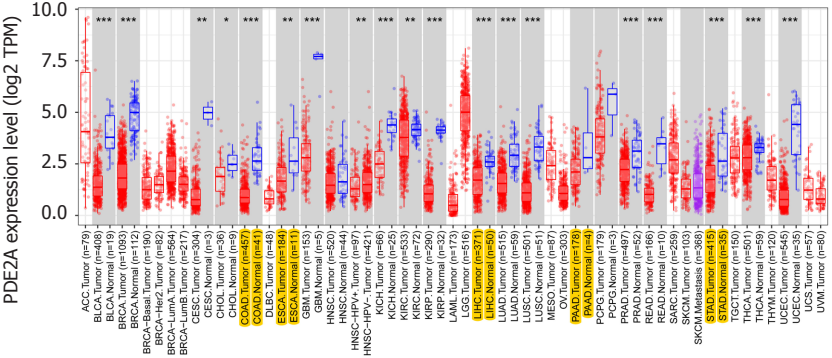


图 2 TIMER数据库中不同肿瘤类型PDE2A基因的表达水平.

化疗和免疫治疗<sup>[8]</sup>. 晚期消化系统肿瘤患者的生存率仍较低, 从分子角度寻找更好的消化系统肿瘤免疫治疗标志物和诊治标志物十分必要. Kang等<sup>[9]</sup>发现LIMK1可促进胃癌腹膜转移且可能是胃癌治疗的靶点. 另一研究提示血清外泌体中的miR-638可能为肝癌重要的独立预后标志物<sup>[10]</sup>. Peng等<sup>[11]</sup>发现CMTM6和PD-L1共表达与结直肠癌免疫微环境激活和预后良好相关. 上述研究对我们明确消化系统肿瘤的免疫机制和预后判断提供了有力证据, 但我们对消化系统肿瘤免疫和预后标志物的研究仍不足.

目前已有多篇研究发现PDE2A参与不同肿瘤的病理进展. 不同研究发现PDE2A可作为宫颈腺癌早期诊断和预后评估的生物标志物<sup>[12,13]</sup>. 另一学者的结果提示长链非编码RNA LINC01537通过促进PDE2A表达影响温伯格效应, 进而影响肺癌的能量代谢<sup>[14]</sup>. 以上研究均提示PDE2A在肿瘤中发挥重要作用, 然而PDE2A在消化系统肿瘤如肝癌等尚未见报道.

我们的研究首次探索了PDE2A在消化系统肿瘤中的表达, 基因分析结果提示PDE2A基因和蛋白在肝癌、

胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者中表达低于正常癌旁组织. 然而, Ding等的研究与我们的发现相反. 他们的结果提示PDE2A在宫颈癌组织和HeLa细胞中呈高表达<sup>[12]</sup>. 我们认为导致PDE2A在不同肿瘤中表达差异的原因可能为不同肿瘤间存在异质性. 此外, 我们还发现PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好, 然而PDE2A高表达的胃癌患者预后较差. 我们认为有如下原因: 首先, 纳入研究患者的数量不够大, 其次, 其他因素可能影响了肿瘤患者的预后.

免疫治疗在消化系统肿瘤如肝癌和肠癌中取得了显著效果<sup>[15,16]</sup>. 大量的证据表明, 免疫细胞浸润可影响肿瘤的发生和复发, 是决定免疫治疗反应和临床疗效的重要因素<sup>[17]</sup>. 因此, 越来越多的学者将研究重点关注到肿瘤的免疫方向. 我们的结果发现PDE2A表达与肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌不同免疫细胞如CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞等呈正相关或负相关, 提示PDE2A表达水平可反应消化道肿瘤的免疫状态. 肿瘤浸润性淋巴细胞包括T淋巴细胞和B淋巴细胞, 具有抗肿瘤



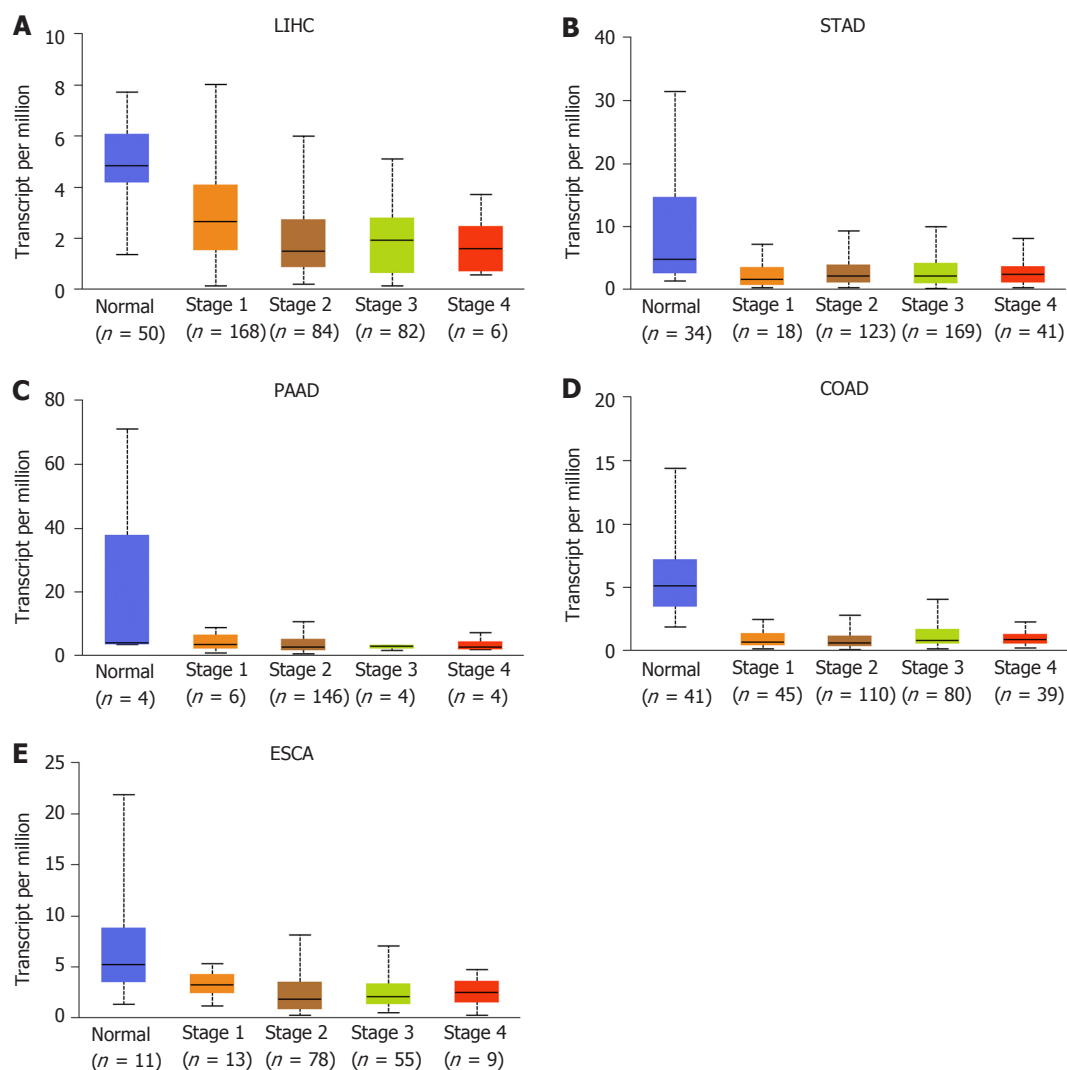


图 3 基于UALCAN数据库分析*PDE2A*基因在不同病理分期的表达。

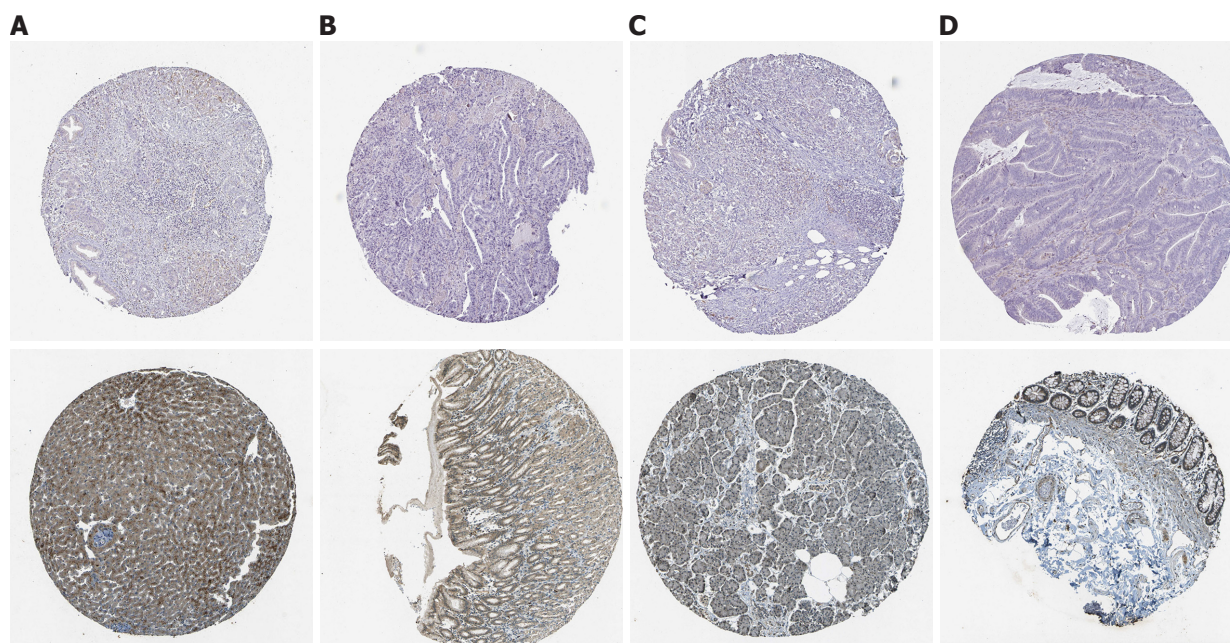


图 4 HPA数据集中*PDE2A*的蛋白表达。A: *PDE2A*在肝癌及正常肝组织中的蛋白表达; B: *PDE2A*在胃癌及正常胃组织中的蛋白表达; C: *PDE2A*在胰腺癌及正常胰腺组织中的蛋白表达; D: *PDE2A*在结肠癌及正常结肠组织中的蛋白表达。

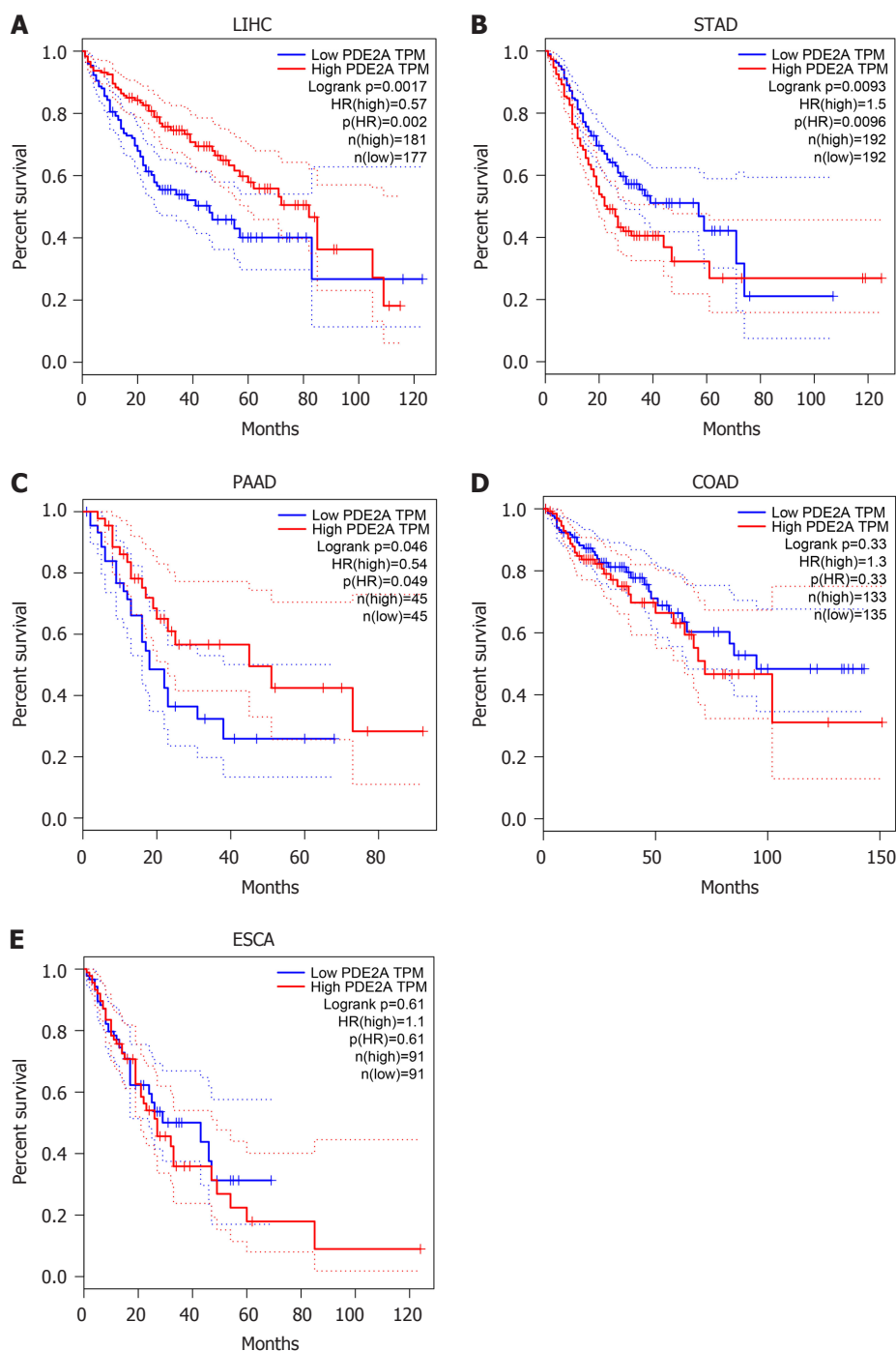


图 5 *PDE2A*基因表达与胃肠道肿瘤生存预后的关系. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

功能. 其中CD8 + T淋巴细胞能特异性识别主要组织相容性复合体抗原, 广泛应用于肿瘤靶向治疗<sup>[18]</sup>. 我们的结果可能为消化系统肿瘤免疫治疗的研究提供潜在依据. 我们同样分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤中的遗传突变, 结果提示*PDE2A*基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变. 上述结果可能为消化系统疾病靶向药物的开发提供潜在线索.

然而, 我们的研究仍有一些不足. 首先, 我们的研究主要是基于数据库挖掘, 我们拟开展更多的体内外实验

验证实验. 其次, *PDE2A*在不同消化系统肿瘤如肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌中呈低表达, 但其低表达的分子机制尚不清楚. 我们拟在后续研究探索*PDE2A*在消化系统肿瘤中的具体分子机制.

#### 4 结论

综上所述, 本研究利用生物信息学方法分析了*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义. 我们发现*PDE2A* mRNA和蛋白在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠

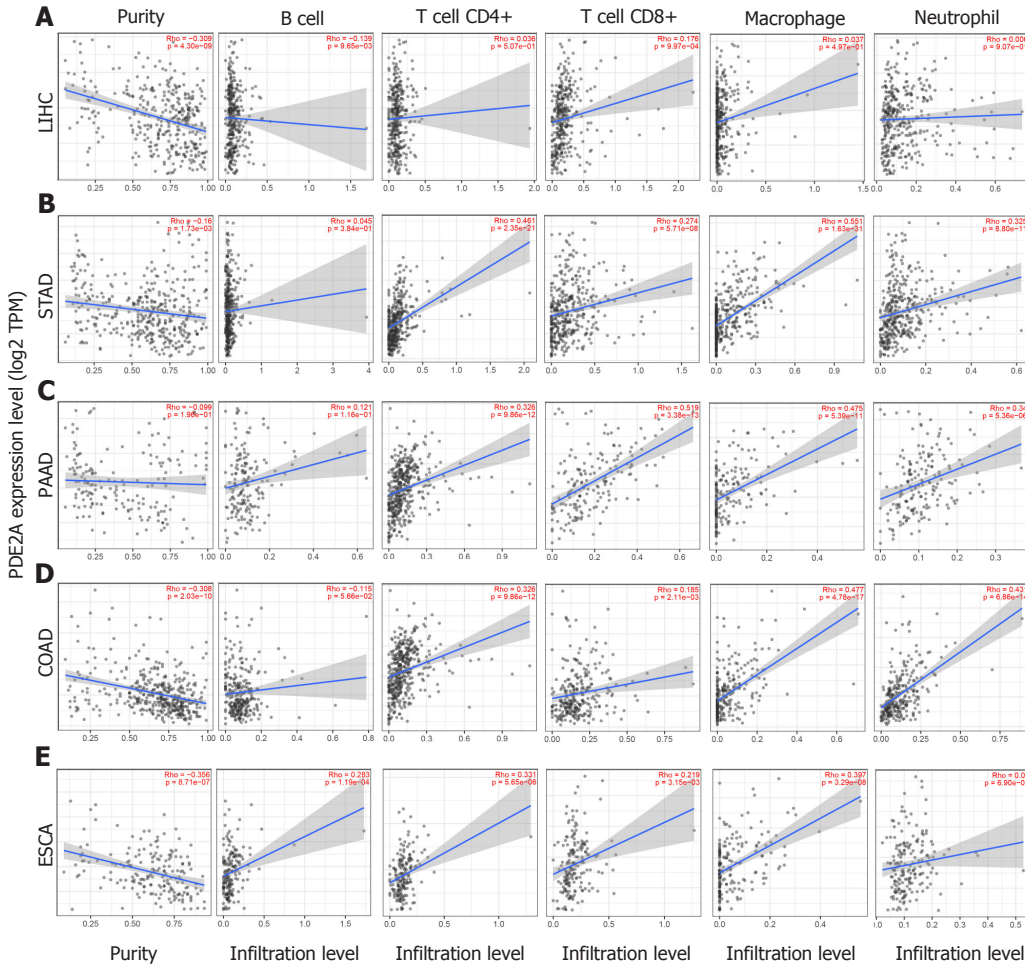


图 6 *PDE2A*表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

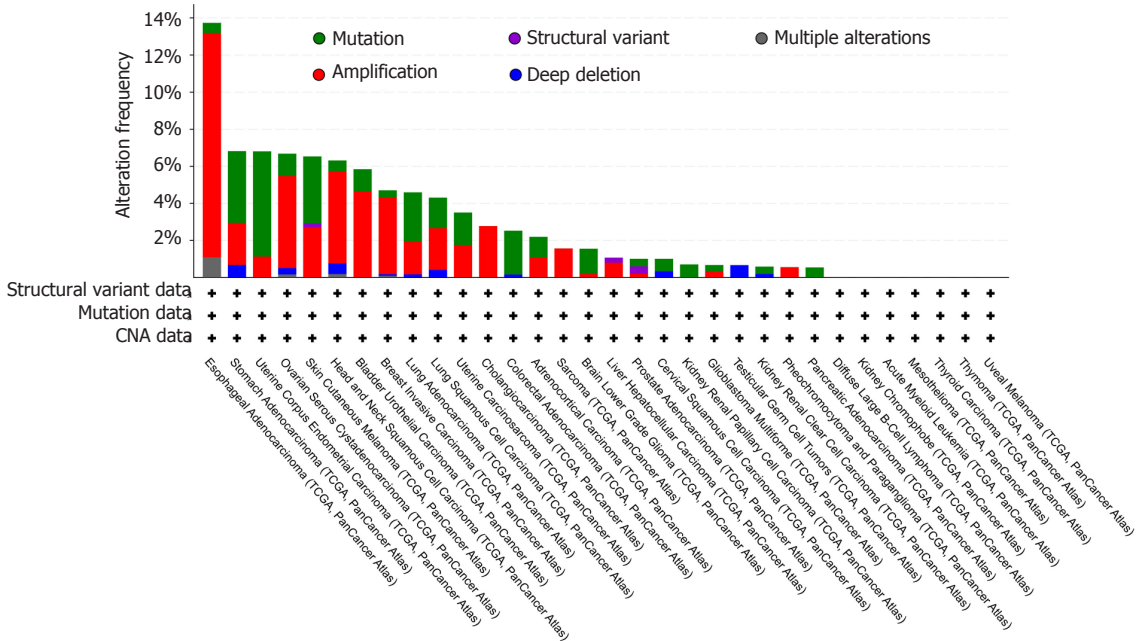


图 7 利用cBioPortal数据库分析不同TCGA肿瘤中*PDE2A*基因的遗传突变特征.

癌和食管癌患者呈低表达. 此外, *PDE2A*表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. *PDE2A*高表达的肝癌和胰

腺癌患者预后良好. *PDE2A*可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预后标志物.

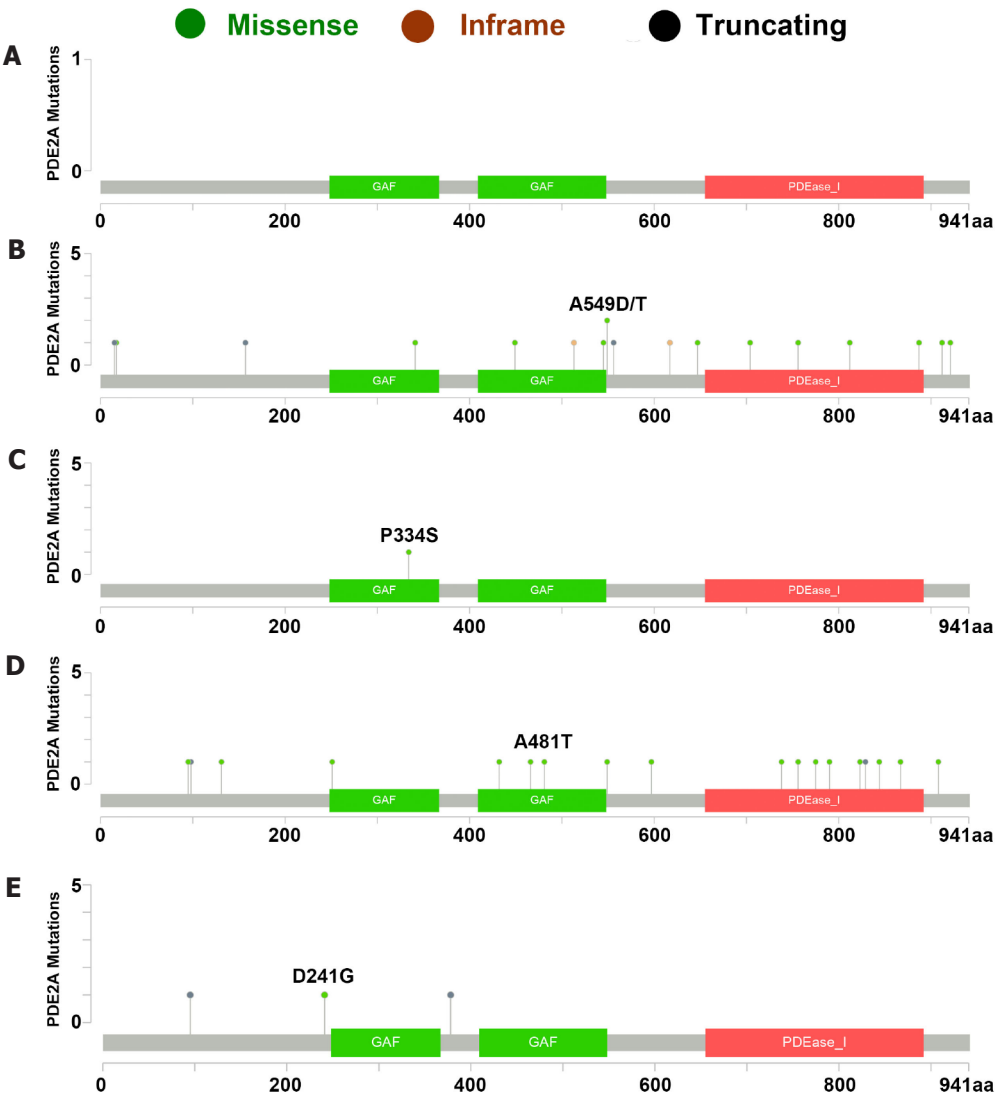


图 8 利用cBioPortal数据库分析消化系统肿瘤中PDE2A基因的遗传突变特征. A: 肝癌; B: 胃癌; C: 胰腺癌; D: 结肠癌; E: 食管癌.

### 文章亮点

#### 实验背景

消化系统肿瘤的预后尚不理想. 生物标志物是肿瘤研究的重要方向之一, 探索新的消化系统肿瘤相关标志物十分必要.

#### 实验动机

通过生物信息学探索PDE2A在消化系统肿瘤的潜在临床意义.

#### 实验目标

探究PDE2A是否与消化系统肿瘤免疫浸润有关, 探索PDE2A是否影响消化系统肿瘤患者的预后.

#### 实验方法

通过生物信息学分析PDE2A在不同消化系统肿瘤中的

mRNA及蛋白表达. 探索PDE2A对消化系统肿瘤患者预后的影响. 分析PDE2A表达与消化系统肿瘤免疫浸润的相关性. 探索PDE2A在不同消化系统肿瘤的遗传突变情况.

#### 实验结果

PDE2A基因的mRNA及蛋白在肝癌、胃癌和胰腺癌等消化系统肿瘤中呈低表达. PDE2A高表达的肝癌和胰腺癌患者预后良好. PDE2A表达与不同消化系统肿瘤的免疫浸润有关. PDE2A基因胃癌、胰腺癌、结肠癌及食管癌中存在错义突变等遗传改变.

#### 实验结论

PDE2A基因在肝癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌和食管癌患者呈低表达且与免疫浸润有关.

#### 展望前景

PDE2A基因可能为潜在的消化系统肿瘤免疫治疗和预



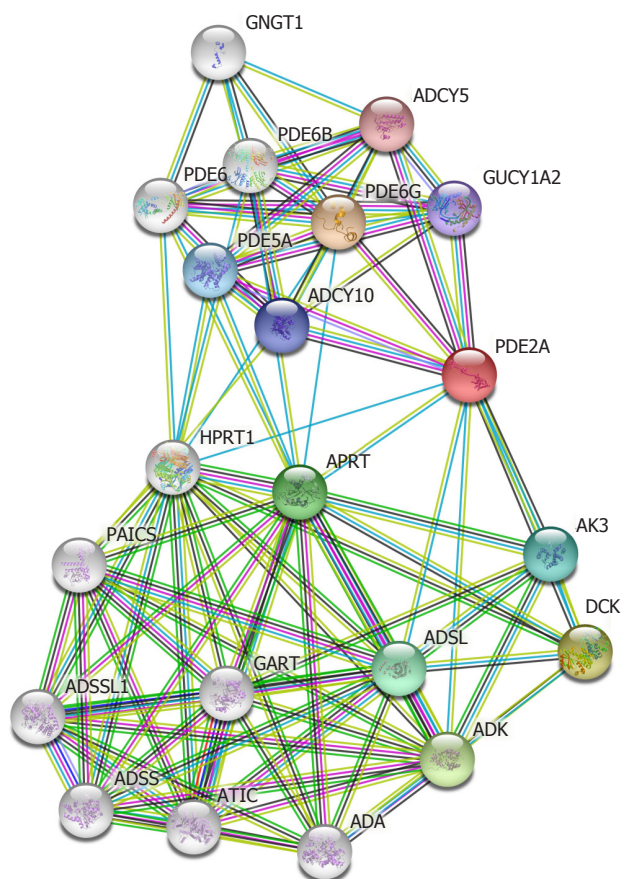


图 9 PDE2A的蛋白相互作用网络.

后标志物.

## 5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33 [PMID: 33433946 DOI: 10.3322/caac.21654]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志* 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008]
- 3 Ye W, Luo C, Liu F, Liu Z, Chen F. CD96 Correlates With Immune Infiltration and Impacts Patient Prognosis: A Pan-Cancer Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 634617 [PMID: 33680972 DOI: 10.3389/fonc.2021.634617]
- 4 Chen S, Yang M, Wang C, Ouyang Y, Chen X, Bai J, Hu Y, Song M, Zhang S, Zhang Q. Forkhead box D1 promotes EMT and chemoresistance by upregulating lncRNA CYTOR in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2021; 503: 43-53 [PMID: 33352248 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.046]
- 5 Doummar D, Dentel C, Lyautey R, Metreau J, Keren B, Drouot N, Malherbe L, Bouilleret V, Courraud J, Valenti-Hirsch MP, Minotti L, Dozieres-Puyravel B, Bär S, Scholty J, Schaefer E, Nava C, Wirth T, Nasser H, de Salins M, de Saint Martin A, Warde MTA, Kahane P, Hirsch E, Anheim M, Friant S, Chelly J, Mignot C, Rudolf G. Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal

- dyskinesia. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1403-1413 [PMID: 32467598 DOI: 10.1038/s41431-020-0641-9]
- 6 Haidar Z, Jalkh N, Corbani S, Abou-Ghoch J, Fawaz A, Mehawej C, Chouery E. A Homozygous Splicing Mutation in PDE2A in a Family With Atypical Rett Syndrome. *Mov Disord* 2020; 35: 896-899 [PMID: 32196122 DOI: 10.1002/mds.28023]
- 7 Hiramoto K, Murata T, Shimizu K, Morita H, Inui M, Manganiello VC, Tagawa T, Arai N. Role of phosphodiesterase 2 in growth and invasion of human malignant melanoma cells. *Cell Signal* 2014; 26: 1807-1817 [PMID: 24705027 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.031]
- 8 Pan R, Zhu M, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y, Hu Z, Chen Z, Li L, Shen H; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008-2013. *Int J Cancer* 2017; 141: 1315-1323 [PMID: 28593646 DOI: 10.1002/ijc.30825]
- 9 Kang X, Li W, Liu W, Liang H, Deng J, Wong CC, Zhao S, Kang W, To KF, Chiu PWY, Wang G, Yu J, Ng EKW. LIMK1 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer and is a therapeutic target. *Oncogene* 2021; 40: 3422-3433 [PMID: 33883692 DOI: 10.1038/s41388-021-01656-1]
- 10 Yokota Y, Noda T, Okumura Y, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Murakami T, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells. *Cancer Sci* 2021; 112: 1275-1288 [PMID: 33426736 DOI: 10.1111/cas.14807]
- 11 Peng QH, Wang CH, Chen HM, Zhang RX, Pan ZZ, Lu ZH, Wang GY, Yue X, Huang W, Liu RY. CMTM6 and PD-L1 coexpression is associated with an active immune microenvironment and a favorable prognosis in colorectal cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9 [PMID: 33579737 DOI: 10.1136/jitc-2020-001638]
- 12 Ding H, Xiong XX, Fan GL, Yi YX, Chen YR, Wang JT, Zhang W. The New Biomarker for Cervical Squamous Cell Carcinoma and Endocervical Adenocarcinoma (CESC) Based on Public Database Mining. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 5478574 [PMID: 32351997 DOI: 10.1155/2020/5478574]
- 13 Feng G, Beilei Z, Caizhi C, Wen Z. Analysis of CASP12 diagnostic and prognostic values in cervical cancer based on TCGA database. *Biosci Rep* 2019; 39 [PMID: 31804677 DOI: 10.1042/BSR20192706]
- 14 Gong W, Yang L, Wang Y, Xian J, Qiu F, Liu L, Lin M, Feng Y, Zhou Y, Lu J. Analysis of Survival-Related lncRNA Landscape Identifies A Role for LINC01537 in Energy Metabolism and Lung Cancer Progression. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31374807 DOI: 10.3390/ijms20153713]
- 15 黎华丽, 郑勇斌. 结直肠癌中CAR-T细胞免疫治疗的研究现状及展望. *中华实验外科杂志* 2021; 38: 205-209 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200610-01204]
- 16 周艳召, 王征征, 李庆军, 陈勋, 朱瑞利, 杨楠木, 周进学. 肝细胞性肝癌免疫治疗研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2020; 26: 472-476 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20190127-00029]
- 17 Liu X, Wu S, Yang Y, Zhao M, Zhu G, Hou Z. The prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cell and immunomodulators in lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 55-61 [PMID: 28826097 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.003]
- 18 Duewell P, Steger A, Lohr H, Bourhis H, Hoelz H, Kirchleitner SV, Stieg MR, Grassmann S, Kobold S, Siveke JT, Endres S, Schnurr M. RIG-I-like helicases induce immunogenic cell death of pancreatic cancer cells and sensitize tumors toward killing by CD8(+) T cells. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1825-1837 [PMID: 25012502 DOI: 10.1038/cdd.2014.96]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

