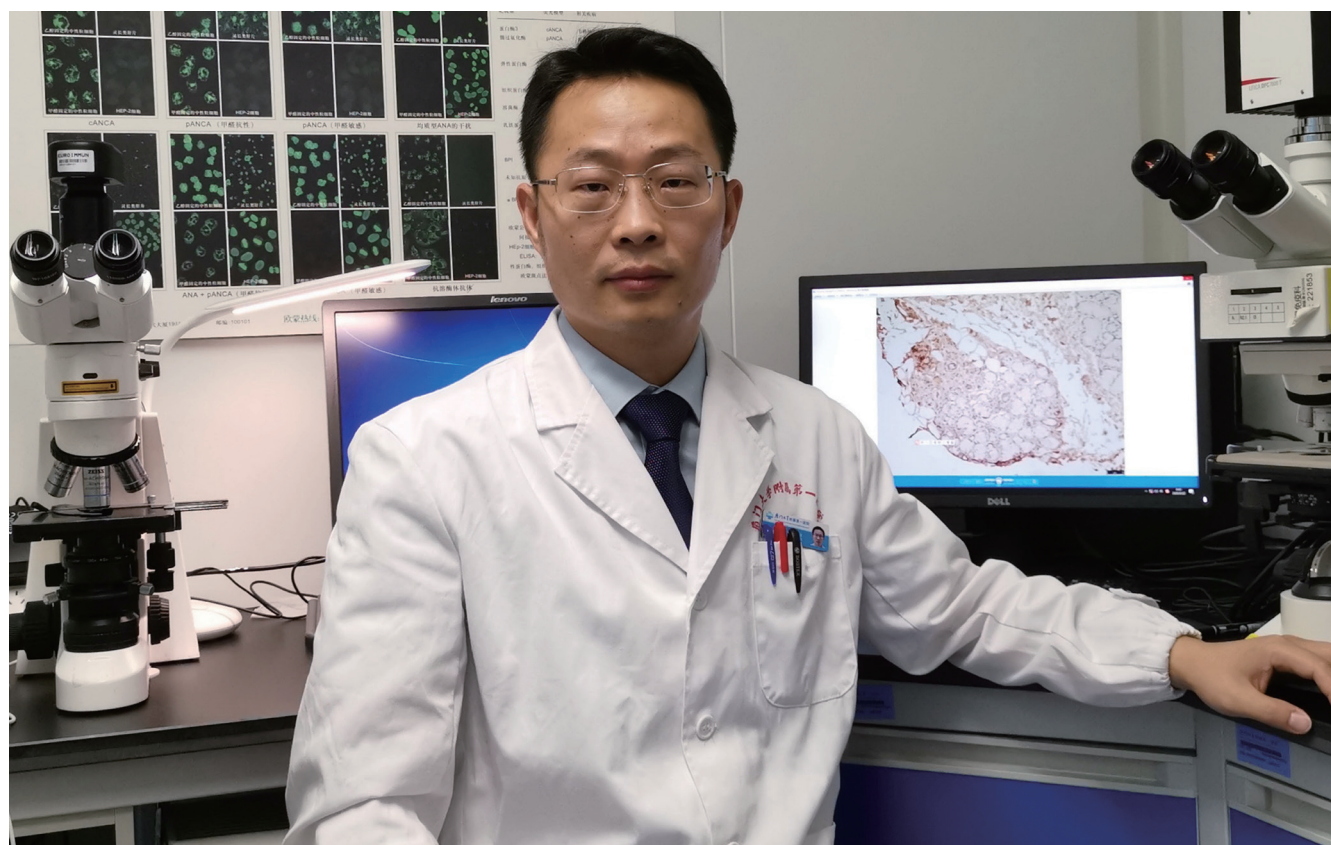


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 8 月 28 日 第 28 卷 第 16 期 (Volume 28 Number 16)



16/2020

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.



述评

- 745 胃肠超声造影在胃十二指肠疾病诊断中的临床应用

唐振华, 危安, 张艳银, 邹倩, 阳仔怡

- 755 免疫检查点抑制剂的毒副作用及其管理

李文宇, 李灵常, 霍介格

基础研究

- 765 PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

临床研究

- 777 胃肠道狭窄或梗阻内支架置入术的护理干预分析

王青, 雷鑫明

- 782 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性

张瑜, 张露, 李双, 吴夏鑫, 毕雅昕, 胡旭, 陈雨晴, 袁媛

文献综述

- 789 外泌体及其成分在胰腺癌转移中的作用

刘南斌, 许艳, 施宝民

- 796 早期预测急性胰腺炎严重程度的血清标志物概况及展望

颜学波, 申鼎成

- 802 热休克蛋白5与炎症性肠病研究进展

高菲, 范恒

临床实践

- 807 原发性肝癌血流量与血清高迁移率族蛋白B1及微血管侵犯相关性的初步研究

黄晓朕, 李浩

研究快报

- 813 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇妊娠期肝炎发作的临床特点及抗病毒治疗的疗效评价

杜鹃, 郑维平, 冯银宏

消 息

- 754 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》栏目设置
795 《世界华人消化杂志》参考文献要求
812 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
818 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

沈东炎, 厦门大学附属第一医院副主任检验技师, 厦门大学副教授, 厦门大学博士研究生导师, 厦门市A类创新人才, 中国抗癌协会肿瘤样本整合分会委员, 一直致力于消化道恶性肿瘤发病机制和抗药性机理研究, 并在结肠癌、胆管癌、抗胆管癌效应物筛选以及抗药性研究等方面取得了一定的研究成果. 主持国家自然科学基金三项, 以及多项省市级胆管癌课题, 以第一作者或通讯作者在 *Cancer Letters*, *Mol Cell Biol*, *Cancer Sci*, *Liver Int* 等SCI源杂志发表论文共34篇; 研究成果《有关胆管癌的耐药机制与药物筛选相关研究》项目作为第二完成人获得2013年厦门市科技进步二等奖, 以及《抗癌效应物及肿瘤耐药性标志物的应用研究》项目作为第一完成人获得2014年厦门市科技进步二等奖.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-08-28

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 16 August 28, 2020

EDITORIAL

- 745 Clinical application of gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of gastric duodenal diseases
Tang ZH, Wei A, Zhang YY, Zou Q, Yang ZY
- 755 Side effects and management in immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors
Li WY, Li LC, Huo JG

BASIC RESEARCH

- 765 Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma
Sun JH, Hou JP, Kang YZ

CLINICAL RESEARCH

- 777 Effects of nursing intervention in patients undergoing stent placement for gastrointestinal stenosis or obstruction
Wang Q, Lei XM
- 782 Serum levels of high sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in different subtypes of irritable bowel syndrome and their correlation
Zhang Y, Zhang L, Li S, Wu XX, Bi YX, Hu X, Chen YQ, Yuan Y

REVIEW

- 789 Role of exosomes and their components in pancreatic cancer metastasis
Liu NB, Xu Y, Shi BM
- 796 Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis
Yan XB, Shen DC
- 802 Heat shock protein 5 and inflammatory bowel disease
Gao F, Fan H

CLINICAL PRACTICE

- 807 Correlation of blood flow in hepatocellular carcinoma with serum high mobility group box protein 1 and microvascular invasion: A preliminary study
Huang XY, Li H

RAPID COMMUNICATION

- 813 Clinical characteristics and efficacy evaluation of antiviral therapy in pregnant women with chronic hepatitis B virus infection
Du J, Zheng WP, Feng YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 16 August 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dong-Yan Shen, Associate Professor, Biobank, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, No. 55 Zhenhai Avenue, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 28, 2020

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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: 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

© 2020 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.

PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系

孙建贺, 侯计平, 康永振

孙建贺, 侯计平, 康永振, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科 天津市 301800

孙建贺, 主治医师, 主要从事肝胆胰外科临床工作.

作者贡献分布: 此课题由康永振设计; 研究过程由孙建贺完成; 侯计平进行数据分析; 本论文写作由孙建贺与康永振共同完成.

通讯作者: 康永振, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津市宝坻区人民医院肝胆外科. guzu272@163.com

收稿日期: 2020-05-06

修回日期: 2020-06-27

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-08-28

Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang

Jian-He Sun, Ji-Ping Hou, Yong-Zhen Kang, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, Tianjin 301800, China

Corresponding author: Yong-Zhen Kang, Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Baodi District, No. 8 Guangchuan Road, Bodi District, Tianjin 301800, China. guzu272@163.com

Received: 2020-05-06

Revised: 2020-06-27

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-08-28

Abstract

BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor with a poor prognosis. In this study, we evaluated

the expression of the *PPP1R105* gene in HCC and its relationship with prognosis through bioinformatics analysis. Then, we used immunohistochemistry to verify the expression of *PPP1R105* protein.

AIM

To investigate the expression of *PPP1R105* (Ki-67 or MKI67) in HCC and its clinical significance.

METHODS

The relative expression data of the *PPP1R105* gene in various tumor tissues were retrieved from the tumor protein database and TCGA database and compared between cancer and paired normal tissues. The protein-protein interaction network (PPI) of *PPP1R105* was constructed by using the STRING database. The progression free survival (DFS) and overall survival (OS) between the high and low *PPP1R105* expression groups were compared. Eighty-one HCC patients who underwent surgery were retrospectively included in the study, and *PPP1R105* protein expression was detected by immunohistochemistry. The relationship between *PPP1R105* protein expression and patients' features was evaluated.

RESULTS

The expression levels of *PPP1R105* mRNA in different tumors were not significantly different. In HCC, the expression level of *PPP1R105* mRNA was significantly higher than that of normal liver tissue, and the expression level was related with clinical stage. The aggregation index of PPI was 0.99, and the enrichment of protein interaction network was significant ($P < 0.01$). *PPP1R105* was mainly enriched in cell cycle, cell aging, virus carcinogenesis, and p53 signaling pathway. The positive correlation between KIF18B and *PPP1R105* was the most

significant ($r_{\text{person}} = 0.91, P < 0.05$), while the negative correlation between MCELL and PPP1R105 was the most significant ($r_{\text{person}} = -0.59, P < 0.05$). DFS (HR = 1.90, $P < 0.01$) and OS (HR = 1.90, $P < 0.01$) in the high PPP1R105 expression group were significantly shorter than those in the low expression group. PPP1R105 protein was mainly expressed in the cytoplasm and nucleolus of the cells. Of the included 81 patients, 30 (37.0%) showed high expression of PPP1R105 protein. The proportion of patients with high expression of PPP1R105 protein was higher than that of patients with low expression of MIK67 protein ($P < 0.05$).

CONCLUSION

PPP1R105 is highly expressed in patients with HCC, which is related to a poor DFS and OS. PPP1R105 can be used as a poor prognostic molecular marker in HCC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Overall survival; Progression free survival; Bioinformatics; Immunohistochemistry

Citation: Sun JH, Hou JP, Kang YZ. Clinical significance of expression of PPP1R105 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(16): 765-776

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.765>

摘要

背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的实体恶性肿瘤, 预后较差. 本文拟采用生物信息学技术分析PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. 同时, 采用免疫组织化学法对PPP1R105生物信息数据进行验证.

目的

探讨PPP1R105基因(Ki-67或MKI67)在HCC中的表达及其临床意义.

方法

在TCGA数据中, 检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况; 分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达水平, 并比较是否存在差异. 应用蛋白相互作用数据库STRING构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络. 比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异. 选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析, 采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者

的临床特征进行相关性分析.

结果

PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 其表达不具备肿瘤间特异性. 在肝细胞癌中, 癌组织PPP1R105mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织($P < 0.05$), 且表达水平与患者临床分期有关($P < 0.05$). 蛋白相互作用网络区域聚集指数为0.99, 蛋白相互作用网络富集明显($P < 0.01$). PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路. KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = 0.91, P < 0.05$); 而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{\text{pearson}} = -0.59, P < 0.05$); PPP1R105高表达组OS (HR = 1.90, $P < 0.01$)和DFS(HR = 1.90, $P < 0.01$)显著低于低表达组. PPP1R105蛋白主要表达于细胞核质及核仁, 81例患者中高表达者30例(37.0%). PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者($P < 0.05$).

结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 总生存; 无疾病进展生存; 生物信息分析; 免疫组化

核心提要: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中表达水明显上调, 其信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53. PPP1R105高表达组无疾病进展生存和总生存显著低于低表达组. PPP1R105高表达可能是HCC患者预后不良的危险因素.

文献来源: 孙建贺, 侯计平, 康永振. PPP1R105基因在肝细胞癌中的表达相关信号通路及其与患者预后关系. *世界华人消化杂志* 2020; 28(16): 765-776

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/765.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.765>

0 引言

在全球范围内, 肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 尤其是东亚人群, 由于乙肝慢性肝炎患者数量巨大, 乙肝-肝硬化-肝癌的发生率显著高于欧美国家^[1,2]. 目前, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)已经成为一个重大的全球健康问题. HCC在亚洲和非洲等地区发病率较高, 主要归因于黄曲霉毒素的膳食暴露及慢性乙型肝炎病

毒感染^[3,4],而西方欧美国家发病率相对较低^[5]。

众所周知,转移是大多数癌症患者的最终死因,转移和复发也是HCC患者死亡和治疗失败的主要原因。近年来研究显示,PPP1R105 (Ki-67或MKI67)编码种与细胞增殖有关的核蛋白。PPP1R105编码蛋白(也称为MKI67)是细胞增殖的标志物,在细胞静息期,PPP1R105抗原只能在细胞核内检测到,而在有丝分裂过程中,大部分蛋白质被重新定位到染色体表面。PPP1R105蛋白存在于细胞周期的所有活跃阶段(G1、S、G2和有丝分裂),但静息(静止)细胞(G0)中不存在PPP1R105蛋白。已有研究显示,在多种肿瘤中高表达并与患者的预后不良有关^[6,7]。PPP1R105编码蛋白是一种核蛋白,并作为肿瘤细胞增殖相关标记物。已有研究也发现PPP1R105与肿瘤转移密切相关^[8]。但PPP1R105作为肝细胞癌患者预后分子标记物及其作为肝细胞癌治疗靶点的研究报道较少。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 PPP1R105表达水平分析:在肿瘤蛋白数据库^[9]和TCGA数据中(<https://portal.gdc.cancer.gov/>),检索PPP1R105基因在各个肿瘤组织中的相对表达情况;在TCGA数据库在线分析软件GEPIA^[10](<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php>)中分析PPP1R105基因在肝细胞癌组织和癌旁组织中的相对表达情况,并比较是否存在差异。同时分析其PPP1R105 mRNA相对表达水平与患者临床分期的关系。

1.1.2 PPP1R105蛋白-蛋白相互作用网络:应用蛋白相互作用数据库STRING^[11](<http://string-db.org/cgi/input.pl>)构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络,网络构建条件为,蛋白间相互作用信度0.7,相互作用蛋白不高于20个(前20),相互作用来源为共表达、基因功能和比邻关系。

1.1.3 共表达分析:采用Pearson相关检验对PPP1R105共表达基因进行了聚类分析,同时对PPP1R105正相关和负相关共表达的top2基因进行了相关性检验。

1.1.4 生存分析:TCGA数据库中,根据PPP1R105 mRNA在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高表达(>PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(\leq PPP1R105 mRNA中位数)组。依据风险比例模型绘制高低表达组患者的生存曲线,对曲线进行log-rank检验,计算风险比。

1.2 方法

1.2.1 IHC检测PPP1R105表达:选取我院手术治疗的原发性肝细胞癌患者81例进行回顾性分析,同时于病理科

选取对应患者的组织蜡块标本,采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况,并与患者的临床特征进行相关性分析。PPP1R105蛋白表达按试剂盒说明进行(PPP1R105兔多克隆抗体,购自Abcam中国公司,上海市浦东新区伽利略路338号)。

1.2.2 PPP1R105高低表达标准:选取2个高倍视野,通过基于强度和异质性的快速评分法(Q-score)进行半定量评分,具体评分标准及分值见表1。每份样本的Q-score得分是染色强度和阳性染色细胞百分比评分的总和,总评分范围为0-7分, Q-score \geq 2分为高表达, Q-score $<$ 2分为低表达^[12]。

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料应用mean \pm SD表示, ANVOA检验;计数资料采用 n 表示, χ^2 检验;生存分析采用K-M法, $P<0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 PPP1R105基因mRNA表达 PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著,其表达特不具备肿瘤间特异性(图1A)。但在大多数肿瘤组织中,其表达水平平均高于对应的正常组织(图1B)。在肝细胞癌中,癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织(图1C)且表达水平与患者临床分期有关(图1D)。

2.2 PPP1R105基因蛋白相互作用网络 PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络中筛选出20个相关基因,相互作用关系为191,平均相互作用指数为18.2,区域聚集指数为0.99,蛋白相互作用网络富集明显($P<0.01$),图2。

2.3 GO富集 PPP1R105及其相关基生物学功能、细胞成分和分子功能富集见表2。因生物学过程主要富集于有丝分裂染色体向纺锤体极运动、减数分裂姐妹染色单体结合,着丝粒和有丝分裂纺锤体装配检查点,图3。细胞成分主要富集于染色体复合体、纺锤体中间区和纺锤体微管等,图4。分子功能主要富集于微管运动活性、蛋白C末端结合和组蛋白脱乙酰酶结合等,图5。

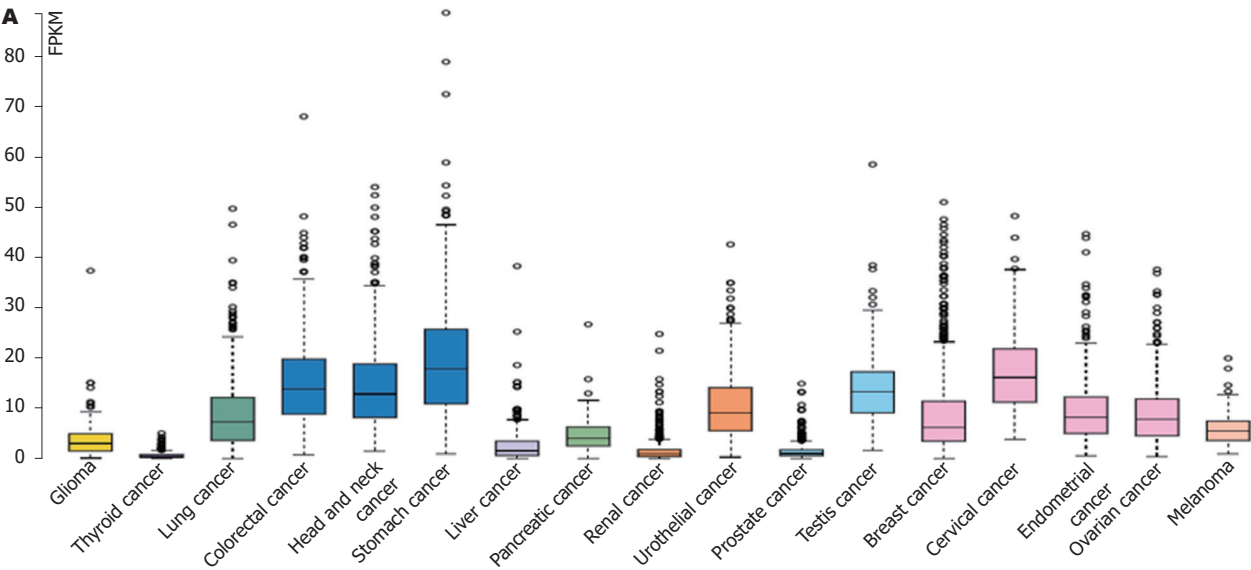
2.4 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集 PPP1R105及其相关基因KEGG信号通路富集见表3。PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路,图6。

2.5 与PPP1R105共表达基因分析 对与PPP1R105共表达基进行分析,并采用聚类热图(图7)进行表示。同时发现KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著($r_{\text{pearson}}=0.91, P<0.05$);而MCELL基因与PPP1R105负相关表达最为显著($r_{\text{pearson}}=-0.59, P<0.05$),图8。

2.6 生存分析 TCGA数据库中,根据PPP1R105 mRNA在肝细胞癌组织中表达的中位数将患者分为PPP1R105高

表 1 PPP1R105高低表达评分标准

标准(染色强度)	分值
不着色	0
浅黄	1
棕黄	2
棕褐色	3
阳性染色肿瘤细胞百分比	
0%	0
1%–25%	1
26%–50%	2
51%–75%	3
76%–100%	4

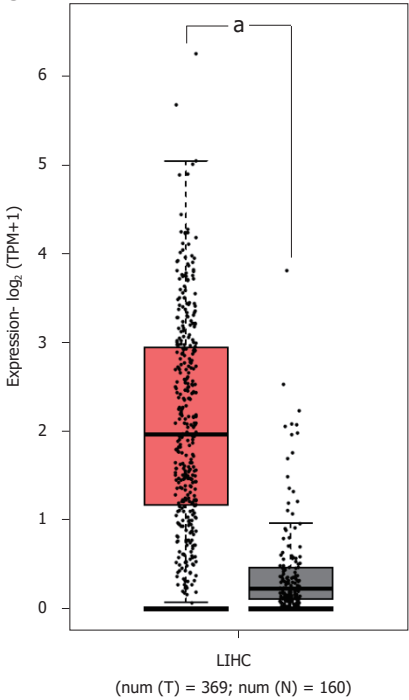


B Disease Summary for MKI67

Analysis Type by Cancer	Cancer vs Normal		Cancer vs Normal	
	Cancer	Normal	Cancer histology	Multi-cancer
Bladder Cancer	2			1
Brain and CNS Cancer	3	1	2	1
Breast Cancer	5	1		
Cervical Cancer	3			1
Colorectal Cancer	4			2
Esophageal Cancer	1			1
Gastric Cancer	2		1	1
Head and Neck Cancer	5			
Kidney Cancer		1	1	1
Leukemia		6	2	2
Liver Cancer	2		1	1
Lung Cancer	8		3	4
Lymphoma	6		2	3
Melanoma				1
Myeloma				
Other Cancer	7		1	1
Ovarian Cancer	2		3	3
Pancreatic Cancer	1			
Prostate Cancer				2
Sarcoma	6		3	3
Significant Unique Analyses	56	9	18	20
Total Unique Analyses	455		748	268



C



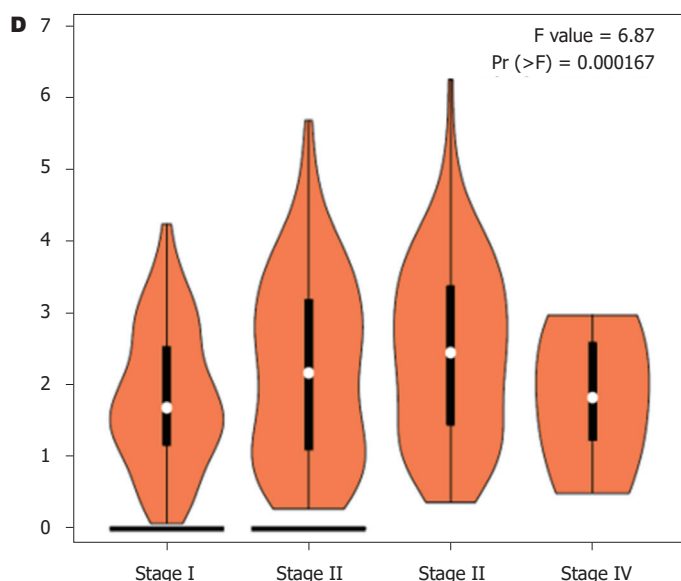


图 1 PPP1R105基因在不同肿瘤及肝细胞癌中的表达情况. A: PPP1R105 mRNA在不同肿瘤中的表达; B: PPP1R105基因在多种肿瘤组织于癌旁组织中的表达比较; C: PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌和正常肝组织中的表达比较; D: PPP1R105 mRNA在不同临床分期患者中的表达水平比较.

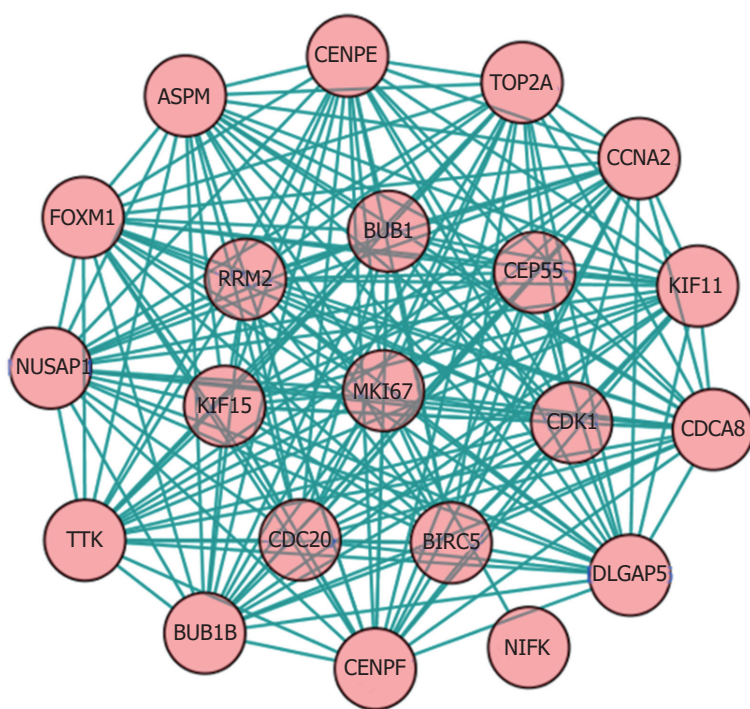


图 2 PPP1R105蛋白相互作用网络信号通路图.

表达($>$ PPP1R105 mRNA中位数)和低表达(\leq PPP1R105 mRNA中位数)组. PPP1R105高表达组DFS (HR = 1.90, $P < 0.01$)和OS (HR = 1.90, $P < 0.01$)显著低于低表达组, 图9.

2.7 免疫组化检测PPP1R105表达 免疫组织化学染色显示, PPP1R105蛋白主要表达于细胞质及细胞核, 阳性表达呈现黄棕色颗粒状, 均匀分布于细胞核内. 81例患者中高表达者30例(37.0%)低表达者51 (63.0%)例, 图10.

2.8 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者特征 PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MKI67蛋白低表达者, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表4.

3 讨论

PPP1R105基因定位于人10号染色体, 编码一种核蛋白,

表 2 PPP1R105及其相关基因GO富集

GO功能富集	基因数	P值	基因比例
生物学过程			
有丝分裂染色体向纺锤体极运动	2	0.00012	0.666667
减数分裂姐妹染色单体结合, 着丝粒	2	0.00018	0.5
有丝分裂纺锤体装配检查点	5	2.09E-09	0.238095
蛋白质定位	3	9.88E-06	0.214286
有丝分裂中后期转换的调控	7	7.25E-12	0.142857
减数分裂细胞周期的调控	4	3.00E-06	0.088889
后期促进复杂依赖性分解代谢过程	3	0.0001	0.085714
染色体分离的调控	8	6.50E-12	0.082474
染色体分离	2	0.0029	0.08
姐妹染色单体粘连	3	0.00013	0.076923
有丝分裂纺锤体组装	3	0.00014	0.075
有丝分裂纺锤体组织	5	2.49E-07	0.071429
雌核减数分裂	2	0.0036	0.071429
细胞成分			
染色体复合体	2	0.0001	0.4
纺锤中间区	3	3.28E-05	0.096774
纺锤体微管	4	1.90E-06	0.085106
细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物	2	0.0019	0.060606
运动蛋白复合物	3	0.00011	0.057692
凝聚染色体动粒	5	9.02E-07	0.048077
动粒	6	6.22E-08	0.046154
有丝分裂纺锤体	4	1.46E-05	0.045977
中身	7	9.80E-09	0.042424
主轴	13	2.09E-16	0.040373
染色体, 着丝粒区	7	1.65E-08	0.037037
细胞间桥	2	0.0048	0.035088
分子功能			
微管运动活性	3	0.0019	0.027273
蛋白C末端结合	4	0.00084	0.020619
微管结合	5	0.00084	0.019763
组蛋白脱乙酰酶结合	2	0.0271	0.018182
atp酶活性	4	0.0046	0.010204
蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性	4	0.0067	0.009009
蛋白激酶结合	5	0.0028	0.008347
ATP结合	9	0.00084	0.006156
含蛋白质复合物结合	5	0.0155	0.005165
蛋白质均聚活性	4	0.0397	0.004819
酶结合	7	0.0271	0.003186
杂环化合物结合	12	0.0171	0.002262
有机环状化合物结合	12	0.0188	0.00223
蛋白质结合	14	0.0112	0.00212

该蛋白与细胞增殖相关, 可能是细胞增殖所必需的蛋白因子. 在细胞分裂增殖的过程中, 除G0期外PPP1R105蛋白在其他细胞周期各个阶段均有不同程度的表达, 因此PPP1R105蛋白被认为是反映细胞增殖活性的标志物.

在本研究中, 我们发现PPP1R105基因mRNA在不同肿瘤中表达水平差异并不显著, 但在大多数肿瘤组

织中均呈现较高水平的表达, 这与肿瘤细胞增殖活跃有关. 在肝细胞癌中, 癌组织中PPP1R105 mRNA表达水平显著高于癌旁正常肝组织, 且表达水平与患者临床分期有关. 提示肝癌中, PPP1R105 mRNA呈现上调, 且分期越晚, 表达水平越高. 同时信号通路富集也证实PPP1R105信号通路富集于细胞周期. 从上述多个方面

表 3 MIK67及其相关基因功KEGG信号通路富集

信号通路	基因数	背景基因	P值	基因比例
细胞周期	6	123	7.26E-08	0.04878
孕酮介导的卵母细胞成熟	3	94	0.0015	0.031915
卵母细胞减数分裂	3	116	0.0018	0.025862
细胞衰老	3	156	0.0031	0.019231
病毒致癌	3	183	0.004	0.016393
p53信号通路	2	68	0.0084	0.029412

表 4 PPP1R105蛋白表达与肝细胞癌患者临床特征

分组特征	n = 81	PPP1R105蛋白		χ^2	P值
		高表达(n = 30)	低表达(n = 51)		
性别[n, (%)]				0.24	0.63
男性	72	26	46		
女性	9	4	5		
年龄(yr)				0.81	0.37
≤60	53	20	23		
>60	28	10	18		
肿瘤大小(cm)				5.18	0.02
≤5	29	6	23		
>5	52	24	28		
组织分化程度				2.86	0.09
高中分化	60	19	41		
低分化	21	11	10		
AFP(μg/L)				1.89	0.17
≤400	46	20	26		
>400	35	10	25		
TNM分期					
I / II	56	16	40	5.58	0.02
IIIa	25	14	11		
位置				2.72	0.10
左侧	19	4	15		
右侧	62	26	36		

证实PPP1R105基因编码蛋白主要生物学功能与细胞分裂增殖有关. 进一步免疫组化显示, PPP1R105高表达患者肿瘤较大、TNM分期较晚. 这些特征均为肝细胞癌预后不良的危险因素. 生存分析也同时证实, PPP1R105高表达患者总生存期和无疾病进展生存期均低于低表达者, 提示PPP1R105是肝细胞癌预后不良的独立危险因素.

尽管PPP1R105的表达与细胞增殖密切相关, 但在分子功能研究中, PPP1R105在细胞周期不同阶段的生物学功能也不尽相同. 在早期研究中, 注射抗PPP1R105抗体可抑制小鼠3T3细胞的增殖^[13]. 同时, 小干扰RNA下调IM-9多发性髓鞘瘤和RT-4膀胱癌细胞系中PPP1R105

基因表达后, 细胞的增殖能力明显降低^[14,15]. 然而, 新近的研究表明, PPP1R105缺失对人类细胞周期进程不同阶段影响不同, 其功能与G1/S检查点的状态有关. 人成纤维细胞(WI-38、IMR90和HFF)以及非肿瘤来源的二倍体细胞(hTERT-RPE1和hTERT-BJ)在PPP1R105缺失时能够诱导细胞产生周期蛋白依赖性激酶抑制剂检查点蛋白p21^[16]. 因此, 这些细胞被称为“PPP1R105敏感细胞”与“PPP1R105不敏感”细胞相比, 肿瘤细胞系(HeLa、U2OS和293T细胞)在PPP1R105缺失时不诱导p21或显示S期改变^[17]. 因此认为PPP1R105蛋白的生物学功能是细胞周期依赖的.

本研究对PPP1R105在肿瘤尤其是肝细胞癌中的

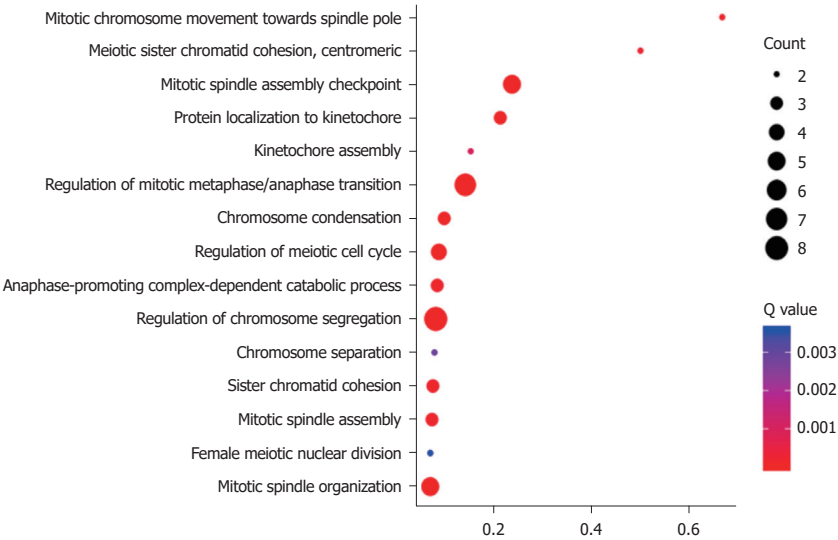


图 3 PPP1R105及其相关基因生物学过程富集气泡图.

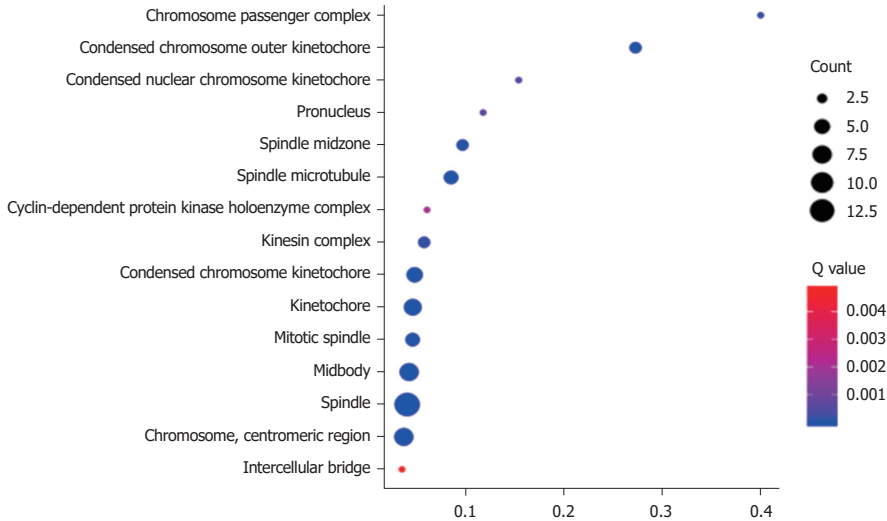


图 4 PPP1R105及其相关基因细胞成分富集气泡图.

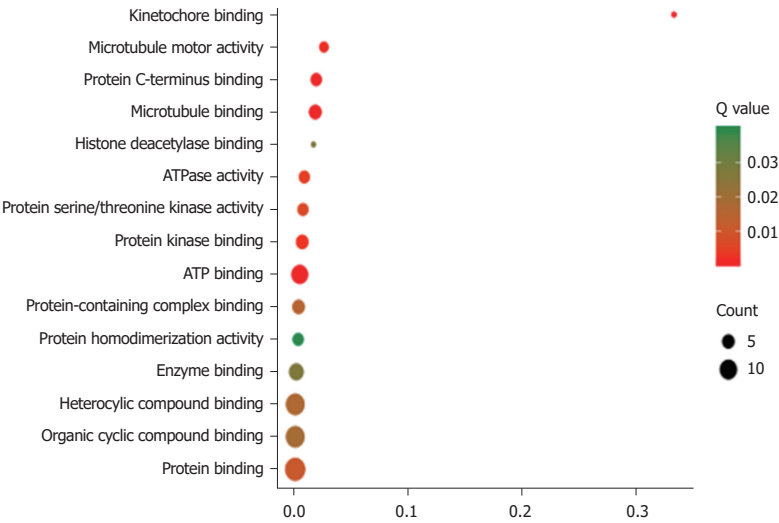


图 5 PPP1R105及其相关基因分子功能富集气泡图.

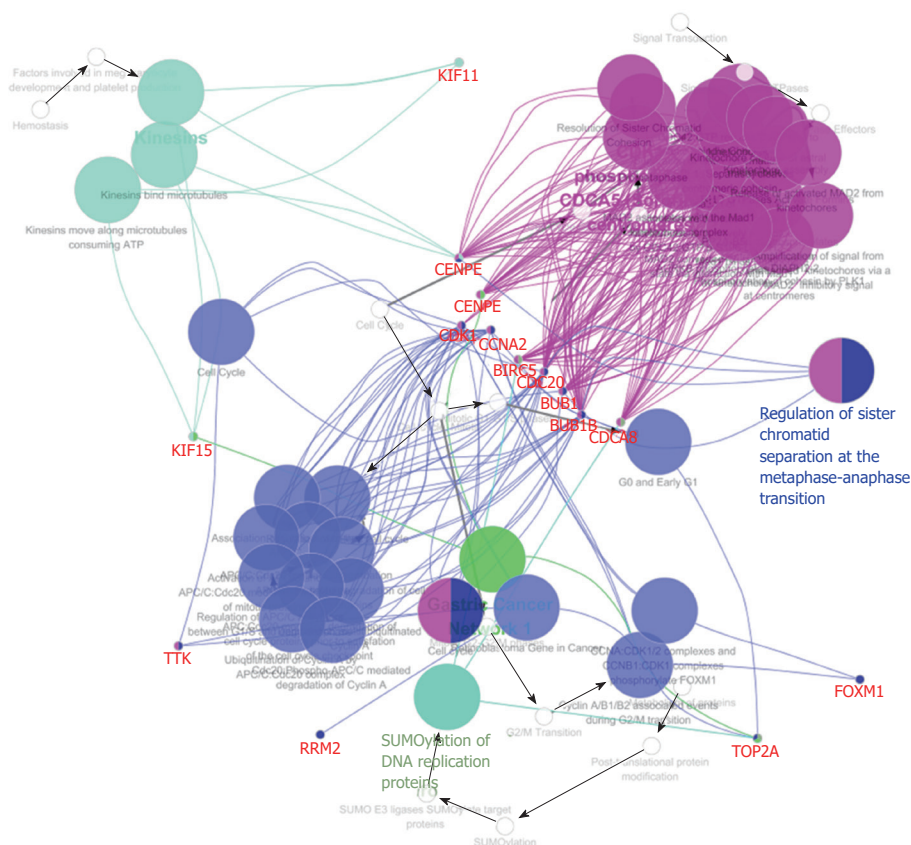
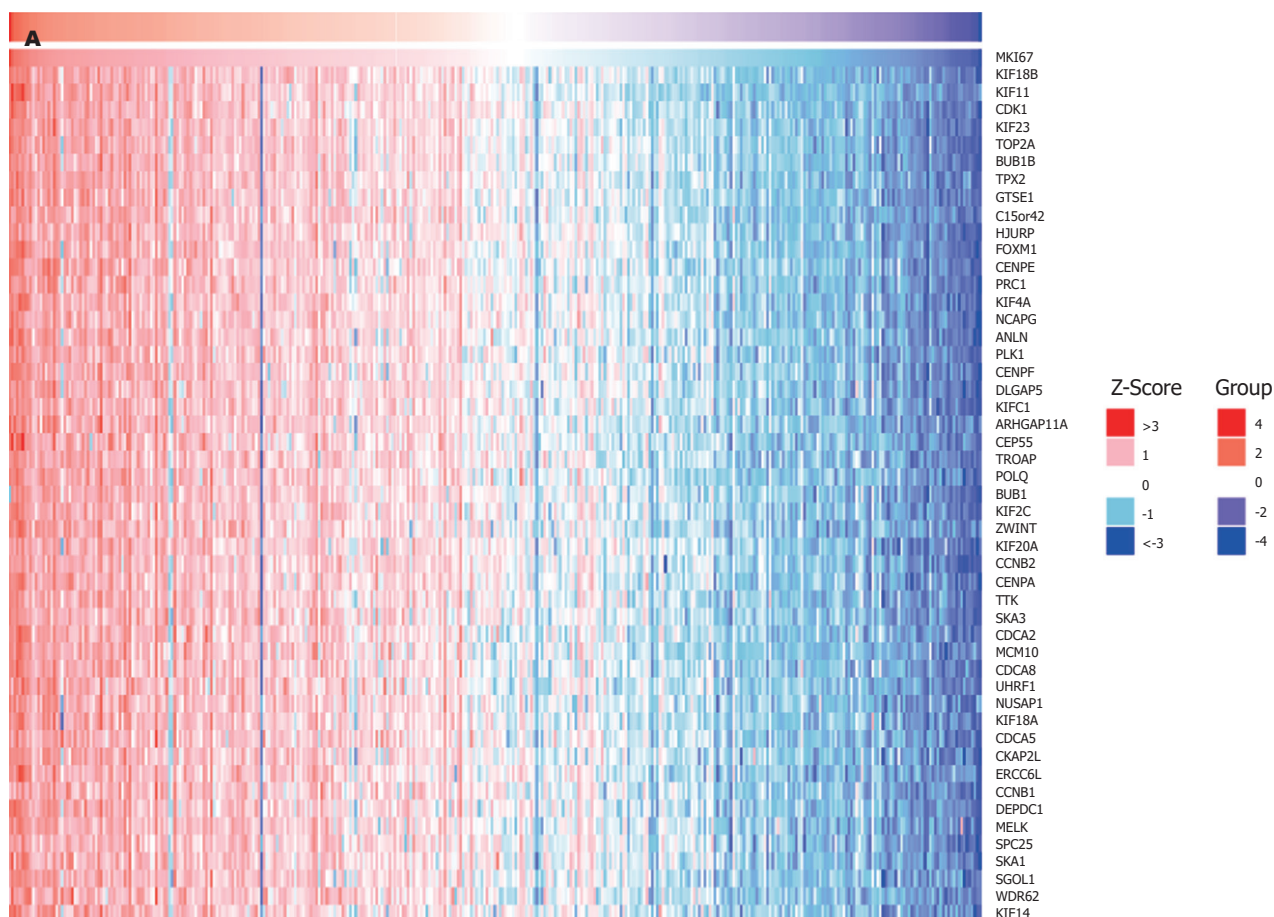


图 6 KIF105及其相关基因KEGG信号通路富集图。



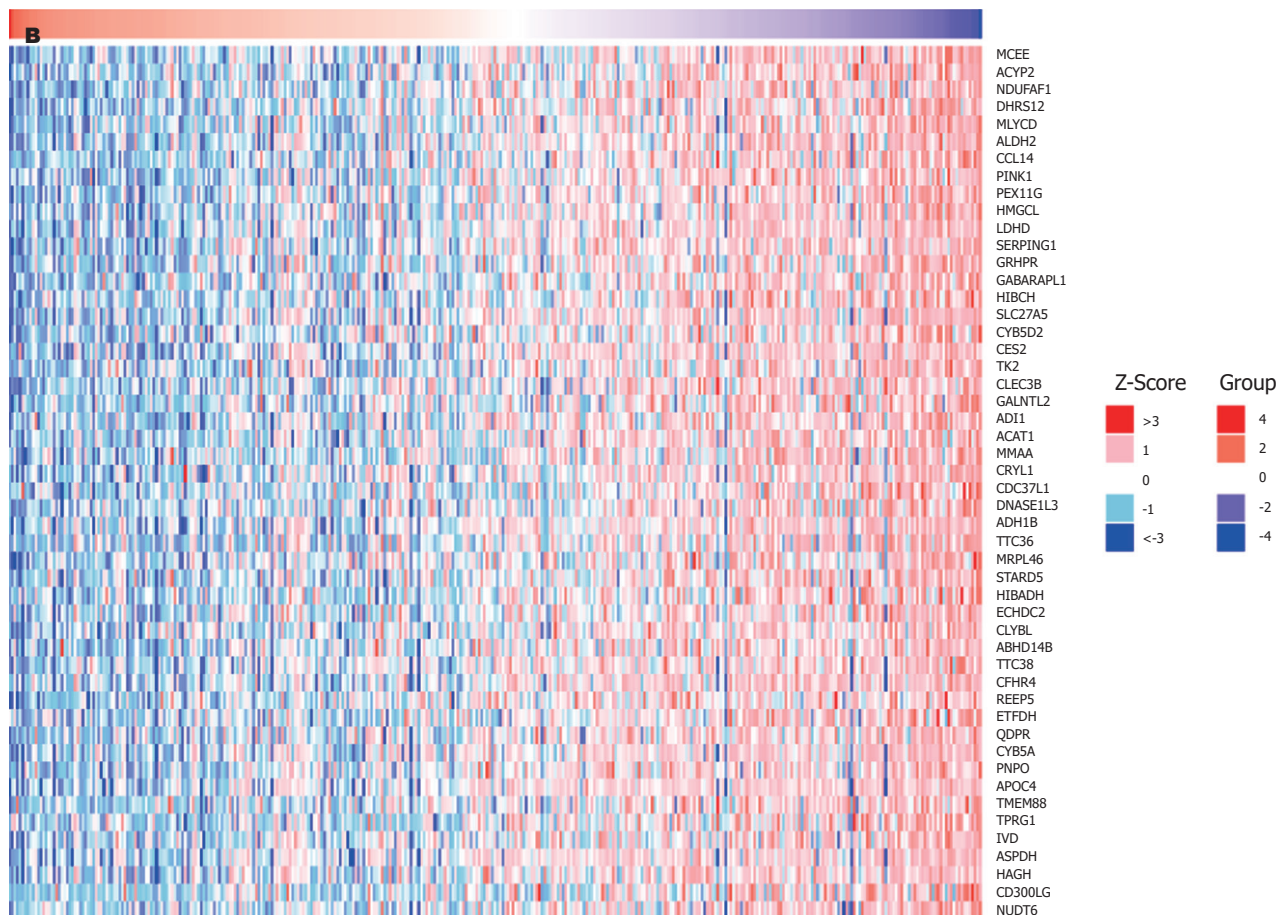


图 7 与PPP1R105共表达基因聚类热图. A: 正相关共表达聚类热图; B: 负相关共表达聚类热图.

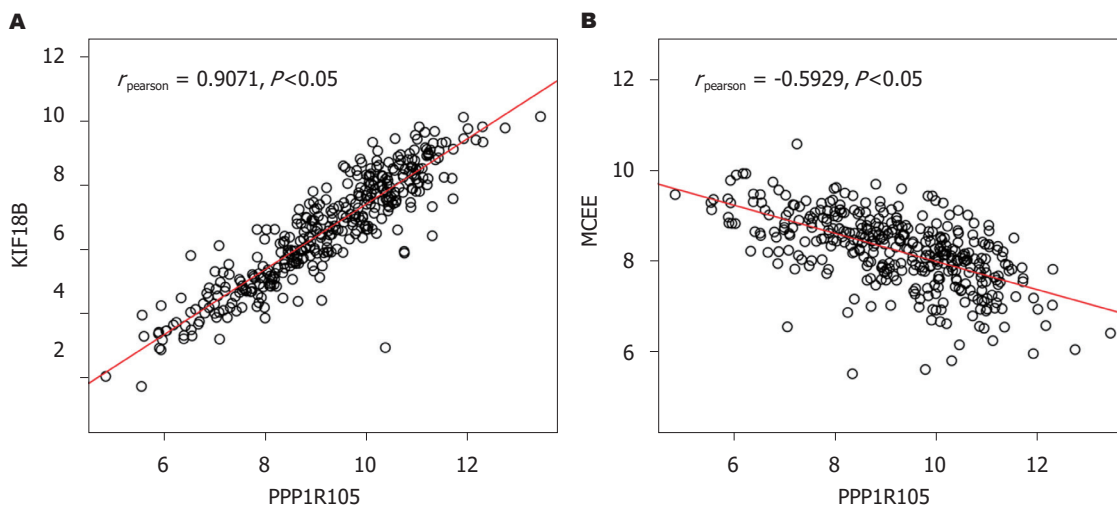


图 8 与PPP1R105正负相关表达基因散点图. A: KIF18B与PPP1R105正相关表达最为显著; B: MCEE基因与PPP1R105负相关表达最为显著.

表达情况及生物学功能进行生物信息学分析,证实PPP1R105主要与细胞周期有关.同时证实,PPP1R105是肝细胞癌预后不良的危险因素.同时,随着大数据和人工智能在医学尤其是肿瘤领域的应用,大数据深入挖掘有望为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新的思路和方法.

文章亮点

实验背景

PPP1R105基因mRNA在多种恶性肿瘤中表达水平上调,PPP1R105基因mRNA在肝细胞癌(hepatocellular

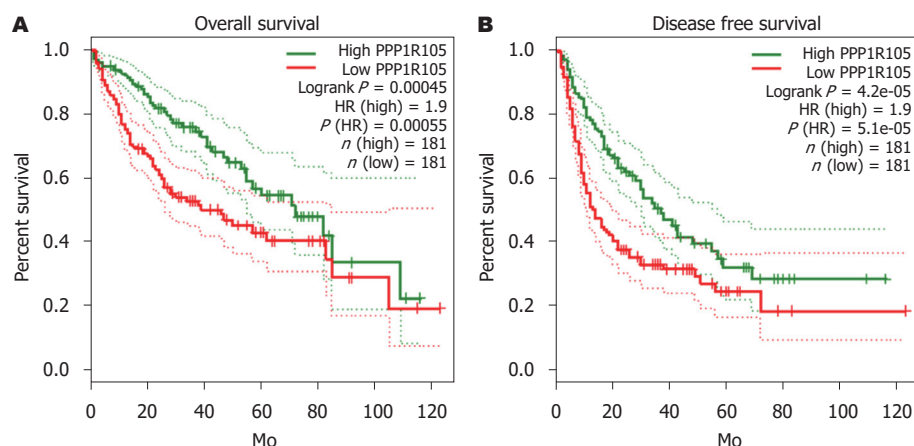


图 9 PPP1R105 mRNA高低表达组肝细胞癌患者总生存和无疾病进展生存曲线。

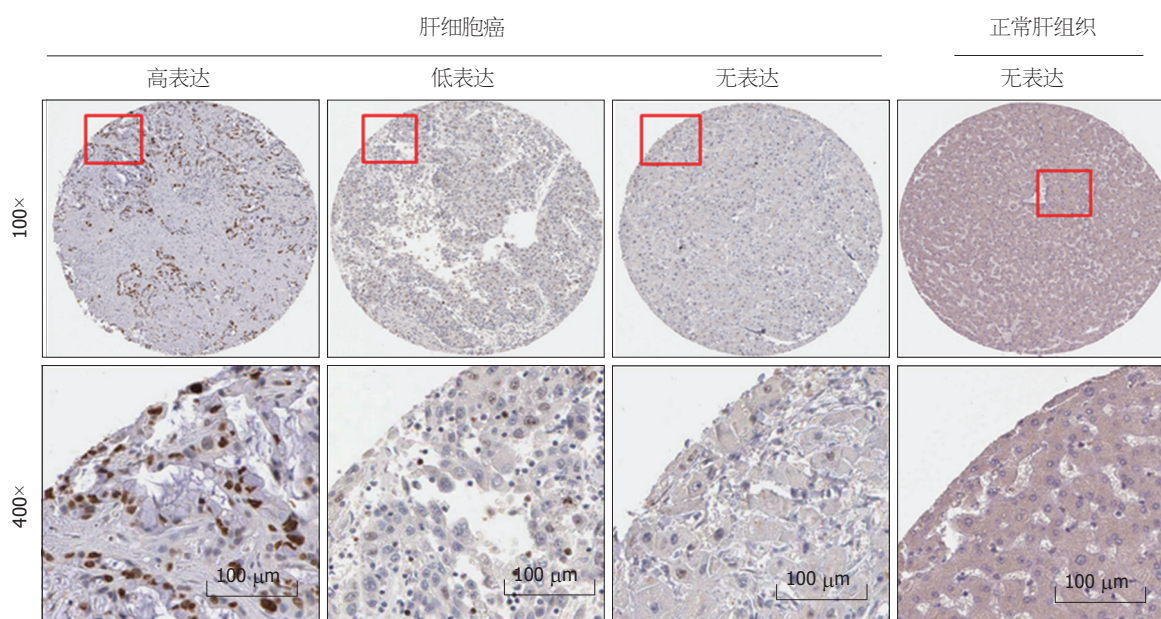


图 10 免疫组化检测PPP1R105蛋白在肝细胞癌和正常肝组织中的表达。

carcinoma, HCC)中表达、生物学功能及其表达水平与患者预后关系研究鲜有报道。

实验动机

通过本研究进一步明确PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达水平、相关生物学功能、信号通路及其作为HCC预后分子标志物的可行性。

实验目标

评价PPP1R10基因mRNA在HCC中的表达及其临床意义。

实验方法

对比PPP1R105基因在HCC及其他各个肿瘤组织中的相对表达情况。构建PPP1R105基因编码蛋白相互作用网络。比较PPP1R105高低表达组患者无疾病进展生存

(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)是否存在差异。采用免疫组织化学法检测肝细胞癌组织中PPP1R105蛋白表达情况, 并与患者的临床特征进行相关性分析。

实验结果

PPP1R105基因mRNA在HCC癌组织达水平显著上调, 并与患者的DFS和OS降低有关。PPP1R105及其相关基因信号通路主要富集于细胞周期、细胞衰老、病毒致癌及p53信号通路。PPP1R105蛋白高表达患者肿瘤大于5 cm及TNM分期IIIa期患者比例显著高于MIK67蛋白低表达者。

实验结论

肝细胞癌患者PPP1R105高表达, 其与患者总生存和无

疾病进展生存较短有关, 可作为肝细胞癌患者预后不良分子标志物。

展望前景

PPP1R105可能是HCC预后不良独立危险因素, 进一步对PPP1R105相关信号通路进行研究, 为开发抑制PPP1R105表达的HCC靶向治疗药物提供了新的靶点。

4 参考文献

- 1 高春. 肝癌分子病理流行病学. 世界华人消化杂志 2018; 26: 557-563. [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i9.557]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 3 Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr, Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, Hasan B, Poterucha JJ, Kymberly WD. Risk Factors and Outcomes of De Novo Cancers (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Transplantation* 2017; 101: 1859-1866 [PMID: 28272287 DOI: 10.1097/TP.0000000000001725]
- 4 Lee S, Jung Y, Bae Y, Yun SP, Kim S, Jo H, Seo HI. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in breast cancer patients. *Tumori* 2017; 103: 187-192 [PMID: 27647227 DOI: 10.5301/tj.5000536]
- 5 Kamath GR, Taioli E, N Egorova N, Llovet JM, Perumalswami PV, Weiss JJ, Schwartz M, Ewala S, Bickell NA. Liver Cancer Disparities in New York City: A Neighborhood View of Risk and Harm Reduction Factors. *Front Oncol* 2018; 8: 220 [PMID: 29963497 DOI: 10.3389/fonc.2018.00220]
- 6 张月严, 李强, 栗海涛, 张勇. Ki67表达比例对乳腺癌患者预后影响的Meta分析. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1890-1894 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.11.010]
- 7 覃超群, 高枫, 黄斌等. 晚期肺癌ki-67表达水平与生存期的相关性研究. 吉林医学 2019; 40: 622-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2019.03.099]
- 8 Mohamed WS, Omar MM, Khayri TM, Fakhr IM. Assessment of the Proliferative Marker Ki-67 and p53 Protein Expression in HBV- and HCV-related Hepatocellular Carcinoma Cases in Egypt. *Int J Health Sci (Qassim)* 2008; 2: 27-34 [PMID: 21475468 DOI: 10.1080/23744235.2018.1510184]
- 9 Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D,

- Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, Cooke MP, Walker JR, Hogenesch JB. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6062-6067 [PMID: 15075390 DOI: 10.1073/pnas.0400782101]
- 10 Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: W98-W102 [PMID: 28407145 DOI: 10.1093/nar/gkx247]
- 11 Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: D607-D613 [PMID: 30476243 DOI: 10.1093/nar/gky1131]
- 12 彭绍华, 杨剑峰, 谢平平, 邓虹, 厉浩, 冯德云. 肝细胞肝癌组织中survivin和caspase 3、Ki67的表达及意义. 肿瘤 2005; 25: 243-245, 253 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2005.03.013]
- 13 Starborg M, Gell K, Brundell E, Höög C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996; 109: 143-153 [PMID: 8834799 DOI: 10.1038/sj.eye.6700400]
- 14 Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol* 1993; 123: 513-522 [PMID: 8227122 DOI: 10.1083/jcb.123.3.513]
- 15 Kausch I, Lingnau A, Endl E, Sellmann K, Deinert I, Ratliff TL, Jocham D, Sczakiel G, Gerdes J, Böhle A. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2003; 105: 710-716 [PMID: 12740923 DOI: 10.1002/ijc.11111]
- 16 Fischer M, Grossmann P, Padi M, DeCaprio JA. Integration of TP53, DREAM, MMB-FOXO1 and RB-E2F target gene analyses identifies cell cycle gene regulatory networks. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 6070-6086 [PMID: 27280975 DOI: 10.1093/nar/gkw523]
- 17 Sun X, Bizhanova A, Matheson TD, Yu J, Zhu LJ, Kaufman PD. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol Cell Biol* 2017; 37: e00569-16 [PMID: 28630280 DOI: 10.1128/MCB.00569-16]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





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
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

