

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 5 月 8 日 第 30 卷 第 9 期 (Volume 30 Number 9)



9 / 2022

ISSN 1009-3079



《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

- 381 肝素类药物防治肝硬化静脉血栓栓塞的研究进展
李喆, 许文涛, 许向波, 祁兴顺
- 387 儿童肝囊型包虫病诊治进展
孟凯, 周鸿乾, 安秀青, 王苗苗, 蔡剑平, 刘光辉, 阿吉德, 杨金煜

基础研究

- 393 Circ_0044516靶向调控miR-516a-5p对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响
方惠, 李莹, 桑怡
- 402 细胞色素P450家族成员CYP2E1, CYP3A4和CYP1A2表达与HCC发生有关并可作为HCC诊断和预后的分子标志物
唐辉, 汪笑秋
- 411 基于生物信息学分析*STMN1*基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义
崔玉, 运涛, 赵国刚

病例报告

- 420 口腔恶性黑色素瘤伴胃转移出血1例报道
许一帆, 金善恩

消 息

- 401 《世界华人消化杂志》栏目设置
419 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

高泽立, 医学博士, 主任医师, 上海医大医院消化科, 上海交通大学医学院硕士研究生导师, 从事消化内科临床及教学工作30余年, 擅长慢性胃炎、胃食道反流病及早期胃癌的诊治, 对脂肪肝、慢性肝炎、肝硬化的诊治积累了丰富的经验, 先后承担上海市科委、教委课题, 2017年参与完成科技部国家支撑计划, 近5年在国内外杂志发表相关论著10篇, 其中4篇为SCI收录。

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 李香; 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 2022-05-08

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)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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: +86-10-85381901

《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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 30 Number 9 May 8, 2022

REVIEW

- 381 Heparins for prevention and treatment of venous thromboembolism in cirrhosis: Research advances

Li Z, Xu WT, Xu XB, Qi XS

- 387 Progress in diagnosis and treatment of hepatic cystic echinococcosis in children

Meng K, Zhou HQ, An XQ, Wang MM, Cai JP, Liu GH, A JD, Yang JY

BASIC RESEARCH

- 393 Circ_0044516 inhibits cell proliferation and migration and induces apoptosis in gastric cancer cells by targeting miR-516a-5p

Fang H, Li Y, Sang Y

- 402 Cytochrome P450 family members CYP2E1, CYP3A4, and CYP1A2 are related to prognosis of HCC and can be used as molecular markers for its diagnosis

Tang H, Wang XQ

- 411 Bioinformatics analysis of clinical significance of *STMN1* gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma

Cui Y, Yun T, Zhao GG

CASE REPORT

- 420 Oral malignant melanoma with gastric metastasis and hemorrhage: A case report

Xu YF, Jin SE

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 9 May 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Ze-Li Gao, MD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Medical Hospital, No. 39 Nijiajiao Road, Qingpu District, Shanghai 201702, China. gzeli@163.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: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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

<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

<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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 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STMN1基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义

崔玉, 运涛, 赵国刚

崔玉, 运涛, 赵国刚, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

崔玉, 住院医师, 研究方向为普通外科.

作者贡献分布: 此课题由崔玉设计; 数据统计和文章撰写; 研究过程和数据统计由运涛共同完成; 赵国刚负责最终的审校.

通讯作者: 赵国刚, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院普外科. tjsdwzxyyzzg@163.com

收稿日期: 2022-03-02

修回日期: 2022-04-10

接受日期: 2022-04-18

在线出版日期: 2022-05-08

Bioinformatics analysis of clinical significance of STMN1 gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma

Yu Cui, Tao Yun, Guo-Gang Zhao

Yu Cui, Tao Yun, Guo-Gang Zhao, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guo-Gang Zhao, Deputy Chief Physician, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. tjsdwzxyyzzg@163.com

Received: 2022-03-02

Revised: 2022-04-10

Accepted: 2022-04-18

Published online: 2022-05-08

Abstract

BACKGROUND

STMN1 (stathmin1), a member of the microtubule destabilizing protein family, is transcriptionally repressed by the functional tumor suppressor protein p53. STMN1

was first identified as a cellular phosphorylated protein overexpressed in leukemia in 1983. STMN1 was found to be upregulated in a variety of cancers, such as non-small cell lung cancer, breast cancer, and gastric cancer, and it can induce cell differentiation, proliferation, and migration in solid tumors and is associated with a poor clinical prognosis. However, the role and mechanism of STMN1 in hepatocellular carcinoma remain unclear.

AIM

To assess the expression of STMN1 gene in hepatocellular carcinoma and its relationship with the clinical characteristics and prognosis of patients, and to explore the molecular mechanism of STMN1 gene in this malignancy.

METHODS

Clinical information and high-throughput RNA-sequencing data of hepatocellular carcinoma patients were downloaded from The Cancer Genome Atlas (<https://portal.gdc.cancer.gov>, TCGA) database. R (v3.6.2) software was used to analyze the expression of STMN1 gene in hepatocellular carcinoma tissues, and its relationship with clinical characteristics of patients was analyzed. Univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze the prognostic value of STMN1 in hepatocellular carcinoma. Gene enrichment analysis was used to analyze STMN1 expression-related pathway mechanisms. ssGSEA method was used to analyze the infiltration of 24 immune cell types in tumors, and to explore the relationship between STMN1 and immune cells.

RESULTS

STMN1 was highly expressed in tumor tissues ($P < 0.001$). The diagnostic value of STMN1 was assessed by ROC curve analysis, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.971. The predictive ability of STMN1 had high accuracy. Chi-square test or Fisher exact test revealed that STMN1 expression was significantly associated with overall survival

rate ($P = 0.013$), T stage ($P = 0.002$), TNM stage ($P = 0.008$), age ($P = 0.006$), and tumor grade ($P < 0.001$). The overall survival rate, progression-free survival rate, and disease-specific survival rate of the high STMN1 gene expression group were lower than those of the low expression group ($P < 0.01$). Cox regression analysis showed that the high expression of STMN1 was an independent risk factor for the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (hazard ratio = 1.808, 95% confidence interval: 1.288-2.234, $P = 0.014$). GSEA analysis showed that STMN1 gene in hepatocellular carcinoma is mainly involved in cell cycle, oocyte meiosis, T cell receptor signaling pathway, natural killer cell-mediated cytotoxicity, and spliceosome. Immune infiltration analysis showed that STMN1 expression was positively correlated with helper T cells 2, follicular helper T cells, and helper T cells, and was negatively correlated with neutrophils, helper T cells 17, and dendritic cells.

CONCLUSION

The expression of STMN1 gene is up-regulated in hepatocellular carcinoma, which is associated with a poor prognosis of patients. It is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma patients and is expected to become a potential molecular marker of this malignancy.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics; STMN1 gene

Citation: Cui Y, Yun T, Zhao GG. Bioinformatics analysis of clinical significance of STMN1 gene in prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(9): 411-419

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/411.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i9.411>

摘要

背景

STMN1(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族的基因,被功能性肿瘤抑制蛋白p53转录抑制。STMN1首次被鉴定为一种细胞磷酸化蛋白,并于1983年在白血病中过度表达。STMN1在多种癌症中被发现上调,如非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌,其可以在实体肿瘤中诱导细胞分化、增殖和迁移,并与不良的临床预后相关。然而,STMN1在肝细胞癌中的作用和机制仍不清楚。

目的

研究STMN1基因在肝细胞癌中的表达情况以及其表达与患者临床特征和预后的关系,探究STMN1基因在肝细胞癌中作用的分子机制。

方法

从癌症基因组图谱(<https://portal.gdc.cancer.gov>, TCGA)

数据库下载肝细胞癌患者的临床信息和高通量RNA测序数据。利用R(v3.6.2)软件分析STMN1基因在肝细胞癌组织的表达情况,并分析其与患者临床特征的关系;用单因素和多因素Cox回归模型分析研究STMN1在肝细胞癌中的预后价值;基因富集分析用于分析STMN1表达相关通路机制;使用单样本基因富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)方法分析了肿瘤中24种免疫细胞类型的浸润,并探讨STMN1与免疫细胞的关系。

结果

对肝细胞癌和正常组织中的STMN1表达进行了分析,揭示了STMN1在肿瘤组织中高表达($P < 0.001$);采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析STMN1的诊断价值,ROC曲线下面积(AUC)为0.971,结果表明STMN1的预测能力有较高准确性;采用卡方检验或Fisher精确检验分析STMN1基因低表达组和高表达组在总体生存率($P = 0.013$)、T分期($P = 0.002$)、TNM分期($P = 0.008$)、年龄($P = 0.006$)和肿瘤分级($P < 0.001$)方面比较,差异具有统计学意义;STMN1基因高表达组的总生存率、无进展生存率以及疾病特异性生存率均低于低表达组($P < 0.01$);Cox回归分析显示STMN1的高表达是肝细胞癌患者预后的独立危险因素[HR = 1.808(1.288-2.234), $P = 0.014$];GSEA分析结果表明,STMN1基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性及剪接体等;免疫浸润分析显示:STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切相关,与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关。

结论

STMN1基因在肝细胞癌中表达上调,并与患者的不良预后相关,为肝细胞癌患者的独立预后因素,有望成为肝细胞癌的潜在分子标志物。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 生物信息学; STMN1 基因

核心提要: STMN1(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族的基因,被功能性肿瘤抑制蛋白p53转录抑制。本研究通过生物信息学手段证实STMN1基因在肝癌中呈高表达,并且其高表达与肝癌患者生存预后差有关,同时其与肿瘤微环境中免疫细胞浸润相关。

文献来源: 崔玉, 运涛, 赵国刚. 基于生物信息学分析STMN1基因在肝细胞癌中预后及免疫浸润的临床意义. 世界华人消化杂志 2022; 30(9): 411-419

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i9/411.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i9.411>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是癌症相关死亡的第四大原因^[1]. HCC通常由乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)感染和慢性肝病引起, 导致关键驱动基因(如p53和CTNNB)的基因畸变^[2]. 虽然系统化治疗显著提高了肝癌患者的五年生存率, 但探索肝癌的潜在分子机制对于帮助制定更有效的治疗策略是非常必要的.

STMN1(stathmin 1)是一种属于微管失稳蛋白家族^[3-5]的基因, 被功能性肿瘤抑制蛋白p53^[6]转录抑制. STMN1首次被鉴定为一种细胞磷酸化蛋白, 并于1983年在白血病中过度表达^[7]. STMN1在多种癌症中被发现上调, 如非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌, 其可以在实体肿瘤中诱导细胞分化、增殖和迁移, 并与不良的临床预后相关^[8,9]. 然而, STMN1在肝细胞癌中的作用和机制仍不清楚.

本研究中, 我们探索了STMN1基因在肝细胞癌中的表达情况. 此外我们探索了STMN1表达与肝细胞癌预后和免疫浸润的相关性, 以期为肝细胞癌的诊治提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 从癌症基因图谱(<https://portal.gdc.cancer.gov>, TCGA)数据库下载肝细胞癌患者的临床信息和高通量RNA测序数据. 共424份STMN1基因表达谱样本(374份HCC样本和50份癌旁样本).

使用R语言包将肝细胞癌的原始转录组测序数据(level 3, HTSeq-FPKM)转换为TPM(transcripts per million reads)格式的数据进行差异分析和生存分析. 在后续分析中, 根据Z-score标准化的中值(4.681), 将肝细胞癌分为高STMN1表达组和低STMN1表达组分析STMN1基因表达与患者临床特征的关系.

1.2 方法 STMN1基因表达与患者临床特征及预后关系的分析. 我们使用R软件, 利用pROC包[1.17.0.1版本](用于分析)和ggplot2包[3.3.3版本](用于可视化)分析了来自TCGA肝细胞癌项目中RNAseq数据, 以明确STMN1在预测肝细胞癌能力的准确性; 使用Kaplan-Meier法分析高表达组和低表达组患者总体生存率、无进展生存率和无病生存率的差异, 利用survminer包[0.4.9版本]和survival包[3.2-10版本]用于可视化及生存资料的统计分析. 用单因素和多因素Cox回归分析研究STMN1在肝细胞癌中的预后价值, 利用survival包[3.2-10版本]用于生存资料的统计分析.

1.3 STMN1基因富集分析 基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)^[10]方法用于分析STMN1表达相关通路, 数据集c2.cp.v7.2.symbols.gmt[Curated]用于

通路分析, 用缺省加权富集法进行富集分析, 随机组合1000次. 具有统计学意义的GSEA分析的阈值设置为校正后的 $P < 0.05$ 和 $FDR < 0.25$. 使用校正的 P 值和归一化的富集分数(NES)表征富集分析的结果. ggplot2包用于GSEA富集分析和可视化.

1.4 免疫浸润分析 24种不同免疫细胞类型的标记来自Bindea的研究^[11]. 使用ssGSEA方法分析了肿瘤中24种免疫细胞类型的浸润. 采用Spearman相关法分析STMN1与上述24种免疫细胞的相关程度, 以及STMN1高低表达组间免疫细胞浸润的分析. GSVA^[12]包用于可视化分析.

统计学处理 所有统计分析均在R(v3.6.2)软件中进行. Mann-Whitney U 检验用于分析肝细胞癌组织和正常组织的表达差异, 而配对样本 t 检验用于配对样本分析. 受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线用于分析STMN1表达是否可以作为诊断标志物. 卡方检验或Fisher精确检验用于分析STMN1表达与临床病理特征之间的关系. Cox风险回归分析用于评估STMN1表达的预后价值. 由于TCGA数据库中的临床信息不完整, 并非每个样本都记录了年龄、TNM分期、治疗结果等临床基线信息, 因此不可能对每个临床类别进行完整分析. 因此, 在结果部分的表格中, 样本总数与不同临床类别的样本数之间存在差异. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 STMN1表达与临床特征的关系 对肝细胞癌和正常组织中的STMN1表达进行了分析, 揭示了STMN1在肿瘤组织中高表达($P < 0.001$, 图1A). 同时, 分析STMN1在肝细胞癌组织和配对相邻非肿瘤组织中的表达, 结果也表明STMN1在肿瘤组织中高表达($P < 0.001$, 图1B). 此外, 采用ROC曲线分析STMN1的诊断价值, ROC曲线下面积(area under ROC curve, AUC)为0.971, 结果表明同甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)相比STMN1的预测能力有较高准确性, 可能是一种潜在的诊断生物标志物(图1C).

此外, 采用卡方检验或Fisher精确检验分析STMN1表达与临床特征之间的关系. STMN1基因低表达组和高表达组在总体生存率($P = 0.013$)、T分期($P = 0.002$)、TNM分期($P = 0.008$)、年龄($P = 0.006$)和肿瘤分级($P < 0.001$)方面比较, 差异具有统计学意义(表1). 此外, STMN1表达的单变量Logistic回归也表明STMN1与临床特征之间存在密切关系, 包括T分期[OR = 2.219(1.469-3.372), $P < 0.001$], TNM分期[OR = 1.998(1.309-3.067), $P = 0.001$], 年龄[OR = 0.551 (0.365-0.830), $P = 0.005$]以及肿瘤分级[OR = 2.842 (1.837-4.443), $P < 0.001$] (表2). 在与N分期、M分期的关系中未发现显著差异[OR = 0.308 (0.015-

表 1 STMN1表达与肝细胞癌患者临床病理特征的关系(例)

临床特征	低表达组	高表达组	P	统计值	统计方法
总体生存期			0.013	6.24	Chisq.test
生存	134	110			
死亡	53	77			
T分期			0.002	14.59	Chisq.test
T1	109	74			
T2	37	58			
T3	32	48			
T4	6	7			
N分期			0.357		Fisher.test
N0	122	132			
N1	3	1			
M分期			1.000		Fisher.test
M0	132	136			
M1	2	2			
TNM分期			0.008		Fisher.test
I 期	101	72			
II 期	36	51			
III期	34	51			
IV期	3	2			
年龄			0.006	7.54	Chisq.test
≤60岁	75	102			
>60岁	112	84			
性别			0.269	1.22	Chisq.test
女性	55	66			
男性	132	121			
肿瘤分级			<0.001	26.71	Chisq.test
G1	36	19			
G2	102	76			
G3	45	79			
G4	1	11			

表 2 STMN1表达的单变量Logistic回归分析

临床特征	N	OR	95%CI	P
T分期 (T2&T3&T4 vs T1)	371	2.219	1.469–3.372	<0.001
N分期 (N1 vs N0)	258	0.308	0.015–2.442	0.311
M分期 (M1 vs M0)	272	0.971	0.115–8.185	0.976
TNM分期 (StageIV&StageIII&Stage II vs StageI)	350	1.998	1.309–3.067	0.001
年龄(>60 vs ≤60)	373	0.551	0.365–0.830	0.005
肿瘤分级(G3&G4 vs G1&G2)	369	2.842	1.837–4.443	<0.001

2.442), $P=0.311$]、[OR = 0.971(0.115-8.185), $P=0.976$].
2.2 STMN1在肝细胞癌中表达的预后价值 STMN1表达与总生存率(overall survival, OS)、无进展生存率(progress free survival, PFS)和疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS)预后结果的关系如图2A-C所示: STMN1基因高表达组的总生存率、无进展生存率以及疾病特异性生存率均低于低表达组, 统计值分别为[危

险比(hazard ratio, HR) = 1.89(1.33-2.69), $P<0.001$, 图2A]、[HR = 1.88(1.40-2.52), $P<0.001$, 图2B]和[HR = 1.96(1.25-3.07), $P=0.004$, 图2C].
此外, 还进行了单因素Cox回归分析, 结果表明T分期、M分期、临床分期、肿瘤状态和STMN1高表达均为影响患者预后的因素($P<0.05$). 多因素Cox回归分析显示STMN1的高表达是肝细胞癌患者预后的独立危险因素

表 3 STMN1基因表达与患者预后的单因素和多因素Cox回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
T分期	2.126	1.481–3.052	<0.001	0.490	0.065–3.687	0.489
N分期	2.029	0.497–8.281	0.324			
M分期	4.077	1.281–12.973	0.017	2.481	0.574–10.725	0.224
TNM分期	2.090	1.429–3.055	<0.001	4.445	0.576–34.297	0.152
肿瘤状态	2.317	1.590–3.376	<0.001	1.842	1.149–2.952	0.011
年龄	1.205	0.850–1.708	0.295			
性别	0.793	0.557–1.130	0.200			
肿瘤分级	1.091	0.761–1.564	0.636			
STMN1基因表达	1.894	1.333–2.692	<0.001	1.808	1.129–2.896	0.014

表 4 GSEA富集结果分析

名称	ES	NES	P	FDR
KEGG细胞周期	0.66	2.14	0.025	0.019
KEGG卵母细胞减数分裂	0.564	1.804	0.025	0.019
KEGGT细胞受体信号通路	0.545	1.742	0.034	0.025
KEGG自然杀伤细胞介导的细胞毒性	0.505	1.645	0.034	0.025
KEGG剪接体	0.504	1.634	0.034	0.025

KEGG: 京都基因与基因组百科全书; ES: 富集分数; NES: 标准化富集分数; FDR: 错误发现率。

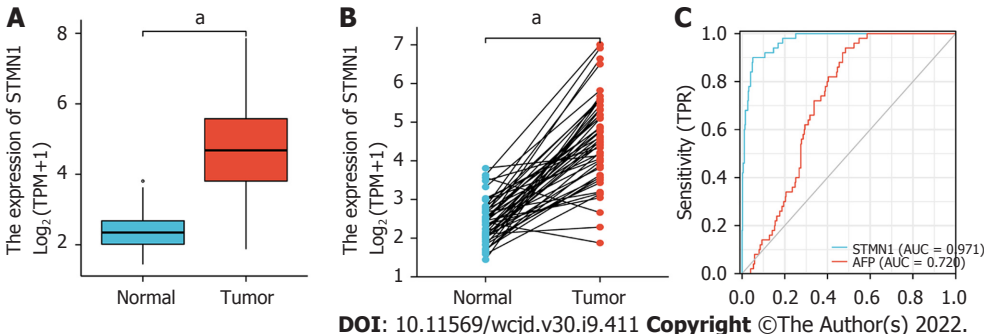


图 1 重组人微管解聚蛋白1(stathmin 1, STMN1)表达与肝细胞癌的关系. A: 肿瘤组织和正常组织之间STMN1表达水平的差异, $P < 0.001$; B: 肿瘤组织和癌旁组织中STMN1的差异表达, $P < 0.001$; C: 同AFP比较, STMN1表达对肝细胞癌的诊断价值. AFP: 甲胎蛋白。

素[HR = 1.808(1.288-2.234), $P = 0.014$, 表3]. 肿瘤状态和STMN1表达用于构建肝细胞癌的临床预后风险评分(图2D). 同时, 使用校准图评估模型的预测精度(图2E), 结果表明, STMN1表达水平可以更好地预测患者的1年、3年和5年生存率. 总之, 所有这些结果表明STMN1表达水平与肝细胞癌患者的预后相关.

2.3 STMN1表达的GSEA分析 GSEA富集分析用于确定STMN1低表达和高表达之间的功能和生物学途径. 根据标准化富集分数(NESs), 选择在STMN1基因表达方面最显著的富集信号通路(图3和表4). GSEA分析结果表明, STMN1基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导

的细胞毒性及剪接体等.

2.4 STMN1表达与免疫浸润的关系 接下来, 在肝细胞癌中评估STMN1表达与24种不同免疫细胞类型之间的关系. STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切正相关, 与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关(图4A). 进一步的研究表明, STMN1高低表达组间的免疫细胞包括TFH细胞、Th2细胞、中性粒细胞、NK CD56^{bright}细胞、pDC细胞、DC细胞等存在显著差异(图4B-D).

3 讨论

肝癌是全球第六大常见癌症, 也是第四大癌症死亡原因^[1,13].

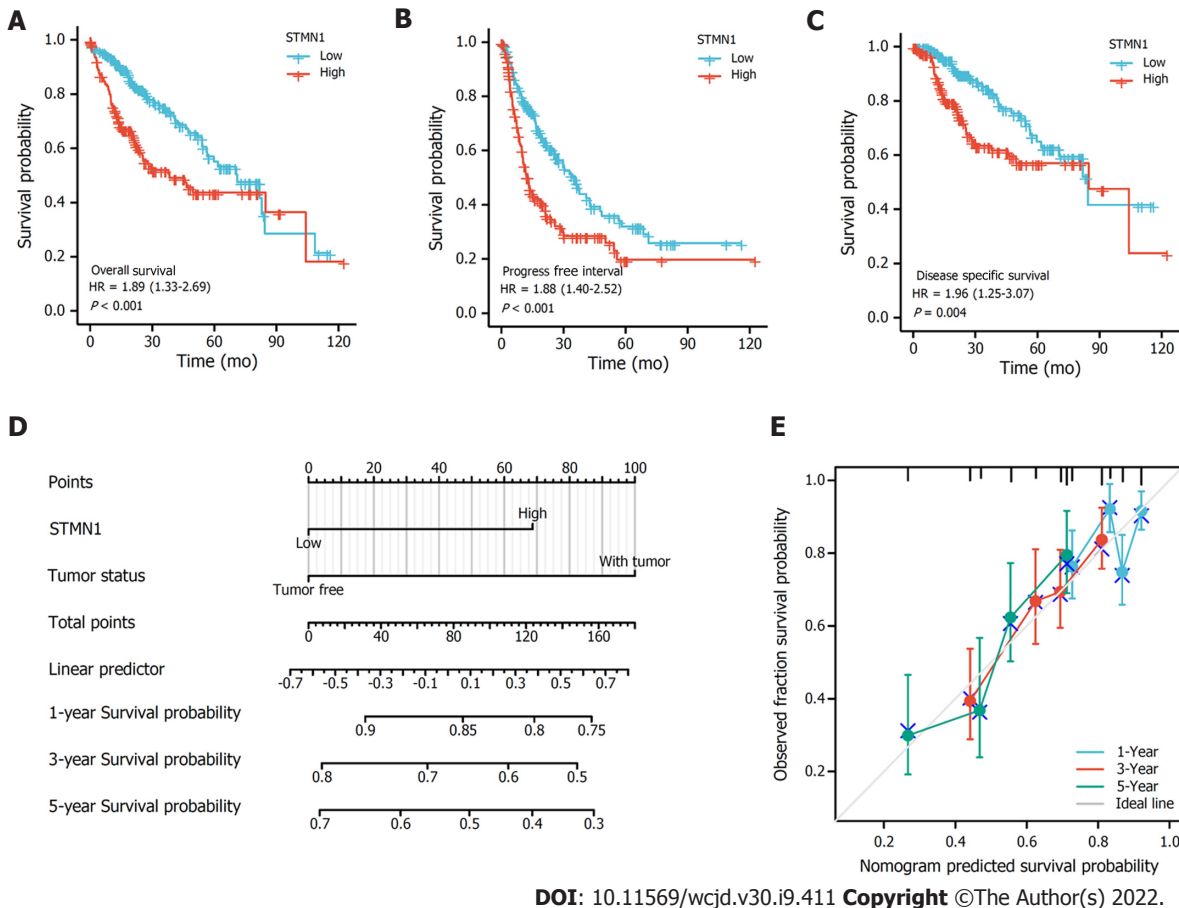
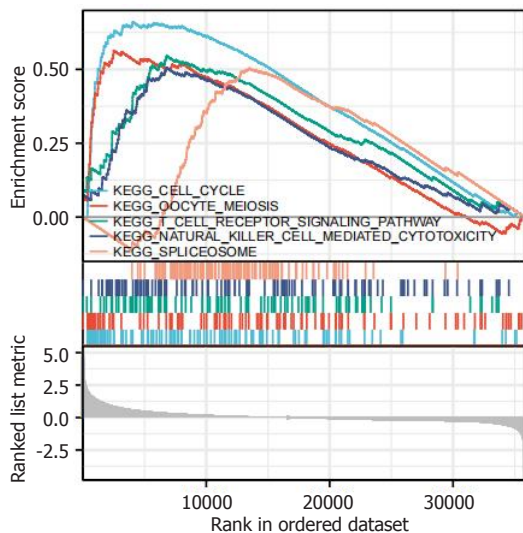


图 2 STMN1表达的预后分析. A-C与低表达STMN1的患者相比, 高表达STMN1的患者预后较差, A: STMN1表达与OS的关系, $P < 0.001$; B: STMN1表达与PFI的关系, $P < 0.001$; C: STMN1表达与DSS的关系, $P < 0.001$; D: 基于STMN1表达临床特征的多变量列线图分析; E: 校准图显示了使用多因素Cox回归分析构建的模型的预测性能. OS: 总生存率; PFI: 无进展生存率; DSS: 疾病特异性生存率.



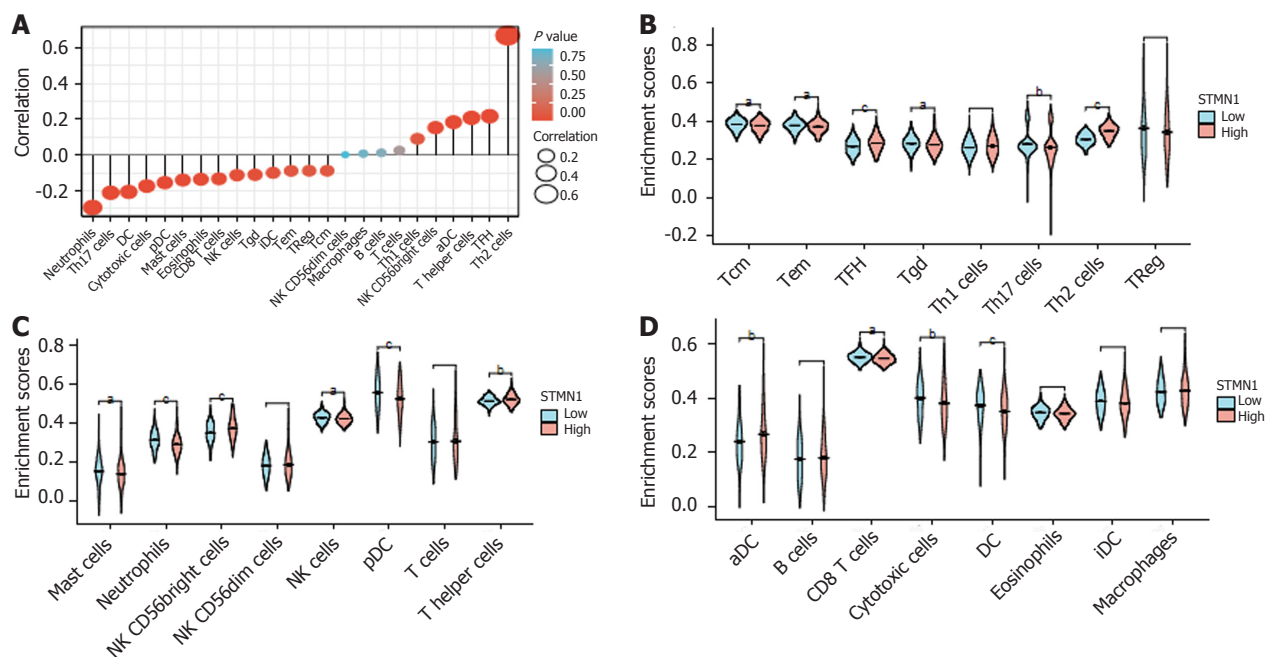
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i9.411 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 GSEA富集结果分析.

慢性肝病和肝硬化是肝癌最重要的危险因素, 其中病毒性肝炎和过量饮酒是世界范围内的主要危险因素. 糖尿病和肥胖症等慢性疾病会增加患肝癌的风险. 研究还发

现^[14], 由于睾酮水平较高, 男性的发病率高于女性. 肝细胞癌占原发性肝癌的80%以上^[15], 是最常见的肝癌之一, 发病率和死亡率都很高. 大多数肝癌患者的预后较差, 虽然肝硬化患者的监测可用于早期肝肿瘤的诊断, 但大多数肝癌患者在诊断时已为晚期^[16], 这使得肝癌的治疗充满挑战. 目前, 只有原位肝移植或手术切除才能治愈^[14], 但治疗效果也取决于肿瘤的大小和位置以及肝脏的状态. 尽管化疗和放疗可以延长患者的总体生存期, 但由于肿瘤复发和癌细胞的耐药性, 结果仍然不令人满意^[17]. 因此, 发现肝癌组织中异常表达的蛋白并确定其作用机制, 将为肝癌的诊疗提供新的作用靶点.

STMN1最初被鉴定为一种对细胞信号(如生长因子^[18])作出磷酸化反应的细胞质蛋白. STMN1也是微管动力学的关键调节器, 通过结合微管蛋白二聚体^[19-21]使微管降解. STMN1参与多种疾病, 在细胞过程中发挥关键作用. 作为癌细胞生物学中的一个癌基因, STMN1在包括细胞增殖、分化和细胞周期在内的各种癌症进展中发挥作用. 据报道, 胰腺癌中的STMN1水平高于相应的正常组织^[22,23]. 在前列腺癌中STMN1的敲除导致细胞增殖和侵



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i9.411 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 STMN1表达与免疫浸润的关系. A: STMN1表达与免疫细胞的关系; B-D: STMN1高表达组和低表达组中不同免疫细胞亚群的富集差异, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$.

衰、肿瘤生长和转移的减少^[24]. 在前列腺癌中, 将转染了抗STMN1腺病毒的癌细胞暴露于紫杉醇中可诱导完全抑制增殖和克隆形成, 并显著增加凋亡^[25]. 在胃癌中, STMN1的表达与癌症的可治愈性、复发和对辅助治疗的耐药性有关, STMN1基因的敲除抑制了胃癌细胞的增殖, 并使细胞对紫杉醇敏感^[26].

在本研究中, 笔者利用TCGA数据库, 发现在肝癌患者的癌症组织中STMN1 mRNA表达量高于正常组织. 单因素Logistic回归分析显示STMN1高表达与肿瘤T分期、TNM分期、年龄以及肿瘤分级相关. 以上结果说明STMN1高表达与肝癌的发生、发展相关. 其次, 采用ROC曲线分析STMN1的诊断价值, 表明其对肝癌的预测能力具有较高准确性. Kaplan-Meier生存曲线结果表明, STMN1高表达导致肝癌患者生存率下降, Cox回归分析显示STMN1表达量是患者预后的独立危险因素, 即STMN1高表达导致了肝癌患者的不良预后. GSEA分析结果表明, STMN1基因在肝细胞癌中主要参与细胞周期、卵母细胞减数分裂、T细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性及剪接体等信号通路.

此外, 在肝细胞癌中我们分析了STMN1表达与24种不同免疫细胞类型之间的关系, 显示STMN1表达与辅助T细胞2、滤泡辅助T细胞和辅助性T细胞密切正相关, 与中性粒细胞、辅助T细胞17、树突状细胞等密切负相关, 但STMN1与肿瘤浸润免疫细胞的直接关系仍需要组织样本及细胞实验进一步研究.

4 结论

综上所述, STMN1在肝细胞癌中表达异常升高, 与患者的恶性进展特征相关, 有望成为肝细胞癌患者的独立预后因素和潜在分子治疗靶点. 但本研究结果为基于数据库挖掘分析, 具有一定的局限性, 关于STMN1基因是如何调控并促进肝癌的发生、发展及其与各相关信号通路之间的关系仍不甚明确, 尚需大量基础实验及临床试验进一步探讨.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌是癌症相关死亡的第四大原因, 其通常由乙型肝炎感染和慢性肝病引起, 导致关键驱动基因的基因畸变. 虽然系统化治疗显著提高了肝癌患者的五年生存率, 但防控形势依旧严峻. 因此, 寻找新的肝癌标志物和潜在治疗靶点, 研究其在肝癌发病过程中的分子机制对于肝癌防控具有重要意义.

实验动机

通过生物信息学探索STMN1在肝细胞癌中的潜在临床意义.

实验目标

探究STMN1是否与肝细胞癌免疫浸润有关, 探索STMN1是否影响肝细胞癌患者的预后.

实验方法

通过生物信息学分析STMN1在肝细胞癌中的表达情况。探索STMN1对肝细胞癌患者预后的影响。分析STMN1表达与肝细胞癌免疫浸润的相关性。

实验结果

STMN1基因在肝细胞癌中呈高表达。STMN1高表达的肝癌患者预后差。STMN1表达与肝细胞癌的免疫细胞浸润相关。

实验结论

STMN1基因在肝癌患者呈高表达且与免疫浸润有关。

展望前景

STMN1基因可能为潜在的肝癌免疫治疗和预后标志物。

5 参考文献

- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1450-1462 [PMID: 30970190 DOI: 10.1056/NEJMra1713263]
- Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 139-152 [PMID: 31792430 DOI: 10.1038/s41575-019-0229-4]
- Holmfeldt P, Sellin ME, Gullberg M. Predominant regulators of tubulin monomer-polymer partitioning and their implication for cell polarization. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3263-3276 [PMID: 19585080 DOI: 10.1007/s00018-009-0084-5]
- Sellin ME, Holmfeldt P, Stenmark S, Gullberg M. Global regulation of the interphase microtubule system by abundantly expressed Op18/stathmin. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 2897-2906 [PMID: 18434595 DOI: 10.1091/mbc.e08-01-0058]
- Mistry SJ, Atweh GF. Role of stathmin in the regulation of the mitotic spindle: potential applications in cancer therapy. *Mt Sinai J Med* 2002; 69: 299-304 [PMID: 12415323]
- Rubin CI, Atweh GF. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle. *J Cell Biochem* 2004; 93: 242-250 [PMID: 15368352 DOI: 10.1002/jcb.20187]
- Sobel A, Tashjian AH Jr. Distinct patterns of cytoplasmic protein phosphorylation related to regulation of synthesis and release of prolactin by GH cells. *J Biol Chem* 1983; 258: 10312-10324 [PMID: 6411711]
- Hsieh SY, Huang SF, Yu MC, Yeh TS, Chen TC, Lin YJ, Chang CJ, Sung CM, Lee YL, Hsu CY. Stathmin1 overexpression associated with polyploidy, tumor-cell invasion, early recurrence, and poor prognosis in human hepatoma. *Mol Carcinog* 2010; 49: 476-487 [PMID: 20232364 DOI: 10.1002/mc.20627]
- Zheng P, Liu YX, Chen L, Liu XH, Xiao ZQ, Zhao L, Li GQ, Zhou J, Ding YQ, Li JM. Stathmin, a new target of PRL-3 identified by proteomic methods, plays a key role in progression and metastasis of colorectal cancer. *J Proteome Res* 2010; 9: 4897-4905 [PMID: 20806969 DOI: 10.1021/pr100712t]
- Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, Paulovich A, Pomeroy SL, Golub TR, Lander ES, Mesirov JP. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15545-15550 [PMID: 16199517 DOI: 10.1073/pnas.0506580102]
- Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, Angell H, Fredriksen T, Lafontaine L, Berger A,

- Bruneval P, Fridman WH, Becker C, Pagès F, Speicher MR, Trajanoski Z, Galon J. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 2013; 39: 782-795 [PMID: 24138885 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003]
- Hänzelmann S, Castelo R, Guinney J. GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data. *BMC Bioinformatics* 2013; 14: 7 [PMID: 23323831 DOI: 10.1186/1471-2105-14-7]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP Jr. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41-53 [PMID: 27785449 DOI: 10.2147/JHC.S61146]
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604 [PMID: 31439937 DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y]
- In der Stroth L, Tharehalli U, Günes C, Lechel A. Telomeres and Telomerase in the Development of Liver Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12 [PMID: 32722302 DOI: 10.3390/cancers12082048]
- Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, Tempia A, Halkic N. Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg* 2013; 37: 452-458 [PMID: 23188527 DOI: 10.1007/s00268-012-1840-5]
- Cassimeris L. The oncoprotein 18/stathmin family of microtubule destabilizers. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 18-24 [PMID: 11792540 DOI: 10.1016/s0955-0674(01)00289-7]
- Ringhoff DN, Cassimeris L. Gene expression profiles in mouse embryo fibroblasts lacking stathmin, a microtubule regulatory protein, reveal changes in the expression of genes contributing to cell motility. *BMC Genomics* 2009; 10: 343 [PMID: 19643027 DOI: 10.1186/1471-2164-10-343]
- Steinmetz MO. Structure and thermodynamics of the tubulin-stathmin interaction. *J Struct Biol* 2007; 158: 137-147 [PMID: 17029844 DOI: 10.1016/j.jsb.2006.07.018]
- Yip YY, Yeap YY, Bogoyevitch MA, Ng DC. cAMP-dependent protein kinase and c-Jun N-terminal kinase mediate stathmin phosphorylation for the maintenance of interphase microtubules during osmotic stress. *J Biol Chem* 2014; 289: 2157-2169 [PMID: 24302736 DOI: 10.1074/jbc.M113.470682]
- Suzuki K, Watanabe A, Araki K, Yokobori T, Harimoto N, Gantumur D, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Kubo N, Gombodorj N, Nishiyama M, Hosouchi Y, Kuwano H, Shirabe K. High STMN1 Expression Is Associated with Tumor Differentiation and Metastasis in Clinical Patients with Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 939-944 [PMID: 29374725 DOI: 10.21873/anticancer.12307]
- Li J, Hu G, Kong F, Wu K, Song K, He J, Sun W. Elevated STMN1 Expression Correlates with Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1013-1020 [PMID: 25791566 DOI: 10.1007/s12253-015-9930-y]
- Chakravarthi BVSK, Chandrashekar DS, Agarwal S, Balasubramanya SAH, Pathi SS, Goswami MI, Jing X, Wang R, Mehra R, Asangani IA, Chinnaiyan AM, Manne U, Sonpavde G, Netto GJ, Gordetsky J, Varambally S. miR-34a Regulates Expression of the Stathmin-1 Oncoprotein and Prostate Cancer Progression. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1125-1137 [PMID: 29025958 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0230]
- Mistry SJ, Atweh GF. Therapeutic interactions between stathmin inhibition and chemotherapeutic agents in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 3248-3257 [PMID: 17172428 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0227]
- Bai T, Yokobori T, Altan B, Ide M, Mochiki E, Yanai M, Kimura

A, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bao P, Kaira K, Asao T, Katayama A, Handa T, Gombodorj N, Nishiyama M, Oyama T, Ogata K, Kuwano H. High STMN1 level is associated with

chemo-resistance and poor prognosis in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2017; 116: 1177-1185 [PMID: 28334732 DOI: 10.1038/bjc.2017.76]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。



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

