

# 基于生物信息学分析双硫死亡相关基因 PDLIM1 mRNA 在多种肿瘤中的表达及临床应用价值

刁 迅<sup>1</sup>, 范绮雨<sup>1</sup>, 耿良栋<sup>2</sup>, 刘继斌<sup>1</sup>, 朱卫华<sup>1</sup> (1. 南通大学附属肿瘤医院, 江苏南通 226006;  
2. 南通大学附属医院普外科, 江苏南通 226001)

**摘要:** **目的** 分析双硫死亡 (disulfidptosis) 相关基因 PDZ 和 LIM 域蛋白 1 (PDZ and LIM domain protein 1, PDLIM1) mRNA 在多种肿瘤中的表达及作用。**方法** 通过仙桃学术网站分析 PDLIM1 mRNA 的表达情况。利用仙桃学术网站和 Sangerbox 3.0 数据分析平台探究 PDLIM1 在 33 种肿瘤中的诊断和预后能力。利用 TISIDB 数据库分析 PDLIM1 与临床分级和分期的相关性。在 Sangerbox 3.0 数据分析平台和 Kaplan-Meier Plotter 数据库中分析 PDLIM1 与肿瘤免疫相关性。通过 STRING 数据库和 Cytoscape 构建蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI)。利用 Sangerbox 3.0 数据分析平台进行富集分析。最后利用 GSCA (Gene Set Cancer Analysis) 网站分析获得 PDLIM1 mRNA 表达与药物的敏感性。**结果** PDLIM1 mRNA 在 33 种肿瘤中表达量存在异质性。PDLIM1 在胆管癌 (CHOL)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM)、肾透明细胞癌 (KIRC)、肺腺癌 (LUAD)、卵巢癌 (OV)、胰腺癌 (PAAD)、黑色素瘤 (SKCM) 和睾丸生殖细胞肿瘤 (TGCT) 中具有较好的诊断能力。PDLIM1 在胶质瘤 (GBMLGG)、脑低级别胶质瘤 (LGG)、混合肾癌 (KIPAN)、多形性胶质细胞瘤 (GBM)、间皮瘤 (MESO)、葡萄膜黑色素瘤 (UVM) 和肾上腺皮质癌 (ACC) 中高表达预后差, 而在肉瘤中低表达预后差。PDLIM1 mRNA 表达与头颈鳞状细胞癌 (HIVSC)、肾乳头状细胞癌 (KIRP)、子宫内膜癌 (UCEC)、子宫肉瘤 (UCS) 和葡萄膜黑色素瘤 (UVM) 的分级, 以及与宫颈癌、头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌和脑低级别胶质瘤肿瘤的分期有关。PDLIM1 与以前列腺癌为首的 36 种肿瘤的免疫浸润显著相关, 且发现在 PDLIM1 mRNA 高表达的患者中经免疫治疗后的预后相对较好。PDLIM1 在生物体内主要通过参与肌动蛋白细胞骨架、细胞黏附、肿瘤相关途径的调节来发挥作用, 对以 Isoliquiritigenin 为首的多种药物敏感。**结论** PDLIM1 与多种肿瘤的临床预后和免疫浸润等方面密切相关, 有望成为一种肿瘤诊断和预后生物标志物或治疗靶点。

**关键词:** 生物信息学; PDZ 和 LIM 域蛋白 1; 双硫死亡; 肿瘤; 免疫浸润

**中图分类号:** R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-036-08

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.007

## Analysis of Expression in Disulfidptosis-Related Gene PDLIM1 mRNA in Various Tumors and Its Clinical Application Value Based on Bioinformatics

DIAO Xun<sup>1</sup>, FAN Qiyu<sup>1</sup>, GENG Liangdong<sup>2</sup>, LIU Jibin<sup>1</sup>, ZHU Weihua<sup>1</sup>

(1. Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226006, China; 2. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the expression and role of the disulfidptosis-related gene PDZ and LIM domain protein 1 (PDLIM1) in various tumors. **Methods** The expression of PDLIM1 mRNA was analyzed by Xiantao website. The diagnostic and prognostic capabilities of PDLIM1 in 33 types of tumors were explored using the Xiantao website and Sangerbox 3.0 data analysis platform. The correlation between PDLIM1 and clinical classification and its staging was analyzed by the TISIDB database. The correlation between PDLIM1 and tumor immunity was analyzed by Sangerbox 3.0 data analysis platform and Kaplan-Meier Plotter database. Protein-protein interaction networks (PPI) were constructed by STRING database and Cytoscape, and were enriched by Sangerbox 3.0 data analysis platform. Finally, the GSCA website was applied to acquire the expression of PDLIM1 mRNA and its sensitivity to drugs. **Results** There was heterogeneity in the expression of PDLIM1 mRNA among 33 tumors. PDLIM1 had good diagnostic ability in cholangiocarcinoma (CHOL), glioblastoma multiforme (GBM), kidney renal clear cell carcinoma (KIRC), lung adenocarcinoma (LUAD), ovarian cancer (OV), pancreatic cancer (PAAD), skin cutaneous melanoma (SKCM) and testicular germ cell tumor (TGCT). High expression of PDLIM1 mRNA in glioma, low-grade glioma (LGG), KIPAN, GBM, uveal melanoma (UVM), and adrenocortical carcinoma (ACC) suggested poor prognosis, while low

**基金项目:** 南通市科技局计划项目 (JC22022027), 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (SJCX22-1637)。

**作者简介:** 刁迅 (1998-), 女, 硕士, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: 1978852793@qq.com。

**通讯作者:** 朱卫华: E-mail: 1585543600@qq.com, Tel: 0513-86712016。

expression in sarcoma suggested poor prognosis. PDLIM1 mRNA expression was correlated with the classification of head and neck squamous cell carcinoma (HNSC), kidney renal papillary cell carcinoma (KIRP), uterine corpus endometrial carcinoma (UCEC), uterine carcinosarcomas (UCS), and UVM as well as the staging of cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma (CESC), HNSC, UCEC, and LGG. PDLIM1 was significantly associated with immune infiltration of 36 tumors led by prostate adenocarcinoma (PRAD), and was found to have a relatively good prognosis after immunotherapy in patients with high PDLIM1 mRNA expression. PDLIM1 exerted effects on organisms mainly through its involvement in the regulation of actin cytoskeleton, cell adhesion, and cancer-related pathways, and was sensitive to various drugs led by Isoliquiritigenin. **Conclusion** PDLIM1 was closely related to the clinical prognosis and immune infiltration of a variety of tumors, and it is expected to be a cancer diagnostic and prognostic biomarker or therapeutic target.

**Keywords:** bioinformatics; PDZ and LIM domain protein 1; disulfidptosis; tumor; immune infiltration

双硫死亡 (disulfidptosis) 是新发现的一种因二硫化物应激诱导的细胞死亡的机制, 与已知的细胞死亡机制不同, 它与肌动蛋白细胞骨架有关<sup>[1]</sup>。PDZ 和 LIM 域蛋白 1 (PDZ and LIM domain protein 1, PDLIM1) 是人 PDZ-LIM 蛋白家族的成员之一, 又名 (CLIM1) 或 CLP36, 是一种细胞骨架蛋白<sup>[2]</sup>。它可作为衔接分子, 介导包括信号转导在内的蛋白质与细胞骨架相互作用<sup>[3]</sup>。尽管 PDLIM1 与肿瘤<sup>[4-6]</sup>之间的关系得到广泛的关注, 但其在免疫微环境和作用机制等方面的作用仍不清楚。因此本研究拟通过生物信息学分析 PDLIM1 在表达水平、诊断、预后、免疫浸润、基因富集及药物敏感性等方面的情况。以期找到一种新的肿瘤诊断和预后生物标志物或治疗靶点, 作为个性化患者治疗的基础。

## 1 材料与方法

**1.1 数据来源** 本研究中肿瘤的 PDLIM1 RNAseq 数据主要为美国加州大学圣克鲁兹分校 (US University of California Sant Cruz, UCSC) XENA (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 经 Toil 流程统一处理的 TPM 格式的 RNAseq 数据。部分缺少 UCSC 数据的模块将利用癌症基因组图谱 (the Cancer Genome Atlas, TCGA) 中数据补充研究内容。数据处理方法:  $\log_2(\text{value}+1)$ 。所有数据均在线数据库直接获取, 不涉及伦理问题。文章中所涉及到的所有肿瘤及其相关缩写: 肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC), 膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, BLCA), 乳腺浸润癌 (breast invasive carcinoma, BRCA), 宫颈癌 (cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CESC), 胆管癌 (cholangiocarcinoma, CHOL), 结肠癌 (colon adenocarcinoma, COAD), 结直肠癌 (colon adenocarcinoma/rectum adenocarcinoma esophageal carcinoma, COADREAD), 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (lymphoid neoplasm diffuse large b-cell lymphoma, DLBC), 食管癌 (esophageal carcinoma, ESCA), FFPE 试点二期 (FFPE pilot phase II, FPPP), 多形性胶质细胞瘤 (glioblastoma mul-

tiforme, GBM), 胶质瘤 (glioma, GBMLGG), 头颈鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSC), 肾嫌色细胞癌 (kidney chromophobe, KICH), 混合肾癌 (pan-kidney cohort (KICH+KIRC+KIRP), KIPAN), 肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC), 肾乳头状细胞癌 (kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP), 急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia, LAML), 脑低级别胶质瘤 (brain lower grade glioma, LGG), 肝细胞肝癌 (liver hepatocellular carcinoma, LIHC), 肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD), 肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC), 间皮瘤 (mesothelioma, MESO), 卵巢癌 (ovarian serous cystadenocarcinoma, OV), 胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD), 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG), 前列腺癌 (prostate adenocarcinoma, PRAD), 直肠腺癌 (rectum adenocarcinoma, READ), 肉瘤 (sarcoma, SARC), 胃癌 (stomach adenocarcinoma, STAD), 黑色素瘤 (skin cutaneous melanoma, SKCM), 胃和食管癌 (stomach and esophageal carcinoma, STES), 睾丸癌 (testicular germ cell tumors, TGCT), 甲状腺癌 (thyroid carcinoma, THCA), 胸腺癌 (thymoma, THYM), 子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC), 子宫肉瘤 (uterine carcinosarcoma, UCS), 葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UVM), 骨肉瘤 (osteosarcoma, OS), 白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL), 神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB), 肾母细胞瘤 (high-risk wilms tumor, WT)。

## 1.2 方法

**1.2.1 获取 PDLIM1 mRNA 的表达情况:** 利用仙桃学术 (<https://www.xiantao.love/>) 中的 “[泛癌] 分组比较” 模块分析 PDLIM1 mRNA 在 33 种肿瘤中的表达情况。UCSC XENA 数据集中共有 18 102 例数据, 包括: 7 568 例来自 GTEx 正常数据、727 例来自 TCGA 癌旁数据、9 807 例来自 TCGA 肿瘤数据。

使用人类蛋白质图谱 (The Human Protein Atlas,

HPA) 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>) 中的“TISSUE”和“PATHOLOG”模块, 探究 PDLIM1 蛋白在多个肿瘤组织及正常组织中免疫组织化学染色情况 (抗体 HPA017010)。

1.2.2 探究 PDLIM1 mRNA 在肿瘤中的诊断能力: 利用仙桃学术中的“云诊断 ROC”模块绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线探究 PDLIM1 mRNA 表达在肿瘤中的诊断能力。

1.2.3 探究 PDLIM1 mRNA 表达与肿瘤患者总生存期的关系: 利用 Sangerbox 3.0 数据分析平台 (<http://www.sangerbox.com/>) 的单基因“泛癌分析”模块分析在 UCSC 数据库中 44 种肿瘤中的 PDLIM1 与总生存期 (overall survival, OS) 的关系, 参数选择如下: 数据来源 (TCGA + GTEx), 样本量 (所有样本 (79 630)), 数据变换 [ $\log_2(x+1)$ ]。

1.2.4 探究 PDLIM1 mRNA 表达与临床分级、分期的相关性: 利用 TISIDB (an integrated repository portal for tumor-immune system interactions) 网站 (<http://cis.hku.hk/TISIDB/index.php>) 中的“Clinica”模块对 PDLIM1 mRNA 的表达与临床分级和分期的关系进行分析。

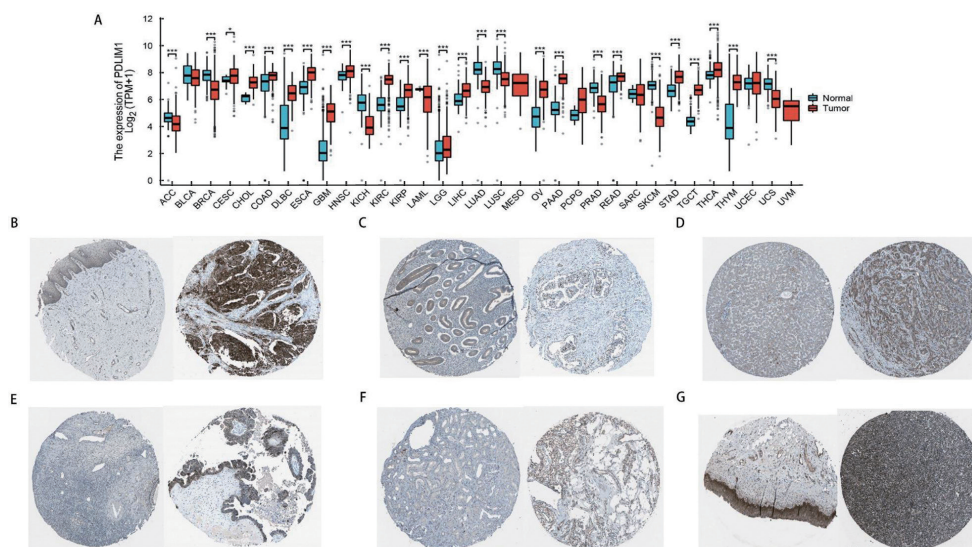
1.2.5 探究 PDLIM1 mRNA 与免疫细胞浸润的相关性: 使用 Sangerbox 3.0 中的“免疫细胞分析 Timer”模块分析 PDLIM1 mRNA 表达与在 38 种肿瘤中与多种免疫细胞之间的相关性, 参数选择如下: 数据来源 (TCGA + GTEx), 数据变换 [ $\log_2(x+1)$ ]。在 Kaplan-Meier Plotter (<https://kmplot.com/analysis/>) 的“Immunotherapy”模块中根据 PDLIM1 mRNA 表达水平分组对所有肿瘤病人进行分析, 将 Sample acquisition: 选项设置为 Ontreatment 选项, 其余保持默认设置。

1.2.6 蛋白质互作网及富集分析: 在检索相互作用基因的搜索工具 STRING (<https://string-db.org/>) 搜索 PDLIM1, 筛选置信度得分  $\geq 0.4$ , 获得 20 个与 PDLIM1 存在互作的蛋白。然后利用 Cytoscape (Cytoscape\_v3.9.1) 软件评分, 预测最关键蛋白, 并进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析以确定相关的功能和途径。最后利用基因组癌症分析 (Gene Set Cancer Analysis, GSCA) (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/GSCA/#/>) 在癌症治疗反应门户 (Cancer Therapeutics Response Portal, CTRP) 数据库中探索 PDLIM1 在肿瘤中基因表达与药物敏感性。

1.3 统计学分析 在肿瘤中的表达分析采用的统计方法为 Wilcoxon 秩和检验。在与总生存期 (overall survival, OS) 的分析中使用 Logrank test 方法进行分析。与临床参数的相关性分析采用了 Logrank test。R 软件包 psych(version 2.1.6) 的 corr.test 函数被用于免疫方面的研究中。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PDLIM1 mRNA 及蛋白在正常组织及肿瘤组织中的表达分析 通过仙桃在线网站分析 PDLIM1 mRNA 在 33 种肿瘤组织中的表达情况 (图 1A), 发现相对于癌旁组织 PDLIM1 mRNA 在大多癌症组织中高表达。在 ACC, BRCA, KICH, LAML, LUAD, LUSC, PRAD, SKCM 和 UCS 中低表达, 仅在 BLCA, MESO, PCPG, SARC, UCEC 和 UVM 中差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。



A: PDLIM mRNA 在 TCGA-GTEx-ALL 数据集中癌和癌旁中的表达情况 (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ) ; B-G: PDLIM1 蛋白在 HPA 数据库中的免疫组织化学染色情况 (B. 宫颈和宫颈癌; C. 子宫内膜和子宫内膜癌; D. 肝和肝癌; E. 卵巢和卵巢癌; F. 肾和肾癌; G. 膀胱和膀胱癌, 左边为正常组织, 右边为肿瘤组织)

图1 PDLIM1 的表达分析



相对于对应的正常组织，PDLIM1 蛋白在子宫颈、肝、卵巢、肾和膀胱的肿瘤组织中表达更高，免疫组织化学染色表现为中等或者高染色。在子宫内膜癌中表达低于对应的正常组织，免疫组织化学染色为未检出（图 1B~G），这验证了我们在图 1A 中的预测。

2.2 PDLIM1 的诊断能力分析 PDLIM1mRNA 表达在 33 种肿瘤的诊断价值（除 CHOL, HN-SC,SARC 中的数据来自 TCGA, MESO 和 OVM 数据缺少，其他数据均来自 UCSC）。表 1 所示，PDLIM1 在 18 种肿瘤中具有较高的预测能力，尤其是在 CHOL, GBM, KIRC, LUAD, OV, PAAD, SKCM 和 TGCT 中。

表 1 PDLIM1mRNA 在 33 种肿瘤诊断中的 ROC 曲线数据

肿瘤	AUC	95%CI	肿瘤	AUC	95%CI
ACC	0.663	0.577 ~ 0.749	LIHC	0.754	0.710 ~ 0.798
BLCA	0.553	0.429 ~ 0.676	LUAD	0.943	0.927 ~ 0.959
BRCA	0.825	0.802 ~ 0.848	LUSC	0.805	0.776 ~ 0.834
CESC	0.665	0.580 ~ 0.750	OV	0.906	0.865 ~ 0.947
CHOL	0.933	0.860 ~ 1.000	PAAD	0.951	0.925 ~ 0.977
COAD	0.659	0.617 ~ 0.701	PRAD	0.886	0.859 ~ 0.914
DLBC	0.746	0.704 ~ 0.787	READ	0.699	0.644 ~ 0.753
ESCA	0.836	0.800 ~ 0.871	SARC	0.492	0.000 ~ 1.000
GBM	0.933	0.917 ~ 0.949	SKCM	0.972	0.961 ~ 0.983
HNSC	0.681	0.607 ~ 0.755	STAD	0.856	0.826 ~ 0.887
KICH	0.861	0.789 ~ 0.933	TGCT	0.988	0.980 ~ 0.996
KIRC	0.931	0.906 ~ 0.955	THCA	0.66	0.624 ~ 0.697
KIRP	0.807	0.749 ~ 0.865	THYM	0.792	0.756 ~ 0.829
LAML	0.677	0.609 ~ 0.745	UCEC	0.514	0.448 ~ 0.581
LGG	0.576	0.548 ~ 0.605	UCS	0.814	0.733 ~ 0.894

注：MESO,UVM,PCPG 缺少相应数据分析。

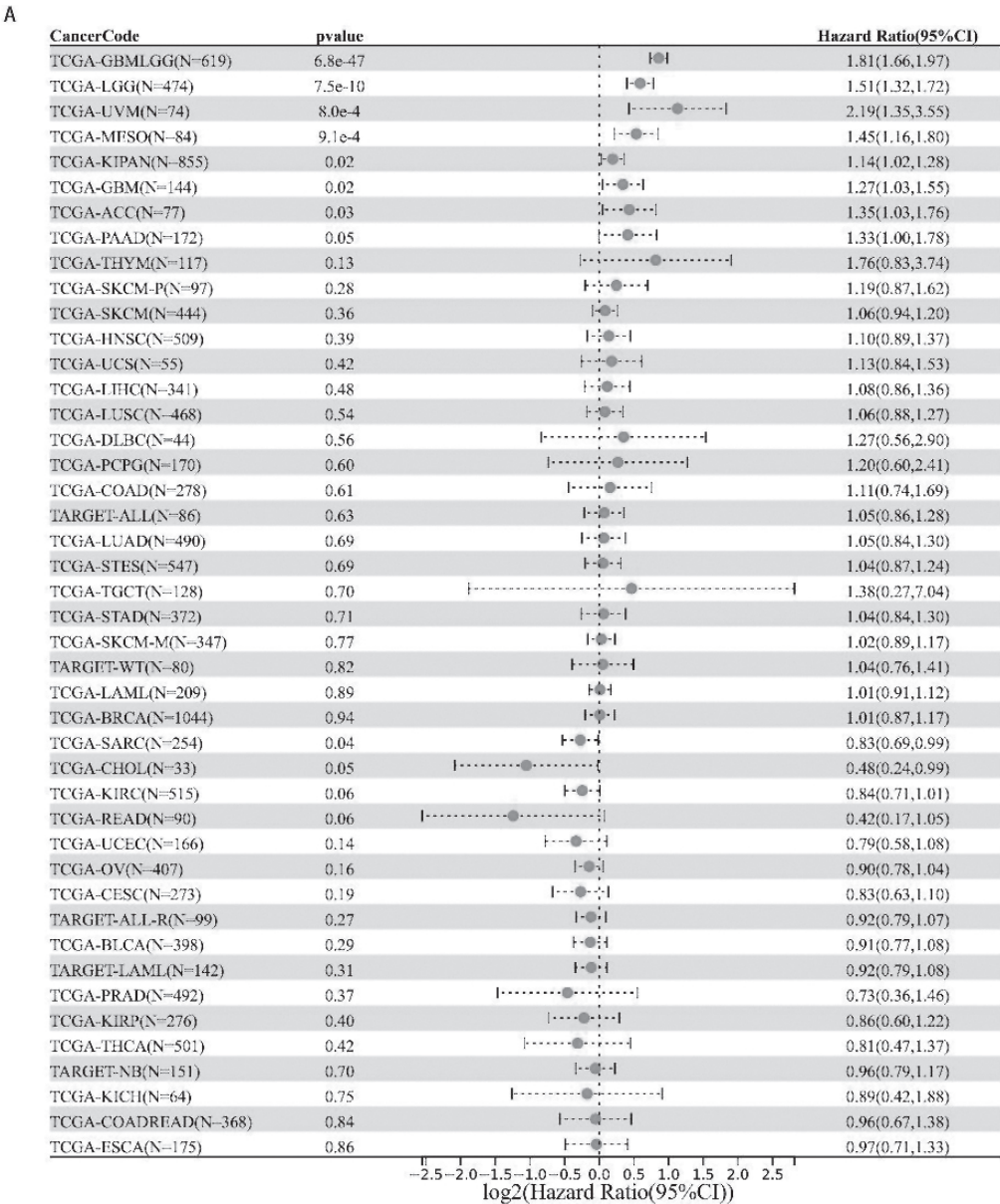


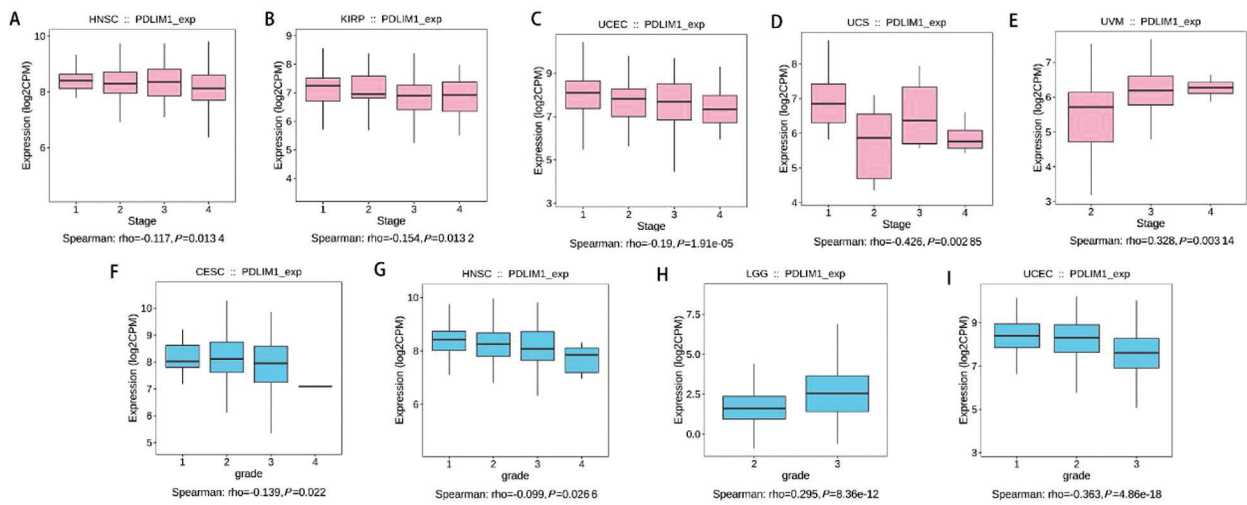
图 2 PDLIM1 表达与 33 种肿瘤预后的 OS 森林图

**2.3 PDLIM1mRNA 表达与肿瘤患者 OS 的关系** 本研究旨在分析 PDLIM1mRNA 表达水平与 44 种肿瘤患者 OS 之间的关系。通过对 OS 的 COX 比例风险模型分析发现 PDLIM1mRNA 在 7 个肿瘤类型 (GBMLGG, LGG, KIPAN, GBM, MESO, UVM 和 ACC) 中高表达预后差, 在 1 个肿瘤类型 (SARC) 中低表达预后差 (见图 2)。

**2.4 PDLIM1mRNA 表达与临床分期、分级的相关性** 见图 3A~E。PDLIM1mRNA 的表达在 5 种肿瘤中与临床分期存在相关性。在 HNSC, KIRP 和 UCEC 肿瘤中 PDLIM1mRNA 的表达和分期呈负相关, 在 UVM 呈正相关。PDLIM1mRNA 的表达在 4

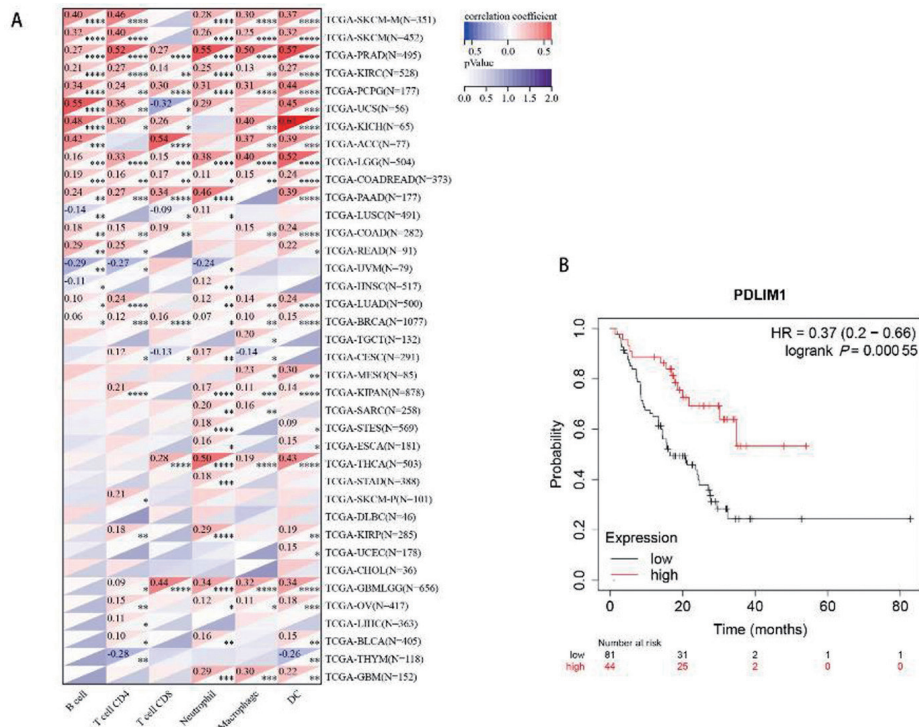
种肿瘤中与临床分级存在相关性。在 CESC, HNSC 和 UCEC 中 PDLIM1mRNA 的表达与分级呈负相关, 而在 LGG 中呈正相关。见图 3F~I。

**2.5 PDLIM1mRNA 表达与肿瘤免疫微环境的相关性** 见图 4A。研究 PDLIM1mRNA 表达与 38 种肿瘤类型中 9 406 个肿瘤样本的 6 类免疫细胞浸润评分 (B cell, T cell CD4, T cell CD8, Neutrophil, Macrophage 和 DC 浸润评分)。分析发现在 36 种肿瘤中 PDLIM1mRNA 表达与免疫浸润显著相关。将在获得的免疫治疗的患者以 PDLIM1mRNA 表达的中位数分为高低两组, 发现 PDLIM1mRNA 高表达的患者在经过免疫治疗后具有更好的 OS, 见图 4B。



A~E: 在 5 种肿瘤中与临床分期的关系; F~I: 在 4 种肿瘤中与临床分级的关系。

图 3 PDLIM1mRNA 与临床分期、分级之间的相关性



A: PDLIM1mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性热图; B: PDLIM1mRNA 表达与免疫治疗队列预后的关系。

图 4 PDLIM1 mRNA 表达与肿瘤免疫微环境的相关性



**2.6 PDLIM1 的相互作用蛋白分析** 为进一步阐明 PDLIM1 在肿瘤中的生物学功能, 利用 STRING 共获得 20 个与 PDLIM1 存在直接相关或间接相互作用的结合蛋白, 并构建 PPI 网络。使用 Cytoscape 计算打分, 见图 5。发现在构建的 PPI 网络中最关键的蛋白是人黏着蛋白 (Vinculin, VCL) (Betweenness 值最高, 为 32)。我们将获得的所有蛋白进行了 GO 和 KEGG 分析发现: GO 和 KEGG 富集的通路主要涉及肌动蛋白细胞骨架、细胞黏附、肿瘤相关途径的调节。PDLIM1 和 VCL 最敏感药物分别是异甘草素 (Isoliquiritigenin) 和贝利司他 (Belinostat)。

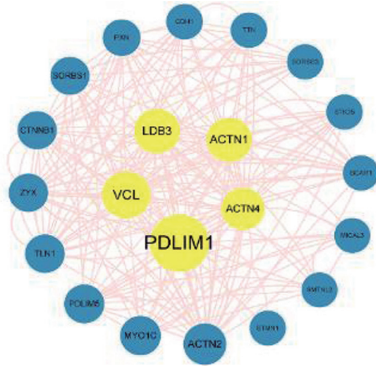


图5 PDLIM1 互作蛋白共同构建 PPI 网络

### 3 讨论

癌症是一个全球范围内公认的公共卫生问题<sup>[7]</sup>。根据国际癌症研究机构编制的 GLOBOCAN 2020 癌症发病率和死亡率估计值提供了全球癌症负担的最新信息, 预计 2040 年全球癌症负担将达到 2 840 万例, 比 2020 年增加 7%<sup>[8]</sup>。因此对癌症的预防、诊断和治疗方面的研究引起人们广泛关注。而基于肿瘤的生物信息学分析为肿瘤的诊断和治疗打开了新的思路<sup>[9]</sup>。挖掘对多种肿瘤有效的生物标志物可以使没有有效靶点的肿瘤得到有效诊断和治疗<sup>[10]</sup>, 可以为肿瘤预防和个性化治疗策略提供新颖而深入的见解<sup>[11-13]</sup>。近日, 刘晓光等<sup>[14]</sup>人揭示了一种代谢相关的细胞死亡形式: 双硫死亡。研究发现, 在葡萄糖缺乏时, 肾癌细胞中溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 蛋白的高表达加速了还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 的耗竭, 导致二硫化物的积累, 诱导双硫应激, 这种应激激活了 Rac/WAVE 调节复合物 (WRC)-7 亚基肌动蛋白相关蛋白 2/3 (Arp2/3) 信号通路, 从而造成细胞骨架的紊乱, 最终诱导细胞发生双硫死亡<sup>[1, 14]</sup>。简而言之, 细胞骨架蛋白对二硫化物应激的敏感性介导了双硫死亡。而 PDLIM1 是一种与肌动蛋白应力纤维相关的细胞骨架蛋白<sup>[2]</sup>, 故我们合理推测 PDLIM1 可能介导双硫死亡的发生。细胞骨架蛋白在体内以协调的方式起作用, 在

细胞癌变过程中可通过重新编程, 从而参与调节肿瘤的侵袭和转移扩散<sup>[15]</sup>。故进一步分析 PDLIM1 在肿瘤中的作用, 可能为肿瘤预防、治疗找到新靶点。

本研究首次利用生物信息学系统、全面地分析 PDLIM1 在肿瘤中的作用。研究发现 PDLIM1 mRNA 过表达可以促进慢性粒细胞白血病细胞的增殖和抑制细胞凋亡, 加速其癌变的进程<sup>[16]</sup>。在乳腺癌中 PDLIM1 可通过与  $\alpha$ -辅肌动蛋白 1 和  $\alpha$ -辅肌动蛋白 -4 的相互作用, 从而参与细胞运动、肿瘤浸润与迁移。或通过抑制 CDC42 的活性, 从而参与细胞功能 (细胞形态、细胞迁移、内吞) 和细胞周期的调节<sup>[17]</sup>。还可以通过 PDZ 结构域与 CD271 羧基端含有丝氨酸的 PDZ 结合基序作用, 从而促进 CD271 依赖的胶质瘤的浸润。或者通过上皮-间充质转化相关转录因子 Slug 调控神经钙粘素和  $\beta$ -连环蛋白表达, 进而调节胶质瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[17]</sup>。我们在关于 PDLIM1 mRNA 表达与肿瘤预后的研究中发现, 在包括脑低级别胶质瘤和多形性胶质细胞瘤在内的多种胶质瘤中 PDLIM1 的高表达往往肿瘤患者预后较差, 这再次验证了我们的分析。令人值得思考的是, 在肉瘤中 PDLIM1 低表达往往提示预后较差。可能是低 PDLIM1 降低 E-钙黏素/ $\beta$ -连环蛋白复合体的稳定性, 从而促进肿瘤细胞上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT), 加速肿瘤的进展<sup>[18]</sup>。这些研究表明 PDLIM1 在多种肿瘤中的发生发展中具有良好的诊断和预后价值。

免疫细胞浸润影响肿瘤预后是毋庸置疑的<sup>[19]</sup>。而免疫疗法的应用显著改善了部分患者的预后<sup>[20]</sup>。目前常见的免疫疗法靶点包括 PD1, PDL1 和 CTLA-4 等, 它们在高浸润表型患者中都显著上调<sup>[21]</sup>。我们的研究发现 PDLIM1 的表达在以前列腺癌为首的 36 种肿瘤中与免疫浸润呈显著相关。有研究发现在卵巢癌患者中, 抗 PDLIM1 自身抗体应答与 PDLIM1 在卵巢癌组织中的高表达呈正相关, 可作为 CA125 的补充措施, 提高卵巢癌检测的能力<sup>[4]</sup>。同样在胰腺癌中, PDLIM1 也可作为自身抗原诱导体液免疫应答<sup>[17]</sup>。而在对乳腺癌的研究中发现 PDLIM1 的表达水平与 CD8<sup>+</sup> T 细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关<sup>[17, 22]</sup>。并且我们在对 PDLIM1 的免疫治疗队列分析中, 发现 PDLIM1 高表达的患者在经过免疫治疗后, 往往拥有更长的 OS。这表明 PDLIM1 高表达的患者更有接受免疫治疗的必要, 这为 PDLIM1 mRNA 高表达患者的治疗提供了新方向。

为了进一步探索 PDLIM1 在肿瘤中的作用, 我

们利用PDLIM1构建了PPI网络。发现PDLIM1主要通过参与肌动蛋白细胞骨架、细胞黏着和肿瘤等相关途径发挥作用,而肌动蛋白网络的调控是已确定的双硫死亡的机制之一<sup>[1, 14]</sup>,这再次验证了我们的推测。我们首次提出PDLIM1参与调节的网络中黏着斑蛋白(VCL)是最关键蛋白。VCL是一种与细胞-细胞和细胞-基质连接相关的细胞骨架蛋白,它被认为是参与将F-肌动蛋白锚定到膜上的几种相互作用蛋白之一,可以通过调节上皮细胞黏附分子(EPCAM)的表达来影响EMT和肿瘤免疫<sup>[23]</sup>。然后我们探讨了PDLIM1在肿瘤中的药物敏感性。发现PDLIM1最敏感的药物是Isoliquiritigenin。靶向细胞骨架蛋白并不是肿瘤治疗中的新策略,其临床疗效早在50年前就已通过其抗有丝分裂能力得到证实<sup>[15]</sup>。紫杉醇和长春新碱等微管特异性化疗药物是化疗中常见的细胞骨架特异性毒物,目前仍然是肿瘤治疗的主要药物<sup>[15]</sup>。但耐药性仍然是一个重要的未解决的临床问题,需要开发有效的新型化合物。研究表明Isoliquiritigenin已在多种疾病模型中被证实是一种强大的抗氧化剂,可通过激活Sirtuin 1和Nrf2发挥作用<sup>[24-26]</sup>。且在多种肿瘤中被证实具有潜在的治疗价值。如:Isoliquiritigenin可通过靶向p38 MAPK信号传导阻断自噬来抑制胰腺癌的进展<sup>[27]</sup>;靶向TGF- $\beta$ /Smad信号通路逆转EMT抑制转移性子宫内膜癌的进展<sup>[28]</sup>;抑制AMPK和Akt/mTOR介导的糖酵解和乳酸生成参与结直肠癌的治疗<sup>[29]</sup>。但Isoliquiritigenin是如何影响PDLIM1的还需要我们进一步的探索。

通过以上研究,我们足以有理由推测PDLIM1在肿瘤的发生发展中起重要作用。进一步探讨PDLIM1在肿瘤中的作用机制,有望为肿瘤治疗找到新的靶点。

同样,本研究还存在一些局限性:①本研究是基于公共数据库的数据进行的生物信息学分析,由于纳入分析的数据不同,预测得到的结果也存在一定偏差。②本研究中的所有预测都需要进一步的实验来验证。

综上所述,PDLIM1有潜力成为一种新的诊断性的和预后性的肿瘤标记物。并且,因为PDLIM1与免疫浸润相关,可以预测免疫治疗的疗效,故也有潜力成为一个新的分子靶点。

#### 参考文献:

- [1] LIU Xiaoguang, NIE Litong, ZHANG Yilei, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nature Cell Biology*, 2023, 25 (3): 404-414.
- [2] ZHOU Jiankang, FAN Xin, CHENG Jian, et al. PDLIM1: structure, function and implication in cancer[J]. *Cell Stress*, 2021, 5 (8): 119-127.
- [3] TSUNODA S, SIERRALTA J, SUN Y, et al. A multivalent PDZ-domain protein assembles signalling complexes in a G-protein-coupled cascade[J]. *Nature*, 1997, 388 (6639): 243-249.
- [4] QIU Cuipeng, DUAN Yaru, WANG Bofei, et al. Serum anti-PDLIM1 autoantibody as diagnostic marker in ovarian cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 698312.
- [5] HUANG Zhao, ZHOU Jiankang, WANG Kui, et al. PDLIM1 inhibits tumor metastasis through activating hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71 (5): 1643-1659.
- [6] TAN Yeru, LI Yuehua, ZHU Hongbo, et al. MiR-187/PDLIM1 gets involved in gastric cancer progression and cisplatin sensitivity of cisplatin by mediating the Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Journal of Oncology*, 2022, 2022: 5456016.
- [7] 张涛元, 丁雪梅, 李俏, 等. 人非小细胞肺癌组织中转录因子E2F家族表达与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4): 87-91.
- [8] ZHANG Taoyuan, DING Xuemei, LI Qiao, et al. Correlation analysis of transcription factor E2F family expression with clinicopathological features and prognosis in human non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 87-91.
- [9] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [10] 吴良银, 李文丽, 刘俊. 基于GEO数据的病毒相关性肝癌潜在生物标志物的筛选及生物信息学分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 106-110.
- [11] WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Screening and bioinformatics analysis of potential biomarkers for virus-associated hepatocellular carcinoma based on GEO data [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 106-110.
- [12] GROSSBERG A J, CHU L C, DEIG C R, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70 (5): 375-403.
- [13] XU Chunxiao, ZANG Yusheng, ZHAO Yuxiang, et al. Comprehensive pan-cancer analysis confirmed that ATG5 promoted the maintenance of tumor metabolism and the occurrence of tumor immune escape[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 652211.
- [14] LIU Zikai, CHEN Yiqun, SHEN Tong. Evidence based on an integrative analysis of multi-omics data on METTL7A as a molecular marker in pan-cancer[J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (2): 195.
- [15] YI Wanwan, QIAO Tingting, YANG Ziyu, et al. The regulation role and diagnostic value of fibrinogen-like protein 1 revealed by pan-cancer analysis[J]. *Materials Today Bio*, 2022, 17: 100470.

- Medical Journal, 2022, 50(2): 169-175.
- [21] YAN Peng, SUN Chong, LUAN Liangrui, et al. Hsa\_circ\_0134111 promotes intervertebral disc degeneration via sponging miR-578[J]. Cell Death Discovery, 2022, 8(1): 55.
- [22] 张珍, 王新庄. 脓毒症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 148-150.
- ZHANG Zhen, WANG Xinzhuang. Correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 148-150.
- [23] 陈德珠, 曾繁琨, 钟建, 等. 危重症脓毒症并发急性肾损伤进展至慢性肾脏病危险因素分析 [J]. 天津医药, 2021, 49(2): 165-168.
- CHEN Dezhu, ZENG Fankun, ZHONG Jian, et al. Analysis of risk factors of sepsis-induced acute kidney injury progressing to chronic kidney disease [J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(2): 165-168.
- 收稿日期: 2023-06-01  
修回日期: 2023-09-04
- 
- (上接第42页)
- [14] ZHENG Peijie, ZHOU Chuntao, DING Yuemin, et al. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2023, 42 (1): 103.
- [15] ONG Meishan, DENG Shuo, HALIM C E, et al. Cytoskeletal proteins in cancer and intracellular stress: a therapeutic perspective[J]. Cancers(Basel), 2020, 12 (1): 238.
- [16] LI L M, LUO F J, SONG X. MicroRNA-370-3p inhibits cell proliferation and induces chronic myelogenous leukaemia cell apoptosis by suppressing PDLIM1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. Neoplasma. 2020, 67 (3): 509-518.
- [17] 陆林发, 王海生. 细胞骨架蛋白 PDLIM1 在肿瘤中的研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38(6): 827-831.
- LU Linfa, WANG Haisheng. Research progress of PDLIM1 in tumors[J]. Chemistry of Life, 2018, 38(6): 827-831.
- [18] 刘永昌, 郝志强, 赵玉成, 等. 肝细胞肝癌组织中 TFAM, PDLIM1 表达及与患者临床病理特征和预后的关系 [J]. 山东医药, 2023, 63(10): 6-10.
- LIU Yongchang, HAO Zhiqiang, ZHAO Yucheng, et al. Expression of TFAM and PDLIM1 in hepatocellular carcinoma and their relationships with clinicopathological characteristics and prognosis[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(10): 6-10.
- [19] FU Chunmei, JIANG Aimin. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 3059.
- [20] YE Wenrui, LUO Cong, LIU Fangkun, et al. CD96 correlates with immune infiltration and impacts patient prognosis: a pan-cancer analysis[J]. Frontiers in Oncology. 2021, 11: 634617.
- [21] YAN Li, SONG Xiaole, YANG Gang, et al. Identification and validation of immune infiltration phenotypes in laryngeal squamous cell carcinoma by integrative multi-omics analysis[J]. Frontiers in Immunology. 2022, 13, 843467.
- [22] 龚富强. PDLIM1 在乳腺癌组织中的表达与预后的关系 [D]. 衡阳: 南华大学, 2021: 000356.
- GONG Fuqiang. Correlations of PDLIM1 Expression to Prognosis of Breast Cancer[D]. Hengyang: University of South China, 2021: 000356.
- [23] LI Huafu, WANG Chunming, LAN Linxiang, et al. High expression of vinculin predicts poor prognosis and distant metastasis and associates with influencing tumor-associated NK cell infiltration and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Aging. 2021, 13 (4): 5197-5225.
- [24] LIU Jiaqiang, ZHAO Xintong, QIN Feiyun, et al. Isoliquiritigenin mitigates oxidative damage after subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro by regulating Nrf2-dependent signaling pathway via targeting of SIRT1[J]. Phytomedicine. 2022, 105: 154262.
- [25] HUANG Xiaozhong, SHI Yujuan, CHEN Hongjin, et al. Isoliquiritigenin prevents hyperglycemia-induced renal injuries by inhibiting inflammation and oxidative stress via SIRT1-dependent mechanism[J]. Cell Death & Disease. 2020, 11 (12): 1040.
- [26] AL-QAHTANI W H, ALSHAMMARI G M, AJAREM JS, et al. Isoliquiritigenin prevents Doxorubicin-induced hepatic damage in rats by upregulating and activating SIRT1[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 146: 112594.
- [27] ZHANG Zhu, CHEN Wenqing, ZHANG Shiqing, et al. Isoliquiritigenin inhibits pancreatic cancer progression through blockade of p38 MAPK-regulated autophagy[J]. Phytomedicine. 2022, 106: 154406.
- [28] CHEN H Y, CHIANG Y F, HUANG J S, et al. Isoliquiritigenin reverses epithelial-mesenchymal transition through modulation of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in endometrial cancer[J]. Cancers. 2021, 13 (6): 1236.
- [29] WANG Gang, YU Yang, WANG Yuzhu, et al. The effects and mechanisms of isoliquiritigenin loaded nanoliposomes regulated AMPK/mTOR mediated glycolysis in colorectal cancer[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2020, 48 (1): 1231-1249.
- 收稿日期: 2023-05-16  
修回日期: 2023-10-24