

代谢相关基因 DLAT 作为肝癌诊断标志物以及治疗靶点的生物学研究

袁进¹ 罗慧娟² 刘惠¹ 刘星¹ (通讯作者)

1.深圳市福田区第二人民医院 急诊科, 广东 深圳 518049

2.深圳市福田区第二人民医院 检验科, 广东 深圳 518049

摘要: 目的: 利用生物信息学方法探讨二氢硫辛酸转乙酰化酶 (dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT) 在肝细胞性肝癌 (Liver hepatocellular carcinoma, LIHC) 中的表达及其临床意义。方法: 通过数据库分析 DLAT 在 LIHC 中的表达水平; 利用数据库研究 DLAT 表达与肿瘤临床分期的关系; 同时评估 DLAT 表达与免疫细胞浸润水平的相关性; 同时研究 DLAT 蛋白的相互作用网络。结果: DLAT 在 LIHC 中的显著高于正常组织 ($P < 0.05$), 且在不同临床分级和分期中均呈现高表达 ($P < 0.05$); DLAT 低表达的 LIHC 患者预后较好 ($P < 0.05$); DLAT 表达与多种免疫细胞的浸润水平呈正相关 ($P < 0.05$); DLAT 的功能与 PDPH 等蛋白存在相互作用。结论: DLAT 的高表达与 LIHC 患者的不良预后相关, 可能作为预测免疫细胞浸润和预后的生物学标志物。

关键词: 肝癌; 二氢硫辛酸转乙酰化酶; 代谢; 生物信息学

肝癌是一种常见的恶性肿瘤,也是消化系统中最致命的一种^[1],其中约85%为LIHC。中国LIHC相关死亡人数更是高达全球的51%^[2]。手术后高复发和高转移率导致5年生存率极低,虽然免疫和靶向治疗药物稍稍提升了LIHC患者的预后,但5年生存率仍低于20%^[3]。因此,为肝癌的诊断和治疗开辟新途径,已成为当前亟待解决的科学问题。

DLAT参与了丙酮酸代谢过程,将其转化为乙酰辅酶A^[4-5]。已有研究表明,DLAT参与了结直肠癌等多种疾病发生发展过程^[6-7]。然而,DLAT在肝癌中的研究相对较少。本研究拟探讨DLAT作为评估LIHC诊疗标志物的可能性。

1 材料与方法

1.1 UALCAN 数据库分析

UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu>)是一个主要基于TCGA数据库中的相关癌症数据进行分析的常用的数据挖掘平台^[8]。

1.2 SANGERBOX 数据库

SANGERBOX 数据库(<http://sangerbox.com/home.html>)通过互联网提供交互式图形分析工具,快速、广泛地处理收集到的数据^[9]。

1.3 TIMER 数据库

TIMER 数据库是一个用于分析肿瘤中免疫细胞相关性的数据库^[10]。

1.4 STRING 数据库

STRING 数据库(<https://string-db.org/>)用于检索蛋白间相互作用的工作的数据库,目前提供的分析功能覆盖了较多的物种,且涵盖了大量的蛋白互作信息^[11]。

1.5 统计学方法

应用各在线数据库系统默认的统计学方法分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLAT 基因表达分析

数据库分析发现 DLAT 在乳腺癌等多个肿瘤中高表达,具体见图 1A。进一步分析显示 LIHC 中的 DLAT 表达水平较正常组织显著升高,两者相比,差异显著($P < 0.001$),具体见图 1B、1C。

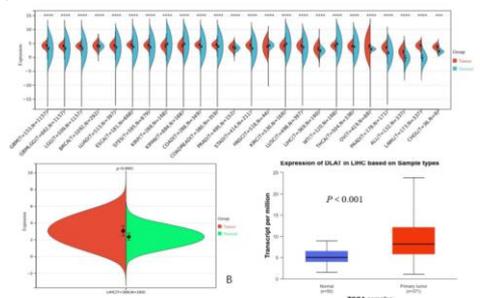
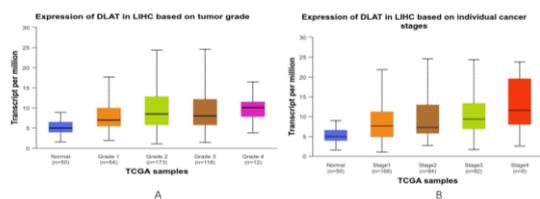


图 1A SANGERBOX 数据库中 DLAT 基因的泛癌分析; 图 1B SANGERBOX 数据库分析 DLAT 基因在 LIHC 的表达; 图 1C UALCAN 数据库分析 DLAT 在 LIHC 中的表达

图 1 数据分析

2.2 DLAT 与 LIHC 患者临床相关性分析

SANGERBOX 数据库分析结果提示各期肿瘤组织中的 DLAT 表达水平均高于正常组织,各级别肿瘤组织中的 DLAT 表达水平亦高于正常组织,差异具有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)。



(A:肿瘤分级; B:肿瘤分期)

图2 SANGERBOX 数据库分析 DLAT 与肿瘤分级分期相关性

2.3 免疫浸润分析

肿瘤的发生发展通常与 B 细胞、巨噬细胞等免疫细胞的浸润程度具有相关性,通过 TIMER 数据库对此进行了分析。结果具体见表 1。

表 1 DLAT 基因表达与 LIHC 中免疫细胞浸润水平的相关性

肿瘤	免疫细胞	相关系数	P 值
LIHC	B 细胞	0.1836	< 0.001
LIHC	CD8+ T 细胞	0.1296	< 0.05
LIHC	CD4+ T 细胞	0.2298	< 0.001
LIHC	巨噬细胞	0.3037	< 0.001
LIHC	中性粒细胞	0.3819	< 0.001
LIHC	树突状细胞	0.2768	< 0.001

2.4 DLAT 的相关蛋白作用分析

分析发现 DLAT 与 PDPH、PDHA1、PDP1 等多个蛋白质具有相互作用,相关性具有显著的统计学意义 ($P < 0.001$),具体见图 3。

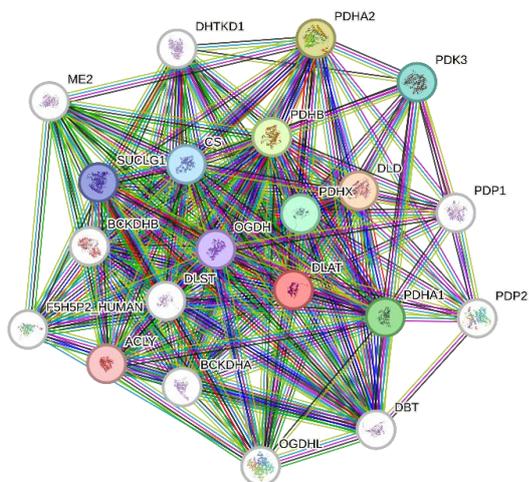


图3 DLAT 的在 LIHC 中的蛋白相互作用图

3 讨论

LIHC 的发病率持续居高不下,是恶性肿瘤死亡的重要原因^[12]。尽管综合治疗手段在临床中的普及使得治疗质量不断得到提升,使得 LIHC 患者的生存期有所延长,但其预后仍然不理想,5 年生存率较低,防控形势依然严峻^[13]。

多个数据库进行分析证实了 DLAT 在 LIHC 组织中的表达显著高于正常组织,且患者生存预后与 DLAT 表达水平呈现显著的负相关,这表明 DLAT 在 LIHC 中可能发挥重要的调控作用。此外,LIHC 患者的病理分级、临床分期与 DLAT 的表达水平呈现出显著的相关性,提示其可能参与肿瘤的生长和进展。

研究结果还显示,DLAT 的表达与免疫细胞的浸润水平呈正相关,这表明 DLAT 可能通过上调免疫细胞浸润促进肿瘤进展,从而导致不良预后。另外研究还表明 DLAT 与 PDPH 等蛋白在 LIHC 中存在相关性。

综上所述,本研究为 LIHC 的发病机制和免疫治疗研究奠定了理论基础,然而仍需结合实验进一步验证 DLAT 的生物学功能及临床意义。

参考文献:

- [1]李小钰,黄青,吴雨濛,等.2022 年全球癌症统计报告的窄谱总结和展望[J].肿瘤防治研究,2024,51(05):307-312.
- [2]陈建国,张永辉,陆建华,等.中国肝癌预防与筛检工作实践及防控挑战[J].中国肿瘤,2023,32(11):836-847.
- [3]文天川,李川,张晓赟,等.“健康中国 2030”肝癌 5 年生存率提高 15%的关键[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(11):1281-1283.
- [4]孙明明,乔亚亚,李垒垒,等.二氢硫辛酰转乙酰基酶通过乙酰化磷酸葡萄糖脱氢酶促进核酸合成[J].中国生物化学与分子生物学报,2021,37(03):339-346.
- [5]杨会军,郭响,李伟青,等.靶向铜死亡相关基因治疗类风湿关节炎生物信息学分析及干预中药的预测[J].中草药,2023,54(13):4253-4265.
- [6]张钦泉,匡鹏,董毅,等.铜死亡相关基因 DLAT 在胰腺癌中的表达及临床意义[J].联勤军事医学,2024,38(02):105-112.
- [7]王婷,李春晓,南鹏,等.基于多数据库分析代谢相关基因 DLAT 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J].解放军医学杂志,2019,44(04):311-317.
- [8]周仁龙,李凌波,闫岩,等.血型 CD36 基因在泛癌中的综合分析[J].临床输血与检验,2024,26(02):251-261.

[9]江鹏.基于多数据库分析 GPX7 基因在骨软组织肉瘤中的表达及临床意义[J].临床医学研究与实践,2024,9(13):31-34.

[10]李茜,史艳丽.核糖体蛋白 8 在骨软组织肉瘤中的表达及其与预后和免疫浸润的相关性分析[J].医学信息,2025,38(05):8-15.

[11]王彦凤,马磊,王宝祯,等.胃癌中 COL6 基因家族的生物信息学分析[J].宁夏医科大学学报,2024,46(02):137-145

[12]袁玉峰,张中林.肝癌转化治疗中几个需要重视的问题[J].腹部外科,2024,37(03):155-160.

[13]方绅哲,李宏.靶向治疗联合 TACE 治疗原发性肝癌研究进展[J].生命的化学,2022,42(09):1729-1737.

作者简介:袁进(1985—),男,1985年出生,汉族,大学本科,湖南湘潭人,普通外科主治医师,主要从事腹部外科常见多发疾病的诊断和治疗。