

有利。

参考文献

- [1] 葛美芳, 陈悦霞. 老年 2 型糖尿病患者合并心脑血管疾病危险因素分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 175 (5): 48-50.
- [2] 王君东, 陈松旺, 赵丹丹, 等. 2 型糖尿病伴高血压患者颈动脉粥样硬化病变的超声诊断价值分析 [J]. 贵州医药, 2017, 41 (12): 1313-1315.
- [3] 张佳新, 刘师伟, 李欣. Irisin 水平变化在 T2DM 患者二甲双胍

治疗中与动脉粥样硬化指标的关系研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45 (3): 131-132.

- [4] 韩锦铂, 王一国. 肝脏糖异生的调控 [J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 3 (7): 11-14.
- [5] 梅周, 殷应传, 周晓惠, 等. 胰岛素泵对 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者糖脂代谢及氧化应激的影响 [J]. 中国医刊, 2020, 55 (2): 200-202.
- [6] 孙明珠, 李秀丽, 许楠, 等. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清蛋白激酶 C ϵ 活性和胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39 (3): 287-290.

• 临床研究 •

基于数据挖掘分析 G 蛋白偶联受体 116 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及功能预测

福建省立医院病理科 (福州 350001) 程 辉

【摘要】 目的 通过数据挖掘分析 G 蛋白偶联受体 116 (GPR116) 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的表达及功能预测。**方法** 基于多个国际公认数据库中有关 GPR116 的表达谱及临床数据, 分析 DLBCL 中 GPR116 的表达情况、临床病理参数及生存预后的关系, 并通过基因本体 (GO) 分析以及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析对 GPR116 进行功能注释及通路富集分析。**结果** 与正常对照相比, GPR116 在 DLBCL 中的表达显著上调, 其表达与 DLBCL 患者的年龄、性别、肿瘤分期等相关, 与 DLBCL 患者预后不良有关。GPR116 共表达基因主要参与细胞外结构、细胞外基质组成、血管形成调节及细胞基质黏附等过程, 并显著富集于多个致癌信号通路、黏着斑途径、ECM-受体相互作用等相关通路。**结论** GPR116 在 DLBCL 中起癌基因的作用, 可能是 DLBCL 的一个可靠的诊疗靶点。

【关键词】 GPR116; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 生物信息学; 预后

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)03-0022-05

Analysis of GPR116 expression and function prediction in diffuse large B cell lymphoma based on data mining

CHENG Hui. Department of Pathology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To analyze GPR116 expression and function prediction in diffuse large B cell lymphoma by data mining. **Methods** Based on the expression profiles and clinical data of GPR116 in several internationally recognized databases, we analyzed the expression of GPR116 and the relationship between clinicopathological parameters and survival prognosis. And we further predicted the possible biological function by GO and KEGG analysis. **Results** Compared with the control, GPR116 expression in DLBCL was significantly up-regulated, which was related to the age, gender, tumor stage of DLBCL, and the patients with high GPR116 expressions had poor prognosis. GPR116 co-expressed genes were mainly involved in the process of extracellular structure, extracellular matrix composition, vascular regulation and matrix adhesion, and were significantly enriched in multiple carcinogenic signaling pathways, focal adhesion, ECM-receptor interaction. **Conclusion** GPR116 plays a role of oncogene in DLBCL, which may be a reliable diagnosis and treatment target of DLBCL.

【Key words】 GPR116; diffuse large B-cell lymphoma; bioinformatics; prognosis

非霍奇金淋巴瘤是全球第十位最常见的肿瘤, 其最常见的亚型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 约占 30%, 表现为一组异质性的侵袭性淋巴瘤, 晚期 DLBCL 患者复发转移率高, 5 年生存率低^[1]。尽管许多先进

的治疗策略被用于 DLBCL 患者的治疗, 包括分子靶向治疗和免疫治疗, 但由于肿瘤复发、转移和耐药率高, 其总体预后仍然不尽如人意。G 蛋白偶联受体 116 (G-protein-coupled receptor 116, GPR116) 作为 G-蛋白偶联受体蛋白家族的一员,

参与生物体的多种病理生理过程。有文献研究表明, GPR116 在乳腺癌及结肠癌等实体瘤中呈高表达水平, 其被认为是一个未来潜在的治疗靶点^[2-3]。本研究基于多个公共数据库进行多维度分析, 旨在评估 GPR116 在 DLBCL 中的预后价值及其可能的致癌作用, 并通过数据挖掘揭示其潜在机制, 研究结果可能为 DLBCL 的诊断和治疗提供新的靶点和策略。现总结报告如下。

1 数据来源和方法

1.1 GPR116 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达:

TCGA 可视化工具 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn>) 是提供全面人类癌症表达谱数据的开放性数据库, 显示癌症和正常样本中基因的表达信息。在 GEPIA 数据库 “single gene analysis” 模块进行检索, “enter gene name” 输入基因 “GPR116”, 点击 “GoPIA”, 随后在 “gene” 输入 “GPR116”, “Datasets Selection” 选择 “DLBCL”, 点击 “Add”, 最后点击 “Plot”, 运用此数据库研究 GPR116 基因在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达情况。

1.2 GPR116 表达与 DLBCL 临床病理特征及生存预后的相关性:

UALCAN 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/>) 是基于 3 个 RNA-seq 数据库和 TCGA 数据库用于分析癌症组学数据的综合交互式网络资源, 本研究在 UALCAN 数据库 “TCGA Analysis” 模块检索, “TCGA dataset” 选择 “Lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma”, 在 “Enter gene symbol (s)” 框中输入基因 “GPR116”, 点击 “Explore”, 分析 GPR116 的表达水平与 DLBCL 患者的临床病理特征及生存预后的关系。

1.3 GPR116 共表达基因富集分析和通路注释:

LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org>) 是基于 TCGA 数据库的多维度数据集, 收集了 32 种癌症类型的多组学数据和临床数据。筛选条件为: “STEP-1: Select Cancer Cohort” 选择 “TCGA_DLBC”, “STEP-2: Search Dataset” 选择 “Datatype-RNAseq” 及 “Platform-HiSeq RNA”, “STEP-3: Search Attribute” 输入基因 “GPR116”, “STEP-4: Target Dataset” 选择 “Data type-RNAseq” 及 “Platform-HiSeq RNA”, “STEP-5: Statistical Method” 选择 “Pearson Correlation-test”, 点击 “Submit Query”。以 Pearson 相关系数为基础, 通过 LinkedOmics 数据库检索 DLBCL

中与 GPR116 正相关及负相关表达的基因 (GPR116 共表达基因), 进行热图分析。后续利用上述共表达基因进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释以及京都基因与基因组百科全书 (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 探讨 GPR116 可能影响的生物学功能和信号传导途径, GO 分析包括生物学过程 (BP)、细胞组成 (CC) 和分子功能 (MF)。GO 和 KEGG 分析均使用 R 软件 (v. 3.6.0) 中相应的 Bioconductor 包进行, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GPR116 在 DLBCL 中的表达情况:

通过 GEPIA 数据库分析 GPR116 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤及相应癌旁组织的 mRNA 表达水平, 结果显示, 与正常癌旁组织相比, DLBCL 中 GPR116 的表达显著升高 (图 1)。

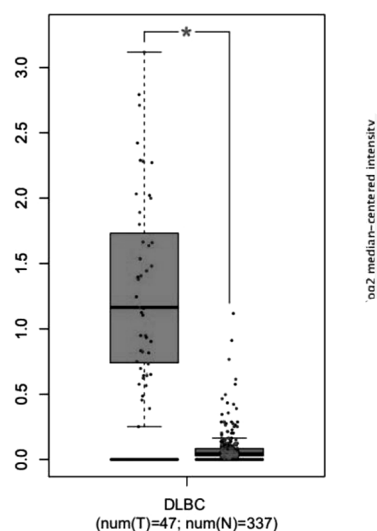
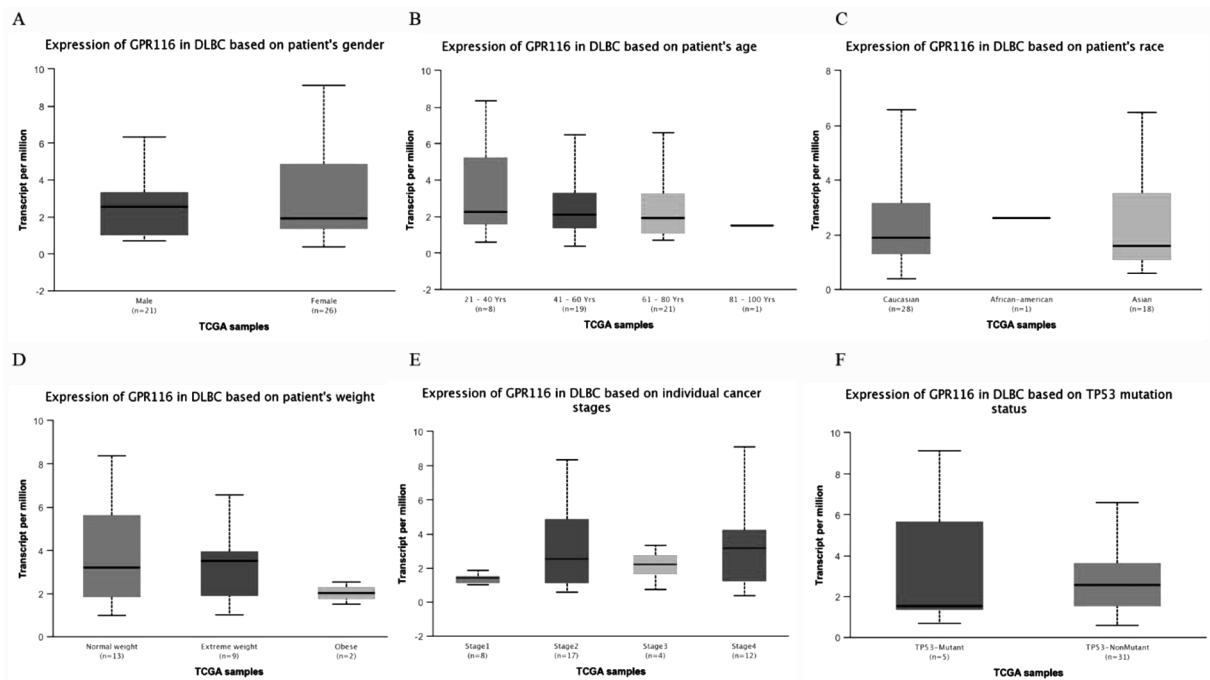


图 1 GPR116 在 DLBCL 中的差异性表达

2.2 GPR116 表达与 DLBCL 临床病理特征及生存预后的相关性:

利用 UALCAN 数据库分析 GPR116 的表达与 DLBCL 患者临床病理参数的关系, 箱型图显示 GPR116 在 DLBCL 中的表达与患者性别、年龄、种族、体质量、分期及 TP53 突变情况的关系 (图 2)。

通过 UALCAN 数据库进一步利用 TCGA 队列研究 GPR116 表达与 DLBCL 患者预后的相关性, Kaplan-Meier 曲线显示: GPR116 高表达组的生存率显著低于 GPR116 低表达组 ($P = 0.039$), 提示 GPR116 上调与 DLBCL 预后不良相关 (图 3)。



注：A 性别；B 年龄；C 人种；D 体质量；E 分期；F TP53 突变情况。

图 2 GPR116 表达与 DLBCL 临床病理特征的相关性

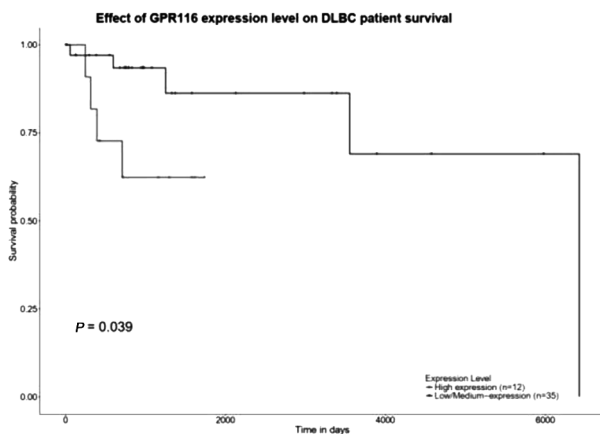
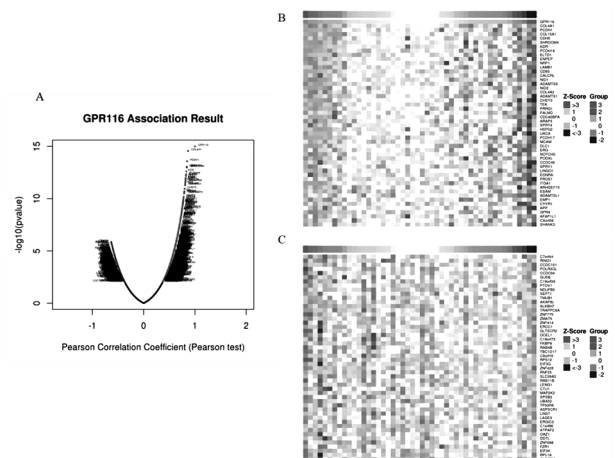


图 3 GPR116 表达与 DLBCL 患者的生存期关系

2.3 GPR116 共表达基因 GO 富集和 KEGG 通路分析：通过 LinkedOmics 数据库检索 DLBCL 队列中 GPR116 的共表达基因，以 Pearson 相关检验绘制 GPR116 与其相关基因的火山图和热图，热图显示前 50 位与 DLBCL 中 GPR116 正相关和负相关基因，红色表示正相关基因，蓝色表示负相关基因。因此，我们推测 GPR116 对 DLBCL 的转录组有着广泛的影响（图 4）。

我们进一步对获得的 GPR116 共表达基因进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析，GO 分析表明：这些共表达基因主要分布在胞外基质、含胶原



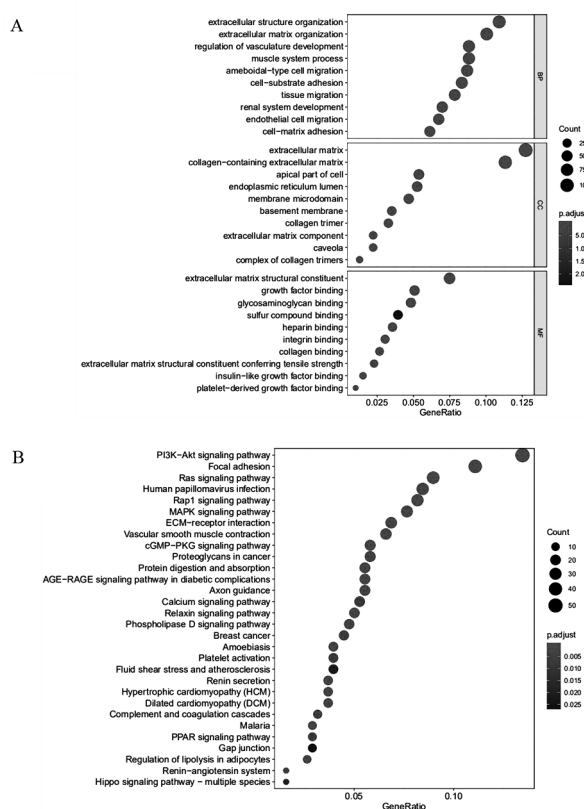
注：A 火山图；B 正相关基因；C 负相关基因。

图 4 GPR116 与其共表达基因的火山图和热图

的细胞外基质、内质网腔及膜微结构域等，分子功能主要集中在细胞外基质结构成分、生长因子结合、糖胺聚糖结合等，主要参与的生物过程是细胞外结构、细胞外基质组成、血管形成调节、阿米巴型细胞迁移及细胞基质黏附等（图 5A）。KEGG 分析结果显示大部分共表达基因显著富集于 PI3K-AKT、Ras、Rap1 及 MAPK 等多个致癌信号通路、黏着斑途径、ECM-受体相互作用及肿瘤蛋白聚糖调节等相关通路（图 5B）。

3 讨论

DLBCL 是血液肿瘤最常见的诊断亚型，是一



注：A GO 分析；B KEGG 分析。

图 5 GPR116 共表达基因 GO 功能注释和 KEGG 通路分析

种分子异质性疾病，年发病率超过 10 万例。尽管 DLBCL 是一种可治愈的淋巴瘤，但还是有高达 40% 的患者死于这种癌症^[4]。目前 DLBCL 的病理和机制仍然不明确，破译 DLBCL 发生发展过程中调控的基因和信号通路将有助于指导治疗效果，使 DLBCL 患者获得更好的临床结局。

G 蛋白偶联受体 (GPCR) 是较重要的膜蛋白之一，在癌症疾病的治疗中受到关注，GPCR 信号已被发现在促进细胞生长、生存、转移和耐药性方面发挥重要作用^[5]。GPCRs 是癌症治疗干预的主要靶点，占有药物靶点的 50%^[6]。据报道，GPCRs 参与了多种癌症的增殖、迁移和侵袭^[3,7-8]。在这些 GPCRs 中，GPR116 是 GPCRs 家族黏附亚型的成员。Yang 等^[2]发现 GPR116 在结肠癌中表达异常上调，并与远处转移有关，体外实验结果表明其可能通过 AKT/EKR 信号途径驱动大肠癌细胞上皮间质转化，导致肿瘤转移。Tang 等^[3]发现 GPR116 可能通过 Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase 信号通路与乳腺癌的分期、转移和进展密切相关。令人振奋的是，Muthiah 等^[9]从乳腺癌治疗的新视角出发，对 GPR116 的结构预测、分子对接和动态

模拟进行研究，研究结果表明阿霉素等已知的 FDA 批准的抗癌药物可有效地靶向 GPR116。

目前对 GPR116 在 DLBCL 发生发展中的作用知之甚少，两者的关系尚未被阐述。为了更详细地了解 GPR116 在 DLBCL 中的潜在功能及其调控网络，我们对公开数据进行了生物信息学分析，以指导 DLBCL 的未来研究。我们的研究表明，与相应的癌旁组织相比，GPR116 在 DLBCL 组织中的表达显著上调，并与 DLBCL 肿瘤分期有关。重要的是，Kaplan-Meier 曲线显示 GPR116 高表达的患者生存时间明显短于 GPR116 低表达的患者，提示 GPR116 上调与 DLBCL 预后不良相关，可作为一个潜在的诊断和预后指标，值得进一步临床验证。

为了进一步了解 GPR116 在 DLBCL 中的生物学意义，采用 LinkedOmics 的功能模块检测 DLBCL 队列中 GPR116 的共表达模式，并对 GPR116 及其共表达基因进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。GO 分析结果显示 GPR116 主要参与细胞外结构、细胞外基质组成及细胞基质黏附等的生物过程，在细胞外基质、细胞黏附和运动中发挥重要作用。KEGG 分析结果提示 GPR116 共表达基因显著富集于多个致癌信号通路（包括 PI3K-AKT、Ras、Rap1 及 MAPK）、黏着斑途径、ECM-受体相互作用等，上述结果与既往研究高度一致。

综上所述，本研究为 GPR116 在 DLBCL 发生中的重要性及其作为 DLBCL 生物标志物的潜力提供了多层次的证据。我们的研究表明 GPR116 在 DLBCL 中显著上调，可能是 DLBCL 的危险因素，甚至是潜在的治疗靶点，但这些发现需要大规模的 DLBCL 基因组学研究和随后的功能研究。

参考文献

- [1] Reddy A, Zhang J, Davis N S, et al. Genetic and Functional drivers of diffuse large b cell lymphoma [J]. Cell, 2017, 171 (2): 481-494.
- [2] Yang L, Lin X L, Liang W, et al. High expression of GPR116 indicates poor survival outcome and promotes tumor progression in colorectal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8 (29): 47943-47956.
- [3] Tang X L, Jin R R, Qu G J, et al. GPR116, an adhesion G-protein-coupled receptor, promotes breast cancer metastasis via the Gαq-p63RhoGEF-Rho GTPase pathway [J]. Cancer Res, 2013, 73 (20): 6206-6218.
- [4] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V E, et al. Cancer genome landscapes [J]. Science, 2013, 339 (6127): 1546-1558.

- [5] Dorsam R T, Gutkind J S. G-protein-coupled receptors and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7 (2): 79-94.
- [6] Marinissen M J, Gutkind J S. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms [J]. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22 (7): 368-376.
- [7] Zhang X, Liu D, Hayashida Y, et al. G Protein-coupled receptor 87 (GPR87) promotes cell proliferation in human bladder cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (10): 24319-24331.
- [8] Shang D, Li Z, Zhu Z, et al. Baicalein suppresses 17- β -estradiol-induced migration, adhesion and invasion of breast cancer cells via the G protein-coupled receptor 30 signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 33 (4): 2077-2085.
- [9] Muthiah I, Rajendran K, Dhanaraj P, et al. In silico structure prediction, molecular docking and dynamic simulation studies on G Protein-Coupled Receptor 116: a novel insight into breast cancer therapy [J]. J Biomol Struct Dyn, 2020: 1-9.

• 临床研究 •

肺部穿刺活检联合血清 SCC、CEA、NSE 诊断肺癌的价值

华侨大学附属厦门长庚医院呼吸与危重症医学科 (厦门 361028) 李天林 余 薇 陈 亮 李远鹏 黄馨莹
许东平 刘俊安

【摘 要】 目的 探讨肺部穿刺活检联合鳞癌抗原 (SCC)、癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 检测诊断肺癌的价值分析。**方法** 选取本院 2016 年 1 月至 2020 年 4 月就诊的 90 例确诊肺癌患者为观察组, 选取同时期来院就诊的 90 例肺部良性病变患者及 90 例健康体检者分别作为良性组与对照组, 比较 3 组血清 SCC、CEA、NSE 水平, 同时分析观察组不同病理类型、分期上述指标的差异, 分析肺部穿刺活检、血清 SCC、CEA、NSE 单独及联合检测在肺癌诊断中的价值。**结果** 观察组血清 SCC、CEA、NSE 水平均高于良性组及对照组 ($P < 0.05$); 肺鳞癌者血清 SCC 水平较肺腺癌及小细胞肺癌明显升高 ($P < 0.05$); 小细胞肺癌者血清 NSE 水平较肺腺癌及肺鳞癌明显升高 ($P < 0.05$); 肺腺癌者血清 CEA 水平较肺鳞癌及小细胞肺癌明显升高 ($P < 0.05$); 周围型肺癌穿刺活检阳性率为 94.64%, 并发症发生率为 25.56%; 穿刺活检联合 SCC、CEA、NSE 检测诊断肺癌的敏感度 95.56%, 特异度 100%。**结论** 肺部穿刺活检诊断周围型肺癌阳性率高, 并发症少, 联合 SCC、CEA、NSE 检测能提高诊断肺癌的敏感度与特异度, 具有较高临床价值。

【关键词】 肺部穿刺活检; 鳞癌抗原; 癌胚抗原; 肺癌; 临床价值

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)03-0026-04

Value of lung biopsy combined with SCC, CEA and NSE in the diagnosis of lung cancer LI Tianlin, YU Wei, CHEN Liang, LI Yuanpeng, HUANG Xinying, XU Dongping, LIU Junan. Department of Respiratory, Xiamen Changgeng Hospital Affiliated to Huaqiao University, Xiamen, Fujian 361028, China

【Abstract】 Objective To study the value of lung biopsy combined with SCC, CEA and NSE in the diagnosis of lung cancer. **Methods** Ninety patients with lung cancer in our hospital from January 2016 to April 2020 were selected as the observation group, and 90 patients with pulmonary benign disease and 90 healthy persons were selected as benign group and control group respectively. The serum levels of SCC, CEA and NSE in the three groups were compared, and the differences of the above indexes in different pathological types and stages of the observation group were analyzed, and the value of lung biopsy and serum three separate and combined detection in the diagnosis of lung cancer was analyzed. **Results** The serum levels of SCC, CEA and NSE in the observation group were higher than those in the benign group or the control group ($P < 0.05$); the serum SCC level of patients with lung squamous cell carcinoma was significantly higher than that of lung adenocarcinoma and small cell lung cancer ($P < 0.05$); the serum NSE level of small cell lung cancer was significantly higher than that of lung adenocarcinoma and small cell lung cancer ($P < 0.05$); the serum CEA level of lung adenocarcinoma was significantly higher than that of lung squamous cell carcinoma and small cell lung cancer ($P < 0.05$). The positive rate of biopsy was 94.64% and the incidence of complications was 25.56%. The sensitivity and specificity of biopsy combined with SCC, CEA and NSE were 95.56% and 100%, respectively. **Conclusion** Lung biopsy has high positive rate and less complications in the diagnosis of peripheral lung cancer. Combined detection of SCC, CEA and NSE can improve the sensitivity and specificity of diagnosis of lung cancer, and has high clinical value.

【Key words】 lung biopsy; SCC; CEA; lung cancer; clinical value