

• 临床研究 •

基于 TCGA 数据库分析 SLC12A5 在肾透明细胞癌中的表达及临床意义

福建省妇幼保健院 福建医科大学附属医院 (福州 350001) 刘颖 周锦豪 牛培广 史道华¹

【摘要】目的 探讨溶质载体家族 12A5 基因 (SLC12A5) 在肾透明细胞癌组织中的表达及临床意义。**方法** 采用癌基因组图谱 (TCGA) 数据库分析 SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌和正常组织中的表达差异。应用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析法分析 SLC12A5 mRNA 表达水平与肾透明细胞癌患者预后的相关性。**结果** 肾透明细胞癌组织中 SLC12A5 mRNA 的表达水平显著高于正常组织, 且与肾透明细胞癌患者总生存时间呈负相关。**结论** SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌组织高表达, 且与患者预后显著相关。该指标可作为预测肾透明细胞癌患者预后的独立危险因素。

【关键词】 SLC12A5; 肾透明细胞癌; 预后; TCGA; 生物信息学

【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2021)04-0001-03

Expression of SLC12A5 and its clinical significance in clear cell renal cell carcinoma: an analysis based on the TCGA database

LIU Ying, ZHOU Jintuo, NIU Peiguang, SHI Daohua. Fujian Maternity and Child Health Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】Objective To investigate the mRNA expression of SLC12A5 and its clinical significance in clear cell renal cell (CCRC) carcinoma patients. **Methods** The expression of SLC12A5 between clear cell renal cell carcinoma tissues and normal tissues based on the data from TCGA dataset were compared. Kaplan-Meier analysis and Cox analysis were performed to determine the prognosis value in clear cell renal cell carcinoma. **Results** The expression of SLC12A5 was higher in clear cell renal cell carcinoma tissues than that in normal tissues, and was negatively associated with the OS of patients with CCRC. **Conclusion** SLC12A5 mRNA expression is higher in clear cell renal cell carcinoma tissues than that in normal tissues, and is significantly related with the prognosis of patients, and is an independent risk factor for clear cell renal cell carcinoma.

【Key words】 SLC12A5; clear cell renal cell carcinoma; prognosis; bioinformatics

肾透明细胞癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 是肾癌中最常见的类型, 约占肾癌的 80% 左右^[1]。近年来, 其发病率呈逐年上升的趋势。肾透明细胞癌通常对放疗、化学治疗和免疫治疗不敏感, 目前主要的治疗方法是手术治疗^[2]。60% 的肾透明细胞癌患者在诊断后 1~2 年死亡, 30% 的肾透明细胞癌患者在诊断时就发生远处转移^[3]。因此, 寻找肾透明细胞癌早期诊断和预测预后的生物标志物, 对其治疗和预后判定有重要意义。SLC12A5 是溶质载体家族 12 亚组中的成员之一, 位于人染色体 20q13.12, 最早在小鼠脑内发现^[4]。研究表明, SLC12A5 与肿瘤的发生发展密切相关, 在结直肠癌、膀胱上皮癌、卵巢癌等癌症中高表达, 且与患者的不良预后相关^[5-6]; 但 SLC12A5 在肾透明细胞癌组织中的表达及其临床意义的报道尚不多见。本研究利用 TCGA 数据库探讨 SLC12A5

mRNA 表达在肾透明细胞癌患者预后的价值, 旨在发掘与肾透明细胞癌治疗相关的生物标志物。

1 材料与方法

1.1 数据来源: 本研究的数据均来源于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)。TCGA 是由美国国家癌症研究所和国家人类基因组研究所合作建立的癌症研究项目, 提供了一个免费的全方位癌症研究参考数据库, 收集整理癌症相关的各种数据, 涵盖了表观遗传, 基因组, 转录组, 蛋白组等各个组学数据。

1.2 数据收集方法: 从 TCGA 数据库下载 TCGA-KIRC 测序数据集, 包括临床信息和基因表达数据, 从基因表达数据中提取 SLC12A5 mRNA 表达数据, 从临床信息中提取样本相应的临床资料, 包括生存时间、生存状态、年龄、性别、临床分级、病

理分期和 TMN 分期等。将 SLC12A5 mRNA 表达数据按照样本号与临床资料进行匹配,同时排除非原发肿瘤以及不含生存信息和基因表达数据的样本,最终获得 598 例样本,包括 526 例肾透明细胞癌组织样本和 72 例癌旁正常组织样本,用于后续分析。

1.3 统计学分析:所有的统计分析均采用 R 语言(3.6.1),Wilcoxon 秩和检验比较 SLC12A5 mRNA 在正常组织和肾透明细胞癌组织中表达的差异;根据 SLC12A5 mRNA 表达水平的中位数,分为 SLC12A5 mRNA 高表达组和低表达组,用 Kaplan-Meier 方法分析高表达组与低表达组患者总体生存时间的差异;单因素、多因素分析 SLC12A5 mRNA 表达水平与临床病理参数、肾透明细胞癌临床预后的相关性。 $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌组织中的表达:比较 SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌组织和正常组织中的表达水平,结果发现,肾透明细胞癌组 SLC12A5 mRNA 相对表达水平 0.106 3 (0.067 5, 0.172 3) 明显高于正常对照组的 0.022 7 (0.013 6, 0.027 0) ($P < 0.01$, 图 1)。

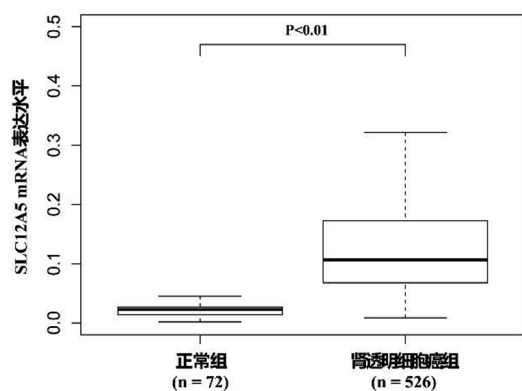


图 1 肾透明细胞癌组织和正常组织 SLC12A5 mRNA 表达水平对比

2.2 SLC12A5 mRNA 表达与肾透明细胞癌患者预后的 Kaplan-Meier 分析:采用 SLC12A5 mRNA 表达中位数 0.079 4 为界,将 526 例肾透明细胞癌患者分为高表达组 ($n = 263$),和低表达组 ($n = 263$)。Kaplan-Meier 分析显示,SLC12A5 mRNA 低表达组 5 年生存率高于 SLC12A5 mRNA 高表达组 ($P < 0.01$, 图 2)。

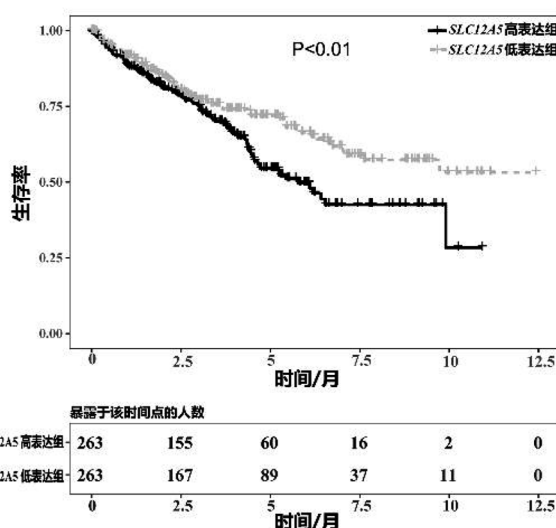


图 2 SLC12A5 mRNA 表达水平与患者总体生存时间的关系

2.3 肾透明细胞癌预后相关因素的单因素和多因素分析:单因素分析结果表明,SLC12A5 mRNA 表达水平、年龄、分级、T 分期、M 分期、N 分期与肾透明细胞癌患者的预后相关;进一步多因素 Cox 比例风险回归分析结果表明,SLC12A5 mRNA 表达水平的 HR 值为 3.301 ($P < 0.01$),是预测肾透明细胞癌患者预后不良的独立危险因素。具体见表 1。

表 1 影响肾透明细胞癌患者预后的单因素和多因素分析

参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
年龄	1.023	1.005~1.042	0.01	1.037	1.016~1.058	<0.01
性别	1.046	0.685~1.597	0.83	1.345	0.850~2.130	0.20
M 分期	4.119	2.664~6.369	<0.01	2.251	1.039~4.879	0.04
N 分期	3.437	1.824~6.477	<0.01	2.117	1.080~4.152	0.03
T 分期	1.927	1.522~2.440	<0.01	1.115	0.704~1.766	0.64
病理分期	1.017	0.669~1.546	0.93	1.353	0.859~2.130	0.19
分级	1.875	1.547~2.274	<0.01	1.328	0.799~2.207	0.27
SLC12A5 mRNA	4.245	2.166~8.319	<0.01	3.301	1.465~7.436	<0.01

3 讨论

近年来,肾透明细胞癌发病率呈逐年上升的趋势。寻找早期诊断和预测预后的生物标志物,对肾透明细胞癌的治疗和预后判断有重大意义。本研究主要利用生物信息学方法分析肾透明细胞癌组织中 SLC12A5 mRNA 表达水平,及其在肾透明细胞癌患者预后判断的价值。结果表明,肾透明细胞癌组织中的 SLC12A5 mRNA 表达水平显著高于正常组

织, Kaplan-Meier 分析发现, SLC12A5 mRNA 表达水平与肾透明细胞癌患者的总体生存时间呈负相关。单因素与多因素分析证实了 SLC12A5 mRNA 表达水平可以作为预测肾透明细胞癌患者预后的独立危险因素。

多项研究表明 SLC12A5 在膀胱尿路上皮癌、卵巢癌、结直肠癌等中均呈现高表达, 在这些肿瘤的发生发展过程中起着极其重要的作用^[7-8]。SLC12A5 有抑制肿瘤细胞凋亡、促进细胞增殖和转移的作用。SLC12A5 通过抑制 AIF-EndoG 依赖性凋亡途径的激活来抑制肿瘤细胞凋亡; 通过调节细胞周期的进程, 来达到促进 DNA 合成并促进 G1-S 期转变, 促进细胞增殖; 通过介导 MMP 和纤连蛋白等基质结构的关键元素来实现促进肿瘤转移^[6,9]。本研究也有发现, SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌组织中呈高表达状态, 且与病理分级、T 分期、淋巴结转移和远处转移相关, SLC12A5 mRNA 的表达水平虽然对于肾透明细胞癌患者具有较高的诊断价值; 但是 SLC12A5 在肾透明细胞癌的发展和发生过程中的作用尚不明确, 具体机制还有待学者们深入研究。

既往研究表明, SLC12A5 与癌症患者的预后表现有极大的关系。研究发现, SLC12A5 的表达水平与结直肠癌、卵巢癌、胶质瘤患者的不良预后显著相关, 且可以作为预测结直肠癌、卵巢癌患者不良预后的独立因素^[9-11]。与文献报道的一致, 本研究发现, SLC12A5 mRNA 的表达水平与肾透明细胞癌的不良预后显著相关, SLC12A5 mRNA 表达水平低的患者总体生存时间比高表达的患者明显要长; 单因素分析结果显示, SLC12A5 mRNA 表达与肾透明细胞癌患者的预后相关; 多因素分析证实, SLC12A5 mRNA 表达水平可作为预测肾透明细胞癌患者预后的独立危险因素。

本研究不足之处是, 仅分析了 SLC12A5 mRNA 转录水平的数据, 并未涉及蛋白水平的研究, 尤其是尚不明确 SLC12A5 在肾透明细胞癌发生发展中的具体机制, 还需要从实验研究入手进一步验证。综上所述, 本研究发现, SLC12A5 mRNA 在肾透明细胞癌中表达显著增高, 且对肾

透明细胞癌的预后具有较好的预测价值。

参考文献

- [1] Zhou J, Zhu Y, Liu Y, et al. High PRAS40 mRNA expression and its role in prognosis of clear cell renal cell carcinoma [J]. Translational andrology and urology, 2020, 9 (4): 1650-1660.
- [2] Zhang X, Wang Z, Zeng Z, et al. Bioinformatic analysis identifying FGF1 gene as a new prognostic indicator in clear cell Renal Cell Carcinoma [J]. Cancer cell international, 2021, 21 (1): 222-238.
- [3] 储昭阳, 朱向明, 江峰, 等. TNFSF13B 通过影响肿瘤微环境免疫细胞不利于肾透明细胞癌的预后 [J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40 (02): 107-113.
- [4] Liu J Y, Dai Y B, Li X, et al. Solute carrier family 12 member 5 promotes tumor invasion/metastasis of bladder urothelial carcinoma by enhancing NF- κ B/MMP-7 signaling pathway [J]. Cell Death & Disease, 2017, 8 (3): e2691.
- [5] Xu L X, Li X X, Cai M Y, et al. Increased expression of Solute carrier family 12 member 5 via gene amplification contributes to tumour progression and metastasis and associates with poor survival in colorectal cancer [J]. Gut, 2016, 65 (4): 635-646.
- [6] Yang G P, He W P, Tan J F, et al. Overexpression of SLC12A5 is associated with tumor progression and poor survival in ovarian carcinoma [J]. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society, 2019, 29 (8): 1280-1284.
- [7] 王晓元, 李曙光, 赵轶峰, 等. SLC12A5 在结直肠癌中的表达及其临床意义 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49 (02): 148-151.
- [8] 王晓元, 赵轶峰, 杨永江, 等. SLC12A5 和 Ki-67 在结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53 (03): 420-424.
- [9] Wang L, Zhang Q, Wu P, et al. SLC12A5 interacts and enhances SOX18 activity to promote bladder urothelial carcinoma progression via upregulating MMP7 [J]. Cancer science, 2020, 111 (7): 2349-2360.
- [10] Li C, Pu B, Gu L, et al. Identification of key modules and hub genes in glioblastoma multiforme based on co-expression network analysis [J]. FEBS open bio, 2021, 11 (3): 833-850.
- [11] 王晓元, 李曙光, 赵轶峰, 等. 结直肠癌组织中 SLC12A5、MMP-7 表达变化及意义 [J]. 山东医药, 2017, 57 (41): 65-67.