

要进一步研究证实上述观点。

参考文献

- [1] Wessler S, Krisch L M, Elmer D P, et al. From inflammation to gastric cancer- the importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases [J]. Cell Commun Signal, 2017, 15 (1): 15.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (6): 364-378.
- [3] Tsay F W, Hsu P I. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases [J]. J Biomed Sci, 2018, 25 (1): 65.
- [4] Polyzos S A, Papaefthymiou, Douberis M, et al. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15 (3): 845-846.
- [5] Wang F, Fu Y, Lv Z, et al. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis [J]. Endocr Res, 2014, 39 (1): 7-12.
- [6] 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21 (2): 177-186.
- [7] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64 (1): 73-84.
- [8] Maharshi V, Gupta P, Kumar V L, et al. Effect of Helicobacter pylori-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study [J]. Gastroenterol Report, 2019, 8 (2): 104-110.
- [9] Nagy P, Tahansson S, Molloy-Bland M, et al. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA [J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8.
- [10] Upala S, Sanguankee A. Association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a meta-analysis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 (2): 176-177.
- [11] Siregar G A, Halim S, Sitepu V R, et al. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in Helicobacter pylori infection and their association with degree of gastritis [J]. Acta Med Indones, 2015, 47 (2): 120-126.
- [12] Akash M S H, Rehman K, Liaqat A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (1): 105-110.

• 临床研究 •

泛癌症分析 SPOCK1 基因的表达及预后评估

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内镜中心 (福州 350001) 林晓露 梁 玮 黄小杰 杨士杰 郭仙斌 邓万银¹

【摘要】 目的 探讨 SPOCK1 基因在泛癌中的诊断价值及肿瘤预后评估的作用。方法 通过基因型组织表达 (GTEx)、癌症细胞系百科全书 (CCLE) 及癌症基因组图谱 (TCGA) 在内的多个数据库, 评估 SPOCK1 基因在泛癌分析中的表达模式, ROC 曲线分析 SPOCK1 基因在泛癌中的诊断价值, Cox 回归及 Kaplan-Meier 分析在泛癌中 SPOCK1 基因表达与肿瘤预后的相关性。结果 多个数据库的差异分析结果显示 SPOCK1 的表达在泛癌中不一致的上调或下调, 表达模式存在内在的差异。ROC 曲线显示 SPOCK1 在预测 14 种癌症类型方面具有一定的准确性 ($AUC > 0.7$), 在预测宫颈鳞癌和腺癌、胆管癌和睾丸癌具有较高的准确性 ($AUC > 0.9$)。生存分析则提示 SPOCK1 高表达与膀胱尿路上皮癌、乳腺浸润癌、肾透明细胞癌、肺癌、胰腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、间皮瘤及前列腺癌的低存活率相关。结论 SPOCK1 可能是泛癌诊断和预后的重要分子生物标志物。

【关键词】 SPOCK1; 泛癌; 表达; 预后

【中图分类号】 R730 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)04-0011-06

Expression and prognostic evaluation of SPOCK1 gene in pan-cancer analysis LIN Xiaolu, LIANG Wei, HUANG Xiaojie, YANG Shijie, GUO Xianbin, DENG Wanyin. Department of Digestive Endoscopy, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value and prognosis of SPOCK1 gene in pan-cancer. **Methods**

基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目 (2018-ZQN-11)

¹ 通信作者, Email: cls14@163.com

Through multiple databases including Genotype-Tissue Expression, Cancer Cell Line Encyclopedia and the Cancer Genome Atlas, the expression pattern and the diagnostic value of SPOCK1 gene in pan-cancer was evaluated, and the correlation between SPOCK1 gene expression and tumor prognosis was analyzed by Cox regression and Kaplan Meier. **Results** The difference analysis results of multiple databases showed that the expression of SPOCK1 was up-regulated or down-regulated inconsistently in pan-cancer, and there were internal differences in expression patterns. ROC curve showed that SPOCK1 had certain accuracy in predicting 14 cancer types ($AUC > 0.7$), and had high accuracy in predicting cervical squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, cholangiocarcinoma and testicular cancer ($AUC > 0.9$). Survival analysis showed that the high expression of SPOCK1 was associated with low survival rate in bladder urothelial carcinoma, invasive breast cancer, clear cell renal cell carcinoma, lung adenocarcinoma, pancreatic cancer, pheochromocytoma, paraganglioma, mesothelioma and prostate cancer. **Conclusion** SPOCK1 may be an important molecular biomarker for diagnosis and prognosis of pan-cancer.

【Key words】 SPOCK1; pan-cancer; expression; prognosis

SPOCK1 基因是细胞外基质中一种高度保守的多结构域蛋白聚糖, 属于 SPARC 家族, 已知 SPOCK1 基因在调节增殖、细胞周期进展、凋亡、黏附、细胞-基质相互作用和转移中起着关键作用^[1-3]。然而, 大多数关于 SPOCK1 基因在癌症中的研究仅限于特定类型的肿瘤, 还没有研究从整体上评估 SPOCK1 基因在泛癌中的意义。因此, 为了提供一个更系统和全面的维度来确定 SPOCK1 基因在各种恶性肿瘤中的不同意义, 我们通过多组学数据综合分析来探索 SPOCK1 基因, 包括不同组织中的表达谱以及肿瘤临床预后的评估。现报告如下。

1 数据来源与方法

1.1 SPOCK1 基因表达数据提取: 基因型组织表达 (GTEx) 数据库 (<https://commonfund.nih.gov/GTEx/>) 是收集正常人体组织进行测序的数据库, 主要用于研究不同组织之间以及正常组织和肿瘤组织之间的差异基因表达。根据组织来源, 我们分析了 SPOCK1 基因在 31 个正常组织中的表达水平。其次, 癌症细胞系百科全书 (CCLE) 数据库 (<https://portals.broadinstitute.org/CCLE>) 是包含 1 000 多个细胞系的癌症细胞系数据库, 通过下载肿瘤细胞系的数据, 分析每个肿瘤细胞系中 SPOCK1 基因的表达。然后, 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库 (<https://cancergenome.nih.gov/>) 下载 33 种肿瘤数据, 肿瘤名称缩写及相应含义如下: ACC (肾上腺皮质癌)、BLCA (膀胱尿路上皮癌)、BRCA (乳腺浸润癌)、CECS (宫颈鳞癌和腺癌)、CHOL (胆管癌)、COAD (结肠癌)、DLBC (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)、ESCA (食管癌)、多形成性胶质细胞瘤 (GBM)、HNSC (头颈鳞状细胞癌)、KICH (肾嫌色细胞癌)、KIRC (肾透明细胞癌)、KIRP (肾乳头状细胞癌)、LAML (急性髓细胞样白血病)、LGG (脑低级别胶质瘤)、

LIHC (肝细胞肝癌)、LUAD (肺腺癌)、LUSC (肺鳞癌)、MESO (间皮瘤)、OV (卵巢浆液性囊腺癌)、PAAD (胰腺癌)、PCPG (嗜铬细胞瘤和副神经节瘤)、PRAD (前列腺癌)、READ (直肠癌)、SARC (肉瘤)、SKCM (皮肤黑色素瘤)、STAD (胃癌)、TGCT (睾丸癌)、THCA (甲状腺癌)、THYM (胸腺癌)、UCEC (子宫内膜癌)、UCS (子宫肉瘤)、UVM (葡萄膜黑色素瘤)。根据以下值确定阈值, 以分析 33 种肿瘤中 SPOCK1 基因的表达差异: $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$ 。由于 TCGA 数据库中正常样本较少, 我们将 GTEx 和 TCGA 数据库中的数据进行综合比较, 以分析 SPOCK1 基因在不同肿瘤中的差异性表达, 并用 ROC 曲线评估 SPOCK1 在泛癌中的诊断价值, 以确保数据更为可靠。

1.2 SPOCK1 基因表达与肿瘤预后相关性: 采用二分法将肿瘤及癌旁组织中 SPOCK1 的表达水平分为 SPOCK1 高表达组和 SPOCK1 低表达组。使用单变量回归分析来分析 33 种肿瘤的预后, 包括总生存率 (overall survival, OS)、疾病特异性生存率 (disease-specific survival, DSS)、无疾病干预 (disease-free intervention, DFI) 和无过程干预 (process-free intervention, PFI)。Kaplan-Meier 法用于比较不同 SPOCK1 表达水平患者的存活率。

1.3 统计学方法: 采用 R 软件进行统计学分析, Kruskal-Wallis 检验用于分析 SPOCK1 在不同正常组织和不同肿瘤细胞系中的表达水平, edgeR 分析肿瘤组织和正常组织中 SPOCK1 表达水平的差异。pROC 包用于评估 SPOCK1 在泛癌中的诊断价值, 曲线下面积 (AUC) 为 0.5~0.7 的精确度较低, 0.7~0.9 具有一定的准确性, AUC 大于 0.9 具有较高的准确性。单因素回归分析用于检测 SPOCK1 基因在不同肿瘤和组织中的表达和预后, 使用危险比 (HR)、 P 值比较不同组患者的 OS、RFS、

EFS 和 DMFS。用生存软件进行单变量 Cox 生存分析, 可视化由 forestplot 软件完成。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

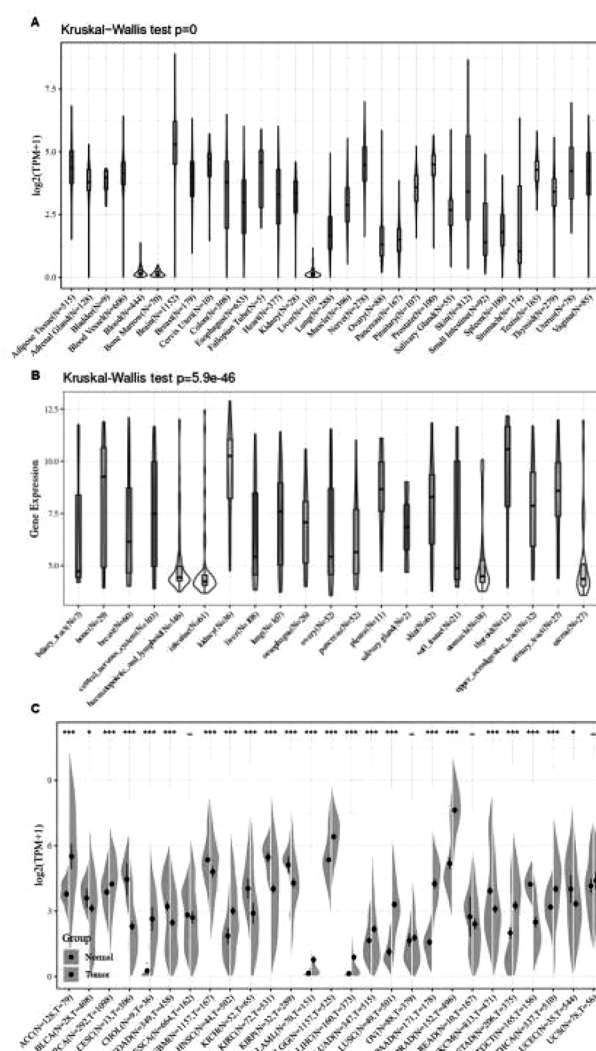
2 结果

2.1 各种数据库中 SPOCK1 基因表达的综合分析: 我们首先利用 GTEx 数据库分析 SPOCK1 基因在各个正常组织中的表达情况, 我们观察到了 SPOCK1 基因基本上不在血液、骨髓和肝脏组织中表达, 而在脑组织中表达最高 (图 1A)。我们进一步从 CCLE 数据库中下载各个肿瘤细胞系的数据, 根据组织来源分析 SPOCK1 在 21 个组织的表达水平。CCLE 数据库分析表明, 在 21 个肿瘤细胞系中, SPOCK1 基因在肠道中表达最低, 在甲状腺中表达最高 (图 1B)。

接下来, 我们通过整合 GTEx 数据库中正常组织的数据和 TCGA 肿瘤组织的数据分析 SPOCK1 在 27 种肿瘤及癌旁组织中的表达差异, 结果显示 SPOCK1 的表达在不同癌症类型中不一致地上调或下调 (图 1C)。SPOCK1 在 BLCA、CECS、COAD、ESCA、GMB、KICH、KIRC、KIRP、READ、SKCM、TGCT、UCEC 中的表达较低, 而在 ACC、BRCA、CHOL、HNSC、LAML、LGG、LIHC、LUAD、LUSC、OV、PAAD、PRAD、STAD、THCA 和 UCS 呈高表达, 提示不同肿瘤类型之间 SPOCK1 表达存在内在差异。

2.2 评估 SPOCK1 对泛癌的诊断价值: 我们采用 ROC 曲线评估 SPOCK1 对泛癌的诊断价值。结果显示, SPOCK1 在预测 14 种癌症类型方面具有一定的准确性 ($AUC > 0.7$), 包括 CESC ($AUC = 0.910$) (图 2A), CHOL ($AUC = 0.975$) (图 2B), DLBC ($AUC = 0.751$) (图 2C), GBM ($AUC = 0.754$) (图 2D), KICH ($AUC = 0.728$) (图 2E), LAML ($AUC = 0.748$) (图 2F), LIHC ($AUC = 0.722$) (图 2G), LUSC ($AUC = 0.719$) (图 2H), PAAD ($AUC = 0.898$) (图 2I), PRAD ($AUC = 0.835$) (图 2J), SKCM ($AUC = 0.708$) (图 2K), TGCT ($AUC = 0.945$) (图 2L), THYM ($AUC = 0.772$) (图 2M) 和 UCEC ($AUC = 0.789$) (图 2N), 其中 SPOCK1 在预测 CESC、GHOL 和 TGCT 具有较高的准确性 ($AUC > 0.9$)。

2.3 SPOCK1 基因表达与肿瘤预后的相关性: 为了确定 33 种肿瘤中 SPOCK1 基因表达与患者预后的相关性, 我们使用基因表达谱数据和单因素回归分析并绘制森林图, OS 显示 SPOCK1 与 BLCA

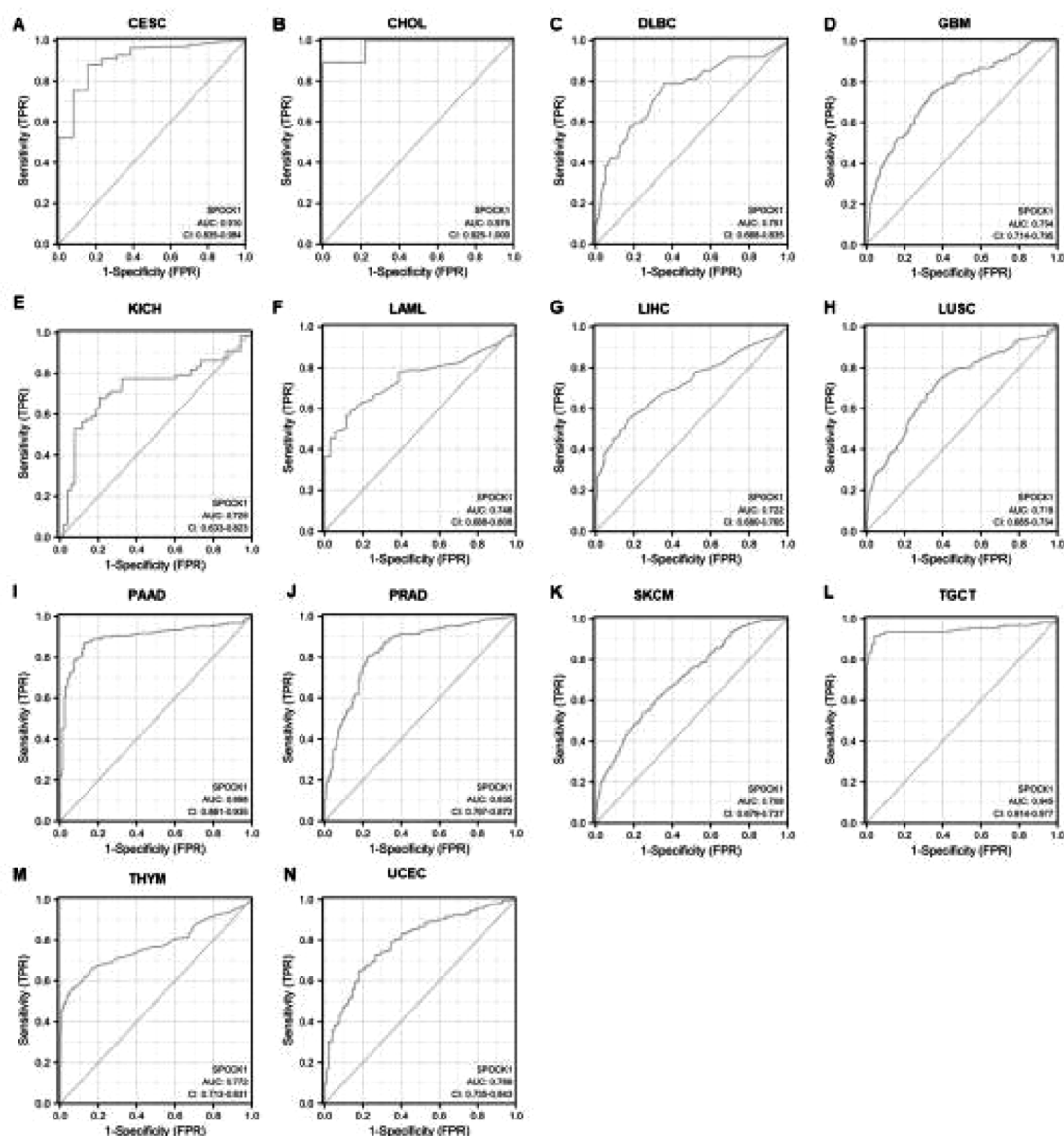


注: A 为 GTEx 数据库; B 为 CCLE 数据库; C 为 GTEx+TCGA 数据库。

图 1 SPOCK1 在各个数据库的表达情况

($P = 0.0016$)、BRCA ($P = 0.04$)、LUAD ($P = 2.8e-06$)、PAAD ($P = 0.0013$) 和 READ ($P = 0.028$) 的预后显著相关 (图 3A); DSS 显示 SPOCK1 与 BLCA ($P = 5.4e-05$)、BRCA ($P = 0.023$)、KIRC ($P = 0.026$)、LUAD ($P = 6.1e-08$) 和 PAAD ($P = 2.4e-04$) 的预后显著相关 (图 3B); DFI 显示 SPOCK1 与 PAAD ($P = 9.7e-06$)、PCPG ($P = 0.0089$) 的预后显著相关 (图 3C); PFI 显示 SPOCK1 与 BLCA ($P = 6.9e-03$)、KIRC ($P = 4.6e-05$)、LUAD ($P = 2.5e-04$)、MESO ($P = 4.8e-04$)、PAAD ($P = 1.4e-04$) 和 PRAD ($P = 0.042$) 预后显著相关 (图 3D), 其中 OS 预后显著的肿瘤的 KM 曲线如图 4, 这些结果表明 SPOCK1 高表达与 BLCA、BRCA、LUAD、PAAD、PCPG、MESO 及 PRAD 的低存

活率相关, 提示 SPOCK1 可能是泛癌的一个潜在 预后指示分子。



注: A 为 CESC; B 为 CHOL; C 为 DLBC; D 为 GBM; E 为 KICH; F 为 LAML; G 为 LIHC; H 为 LUSC; I 为 PAAD; J 为 PRAD; K 为 SKCM; L 为 TGCT; M 为 THYM; N 为 UCEC。

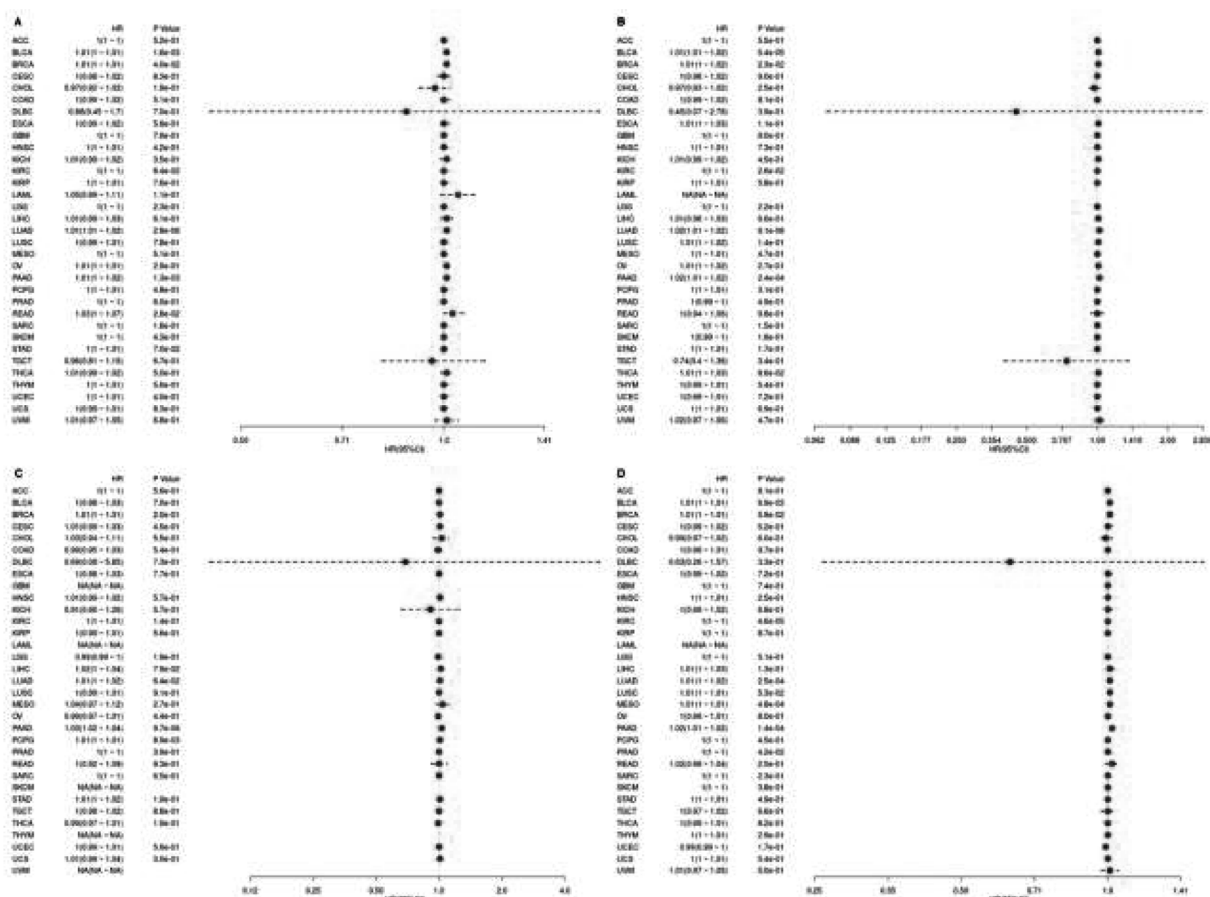
图 2 泛癌中 SPOCK1 表达的 ROC 曲线

3 讨论

SPOCK1 是一种蛋白多糖, 最初在人类睾丸中发现, 称为睾丸素, 其基因编码一种钙结合基质细胞糖蛋白, 属于酸性分泌蛋白, 富含半胱氨酸家族^[4]。目前多项研究表明 SPOCK1 是多种肿瘤的重要驱动因素, 一些研究表明其在许多器官和组织中失调^[5-9]。然而, SPOCK1 在泛癌中的作用尚未被研究, 其在不同的癌症中可能有所不同。为了更系统、更全面地了解 SPOCK1, 我们从泛癌的角度探索 SPOCK1 的表达模式, 重点阐明其诊断和预

后价值, 确定其是否参与不同类型的肿瘤发生发展过程。

泛癌分析是指利用多个数据库分析不同肿瘤中基因的表达、预后、突变模式和功能的生物信息学分析, 其可揭示不同肿瘤之间的相似性和差异性, 并为肿瘤预防和个性化治疗策略的选择提供新视角^[10]。近年越来越多的研究集中于全基因组泛癌分析, 以揭示与肿瘤发生和发展相关的基因突变和肿瘤驱动基因等, 这对肿瘤的早期诊断和生物标记物的鉴定具有重要意义^[11]。尽管目前 SPOCK1 的



注: A 为 OS; B 为 DSS; C 为 DFI; D 为 PFI。

图 3 33 种肿瘤中 SPOCK1 的表达与 OS、DSS、DFI 及 PFI 相关性的森林图

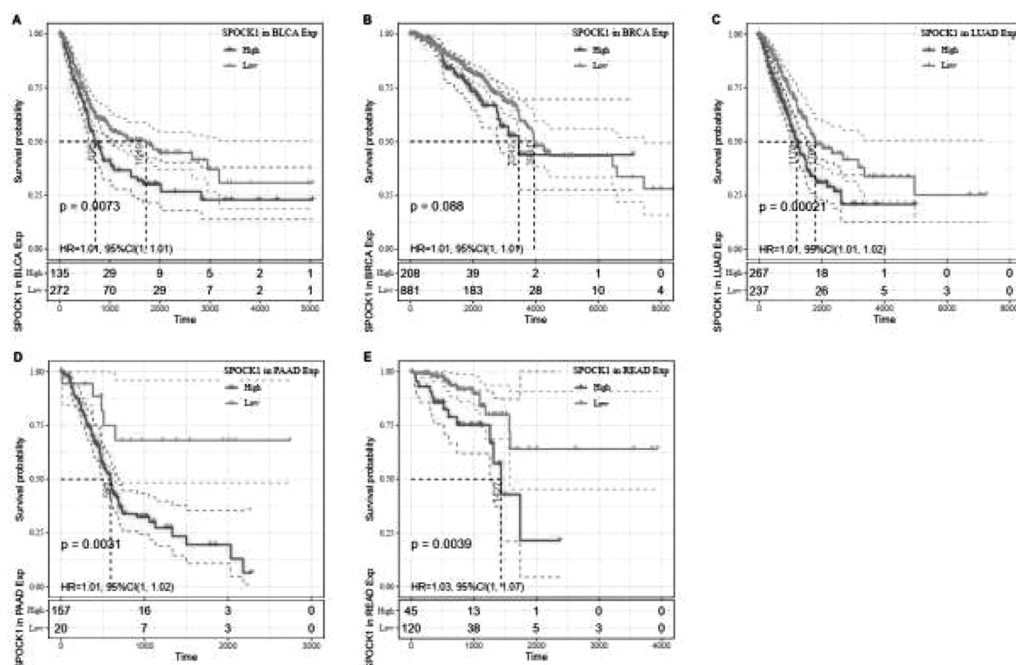


图 4 OS 中预后显著的肿瘤的生存曲线

表达和功能的研究表明其是一个癌基因，但它可能 在不同类型的癌症中发挥不同的作用。本研究全面

评估了 SPOCK1 在泛癌数据集中的表达谱, 我们检索了 CCLE 数据库、TCGA 数据库和 GTEx 数据库, 发现与既往研究一致的是其在多种人类癌症中显著上调, 包括 ACC、BRCA、CHOL、HNSC、LAML、LGG、LIHC、LUAD、LUSC、OV、PAAD、PRAD、STAD、THCA 和 UCS, 但其在 BLCA、CECS、COAD、ESCA、GMB、KICH、KIRC、KIRP、READ、SKCM、TGCT、UCEC 中下调, 其中 SPOCK1 在 COAD^[12-13]、ESCA^[14] 及 GBM^[15] 的表达模式与既往研究不同, 其发挥的作用值得我们商榷。以上结果提示 SPOCK1 可能在不同的肿瘤甚至在同一肿瘤的不同亚型中发挥着促癌或抑癌的作用, 而 SPOCK1 在人类癌症中的这种双重作用之间的差异可能是由于肿瘤的异质性和复杂性, 需要进一步加深对其的认识。

探索有效的预后生物标志物有助于优化肿瘤的预后评估体系。为了检验 SPOCK1 的诊断和预后价值, 我们随后进行了 ROC 曲线、Cox 回归及 KM 生存曲线分析, 发现 SPOCK1 在预测 14 种癌症类型方面具有一定的准确性 ($AUC > 0.7$), 尤其是在预测 CESC、GHOL 和 TGCT 具有较高的准确性 ($AUC > 0.9$)。更重要的是, SPOCK1 高表达与 BLCA、BRCA、LUAD、PAAD、PCPG、MESO 及 PRAD 的低存活率相关, SPOCK1 在预测癌症方面的高准确性以及与某些癌症预后的显著相关性表明, SPOCK1 可能是一种潜在的癌症诊断和预后生物标志物。但我们的研究仍有一些局限性: 首先我们仅使用 CCLE 数据库、TCGA 数据库和 GTEx 数据库探索 SPOCK1 诊断及预后价值, 而缺乏实际的临床数据。其次, 我们缺乏体内实验验证, 需要进一步深入研究加以验证。

综上所述, 泛癌分析 SPOCK1 在肿瘤中的诊断和预后评估意义, 可为全面理解其在肿瘤中发挥的作用增加一个新的维度, 并为后续的生物实验研究, 甚至为未来癌症治疗的临床应用提供综合分析基础。

参考文献

- [1] Chien M H, Lin Y W, Wen Y C, et al. Targeting the SPOCK1-snail/slugg axis-mediated epithelial-to-mesenchymal transition by apigenin contributes to repression of prostate cancer metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 246.
- [2] Wang Y M, Wang W, Qiu E. SPOCK1 promotes the growth of Osteosarcoma cells through mTOR-S6K signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 564-570.
- [3] Ye Z Q, Chen J, Hu X, et al. SPOCK1: a multi-domain proteoglycan at the crossroads of extracellular matrix remodeling and cancer development [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10 (10): 3127-3137.
- [4] Bonnet F, Périn J P, Charbonnier F, et al. Structure and cellular distribution of mouse brain testican. Association with the postsynaptic area of hippocampus pyramidal cells [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271 (8): 4373-4380.
- [5] Li J, Ke J, Fang J, et al. A potential prognostic marker and therapeutic target: SPOCK1 promotes the proliferation, metastasis, and apoptosis of pancreatic ductal adenocarcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (1): 743-754.
- [6] Veenstra V L, Damhofer H, Waasdorp C, et al. Stromal SPOCK1 supports invasive pancreatic cancer growth [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11 (8): 1050-1064.
- [7] Chen D, Zhou H, Liu G, et al. SPOCK1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer through Slug-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (2): 797-807.
- [8] Gao Y, Yu M, Ma M, et al. SPOCK1 contributes to the third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors resistance in lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (8): 12566-12573.
- [9] Chen M L, Ho C J, Yeh C M, et al. High SPOCK1 Expression is Associated with Advanced Stage, T Value, and Gleason Grade in Prostate Cancer [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55 (7): 343.
- [10] Aran D, Sirota M, Butte A J. Systematic pan-cancer analysis of tumour purity [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8971.
- [11] Deng M X, Peng L, Li J M, et al. PPP1R14B is a prognostic and immunological biomarker in pan-cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 763561.
- [12] Zhang J, Zhi X, Shi S, et al. SPOCK1 is up-regulated and promotes tumor growth via the PI3K/AKT signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482 (4): 870-876.
- [13] Liu H X, Cao Y Y, Qu J Y. SPOCK1 promotes the proliferation and migration of colon cancer cells by regulating the NF- κ B pathway and inducing EMT [J]. *Neoplasma*, 2021, 68 (4): 702-710.
- [14] Song X P, Han P, Liu J M, et al. Up-regulation of SPOCK1 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Mol Histol*, 2015, 46 (4-5): 347-356.
- [15] Yu F B, Li G H, Gao J X, et al. SPOCK1 is upregulated in recurrent glioblastoma and contributes to metastasis and Temozolomide resistance [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49 (2): 195-206.