

# 基于数据库挖掘分析 TPX2 基因在肺腺癌中的表达及意义

王 源<sup>1</sup>, 陈 丹<sup>2</sup>, 孙 建<sup>1</sup>, 楚亚楠<sup>3</sup>

(1. 成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610500;

2. 仁寿县运长医院呼吸内科, 四川 仁寿 620599;

3. 成都医学院基础医学院, 四川 成都 610500)

**摘要:** 目的 探讨 TPX2 基因在肺腺癌中的表达及临床意义。方法 通过检索 Oncomine、Ualcan、GEPIA 在线数据库中有关 TPX2 的信息, 并对所获取的数据库资料中关于 TPX2 在肺腺癌中的研究进行荟萃分析。结果 Oncomine 数据库中肺腺癌和正常组织中 TPX2 表达有差异的有 8 项, 共有 869 例样本。荟萃分析 8 项研究成果, 结果显示肺腺癌中 TPX2 的表达高于正常组织 ( $P < 0.05$ ); Ualcan 结果表明, 男性患者 TPX2 含量高于女性; 肺腺癌患者 TPX2 表达与肿瘤分期、年龄、种族无关; GEPIA 数据库中生存分析曲线结果显示肺腺癌患者 TPX2 水平越高, 生存时间越短, 预后更差 ( $P < 0.05$ )。结论 TPX2 在肺腺癌组织中呈现高表达, TPX2 与肺腺癌患者预后密切相关, TPX2 为肺腺癌治疗提供新的治疗靶点。

**关键词:** TPX2; 肺腺癌; Oncomine 数据库; Ualcan 数据库; GEPIA 数据库

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.01.004

文章编号: 1006-1959(2023)01-0024-05

## Analysis of the Expression and Significance of TPX2 Gene in Lung Adenocarcinoma Based on Database Mining

WANG Yuan<sup>1</sup>, CHEN Dan<sup>2</sup>, SUN Jian<sup>1</sup>, CHU Ya-nan<sup>3</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China;

2. Department of Respiratory Medicine, Yunchang Hospital of Renshou County, Renshou 620599, Sichuan, China;

3. School of Basic Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and clinical significance of TPX2 gene in lung adenocarcinoma. **Methods** By searching the online databases of Oncomine, Ualcan, and GEPIA for information about TPX2, a meta-analysis was performed on the studies of TPX2 in lung adenocarcinoma in the obtained database. **Results** There were 8 items with different expression of TPX2 in lung adenocarcinoma and normal tissues in Oncomine database, with a total of 869 samples. Meta-analysis of 8 studies showed that the expression of TPX2 in lung adenocarcinoma was higher than that in normal tissues ( $P < 0.05$ ). Ualcan results showed that TPX2 content in male patients was higher than that in female patients; and the expression of TPX2 in patients with lung adenocarcinoma was not related to tumor stage, age and race. The survival analysis curve in the GEPIA database showed that the higher the TPX2 level in patients with lung adenocarcinoma, the shorter the survival time and the worse the prognosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TPX2 is highly expressed in lung adenocarcinoma tissues. Meanwhile, TPX2 is closely related to the prognosis of patients with lung adenocarcinoma, and TPX2 provides a new therapeutic target for the treatment of lung adenocarcinoma.

**Key words:** TPX2; Lung adenocarcinoma; Oncomine database; Ualcan database; GEPIA database

肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是常见的呼吸系统恶性肿瘤,发病率占癌症总病人的 9.28%,死亡率占癌症死亡总人数的 14.72%,对人们身体健康造成严重威胁<sup>[1]</sup>。超过 80%的肺腺癌患者就诊时已处于中晚期,失去治疗的最佳时机,5 年生存率不足 20%。因此,近年来寻找肺腺癌新的治疗靶点,探索发生发展机制,对肺腺癌的治疗具有重要的临床

意义。Oncomine 数据库是肿瘤基因芯片数据库和集成数据挖掘在线平台,可以实现不同肿瘤组织及正常组织的基因差异表达分析。Ualcan 数据库是基于 TCGA 癌症信息,可以研究不同基因与临床病理特征之间的关系。GEPIA 数据库是北京大学研发的肿瘤数据库,可对不同肿瘤的差异基因进行预后分析。通过对在线数据库的挖掘,可为进一步的实验研究提供依据。非洲爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 的靶向蛋白(targeting protein for Xenopus kinesin-like protein 2, TPX2)是一种受细胞周期影响的微管相关蛋白,主要参与细胞有丝分裂过程纺锤体形成并保持结构稳定<sup>[2]</sup>。异常活化的 TPX2 通过影响细胞分裂周期,干扰细胞凋亡,促进肿瘤细胞分化、淋巴结转移,与患者预后不良有关<sup>[3]</sup>。目前对肺腺癌中 TPX2 研究较少。本研究旨在通过检索 Oncomine、Ualcan、GEPIA

基金项目: 国家临床重点专科建设培育科室专项科研项目(编号: CYFY2018GLPHX04)

作者简介: 王源(1993.10-),男,四川自贡人,硕士,主治医师,主要从事肺癌的临床研究

通讯作者: 楚亚楠(1989.1-),女,四川成都人,硕士,讲师,主要从事肺癌的基础及临床研究

数据库 TPX2 在肺腺癌中的表达情况、临床特征、预后相关数据,为肺癌的靶向治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库提取数据及差异分析 使用 Oncomine 数据库,通过网站首页(<https://www.oncomine.org>)注册账号,根据自己的检索需求依次选择检索关键词。在此次研究中,在 Oncomin 主界面选择目的基因检索关键词:①gene:TPX2;②analysis type:cancer vs normal analysis;③cancer type:lung adenocarcinoma;④data type:mRNA/DNA;⑤Thresh-old; $P$  value  $<1E-4$ ,fold change  $>2$ ,gene rank =top 10%)。各实验结果以柱状图形式展示。

1.2 Ualcan 数据库临床特征关系分析 利用 UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/>)分析肺腺癌中 TPX2 的表达水平。筛选条件如下:①gene symbol=TPX2;②TCGA dataset=Lung Adenocarcinoma。满足条件的肺腺癌样本 515 例,正常组织样本 59 例。并利用 UALCAN 数据库进一步分析 TPX2 与肿瘤分期(individual cancer stages)、年龄(patients age)、性别(patients gender)、种族(patients race)之间的关系。

1.3 GEPIA 数据库生存周期分析 利用北京大学研发的 GEPIA 在线癌症数据(<http://gepia.cancer-pku.cn/>),通过基因表达谱数据动态分析数据库(Gene Expression Profiling Interactive Analysis,GEPIA)做肺腺癌患者生存分析。进入网站后选择限定条件:

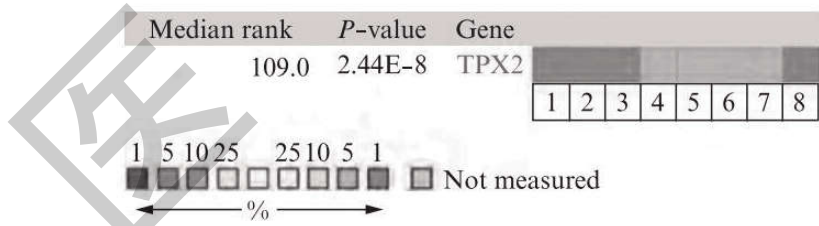
①Gene name:TPX2;②Methods:overall survival/disease free survival;③Group cutoff:cut-off high:50%, cut-off low:50%;④Hazards Risk(HR):Yes;⑤95% Confidence Interval:Yes;⑥ Axis Units:Months;⑦ Datasets Selection:lung adenocarcinoma。

1.4 统计学方法 肺腺癌患者与正常人群肺组织 TPX2 差异表达采用独立样本  $t$  检验。TPX2 表达水平与肺腺癌预后、无进展生存期关系采用 Kaplan-Meier 模型分析。所有数据采用 SPSS 24.0 进行统计学分析,设置检验水准  $\alpha=0.05$ , $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TPX2 在肺腺癌中的表达情况分析 Oncomine 数据库中涉及 TPX2 在肺腺癌和正常组织中的表达有 8 项不同研究者的结果。相关研究分别发表于 Biochim Biophys、Mayo Clin Proc、Br J Cancer、JThorac Oncol 上。对 8 个数据集的研究结果进行荟萃分析发现,肿瘤组 TPX2 含量均高于对照组,TPX2 中位值排名:109, $P=2.44\times10^{-5}$ ,表明 TPX2 在肺腺癌中呈现高表达,见图 1。

2.2 TPX2 在不同芯片肺腺癌中表达差异分析 Oncomine 数据库中检索到 TPX2 相关研究中,TPX2 在肺腺癌中的表达量均高于正常组织( $P<0.05$ ),各项研究中关于 TPX2 在肿瘤及正常组织中表达差异相应的倍数及  $P$  值见表 1,表达情况见图 2。



注:1~8 分别代表 8 项不同肺腺癌的研究数据集

图 1 Oncomine 中 TPX2 基因在肺腺癌中的表达

表 1 TPX2 在各项研究中的高表达情况

序号	研究者	肿瘤类型	正常组织	肿瘤组织	$P$	倍数	图示
1	de Souza VB 等 <sup>[4]</sup>	肺腺癌	17	132	$2.77\times10^{-5}$	7.289	A
2	Duma N 等 <sup>[5]</sup>	肺腺癌	65	45	$1.29\times10^{-16}$	6.373	B
3	Arlsson A 等 <sup>[6]</sup>	肺腺癌	5	40	$2.03\times10^{-6}$	6.274	C
4	Fakhr-Eldeen A 等 <sup>[7]</sup>	肺腺癌	19	20	$2.76\times10^{-8}$	5.078	D
5	Karachaliou N 等 <sup>[8]</sup>	肺腺癌	30	27	$2.12\times10^{-8}$	4.127	E
6	Korphaisarn K 等 <sup>[9]</sup>	肺腺癌	49	58	$5.52\times10^{-18}$	2.142	F
7	Weiss G 等 <sup>[10]</sup>	肺腺癌	58	58	$1.64\times10^{-14}$	2.025	G
8	Shi PX 等 <sup>[11]</sup>	肺腺癌	20	226	$3.50\times10^{-12}$	3.654	H

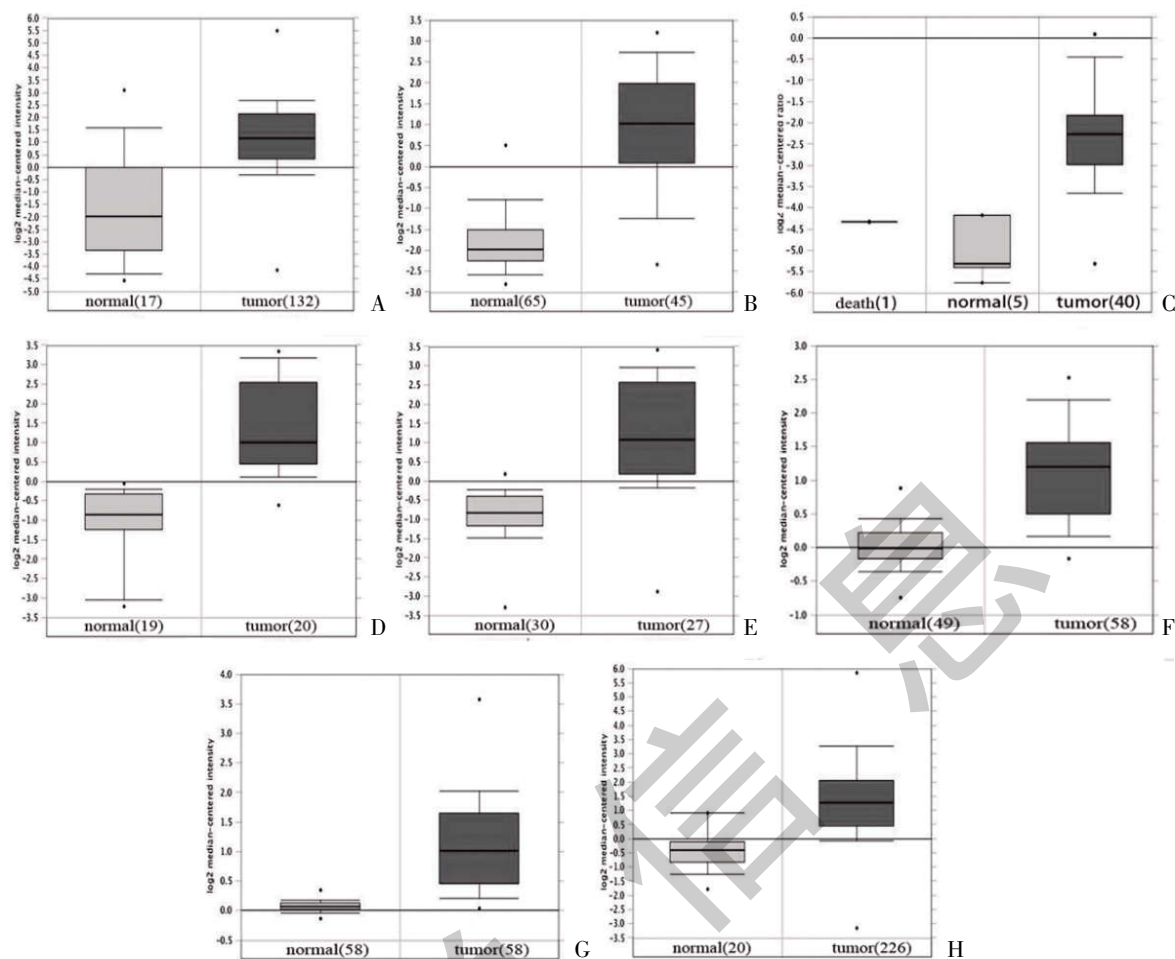
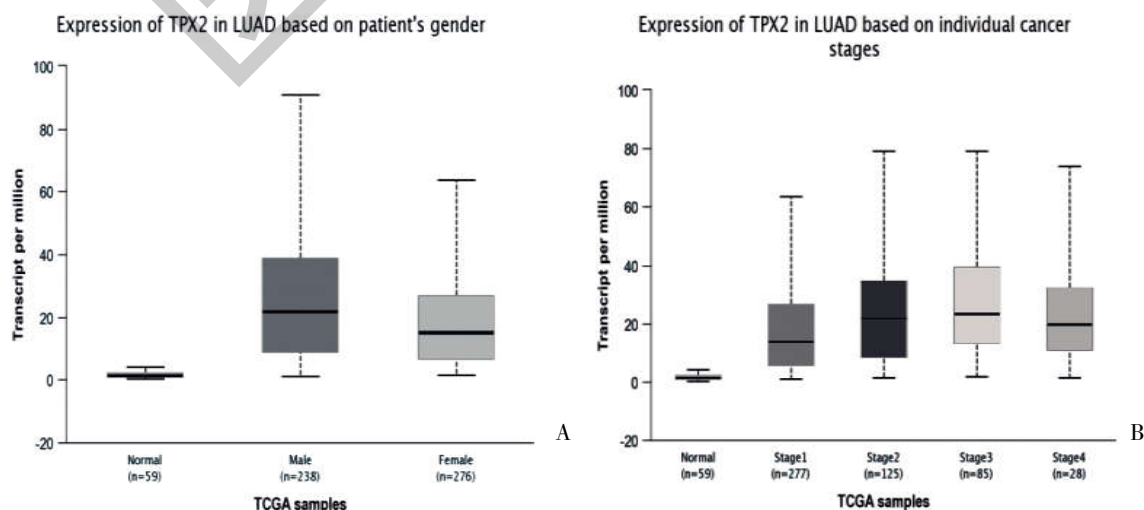


图 2 Oncomine 数据库中 TPX2 在不同肺腺癌研究数据集中的表达

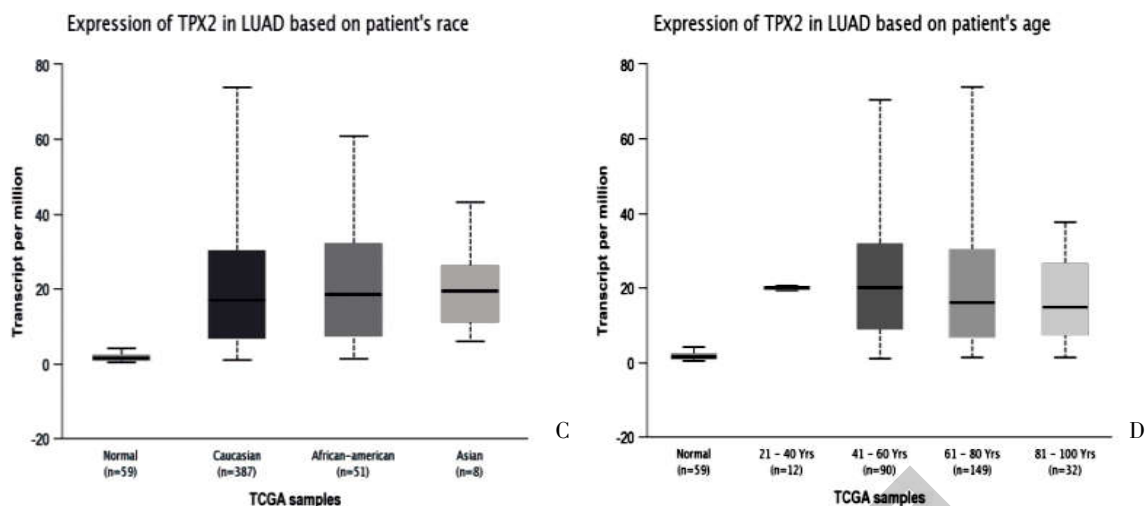
2.3 TPX2 与肺腺癌患者临床特征关系分析 Ualcan 数据库结果表明,TPX2 在肺腺癌中的表达均高于正常组织 ( $P < 0.05$ )。进一步对肺腺癌患者进行亚组分析发现,男性患者 TPX2 含量高于女性,肺腺癌患者 TPX2 表达与肿瘤分期、年龄、种族无关,见图 3。

2.4 TPX2 与肺腺癌预后之间的关系 GEPIA 数据库 Kaplan-Meier 生存曲线结果表明,TPX2 高表达的肺腺癌患者存活率较低表达组降低 ( $P < 0.05$ ),而无病生存期两者比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),表明 TPX2 与肺腺癌患者预后相关,见图 4。



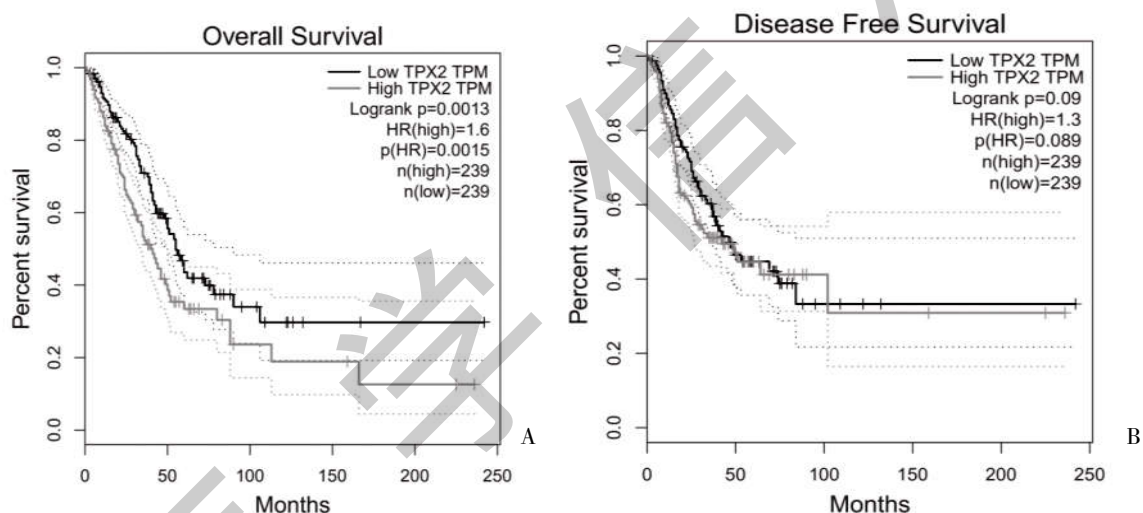
注: A: 性别; B: 肿瘤分期; C: 种族; D: 年龄

图 3 TPX2 基因表达与肺腺癌患者肿瘤分期、年龄、性别、种族的关系



注:A:性别;B:肿瘤分期;C:种族;D:年龄

图 3 TPX2 基因表达与肺癌患者肿瘤分期、年龄、性别、种族的关系(续)



注:A:生存率;B:无病存活期

图 4 TPX 表达与肺癌患者生存率、无病存活期的曲线关系

### 3 讨论

LUAD 是目前全球发展中国家恶性肿瘤死亡的重要原因之一<sup>[12]</sup>。绝大多数 LUAD 患者确诊时已失去最佳治疗时机,因此无法进行手术切除<sup>[13]</sup>。含铂类的化疗方案由于骨髓抑制、脱发、便秘等不良反应,患者无法耐受。作用于 EGFR、KAR、VEGF 等特异性受体的靶向药物仅适用于基因突变阳性患者,后期肿瘤复发和转移的情况也较多见<sup>[14]</sup>。与早期 LUAD 患者相比,预后差,生存时间明显缩短。因此,近年来寻找新的治疗靶点,对肺癌的治疗具有重要的临床意义。

TPX2 是细胞核相关蛋白,是纺锤体组装的组

成部分,属于哺乳动物纺锤体家族成员,参与细胞有丝分裂中纺锤体合成、维持纺锤体微管结构稳定<sup>[15]</sup>。研究表明 TPX2 在乳腺癌<sup>[16]</sup>、膀胱癌<sup>[17]</sup>、胃癌<sup>[18]</sup>等恶性肿瘤组织中高表达。在细胞及动物实验中发现<sup>[19]</sup>,TPX2 过异常活化导致有丝分裂失控,DNA 不能正常复制,出现 DNA 多倍体,细胞形态学异常,导致细胞发生恶变,而用 siRNA 抑制 TPX2 表达,肿瘤细胞分裂受阻,细胞增殖被抑制,促使肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长繁殖。表明 TPX2 高表达干扰正常细胞分裂,诱导细胞癌变,在肿瘤的发生、发展中起到重要的作用,且 TPX2 水平与肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、复发有关。

本研结果表明,TPX2 在肺腺癌中处于高表达状态,且表达丰度高于对照组 2~7 倍,异常表达的 TPX2 可能参与肺腺癌的发生、发展。进一步分析表明,男性患者 TPX2 含量高于女性,提示性别是 TPX2 表达的影响因素,这可能跟两者的生活习惯、激素水平、激活信号通路有关,但具体原因需要进一步研究。预后分析表明,与 TPX2 低表达肺腺癌患者相比,TPX2 高表达的肺腺癌患者总体生存率更低,死亡率更高,表明干预 TPX2 表达可延长患者生存时间,改善患者预后,高表达 TPX2 是肺腺癌患者预后不良的影响因素之一。TPX2 可作为判断肺腺癌患者预后的标志物之一。

综上所述,TPX2 在肺腺癌组织中呈现高表达,且与肺腺癌预后密切相关,TPX2 可作为肺腺癌治疗提供新的治疗靶点。但 TPX2 在肺腺癌疾病发生发展中的具体作用机制,未来还需要进一步的实验加以证明。

#### 参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2]马玉花,姜敏,高静,等.TPX2 蛋白在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J].新疆医学,2021,51(1):17-22.
- [3]Tomii C,Inokuchi M,Takagi Y,et al.TPX2 expression is associated with poor survival in gastric cancer [J].World J Surg Oncol,2017,15(1):14.
- [4]de Souza VB,Kawano DF.Structural basis for the design of allosteric inhibitors of the Aurora kinase A enzyme in the cancer chemotherapy[J].Biochim Biophys Acta Gen Subj,2020,1864(1): 129448.
- [5]Duma N,Santana-Davila R,Molina JR.Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment[J].Mayo Clin Proc,2019,94(8):1623-1640.
- [6]Arlsson A,Cirenajwis H,Ericson-Lindquist K,et al.A combined gene expression tool for parallel histological prediction and gene fusion detection in non-small cell lung cancer[J].Sci Rep,2019,9(1):5207.
- [7]Fakhr-Eldeen A,Toraih EA,Fawzy MS.Long non-coding RNAs MALAT1, MIAT and ANRIL gene expression profiles in beta-thalassemia patients: a cross-sectional analysis[J].Hematology,2019,24(1):308-317.
- [8]Karachaliou N,Bracht JWP,Fernandez Bruno M,et al.Association of PALB2 Messenger RNA Expression with Platinum-Docetaxel Efficacy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J].J Thorac Oncol,2019,14(2):304-310.
- [9]Korphaisarn K,Morris V,Davis JS,et al.Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma[J].Br J Cancer,2019,121(6):505-510.
- [10]Weiss G,Schlegel A,Kottwitz D,et al.Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease [J].J Thorac Oncol,2017,12(1):77-84.
- [11]Shi PX,Li YT,Wang SY,et al.Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation Status in Primary Lung Adenocarcinoma and Corresponding Bone Metastases [J].Appl Immunohistochem Mol Morphol,2020,28(1):49-56.
- [12]陈凯锐,童华生,周泉,等.基于数据挖掘分析 GALNT2 基因在肺腺癌中的表达及临床意义[J].解放军医学杂志,2021,46(10):975-983.
- [13]He Y,Yu XQ,Luo Q,et al.Patterns of care of nonsmall cell lung cancer patients in China and implications for survival [J].J Cancer Res Ther,2018,14(Supplement):S410-S415.
- [14]宋玉芝,甄婵军,白文文,等. EGFR 基因突变阳性肺腺癌脑转移患者治疗后颅内失败的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2021,24(29):3704-3710.
- [15]庞一雄,李萍,胡磊,等.肺鳞癌中 E2F1、E2F6 及 TPX2 的表达及临床意义[J].临床肺科杂志,2021,26(9):1410-1415.
- [16]Tan GZ,Li M,Tan X,et al.MiR-491 suppresses migration and invasion via directly targeting TPX2 in breast cancer[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(22):9996-10004.
- [17]Yan L,Li Q,Yang J,et al.TPX2-p53-GLIPR1 regulatory circuitry in cell proliferation, invasion, and tumor growth of bladder cancer[J].J Cell Biochem,2018,119(2):1791-1803.
- [18]Liu X,Wu J,Zhang D,et al.Identification of Potential Key Genes Associated With the Pathogenesis and Prognosis of Gastric Cancer Based on Integrated Bioinformatics Analysis[J].Front Genet,2018,17(9):265.
- [19]Jiang Y,Liu Y,Tan X,et al.TPX2 as a Novel Prognostic Indicator and Promising Therapeutic Target in Triple-negative Breast Cancer[J].Clin Breast Cancer,2019,19(6):450-455.

收稿日期:2022-01-20;修回日期:2022-03-10

编辑/肖婷婷