

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.24.004
文章编号: 1005-8982 (2024) 24-0021-08

实验研究·论著

CD2AP在胰腺癌中的预后价值及对 细胞增殖、侵袭的影响*

董毅, 马丹丹, 李中虎, 付航玮, 金炜东
(中部战区总医院 普通外科, 湖北 武汉 430070)

摘要: **目的** 探讨CD2相关蛋白(CD2AP)在胰腺癌中的预后价值及对细胞增殖、侵袭的影响。**方法** 通过肿瘤基因组图谱(TCGA)、组织-基因型表达数据库及基因表达数据库中的GSE62452、GSE183795数据集分析CD2AP在胰腺癌中的表达及预后意义;基于TCGA中胰腺癌表达谱数据结合基因富集分析算法分析CD2AP与代谢通路的相关性,使用TIMER 2.0软件分析CD2AP与胰腺癌突变基因、免疫细胞浸润丰度的关系。采用EdU免疫荧光染色、Transwell实验及划痕实验研究CD2AP对胰腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响。**结果** TCGA、GSE62452、GSE183795数据集肿瘤组织中CD2AP表达量高于癌旁组织($P < 0.05$)。CD2AP高表达组预后均较CD2AP低表达组差($P < 0.05$)。在CD2AP高表达组中,显著上调的有皮质激素合成、卟啉代谢及亮氨酸和异亮氨酸合成信号通路,而钙离子、神经活性配体-受体相互作用信号通路则显著下调。突变型TP53、KRAS、CDKN2A基因的CD2AP表达量均高于野生型($P < 0.05$)。突变型与野生型SMAD4基因的CD2AP表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Spearman相关性分析结果显示,CD2AP的表达与CD8⁺T细胞、树突状细胞、B细胞和中性粒细胞浸润丰度呈正相关($r_s = 0.363, 0.280, 0.363$ 和 0.237 ,均 $P < 0.05$),而与CD4⁺T细胞、巨噬细胞浸润丰度无相关性($r_s = -0.117$ 和 0.101 ,均 $P > 0.05$)。CD2AP-OE组CD2AP相对表达量高于Control组($P < 0.05$),CD2AP-siRNA组CD2AP相对表达量低于NC-siRNA组($P < 0.05$)。CD2AP-OE组细胞增殖率较Control组高($P < 0.05$),CD2AP-siRNA组细胞增殖率较NC-siRNA组低($P < 0.05$)。CD2AP-OE组细胞侵袭数较Control组多($P < 0.05$),CD2AP-siRNA组细胞侵袭数较NC-siRNA组少($P < 0.05$)。CD2AP-OE组细胞迁移率较Control组高($P < 0.05$),CD2AP-siRNA组较NC-siRNA组低($P < 0.05$)。**结论** CD2AP表达水平可作为评估胰腺癌预后的肿瘤标志物,是胰腺癌治疗的潜在靶点。

关键词: 胰腺癌; CD2AP; 功能; 临床意义; 预后

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

Prognostic value of CD2AP in pancreatic cancer and its effects on cell proliferation and invasion*

Dong Yi, Ma Dan-dan, Li Zhong-hu, Fu Hang-wei, Jin Wei-dong
(Department of General Surgery, General Hospital of Central Theater Command,
Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: **Objective** To explore the prognostic value of CD2-associated protein (CD2AP) in pancreatic cancer and its effects on cell proliferation and invasion. **Methods** The expression and prognostic value of CD2AP in pancreatic cancer were analyzed using The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, Genotype-Tissue Expression (GTEx) database and GSE62452 and GSE183795 datasets from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The

收稿日期: 2024-06-11

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(No:81902501, No:82300716)

[通信作者] 金炜东, E-mail: jwdong1972@163.com

correlation between CD2AP and metabolic pathways was analyzed with the GSEA algorithm based on the pancreatic cancer expression profiling data in the TCGA database. The associations between CD2AP and mutant genes in pancreatic cancer, as well as the infiltration of immune cells, were analyzed by the TIMER 2.0 web tool. The EdU assay, Transwell assay, and scratch assay were performed to determine the effects of CD2AP on proliferation, invasion and migration of pancreatic cancer cells. **Results** The expression of CD2AP was found to be up-regulated in pancreatic cancer tissues compared to that in adjacent tissues based on the TCGA database and the GSE62452 and GSE183795 datasets ($P < 0.05$). The prognosis of the CD2AP high-expression group was poorer than that of the CD2AP low-expression group ($P < 0.05$). In the CD2AP high-expression group, signaling pathways such as corticosteroid synthesis, porphyrin metabolism, and leucine and isoleucine synthesis were significantly up-regulated, whereas the calcium signaling pathway and the neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway were significantly down-regulated ($P < 0.05$). Upregulation of CD2AP expression was observed in patients with TP53, KRAS and CDKN2A mutations ($P < 0.05$). There was no difference in the expression of CD2AP between those with mutant and wild-type SMAD4 ($P > 0.05$). Spearman correlation analysis revealed that the expression of CD2AP was positively correlated with the abundance of infiltrated immune cells including CD8⁺T cells, dendritic cells, B cells and neutrophils ($r_s = 0.363, 0.280, 0.363$ and 0.237 , all $P < 0.05$) but not correlated with the abundance of the infiltration of CD4⁺T cells and macrophages ($r_s = -0.117$ and 0.101 , both $P < 0.05$). The relative expression of CD2AP in the CD2AP-OE group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while that in the CD2AP-siRNA group was lower than that in the NC-siRNA group ($P < 0.05$). The cell proliferation rate of the CD2AP-OE group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), and that of the CD2AP-siRNA group was lower than that of the NC-siRNA group ($P < 0.05$). The number of invaded cells in the CD2AP-OE group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and that in the CD2AP-siRNA group was lower than that in the NC-siRNA ($P < 0.05$). The cell migration rate in the CD2AP-OE group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and that in the CD2AP-siRNA group was lower than that in the NC-siRNA ($P < 0.05$). **Conclusions** CD2AP can be used as a tumor marker to assess the prognosis of patients with pancreatic cancer and a potential target for the treatment of pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer; CD2AP; function; clinical significance; prognosis

胰腺癌具有起病隐匿、病死率高的特点,且发病率呈逐年上升趋势^[1]。外科手术仍是胰腺癌唯一可能治愈的方法。然而,由于患者肿瘤消耗、营养状况欠佳,且绝大多数就诊时已处于疾病的中晚期,根治性切除率仅 15% ~ 20%^[2]。其次,以氟尿嘧啶、吉西他滨等为代表的化疗药物在延长晚期胰腺癌患者生存期幅度上仍有限^[3]。分子检测技术为胰腺癌的精准治疗翻开了新篇章,肿瘤的靶向及免疫治疗也为突破步履艰难的治疗局面带来了更多可能。PISHVAIAN 等^[4]研究表明,针对性的靶向治疗可使胰腺癌患者生存期得到有效延长。因此,探究更多有效的分子标志物对改善胰腺癌患者药物应答、延长生存期有重要价值。

CD2 相关蛋白 (CD2-associated protein, CD2AP) 定位于人类染色体的 6p12.3 上,在细胞有丝分裂中发挥重要作用,其也被证实在结肠癌肿瘤细胞中参与上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[5],并增强胃癌细胞的黏附能力^[6]。

然而 CD2AP 在胰腺癌中的生物学作用和治疗价值尚不明确。本研究通过使用肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA)、组织-基因型表达数据库 (genotype-tissue expression, GTEx) 及基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 数据库中胰腺癌患者的基因数据,结合患者的临床预后进行分析,通过多种生物信息学方法对 CD2AP 在胰腺癌中的潜在价值进行研究,并设计细胞实验,从多方面探究 CD2AP 对胰腺癌细胞增殖、侵袭等行为的影响。

1 材料与方法

1.1 TCGA、GEO 数据

结合 TCGA、GEO 数据库探究 CD2AP 表达与胰腺癌患者预后的关系。从 TCGA 数据库下载胰腺癌患者的基因表达数据和临床预后数据,并以 CD2AP 的表达量中位数为界将胰腺癌样本分为 CD2AP 高表达组和 CD2AP 低表达组,比较不同 CD2AP 表达水平胰腺癌患者的预后差异。同时获取 GEO 公共数

据库中 GSE62452、GSE183795 数据集的信息进行验证;其中,GSE62452 数据集共包含 61 例癌旁样本及 69 例癌症样本(有明确预后信息的 66 例),GSE18379 数据集则包含了 102 例癌旁组织样本及 139 例胰腺癌组织样本(预后信息完整的共 134 例)。

1.2 基因表达差异分析与富集分析

基于 TCGA 数据库中胰腺癌的基因表达谱数据,CD2AP 高表达组和低表达组使用 R 软件“limma”包分析有显著表达差异的基因,错误发生率取值 5%,计算组间基因表达量的比值(fold change, FC), $\log_2$ FC 绝对值 > 1 视为有显著表达差异。使用“pheatmap”包,根据 $\log_2$ FC 的值排序选择前 25 个显著高、低表达的差异基因绘制热图。

基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)是根据先验证具有共同生物学功能的基因集来评估细胞通路关系的一种算法^[7]。通过 GSEA 网站(www.gsea-msigdb.org/)获取京都基因与基因组数据库公布的分子通路基因集,结合 GSEA 算法,使用 R 软件“clusterProfiler”包比较 CD2AP 高表达和低表达组的差异基因在不同细胞通路中的富集度,并绘制富集分析结果。

1.3 肿瘤免疫估算资源

肿瘤免疫估算资源(tumor immune estimation resource, TIMER)是基于 TCGA 数据库的一款综合网络分析工具,可用于分析肿瘤免疫学、临床和基因组特征^[8]。根据 JONES 等^[9]公布的胰腺癌外显子测序结果,选择 KRAS、TP53、SMAD4 和 CDKN2A 常见突变基因,并使用 TIMER 2.0 软件中的“Gene_Mutation”模块分析 CD2AP 在野生型和突变型基因中的表达水平差异。在“Estimation”模块中,继续探究 CD2AP 表达水平与免疫细胞浸润的相关性。

1.4 细胞实验主要试剂

人胰腺癌 SW1990 细胞株保存于本院基础实验室。Lipofectamine 3000 转染试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,EdU 检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司,Matrigel 胶、Transwell 小室均购自美国 Corning 公司,细胞凋亡检测试剂盒购自日本 Takara 公司。CD2AP 单抗、GAPDH 单抗及辣根过氧化物酶标记的二抗均购自美国 Abcam 公司。

1.5 细胞培养、转染

胰腺癌 SW1990 细胞培养于含 10% 胎牛血清的

DMEM 培养基中。使用阳离子脂质载体 Lipofectamine 3000 将过表达 CD2AP 质粒转染 SW1990 细胞作为 CD2AP-OE 组,将空载体 pcDNA3.1 质粒转染细胞作为 Control 组。靶向 CD2AP 的小干扰 RNA 设为沉默组(CD2AP-siRNA 组),同时合成随机阴性对照组序列 NC-siRNA 组,作为对照。

1.6 EdU 免疫荧光染色检测细胞增殖

取对数生长期的各组细胞,胰酶消化,计数,以 2×10^4 个/孔细胞密度接种于 24 孔板中。瞬时转染后,对细胞进行 EdU 标记。每孔加入 50 μ L 固定液固定,再加入 0.5 mL Click 反应液,轻轻摇晃培养板以确保反应混合物可以均匀覆盖样品,随后加 $1 \times$ Hoechst 33342 溶液 1 mL 进行细胞核染色,荧光显微镜下拍照及数据处理。

1.7 Transwell 实验检测细胞侵袭

将 Transwell 小室放入 24 孔板中,加入 60 μ L 稀释的 Matrigel 胶,放入培养箱 4 ~ 5 h,加入 100 μ L 无血清培养基,再次放入培养箱,水化 20 min。用无血清的培养基重悬制备成细胞悬液,计数,取 1×10^4 个细胞接种至上室;下室接种含有 10% 胎牛血清的培养基,孵育 24 h 后,用 4% 的多聚甲醛固定 15 min;结晶紫染色 20 min,用 PBS 清洗,封片,在显微镜下拍照。

1.8 划痕试验检测细胞迁移

各组细胞采用胰酶消化,接种约 5×10^5 个细胞至 6 孔板,次日贴壁后用枪头比着直尺在孔中划线,用 PBS 清洗细胞 3 次,去除划下的细胞,加入新鲜的培养基,37 $^{\circ}$ C、5% 二氧化碳培养箱中培养,0、48 h 在显微镜下拍照记录。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 和 R4.1.3 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数 $[P_{25}, P_{75}]$ 表示,比较用 t 检验或方差分析,两两比较用 Bonferroni 法;相关性分析用 Spearman 法;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD2AP 在胰腺癌中的表达与患者预后的关系

各数据集肿瘤与癌旁组织 CD2AP 表达量比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),肿瘤组织中 CD2AP 表达量高于癌旁组织。TCGA、GSE62452、

GSE183795 数据集的 CD2AP 高表达组与低表达组生存曲线比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 7.505$ 、4.868 和 4.530, $P = 0.006$ 、0.027 和 0.033),CD2AP 高表达组预后均较 CD2AP 低表达组差。见表 1 和图 1、2。

表 1 各数据集肿瘤与癌旁组织 CD2AP 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

数据集	肿瘤	癌旁	t 值	P 值
TCGA	3.98 ± 0.64	2.70 ± 0.45	21.566	0.000
GSE62452	7.52 ± 0.56	7.11 ± 0.57	4.020	0.000
GSE183795	8.50 ± 0.56	8.08 ± 0.46	6.125	0.000

2.2 CD2AP 与相关信号通路的关系

将 TCGA 数据库胰腺癌组织中 CD2AP 高表达组、CD2AP 低表达组的表达谱进行差异分析,可见显著高表达的有 SNORA23、TSPYL6 等,显著低表达的有 C19orf81、BPIFB4 等。将所有差异基因进行 GSEA 富集分析,可见其在神经活性配体-受体相互作用、钙离子、皮质激素合成、亮氨酸和异亮氨酸合成、卟啉代谢信号通路中富集 ($P < 0.05$),在 CD2AP 高表达组中,显著上调的有皮质激素合成、卟啉代谢及亮氨酸和异亮氨酸合成信号通路,而钙离子、神经活性配体-受体相互作用信号通路则显著下调。见表 2 和图 3、4。

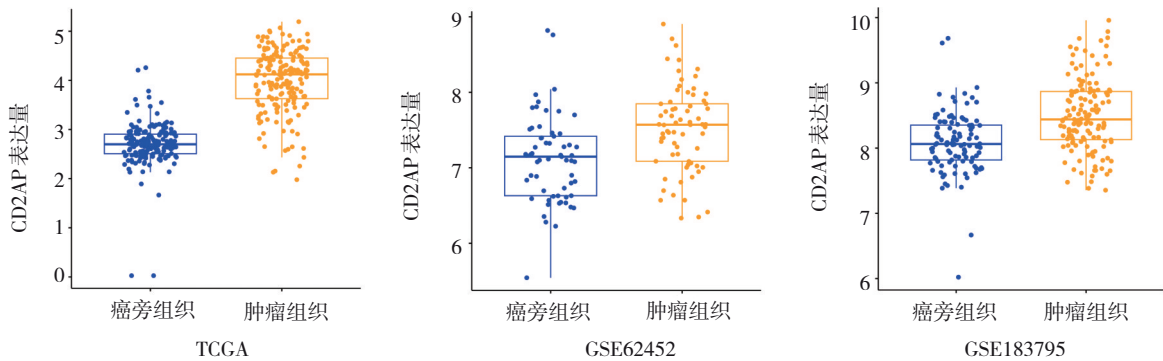


图 1 不同胰腺癌数据集中 CD2AP 基因表达情况

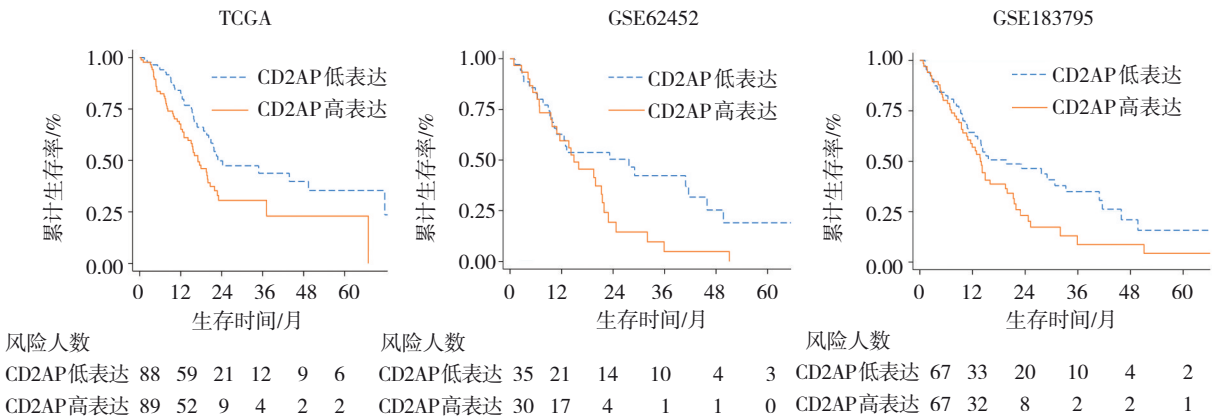


图 2 不同胰腺癌数据集中 CD2AP 高表达及低表达组生存曲线

表 2 GSEA 富集分析 CD2AP 和相关信号通路的潜在关系

信号通路	ID	基因数	富集分数	标准化富集分数	P 值
神经活性配体-受体相互作用	KEGG_NEUROACTIVE_LIGAND_RECEPTOR_INTERACTION	272	-0.54	-1.69	0.000
钙离子	KEGG_CALCIUM_SIGNALING_PATHWAY	178	-0.45	-1.35	0.017
皮质激素合成	KEGG_STEROID_HORMONE_BIOSYNTHESIS	55	0.69	1.79	0.000
亮氨酸和异亮氨酸合成	KEGG_VALINE_LEUCINE_AND_ISOLEUCINE_BIOSYNTHESIS	11	0.79	1.52	0.028
卟啉代谢	KEGG_PORPHYRIN_METABOLISM	41	0.57	1.43	0.046

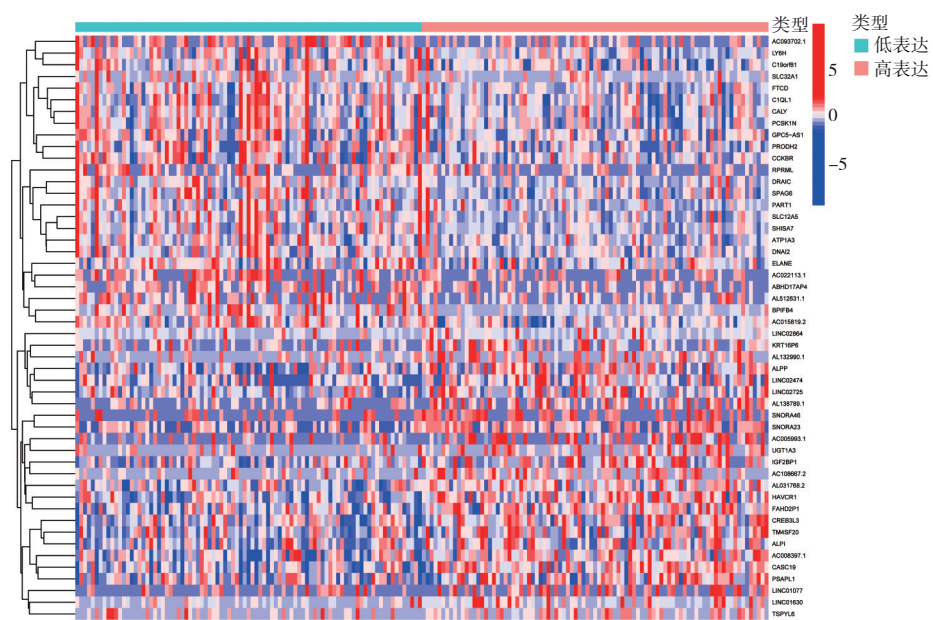


图3 基因差异表达分析图

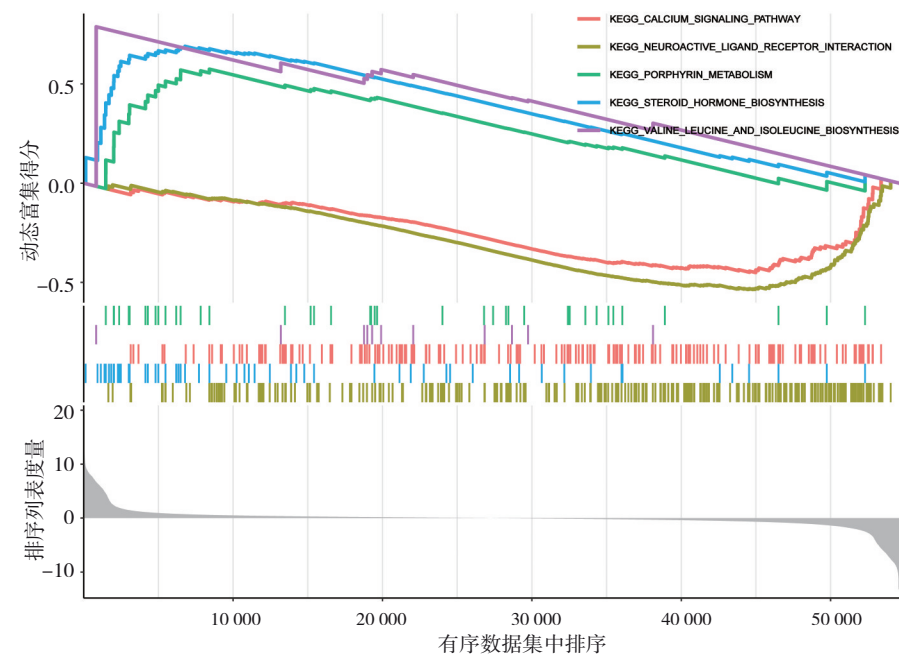


图4 基因富集分析图

2.3 胰腺癌中CD2AP 的表达与常见突变基因、免疫细胞浸润的关系

突变型与野生型 TP53、KRAS、CDKN2A 基因的 CD2AP 表达量比较,经 Z 检验,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),突变型均高于野生型。突变型与野生型 SMAD4 基因的 CD2AP 表达量比较,经秩和检验,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

Spearman 相关性分析结果显示,CD2AP 的表达与 CD8⁺T 细胞、树突状细胞、B 细胞和中性粒细胞浸

润丰度呈正相关($r_s=0.363$ 、 0.280 、 0.363 和 0.237 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 和 0.002),而与 CD4⁺T 细胞、巨噬细胞浸润丰度无相关性($r_s=-0.117$ 和 0.101 , $P=0.126$ 和 0.190)。见图 5、6。

2.4 CD2AP 转染效率的检测

Control 组、CD2AP-OE 组、NC-siRNA 组、CD2AP-siRNA 组 CD2AP 相对表达量分别为 (0.66 ± 0.15)、(0.93 ± 0.03)、(0.67 ± 0.03)、(0.16 ± 0.02),经单因素方差分析,差异有统计学意义 ($F=390.126$, $P=0.000$)。

表 3 突变型与野生型 TP53、KRAS、SMAD4、CDKN2A 基因的 CD2AP 表达量比较 M[P₂₅, P₇₅]

基因类型	TP53	KRAS	CDKN2A	SMAD4
突变型	4.17(3.73, 4.58)	4.25(3.84, 4.66)	4.46(3.85, 4.68)	4.18(3.57, 4.63)
野生型	3.96(3.42, 4.38)	3.73(3.16, 4.17)	4.06(3.44, 4.45)	4.08(3.55, 4.49)
Z 值	-2.317	-5.229	-2.836	-0.61
P 值	0.021	0.000	0.004	0.541

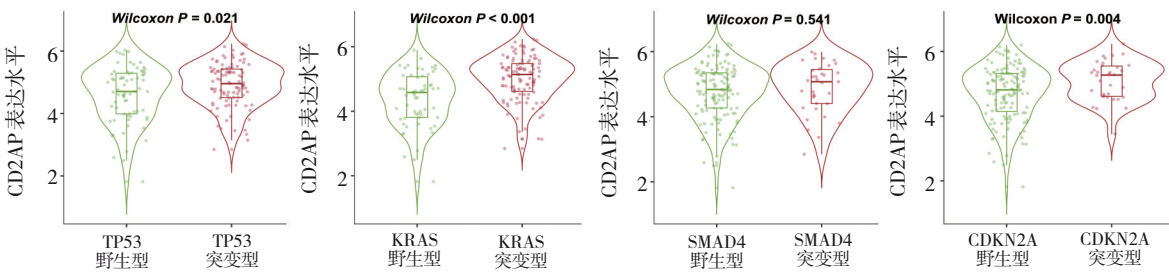


图 5 CD2AP 与胰腺癌常见突变基因的关系

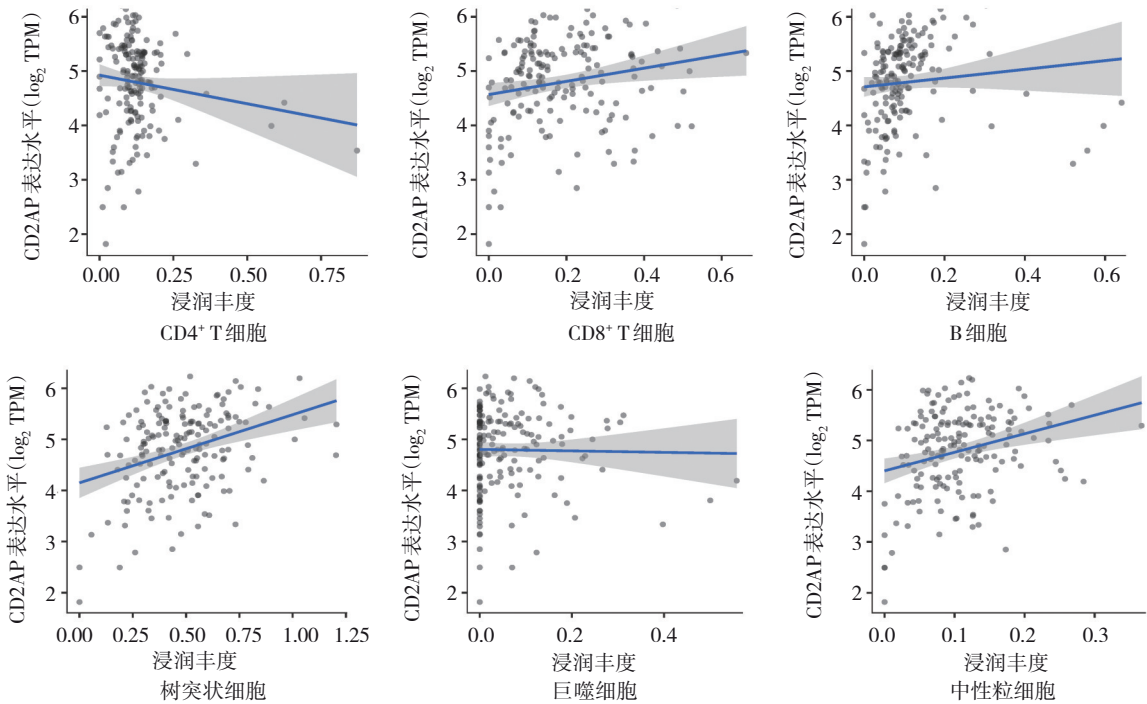


图 6 CD2AP 与胰腺癌免疫细胞浸润的相关性分析散点图

CD2AP-OE 组高于 Control 组 ($P<0.05$), CD2AP-siRNA 组低于 NC-siRNA 组 ($P<0.05$)。本研究设计的 CD2AP-OE 能够过表达 CD2AP, 且 CD2AP-siRNA 能够沉默 CD2AP 在胰腺癌细胞中的表达, 可用于继续研究 CD2AP 在 SW1990 中的细胞生物学功能。见图 7。

2.5 CD2AP 对胰腺癌 SW1990 细胞增殖的影响

Control 组、CD2AP-OE 组、NC-siRNA 组、CD2AP-siRNA 组细胞增殖率分别为 $(35.41 \pm 2.60)\%$ 、 $(54.01 \pm 3.11)\%$ 、 $(33.44 \pm 3.21)\%$ 、 $(8.22 \pm 1.92)\%$,

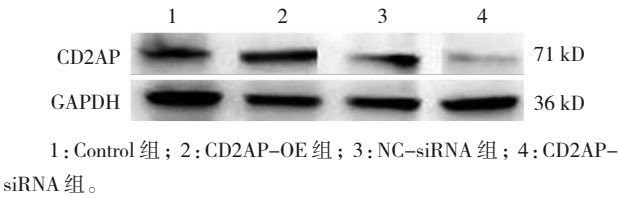


图 7 蛋白条带图

经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=233.600$, $P=0.000$), CD2AP-OE 组较 Control 组高 ($P<0.05$), CD2AP-siRNA 组较 NC-siRNA 组低 ($P<0.05$)。表明

CD2AP 对细胞增殖有显著影响。见图 8。

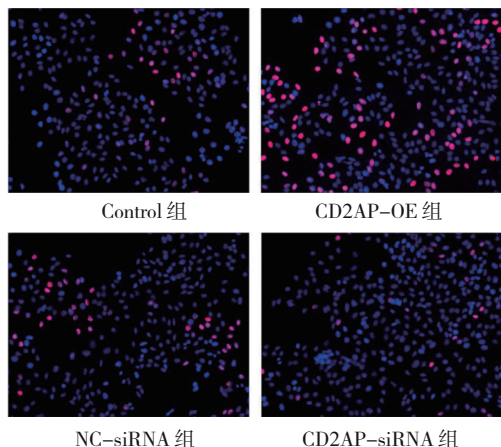


图8 CD2AP对细胞增殖能力的影响
(EdU免疫荧光染色×200)

2.6 CD2AP对胰腺癌SW1990细胞侵袭的影响

Control组、CD2AP-OE组、NC-siRNA组、CD2AP-siRNA组细胞侵袭数分别为 (104.81 ± 4.16) 、 (214.85 ± 4.12) 、 (103.61 ± 4.01) 、 (38.22 ± 4.80) 个/HP, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($F=1451.673$, $P=0.000$), CD2AP-OE组较Control组多($P<0.05$), CD2AP-siRNA组较NC-siRNA组少($P<0.05$)。表明

CD2AP能够影响胰腺癌细胞侵袭。见图9。

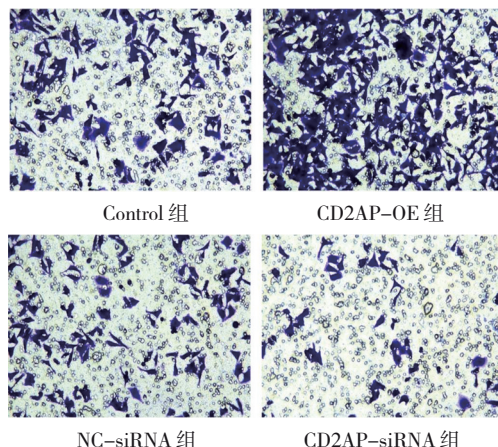


图9 CD2AP对细胞侵袭能力的影响 (×200)

2.7 CD2AP对胰腺癌SW1990细胞迁移的影响

Control组、CD2AP-OE组、NC-siRNA组、CD2AP-siRNA组细胞迁移率分别为 $(54.4 \pm 4.90)\%$ 、 $(84.61 \pm 7.11)\%$ 、 $(46.02 \pm 3.12)\%$ 、 $(22.2 \pm 2.64)\%$, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义($F=144.691$, $P=0.000$), CD2AP-OE组较Control组高($P<0.05$), CD2AP-siRNA组较NC-siRNA组低($P<0.05$)。见图10。

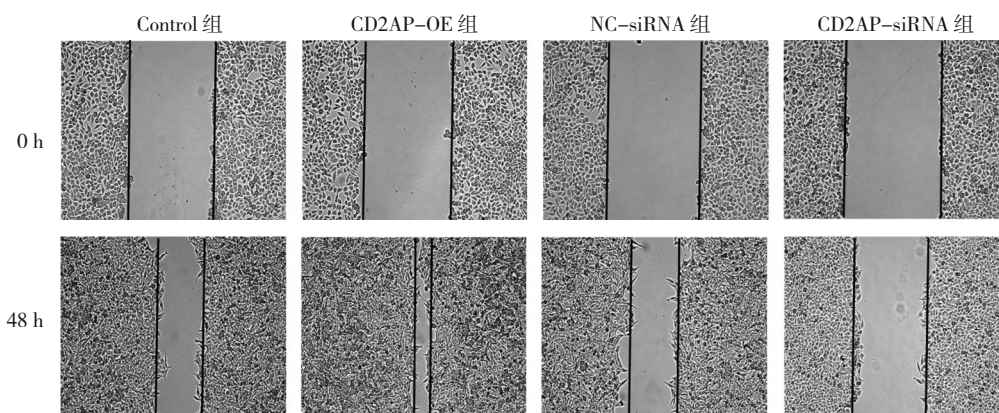


图10 CD2AP对细胞迁移能力的影响 (×200)

3 讨论

胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 5年生存率 $<15\%$, 仅有 $<20\%$ 患者在诊断时具有手术根治的机会。尽管肿瘤靶向和分子免疫治疗等有了很大的进展, 但是在胰腺癌中并未显现出足够的优势^[10]。在帕博利珠单抗用于治疗晚期高度微卫星不稳定胰腺癌患者的一项研究中, 客观缓解率仅为 18% ; 而在抗PD-L1联合抗CTLA-4治疗晚期胰腺癌

患者的临床试验中, 仅观察到1位患者对治疗应答^[11-12]。尽管如此, 相关研究也提供了重要的数据, 提示研究生物标志物对于胰腺癌的早期筛查诊断、精准治疗及提高患者生存率有重要意义。

本研究发现CD2AP表达量在胰腺癌组织中显著上调, 且其高表达与患者更差的预后相关。通过GSEA分析发现, CD2AP高表达可能与皮质激素合成、卟啉代谢, 以及亮氨酸和异亮氨酸合成等通路上

调有关,并可能影响钙离子信号通路及神经活性配体-受体相互作用通路的下调。在胰腺癌常见的突变基因中,P53、KRAS及CDKN2A突变同时伴随着CD2AP表达上调,提示其与相关基因突变有潜在联系;并且CD2AP与中性粒细胞等免疫细胞浸润丰度相关,也意味着CD2AP可能影响胰腺癌的免疫微环境。本研究进一步通过EdU免疫荧光染色、Transwell实验及划痕试验证实CD2AP能够促进胰腺癌细胞SW1990的增殖和侵袭、迁移,提示CD2AP在癌细胞恶性生物学行为中发挥着不可忽视的作用。

CD2AP在上皮细胞黏附和连接中发挥重要作用。在PI3K/Akt等细胞凋亡通路中,CD2AP通过结合和释放多种信号分子,发挥信号传导功能^[13]。XIE等^[6]发现,CD2AP表达上调能够抑制癌细胞迁移和侵袭。KURILLA等^[5]研究表明CD2AP可与TKS4结合形成支架蛋白复合体,这对结肠癌细胞的EMT过程具有相互依存的调控作用。然而,CD2AP在胰腺癌发生、发展中的作用仍不清楚。糖皮质激素被认为是胰腺癌微环境中的重要调控分子,亮氨酸及异亮氨酸也被认为是肿瘤细胞非支链氨基酸的重要氮源^[14]。本研究通过GSEA分析提示CD2AP可能促进皮质激素、亮氨酸及异亮氨酸合成,这意味着CD2AP可能是影响胰腺癌细胞代谢的关键因素。此外,中性粒细胞等免疫细胞被证实在肿瘤微环境中并发挥炎症和促肿瘤作用^[15];在CD4⁺细胞中,Treg细胞则与负性免疫调节有关^[10]。因此,CD2AP也可能成为改变胰腺癌肿瘤免疫微环境的靶点之一。本研究的不足之处:首先,未能使用多个细胞系进行验证;其次,通过生物信息学分析方法证实CD2AP与相关通路激活或抑制的关联仍有待实验进一步探究。

综上所述,CD2AP表达水平可作为评估胰腺癌预后的肿瘤标志物,是胰腺癌治疗的潜在靶点。

参 考 文 献 :

- [1] 冯程程,许传志,何杰宇,等. 1990-2019年中国20~84岁人群胰腺癌发病趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1323-1329.
- [2] 兰忠民,王成锋. 胰腺癌手术治疗的合理选择[J]. 中国医刊, 2020, 55(12): 1285-1287.
- [3] OKUSAKA T, FURUSE J. Recent advances in chemotherapy for pancreatic cancer: evidence from Japan and recommendations in guidelines[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(4): 369-382.

- [4] PISHVAIAN M J, BLAIS E M, BRODY J R, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the know your tumor registry trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 508-518.
- [5] KURILLA A, LÁSZLÓ L, TAKÁCS T, et al. Studying the association of TKS4 and CD2AP scaffold proteins and their implications in the partial epithelial-mesenchymal transition (EMT) process[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15136.
- [6] XIE W K, CHEN C, HAN Z, et al. CD2AP inhibits metastasis in gastric cancer by promoting cellular adhesion and cytoskeleton assembly[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(4): 339-352.
- [7] SUBRAMANIAN A, TAMAYO P, MOOTHA V K, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [8] LI T W, FAN J Y, WANG B B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): e108-e110.
- [9] JONES S, ZHANG X S, PARSONS D W, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses[J]. Science, 2008, 321(5897): 1801-1806.
- [10] 蔡磊,王先行,王槐志. 胰腺癌免疫治疗的进展与瓶颈问题[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(9): 1030-1036.
- [11] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1-10.
- [12] O'REILLY E M, OH D Y, DHANI N, et al. Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1431-1438.
- [13] WANG Y O, BRIEHER W M. CD2AP links actin to PI3 kinase activity to extend epithelial cell height and constrain cell area[J]. J Cell Biol, 2020, 219(1): e201812087.
- [14] PENG H, WANG Y F, LUO W B. Multifaceted role of branched-chain amino acid metabolism in cancer[J]. Oncogene, 2020, 39(44): 6747-6756.
- [15] JIANG W K, LI X, XIANG C F, et al. Neutrophils in pancreatic cancer: potential therapeutic targets[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1025805.

(李科 编辑)

本文引用格式: 董毅, 马丹丹, 李中虎, 等. CD2AP在胰腺癌中的预后价值及对细胞增殖、侵袭的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(24): 21-28.

Cite this article as: DONG Y, MA D D, LI Z H, et al. Prognostic value of CD2AP in pancreatic cancer and its effects on cell proliferation and invasion[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(24): 21-28.