

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0132

论著

整合多组学数据筛选胰腺癌进展中的关键基因

周彤, 赵倩

(天津医科大学基础医学院细胞生物学系, 天津 300070)

摘要 **目的:**整合多组学数据筛选胰腺癌进展中的关键基因。**方法:**在 GEO 数据库中下载 GSE149103 数据集,对正常胰腺导管细胞系(HPNE)、原发性胰腺癌细胞系(PANC)以及转移胰腺癌细胞系(Capan)的基因表达及染色质开放性测序数据进行差异分析,并对差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析、PPI 网络构建以及 Hub 基因筛选。**结果:**HPNE 与 PANC 组筛选出 1 640 个差异表达基因、1 826 个差异峰值区域关联基因;PANC 与 Capan 之间筛选出 4 286 个差异表达基因、4 489 个差异峰值区域关联基因。GO 和 KEGG 富集分析显示两组差异基因均在轴突形成功能、MAPK 信号通路和 Hippo 信号通路富集。最后通过 PPI 网络的构建与分析得到 HPNE 与 PANC 组关键基因集 *FN1*、*SOX2*、*SELPLG*、*GREM1*、*MEF2C*、*CCR7*、*FMN1*、*COL6A3*、*NR5A2*、*CTNNA2*; PANC 与 Capan 组关键基因集 *KDR*、*IL6*、*MMP2*、*CXCR4*、*FLT1*、*PPARG*、*SOX2*、*ETS1*、*GRIN2A*、*NTRK2*。其中 *SOX2* 为两组共有关键基因。**结论:***SOX2* 可能在胰腺癌发生、发展及转移过程中发挥着重要作用。

关键词 胰腺癌;生物信息学分析;枢纽基因

中图分类号 R735.9

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)02-0132-07

Integrating multi-omics data to screen key genes in pancreatic cancer progression

ZHOU Tong, ZHAO Qian

(Department of Cell Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract **Objective:** To screen key genes in pancreatic cancer progression by integrating multi-omics data. **Methods:** The GSE149103 data set in the GEO database was downloaded, and differential analysis on the gene expression and chromatin access sequencing data of normal pancreatic cells(HPNE), primary pancreatic cancer cells(PANC) and metastatic pancreatic cancer cells(Capan) was performed. GO and KEGG enrichment analysis of differential genes were processed. The PPI network was constructed and Hub genes were screened. **Results:** Totally, 1 640 differentially expressed genes and 1 826 genes associated with differential peak were screened out in HPNE and PANC group; 4 286 differentially expressed genes and 4 489 genes associated with differential peak were screened out in PANC and Capan group. The GO and KEGG enrichment analyses revealed that both groups of differentially expressed genes are enriched in axon morphogenesis, MAPK signaling pathway, and Hippo signaling pathway. Finally, through the construction and analysis of the PPI network, the key gene sets for the HPNE and PANC groups including *FN1*, *SOX2*, *SELPLG*, *GREM1*, *MEF2C*, *CCR7*, *FMN1*, *COL6A3*, *NR5A2*, and *CTNNA2* were identified; and the key genes for the PANC and Capan groups including *KDR*, *IL6*, *MMP2*, *CXCR4*, *FLT1*, *PPARG*, *SOX2*, *ETS1*, *GRIN2A*, and *NTRK2* were obtained. *SOX2* was a common key gene in both groups. **Conclusion:** *SOX2* may plays an important role in the occurrence, development, and metastasis of pancreatic cancer.

Key words pancreas cancer; bioinformatics analysis; key genes

胰腺癌是胰腺导管细胞内腺体结构上皮细胞形成的恶性肿瘤的总称,其侵袭性较高,主要见于男性和老年人(60~85岁)^[1]。胰腺癌主要的亚型包括胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、腺泡癌、胰母细胞瘤和神经内分泌肿瘤,其中 PDAC 是最常见的亚型,可占到 90%以上^[2-3]。

目前,手术治疗被认为是治疗胰腺癌的唯一方法,可以显著延长生存期^[4]。但由于大多数患者从疾病发生早期到转移过程中缺乏典型症状^[5],因此在诊断时多处于晚期,并且经常扩散到身体其他部

位,不符合治疗性手术的条件,预后较差^[6]。

美国国家综合癌症网络指南建议,当临床怀疑或有证据表明胰腺和(或)胆管扩张时,首先使用胰腺 CT 进行诊断,但是,该筛查的诊断性能取决于放射科医生的经验^[7]。血清学检测也是胰腺癌的重要辅助诊断方法,CA19-9 是美国食品药品监督管理局批准的唯一血清生物标志物,但其敏感性低,并不能满足实际临床诊断的需要^[8]。因此寻找适用于胰腺癌诊断的生物标志物具有重要意义。

高通量测序技术的发展推动了肿瘤基因组学的快速稳定发展,如二代测序技术推动了多种肿瘤驱动基因的识别^[9]。目前的研究多运用单一转录组

作者简介 周彤(1999-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤的表现基因组学;通信作者:赵倩, E-mail: zhaoq@tmu.edu.cn。

RNA-Seq 数据对正常组织及胰腺癌之间的差异基因进行筛选,但没有强调肿瘤的进展过程^[10-11]。因此笔者选取了正常胰腺导管上皮细胞系(human pancreatic ductal epithelial cell line, HPNE)、原发性胰腺癌细胞系(human pancreatic carcinoma PANC cell line, PANC)与转移胰腺癌细胞系(human pancreatic carcinoma Capan cell line, Capan),希望能够探究贯穿胰腺癌发生、发展过程中不同阶段的关键基因。同时,笔者联合表观基因组染色质开放性测序(ATAC-Seq)数据来观测基因调控区域的染色体开放情况,选择染色质开放程度变化与表达变化一致的基因作为更可信的差异基因集合,以期能够进一步了解胰腺癌的相关机制,为寻找分子标志物进行诊断提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从高通量基因表达数据库(Gene Expression Omnibus data base, GEO)中收集来自 GSE149103^[12]数据集中的 RNA-Seq 测序数据及 ATAC-Seq 测序数据。其中 RNA-Seq 数据集包括 HPNE、PANC、Capan 3 种不同状况的子数据集,每种状态中有 3 个生物学重复;ATAC-Seq 数据集中包括 3 种不同细胞状况的子数据集,每种状态中有两个生物学重复。

1.2 测序数据上游分析 使用软件包 trim_galore(版本 0.6.10)对 RNA-Seq 数据进行去接头和质量控制;使用软件包 hisat2(版本 2.2.1)的默认参数将测序读段与 hg19 人类参考基因组进行比对;hg19 GTF 转录组注释文件从 Ensembl 数据库下载;最后使用软件包 stringtie(版本 2.1.5)进行定量,得到读段数量矩阵。

使用软件包 trim_galore(版本 0.6.10)对 ATAC-Seq 数据进行去接头和质量控制;使用软件包 bowtie2(版本 2.5.1)的默认参数将测序读段与 hg19 人类参考基因组进行比对;使用软件包 sambamba(版本 1.0.0)进行比对文件,去除 PCR 重复;最后使用 macs2^[13](版本 2.2.9.1)对去重后的比对文件进行 callpeak,参数为 macs2 callpeak -f BAMPE -g hs-keep-dup all,最后得到相应的 narrowPeak 峰值区域文件。

1.3 差异分析 使用 R(版本 4.3.0)中的 DESeq2^[14](版本 1.34.0)分别对 HPNE、PANC 组与 PANC、Capan 组的 RNA-Seq 数据进行差异表达分析,以 $\log_2\text{FoldChange} \geq 2, q < 0.05$ 作为具有统计学意义的差异标准,对各组进行差异基因的筛选。

使用 R(版本 4.3.0)中的 DiffBind(method =

De seq2, 版本 3.4.11)分别对 HPNE、PANC 组与 PANC、Capan 组的 ATAC-Seq 数据进行差异峰值分析,以 $\log_2\text{FoldChange} \geq 2, q < 0.05$ 作为具有统计学意义的差异标准,对各组进行差异峰值的筛选。

1.4 ATAC-Seq 差异峰值注释 使用 R(版本 4.3.0)中的 ChIPseeker^[15](版本 1.30.3)对 ATAC-Seq 差异峰值进行基因组位置注释,得到峰值在基因组各个元件上的分布,并进行关联基因注释。

1.5 差异基因富集分析 使用 R(版本 4.3.0)中的 clusterProfiler^[16](版本 4.9.0)进行 GO 富集分析,检测 HPNE、PANC 组与 PANC、Capan 组间的差异表达基因与差异峰值关联基因相关的生物学功能,采用 Benjamini & Hochberg 校正 P 值,以 $q < 0.05, P < 0.05$ 作为具有统计学意义的差异标准进行富集。

使用 R(版本 4.3.0)中的 clusterProfiler(版本 4.9.0)进行 KEGG 通路富集分析,以获得 HPNE、PANC 组与 PANC、Capan 组间的差异表达基因与差异峰值关联基因潜在相关的信号通路途径,以 $q < 0.05, P < 0.05$ 作为具有统计学意义的差异标准进行富集。

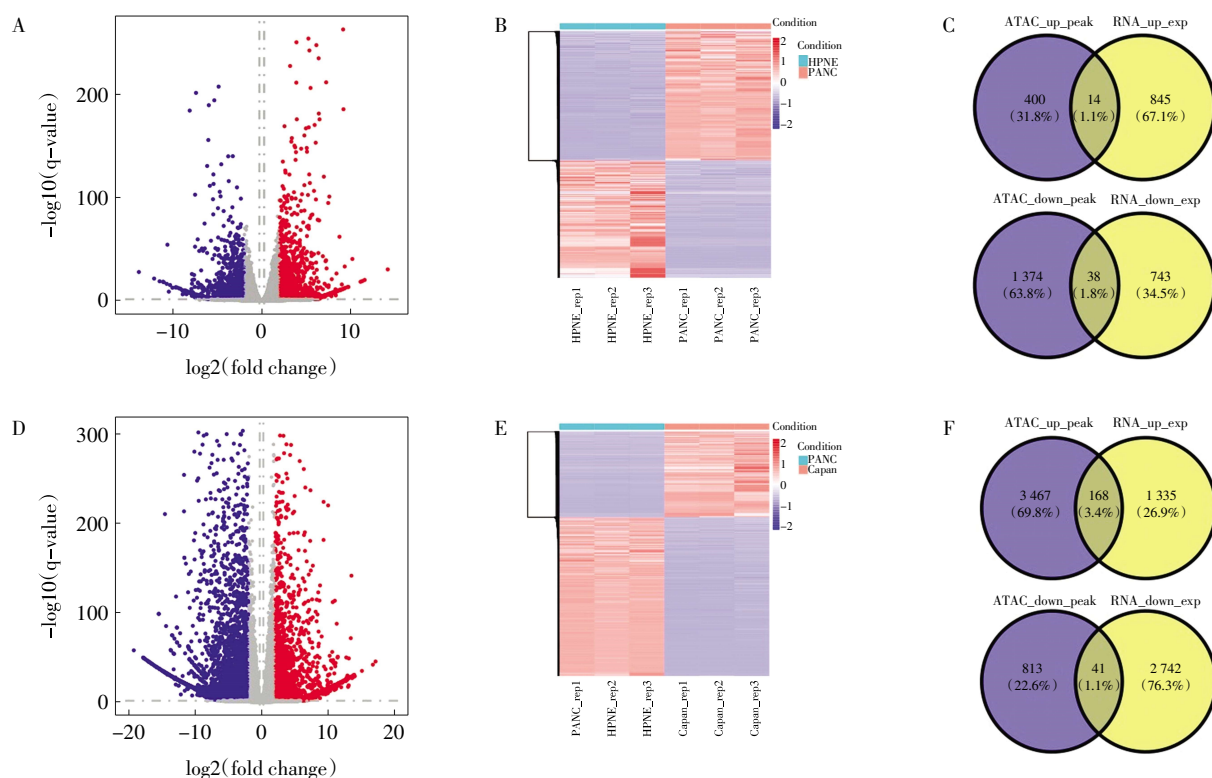
1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 选取 HPNE、PANC 组及 PANC 与 Capan 组间共有的差异基因,即分别选取两组中差异表达与差异峰值关联基因共有并且变化趋势相同的基因进行 PPI 网络构建。利用 STRING12.0 (<https://cn.string-db.org>)在线分析工具构建 PPI 网络,获得差异基因编码蛋白之间的互相作用关系,将总得分 > 0.4 的相互作用设为阈值,视为具有统计学意义。

1.7 关键基因筛选 使用 Cytoscape 软件(版本 3.10.0)进行关键基因的筛选,使用最大团中心性(Maximal Clique Centrality, MCC)算法提取枢纽(Hub)基因。

2 结果

2.1 差异基因的筛选结果 基于数据集 GSE149103,在 HPNE 与 PANC 之间筛选出 1 640 个差异表达基因,其中上调基因 859 个,下调基因 781 个(图 1A、1B);1 826 个差异峰值关联基因,其中上调基因 414 个,下调基因 1 412 个(图 1C);差异表达基因与差异峰值关联基因共有上调基因 14 个,下调基因 38 个;在 PANC 与 Capan 之间筛选出 4 286 个差异表达基因,其中上调基因 1 530 个,下调基因 2 783 个(图 1D、1E);4 489 个差异峰值相关基因,其中上调基因 3 635 个,下调基因 854 个;差异表达基因与差异峰值关联基因共有上调基因 168 个,下调基因 41 个(图 1F)。

2.2 差异基因的 GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析 如图 2A 所示,HPNE 与 PANC 的差异表达



注:A:HPNE、PANC 组差异表达基因火山图,火山图中每一个点表示一个基因,蓝色表示下调,红色表示上调,灰色表示无显著差异;B:HPNE、PANC 组差异表达基因热图,热图颜色从蓝到红表示表达由低到高;C:HPNE、PANC 组差异表达基因与差异峰值关联基因变化趋势相同基因韦恩图;D:PANC、Capan 组差异表达基因火山图,火山图中每一个点表示一个基因,蓝色表示下调,红色表示上调,灰色表示无显著差异;E:PANC、Capan 组差异表达基因热图,热图颜色从蓝到红表示表达由低到高;F:PANC、Capan 组差异表达基因与差异峰值关联基因变化趋势相同基因韦恩图;HPNE:正常胰腺细胞;PANC:原发性胰腺癌细胞;Capan:转移胰腺癌细胞;ATAC up peak:ATAC 上调差异峰值;ATAC down peak:ATAC 下调差异峰值;RNA up exp:上调差异表达基因;RNA down exp:下调差异表达基因

图 1 HPNE、PANC 组与 PANC、Capan 组差异表达基因与差异峰值关联基因

Fig.1 Differentially expressed genes and differential peak associated genes between HPNE, PANC group and PANC, Capan group

基因在 GO 富集分析中主要富集在胚胎器官发育 (embryonic organ development)、模式生物合成 (pattern specification process)、轴突形成 (axonogenesis) 等功能;如图 2B 所示,KEGG 通路富集分析主要富集在磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、细胞因子-细胞因子受体相互作用 (cytokine-cytokine receptor interaction)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路 (MAPK signaling pathway) 等通路。

如图 2C 所示,HPNE 与 PANC 的差异峰值关联基因在 GO 富集分析中主要富集在胚胎器官发育 (embryonic organ development)、细胞连接组件 (cell junction assembly)、肌肉组织发育 (muscle tissue development)、轴突形成 (axonogenesis) 等功能;如图 2D 所示,KEGG 通路富集分析主要富集在钙离子信号通路 (calcium signaling pathway)、Rap1 信号通路 (Rap1 signaling pathway)、轴突引导 (axon guidance) 等通路。

如图 3A 所示,PANC 与 Capan 的差异表达基因在 GO 富集分析中主要富集在胚胎器官发育 (embryonic organ development)、腺体发育 (gland development)、轴突形成 (axonogenesis) 等功能。如图 3B 所示,KEGG 通路富集分析主要富集在 PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、细胞因子-细胞因子受体相互作用 (cytokine-cytokine receptor interaction)、MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway) 等通路。

如图 3C 所示,PANC 与 Capan 的差异峰值关联基因在 GO 富集分析中主要富集在细胞连接 (cell junction assembly)、轴突形成 (axonogenesis)、肌肉组织发育 (muscle tissue development)、膜电位调节 (regulation of membrane potential) 等功能。如图 3D 所示,KEGG 通路富集分析主要富集在 MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway)、Rap1 信号通路 (Rap1 signaling pathway)、轴突引导 (axon guidance) 等通路。

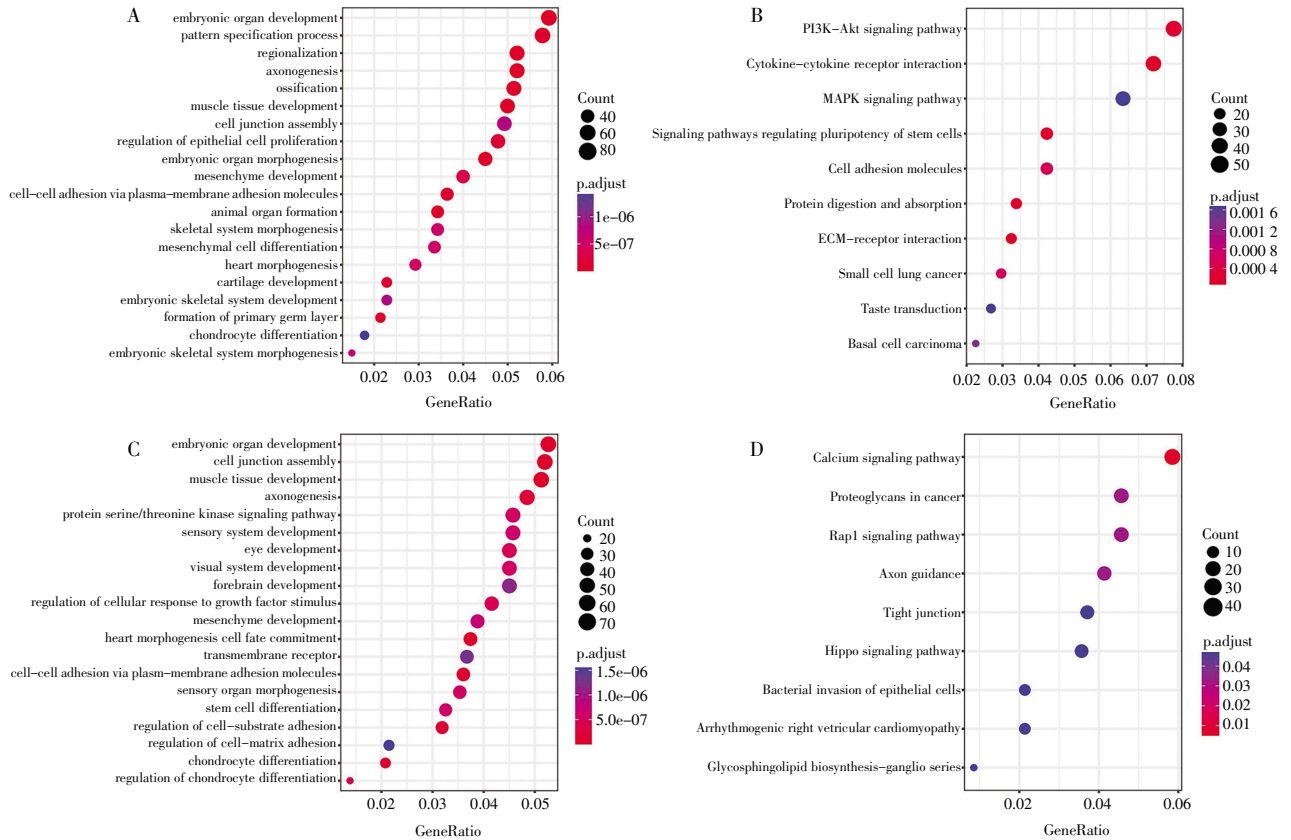


图 2 HPNE 与 PANC 组差异表达基因与差异峰值关联基因的富集分析

Fig.2 Enrichment analysis of differentially expressed genes and differentially peak-associated genes between HPNE and PANC group

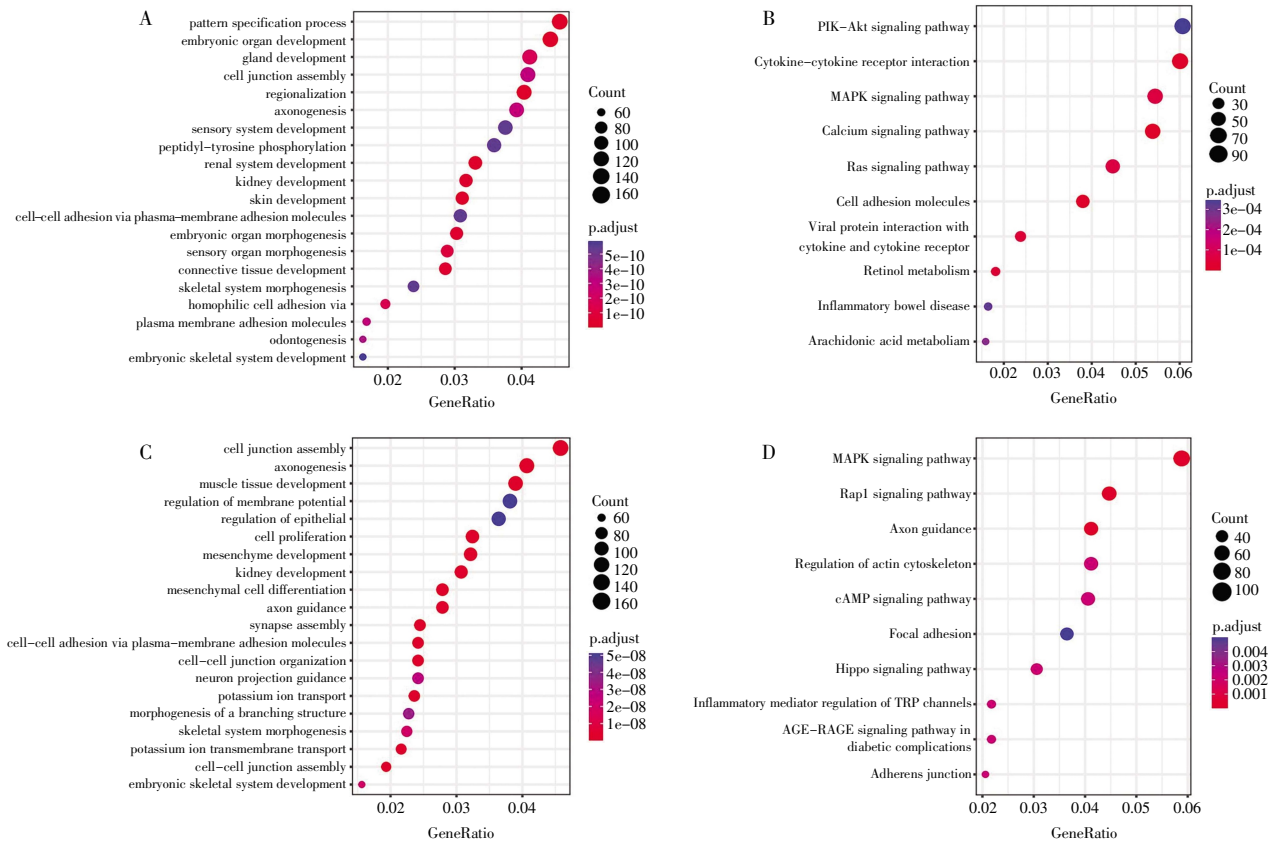


图 3 PANC 与 Capan 组差异表达基因与差异峰值关联基因的富集分析

Fig.3 Enrichment analysis of differentially expressed genes and differentially peak-associated genes between PANC and Capan group

2.3 差异峰值注释 对 ATAC-Seq 差异峰值进行基因组位置注释,HPNE 与 PANC 的差异峰值主要位于远端基因间区与启动子区域(图 4A),而 PANC 与 Capan 的差异峰值主要位于远端基因间区与内含子区域(图 4B)。HPNE 与 PANC 组位于启动子区域的差异峰值比例为 26.97%,PANC 与 Capan 组为 15.35%,两组差异峰值占比发生了大幅下降(卡方检验, $P=4.946e-05$)。虽然两组发生的 ATAC 变化均在启动子区域富集,但发展阶段在启动子区域占比显著降低。

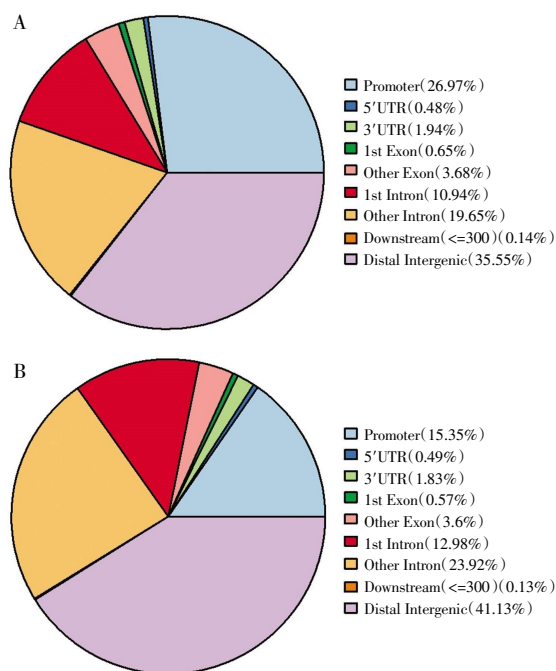


图 4 差异峰值进行基因组位置注释

Fig.4 Difference peaks for genomic position annotation

HPNE 与 PANC 组位于远端基因间区的差异峰值比例为 35.55%,PANC 与 Capan 组为 41.13%,两组差异峰值占比发生大幅上升(卡方检验, $P=1.682e-05$),

2.4 通过差异基因构建 PPI 网络并筛选 Hub 基因 选择 HPNE 与 PANC 的差异表达基因与差异峰值关联基因共有的差异基因进行 PPI 网络构建,并进行 Hub 基因筛选。前 10 个连接最强的 PPI 节点为 Hub 基因,分别为:FN1、Y 染色体性别决定区(SOX)2、SELPLG、GREM1、MEF2C、CCR7、FMN1、COL6A3、NR5A2、CTNNA2。

选择 PANC 与 Capan 的差异表达基因与差异峰值关联基因共有的差异基因进行 PPI 网络构建,并进行 Hub 基因筛选。前 10 个连接最强的 PPI 节点为 Hub 基因,分别为:KDR、IL6、MMP2、CXCR4、FLT1、PPARG、SOX2、ETS1、GRIN2A、NTRK。对两组 Hub

基因取交集,获得共同关键基因 SOX2。

3 讨论

胰腺癌从恶性病变转化为侵袭性肿瘤可能需要 10 年或更长时间,直到肿瘤转移或许仍旧需要 5 年,这意味着在无症状期间有很大治愈的可能,因此更早发现前体病变和无症状早期肿瘤可以有效提高患者生存率^[17]。由于目前并没有胰腺癌的推荐早期筛查方法,并且已有血液及肿瘤组织生物标志物的灵敏度不够,因此筛选出具有高度灵敏度和特异性的早期胰腺癌生物标志物至关重要^[17]。

本研究基于数据集 GSE149103 对正常细胞与原发性胰腺癌细胞、胰腺癌转移细胞的 RNA-Seq 数据与 ATAC-Seq 数据进行生物信息学联合分析,并且对正常胰腺细胞与原发性胰腺癌细胞进行差异分析,筛选出 1 640 个差异表达基因,1 826 个差异峰值关联基因,其中差异表达基因与差异峰值关联基因上下调变化趋势相同的基因 52 个;对原发性胰腺癌细胞与胰腺癌转移细胞进行差异分析得到 4 286 个差异表达基因,4 489 个差异峰值相关基因,其中差异表达基因与差异峰值关联基因上下调变化趋势相同的基因 209 个,两组差异基因均在轴突形成功能、MAPK 信号通路和 Hippo 信号通路富集。

研究发现,表达轴突生长诱导因子 G1(Netrin G1,NetG1)的肿瘤相关成纤维细胞具有免疫抑制作用,能抑制自然杀伤(NK)细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用,而且在使用 NetG1 抗体后,小鼠胰腺肿瘤显著减小^[18]。

MAPK 属于真核生物中非常保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,在许多细胞活动中起作用,如生长增殖、细胞分化、细胞运动或死亡^[19]。研究表明,抑制 MAPK 通路能够破坏 ATF4 及 ASNS 的上调,使肿瘤细胞对天冬酰胺限制(asparagine restriction)更加敏感,从而使细胞生长显著受限,而 ASNS 的低表达和较低的 MAPK 活性与良好的预后明显相关^[20]。

Hippo 信号通路在进化上高度保守,参与调控器官大小、组织稳态以及再生等多种生理过程,并与肿瘤发生、发展等病理过程密切相关^[21]。有研究表明,MOB1 与 MST1/2 激酶的结合对于 Hippo 通路的信号转导至关重要,而进化过程中结构保守的 MST-MOB 复合物最终演化出不同的生物学功能,因此与 MST1-MOB1 复合物的抑癌作用相反,MST4-MOB4 复合物可以促进胰腺癌细胞 PANC-1 的增殖和迁移^[21]。

通过 PPI 网络,笔者筛选出与其他研究不完全

重合的关键基因列表,在正常组与胰腺原位癌组中筛选出排名前10的关键基因。在胰腺原位癌与转移胰腺癌组中筛选出排名前10的关键基因。胰腺癌发展不同阶段的关键基因差异较大,其中 *SOX2* 为共同关键基因,因此 *SOX2* 或在胰腺癌的发生、发展及转移过程中起到重要作用。

Y 染色体性别决定区相关高迁移率族 box 基因 (sex-determining region of Y-related high mobility group box, *SOX*) 是由众多具有 HMG-box 保守基序构成的超基因家族,是与位于雄性动物 Y 染色体上的 Y 染色体性别决定区 (sex-determining region of Y, *SRY*) 基因同源的家族基因。由于其编码的蛋白质具有结合 DNA 的能力,因而认为 *SOX* 基因家族是一系列 Y 染色体性别决定区相关 HMG-box 家族转录因子。在个体发育过程中, *SOX* 基因广泛参与性别决定和分化、神经系统发育、软骨及多种组织器官的形成等过程,具有重要的生物学功能^[23]。

其中 *SOX2* 是维持干细胞多向分化的重要转录因子,具有维持细胞自我更新和增殖的能力,在胚胎发育的发生、发展过程中起重要作用。*SOX2* 除了具有维持干细胞自我更新和多向分化的潜能外,其异常表达还与恶性肿瘤的发生、分化程度、转移及不良预后等方面关系密切^[23]。

目前有研究表明, *SOX2* 具有促进细胞增殖、分化和向胰腺癌细胞赋予干细胞样特征的关键作用^[24]。本研究结果为相关研究提供了新的印证,也提示 *SOX2* 或与胰腺癌的转移相关。同时还有研究表明, *CCR7*^[25]、*IL6*^[26]、*CXCR4*^[27]、*FMN1*^[28]、*ETS1*^[29] 等基因与胰腺癌相关。因此推测 *CTNNA2*、*GRIN2A* 等目前尚未明确报道与胰腺癌相关的基因可能与胰腺癌有一定关联,值得进一步研究探索其与胰腺癌的关联机制及作为胰腺癌诊断分子标志物的可行性。

但本研究也存在一定的局限性,由于只进行了胰腺癌相关细胞中的差异分析,而在体内肿瘤微环境的相互作用下可能还存在其他作用机制与关键基因,因此本研究所找到的关键基因还需要在更全面的组织样本队列中进一步验证。未来将在胰腺癌的诊断方面进行进一步的探索,利用验证后的关键基因集合构建胰腺癌预测模型,为提高胰腺癌诊断的敏感性提供参考。

参考文献:

- [1] ZHAO Z, LIU W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 15330338–20962117.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7–33.
- [3] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(43): 4846–4861.
- [4] KAMISAWA T, WOOD L D, ITOI T, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 73–85.
- [5] GORAL V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(14): 5619–5624.
- [6] HU J X, ZHAO C F, CHEN W B, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(27): 4298–4321.
- [7] AL-HAWARY M M, FRANCIS I R, CHARI S T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association[J]. Radiology, 2014, 270(1): 248–260.
- [8] YANG J, XU R, WANG C, et al. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(12): 1257–1274.
- [9] WANG D, LIU B, ZHANG Z. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics[J]. Cell, 2023, 186(8): 1755–1771.
- [10] KIRBY M K, RAMAKER R C, GERTZ J, et al. RNA sequencing of pancreatic adenocarcinoma tumors yields novel expression patterns associated with long-term survival and reveals a role for ANGPTL4[J]. Mol Oncol, 2016, 10(8): 1169–1182.
- [11] WEI X, ZHOU X, ZHAO Y, et al. A 14-gene gemcitabine resistance gene signature is significantly associated with the prognosis of pancreatic cancer patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6087.
- [12] REN B, YANG J, WANG C, et al. High-resolution Hi-C maps highlight multiscale 3D epigenome reprogramming during pancreatic cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 120.
- [13] ZHANG Y, LIU T, MEYER C A, et al. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS)[J]. Genome Biol, 2008, 9(9): R137.
- [14] LOVE M I, HUBER W, ANDERS S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2[J]. Genome Biol, 2014, 15(12): 550.
- [15] WANG Q, LI M, WU T, et al. Exploring epigenomic datasets by ChIP seeker[J]. Curr Protoc, 2022, 2(10): e585.
- [16] WU T, HU E, XU S, et al. ClusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. Innovation (Camb), 2021, 2(3): 100141.
- [17] ANDERSSON R, HAGLUND C, SEPPANEN H, et al. Pancreatic cancer – the past, the present, and the future[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(10): 1169–1177.
- [18] FRANCESCONI R, BARBOSA VENDRAMINI-COSTA D, FRANCO-BARRAZA J, et al. Netrin G1 promotes pancreatic tumorigenesis through cancer-associated fibroblast-driven nutritional support and immunosuppression[J]. Cancer Discov, 2021, 11(2): 446–479.
- [19] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(6): 600–604.
- [20] PATHRIA G, LEE J S, HASNIS E, et al. Translational reprogramming marks adaptation to asparagine restriction in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(12): 1590–1603.

型组显著升高,提示 HGF 在肝再生的启动及增殖阶段发挥作用。经门静脉输注 ADSCs 通过旁分泌作用在早期促进了 HGF 的分泌,支持该方法作为肝再生的有效治疗策略^[15-16]。

总之,本研究的结果表明,自体 ADSCs 移植减轻肝组织病理学损伤并促进了肝脏再生,特别是在 70% PH 后最初 24 h,ADSCs 通过旁分泌机制为组织再生和器官修复提供适宜的微环境,对于治疗与 PH 相关的肝脏肿瘤和肝移植具有重要意义。

参考文献:

- [1] KIMURA M, MOTTEKI H, OGIHARA M. Role of hepatocyte growth regulators in liver regeneration[J]. *Cells*, 2023, 12(2):208.
- [2] YAGI S, HIRATA M, MIYACHI Y, et al. Liver regeneration after hepatectomy and partial liver transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8414.
- [3] QIN Y, GE G, YANG P, et al. An update on adipose-derived stem cells for regenerative medicine: where challenge meets opportunity [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(20):e2207334.
- [4] NEVENS F, VAN DER MERWE S. Mesenchymal stem cell transplantation in liver diseases[J]. *Semin Liver Dis*, 2022, 42(3):283-292.
- [5] SAITO S, TOGO S, MORIOKA D, et al. A rat model of a repeat 70% major hepatectomy[J]. *J Surg Res*, 2006, 134(2):322-326.
- [6] 师帅南, 李光, 莫春柏, 等. 自体脂肪间充质干细胞对大鼠肾冷缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(9):1616-1618.
- [7] SATILMIS B, CICEK G S, CICEK E, et al. Adipose-derived stem cells in the treatment of hepatobiliary diseases and sepsis[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(14):4348-4356.
- [8] 杜鹏, 王峰, 陈晓波, 等. 年龄对人脂肪来源间充质干细胞生物学特性的影响[J]. *天津医药*, 2021, 49(10):1009-1013.
- [9] JIN Y P, SHI R F, QI T K, et al. Adipose-derived stem cells show hepatic differentiation potential and therapeutic effect in rats with acute liver failure[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(4):601-612.
- [10] LALA V, ZUBAIR M, MINTER D A. Liver function tests[M]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>
- [11] GONZÁLEZ-MAGAÑA A, BLANCO F J. Human PCNA structure, function and interactions[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):570.
- [12] PATEL A, ASLAM R, JAMIL M, et al. The effects of growth factors and cytokines on hepatic regeneration: a systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(4):e24539.
- [13] MENG H F, JIN J D, WANG H, et al. Recent advances in the therapeutic efficacy of hepatocyte growth factor gene-modified mesenchymal stem cells in multiple disease settings[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(18):4745-4755.
- [14] WANG P, CUI Y, WANG J, et al. Mesenchymal stem cells protect against acetaminophen hepatotoxicity by secreting regenerative cytokine hepatocyte growth factor[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):94.
- [15] CHOI J S, RYU H A, CHEON S H, et al. Human adipose derived stem cells exhibit enhanced liver regeneration in acute liver injury by controlled releasing hepatocyte growth factor[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(4):935-950.
- [16] HU C X, WU Z W, LI L J. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5):893-903.

(2023-09-08 收稿)

(上接第 137 页)

- [21] CHEN M, ZHANG H, SHI Z, et al. The MST4-MOB4 complex disrupts the MST1-MOB1 complex in the Hippo-YAP pathway and plays a pro-oncogenic role in pancreatic cancer[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(37):14455-14469.
- [22] GRIMM D, BAUER J, WISE P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1):122-153.
- [23] ZHANG S, XIONG X, SUN Y. Functional characterization of SOX2 as an anticancer target[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):135.
- [24] HERREROS-VILLANUEVA M, ZHANG J S, KOENIG A, et al. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2013, 2(8):e61.
- [25] ZHANG L, WANG D, LI Y, et al. CCL21/CCR7 Axis contributed to CD133+ pancreatic cancer stem-like cell metastasis via EMT and ERK/NF-kappaB pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0158529.
- [26] VAN DUJNEVELDT G, GRIFFIN MDW, PUTOCZKI T L. Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(16):2091-2115.
- [27] BIASCI D, SMORAGIEWICZ M, CONNELL C M, et al. CXCR4 inhibition in human pancreatic and colorectal cancers induces an integrated immune response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(46):28960-28970.
- [28] ZHAO L, LIU H, LUO S, et al. Associations between genetic variants of KIF5B, FMN1, and MGAT3 in the cadherin pathway and pancreatic cancer risk[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(24):9620-9631.
- [29] ZHANG X, WU D, ALDAROUISH M, et al. ETS-1: a potential target of glycolysis for metabolic therapy by regulating glucose metabolism in pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(1):232-240.

(2023-09-22 收稿)