

论著·基础研究

PLA2G2A在肾乳头状细胞癌中的表达及临床意义

李 芳^{1*}, 李凯杨^{1*}, 王 珏¹, 晏睿阳¹, 沈 慧¹, 刘 敏²

1. 延安大学医学院基础医学院, 延安 716000; 2. 延安大学附属医院肿瘤科, 延安 716000

[摘要] **目的**·探讨ⅡA组磷脂酶A2 (phospholipase A2 group II A, PLA2G2A) 在肾乳头状细胞癌 (kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP) 中的表达及临床意义, 为寻找KIRP靶向治疗靶点提供新的思路。**方法**·使用SangerBox在线软件分析PLA2G2A在泛癌中的表达水平及其与泛癌预后、免疫浸润的关系。在此基础上, 借助UCSC xena数据库分析PLA2G2A在KIRP中的表达水平, 并利用UALCAN数据库和TIMER数据库分别分析PLA2G2A与KIRP患者总生存期和免疫浸润的关系。此外, 通过LinkedOmics数据库对KIRP中PLA2G2A进行相关基因分析及基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析。**结果**·PLA2G2A在包括KIRP在内的15种来自癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库的肿瘤样本组织中呈显著低表达, 结合基因型-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 数据库进一步发现PLA2G2A在KIRP中显著低表达。同时研究结果显示, PLA2G2A的表达水平与多种肿瘤的预后及免疫浸润密切相关; 且PLA2G2A在KIRP中的表达水平越高, 患者预后越差、免疫浸润丰度越高。GO功能分析结果显示: KIRP中PLA2G2A在生物过程 (biological process, BP) 方面主要富集于生物调节和代谢等过程, 在细胞组分 (cell component, CC) 方面主要富集于细胞膜和细胞核等, 在分子功能 (molecular function, MF) 方面主要富集于蛋白质结合和离子结合等。KEGG信号通路富集显示: 与PLA2G2A正相关的通路主要富集于细胞周期、核糖体、蛋白酶体、系统性红斑狼疮、抗原加工和提呈等信号通路; 与PLA2G2A负相关的通路主要富集于柠檬酸循环、丙酮酸代谢、碳代谢等信号通路。**结论**·PLA2G2A在KIRP中呈显著低表达, 但其在KIRP中的表达水平越高, 患者预后越差、免疫浸润丰度越高; KIRP中PLA2G2A正相关通路主要富集于细胞周期、免疫相关通路 (如系统性红斑狼疮、抗原加工和提呈) 等, 其负相关通路主要富集于柠檬酸循环、丙酮酸代谢等。因此, PLA2G2A在KIRP的发生发展中到底发挥抑癌还是促癌作用, 还需进一步深入探究。

[关键词] ⅡA组磷脂酶A2; 肾乳头状细胞癌; 泛癌; 预后; 免疫浸润**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.02.003 **[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

Expression and clinical significance of PLA2G2A in kidney renal papillary cell carcinoma

LI Fang^{1*}, LI Kaiyang^{1*}, WANG Jue¹, YAN Ruiyang¹, SHEN Hui¹, LIU Min²

1. School of Basic Medicine, Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Department of Oncology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the expression and clinical significance of phospholipase A2 Group II A (PLA2G2A) in kidney renal papillary cell carcinoma (KIRP), and provide new ideas for seeking KIRP targets. **Methods**·The expression level of PLA2G2A in pan-cancer and its relationship with prognosis and immune infiltration were analyzed by online software SangerBox. On this basis, the expression level of PLA2G2A in KIRP was analyzed with the help of the UCSC xena database; the correlation between PLA2G2A expression and prognosis and immune infiltration of KIRP were analyzed by using the UALCAN database and the TIMER database, respectively. In addition, the LinkedOmics database was used to analyze the related genes, Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment of PLA2G2A in KIRP. **Results**·PLA2G2A was significantly low expressed in 15 tumor samples from The Cancer Genome Atlas (TCGA) including KIRP. It was further validated that PLA2G2A was significantly lower expressed in KIRP with the help of Genotype-Tissue Expression

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2022JQ-907); 陕西省高校科协青年人才托举计划项目 (20210309); 2022年省级大学生创新创业训练计划项目 (S202210719089)。

[作者简介] 李 芳 (1990—), 女, 讲师, 博士; 电子信箱: 18792873198@163.com。李凯杨 (2002—), 男, 本科生; 电子信箱: 3102792857@qq.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 刘 敏, 电子信箱: ydfylm@163.com。

[Funding Information] Natural Science Basic Program of Shaanxi Province (2022JQ-907); Shaanxi University Science and Technology Association Youth Talent Promotion Project (20210309); 2022 Provincial College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program Project (S202210719089)。

[Corresponding Author] LIU Min, E-mail: ydfylm@163.com。



(GTEx) database. The expression level of *PLA2G2A* was closely related to the prognosis and immune infiltration of various tumors. The higher the expression level of *PLA2G2A* in KIRP was, the worse the prognosis and the higher the abundance of immune infiltration were. GO analysis showed that *PLA2G2A* was mainly enriched in biological regulation and metabolic process in biological process (BP), cell membrane and nucleus in cell component (CC), and protein binding and ion binding in molecular function (MF). KEGG pathway enrichment analysis suggested that the pathways positively correlated with *PLA2G2A* were enriched in ribosome, cell cycle, proteasome, systemic lupus erythematosus and antigen processing and presentation, while the pathways negatively correlated with *PLA2G2A* were enriched in citrate cycle, pyruvate metabolism, and carbon metabolism. **Conclusion**· *PLA2G2A* is significantly lower expressed in KIRP. Unexpectedly, the higher the expression level of *PLA2G2A* in KIRP is, the worse the prognosis and the higher the abundance of immune infiltration are. In KIRP, the *PLA2G2A* positively correlated pathways are mainly enriched in cell cycle and immune-related pathways (such as systemic lupus erythematosus, antigen processing and presentation), while the negatively correlated pathways are mainly concentrated in citric acid cycle and pyruvate metabolism signaling pathways. Thus, it is needed to be further explored whether *PLA2G2A* plays a role in the development of KIRP as a tumor suppressor or an oncogene.

[Key words] phospholipase A2 group II A (*PLA2G2A*); kidney renal papillary cell carcinoma (KIRP); pan-cancer; prognosis; immune infiltration

肾乳头状细胞癌 (kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP) 是肾细胞癌的第二常见类型, 其病例总数占肾细胞癌的 10%~20%^[1]。临床上主要采取手术治疗辅助放射治疗和化学治疗等手段来治疗 KIRP, 但治疗效果不够理想, 尤其是对于恶性程度更高的 II 型 KIRP。靶向治疗是目前新兴的一种肿瘤治疗方案, 因此寻找 KIRP 靶向治疗的潜在靶点对于提高 KIRP 患者生存率具有重要意义。II A 组磷脂酶 A2 (phospholipase A2 group II A, *PLA2G2A*) 作为磷脂酶 A2 家族的成员之一, 在炎症反应、免疫反应、细胞增殖等多个病理生理过程中发挥重要调控作用^[2-3]。研究^[4-6]表明 *PLA2G2A* 在胃癌、食管癌、结直肠癌等肿瘤进展过程中扮演重要角色。但目前鲜有关于 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达及其临床意义的相关研究报道。本研究中, 我们借助公共数据库分析了 *PLA2G2A* 在泛癌和 KIRP 中的表达水平及其与肿瘤预后和免疫浸润之间的关系, 从而为寻找 KIRP 靶向治疗新靶点提供思路。

1 材料与方法

1.1 *PLA2G2A* 在泛癌中的表达水平分析

借助 SangerBox 在线软件 (vip.sangerbox.com/home.html) 中的泛癌分析模块分析 *PLA2G2A* 在泛癌中的表达水平。设置步骤如下: ①选择基因表达差异分析。②输入基因 *PLA2G2A*。③数据来源选择癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库, 样本来源选择 TCGA, 数据变换选择 $\log_2(X+1)$ 。④立即提交。由于 TCGA 数据库中正常组织样本较

少, 我们结合基因型-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 数据库 (<https://commonfund.nih.gov/gtex>) 进一步分析 *PLA2G2A* 在泛癌中的表达水平。设置步骤如下: ①选择基因表达差异分析。②输入基因 *PLA2G2A*。③数据来源选择 TCGA+GTEx, 样本来源选择所有样本, 数据变换选择 $\log_2(X+1)$ 。④立即提交。

1.2 *PLA2G2A* 与泛癌预后的关系分析

PLA2G2A 与泛癌预后之间的关系利用 SangerBox 在线软件中的泛癌分析模块进行分析。设置步骤如下: ①选择基因表达预后分析。②输入基因 *PLA2G2A*。③数据来源选择 TCGA, 样本来源选择 TCGA, 数据变换选择 $\log_2(X+1)$, 生存数据分别选择 Overall survival、Disease-specific survival、Progression-free interval、Disease-free interval。④立即提交。

1.3 *PLA2G2A* 与泛癌免疫浸润的关系分析

借助 SangerBox 在线软件泛癌分析模块中的 Timer 板块分析 *PLA2G2A* 的表达水平与泛癌中 6 种主要免疫细胞 (B 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞) 浸润丰度之间的相关性。设置步骤如下: ①输入基因 *PLA2G2A*。②数据来源选择 TCGA, 数据变换选择 $\log_2(X+1)$ 。③立即提交, 分析 *PLA2G2A* 表达水平与泛癌免疫细胞浸润丰度的关系。通过 Estimate 板块分析 *PLA2G2A* 表达水平与泛癌免疫浸润评分之间的相关性。设置步骤如下: ①输入基因 *PLA2G2A*。②数据来源选择 TCGA, 样本来源选择 TCGA, 数据变换选择 $\log_2(X+$

1)。③立即提交, 分析 *PLA2G2A* 表达水平与泛癌免疫浸润评分之间的相关性。

1.4 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达水平及其与 KIRP 预后和免疫浸润的关系分析

利用 UCSC xena 数据库 (<https://xena.ucsc.edu/>) 获取 KIRP 中 *PLA2G2A* 的 RNAseq 数据并分析 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达水平。设置步骤如下: ①在 Search for a study 中选择 GDC TCGA Kidney Papillary Cell Carcinoma (KIRP), 点击 DONE。②在 Add Gene or Position 中输入 *PLA2G2A*, gene expression RNAseq 中选择 HTSeq-Counts, 点击 DONE。③在 Select Date Type 选择 phenotypic, phenotypic 板块中选择 sample_type.samples, 点击 DONE。④点击图标 View as chart, 选择 COMPARE SUBGROUPS。⑤show data from 选择 column B, subgroup samples by 选择 column C, 选择 I want a Box plot, 点击 DONE。借助 UALCAN 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) 分析 *PLA2G2A* 与 KIRP 患者总生存期 (overall survival, OS) 的关系。设置步骤如下: ①选择 TCGA 模块。②在 Enter gene symbol (s) 中输入 *PLA2G2A*, 在 TCGA dataset 中选择 Kidney renal papillary cell carcinoma, 点击 Explore。③在 Links for analysis 模块下选择 Survival, 分析 *PLA2G2A* 与 KIRP 患者 OS 的关系。利用 TIMER 数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 中的基因模块分析 KIRP 中 *PLA2G2A* 表达水平与 B 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞这 6 种免疫细胞浸润丰度的关系; 并利用生存模块分析这 6 种免疫细胞与 KIRP 患者累积生存率的关系。

1.5 KIRP 中 *PLA2G2A* 基因的 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析及相关基因分析

通过 LinkedOmics 数据库 (<http://linkedomics.org/>) 获得 KIRP 中与 *PLA2G2A* 相关的基因。在此基础上, 利用该数据库对 KIRP 中的 *PLA2G2A* 基因进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能分析及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析。设置步骤如下: ①STEP-1: TCGA_KIRP。②STEP-2: Date type-RNAseq。③STEP-3: *PLA2G2A*。④STEP-

4: Date type-RNAseq。⑤STEP-5: Pearson Correlation test。⑥Submit Query: LinkInterpreter。在此基础上对 KIRP 中的 *PLA2G2A* 进行 GO 功能分析及 KEGG 信号通路富集分析。通过错误发现率 (false discovery rate, FDR) 和归一化富集评分 (normalized enrichment score, NES) 对 *PLA2G2A* 相关信号通路富集途径进行排序, FDR≤0.05 表示显著富集。

1.6 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。2 组间比较用独立样本 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

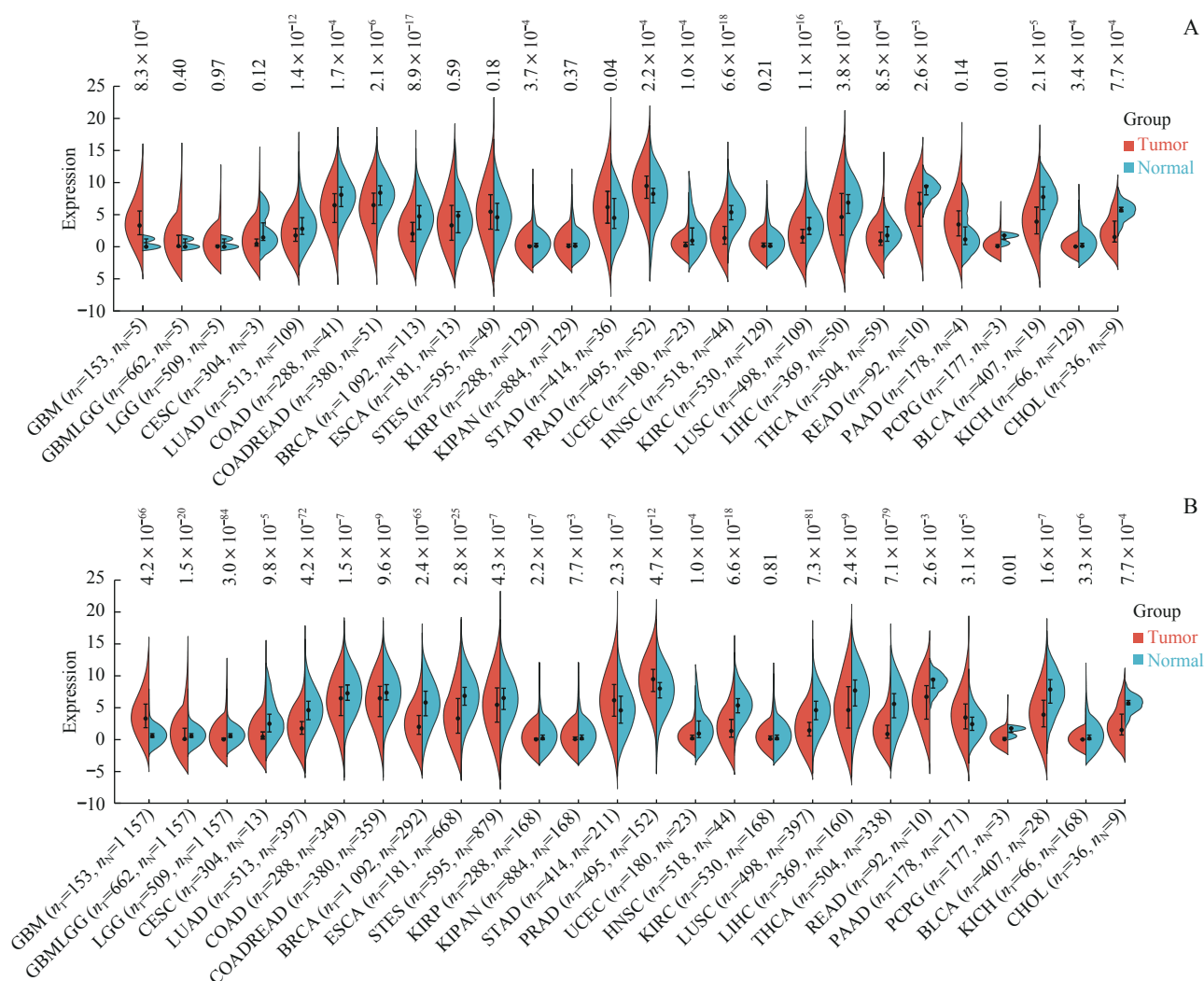
2 结果

2.1 *PLA2G2A* 在泛癌中的表达水平

我们首先分析了 *PLA2G2A* 在 26 种常见 TCGA 肿瘤样本中的表达水平, 结果如图 1A 所示。*PLA2G2A* 在胶质母细胞瘤、胃腺癌及前列腺癌 3 种肿瘤组织中呈显著高表达, 而在包括 KIRP 在内的 15 种肿瘤组织中呈显著低表达。鉴于 TCGA 数据库中正常组织样本较少, 我们结合 GTEx 数据库进一步分析 *PLA2G2A* 在泛癌中的表达水平。如图 1B 所示, *PLA2G2A* 在胶质母细胞瘤、胃腺癌、前列腺癌及胰腺癌 4 种肿瘤中呈显著高表达, 而在 KIRP、肺腺癌、结直肠癌等肿瘤中呈显著低表达。

2.2 *PLA2G2A* 与泛癌预后的关系

鉴于 *PLA2G2A* 在包括 KIRP 在内的多种常见肿瘤中呈显著性差异表达, 我们接着绘制了生存森林图来分析 *PLA2G2A* 的表达水平与泛癌预后的关系。如图 2A~C 所示, *PLA2G2A* 在 5 种肿瘤 (神经胶质瘤、脑低级别胶质瘤、混合肾癌、肾透明细胞癌、KIRP) 中的表达水平与肿瘤患者 OS、疾病特异生存期 (disease-specific survival, DSS) 及无进展时间间隔 (progression-free interval, PFI) 呈显著相关。而在 KIRP、混合肾癌这 2 种肿瘤中 *PLA2G2A* 的表达水平与肿瘤患者无病时间间隔 (disease-free interval, DFI) 呈显著相关 (图 2D)。且我们发现 *PLA2G2A* 在 KIRP 肿瘤组织中的表达水平越高, 患者的生存期越短、预后越差 (图 2)。



Note: A. The expression levels of *PLA2G2A* in 26 different types of TCGA tumors. B. The expression levels of *PLA2G2A* in different types of tumors were analyzed by combining TCGA and GTEx databases. BLCA—bladder urothelial carcinoma; BRCA—breast invasive carcinoma; CESC—cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; CHOL—cholangio carcinoma; COAD—colon adenocarcinoma; COADREAD—colorectal adenocarcinoma; ESCA—esophageal carcinoma; GBM—glioblastoma multiforme; GBMLGG—glioma; HNSC—head and neck squamous cell carcinoma; KICH—kidney chromophobe; KIPAN—pan-kidney cohort; KIRC—kidney renal clear cell carcinoma; KIRP—kidney renal papillary cell carcinoma; LGG—brain lower grade glioma; LIHC—liver hepatocellular carcinoma; LUAD—lung adenocarcinoma; LUSC—lung squamous cell carcinoma; PAAD—pancreatic adenocarcinoma; PCPG—pheochromocytoma and paraganglioma; PRAD—prostate adenocarcinoma; READ—rectum adenocarcinoma; STAD—stomach adenocarcinoma; STES—stomach and esophageal carcinoma; THCA—thyroid carcinoma; UCEC—uterine corpus endometrial carcinoma; T—tumor; N—normal.

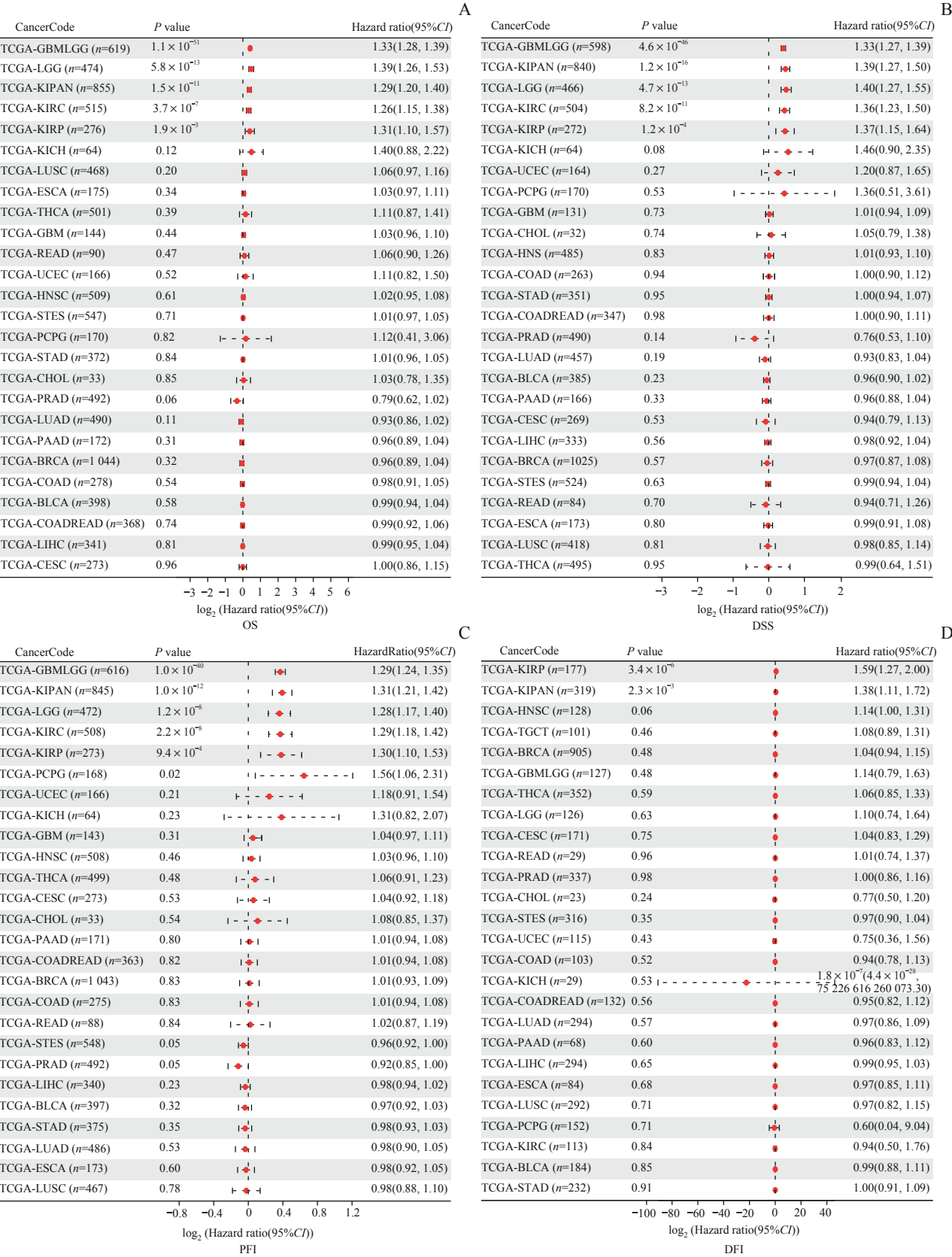
图1 *PLA2G2A*在泛癌中的表达水平

Fig 1 Expression level of *PLA2G2A* in pan-cancer

2.3 *PLA2G2A*与泛癌免疫浸润的关系

由于肿瘤浸润免疫细胞在肿瘤发生发展中扮演重要角色,我们进一步分析了*PLA2G2A*的表达水平与包括KIRP在内的26种肿瘤免疫浸润的关系。结果表明,*PLA2G2A*的表达水平与多种肿瘤的免疫浸润密切相关,其中相关性最为显著的为KIRP、肾嫌色细胞癌及结直肠癌等。如图3A所示,在KIRP中,*PLA2G2A*的表达水平与B细胞、CD4⁺T细胞、中性粒细胞及树突状细胞的浸润丰度水平呈显著正相关;在肾嫌色细胞癌中,*PLA2G2A*的表达水平与

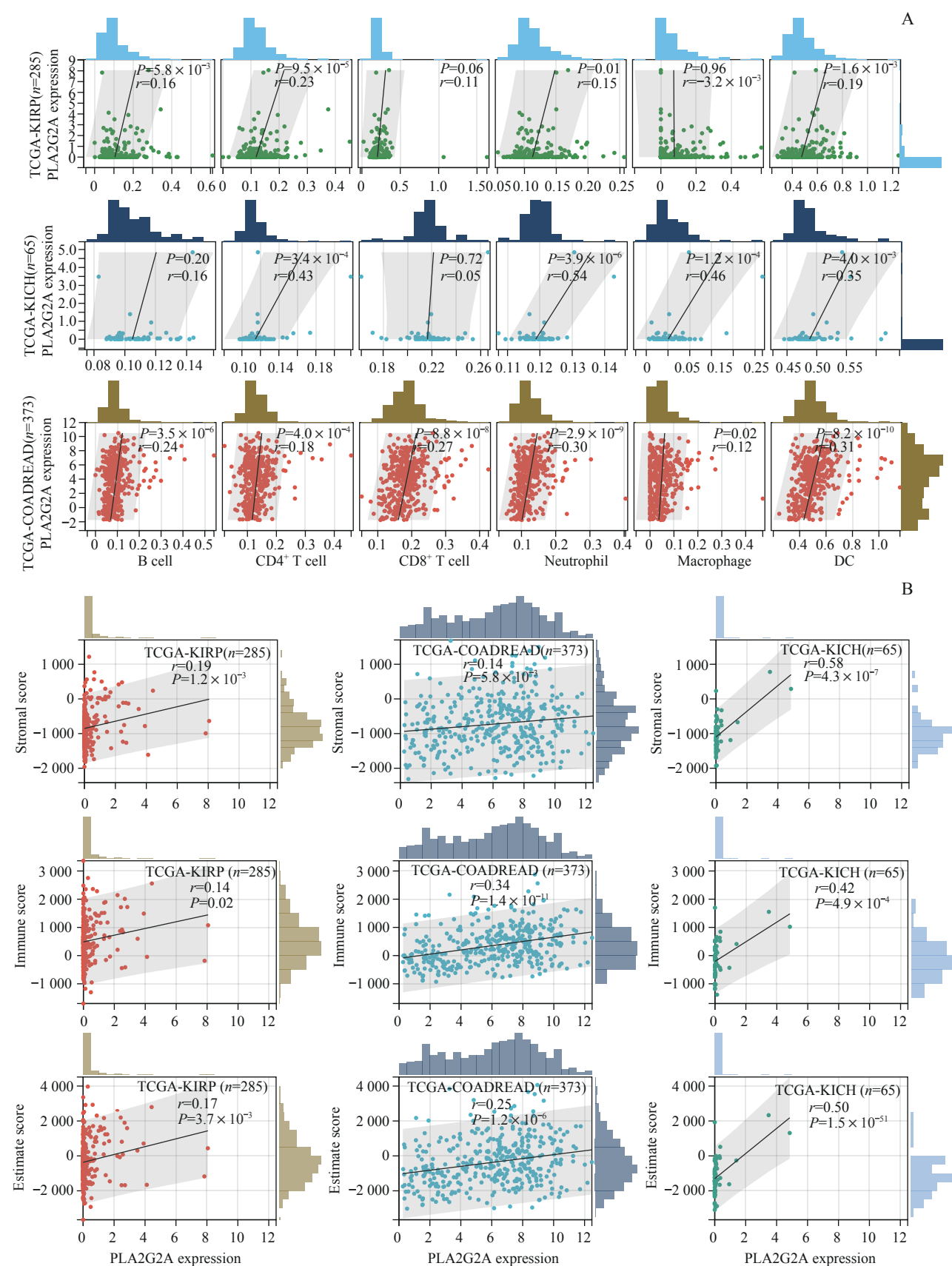
CD4⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞的浸润丰度呈显著正相关;在结直肠癌中,*PLA2G2A*的表达水平与包括B细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及树突状细胞在内的6种主要类型免疫细胞的浸润丰度均呈显著正相关。此外,*PLA2G2A*的表达水平与这3种肿瘤的基质评分、免疫评分和免疫基质联合评分均呈显著正相关,即*PLA2G2A*的表达水平越高,这些肿瘤组织中基质细胞和免疫细胞的浸润丰度越高(图3B)。



Note: A. HR(95% CI) for OS. B. HR(95% CI) for DSS. C. HR(95% CI) for PFI. D. HR(95% CI) for DFI.

图2 *PLA2G2A* 的表达水平与泛癌预后关系的生存森林图

Fig 2 Survival forest map for prognostic analysis of *PLA2G2A* expression in pan-cancer



Note: A. Relationship between PLA2G2A expression level and abundance of immune cell infiltration. B. Correlation between PLA2G2A expression level and immune infiltration scores for KIRP, KICH, and COADREAD.

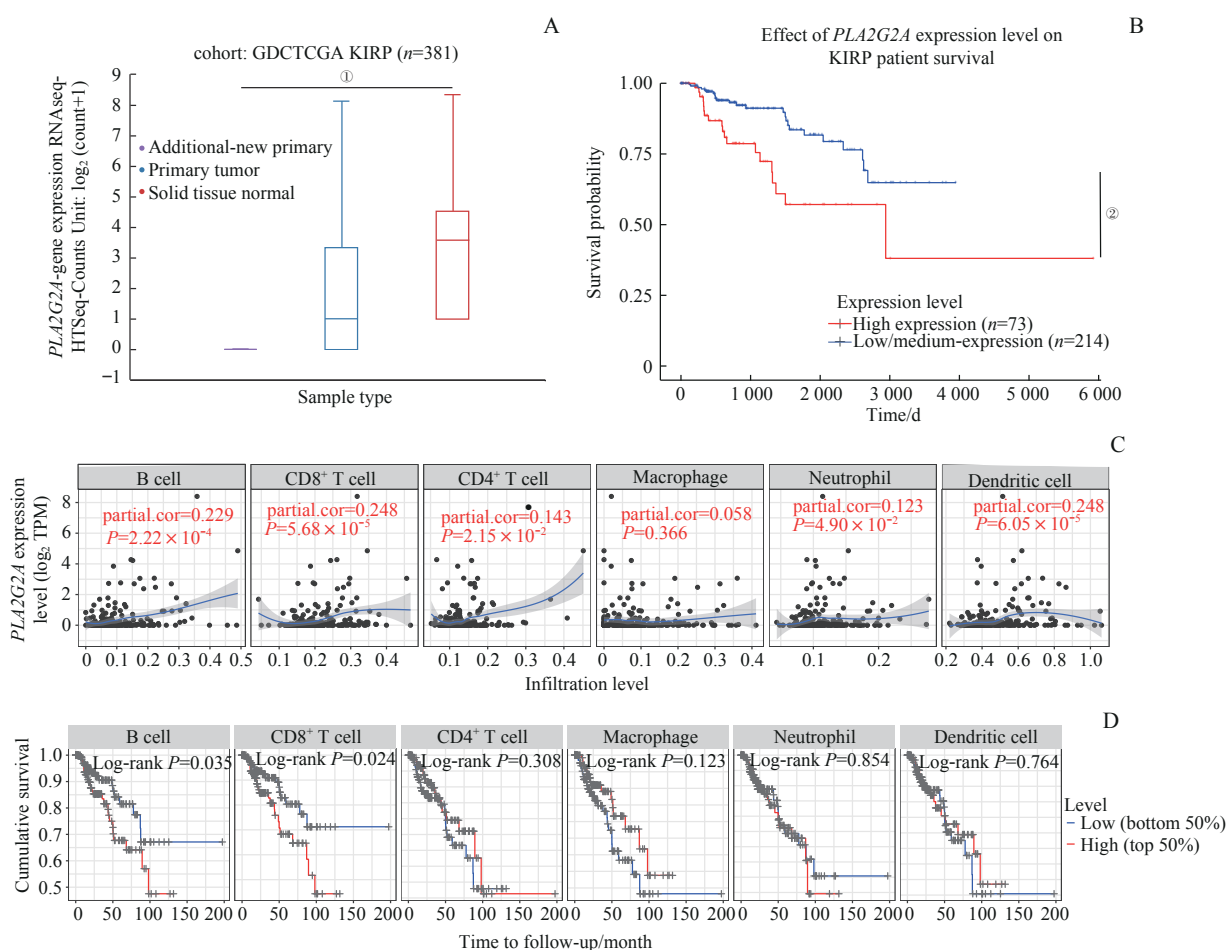
图3 PLA2G2A的表达水平与泛癌免疫浸润的关系

Fig 3 Association of PLA2G2A expression level with immune infiltration in pan-cancer

2.4 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达水平及其与 KIRP 预后和免疫浸润的关系

鉴于泛癌分析结果提示, *PLA2G2A* 可能在 KIRP 的发生发展中发挥重要调控作用。我们首先分析了 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达水平及其与 KIRP 预后的关系。如图 4A 所示, 与泛癌分析结果一致, *PLA2G2A* 在 KIRP 中呈显著低表达, 提示其可能作为抑癌因子参与调控 KIRP 的发生发展。但有趣的是, *PLA2G2A* 高表达组 KIRP 患者的 OS 显著短于

PLA2G2A 低表达组 (图 4B)。且通过 TIMER 数据库基因模块分析发现, *PLA2G2A* 表达水平越高, KIRP 组织中 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、树突状细胞的浸润丰度越高 (图 4C)。通过 TIMER 数据库生存分析模块分析发现, B 细胞和 CD8⁺T 细胞的浸润程度越高, KIRP 患者累积生存率越低, 预后越差 (图 4D)。综上, *PLA2G2A* 在 KIRP 发生发展中到底发挥抑癌还是促癌作用, 其相关分子调控机制可能远比我们想象的复杂, 需进一步深入探究。



Note: A. *PLA2G2A* expression in KIRP. B. Relationship between *PLA2G2A* expression level and OS in KIRP patients. C. Correlation between *PLA2G2A* expression level and infiltration abundance of six immune cells. D. Relationship between infiltration abundance of immune cells and cumulative survival rate in KIRP patients. ^① $P=0.020$, ^② $P=0.000$.

图4 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的表达水平及其与 KIRP 预后和免疫浸润的关系

Fig 4 *PLA2G2A* expression level and its relationship with prognosis and immune infiltration in KIRP

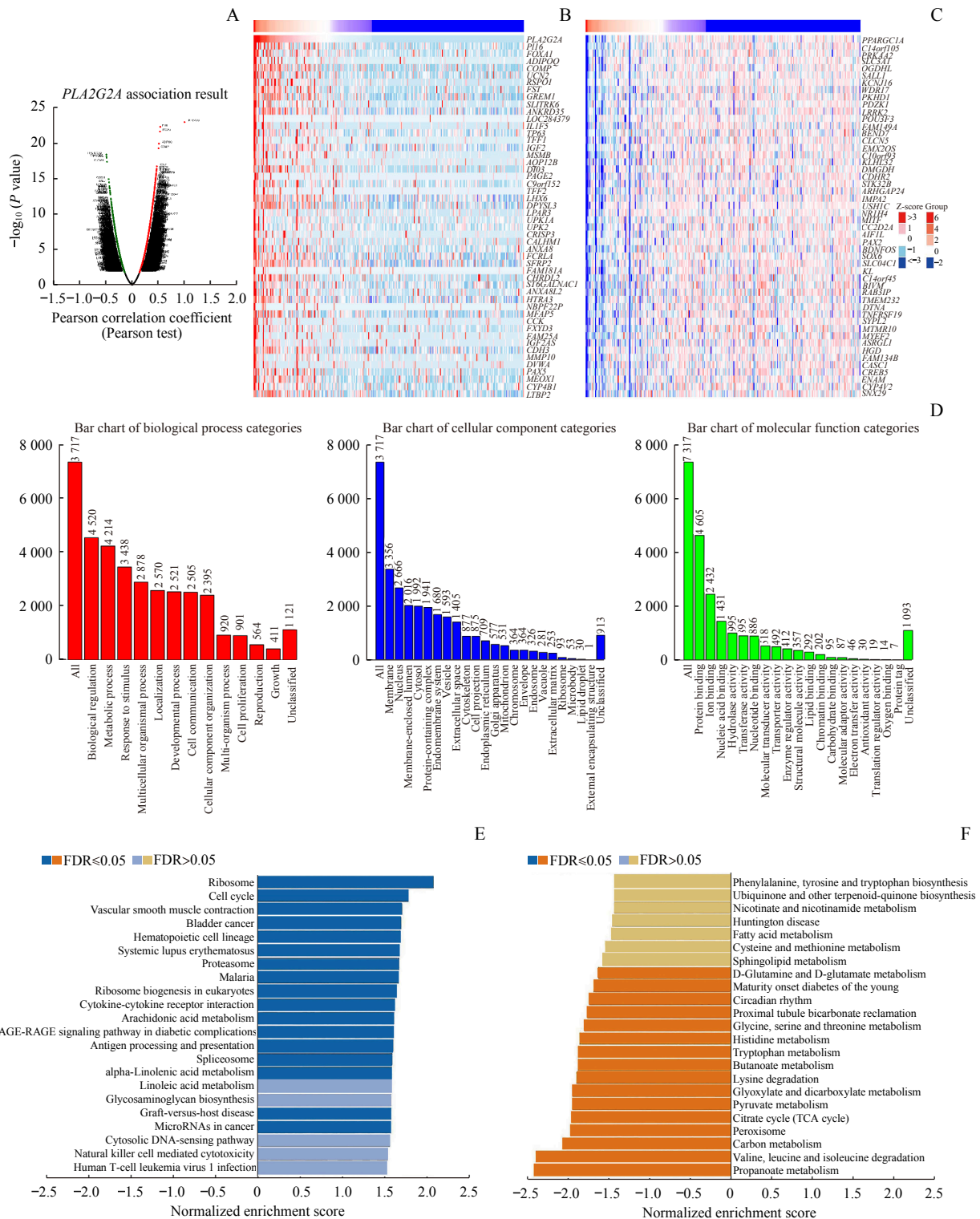
2.5 KIRP 中 *PLA2G2A* 相关基因分析及其 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析

接着, 我们借助 LinkedOmics 数据库获得了 KIRP 中 *PLA2G2A* 的相关基因, 结果如图 5A 所示。其中, *FOXA1*、*RSPO1* 等基因与 *PLA2G2A* 呈显著正相关 (图 5B); *PPARGC1A*、*PRKAA2* 等基因与 *PLA2G2A* 呈显著负相关 (图 5C)。我们还通过该数据

库对 KIRP 中 *PLA2G2A* 进行 GO 功能分析与 KEGG 信号通路富集分析, 以探究 *PLA2G2A* 在 KIRP 调控中可能涉及的相关分子机制。如图 5D 所示, GO 功能分析结果显示 *PLA2G2A* 在生物学过程中主要富集于生物调节和代谢过程等; 其基因产物在行使功能时所处细胞成分主要富集于细胞膜与细胞核等; 该基因的分子功能主要富集于蛋白质结合和离子结合等。KEGG 信

号通路分析结果表明,与 *PLA2G2A* 呈正相关的通路主要富集于细胞周期、核糖体、蛋白酶体、系统性红斑狼疮、抗原加工和提呈等信号通路(图 5E);而与

PLA2G2A 呈负相关的通路主要富集于柠檬酸循环、丙酮酸代谢、碳代谢等(图 5F)。



Note: A. Volcanic plot of *PLA2G2A*-related genes in KIRP. B. Heat map of genes positively associated with *PLA2G2A* in KIRP. C. Heat map of genes negatively associated with *PLA2G2A* in KIRP. D. GO function analysis of *PLA2G2A* in KIRP. E. KEGG enrichment pathway positively correlated with *PLA2G2A* in KIRP. F. KEGG enrichment pathway negatively correlated with *PLA2G2A* in KIRP.

图5 KIRP中 *PLA2G2A* 相关基因分析及其GO功能分析和KEGG信号通路富集分析

Fig 5 Analysis of *PLA2G2A*-related genes in KIRP and the GO function and KEGG signaling pathway enrichment analysis

3 讨论

众多研究证据表明, *PLA2G2A* 在胃癌、食管癌、结直肠癌等多种肿瘤的发生和进展过程中扮演重要角色^[4-6]。但目前鲜有关于 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的作用及分子机制的相关报道。本研究中我们发现, *PLA2G2A* 在包括 KIRP 在内的 15 种肿瘤中呈显著低表达, 提示 *PLA2G2A* 可能作为抑癌因子参与 KIRP 的发生。有趣的是, 我们研究发现 *PLA2G2A* 的表达水平越高, KIRP 患者生存期越短、免疫浸润丰度越高, 提示 *PLA2G2A* 可能在 KIRP 进展中发挥促癌作用。那么 *PLA2G2A* 在 KIRP 的发生发展过程中到底发挥抑癌还是促癌作用, 其相关分子调控机制可能远比我们想象的复杂, 需进一步深入探究。

除 KIRP 外, 我们通过泛癌分析还发现 *PLA2G2A* 在结直肠癌、肝细胞癌等肿瘤组织中呈显著低表达。与此一致, PRAML 等^[7] 研究表明与正常黏膜相比, *PLA2G2A* 表达缺失在结直肠癌细胞系中非常普遍; 而 MACPHEE 等^[8] 研究发现 *PLA2G2A* 基因突变小鼠比正常小鼠更容易患结直肠癌, 将 *PLA2G2A* 基因导入小鼠体内可显著抑制结直肠癌发生。洪双双等^[9] 研究发现肝癌组织中 *PLA2G2A* 的蛋白表达水平和 mRNA 相对表达水平均明显低于正常组织。另一方面, 泛癌分析结果表明 *PLA2G2A* 在前列腺癌、胃腺癌等肿瘤组织中呈显著高表达。与我们的结果一致, GRAFF 等^[10] 发现 *PLA2G2A* 的表达水平随前列腺癌恶性程度升高而升高, 且其表达水平与前列腺癌患者 5 年生存率呈负相关。赵久达等^[11] 发现 *PLA2G2A* 在胃癌组织中的表达阳性率显著高于癌旁组织, 且胃癌组织分化程度越低, *PLA2G2A* 的表达水平越高。值得注意的是, GANESAN 等^[12] 研究发现 *PLA2G2A* 在胃、结肠等肿瘤组织早期阶段高表达, 但在转移和晚期肿瘤阶段低表达, 且体外实验表明 *PLA2G2A* 对胃癌的浸润与转移具有抑制作用。这些研究证据提示 *PLA2G2A* 在肿瘤进展的不同阶段其表达水平和调控作用有所不同, 其分子调控机制远比我们想象的复杂。

肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞等组分构成肿瘤微环境的主要部分, 这些组分之间相互作用共同参与调控肿瘤的发生发展^[13]。本研究中, 我们发现 KIRP 组织中 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞及树突状细胞的浸润丰度与 *PLA2G2A* 的表达水平呈显著正相关;

且 B 细胞和 CD8⁺T 细胞的浸润丰度越高, KIRP 患者累积生存率越低, 预后越差; 另外, 随着巨噬细胞免疫浸润水平升高, KIRP 患者累积生存率有升高的趋势。而 ZHANG 等^[14] 研究发现 B 细胞、CD8⁺T 细胞与 KIRP 患者 OS 无明显关系; M1 型巨噬细胞与 KIRP 预后良好相关, 反之, M2 型巨噬细胞和 KIRP 预后较差相关, 提示这里与 KIRP 患者累积生存率呈正相关的巨噬细胞可能为 M1 型。此外, 我们发现 KIRP 中与 *PLA2G2A* 呈正相关的通路主要富集于细胞周期等; *PLA2G2A* 相关基因分析结果表明 *FOXA1*、*RSPO1* 等基因与 *PLA2G2A* 呈显著正相关。鉴于有研究^[15-16] 表明 *FOXA1*、*RSPO1* 与细胞增殖密切相关, 我们推测 *PLA2G2A* 可能通过调控这些基因来参与调控 KIRP 细胞增殖和周期进程。同时, 我们研究发现 KIRP 中与 *PLA2G2A* 基因正相关的通路显著富集于系统性红斑狼疮、抗原加工和提呈等免疫相关信号通路。与此一致, 我们发现 *PLA2G2A* 表达水平与 KIRP 组织免疫浸润呈显著正相关。另有研究^[17-18] 证据表明, *PPARGC1A*、*PRKAA2* 等基因参与调控细胞能量代谢。类似地, 本研究中 *PLA2G2A* 相关基因分析结果表明 *PPARGC1A*、*PRKAA2* 等基因与 *PLA2G2A* 呈显著负相关, 且 *PLA2G2A* 负相关通路主要富集于柠檬酸循环、丙酮酸代谢、碳代谢等。加之, 有报道^[19] 称 *PLA2G2A* 转基因小鼠代谢率升高。这些研究结果提示 *PLA2G2A* 可能通过调控 *PPARGC1A*、*PRKAA2* 等基因参与细胞代谢调控, 进而在 KIRP 的发生发展中发挥重要作用。

综上, *PLA2G2A* 在 KIRP 肿瘤组织中显著低表达, 但其在 KIRP 中的表达水平越高, 患者预后越差、免疫浸润丰度越高。因此, *PLA2G2A* 在 KIRP 中的发生发展中到底发挥抑癌还是促癌作用, 还需进一步深入探究。我们将通过体内外实验进一步阐明 *PLA2G2A* 在 KIRP 中的调控作用及相关分子机制, 从而为 KIRP 的靶向治疗提供新的思路。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

李芳、李凯杨参与选题、撰写及修改论文; 王珏、晏睿阳、沈慧参与数据分析、论文校正; 刘敏参与论文的审阅与修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

LI Fang and LI Kaiyang participated in the topic selection and writing as well as revising; WANG Jue, YAN Ruiyang and SHEN Hui participated in the data analysis; LIU Min participated in revising. All authors have read the final manuscript and consented for submission.

• Received: 2022-08-26
• Accepted: 2023-01-12
• Published online: 2023-02-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] RHOADES SMITH K E, BILEN M A. A review of papillary renal cell carcinoma and MET inhibitors[J]. *Kidney Cancer*, 2019, 3(3): 151-161.
- [2] AKINKUOLIE A O, LAWLER P R, CHU A Y, et al. Group II A secretory phospholipase A2, vascular inflammation, and incident cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1182-1190.
- [3] SHIN D, CHANG S Y, BOGERE P, et al. Beneficial roles of probiotics on the modulation of gut microbiota and immune response in pigs[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220843.
- [4] 孙梅, 姜潇, 王朝晖. PLA2G2A 基因在胃癌前病变组织中的表达及意义[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(34): 175-176.
- SUN M, JIANG X, WANG C H. Expression and significance of PLA2G2A in precancerous tissues of gastric cancer[J]. *Guide of China Medicine*, 2012, 10(34): 175-176.
- [5] 翟艳春, 魏文强, 何燕, 等. 磷脂酶 A2- II A 亚型基因 rs11677 C/T 多态位点基因突变及蛋白表达与食管鳞状细胞癌临床病理特征的关联性研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(12): 1396-1400.
- ZHAI Y C, WEI W Q, HE Y, et al. Association of gene mutation and protein expression of rs11677 C/T polymorphism in phospholipase A2-II A subtype gene with clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18(12): 1396-1400.
- [6] FIJNEMAN R J A, CORMIER R T. The roles of sPLA2- II A (Pla2g2a) in cancer of the small and large intestine[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4144-4174.
- [7] PRAML C, AMLER L C, DIHLMANN S, et al. Secretory type II phospholipase A2 (PLA2G2A) expression status in colorectal carcinoma derived cell lines and in normal colonic mucosa[J]. *Oncogene*, 1998, 17(15): 2009-2012.
- [8] MACPHEE M, CHEPENIK K P, LIDDELL R A, et al. The secretory phospholipase A2 gene is a candidate for the Mom1 locus, a major modifier of ApeMin-induced intestinal neoplasia[J]. *Cell*, 1995, 81(6): 957-966.
- [9] 洪双双. PLAG1 和 PLA2G2A 在肝癌中的异常表达[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- HONG S S. Abnormal expression of PLAG1 and PLA2G2A in liver cancer[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2011.
- [10] GRAFF J R, KONICEK B W, DEDDENS J A, et al. Expression of group IIa secretory phospholipase A2 increases with prostate tumor grade[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(12): 3857-3861.
- [11] 赵久达, 贺菊香, 耿排力. PLA2G II A 基因在胃癌组织的表达及意义[J]. *山东医药*, 2006, 46(10): 24-25.
- ZHAO J D, HE J X, GENG P L. Expression and significance of PLA2G II A gene in gastric cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2006, 46(10): 24-25.
- [12] GANESAN K, IVANOVA T, WU Y H, et al. Inhibition of gastric cancer invasion and metastasis by PLA2G2A, a novel β -catenin/TCF target gene[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4277-4286.
- [13] 韩松辰, 殷华奇, 徐涛. 基于肾癌肿瘤微环境的免疫治疗研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(2): 305-312.
- HAN S C, YIN H Q, XU T. Research progress of immunotherapy based on tumor microenvironment in renal cell carcinoma[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2022, 44(2): 305-312.
- [14] ZHANG S C, ZHANG E D, LONG J H, et al. Immune infiltration in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1564-1572.
- [15] 殷月玲, 于晓东. 甲状腺癌组织 S100A13、FOXA1 表达量与细胞周期、细胞侵袭的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(1): 71-74.
- YIN Y L, YU X D. Correlation of S100A13 and FOXA1 expression with cell cycle and cell invasion in fine needle aspiration tissue of thyroid carcinoma[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2018, 24(1): 71-74.
- [16] LEVIN G, KOGA B A A, BELCHIOR G G, et al. Production, purification and characterization of recombinant human R-spondin1 (RSPO1) protein stably expressed in human HEK293 cells[J]. *BMC Biotechnol*, 2020, 20(1): 5.
- [17] 刘鹏, 赵海玲, 马亮, 等. PPARGC1A 基因多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病患者肾脏疾病风险的研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(10): 866-870.
- LIU P, ZHAO H L, MA L, et al. Association of PPARGC1A gene polymorphism with renal disease risk in Chinese Han population with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2020, 21(10): 866-870.
- [18] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [19] KUEFNER M S, PHAM K, REDD J R, et al. Secretory phospholipase A2 group II A modulates insulin sensitivity and metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(9): 1822-1833.

[本文编辑] 邵碧云

