

基于生物信息学分析LY6D在胰腺癌中的表达、发病机制及预后评估价值

谢国伟^{1,2}, 钱新焯³, 孟永昌^{1,2}, 卫雅琪^{1,2}, 曹天^{1,2}, 高璐³, 张冬⁴,
闫军^{1,3*}, 樊海宁^{1,2}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

³北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京

⁴蚌埠医学院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2021年9月25日; 录用日期: 2021年10月18日; 发布日期: 2021年10月27日

摘要

目的: 探究LY6D在胰腺癌中的表达、预后意义, 以及致病机制, 并构建预后评估模型。方法: Timer2.0在线网站分析LY6D在各种肿瘤中的表达, GEO数据集分析LY6D在胰腺癌中的表达。cbioportal分析LY6D突变对胰腺癌患者预后的影响, Kaplan-Meier Plotter在线网站分析LY6D表达对胰腺癌患者预后的影响, GSEA富集分析探索LY6D在胰腺癌中参与的信号通路, STRING数据库构建PPI网络探究与LY6D关系密切的基因, 最后利用与胰腺癌预后显著相关的基因构建预后模型。结果: LY6D在胰腺癌中显著高表达, 且LY6D高表达患者具有较差预后, 同时LY6D突变胰腺癌患者具有较差预后, LY6D富集到细胞粘附通路中, 通过促进癌细胞粘附和扩散促进癌症的进展, 基于LY6D、PSCA、MSLN构建的预后模型对胰腺癌患者预后评估具有显著意义。结论: LY6D有望成为胰腺癌早期诊断的重要标志物和作为分子治疗的重要靶点。基于LY6D、MSLN、PSCA构建的预后模型对胰腺癌患者预后具有较好的评估价值。

关键词

LY6D, PSCA, MSLN, 胰腺癌, 预后模型

Analysis of the Expression, Pathogenesis and Prognostic Value of LY6D in Pancreatic Adenocarcinoma, Based on Bioinformatics

Guowei Xie^{1,2}, Xinye Qian³, Yongchang Meng^{1,2}, Yaqi Wei^{1,2}, Tian Cao^{1,2}, Lu Gao³,

*通讯作者。

文章引用: 谢国伟, 钱新焯, 孟永昌, 卫雅琪, 曹天, 高璐, 张冬, 闫军, 樊海宁. 基于生物信息学分析 LY6D 在胰腺癌中的表达、发病机制及预后评估价值[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4758-4769. DOI: 10.12677/acm.2021.1110699

Dong Zhang⁴, Jun Yan^{1,3*}, Haining Fan^{1,2}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

³Center of Hepatobiliary Pancreatic Disease, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing

⁴Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Sep. 25th, 2021; accepted: Oct. 18th, 2021; published: Oct. 27th, 2021

Abstract

Object: To investigate the expression, prognostic significance and pathogenesis of LY6D in pancreatic adenocarcinoma, and to establish a prognostic evaluation model. **Methods:** TIMER2 database was used to analyze the expression of LY6D in various tumors and GEO data sets were used to analyze the expression of LY6D in pancreatic adenocarcinoma. Cbioportal website was used to analyze the effect of LY6D mutation on the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. The Kaplan-Meier Plotter online website analyzed the effect of LY6D expression on the prognosis of pancreatic adenocarcinoma patients. GSEA enrichment analysis explored the signal pathway of LY6D in pancreatic adenocarcinoma. The PPI network was constructed with string database to explore the genes closely related to LY6D. Finally, a prognostic model was constructed based on the genes associated with the prognosis of pancreatic adenocarcinoma. **Results:** LY6D was highly expressed in pancreatic adenocarcinoma, and patients with high LY6D expression had poor prognosis. Meanwhile, patients with pancreatic adenocarcinoma with LY6D mutation have poor prognosis. LY6D is enriched into the cell adhesion pathway and promotes the progression of cancer by promoting the adhesion and proliferation of cancer cells. The prognosis model based on LY6D, PSCA and MSLN has significant significance in the prognosis evaluation of pancreatic adenocarcinoma patients. **Conclusion:** LY6D is expected to be an important marker for early diagnosis of pancreatic adenocarcinoma and an important target for molecular therapy. The prognosis model based on LY6D, MSLN and PSCA has significant value in predicting the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma.

Keywords

LY6D, PSCA, MSLN, Pancreatic Cancer, Prognosis Model

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

胰腺癌是人类常见肿瘤之一，其恶性程度高，虽然近些年随着综合治疗的改进，预后有一定改善，但其五年生存率仍低[1]。根据世界癌症统计，2020年，全球胰腺癌新发病例约为495,773例，位列肿瘤发病的第14位，占有所有肿瘤发病的2.6%，而同年胰腺癌死亡病例约466,003例，位列肿瘤相关死亡的第7位，占有所有肿瘤所致死亡的4.7%。同年，中国胰腺癌新发病例约144,997例，占有所有新发肿瘤的2.7%，位列肿瘤发病的第8位，死亡病例约为121,853例，占有所有癌症相关死亡的4.1%，位列所有癌症相关死亡的第6位[2]。而在美国，胰腺癌相关死亡更是位居癌症相关死亡的第4位[3]。据统计，胰腺癌发病率

及死亡率近些年来呈现出升高趋势[4],这可能与肥胖、糖尿病、吸烟、饮酒等疾病升高相关。胰腺癌的高发病率和高致死率已严重威胁到人类的生命健康,为人类的健康、社会经济、医疗带来了极大的挑战。

LY6D(淋巴细胞抗原6家族成员D)是一种蛋白质编码基因,位于8号染色体2区4带3亚带,主要位于细胞的细胞膜[5],可作为B细胞和T细胞发育早期淋巴细胞的特异性标记。LY6D与头颈部鳞状细胞癌[6]、喉鳞状细胞癌[7]、前列腺癌[8]、乳腺癌[9]、肺腺癌[10]的发病密切相关,与正常组织相比,LY6D在上述肿瘤组织中显著高表达,且高表达LY6D的肿瘤患者具有较差的预后。但LY6D在胰腺癌中的研究较少,因此,本研究旨在通过生信分析研究LY6D在胰腺癌发病中的表达情况、预后价值、潜在价值,并构建胰腺癌患者预后评估模型,用于指导临床决策。

2. 方法

2.1. 相关数据的检索和下载

本研究从肿瘤基因组图谱数据库(TCGA <https://portal.gdc.cancer.gov/>)中检索178例胰腺癌组织的mRNA序列数据和临床信息,将基因mRNA数据与来自TCGA数据库的相关临床病理数据进行整理,用于进行预后分析及构建预后评估模型。

2.2. 表达分析

使用Timer2.0(<http://Timer2.comp-genomics.org/>) [11]数据库评估基因LY6D在不同类型癌症中的表达情况。同时,下载GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库中的GSE16515、GSE43795和GSE32676三个数据集来评估LY6D在胰腺癌中的表达情况,使用GEO 2R在线工具进行差异分析。同时使用在线网站人类蛋白质图谱(HPA: <https://www.proteinatlas.org/>) [12]分析基因在蛋白水平的表达情况。

2.3. 基因突变分析

LY6D基因在胰腺癌患者中的突变的结果是在cbiportal在线网站上(<https://www.cbiportal.org/>) [13]分析获取的,选取Pancreatic Adenocarcinoma(TCGA, PanCancer Atlas)研究的数据进行分析,选择其中具有突变和拷贝数数据的175例患者数据,同时LY6D基因突变组与未突变组患者在胰腺癌患者中关于总体生存率(OS)、无病生存率(DFS)、无进展生存率(PFS)和疾病特异性生存率(DSS)预后分析结果也是通过该网站分析获得。

2.4. 基因集富集分析

利用GSEA软件(4.1.0版)分析LY6D在胰腺癌患者中的潜在分子机制和信号转导途径。选择C2(c2.cp.kegg.v7.4.symbols.gmt)和C5(c5.go.bp.v7.4.symbols.gmt、c5.go.cc.v7.4.symbols.gmt和c5.go.mf.v7.4.symbols.gmt)作为KEGG、GO BP、GO CC以及GO MF分析参考基因集。在GSEA分析中,使用TCGA数据库下载的胰腺癌患者表达矩阵文件,根据LY6D表达值进行分组进行富集分析,其余参数均选择默认设置。将 $P < 0.05$ 并且错误发现率(FDR) q 值 < 0.25 定义为具有统计学差异。

2.5. 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络分析

应用STRING v.11(<https://string-db.org/>) [14]在线网站来分析LY6D相对应蛋白质的功能相互作用网络。检索与LY6D最密切相关的20个基因,用于构建PPI网络,所有设置均使用默认参数。

2.6. 生存分析

使用Kaplan-Meier Plotter(<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service>)在线网站[15]分析基因LY6D

在胰腺癌患者中的预后价值。根据患者该基因表达值(LY6D:160)将患者分为高 LY6D 和低 LY6D 组用于构建 KM 生存曲线。

2.7. 预后模型的构建

风险评分等于所有基因 mRNA 表达值与相应的回归系数乘积之和(风险评分 = $\beta_1 \times$ 基因 1 表达值 + $\beta_2 \times$ 基因 2 表达值 + $\beta_3 \times$ 基因 3 表达值) [16], 根据风险评分的中值分将患者分为低风险组患者和高危组, log rank 用于检验 KM 生存分析比较上述两组之间的生存差异, 进行了 TimeROC 分析以比较 LY6D 及其相关基因的预测准确性和风险评分。最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归算法进行特征选择, 采用 10 倍交叉验证。然后使用 Spearman 的相关性分析来描述模型风险评分与各种免疫细胞的相关性。

2.8. 统计分析

所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.0.2)。所有作图使用 R 软件(版本 4.0.2)和 graphpad prism 软件(版本 8.0.1)完成。P < 0.05 定义为具有统计学意义。

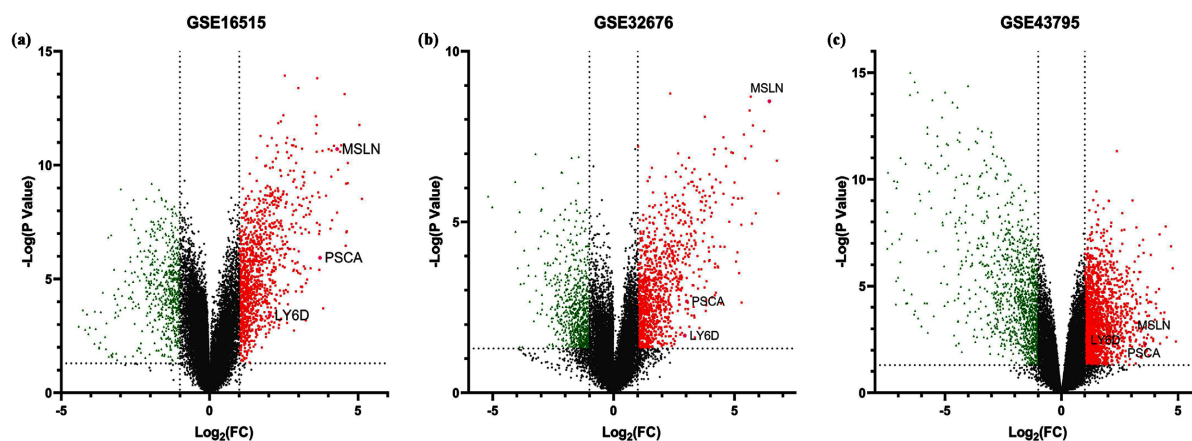
3. 结果

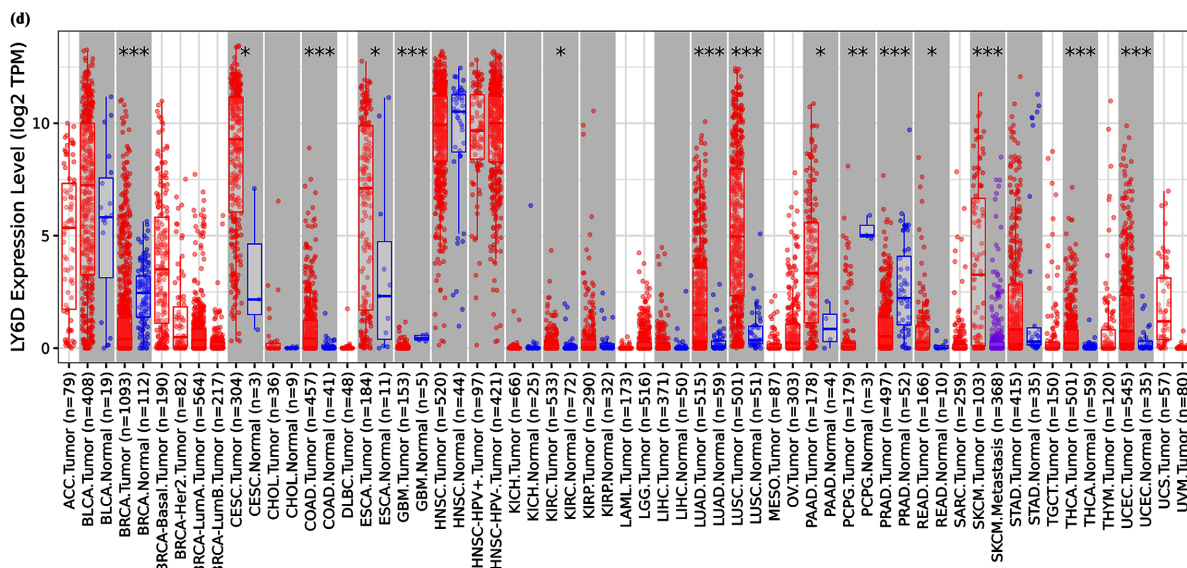
3.1. LY6D 在胰腺癌中显著上调

通过 Timer2.0 数据库检索 LY6D 在人体各种肿瘤组织中的表达发现, 结果如图 1(d)所示, 与对应器官正常组织比较, LY6D 在胰腺癌中表达显著上调, 同时在 BRCA、COAD、GBM、LUAD、LUSC、PRAD 等肿瘤中明显高表达。同时, 运用 GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库中的 GSE16515, GSE32676, 以及 GSE43795 三个数据集分析 LY6D 在胰腺癌中的表达, 结果如图 1(a)~(c)所示, 三个数据集中均提示 LY6D 在胰腺癌肿瘤组织中明显高表达。通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 LY6D 表达对胰腺患者预后的影响, 结果如图 5(a)、图 5(d)所示, 在 OS 以及 DFS 中 LY6D 高表达组较 LY6D 低表达组预后均较差。

3.2. LY6D 基因突变胰腺癌患者具有较差预后

通过 cbiportal 网站分析显示, LY6D 基因在胰腺肿瘤中的突变包括扩增和深度缺失, 其中扩增为主, 根据突变与未突变分组进行生存分析提示, 在 OS、DFS、PFS 中, 未突变组患者预后均明显优于突变组患者, 在 DSS 中, 两组患者预后无明显差异, 提示 LY6D 在胰腺癌中的突变严重影响患者的生存预后(图 2)。





注：*：p-value < 0.05；**：p-value < 0.01；***：p-value < 0.001。ACC：Adrenocortical Carcinoma (肾上腺皮质癌)；BLCA：Bladder Urothelial Carcinoma (膀胱上皮癌)；BRCA：Breast Invasive Carcinoma (乳腺癌)；CESC：Cervical and Endocervical Cancer (宫颈癌)；CHOL：Cholangiocarcinoma (胆管癌)；COAD：Colon Adenocarcinoma (结肠癌)；DLBC：Diffuse Large B-cell Lymphoma (弥漫性大 b 细胞淋巴瘤)；ESCA：Esophageal Carcinoma (食管癌)；GBM：Glioblastoma Multiforme (多形性胶质母细胞瘤)；HNSC：Head and Neck Cancer (头颈癌)；KICH：Kidney Chromophobe (肾嫌色性细胞癌)；KIRC：Kidney Renal Clear Cell Carcinoma (肾透明细胞癌)；KIRP：Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma (肾毛细血管细胞癌)；LAML：Acute Myeloid Leukemia (急性髓样白血病)；LGG：Lower Grade Glioma (低级别胶质瘤)；LIHC：Liver Hepatocellular Carcinoma (肝细胞癌)；LUAD：Lung Adenocarcinoma (肺腺癌)；LUSC：Lung Squamous Cell Carcinoma (肺鳞状细胞癌)；MESO：Mesothelioma (间皮瘤)；OV：Ovarian Serous Cystadenocarcinoma (卵巢浆液性囊腺癌)；PAAD：Pancreatic Adenocarcinoma (胰腺癌)；PCPG：Pheochromocytoma and Paraganglioma (嗜铬细胞瘤和副神经节瘤)；PRAD：Prostate Adenocarcinoma (前列腺癌)；READ：Rectum Adenocarcinoma (直肠腺癌)；SARC：Sarcoma (肉瘤)；SKCM：Skin Cutaneous Melanoma (皮肤黑色素瘤)；STAD：Stomach Adenocarcinoma (胃癌)；TGCT：Testicular Germ Cell Tumors (睾丸生殖细胞肿瘤)；THCA：Thyroid Carcinoma (甲状腺癌)；THYM：Thymoma (胸腺瘤)；UCEC：Uterine Corpus Endometrial Carcinoma (子宫内膜癌)；UCS：Uterine Carcinosarcoma (子宫颈肉瘤)；UVM：Uveal Melanoma (葡萄膜黑色素瘤)。

Figure 1. Expression of LY6D in GSE16515 (a), GSE32676 (b), GSE43795 (c); (d) Timer2 database shows the expression of LY6D in each tumor

图 1. (a) LY6D 在 GSE16515 中的表达情况；(b) LY6D 在 GSE32676 中的表达情况；(c) LY6D 在 GSE43795 中的表达情况；(d) Timer2 数据库中 LY6D 在各肿瘤中表达情况

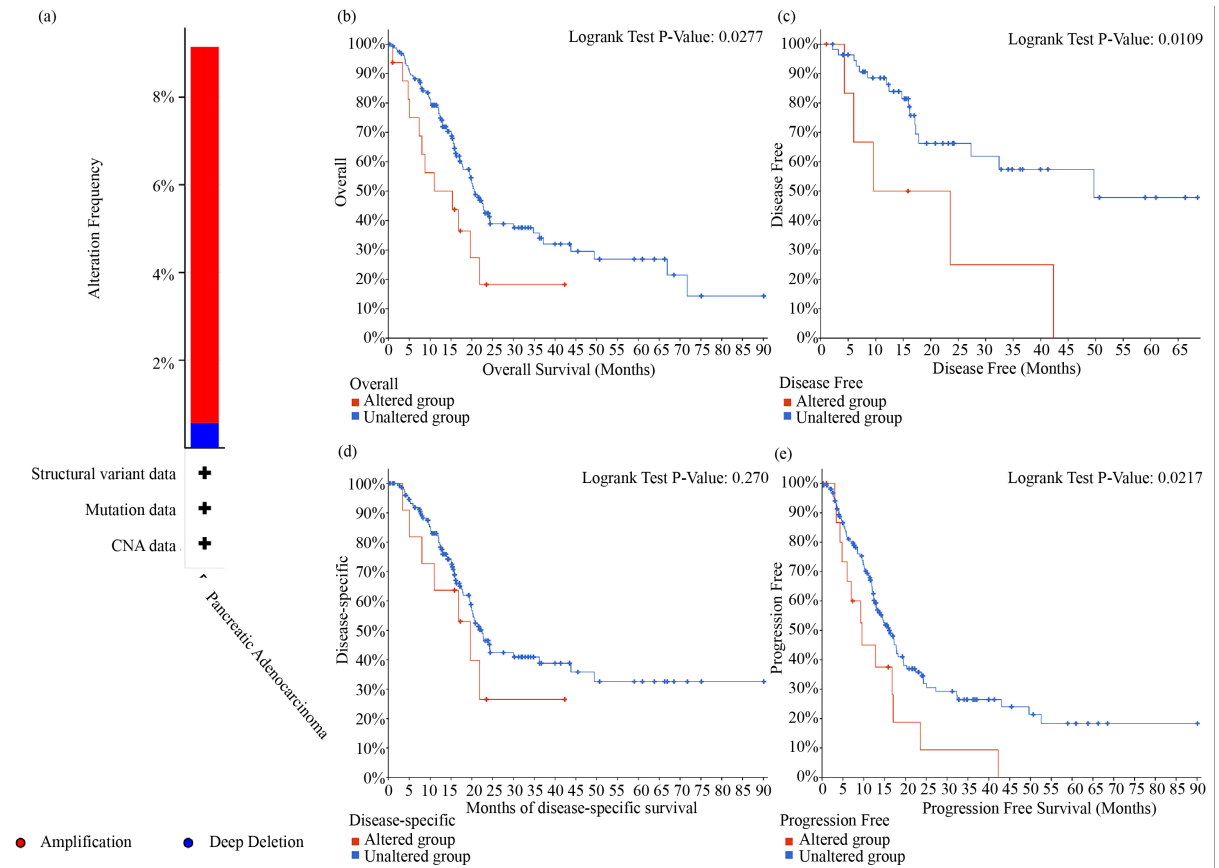
3.3. LY6D 在胰腺癌中主要富集在细胞粘附通路中

运用 TCGA 中胰腺癌表达谱数据对 LY6D 基因进行 GSEA 功能富集分析提示，在 KEGG 富集分析中，如图 3(a)所示，LY6D 基因主要富集到粘附、紧密连接、胰腺癌、肿瘤通路等通路中，在 GO BP 分析中，如图 3(c)所示，主要富集在细胞表面受体信号通路、组织再生、乳腺上皮细胞增殖等通路中，在 GO CC 分析中，如图 3(b)所示，主要富集在中长丝、角蛋白丝、缝隙连接、中间丝细胞骨架等细胞组分中，而在 GO MF 分析中，如图 3(d)所示，主要富集在细胞粘附介体活化、细胞粘附介质活化、层粘连蛋白结合、细胞骨架的结构组成等分子功能中。

3.4. LY6D 与 PSCA、MSLN 关系紧密

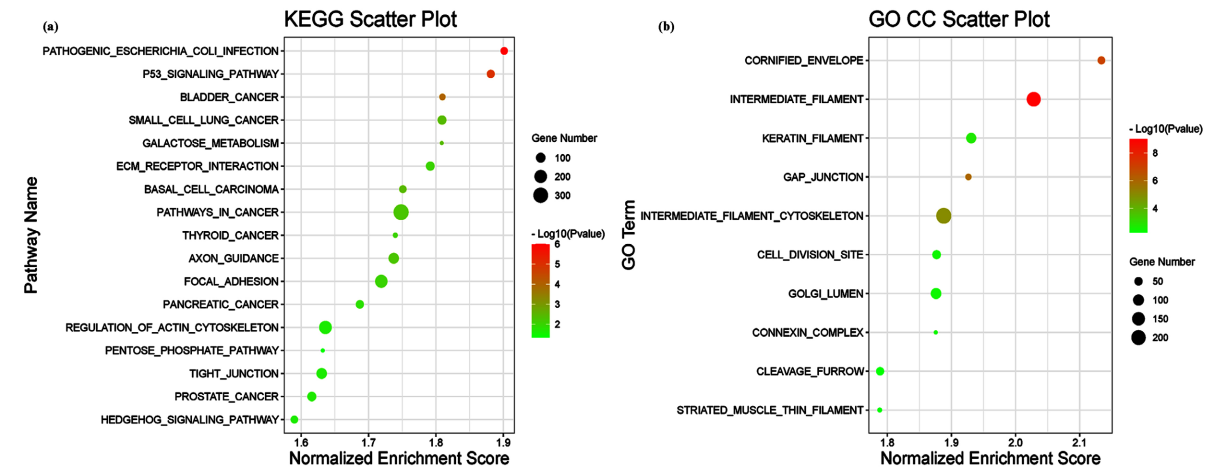
运用 sting 数据库对 LY6D 基因构建 PPI 网络，选择了与其关系最为密切 20 个基因，如图 4 所示，分别是 BST1、GPIHBP1、LY6E、LY6G6C、LY6H、LY6K、LYPD1、LYPD2、LYPD3、LYPD4、LYPD5、

LYPD6B、MFI2、MSLN、PRSS21、PSCA、RAET1G、RAET1L、SPACA4、THY1。选择了其中关系较为密切的 PSCA、MSLN 进一步分析。



注：OS：总生存率；DFS：无病生存率；PFS：疾病特异生存率；DSS：无进展生存率。

Figure 2. (a) Mutation of LY6D in pancreatic adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas); (b)~(e) LY6D survival analysis of OS, DFS, DSS and PFS in patients with pancreatic adenocarcinoma in the mutant group and the non-mutation group
图 2. (a) LY6D 在 pancreatic adenocarcinoma (TCGA, PanCancer Atlas) 研究数据中的突变情况; (b)~(e) LY6D 在胰腺癌患者中突变组与未突变组患者关于 OS、DFS、DSS、PFS 的生存分析



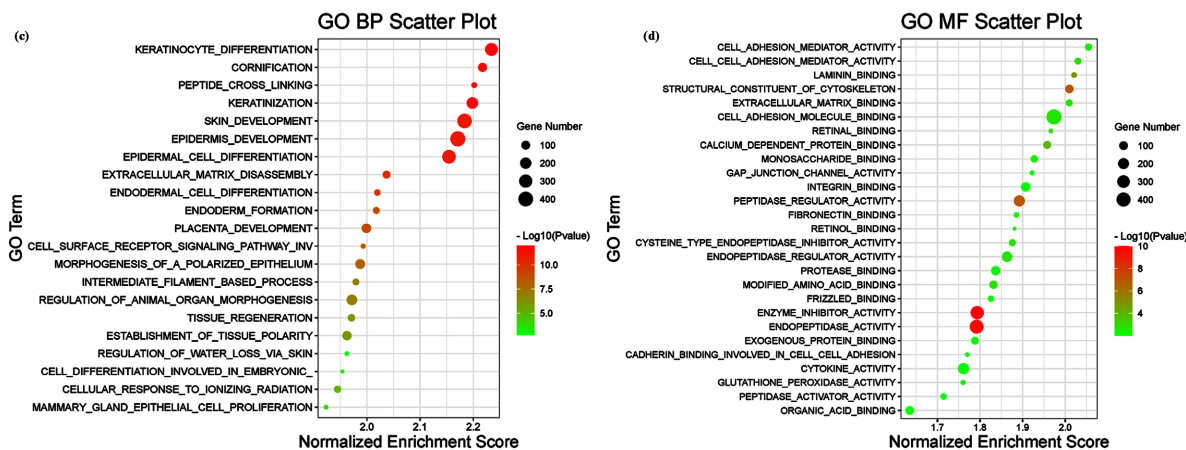


Figure 3. The results of enrichment analysis about KEGG, GP CC, GO BP and GO MF enrichment analysis of LY6D in patients with pancreatic adenocarcinoma

图 3. LY6D 在胰腺癌患者中关于 KEGG 富集分析、GO CC、GO BP、GO MF 富集分析结果

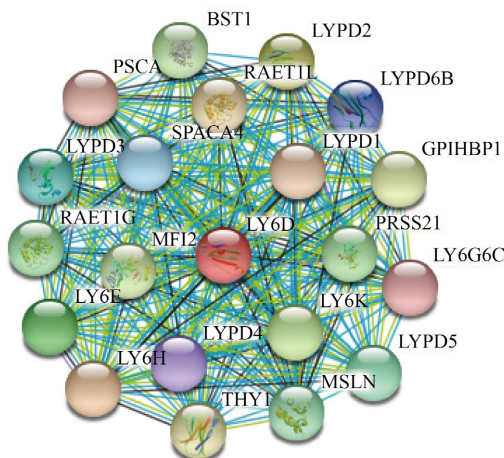


Figure 4. The PPI network constructed by LY6D and 20 protein molecules most closely related to it

图 4. LY6D 与其关系最为密切的 20 个蛋白所构建的 PPI 网络

3.5. LY6D、PSCA、MSLN 高表达患者具有较差预后

根据基因表达水平(LY6D: 160; PSCA: 350; MSLN: 9283)将患者分为高、低表达组,运用 Kaplan-Meier Plotter 在线网站对 LY6D、PSCA、MSLN 进行预后分析,结果如图 5 所示,在 OS 及 DFS 生存分析中,相对于低表达组患者,LY6D、PSCA、MSLN 高表达组患者均具有较差预后;同时,我们也在数据集 GSE16515, GSE43795, 以及 GSE32676 中分析了 LY6D、PSCA、MSLN 在胰腺癌中的表达,如图 1(a)-(c) 所示,LY6D、PSCA、MSLN 在胰腺癌肿瘤组织中均呈现出高表达。

同时在 HPA 数据库上检索 LY6D、PSCA、MSLN 在胰腺癌中的表达情况,结果如图 6 所示,LY6D 使用 HPA024775 抗体在正常胰腺组织中未检测到相应蛋白质,但在胰腺癌肿瘤组织中检测到强染色,MSLN 使用 HPA017172 抗体在正常胰腺组织为弱染色,但在胰腺癌肿瘤组织中检测到强染色,但 PSCA 使用 HPA056418 抗体在正常胰腺组织和肿瘤组织中均为检测到其相应蛋白的存在。LY6D、MSLN 蛋白水平表达结果与基因水平结果一致,在胰腺癌中高表达,但 PSCA 蛋白未检测到。

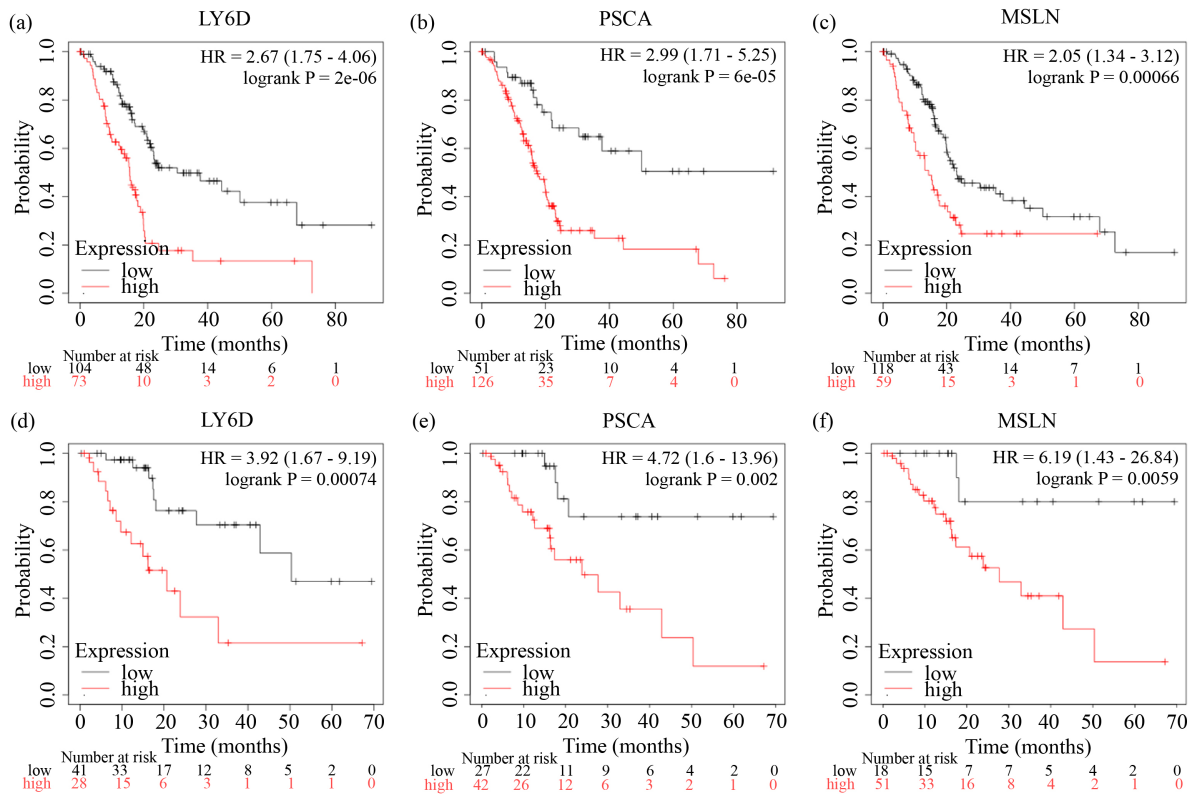


Figure 5. (a)~(c) The survival analysis of LY6D, PSCA and MSLN about OS in pancreatic adenocarcinoma; (d)~(f) The survival analysis of LY6D, PSCA and MSLN about DFS in pancreatic adenocarcinoma

图 5. (a)~(c) LY6D、PSCA、MSLN 在胰腺癌中关于总生存率(OS)的生存分析; (d)~(f) LY6D、PSCA、MSLN 在胰腺癌中关于无病生存率(DFS)的生存分析

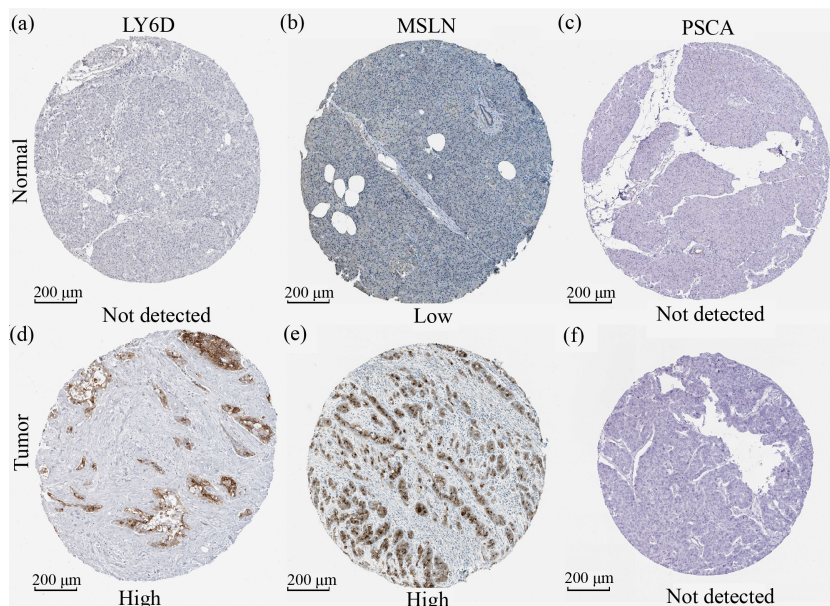


Figure 6. The protein expression of LY6D, MSLN and PSCA in adjacent normal tissues (a)~(c) and pancreatic adenocarcinoma tissues (d)~(f)

图 6. LY6D、MSLN、PSCA 在胰腺癌癌旁正常组织(a)~(c)和胰腺癌组织(d)~(f)中的蛋白水平表达检测(The Human Protein Atlas)

3.6. 基于三基因构建胰腺癌患者预后模型

由于预后分析提示，LY6D、PSCA、MSLN 与胰腺癌的预后具有显著相关性，且均在胰腺癌中显著高表达。于是我们便将 LY6D、PSCA、MSLN 三个基因用于构建胰腺癌患者的预后评估模型，根据多因素 COX 回归分析我们构建了胰腺癌患者的风险评分公式： $Riskscore = (0.1483) * LY6D + (0.0271) * PSCA + (0.1093) * MSLN$ ，根据风险评分，将患者分为高、低风险组(如图 7(a))进行生存分析，如图 7(b)所示，高风险组患者具有较差预后，提示这个预后标签对胰腺癌患者生存时间的预后具有显著意义。同时对该模型构建 ROC 曲线，如图 7(c)所示，模型 1, 3, 5, 年预测 ROC 得分分别是 0.716, 0.804, 0.697，也提示这个预后标签对胰腺癌患者的生存时间的预测具有显著的意义。然后对风险评分与免疫细胞的相关性分析提示，风险评分与 B 细胞、非特征细胞呈现出负相关，而与 NK 细胞呈现出显著正相关(见图 8)。

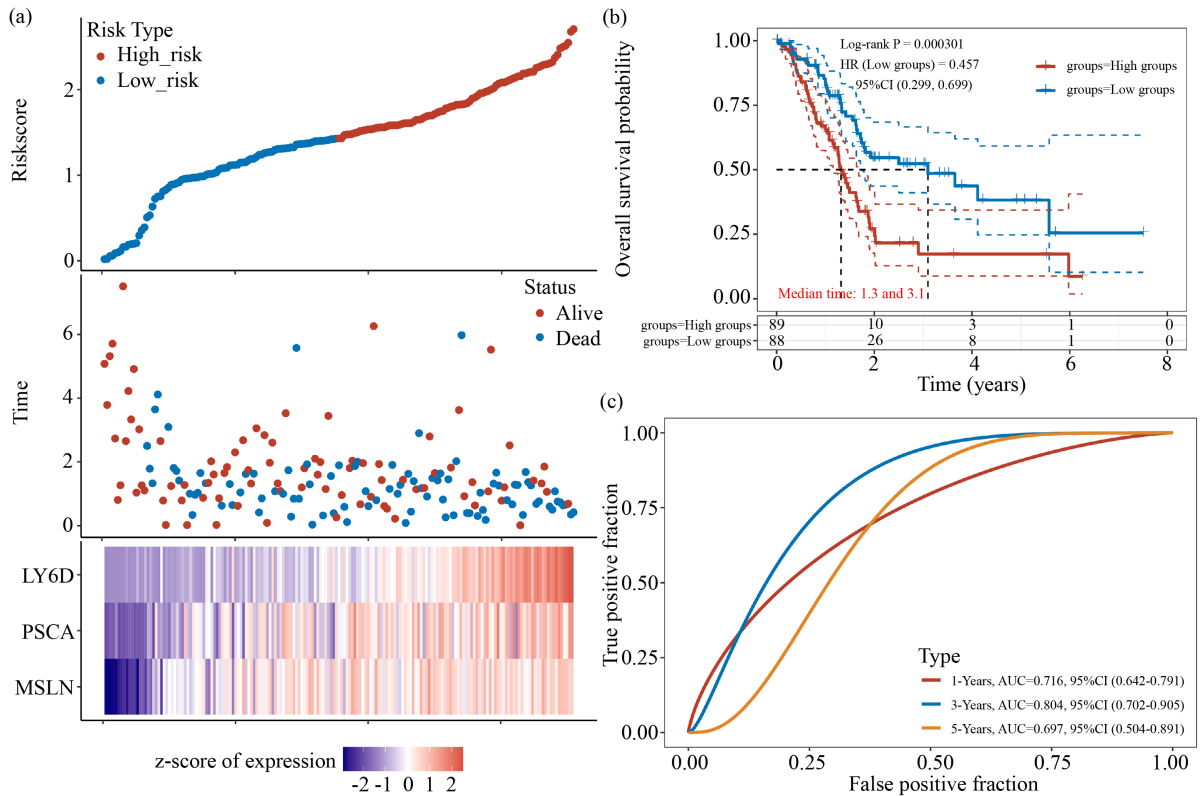
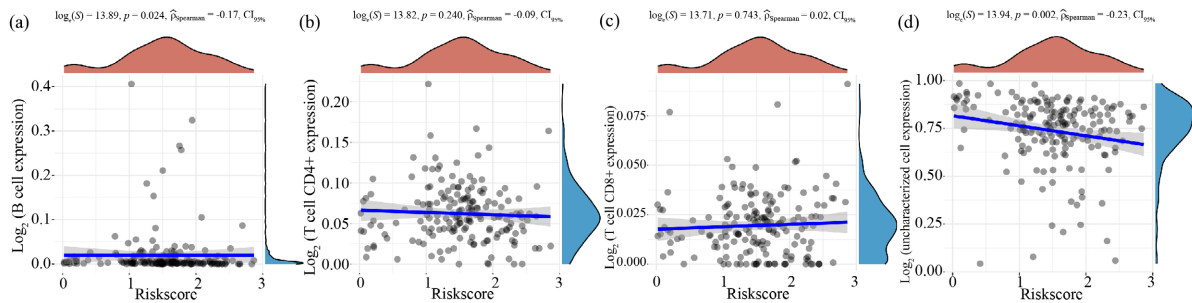


Figure 7. (a) Patients were divided into high-risk and low-risk groups according to risk scores; (b) Survival analysis was used to compare the prognosis of the two groups; (c) Build ROC curve to evaluate the predictive value of the model.

图 7. (a) 根据风险得分将患者分为高、低风险组; (b) 对两组患者进行生存分析; (c) 构建 ROC 曲线评估模型的预测价值



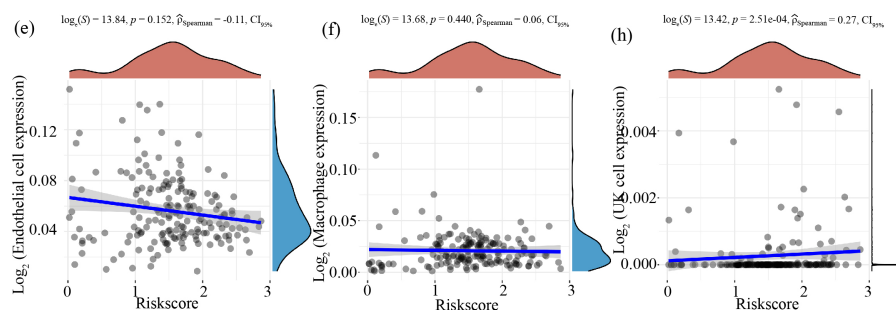


Figure 8. Correlations between model risk score and B cell, T cell CT4+, T cell CD8+, uncharacterized cell, endothelial cell, macrophage and NK cell immune cells

图 8. 模型风险评分与 B 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、非特征细胞、树突状细胞、巨噬细胞和 NK 细胞的相关性

4. 讨论

胰腺癌是人类恶性程度最高的肿瘤之一，是癌症相关性死亡的一个重大原因。因此，优化胰腺癌的筛查、诊断以及治疗对提高胰腺癌患者生存率具有重要意义[17]。目前对于胰腺癌患者预后的评估暂无较为统一的标准。CA-199 是胰腺癌的重要肿瘤标志物之一，与胰腺癌患者的预后有一定相关性，有学者提出使用白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分结合 CA-199 水平评估患者预后[18]，但并未得到广泛使用。因此，寻找新的分子标志物以提高胰腺癌的早期诊断及评估患者的预后具有重要意义。

LY6D 是一种蛋白编码基因，过表达 LY6D 可诱导衰老细胞液泡形成，而敲除 LY6D 可抑制与衰老相关的液泡形成，LY6D 介导的大胞饮作用通过细胞外营养物质的掺入促进了衰老细胞的存活[19]，这可能与肿瘤细胞的异常生长相关。既往研究表明，LY6D 与乳腺癌[7]、肺腺癌等肿瘤的发生和生存预后显著相关，故本研究通过生信分析研究 LY6D 在胰腺癌中的致病的可能机制，但所有结果均基于生信分析所得，仍需要大量实验进一步验证。

本研究分析发现 LY6D 在 TCGA 胰腺癌数据集及 GEO 胰腺癌数据集中均显著高表达，且高表达与不良预后显著相关，同时在蛋白水平，LY6D 在胰腺癌中仍表现出高表达，提示 LY6D 可作为胰腺癌的预后指标。同时，LY6D 基因的突变与胰腺癌患者的预后相关，提示 LY6D 突变在胰腺癌的发病中可能扮演重要角色。通过 GSEA 富集分析发现，LY6D 在胰腺癌中主要富集在粘附、紧密连接、胰腺癌等通路上，有细胞实验证实，LY6D 的过表达导致肿瘤细胞粘附性的增高[20]，由此推测 LY6D 过表达导致胰腺癌细胞的粘附和扩散。通过 string 数据库检索了与 LY6D 关系较为密切的 PSCA、MSLN 两个基因，有研究表明高表达的 PSCA 与前列腺癌[21]、胃癌[22] [23]等恶性肿瘤发病及不良预后显著相关，也有学者发现 MSLN 在胰腺癌诊断和预后中具有显著意义[24]。由于 PSCA 和 MSLN 与胰腺癌预后显著相关，且与肿瘤的发生有着密切关系，于是本研究基于 LY6D、PSCA 和 MSLN 三个基因构建了胰腺癌患者预后评估模型，绘制该模型 ROC 曲线显示，1, 3, 5 年预测 ROC 得分分别是 0.716, 0.804, 0.697，提示该模型对胰腺癌患者预后具有较好的评估价值[25]。

5. 结论

总之，LY6D 在胰腺癌中表达上调，且与胰腺癌患者预后密切相关，同时在胰腺癌的扩散、转移中发挥重要作用。LY6D 有望成为胰腺癌早期诊断的重要标志物和作为分子治疗的重要靶点。基于 LY6D、MSLN、PSCA 构建的预后模型对胰腺癌患者预后具有较好的评估价值。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南(2020版)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2): 81-100.
- [2] Sung, H., Jacques, F., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [4] 蔡洁, 陈宏达, 卢明, 等. 2005-2015年中国胰腺癌发病与死亡趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(5): 794-800.
- [5] Brakenhoff, R.-H., Gerretsen, M., Knippels, E.-M., *et al.* (1995) The Human E48 Antigen, Highly Homologous to the Murine Ly-6 Antigen ThB, Is a GPI-Anchored Molecule Apparently Involved in Keratinocyte Cell-Cell Adhesion. *Journal of Cell Biology*, **129**, 1677-1689. <https://doi.org/10.1083/jcb.129.6.1677>
- [6] Colnot, D.R., Nieuwenhuis, E.J.C., Kuik, D.J., *et al.* (2004) Clinical Significance of Micrometastatic Cells Detected by E48 (Ly-6D) Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction in Bone Marrow of Head and Neck Cancer Patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **10**, 7827-7833. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1090>
- [7] Wang, J., Fan, J., Gao, W., *et al.* (2020) LY6D as a Chemoresistance Marker Gene and Therapeutic Target for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Stem Cells and Development*, **29**, 774-785.
- [8] Barros-Silva, J.-D., Linn, D.E., Steiner, I., *et al.* (2018) Single-Cell Analysis Identifies LY6D as a Marker Linking Castration-Resistant Prostate Luminal Cells to Prostate Progenitors and Cancer. *Cell Reports*, **25**, 3504-3518. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.069>
- [9] Mayama, A., Kiyoshi, T., Hiroyoshi, S., *et al.* (2018) OLFM4, LY6D and S100A7 as Potent Markers for Distant Metastasis in Estrogen Receptor-Positive Breast Carcinoma. *Cancer Science*, **109**, 3350-3359. <https://doi.org/10.1111/cas.13770>
- [10] Semba, T., Ryo, S., Akiyoshi, K., *et al.* (2020) Lung Adenocarcinoma Mouse Models Based on Orthotopic Transplantation of Syngeneic Tumor-Initiating Cells Expressing EpCAM, SCA-1, and Ly6d. *Cancers*, **12**, 3805. <https://doi.org/10.3390/cancers12123805>
- [11] Li, T.W., Fu, J.X., Zeng, Z.X., *et al.* (2020) TIMER2.0 for Analysis of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *Nucleic Acids Research*, **48**, W509-W514. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407>
- [12] Thul, P.J. and Cecilia, L. (2018) The Human Protein Atlas: A Spatial Map of the Human Proteome. *Protein Science*, **27**, 233-244. <https://doi.org/10.1002/pro.3307>
- [13] Cerami, E., Gao, J.J., Dogrusoz, U., *et al.* (2012) The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data: Figure 1. *Cancer Discovery*, **2**, 401-404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
- [14] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.* (2019) STRING v11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, **47**, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [15] Nagy, Á., Gyöngyi, M. and Balázs, G. (2021) Pancancer Survival Analysis of Cancer Hallmark Genes. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6047.
- [16] Zhang, Z., Lin, E., Zhuang, H., *et al.* (2020) Construction of a Novel Gene-Based Model for Prognosis Prediction of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell International*, **20**, 27. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1113-6>
- [17] Gupta, N. and Raghav, Y. (2021) Pancreatic Adenocarcinoma: A Review of Recent Paradigms and Advances in Epidemiology, Clinical Diagnosis and Management. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3158-3181. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3158>
- [18] 范红星, 倪建勋, 薄彪, 等. 术前白蛋白-胆红素评分以及其与CA19-9联合作为胰腺癌患者预后指标的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3): 310-316.
- [19] Nagano, T., Tetsushi, I., Kengo, O., *et al.* (2021) LY6D-Induced Macropinocytosis as a Survival Mechanism of Senescent Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **296**, Article ID: 100049. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013500>
- [20] Wang, J., Fan, J.M., Gao, W., *et al.* (2020) LY6D as a Chemoresistance Marker Gene and Therapeutic Target for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Stem Cells and Development*, **29**, 774-785. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0210>
- [21] Xiang, Q., Zhu, Z.G., Luo, L.M., *et al.* (2020) The Correlation between PSCA Expression and Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5395312. <https://doi.org/10.1155/2020/5395312>

-
- [22] Yan, K.P., Kun, W., Chao, L., *et al.* (2019) Impact of PSCA Gene Polymorphisms in Modulating Gastric Cancer Risk in the Chinese Population. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20181025. <https://doi.org/10.1042/BSR20181025>
- [23] Heinrichs, S.-K.-M., Hess, T., Becker, J., *et al.* (2018) Evidence for PTGER4, PSCA, and MBOAT7 as Risk Genes for Gastric Cancer on the Genome and Transcriptome Level. *Cancer Medicine*, **7**, 5057-5065.
- [24] Kendrick, Z.W., Firpo, M.A., Repko, R.C., *et al.* (2014) Serum IGFBP2 and MSLN as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Pancreatic Cancer]. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, **16**, 670-676. <https://doi.org/10.1111/hpb.12199>
- [25] Althouse, A.D. (2016) Statistical Graphics in Action: Making Better Sense of the ROC Curve. *International Journal of Cardiology*, **215**, 9-10.