

本文引文格式:向未来,吴红梅,黄媛媛,等.肝癌中 PP2A B56 家族成员对于预后的价值以及免疫浸润分析[J].右江民族医学院学报,2024,46(3):320-327.

【论著与临床报道】

肝癌中 PP2A B56 家族成员对于预后的价值以及免疫浸润分析

向未来^{1,2},吴红梅^{1,2},黄媛媛^{1,2},许力^{1,2},李迪^{1,2},朱小年^{1,2}

(1. 桂林医学院公共卫生学院,广西 桂林 541199;

2. 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室,广西 桂林 541199)

摘要:目的 探讨肝癌中蛋白磷酸酶 2A(PP2A) B56 家族成员对于预后的价值。方法 利用 GEPIA、Kaplan-Meier 绘图仪、cBioPortal、GeneMANIA 和 TIMER 分析肝癌患者 PP2A B56 的差异表达、预后价值、基因改变和免疫细胞浸润。结果 肝癌组织中 PPP2R5A、PPP2R5C、PPP2R5D 和 PPP2R5E 的表达水平升高,而 PPP2R5E 与肝癌患者的临床癌症分期和总生存期显著相关,PPP2R5B、PPP2R5D 与肝癌患者的总生存期或者无病生存期显著相关,提示 PPP2R5D、PPP2R5E 可能是肝癌患者生存的潜在预后生物标志物。此外,差异表达的 PP2A B56 家族成员的功能主要是与其他如 SGO1、PFKFB4、PPP2R1A、NKD1 等蛋白分子参与的糖酵解、蛋白质丝氨酸/苏氨酸磷酸复合物、蛋白质去磷酸化、减数分裂、核苷酸代谢、JAK-STAT 信号通路等有关。进一步分析发现 PP2A B56 的表达与肝癌中 6 种免疫细胞,包括 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的免疫浸润显著相关。结论 PPP2R5D、PPP2R5E 可作为肝癌潜在的预后生物标志物。

关键词: 生物信息学分析;PP2A B56 家族;癌,肝细胞;生物标志物

中图分类号:R730.261

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)03-0320-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.007

The prognostic value of PP2A B56 family members in hepatocellular carcinoma and immune infiltration analysis

XIANG Weilai^{1,2}, WU Hongmei^{1,2}, HUANG Yuanyuan^{1,2}, XU Li^{1,2}, LI Di^{1,2}, ZHU Xiaonian^{1,2}

(1. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposure Omics and Life Cycle Health, Guilin 541199, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of protein phosphatase 2A (PP2A) B56 family members in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The GEPIA, Kaplan-Meier plotter, cBioPortal, GeneMANIA and TIMER databases were used to analyze the differential expression, prognostic value, genetic alterations, and immune cell infiltration of PP2A B56 family members in HCC patients. **Results** The expression levels of PPP2R5A, PPP2R5C, PPP2R5D, and PPP2R5E were elevated in HCC tissues. PPP2R5E exhibited a significant correlation with clinical cancer stage and overall survival, and PPP2R5B and PPP2R5D were significantly associated with overall survival or disease-free survival in HCC patients. These findings suggest that PPP2R5D and PPP2R5E may serve as potential prognostic biomarkers for HCC patients. Furthermore, the differentially expressed PP2A B56 family members were functionally involved in glycolysis, protein serine/threonine phosphate complexes, protein dephosphorylation, meiosis, nucleotide metabolism, and the JAK-STAT signaling pathway through interactions with proteins such as SGO1, PFKFB4, PPP2R1A, and NKD1. Additionally, the expression of PP2A B56 members demonstrated a significant correlation with the immune in-

基金项目:广西重点研发计划项目(桂科 AB22035017)

第一作者:向未来,硕士,研究方向:流行病学,E-mail:756957895@qq.com

通讯作者:朱小年,教授,博士研究生导师,研究方向:公共卫生与预防医学研究,E-mail:zhuxiaonian0403@163.com

filtration of B cells, CD8⁺ T cells, CD4⁺ T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells in HCC. **Conclusion** PPP2R5D and PPP2R5E may serve as potential prognostic biomarkers for HCC.

Key words: bioinformatics analysis; PP2A B56 family; hepatocellular carcinoma; biomarker

在机体进行各种生理生化反应时,许多蛋白质都将参与调节细胞生长增殖的复杂进程,而在这一过程中,激酶和磷酸酶是主要的调节剂。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 作为一种肿瘤抑制因子,参与多种信号通路的反馈,影响细胞生长增殖、细胞周期进程、凋亡、DNA 复制、转录和翻译^[1]。PP2A 全酶复合物包含支架亚基“A”、调节亚基“B”和催化亚基“C”,其中 A 和 C 亚基构成核心酶,而 B 亚基负责调节 PP2A 全酶三聚体的底物特异性、细胞定位和酶活性^[2]。B 亚基通过形成结构不同的全酶家族作用于不同的底物,而每个全酶都包含来自 4 个家族的不同 B 亚基:B(PR55)、B'(PR56)、B''(PR72) 和 B'''(Striatin)^[3]。PP2A B56 亚家族有 5 种不同的亚型—— α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ ,其成员本身可能被磷酸化^[4]。有研究表明这种磷酸化是在通过影响全酶组装或其他未知机制来调节 PP2A 的功能^[5]。B56 亚家族的 B56 α 、B56 β 和 B56 ϵ 基因在 C-末端有核输出信号,导致 PP2A 复合体向细胞质迁移,而 B56 γ 和 B56 δ 主要存在于细胞核中,因为它们缺乏 C-末端的信号序列^[6]。最近,PP2A B56 蛋白因其在多种肿瘤发生和发展中的作用而被广泛认可和重视,比如黑色素瘤^[7]、乳腺癌^[8]、前列腺癌^[9]等。然而,不同 PP2A B56 家族成员在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的功能和预后作用仍然是未知的。为此,本课题组基于各种大型数据库研究肝癌中 PP2A B56 家族成员的潜在预后价值,为肝癌的预防和治疗提供线索和依据。

1 材料和方法

1.1 数据获取和筛选 基因表达谱交互式分析 (gene expression profiling interactive analysis, GEPIA) (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>) 是由数千个肿瘤和正常组织样本数据组成的一种新开发的分析工具,它使用的是标准处理流程^[10]。利用它对肿瘤与正常组织进行差异基因表达分析、病理分期分析和生存分析。其中包括 369 例肝癌组织样品和 160 例正常对照组织样品;通过 PP2A B56 表达值的中位数,将 HCC 患者分为高表达组与低表达组,根据 CoxPH 模型,计算危险比 (HR) 和 P 值,并绘制生存曲线,包括总生存期 (overall survival, OS) 曲线和无病生存期 (disease free survival, RFS) 曲线。利用 Logistic 回归分析 PP2A B56 的表达与 HCC 患者临床分期的相关性, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。此外,还使用 Kaplan-Meier 曲线进行了患者生存分析进一步验证。

Students' t -检验用于生成表达或病理阶段分析的 P 值。

1.2 PP2A B56 成员与生存之间是否存在相关性 使用 Kaplan-Meier 绘图仪 (<http://kmplot.com/analysis>) 分析肝癌患者不同 PP2A B56 mRNA 表达的预后价值,其中也可以获得有关基因表达与肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌患者生存相关的信息^[11]。有关风险病例数、mRNA 表达水平的中位数、危险比 (HR)、95% 置信区间和 P 值的信息可以在 KM 绘图仪网页上找到。当 $P \leq 0.05$ 时,认为存在统计学差异。

1.3 HCC 患者中 PP2A B56 的遗传改变 cBioPortal (www.cbioportal.org) 是一个综合性的网络资源,可展示可视化和多维癌症基因组学数据^[12]。通过 cBioPortal 数据库分析 PP2A B56 成员的表达在 6 组肝癌样品中基因组水平变化。共 1 108 例肝癌患者,筛选条件为:拷贝数变异 (copy number alterations, CNA) 和突变 (mutations, Mut)。

1.4 蛋白质相互作用网络构建及分析 GeneMANIA (<http://www.genemania.org>) 包含基因信息、分析基因列表和具有高精度的预测算法优先排序基因以进行功能分析^[13],用它来表示 PP2A B56 的预测价值。STRING (<https://string-db.org/>) 是一个关于蛋白质相互作用的网站,主要是收集、评分和整合所有公开可用的蛋白质-蛋白质相互作用信息来源,并通过计算预测来补充这些信息^[14]。进行蛋白质相互作用分析以通过 STRING 收集和整合 PP2A B56 的不同表达和潜在相互作用。

1.5 PP2A B56 成员与肿瘤免疫细胞浸润的关系 TIMER (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 里面包含 6 个主要分析模块,用于系统评估不同免疫细胞的浸润及其临床影响^[15]。利用 TIMER 数据库,通过 Gene 模块检索分析 PP2A B56 成员的表达与各种肿瘤浸润免疫细胞的相关性,包括 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞,通过 Spearman 方法分析 PP2A B56 成员的表达与 6 种肿瘤浸润免疫细胞的关系, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌患者 PP2A B56 家族成员的表达差异 为了探索 PP2A B56 不同家族成员在肝癌患者中的不同表达,使用 GEPIA 数据集,比较了肝癌和正常肝组织

之间 PP2A B56 家族基因的 mRNA 表达。散点图的结果表明 PPP2R5A (B56 α)、PPP2R5C (B56 γ)、PPP2R5D (B56 δ) 和 PPP2R5E (B56 ϵ) 在肝癌组织中的表达量高于正常组织, 见图 1。本课题组评估了差异表达的 PP2A B56 家族基因的表达与肝癌患者病理分

期之间的相关性, 结果显示 PPP2R5B (B56 β) 和 PPP2R5E 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 PPP2R5A、PPP2R5C 和 PPP2R5D 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

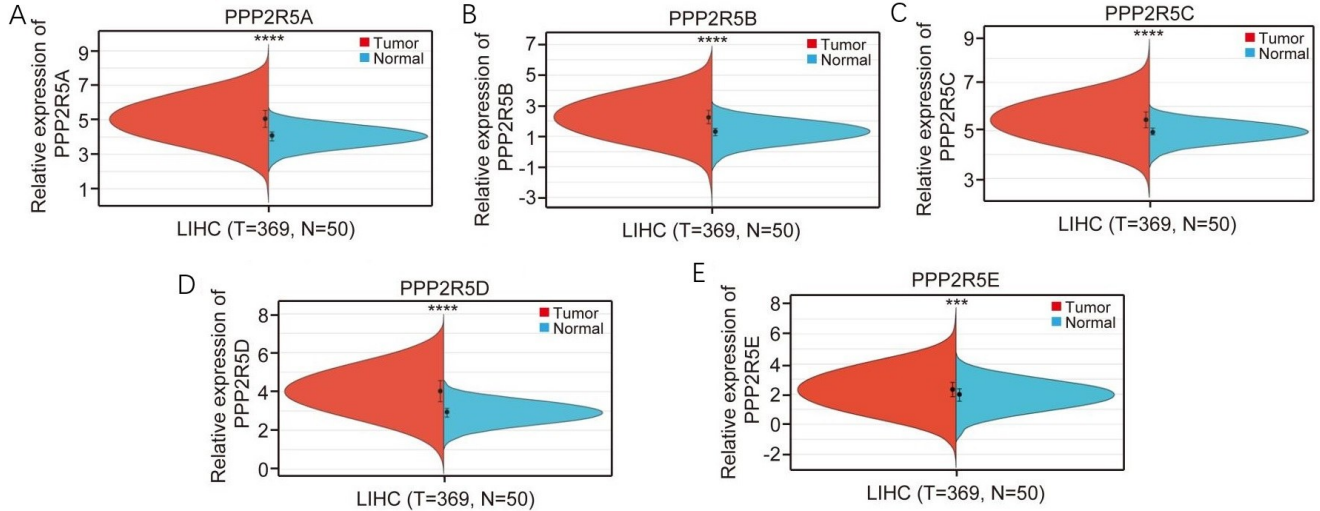


图 1 PP2A B56 成员在肝癌患者组织中的表达

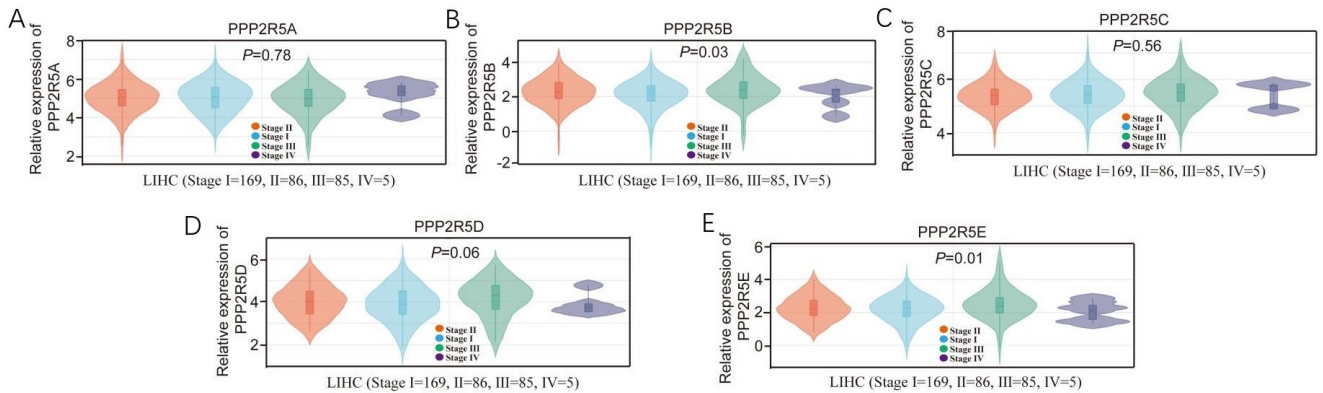


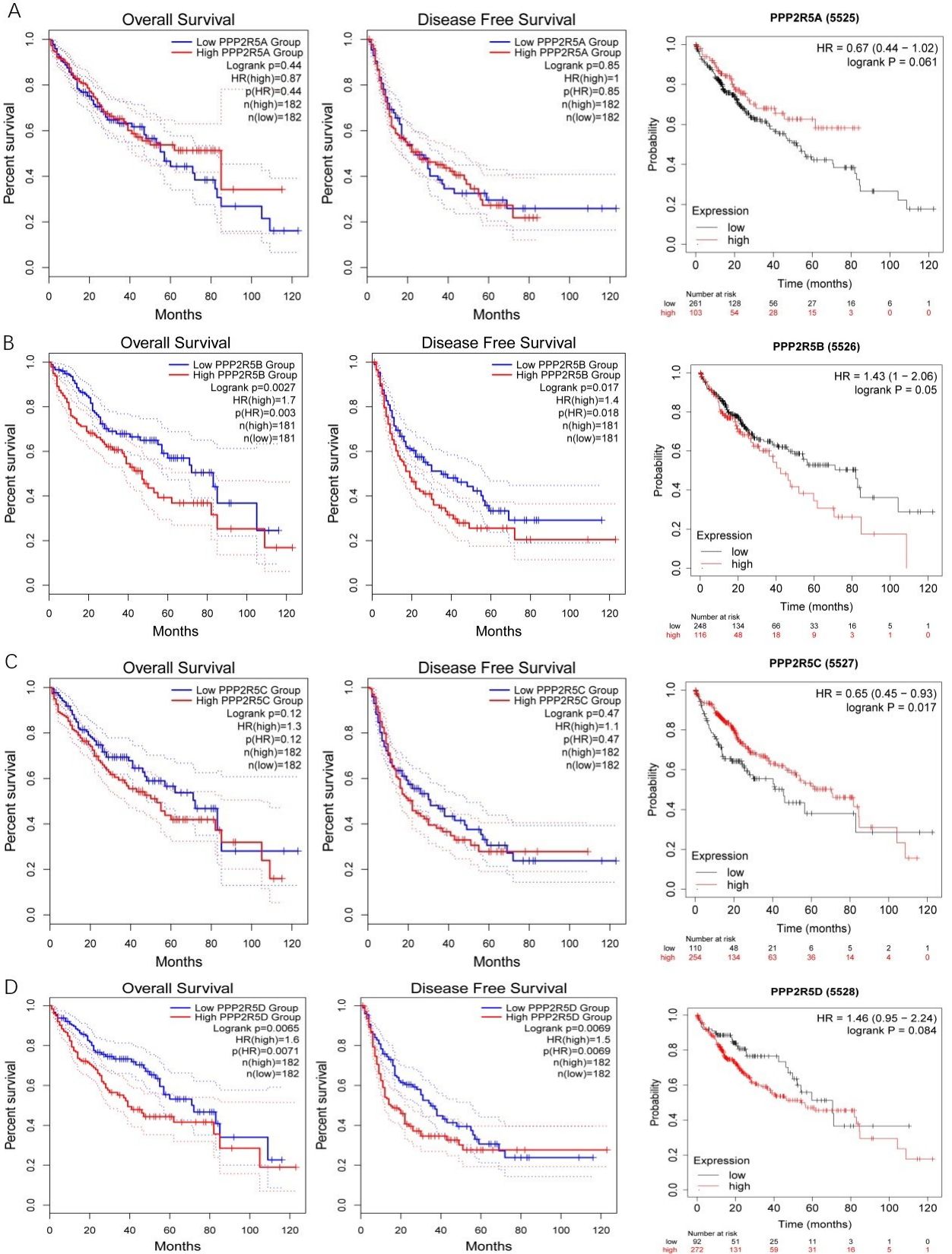
图 2 PP2A B56 成员在肝癌患者不同病理分期的表达

2.2 肝癌患者 PP2A B56 基因成员 mRNA 表达的预后价值 为了评估差异表达的 PP2A B56 在肝癌进展中的价值, 使用 GEPIA 分析了 PP2A B56 不同家族成员与临床结局之间的相关性。无病生存期曲线 (DFS) 和总生存期 (OS) 曲线显示: 在 PPP2R5B 和 PPP2R5D 转录水平与肝癌患者 OS 或者 DFS 显著相关; PPP2R5E 转录水平与肝癌患者 OS 显著相关 ($P = 0.013$), 其他 PP2A B56 家族成员对 OS 或 DFS 没有显著影响。此外, 本课题组还使用了 Kaplan-Meier 绘图仪分析肝癌患者 PP2A B56 的预后价值, 将所有患者标本根据中位表达分为两组 (即高表达组和低表达组), 这是一项亚组分析。高 PPP2R5C mRNA (HR = 0.65, $P = 0.017$) 和 PPP2R5E mRNA (HR = 1.6, $P = 0.0095$) 表达与肝癌患者的 OS 显著相关, 见图 3。

2.3 肝癌患者 PP2A B56 基因成员的遗传改变、表达和相互作用分析 使用 cBioPortal 在线工具分析了肝癌患者中 PP2A B56 的遗传改变。总体而言, 在肝癌中检测到除 PPP2R5A 外都有 2 种或 2 种以上的改变, 而扩增突变在肝癌样本中更为常见 (见图 4A); 1 108 例肝癌患者的 69 个样本中 PP2A B56 发生改变 (占 6%)。此外, PPP2R5A、PPP2R5B、PPP2R5C、PPP2R5D 和 PPP2R5E 在 HCC 样本中发生改变的比例分别为 6%、2%、1%、4% 和 $< 1%$ (见图 4B)。使用 STRING 工具对差异表达的 PP2A B56 进行了蛋白质-蛋白质相互作用的网络分析, 以探索它们之间的潜在相互作用。在蛋白质相互作用的网络中, 节点数为 15, 边数为 98, 提示 PP2A B56 家族的基因与多种蛋白质存在交互作用 (见图 4C)。它们差异的表达可能与

磷酸酶的调节功能有关。GeneMANIA 结果显示 *PP2A B56* 基因的差异表达与其他如 *SGO1*、*PFKFB4*、*PPP2R1A*、*NKD1* 等蛋白分子参与的糖酵

解、蛋白质丝氨酸/苏氨酸磷酸复合物、蛋白质去磷酸化、减数分裂、核苷酸代谢、JAK-STAT 信号通路等有关(见图 4D)。



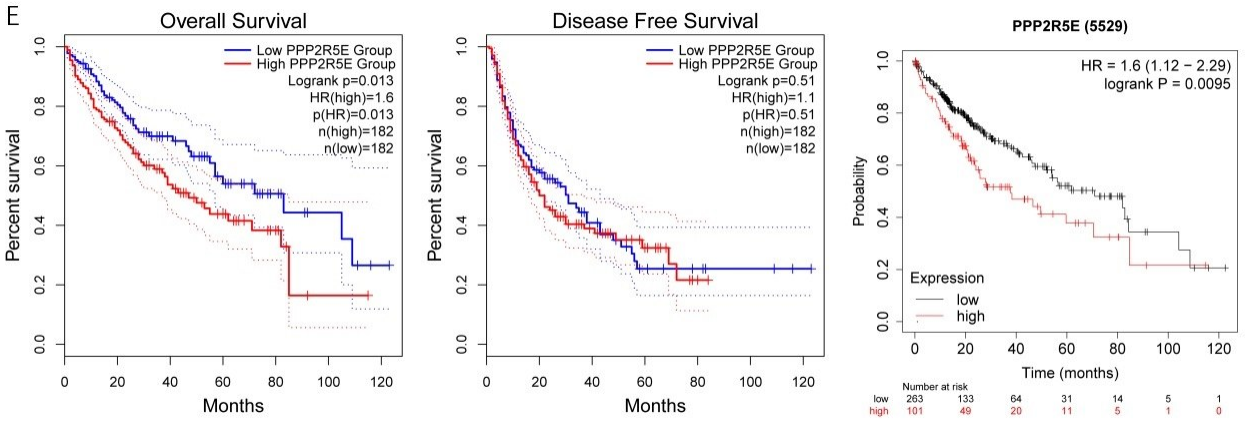
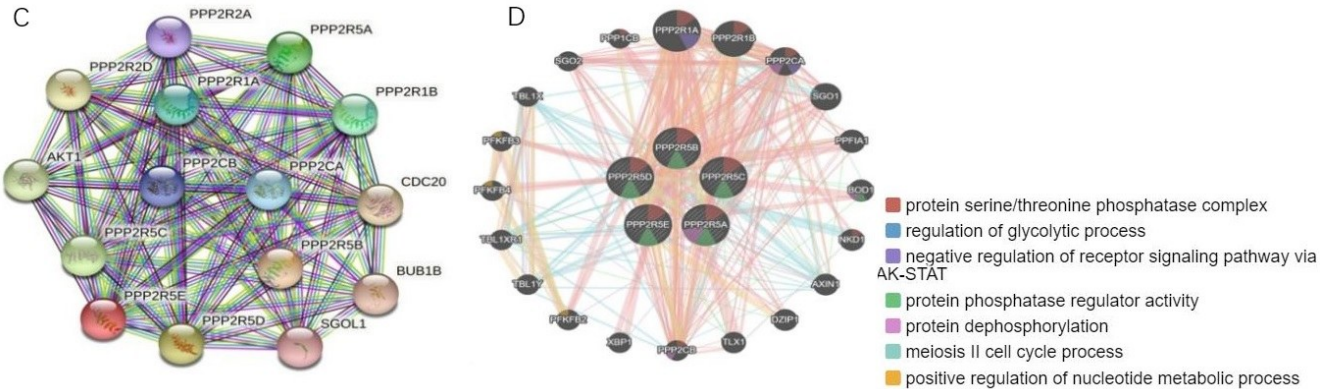
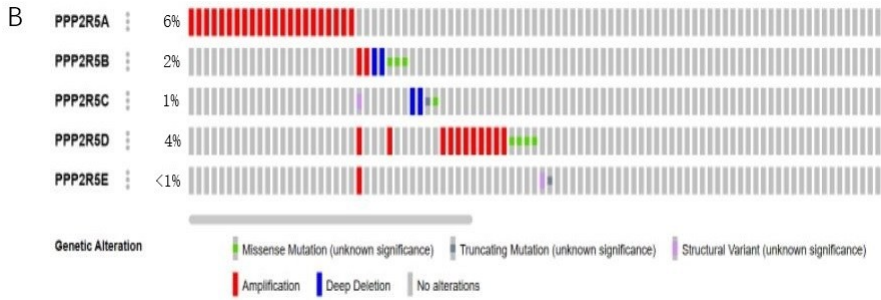
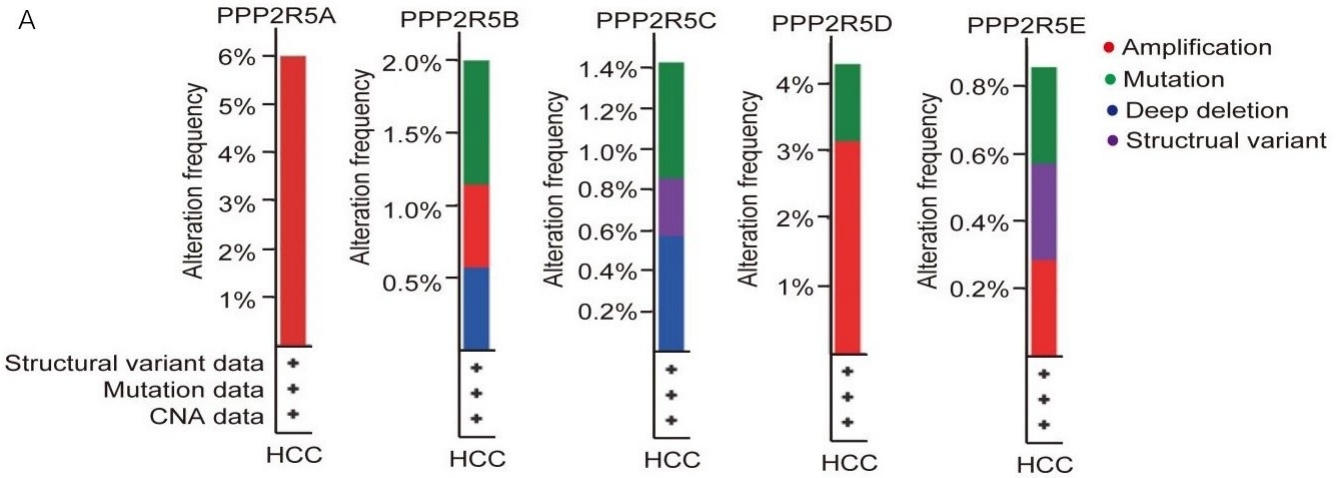


图 3 PP2A B56 的表达与肝癌患者生存期的关系



注：A、B 为 LIHC 患者中 PP2A B56 的遗传改变；C、D 为蛋白质-蛋白质相互作用网络。

图 4 肝癌患者中 PP2A B56 家族成员的遗传改变以及蛋白质-蛋白质相互作用分析

2.4 肝癌患者 PP2A B56 的免疫细胞浸润 免疫细胞水平与癌细胞的增殖和进展有关,本研究利用 TIM-

ER 数据库探索 PP2A B56 家族成员与免疫细胞浸润的相关性。从结果图可以看出:B56α 的表达与肝癌中

CD4⁺T 细胞的浸润有关,为正相关,其余免疫细胞相关性无统计学意义(见图 5A);PPP2R5B 和 PPP2R5D 的表达与肝癌中 B 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞的浸润有关,且都为正相关(见图

5B,5C);PPP2R5C 和 PPP2R5E 的表达与肝癌中 B 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突细胞的浸润有关,且都为正相关(见图 5D,5E)。

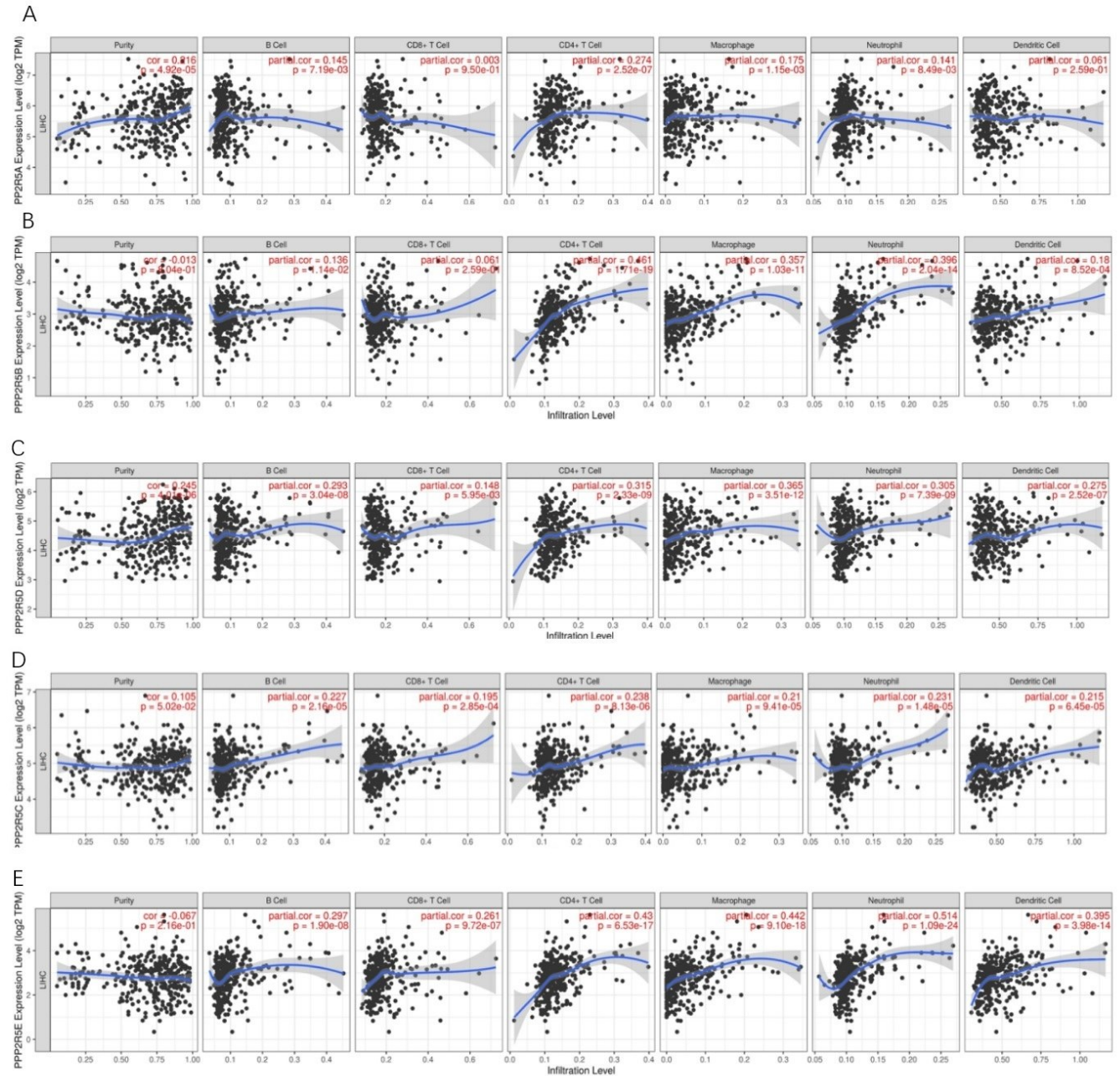


图 5 在 TCGA-肝癌中 PP2A B56 表达与免疫细胞浸润的关系

3 讨论

HCC 是世界范围内最常见也最具治疗挑战性的恶性肿瘤之一。它通常发生在慢性肝损伤或肝硬化的患者身上,由感染、代谢疾病或者胆道疾病等因素引起^[16]。由于涉及 PP2A 复杂的组成型和各种信号通路,这种广泛表达的磷酸酶可能在不同的组织和疾病状态中发挥不同的作用。例如,有研究表明 PP2A 的 PPP2R2A 调节亚基在谷氨酰胺缺乏期间提高人纤维

肉瘤细胞的存活率^[17],而抑制 PPP2R5C 亚基会诱导人胚胎肾细胞的致瘤性转化^[18],从而像 PPP2R5A 一样发挥肿瘤抑制因子的作用^[19]。尽管 PP2A B56 家族蛋白已被证实在多种肿瘤发生和发展中起到关键作用,但它的家族成员在肝癌中的独特作用仍有待阐明。本研究从表达、突变、预后价值和免疫细胞浸润等方面对肝癌中的 PP2A B56 成员进行了综合分析。

从分子水平上来看,PP2A B56 家族成员中,

PPP2R5A、PPP2R5C、PPP2R5D 和 PPP2R5E 在肝癌组织中的表达量高于正常组织,但 PPP2R5A 和 PPP2R5C 的表达与肝癌患者的临床肿瘤分期无显著相关性,而 PPP2R5E 的表达与临床肿瘤分期有显著的相关性。此外,无病生存期曲线和总生存期曲线也表明,在高表达 PPP2R5D 转录水平上,肝癌患者与总生存期或者无病生存期显著相关,而在 PPP2R5E 转录的水平肝癌患者与总生存期显著相关,这些结果说明 PPP2R5D 和 PPP2R5E 可能在肝癌的发生和发展中发挥重要的作用。与此同时,它们的作用在各种疾病中也备受关注。在一项小鼠实验研究中指出,PPP2R5D 的缺失会促进体内自发性肿瘤的发生,最常见的是血液系统恶性肿瘤和肝癌^[20]。此外,PP2A B56 家族成员 PPP2R5E 也备受关注。在一项急性髓系白血病(AML)的研究中,它证明了 PPP2R5E 通过损害细胞增殖,诱导半胱天冬酶依赖性细胞凋亡,影响 AKT 的激活状态并降低白血病细胞的集落形成能力^[21]。也有一项实验报道了 PPP2R5E 抑制胃癌细胞的生长并诱导其凋亡^[22],这与它在乳腺癌、人舌鳞状细胞癌中表现出的肿瘤抑制特性是一致的^[23-24]。

本研究进一步的遗传分析表明,在肝癌中差异表达的 PP2A B56 家族成员中频繁发生遗传改变,且扩增突变在肝癌中更为常见,这可能与这些基因参与的各种信号通路的激活,还有去磷酸化、核苷酸代谢、减数分裂等过程有关。异常通路激活也已被探索作为预测对特定治疗反应的生物标志物,但目前,在决定肝癌患者的全身治疗时,这些策略并未实施。除了完善的分子级联反应之外,还有许多新兴的信号通路在肝癌中也失调(例如,肿瘤微环境、非编码 RNA、肠道微生物群),这为治疗探索开辟了新的途径^[25]。而近年来,肿瘤微环境正在成为一个越来越受欢迎的话题,并可能影响肿瘤的进展和复发。微环境中的免疫细胞已被证明具有促进肿瘤或者抑制肿瘤的活性,它们被认为是临床结果和免疫治疗反应的重要决定因素^[26-27]。本研究表明 PP2A B56 的表达可能与 6 种免疫细胞类型的浸润显著相关,表明 PP2A B56 还可能反映疾病预后之外的免疫状态。这项研究可能会提供详细的免疫信息,以帮助设计新的免疫疗法。

本研究还是有一些局限性的,研究中分析的所有数据均来自 TCGA 数据库,需要包括细胞实验和临床研究在内的进一步研究来验证本研究的发现,并进一步探索 PP2A B56 不同家族成员在肝癌中的潜在机制、分子相互作用和临床应用。

4 结论

本研究系统的分析了 PP2A B56 家族成员在肝癌中的差异表达和预后价值。肝癌组织中 PPP2R5A、

PPP2R5C、PPP2R5D 和 PPP2R5E 的表达水平升高; PPP2R5E 与肝癌患者的临床癌症分期和 OS 显著相关,PPP2R5B 和 PPP2R5D 与肝癌患者 OS 或者 RFS 显著相关。这些结果表明 PPP2R5D 和 PPP2R5E 可能是肝癌患者生存的潜在预后生物标志物。此外,差异表达的 PP2A B56 家族成员的功能主要是与如 SGO1、PFKFB4、PPP2R1A、NKD1 等蛋白分子参与的糖酵解、蛋白质丝氨酸/苏氨酸磷酸复合物、蛋白质去磷酸化、减数分裂、核苷酸代谢、JAK-STAT 信号通路等有关。进一步分析发现 PP2A B56 的表达与肝癌中 6 种免疫细胞,包括 B 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的免疫浸润显著相关。本研究提示 PPP2R5D 和 PPP2R5E 可作为肝癌潜在的预后生物标志物应用于临床。

参考文献:

- [1] WLODARCHAK N, XING Y N. PP2A as a master regulator of the cell cycle[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2016, 51(3):162-184.
- [2] BHERI M, PANDEY G K. PP2A phosphatases take a giant leap in the post-genomics era[J]. *Curr Genomics*, 2019, 20(3):154-171.
- [3] SHI Y G. Serine/threonine phosphatases: mechanism through structure[J]. *Cell*, 2009, 139(3):468-484.
- [4] RAMAN D, PERVAIZ S. Redox inhibition of protein phosphatase PP2A: Potential implications in oncogenesis and its progression[J]. *Redox Biol*, 2019, 27:101105.
- [5] AHN J H, MCAVOY T, RAKHILIN S V, et al. Protein kinase a activates protein phosphatase 2A by phosphorylation of the B56 delta subunit[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2007, 104(8):2979-2984.
- [6] SLUPE A M, MERRILL R A, STRACK S. Determinants for substrate specificity of protein phosphatase 2A[J]. *Enzyme Res*, 2011, 2011:398751.
- [7] MANNAVA S, OMILIAN A R, WAWRZYNIAK J A, et al. PP2A-B56 α controls oncogene-induced senescence in normal and tumor human melanocytic cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(12):1484-1492.
- [8] EICHHORN P J A, CREYGHTON M P, BERNARDS R. Protein phosphatase 2A regulatory subunits and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1795(1):1-15.
- [9] KAR S, PALIT S, BALL W B, et al. Carnosic acid modulates Akt/IKK/NF- κ B signaling by PP2A and induces intrinsic and extrinsic pathway mediated apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(7):735-747.
- [10] TANG Z F, LI C W, KANG B X, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45

- (W1): W98-W102.
- [11] NAGY Á, LÁNCZKY A, MENYHÁRT O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9227.
- [12] GAO J J, AKSOY B A, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11.
- [13] WARDE-FARLEY D, DONALDSON S L, COMES O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Web Server issue): W214-W220.
- [14] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein - protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [15] 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.
- [16] TANNAPFEL A, WITTEKIND C. Genes involved in hepatocellular carcinoma: deregulation in cell cycling and apoptosis[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(4): 345-352.
- [17] REID M A, WANG W I, ROSALES K R, et al. The B55 α subunit of PP2A drives a p53-dependent metabolic adaptation to glutamine deprivation[J]. *Mol Cell*, 2013, 50(2): 200-211.
- [18] CHEN W, POSSEMATO R, CAMPBELL K T, et al. Identification of specific PP2A complexes involved in human cell transformation[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(2): 127-136.
- [19] ARNOLD H K, SEARS R C. A tumor suppressor role for PP2A-B56 alpha through negative regulation of c-Myc and other key oncoproteins[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(2): 147-158.
- [20] LAMBRECHT C, LIBBRECHT L, SAGAERT X, et al. Loss of protein phosphatase 2A regulatory subunit B56 δ promotes spontaneous tumorigenesis in vivo[J]. *Oncogene*, 2018, 37(4): 544-552.
- [21] CRISTÓBAL I, CIRAUQUI C, CASTELLO-CROS R, et al. Downregulation of PPP2R5E is a common event in acute myeloid leukemia that affects the oncogenic potential of leukemic cells[J]. *Haematologica*, 2013, 98(9): e103-e104.
- [22] LIU X, LIU Q, FAN Y J, et al. Downregulation of PPP2R5E expression by miR-23a suppresses apoptosis to facilitate the growth of gastric cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17): 3160-3169.
- [23] DUPONT W D, BREYER J P, BRADLEY K M, et al. Protein phosphatase 2A subunit gene haplotypes and proliferative breast disease modify breast cancer risk[J]. *Cancer*, 2010, 116(1): 8-19.
- [24] LIU X, TAO Y, SUN J, et al. miR-23a promoting cell proliferation of human tongue squamous cell carcinoma cell through regulating PPP2R5E[J]. *药用植物研究(英文版)*, 2020, 11(2): 6.
- [25] GARCIA-LEZANA T, LOPEZ-CANOVAS J L, VILLANUEVA A. Signaling pathways in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 63-101.
- [26] ZHOU M, ZHANG Z C, BAO S Q, et al. Computational recognition of lncRNA signature of tumor-infiltrating B lymphocytes with potential implications in prognosis and immunotherapy of bladder cancer[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3): bba047.
- [27] SUN J, ZHANG Z C, BAO S Q, et al. Identification of tumor immune infiltration-associated lncRNAs for improving prognosis and immunotherapy response of patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000110.

收稿日期: 2024-01-17; 修回日期: 2024-02-07