

本文引文格式:宁家杰,邓静,李珊珊,等.鼻咽癌与重度抑郁症的生物标记物研究[J].
右江民族医学院学报,2025,47(2):291-300,334.

【论著与临床报道】

鼻咽癌与重度抑郁症的生物标记物研究

宁家杰¹,邓静¹,李珊珊²,廖燕¹,黄建华¹,龙建雄³,曾萍萍¹

(1. 广西医科大学护理学院,广西 南宁 530021;

2. 广西医科大学第一附属医院麻醉科,广西 南宁 530021;

3. 广西医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计教研室,广西 南宁 530021)

摘要:目的 本研究旨在通过生物信息学分析鼻咽癌(NPC)患者与重度抑郁症(MDD)患者的共同生物标记物,筛选并鉴定他们共同相关的枢纽基因和生物学通路。方法 本研究使用R语言分析了GSE12452、GSE98793数据集中NPC、MDD与正常人群之间的差异表达基因。使用加权基因共表达网络分析(WGCNA)进行取交集来筛选高度相关的基因。基于Cox回归筛选核心基因,LASSO回归构建预后风险模型并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。该模型使用来自基因表达综合(GEO)的外部数据集进行了验证。结果 结果显示3个基因(CKAP5、GRB10、TPT1)被鉴定为NPC和MDD的核心基因。根据中位风险评分可将NPC患者分为高风险组和低风险组,低风险组患者生存时间延长,免疫浸润增强,而且浸润免疫细胞与预后基因和风险评分有很强的相关性。此外,使用数据集GSE102349验证了NPC预后风险模型有效预测总生存期。结论 本研究通过生物信息学分析鉴定了NPC与MDD相关联的3个预后能力最强的核心基因CKAP5、GRB10和TPT1,并发现他们对NPC的预后有影响。

关键词:鼻咽癌;重度抑郁症;预后模型;生物信息学;机器学习

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2025)02-0291-11

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.016

Study on biomarkers of nasopharyngeal carcinoma and major depressive disorder

NING Jiajie¹, DENG Jing¹, LI Shanshan², LIAO Yan¹,
HUANG Jianhua¹, LONG Jianxiong³, ZENG Pingping¹

(1. School of Nursing, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 3. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** This study aimed to identify common biomarkers between nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients and major depressive disorder (MDD) patients through bioinformatics analysis. **Methods** Differentially expressed genes (DEGs) among NPC, MDD, and normal populations in the GSE12452 and GSE98793 datasets were analyzed using R language. Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was employed to screen highly correlated genes by intersecting the results. Core genes were screened based on Cox regression, and a prognostic risk model was constructed by LASSO regression, followed by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve. This model was validated with an external dataset from the Gene Expression Omnibus (GEO). **Results** Three genes (CKAP5, GRB10, TPT1) were identified as core genes for both NPC and MDD. NPC patients were divided into high-risk and low-risk groups based on median

基金项目:国家自然科学基金项目(82260663);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2024252)

第一作者:宁家杰,在读硕士研究生,护师,研究方向:鼻咽癌,E-mail:1078150081@qq.com

通讯作者:曾萍萍,教授,硕士研究生导师,研究方向:护理教育学、护理心理学,E-mail:2716235867@qq.com

risk scores, with patients in the low-risk group exhibiting prolonged survival times and enhanced immune infiltration. Moreover, infiltrating immune cells showed strong correlations with prognostic genes and risk scores. Additionally, the NPC prognostic risk model was validated for effective prediction of overall survival using the GSE102349 dataset. **Conclusion** This study identified three core genes (*CKAP5*, *GRB10*, *TPT1*) with the strongest prognostic capabilities associated with both NPC and MDD through bioinformatics analysis and demonstrated their influence on the prognosis of NPC.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; major depressive disorder; prognostic model; bioinformatics; machine learning

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是常见的头颈部恶性肿瘤,也是世界第 23 位最常见的癌症和第 21 位癌症死亡原因^[1]。据中国癌症登记数据库统计,中国 NPC 的发病率和死亡率分别为 187.48/10 万和 105.32/10 万^[2]。除了环境因素对 NPC 病因的影响外,EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)已被证明是 NPC 发病的一个令人信服的危险因素。目前以放疗为主的多学科综合治疗是 NPC 主要的治疗方法,随着强调放射治疗,影像引导放射治疗等放疗技术的更新, NPC 患者的生存率及局部控制率均有所提高^[3]。NPC 患者在放疗尤其是放化疗联合治疗的过程中常发生口腔黏膜反应、恶心呕吐、皮肤反应等不良反应症状^[4],容易使患者产生焦虑、抑郁等负面情绪,甚至产生自杀意念。而临床上主要针对放疗效果和损伤情况进行研究,缺少对放疗患者不良情绪的评估,忽略了患者最常见的焦虑和抑郁等情绪。

在普通人群中,抑郁症的患病率正在增长,其典型特征是快感缺乏和无法体验快乐。多种躯体症状(如疲劳、体重波动)以及认知症状(如注意力不集中、消极认知)可伴随抑郁症^[5]。抑郁症分为重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)和心境恶劣。很长一段时间以来, MDD 一直被认为是癌症的合并症,而不是癌症的风险因素。近年来, MDD 与 NPC 风险之间的因果关系在许多观察性研究中得到了广泛的探讨。然而,研究结果存在争议。一些研究认为抑郁与 NPC 放疗患者之间存在因果关系^[6],而另一些则没有^[7]。这些争议的原因可能是这些研究的环境差异很大,包括癌症的类型和影响研究结果的混杂因素。由于干预性研究中因果关系的推断通常面临潜在的混杂偏倚和反向因果关系的挑战,因此 MDD 与 NPC 之间的关系仍有待阐明。

为了进一步阐明 NPC 与 MDD 的关系,本研究对两者相关的生物学信息与功能进行了初步探讨。此外,本研究还探讨了浸润免疫细胞与核心基因、风险评分的相关性。总之,本研究发现了 NPC 与 MDD 相关的核心基因,并成功构建了预后风险模型,这可能对 NPC 的诊断和治疗及预后具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 数据选取与差异分析 从 NCBI GEO 公共数据库中下载 GSE12452 数据集,获得 41 例鼻咽癌患者的表达谱数据(正常组 10 例, NPC 组 31 例)。下载 GSE98793 数据集,获得 192 例外周血清样本数据(MDD 组 128 例,正常人组 64 例)。下载并利用 GSE102349 的 113 例鼻咽癌患者的生存数据进行后续验证。方差分析采用 limma^[8] 软件包,方差分析过滤条件为 $|\log_2FC| > 0.25$ & $P < 0.05$ 。

1.2 加权基因共表达网络分析 通过构建加权基因共表达网络,找到共表达基因模块,探索基因网络与表型的关系,以及网络中的核心基因。共 233 个样本, 8 697 个差异表达相关基因作为表达矩阵进行进一步分析。GSE12452 软阈值设置为 0.95, GSE98793 软阈值设置为 0.90。将加权邻接矩阵转化为拓扑重叠矩阵(TOM)来估计网络的连通性,并采用层次聚类方法构造 TOM 矩阵的聚类树结构。聚类树的不同分支代表不同的基因模块,不同的颜色代表不同的模块。

1.3 功能富集分析 用 R 包“clusterProfiler”^[9]对筛选出的差异基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)功能富集分析。本研究中筛选条件为 $P < 0.05$ 。选取与 NPC 和 MDD 发生过程中相关的 10 条信号通路来探索差异表达基因的生物功能。接着,利用基因集富集分析(GSEA)来了解 NPC 患者与 MDD 患者所涉及的生物过程。

1.4 特征基因的筛选及鉴定 从 GSE12452 和 GSE98793 两个数据集的 WGCNA 结果中取交集筛选出 47 个基因。由于只有 GSE102349 拥有患者生存进展数据,因此针对该基因表达谱和生存数据进行进一步分析与验证。接着,从 113 例中选取 88 例拥有详细数据的 NPC 患者中采用单因素 COX 比例风险回归分析筛选核心基因,并使用 R 包“survival”和“ggpubr”将其可视化。纳入 $P < 0.05$ 的基因,利用 LASO 回归算法中的系数得到风险评分。根据评分,获得预测 NPC 与 MDD 患者相关性最强的 3 个核心基

因(CKAP5、GRB10、TPT1)。

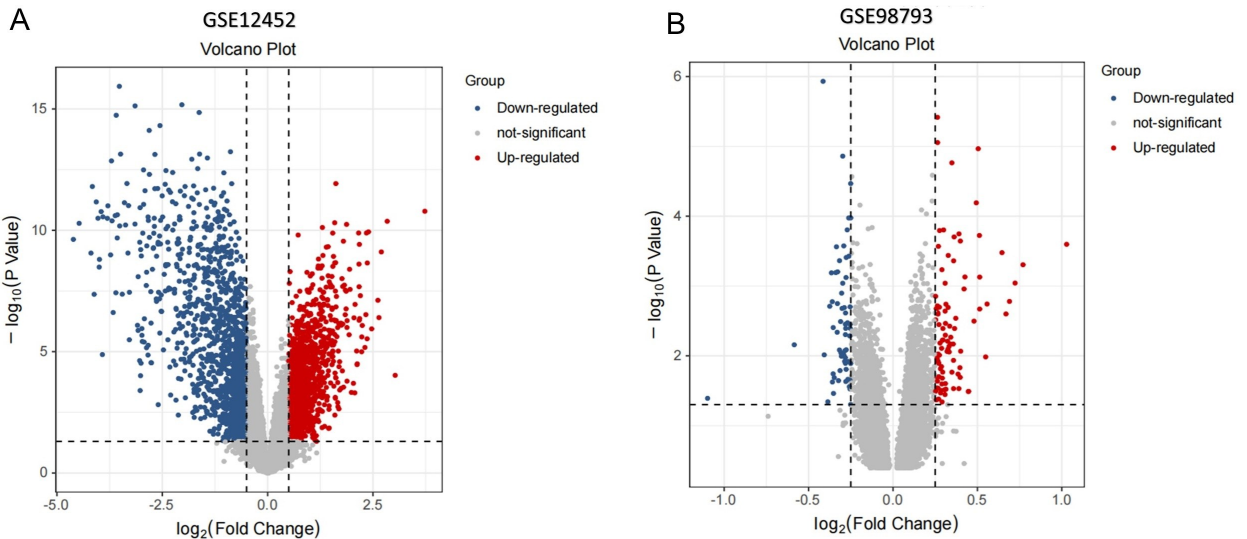
1.5 生存分析 根据中位风险评分,将验证数据集中的 88 例 NPC 患者分为高风险组和低风险组。设置不同的终点(1 年、2 年和 3 年),并使用随时间变化的受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的性能,绘制 3 个特征基因的 ROC 曲线,判断核心基因在 NPC 患者中的预测诊断能力。

1.6 高风险组与低风险组免疫微环境差异分析与功能富集分析 采用 CIBERSORT、ssGSEA、xcell 算法分析高风险组与低风险组患者肿瘤组织中免疫细胞的浸润水平和基质细胞的水平,接着利用 R 包“ESTIMATE”分析两组患者的免疫评分;再利用免疫激活检查点与免疫抑制检查点分析两组风险患者肿瘤浸润的水平。随后,计算 Pearson 相关系数,评估 3 个核心基因(CKAP5、GRB10、TPT1)、风险评分与免疫细胞浸润之间的相关性。接着再进行两组风险患者的差异分析与功能富集分析,在他们的表达基因中使用 limma 软件包分析并取交集,筛选标准为: $P < 0.05$ 。用 R 软件包“clusterProfiler”对筛选出的差异表达基因进行 GO 分析和 KEGG 功能富集分析。接着,利用基因集富集分析(GSEA)来了解两组风险患者所涉及的生物过程。

1.7 统计分析 本研究采用 R 4.3.1 进行统计分析。对于定量数据,正态分布变量的统计显著性采用 Student's t 检验,非正态分布变量的统计显著性采用 Wilcoxon 秩和检验。对于两组以上的比较,分别采用 Kruskal-Wallis 检验和单因素方差分析作为非参数和参数方法。采用双侧 Fisher 精确检验分析列联表。采用 Kaplan-Meier 生存分析和 COX 比例风险模型,利用在线工具(<https://hiplot.com.cn/cloud-tool/drawing-tool/detail/113>)绘制火山图,利用在线工具(<http://sangerbox.com/home.html>)绘制受试者工作特征(ROC)曲线。纳入具有详细临床资料的患者,并在多元回归模型中调整混杂因素。所有比较均为双侧比较, α 水平为 0.05,多重假设检验采用 Benjamini-Hochberg 方法控制错误发现率(FDR)。

2 结果

2.1 NPC 患者与 MDD 患者之间相关基因鉴定的差异表达 用 limma 包筛选 NPC 患者样本组织数据集中共存在 7 006 个差异表达基因,其中 3 003 个上调基因,4 003 个下调基因;MDD 患者血清样本数据集中共存在 1 691 个差异表达的基因,其中 974 个上调基因,717 个下调基因。见图 1A、图 1B。



注:A为 GSE12452 数据集(NPC 患者)中差异表达基因的火山图;B为 GSE98793 数据集(MDD 患者)中差异表达基因的火山图。

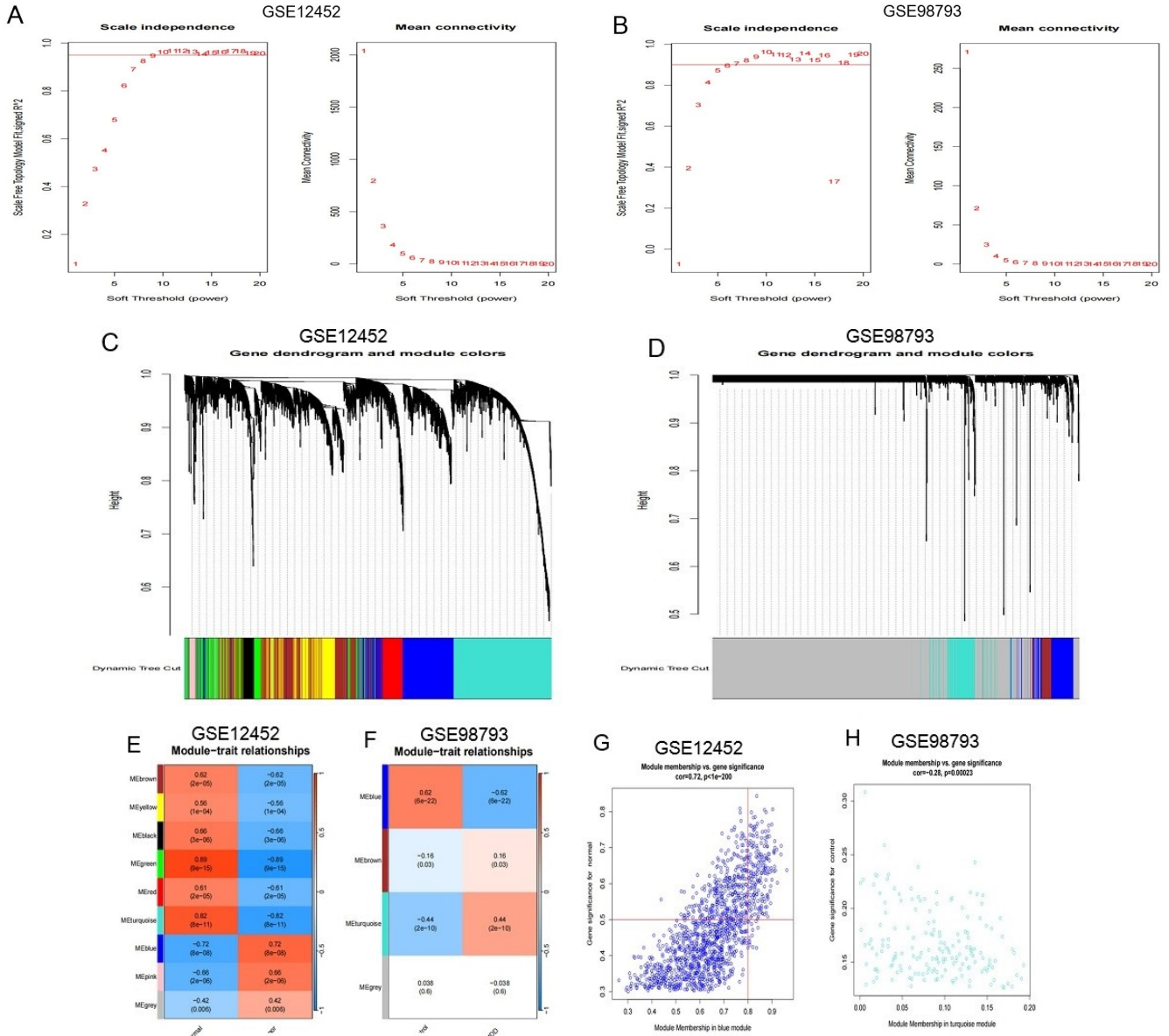
图 1 NPC 患者与 MDD 患者相关基因鉴定的差异表达图

2.2 NPC 患者与 MDD 患者之间高相关基因模块的鉴定 为了在重叠的 NPC 患者与 MDD 患者相关基因中寻找高度相关的基因,本研究进行 WCGNA 鉴定高度相关的基因模块。首先,本研究将 GSE12452 的基因软阈值设置为 0.95(见图 2A),将 GSE98793 的基因软阈值设置为 0.90(见图 2B),得到基因树状图(见图 2C、图 2D),并根据基因树状图分别识别出 9 个基

因模块(见图 2E)和 4 个基因模块(见图 2F)。在这 9 个基因模块中,蓝色模块与肿瘤发生有很强的相关性(系数为 0.72, P 值为 8×10^{-8} ,见图 2E、图 2G),绿色模块中的基因与正常组的相关性最为显著(系数为 0.89, P 值为 9×10^{-15} ,见图 2E)。在这 4 个基因模块中,绿色模块与 MDD 发生的相关性为(系数为 0.44, P 值为 2×10^{-10} ,见图 2F、见图 2H)。蓝色模块中的

基因与正常组的相关性最为显著(系数为 0.62, P 值为 6×10^{-22} , 见图 2F)。最后,本研究从 GSE12452 的绿色模块和蓝色模块中分别提取 647 个和 1 338 个基

因,从 GSE98793 的蓝色模块和绿色模块中分别提取 141 个和 168 个基因,接着进行进一步分析。



注: A 为 GSE12452 软阈值功率的确定;B 为 GSE98793 软阈值功率的确定;C 为 GSE12452 基于差异度量(1-TOM)聚类的差异表达基因的树形图;D 为 GSE98793 基于差异度量(1-TOM)聚类的差异表达基因的树形图;E 为 GSE12452 基因模块与临床特征的相关性;F 为 GSE98793 基因模块与临床特征的相关性;G 为 GSE12452 基因的蓝色模块基因相关散点图;H 为 GSE98793 基因的绿色模块基因相关散点图。

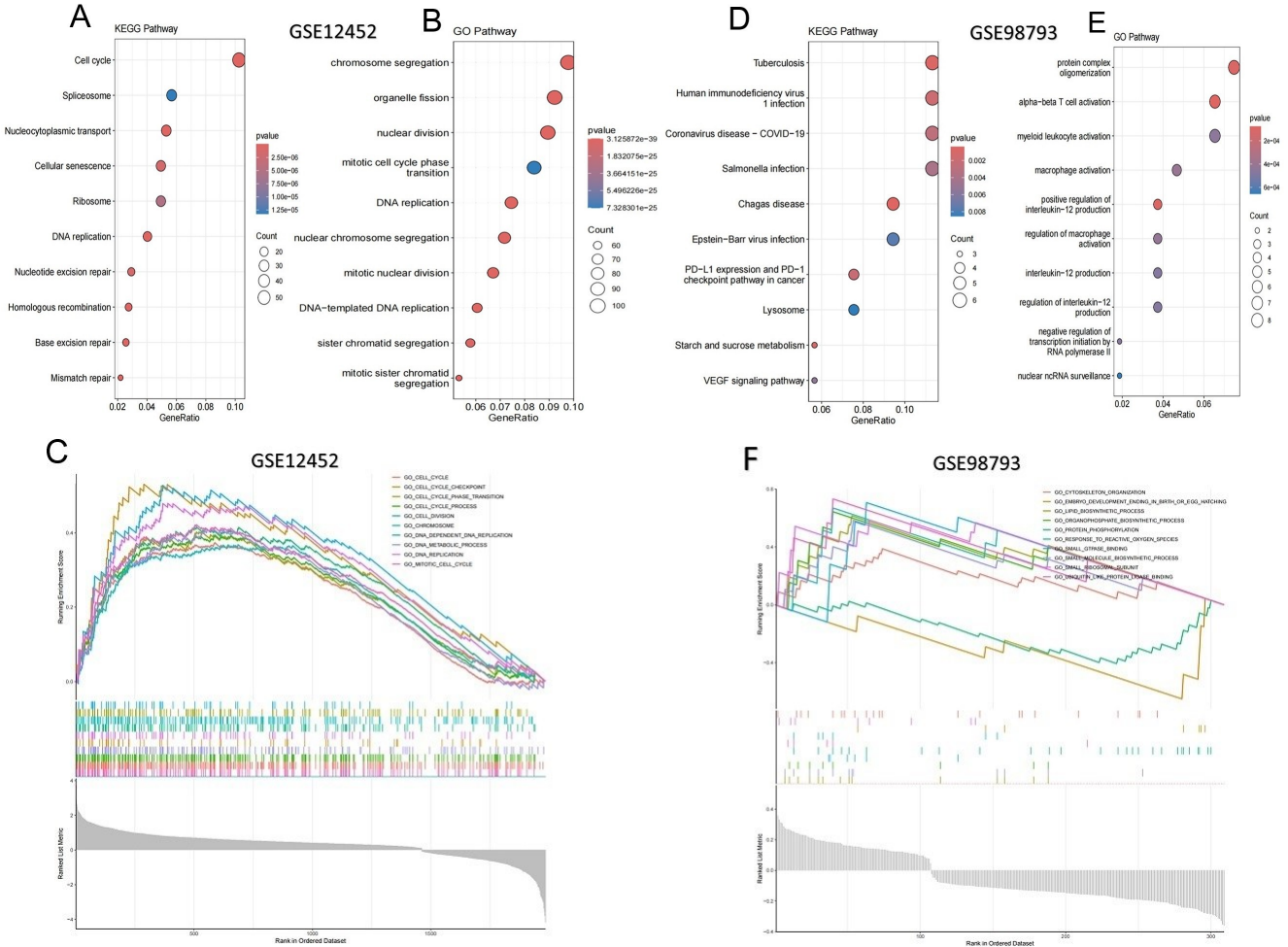
图 2 WGCNA 高相关基因模块的鉴定

2.3 NPC 患者与 MDD 患者之间的基因富集分析
 本研究从 GSE12452 的绿色模块和蓝色模块中分别提取了 647 个和 1 338 个基因,进行了 KEGG 功能富集分析与 GO 分析。选取与 NPC 和 MDD 发生过程中相关的 10 条信号通路来探索差异表达基因的生物学功能,并使用气泡图进行展示(见图 3A、图 3B)。接着,本研究还进行 GSEA。结果显示,在 GSE12452 集群中显著富集的前 10 个标志通路包括细胞周期、细胞

周期检查点、细胞周期相变、细胞周期过程、细胞分裂、染色体、DNA 依赖和复制、DNA 代谢过程、DNA 复制以及有丝分裂细胞周期(见图 3C)。本研究从 GSE98793 的蓝色模块和绿色模块中分别提取了 141 个和 168 个基因,进行了 KEGG 功能富集分析与 GO 分析。选取与 NPC 和 MDD 发生过程中相关的 10 条信号通路来探索差异表达基因的生物学功能,并使用气泡图进行展示(见图 3D、图 3E)。接着,本研究还进

行 GSEA。结果显示,在 GSE98793 集群中显著富集的前 10 个标志通路包括细胞骨架组织、胚胎发育、脂质生物合成过程、有机磷酸盐生物合成过程、蛋白质磷

酸化、对活性氧的反应、小 gt 酶结合、小分子生物合成过程、小核糖体亚基和泛素样蛋白质连接酶结合(见图 3F)。

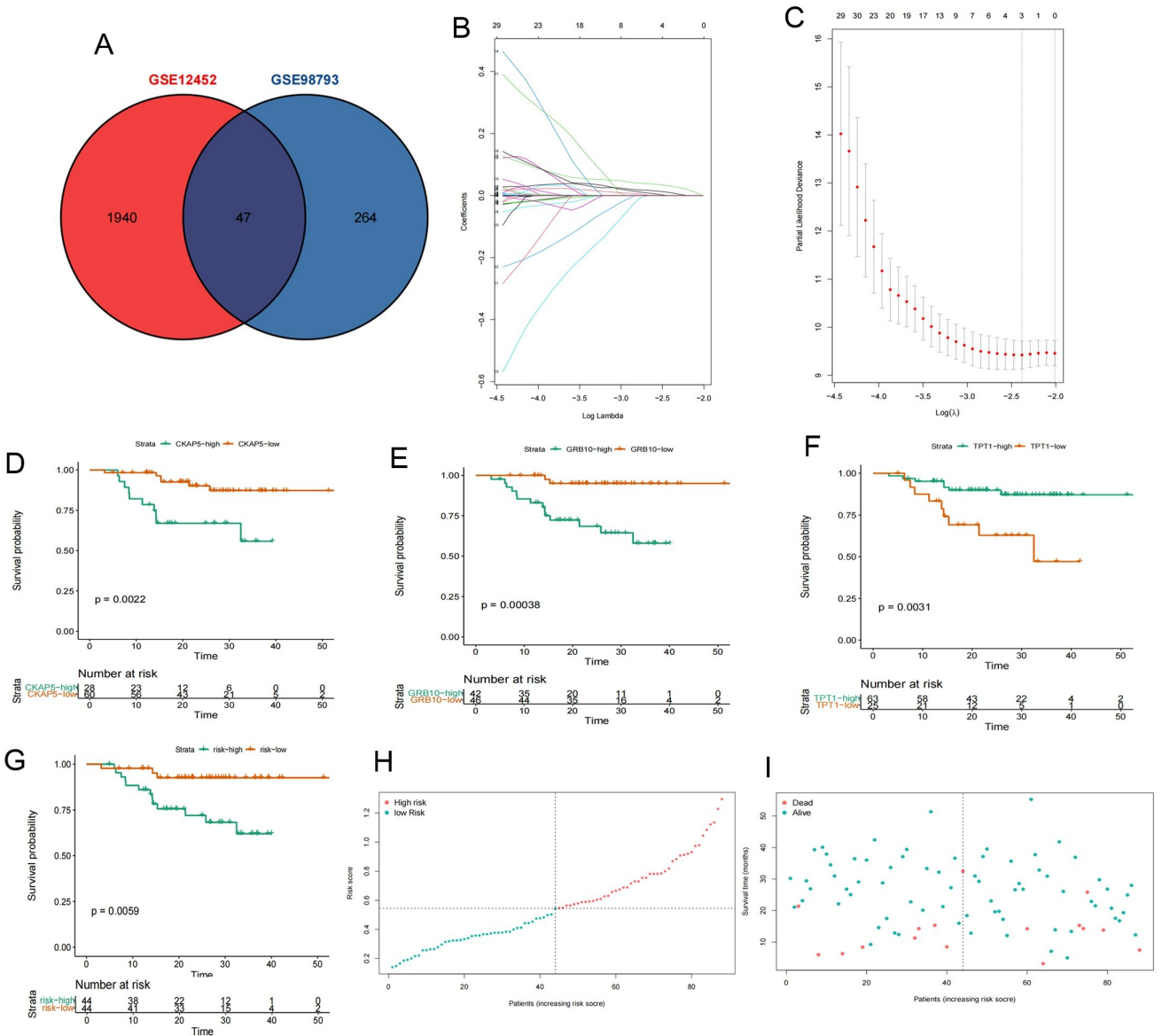


注: A 为 GSE12452 的 KEGG 通路富集分析;B 为 GSE12452 的差异基因 GO 分析; C 为 GSEA 显示的 GSE12452 基因聚类的 10 条信息通路;D 为 GSE98793 的 KEGG 通路富集分析; E 为 GSE98793 的差异基因 GO 分析;F 为 GSEA 显示的 GSE98793 基因聚类的 10 条信号通路。

图 3 NPC 患者与 MDD 患者各自的基因富集分析

2.4 生存分析 在 WGCNA 结果中取交集筛选出 47 个基因(见图 4A)。在 NPC 患者生存信息数据集中采用单因素 COX 比例风险回归分析,共筛选 70 个候选预后基因,在 $P < 0.05$ 的基础上鉴定出 27 个基因,然后应用这些基因进行 LASSO 回归,鉴定出 3 个最小 lambda 值的基因 *CKAP5*、*GRB10*、*TPT1*(见图 4B、图 4C)。此外,有两个风险预后基因(*CKAP5*、*GRB10*)的结果证明,该两个基因的高表达预后较差(见图 4D、图 4E);而另外 1 个基因(*TPT1*)的结果却显示,高表达预后较好(见图 4F)。3 个基因与生存概率均显著相关 ($P < 0.01$)。接着,本研究利用 LASSO 回归算法得

到的系数得到风险评分。根据风险评分的中位数将患者分为高风险组与低风险组。在该 88 例患者中,高风险评分的患者比低风险评分的患者有更低的生存概率和更早的死亡时间(见图 4G~图 4I)。此外,本研究预测了 3 个核心基因的预后准确性(见图 5)。在这 3 个数据集中,与正常患者、低风险患者相比,NPC 患者、MDD 患者、高风险患者的两个预后基因(*CKAP5*、*GRB10*)表达均显著上调,*TPT1* 表达下降(见图 5D)。总的来说,NPC 患者与 MDD 相关的预后风险模型成功建立,在预测 NPC 总生存方面有很强的表现。

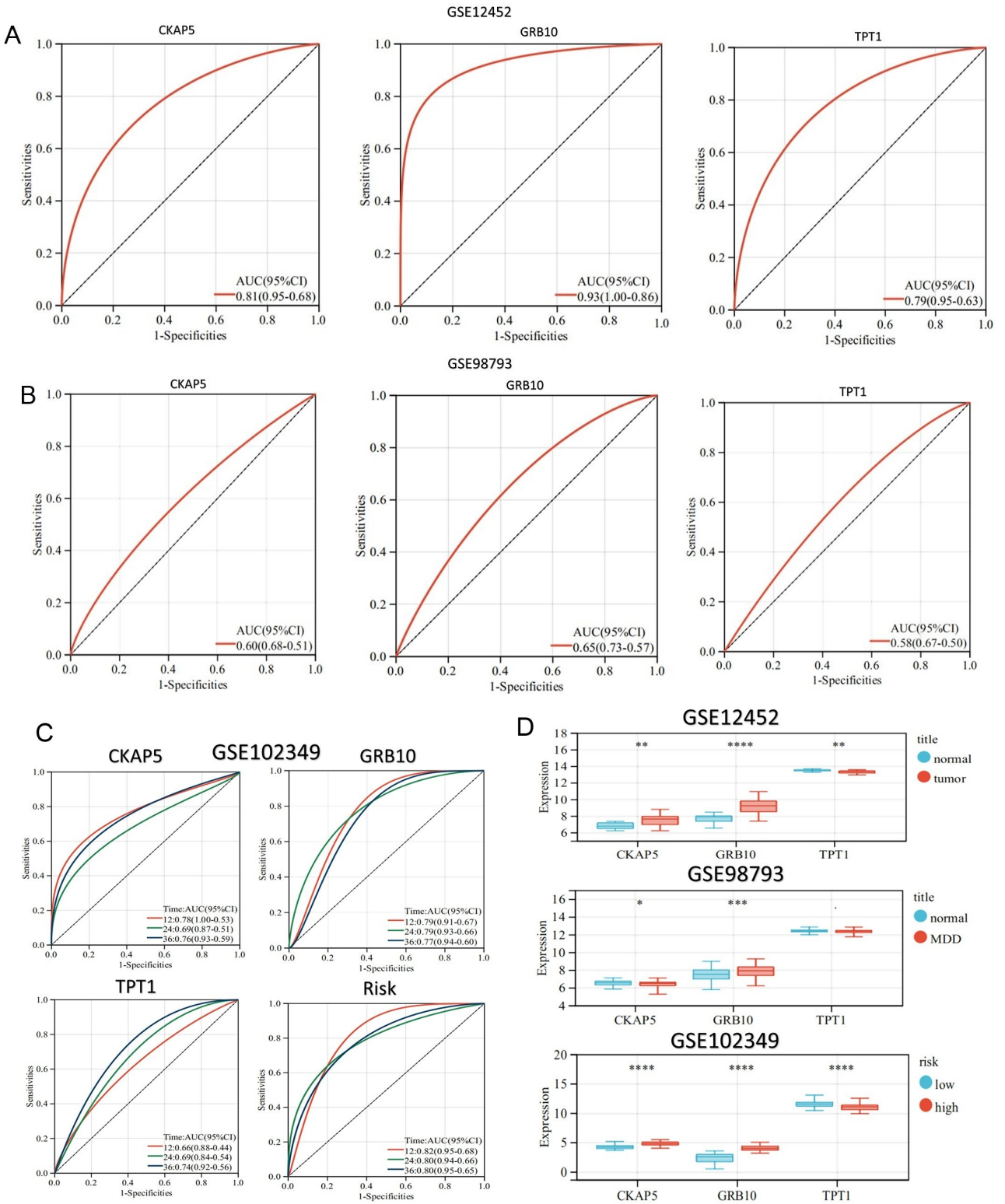


注：A 为 NPC 患者和 MDD 患者相关基因重叠的 Venn 图；B 为系数曲线，不同的颜色代表不同的基因；C 为通过 10 次交叉验证选择 LASSO 模型的最小 Lambda。当偏似然偏差最小时确定 Lambda；D 为数据集中 CKAP5 基因不同风险组的总生存率；E 为数据集中 GRB10 基因不同风险组的总生存率；F 为数据集中 TPT1 基因中不同风险组的总生存率；G 为数据集中高低风险组患者的总体生存图；H 为数据集中高低风险组的风险评分分布图；I 为数据集中高低风险组的生存时间图。

图 4 预测风险模型在 NPC 患者生存信息数据集中的表现

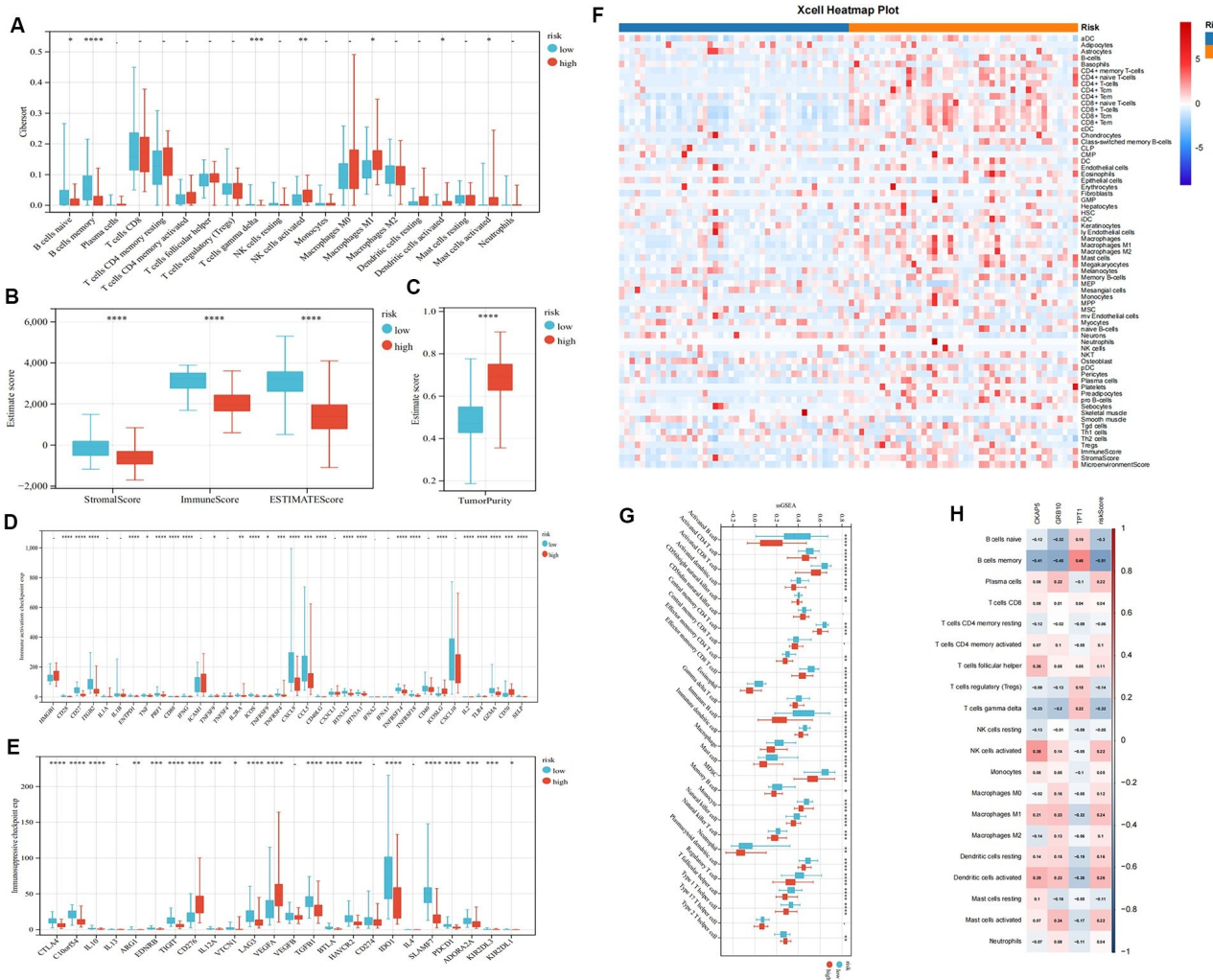
2.5 高风险组与低风险组免疫微环境差异分析 本研究使用 CIBERSORT、ESTIMATE score、ssGSEA、Xcell 算法来探索浸润免疫细胞与高风险、低风险两组患者之间的相关性。CIBERSORT 结果表明，两组风险患者与记忆 B 细胞 ($P < 0.0001$)、 $\gamma\delta$ T 细胞 ($P < 0.001$)、活化 NK 细胞 ($P < 0.01$) 有显著相关(见图 6A)。ESTIMATE score 结果表明，3 种评分均显示与肿瘤纯度负相关。与高风险组患者相比，低风险组患者的肿瘤纯度更低(见图 6B、图 6C)。免疫激活检查

点与免疫抑制检查点分析结果显示，两组风险患者与大多数肿瘤浸润免疫细胞具有相关性，低风险评分患者免疫浸润更强(见图 6D、图 6E)。xcell 分析结果也得知，低风险评分患者免疫浸润更强(见图 6F)。ssGSEA 结果表明，与高风险组患者相比，低风险组患者大多数免疫细胞的表达水平更高，相关基因更富集(除 2 型 T 辅助细胞之外，见图 6G)。相关性分析结果显示，预后基因、风险评分也与大多数免疫细胞高度相关(见图 6H)。



注:A 在 GSE12452 数据集中,CKAP5、GRB10、TPT1 基因的各自预测模型在 1 年的性能随时间变化的 ROC 曲线; B 在 GSE98793 数据集中,CKAP5、GRB10、TPT1 基因的各自预测模型在 1 年的性能随时间变化的 ROC 曲线; C 在 GSE102349 数据集中,CKAP5、GRB10、TPT1 3 个基因以及高风险与低风险患者的预测模型在 1 年、2 年、3 年的性能随时间变化的 ROC 曲线;D 为 CKAP5、GRB10、TPT1 基因在 3 个数据集中的表达水平。

图 5 预测风险模型在 GSE12452、GSE98793 和 GSE102349 这三个数据集中的表现



注：A 为高风险与低风险两组患者的 CIBERSORT 分析；B 为高风险与低风险两组患者的 ESTIMATE score 分析；C 为高风险与低风险两组患者的 Tumor purity 分析；D 为高风险与低风险两组患者的免疫激活检查点 exp；E 为高风险与低风险两组患者的免疫激活抑制点 exp；F 为高风险与低风险两组患者的 Xcell 分析；G 为高风险与低风险两组患者的 ssGSEA；H 为免疫细胞浸润与预后基因的关系。

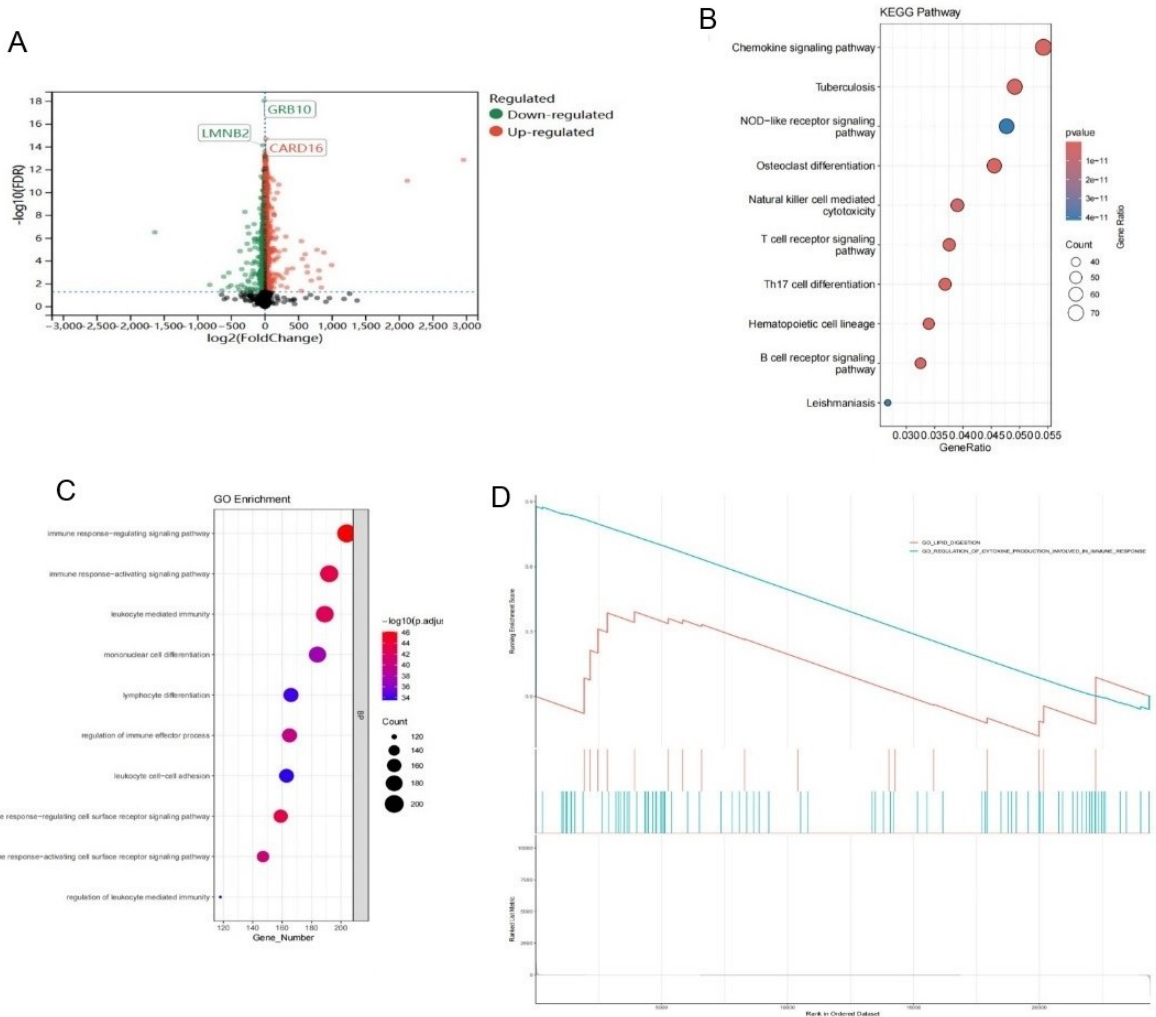
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图 6 高风险与低风险两组免疫细胞浸润的不同特征

2.6 高风险组与低风险组差异分析与功能富集分析

为了鉴定高风险组与低风险两组患者差异表达的相关基因,本研究从 GSE102349 的 exp 文件与两组风险患者评分数据进行差异分析。结果显示,共存在 9 560 个差异表达基因,其中 5 057 个上调基因,4 503 个下调基因(见图 7A)。为探索差异表达基因的生物学功能,本研究将存在差异表达的 9 560 个基因进行了 KEGG 功能富集分析与 GO 分析,选取与 NPC 和 MDD 发生过程中相关的 10 条信号通路进行气泡图展示。KEGG 功能富集分析结果显示,显著富集的标志通路为趋化因子信号、结核、NOD 受体信号、破骨细胞

分化、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、T 细胞受体信号、Th17 细胞分化、造血细胞谱系、B 细胞受体信号、利什曼病(见图 7B)。GO 分析结果显示,显著富集的标志通路为免疫反应调节信号通路、免疫反应激活信号通路、白细胞介导免疫、单核细胞分化、淋巴细胞分化、免疫效应过程调控、白细胞-细胞黏附、免疫反应调节细胞表面受体信号通路、免疫反应激活细胞表面受体信号通路、白细胞介导免疫调控(见图 7C)。还进行 GSEA,结果显示,显著富集的标志通路为脂类的消化与参与免疫应答的细胞因子调控(见图 7D)。



注：A 为高风险与低风险两组患者数据集中差异表达基因的火山图；B 为高风险与低风险两组患者差异基因的 KEGG 通路富集分析；C 为高风险与低风险两组患者差异基因的 GO 分析；D 为 GSEA 显示了高风险与低风险两组患者基因聚类的信号通路。

图 7 高风险组与低风险两组差异分析与富集分析

3 讨论

NPC 患者放疗预后较好,但普遍存在抑郁等心理痛苦情况。抑郁症是一种普遍存在的全球性精神疾病,给患者和社会带来了沉重的经济负担。因此,早期诊断以及寻找有效的治疗靶点对 NPC 患者发生抑郁症的防治具有重要的意义。本研究通过生物信息学分析方法鉴定出 *CKAP5*、*GRB10* 和 *TPT1* 为 NPC 患者发生抑郁过程中的关键基因,为 NPC 患者发生抑郁症的机制研究及诊断治疗提供新的思路。

本研究在 NPC 患者数据集中共筛选出 7 016 个差异表达基因,在 MDD 患者数据集中共筛选出 1 691 个差异表达基因。功能注释和 KEGG 通路富集分析表明,鼻咽癌患者集群中的基因主要参与细胞周期、细胞周期检查点、细胞周期相变等信号通路。而 MDD 患者集群中的基因主要参与细胞骨架组织、胚胎发育、脂质生物合成过程等信号通路。一些研究已经描述了特定基因表达的改变可能影响鼻咽癌的肿瘤行为,包

括增殖能力、受影响细胞的凋亡以及细胞的侵袭和转移^[10-11]。这一结果与肿瘤细胞的侵袭和转移与细胞粘附异常、内胚层细胞增殖和细胞核分裂的关系是一致的^[12]。此外,肿瘤细胞的增殖和凋亡与有丝分裂细胞周期缺陷密切相关^[13]。最近的研究表明,细胞周期通路和 NF- κ B 通路基因的单核苷酸多态性可能预测 NPC 患者对放疗的临床反应^[14]。这些结果与鼻咽癌的发生发展与细胞周期和功能缺陷密切相关的事实相一致,这与本研究的富集功能分析结果基本一致。

本研究发现 3 个基因(*CKAP5*、*GRB10* 和 *TPT1*)与 NPC 患者合并 MDD 的形成、发展和进展密切相关,提示 *CKAP5*、*GRB10* 在 NPC 患者发生抑郁症过程中发挥促进作用,而 *TPT1* 有可能发挥保护作用。*CKAP5* 是一种微管相关蛋白,肿瘤的生长在一定程度上取决于有丝分裂事件的增加。有丝分裂的关键步骤是纺锤体的组装和姐妹染色单体的分离,而微管相关蛋白作用就是正确分离染色单体,促进肿瘤的生长。

此外,CKAP5 在其他癌症类型中也有过临床预测的报道,如乳腺癌^[15]、非小细胞肺癌^[16]、胶质瘤细胞迁移和增殖等^[17]。GRB10 是一种生长因子受体结合蛋白,它已被证明在快速增殖的肿瘤中起促进作用。例如,GRB10 参与前列腺癌的发生^[18],在宫颈鳞癌中表达上调^[19]。TPT1 为翻译控制肿瘤蛋白-1,据报道,TPT1 具有调节细胞增殖的作用,在包括癌细胞在内的许多细胞中发挥包括蛋白质合成、降解与自噬在内的细胞保护作用,还有抗凋亡、抗应激、抗氧化等细胞保护、有丝分裂等事件中的多种作用^[20]。有研究已经报道了 TPT1 也可能支持神经元祖细胞的维持以及干细胞的维持。但 TPT1 具体在 NPC 与 MDD 发挥的保护作用还得经过后续更详细的实验研究确定。这些结果表明,本研究中的 CKAP5、GRB10 与 TPT1 基因的临床应用潜力巨大,能够预测鼻咽癌患者与抑郁症的早期诊断。

本研究利用 CIBERSORT、ssGSEA、xcell、ESTIMATE score 算法对两组风险患者的免疫细胞数据进行量化。结果均显示两组风险患者与大多数免疫细胞相关,低风险评分患者免疫浸润更强。而关于两组风险鼻咽癌患者的治疗研究中^[21-22],高风险组患者适合同步治疗,低风险组患者单独治疗效果不劣于同步化疗。在本研究中,低风险组的样本同时具有较高的免疫评分、较低的肿瘤纯度评分和较高的免疫检查点抑制剂值。可以合理推测,高风险组患者比低风险组患者更能从免疫治疗中获益。建立的预后模型可以预测 NPC 患者预后不良的风险。对于被分配到高风险组的鼻咽癌患者,放化疗与免疫治疗相结合将是一个合适的选择,以尝试更好的结果。本研究对两组风险患者的富集分析时还发现脂类的消化与参与免疫应答的细胞因子调控通路的富集,这可能是导致高风险患者预后不佳的原因。脂质代谢的改变越来越被认为是癌细胞的标志。癌细胞主要将脂肪酸酯化为磷脂,磷脂是细胞膜的重要组成部分,因此参与这一过程的蛋白质可能是癌症治疗的极好化疗靶点。

本研究一个新颖之处是建立了 NPC 患者与 MDD 相关的风险模型,并取得了良好的 NPC 预后准确性。本研究的模型在高风险与低风险患者 1 年、2 年、3 年的 ROC 曲线下面积(AUCS)分别为 0.82、0.80 和 0.80,具有较高的预测价值,但仍有一些局限性。首先,NPC 患者的生存预后数据例数较少,因此需要更多和更详细的病例数据来预测 1~3 年的生存率。其次,该预测模型需要在未来的多中心、大规模临床试验中得到验证和修正。最后,本研究缺乏证明预后基因在 NPC 患者与 MDD 患者细胞系中表达的基础实验,有待进一步研究。

本研究通过生物信息学分析鉴定了 NPC 患者与 MDD 患者共同的 3 个预后能力最强的基因:CKAP5、GRB10 和 TPT1。CKAP5、GRB10 在 NPC 患者与 MDD 患者中共同发挥促进作用,而 TPT1 有可能发挥保护作用。这可能是 NPC 患者与 MDD 患者之间共同的生物标志物和潜在新治疗靶点。

参考文献:

- [1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [3] GUAN S Z, WEI J R, HUANG L K, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. Eur J Med Chem, 2020, 207: 112758.
- [4] ALFOUZAN A F. Radiation therapy in head and neck cancer[J]. Saudi Med J, 2021, 42(3): 247-254.
- [5] BUCCIARELLI V, CATERINO AL, BIANCO F, et al. Depression and cardiovascular disease: the deep blue sea of women's heart[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(3): 170-176.
- [6] NOH O K, HEO J. Mental disorders in nasopharyngeal carcinoma patients receiving radiation therapy: a nationwide population-based study [J]. In Vivo, 2021, 35(5): 2901-2908.
- [7] ZHU G L, XU C, YANG K B, et al. Causal relationship between genetically predicted depression and cancer risk: a two-sample bi-directional mendelian randomization [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 353.
- [8] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.
- [9] WU T Z, HU E Q, XU S B, et al. clusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. Innovation (Camb), 2021, 2(3): 100141.
- [10] YI L, OUYANG L, WANG S, et al. Long noncoding RNA PTPRG-AS1 acts as a microRNA-194-3p sponge to regulate radiosensitivity and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells via PRC1 [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 19088-19102.
- [11] ZHENG Y Q, CUI Y R, YANG S, et al. Opa interacting protein 5 promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by promoting EMT via modulation of JAK2/STAT3 signal [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2): 613-621.

(下转第 334 页)

- [6] 孙彤,王冬莲,陈微,等.浙江省台州市解脲支原体、沙眼支原体和淋球菌感染情况分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(5):543-546.
- [7] 许志定,林小玲.女性生殖道沙眼衣原体、解脲支原体和淋球菌 DNA 定量检测分析[J].系统医学,2022,7(12):15-18,29.
- [8] 彭契六,关窈,李园,等.泌尿生殖系统解脲支原体、沙眼衣原体和淋球菌 3 种病原体感染情况分析[J].检验医学与临床,2021,18(13):1866-1869,1873.
- [9] 李斐,谢婷,彭泉泉.某院疑似女性生殖道感染患者生殖道分泌物标本中支原体的检出情况及其耐药性分析[J].抗感染药学,2024,21(7):764-767.
- [10] 刘朝晖,张林爱,张师前,等.人工流产围手术期下生殖道感染筛查和诊治的中国专家共识(2022 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(10):996-1000.
- [11] 金秀萍,王凤,顾旭明,等.常见性病病原体生殖道感染与女性不孕的相关性研究[J].中国艾滋病性病,2021,27(2):196-198.
- [12] 许媛,方莉,赵维皎,等.四川东北地区女性生殖道感染沙眼衣原体、淋球菌和解脲支原体的结果分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(15):2047-2048.
- [13] 徐文婕,白承续,陈东妮,等.2010—2022 年北京市青少年部分性传播疾病流行病学特征分析[J].中国生育健康杂志,2024,35(5):457-461.
- [14] 刘秀玲.1849 例女性泌尿生殖道支原体感染的流行病学特点及危险因素[J].中国卫生工程学,2019,18(4):583-585.

收稿日期:2024-12-30;修回日期:2025-03-03

(本文编辑 覃黎黎)

(上接第 300 页)

- [12] BAO Y L, WANG L, SHI L, et al. Transcriptome profiling revealed multiple genes and ECM-receptor interaction pathways that may be associated with breast cancer[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 38.
- [13] MARTINEZ R, BLASINA A, HALLIN J F, et al. Mitotic checkpoint kinase mps1 has a role in normal physiology which impacts clinical utility[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138616.
- [14] ZENG N X, LI H Z, WANG H Z, et al. Exploration of the mechanism by which icariin modulates hippocampal neurogenesis in a rat model of depression[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(3): 632-642.
- [15] ROSSI F, BELTRAN M, DAMIZIA M, et al. Circular RNA ZNF609/CKAP5 mRNA interaction regulates microtubule dynamics and tumorigenicity[J]. Mol Cell, 2022, 82(1): 75-89. e9.
- [16] SCHNEIDER M A, CHRISTOPOULOS P, MULEY T, et al. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients[J]. Int J Oncol, 2017, 50(2): 365-372.
- [17] HUANG D L, WANG Y T, XU L L, et al. GLI2 promotes cell proliferation and migration through transcriptional activation of ARHGAP16 in human glioma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 247.
- [18] KHAN M I, AL JOHANI A, HAMID A, et al. Proproliferative function of adaptor protein GRB10 in prostate carcinoma[J]. FASEB J, 2019, 33(3): 3198-3211.
- [19] OKINO K, KONISHI H, DOI D, et al. Up-regulation of growth factor receptor-bound protein 10 in cervical squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2005, 13(6): 1069-1074.
- [20] BOMMER U A, TELERMAN A. Dysregulation of TCTP in biological processes and diseases[J]. Cells, 2020, 9(7): 1632.
- [21] JIANG Y T, CHEN K H, YANG J, et al. Efficiency of high cumulative cisplatin dose in high- and low-risk patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Med, 2022, 11(3): 715-727.
- [22] TANG L L, GUO R, ZHANG N, et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(8): 728-736.

收稿日期:2025-01-13;修回日期:2025-02-15

(本文编辑 覃洪含)