

• 临床研究 •

基于数据挖掘分析 *LUM* 基因在胃癌中的表达及意义*

彭帅, 田敏秀, 王珊珊, 李慧敏, 沈磊[△]
430060 武汉, 武汉大学人民医院 消化内科

[摘要] 目的: 通过数据库分析 *LUM* 基因在胃癌中的表达情况及意义。方法: 通过 Oncomine 数据库分析 *LUM* 基因在胃癌中的差异性表达, 基于 GEPIA 网站分析 *LUM* 基因表达与胃癌患者生存周期的关系; 同时利用 MethHC 数据库分析 *LUM* 基因甲基化水平, 使用基于 TCGA 数据集的 UALCAN 在线数据库对 *LUM* 在胃癌患者中的表达及预后进行验证; 并通过 String 数据库分析 *LUM* 基因的蛋白相互作用及上下游调控关系。结果: 胃癌组织中 *LUM* 的 mRNA 表达较正常对照组明显增高; Meta 分析进一步证实 *LUM* 基因的表达在胃癌组织中明显增高。GEPIA 分析发现高表达组患者生存周期明显短于低表达组 ($P < 0.05$)。与此同时, 甲基化分析中得出 *LUM* 基因甲基化水平肿瘤组明显高于正常组; TCGA 数据集验证显示 *LUM* 在胃癌组织中的表达量与预后有关; 蛋白质网络分析得出, *LUM* 可能与 OGN、CHST1、CHST5、CHST6、DCN、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL4A2、ACAN 等蛋白相互作用。结论: 基于多个数据库的数据挖掘发现, *LUM* 基因在胃癌组织中呈现高表达, 且其表达水平与胃癌患者总体生存相关; *LUM* 是与胃癌预后相关的生物标志物, 参与肿瘤的发生发展, 或可作为诊断和治疗的潜在靶点。

[关键词] 胃癌; *LUM*; 数据挖掘; Oncomine; UALCAN

[中图分类号] R735.2; R73-36 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.07.003

引文格式: Peng S, Tian MX, Wang SS, et al. Expression of *LUM* in gastric cancer and its significance based on data analysis [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(7): 561-566. [彭帅, 田敏秀, 王珊珊, 等. 基于数据挖掘分析 *LUM* 基因在胃癌中的表达及意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(7): 561-566.]

Expression of *LUM* in Gastric Cancer and Its Significance Based on Data Analysis

Peng Shuai, Tian Minxiu, Wang Shanshan, Li Huimin, Shen Lei

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University & Hubei General Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China

Corresponding author: Shen Lei, E-mail: leishenwuhan@126.com

This study was supported by Natural and Scientific Foundation of Hubei Province (NO. 2014CFA139).

[Abstract] **Objective:** Expression and significance of *LUM* in gastric cancer were analyzed based on data from databases. **Methods:** Differential expression of *LUM* in gastric cancer was analyzed based on data from Oncomine. Relationship between *LUM* expression and survival of gastric cancer patients was analyzed by Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA). Data from MethHC was used to analyze the methylation level of *LUM*. *LUM* expression in and prognosis of gastric cancer patients were verified based on data from UALCAN. In addition, *LUM*'s association with upstream/downstream proteins and interaction of proteins were analyzed based on data from STRING. **Results:** The expression of *LUM* mRNA in gastric cancer tissue was significantly higher than that in normal tissue, which was further confirmed by meta-analysis. GEPIA found that the survival of patients in the high expression group was significantly shorter than that in the low expression group ($P < 0.05$). At the same time, methylation analysis showed that the methylation level of *LUM* was significantly higher in

the tumor group than in the normal group. Data from TCGA verified that the *LUM* expression in gastric cancer tissue was related to prognosis. Protein network analysis showed that *LUM* may interact with proteins such as OGN, CHST1,

[收稿日期] 2019-10-16 [修回日期] 2020-05-07

[基金项目] *湖北省自然科学基金(编号:2014CFA139)

[通讯作者] [△]沈磊, E-mail: leishenwuhan@126.com

CHST5, CHST6, DCN, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A2, ACAN. **Conclusion:** Data mining based on multiple databases found that *LUM* is highly expressed in gastric cancer tissue, and its expression level is related to the overall survival of gastric cancer patients. *LUM* is a biomarker related to the prognosis of gastric cancer patients, participating in the development of tumors, and can be used as a potential target for diagnosis and treatment.

[**Key words**] Gastric cancer; *LUM*; Data mining; Oncomine; UALCAN

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,早期缺乏特异性症状与体征,故检出率较低,影响患者预后,目前仍是癌症死亡的第二大原因^[1,2]。在中国,大多数患者被诊断时已为晚期胃癌,只有 10% 的患者为早期胃癌,5 年生存率仅为 10% ~ 30%^[3]。胃癌的发生发展是由多种基因异常积累导致的多步骤复杂过程,侵袭性和转移性是导致胃癌高死亡率的主要原因^[4]。蛋白聚糖作为细胞外基质的重要成分,参与癌症的发生和侵袭。富含亮氨酸的低分子聚糖 (small leucine-rich proteoglycan, SLRP) 不仅调节细胞外渗透压,并且在肿瘤生长、增殖、粘附、迁移和调节生长因子活性中起显著作用^[5]。作为 SLRP 的重要成员,基膜聚糖 (Lumican, LUM) 被认为可以修饰纤维组织并诱导肿瘤特异性细胞外基质^[6]; LUM 在多种组织中表达,包括皮肤、动脉、椎间盘、肾脏、骨骼、主动脉、角膜、肺和结直肠癌等^[7]。LUM 的表达与多种恶性肿瘤的生长和转移密切相关。最近的研究表明,在乳腺癌中, *LUM* 基因的高表达水平与肿瘤分级、低雌激素受体表达和年龄有关^[8]; 但在黑色素瘤中, *LUM* 抑制黑色素瘤的发展,并起到抑癌基因的作用^[9]。 *LUM* 在肿瘤组织中的异常表达表明其可能在癌症的发病机制和进程中起作用,但 *LUM* 促进胃癌发生的具体机制尚未完全阐明^[7]。本研究通过数据库挖掘的方法,分析 *LUM* 在胃癌发病中的作用及其对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 胃癌中的基因表达差异性分析

利用 Oncomine 数据库 (<https://www.oncomine.org>) 分析胃癌组织与癌旁正常组织中 mRNA 的差异性表达。筛选条件: ①“Analysis Type: Cancer VS Normal”; ②“Cancer type: Gastric cancer”; ③“Data Type: mRNA”; ④设定条件: over-expression。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 *LUM* 基因在肿瘤组织中的表达差异分析

通过 Oncomine 数据库分析不同肿瘤间的差异性表达。设置的基因数据提取条件为: “Gene: *LUM*”。

1.3 *LUM* 基因在胃癌中基因表达荟萃分析

对 Oncomine 数据库中所有有关胃癌与 *LUM* 基因表达相关的数据进行荟萃分析。

1.4 基于 MethHC 数据库的甲基化分析

MethHC 数据库 (<http://methhc.mbc.nctu.edu.tw>) 主要整理了 TCGA 数据库中肿瘤基因组的甲基化信息,基于此分析 *LUM* 基因甲基化与胃癌的相关性。筛选条件限定于: ①search by: gene; ②cancer: STAD; ③Select a gene region: Promoter; ④Select a methylation level evaluation method: Average; ⑤Gene: *LUM*。

1.5 基于 GEPIA 数据库的生存分析 (<http://gepia.cancer-pku.cn>)

通过 GEPIA 数据库进行胃癌患者生存分析。筛选条件: ①Methods: overall survival; ②Group cutoff: median; ③Hazards Ratio: Yes; ④95% Confidence Interval: Yes; ⑤Axis Units: Months; ⑥Datasets Selection: STAD。

1.6 基于 TCGA 数据对 *LUM* 在胃癌中的表达及预后进行验证

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>) 是一个基于 TCGA 数据集,肿瘤基因表达与生存分析的在线数据库。在 UALCAN 数据库中验证 *LUM* 在胃癌中的表达及预后。筛选条件: ①“gene: *LUM*”; ②“cancer type: stomach adenocarcinoma”; ③“Split patients by: Auto select best cutoff”。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.7 蛋白质相互作用网络分析 (<https://string-db.org>)

通过 String 数据库预测 *LUM* 蛋白质的上下游的调控蛋白及蛋白质间的相互调控作用。筛选条件: ①Protein Name: *LUM*; ②Organism: auto-detect。

2 结果

2.1 胃癌中 *LUM* 转录水平的差异性分析

通过 Oncomine 数据库分析胃癌中 *LUM* 基因转录水平,我们发现 *LUM* mRNA 在胃癌中高表达 ($P < 0.001$), 中位秩为 226.5 (图 1)。

2.2 LUM 在不同肿瘤类型中的差异性表达

在 Oncomine 数据库中共收集了 457 项不同类型的研究结果,其中关于 LUM 表达并有统计学差异的研究结果有 50 项, LUM 表达增高的研究有 36 项,表达降低的研究有 14 项。在胃癌组织中, LUM 高水平表达的研究有 5 项,低水平表达的研究有 0 项(图 2)。

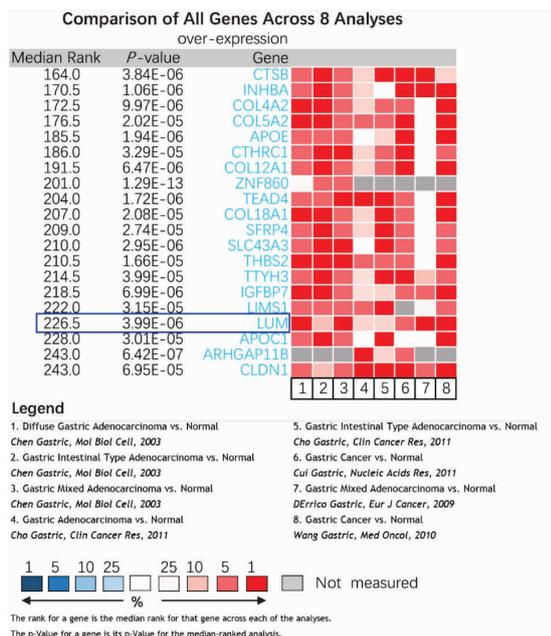


图 1 Oncomine 数据库中在胃癌中的基因差异性表达
Figure 1. Differential Gene Expression in Gastric Cancer in Oncomine

2.3 LUM 基因在胃癌组织中表达的荟萃分析

Oncomine 数据库中 LUM 在不同胃癌组织芯片中的表达结果显示,共有 5 项符合条件的研究并且每项研究中胃癌组织中 LUM 基因表达均高于正常对照组织(图 3)。进一步对这 5 项研究进行荟萃分析发现,在胃癌组织中 LUM 表达明显高于正常对照组织($P < 0.001$)(图 4)。

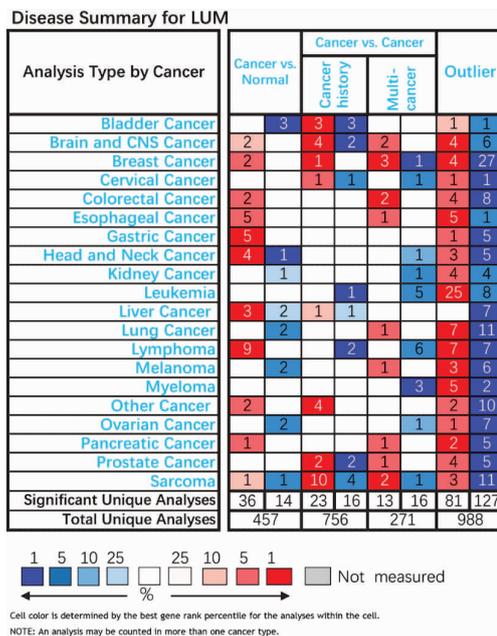


图 2 Oncomine 数据库中 LUM 在不同肿瘤中的差异性表达
Figure 2. Differential Expression of LUM in Different Tumors in Oncomine

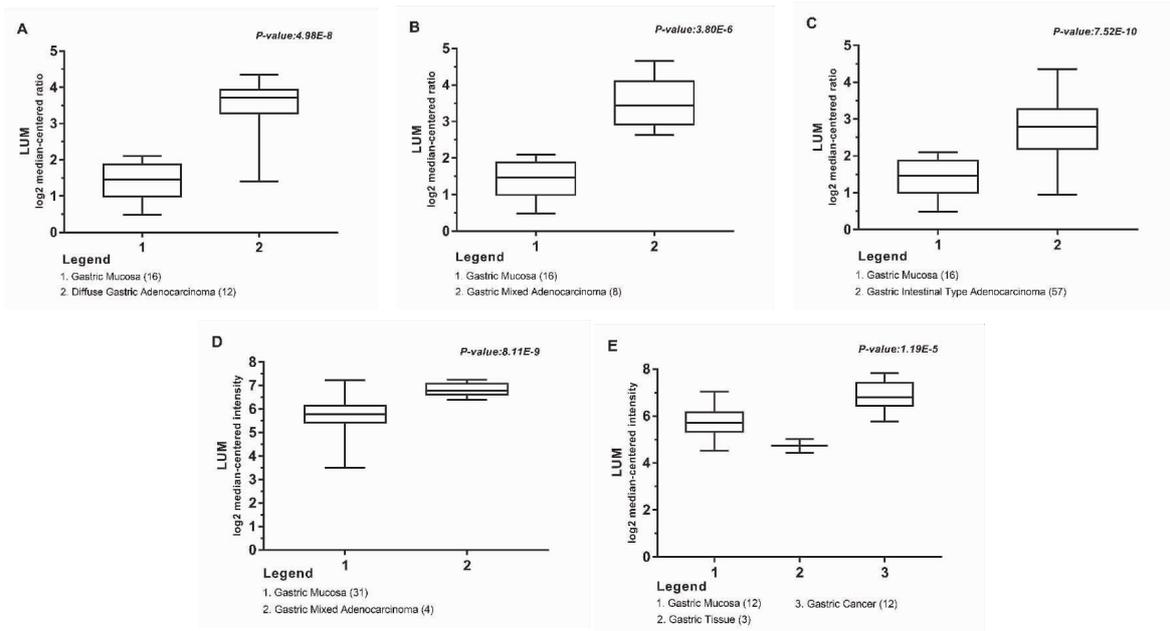


图 3 Oncomine 数据库中 LUM 在不同胃癌中的表达
Figure 3. Expression of LUM in Different Gastric Cancers in Oncomine

A-C: Chen Gastric, Mol Biol Cell, 2003; D: Derrico Gastric, Eur J Cancer, 2009; E: Wang Gastric, Med Oncol, 2010.

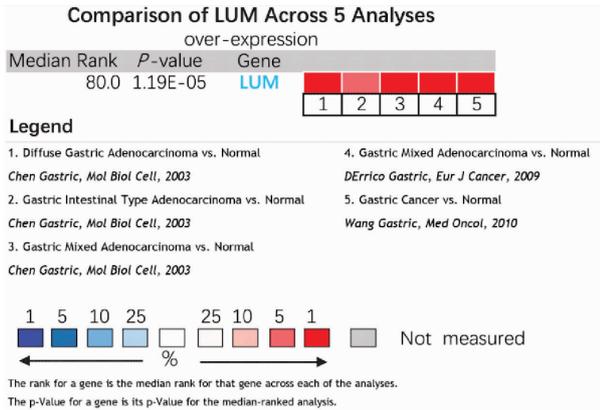


图 4 Oncomine 数据库中 *LUM* 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异

Figure 4. Expression of *LUM* in Gastric Cancer Tissue and Normal Gastric Tissue

2.4 胃癌与正常组织中 *LUM* 甲基化水平

在 MethHC 数据库中对 *LUM* 甲基化水平差异性分析发现,胃癌组织相对正常对照组织的甲基化水平明显增高 ($P < 0.005$) (图 5)。

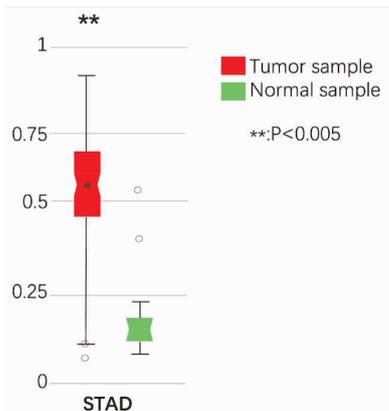


图 5 MethHC 数据库中 *LUM* 在胃癌与正常组织中的甲基化水平

Figure 5. Methylation Level of *LUM* in Gastric Cancer Tissue and Normal Gastric Tissue in MethHC

2.5 基于 GEPIA 数据库的生存曲线

通过 GEPIA 在线数据库对 *LUM* 在胃癌组织中的表达水平对患者生存周期的影响的分析发现,高表达和低表达组各有 192 例,且 *LUM* 高表达组患者的生存周期较低表达组缩短 ($P < 0.05$) (图 6)。

2.6 基于 TCGA 数据集对 *LUM* 在胃癌中的表达及预后进行验证

通过 UALCAN 数据库在线分析发现,与正常组织相比,*LUM* 在胃癌组织中高表达 (图 7);与此同时,*LUM* 高表达组患者相较于低表达组患者总生存

时间缩短 ($P < 0.05$),这与我们此前进行分析的结果一致 (图 8)。

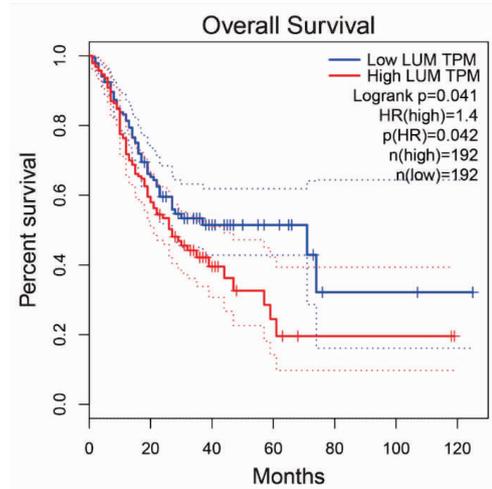


图 6 *LUM* 不同表达水平的胃癌患者总体生存曲线

Figure 6. Overall Survival of Different Expression Levels of *LUM* in Patients with Gastric Cancer

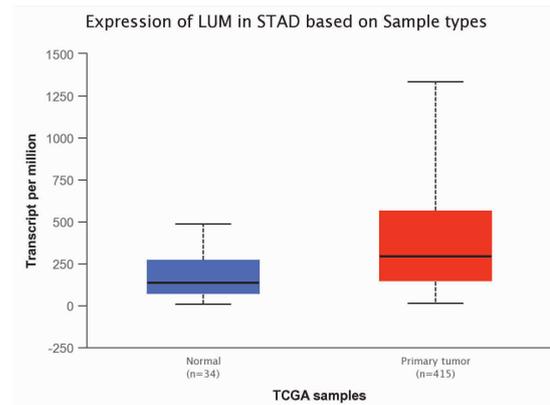


图 7 *LUM* 在 TCGA 数据集胃癌患者中的表达情况

Figure 7. Expression of *LUM* in Gastric Cancer Patients from TCGA

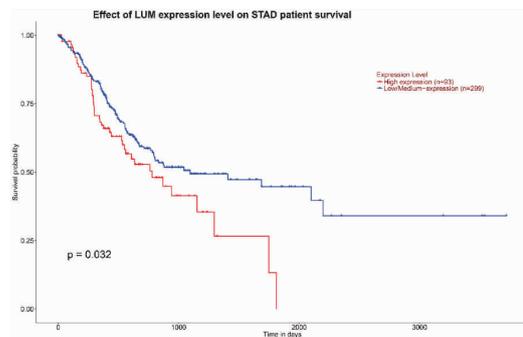


图 8 TCGA 数据集中 *LUM* 表达水平与胃癌患者生存时间的相关性分析

Figure 8. Correlation between *LUM* Expression Level and Survival of Gastric Cancer Patients from TCGA

2.7 LUM 基因上下游调控关系

通过 String 网站分析可得到 LUM 蛋白相互作用网络(图 9), PPI 富集 P 值为 1.8×10^{-8} , 且其相互作用节点为 11 个, 分别为 OGN、CHST1、CHST5、CHST6、DCN、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL4A2、ACAN。同时我们发现, LUM 广泛存在于人体的间质中, 在正常上皮细胞和间质细胞均有不同程度表达, 调节细胞外基质的水合作用, 间质细胞分泌基质蛋白, 及胶原纤维的形成, 维持组织间质结构的完整性等。

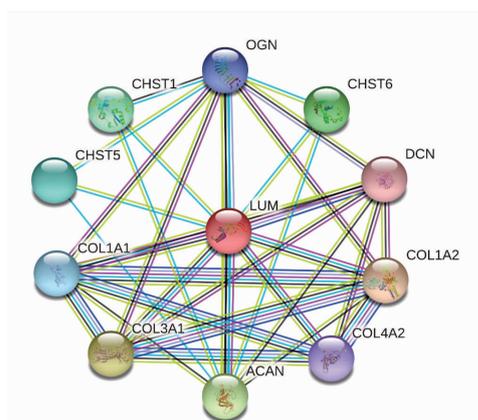


图 9 LUM 基因与上下游基因调控关系

Figure 9. Relationship between LUM and Upstream or Downstream Genes

3 讨论

胃癌的发生发展是一个受多种因素影响的复杂过程, 随着人类基因组学、蛋白组学等多组学以及精准医疗的发展, 人们对胃癌的认识越来越深入^[10]。尽管研究者在胃癌的病因研究中取得了重大突破, 但早期胃癌的诊断和治疗仍是研究的重点, 并且胃癌的侵袭转移和复发仍是胃癌预后差的主要原因^[11-13]。因此, 寻找与胃癌转移、复发的相关基因, 以其作为临床监测、预后判断指标或精准治疗的靶点, 是目前研究的重要方向。

LUM 属于富含亮氨酸的 SLRP 家族的一员, 研究发现其在多种肿瘤中均有表达, 比如胰腺癌、结肠癌、乳腺癌以及子宫颈癌等^[14-15]。然而, LUM 可能与肿瘤增殖呈正相关或负相关。在前列腺癌细胞中已经证明, LUM 核心蛋白对癌细胞增殖没有影响, 但会损害其迁移和侵袭能力^[16]。相反, 细胞外基质分泌的 LUM 蛋白可通过重塑肌动蛋白细胞骨架来促进结肠癌细胞的迁移^[17], 也可通过调节

TGF- β 2 下游信号通路抑制骨肉瘤细胞的粘附^[18]。LUM 基因的差异表达模式和糖基化模式的差异均可能解释 LUM 在血管入侵、分化、增殖和侵袭中的不同作用, 具体情况取决于组织类型^[19]。本研究通过 Oncomine 数据库收集有关胃癌的相关研究, 通过差异性分析发现, LUM 基因在胃癌中高表达。为了增加结论的真实性和可靠性, 进一步对相关研究进行 Meta 分析, 结果与上述一致。与此同时, 利用 MethHC 数据库分析 LUM 基因甲基化程度可得出在胃癌中 LUM 基因甲基化程度明显升高, 甲基化水平与基因表达呈正相关。GEPIA 数据库可基于不同数据库进行生存分析, 在本研究中发现 LUM 高表达组生存周期明显短于低表达组, 这可为胃癌患者的精准治疗提供依据。LUM 在蛋白质相互作用网络中也起着重要作用, 本研究通过 String 数据库发现 LUM 可能与 OGN、CHST1、CHST5、CHST6、DCN、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL4A2、ACAN 等蛋白相互作用, 这可为 LUM 基因表达调控研究提供新的思路。最后, 为了进一步验证研究的准确性, 本研究使用基于 TCGA 数据集的 UALCAN 在线数据库对 LUM 在胃癌患者中的表达及预后进行验证^[20], 结果证明 LUM 在胃癌组织中呈现高表达, 且其表达水平与胃癌患者总体生存相关, 可作为胃癌诊疗的生物学标志物。

本研究基于多种数据库分析发现了基因 LUM 与胃癌之间的相关性, 揭示了 LUM 参与胃癌发生发展的调控。随着对 LUM 研究的深入, 本研究或将有助于进一步了解胃癌的发生机制, 为胃癌的诊疗提供新的方向。LUM 与胃癌发生发展关系的复杂性值得进一步试验验证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Chen L, Zuo YJ, Zhu LH, *et al.* Peripheral venous blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10:2569-2580.
- [4] Berger H, Marques MS, Zietlow R, *et al.* Gastric cancer pathogenesis[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(S1):S34-S38.
- [5] Chen S, Birk DE. The regulatory roles of small leucine-rich proteoglycans in extracellular matrix assembly[J]. *FEBS J*, 2013, 280(10):2120-2137.
- [6] de Wit M, Carvalho B, Delis-van Diemen PM, *et al.* Lumican and versican protein expression are associated with colorectal adenoma-to-carcinoma progression[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0174768.
- [7] Brézillon S, Pietraszek K, Maquart FX, *et al.* Lumican effects in the control of tumour progression and their links with metalloproteinases and integrins[J]. *FEBS J*, 2013, 280(10):2369-2381.
- [8] Karamanou K, Franchi M, Vynios D, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition and invadopodia markers in breast cancer: Lumican a key regulator[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62:125-133.
- [9] Brézillon S, Radwanska A, Zeltz C, *et al.* Lumican core protein inhibits melanoma cell migration via alterations of focal adhesion complexes[J]. *Cancer Lett*, 2009, 283(1):92-100.
- [10] Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: The gastric cancer epigenome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8):467-478.
- [11] Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, *et al.* Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38):13842-13862.
- [12] 李道娟, 梁迪, 靳晶, 等. 上消化道恶性肿瘤流行病学趋势[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(1):62-68.
- [13] 肖毓, 张洪攀, 谭榜宪. 基于 Oncomine 数据库荟萃分析 COL1A2 在胃癌患者中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(6):503-510.
- [14] Li XQ, Truty MA, Kang Y, *et al.* Extracellular lumican inhibits pancreatic cancer cell growth and is associated with prolonged survival after surgery[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6529-6540.
- [15] Seya T, Tanaka N, Shinji S, *et al.* Lumican expression in advanced colorectal cancer with nodal metastasis correlates with poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(6):1225-1230.
- [16] Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, *et al.* Lumican expression, localization and antitumor activity in prostate cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(7):967-981.
- [17] Radwanska A, Litwin M, Nowak D, *et al.* Overexpression of lumican affects the migration of human colon cancer cells through up-regulation of gelsolin and filamentous actin reorganization[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(18):2312-2323.
- [18] Nikitovic D, Chalkiadaki G, Berdiaki A, *et al.* Lumican regulates osteosarcoma cell adhesion by modulating TGFbeta2 activity[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(6):928-935.
- [19] Karamanou K, Perrot G, Maquart FX, *et al.* Lumican as a multivalent effector in wound healing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129:344-351.
- [20] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, *et al.* UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8):649-658.