

# 整合数据库筛选胰腺导管腺癌铁死亡核心基因及预后分析



牛旭东<sup>1</sup>, 许书齐<sup>1</sup>, 叶磊<sup>1</sup>, 鞠成林<sup>1</sup>, 王小艺<sup>1</sup>, 包亚男<sup>2</sup>, 牛占军<sup>3</sup>

1. 齐齐哈尔医学院基础医学院 (黑龙江齐齐哈尔 161006)

2. 齐齐哈尔医学院药学院 (黑龙江齐齐哈尔 161006)

3. 内蒙古医科大学第三附属医院耳鼻咽喉科 (内蒙古包头 014030)

**【摘要】目的** 筛选胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 铁死亡核心基因及预后分析。**方法** 基于基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库, 选取 GSE71989 数据集, 借助 limma 包和铁死亡数据集对差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 进行筛选。利用 Metascape 数据库进行富集分析、String 数据库建立蛋白质互作网络 (protein-protein interaction network, PPI), 采用最大集团中心性 (matthews correlation coefficient, MCC) 算法筛选预后相关核心基因。利用 Kaplan Meier plotter、R、GEPIA2 和 TIMER 数据库对所筛选的核心基因进行预后分析并验证, 基于 CMap 数据库筛选 PDAC 潜在治疗药物。**结果** 筛选共得到 2 038 个 DEGs, 其中上调基因 1 552 个、下调基因 486 个, 与铁死亡数据集相交, 得到 66 个共同 DEGs; 京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析显示, 铁死亡相关基因富集通路包括铁死亡途径、白介素 -17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、化学致癌作用 - 活性氧通路、过氧化物酶体增植物活化受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 信号通路和低氧诱导因子 -1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路等; MCC 算法得到预后核心靶点: 还原氢氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4)、小窝蛋白 -1 (caveolin-1, CAV1)、缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF1A)、过氧化物酶体增殖因子激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )、白介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2); 验证分析提示核心基因均为高表达基因、与患者总生存率密切且均具有诊断价值 ( $P < 0.05$ ); 免疫浸润表明 NOX4、HIF1A 和 IL-6 基因与巨噬细胞、中性粒细胞浸润水平呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。NOX4、CAV1 和 HIF1A 基因与 CD8<sup>+</sup>、DC 细胞浸润水平呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。筛选所得小分子药物包括 HU-211、伊斯平斯和熊果酸, 且所得小分子均与 PDAC 有较强相关性。**结论** 基于整合数据库筛选所得铁死亡相关基因 (NOX4、CAV1、HIF1A、PPARG、IL-6、PTGS2) 对 PDAC 有较高诊断价值, 可能为预后相关诊断指标。

**【关键词】** 胰腺导管腺癌; 铁死亡; 预后分析; 生物信息学

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403075

基金项目: 黑龙江省大学生创新训练计划项目 (X202311230009)

通信作者: 包亚男, Email: m18246685679@163.com;

牛占军, Email: qkopyap@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

## Screening the core genes of ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma through intergrated databases and the prognosis analysis

NIU Xudong<sup>1</sup>, XU Shuqi<sup>1</sup>, YE Lei<sup>1</sup>, JU Chenglin<sup>1</sup>, WANG Xiaoyi<sup>1</sup>, BAO Yanan<sup>2</sup>, NIU Zhanjun<sup>3</sup>

1. Basic Medicine School, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China

2. Pharmacy School, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China

3. Department of Otolaryngology, The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014030, Inner Mongolia, China

Corresponding author: BAO Yanan, Email: m18246685679@163.com; NIU Zhanjun, Email: qkopayp@163.com

**【Abstract】Objective** To screen the core genes of ferroptosis and analyze the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods** Based on the Gene Expression Omnibus (GEO) database, the GSE71989 data set was selected, and the differentially expressed genes (DEGs) were screened by limma package and ferroptosis data set. The Metascape database was used for enrichment analysis, the String database was used to establish a protein-protein interaction network (PPI), and the matthews correlation coefficient (MCC) algorithm was used to screen for prognostic related core genes. The Kaplan Meier plotter, R, GEPIA2 and TIMER databases were used to analyze and verify the prognosis of the selected core genes. The CMap database was used to screen potential therapeutic drugs for PDAC. **Results** A total of 2 038 DEGs were screened, of which 1 552 genes were up-regulated and 486 genes were down-regulated. Intersecting with the ferroptosis data set, 66 common DEGs were obtained. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis showed that the enrichment pathways of ferroptosis-related genes included ferroptosis pathway, interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, chemical carcinogenesis-reactive oxygen species pathway, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathway and hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway. The pre-core targets: NADPH oxidase 4 (*NOX4*), caveolin-1 (*CAVI*), hypoxia inducible factor 1 subunit alpha (*HIF1A*), peroxisome proliferator activated receptor gamma (*PPARG*), interleukin-6 (*IL-6*), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (*PTGS2*) were obtained by MCC algorithm. The verification analysis suggested that the core genes were highly expressed genes, closely related to the overall survival rate of patients and had diagnostic value ( $P<0.05$ ). Immune infiltration showed a significant positive correlation ( $P<0.05$ ) between *NOX4*, *HIF1A*, *IL-6* genes and macrophage and neutrophil infiltration levels. The *NOX4*, *CAVI* and *HIF1A* genes were significantly positively correlated with CD8<sup>+</sup> and DC cell infiltration levels ( $P<0.05$ ). The selected small molecule drugs include HU-211, ispinesib, and ursolic acid, all of which have a strong correlation with PDAC. **Conclusion** The ferroptosis-related genes (*NOX4*, *CAVI*, *HIF1A*, *PPARG*, *IL-6*, *PTGS2*) screened based on the integrated database have a high diagnostic value for PDAC and may be a prognostic diagnostic indicator.

**【Keywords】** Pancreatic ductal adenocarcinoma; Ferroptosis; Prognostic analysis; Bioinformatics

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是最常见且最具侵袭性的胰腺癌, 占所

有胰腺恶性肿瘤的 95%<sup>[1]</sup>。PDAC 恶性转化率已超过乳腺癌, 成为美国癌症相关死亡的第三大原

因, 其发病率预计将在 2040 年前超过结直肠癌, 成为癌症高致死率的主要原因, 此外, PDAC 在所有实体肿瘤中预后最差, 5 年生存率约为 10%<sup>[2]</sup>。因其高侵袭性的生物学特性、特异的临床症状, 以及缺乏可靠的早期发现和诊断的生物标志物, 多数 PDAC 患者出现局部晚期或转移性疾病, 不适合早期的治愈性手术切除<sup>[3]</sup>。因此, 寻找潜在的诊断和预后生物标志物可能为 PDAC 患者的精准诊断和治疗提供帮助。

铁死亡在癌症研究领域越来越受到关注。一方面, 铁死亡与细胞内铁过载、细胞内谷胱甘肽消耗、谷胱甘肽过氧化物酶活性降低、脂质活性氧积累有关; 另一方面, 铁死亡常与线粒体体积减小、双层膜密度增加和线粒体嵴的减少或消失有关<sup>[4]</sup>。研究发现, 铁死亡途径可作为易转移癌细胞和耐药性癌细胞的重要治疗策略<sup>[5]</sup>。PDAC 恶变则依赖于线粒体代谢功能、活性氧含量及细胞内氧化应激水平, 与铁死亡发生机制一致<sup>[6]</sup>。然而, 铁死亡作为生物靶标, 在 PDAC 的诊断、预后和治疗方面尚未完全阐明。本研究借助基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库、铁死亡 (Ferroptosis, FerrDb) 数据库、Metascape 及 String 等平台对 PDAC 铁死亡核心基因进行筛选及通路富集, 初步挖掘 PDAC 铁死亡核心生物标志物, 并利用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库及 Kaplan Meier plotter 等平台对核心基因进行验证分析, 进一步研究 PDAC 与核心生物标志物的相互作用, 最后对核心基因进行药物敏感性分析, 深入挖掘治疗 PDAC 的潜在化合物。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

借助 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 搜索框中输入 PDAC, 选取 GSE71989 数据集, 将 GSE71989 数据集于 Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array 平台处理分析, 得到 8 例正常胰腺组织样本和 14 例 PDAC 组织样本, 应用主成分分析对数据进行质量评估后, 对其分别应用 TCGA 数据库 (<https://www.cancer.gov/tcga/>) 中的 179 例 PDAC 样本、基因型组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 数据库 (<https://www.genome.gov/Genotype-Tissue-Expression-Project>) 中的 191 例正常胰腺组织样本

进行筛选基因验证, 而后根据 FerrDb 数据库 ([http://www.zhounan.org.ferrdb](http://www.zhounan.org/ferrdb)) 中 728 例涉及铁死亡的基因数据集进一步筛选与铁死亡有关的 PDAC 基因。

### 1.2 差异表达基因筛选

采用 R 4.0 软件 limma 包对正常胰腺组织与 PDAC 的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 进行筛选, 采用  $P$  值和差异倍数 (foldchange, FC) 的对数 (logFC) 表示基因表达的差异。设定命令包中的参数  $P < 0.05$  且  $|\logFC| > 3$  的 DEGs 具有统计学意义。利用 ggplot2 包绘制 DEGs 火山图, 利用 pheatmap 包绘制热图, 利用 Venny 2.1 网站 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/>) 在线获取数据集交集靶点并进行整理。

### 1.3 京都基因和基因组百科全书富集分析及核心基因筛选

基于 Metascape 数据库 (<http://metascape.org/>), 将所得到的 DEGs 以  $P < 0.05$  为标准进行京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析和基因本体 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析, 并对结果进行可视化。借助 String 11.0 数据库 (<https://cn.string-db.org>) 提取 DEGs 靶点信息, 利用 Cytoscape3.9.1 软件 (<http://www.cytoscape.org>) 建立蛋白质互作网络 (protein-protein interaction network, PPI), 同时利用其中 cytoHubba 插件最大集团中心性 (matthews correlation coefficient, MCC) 算法进一步筛选 PDAC 预后相关核心基因。

### 1.4 核心基因预后表达

为研究核心基因在 PDAC 样本的存活情况, 利用 Kaplan Meier plotter 网站 (<http://kmplot.com/analysis>) 进行分析, 筛选 PDAC 中表达与存活率存在明显相关性的基因 ( $P < 0.05$ )。

### 1.5 诊断价值分析

以 TCGA 和 GTEx 数据库中 179 例 PDAC 样本和 191 例正常胰腺组织样本作为测试集, 下载相关表达谱文件, 利用 R 4.0 软件 pROC 包分析关键靶点在测试集样本中的差异表达并绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线, 通过曲线下面积 (area under curve, AUC) 判断其准确性, 分析结果利用 Graphpad Pism 9.5 软件进行可视化。

### 1.6 核心基因验证

在 GEPIA2 数据库 (<http://gepia.cancer-pku>

cn) 对 PDAC 核心基因进行验证, 默认参数设定为  $\text{llog2FC} \geq 1.0$ 、 $P=0.01$ , 进一步利用 GEPIA2 数据库分析核心基因表达与 PDAC 分期的关系。

### 1.7 核心基因免疫浸润分析

采用 TIMER 2.0 数据库 (<http://timer.cistrome.org/>) 在线分析 PDAC 预后相关核心基因的表达水平与 B 细胞、 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、巨噬细胞、中性粒细胞和 DC 细胞免疫浸润的关系。

### 1.8 筛选潜在治疗药物

将 DEGs 输入 CMap 数据库 (<https://clue.io/>) 筛选 PDAC 治疗药物, query 选择 “Gene expression (L1000), Latest” 进行分析。

## 2 结果

### 2.1 DEGs 筛选

选用 GEO 数据库 GSE71989 微阵列数据集作为数据来源, 分析 8 个正常胰腺组织和 14 个 PDAC 组织的表达谱, 主成分分析结果显示, 正常胰腺组织和 PDAC 组织能显著分离, 表明数据集质量良好, 见图 1-A。进一步分析得到 2 038 个 DEGs, 其中上调基因 1 552 个、下调基因 486 个, 见图 1-B。与铁死亡数据集相交, 得到 66 个共同 DEGs, 见图 1-C。

### 2.2 富集分析及核心基因筛选

KEGG 通路分析结果显示, 66 个 PDAC 铁死亡相关基因富集通路包括铁死亡途径、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、化学致癌作用-活性氧通路、过氧化物酶体增殖物活化受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 信号通路和低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号等通路, 见图 2-A。GO 功能富集分析筛选出相关性最高的前 10 条反应过程, 见图 3。生物进程 (biological process, BP) 主要涉及对无机物质的反应、对氧化应激的反应、细胞对氮化合物的反应以及对激素的反应; 分子功能 (molecular function, MF) 主要参与氧化还原酶活性、 $\text{NAD}^+$  ADP 核糖基转移酶活性、 $\text{NAD}^+$  蛋白 ADP 核糖基转移酶活性和激酶结合; 细胞组成 (cellular component, CC) 主要涉及细胞顶端、顶端质膜、RNA 聚合酶 II 转录调节复合体及黑色素体。经 String 数据集可视化后得到 PPI 网络, 其中靶点平均 degree 为 6.45, 移除 PPI 网络中与主要网络离散且边

缘较少的节点后, 最终呈现 58 个节点和 213 条边, 见图 2-B。MCC 算法得到前六位基因分别为 *NOX4*、*CAV1*、*HIF1A*、*PPARG*、*IL-6*、*PTGS2*, 见图 2-C, 提示上述基因可能是影响 PDAC 预后的核心靶点。

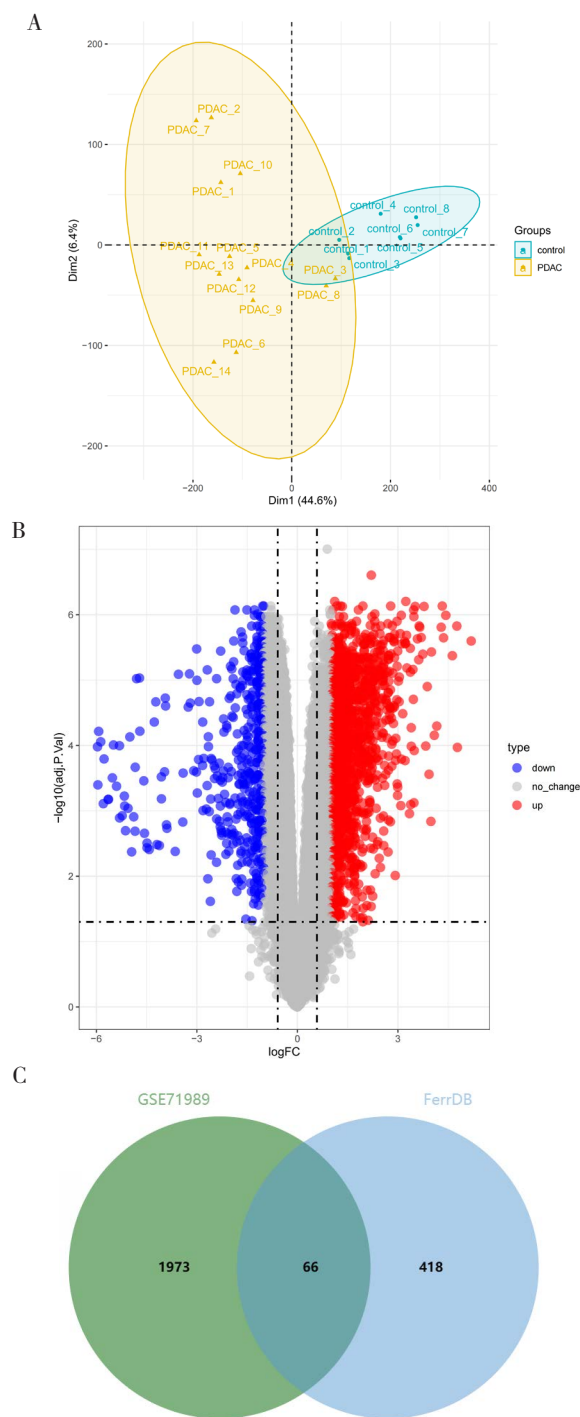


图1 GSE71989数据集中DEGs检测

Figure 1. Detection of DEGs in the GSE71989 dataset

注: A. 主成分分析; B. DEGs火山图; C. 韦恩图。

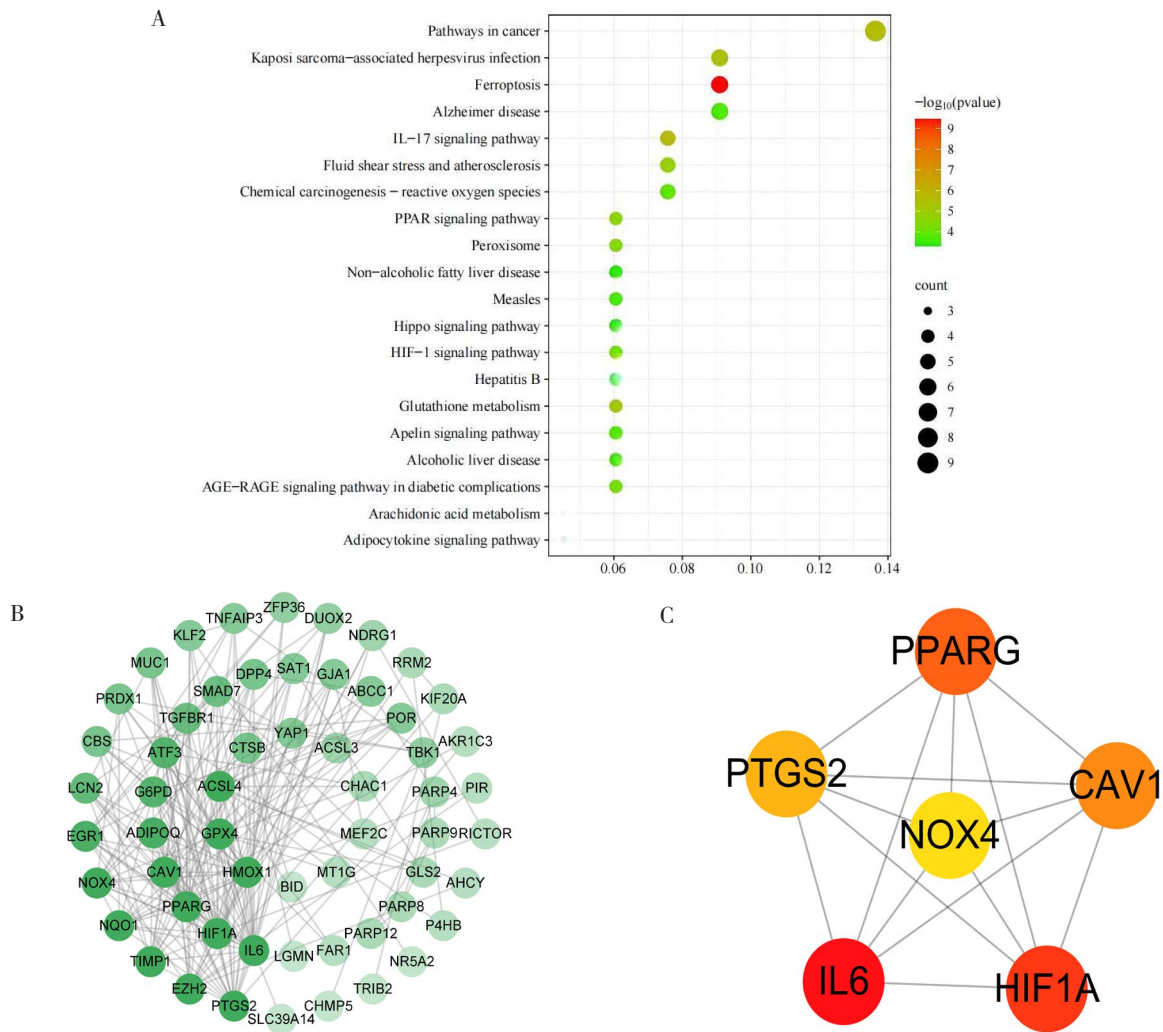


图2 KEGG通路分析及核心基因筛选

Figure 2. KEGG pathway analysis and core gene screening

注：A. KEGG通路分析；B. PPI；C. 核心基因。

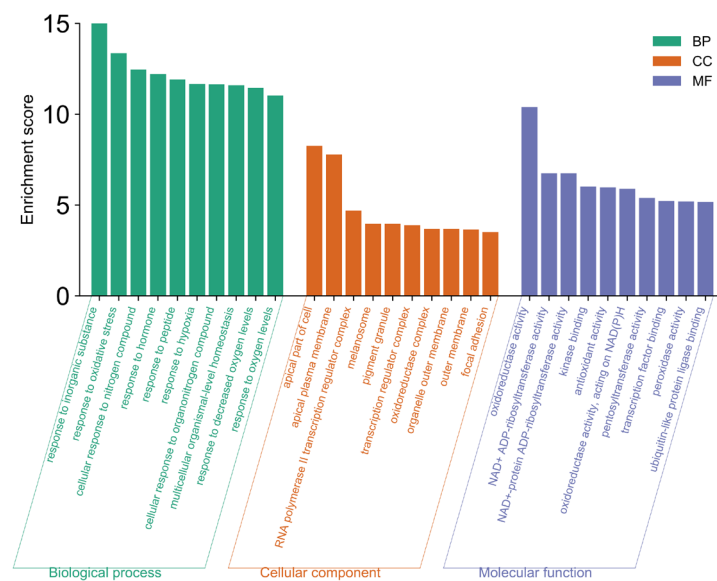


图3 GO富集分析

Figure 3. GO enrichment analysis

### 2.3 核心基因的生存分析

生存分析结果显示, *NOX4*、*CAVI*、*HIF1A*、*PPARG*、*IL6*、*PTGS2* 基因均为高表达基因, 且与患者的总生存率具有相关性 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

### 2.4 诊断价值分析

ROC 曲线结果显示, 所筛选的核心基因 AUC 值均大于 0.7, 其中 *PPARG*、*PTGS2*、*HIF1A* 基因的 AUC 值  $\geq 0.95$ , 具有较高的诊断价值, 见图 5。

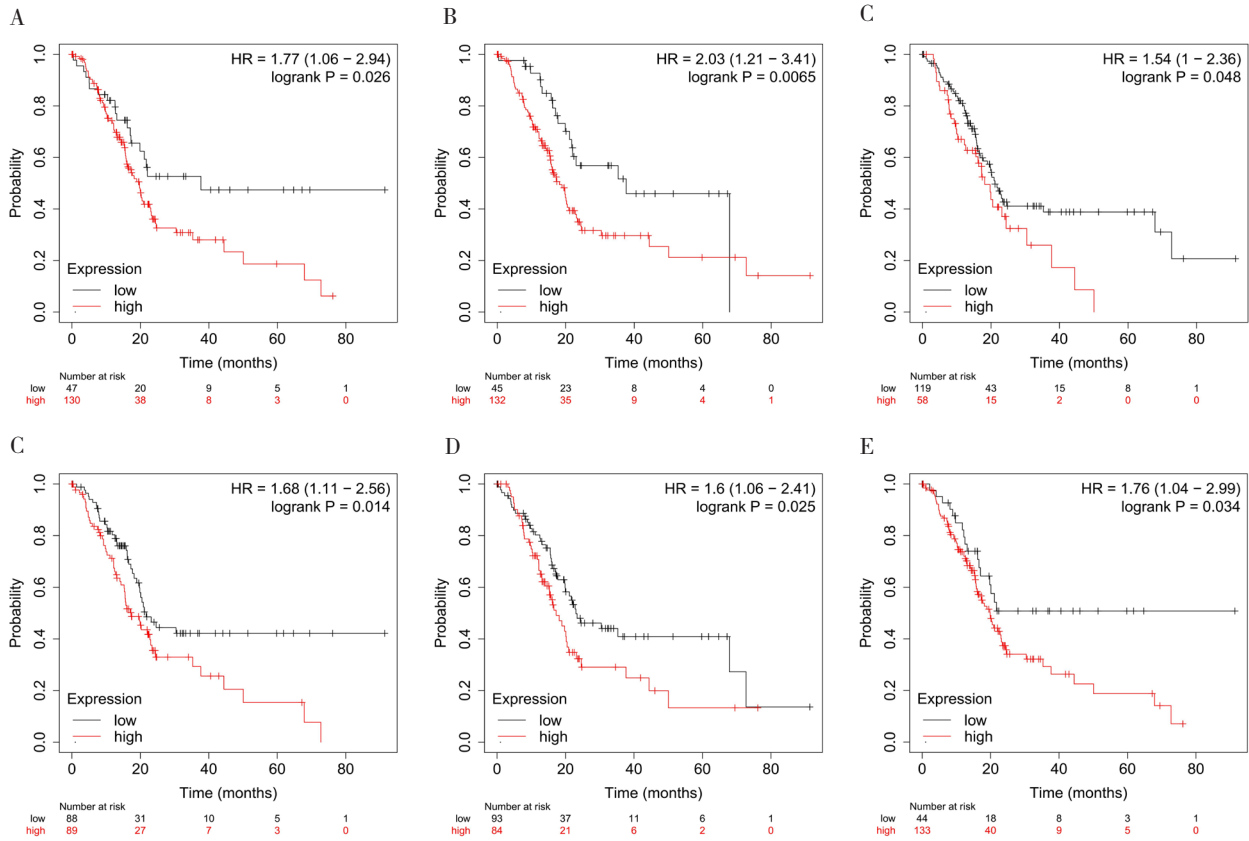


图4 核心基因的生存分析

Figure 4. Survival analysis of core genes

注: A. *NOX4*基因; B. *CAVI*基因; C. *HIF1A*基因; D. *PPARG*基因; E. *IL-6*基因; F. *PTGS2*基因。

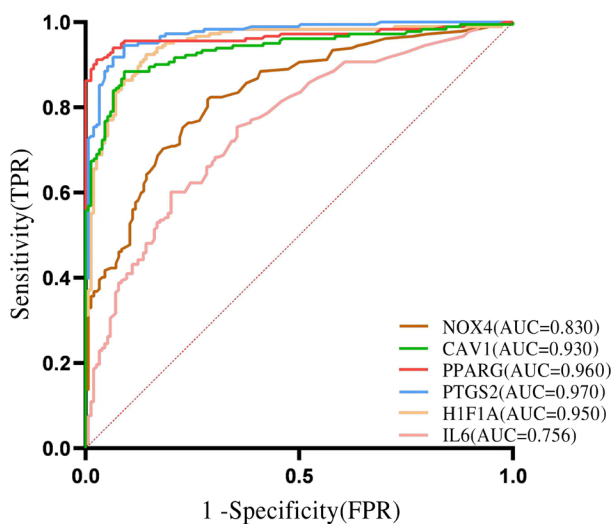


图5 核心基因的ROC曲线

Figure 5. ROC curves of core genes

### 2.5 核心基因验证

借助 GEPIA2 数据库验证核心基因的差异表达, 结果显示, *NOX4*、*CAVI*、*HIF1A*、*PPARG*、*IL-6*、*PTGS2* 基因在 179 例 PDAC 患者中高表达, 与 171 例正常人群的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 6。而核心基因临床分期表达情况显示, 仅 *PPARG* 基因表达在 PDAC 患者各期的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 7。

### 2.6 免疫浸润分析

免疫细胞浸润分析结果显示, *NOX4*、*HIF1A*、*IL-6* 基因与巨噬细胞、中性粒细胞浸润水平呈显著正相关关系, *NOX4*、*CAVI* 与 *HIF1A* 基因与  $CD8^+$ 、DC 细胞浸润水平呈显著正相关关系, 见图 8。

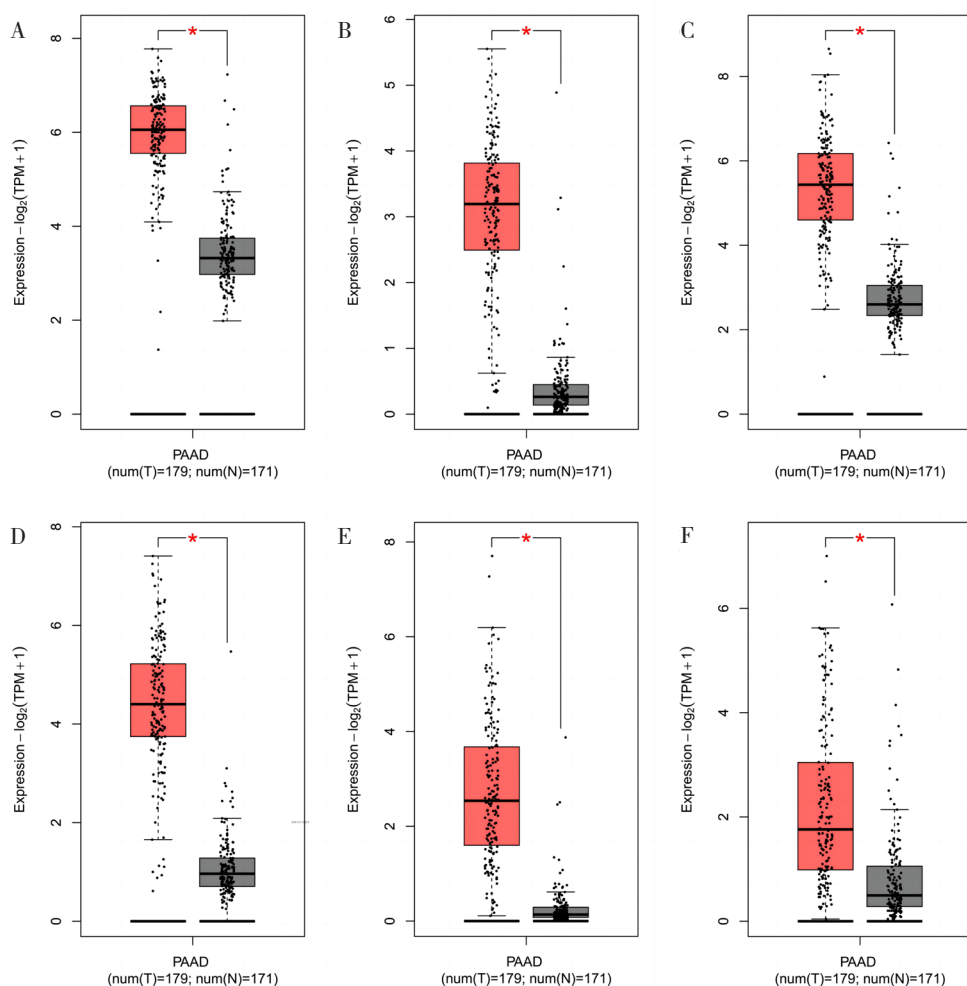


图6 核心基因对比表达图

Figure 6. Core gene expression maps

注：A. *HIF1A*基因；B. *NOX4*基因；C. *CAVI*基因；D. *PPARG*基因；E. *PTGS2*基因；F. *IL-6*基因。

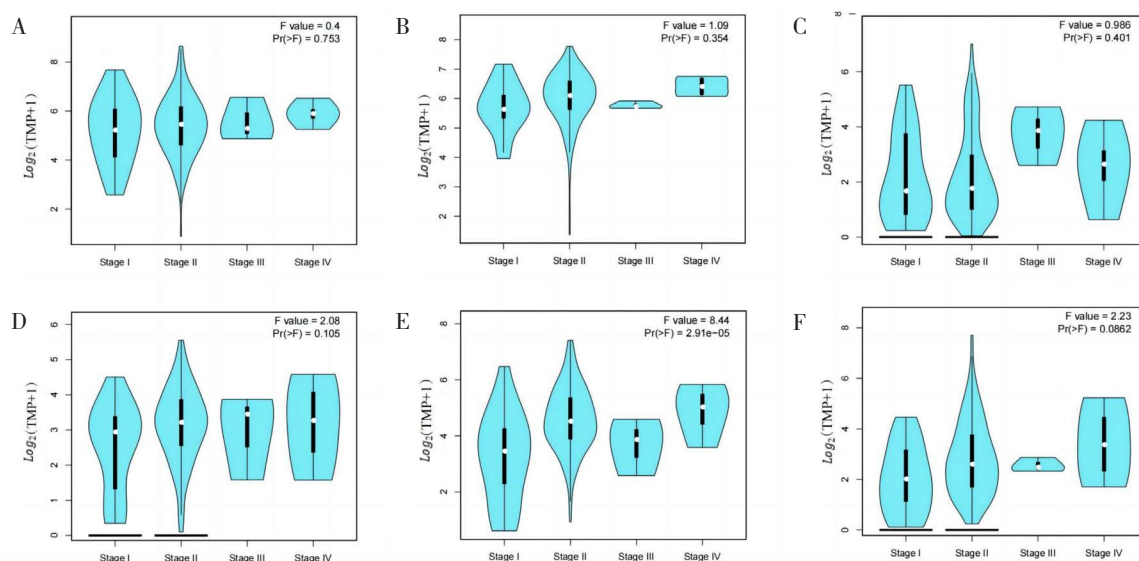


图7 核心基因在PDAC不同临床阶段的表达图

Figure 7. Expression maps of core genes in different clinical stages of PDAC

注：A. *CAVI*基因；B. *HIF1A*基因；C. *IL-6*基因；D. *NOX4*基因；E. *PPARG*基因；F. *PTGS2*基因。

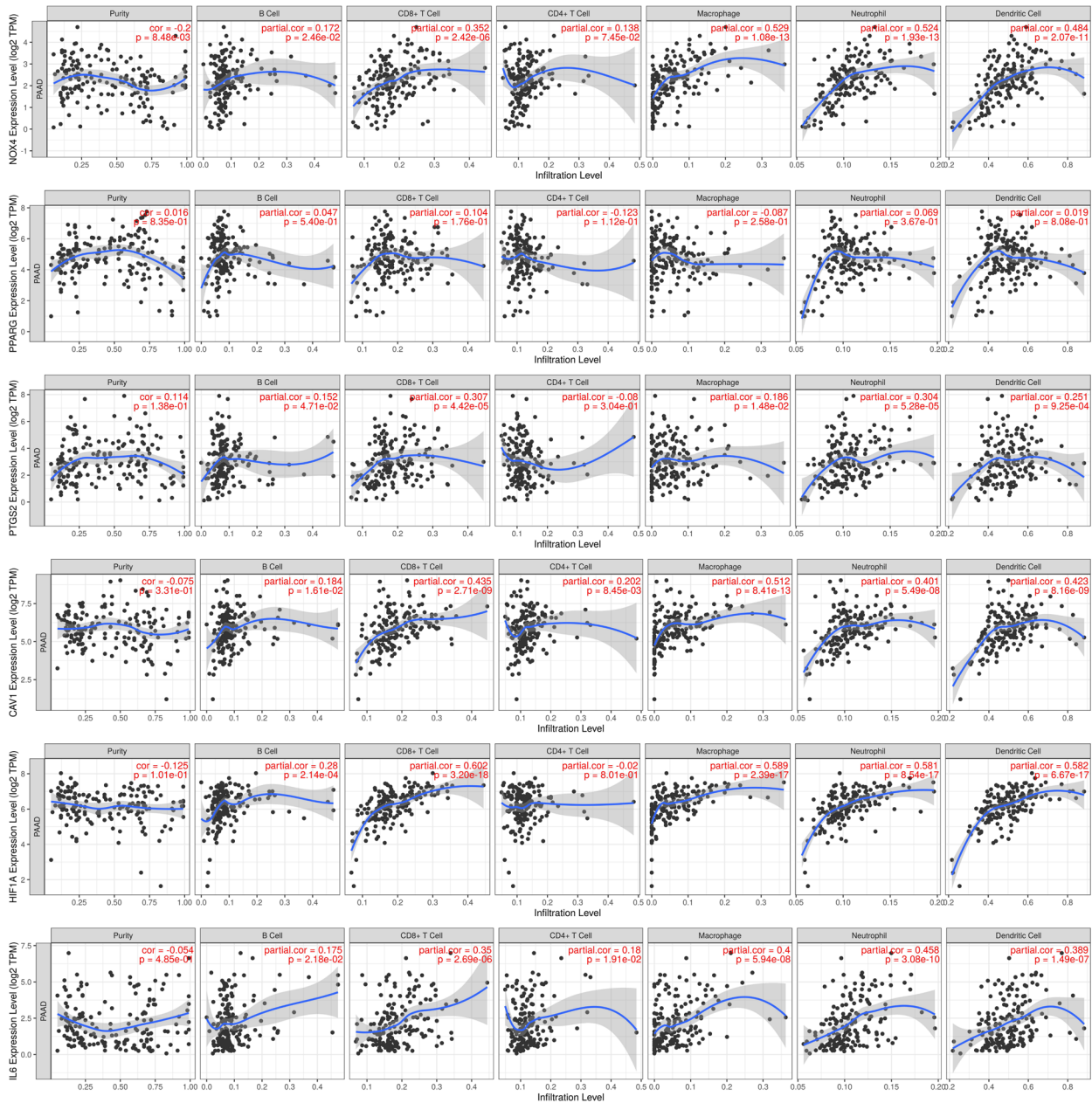


图8 核心基因免疫浸润分析

Figure 8. Core gene immune infiltration analysis

### 2.7 潜在药物筛选

CMap 数据集中 raw\_cs、norm\_cs 可作为药物疾病紧密度评价的首选，阳性数值表明小分子药物可加速 PDAC 进展，加重发病；阴性数值表明可削弱或减缓 PDAC 进展，且绝对值越高表明小分子药物可能对 PDAC 疗效越显著。将基于 MCC 算法前十位的 Hub 基因输入 CMap 数据库，筛选出 3 种与 PDAC 基因模块表达负相关的小分子药物，分别为 HU-211、伊斯平斯和熊果酸，见表 1。

表1 CMap筛选的抗PDAC候选药物

Table 1. CMap screening of anti PDAC candidate drugs

药物	raw_cs	norm_cs	主要作用机制
HU-211	-0.9462	-2.1066	谷氨酸受体拮抗剂
伊斯平斯	-0.9100	-2.0261	Kinesin抑制剂
熊果酸	-0.9069	-2.0192	STAT抑制剂



### 3 讨论

胰腺癌被称为“癌中之王”，其中 PDAC 是其最常见的恶变类型<sup>[7]</sup>。因此，预测 PDAC 核心靶基因及筛选减弱 PDAC 侵袭力的有效小分子药物至关重要。自高通量测序和微量测定技术出现以来，生物信息学方法逐渐得到应用。本研究通过整合多个开源数据库，借助多种分析工具对 PDAC 的核心基因进行筛选并加以验证，同时对显著差异基因进行小分子药物预测，以期治疗 PDAC 新药开发提供新思路。

基于 GSE71989 数据集识别和分析共 2 038 个 DEGs。铁死亡交集的 PPI 网络中发现了 66 个枢纽基因，MCC 算法插件进一步将六个基因 (*NOX4*、*CAVI*、*HIF1A*、*PPARG*、*IL-6*、*PTGS2*) 筛选为核心基因并加以验证。缺氧可激活 *HIF1A* 和 *NOX4* 并促进多种癌症进展，而缺氧是胰腺癌微环境的一大特征<sup>[8]</sup>。缺氧诱导在胰腺癌中以 *HIF1A* 非依赖性方式上调 *NOX4* 使赖氨酸去甲基化酶 5A 失活，增加组蛋白 H3 的甲基化修饰，并调节上皮间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蜗牛家族转录抑制因子 1 的转录，从而促进胰腺癌的侵袭和转移<sup>[9]</sup>。此外，铁死亡也是缺氧相关疾病的治疗靶点，铁死亡抑制剂可能通过激活 Jun 原癌基因 / p38 丝裂原活化蛋白激酶 / 丝裂原活化蛋白激酶 (Jun proto-oncogene/p38 mitogen-activated protein kinase/mitogen-activated protein kinase, JNK/p38/MAPK) 通路和上调 *NOX4* 表达诱导人胰岛细胞簇铁死亡，但铁死亡抑制剂在 PDAC 治疗中的应用尚未见报道。*PPARG* 是过氧化体增殖激活受体，其差异表达已被证明与多种人类癌症相关<sup>[10]</sup>。Yamashita 等发现环磷酸鸟苷抗胰腺导管腺癌可通过诱导上调过氧化物酶体增殖物活化受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alpha1, PPAR $\alpha$ ) / 丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4 (recombinant pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4, PDK4) 通路并抑制癌症干细胞特性，这提示 *PPARG* 可能为根除胰腺癌干细胞提供新的治疗靶点<sup>[11]</sup>。*IL-6* 是 PDAC 发病机制的驱动因素。研究表明，在 PDAC 肿瘤微环境中 *IL-6* 的存在可以驱动转录激活因子 3 (transcription activating factor 3, STAT3) 的激活，*IL-6*/STAT3 程序通过增强肿瘤的发生和发

展、血管生成、调节细胞因子表达和免疫细胞行为、抗细胞凋亡和促进转移，是 PDAC 发病机制的驱动因素<sup>[12-13]</sup>。在预后方面，血清 *IL-6* 可作为 PDAC 的预后标志物<sup>[14]</sup>。

KEGG 结果显示，PDAC 恶变机制可能与铁死亡途径、*IL-17* 信号通路、化学致癌作用 - 活性氧通路、PPAR 信号通路和 *HIF-1* 信号等通路相关。PDAC 具有半胱氨酸依赖性特性，可以通过合成谷胱甘肽降低自身的氧化应激，从而抑制铁死亡水平，提高肿瘤细胞的存活率<sup>[15]</sup>。细胞色素 P450 表氧化酶 2J2 (cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase 2J2, CYP2J2) 和环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs) 在 PDAC 组织中高表达，EETs 通过以过氧化物酶体增殖物激活受体依赖性方式上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 来抑制铁死亡，这提示铁死亡途径在 PDAC 的发展中起着至关重要的作用，其结果与本研究一致<sup>[16]</sup>。Zhang 等研究发现，*IL-17* 阻断可能抑制中性粒细胞募集到 PDAC 并特异性增加活化的细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞，而缺乏 *IL-17* 和白细胞介素 -17 受体 A 亚基 (interleukin-17 receptor A1, IL17R) 信号转导可显著抑制体内肿瘤生长，该机制有望为新药物研发提供思路<sup>[17]</sup>。

探究肿瘤微环境可为肿瘤恶变机制提供新见解<sup>[7]</sup>。免疫浸润结果显示，*NOX4*、*HIF1A* 和 *IL-6* 基因与巨噬细胞、中性粒细胞浸润水平呈显著正相关。*IL-6* 是 M2 巨噬细胞极化后分泌的关键炎症分子，而胰腺癌细胞产生相关外泌体，引起 M2 巨噬细胞极化聚集，产生大量 *IL-6*，从而促进胰腺癌细胞的恶性生物学行为，与上述研究结果一致<sup>[18]</sup>。*NOX4*、*CAVI* 和 *HIF1A* 基因与 CD8<sup>+</sup>、DC 细胞浸润水平呈显著正相关关系。TLR4 和 TNF 信号转导与 *CAVI* 表达有关，其表达在 DC 细胞成熟后上调，而核因子  $\kappa$ B 可作为 Toll 样受体和肿瘤坏死因子依赖性成熟 DC 细胞的主要调节分子<sup>[19]</sup>，但尚未见 *CAVI* 与 DC 细胞在 PDAC 研究中的相关报道。

潜在药物结果筛选结果显示，HU-211、伊斯巴斯和熊果酸三种小分子药物评分接近 -1，与抑制 PDAC 进展密切相关。HU-211 属于谷氨酸受体抑制剂，既往研究发现，异丙酚可通过抑制 *HIF-1 $\alpha$*  的表达来减弱癌细胞的恶性潜力<sup>[20]</sup>。Chen 等研究发现，NMDA 受体抑制剂可抑制血管

内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、*HIF-1 $\alpha$*  的表达、肿瘤生长和体内 VEGF 的表达, 进而抑制减弱胰腺癌恶性潜力, 异丙酚可能通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体发挥疗效<sup>[21]</sup>。HU-211 是否具有相似机理有待进一步探究。Kinesin 抑制剂伊斯平斯已被证实对 PDAC 细胞增殖具有抑制作用, 其可引起 PDAC 细胞的 G2/M 细胞周期停滞, 并抑制特征性有丝分裂, 从而诱导癌细胞凋亡<sup>[22]</sup>。但伊斯平斯在 PDAC 方面尚未有临床研究报道<sup>[23]</sup>。熊果酸是天然五环三萜类化合物, 具有抗癌能力<sup>[24]</sup>。Lin 等研究发现, 熊果酸处理后的胰腺癌细胞可通过上调促凋亡 BAX 蛋白表达和下调抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达来诱导癌细胞凋亡, 同时提高癌细胞对吉西他滨的敏感性, 可为临床用药提供方向<sup>[25]</sup>。本研究筛选出了一些 PDAC 的特征基因, 但仍存在一定局限性: 数据集需进一步的实验验证; 数据集芯片纳入的 PDAC 患者与健康对照者的性别、年龄、身体状况和地域分布等基本信息缺失; 用于表达量分析的样本量较少等。

综上所述, 本研究通过整合数据库筛选得到六个 PDAC 铁死亡核心基因 (*NOX4*、*CAV1*、*HIF1A*、*PPARG*、*IL-6*、*PTGS2*) 和三种治疗 PDAC 的小分子药物, 有望为 PDAC 的临床精准诊断与预后提供参考。未来有待对上述核心基因加以实验证实, 进一步从分子水平深入探究 PDAC 的作用机制。

## 参考文献

- Islam S, Kitagawa T, Baron B, et al. ITGA2, LAMB3, and LAMC2 may be the potential therapeutic targets in pancreatic ductal adenocarcinoma: an integrated bioinformatics analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10563. DOI: [10.1038/s41598-021-90077-x](https://doi.org/10.1038/s41598-021-90077-x).
- Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1729–1754. DOI: [10.1016/j.cell.2023.02.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014).
- Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2008, 3: 157–188. DOI: [10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305](https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305).
- Zhang W, Gong M, Zhang W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 630. DOI: [10.1038/s41419-022-05082-3](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05082-3).
- 徐昱栋, 刘子梅, 陈宁, 等. CCR10 通过 NRF2 抑制结直肠癌细胞铁死亡的机制研究[J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(3): 326–334. [Xu SD, Liu ZM, Chen N, et al. Study on the mechanism of CCR10 inhibiting ferroptosis of colorectal cancer cells through NRF2[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2024, 28(3): 326–334.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-4287.2024.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2024.03.015).
- Liu J, Kang R, Tang D. The art of war: ferroptosis and pancreatic cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773909. DOI: [10.3389/fphar.2021.773909](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.773909).
- 轩晨曦, 牛旭东, 淳雨婕, 等. 空间转录组技术在消化系统肿瘤研究中的应用进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(6): 702–710. [Xuan CY, Niu XD, Chun YJ, et al. Research progress of spatial transcriptomics technology in digestive system tumors[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2023, 15(6): 702–710.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-5671.2023.06.18](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5671.2023.06.18).
- Cheng G, Lanza-Jacoby S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species: role of NOX4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(1): 41–46. DOI: [10.1016/j.bbrc.2015.07.118](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.07.118).
- Li H, Peng C, Zhu C, et al. Hypoxia promotes the metastasis of pancreatic cancer through regulating NOX4/KDM5A-mediated histone methylation modification changes in a HIF1A-independent manner[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 18. DOI: [10.1186/s13148-021-01016-6](https://doi.org/10.1186/s13148-021-01016-6).
- 李丽, 曾普华, 杨仁义, 等. 基于 PPARG/FABP4/GPX4 通路研究淫羊藿苷诱导 HepG2 肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1295–1309. [Li L, Zeng PH, Yang RY, et al. Study on mechanism of icariin-induced ferroptosis in HepG2 hepatoma carcinoma cells through PPARG/FABP4/GPX4 pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(5): 1295–1309.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20231212.703](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20231212.703).
- Yamashita M, Kumazoe M, Onda H, et al. PPAR/PDK4 pathway is involved in the anticancer effects of cGMP in pancreatic cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 672: 154–160. DOI: [10.1016/j.bbrc.2023.06.043](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.06.043).
- Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, et al. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 80–87. DOI: [10.1016/j.slyx.whuznhmedj.com/](https://doi.org/10.1016/j.slyx.whuznhmedj.com/)

- j.smim.2014.01.002.
- 13 Pop VV, Seicean A, Lupan I, et al. IL-6 roles—molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer—a systemic review[J]. *Immunol Lett*, 2017, 181: 45–50. DOI: [10.1016/j.imlet.2016.11.010](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.11.010).
  - 14 Van Duijneveldt G, Griffin MDW, Putoczki TL. Emerging roles for the IL-6 family of cytokines in pancreatic cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(16): 2091–2115. DOI: [10.1042/CS20191211](https://doi.org/10.1042/CS20191211).
  - 15 Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice[J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85–89. DOI: [10.1126/science.aaw9872](https://doi.org/10.1126/science.aaw9872).
  - 16 Tao P, Jiang Y, Wang H, et al. CYP2J2–produced epoxyeicosatrienoic acids contribute to the ferroptosis resistance of pancreatic ductal adenocarcinoma in a PPAR $\gamma$ –dependent manner[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 46(9): 932–941. DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2021.210413](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2021.210413).
  - 17 Zhang Y, Chandra V, Riquelme Sanchez E, et al. Interleukin-17–induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190354. DOI: [10.1084/jem.20190354](https://doi.org/10.1084/jem.20190354).
  - 18 He Z, Wang J, Zhu C, et al. Exosome–derived FGD5–AS1 promotes tumor–associated macrophage M2 polarization–mediated pancreatic cancer cell proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 548: 215751. DOI: [10.1016/j.canlet.2022.215751](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215751).
  - 19 Jeong HO, Lee H, Kim H, et al. Cellular plasticity and immune microenvironment of malignant pleural effusion are associated with EGFR–TKI resistance in non–small–cell lung carcinoma[J]. *iScience*, 2022, 25(11): 105358. DOI: [10.1016/j.isci.2022.105358](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105358).
  - 20 Huang H, Benzonana LL, Zhao H, et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 $\alpha$  pathway with isoflurane and propofol alone and in combination[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1338–1349. DOI: [10.1038/bjc.2014.426](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.426).
  - 21 Chen X, Wu Q, You L, et al. Propofol attenuates pancreatic cancer malignant potential via inhibition of NMDA receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 795: 150–159. DOI: [10.1016/j.ejphar.2016.12.017](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.12.017).
  - 22 Chen J, Zhao CC, Chen FR, et al. KIF4A regulates the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through proliferation and invasion[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8249293. DOI: [10.1155/2021/8249293](https://doi.org/10.1155/2021/8249293).
  - 23 Murase Y, Ono H, Ogawa K, et al. Inhibitor library screening identifies ispinesib as a new potential chemotherapeutic agent for pancreatic cancers[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11): 4641–4654. DOI: [10.1111/cas.15134](https://doi.org/10.1111/cas.15134).
  - 24 López–Hortas L, Pérez–Larrán P, González–Muñoz MJ, et al. Recent developments on the extraction and application of ursolic acid. A review[J]. *Food Res Int*, 2018, 103: 130–149. DOI: [10.1016/j.foodres.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.028).
  - 25 Lin JH, Chen SY, Lu CC, et al. Ursolic acid promotes apoptosis, autophagy, and chemosensitivity in gemcitabine–resistant human pancreatic cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 2053–2066. DOI: [10.1002/ptr.6669](https://doi.org/10.1002/ptr.6669).

收稿日期: 2024 年 03 月 14 日 修回日期: 2024 年 04 月 15 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 牛旭东, 许书齐, 叶磊, 等. 整合数据库筛选胰腺导管腺癌铁死亡核心基因及预后分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(5): 349–359. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403075](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403075).

Niu XD, Xu SQ, Ye L, et al. Screening the core genes of ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma through intergrated databases and the prognosis analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(5): 349–359. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403075](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403075).