



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.11
文章编号: 2095-1264(2023)04-0466-09

生物信息学分析 OLFML2B 基因在胃癌中的 功能及临床预后价值^{*}

欧阳佳凤¹, 刘罗根², 李国庆^{1*}

(南华大学附属第二医院¹消化内科, ²临床医学研究中心, 湖南 衡阳, 421001)

摘要: **目的** 采用生物信息学方法分析 OLFML2B 基因在胃癌中的表达、功能及预后价值。**方法** 从 Oncomine 数据库挖掘胃癌中 OLFML2B 基因的表达信息, 利用 Kaplan-Meier plotter 数据库分析 OLFML2B 在胃癌中的预后价值, 并使用 UALCAN 数据库验证胃癌中 OLFML2B 的表达水平及预后价值, 最终通过 LinkedOmics 数据库探索胃癌中与 OLFML2B 相关的基因及可能的生物学过程。**结果** Oncomine 数据库共纳入了 319 项 OLFML2B 在不同肿瘤中的研究结果, 差异有统计学意义的共 39 项(均表现为 OLFML2B 在肿瘤中高表达), 其中 6 项分析显示 OLFML2B 在胃癌中的表达较正常胃组织明显升高, 包括 324 例样本, 差异有统计学意义 (Fold Change>2, $P<0.0001$)。OLFML2B 表达量与胃癌总体生存率呈负相关, 即 OLFML2B 表达水平越高则患者总体生存率越低 ($P<0.05$)。亚组分析发现, 弥漫型胃癌与胃肠型胃癌患者中, OLFML2B 高表达组总体生存率较低表达组明显缩短 ($P<0.05$)。UALCAN 数据库验证表明, OLFML2B 在胃癌组织中高表达且与胃癌预后相关。此外, LinkedOmics 数据库提示, OLFML2B 可能作为癌基因, 通过影响血管生成、细胞黏附和细胞周期等途径参与胃癌的发生发展。**结论** 与正常胃组织相比, OLFML2B 在胃癌组织中的表达水平明显升高, 其高表达与胃癌患者不良预后相关, 可能成为胃癌预后的生物标志物, 并以癌基因的角色参与胃癌的发生发展。

关键词: 胃癌; 预后; OLFML2B; Oncomine; Kaplan-Meier Plotter

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Functions and prognostic value of OLFML2B in gastric cancer: analysis based on data mining^{*}

OUYANG Jiafeng¹, LIU Luogen², LI Guoqing^{1*}

(¹Department of Gastroenterology, ²Clinical Research Center, the Second Affiliated Hospital of the University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the expression, function and clinical prognostic value of olfactomedin-like 2B (OLFML2B) in gastric cancer by bioinformatics methods. **Methods** The OLFML2B expression data were collected from Oncomine database. Correlation between the OLFML2B expression and the prognosis of gastric cancer were analyzed through Kaplan-Meier plotter database. Then the UALCAN online database was used to verify the expression and prognostic role of OLFML2B in gastric cancer. Finally, the genes associated with OLFML2B in gastric cancer and their possible biological processes were explored through LinkedOmics database. **Results** Of the 319 studies from Oncomine database analyzing the OLFML2B expression in different types of tumors, 39 studies showed statistical differences (OLFML2B expression was up-regulated in cancers in the 39 studies). Among them, 6 studies, which included 324 samples, revealed that OLFML2B was highly expressed in gastric cancer when compared with normal gastric tissue (fold change>2, $P<0.0001$). Furthermore, the

^{*}基金项目:湖南省卫生计生委 2017 年度第二批科研计划项目(A2017014);2020 年湖南省研究生科研创新项目(CX20200977)。

作者简介:欧阳佳凤,女,硕士研究生,研究方向:消化系统肿瘤防治研究。

^{*}通信作者:李国庆,男,博士,教授,研究方向:消化系统肿瘤防治研究。

expression of OLFML2B was negatively correlated with the overall survival (OS) of gastric cancer patients, indicating that the high expression of OLFML2B was associated with the poor OS ($P < 0.05$). Besides, subgroup analysis revealed that, in regard to diffuse or gastrointestinal gastric cancer patients, the survival time of OLFML2B-upregulated patients was shorter than that of OLFML2B-downregulated patients ($P < 0.05$). The same upregulated status and prognostic role of OLFML2B in gastric cancer were confirmed in UALCAN database. Finally, LinkedOmics database suggested that OLFML2B may be involved in the development of gastric cancer via serving as an oncogene and influencing angiogenesis, cell adhesion, and cell cycle. **Conclusions** The expression of OLFML2B was significantly upregulated in gastric cancer tissue, and its high expression was associated with the poor prognosis of gastric cancer patients. OLFML2B has the potential to serve as a biomarker for prognostic prediction of gastric cancer. It may work as an oncogene to influence the occurrence and development of gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer; Prognosis; OLFML2B; Oncomine; Kaplan–Meier plotter

前言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,虽然近年来其总体发生率及死亡率均呈现下调趋势,但在肿瘤发生与死亡中所占比重仍不容小觑。根据最新统计结果,胃癌的发生率和死亡率在全球肿瘤中分别居第五位和第四位,而在我国均居第三位^[1-2]。胃癌的发生与幽门螺杆菌感染、EB病毒感染、非甾体抗炎药的使用以及吸烟、饮酒等不良生活习惯存在明显相关性,控制这些危险因素对于胃癌的预防作用已逐渐显现;然而,胃癌的早期诊断及治疗方法尚未见明显提高,这在一定程度上导致了胃癌患者的高死亡率^[3-4]。因此,寻找灵敏度和特异度高的分子标志物并将其应用于胃癌早期诊断及治疗,对于改善患者预后至关重要。

OLFML2B (olfactomedin-like 2B) 又称 photomedin-2, 属于嗅觉蛋白 (olfactomedin, OLF) 家族第 IV 亚科, 是一种分泌型糖蛋白^[5]。OLF 家族成员在神经发育和肿瘤发生发展中发挥着重要作用, 其中以 OLFM4 在肿瘤中的研究最为广泛, 它通过抑制细胞凋亡和增强细胞间黏附等方式促进肿瘤的生长和转移^[6]; 而 OLFM1 能抑制 NF- κ B 信号通路, 进而阻止结直肠癌细胞的增殖与迁移^[7]; OLFML2B 在肿瘤中的作用及机制目前尚不明确, 虽然已有文献表明其在胃癌组织中呈高表达^[8], 但该研究样本量小, 且 OLFML2B 在胃癌发生发展中的作用及机制尚待阐明。因此, 本研究通过 Oncomine、Kaplan–Meier plotter 及 UALCAN 数据库挖掘 OLFML2B 在胃癌中的表达情况及预后价值, 并利用 LinkedOmics 数据库及 GSEA 富集分析探索 OLFML2B 参与胃癌发生发展的主要生物学过程, 以期为 OLFML2B 在胃癌中的研究提供理论支持。

1 资料和方法

1.1 获取目标基因 在 Oncomine 数据库 (<http://www.oncomine.org>) 中键入以下筛选条件: 1) Analysis Type: Cancer vs. Normal Analysis; 2) Cancer Type: Gastric Cancer; 3) Data Type: mRNA; 4) 其它条件 (Over-expression, “Compare” all analyses, $P < 0.05$)。

1.2 Oncomine 数据库中目标基因的表达情况 依次设置以下限定条件: 1) Gene: OLFML2B; 2) Analysis Type: Cancer vs. Normal Analysis; 3) Data Type: mRNA; 4) Visualize: Gene Summary View; 5) Cancer Type: Gastric Cancer; 6) 排序方式: Over-expression; 7) 临界值设定 (P -value < 0.0001 , Fold Change > 2 , Gene Rank = Top 10%)。所得结果绘制成三线表。

1.3 Kaplan–Meier plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 分析胃癌患者的生存周期 限定条件设置为: 1) Cancer: Gastric Cancer; 2) Gene: OLFML2B (Affymetrix ID: 213125_at); 3) Split patients by: median; 4) Survival: OS。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

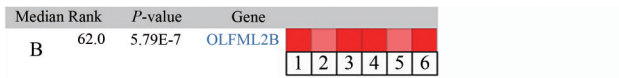
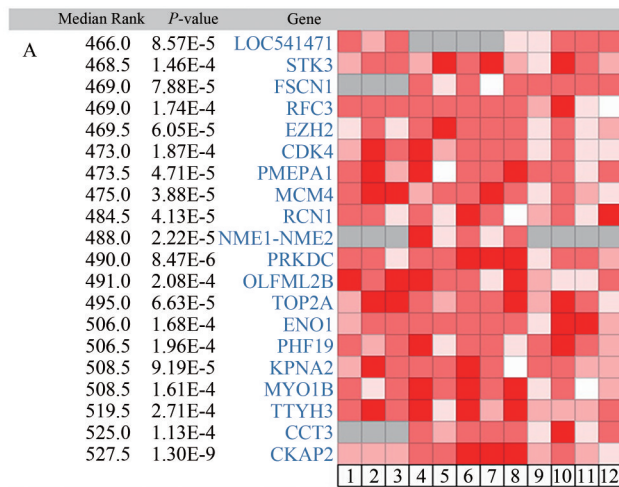
1.4 UALCAN 数据库验证目标基因在胃癌中的表达及预后评估 在 UALCAN 数据库 (<https://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>) 的 “TCGA analysis” 中设置以下限定条件: 1) Gene: OLFML2B; 2) Cancer Type: Stomach adenocarcinoma。查询 OLFML2B 在胃癌患者中的表达情况及生存相关性, $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

1.5 目标基因的功能预测 在 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/login.php>) 的 LinkFinder 模块设置以下条件: 1) Cancer Cohort: Stomach adenocarcinoma (STAD); 2) Dataset: RNAseq; 3) Dataset Attribute: OLFML2B; 4) Target Dataset: RNAseq;

5) Statistical Method: Pearson Correlation test。在 LinkInterpreter 模块中选择: 1) Select Tool: Gene Set Enrichment Analysis (GSEA); 2) Enrichment Analysis: GO Analysis 或 KEGG Pathway; 3) Rank Criteria (from LinkFinder Result): P-value; 4) Minimum Number of Genes: 3; 5) Simulations: 500。

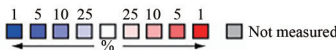
2 结果

2.1 获取目标基因 OLFML2B 共纳入 12 项研究,



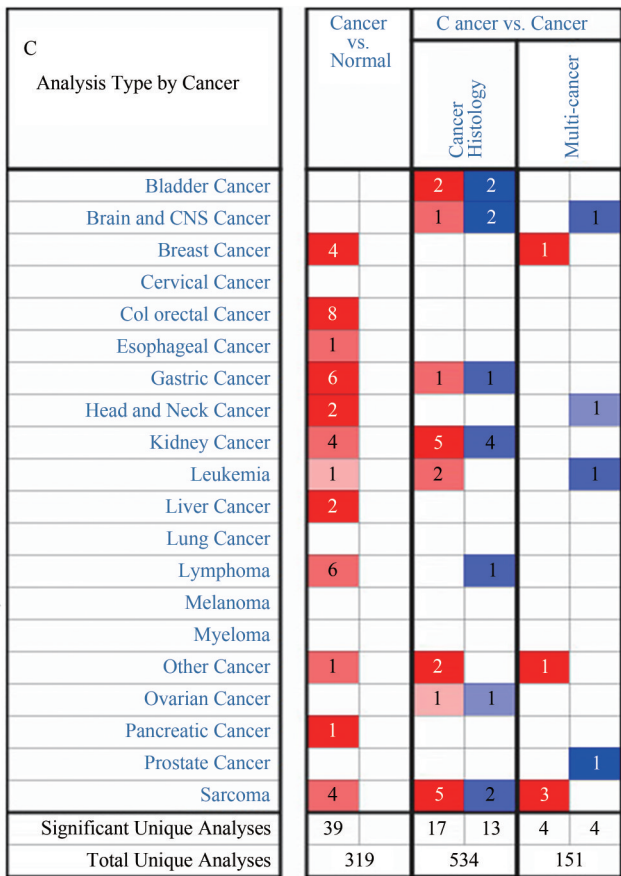
Legend

- Diffuse Gastric Adenocarcinoma vs. Normal
Chen Gastric, Mol Biol Cell, 2003
- Gastric Intestinal Type Adenocarcinoma vs. Normal
Chen Gastric, Mol Biol Cell, 2003
- Gastric Mixed Adenocarcinoma vs. Normal
Chen Gastric, Mol Biol Cell, 2003
- Diffuse Gastric Adenocarcinoma vs. Normal
Cho Gastric, Clin Cancer Res, 2011
- Gastric Intestinal Type Adenocarcinoma vs. Normal
Cho Gastric, Clin Cancer Res, 2011
- Gastric Cancer vs. Normal
Cui Gastric, Nucleic Acids Res, 2011



The rank for a gene is the median rank for that gene across each of the analyses.
 The P-value for a gene is its P-value for the median-ranked analysis.

对胃癌组织及癌旁正常组织中差异表达的 mRNA 进行了分析。选取高表达的数据集, 综合比较 12 项研究中各基因的表达情况, 按照中位秩次从小到大的顺序进行筛选, 选择在所有研究中差异均有统计学意义且在胃癌中报道尚不详细的基因。综合 12 项研究的结果, OLFML2B 基因的中位秩次为 491, $P=0.000208$ (图 1A)。



注: (A) 12 个数据集分析胃癌中基因的上调情况; (B) 6 个数据集荟萃分析 OLFML2B 在胃癌中的表达水平; (C) OLFML2B 在常见肿瘤中的表达情况。

Note: (A) Comparison of all genes according to the 12 gastric cancer analyses; (B) Comparison of OLFML2B according to the 6 gastric cancer analyses; (C) Cancer summary of OLFML2B mRNA.

图 1 Oncomine 数据库筛选目标基因及分析目标基因在肿瘤中的表达情况

Fig. 1 Oncomine database was used to select target gene and analyze their differential expression in tumor

2.2 常见肿瘤中 OLFML2B 的表达情况 Oncomine 数据库共收录了 319 项肿瘤与正常组织中 OLFML2B mRNA 差异表达的研究结果, 差异有统计学意义的共 39 项 ($P < 0.0001$, Fold Change > 2 , Gene Rank = Top 10%), 且 OLFML2B 在肿瘤组织中均呈高表达。在结直肠癌中有 8 项研究提示 OLFML2B 高

表达, 在胃癌和淋巴瘤中均有 6 项研究提示 OLFML2B 高表达, 在乳腺癌、肾癌和肉瘤中各有 4 项研究提示 OLFML2B 高表达; 此外, 在头颈癌、肝癌、食管癌、胰腺癌及白血病中, OLFML2B 均呈现高表达状态 (图 1C)。

2.3 OLFML2B 在胃癌中的表达情况 Oncomine

数据库中,关于 OLFML2B mRNA 在胃癌及正常组织中差异性表达的研究共有 5 项,包含 12 个数据集^[9-13]。其中 3 项研究的 6 个数据集表明,胃癌中 OLFML2B mRNA 的表达水平是正常组织中的 2 倍以上,差异有统计学意义($P < 0.0001$),且基因秩次排在前 10%;样本涵盖弥漫型胃腺癌、胃肠型胃腺

癌、混合型胃腺癌与正常胃组织,共 324 例,文章分别发表在 *Mol Biol Cell*、*Clin Cancer Res*、*Nucleic Acids Res* 杂志。我们对这 6 项结果进行荟萃分析发现,与正常组织相比,胃癌组织中 OLFML2B 表达明显上调,OLFML2B 在所有基因中的中位秩次为 62, $P < 0.0001$,差异有统计学意义(表 1、图 1B)。

表 1 胃癌中 OLFML2B 基因在 12 个数据集的过表达情况

Tab. 1 Overexpression of OLFML2B in gastric cancer according to 12 different analyses

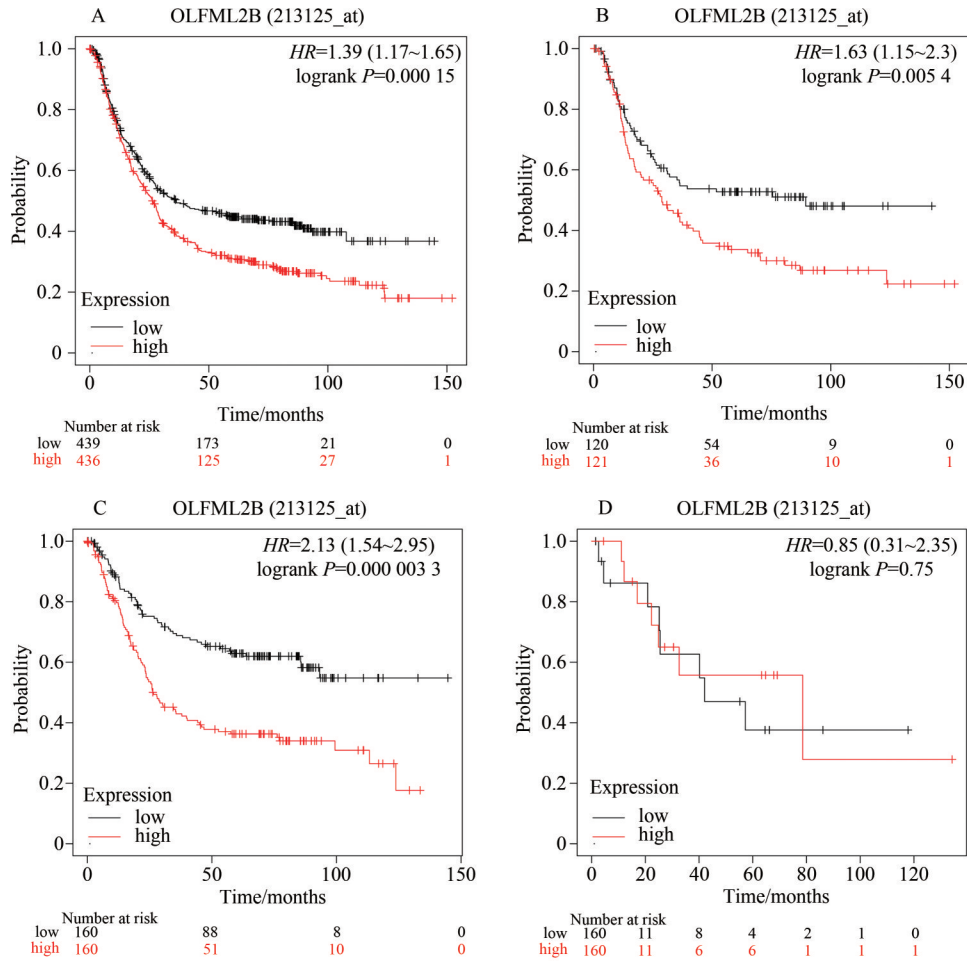
文献	肿瘤类型	组织		差异倍数	P
		肿瘤	正常		
Cui ^[9]	胃癌 r	80	80	2.109	<0.0001
Wang ^[10]	胃癌	12	15	3.344	<0.001
Chen ^[11]	胃肠型胃癌	57	20	2.553	<0.0001
	弥漫型胃癌	10	20	3.746	<0.0001
	混合型胃癌	7	20	4.578	<0.0001
Cho ^[12]	弥漫型胃癌	31	19	2.436	<0.0001
	胃肠型胃癌	20	19	2.101	<0.0001
	混合型胃癌	10	19	1.529	<0.01
	胃腺癌	4	19	2.044	<0.05
D'Errico ^[13]	胃肠型胃癌	26	31	2.205	<0.0001
	弥漫型胃癌	6	31	2.303	<0.01
	混合型胃癌	4	31	6.355	<0.01

2.4 OLFML2B 表达与胃癌患者预后之间的关系 使用 Kaplan–Meier plotter 数据库对 OLFML2B 表达水平与胃癌患者总体生存的相关性进行挖掘,基因探针 Affymetrix ID 为 213125_at。综合年龄、性别、临床分期、病理分型和治疗方式等临床病理特征对胃癌患者的预后进行多因素 COX 回归分析,得到胃癌患者中 OLFML2B 表达水平的生存曲线。结果表明,OLFML2B 表达水平与胃癌患者总体生存时间呈明显负相关,相较于低表达组,OLFML2B 高表达患者总体生存时间明显缩短($P < 0.05$, $HR = 1.39$) (图 2A)。根据 Lauren 分型进行亚组分析发现,在弥漫型及胃肠型胃癌中,OLFML2B 表达水平越高,患者预后越差($P < 0.05$, $HR > 1.5$) (图 2B、图 2C);然而混合型胃癌患者的总体生存期与 OLFML2B 表达水平不存在统计学相关性($P > 0.05$) (图 2D)。

2.5 基于 UALCAN 验证 OLFML2B 在胃癌中的表达及预后 在 UALCAN 数据库中基于 TCGA 数据进行分析发现:相较于正常组织,胃癌组织中 OLFML2B 表达水平显著升高($P < 0.0001$) (图 3A);在正常组织与高、中、低分化胃癌组织中,OLFML2B 表达水平呈上升趋势,低分化组 OLFML2B 表达水

平明显高于高分化组及正常组(图 3B);生存分析结果表明,OLFML2B 表达水平越高,患者总体生存时间越短($P < 0.05$) (图 3C)。

2.6 OLFML2B 的功能预测 使用 LinkedOmics 数据库的 LinkFinder 模块在 415 例胃癌患者中挖掘与 OLFML2B 表达存在相关性的基因,共获得 20 225 个基因。其中,OLFML2B 表达水平与 4 915 个基因呈明显正相关(red dots),而与 4 135 个基因呈明显负相关(green dots)($FDR < 0.01$) (图 4A);根据 Pearson 相关系数大小,将位于正相关或负相关前 50 位的基因以热图的方式展示(图 4B、图 4C)。在 LinkInterpreter 模块中采用 GSEA 工具进行富集分析,发现这些与 OLFML2B 表达相关的基因大多分布在细胞外基质、细胞膜表面受体复合物及核糖体前体等部位,主要参与血管生成、细胞间黏附、核苷酸切除修复及翻译延续等生物学过程,此外,它们也在构成细胞外基质、活化受体、结合细胞因子、rRNA 以及核糖核蛋白复合体等过程中发挥重要作用。KEGG 通路分析表明,其主要富集在黏着斑、细胞黏附分子、过氧化物酶体及核糖体起源相关的通路中(图 5)。



注：(A)所有胃癌中 OLFML2B 的生存相关性(界值：406)；(B)弥漫型胃癌中 OLFML2B 的生存相关性(界值：396)；(C)胃肠型胃癌中 OLFML2B 的生存相关性(界值：328)；(D)混合型胃癌中 OLFML2B 的生存相关性(界值：383)。

Note: (A) Gastric cancer (cutoff value: 406); (B) Diffused gastric adenocarcinoma (cutoff value: 396); (C) Gastric intestinal type adenocarcinoma (cutoff value: 328); (D) Gastric mixed adenocarcinoma (cutoff value: 383).

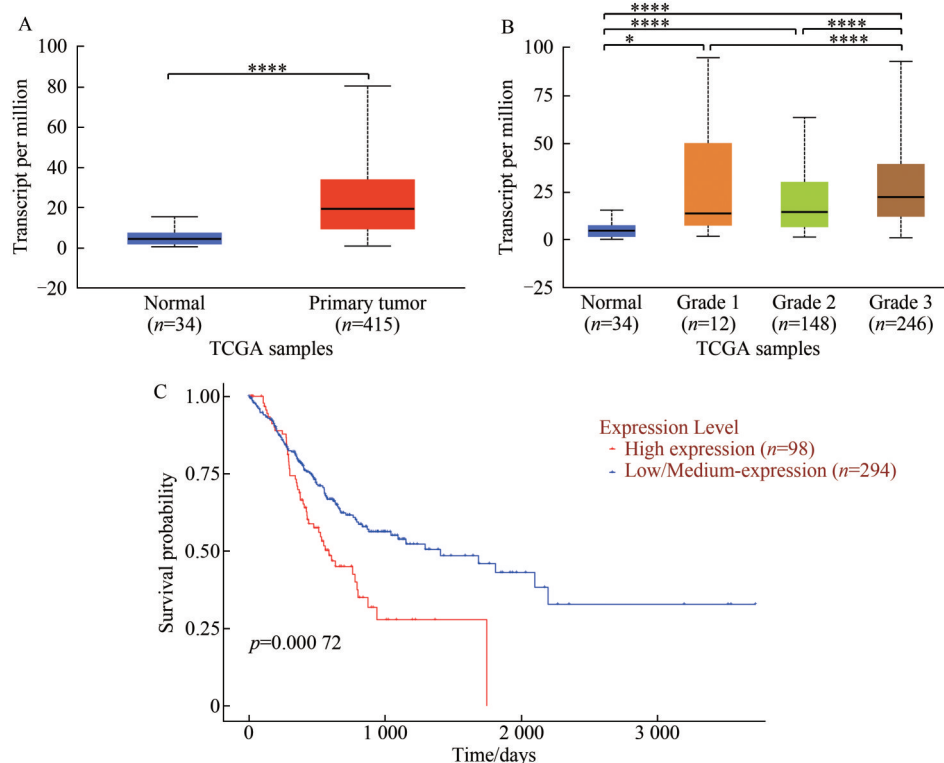
图 2 Kaplan-Meier plotter 数据库中 OLFML2B 表达与不同类型胃癌患者预后的关系(分组依据:中位数)

Fig. 2 Relationship between OLFML2B expression and gastric cancer prognosis in Kaplan-Meier plotter database (grouped by median)

3 讨论

OLF 最早发现于蛙的嗅觉神经上皮,其 C' 末端存在一处约 250 个氨基酸的片段,被命名为“嗅觉结构域(OLF 结构域)”,含有该结构域的蛋白被归为 OLF 家族^[14]。大多数 OLF 家族成员属于分泌型糖蛋白,Zeng 等^[5]根据分子结构及功能上的差异将其分为七个亚型,其中 OLFML2B 属于 IV 亚型,定位于染色体 1q23.3。该分子最早于鼠视网膜中被发现,并在多种组织中被检测到^[15]。OLF 家族不仅参与神经系统发育及免疫反应等正常生理活动的调节,在许多病理性改变如青光眼和肿瘤的发生过程中同样发挥着重要作用^[16]。其中,OLF4 与肿瘤的相

关性已在乳腺癌^[17-18]、肝癌^[19]、食管癌^[20]、肺癌^[21]、胃癌^[22-24]等多种肿瘤中得到证实。研究发现,OLF4 在正常胃黏膜上几乎不表达,在慢性胃炎时开始表达在胃腺峡部,而在肠上皮化生时表达显著增加^[23]。OLF4 在胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织,然而,相较于进展期、低分化或出现淋巴结转移的胃癌,OLF4 在早期、中-高分化以及无淋巴结转移胃癌中的表达水平往往更高^[23-24]。类似的现象在结直肠癌中也有出现,但原因尚未明确^[6]。体外实验表明,OLF4 作为一种抗凋亡分子,抑制其表达既能延缓细胞周期的 G₁ 期向 S 期转化,也能通过激活 Caspase-3 促进 H₂O₂ 或 TNF- α 诱导的细胞凋亡^[22],可见 OLF4 在胃癌进展过程中具



注：(A) OLFML2B 在胃癌及癌旁组织的表达；(B) OLFML2B 在不同分化程度的胃癌中的表达 (Grade 1: 高分化型, Grade 2: 中分化型, Grade 3: 低分化型); (C) OLFML2B 表达水平对胃癌患者生存的影响 (分组依据: 上四分位数)。* $P < 0.05$, **** $P < 0.0001$ 。

Note: (A) Expression of OLFML2B in gastric cancer based on sample types; (B) Expression of OLFML2B in gastric cancer based on tumor grade (Grade 1: well differentiated, Grade 2: moderately differentiated; Grade 3: poorly differentiated); (C) Effect of OLFML2B expression level on gastric cancer patient's survival (grouped by upper quartile). * $P < 0.05$, **** $P < 0.0001$.

图 3 UALCAN 数据库中 OLFML2B 在胃癌中的表达及预后价值

Fig. 3 Expression and prognostic value of OLFML2B in gastric cancer (UALCAN)

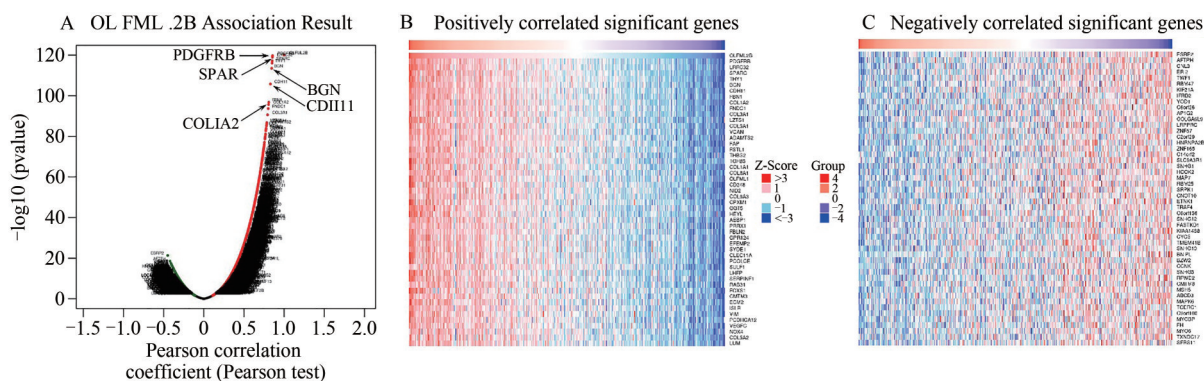


图 4 胃癌中 OLFML2B 的相关基因 (LinkedOmics)

Fig. 4 Genes correlated with OLFML2B in gastric cancer (LinkedOmics)

有重要作用。Liu 等^[8]通过分析 TCGA 数据库发现胃癌组织中 OLFML2B 呈高表达,并在 13 例胃癌患者中进行验证,发现其表达水平与侵袭深度及 TNM 分期呈正相关。然而该研究样本量小,且尚无 OLFML2B 参与胃癌发生发展的机制探索。因此,本研究进一步通过数据库信息挖掘的方式为

OLFML2B 在胃癌中的表达情况及预后相关性提供更多依据,并探讨其影响胃癌发生发展的机制,为未来的研究提供指导。

Oncomine 数据库是全球公认的集数据收集、标准化及分析于一体大型肿瘤芯片数据库,从中能挖掘肿瘤相关基因的表达情况及临床相关性等

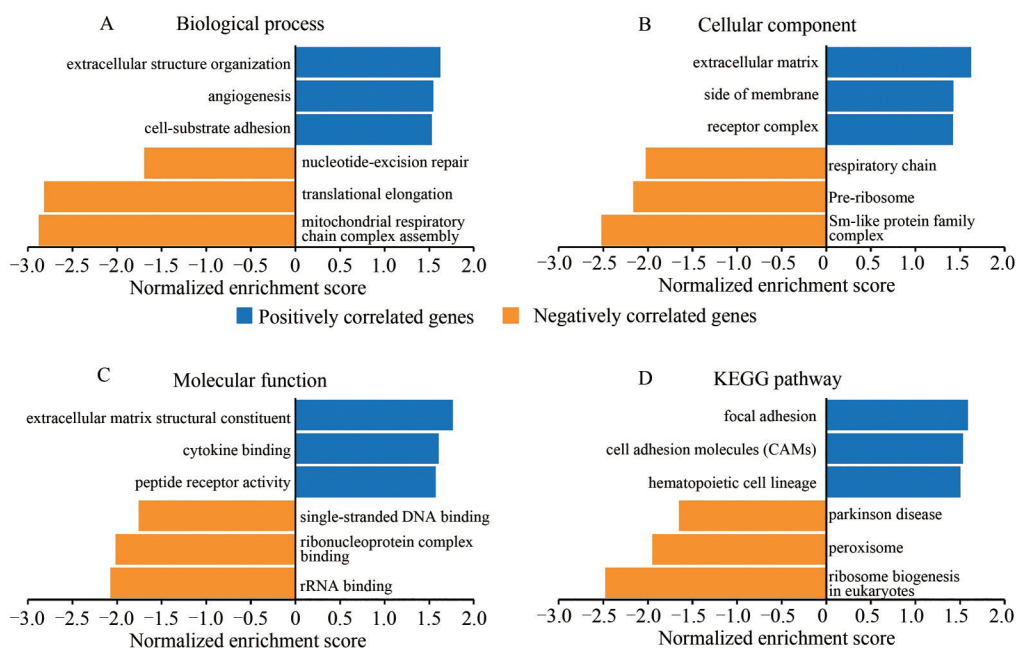


图 5 胃癌中 OLFML2B 相关基因主要富集注释和 KEGG 通路

Fig. 5 The main enriched GO annotations and KEGG pathways of genes correlated with OLFML2B in gastric cancer

众多信息^[25]。使用 Oncomine 数据库分析 OLFML2B 在常见肿瘤中的表达,发现 39 项研究结果显示 OLFML2B 在肿瘤中呈高表达,且表达水平达正常组织的 2 倍以上($P < 0.0001$),肿瘤类型涵盖结直肠癌、胃癌、淋巴瘤、乳腺癌、肾癌和恶性肉瘤等。进一步分析 OLFML2B 在胃癌中的表达水平,发现所有研究均显示 OLFML2B 在胃癌中高表达,且共包含 324 例样本的 6 项研究表明胃癌组织中 OLFML2B 的表达水平是正常组织的 2 倍以上,差异有统计学意义($P < 0.0001$, Gene Rank=Top 10%)。对以上 6 项结果进行荟萃分析发现,OLFML2B 在所有高表达基因中的排名上升至第 62 位。

Kaplan-Meier Plotter 数据库收集了来自 GEO、EGA 和 TCGA 的基因芯片及 RNA-seq 数据,目的在于发现具有预后价值的肿瘤生物学标志物。目前,该数据库能评估 54 000 多个基因在 21 类肿瘤中的预后价值,其中最大的数据集是包含乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌在内的基因芯片数据。2016 年, Szász 等^[26]率先将多个独立数据集中的 1 065 例胃癌样本纳入 Kaplan-Meier Plotter 数据库,并采用单变量及多变量 COX 回归分析方法验证了 2012—2015 年报道的胃癌中生存相关性生物标志物的预后价值。本研究采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 OLFML2B 在胃癌患者中的预后价值,发现

OLFML2B 高表达患者的总体生存时间明显缩短,可见 OLFML2B 可能导致胃癌患者预后不良;亚组分析结果显示,胃肠型胃癌及弥漫型胃癌患者中,OLFML2B 高表达均提示不良预后,而混合型胃癌患者的预后与 OLFML2B 表达水平无明显相关。

在 UALCAN 数据库^[27]中基于 TCGA 数据验证 OLFML2B 在胃癌中的表达情况及生存相关性,所得结果与 Oncomine 数据库及 Kaplan-Meier Plotter 数据库吻合,提示 OLFML2B 对胃癌的发生发展起促进作用。

LinkedOmics 数据库是一个以 TCGA 和 CPTAC 数据为基础,可对 32 类肿瘤的 miRNA、mRNA、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)、甲基化、基因突变情况和临床数据进行综合分析的多维数据库。该数据库包含三个模块:LinkFinder 模块可自由探索感兴趣的分子或临床属性与其他属性之间的关系;LinkCompare 模块可对 LinkFinder 模块所得结果进行比较,便于多组学及多种肿瘤类型的分析;而 LinkInterpreter 模块提供富集分析工具 ORA (Overrepresentation Enrichment Analysis) 和 GSEA (Gene Set Enrichment Analysis),可将 LinkFinder 模块中发现的关联进一步转换为生物学过程^[28]。LinkedOmics 数据库发现胃癌中存在大量与 OLFML2B 共表达的基因,在相关性最强的前 10 位

基因中, PDGFRB^[29]、SPARC^[30]、BGN^[31]、CDH11^[32]和 COL1A2^[33]等基因在胃癌中均发挥促癌作用, 提示 OLFML2B 可能在胃癌中充当癌基因的角色。富集分析结果表明, 这些与 OLFML2B 相关的基因主要参与血管生成、细胞间黏附、核苷酸切除修复及翻译延续等生物学过程, 而且大多富集在黏着斑、细胞黏附分子、过氧化物酶体及核糖体起源相关的通路中。这些生物学过程及通路与肿瘤的发生发展密切相关, 进一步提示 OLFML2B 在胃癌中具有重要作用。

总之, 通过基因芯片数据库挖掘胃癌中 OLFML2B 基因的相关信息, 避免了样本量不足、研究方法单一、目标人群缺乏代表性等因素造成的偏倚。我们发现, OLFML2B 在胃癌中明显高表达, 往往提示胃癌患者预后不良, 很可能成为胃癌预后评估的生物学标志物, 而且, 该分子与多种癌基因的表达存在明显正相关。结合富集分析结果, 我们推测 OLFML2B 可能通过影响血管生成、细胞黏附和细胞周期等途径参与胃癌的发生发展。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] QIU H B, CAO S M, XU R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1037–1048. DOI: 10.1002/cac2.12197.
- [3] SITARZ R, SKIERUCHA M, MIELKO J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 239–248. DOI: 10.2147/CMAR.S149619.
- [4] PETRYSZYN P, CHAPELLE N, MATYSIAK-BUDNIK T. Gastric cancer: where are we heading? [J]. Dig Dis, 2020, 38(4): 280–285. DOI: 10.1159/000506509.
- [5] ZENG L C, HAN Z G, MA W J. Elucidation of subfamily segregation and intramolecular coevolution of the olfactomedin-like proteins by comprehensive phylogenetic analysis and gene expression pattern assessment [J]. FEBS Lett, 2005, 579(25): 5443–5453. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.08.064.
- [6] 谈维钺, 周子民. 嗅觉介导素 4 与肿瘤发生和发展关系的研究进展 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2014, 54(1): 92–96. DOI: 10.1093/carcin/bgr065.
- [7] SHI W, YE Z H, ZHUANG L, et al. Olfactomedin 1 negatively regulates NF- κ B signalling and suppresses the growth and metastasis of colorectal cancer cells [J]. J Pathol, 2016, 240(3): 352–365. DOI: 10.1002/path.4784.
- [8] LIU J X, LIU Z, ZHANG X Z, et al. Bioinformatic exploration of OLFML2B overexpression in gastric cancer base on multiple analyzing tools [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 227. DOI: 10.1186/s12885-019-5406-x.
- [9] CUI J, CHEN Y B, CHOU W C, et al. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(4): 1197–1207. DOI: 10.1093/nar/gkq960.
- [10] WANG Q, WEN Y G, LI D P, et al. Upregulated INHBA expression is associated with poor survival in gastric cancer [J]. Med Oncol, 2012, 29(1): 77–83. DOI: 10.1007/s12032-010-9766-y.
- [11] CHEN X, LEUNG S Y, YUEN S T, et al. Variation in gene expression patterns in human gastric cancers [J]. MBoC, 2003, 14(8): 3208–3215. DOI: 10.1091/mbc.e02-12-0833.
- [12] CHO J Y, LIM J Y, CHEONG J H, et al. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1850–1857. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-2180.
- [13] D'ERRICO M, DE RINALDIS E, BLASI M F, et al. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(3): 461–469. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.032.
- [14] TOMAREV S I, NAKAYA N. Olfactomedin domain-containing proteins: possible mechanisms of action and functions in normal development and pathology [J]. Mol Neurobiol, 2009, 40(2): 122–138. DOI: 10.1007/s12035-009-8076-x.
- [15] FURUTANI Y, MANABE R I, TSUTSUI K, et al. Identification and characterization of photomedins: novel olfactomedin-domain-containing proteins with chondroitin sulphate-E-binding activity [J]. Biochem J, 2005, 389(Pt 3): 675–684. DOI: 10.1042/BJ20050120.
- [16] ANHOLT R R H. Olfactomedin proteins: central players in development and disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2014, 2: 6. DOI: 10.3389/fcell.2014.00006.
- [17] VALO I, RARO P, BOISSARD A, et al. OLFM4 expression in ductal carcinoma *in situ* and in invasive breast cancer cohorts by a SWATH-based proteomic approach [J]. Proteomics, 2019, 19(21/22): e1800446. DOI: 10.1002/pmic.201800446.
- [18] MAYAMA A, TAKAGI K, SUZUKI H, et al. OLFM4, LY6D and S100A7 as potent markers for distant metastasis in estrogen receptor-positive breast carcinoma [J]. Cancer Sci, 2018, 109(10): 3350–3359. DOI: 10.1111/cas.13770.
- [19] YE L T, KRIEGL L, REITER F P, et al. Prognostic significance and functional relevance of olfactomedin 4 in early-stage hepatocellular carcinoma [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(1): e00124. DOI: 10.14309/ctg.000000000000124.
- [20] SUZUKI L, KATE F J CTEN, GOTINK A W, et al. Olfactomedin 4 (OLFM4) expression is associated with nodal metastases in esophageal adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0219494. DOI: 10.1371/journal.pone.0219494.
- [21] GAO X Z, WANG G N, ZHAO W G, et al. Blocking OLFM4/HIF-1 α axis alleviates hypoxia-induced invasion, epithelial-mesenchymal transition, and chemotherapy resistance in non-small-cell lung cancer [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9): 15035–15043. DOI: 10.1002/jcp.28144.
- [22] LIU R H, YANG M H, XIANG H, et al. Depletion of OLFM4 gene inhibits cell growth and increases sensitization to hydrogen peroxide and tumor necrosis factor- α induced-apoptosis in gastric cancer cells [J]. J Biomed Sci, 2012, 19(1): 38.

- DOI: 10.1186/1423-0127-19-38.
- [23] JANG B G, LAN LEE B, KIM W H. Olfactomedin-related proteins 4 (OLFM4) expression is involved in early gastric carcinogenesis and of prognostic significance in advanced gastric cancer [J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(3): 285-294. DOI: 10.1007/s00428-015-1793-9.
- [24] LUO Z Y, ZHANG Q, ZHAO Z S, et al. OLFM4 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11): 1713-1720. DOI: 10.1007/s00432-011-1042-9.
- [25] RHODES D R, KALYANA-SUNDARAM S, MAHAVISNO V, et al. OncoPrint 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(2): 166-180. DOI: 10.1593/neo.07112.
- [26] SZÁSZ A M, LÁNCZKY A, NAGY Á, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49322-49333. DOI: 10.18632/oncotarget.10337.
- [27] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMAN-YA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658. DOI: 10.1016/j.neo.2017.05.002.
- [28] VASAIKAR S V, STRAUB P, WANG J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956-D963. DOI: 10.1093/nar/gkx1090.
- [29] WANG G H, SHI B, FU Y N, et al. Hypomethylated gene *NRPI* is co-expressed with *PDGFRB* and associated with poor overall survival in gastric cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1334-1341. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.023.
- [30] GAO Y Y, HAN R B, WANG X, et al. Change of SPARC expression after chemotherapy in gastric cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1): 33-40. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.0023.
- [31] PINTO F, SANTOS-FERREIRA L, PINTO M T, et al. The extracellular small leucine-rich proteoglycan biglycan is a key player in gastric cancer aggressiveness [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1330. DOI: 10.3390/cancers13061330.
- [32] ZHANG J X, HE W L, FENG Z H, et al. A positive feedback loop consisting of C12orf59/NF- κ B/CDH11 promotes gastric cancer invasion and metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 164. DOI: 10.1186/s13046-019-1114-2.
- [33] PAN H Y, DING Y L, JIANG Y G, et al. LncRNA LIFR-AS1 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cell via miR-29a-3p/COL1A2 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 7. DOI: 10.1186/s12935-020-01644-7.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 欧阳佳凤, 刘罗根, 李国庆. 生物信息学分析 OLFML2B 基因在胃癌中的功能及临床预后价值[J]. 肿瘤药理学, 2023, 13(4): 466-474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.11.

Cite this article as: OUYANG Jiafeng, LIU Luogen, LI Guoqing. Functions and prognostic value of OLFML2B in gastric cancer: analysis based on data mining [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 466-474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.11.