



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.004
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.004
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(9):1097-1104.

· 专题研究 ·

基于生物信息学方法的胰腺导管腺癌预后风险标志物筛选

张志鹏, 陆晔斌, 陈泓西, 夏华, 孙维佳

(中南大学湘雅医院 胆胰外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 应用生物信息学方法筛选胰腺导管腺癌的预后风险标志物。

方法: 从TCGA数据库下载胰腺导管腺癌患者的临床资料、miRNA和基因表达谱数据。然后应用弹性网络Cox比例风险回归(EN-Cox)模型、受试者工作特征(ROC)曲线和生存分析筛选出与胰腺导管腺癌预后风险明显相关的miRNA和基因。最后,对筛选到的预后风险基因与miRNA的潜在靶基因进行文献挖掘及功能分析。

结果: 经过数据预处理,共得到137例胰腺导管腺癌患者的完整临床资料及797个miRNA和19 969个基因表达谱数据。基于 $\lambda=0.107$ 的参数值,EN-Cox分析筛选出了包括54个基因和5个miRNA在内的59个潜在的预后风险因素;根据ROC曲线确定病例分组的截断值,并绘制Kaplan-Meier曲线,最后共筛选出17个胰腺导管腺癌预后风险标志物(均 $P<0.05$),包括16个基因和1个miRNA(miRNA-125a)。在16个预后风险基因中,谷胱甘肽S转移酶 $\mu 4$ (GSTM4)、可诱导T细胞共刺激分子配体(ICOSLG)、精子发生相关2(SPATA2)同时又是miRNA-125a的靶基因;只有GATA结合蛋白1(GATA1)为转录因子编码基因。

结论: 所筛选的因子在胰腺癌中的作用还有待阐明,并有望成为判断胰腺导管腺癌预后的指标及治疗靶点。

关键词

胰腺肿瘤; 癌, 导管; 生物标记, 肿瘤; 计算生物学
中图分类号: R735.9

Screening of prognostic risk markers for pancreatic ductal adenocarcinoma based on bioinformatics approaches

ZHANG Zhipeng, LU Yebin, CHEN Hongxi, XIA Hua, SUN Weijia

(Department of Pancreatobiliary Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To identify the prognostic risk markers for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) through bioinformatics approaches.

Methods: The clinical information and data of miRNA and gene expression profiles of PDAC patients were downloaded from TCGA website. Then, the miRNAs and genes significantly related to the prognostic risk of PDAC were screened successively by Elastic Net Cox's proportional risk regression hazards model (EN-Cox), the receiver operating characteristic (ROC) curve and survival analyses. Finally, literature mining and function

基金项目: 湖南省重点研发计划应用基础研究重点项目(2016JC2040)。

收稿日期: 2017-05-19; 修订日期: 2017-08-14。

作者简介: 张志鹏, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胰腺、胆道疾病临床及基础方面的研究。

通信作者: 孙维佳, Email: sunweijia2009@126.com

analyses were conducted on the significant prognostic risk genes and the potential target genes of the significant prognostic risk miRNAs.

Results: After data preprocessing, the complete clinical records and data of expression profiles of total of 797 miRNAs and 19 969 genes in 137 PDAC patients were obtained. Based on the parameter λ (0.107), 59 potential prognostic risk factors that included 54 genes and 5 miRNAs were screened via EN-Cox analysis. After grouping of the patients according to the cutoff values derived from the ROC curves and then drawing of Kaplan-Meier curves, 17 significant prognostic risk markers were finally identified (all $P < 0.05$), including 16 genes and 1 miRNA (miRNA-125a). Among the 16 prognostic risk genes, glutathione S-transferase mu 4 (*GSTM4*), inducible T-cell co-stimulator ligand (*ICOSLG*) and spermatogenesis associated 2 (*SPATA2*) were simultaneously the target genes of miRNA-125a; GATA binding protein 1 (*GATA1*) was the only one transcription factor encoding gene.

Conclusion: The functions of these screened candidates in PDAC still need to be elucidated, and they may probably be used as prognostic risk indicators and even therapeutic targets of PDAC.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Carcinoma, Ductal; Biomarkers, Tumor; Computational Biology

CLC number: R735.9

胰腺癌是目前最难诊治的恶性肿瘤之一，其病死率几乎与发病率持平。据统计，2015年美国胰腺癌新发48 960例，死亡40 560例，病死率在男女性别中均排第4位^[1]。在全球范围内，预计2015年胰腺癌新发病例达到367 000例，死亡359 000例，如果预后得不到改善的话，胰腺癌将在下个10年内成为癌症相关性死亡的第二大主要原因^[2-3]。胰腺导管腺癌是胰腺癌中最常见的病理类型，其比例超过90%，而其恶性程度也远高于其他10%，如黏液性囊腺癌和腺泡细胞癌等^[4]。由于胰腺导管腺癌早期症状不明显，缺乏特异性的肿瘤标志物，并常伴有局部的神经、血管侵犯及早期远处转移，当确诊时往往已处于进展期，且对放疗化疗不敏感，导致其总体5年生存率不到5%^[5]。只有10%~20%的患者病灶局限，可采取手术治疗，但术后复发率高达80%，其5年生存率也仅为15%~25%^[6-7]。虽然近年来在胰腺癌的诊断及治疗上取得了一些进步，但患者的预后并未得到明显的改善^[8]。因此，探索胰腺导管腺癌的预后风险标志物可能会为它的治疗提供新的思路。

本研究从癌症基因组数据集 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库下载了胰腺导管腺癌患者的临床资料、miRNA和gene表达谱数据。通过弹性网络Cox比例风险回归分析 (EN-Cox)，绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线和Kaplan-Meier曲线，筛选出了与胰腺导管腺癌预后风险明显相关的miRNA和基因；然后对预后风险miRNA的靶基因进行功能预测，对预后风险基因及预后风险

miRNA的靶基因进行文献挖掘和功能分析，从而发现潜在的胰腺导管腺癌预后风险标志物。

1 资料与方法

1.1 数据来源

TCGA (<https://cancergenome.nih.gov>) 数据库包含肿瘤患者的临床资料、肿瘤基因组特征和高通量分析数据，而且是迄今世界范围内最大、最成功的癌症基因组数据库。本研究从TCGA数据库中下载了197例胰腺癌患者的临床资料，其中有150例为胰腺导管腺癌。在这150例胰腺导管腺癌中，有2例没有准确的总体生存时间 (OS) 而被剔除，即有148例具有完整的生存资料。

基于IlluminaHiSeq的高通量测序功能，下载了183例胰腺癌患者的miRNA和基因表达谱数据，包括上述148例胰腺导管腺癌的137例。这137例包含miRNA和基因表达谱数据的胰腺导管腺癌病例用于预后风险标志物的筛选。

1.2 数据预处理

miRNA和基因表达值将以每100万标记读本中每千碱基外显子的读本数 (RPKM)^[9]进行估算。此外，不同样本间通过中位数法进行标准化处理。

1.3 筛选可能的预后风险 miRNA 和基因

EN是一种理想的变量选择方法，既能有效处理共线性又可以降维。Cox是一种分析生存资料的半参数模型。EN-Cox则既能处理共线性又可以降维，是分析处理高维小样本生存资料的理

想模型。应用EN-Cox筛选回归分析的自变量,构建回归模型,筛选预后风险因素。本研究利用R的glmnet包(<https://cran.r-project.org/web/packages/glmnet/index.html>)^[10]完成EN-Cox回归分析过程,筛选出可能的预后风险miRNA和基因。参数为 λ 的最小值。

1.4 筛选预后风险标志物

在生物信息学研究中,ROC曲线常被用于评估分层效应,Kaplan-Meier曲线常被用于生存资料的单变量统计分析。在本研究中,利用R(The R Project for Statistical Computing)的pROC包(<https://cran.r-project.org/web/packages/pROC/index.html>)^[11]绘制ROC曲线,确定患者分组的截断值,以此截断值为分界将所有患者分为两组,然后利用R的survival包(<https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>)^[12]绘制KM曲线,通过Log-rank检验两组患者的生存时间有无统计学差异。得到有差异的miRNA和基因被认为与胰腺导管腺癌的预后风险明显相关。

1.5 预后风险 miRNA 的功能预测

在MiRWalk(<http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2>)^[13]数据库中筛选预后风险miRNA的靶基因,并通过Cytoscape(<http://www.cytoscape.org>)构建miRNA与靶基因的调控网络图。Cytoscape是一种资源开放的软件,可用于数据整合和生物网络的可视化处理^[14]。进而,对miRNA的靶基因进行KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)(<http://www.kegg.jp>)^[15]及REACTOME(<http://www.reactome.org>)^[16]信号通路、基因本体论(gene ontology, GO)(<http://geneontology.org>)^[17]和疾病本体论(disease ontology, DO)(<http://disease-ontology.org>)富集分析。通过TargetMine数据库的超几何分析确定富集的信号通路、生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)和疾病名称。TargetMine(<http://targetmine.mizuguchilab.org>)^[18]是一个用于检索靶基因和蛋白的数据库, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

1.6 预后风险基因的文献挖掘和功能分析

对预后风险基因及预后风险miRNA的靶基因进行文献挖掘和功能分析。通过TRRUST(<http://www.grnpedia.org/trrust>)数据库检索预后风险基因的转录活性,并筛选出目标转录因子的靶基因

及其协同转录因子,然后用Cytoscape绘制转录调控网络。TRRUST是目前已知最大的且有文献证实的转录调控网络数据库,并可将靶基因的模块化及转录因子的协同性显示出来^[19]。

2 结果

2.1 数据预处理

经过数据预处理后,共得到137例胰腺导管腺癌中的797个miRNA和19 969个基因表达谱数据。

2.2 筛选可能的预后风险 miRNA 和基因

$\lambda = 0.107$ 被设为参数,基于此参数,共筛选出包括5个miRNA和54个基因在内的59个预后风险因素。

2.3 筛选预后风险标志物

根据ROC曲线的截断值,将所有患者分为两组,即miRNA或基因表达值低于截断值者被归于低表达组,miRNA或基因表达值高于截断值者被归于高表达组,共得到16个基因和1个miRNA(表1)。这17个预后风险标志物被认为与胰腺导管腺癌的预后明显相关(均 $P < 0.05$)。

表1 风险标志物筛选结果

标志物	截断值	P (Kaplan-Meier 曲线)	ROC 曲线下面积
ADRB3	2.412	0.031 4	0.725
AIPL1	0.580	0.000 001 04	0.626
EMR3	4.066	0.001 01	0.789
FAM196B	1.792	0.027 2	0.662
FZD8	8.062	0.000 031 2	0.604
GATA1	1.070	0.044 1	0.732
GSTM4	9.103	0.004 72	0.692
ICOSLG	8.987	0.003 53	0.837
KRT39	1.060	0.032 6	0.619
RHO	0.578	0.002 52	0.606
SCN11A	2.515	0.000 905	0.768
SLC25A44	9.510	0.002 81	0.633
SPATA2	8.549	0.013 5	0.674
TRIM67	3.510	0.030 8	0.843
TTL2	1.771	0.002 38	0.630
ZWILCH	8.186	0.005 85	0.640
has-mir-125a	0.183	0.0323	0.645

2.4 预后风险 miRNA 的功能预测

在MiRWalk数据库中检索到miRNA-125a的靶基因有1 982个,其中miRNA-125a-3p有1 030个靶基因,而miRNA-125a-5p有1 021个(图1)。

miRNA-125a-3p的靶基因主要富集于甘油酯类代谢通路 (KEGG), 小分子物质分解代谢过程 (BP) 和皮肤纤维瘤 (DO) 中 (图2), 如成纤维细胞生长因子受体2 (fibroblast growth

factor receptor 2, FGFR2) 富集于皮肤纤维瘤。miRNA-125a-5p的靶基因主要富集于核酸结合区域富亮氨酸重复包含受体通路 (KEGG) 和淋巴细胞趋化性调控过程 (BP) 中 (图3)。

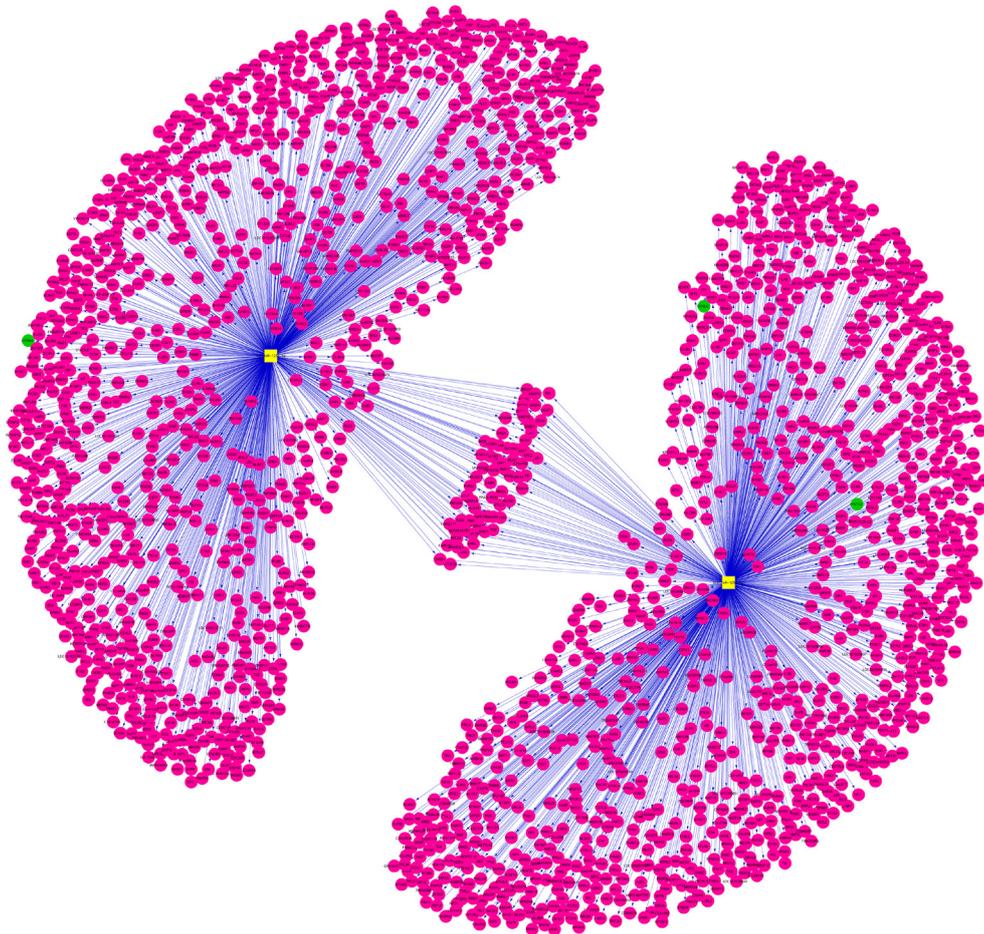


图 1 miRNA-125a 及其靶基因的调节网络 (黄色矩形节点代表 miRNA-125a-3p 和 miRNA-125a-5p, 粉红色与绿色椭圆节点代表 miRNA-125a-3p 和 miRNA-125a-5p 的靶基因, 其中绿色椭圆节点同时也是本研究筛选出的预后风险基因)

Figure 1 The regulatory network of miRNA-125a and target genes (The yellow rectangle nodes representing miRNA-125a-3p and miRNA-125a-5p, the pink and green ellipse nodes representing the targets genes of miRNA-125a-3p and miRNA-125a-5p, of which the green ellipse nodes also the prognostic risk genes identified in this study)

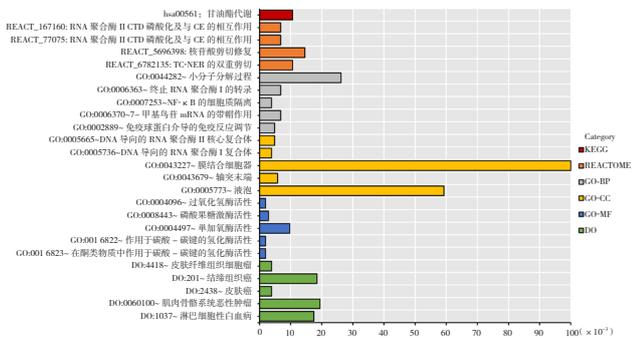


图 2 miRNA-125a-3p 靶基因的功能富集分析

Figure 2 The functional enrichment analyses of the target genes of miRNA-125a-3p

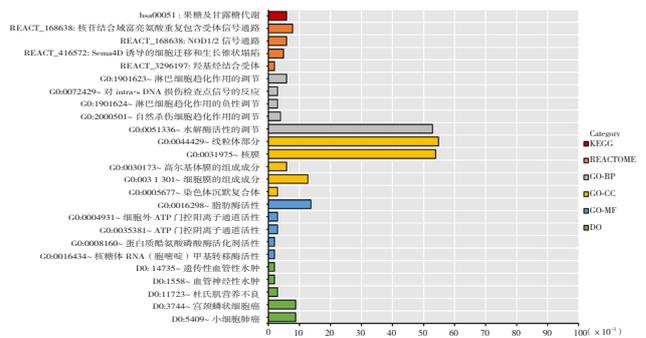


图 3 miRNA-125a-5p 靶基因的功能富集分析

Figure 3 The functional enrichment analyses of the target genes of miRNA-125a-5p

这些预后风险因子可能参与了胰腺导管腺癌的病理进程。

miRNA-125a是本研究筛选到的唯一的一个miRNA。近年来对miRNA已经进行了大量的研究,其作用方式已经相对明确,已被发现在许多生理及病理过程中发挥了重要作用。miRNA-125a有两种形式:miRNA-125a-3p和miRNA-125a-5p,分别来源于miRNA-125a前体的3'端和5'端。Jiang等^[22-23]发现,miRNA-125a的这两种形式均可通过p53信号通路诱导肺癌细胞的凋亡,发挥抑癌基因的作用,不同的是miRNA-125a-3p不完全依靠该信号通路。Hashiguchi等^[24]发现miRNA-125a-3p可抑制胃癌细胞的增殖,并与胃癌的临床病理特征呈负相关,可作为一种潜在的预后风险因子。Yang等^[25]通过转录组学分析推测miRNA-125a-5p可能参与了胰腺癌的发病机制,并有望成为治疗的新靶点,与本次研究结果一致。

在16个预后风险基因中,ICOSLG、SPATA2和GSTM4又属于miRNA-125a的靶基因,其中ICOSLG、SPATA2为miRNA-125a-3p的靶基因,GSTM4为miRNA-125a-5p的靶基因。ICOSLG,其编码的蛋白质为可诱导T细胞共刺激分子配体(inducible T-cell co-stimulator ligand,ICOSLG),是B7家族成员之一,为新发现的一种细胞表面分子,常表达于B淋巴细胞、树突状细胞及巨噬细胞等抗原递呈细胞上^[26]。ICOSLG为ICOS(可诱导T细胞共刺激分子)的唯一配体,后者是CD28超家族的成员,在活化的T细胞及调节性T细胞上呈高表达。生理状态下ICOS通过与细胞表面的ICOSLG相互作用,可促进T细胞的活化、增殖与细胞因子的分泌。近年来的研究^[27]显示,ICOS/ICOSLG信号通路参与了炎症反应、自身免疫性疾病及肿瘤的发生。众所周知,肿瘤的发生与免疫逃逸有关。Faget等^[28]研究发现ICOS/ICOSLG的相互作用可通过抑制CD4⁺T淋巴细胞的免疫反应而促进乳腺癌的进展,并且ICOS⁺细胞的增多与乳腺癌较差的预后相关,从而认为阻断ICOS与ICOSLG的结合可作为乳腺癌临床治疗的新策略。

SPATA2,起初被称为PD1,于1999年在人类睾丸cDNA文库中被首次发现,后来研究发现其表达与精子发生有关,遂更名为SPATA2,其编码的蛋白质为精子发生相关蛋白2^[29]。Luca等^[30]发现SPATA2可以促进胰岛β细胞的有丝分裂;通过多克隆抗体抑制其表达后,促进有丝分裂的能力明

显受限。此外,SPATA2还是NF-κB信号通路中的关键分子,可与关键蛋白CYLD结合,并将其招募至TNF受体复合物;SPATA2的缺失会促进TNF诱导的细胞转录,并抑制其诱导的细胞凋亡,从而导致肿瘤的发生^[31]。因此,miRNA-125a-3p及其靶基因ICOSLG、SPATA2在胰腺导管腺癌的作用还有待进一步的阐明。

GSTM4是谷胱甘肽S转移酶(Glutathione S-transferases,GSTs)家族μ亚族的成员,又是miRNA-125a-5p的靶基因。谷胱甘肽S转移酶是一种催化谷胱甘肽与致癌物、药物、毒性物质及氧化应激产物结合,以减少这些物质对细胞成分产生毒性作用的的解毒酶。尤文肉瘤是小儿第二常见的骨与软组织恶性肿瘤,而绝大多数尤文肉瘤是由染色体易位导致的EWS/FLI融合蛋白所引起的^[32]。有研究^[33]报道GSTM4是EWS/FLI融合蛋白的靶基因,GSTM4表达上调能够促进尤文肉瘤的发生及化疗抵抗,并与不良的预后相关;而GSTM4沉默则可以减少其恶性转化并增强对化疗药物的敏感性,从而认为GSTM4可作为尤文肉瘤的潜在治疗靶点。结合本研究结果,笔者推测miRNA-125a-5p可能通过靶向抑制GSTM4的表达,在胰腺导管腺癌中发挥抑癌作用。

在16个预后风险基因中,只有GATA1可编码转录因子。GATA1,其编码的蛋白质为GATA结合蛋白1(GATA binding protein 1),因能特异性地结合血红蛋白基因调控区域的GATA蛋白而被发现,是GATA家族第一个被发现的成员^[34]。GATA1可直接抑制细胞增殖相关基因的表达,如Kit、Myc和Myb等促癌基因,失去对这些靶基因的抑制会导致幼稚红细胞的大量增殖^[35]。唐氏综合征(又称21-三体综合征)的患儿有发生急性巨核细胞白血病的高风险。几乎所有发展为急性巨核细胞白血病的唐氏综合征患者都含有GATA1的体细胞突变,而无GATA1突变的唐氏综合征患者则不发展为白血病^[36]。因此,GATA1是否突变可作为识别唐氏综合征患儿发生白血病的潜在预测指标,尚未见GATA1在胰腺癌中的研究报道。

除了上述提到的基因外,本研究还发现了其他几个预后风险基因,但在胰腺癌中的作用还有待阐明。总之,本次生物信息学分析将有望为探索胰腺癌的发病机制和治疗提供新的思路和方向,但还需要后续的实验证实。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr/Pages/references.aspx>
- [3] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11):2913–2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [4] Yang H, Liu P, Zhang J, et al. Long noncoding RNA MIR31HG exhibits oncogenic property in pancreatic ductal adenocarcinoma and is negatively regulated by miR-193b[J]. *Oncogene*, 2016, 35(28):3647–3657. doi: 10.1038/onc.2015.430.
- [5] Onete VG, Besselink MG, Salsbach CM, et al. Impact of centralization of pancreatoduodenectomy on reported radical resections rates in nationwide pathology database[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):736–742. doi: 10.1111/hpb.12425.
- [6] Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16022. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
- [7] He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1):83–90. doi: 10.1111/hpb.12078.
- [8] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
- [9] Wagner GP, Kin K, Lynch VJ. Measurement of mRNA abundance using RNA-seq data: RPKM measure is inconsistent among samples[J]. *Theory Biosci*, 2012, 131(4):281–285. doi: 10.1007/s12064-012-0162-3.
- [10] Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J]. *J Stat Softw*, 2010, 33(1):1–22.
- [11] Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves[J]. *BMC Bioinforma*, 2011, 12(1):77. doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
- [12] Therneau TM. A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7, URL <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [13] Dweep H, Sticht C, Pandey P, et al. miRWalk-database: prediction of possible miRNA binding sites by “walking” the genes of three genomes[J]. *J Biomed Inform*, 2011, 44(5):839–847. doi: 10.1016/j.jbi.2011.05.002.
- [14] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11):2498–2504.
- [15] Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1):27–30.
- [16] Croft D, O’ Kelly G, Wu G, et al. Reactome: a database of reactions, pathways and biological processes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue):D691–697. doi: 10.1093/nar/gkq1018.
- [17] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1):25–29.
- [18] Chen YA, Tripathi LP, Mizuguchi K. TargetMine, an integrated data warehouse for candidate gene prioritisation and target discovery[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17844. doi: 10.1371/journal.pone.0017844.
- [19] Han H, Shim H, Shin D, et al. TRRUST: a reference database of human transcriptional regulatory interactions[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11432. doi: 10.1038/srep11432.
- [20] Yonemori K, Kurahara H, Maemura K, et al. MicroRNA in pancreatic cancer[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(1):33–40. doi: 10.1038/jhg.2016.59.
- [21] [No authors listed]. Pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16023. doi: 10.1038/nrdp.2016.23.
- [22] Jiang L, Huang Q, Chang J, et al. MicroRNA HSA-miR-125a-5p induces apoptosis by activating p53 in lung cancer cells[J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(7):387–398. doi: 10.3109/01902148.2010.492068.
- [23] Jiang L, Chang J, Zhang Q, et al. MicroRNA hsa-miR-125a-3p activates p53 and induces apoptosis in lung cancer cells[J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(8):538–544. doi: 10.3109/07357907.2013.820314.
- [24] Hashiguchi Y, Nishida N, Mimori K, et al. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5):1477–1482. doi: 10.3892/ijo.2012.1363.
- [25] Yang J, Zeng Y. Identification of miRNA-mRNA crosstalk in pancreatic cancer by integrating transcriptome analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(5):825–834.
- [26] He M, Wang Y, Shi WJ, et al. Immunomodulation of inducible co-stimulator (ICOS) in human cytokine-induced killer cells against cholangiocarcinoma through ICOS/ICOS ligand interaction[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(5):393–400. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00527.x.
- [27] Merrill JT. Co-stimulatory molecules as targets for treatment of lupus[J]. *Clin Immunol*, 2013, 148(3):369–375. doi: 10.1016/j.clim.2013.04.012.
- [28] Faget J, Bendriss-Vermare N, Gobert M, et al. ICOS-ligand expression on plasmacytoid dendritic cells supports breast cancer progression by promoting the accumulation of immunosuppressive CD4+ T cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(23):6130–6141. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2409.

- [29] Maran C, Tassone E, Masola V, et al. The Story of SPATA2 (Spermatogenesis-Associated Protein 2): From Sertoli Cells to Pancreatic Beta-Cells[J]. *Curr Genomics*, 2009, 10(5):361–363. doi: 10.2174/138920209788920976.
- [30] Luca G, Calvitti M, Baroni T, et al. Sertoli cell-induced adult rat islet beta-cell mitogenesis: causative pathways[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2003, 16(1):1–6.
- [31] Schlicher L, Wissler M, Preiss F, et al. SPATA2 promotes CYLD activity and regulates TNF-induced NF- κ B signaling and cell death[J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(10):1485–1497.
- [32] Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL. Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma[J]. *Oncogene*, 2010, 29(32):4504–4516. doi: 10.1038/onc.2010.205.
- [33] Luo W, Gangwal K, Sankar S, et al. GSTM4 is a microsatellite-containing EWS/FLI target involved in Ewing's sarcoma oncogenesis and therapeutic resistance[J]. *Oncogene*, 2009, 28(46):4126–4132. doi: 10.1038/onc.2009.262.
- [34] Evans T, Felsenfeld G. The erythroid-specific transcription factor Eryf1: a new finger protein[J]. *Cell*, 1989, 58(5):877–885.
- [35] Munugalavada V, Dore LC, Tan BL, et al. Repression of c-kit and its downstream substrates by GATA-1 inhibits cell proliferation during erythroid maturation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15):6747–6759.
- [36] Roberts I, Alford K, Hall G, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia[J]. *Blood*, 2013, 122(24):3908–3917. doi: 10.1182/blood-2013-07-515148.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张志鹏, 陆晔斌, 陈泓西, 等. 基于生物信息学方法的胰腺导管腺癌预后风险标志物筛选[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(9):1097–1104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.004

Cite this article as: Zhang ZP, Lu YB, Chen HX, et al. Screening of prognostic risk markers for pancreatic ductal adenocarcinoma based on bioinformatics approaches[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(9):1097–1104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.004

欢迎订阅 2018 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://pw.amegroups.com>; <http://www.zpwz.net>

Email: pw@amegroups.com; pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部