

# RECQL4 在胃癌中的表达及其与预后、免疫细胞浸润水平、药物敏感性之间的关系

姜德培<sup>1</sup>, 钟剑锋<sup>1</sup>, 张伟康<sup>1</sup>, 胡志耀<sup>1</sup>, 文学<sup>1</sup>, 王新友<sup>2</sup>, 陈泓磊<sup>1\*</sup>

1. 中山大学附属第八医院(深圳福田)消化内镜中心, 广东 深圳 518033

2. 中山大学附属第六医院 胃外科, 广东 广州 510655

**【摘要】目的** 探究 RECQL4 在胃癌组织中的表达情况, 并研究其与预后、免疫细胞浸润水平以及药物敏感性之间的关系。**方法** 通过 TIMER 2.0 数据库分析 RECQL4 在不同肿瘤中的表达差异性。通过 GEPIA2 数据库、GEO 数据库分析 RECQL4 在胃癌组织中的表达水平。通过 Kaplan-Meier plotter 数据库对 RECQL4 在胃癌患者预后中的价值进行生存分析评估。通过 TIMER 2.0 数据库评估 RECQL4 的表达与免疫细胞浸润水平的相关性。应用 RNAactDrug 数据库揭示 RECQL4 分子与药物敏感性之间的关系。**结果** RECQL4 在胃癌、结直肠癌、食管癌等肿瘤组织中高表达; RECQL4 的高表达与胃癌的较差预后相关。胃癌中 RECQL4 mRNA 表达水平与 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞浸润水平呈负相关。治疗胃癌的常用药物伊立替康、5-氟尿嘧啶、紫杉醇及多西他赛的敏感性均与 RECQL4 相关。**结论** RECQL4 在胃癌组织中高表达, 且可能与多种化疗药物敏感性相关, 可作为预后不良的标志物。RECQL4 高表达可抑制免疫细胞浸润, 可能参与了肿瘤的免疫逃逸, 促进肿瘤发展。

**【关键词】** 胃癌; 解旋酶; 临床预后; 免疫浸润; 药物敏感性

## The expression of RECQL4 in gastric cancer and its relationship with prognosis, immune cell infiltration levels and drug sensitivity

Jiang Depei<sup>1</sup>, Zhong Jianfeng<sup>1</sup>, Zhang Weikang<sup>1</sup>, Hu Zhiyao<sup>1</sup>, Wen Xue<sup>1</sup>, Wang Xinyou<sup>2</sup>, Chen Honglei<sup>1\*</sup>

1. Gastrointestinal Endoscopy Center, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China

2. Gastrointestinal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Honglei, E-mail: chenhlei3@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the expression of RECQL4 in gastric cancer tissues and its association with prognosis, immune cell infiltration levels and drug sensitivity. **Method** The differential expression analysis of RECQL4 across various tumor types was conducted using TIMER 2.0 database. The GEPIA2 and GEO database were utilized to analyze the expression level of the RECQL4 in gastric cancer tissues. Survival analysis utilizing Kaplan-Meier plotter database was performed to evaluate the prognostic significance of RECQL4 in gastric cancer patients. Furthermore, the association between RECQL4 expression and immune cell infiltration levels was evaluated by TIMER 2.0 database. Additionally, RNAactDrug database was employed to explore potential associations between RECQL4 molecules and drug sensitivity. **Result** Compared with normal tissues, the expression of RECQL4 is significantly upregulated in gastric cancer, colorectal cancer, and esophageal cancer. The overexpression of RECQL4 is associated with a poor

基金项目: 深圳市福田区卫生健康系统科研项目 (FTWS2021056; FTWS2023001); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515011630)

\* 通信作者: 陈泓磊, E-mail: chenhlei3@mail.sysu.edu.cn

prognosis in gastric cancer patients. Moreover, the mRNA expression level of *RECQL4* in gastric cancer demonstrates a negative correlation with the infiltration levels of B cells, CD8<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells, dendritic cells, neutrophils, and macrophages. Additionally, the sensitivity to irinotecan, 5-fluorouracil, paclitaxel, and docetaxel utilized for treating gastric cancer is all closely linked to *RECQL4*. **Conclusion** *RECQL4* is highly expressed in gastric cancer tissues and may be associated with a variety of chemotherapy sensitivities, which can be used as a marker of poor prognosis. High expression of *RECQL4* can inhibit immune cell infiltration, which may be involved in tumor immune escape and promote tumor development.

**【Key words】** Gastric cancer; Helicase; Clinical prognosis; Immune infiltration; Drug sensitivity

胃癌(gastric cancer, GC)是目前世界上第五大恶性肿瘤,其发病率位列第5位,死亡率位列第4位<sup>[1]</sup>。通常情况下,胃癌患者在确诊时往往处于晚期,错过了手术的最佳时机,导致总体预后较差,平均总生存时间仅10~12个月<sup>[2-3]</sup>。胃癌的发生和发展涉及众多基因的改变和相互作用。近年来,靶向治疗、免疫治疗及其联合应用为胃癌治疗提供了新的方向<sup>[4-5]</sup>。探索胃癌的分子机制以及其中起关键作用的致癌基因对挖掘新的治疗靶点至关重要,对改善患者的预后意义重大。

*RECQL4*是RecQ解旋酶家族中的一个成员,其在维持基因组稳定性、复制、重组和转录中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。有研究表明,*RECQL4*在多发性骨髓瘤、乳腺癌、食管鳞状细胞癌、卵巢癌、肝细胞癌中过表达且与不良生存结果相关,可作为恶性肿瘤患者的潜在预后标志物<sup>[8-9]</sup>。不仅如此,*RECQL4*表达增加可能导致肿瘤对放射治疗产生耐药性,抑制*RECQL4*可以增强前列腺癌细胞对辐射的敏感性、卵巢癌细胞对顺铂和奥拉帕尼的敏感性以及胶质瘤对替莫唑胺的敏感性<sup>[10-13]</sup>。这表明靶向*RECQL4*可能改善多种癌症的预后,是肿瘤治疗的潜在靶点。然而*RECQL4*在胃癌中的研究相对较少,其与免疫细胞浸润及化疗药物敏感性之间的关系尚未明确。本研究将应用公共数据库探讨*RECQL4*在胃癌中的表达及其与胃癌预后的关系,分析*RECQL4*与胃癌组织中免疫细胞浸润的相关性,研究*RECQL4*与胃癌常用化疗药物敏感性的关系。

## 1 方法

### 1.1 在泛癌中*RECQL4*表达水平的分析

通过TIMER 2.0 (<http://timer.cistrome.org/>)数据库对*RECQL4* mRNA表达水平进行分析,研究在不同肿瘤中*RECQL4*的表达差异性。

### 1.2 *RECQL4*在胃癌组织中表达情况的分析

通过GEPIA2数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)对*RECQL4*在胃癌组织中的表达水平进行分析。使用R软件对基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库的数据集(GSE66229、GSE29272、GSE27342)中*RECQL4*在胃癌组织中的表达水平进行统计分析及数据可视化。

### 1.3 *RECQL4*与临床病理特征及预后的关系分析

从Kaplan-Meier Plotter数据库(<http://kmplot.com/analysis/>)中下载了750例胃癌患者的生存信息和*RECQL4* mRNA表达数据(探针:213520\_at)。750例胃癌患者样本来自Kaplan-Meier Plotter数据库整合的GEO数据库中的5个微阵列数据集(GSE14120、GSE15459、GSE22377、GSE29272、GSE51105),其中592例样本包含总生存(overall survival, OS)数据,358例样本包含首次进展后生存(first progression, FP)数据,221例样本包含疾病进展后生存(post progression survival, PPS)数据。另外,在Kaplan-Meier Plotter数据库从下四分位数到上四分位数依次输入*RECQL4*表达水平的分界值,通过显示获得的P值与使用的分界值之间的关系,找到最显著的分界值。如果生成的分界值不明确(例如多个分界值对应的P值很低),则使用最高HR对应的分界值。将*RECQL4*表达水平高于分界值的患者纳入为高表达组,*RECQL4*表达水平低于分界值的患者纳入为低表达组。使用Kaplan-Meier Plotter数据库对上述*RECQL4*表达水平不同的胃癌患者进行Kaplan-Meier法分析OS、FP、PPS,同时对胃癌患者不同性别、TNM分期、Lauren分型等临床病理特征进行生存分析。

### 1.4 *RECQL4*表达水平与免疫细胞浸润的关系分析

使用TIMER 2.0数据库研究*RECQL4*的表达与免疫细胞浸润的相关性,包括B细胞、CD4<sup>+</sup>T

细胞、CD8+ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞以及树突状细胞的浸润水平。

### 1.5 RECQL4 与化疗药物敏感性的关系分析

通过 RNAactDrug(<http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/RNAactDrug>)在线数据库,综合分析 3 个大规模药物基因组学数据库,包括抗癌药物敏感性基因组学(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC)数据库、CellMiner 数据库和癌细胞系百科全书(Cancer Cell Line Encyclopedia, CCLE)数据库,来评估 RNA 分子与药物敏感性之间的相关性。通过 RNAactDrug 数据库研究 RECQL4 的表达和甲基化水平与药物敏感性的关系。

### 1.6 统计学方法

数据使用 R 软件(4.2.1 版本)进行统计分析。用 Wilcoxon 符号秩和检验评估差异表达的统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法以及 Log-rank 检验。采用 Spearman 相关性分析 RECQL4 表达水平与免疫细胞浸润的关系及评价 RECQL4 mRNA 与药物敏感性的相关性, $r>0$  表示两者呈正相关。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RECQL4 在泛癌中的表达差异性

为探究 RECQL4 在不同肿瘤组织和正常组织中的表达差异,我们通过 TIMER 2.0 数据库分析

了不同肿瘤组织和正常组织中 RECQL4 mRNA 的表达水平。结果显示,在乳腺癌、食管癌、胃癌、肝细胞癌、胆管癌、多形性胶质母细胞瘤、头颈部鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、肾嫌色细胞癌、肾乳头状细胞癌、肺腺癌、肺鳞癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤、结肠癌、直肠腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌和膀胱尿路上皮癌中,RECQL4 mRNA 过表达(图1)。

### 2.2 RECQL4 mRNA 在胃癌中的表达

我们利用 GEPIA2 数据库整合癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)和基因型组织表达(genotype-tissue expression, GTEx)的数据进行分析,如图 2A 所示,与正常组织相比,胃癌组织中 RECQL4 mRNA 显著上调( $P<0.05$ )。同时,我们使用 R 软件对 GEO 数据库的数据集(GSE66229、GSE29272、GSE27342)中 RECQL4 在胃癌组织中的表达水平进行统计分析及数据可视化,如图 2B~2D 所示,与正常组织相比,胃癌组织中 RECQL4 mRNA 的表达水平显著升高( $P<0.05$ )。

### 2.3 RECQL4 的表达在不同临床病理特征中的差异分析及其与预后的关系

研究对 RECQL4 mRNA 表达(探针:213520\_at)数据和 Kaplan-Meier Plotter 数据库中胃癌患者的生存信息进行 OS、FP、PPS 分析,结果表明,RECQL4 mRNA 高表达的胃癌患者的 OS 率、FP 率及 PPS 率均较低(图3)。分析探针(ID:213520\_at)的数据显示,RECQL4 高表达患者的中位 OS 时间

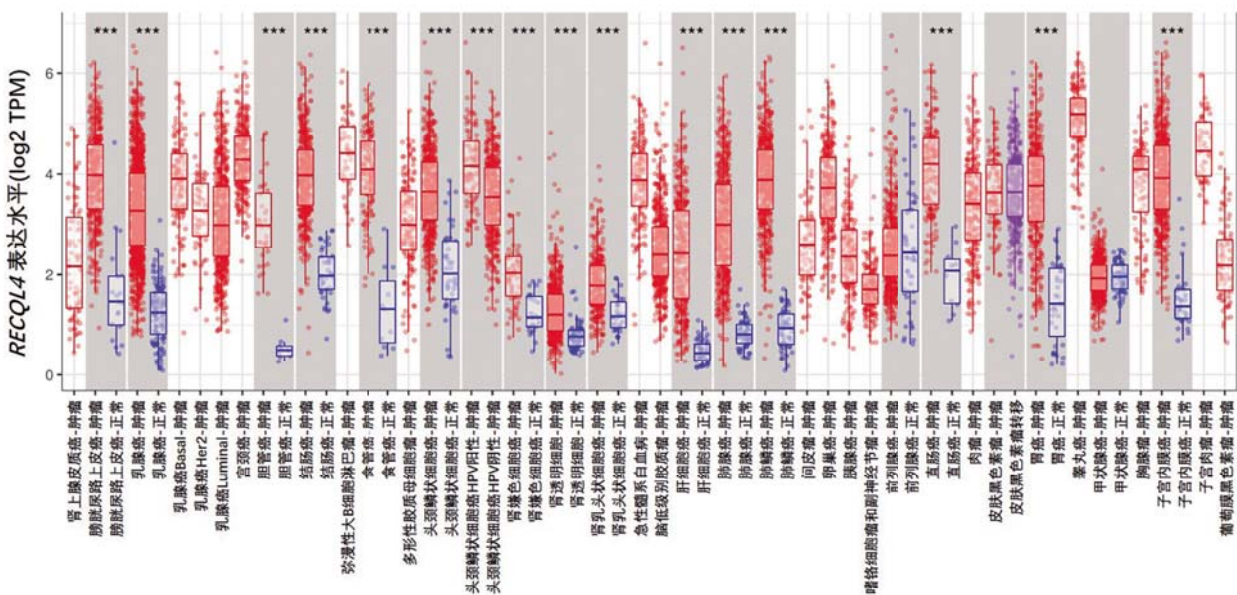


图1 TIMER 2.0 中 TCGA 数据库的不同肿瘤类型中 RECQL4 表达水平

注: TPM, 每个千个碱基的转录每百万映射读取的转录本数;红色代表肿瘤组织,蓝色代表正常组织;\*\*\* $P<0.001$ 。

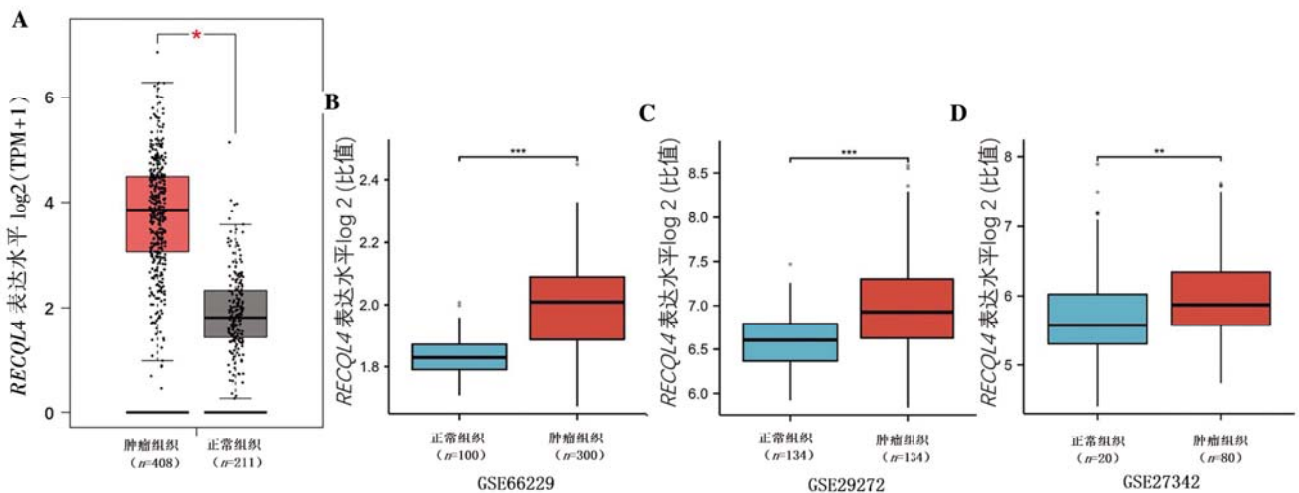


图2 RECQL4在胃癌组织中的表达

注:A, 利用 GEPIA2 数据库分析 RECQL4 mRNA 在胃癌组织和正常组织中的表达差异;B~D, GSE66229、GSE29272、GSE27342 数据集中 RECQL4 mRNA 在胃癌组织和正常组织中的表达差异。TPM, 每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本数; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

(16个月)、FP时间(7.1个月)、中位PPS时间(4.5个月)均短于RECQL4低表达患者的中位OS时间(27.6个月)、FP时间(14.3个月)、中位PPS时间(7个月), 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。在男性患者中, RECQL4 mRNA的高表达提示着胃癌的不良预后。在胃癌T<sub>3</sub>分期的患者中, RECQL4 mRNA的高表达是胃癌较差预后的危险因素。在肿瘤分化程度较差的胃癌患者中, RECQL4的高表达也提示预后不佳(表1)。这些发现进一步支持了RECQL4在胃癌预后评估中的重要性。

#### 2.4 RECQL4表达与免疫细胞浸润水平的相关性

我们利用TIMER 2.0数据库分析了RECQL4 mRNA与免疫细胞浸润水平的相关性。胃癌中RECQL4 mRNA的表达水平与B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、

CD4<sup>+</sup>T细胞、树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞的浸润水平呈负相关(图4)。

#### 2.5 RECQL4与化疗药物敏感性的关系

我们通过RNAactDrug数据库研究胃癌常用化疗药物敏感性与RECQL4 mRNA在多组学水平上的相关性。如表2所示, 伊立替康、5-氟尿嘧啶、紫杉醇与RECQL4 mRNA表达呈负相关; 多西他赛与RECQL4 mRNA表达呈正相关; 5-氟尿嘧啶与RECQL4的甲基化呈正相关。

### 3 讨论

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 由于早期症状不明显, 导致大部分患者确诊时就处于中晚期, 错过了手术的最佳时期, 总体预后较差,

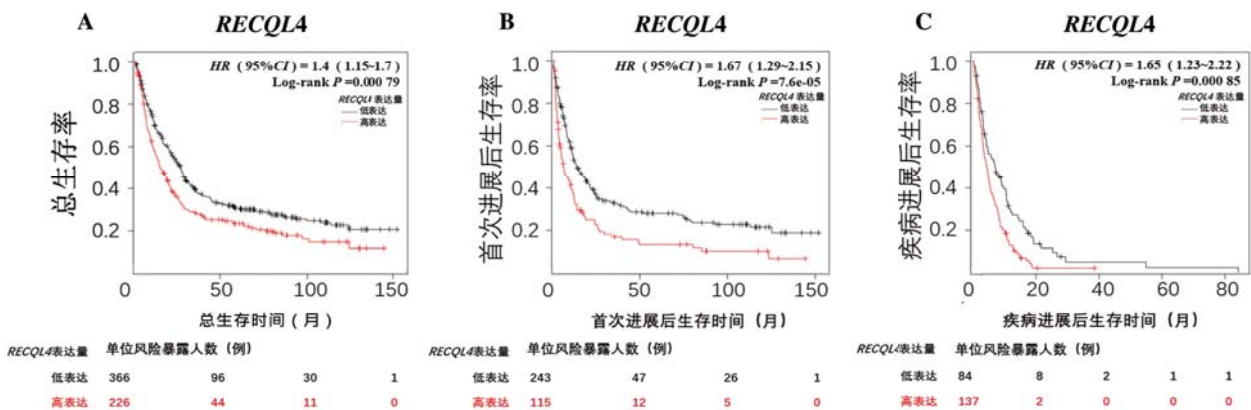


图3 RECQL4 mRNA高表达与低表达胃癌患者的生存曲线

注:A, 总生存曲线; B, 首次进展后生存曲线; C, 疾病进展后生存曲线。

表1 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 *RECQL4* 的表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	总生存率			首次进展后生存率			疾病进展后生存率		
	例数	HR(95%CI)	P值	例数	HR(95%CI)	P值	例数	HR(95%CI)	P值
性别									
女性	138	1.32(0.81~2.16)	0.270	105	1.53(0.85~2.76)	0.160	53	1.65(0.90~3.01)	0.100
男性	359	1.91(1.47~2.47)	<0.001	251	1.84(1.36~2.47)	<0.001	167	1.78(1.28~2.47)	<0.001
临床分期									
1期	39	2.04(0.63~6.66)	0.230	34	2.92(0.62~13.88)	0.160	4	-	-
2期	49	0.33(0.14~0.81)	0.011	44	0.40(0.16~0.98)	0.038	18	-	-
3期	217	1.26(0.91~1.74)	0.160	94	1.21(0.72~2.05)	0.470	55	3.17(1.59~6.43)	<0.001
4期	74	1.24(0.70~2.18)	0.460	66	1.46(0.78~2.76)	0.240	30	1.79(0.79~4.05)	0.160
T分期									
1期	13	-	-	13	-	-	2	-	-
2期	66	0.73(0.33~1.6)	0.430	66	0.57(0.27~1.23)	0.150	27	1.49(0.63~3.54)	0.360
3期	117	1.56(1.01~2.41)	0.043	117	1.38(0.9~2.11)	0.140	63	2.66(1.46~4.85)	<0.001
4期	18	-	-	18	-	-	9	-	-
N分期									
0期	38	0.48(0.17~1.37)	0.160	38	0.57(0.21~1.58)	0.270	6	-	-
1期	101	1.43(0.83~2.46)	0.190	101	0.84(0.50~1.40)	0.500	49	2.17(1.11~4.22)	0.020
2期	49	1.49(0.76~2.90)	0.240	49	0.76(0.39~1.50)	0.430	34	2.15(0.94~4.91)	0.065
3期	25	1.86(0.72~4.81)	0.220	25	2.01(0.78~5.19)	0.140	12	-	-
M分期									
0期	186	1.33(0.91~1.96)	0.140	186	1.16(0.78~1.72)	0.450	90	1.88(1.18~3.00)	<0.001
1期	31	0.57(0.25~1.29)	0.170	31	0.50(0.21~1.18)	0.110	11	-	-
Lauren 分型									
肠型	179	1.47(0.99~2.20)	0.057	124	1.43(0.85~2.40)	0.180	54	2.19(1.18~4.07)	0.011
弥漫型	106	0.77(0.47~1.27)	0.310	95	0.80(0.48~1.33)	0.390	44	1.64(0.84~3.18)	0.140
混合型	25	0.53(0.14~1.97)	0.330	21	2.26(0.67~7.62)	0.180	9	-	-
分化程度									
差	165	1.68(1.12~2.53)	0.012	121	1.52(0.96~2.40)	0.071	49	2.02(1.05~3.90)	0.032
中	67	1.80(0.82~3.95)	0.140	67	1.54(0.73~3.25)	0.260	24	2.00(0.57~7.05)	0.270
较好	32	1.70(0.57~5.08)	0.340	5	-	-	0	-	-

注：“-”表明数据库中该项样本数未达到统计分析要求。

表2 通过 RNAactDrug 研究 *RECQL4* mRNA 与化疗药物敏感性的关系

化疗药物	RNA 分子	组学	来源	r-Spearman	FDR-Spearman
伊立替康	mRNA	<i>RECQL4</i>	表达	-0.262 065 277	6.93E-05
5-氟尿嘧啶	mRNA	<i>RECQL4</i>	表达	-0.108 546 051	0.001 834 905
5-氟尿嘧啶	mRNA	<i>RECQL4</i>	甲基化	0.097 933 240	0.009 567 410
紫杉醇	mRNA	<i>RECQL4</i>	表达	-0.226 847 216	0.002 044 426
多西他赛	mRNA	<i>RECQL4</i>	表达	0.135 244 739	0.000 122 643

平均总生存时间仅为 10~12 个月,5 年生存率仅为 35.1%<sup>[3, 14]</sup>。全身治疗可以使局部晚期或转移性疾病患者生存期延长和生活质量改善<sup>[15]</sup>。以 5-氟尿嘧啶、铂类、紫杉醇类药物为核心的化疗方案仍然是中晚期胃癌的标准治疗方案<sup>[2, 16]</sup>。然而,许多患者在接受数个疗程的 5-氟尿嘧啶化疗后会出

现耐药现象,导致肿瘤复发成为一个主要的临床问题<sup>[17]</sup>。近年来,靶向治疗和免疫治疗为胃癌的治疗提供了新的思路<sup>[4]</sup>。然而,免疫功能所涉及的分子机制尚不完全清楚。肿瘤微环境由肿瘤细胞、免疫细胞、血管和细胞外基质等组成,它们相互作用并对肿瘤发展和免疫治疗产生影响。肿瘤微环

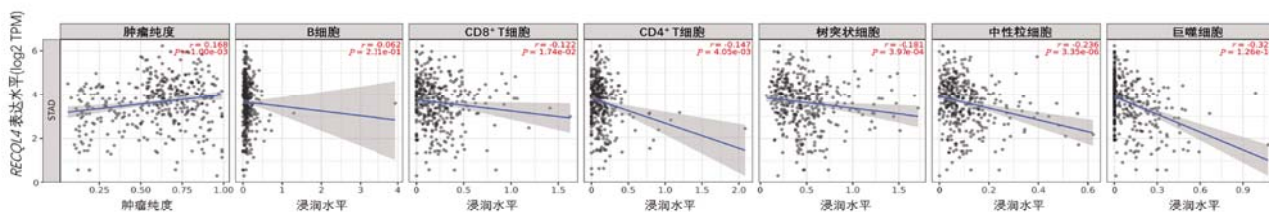


图4 TIMER2.0数据库中RECQL4表达与免疫细胞浸润水平的相关性

境在胃癌的发展和免疫治疗中起着重要作用。探索胃癌的分子机制以及其中起关键作用的致癌基因对寻找新的治疗靶点及改善患者预后具有重要意义<sup>[18-20]</sup>。

RECQL4是DNA解螺旋酶的关键因子。在维持基因组稳定性、复制、重组和转录中发挥重要作用。研究表明,RECQL4在多种恶性肿瘤中的表达水平升高。然而,在胃癌中,RECQL4的相关研究仍较少。本研究探索了TCGA数据库中RECQL4在泛癌中的表达水平,结果显示,在多种恶性肿瘤中RECQL4均有差异表达。在胃癌组织中RECQL4的表达水平高于正常组织( $P<0.001$ )。这表明其可能作为癌基因参与多种肿瘤的发生和发展,这些发现为进一步研究RECQL4在胃癌中的功能和机制提供了重要线索。

RECQL4的生理功能主要涉及DNA复制的起始、停滞复制叉的调控、端粒维护以及通过同源重组途径修复DNA双链断裂,对于维持基因组的稳定性和避免DNA损伤具有重要的作用<sup>[21-22]</sup>。肿瘤干细胞通过自身的修复机制和组成检查点抑制剂,表现出高增殖能力及抵抗DNA损伤和细胞死亡的能力。RECQL4的表达与一些干细胞标志物呈正相关<sup>[23-25]</sup>,这表明RECQL4的表达可能有助于肿瘤干细胞的存活与其无限增殖的潜力。当RECQL4耗竭时,细胞阻滞于G0/G1期,从而发生细胞衰老。RECQL4敲除可引起细胞周期阻滞和凋亡。因此RECQL4是解决这些DNA损伤细胞的潜在靶点<sup>[11, 25-26]</sup>。

本研究分析ID:213520\_at探针数据发现,RECQL4高表达患者的中位生存期为16个月,比低表达患者的27.6个月有所缩短( $P<0.05$ );RECQL4高表达患者FP时间为7.1个月,比低表达患者的14.3个月缩短( $P<0.05$ );RECQL4高表达患者中位PPS时间为4.5个月,短于低表达患者的7个月( $P<0.05$ )。以上结果表明,RECQL4也许可作为监测肿瘤复发与转移的新指

标,其在胃癌中高表达预示着预后不良,这为胃癌的早期干预提供了机会,从而实现生存期的延长。在多发性骨髓瘤患者中,RECQL4及其家族的过表达与不良预后相关<sup>[8]</sup>。乳腺癌细胞也表现出RECQL4的过表达。RECQL4基因扩增、mRNA和蛋白质水平的升高表明肿瘤侵袭性显著增强,是乳腺癌的预后指标<sup>[10, 27-31]</sup>。一项分析了5个人食管鳞状细胞癌细胞系的研究发现,RECQL4在肿瘤组织中的表达与非肿瘤组织相比显著增加<sup>[26]</sup>。卵巢癌组织中,RECQL4的上调与增强的细胞增殖和侵袭能力呈正相关,与潜在的更差生存率相关<sup>[11]</sup>。在肝细胞癌细胞中,与RECQL4表达较低的组织相比,RECQL4过表达与显著缩短的无病生存期和总生存期呈正相关<sup>[9]</sup>。总之,RECQL4可能成为潜在的肿瘤标志物,在恶性肿瘤的辅助诊断、疗效观察、分子靶向治疗等方面发挥重要作用。

此外,在恶性肿瘤的发生和发展中,免疫细胞的浸润也具有重要的作用<sup>[32]</sup>。有研究表明,肿瘤浸润淋巴细胞越多则预后越好<sup>[33]</sup>。在胃癌患者中,CD8<sup>+</sup>T细胞浸润的程度与预后密切相关。CD8<sup>+</sup>T细胞是一类具有杀伤肿瘤细胞能力的免疫细胞,它们能够识别和杀伤被肿瘤转化的细胞。CD8<sup>+</sup>T细胞浸润阳性的患者通常显示出更高的无复发生存率,这可能是由于CD8<sup>+</sup>T细胞的杀伤作用抑制了肿瘤的生长和扩散<sup>[34]</sup>。本研究结果显示胃癌中RECQL4 mRNA与B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞浸润水平呈负相关。这提示RECQL4可能通过抑制免疫细胞在肿瘤中的浸润导致肿瘤的进展、转移<sup>[35]</sup>。

5-氟尿嘧啶与其他调节剂通过靶向细胞凋亡或其他癌症信号通路,被用于多种癌症的治疗,是治疗胃癌的一线药物<sup>[2]</sup>。我们通过RNAactDrug数据库发现,治疗胃癌的常用药物伊立替康、5-氟尿嘧啶、紫杉醇与RECQL4 mRNA表达呈负相关;多西他赛与RECQL4 mRNA表达呈正相关;5-氟尿嘧啶与RECQL4的甲基化呈正相关。以上结果

提示 *RECQL4* 的表达可能与胃癌的化疗药物敏感性有关,是胃癌的潜在治疗靶点。不仅如此,靶向 *RECQL4* 可能改善多种癌症的预后。*RECQL4* 表达增加的肿瘤可能对放射治疗产生耐药性<sup>[12]</sup>。抑制 *RECQL4* 可增强前列腺癌细胞对辐射的敏感性<sup>[10,12]</sup>。*RECQL4* 可能是卵巢癌细胞对顺铂耐药的关键<sup>[11]</sup>。*RECQL4* mRNA 和蛋白水平的过表达也与胶质母细胞瘤的不良生存结果有关,而该基因的沉默导致了显著的化疗敏感性。胶质瘤细胞系中,缺失 *RECQL4* 会通过增加凋亡蛋白而增加胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性<sup>[13]</sup>。这些发现表明 *RECQL4* 可用于胃癌患者的治疗靶点或疗效预测因子,靶向 *RECQL4* 可能会改善多种癌症的预后。

本项研究存在一些局限性。首先,本研究利用公共数据库信息对 *RECQL4* 进行了生物信息学分析,还需要进一步的实验验证。其次,*RECQL4* 的异常表达与癌症关系的分子机制尚未完全清楚,还需要进一步研究来阐明其作用。再次,关于 *RECQL4* 在肿瘤免疫微环境中的确切功能也有待进一步探讨。最后,*RECQL4* 与胃癌常用化疗药物敏感性的相关性分析仍缺乏实验验证。

综上所述,通过系统地研究胃癌中 *RECQL4* 的表达水平及其与患者预后的关系、探索 *RECQL4* 与免疫细胞浸润水平以及药物敏感性之间的联系,我们发现在胃癌组织中,*RECQL4* mRNA 的表达显著高于正常组织,并且高表达的 *RECQL4* 与较差的预后相关。此外,*RECQL4* 可能在胃癌免疫细胞浸润中扮演着特殊的角色。我们还发现 *RECQL4* 的过表达降低了某些化疗药物(如 5-氟尿嘧啶、紫杉醇和伊立替康)的敏感性,增加了多西他赛的敏感性。这些发现提示 *RECQL4* 可能成为胃癌治疗靶点或疗效预测因子,对胃癌的未来治疗策略提供了重要的启示。后续我们希望通过体内和体外实验进一步验证这些结果。

## 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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.
- [2] SHEN L, SHAN YS, HU H, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12): e535-547.
- [3] DICKLIA A, WAGNER AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8): 2403-2414.
- [4] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [5] 尚力凝, 杜成周, 郭刚, 等. 程序性细胞死亡受体 1 抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展 [J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(5):376-381.
- [6] HICKSON ID. RecQ helicases: caretakers of the genome [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(3): 169-178.
- [7] THAKKAR MK, LEE J, MEYER S, et al. RecQ Helicase Somatic Alterations in Cancer [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 887758.
- [8] VIZITEU E, KASSAMBARA A, PASERO P, et al. RECQ helicases are deregulated in hematological malignancies in association with a prognostic value [J]. Biomark Res, 2016, 4: 3.
- [9] LI J, JIN J, LIAO M, et al. Upregulation of RECQL4 expression predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2018,15(4): 4248-4254.
- [10] MO D, ZHAO Y, BALAJEE AS. Human RecQL4 helicase plays multifaceted roles in the genomic stability of normal and cancer cells [J]. Cancer Lett,2018,413: 1-10.
- [11] GUO L, LI Y, ZHAO C, et al. RECQL4, Negatively Regulated by miR-10a-5p, Facilitates Cell Proliferation and Invasion via MAFB in Ovarian Cancer [J]. Front Oncol, 2020, 10: 524128.
- [12] JIANG Y, LIU X, FANG X, et al. Proteomic analysis of mitochondria in Raji cells following exposure to radiation: implications for radiotherapy response [J]. Protein Pept Lett, 2009, 16(11): 1350-1359.
- [13] KRÓL SK, KACZMARCZYK A, WOJNICKI K, et al. Aberrantly Expressed RECQL4 Helicase Supports Proliferation and Drug Resistance of Human Glioma Cells and Glioma Stem Cells [J]. Cancers, 2020, 12(10):2919.
- [14] 戴伟钢,蔡世荣.进展期远端胃癌 No.12 淋巴结脉络化清扫的临床价值 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(4): 373-377.
- [15] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022,20(2): 167-192.
- [16] 杨欢, 彭建军.胃癌免疫治疗研究进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(3): 268-278.

- [17] WANG T, FAHRMANN JF, LEE H, et al. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-150.
- [18] 高亚萍. MYBL2 在胃腺癌组织中的表达及临床意义 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [19] 李兴嵩. 基于 TCGA 数据库的泛癌症 miRNA-靶基因调控分析 [D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [20] 卢洪胜, 曹学全, 包卫光, 等. MYBL2 和 p53 在胃癌组织中的表达及临床意义研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(10): 1041-1044, 1150.
- [21] CHI Z, NIE L, PENG Z, et al. RecQL4 cytoplasmic localization: implications in mitochondrial DNA oxidative damage repair [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 1942-1951.
- [22] SINGH DK, POPURI V, KULIKOWICZ T, et al. The human RecQ helicases BLM and RECQL4 cooperate to preserve genome stability [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(14): 6632-6648.
- [23] SKVORTSOVA I, DEBBAGE P, KUMAR V, et al. Radiation resistance: Cancer stem cells (CSCs) and their enigmatic pro-survival signaling [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 39-44.
- [24] ABAD E, GRAIFER D, LYAKHOVICH A. DNA damage response and resistance of cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2020, 474: 106-117.
- [25] BALAJEE AS. Human RecQL4 as a Novel Molecular Target for Cancer Therapy [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(6-7): 305-327.
- [26] LYU G, SU P, HAO X, et al. RECQL4 regulates DNA damage response and redox homeostasis in esophageal cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(1): 120-138.
- [27] FANG H, NIE L, CHI Z, et al. RecQL4 helicase amplification is involved in human breast tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69600.
- [28] SANTARPIA L, IWAMOTO T, DI LEO A, et al. DNA repair gene patterns as prognostic and predictive factors in molecular breast cancer subtypes [J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1063-1073.
- [29] THOMASSEN M, TAN Q, KRUSE TA. Gene expression meta-analysis identifies chromosomal regions and candidate genes involved in breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(2): 239-249.
- [30] ARORA A, AGARWAL D, ABDEL-FATAH TM, et al. RECQL4 helicase has oncogenic potential in sporadic breast cancers [J]. *J Pathol*, 2016, 238(4): 495-501.
- [31] ZHU X, CHEN H, YANG Y, et al. Distinct prognosis of mRNA expression of the five RecQ DNA-helicase family members-RECQL, BLM, WRN, RECQL4, and RECQL5-in patients with breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6649-6668.
- [32] 王琰. CD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞在胃癌组织中的浸润及其意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [33] 沈亦敏, 李金洲, 李元元, 等. 炎症与免疫指标对可切除性胃癌的预后价值 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(4): 394-399.
- [34] LU J, XU Y, WU Y, et al. Tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells combined with tumor-associated CD68<sup>+</sup> macrophages predict postoperative prognosis and adjuvant chemotherapy benefit in resected gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 920.
- [35] ZHANG S, ZENG Z, LIU Y, et al. Prognostic landscape of tumor-infiltrating immune cells and immune-related genes in the tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *Aging*, 2020, 12(18): 17958-17975.

收稿日期: 2023-10-16