·论 著·

基于生物信息学分析 ATP6V0D2 在肝细胞癌中的表达和预后价值

黄小松，白洁，黄怡倩

【摘要】目的 基于生物信息学分析 ATP6V0D2 在肝细胞癌（HCC）中的表达，以及与预后的关系。方法 采用 GEPIA 及 UALCAN 数据库对 ATP6V0D2 进行分析，比较 HCC 组织与正常组织中 ATP6V0D2 的表达差异及与患者预后的关系。结果 与正常组织相比，ATP6V0D2 在 HCC 中高表达；高表达 ATP6V0D2 基因患者生存期低于低表达 ATP6V0D2 基因患者；不同临床分期患者 ATP6V0D2 基因表达差异无统计学意义（$P > 0.05$）；ATP6V0D2 表达水平与甲胎蛋白（AFP）表达水平呈正相关（$P < 0.05$）。结论 ATP6V0D2 可能成为 HCC 新的治疗靶点及 HCC 诊断与预后的重要指标。

【关键词】 ATP6V0D2；肝细胞癌；预后；生物信息学
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.005
【中图分类号】 R735.7 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0021-03

Bioinformatics-based analysis of ATP6V0D2 expression and prognostic value in hepatocellular carcinoma

HUANG Xiaosong, BAI Jie, HUANG Yiqian (Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 311402, Zhejiang, China); (The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang, China)
Corresponding author: HUANG Yiqian, Email: huangyiqian@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the expression and prognostic value of ATP6V0D2 in hepatocellular carcinoma (HCC) were analyzed based on bioinformatics. **Methods** The expression of ATP6V0D2 in HCC tissues and normal tissues was analyzed using GEPIA and UALCAN databases, and the relationship between the expression and prognosis of patients was compared. **Results** ATP6V0D2 was highly expressed in HCC compared with normal tissues; the survival of patients with high expression of ATP6V0D2 gene was lower than that of patients with low expression of ATP6V0D2 gene; the difference in ATP6V0D2 gene expression in patients with different clinical stages was not statistically significant ($P > 0.05$); the expression level of ATP6V0D2 was positively correlated with that of alpha-fetoprotein (AFP) ($P < 0.05$). **Conclusions** ATP6V0D2 may be a new therapeutic target for HCC and an important indicator for the diagnosis and prognosis of HCC.

【Key words】 ATP6V0D2; Hepatocellular carcinoma; Prognosis; Bioinformatics
[Modern Practical Medicine,2024,36(1):21-23]

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）被认为是最常见的原发性肝癌类型，约占肝癌病例的80%[1]。早期HCC存在多种有效且可治愈的治疗方法；但超60%的HCC患者确诊时已处于晚期[2]，目前尚无有效可治愈晚期HCC的疗法，导致晚期HCC总体5年生存率极低（低于16%）[3]。甲胎蛋白（alpha-feto protein，AFP）是目前临床上用于诊断肝癌的特异性标志物，但由于其敏感性不高影响诊断结果准确性[4]。ATP6V0D2是一种负责编码蛋白质的基因。既往研究证实[5-7]，ATP6V0D2在食管癌、胃癌、卵巢癌细胞及组织中高表达，并发挥重要作用。因此推测其可作为一种预测肿瘤预后的标志物。本研究通过生物信息学方法，探讨ATP6V0D2对HCC发生和发展的影响，并分析其在预测 HCC 患者预后中的价值，从而为HCC的早期诊治及预后提供理论支持，现报道如下。

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划（2024KY123）；浙江省教育厅一般科研项目（Y202249904）；金华市公益性技术应用研究项目（2022-4-314）；金华市科学技术研究计划项目（2021-4-178）；义乌市科技局项目（21-3-14）

作者单位： 310053 杭州，浙江中医药大学研究生院（黄小松）；浙江省医学科技教育发展中心（白洁）；浙江大学医学院附属第四医院（黄小松、黄怡倩）
通信作者： 黄怡倩，Email：huangyiqian@zju.edu.cn

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究资料来自 UALCAN、GEPIA 两个数据库，并应用 UALCAN（https://ualcan.path.uab.edu/index.html）、GEPIA（http://gepia.cancer-pku.cn/）中的在线工具对检索到的资料进行生物学分析。

1.2 方法 本研究相关人员对数据库进行资料的检索、收集和整理。通过 UALCAN 数据库，选择“TCGA Gene”模块，输入基因名称 ATP6V0D2，选择“Liver hepatocellular carcinoma”模块，选择“Explore”，点击“Expression”模块，分析 ATP6V0D2 基因在肿瘤组织和正常组织中的表达情况；然后点击“Survival”模块，分析高表达组和低表达组对 HCC 患者生存期的影响，并以肿瘤与正常组织表达水平中位数为标准划分高表达组和低表达组。同时，通过 GEPIA 数据库，选择“Survival”中的“Survival Plot”模块并勾选 “LIHC” 选项分析 ATP6V0D2 基因高表达组与低表达组中的总生存时间（OS），并以肿瘤与正常组织表达水平中位数为标准划分高表达组和低表达组；另选择“Expression DIY”中的“Stage Plot”模块并勾选 “LIHC” 分析 ATP6V0D2 基因表达与临床分期的相关性；最后选择“Correlation”模块，在“Gene B”输入框中输入 AFP，并在 “TCGA Tumor，模块中输入“LIHC Tumor 与 LIHC Normal”点击“Plot”分析相关性。

1.3 统计方法 采用数据库默认统计方法，使用 GraphPad Prism 绘图及分析数据。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ATP6V0D2 基因在 HCC 中的表达 通过对 UALCAN 数据库分析发现，ATP6V0D2 基因在 HCC 中的表达水平高于正常组织（$P < 0.05$），见图 1A。高表达 ATP6V0D2 基因患者生存率低于低表达 ATP6V0D2 基因患者，见图 1B。

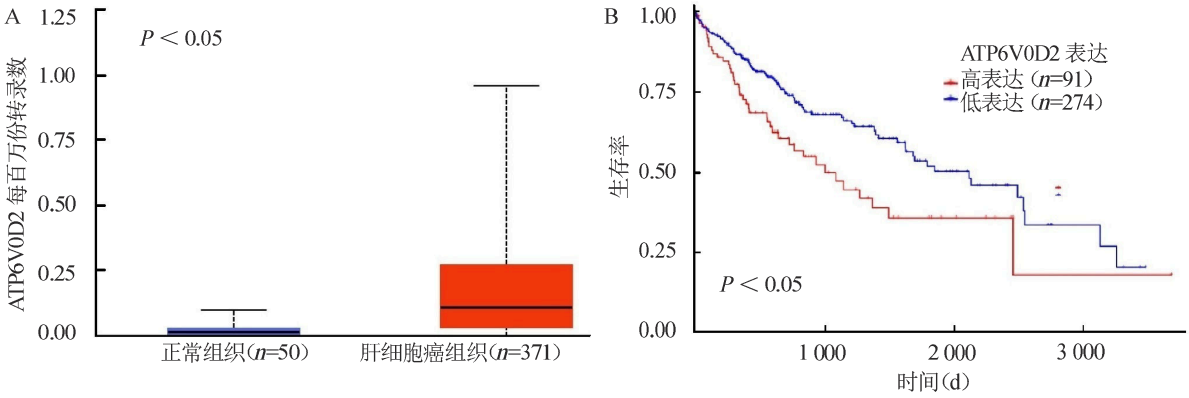
2.2 ATP6V0D2 基因与 HCC 预后的关系 通过对 GEPIA 数据库分析发现，ATP6V0D2 高表达患者的总生存率明显低于 ATP6V0D2 低表达组（$P < 0.05$），见图 2A。不同临床分期患者 ATP6V0D2 基因表达差异无统计学意义（$P > 0.05$），见图 2B。ATP6V0D2 表达水平与 AFP 表达水平呈正相关（$P < 0.05$），见图 2C。

3 讨论

HCC 是全球第五大常见肿瘤，死亡率排第三位，每年约有 78 万新发病例[8]，其中一半发生在中国，是我国最常见的恶性肿瘤之一[9]。尽管肝癌的病理分级、临床分期及治疗方案已有较完善的国际标准，但针对每个肝癌患者的个性化治疗，尚有诸多问题亟待解决[10]。因此，寻找肝癌新的检测和治疗靶点，对提高肝癌患者的生存率及生存质量具有重要意义。

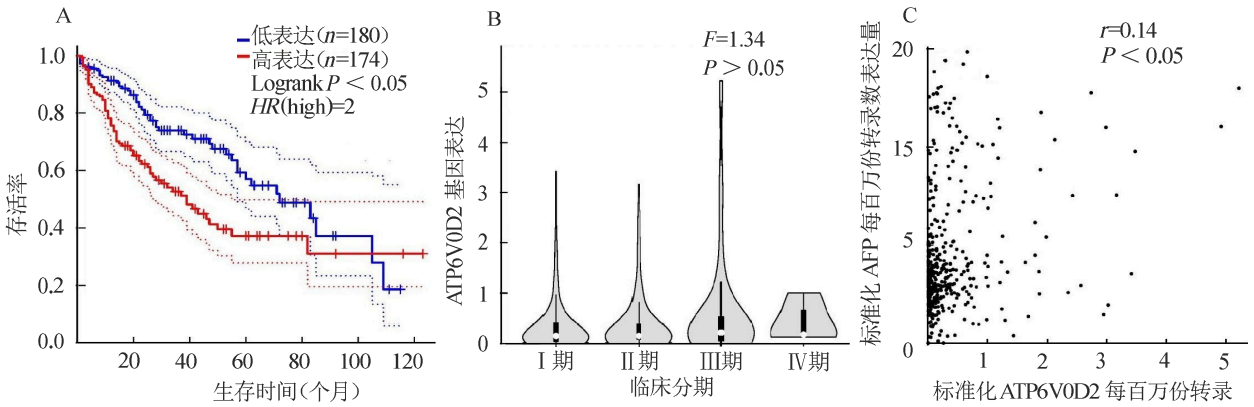
近年来，生物信息学为医学的发展开辟了新的途径，特别是在探索肿瘤治疗新靶点中发挥重要作用[11]。V-ATPase 又称液泡 ATP 酶，是 ATP 酶家族的一员，广泛存在于真核细胞胞质膜及管泡膜系统，如囊泡、溶酶体、突触小泡和高尔基体等[12]。V-ATPase 的部分亚基在多种肿瘤中高表达，包括黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、胃癌、卵巢癌、食管癌及胰腺癌等[13]。另有研究发现 V0D2 亚基在胃癌患者组织标本中明显升高，有望成为诊断胃癌的生物标志物[14]。

本研究通过生物信息学方法对 ATP6V0D2 在



注：A 为 ATP6V0D2 在肝细胞癌组织和正常组织中的表达水平比较，B 为 ATP6V0D2 表达水平对肝细胞癌患者生存的影响

图 1 UALCAN 数据库中 ATP6V0D2 在肝细胞癌中组织中的表达水平及生存情况



注：A 为 ATP6V0D2 基因高、低表达组生存分析，B 为不同临床分期的 ATP6V0D2 基因表达比较，C 为 ATP6V0D2 基因表达与 AFP 基因的相关性

图 2　ATP6V0D2 基因对肝细胞癌患者预后、临床分期及与甲胎蛋白（AFP）的关系

HCC 中的表达情况进行分析，结果显示 HCC 组织中 ATP6V0D2 表达水平高于正常组织（$P < 0.05$），且高表达的 ATP6V0D2 与 HCC 患者的预后不良有关；推测 ATP6V0D2 表达可作为 HCC 患者的独立预后因素。本研究结果还显示 HCC 患者 ATP6V0D2 表达水平与 AFP 表达水平呈正相关；ATP6V0D2 高表达患者的总生存率明显低于 ATP6V0D2 低表达患者（$P < 0.05$），ATP6V0D2 高表达患者风险系数是 ATP6V0D2 低表达组患者的 2 倍，这提示 ATP6V0D2 表达上调是 HCC 患者预后的危险因素。同时本研究还发现随着肿瘤的进展，ATP6V0D2 基因表达与临床分期差异无统计学意义，这提示 ATP6V0D2 上调是 HCC 早期事件，且不随疾病的进展而改变。

综上所述，ATP6V0D2 可作为 HCC 预防和诊断靶点，为 HCC 患者的治疗提供新思路和新方向。本研究仅对 ATP6V0D2 在 HCC 中的作用开展了初步探索，后续仍需通过大量体内外实验进一步验证，从而揭示 ATP6V0D2 在 HCC 中的特定分子功能、调控机制和潜在临床价值。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　黄小松：论文撰写、数据整理、经费支持；白洁：论文修改；黄怡倩：研究指导，经费支持

参　考　文　献

[1] HILMI M, VIENOT A, ROUSSEAU B, et al. et al. Immune therapy for liver cancers[J]. Cancers,2019,12(1):77.

[2] ALTEKRUSE S F, MCGLYNN K A, REICHMAN M E, et al. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J].J Clin Oncology,2009,27(9):1485-1491.

[3] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30.

[4] LIU T C, VACHHARAJANI N, CHAPMAN W C, et al. et al. Non-cirrhotic hepatocellular carcinoma: Derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis[J]. Mod Pathol,2014,27(3):420-432.

[5] QI M, LIU D M, JI W, et al. et al. ATP6V0D2, a subunit associated with proton transport, serves an oncogenic role in esophagus cancer and is correlated with epithelial-mesenchymal transition[J]. Esophagus,2020,17(4):456-467.

[6] FUKAMACHI T, IKEDA S, SAITO H, et al. et al. Expression of acidosis-dependent genes in human cancer nests[J]. Mol Clin Oncol,2014,2(6):1160-1166.

[7] HUANG S L, CHAO C C. Silencing of taxol-sensitizer genes in cancer cells: Lack of sensitization effects[J].Cancers,2015,7(2):1052-1071.

[8] 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.

[9] CARTER D. New global survey shows an increasing cancer burden[J]. Am J Nurs,2014,114(3):17.

[10] OKAMOTO M, HIRATA S, SATO S, et al. Frequent increased gene copy number and high protein expression of tRNA (cytosine-5-)-methyltransferase(NSUN2) in human cancers[J]. DNA Cell Biol,2012,31(5):660-671.

[11] OULAS A, MINADAKIS G, ZACHARIOU M, et al. et al. Systems Bioinformatics: Increasing precision of computational diagnostics and therapeutics through network-based approaches[J]. Brief Bioinform,2019, 20(3):806-824.

[12] TOEI M, SAUM R, FORGAC M, et al. Regulation and isoform function of the V-ATPases[J]. Biochemistry,2010,49(23):4715-4723.

[13] KOBLIAKOV V A. Role of proton pumps in tumorigenesis[J]. Biochemistry,2017, 82(4):401-412.

[14] JI F, SADREYEV R I. RNA-seq: Basic bioinformatics analysis[J]. Curr Protoc Mol Biol,2018, 124(1):e68.

收稿日期：2023-10-15

（本文编辑：孙海儿）