

# 低级别胶质瘤 SLC12A5 的表达及临床意义的生信分析

张 钧 宋国智 常 成

**【摘要】目的** 探讨溶质载体家族 12 成员 5 (SLC12A5) 在低级别胶质瘤 (LGG) 中的表达及临床意义。**方法** 利用 GEPIA 数据库分析 SLC12A5 在 LGG 的表达以及 SLC12A5 表达与 LGG 病人预后的关系;通过 GEMEMANIA 和 SDTRING 数据库构建 SLC12A5 的相互作用网络;筛选 50 个与 SLC12A5 存在强相关关系的基因并进行功能富集分析。**结果** SLC12A5 在 LGG 组织中表达显著下调,Kaplan-Meier 生存曲线显示 SLC12A5 低表达与 LGG 病人不良生存预后有关。相互作用网络结果显示 SLC12A5 可能与 STK39 存在相互作用关系。功能富集分析发现,SLC12A5 及其共表达基因主要参与化学突触传递、突触小泡周期、认知、细胞连接组织、突触小泡回收以及体液水平的调节等生物学过程。**结论** SLC12A5 在 LGG 中呈低表达,与病人不良预后相关。

**【关键词】** 低级别胶质瘤;溶质载体家族 12 成员 5;预后;基因表达;生物信息学  
**【文章编号】** 1009-153X(2022)04-0269-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

## Clinical meanings of SLC12A5 expression in low-grade glioma based on analysis of bioinformatics methods

ZHANG Jun, SONG Guo-zhi, CHANG Cheng. Department of Neurosurgery, Handan Central Hospital, Handan 056002, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of solute carrier family 12 member 5 (SLC12A5) in low-grade glioma (LGG) based on bioinformatics. **Methods** The expression of SLC12A5 in LGG and the relationship between expression of SLC12A5 and prognosis of LGG patients were analyzed by GEPIA database. The interaction network of SLC12A5 was constructed by GEMEMANIA and SDTRING databases. Functional enrichment analysis of 50 genes with strong correlation with SLC12A5 was performed by Metascape databases. **Results** SLC12A5 was significantly downregulated in LGG tissues. Kaplan-Meier survival curves showed that low expression of SLC12A5 was associated with poorer survival of LGG patients. Interaction network results indicated a possible interaction between SLC12A5 and STK39. Functional enrichment analysis revealed that SLC12A5 and its co-expressed genes are mainly involved in biological processes such as chemical synaptic transmission, synaptic vesicle cycle, cognition, cellular junctional organization, synaptic vesicle recycling, and regulation at the somatic level. **Conclusions** SLC12A5 is lowly expressed in LGG tissues and correlated with poor clinical prognosis of LGG patients.

**【Key words】** Low-grade glioma; Solute carrier family 12 member 5; Gene expression; Bioinformatics

低级别胶质瘤 (low-grade glioma, LGG) 是颅内常见的原发性肿瘤,肿瘤生物学行为表现出很大的内在异质性<sup>[1]</sup>。目前,手术切除联合术后放疗是 LGG 的标准治疗方法<sup>[2]</sup>,已取得一定的进展,但仍存在肿瘤耐药以及肿瘤复发等问题,部分 LGG 会发展为高级别胶质瘤<sup>[3,4]</sup>。靶向治疗是目前最有前景的肿瘤治疗选择之一,新型靶向生物标记物的是 LGG 研究的热点。溶质载体家族 (solute carrier, SLC) 是目前发现的最大的跨膜转运蛋白家族,在各种物质 (包括营养物质、离子、代谢物和药物) 跨生物膜的交换中发挥着极其关键的作用。溶质载体家族 12 成员 5 (solute carrier family 12 member 5, SLC12A5) 是 SLC

成员之一。研究发现,SLC12A5 促进膀胱尿路上皮癌进展、侵袭和转移<sup>[5,6]</sup>;还与卵巢癌、结肠癌进展有关<sup>[7-9]</sup>。本文探讨 SLC12A5 在 LGG 中的表达及临床意义,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 检索 GEPIA 数据库 GEPIA 数据库含来自 TCGA 和 GTEx 项目的 9 736 个肿瘤和 8 587 个正常样本的 RNA 测序数据<sup>[10]</sup>。通过 GEPIA 数据库的“Expression DIY”块分析 SLC12A5 在 LGG 中的表达。此外,“survival”模块根据基因表达进行总生存期 (overall survival, OS) 或无病生存期 (disease-free survival, DFS) 分析。本文将根据 SLC12A5 的表达中位值分为高表达和低表达,应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 SLC12A5 表达与 OS、DSS 的关系。另外,GEPIA 数据库的“similar Genes”模块用于获取与 SLC12A5 相关性最强的 50 个基因,用于后续进行功能富集分析。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.04.009  
作者单位:056002 河北,邯郸市中心医院神经外科 (张 钧、宋国智、常 成)  
通讯作者:常 成,E-mail:licmlx@163.com

1.2 相互作用网络的构建 GeneMANIA (<http://gene-mania.org>) 是一个开放的、用户友好在线数据库。在该数据库中提交一个基因, GeneMANIA 会使用大量基因组学和蛋白质组学数据查找功能相似的基因并生成基因互作网络图<sup>[11]</sup>。STRING 数据库收集、评分和整合所有公开可用的蛋白质-蛋白质相互作用信息来源, 并通过计算预测来补充这些信息, 目标是实现一个全面客观的蛋白互作网络<sup>[12]</sup>。本文分别利用 GEMEMANIA 和 STRING 数据库构建 SLC12A5 的基因互作网络和蛋白互作网络。韦恩图在线工具 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 用于获取两个网络中的交集基因。

1.3 Metascape 数据库 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 是一个基于 web 的门户, 提供全面的基因列表注释和分析资源, 具有 Metascape 功能富集、交互分析、基因注释和成员搜索等功能<sup>[13]</sup>。本文利用该数据库对 SLC12A5 及其前 50 个相关性最强的基因进行功能注释和通路预测。具体参数设置为: Min Overlap: 3; P Value Cut-off: 0.01; Min Enrichment: 1.5。

1.4 NetworkAnalyst 数据库 NetworkAnalyst 是一个功能强大且用户友好的生物信息学工具, 用于基因表达数据的统计、可视化和基于网络的元分析。本文应用 NetworkAnalyst 数据库构建转录因子 (transcription factor, TF)-miRNA-基因的共调控网络

2 结果

2.1 SLC12A5 在 LGG 中表达变化 GEPIA 数据库分

析显示, 与正常对照组相比, SLC12A5 在 LGG 中显著低表达 (图 1A)。Kaplan-Meier 生存曲线显示 SLC12A5 低表达组 OS 和 DFS 较高表达组均明显缩短 (图 1B、1C)。

2.2 SLC12A5 相互作用网络的构建 基因互作网络分析显示, SLC12A5 主要与丝氨酸/苏氨酸激酶 39 (serine/threonine kinase 39, STK39)、SLC12A7、SLC12A6、SLC12A4、SLC12A3、SLC12A9、SLC12A1、SLC12A2、CKB、SLC12A8、ATP2B2、GPM6A、KCNC1、TRIM9、RTN1、KCNIP4、DGUOK、SV2B、CDC14A 以及 GABRB2 等具有存在相关关系 (图 2A)。蛋白质互作网络分析显示, SLC12A5 主要与 BDNF、EGR4、GABRA1、GABRG2、GABRR3、GAD1、GAD2、GLRA1、GLRA2、GLRA3、GLRA4、GLRB、NLGN2、NTRK2、PPIL4、PVALB、SLC32A1、STK39、WNK1 以及 WNK3 等蛋白存在相关关系 (图 2B)。基因互作网络和蛋白互作网络靶点的交集分析显示, SLC12A5 均与 STK39 存在相互作用 (图 2C)。

2.3 SLC12A5 的共表达分析和功能富集分析 基因共表达分析显示, SLC12A5 主要与 SYN1、TPR、SNCB 以及 MAPK8IP2 基因存在较强的相关性 (图 3A~D)。功能富集分析, SLC12A5 及其共表达基因主要参与化学突触传递、突触小泡周期、认知、细胞连接组织、突触小泡回收以及体液水平的调节等生物学过程 (图 3E)。

2.4 TF-miRNA-SLC12A5 共调控网络的构建 NetworkAnalyst 数据库分析显示, XBP1、USF1、TCF3、REST、PPARG、MZF、MEF2A、CREB、CEBPB、ARNT

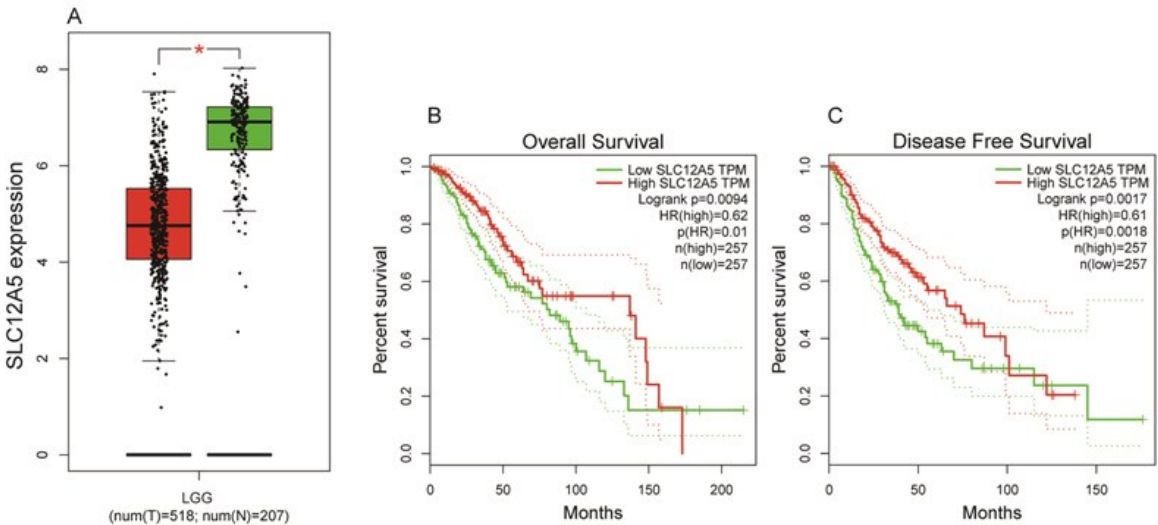


图 1 低级别胶质瘤 SLC12A5 的表达

A. 与正常脑组织相比,低级别胶质瘤 SLC12A5 表达水平显著降低;B. 生存曲线分析 SLC12A5 表达水平与低级别胶质瘤总生存期的关系;C. 生存曲线分析 SLC12A5 表达水平与低级别胶质瘤无病生存期的关系







sequencing [J]. Cell Res, 2014, 24(6): 701–712.

[9] Xu L, Li X, Cai M, *et al.* Increased expression of solute carrier family 12 member 5 via gene amplification contributes to tumour progression and metastasis and associates with poor survival in colorectal cancer [J]. Gut, 2016, 65(4): 635–646.

[10] Tang Z, Li C, Kang B, *et al.* GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W98–W102.

[11] Franz M, Rodriguez H, Lopes C, *et al.* GeneMANIA update 2018 [J]. Nucl Acids Res, 2018, 46(W1): W60–W64.

[12] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, *et al.* STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome–wide experimental datasets [J]. Nucl Acids Res, 2019, 47(D1): D607–D613.

[13] Zhou Y, Zhou B, Pache L, *et al.* Metascape provides a biologist–oriented resource for the analysis of systems–level datasets [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.

[14] Zhao Q, Zhu Y, Liu L, *et al.* STK39 blockage by RNA interference inhibits the proliferation and induces the apoptosis of renal cell carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 1511–1519.

[15] Huang T, Zhou Y, Cao Y, *et al.* STK39, overexpressed in osteosarcoma, regulates osteosarcoma cell invasion and proliferation [J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4599–4604.

[16] Li C, Wang A, Chen Y, *et al.* MicroRNA–299–5p inhibits cell metastasis in breast cancer by directly targeting serine/threonine kinase 39 [J]. Oncol Rep, 2020, 43(4): 1221–133.

[17] Zhang C, Wang X, Fang D, *et al.* STK39 is a novel kinase contributing to the progression of hepatocellular carcinoma by the PLK1/ERK signaling pathway [J]. Theranostics, 2021, 11(5): 2108–2122.

[18] Yucebas M, Yilmaz Susluer S, Onur Caglar H, *et al.* Expression profiling of RE1–silencing transcription factor (REST), REST corepressor 1 (RCOR1), and Synapsin 1 (SYN1) genes in human gliomas [J]. J BUON, 2016, 21(4): 964–972.

[19] Bomben VC, Turner KL, Barclay TT, *et al.* Transient receptor potential canonical channels are essential for chemotactic migration of human malignant gliomas [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(7): 1879–1888.

[20] Fung KM, Rorke LB, Giasson B, *et al.* Expression of alpha–, beta–, and gamma–synuclein in glial tumors and medulloblastomas [J]. Acta Neuropathol, 2003, 106(2): 167–175.

(2022–01–15 收稿, 2022–02–30 修回)

(上接第 268 页)

[5] 李 和, 周 莉. 组织化学与免疫组织化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 79.

[6] 黎相照, 薛小磊, 张中满, 等. 免疫组化染色检测脑胶质瘤 IDH1 的优化及染色特点[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(6): 558–562.

[7] Toyama T, Asano Y, Miyagawa T, *et al.* The impact of transcription factor Fli1 deficiency on the regulation of angiogenesis [J]. Exp Dermatol, 2017, 26(10): 912–918.

[8] 钱 程, 郑维维, 邹 伟, 等. Ang/Tie 轴对肿瘤血管生成和转移作用的研究进展[J]. 药学报, 2020, 55: 63–69.

[9] 杨 勇, 王瑞琳, 徐 瑾, 等. 血管球瘤中 Fli-1、h-caldesmon 及 collagen IV 的表达及临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(12): 1337–1341.

[10] Song J, Yuan C, Yang J, *et al.* Novel flavagline–like compounds with potent Fli-1 inhibitory activity suppress diverse types of leukemia [J]. FEBS J, 2018, 285(24): 4631–4645.

[11] Yan X, Yu Y, Li L, *et al.* Friend leukemia virus integration 1 is a predictor of poor prognosis of breast cancer and promotes metastasis and cancer stem cell properties of breast cancer cells [J]. Cancer Med, 2018, 7(8): 3548–3560.

[12] Li L, Wei S, Xu Y, *et al.* Friend leukemia virus integration 1 promotes tumorigenesis of small cell lung cancer cells by activating the miR–17–92 pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 41975–41987.

[13] Chen N, Zhao G, Yan X, *et al.* A novel FLI1 exonic circular RNA promotes metastasis in breast cancer by coordinately regulating TET1 and DNMT1 [J]. Genome Biol, 2018, 19(1): 218.

[14] 赵宇航, 王泽芬, 徐成仕, 等. 人脑胶质瘤 IDH1 突变状态与 MGMT 启动子甲基化、P53 和 TERT 突变相关性[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(5): 339–342.

[15] 唐 宁, 赵 群, 喻坚柏. 人脑胶质瘤 P53、Bax 蛋白表达变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(10): 683–685.

[16] Wang H, Ou Y, Ou J, *et al.* Fli-1 promotes metastasis by regulating MMP2 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Med Rep, 2017, 17(1): 1986–1992.

(2021–12–10 收稿, 2022–02–15 修回)