

GJB4 基因在胰腺癌中的表达及其与患者临床病理特征的关系

冯润林¹⁾, 邓宗柒²⁾, 吴梦瑶²⁾, 王云娜²⁾, 王 瑜³⁾, 刘桂兰³⁾, 陶燕萍⁴⁾

(1)昆明医科大学第二附属医院病理科; 2)检验科; 3)消化科, 云南 昆明 650101; 4)昆明市第三人民医院急诊科, 云南 昆明 650041)

[摘要] **目的** 探究 GJB4 基因在胰腺癌组织中的表达情况, 并研究其与临床病理之间的相关性。**方法** 运用生物信息学分析癌症基因组图谱(TCGA)和基因型组织表达(GTEX)的RNA 测序数据集, 对胰腺癌和癌旁中 GJB4 mRNA 的表达水平进行分析。收集整理 2019 年 1 月至 2023 年 12 月昆明医科大学第二附属医院病理科 120 例胰腺癌和 40 例癌旁样本, 采用免疫组化染色方法检测 GJB4 蛋白在这两者之间的表达差异。使用 RT-qPCR 方法检测在 4 个胰腺癌细胞系中 GJB4 的表达水平。使用单因素和多因素 Cox 回归和 Kaplan-Meier 曲线对 GJB4 和胰腺癌患者的临床病理数据进行分析。此外, 运用 DAVID 功能注释生物信息学和 GSEA 富集分析 GJB4 在胰腺癌中的相关通路。**结果** GJB4 mRNA 的表达水平在胰腺癌中表达高于癌旁组织, 且 GJB4 的高表达与患者的预后不良差异有统计学意义($P < 0.05$)。免疫组化检测显示, GJB4 蛋白在胰腺癌组织中呈棕黄色颗粒状, 主要在细胞质和细胞膜中表达, GJB4 蛋白在胰腺癌中的表达上调($P < 0.05$)。RT-qPCR 检测结果显示, 在 4 个胰腺癌细胞系中有 3 个胰腺癌细胞系表达上调($P < 0.05$)。COX 回归多因素分析发现, GJB4 基因在胰腺癌患者预后生存中扮演了独立的危险因素角色。GO 富集分析结果发现 GJB4 与胰腺癌跨膜转运、离子通道、信号释放、膜电位调节等过程相关。GSEA 分析发现 GJB4 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中富集。**结论** 在胰腺癌组织中, GJB4 的高表达水平与患者的临床病理特征密切相关, 这可能预示着患者不良预后。GJB4 可能参与调控胰腺癌的 Wnt/ β -catenin 信号通路, 并有望成为胰腺癌预后的潜在生物标记物之一。

[关键词] 胰腺癌; GJB4; 临床病理特征; 预后; 生物标记物

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)01-0078-09

GJB4 Gene Expression in Relation to Clinical and Pathological Features of Pancreatic Cancer Patients

FENG Runlin¹⁾, DENG Zongqi²⁾, WU Mengyao²⁾, WANG Yunna²⁾,

WANG Yu³⁾, LIU Guilin³⁾, TAO Yanping⁴⁾

(1) Department of Pathology; 2) Department of Clinical Laboratory; 3) Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 4) Emergency Department of Kunming Third People's Hospital, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of GJB4 gene in pancreatic cancer tissue and its correlation with clinicopathology. **Methods** The expression levels of GJB4 mRNA in pancreatic cancer and adjacent cancer tissues were analyzed using bioinformatics to analyze the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Genotype-Tissue Expression (GTEX) RNA sequencing datasets. A total of 120 pancreatic cancer samples and 40 adjacent cancer samples from the Pathology Department of The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2019 to December 2023 were collected and sorted. Immunohistochemistry staining method

[收稿日期] 2024-04-11

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项基金(202401AY070001-080); 云南省教育厅科学研究基金(2023Y0648); 昆明医科大学第二附属医院院内基金(2021yk015); 昆明医科大学第二附属医院人才梯队培育项目(RCTDHB-202305)

[作者简介] 冯润林(1986~), 男, 陕西延安人, 在读博士研究生, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤基础研究工作。

[通信作者] 陶燕萍, E-mail: tao87yao@163.com

was used to detect the expression difference of GJB4 protein between the two groups. RT-qPCR method was used to detect the expression levels of GJB4 in four pancreatic cancer cell lines. Univariate and multivariate Cox regression and Kaplan-Meier curves were used to analyze the clinical pathological data of GJB4 and pancreatic cancer patients. DAVID functional annotation bioinformatics and GSEA enrichment analysis were used to explore the relevant pathways of GJB4 in pancreatic cancer. **Results** The expression level of GJB4 mRNA in pancreatic cancer was higher than that in adjacent tissues, and the high expression of GJB4 was significantly associated with poor prognosis of patients ($P < 0.05$). Immunohistochemical analysis showed that GJB4 protein was brown-yellow granular in pancreatic cancer tissues, mainly expressed in cytoplasm and cell membrane, and GJB4 protein expression was up-regulated in pancreatic cancer ($P < 0.05$). The RT-qPCR test results showed that out of 4 pancreatic cancer cell lines, 3 of them had upregulated expression ($P < 0.05$). COX regression analysis showed that GJB4 gene was an independent risk factor in the prognosis of pancreatic cancer patients. The results of GO enrichment analysis showed that GJB4 was related to the transmembrane transport, ion channel, signal release and membrane potential regulation of pancreatic cancer. GSEA analysis showed that GJB4 was enriched in the Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Conclusion** In pancreatic cancer, the high expression level of GJB4 is closely related to the clinicopathological features of the patients, which may predict the poor prognosis of the patients. GJB4 may be involved in regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway of pancreatic cancer, and is expected to be one of the potential biomarkers of pancreatic cancer prognosis.

[**Key words**] Pancreatic cancer; GJB4; Clinicopathological features; Prognosis; Biomarkers

根据国际癌症研究数据显示, 胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)是世界上第十四位常见恶性肿瘤, 每年导致约 43 万人死亡, 是癌症相关死亡的第七大原因^[1]。2023 年全球癌症统计数据表明, PAAD 是美国第十位最常见的男性新发恶性肿瘤, 第八位女性最常见的癌症, 在癌症死亡率中排第四位^[2]。而中国的形势更为严重, 据中国癌症中心统计, 2022 年我国 PAAD 新发病为 13.4 万, 占新发病例的 10%, 排第八位, 新死亡率为 13.1 万, 占新死亡例的 8.8%, 排第六位^[3]。近年来, 随着科学技术的不断发展, PAAD 的治疗手段也不断更新, 使得 PAAD 的 5 年生存率从 5% 提高到 10%, 但 PAAD 患者的生存率提高的并不明显^[4]。目前, PAAD 的主要治疗手段仍是根治性手术切除。然而, 由于胰腺癌的临床症状不明显, 缺乏早期诊断策略, 因此大多数患者在确诊时已经达到晚期阶段, 且 80% 以上的患者无法切除, 加之对放射治疗产生耐药性以及免疫治疗的不敏感性, 进而导致胰腺癌患者的治疗效果不佳, 预后差^[5]。因此, 有必要对 PAAD 的作用机制进行深入研究, 以寻找 PAAD 进展相关分子生物标记物和治疗靶点, 为 PAAD 诊治方法提供新思路。

GJB4 基因又被称为 Cx30.3 基因, 它是一种编码连接蛋白 30.3 的蛋白质, 定位于 1p34~p35, 由 2 个外显子和 1 个内含子组成, 全长 1243bp, 由 801 个核苷酸编码序列组成, 其编码的蛋白质 Cx30.3, 相对分子质量 30400, 包含 266 个氨基酸^[6]。连接蛋白是一类具有通道功能的蛋白家族, 它们能够形成细胞间的通道, 促进细胞之间的直接物质交换和细胞间通讯。先前研究已被证实

GJB4 基因异常表达与非肿瘤性疾病如红斑皮病、神经性耳聋、神经系统病变等疾病之间存在相关性^[7-8], 但对于 GJB4 在肿瘤中功能以及作用机制的报道却鲜为人知。查阅国内外相关文献发现, 目前未见 GJB4 在调控 PAAD 组织的表达以及作用机制分析。因此, 通过生物信息学方法, 本研究分析了 GJB4 在胰腺癌不同组织中的表达差异, 并研究了其与临床病理特征及相关通路之间的关联, 旨在为胰腺癌治疗提供新的治疗方向。

1 材料与方法

1.1 差异基因的数据收集来源

收集来自基因表达数据库(Genotype-Tissue Expression, GTEx)和人类癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的胰腺癌与正常组织之间的差异表达数据^[9-10]。使用 UCSC XENA 软件对 TCGA 和 GTEx 数据进行分析。数据共包括 179 个肿瘤样本(全部来源于 TCGA)和 171 个正常样本(4 个来源于 TCGA, 167 个来源于 GTEx)。来源 XENA 数据库中经过 Toil 流程统一处理的数据。

1.2 临床资料

收集整理 2019 年 1 月至 2023 年 12 月昆明医科大学第二附属医院经手术切除并经病理证实为胰腺癌的石蜡样本 120 例以及胰腺癌旁组织 40 例, 所有研究样本术前均为接受过放化疗, 同时排除其他恶性肿瘤转移至胰腺等病例。本研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准通过(审-PJ-2021-141)。

1.3 GJB4 与胰腺癌临床特征分析

使用仙桃学术数据库 (<http://www.xiantao.love>) 和 UALCAN 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) 进一步评估 GJB4 表达与胰腺癌组织、正常组织之间的差异表达, 以 95% 置信区间分析 P 值。

1.4 Linked Omics 数据库

利用 Linked Omics 数据库获得包括胰腺癌在内的 32 种肿瘤的测序数据^[11]。对胰腺癌的相关数据集进行了 GJB4 的生物信息学功能分析。

1.5 UALCAN 数据库

使用 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/>) 在线数据库, 分析来自 TCGA 的癌症基因转录数据以及相关的临床参数。在 UALCAN 数据库中分析了数据集中 GJB4 的表达水平与胰腺癌患者病理分期、分级、性别、年龄等方面的差异表达。

1.6 人类蛋白质数据库

人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 数据库是 1 个包含着丰富信息的资源^[12], 其中包括了约 24000 种人类蛋白质在不同组织和细胞中的分布情况。本次研究利用该数据库检索 GJB4 基因在胰腺癌和正常胰腺组织样本中免疫组化的表达。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件, 对 GJB4 基因在胰腺癌组织和正常组织中的表达进行 t 检验, 同时利用 Pearson 卡方检验比较了两者之间的差异, 以全面评估其在不同情况下的表达特征。连续型变量用平均数和标准差表示, 分类变量用频数和百分数表示, 生存数据用中位生存时间表示。此外, 采用 Logistic 回归分析和 Wilcoxon 符号秩检验探索了 GJB4 表达与胰腺癌临床特征的关联。此外, 运用单变量和多变量 Cox 分析, 以筛选出潜在的预后风险预后因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GJB4 的 mRNA 在胰腺癌呈高表达, 且具有较高的筛检价值

使用 UCSC XENA 软件对 TCGA 和 GTEx 数据进行检索, 该数据共包括 179 个肿瘤样本和 171 个正常样本。泛癌分析显示, GJB4 mRNA 表达在癌和癌旁之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1A。进一步利用 GEPIA 数据库分析发现, GJB4 表达水平在胰腺癌组织中的上调 ($P < 0.05$), 见图 1B。随后绘制 TCGA 数据库的 GJB4 基因表达在胰腺癌中的 ROC 曲线, AUC 值为 0.951, 说明 GJB4

在胰腺癌诊断中具有较高的筛检价值, 见图 1C。

2.2 GJB4 的表达水平与胰腺癌患者临床病理特性相关

进一步分析 TCGA 数据库胰腺癌患者不同临床类别中 GJB4 的 mRNA 表达水平。结果发现, GJB4 高表达与患者临床 T 分期、N 分期、病理分期、分级、肿瘤直径 (R)、OS 事件、DSS 事件以及 PFI 事件相关 ($P < 0.05$), 见图 2A ~ 2H。随后利用 UALCAN 数据库进一步证实 GJB4 在胰腺癌中的表达与胰腺癌糖尿病患者、胰腺炎患者、病理分级、组织分期之间存在相关性, 见图 2I ~ 2L。

2.3 胰腺癌中 GJB4 表达的诊断意义

对 TCGA 数据库的 GJB4 基因表达数据进行了列线图 and 森林图分析, 评估了 GJB4 基因的诊断价值。通过将 GJB4 的表达与肿瘤分期、分级、性别、年龄等临床变量相结合, 以预测患者 1 年、3 年和 5 年的总生存概率, 见图 3A。通过构建森林图, 发现患者的预后与胰腺癌的临床 T 分期、N 分期、病理组织分级以及肿瘤的直径密切相关, 见图 3B。

2.4 高表达的 GJB4 与胰腺癌患者预后生存呈负相关性

利用 linkedomics 软件和 UALCAN 数据库对 TCGA 数据进行检索, 发现 GJB4 基因表达与胰腺癌预后负相关 ($P = 0.001$, HR = 2.01), 见图 4A ~ 4B。通过使用单多因素 COX 回归发现, 见表 1, GJB4 表达与胰腺癌预后的 T 分期、N 分期、病理分级等因素相关 ($P < 0.05$)。通过多因素分析, GJB 基因可独立作为胰腺癌的预后因素 ($P < 0.05$)。这些数据结果表明, GJB4 在胰腺癌患者可成为独立风险预后因素。

2.5 在蛋白质水平上, GJB4 蛋白在胰腺癌的表达高于癌旁正常组织

利用 HPA 数据库检索, 发现 GJB4 基因在正常胰腺组织中不表达, 而在胰腺癌细胞的胞质和少数胞膜中呈阳性表达。利用自己的数据对胰腺癌和癌旁正常组织进行免疫组化 GJB4 抗体检测, 见图 5A ~ 5C, 其中包括 120 例胰腺癌组织和 40 例癌旁组织。分析结果显示, GJB4 在胰腺癌中高表达者 38 例, 高表达率为 31.67% (38/120), 低表达者 82 例, 低级别率为 68.3% (68/120)。利用自己构建的数据绘制了 GJB4 高表达和低表达的免疫组化 K-M 曲线, 见图 6。结果表明, 胰腺癌组织中 GJB4 蛋白的表达与癌旁正常组织相比存在差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.6 在细胞水平上, GJB4 基因在胰腺癌的表达高于癌旁正常组织

利用 RT-qPCR 在 4 个胰腺癌细胞系(ASPC-1、PANC-1、BXPC-3、SW1990)中评估 GJB4 的表达水平, 与正常胰腺细胞相比, GJB4 在 3 个胰腺癌细胞系存在表达上调($P < 0.05$), 见图 7。

2.7 GJB4 与胰腺癌细胞周期调控以及 Wnt 信号通路密切相关

为了更好地理清 GJB4 在胰腺癌中的生物学功能, 利用 LinkedOmics 网站的 LinkFinder 工具, 探索了 GJB4 在 TCGA 数据库中与其他基因的共表达模式, 见图 8A。此外, 使用 DAVID 功能注

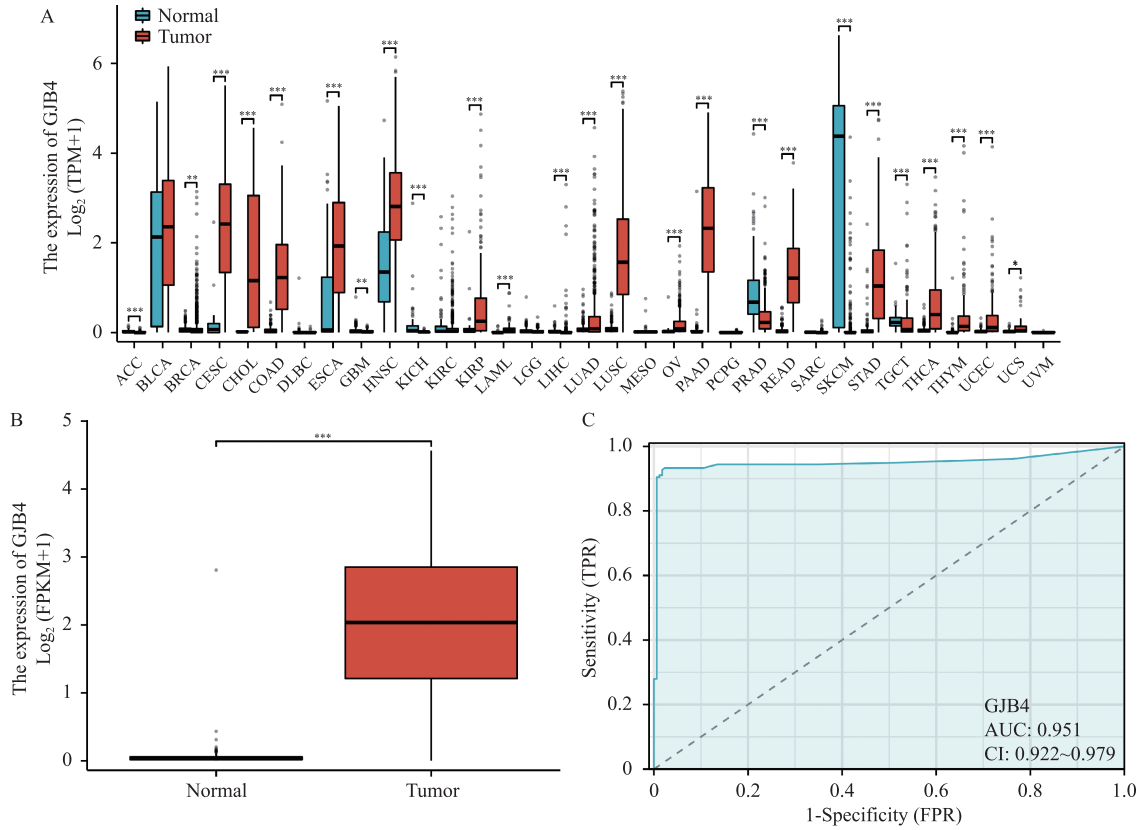
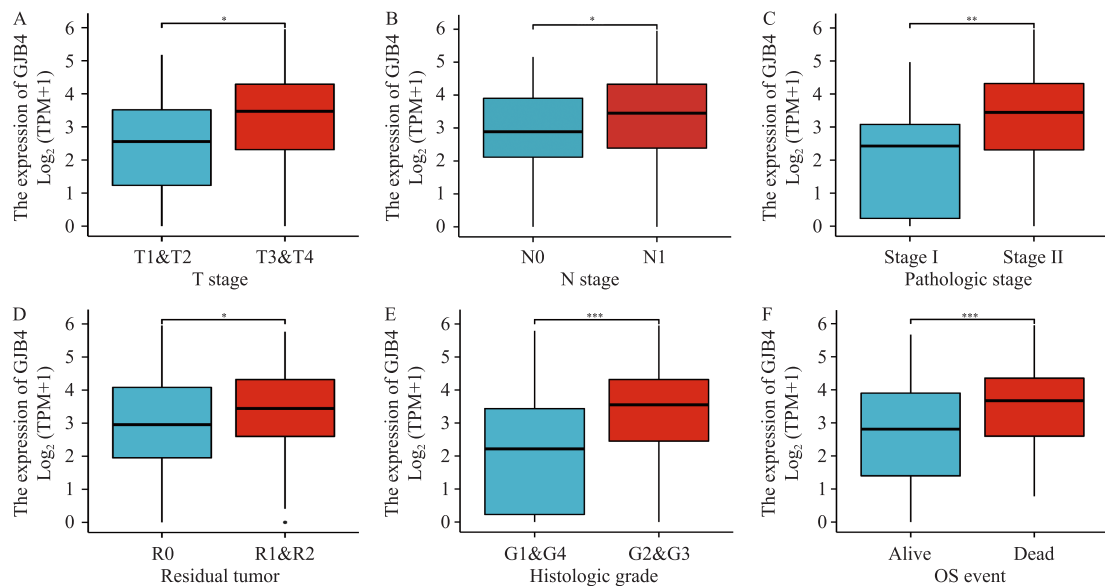


图 1 人类不同癌症中 GJB4 的表达水平

Fig. 1 Expression levels of GJB4 in different human cancers

A: UCSC XENA 用于检测对 TCGA 和 GTEx 数据中不同肿瘤中 GJB4 的表达水平; B: GJB4 表达在胰腺癌和正常组织中的表达差异; C: GJB4 在胰腺癌中的 ROC 曲线。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。



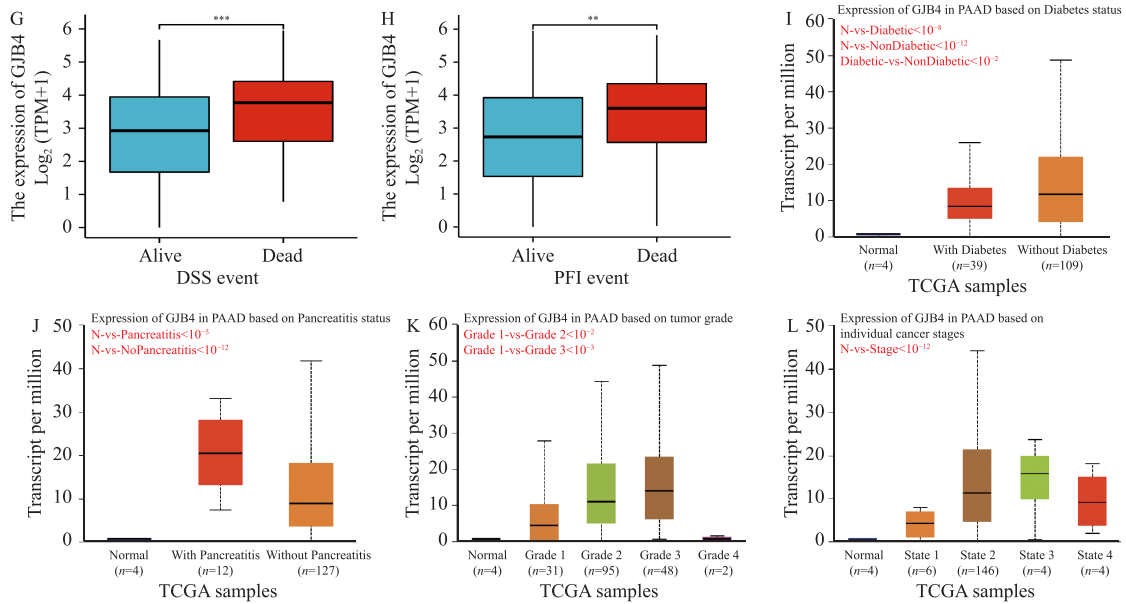


图 2 胰腺癌患者 GJB4 表达与临床特征之间的相关性

Fig. 2 Correlation between GJB4 expression and clinical features in patients with pancreatic cancer

A ~ H: GJB4 的高表达与不同临床患者的 T 分期、N 分期、病理分期、肿瘤直径、组织分级、OS 事件、DSS 事件、PFI 事件的表达水平；I ~ L: GJB4 的高表达与患者患有糖尿病、胰腺炎、病理分级、组织分期的相关性。* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ 。

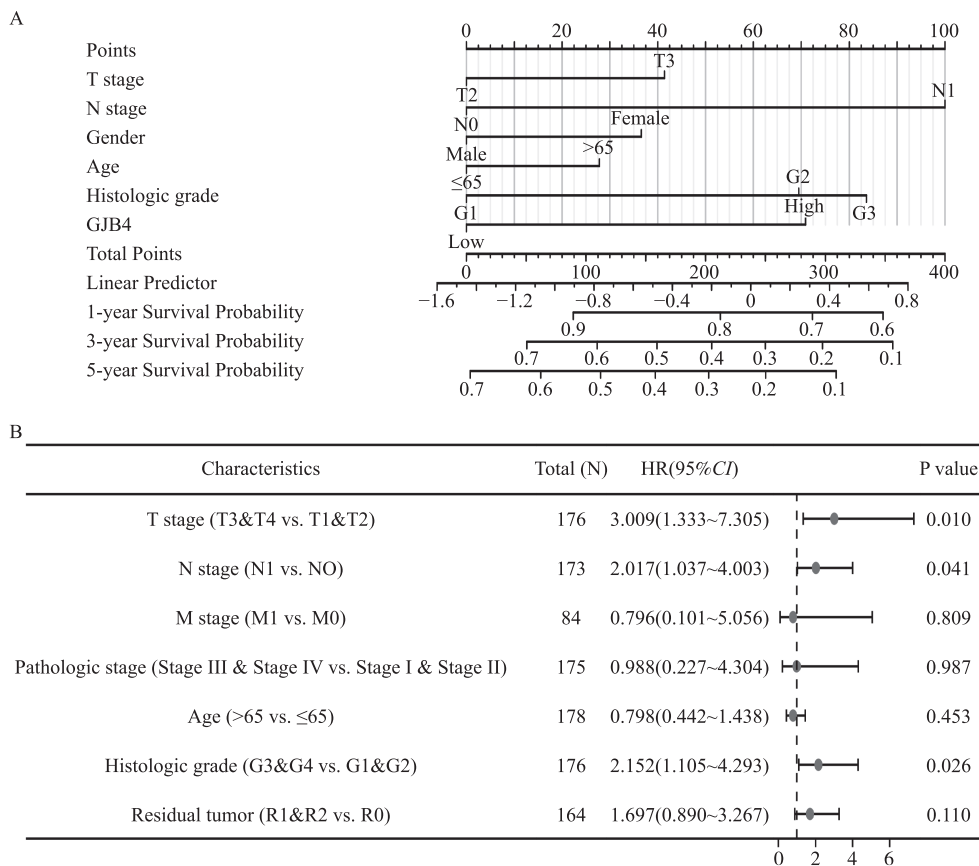


图 3 GJB4 在胰腺癌中的诊断价值

Fig. 3 Diagnostic value of GJB4 in pancreatic cancer

A: 预测胰腺癌患者总生存率的列线图；B: 胰腺癌患者相关的森林图。

释生物信息学微阵列分析来识别 GJB4 相关基因中富集的 GO 功能富集，结果发现，这些基因富

集在跨膜转运、离子通道、信号释放、膜电位调节等过程中，见图 8B。通过 KEGG 通路功能富集，

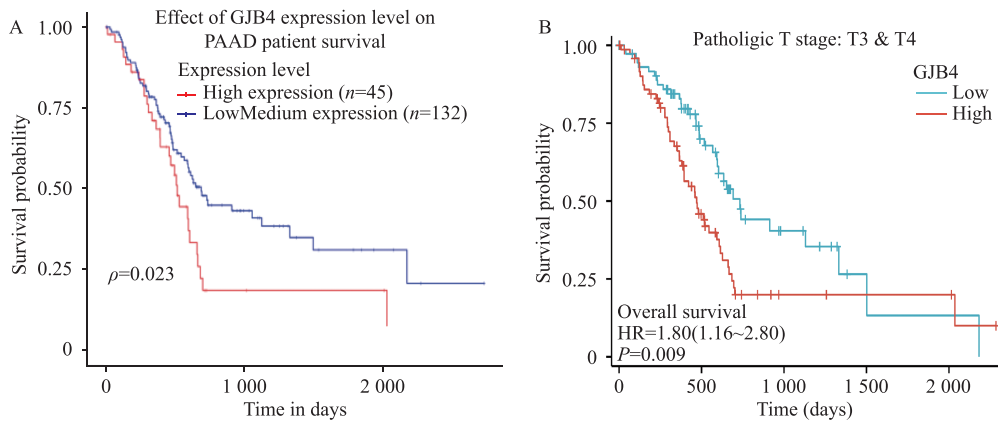


图 4 胰腺癌中 GJB4 高表达和低表达的预后意义进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Fig. 4 The prognostic significance of high and low expression of GJB4 in pancreatic cancer was analyzed by Kaplan-Meier survival curve

A: 使用 UALCAN 数据库评估胰腺癌患者的总生存率; B: Kaplan-Meier 评估胰腺癌患者中 TCGA 患者的总生存率。

表 1 单变量和多变量 COX 回归分析确定预后因素

Tab. 1 Univariate and multivariate COX regression analyses identified prognostic factors

特征	总数(n)	单变量分析		多变量分析	
		HR (95%CI)	P	HR(95%CI)	P
T 分期	176				
T1&T2	31	Reference			
T3&T4	145	2.023 (1.072 ~ 3.816)	0.030*	1.423 (0.724 ~ 2.800)	0.307
N分期	173				
N0	50	Reference			
N1	123	2.154 (1.282 ~ 3.618)	0.004*	1.832 (1.053 ~ 3.187)	0.032*
病理分期	175				
I 期 & I 期 I	167	Reference			
II 期 I & IV 期	8	0.673 (0.212 ~ 2.135)	0.501		
性别	178				
女	80	Reference			
男	98	0.809 (0.537-1.219)	0.311		
组织学分级	176				
G1&G4	33	Reference			
G2&G3	143	2.096 (1.131 ~ 3.884)	0.019*	1.449 (0.772 ~ 2.719)	0.248
年龄(岁)	178				
≤65	93	Reference			
>65	85	1.290 (0.854 ~ 1.948)	0.227		
GJB4	178	1.405 (1.204 ~ 1.639)	<0.001*	1.243 (1.044 ~ 1.480)	0.015*

*P < 0.05。

发现 GJB4 相关基因富集与胰腺分泌、蛋白质消化以及胰岛素分泌等过程有关, 见图 8C。此外, 使用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)研究 GJB4 在胰腺癌中的机制及途径, 结果显示 GJB4 表达水平在 Wnt/ β -catenin 信号通路中富集, 见图 8D ~ 8E。

3 讨论

3.1 GJB4 与恶性肿瘤的相关性

间隙连接是一种重要的细胞通讯机制, 它通

过位于相邻细胞膜上的两个连接子相连而形成跨膜通道^[13]。这种通道能够介导小分子物质在相邻细胞质之间的转移, 并在调节信号转导中发挥着关键作用, 包括在细胞周期、细胞分化、迁移和侵袭等生物过程中^[14-16]。间隙连接蛋白属于跨膜蛋白家族成员, 通过促进离子和小分子的转移, 直接连接相邻细胞的细胞间通讯。间隙连接蛋白的异常表达和间隙连接细胞间通讯功能的丧失与癌症在内的许多病理疾病进展密切相关^[17], 且不同间隙连接蛋白的表达水平与肿瘤恶性程度存在具有相关性。研究表明, GJB4 在肺肿瘤和正常组

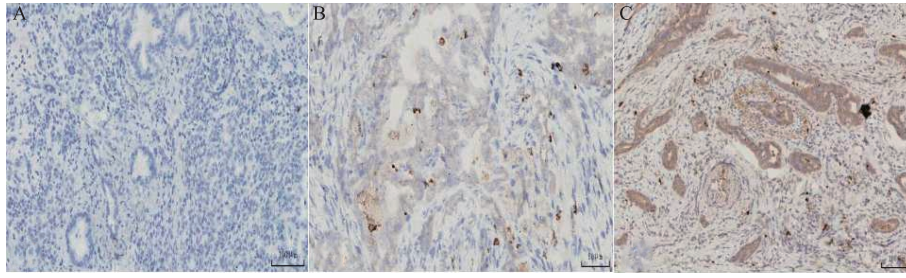


图 5 GJB4 在自己临床样本中免疫组化表达(IHC×100)

Fig. 5 GJB4 was expressed immunohistochemically in their own clinical samples (IHC×100)

A: GJB4 在胰腺癌旁组织中表达情况; B: GJB4 在胰腺癌组织中呈现低表达水平; C: GJB4 在胰腺癌组织中呈现高表达水平。

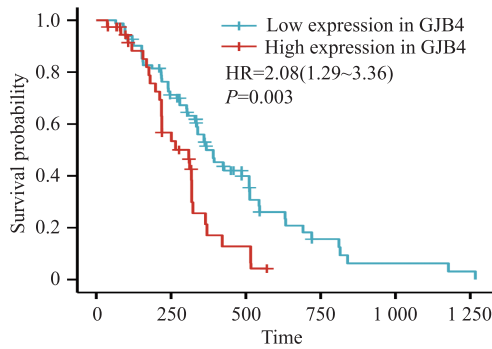


图 6 GJB4 免疫组化高低表达构建的 K-M 曲线

Fig. 6 The K-M curve of high and low immunohistochemical expression of GJB4 was constructed

表 2 GJB4 在胰腺癌组织和癌旁组织中的差异表达

Tab. 2 Differential expression of GJB4 in pancreatic and paracancer tissues

类型	胰腺癌旁组织	胰腺癌组织	χ^2	95%CI	效应值	P
低表达	32	82	8.21	(0.75, 2.13)	0.45	0.003*
高表达	8	38	1.80	(0.67, 2.28)	0.50	0.023*
汇总	40	120				

* $P < 0.05$ 。

织之间具有差异性，且 GJB4 的高表达与肺肿瘤预后差和复发之间具有相关性。通过同基因小鼠模型发现 GJB4 通过介导的 Src 激活增强了癌细胞对吉西他滨和依托泊苷的化疗耐药^[18]。与正常组织相比较，GJB4 在胃癌中的表达存在上调，且 GJB4 高表达与胃癌患者的总生存期较差相关，GJB4 基因通过激活 Wnt/CTNNB1 通路促进胃癌细胞增殖和迁移^[19]。同样也有研究表明 miR-492 可通过靶向 GJB4 促进癌症进展，是膀胱癌的新型生物标志物^[20]。上述研究结果表明，GJB4 可成为肿瘤潜在的新型标记物和治疗靶点。以 GJB4 为靶点的研究不仅有助于深入理解胰腺癌的发病机制，还可能为开发针对 GJB4 的靶向治疗策略提供新的思路。

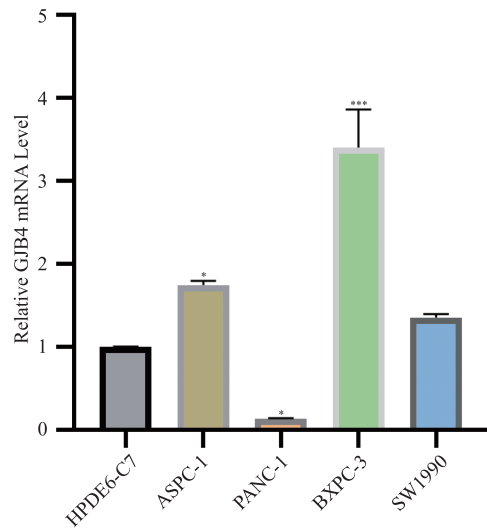


图 7 GJB4 在胰腺癌细胞系和正常胰腺细胞系中的表达情况

Fig. 7 Expression of GJB4 in pancreatic cancer cell lines and normal pancreatic cell lines

与 HPDE6-C7 比较, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

3.2 GJB4 表达水平和胰腺癌的相关性

本次研究是基于生物信息学基础上进一步分析了 GJB4 和胰腺癌的相关性，相比正常组织而言，GJB4 在胰腺癌中的表达增加。此外，GJB4 的高表达与胰腺癌患者的临床 T 分期、N 分期、病理分期、分级、肿瘤直径(R)、OS 事件、DSS 事件以及 PFI 事件密切相关。进一步对 TCGA 数据进行分析，发现 GJB4 基因表达与胰腺癌预后之间具有相关性，高表达胰腺癌预后相对较差，低表达其预后相对较好。通过单多因素分析，GJB4 基因与胰腺癌 T 分期、N 分期、病理分级等因素相关。除此之外，GJB4 表达是胰腺癌的独立预后风险因素。笔者采用免疫组化和 RT-qPCR 证实，在蛋白水平和 mRNA 水平上，GJB4 在胰腺癌中的表达均存在上调，与前期数据库预测结果相一致。根据 GO 功能富集分析的结果显示，GJB4 在跨膜转运、离子通道、信号释放和膜电位

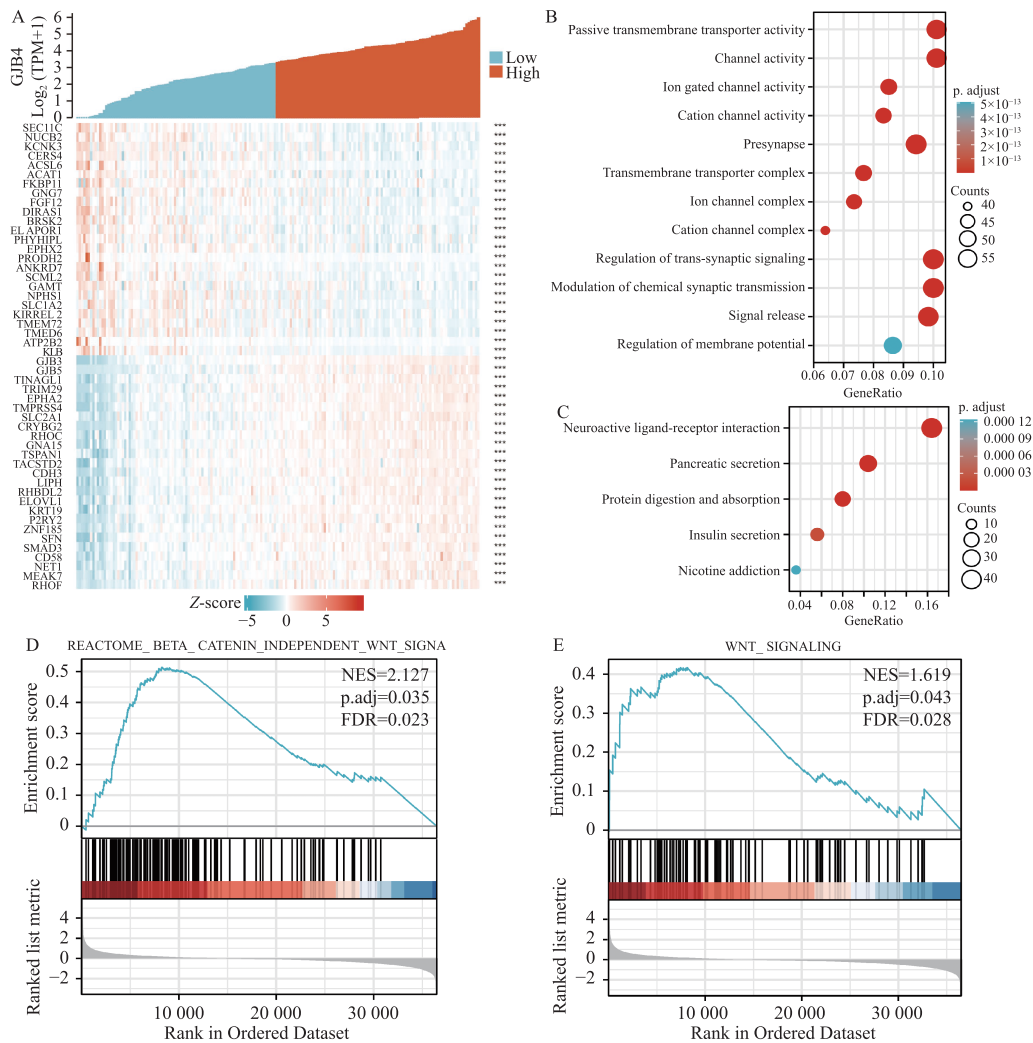


图 8 GJB4 相关基因的 GJB4 功能聚类 and 相互作用网络分析

Fig. 8 GJB4 functional clustering and interaction network analysis of GJB4-related genes

A: 胰腺癌中与 GJB4 呈正相关和负相关的前 50 个基因; B: 胰腺癌中 GJB4 相关基因的 GO 通路分析; C: 胰腺癌中 GJB4 相关基因的 KEGG 通路分析; D ~ E: GJB4 相关基因的 GSEA 富集通路分析。

调节等生物学过程中富集, GJB4 可能通过上述方式进一步影响肿瘤的生物学行为, 进而影响肿瘤的发生和发展。通过 GSEA 功能富集分析发现 GJB4 在胰腺癌的 Wnt 信号通路中富集, GJB4 可能通过介导 Wnt/ β -catenin 信号通路调控胰腺癌的发生发展。

3.3 GJB4 可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路影响胰腺癌的进展

Wnt/ β -catenin 信号通路在调控机体内信号传导过程中发挥重要功能。研究表明, 该信号通路在肿瘤细胞被过度激活情况下, 会引起其下游基因异常表达, 进一步影响肿瘤的增殖、生长、存活和转移等关键生物过程, 加速了肿瘤的进展过程^[21]。Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤的形成过程中扮演重要角色, 其中 β -catenin 的核转位是该信号通路激活的一个重要特征^[22-23]。研究发

现, 当 β -catenin 发生异常表达时, 会激活胰腺癌细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路, 进一步加重肿瘤的增殖、侵袭和转移。胰腺癌的形成并不是一蹴而就的, 而是从胰腺导管上皮内瘤变到异性增生, 最后形成胰腺导管腺癌。在此过程中, β -catenin 的表达模式发生改变, 从细胞膜表达转化为细胞质和细胞核表达, 这种转化为后续胰腺癌的机制研究提供了新的视角^[24]。在本研究中, 通过基于生物信息学的基因通路分析结果发现, GJB4 基因功能与 Wnt/ β -catenin 信号通路相关联。这提示 GJB4 可能参与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而影响胰腺癌的发生和发展。研究发现, 在胰腺癌发生发展过程中, Wnt/ β -catenin 信号通路会在缺氧微环境下被激活, 进而导致胰腺癌对化疗药物产生了拮抗反应^[25]。这为开发新的靶向治疗策略提供了新的线索, 有望为胰腺癌患者

带来更有效和个性化的治疗选择。深入探究两者之间的相互作用机制,有助于揭示肿瘤发生和发展的新途径,为肿瘤治疗的精准化提供更多可能性。

综上所述,GJB4在各种胰腺癌组织中均呈现高水平表达,与患者预后不良密切相关。通过免疫组化和RT-qPCR验证,进一步证实了这一结论在蛋白水平和mRNA水平的可靠性,为未来的胰腺癌研究打下了坚实基础。通过富集功能分析GJB4可能通过介导Wnt/ β -catenin信号通路影响胰腺癌的进展,可作为胰腺癌预后的生物标记物,后续需通过细胞实验和动物实验进一步验证GJB4与胰腺癌Wnt/ β -catenin信号通路的相互作用,以揭示更深层次的分子机制。这样的研究不仅有助于解析GJB4在胰腺癌中的作用机制,也将为疾病的治疗提供更多的创新思路和可能性。通过深入研究GJB4在肿瘤发生和发展中的作用,有望找到新的治疗靶点,为胰腺癌患者带来更有效的治疗方案和个性化治疗策略。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. *Chinese Med J-Peking*, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] Ushio J, Kanno A, Ikeda E, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Epidemiology and risk factors[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 562.
- [5] Hue J J, Sugumar K, Markt S C, et al. Facility volume-survival relationship in patients with early-stage pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy followed by pancreatoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2021, 170(1): 207-214.
- [6] 冯永, 贺定华, 夏昆, 等. 角皮病致病基因 GJB4 在遗传性耳聋中的研究 [J]. *中华耳科学杂志*, 2005, 3(4): 260-262.
- [7] Dai S, Wang H, Lin Z, et al. Novel and recurrent mutations in GJB3 and GJB4 cause erythrokeratoderma variabilis et progressiva[J]. *Indian Journal of Dermatology*, 2020, 86(1): 87-90.
- [8] Kokotas H, Papagiannaki K, Grigoriadou M, et al. Erythrokeratoderma variabilis: Report of two cases and a novel missense variant in GJB4 encoding connexin 30.3[J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(2): 182-186.
- [9] Consortium G. The genotype-tissue expression (GTEx) project[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(6): 580-585.
- [10] Weinstein J N, Collisson E A, Mills G B, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [11] Zhao K, Si Y, Sun L, et al. Efficacy and toxicity of re-irradiation for esophageal cancer patients with locoregional recurrence: A retrospective analysis[J]. *Radiation Oncology*, 2020, 15(1): 243.
- [12] Kampf C A. Human protein atlas[J]. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 2008, S2(1): 45-46.
- [13] El-Sabban M E, Pauli B U. Cytoplasmic dye transfer between metastatic tumor cells and vascular endothelium[J]. *J Cell Biol*, 1991, 115(5): 1375-1382.
- [14] 张孟岳, 赵东强. 间隙连接蛋白家族在癌症中作用及其机制的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(4): 747-754.
- [15] 张桢, 田霄峰, 陈杰, 等. 表皮生长因子通过间隙连接蛋白调控小鼠卵母细胞成熟的研究 [J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(5): 618-626.
- [16] Yan, Q, Feng, Z, Jiang, B, et al. Biological functions of connexins in the development of inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroentero*, 2024, 59(2): 142-149.
- [17] Grek C L, Rhett J M, Bruce J S, et al. Connexin 43, breast cancer tumor suppressor: Missed connections[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1): 117-126.
- [18] Lin Y P, Wu J I, Tseng C W, et al. Gjb4 serves as a novel biomarker for lung cancer and promotes metastasis and chemoresistance via Src activation[J]. *Oncogene*, 2019, 38(6): 822-837.
- [19] Liu G Y, Pang Y, Zhang Y J, et al. GJB4 promotes gastric cancer cell proliferation and migration via Wnt/CT-NNB1 pathway[J]. *Ott Vol*, 2019, 12(2): 6745 - 6755.
- [20] 黄孝彬, 谢梦忆, 刘星宇, 等. CTNND1 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(5): 818-825. .
- [21] Parsons M J, Tammela T, Dow L E. WNT as a driver and dependency in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2413-2429.
- [22] 张鹏, 陈昆, 宋登辉, 等. 麦冬皂苷介导 Wnt/ β -catenin 通路对大鼠肝部分切除后肝再生的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38(6): 552-556. .
- [23] Alganatay, C, Balbasi, E, Tuncbag, N, et al. SETD3 regulates endoderm differentiation of mouse embryonic stem cells through canonical Wnt signaling pathway[J]. *Faseb J*, 2024, 38(4): e23463.
- [24] 陈小丽, 田小容, 黄晓东, 等. 肿瘤抑制基因 7L 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制胰腺癌细胞生长的作用机制 [J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(2): 116-119.
- [25] 陈影, 庄蕾, 张丹红, 等. 低氧微环境通过 TGFBI 调控 Wnt/ β -catenin 通路介导胰腺癌化疗耐药及机制研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(1): 42-46.