

## CPEB4 的表达与肿瘤临床病理特征和预后关系的 生物信息学分析\*

曹浩然<sup>1</sup>, 梁懿婷<sup>1</sup>, 黄金晨<sup>1</sup>, 张希成<sup>1</sup>, 施嘉怡<sup>1</sup>, 黄奕<sup>1</sup>, 何金波<sup>2</sup>,  
李曼<sup>3</sup>, 余滋中<sup>3</sup>, 李国义<sup>3</sup>

[1. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000; 2. 十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 麻醉科, 湖北 十堰 442000; 3. 十堰市太和医院 (湖北医药学院附属医院) 耳鼻咽喉科, 湖北 十堰 442000]

**摘要:** **目的** 探讨 CPEB4 基因在肿瘤中是否作为一种肿瘤标志物并评估 CPEB4 在泛癌中的预后状况、临床相关性分析及肿瘤微环境之间的关系。**方法** 在线检索 PubMed、中国知网、维普和万方数据库中有关 CPEB4 关于人体肿瘤表达的相关文献, 纳入并汇总相关肿瘤细胞中表达情况的研究, 对符合标准的文献提取出相应的临床数据并进行 Meta 分析。提取癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中的样本信息进行泛癌分析并拓展 CPEB4 高低表达组对不同肿瘤患者的临床相关性研究、预后程度与免疫之间的关系。**结果** 荟萃分析结果显示 CPEB4 为晚期肾透明细胞癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、结直肠癌腺癌、胃腺癌患者的不良预后因子; 对泛癌差异分析结果统计, CPEB4 在肿瘤中为两极化因子, 针对泛癌中 CPEB4 表达与肿瘤突变负荷 (TMB)、微卫星不稳定性 (MSI)、免疫细胞相关性与其他免疫相关基因之间的关系并进行 GSEA 通路富集分析, 验证并拓展荟萃分析的结果。**结论** CPEB4 作为泛癌中的矛盾因子, 可作为肿瘤患者病情的检测指标及预后的重要参考因素。

**关键词:** CPEB4; 肿瘤; 总生存期; 泛癌分析

**中图分类号:** R739.6

## Bioinformatics analysis of the relationship between CPEB4 expression and clinical pathological characteristics and prognosis of tumors\*

CAO Haoran<sup>1</sup>, LIANG Yiting<sup>1</sup>, HUANG Jinchen<sup>1</sup>, ZHANG Xicheng<sup>1</sup>, SHI Jiayi<sup>1</sup>, HUANG Yi<sup>1</sup>, HE Jinbo<sup>2</sup>,  
LI Man<sup>3</sup>, YU Zizhong<sup>3</sup>, LI Guoyi<sup>3</sup>

[1. Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Anesthesiology, Taihe Hospital of Shiyan City (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan, Hubei 442000, China;  
3. Department of Otolaryngology, Taihe Hospital of Shiyan City (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan, Hubei 442000, China]

**Abstract: [Objective]** To investigate whether CPEB4 gene is a tumor marker in tumors and to evaluate the relationship between prognosis, clinical correlation analysis and tumor microenvironment of CPEB4 in pan-carcinoma. **[Methods]** Online search of CPEB4 related literature on human tumor expression in PubMed, CNKI, Weipu and Wanfang databases, include and summarize the expression in related tumor cells, extract corresponding clinical data from the literature that meets the standards and conduct meta-analysis. Extract the sample information in the TCGA (Cancer Genome Atlas) database for pan-carcinogenic analysis and expand the relationship between clinical correlation research, prognosis degree and immunity of CPEB4 high and low expression groups in different tumor patients. **[Results]** The results of meta-analysis showed that CPEB4 was a poor prognostic factor in patients with advanced renal clear cell carcinoma, non-small cell lung cancer, glioma, colorectal adenocarcinoma and

收稿日期: 2023-07-21

\* 基金项目: 十堰市太和医院院级基金 (2019JJXM021、2020JJXM052)

[通信作者] 李曼, E-mail: manli1866@163.com; 余滋中, E-mail: yurick0994@sina.com; 李国义, E-mail: livv\_007@sina.com

gastric adenocarcinoma. The results of pan-cancer differential analysis showed that CPEB4 was a polarizing factor in tumors, and the relationship between CPEB4 expression and tumor mutation burden (TMB), microsatellite instability (MSI), immune cell correlation and other immune-related genes in pan-carcinoma, and GSEA pathway enrichment analysis were carried out, and the results of meta-analysis were verified and expanded. **【Conclusion】** As a paradoxical factor in pan-carcinoma, CPEB4 can be an important reference factor for the detection index and prognosis of some tumor patients.

**Keywords:** CPEB4; tumor; overall survival; pan-cancer analysis

COVID-19 的出现导致全球范围内持续性肿瘤患者照护减少从而不可避免的出现患者死亡率增高。但是,我们可以采取更具创新性的解决办法来加强公共卫生和预防措施,辅助治疗的手段可以从传统的方法迈向基因靶向治疗与预测的阶段,因此对目标肿瘤诊断标志物的筛选与分析相关肿瘤患者的预后情况有着重要的研究目的。

CPEB4 是 CPEB 家族的成员之一,定位于人染色体 5q21,相对分子质量为 80021,长度为 7 769 bp,编码一段含 729 个氨基酸残基的多肽<sup>[1]</sup>。有研究证明 CPEB4 通过正向调节 t-纤溶酶原激活剂/PLAT 的翻译,可作为促进肿瘤生长和进展的癌基因发挥作用<sup>[2]</sup>。CPEB4 既可激活蛋白质翻译也可以抑制一些靶基因的翻译,CPEB4 蛋白具有促进 mRNA 的翻译,影响细胞周期蛋白、细胞分裂、肿瘤细胞迁移和侵袭能力<sup>[3-4]</sup>。CPEB4 结合的 mRNA 主要包括 Ras 信号通路中的相关分子、染色质重塑相关蛋白、细胞周期蛋白、凋亡相关分子、压力和炎症相关因子、代谢酶及侵袭转移相关基因等<sup>[5]</sup>。在如今越来越多的研究证明 CPEB4 与肿瘤的发生有着显著的相关性,CPEB4 的过表达存在于许多种类的肿瘤中,例如胶质母细胞瘤 (GBM)、胰腺癌 (PAAD)、皮肤黑色素瘤 (SKCM)、结直肠癌 (CRC)、肾透明细胞癌 (KIRC)、子宫内膜癌 (UCEC) 等均存在过表达现象<sup>[6]</sup>。研究发现 GBM 中 CPEB4 表达与晚期和较短的总生存期相关且 CPEB4 表达上调与世界卫生组织 (WHO) 分级、卡氏功能状态评分标准 (KPS) 显著相关,CPEB4 过表达促进了 GBM 的进展,其高表达可促进 GBM 细胞的侵袭和转移,而低表达可抑制细胞的转移,故 CPEB4 可能是一种更具侵袭性的 GBM 表型的生物标志物<sup>[7-9]</sup>。研究发现胃腺癌 (STAD) 中 CPEB4 低表达患者预后差于高表达患者,CPEB4 还可以通过激活 zeb1 介导的 EMT 促进 STAD 细胞的生长、侵袭和转移,从而可能为癌症患者的临床新靶点的开发提供依据<sup>[10-11]</sup>。万仁辉等<sup>[12]</sup>研究发现 CPEB4 蛋白在多

数 CRC 组织中呈阳性表达,其阳性表达可能与 CRC 的发生发展有一定相关性且阳性表达的 CRC 患者预后较差。CPEB4 在多种肿瘤中异常高表达,作为致癌因子在肿瘤生长、侵袭及血管生成中发挥作用,然而在肝癌和非小细胞肺癌中则相反<sup>[13-15]</sup>。因此需要整合 33 种肿瘤的突变数据和临床数据等,对其一一进行精细分析并观察 CPEB4 蛋白在哪些肿瘤中有相关性亦或起正负反馈的作用。

笔者基于各领域肿瘤研究的基础上,探究 CPEB4 在各个肿瘤中的临床病理特征与临床预后价值,使用 Meta 分析共纳入 5 类癌症 (1 种 GBM、1 种 STAD、2 种非小细胞肺癌 (NSCLC)、2 种 CRC、1 种 KIRC 癌) 分别对其临床数据进行整合,根据差异性筛选出有意义的结果并判断结局指标是否具有参考价值;在泛癌差异分析中,拓展出更多的肿瘤中 CPEB4 表达含量与其之间的深层关系并判断在哪些肿瘤中与正常组织表达具有显著差异,在哪些癌症患者中具有较高的预后价值并探究是否可发展为临床肿瘤病理分级诊断指标。

## 1 CPEB4 关于临床肿瘤患者 Meta 分析

### 1.1 Meta 分析资料与方法

1.1.1 文献检索途径 综合检索在 PubMed、知网、万方、维普等数据库中的文献,选择“CPEB4” AND “cancer” OR “tumor” OR “neoplasm” OR “phyma” 遵循《系统综述和荟萃分析优先报告条目》(PRISMA)<sup>[2]</sup> 系统回顾,并手动查阅了相关的参考文献以便精确化纳入研究。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入 CPEB4 与癌症相关的数据并遵循随机对照试验作为标准,导入文献管理器筛选并删除各数据库的重复与缺失临床相关数据的文献。

1.1.3 数据提取与质量评价 由两人对 16 篇文章提取出文章第一作者、国籍、发表年限、肿瘤类

型、患者性别、患者数量、肿瘤分化程度、肿瘤情况、淋巴结转移程度以及具体的 TNM 分期进行筛选统计,如果出现分歧由第三方仲裁决定。为实现 Meta 生存分析,对生存资料提取,获取 95%CI 的上下限和 LogHR 值,计算出 SE 标准值汇入表中。使用 Engauge Digitizer10.8 软件汇总相关肿瘤患者的生存(KM)曲线,直观检测出 CPEB4 是否为一个良好的预后因素。采用 Cochrane 评估工具从以下六个维度评估每个 RCT 的偏倚风险:随机序列的产生、分布隐藏、盲性、结果数据不完整、选择性报告和其他偏倚<sup>[16]</sup>。

1.1.4 文献筛选流程及纳入结果 在数据库中搜索出 194 篇与 CPEB4 和肿瘤相关的文献,筛选后共排除 132 篇重复文献,对摘要、文章内容、临床数据进行审查后通过定性定量合成最后获得 16 篇文章纳入 Meta 分析(图 1),包括 1 949 例肿瘤患者进行荟萃分析,研究的癌症类型包括:KIRC、NSCLC、肺鳞状细胞癌(LUSC)、GBM、CRC、结肠腺癌(COAD)、STAD。

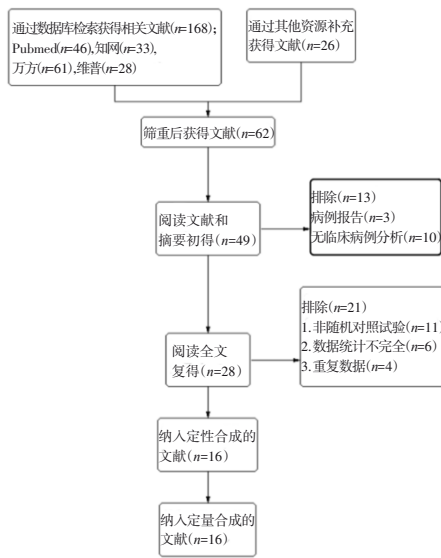


图 1 文献纳入流程图

## 1.2 Meta 分析研究结果

1.2.1 统计学分析 采用干预性系统评价中二分类变量对患者的肿瘤分化程度(图 2A)、淋巴结转移情况(图 2B)、肿瘤直径(图 2C)、TNM 分期(图 2D)与 CPEB4 表达的关系进行定量合成,四组分析中对照组与对照组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),均以 OR(比值比)作为效应量。用

Review Manager 5.4 对数据进行荟萃分析,结果以森林图进行展现,使用  $I^2$  统计量和卡方检验<sup>[5]</sup> 评估异质性作为异质性评价标准,采用固定效应模型对单项研究合并效应量及其相应可信区间,若存在明显异质性( $I^2>50%$ 且 $P<0.05$ ),则采用随机效应模型。结果以  $P$ -value $<0.05$  为差异有统计学意义。为了评判是否具有发表偏倚,对纳入 10 篇文献以上的研究<sup>[6]</sup> 采用 Begg's 和 Egger's 检验对漏斗图的对称性进行定量分析。

1.2.2 CPEB4 表达与预后的关系 结果显示 CPEB4 在肿瘤高分化和中分化、同侧淋巴结转移、肿瘤最大径 $>5$  并侵袭任一器官、TNM 分期为 III 或 IV 分期表达含量较高,且结果属于低异质性( $I^2<30%$ ) 具有较强可靠性。研究结果均为总体生存期(OS),利用 Engauge Digitizer10.8 软件从图形中提取出七篇原始数据并绘制出 KM 总生存曲线,以风险比值( $\hat{HR}$ )作为时间事件结局指标,可观测 120 月内 CPEB4 高表达患者较低表达患者生存人数较少(图 3),CPEB4 为不良预后因素,但相关的研究临床指标较少、文献数量有限,结果还有待验证。

## 1.3 肿瘤的单个差异分析验证

提取癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的 KIRC、CRC、GBM、STAD、NSCLC 的临床样本,观察 CPEB4 表达含量在正常组样本和肿瘤组样本中的差异情况,验证 Meta 分析的结果,5 类数据皆显示在正常样本中基因表达含量呈上调趋势(含量高)且差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图 4)。

## 1.4 小结

综上所述,荟萃分析结果显示 CPEB4 呈高表达是不利于晚期的 KIRC、CRC、GBM、STAD、NSCLC 患者预后的因素( $\hat{HR}=3.35$ ; 95%CI: 2.69~4.18;  $P<0.0001$ ); 提取出文章中五个肿瘤信息,进行单个肿瘤差异分析(图 4),结果显示在所有正常样本中 CPEB4 都呈高表达而肿瘤样本中表达含量较少,但是对 CPEB4 于患者不同临床分级和与免疫相关的表达尚且未知。为更深入的研究,我们从 TCGA 数据库中提取 33 种癌症的样本对 CPEB4 进行泛癌分析,对 CPEB4 在不同肿瘤中的微观分析与相关性比较。



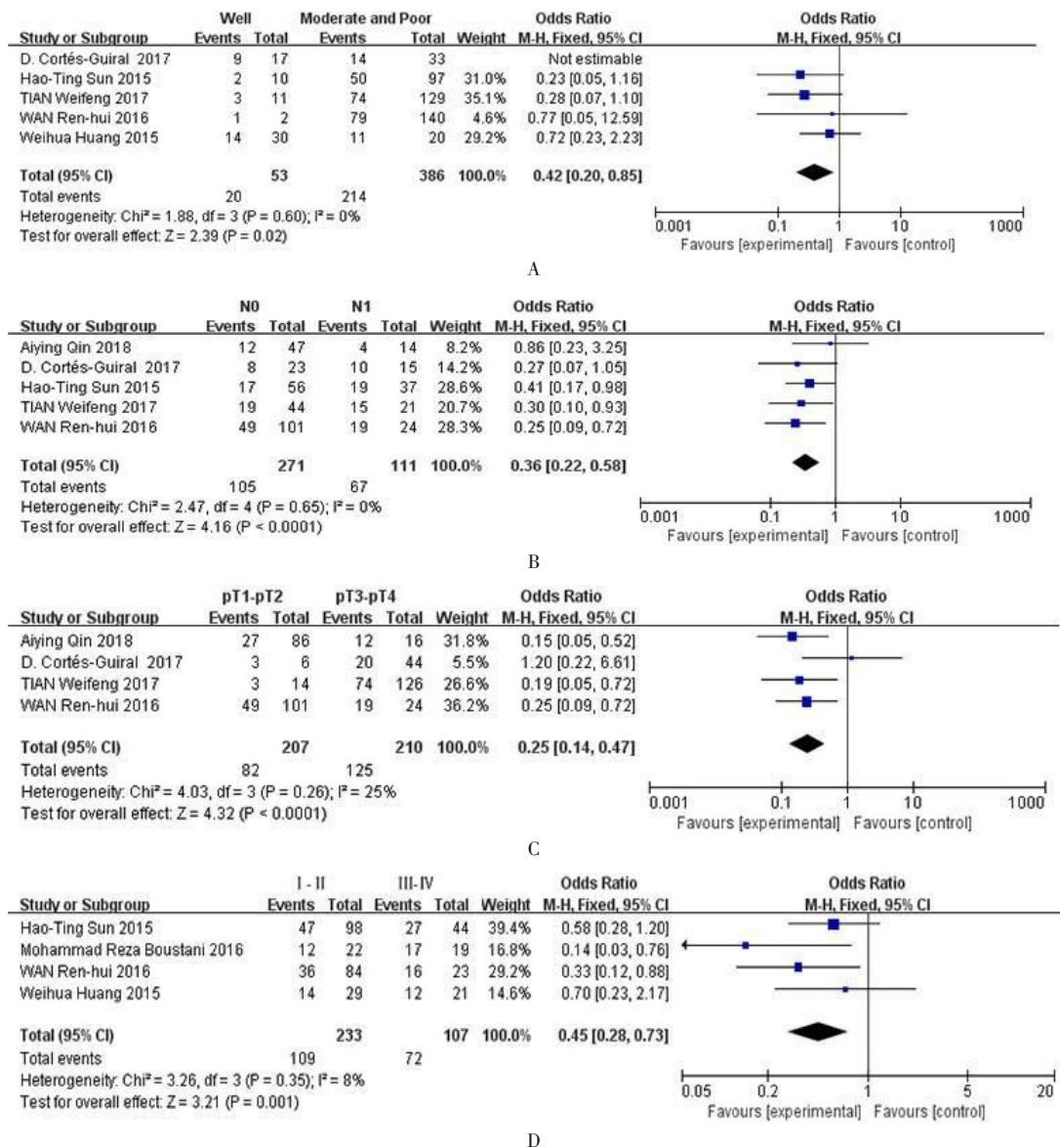


图 2 CPEB4 与肿瘤分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小、TMN 分期的 Meta 分析

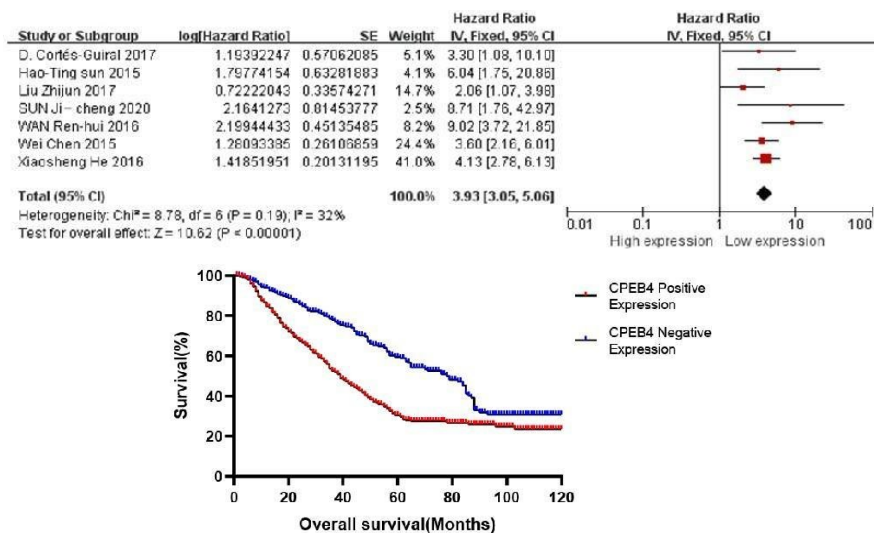
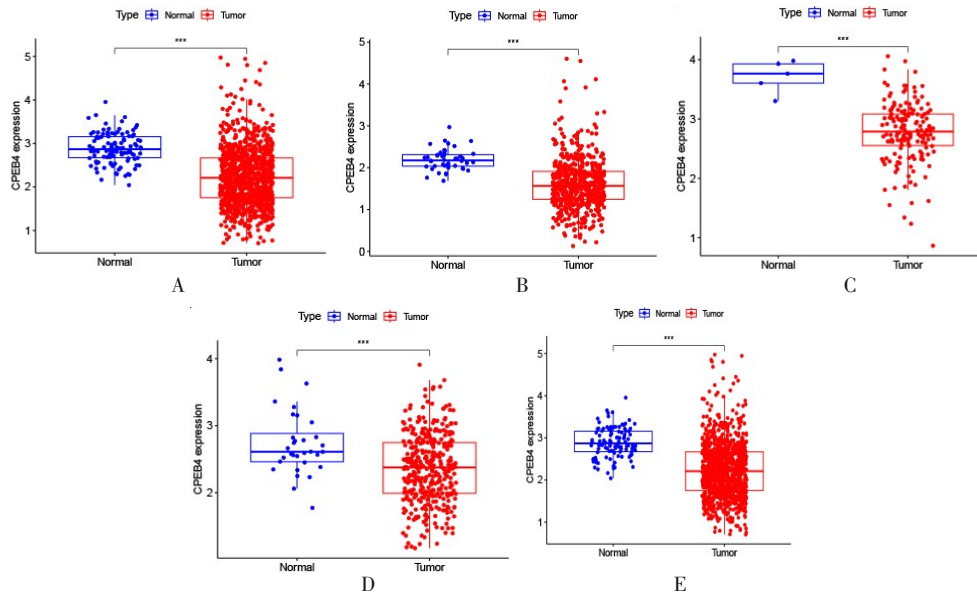


图 3 CPEB4 表达与患者总生存的 Meta 分析 (HR) 与生存曲线 (OS)



A: 肾透明细胞; B: 结肠直肠癌; C: 神经胶质细胞; D: 胃腺细胞; E: 肺非小细胞。

图 4 CPEB4 在肿瘤组与相应癌旁组中差异对比情况

## 2 TCGA 数据对 CPEB4 泛癌分析

### 2.1 材料与方法

2.1.1 对数据库信息进行提取与整理 以 33 种类型癌症为实验对象, 提取 TCGA 数据库与 UCSC Xena 数据库中临床生存数据、肿瘤样本中转录组基因表达数据和突变的数据, 筛选掉不符合规定和缺失的数据, 汇总出 33 种肿瘤样本与正常样本的对照数据, 接着从各肿瘤表达中将目标基因表达含量提取出, 为后期分析做准备。

### 2.2 泛癌分析研究结果

2.2.1 CPEB4 泛癌差异分析 通过提取的基因表达数据对 33 个肿瘤样本与正常样本中 CPEB4 表达量绘制出差异图(图 5)。其中膀胱移行细胞癌(BLCA)、乳腺浸润性癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、COAD、食管癌(ESCA)、GBM、头颈部鳞状细胞癌(HNSC)、KIRC、肾乳头状细胞癌(KIRP)、肝细胞癌(LIHC)、LUAD、LUSC、前列腺腺癌(PRAD)、直肠腺癌(READ)、STAD、甲状腺癌(THCA)、UCEC 组织中 CPEB4 呈下调趋势, 表达低于正常组织; 此外与正常组织相比, 肾嫌色细胞癌(KICH)中 CPEB4 在肿瘤组织中呈上调趋势, 表达含量较高。以上结果表明, CPEB4 在肿瘤组织与正常组织中表达含量差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。初步证实 CPEB4 既可成为部分肿瘤的抑癌因子也可成为部分肿瘤的癌因子。

2.2.2 泛癌中 CPEB4 表达与生存分析 对 33 类癌症临床生存数据进行筛选, 剔除掉生存数据信息缺失的患者, 以中位基因表达为界限将患者划分为高表达、低表达两组, 根据已有的随访总生存数据进行生存分析, 筛选出高低表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的癌症患者数据。如图 5, 在 KIRC、肉瘤(SARC)、皮肤黑色素瘤(SKCM)中 CPEB4 低表达的患者较低生存率较短; 而葡萄膜黑色素瘤(UVM)中 CPEB4 高表达患者有着较低的生存率。

为确定数据的准确性, 在 Kaplan-Meier Plotter 数据库中, 对泛癌进行生存数据绘图。挑选出 CPEB4 高低表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )的癌症患者的生存曲线(图 6)。BLCA、LUSC、ESCA、THCA 中 CPEB4 高表达不利于患者生存; 卵巢癌(OV)、KIRC 中 CPEB4 低表达不利于患者生存。

为进一步验证基因表达与患者生存相关的准确性, 用 Cox 分析观测 CPEB4 与患者生存状态、较低生存率的相关性, 森林图对  $\hat{H}R$  值可视化。CPEB4 在 UVM、LUSC 中为高风险基因( $\hat{H}R > 1$ ); SKCM、SARC、KIRC、肾上腺皮质癌(ACC)为低风险基因( $\hat{H}R < 1$ )。综上所述, 在 UVM、BLCA、LUSC、ESCA、THCA 的患者中 CPEB4 高表达为一不利预后因素; CPEB4 高表达于 OV、KIRC、SARC、SKCM 患者为一良好的预后因素(图 7)。

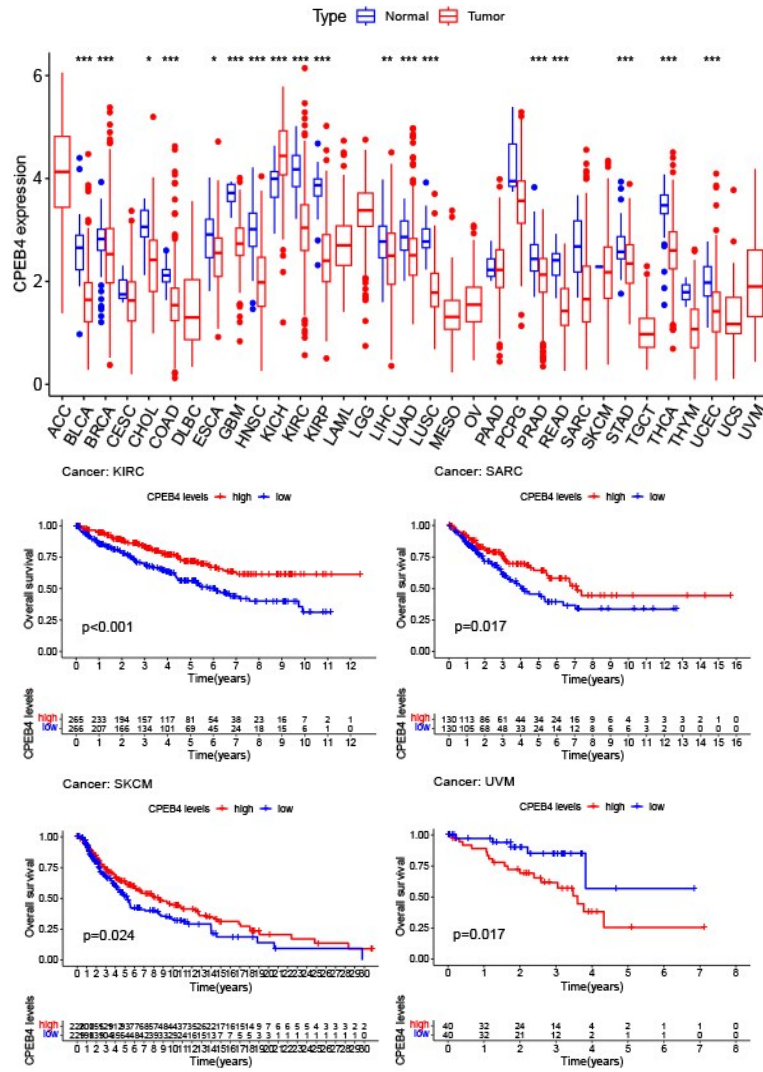


图 5 CPEB4 在泛癌中表达状况与生存曲线

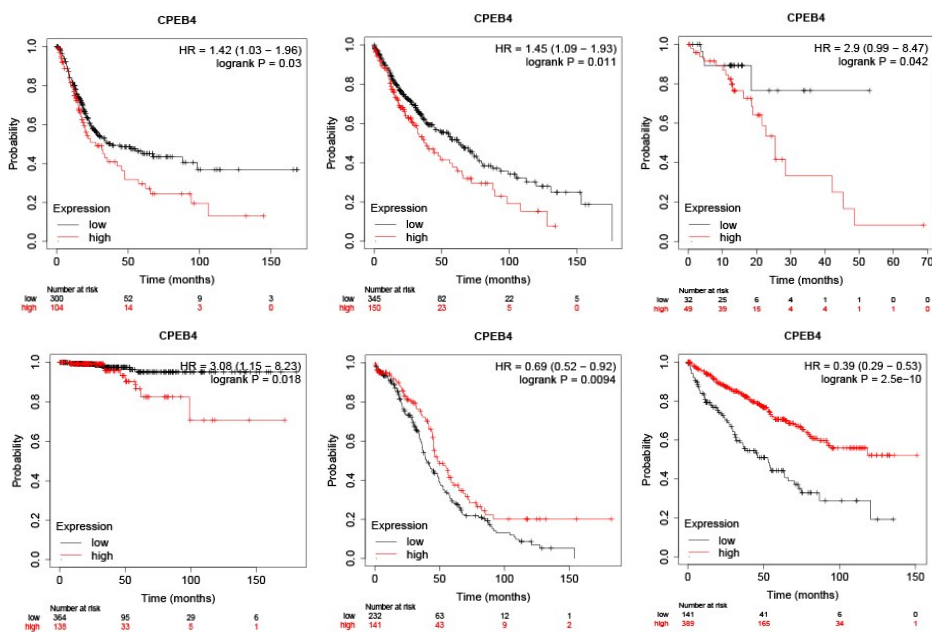


图 6 Kaplan-Meier Plotter 数据库中生存曲线



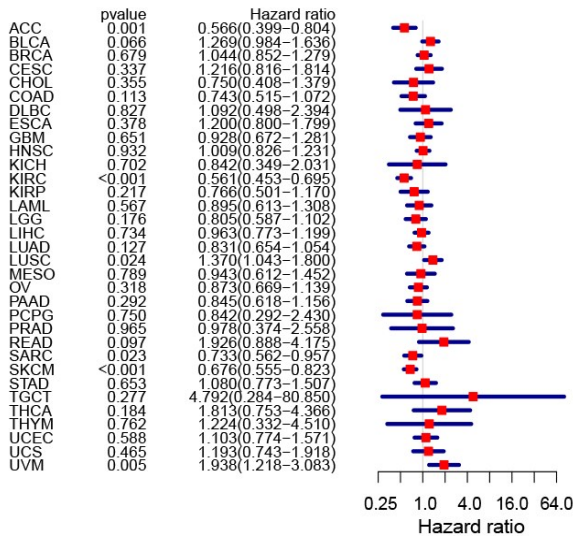


图 7 Cox 分析 (OS)

2.2.3 泛癌中 CPEB4 表达与临床相关性分析 从 TCGA 数据库提取纳入研究的临床数据,包括患者的年龄、性别、临床分期、肿瘤大小、淋巴管浸润程度,进行临床相关性分析,设定  $P<0.05$  为有意义的观测数据。可发现女性的 CPEB4 表达量在 HNSC、胸腺瘤 (THYM) 显著比男性高 (图 8A); BLCA、BRCA、HNSC、KIRC、THCA 中的 Stage I 患者的基因表达量大多高于其他分期且差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), CPEB4 大量存在于早期患者肿瘤细胞中 (图 8B)。

2.2.4 泛癌中 CPEB4 表达与肿瘤突变负荷 (TMB) 的关系 TMB 定义为肿瘤基因组编码区体细胞突变的总数,从几个到成千上万<sup>[17]</sup>。近年来发现 TMB 可用于预测免疫治疗疗效的独立生物标记物,在免疫治疗中的预测能力不仅限于 NSCLC、SKCM 等“热点肿瘤”,还能作为其它癌症的生物标志物<sup>[18]</sup>。本研究旨在泛癌中分析 CPEB4 表达与肿瘤突变的关系,结果以雷达图显示 (图 9A)。其中以 BLCA、BRCA、HNSC、LUAD、LUSC、胰腺癌 (PAAD)、STAD、THYM 肿瘤中碱基数显著突变,仅 THYM 中基因表达与肿瘤突变负荷呈正相关,对免疫检查点抑制的应答反应较好,可更好的预测免疫治疗的疗效。

2.2.5 泛癌中 CPEB4 表达与微卫星不稳定性 (MSI) 相关性分析 MSI 在大多实体瘤中为一个重要的分子生物标志物,有研究表明 MSI 肿瘤微环

境中淋巴细胞的浸润增多, MSI 肿瘤患者能够获得更好的临床缓解,延长较低生存率<sup>[19-20]</sup>。MSI 肿瘤因存在高度突变的潜质,突变基因编码翻译的蛋白可以成为有潜力的肿瘤抗原而被免疫系统识别并清除<sup>[21]</sup>,故推测 MSI 可能与肿瘤微环境中免疫细胞相关并可预测免疫治疗疗效。如图 9B,在 ACC、COAD、READ 中 CPEB4 表达与 MSI 呈正相关,说明在这些实体瘤中 CPEB4 表达量越高肿瘤基因越有利于突变成肿瘤抗原基因;在 BLCA、BRCA、DLBC、HNSC、LUSC、PRAD、SARC、STAD 中 CPEB4 呈高表达不利于肿瘤的抗原突变。

2.2.6 泛癌中 CPEB4 表达与肿瘤微环境的相关性分析 肿瘤微环境在肿瘤细胞生长中具有促进的作用但肿瘤微环境中也存在免疫细胞影响着癌细胞的增殖与扩散<sup>[22]</sup>。肿瘤细胞可以调控免疫细胞的代谢,进一步影响免疫细胞发育、分化与功能发挥,使其往促肿瘤型转化,极大限制了抗肿瘤免疫活性。因此对肿瘤微环境的探究显得十分重要。通过分析免疫细胞和基质细胞的含量可预测非肿瘤细胞的浸润。验证肿瘤微卫星不稳定是否易被免疫系统识别,对 22 种免疫细胞与基因表达关系进行分析,筛选出与基因表达相关的免疫细胞 (图 10)。

因此验证出 CPEB4 在肿瘤中与免疫细胞相关性, BRCA、COAD、LIHC、LUAD、STAD、THCA、THYM、GBM 等在 CPEB4 高表达时易被免疫系统识别,证明 CPEB4 在上述肿瘤中对肿瘤生长扩散有抑制作用; UVM、SKCM、TGCT、PRAD、ACC、BLCA、CHOL、CESC、LUSC、KIRC、HNSC 等在 CPEB4 低表达时易被免疫细胞识别并抑制肿瘤生长扩散。

2.2.7 泛癌中 CPEB4 与免疫和肿瘤基因的共表达分析 为更确切的说明 CPEB4 在肿瘤中的表达量与免疫相关,筛选出 47 个免疫相关基因,对其共表达分析 (如图 11)。在 UVM、THYM、UCEC、TGCT、SKCM、READ、PRAD、LUSC、LUAD、LAML、DLBC、COAD 中 CPEB4 与免疫基因表达量呈正向调控; THCA、STAD、THCA、STAD、SARC、PCPG、PAAD、LIHC、LGG、KIRC、KICH、HNSC、GBM、BRCA、BLCA 中 CPEB4 与免疫基因呈负向调控关系,不利于机体对肿瘤的免疫。进一步证明 CPEB4 参与肿瘤免疫系统的调控。

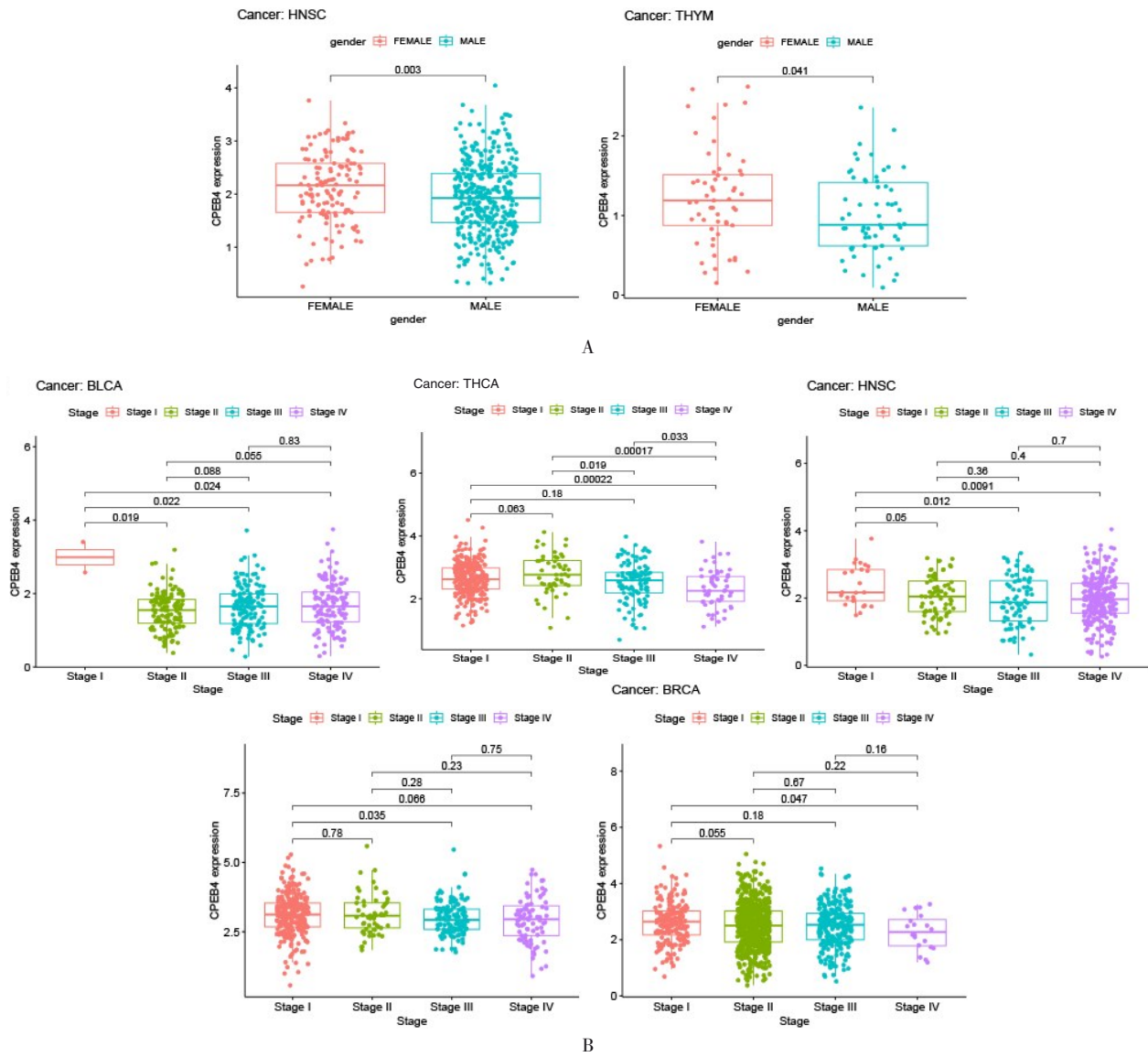


图 8 CPEB4 表达与临床相关性分析

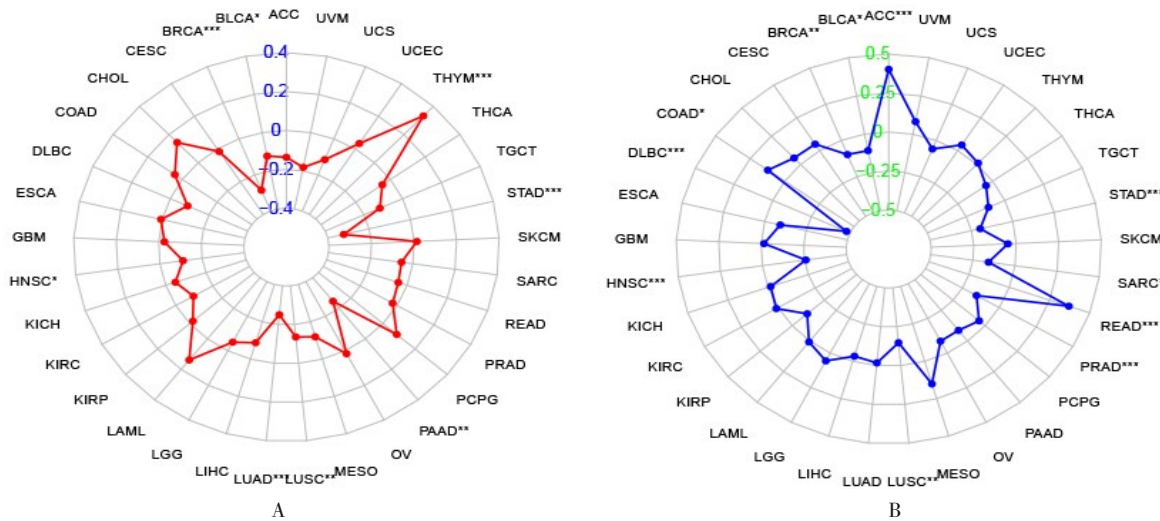


图 9 肿瘤突变负荷与肿瘤 MSI 微卫星不稳定分析



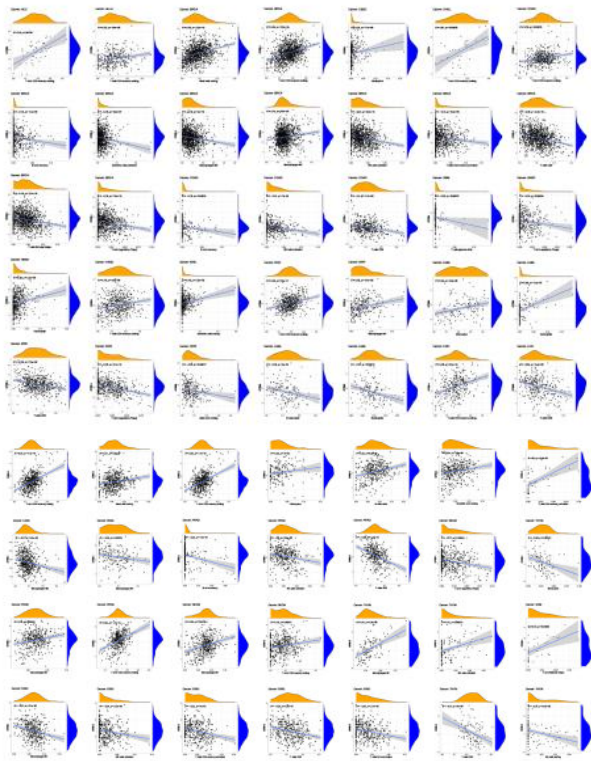


图 10 免疫细胞相关性分析

2.2.8 GSEA 富集分析结果 运用 R 语言包提取 GSEA 数据库中对于 GO 富集的数据,筛选出 GO 富集功能相近的前 5 个通路,对差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的通路进行可视化且校正 FDP ( $P < 0.25$ ),因此 CPEB4 通过五个通路功能调节每个肿瘤的发生。在 STAD、OV、SKCM、LUAD、COAD、BRCA 中与 CPEB4 表达正相关的基因较活跃,通路峰值向上,说明基因表达越高功能越活跃;GBM、LGG、ACC 中与基因表达负相关的差异基因富集在通路上,故 CPEB4 高表达时功能通路越沉默(图 12)。

### 3 CPEB4 蛋白表达于正常细胞的位置

通过 HPA 数据库中特异性抗体与细胞中 CPEB4 蛋白的免疫荧光染色,检测到 CPEB4 蛋白主要定位于核质体、高尔基体,其次定位于囊泡中(图 13),故猜测 CPEB4 在正常组织的细胞中可能参与细胞基因表达、蛋白质的加工运输,调控细胞内蛋白正常表达。

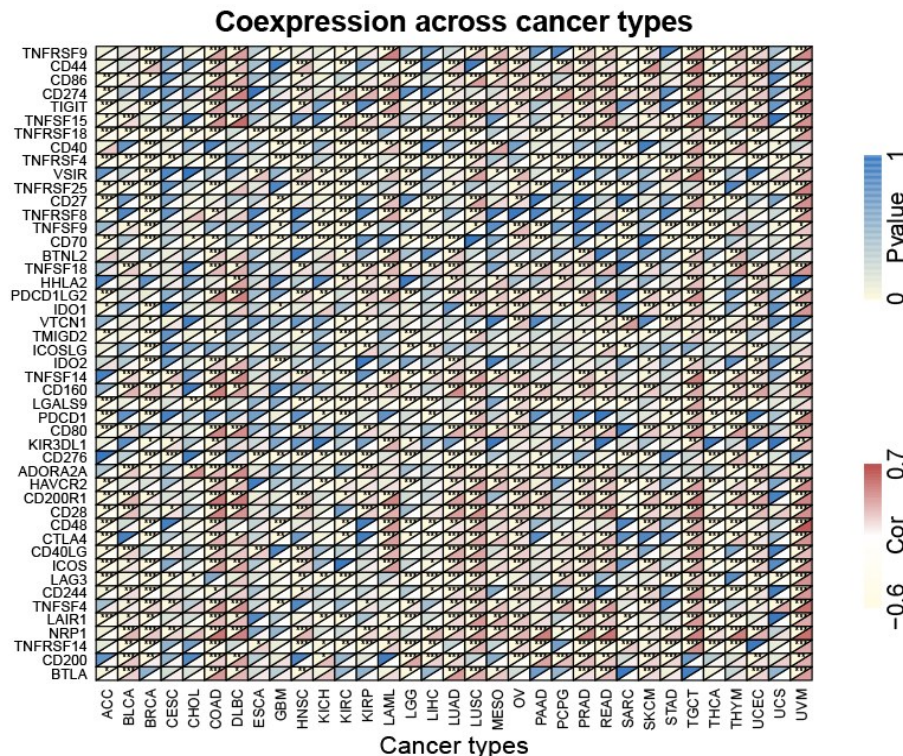


图 11 CPEB4 与免疫基因在泛癌中共表达热图

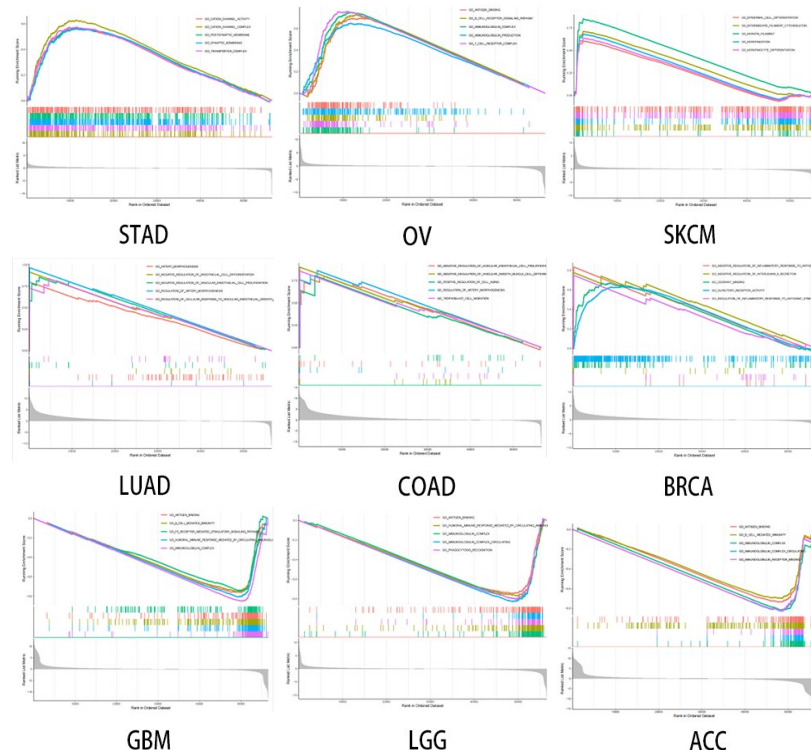


图 12 CPEB4 泛癌 GSEA 富集通路

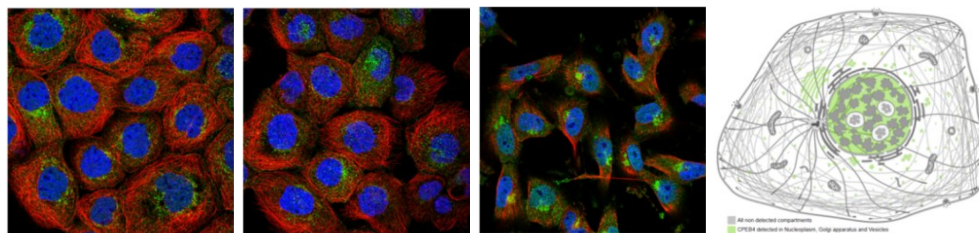


图 13 对抗体、细胞核、微管、内质网进行免疫荧光染色并观察

#### 4 结论

通过以上对 CPEB4 相关临床、基因突变等数据的整理与 Meta 泛癌联合分析。Meta 分析中发现 CPEB4 上调表达在 KIRC、NSCLC、GBM、CRC、STAD 的患者中, 并且成为一个不利的预后因素。由于 CPEB4 在癌症中扮演矛盾的角色, 例如胰腺导管腺癌 (PDAC) 和 GBM 中的致癌启动子, 但 HCC 中的肿瘤抑制因子<sup>[23]</sup>。为验证 CPEB4 表达在早期样本上调, 但在晚期癌症中降低的结论, 笔者采用单个肿瘤差异分析强化荟萃分析的结果, 都显示在早期样本 CPEB4 蛋白含量高于晚期肿瘤样本。为了更进一步探究 CPEB4 在肿瘤中的临床价值, 笔者实施泛癌肿瘤突变负荷与免疫相关的分析并与免疫相关基因共表达分析, 结果统计仅在 ACC、READ、THYM、BRCA、COAD、LIHC、LUAD、STAD、THCA、GBM、UVM、UCEC、睾丸生殖细胞肿瘤 (TGCT)、

SKCM、PRAD、LUSC、急性髓性白血病 (AML)、弥漫性细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中 CPEB4 蛋白高表达有助于增高免疫细胞的数量 (尤在 THYM、COAD、LUAD、READ 中最为显著)。在肿瘤分级系统中显示 CPEB4 低表达会伴随着肿瘤分级越高, 意味着患者的危险因素随之上升。综上所述 CPEB4 可作为上述肿瘤患者良好的预后因素。

#### 参考文献

- [1] GIBERT J, ANTA H, NAVARRO P. CPEB4 (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4) [J]. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2014(3).
- [2] Ortiz-Zapater, Elena, et al. "Key contribution of CPEB4-mediated translational control to cancer progression." Nature Medicine 18. 1 (2011):83-90.
- [3] Novoa, Isabel, et al. "Mitotic cell-cycle progression is regulated by CPEB1 and CPEB4-dependent translational control." Nature Cell Biology 12. 5(2010):447-456.

- [4] IGEA A, MÉNDEZ R. Meiosis requires a translational positive loop where CPEB1 ensues its replacement by CPEB4[J]. *EMBO J*, 2010, 29(13): 2182-2193.
- [5] RICHTER JD. CPEB: a life in translation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(6): 279-285.
- [6] 梁博, 王新军, 谢井伟, 等. 胶质瘤组织中 CPEB4 蛋白的表达及临床意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(21): 6699-6702.
- [7] BOUSTANI MR, MEHRABI F, YAHAGHI E, et al. Somatic CPEB4 and CPEB1 genes mutations spectrum on the prognostic predictive accuracy in patients with high-grade glioma and their clinical significance[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 363: 80-83.
- [8] HU WM, YANG YZ, XI SY, et al. Expression of CPEB4 in human glioma and its correlations with prognosis[J]. *Medicine*, 2015, 94(27): e979.
- [9] 孙继程, 赵刚, 李俊. PD-L1、CPEB4 和 GRP 在脑胶质瘤中的表达及与临床病理特征和预后的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(3): 271-275.
- [10] CAO G, CHEN DH, LIU GY, et al. CPEB4 promotes growth and metastasis of gastric cancer cells via ZEB1-mediated epithelial- mesenchymal transition[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6153-6165.
- [11] 田伟峰, 郎小梅. CPEB4 和 VEGF-C 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1833-1839.
- [12] 万仁辉, 温宜清, 吕勇, 等. CPEB4 在结直肠癌组织中表达及其与预后的关系[J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2016, 8(3): 171-175.
- [13] MOORE PC, OAKES SA. CPEB4 links the clock and the UPR to protect the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(2): 79-81.
- [14] 秦爱英, 等. "CPEB4 在非小细胞肺癌中表达及其对预后的预测价值." *中国肿瘤临床* 45. 9(2018):5.
- [15] 周思欣, 卢灿荣, 李沛雨, 等. CPEB 蛋白在肿瘤中的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(14): 179-181.
- [16] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GØTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [17] 方三高. 国际病理质量联盟(IQN Path)肿瘤突变负荷检测调查[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(9): 1097.
- [18] 孙德伟, 王志刚, 杨啸林, 等. 基于深度学习的肺腺癌肿瘤突变负荷的预测[J]. *中国生物医学工程学报*, 2021, 40(6): 681-690.
- [19] DÍAZ DEL ARCO C, ESTRADA MUÑOZ L, MOLINA ROLDÁN E, et al. Immunohistochemical classification of gastric cancer based on new molecular biomarkers: a potential predictor of survival[J]. *Virchows Arch*, 2018, 473(6): 687-695.
- [20] RATTI M, LAMPIS A, HAHNE JC, et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(22): 4151-4162.
- [21] 麻婧, 钱美睿, 李建辉, 等. 微卫星不稳定型胃癌及微卫星稳定型胃癌的免疫分型及预后分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(6): 927-932.
- [22] XIAO Y, YU DH. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [23] TSAI LY, CHANG YW, LEE MC, et al. Biphasic and stage-associated expression of CPEB4 in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155025.

(方丽蓉 编辑)