

CEACAM8与胃癌患者生存关系的生物信息学分析

孙烨煜^{1,2}, 姜艳芳², 李娜², 李浩², 贺延新^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年12月7日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月8日

摘要

胃癌在世界范围内直接影响着人类的生活质量, 癌胚抗原相关细胞粘附分子(CEACAM)亚家族的一些成员在肿瘤中不受调控。对于CEACAM8在胃癌中的功能知之甚少。为了解决这一问题, 本研究使用UALCAN、Kaplan-Meier Plotter、metascape数据库研究了CEACAM8在胃癌预后中的作用。发现CEACAM8的过表达与胃癌患者的临床肿瘤分期和病理肿瘤分级显著相关。此外, CEACAM8 mRNA的高表达与胃癌患者较短的总生存期(OS)显著相关。总的来说, CEACAM8可能是胃癌患者生存的预后生物标志物。

关键词

胃癌, CEACAM8, 预后, UALCAN, Kaplan-Meier Plotter

Bioinformatics Analysis of the Relationship between CEACAM8 and Survival in Patients with Gastric Cancer

Yeyu Sun^{1,2}, Yanfang Jiang², Na Li², Hao Li², Yanxin He^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Rehabilitation University Qingdao Central Hospital, Qingdao Shandong

Received: Dec. 7th, 2024; accepted: Jan. 1st, 2025; published: Jan. 8th, 2025

Abstract

Gastric cancer directly affects human quality of life worldwide, and some members of the carci-

*通讯作者。

文章引用: 孙烨煜, 姜艳芳, 李娜, 李浩, 贺延新. CEACAM8 与胃癌患者生存关系的生物信息学分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 49-54. DOI: 10.12677/acm.2025.151009

noembryonic antigen-associated cell adhesion molecule (CEACAM) subfamily are not regulated in tumors. Little is known about the function of CEACAM8 in gastric cancer. In order to solve this problem, this study used UALCAN, Kaplan-Meier Plotter and metascape databases to study the role of CEACAM8 in the prognosis of gastric cancer. It was found that the overexpression of CEACAM8 was significantly correlated with the clinical tumor stage and pathological tumor grade of gastric cancer patients. In addition, high expression of CEACAM8 mRNA was significantly associated with shorter overall survival (OS) in patients with gastric cancer. Overall, CEACAM8 may be a prognostic biomarker for survival in patients with gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, CEACAM8, Prognosis, UALCAN, Kaplan-Meier Plotter

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是一种全球性的重要疾病[1]。据估计, 胃癌每年新发病例超过 100 万, 是全球第六大确诊恶性肿瘤, 在癌症相关死亡中排名第二[2]。近年来发病率下降, 但因为人口老龄化, 可以预见胃癌病人会增多, 死亡率不容乐观[3]。对胃癌发生、发展和转移的机制进行了研究; 然而, 到目前为止, 胃癌的分子特征仍然未知。了解胃癌的发病机制和病因将有助于发现先进的治疗方法和诊断标志物。

根据序列和结构分析, CEACAM 基因家族是免疫球蛋白超家族的一部分, 可分为两个亚群: CEA 细胞粘附分子和妊娠特异性糖蛋白, 均位于 19 号染色体长臂上的 1.2 Mb 簇内。CEACAM 蛋白具有多种细胞活性, 包括三维组织结构的分化和排列、血管生成、细胞凋亡、肿瘤抑制、转移以及先天和适应性免疫反应的调节。每个 CEACAM 受体由一个免疫球蛋白可变结构域样区域组成, 随后是多达六个免疫球蛋白恒定结构域样结构[4] [5]。CEACAM8 是 CEACAM 亚家族的成员, 属于癌胚抗原(CEA)基因家族。事实上, CEACAM 亚家族成员已被发现在肿瘤中不受调控[6]。CEA 和 CEACAM 亚家族成员 CEACAM 6 的表达在癌中经常上调[7], CEACAM5 在非小细胞肺癌中上调表达[8]。有研究认为 CEACAMs 与肿瘤发生和转移有关。因此, CEACAM8 在胃癌中的潜在意义值得深入探讨。

2. 材料与方法

2.1. UALCAN

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>)是一个基于三级 RNA-seq 和 TCGA 数据库 31 种癌症临床数据的交互式网络资源。它可用于分析肿瘤和正常样本中潜在感兴趣基因的相对转录表达, 以及转录表达与相关临床病理参数的关系。本研究利用 UALCAN 分析了 CEACAM8 在胃癌组织中的 mRNA 表达及其与临床病理参数的关系。转录表达差异采用 t 检验比较, $p < 0.05$ 有统计学意义。

2.2. Kaplan-Meier Plotter

通过 Kaplan-Meier plotter (<http://kmplot.com/analysis/>), 分析 CEACAM8 mRNA 表达在胃癌中的预后价值, 基因表达与肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌患者生存的关系信息可方便获取。在 Kaplan-Meier 绘图中, 根据 mRNA 表达的中位数将癌症患者分为高表达组和低表达组, 并通过 K-M 生存曲线进行验

证。有关高危病例数、mRNA 表达水平中位数、hr、95% ci 和 p 值的信息可在 K-M 绘图仪网页上找到。当 p 值 < 0.05 时，认为差异有统计学意义。

2.3. Gene Ontology (GO)和 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)分析

利用 metascape (<https://metascape.org/gp/index.html>)中的 GO 和 KEGG 分析了 CEACAM8 的 25 个与 CEACAM8 突变显著相关的基因的功能。GO 富集分析可以从生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)三个方面预测 CEACAM8 突变和 25 个与 CEACAM8 突变显著相关的基因的功能作用，而 KEGG 分析可以确定 CEACAM8 突变的相关途径和 25 个与 CEACAM8 突变相关的频繁邻近基因。

2.4. 统计方法

所有数据采用 SPSS 20.0 软件(SPSS 公司，美国)进行统计和分析。组间比较采用 χ^2 检验。当 $p < 0.05$ 时，认为差异显著且具有统计学意义。

3. 结果

3.1. CEACAM8 在胃癌中高表达

为了探索 CEACAM8 在胃癌患者中不同的预后和潜在的治疗价值，通过 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>)分析 mRNA 和蛋白的表达。在 UALCAN 测量了 CEACAM8 的 mRNA 表达模式，UALCAN 的资源基于 3 级 RNA-seq 和来自 TCGA 数据库 31 种癌症类型的临床数据，与正常样本相比，胃癌组织中 CEACAM8 的 mRNA 表达显著上调($p < 0.05$)。如图 1 所示。

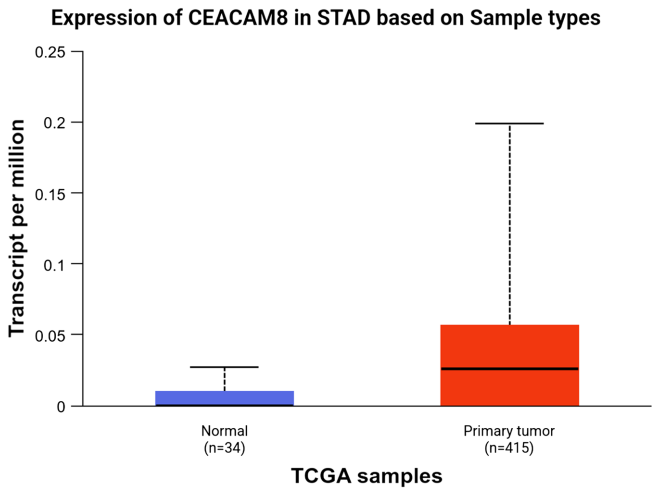


Figure 1. Expression of CEACAM8 in gastric cancer
图 1. CEACAM8 在胃癌中的表达

3.2. CEACAM8 mRNA 表达与胃癌患者临床病理参数的关系

在胃癌患者中发现 mRNA 表达过表达后，我们通过 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>)分析了 CEACAM8 mRNA 表达与胃癌患者临床病理参数的关系，包括患者个体癌症分期和肿瘤分级，如图 2 所示。CEACAM8 的 mRNA 表达与患者个体癌症分期显著相关，越晚期的患者 CEACAM8 mRNA 表达越高。CEACAM8 mRNA 的最高表达出现在 4 期。同样，CEACAM8 mRNA 表达与肿瘤分级显著相关，并且随着肿瘤分级的增加，CEACEAM8 的 mRNA 表达有升高的趋势，1 期 CEACAM8 mRNA 表达似乎高于 4

期的原因可能是样本量小(只有 12 例胃癌患者处于 1 期)。CEACAM8 mRNA 在肿瘤分级 4 时表达量最高。综上所述, 上述结果提示 CEACAM8 mRNA 表达与胃癌患者临床病理参数显著相关。

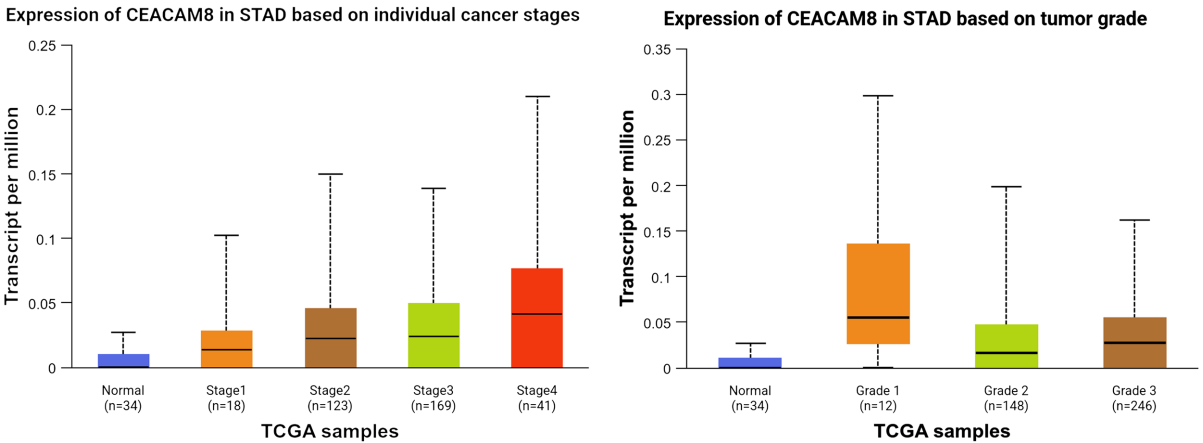


Figure 2. Relationship between CEACAM8 expression and clinicopathological parameters in patients with gastric cancer
图 2. CEACAM8 表达与胃癌患者临床病理参数的关系

3.3. CEACAM8 mRNA 表达在胃癌患者中的预后价值

进一步, 我们使用 Kaplan-Meier 绘图仪(<http://kmplot.com/analysis/>)分析 CEACAM8 mRNA 表达在胃癌患者中的预后价值, 如图 3 所示。CEACAM8 的 mRNA 表达与胃癌患者的预后显著相关。首先, 分析 CEACAM8 mRNA 表达与胃癌患者预后的关系。我们的研究结果显示, CEACAM8 较高的 mRNA 组合表达与胃癌患者较差的 OS 相关(HR = 1.43, 95% CI: 1.16~1.76, p = 6.5e-05)。结果表明, CEACAM8 mRNA 的表达与胃癌患者的预后有显著相关性, CEACAM8 可作为预测胃癌患者生存的有用生物标志物。

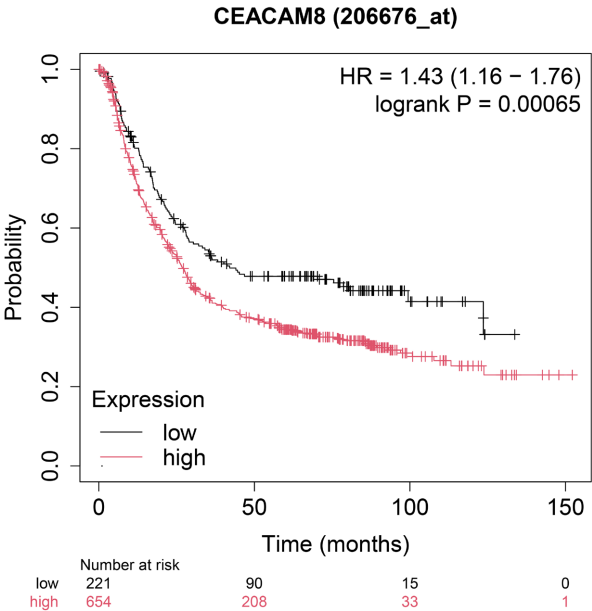


Figure 3. Prognostic value of CEACAM8 mRNA expression in patients with gastric cancer
图 3. CEACAM8 mRNA 表达在胃癌患者中的预后价值

3.4. 预测胃癌患者 CEACAM8 及其 25 个常改变邻近基因突变的功能和途径

我们进一步分析了 25 个与 CEACAM8 突变显著相关的邻近基因, 并通过 GO 和 KEGG 在 metascape (<https://metascape.org/gp/index.html>) 中分析了 CEACAM8 及其 25 个经常改变的邻近基因的功能。胃癌中 CEACAM8 突变显著调节了 GO: 0002376 (免疫系统过程)、GO: 00044419 (生物间相互作用的生物过程)、GO: 0009987 (细胞过程)、GO: 00048519 (负向调节生物过程) 和 GO: 0050896 (刺激反应) 等生物过程, 如图 4 所示。此外, CEACAM8 突变也显著影响了分子功能, 如 GO: 0034774 (分泌颗粒管腔)、GO: 0035580 (特定颗粒管腔)、GO: 0006959 (体液免疫反应), 如图 5 所示。

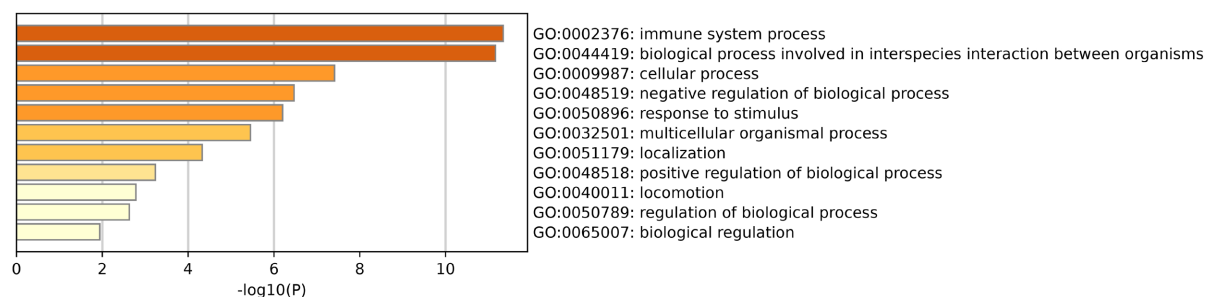


Figure 4. CEACAM8 mutation and biological processes

图 4. CEACAM8 突变与生物过程

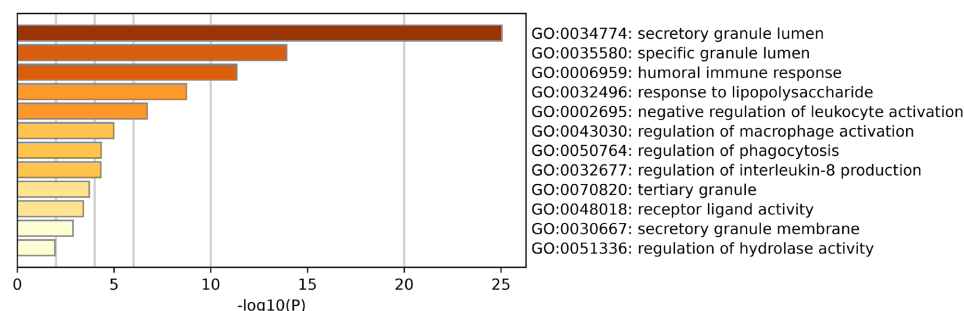


Figure 5. CEACAM8 mutation and molecular function

图 5. CEACAM8 突变与分子功能

4. 讨论

胃癌是世界范围内危害人类健康的主要疾病[9]。探讨胃癌发生发展过程中的分子机制对发现有价值的诊断标志物和潜在的治疗靶点具有重要意义。CEACAM8 是 CEACAM 亚家族的一员, CEACAM8 参与多种癌症的发生[10] [11], 但 CEACAM8 在胃癌中的独特作用仍有待阐明。本研究分析 CEACAM8 在胃癌中的表达、突变及预后价值。

我们的研究结果显示, CEACAM8 存在 mRNA 和蛋白的过表达, 并且在胃癌患者中 CEACAM8 的 mRNA 表达与患者个体癌症分期和肿瘤分级显著相关。此外, CEACAM8 mRNA 的高表达与胃癌患者较短的生存期显著相关, 最后, 我们分析了胃癌患者中 CEACAM8 及其 25 个突变邻近基因突变的功能和途径, 结果显示, 生物过程如 GO: 00044419 (生物间相互作用的生物过程), 分子功能如 GO: 0034774 (分泌颗粒管腔), 在胃癌中受到 CEACAM8 突变的显著调节。

我们的研究有一些局限性。首先, 虽然 CEACAM8 mRNA 高表达是胃癌患者较短生存期的影响因素, 但我们研究中分析的所有数据均来自在线数据库, 需要进一步的更大样本量的研究来验证我们的发现,

并探索 CEACAM8 在胃癌治疗中的临床应用。其次, 我们没有评估 CEACAM8 在胃癌中的潜在诊断和治疗作用, 没有研究 CEACAM8 是否可以作为胃癌的诊断标志物或治疗靶点, 例如开发针对 CEACAM8 的抗体或小分子抑制剂, 因此需要进一步的研究来探索 CEACAM8 是否可以作为诊断标志物或治疗靶点。最后, 我们没有探讨 CEACAM8 在胃癌中的潜在机制, 没有基于生物信息学分析的结果, 选择关键的通路或分子进行深入研究, 例如通过敲低或过表达 CEACAM8, 观察其对相关通路或分子的影响。未来的研究值得探讨 CEACAM8 与胃癌之间的详细机制。

参考文献

- [1] Nguyen, Q.A., Schmitt, L., Mejías-Luque, R. and Gerhard, M. (2023) Effects of *Helicobacter pylori* Adhesin HopQ Binding to CEACAM Receptors in the Human Stomach. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1113478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113478>
- [2] Mimura, K., Kua, L., Xiao, J., Asuncion, B.R., Nakayama, Y., Syn, N., et al. (2021) Combined Inhibition of PD-1/PD-L1, Lag-3, and Tim-3 Axes Augments Antitumor Immunity in Gastric Cancer-T Cell Coculture Models. *Gastric Cancer*, **24**, 611-623. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01151-8>
- [3] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5)
- [4] Taxauer, K., Hamway, Y., Ralser, A., Dietl, A., Mink, K., Vieth, M., et al. (2021) Engagement of CEACAM1 by Helicobacter Pylori HopQ Is Important for the Activation of Non-Canonical NF- κ B in Gastric Epithelial Cells. *Microorganisms*, **9**, Article 1748. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081748>
- [5] Yokoyama, K., Mitoma, H., Kawano, S., Yamauchi, Y., Wang, Q., Ayano, M., et al. (2022) CEACAM1, 3, 5 and 6-Positive Classical Monocytes Correlate with Interstitial Lung Disease in Early Systemic Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1016914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016914>
- [6] Igami, K., Uchiumi, T., Shiota, M., Ueda, S., Tsukahara, S., Akimoto, M., et al. (2022) Extracellular Vesicles Expressing CEACAM Proteins in the Urine of Bladder Cancer Patients. *Cancer Science*, **113**, 3120-3133. <https://doi.org/10.1111/cas.15438>
- [7] Arias Cardenas, K.C., Enos, C.W., Spear, M.R., Austin, D.E., Almofeez, R., Kortchak, S., et al. (2024) CT109-SN-38, a Novel Antibody-Drug Conjugate with Dual Specificity for CEACAM5 and 6, Elicits Potent Killing of Pancreatic Cancer Cells. *Current Cancer Drug Targets*, **24**, 720-732. <https://doi.org/10.2174/0115680096260614231115192343>
- [8] Zhang, X., Han, X., Zuo, P., Zhang, X. and Xu, H. (2020) CEACAM5 Stimulates the Progression of Non-Small-Cell Lung Cancer by Promoting Cell Proliferation and Migration. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520959478>
- [9] López, M.J., Carbajal, J., Alfaro, A.L., Saravia, L.G., Zanabria, D., Araujo, J.M., et al. (2023) Characteristics of Gastric Cancer around the World. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **181**, Article 103841. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841>
- [10] Todorova, V.K., Azhar, G., Stone, A., Malapati, S.J., Che, Y., Zhang, W., et al. (2024) Neutrophil Biomarkers Can Predict Cardiotoxicity of Anthracyclines in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9735. <https://doi.org/10.3390/ijms25179735>
- [11] Salvador-Martín, S., Rubbini, G., Velloso, P., Zapata-Cobo, P., Velasco, M., Palomino, L.M., et al. (2024) Blood Gene Expression Biomarkers of Response to Anti-TNF Drugs in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases before Initiation of Treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **173**, Article 116299. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116299>