

NRG2对肝细胞癌患者预后的影响及其作用机制

张磊¹, 王钦磊², 唐廷嘉¹, 逢锦忠^{3*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²厦门大学医学院, 福建 厦门

³青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月24日

摘要

NRG2 (Neuregulin 2, 神经调节蛋白2)作为表皮生长因子家族成员, 在多种恶性肿瘤中异常表达, 且与肿瘤增殖、侵袭转移及患者预后密切相关。肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤, 本文通过使用癌症基因组图谱(TCGA)数据库分析NRG2在肝癌中的表达及通过进行基因富集分析(GSEA)研究NRG2相关基因可能参与的HCC相关信号通路, 通过使用HPA数据库获得NRG2蛋白表达数据, 分析NRG2在HCC可能起到的作用, 通过使用Kaplan-Meier分析其预后价值, 最后得知, NRG2在HCC中高表达, 其高表达提示预后不良, 可能与NRG2参与细胞增殖通路相关。

关键词

肝细胞癌, NRG2蛋白, 预后, 影响因素分析, 数据库

The Impact of NRG2 on Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients and Its Mechanism of Action

Lei Zhang¹, Qinlei Wang², Tingjia Tang¹, Jinzhong Pang^{3*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Fujian

³Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 24, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张磊, 王钦磊, 唐廷嘉, 逢锦忠. NRG2 对肝细胞癌患者预后的影响及其作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3868-3876. DOI: 10.12677/acm.2026.1631196

Abstract

NRG2 (Neuregulin 2), a member of the epidermal growth factor family, is aberrantly expressed in various malignant tumors and is closely associated with tumor proliferation, invasion, metastasis, and patient prognosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor. This study analyzed NRG2 expression in liver cancer using The Cancer Genome Atlas (TCGA) database and investigated NRG2-related genes and their potential involvement in HCC-associated signaling pathways through Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). NRG2 protein expression data were obtained from the Human Protein Atlas (HPA) database to analyze the potential role of NRG2 in HCC. The prognostic value of NRG2 was evaluated using Kaplan-Meier analysis. The results demonstrated that NRG2 is highly expressed in HCC, and its elevated expression indicates poor prognosis, which may be associated with NRG2's involvement in cell proliferation pathways.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma (HCC), NRG2 Protein, Prognosis, Analysis of Influencing Factors, Database

Copyright © 2026 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

肝细胞癌(HCC)是一种全球范围内高发,且致死率极高的恶性肿瘤,其发病机制涉及多基因突变和信号通路紊乱。随着健康意识的增加,于中晚期确诊的HCC患者的比例已在逐年下降,但仍有相当一部分患者发现时,已经远处转移,且预后不良。尽管近年来靶向治疗和免疫疗法取得了一定进展,使得HCC患者的总体五年生存率已经上升为50%~60%,但因为HCC的高复发率和强转移性,使得对于已有远处转移的HCC患者,其五年生存率不足15% [1]。因此,获得敏感性高、特异性强的分子预后标志物,探究HCC的致病机制,仍然是当前临床和基础研究面临的重要挑战。

神经调节蛋白2 (NRG2)是表皮生长因子(EGF)超家族的成员之一,主要通过激活ErbB3/ErbB4受体酪氨酸激酶信号通路,调控细胞的增殖、分化、迁移和存活等关键生物学过程。已有研究表明,NRG2在多种实体肿瘤中存在异常表达,并可能发挥双重生物学功能[2] [3]。例如,在乳腺癌中,NRG2通常表现为下调,且与不良预后相关[4] [5]。然而,NRG2在肝细胞癌中的具体作用机制及其对疾病进展的影响目前尚未得到系统性的阐明。

因此,本研究计划利用生物信息学分析方法,初步探究NRG2及其相关蛋白与HCC的关联性,揭示NRG2对HCC的潜在影响及其作用机制,为未来的研究提供新的思路和理论依据,并为HCC的早期诊断和治疗策略提供潜在的生物标志物和治疗靶点。

2. 材料与方法

2.1. NRG2 在 HCC 中的表达分析

本研究从TCGA数据库下载了427例肝癌RNAseq数据集,其中正常肝组织50例,癌组织377例。利用R软件对正常肝组织与HCC组织中NRG2的表达量进行差异分析。

此外, 研究从 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)采集了 9 例肝癌患者及 3 例健康对照的免疫组化染色图片。采用半定量评分系统从染色范围、着色深浅及阳性细胞占比三个层面评价 NRG2 蛋白表达状况, 具体赋分标准如下: 染色范围按无、低、中、高分别计 0~3 分; 着色强度按阴性、弱阳性、中等、强阳性分别计 0~3 分; 阳性细胞比例按无、<25%、25%~75%、>75% 分别计 0~3 分。通过累计评分比较 NRG2 蛋白在正常肝组织与 HCC 组织中的表达差异。

2.2. NRG2 的基因富集分析(GSEA)和蛋白质亚细胞定位

为探究 NRG2 在肝细胞癌中的潜在生物学功能, 本研究采用 GSEA 方法对其可能参与的信号通路及生物学过程进行预测性分析。同时, 结合 HPA 数据库中 NRG2 蛋白表达数据与细胞周期的相关信息, 并参照该数据库提供的亚细胞定位免疫荧光图像, 初步探讨 NRG2 与细胞周期调控之间的潜在关联。

2.3. NRG2 与 HCC 患者预后的关系

本研究选取 NRG2 表达量的中位数作为截断点, 将 HCC 患者划分为高表达与低表达两个亚组。随后使用 R 语言的 survival 程序包开展 Cox 比例风险回归分析, 进行比例风险假设检验和模型拟合, 并构建生存预测模型, 以此评估 NRG2 表达量对患者总生存期的影响, 以及 NRG2 表达量对 HCC 不同临床亚组患者生存预后之间的关系。

2.4. NRG2 在泛癌中的分析及在 HCC 各临床亚组中的表达情况

本研究基于 TCGA 数据库下载获得 NRG2 的 RNA-seq 转录组数据, 共涵盖 33 种肿瘤类型及相应的正常组织样本, 并同步整理对应的临床病理信息。转录组数据以 TPM 形式表示, 后经 \log_2 转换用于后续统计分析。

采用 Wilcoxon 秩和检验比较 NRG2 在泛癌肿瘤组织与正常组织中的表达差异, 同时分析其在肝细胞癌不同临床特征分组中的表达分布情况。统计分析以 $p < 0.05$ 作为差异具有统计学意义的判定标准。

2.5. 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 20.0 软件完成。连续型变量首先进行正态性检验, 符合正态分布的数据以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较在方差齐性的前提下采用独立样本 t 检验或单因素方差分析; 当方差不齐时, 分别选用 Welch 校正的 t 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距) [M (P25, P75)] 表示, 组间差异通过 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验进行比较。

生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间生存差异通过 log-rank 检验进行评估, 并以风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。预后相关因素的筛选首先通过单因素 Cox 比例风险回归分析完成, 随后将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归模型, 以确定独立的预后影响因素。所有统计检验均为双侧检验, 显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$, 以 $p < 0.05$ 作为差异具有统计学意义的判定标准。结果中差异显著性采用符号进行标注, 其中 ns 表示差异无统计学意义($p \geq 0.05$), *, **和***分别代表 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 和 $p < 0.001$ 。

3. 结果

3.1. NRG2 在 HCC 患者及在泛癌中的表达水平

本研究共纳入 427 例样本, 根据 NRG2 表达中位数将患者分为高低表达组, 通过差异分析可发现 NRG2 在 HCC 中表达显著高于正常组织(图 1(a)), 对 HPA 数据库分析显示, NRG2 在 HCC 组织中的染

色程度显著高于正常组织($t = 10.21, p < 0.05$), 但强度和阳性细胞数不具有明显差异($p > 0.05$)。NRG2 在泛癌和癌旁正常组织中的 mRNA 表达差异见于(图 1(b)), 可见相较于正常组织, NRG2 在大多数癌症(包括肝细胞癌 HCC/LIHC)中显著升高。

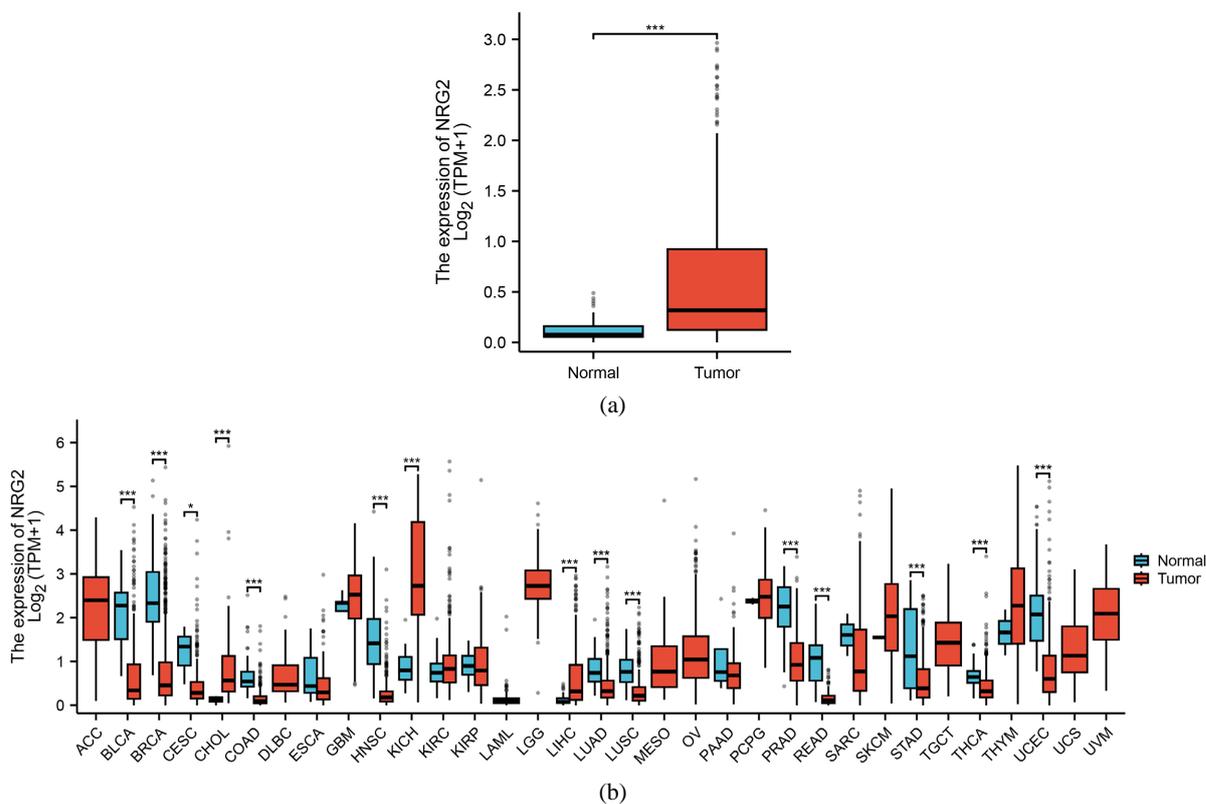
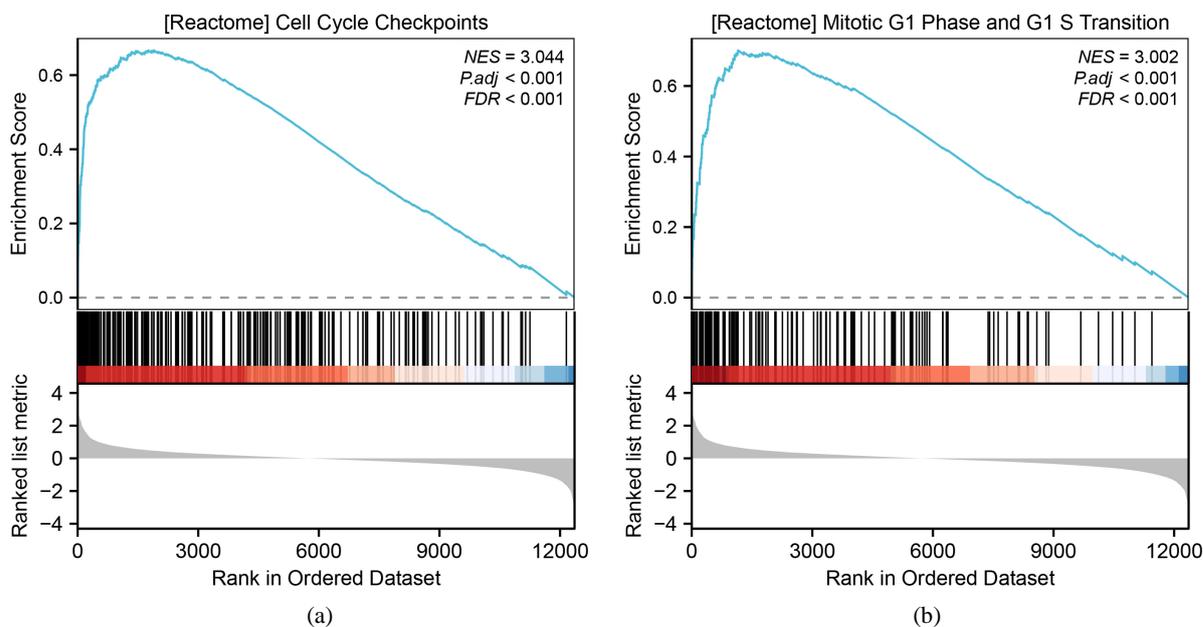


Figure 1. Differences in the expression of NRG2 mRNA. (a) In BC and normal tissues; (b) In pan-cancer and normal tissues
图 1. NRG2mRNA 的表达差异。(a) HCC 和正常组织中; (b) 泛癌和正常组织中



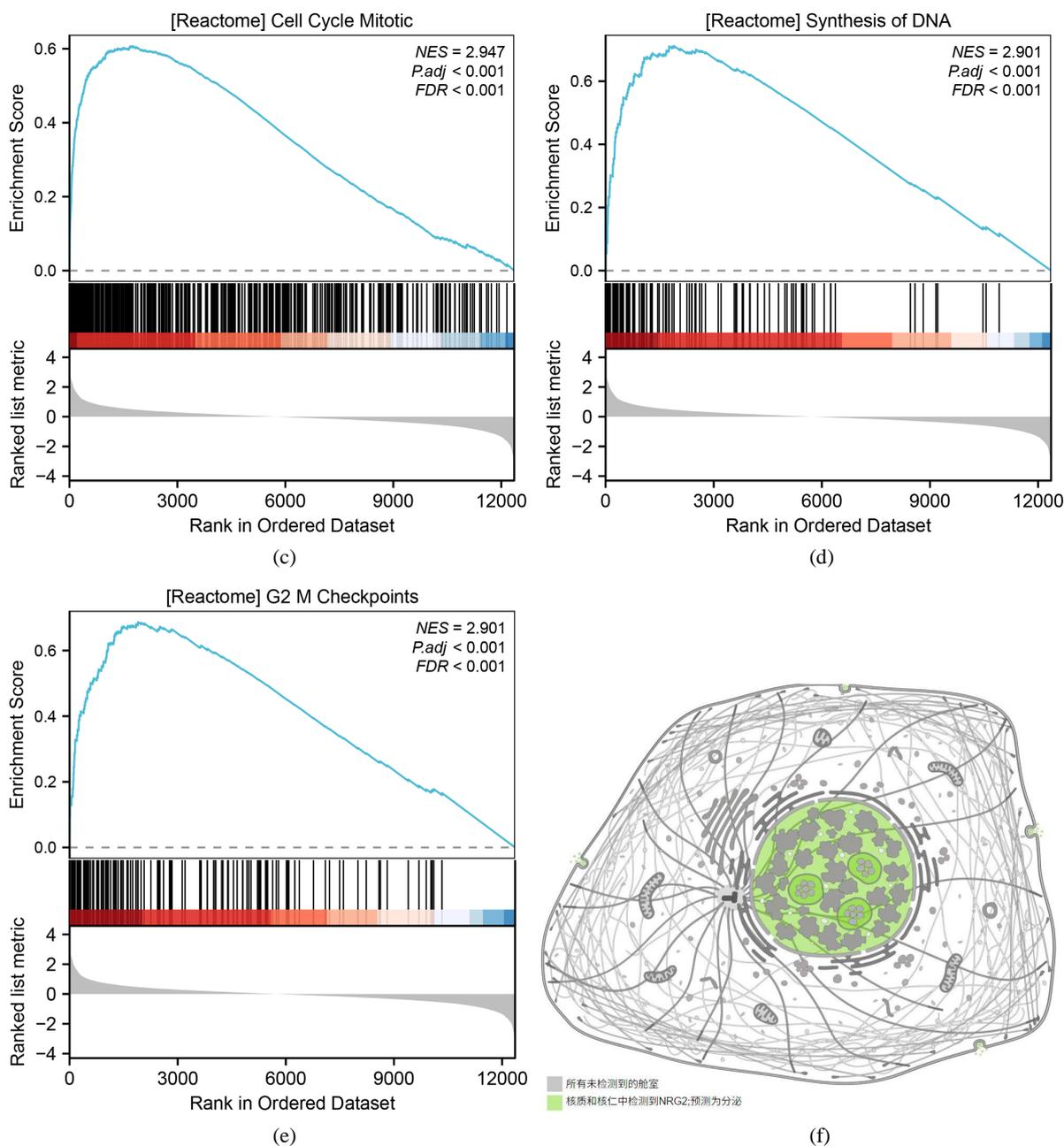


Figure 2. GSEA and subcellular localization analysis of NRG2 in hepatocellular carcinoma. (a)~(e) GSEA analysis of NRG2 in hepatocellular carcinoma; (f) Subcellular localization of NRG2

图 2. NRG2mRNA 的 GSEA 分析和亚细胞定位。(a)~(e) NRG2 在 HCC 中的 GSEA 分析; (f) NRG2 的亚细胞定位

3.2. NRG2 的基因富集分析(GSEA)和蛋白质亚细胞定位

基因集富集分析(GSEA)结果显示, 在 NRG2 高表达组中, 多条与肿瘤细胞增殖密切相关的基因集显著富集, 主要涉及细胞周期调控、DNA 合成、有丝分裂过程以及多种生物合成相关通路(图 2(a)~(e))。进一步基于 HPA 数据库进行验证发现, 肝细胞癌组织中 NRG2 的蛋白表达水平与细胞周期活性呈正相关关系。与此同时, 免疫荧光亚细胞定位结果显示, NRG2 蛋白主要定位于细胞核内(图 2(f)), 提示其可能通过核内相关信号转导过程参与肝细胞癌细胞增殖的调控。

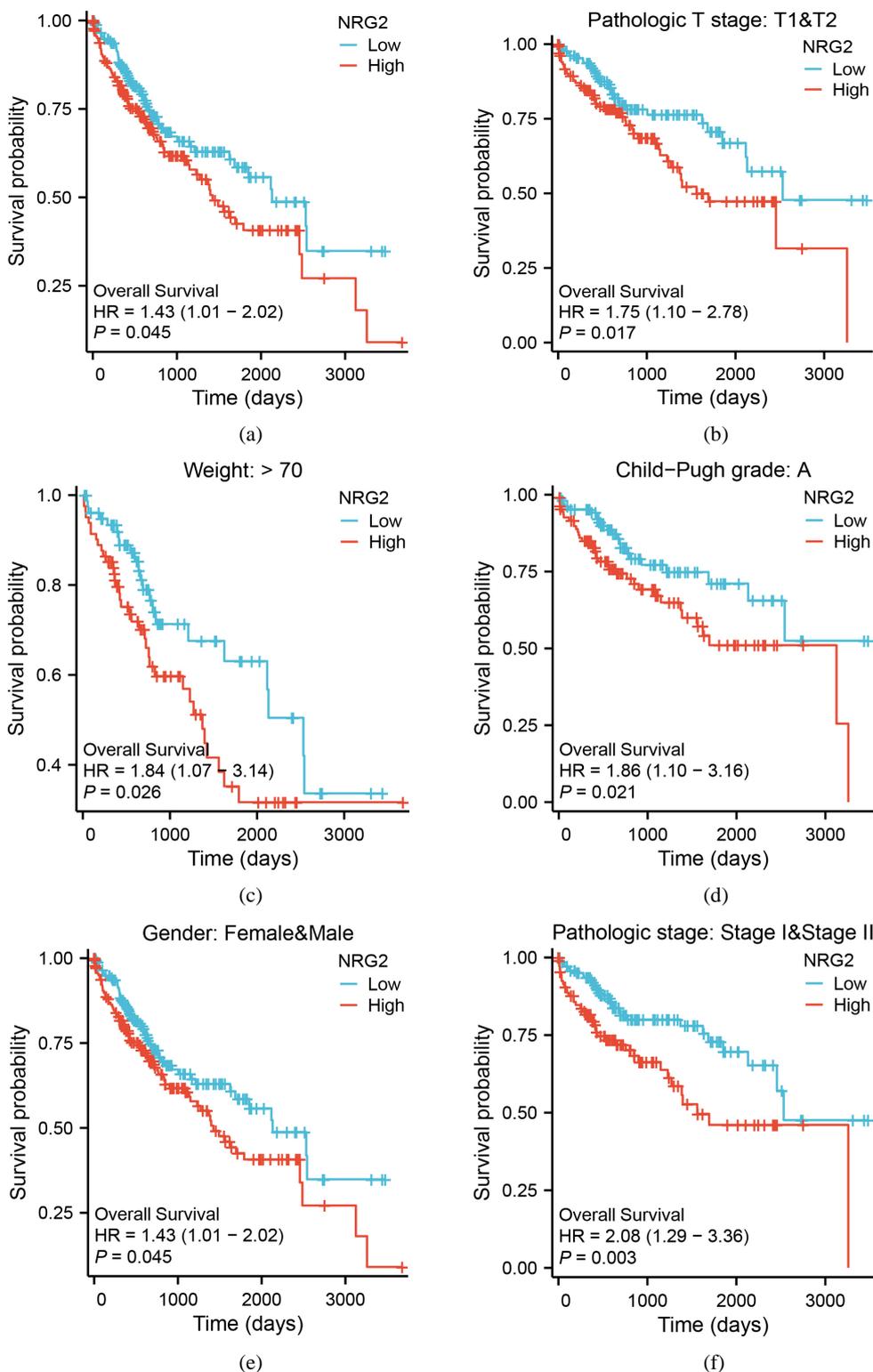


Figure 3. Prognostic analysis of NRG2 mRNA expression. (a) Overall survival (OS) of patients with high or low NRG2 expression in HCC; (b) T1-2; (c) Weight > 70; (d) Liver function grade A; (e) Gender; (f) Stage I-II

图 3. NRG2 mRNA 表达的预后分析。(a) HCC 中 NRG2 高低表达患者的 OS; (b) T1-2; (c) 体重 > 70; (d) 肝功能 A 级; (e) 性别; (f) Stage I-II

3.3. NRG2 高表达提升 HCC 患者预后不良

Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 与 NRG2 低表达组相比, NRG2 蛋白高表达组患者的总体生存期明显缩短, 提示 NRG2 高表达与不良生存预后相关(图 3(a))。单因素 Cox 回归分析表明, NRG2 表达水平及肿瘤 T 分期、均与 HCC 患者预后显著相关(图 3); 进一步多因素 Cox 回归分析显示, 仅年龄是 HCC 患者总体生存时间的独立预后因素, 而 NRG2 表达水平及 T 分期未显示出独立的预后预测价值。

3.4. NRG2 在肝细胞癌患者不同临床分层中的表达特征

进一步对 NRG2 在 HCC 不同临床亚组中的表达特征进行分析。结果显示, 与正常癌旁组织相比, 各病理 T 分期(T1~T4)、N 分期(N1、N2)肿瘤组织的 NRG2 水平均显著高于癌旁正常组织(均 $p < 0.001$) (图 4), 且这种高表达状态贯穿 HCC 进展全程, 提示 NRG2 可能作为 HCC 诊断及治疗的潜在靶点。另外, 我们还对年龄分层进行的对比, 发现 NRG2 在 ≤ 60 岁及 > 60 岁 HCC 患者中的表达水平相当, 且均显著高于相应癌旁正常组织(均 $p < 0.001$), 提示 NRG2 的促癌作用在不同年龄段 HCC 中具有普遍性, 其表达水平与患者年龄无显著关联。

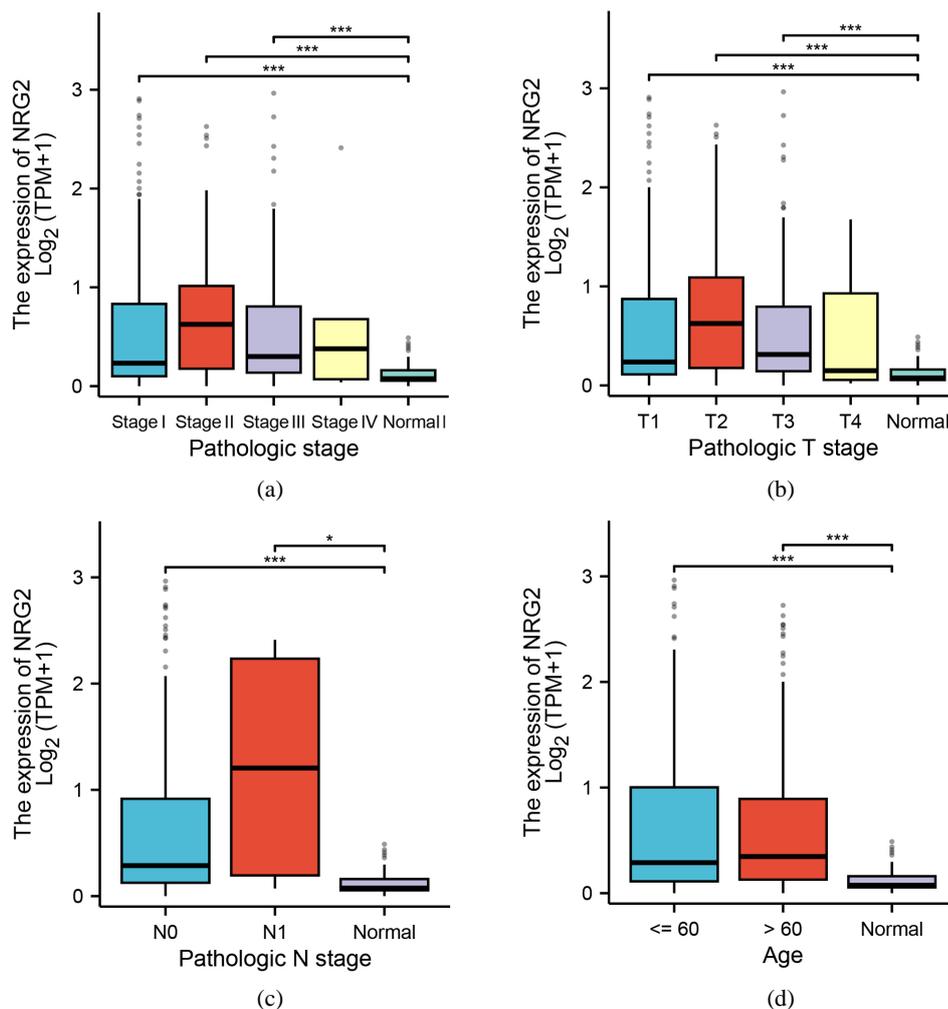


Figure 4. Subclinical characteristics of NRG2 mRNA expression. (A) Clinical subtype subgroups; (B) In T subgroup; (C) In N subgroup; (D) In age subgroup

图 4. NRG2 mRNA 表达的亚临床特征。(A) 临床分型亚组中; (B) T 亚组; (C) N 亚组; (D) 年龄亚组

4. 讨论

神经调节素 2 (Neuregulin-2, NRG2) 在肿瘤发展中扮演着复杂且多方面的角色, 主要通过其与 ErbB 家族受体(特别是 ErbB3 和 ErbB4)的相互作用来影响细胞的增殖、分化、迁移和存活[6]。已有研究证明, NRG2 在多种实体瘤中通过基因融合来保持 EGF 结构域的活性, 从而持续 eRBB 受体通路, 进而促进肿瘤细胞的增殖[7] [8]。

本研究表明, NRG2 mRNA 在肝细胞癌(HCC)组织中的表达水平明显高于癌旁组织, 其表达差异与 TNM 分期等多项临床参数密切相关, 而与患者年龄无显著关联。已有研究表明, NRG2 在胶质瘤中高表达, 并能促进人胶质瘤细胞的迁移[5] [9], 生存分析进一步显示, NRG2 mRNA 高表达患者的总体生存期 (overall survival, OS) 明显缩短。分层分析结果提示, 在不同 T 分期层次、伴随淋巴结转移但尚无远处转移、病理分期较高以及相对年轻的患者群体中, NRG2 对生存结局的预测效应更为显著, 提示其在 HCC 预后评估中存在一定的指示意义。

值得注意的是, 尽管单因素分析显示 NRG2 高表达与 HCC 不良预后显著相关, 但多因素 Cox 回归分析表明 NRG2 并非 HCC 患者的独立预后因素, 只有年龄被确定为独立预后因素, 这一结果提示, NRG2 的预后价值可能受到其他临床病理因素干扰。

为深入解析 NRG2 在 HCC 发生发展过程中的作用机制, 本研究进行了基因集富集分析(GSEA)。分析结果显示, NRG2 高表达与多条肿瘤增殖通路的激活密切相关, 主要涉及 DNA 复制、细胞周期进程及细胞代谢等关键过程。在多种实体瘤中, NRG2 的基因融合也提示促进各种肿瘤的生长增殖[7]。与此同时, 基于 HPA 数据库的亚细胞定位发现, NRG2 蛋白主要分布于细胞核内, 这一特征与其可能参与细胞增殖及有丝分裂调控的功能特性相一致。

综合上述结果, 本研究从表达特征、预后关联及潜在功能通路等多个层面揭示了 NRG2 在 HCC 中的生物学意义。然而, 本研究仍存在一定不足。一方面, 相关结论主要基于公共数据库的系统分析, 尚缺乏临床组织样本及体外功能实验的进一步验证; 另一方面, 本研究重点关注了转录本水平的变化, NRG2 在蛋白层面的表达特征及其下游分子调控机制仍有待在后续研究中深入探讨。

5. 结论

本研究发现, NRG2 mRNA 在肝细胞癌组织中的表达水平较癌旁正常组织明显上调。生存分析显示, NRG2 高表达与 HCC 患者总生存期缩短密切相关。GSEA 分析发现, NRG2 在 HCC 中可能参与细胞周期、有丝分裂等相关通路, 多因素 Cox 回归分析显示, NRG2 mRNA 表达水平并非是预测 HCC 患者预后的独立危险因素, 其预后价值可能受 T 分期等临床因素混杂影响。然而, 功能实验证实 NRG2 通过调控细胞周期促进肝癌细胞增殖, 提示其作为治疗靶点的潜在价值。

参考文献

- [1] Rou, W.S., Eun, H.S., Choung, S., Jeon, H.J., Joo, J.S., Kang, S.H., *et al.* (2023) Prognostic Value of Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2 and Neuregulin 4 in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **15**, Article 2634. <https://doi.org/10.3390/cancers15092634>
- [2] Xu, C., Wang, Q., Wang, D., Wang, W., Fang, W., Li, Z., *et al.* (2024) Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of NRG1/2 Gene Fusion Solid Tumors. *Global Medical Genetics*, **11**, 86-99. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1781457>
- [3] Nagasaka, M. and Ou, S.I. (2022) NRG1 and NRG2 Fusion Positive Solid Tumor Malignancies: A Paradigm of Ligand-Fusion Oncogenesis. *Trends in Cancer*, **8**, 242-258. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.11.003>
- [4] Zhou, R., Dai, J., Zhou, R., Wang, M., Deng, X., Zhuo, Q., *et al.* (2024) Prognostic Biomarker NRG2 Correlates with Autophagy and Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer. *Oncology Letters*, **27**, Article No. 277. <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14410>

- [5] Dunn, M., Sinha, P., Campbell, R., Blackburn, E., Levinson, N., Rampaul, R., *et al.* (2004) Co-Expression of Neuregulins 1, 2, 3 and 4 in Human Breast Cancer. *The Journal of Pathology*, **203**, 672-680. <https://doi.org/10.1002/path.1561>
- [6] Carraway III, K.L., Weber, J.L., Unger, M.J., Ledesma, J., Yu, N., Gassmann, M., *et al.* (1997) Neuregulin-2, a New Ligand of ErbB3/ErbB4-Receptor Tyrosine Kinases. *Nature*, **387**, 512-516. <https://doi.org/10.1038/387512a0>
- [7] Ou, S.I., Xiu, J., Nagasaka, M., Xia, B., Zhang, S.S., Zhang, Q., *et al.* (2021) Identification of Novel CDH1-NRG2 α and F11r-NRG2 α Fusions in NSCLC Plus Additional Novel NRG2 α Fusions in Other Solid Tumors by Whole Transcriptome Sequencing. *JTO Clinical and Research Reports*, **2**, Article 100132. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100132>
- [8] Nakano, N., Kanekiyo, K., Nakagawa, T., Asahi, M. and Ide, C. (2016) NTAK/Neuregulin-2 Secreted by Astrocytes Promotes Survival and Neurite Outgrowth of Neurons via ErbB3. *Neuroscience Letters*, **622**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.050>
- [9] Zhao, W., Yi, S., Ou, G. and Qiao, X. (2021) Neuregulin 2 (NRG2) Is Expressed in Gliomas and Promotes Migration of Human Glioma Cells. *Folia Neuropathologica*, **59**, 189-197. <https://doi.org/10.5114/fn.2021.106460>