

基于多数据库分析CKAP2L在乳腺癌中的表达、预后及免疫相关性

李汶洪^{1*}, 于欣澎¹, 赵春清^{2#}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²保定市第二医院普通外科, 河北 保定

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月15日

摘要

目的: 探讨细胞骨架相关蛋白2样蛋白(CKAP2L)在乳腺癌中的表达特征、预后价值、潜在功能及其与免疫微环境的关系。方法: 整合GEPID3、UALCAN、Kaplan-Meier Plotter、cBioPortal、TIMER3、Metascape等公共数据库, 分析TCGA-BRCA队列中CKAP2L的表达差异、生存预后、共表达富集、遗传变异、免疫浸润、免疫检查点及药物敏感性。结果: CKAP2L在乳腺癌组织中显著高表达, 并在Luminal、HER2阳性及多种TNBC亚型中较正常组织升高; CKAP2L高表达与较差的无复发生存期和远处转移无病生存期相关, 而与总生存期未见显著相关; CKAP2L共表达基因富集于细胞周期、有丝分裂、染色体分离、纺锤体组装、PLK1/Aurora B通路及DNA损伤应答等过程; cBioPortal分析显示CKAP2L遗传突变频率较低(0.8%); 其表达与抑制性免疫细胞、CD80/CD86/TIGIT/HAVCR2等免疫检查点基因显著正相关。药物分析提示CKAP2L高表达细胞对细胞周期/DNA损伤抑制剂敏感, 低表达细胞对PI3K/AKT通路抑制剂更敏感, 但该结果未通过多重检验校正。结论: CKAP2L在乳腺癌中显著高表达, 并与复发转移风险、细胞周期相关功能及免疫微环境改变相关, 可能作为乳腺癌潜在预后相关分子和免疫微环境相关候选分子, 但其具体机制仍需进一步验证。

关键词

CKAP2L, 乳腺癌, 生物信息学分析, 预后, 免疫浸润, 免疫检查点, 药物敏感性

Multi-Database Analysis of CKAP2L Expression, Prognosis, and Immune-Related Correlations in Breast Cancer

Wenhong Li^{1*}, Xinpeng Yu¹, Chunqing Zhao^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李汶洪, 于欣澎, 赵春清. 基于多数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌中的表达、预后及免疫相关性[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1625-1635. DOI: 10.12677/acm.2026.1693203

Abstract

Objective: To investigate the expression profile, prognostic value, potential biological functions, and association with the immune microenvironment of cytoskeleton-associated protein 2-like (CKAP2L) in breast cancer. **Methods:** Multiple public databases including GEPIA3, UALCAN, Kaplan-Meier Plotter, cBioPortal, TIMER3 and Metascape were integrated to analyze the differential expression, survival prognosis, co-expression enrichment, genetic variation, immune infiltration, immune checkpoints and drug sensitivity of CKAP2L in the TCGA-BRCA cohort. **Results:** CKAP2L was significantly upregulated in breast cancer tissues and showed higher expression in Luminal, HER2-positive, and multiple TNBC subtypes compared with normal tissues. High CKAP2L expression was associated with poorer relapse-free survival and distant metastasis-free survival, whereas no significant association was observed with overall survival. Functional enrichment analysis revealed that CKAP2L co-expressed genes were mainly involved in cell cycle regulation, mitosis, chromosome segregation, spindle assembly, PLK1/Aurora B pathways, and DNA damage response. cBioPortal analysis showed a low frequency of CKAP2L genomic alterations (0.8%). CKAP2L expression was positively correlated with immunosuppressive immune cell infiltration and immune checkpoint-related genes, including CD80, CD86, TIGIT, and HAVCR2. Drug sensitivity analysis suggested that CKAP2L-high expressing cells may be more sensitive to cell cycle and DNA damage response inhibitors, whereas CKAP2L-low expressing cells may be more sensitive to PI3K/AKT pathway inhibitors; however, these findings did not remain significant after multiple-testing correction. **Conclusion:** CKAP2L is highly expressed in breast cancer and is associated with recurrence and metastasis risk, cell cycle-related functions, and immune microenvironment alterations. CKAP2L may serve as a potential prognostic and immune microenvironment-related candidate biomarker in breast cancer, although further experimental validation is required.

Keywords

CKAP2L, Breast Cancer, Bioinformatics Analysis, Prognosis, Immune Infiltration, Immune Checkpoint, Drug Sensitivity

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

乳腺癌为全球女性高发恶性肿瘤，GLOBOCAN 2022 统计数据显示其发病率与肿瘤相关死亡率居高不下[1]。尽管早期筛查、手术、放疗、内分泌治疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗手段不断进步，部分患者仍会发生复发、远处转移和治疗抵抗。因此，筛选乳腺癌进展、复发转移及免疫微环境相关分子标志物，对患者预后风险分层、新型治疗靶点挖掘具有临床参考价值。

Cytoskeleton associated protein 2 like (CKAP2L)是一种细胞骨架相关蛋白，已有研究表明其表达具有细胞周期依赖性，并与微管稳定、有丝分裂纺锤体等过程相关[2]。在肿瘤研究中，CKAP2L 被认为可能

参与细胞增殖、染色体分离和细胞周期调控等过程。既往研究发现,CKAP2L 在乳腺癌组织中表达升高;功能实验进一步提示,CKAP2L 可能受 FOXP3 转录调控,并通过 AKT/mTOR 信号通路促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[3]。此外,泛癌研究也提示 CKAP2L 在多种肿瘤中异常表达,并可能与预后及肿瘤免疫微环境相关[4]。

近年来,基于公共数据库的生物信息学分析已成为筛选肿瘤相关分子标志物的重要方法。整合 TCGA、GTEx、GEPIA、Kaplan-Meier Plotter、Metascape、cBioPortal 和 TIMER 等数据库,可以从表达差异、预后价值、功能富集、遗传变异、免疫浸润和药物敏感性等多个层面评价候选基因的临床意义[5]-[10]。既往研究已报道 CKAP2L 在乳腺癌中的促肿瘤作用及其泛癌预后和免疫相关特征,本研究进一步聚焦乳腺癌队列,通过多数据库整合分析其亚型表达、复发与远处转移结局、共表达功能网络、免疫相关性及探索性药物反应,以补充其在乳腺癌中的多维度生物信息学证据。

2. 方法

2.1. 数据获取与处理

本研究基于多个公共生物信息学数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌中的表达特征、潜在价值、预后价值、遗传变异、免疫浸润及药物敏感性。主要使用的数据库包括 GEPIA3 (<https://gepia3.bioinfo.liu.com/>)、Kaplan-Meier Plotter (<https://kmplot.com/>)、Metascape (<https://metascape.org/>)、cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>)、UALCAN (<https://ualcan.path.uab.edu/>)及 TIMER3 (<https://compbio.cn/timer3/>) [5]-[10]。乳腺癌数据主要来源于 TCGA-BRCA 队列,正常组织数据主要来源于 TCGA 正常乳腺组织及 GTEx 正常乳腺组织。所有数据均来自公开数据库,不涉及患者个人隐私信息,因此无需额外伦理审批。本研究所用数据库均于 2026 年 8 月 1 日前完成检索,各数据库分析参数及样本量以相应平台分析时的输出结果为准。

2.2. CKAP2L 在乳腺癌中的表达差异分析

采用 GEPIA3 数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌组织与正常乳腺组织中的表达差异[9]。输入目标基因 CKAP2L,选择癌种 BRCA,比较肿瘤组织与正常乳腺组织中 CKAP2L 的表达水平,表达数据采用 $\log_2(\text{TPM} + 1)$ 标准化形式。记录肿瘤样本数、正常样本数、中位表达值及 P 值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。进一步采用 UALCAN 数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌不同临床亚类中的表达情况[8]。选择 BRCA,输入基因 CKAP2L,进入表达分析模块,选择 Major subclasses with TNBC types 分组方式,比较正常乳腺组织、Luminal、HER2 阳性及不同 TNBC 亚型中 CKAP2L 的表达差异。数据库自动生成箱线图及组间比较 P 值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2.3. CKAP2L 表达与乳腺癌患者预后的关系

采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库评估 CKAP2L 表达水平与乳腺癌患者预后的关系[6]。选择乳腺癌 mRNA gene chip 队列,输入基因 CKAP2L,探针选择 229610_at。根据 CKAP2L 表达水平将患者分为高表达组和低表达组,分别分析无复发生存期(relapse-free survival, RFS)和远处转移无病生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并通过 log-rank 检验比较两组生存差异,同时记录风险比(hazard ratio, HR)、95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)及 P 值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。此外,采用 GEPIA3 数据库分析 CKAP2L 表达与乳腺癌患者总生存期(overall survival, OS)的关系,以进一步补充预后分析结果[9]。

2.4. CKAP2L 共表达基因筛选及功能富集分析

采用 GEPIA3 数据库筛选 CKAP2L 在 TCGA-BRCA 队列中的共表达基因[9]。输入目标基因 CKAP2L,

选择癌种 BRCA, 获取与 CKAP2L 表达呈正相关的前 100 个共表达基因, 并记录 Pearson 相关系数。将共表达基因列表导入 Metascape 数据库进行功能富集分析, 物种选择 *Homo sapiens* [5]。分析内容包括 Gene Ontology (GO)生物学过程、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)通路、Reactome 通路及相关功能模块。Metascape 根据富集显著性生成条形图、富集网络图及相关通路结果。重点关注细胞周期、有丝分裂、染色体分离、纺锤体组装、G2/M 期转换、DNA 损伤应答等相关通路。以数据库输出的 P 值或校正后 P 值 < 0.05 为显著富集标准。

2.5. CKAP2L 遗传变异分析

采用 cBioPortal 数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌中的遗传变异特征[7]。选择数据集 Breast Invasive Carcinoma (TCGA, PanCancer Atlas), 输入目标基因 CKAP2L, 分析其突变、扩增、深度缺失及其他遗传改变情况。通过 OncoPrint 图展示 CKAP2L 在乳腺癌样本中的总体遗传改变频率及具体改变类型。记录总体改变频率、突变类型和拷贝数变异情况, 用于判断 CKAP2L 在乳腺癌中是否存在高频基因组改变。

2.6. CKAP2L 与免疫细胞浸润的相关性分析

采用 TIMER3 数据库分析 CKAP2L 表达与乳腺癌免疫细胞浸润水平的相关性[10]。输入基因 CKAP2L, 选择癌种 BRCA, 基于不同免疫浸润估计算法分析 CKAP2L 与多种免疫细胞浸润指标之间的相关性。纳入分析的免疫细胞包括 CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、M1 巨噬细胞、M2 巨噬细胞、调节性 T 细胞(Treg)、髓源性抑制细胞(MDSC)及细胞毒性免疫细胞等。随后采用 Spearman 相关分析评估 CKAP2L 表达与免疫浸润水平之间的关系, 记录相关系数 ρ 、P 值及校正后 P 值(adjusted P value, adj.P)。以 $\text{adj.P} < 0.05$ 为相关性具有统计学意义。正文中优先纳入 BRCA 总队列中具有代表性且统计学显著的免疫细胞浸润结果。

2.7. CKAP2L 与免疫检查点基因表达的相关性分析

采用 GEPIA3 数据库分析 CKAP2L 与免疫检查点相关基因表达之间的相关性[9]。选择 BRCA 队列, 输入目标基因 CKAP2L, 分别分析其与 CD274、PDCD1、PDCD1LG2、CTLA4、LAG3、TIGIT、HAVCR2、CD80 和 CD86 等免疫检查点相关基因的表达相关性。基因表达值采用 $\log_2(\text{TPM} + 1)$ 标准化形式。采用 Spearman 相关分析计算相关系数 ρ 及 P 值, 并采用 Benjamini-Hochberg 法进行多重比较校正, 以 $\text{FDR} < 0.05$ 为相关性具有统计学意义。

2.8. 药物敏感性分析

采用 GEPIA3 中 Cell Line Screen 模块分析 CKAP2L 表达水平与肿瘤细胞系药物敏感性的关系[9]。输入基因 CKAP2L, 分别选择 GDSC1、GDSC2 和 CREAMMIST 数据源, 分析 CKAP2L 表达与药物反应之间的相关性。记录相关药物名称、数据来源、相关系数及相关方向。

3. 结果

3.1. CKAP2L 在乳腺癌中的表达情况

基于 GEPIA3 数据库分析显示, CKAP2L 在乳腺癌组织中显著高表达。BRCA 肿瘤组织中 CKAP2L 的中位表达值为 2.09, 明显高于正常乳腺组织的 0.24, 差异具有统计学意义($P = 9.56 \times 10^{-169}$) (图 1)。进一步通过 UALCAN 数据库分析 CKAP2L 在乳腺癌不同亚型中的表达情况, 结果显示, 与正常乳腺组织相比, CKAP2L 在 Luminal 型、HER2 阳性型及多种 TNBC 亚型中均呈升高趋势(图 2)。其中, 部分 TNBC 亚型, 如 TNBC-BL1、TNBC-BL2、TNBC-IM 及 TNBC-M 等表达水平相对较高, 提示 CKAP2L 可能与

乳腺癌发生及不同分子亚型特征相关。

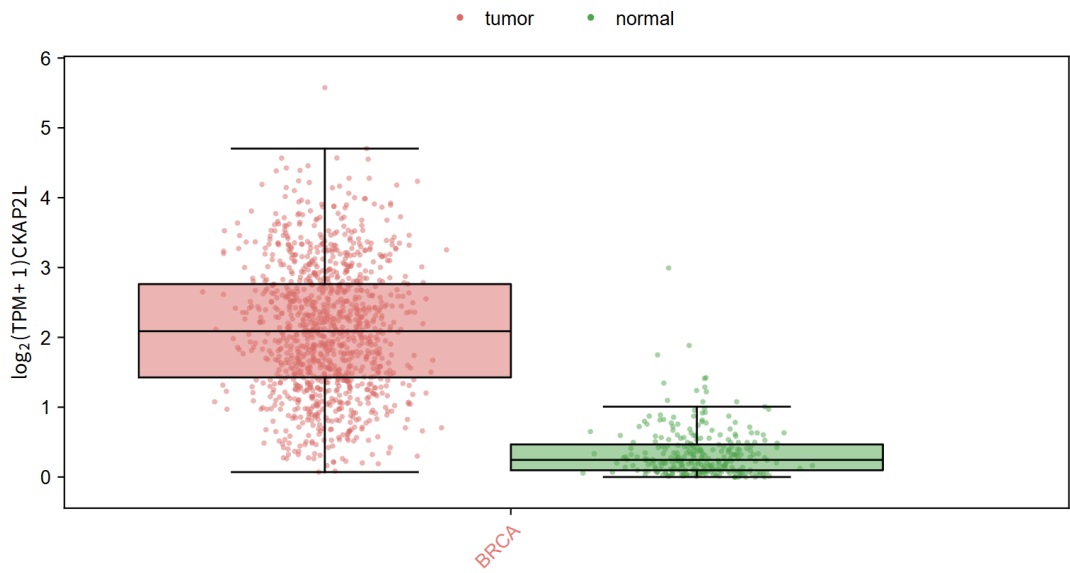


Figure 1. mRNA expression distribution of CKAP2L in breast cancer and normal breast tissues
图 1. CKAP2L 在乳腺癌与正常乳腺组织中的 mRNA 表达分布

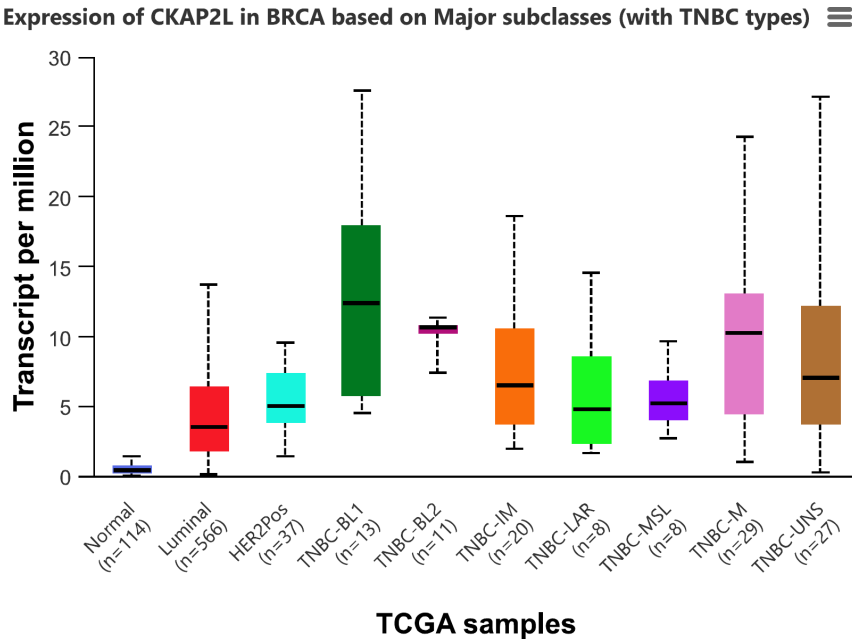


Figure 2. CKAP2L expression across major subclasses of breast cancer and TNBC subtypes
图 2. CKAP2L 在乳腺癌主要亚类及 TNBC 亚型中的表达情况

3.2. CKAP2L 高表达与较差 RFS 和 DMFS 相关

为进一步评估 CKAP2L 的临床预后价值，本研究采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 CKAP2L 表达水平与乳腺癌患者无复发生存期的关系。结果显示，RFS 分析中低表达组 1023 例、高表达组 1009 例，CKAP2L 高表达与乳腺癌患者较差的无复发生存期显著相关(HR = 1.53, 95% CI: 1.31~1.78, log-rank P =

3.8×10^{-8}) (图 3(a))。进一步分析远处转移无病生存期, DMFS 分析中低表达组 479 例、高表达组 479 例, CKAP2L 高表达组患者 DMFS 亦显著短于低表达组(HR = 1.32, 95% CI: 1.01~1.72, log-rank P = 0.039) (图 3(b))。然而, GEPIA3 总生存期分析显示 CKAP2L 表达与 OS 未见显著相关。上述结果提示, CKAP2L 高表达可能主要与乳腺癌复发和远处转移风险增加相关。

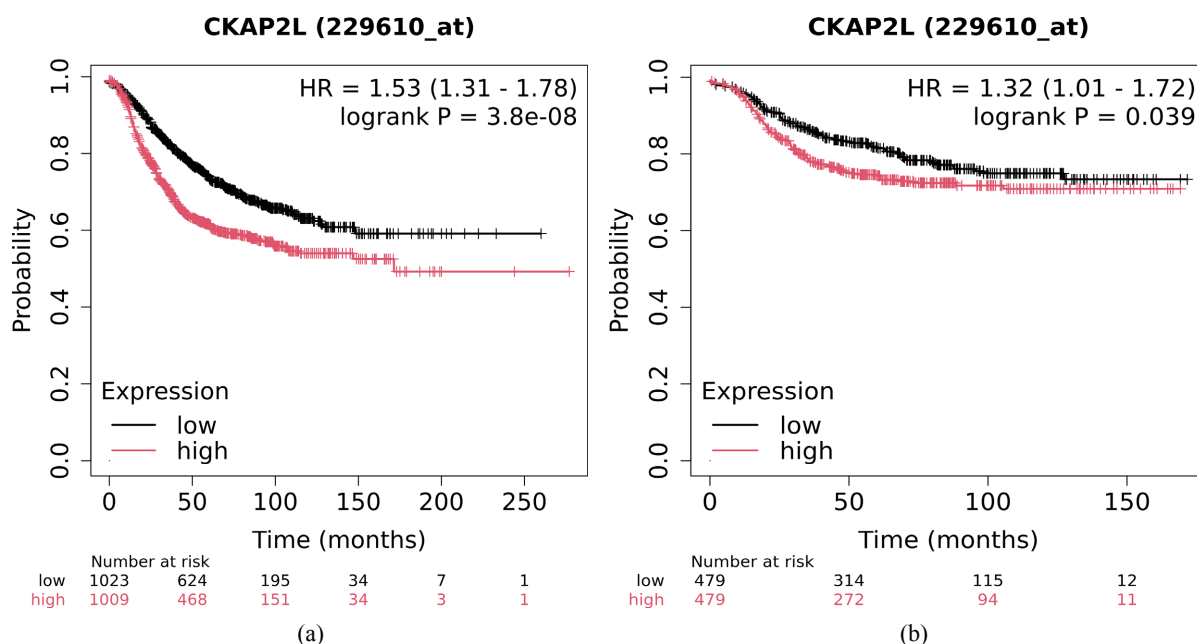


Figure 3. Associations of CKAP2L expression with RFS (a) and DMFS (b) in patients with breast cancer

图 3. CKAP2L 表达与乳腺癌患者 RFS (a)和 DMFS (b)的关系

3.3. CKAP2L 共表达基因富集于细胞周期和有丝分裂相关通路

为进一步探讨 CKAP2L 在乳腺癌中的潜在生物学功能,本研究基于 GEPIA3 筛选 CKAP2L 在 BRCA 队列中的前 100 个正相关共表达基因,并利用 Metascape 进行功能富集分析。结果显示,CKAP2L 共表达基因主要富集于有丝分裂细胞周期、细胞周期调控、染色体组织、核分裂调控、细胞分裂、纺锤体组装、G2/M 期转换、着丝粒组装及中心体周期等生物学过程(图 4)。同时,通路富集结果显示这些基因显著富集于 Cell Cycle、PLK1 pathway、Aurora B pathway、Kinesins、Retinoblastoma gene in cancer、DNA damage response 和 APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins 等通路(图 5)。上述结果提示,CKAP2L 可能通过参与细胞周期进程、有丝分裂调控和染色体分离过程影响乳腺癌细胞增殖及疾病进展。进一步的调控因子富集分析显示,CKAP2L 共表达基因可能受到 E2F1、E2F4、E2F3、TP53、MYC 和 BRCA1 等因子调控,其中 E2F1 相关富集最为显著。转录因子靶基因分析亦提示该基因集显著富集于多个 E2F 相关靶基因集合。上述结果进一步支持 CKAP2L 相关基因网络可能参与乳腺癌细胞周期进程和增殖调控。

3.4. CKAP2L 的基因组改变频率较低

为明确 CKAP2L 在乳腺癌中的遗传变异特征,本研究利用 cBioPortal 数据库分析 TCGA PanCancer Atlas 乳腺癌队列中 CKAP2L 的基因组改变情况。结果显示,CKAP2L 的总体遗传改变频率较低,仅为 0.8% (图 6),改变类型包括少量错义突变、截断突变、框内突变及扩增,大多数样本未见 CKAP2L 基因改变。该结果提示,CKAP2L 基因组改变频率较低,其高表达的具体调控机制仍需进一步验证。

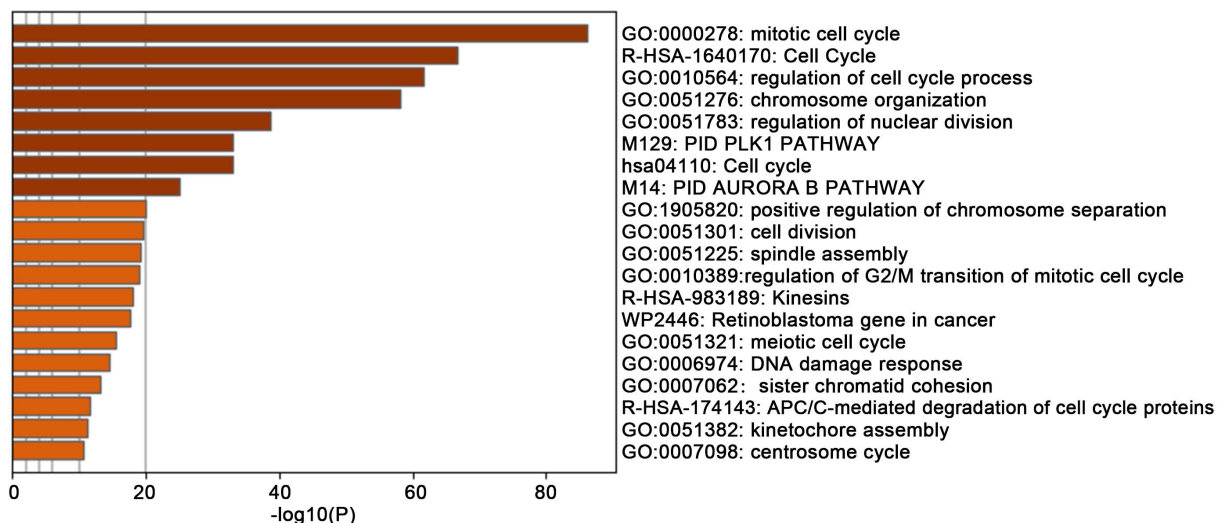


Figure 4. Functional enrichment analysis of CKAP2L co-expressed genes

图 4. CKAP2L 共表达基因的功能富集分析

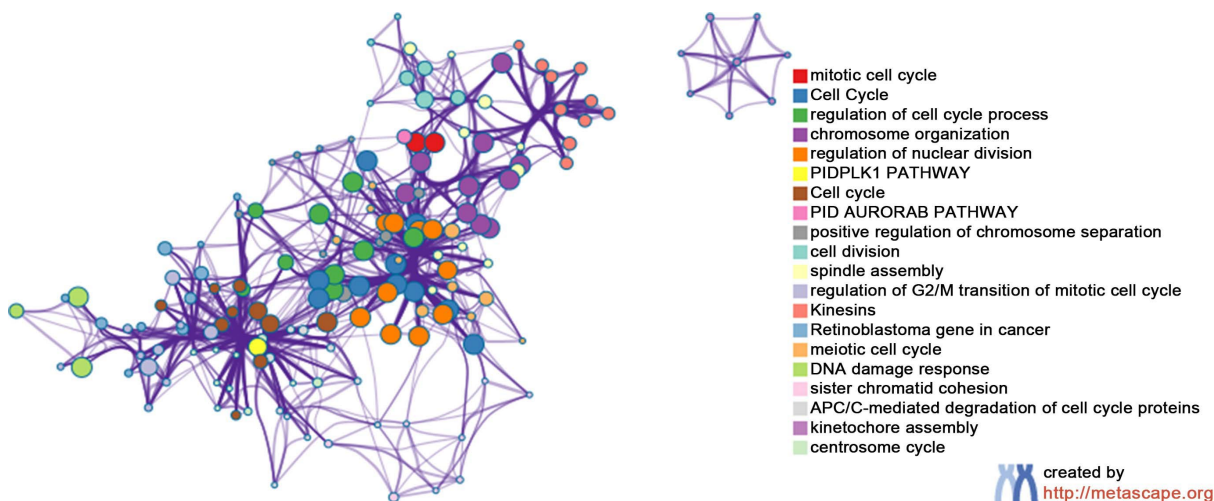


Figure 5. Enrichment network of CKAP2L co-expressed genes

图 5. CKAP2L 共表达基因富集网络图

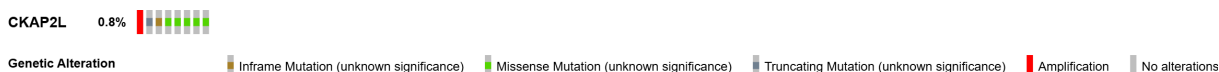


Figure 6. Genetic alteration landscape of CKAP2L in breast cancer

图 6. CKAP2L 在乳腺癌中的遗传变异特征

3.5. CKAP2L 与免疫浸润和免疫检查点相关

3.5.1. CKAP2L 表达与乳腺癌免疫细胞浸润的相关性

为进一步评估 CKAP2L 与乳腺癌免疫微环境的关系, 本研究基于 TIMER3 数据库分析 CKAP2L 表达与免疫细胞浸润水平的相关性。结果显示, 在 BRCA 总队列中, CKAP2L 表达与多种免疫细胞浸润指标显著相关。其中, CKAP2L 与 CD4+ Th2 细胞($\rho = 0.774$, $\text{adj.P} = 1.49 \times 10^{-193}$)、CD4+ memory T 细胞($\rho = 0.413$, $\text{adj.P} = 1.65 \times 10^{-39}$)、M1 巨噬细胞($\rho = 0.369$, $\text{adj.P} = 7.14 \times 10^{-31}$)、Treg ($\rho = 0.258$, adj.P

= 6.48×10^{-15})、B 细胞($\rho = 0.255$, adj.P = 1.52×10^{-14})和 MDSC ($\rho = 0.233$, adj.P = 2.54×10^{-12})呈显著正相关。同时, CKAP2L 表达与 M2 巨噬细胞相关指标呈负相关(TIDE: $\rho = -0.292$, adj.P = 3.92×10^{-19} ; QUANTISEQ: $\rho = -0.229$, adj.P = 7.00×10^{-12}) (见表 1)。上述结果提示, CKAP2L 可能与乳腺癌免疫细胞浸润状态及免疫微环境改变相关。

Table 1. Correlation between CKAP2L expression and estimated infiltration levels of representative immune cells in breast cancer

表 1. CKAP2L 表达与乳腺癌代表性免疫细胞浸润估计值的相关性

免疫细胞类型	算法	相关系数(ρ)	校正后 P 值(adj.P)	相关方向
CD4+ Th2 cell	xCell	0.774	1.49×10^{-193}	正相关
CD4+ memory T cell	xCell	0.413	1.65×10^{-39}	正相关
Macrophage M1	CIBERSORT	0.369	7.14×10^{-31}	正相关
Treg	CONSENSUS_TME	0.258	6.48×10^{-15}	正相关
B cell	xCell	0.255	1.52×10^{-14}	正相关
MDSC	TIDE	0.233	2.54×10^{-12}	正相关
CD8+ T cell	EPIC	0.181	1.24×10^{-7}	正相关
Macrophage M2	TIDE	-0.292	3.92×10^{-19}	负相关
CD4+ central memory T cell	xCell	-0.318	1.31×10^{-22}	负相关
Cytotoxic cells	ImmuCellAI	-0.163	2.54×10^{-6}	负相关

3.5.2. CKAP2L 表达与免疫检查点相关基因的相关性

Table 2. Correlation between CKAP2L expression and immune checkpoint-related genes

表 2. CKAP2L 表达与免疫检查点相关基因表达的相关性分析

基因	相关系数(ρ)	P 值	FDR (BH 校正)	结论
CD274 (PD-L1)	0.168	3.25×10^{-10}	3.66×10^{-10}	显著正相关, 弱相关
PDCD1 (PD-1)	0.205	1.05×10^{-14}	1.35×10^{-14}	显著正相关, 弱相关
CD80	0.605	1.65×10^{-139}	1.49×10^{-138}	显著正相关, 强相关
CD86	0.460	7.38×10^{-74}	3.32×10^{-73}	显著正相关, 中等偏强相关
CTLA4	0.271	8.43×10^{-25}	1.26×10^{-24}	显著正相关, 弱到中等相关
HAVCR2 (TIM-3)	0.403	1.74×10^{-55}	3.92×10^{-55}	显著正相关, 中等相关
LAG3	0.275	1.66×10^{-25}	2.99×10^{-25}	显著正相关, 弱到中等相关
PDCD1LG2 (PD-L2)	-0.0112	0.676	0.676	无显著相关性
TIGIT	0.436	9.81×10^{-66}	2.94×10^{-65}	显著正相关, 中等相关

为评估 CKAP2L 与乳腺癌免疫调控状态的关系, 本研究基于 GEPIA3 平台分析 CKAP2L 与多个免疫检查点相关基因的表达相关性。结果显示, CKAP2L 表达与 CD80 ($\rho = 0.605$, $P = 1.65 \times 10^{-139}$)、CD86 ($\rho = 0.460$, $P = 7.38 \times 10^{-74}$)、TIGIT ($\rho = 0.436$, $P = 9.81 \times 10^{-66}$)及 HAVCR2 ($\rho = 0.403$, $P = 1.74 \times 10^{-55}$)呈较明显正相关; 此外, CKAP2L 与 CTLA4、LAG3、PDCD1 和 CD274 的表达亦呈显著正相关, 而与 PDCD1LG2 无显著相关性。经 Benjamini-Hochberg 法进行多重检验校正后, CKAP2L 与 CD80、

CD86、TIGIT、HAVCR2、CTLA4、LAG3、PDCD1 和 CD274 的相关性仍具有统计学意义(均 FDR < 0.05)，PDCD1LG2 仍未见显著相关性(FDR = 0.676) (见表 2)。上述结果提示，CKAP2L 表达与多种免疫检查点相关基因的表达状态存在关联，可能反映其与乳腺癌免疫调控及免疫微环境改变有关。

3.6. CKAP2L 与药物敏感性相关

Table 3. Correlation between CKAP2L expression and drug sensitivity in breast cancer cell lines
表 3. CKAP2L 表达与乳腺癌细胞系药物敏感性的相关性分析

药物名称	靶点/通路	细胞系数	rho	P 值	相关性
MK-1775	WEE1/PLK1	49	-0.388	0.00582	负相关
AZD7762	CHEK1/CHEK2	50	-0.356	0.01120	负相关
MK-8776	CHEK1/CHEK2/CDK2	48	-0.333	0.02090	负相关
VE-822	ATR	44	-0.331	0.02830	负相关
Pyridostatin	G-quadruplex stabiliser	48	-0.349	0.01500	负相关
MK-2206	AKT1/AKT2	50	0.330	0.01920	正相关
Pictilisib	PI3K class I	48	0.343	0.01470	正相关
Ipatasertib	AKT1/AKT2/AKT3	49	0.329	0.02100	正相关
AZD8186	PI3K	31	0.310	0.03030	正相关
Afuresertib	AKT1/AKT2/AKT3	49	0.300	0.03640	正相关

为进一步探索 CKAP2L 的潜在治疗意义，本研究基于 GEPIA3 Cell Line Screen 模块分析 CKAP2L 表达与肿瘤细胞系药物反应之间的关系。结果显示，在原始 P 值水平下，CKAP2L 表达与多种抗肿瘤药物反应存在相关性。其中，CKAP2L 高表达细胞系可能对部分细胞周期检查点和 DNA 损伤应答相关药物更敏感，包括 WEE1/PLK1 抑制剂 MK-1775 (rho = -0.388, P = 0.00582)、CHK1/CHK2 抑制剂 AZD7762 (rho = -0.356, P = 0.01120)、CHK1/CHK2/CDK2 抑制剂 MK-8776 (rho = -0.333, P = 0.02090)及 ATR 抑制剂 VE-822 (rho = -0.331, P = 0.02830)。此外，CKAP2L 低表达细胞系可能对 PI3K/AKT/mTOR 通路相关药物更敏感，如 MK-2206、Pictilisib、Ipatasertib、AZD8186 和 Afuresertib (见表 3)。值得注意的是，上述药物的校正后 P 值均大于 0.05，提示这些结果未通过多重检验校正。因此，药物敏感性分析结果仅作为探索性发现，提示 CKAP2L 可能与部分细胞周期检查点、DNA 损伤应答及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关药物反应存在潜在关联，仍需进一步实验验证。

4. 讨论

本研究基于多个公共数据库系统分析了 CKAP2L 在乳腺癌中的表达特征、预后价值、潜在功能、免疫微环境相关性及药物敏感性。结果显示，CKAP2L 在乳腺癌组织中显著高表达，并与较差的无复发生存期和远处转移无病生存期相关，提示其可能与乳腺癌复发转移风险有关。功能富集分析进一步显示，CKAP2L 共表达基因主要富集于细胞周期、有丝分裂、染色体分离、纺锤体组装和 DNA 损伤应答等过程。免疫相关分析显示，CKAP2L 与多种免疫细胞浸润及免疫检查点相关基因表达存在相关性；药物敏感性分析则提示其可能与细胞周期检查点、DNA 损伤应答及 PI3K/AKT/mTOR 通路相关药物反应存在潜在关联。上述结果提示，CKAP2L 可能并非单纯的高表达基因，而是与乳腺癌增殖活性、复发转移风险及免疫微环境改变相关的候选分子。已有研究报道，CKAP2L 在乳腺癌组织和细胞中表达升高，并可能

通过 AKT/mTOR 信号通路促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[3]。本研究结果与既往发现基本一致,但进一步从大样本公共数据库角度补充了 CKAP2L 与乳腺癌复发转移结局、细胞周期相关功能、免疫浸润状态及药物反应之间的联系。因此,本研究并非局限于 CKAP2L 在乳腺癌中的单一细胞功能研究,而是从多维度提示其在乳腺癌进展及免疫微环境中的潜在意义。

预后分析显示,CKAP2L 高表达与乳腺癌患者较差的 RFS 和 DMFS 显著相关,但与 OS 未见显著相关。可能原因包括:首先,RFS 和 DMFS 更直接反映肿瘤复发及远处转移过程,而 CKAP2L 参与细胞周期调控、有丝分裂及染色体分离等生物过程,可能更影响肿瘤进展早期阶段;其次,OS 受患者年龄、治疗方案、疾病后续管理及其他临床因素影响较大,可能削弱单一分子指标与总体死亡风险之间的相关性。因此,CKAP2L 可能更适合作为乳腺癌复发和转移风险相关指标,而非独立预测总体生存的指标。这提示 CKAP2L 可能更适合作为复发和远处转移风险相关指标,而不是独立的总生存预测指标。值得注意的是,在不同分子亚型中,CKAP2L 与预后的相关性未表现出稳定显著性,可能与亚型样本量、治疗策略差异及乳腺癌本身高度异质性有关[11]。

功能富集分析显示,CKAP2L 共表达基因主要富集于有丝分裂细胞周期、染色体组织、核分裂、纺锤体组装、G2/M 期转换、PLK1/Aurora B 通路及 DNA 损伤应答等过程。CKAP2L 本身是一种细胞骨架相关蛋白,已有研究表明其表达具有细胞周期依赖性,并参与微管稳定和有丝分裂过程[2]。因此,本研究富集结果与 CKAP2L 的已知生物学功能具有一致性。结合预后结果推测,CKAP2L 高表达可能通过促进乳腺癌细胞周期进程、有丝分裂活性和染色体分离过程,增强肿瘤细胞增殖能力,从而与复发和远处转移风险增加相关。

cBioPortal 分析显示,CKAP2L 在乳腺癌中的总体遗传改变频率较低,提示其高表达不太可能主要由高频基因组改变解释,具体调控机制仍需进一步验证。结合既往研究中 FOXP3 对 CKAP2L 的转录调控作用,CKAP2L 在乳腺癌中的高表达可能更多与转录调控失衡、细胞周期活跃状态及肿瘤增殖程序增强有关[3]。

免疫浸润分析显示,CKAP2L 与多种免疫细胞浸润指标显著相关,尤其与 CD4⁺ Th2 细胞、Treg、MDSC、B 细胞及 M1 型巨噬细胞呈正相关。Th2 偏向、Treg 和 MDSC 通常与免疫抑制性肿瘤微环境形成有关,提示 CKAP2L 高表达乳腺癌可能伴随不同程度的免疫微环境重塑[11]。进一步的免疫检查点分析显示,CKAP2L 与 CD80、CD86、TIGIT、HAVCR2、CTLA4、LAG3、PDCD1 和 CD274 等基因表达呈正相关,其中 CD80、CD86、TIGIT 和 HAVCR2 的相关性更明显。CD80/CD86 是 CTLA4/CD28 轴的重要配体[12],TIGIT 是参与肿瘤免疫调控的重要免疫检查点分子[13];HAVCR2/TIM-3 在本研究中亦表现出与 CKAP2L 较明显的表达相关性。这些结果提示,CKAP2L 高表达可能与乳腺癌免疫调控状态及免疫微环境改变相关。但由于本研究基于转录组相关性分析,尚不能证明 CKAP2L 直接调控免疫细胞浸润或免疫检查点表达。

药物敏感性分析显示,在原始 P 值水平下,CKAP2L 表达与多种药物反应存在相关性[9]。CKAP2L 高表达细胞系可能对 WEE1 抑制剂 MK-1775/Adavosertib、CHK1/CHK2 抑制剂 AZD7762、CHK1 抑制剂 MK-8776 及 ATR 抑制剂 VE-822/Berzosertib 等细胞周期检查点和 DNA 损伤应答相关药物更敏感。该结果与 CKAP2L 共表达基因富集于细胞周期、G2/M 期转换和 DNA 损伤应答等过程相一致。相反,CKAP2L 低表达细胞系可能对 PI3K/AKT/mTOR 通路相关药物更敏感,如 MK-2206、Ipatasertib、Afuresertib、Pictilisib 和 AZD8186。需要指出的是,上述药物敏感性结果均未通过多重检验校正,因此仅能作为探索性发现,提示 CKAP2L 可能与部分药物反应存在潜在关联,仍需细胞实验和临床样本验证。

与既往单一表达分析或实验研究相比,本研究从多个层面系统评估了 CKAP2L 在乳腺癌中的潜在意义。但本研究仍存在一定局限性。首先,本研究主要基于公共数据库进行回顾性分析,结果可能受到样

本来源、测序平台、数据标准化方法及数据库算法差异的影响。其次,本研究尚缺乏独立外部队列验证,未来仍需结合 GEO、METABRIC 等独立乳腺癌队列进一步验证 CKAP2L 的表达特征及预后价值。第三,免疫浸润结果主要基于转录组反卷积算法推断,不能完全替代免疫组化、流式细胞术或空间转录组学验证。第四,药物敏感性分析来源于肿瘤细胞系数据库,且相关药物未通过多重检验校正,因此仅能作为探索性线索。最后,本研究主要揭示相关性,尚不能证明 CKAP2L 对乳腺癌细胞增殖、免疫微环境或药物反应具有直接调控作用。

综上所述,CKAP2L 在乳腺癌中显著高表达,并与较差 RFS 和 DMFS、细胞周期相关功能及免疫微环境改变相关。CKAP2L 可能是乳腺癌复发转移风险及免疫微环境相关的候选分子,但其具体机制仍需进一步实验验证。后续仍需结合临床组织样本、细胞功能实验及动物模型进一步验证其生物学作用和潜在治疗意义。可开展:1) 临床组织样本 IHC 验证 CKAP2L 蛋白表达与临床病理、复发转移的关联;2) 细胞功能实验明确 CKAP2L 调控增殖、迁移及免疫细胞互作的分子通路;3) 构建动物模型验证 CKAP2L 对细胞周期抑制剂、免疫检查点抑制剂的响应调控,为乳腺癌预后评估与联合治疗提供实验依据。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Kwon, H., Joh, J.Y. and Hong, K.U. (2024) Human CKAP2L Shows a Cell Cycle-Dependent Expression Pattern and Exhibits Microtubule-Stabilizing Properties. *FEBS Open Bio*, **14**, 1526-1539. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13864>
- [3] Chi, F., Chen, L., Jin, X.M., He, G., Liu, Z. and Han, S. (2022) CKAP2L, Transcriptionally Inhibited by FOXP3, Promotes Breast Carcinogenesis through the AKT/mTOR Pathway. *Experimental Cell Research*, **412**, Article 113035. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113035>
- [4] Yi, B., Fu, Q., Zheng, Z., Zhang, M., Liu, D., Liang, Z., *et al.* (2023) Pan-Cancer Analysis Reveals the Prognostic and Immunotherapeutic Value of Cytoskeleton-Associated Protein 2-Like. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 8368. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35633-3>
- [5] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [6] Györfy, B. (2021) Survival Analysis across the Entire Transcriptome Identifies Biomarkers with the Highest Prognostic Power in Breast Cancer. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **19**, 4101-4109. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.07.014>
- [7] Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B.E., Sumer, S.O., Aksoy, B.A., *et al.* (2012) The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discovery*, **2**, 401-404. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-12-0095>
- [8] Chandrashekar, D.S., Bashel, B., Balasubramanya, S.A.H., Creighton, C.J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B.V.S.K., *et al.* (2017) UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, **19**, 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
- [9] Kang, Y.J., Pan, L., Liu, Y., Rong, Z., Liu, J. and Liu, F. (2025) GEPIA3: Enhanced Drug Sensitivity and Interaction Network Analysis for Cancer Research. *Nucleic Acids Research*, **53**, W283-W290. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf423>
- [10] Cui, H., Zhao, G., Lu, Y., Zuo, S., Duan, D., Luo, X., *et al.* (2025) TIMER3: An Enhanced Resource for Tumor Immune Analysis. *Nucleic Acids Research*, **53**, W534-W541. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf388>
- [11] Harris, M.A., Savas, P., Virassamy, B., O'Malley, M.M.R., Kay, J., Mueller, S.N., *et al.* (2024) Towards Targeting the Breast Cancer Immune Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **24**, 554-577. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
- [12] Kennedy, A., Waters, E., Rowshanravan, B., Hinze, C., Williams, C., Janman, D., *et al.* (2022) Differences in CD80 and CD86 Transendocytosis Reveal CD86 as a Key Target for CTLA-4 Immune Regulation. *Nature Immunology*, **23**, 1365-1378. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01289-w>
- [13] Chauvin, J.M. and Zarour, H.M. (2020) TIGIT in Cancer Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>