

通过生物信息学分析THBS2基因在结肠癌中的表达及临床意义

施程, 卢业才*

安徽医科大学第四附属医院胃肠外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月8日

摘要

目的: 通过生物信息学方法筛选出与结肠癌表达及预后相关的基因并研究其临床意义。方法: 从基因综合表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中分别下载人类结直肠癌数据集GSE21510、GSE21815和GSE37364, 利用R语言相关软件包对数据集进行筛选和分析获取差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。将DEGs输入到STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络, 并通过Cytoscape软件筛选出核心基因。通过GEPIA数据库进行进一步表达验证和生存分析, 最终筛选出与预后显著相关的目标基因。通过TIMER数据库、HPA数据库和UALCAN数据库分析目标基因的表达、临床意义、启动子甲基化水平以及与结肠癌组织中免疫细胞浸润的相关性。通过LinkedOmics数据库获取与目标基因的共表达基因并进行GO和KEGG富集分析, 以探究其潜在生物学功能和信号通路。结果: 通过差异分析从三个数据集中共鉴定出199个共同DEGs, 其中63个表达上调, 136个表达下调。通过PPI网络最终筛选出MMP2, MMP3, MMP11, MMP7, THBS2, PLAU, COL11A1, INHBA, CCL20, CXCL11共10个核心基因。通过GEPIA数据库进一步分析最终筛选出目标基因: 血小板反应蛋白2(thrombospondin-2, THBS2), GEPIA数据库显示THBS2基因在结肠癌患者中表达升高有统计学意义且与预后相关($P < 0.05$)。通过TIMER2.0数据库分析发现THBS2在包括结直肠癌在内的多种癌症中表达水平平均高于正常组织, HPA数据库的免疫组化结果提示THBS2蛋白在正常组织中染色呈弱阳性, 而在肿瘤组织中染色呈高度阳性并显示蛋白产物位于细胞质和膜质中。UALCAN数据库分析得出THBS2的表达与结直肠癌的病理分期、组织学亚型、患者年龄相关($P < 0.05$), 与淋巴结转移程度无明显相关($P > 0.05$), 且结肠癌组织中的启动子甲基化水平显著低于正常结肠组织($P < 0.01$)。TIMER数据库检索发现THBS2的表达与细胞纯度呈负相关, 与CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关($P < 0.01$), 而与B细胞的浸润水平无相关性($P > 0.05$)。LinkedOmics数据库中的共表达基因GO富集分析显示THBS2及其共表达基因主要参与细胞外基质组装、细胞黏附、骨骼形成等生物学过程, 位于细胞外基质和细胞-基质连接结构处, 影响细胞外基质成分结合和黏附分子结合等分子功能。这些结果与THBS2作为细胞外基质糖蛋白的特性相一致。KEGG通路分析发现, THBS2及其共表达基因主要富集在肌动蛋白细胞骨架、PI3K-AKT信号通路、整合素信号通路和黏着斑等信号通路。

关键词

结肠癌, THBS2, 生物信息学, 预后, 免疫浸润, 功能富集, 肿瘤微环境

*通讯作者。

文章引用: 施程, 卢业才. 通过生物信息学分析 THBS2 基因在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 337-347. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52133

Bioinformatics Analysis of THBS2 Gene Expression and Its Clinical Significance in Colon Cancer

Cheng Shi, Yecai Lu*

Department of Gastrointestinal Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 8, 2026

Abstract

Objective: To screen genes associated with the expression and prognosis of colon cancer using bioinformatics methods and analyze their clinical significance. **Methods:** Human colorectal cancer datasets GSE21510, GSE21815, and GSE37364 were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. R language-related software packages were used to screen and analyze the datasets to obtain differentially expressed genes (DEGs). The DEGs were input into the STRING database to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and core genes were screened using Cytoscape software. Further expression validation and survival analysis were performed through the GEPIA database to finally screen out target genes significantly associated with prognosis. The TIMER database, Human Protein Atlas (HPA) database, and UALCAN database were used to analyze the expression, clinical significance, promoter methylation levels, and correlation with immune cell infiltration in colon cancer tissues of the target gene. Co-expressed genes of the target gene were obtained through the LinkedOmics database, and GO and KEGG enrichment analyses were performed to explore their potential biological functions and signaling pathways. **Results:** A total of 199 common DEGs were identified from the three datasets through differential analysis, including 63 up-regulated and 136 down-regulated genes. Through the PPI network, 10 core genes were finally screened: MMP2, MMP3, MMP11, MMP7, THBS2, PLA1, COL11A1, INHBA, CCL20, and CXCL11. Through further analysis using the GEPIA database, the target gene thrombospondin-2 (THBS2) was finally selected. The GEPIA database showed that elevated expression of the THBS2 gene in colon cancer patients was statistically significant and associated with prognosis ($P < 0.05$). Analysis through the TIMER2.0 database revealed that THBS2 expression levels were higher in tumor tissues than in normal tissues in various cancers, including colorectal cancer. Immunohistochemical results from the HPA database indicated that THBS2 protein staining was weakly positive in normal tissues but highly positive in tumor tissues, with protein products located in the cytoplasm and membrane. UALCAN database analysis showed that THBS2 expression was associated with pathological stage, histological subtype, and patient age in colorectal cancer ($P < 0.05$), but not significantly associated with lymph node metastasis ($P > 0.05$). Promoter methylation levels in colon cancer tissues were significantly lower than those in normal colon tissues ($P < 0.01$). TIMER database retrieval found that THBS2 expression was negatively correlated with cell purity and positively correlated with the infiltration levels of CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, neutrophils, macrophages, and dendritic cells ($P < 0.01$), but not with B cell infiltration levels ($P > 0.05$). GO enrichment analysis of co-expressed genes from the LinkedOmics database showed that THBS2 and its co-expressed genes were mainly involved in biological processes such as extracellular matrix organization, cell adhesion, and bone formation, located in the extracellular matrix and cell-matrix junction structures, affecting molecular functions such as extracellular matrix component binding and adhesion molecule binding. These results are consistent with the characteristics of THBS2 as an extracellular matrix glycoprotein. KEGG pathway analysis revealed that THBS2 and its co-expressed genes were

mainly enriched in signaling pathways including actin cytoskeleton, PI3K-AKT signaling pathway, integrin signaling pathway, and focal adhesion.

Keywords

Colon Cancer, THBS2, Bioinformatics, Prognosis, Immune Infiltration, Functional Enrichment, Tumor Microenvironment

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

结肠癌(Colon cancer, CC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均位居前列。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2022年全球癌症统计数据(GLOBOCAN 2020),CC新发病例数约为192万,占有所有癌症新发病例的9.6%,位居第三位;死亡病例数约为90万,占有所有癌症死亡病例的9.3%,位居第二位[1]。在中国,随着人口老龄化进程加快以及西方化生活方式的普及,CC的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,严重威胁着人民群众的生命健康。据国家癌症中心发布的最新数据显示,CC已成为中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一[2][3]给社会和家庭带来了沉重的疾病负担。尽管近年来在CC的早期筛查、手术治疗、化疗、放疗及靶向治疗等方面取得了显著进展,但患者的总体预后仍然不理想,尤其是晚期患者的5年生存率较低[4]。本研究通过从GEO数据库中获得结肠癌基因芯片数据集,筛选出结肠癌组织中高表达并与预后显著相关的基因,并分析临床相关性,探索其在结肠癌发生发展的分子机制,以期对结肠癌的诊断及治疗寻找新的潜在靶点。

2. 材料与方法

2.1. 材料

从GEO数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中分别下载GSE21510、GSE21815和GSE37364三个结肠癌相关基因表达数据集,GSE21510数据集包含123例结肠癌和25例正常结肠组织,GSE21815数据集包含132例结肠癌和9例正常结肠组织,GSE37364数据集包含27例结肠癌和38例正常结肠组织。GSE21510和GSE37364芯片为Affymetrix人类基因组U133 Plus 2.0阵列,数据来自于同一分析平台GPL570;GSE21815芯片为Agilent-014850全人类基因组微阵列4x44K G4112F,来自于分析平台GPL6480。

2.2. 方法

2.2.1. 结肠癌 DEGs 的筛选

通过R软件(4.5.1版本)的“limma”软件包,分别识别GSE21510、GSE21815和GSE37364中肿瘤样本与正常样本间的差异表达基因(DEGs)。DEG的筛选标准如下:以基因表达差异倍数的对数($|\text{Log}_2 \text{fold change (FC)}| > 1.5$)和校正后的P值($\text{adjust P value, adj.P} < 0.05$)为阈值进行DEGs的筛选,为了更好的可视化这些DEGs,使用“ggplot2”软件包生成火山图。随后将三个CC数据集筛选出来的差异基因分为上调和下调两部分,通过R包“ggVennDiagram”以韦恩图的形式筛选共同的差异表达基因。

2.2.2. 构建 PPI 网络获取核心基因

将共同上调的DEGs通过STRING数据库(<http://string-db.org/>) [5]构建PPI网络,随后将结果导入

Cytoscape 软件[6] (版本 3.10.3)进行可视化分析, 通过 Cytohubba 插件中的 MCC 算法, 获取评分最高的前 10 个 DEGs 作为核心基因。

2.2.3. 核心基因的进一步差异表达验证及预后分析

GEPIA (<http://gepia.cancerpku.cn/>)数据库[7]是一个基于 TCGA 的在线分析数据库, 通过将 PPI 网络筛选出来的核心基因分别进行表达分析和预后验证, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 最终确定目标基因。

2.2.4. 目标基因在肿瘤中的表达水平分析

肿瘤免疫估计资源(TIMER) (<http://timer.comp-genomics.org/>)数据库[8]被用于目标基因表达的全癌分析, 同时通过 GEPIA 数据库检索目标基因在肿瘤配对样本间的差异表达。访问人类蛋白质图谱(HPA) (<https://www.proteinatlas.org/>)数据库[9]检索目标基因在正常人类结肠组织并选取 HPA066883 抗体检测目标蛋白在结肠癌患者中的表达水平。

2.2.5. 目标基因在结肠癌中的临床相关性及启动子甲基化水平分析

UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) [10]是基于 TCGA 数据分析的在线数据库, 通过 UALCAN 数据库进一步分析了目标基因在结肠腺癌组织与正常配对组织、年龄、淋巴转移、组织学亚型和不同病理分期方面的差异以及肿瘤与正常组织启动子甲基化水平的差异。

2.2.6. 目标基因与结肠癌免疫细胞浸润水平的相关性分析

TIMER 数据库可以用来分析各种肿瘤类型的免疫细胞浸润, 通过该数据库分析目标基因在结肠癌中的表达与六种免疫细胞浸润水平的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 其中 $r > 0$ 表示正相关, $r < 0$ 表示负相关。

2.2.7. 目标基因的共表达分析及功能富集分析

LinkedOmics 数据库(<http://www.linkedomics.org>) [11]分析了 32 种癌症类型的多组学数据和临床数据, 用于检索目标基因的在结肠癌中共表达基因, 并以热图的形式分别展示了与目标基因呈正负相关的前 50 个基因, 所有结果均通过斯皮尔曼相关系数分析。以相关系数 $|r| > 0.6$ 且 $P < 0.001$ 为条件对筛选出与目标基因相关性较高的基因, 并通过 R 软件的“org.Hs.eg.db”、“clusterProfiler”、“ggplot2”软件包对其进行基因本体(Gene ontology, GO)和京都基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析[12]。

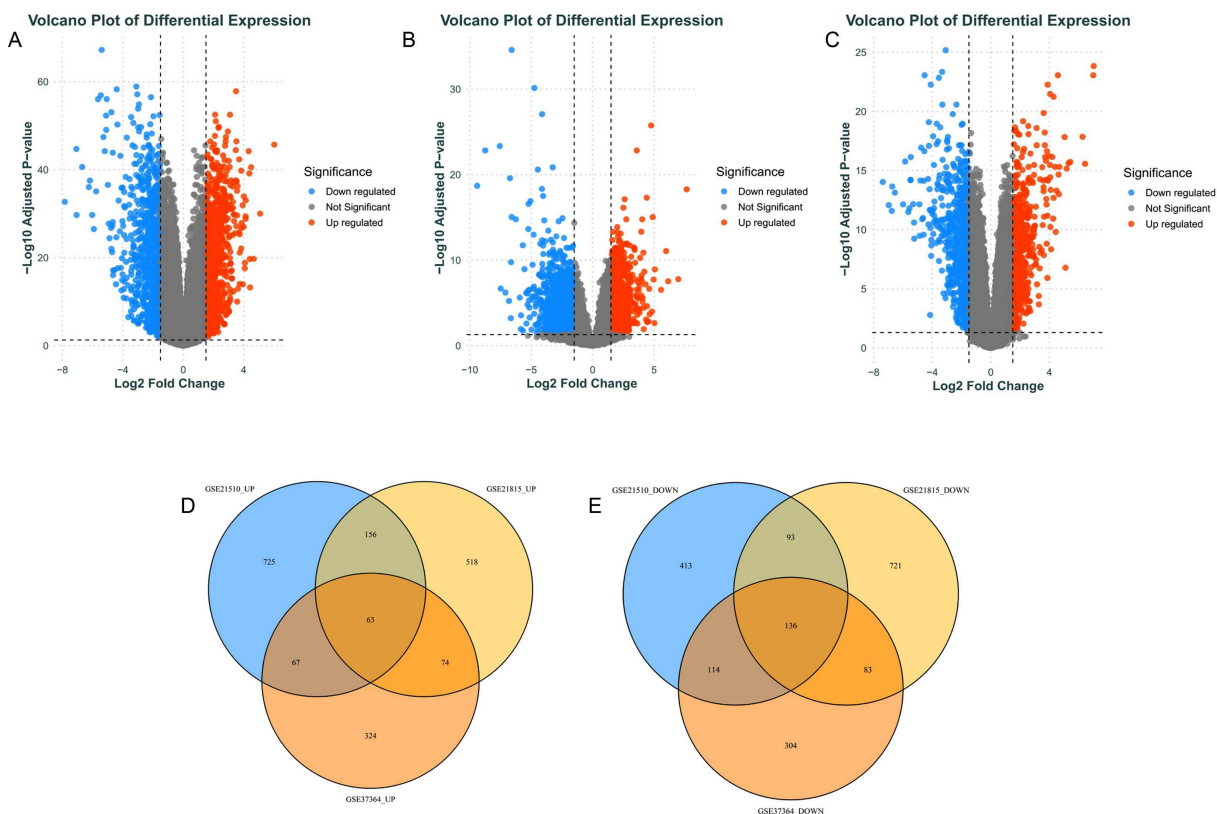
3. 结果

3.1. 结肠癌中 DEGs 的筛选

数据集 GSE21510 共鉴定出了 DEGs 1767 个, 其中上调基因 1011 个, 下调基因 756(见图 1(A)); 数据集 GSE21815 共鉴定出了 DEGs 1844 个, 其中上调基因 811 个, 下调基因 1033 个(见图 1(B)); 数据集 GSE37364 共鉴定出了 DEGs 1165 个, 其中上调基因 528 个, 下调基因 637 个(见图 1(C))。通过韦恩图共识别出 199 个共同 DEGs, 其中 63 个表达上调(见图 1(D)), 136 个表达下调(见图 1(E))。

3.2. PPI 网络构建及核心基因的获取

将筛选出的 63 个上调的 DEGs 输入到 STRING 数据库并构建由 61 个节点和 63 条边组成的 PPI 网络, 将结果导入 Cytoscape 分析软件, 通过 Cytohubba 插件中的 MCC 算法筛选出具有高度连通性的前 10 个核心基因, 分别为 MMP2, MMP3, MMP11, MMP7, THBS2, PLA1, COL11A1, INHBA, CCL20, CXCL11 (见图 2)。



注: (A) 图为数据集 GSE21510 差异分析火山图; (B) 图为数据集 GSE21815 差异分析火山图; (C) 图为数据集 GSE21815 差异分析火山图; (D) 图为共同上调基因; (E) 图为共同下调基因。

Figure 1. Screening of Differentially Expressed Genes (DEGs) in colon cancer
图 1. 结肠癌中 DEGs 的筛选

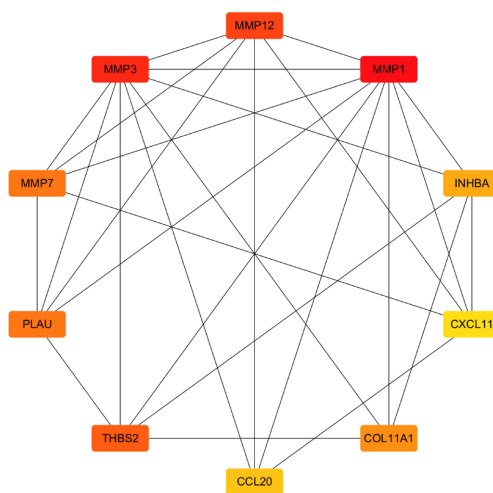
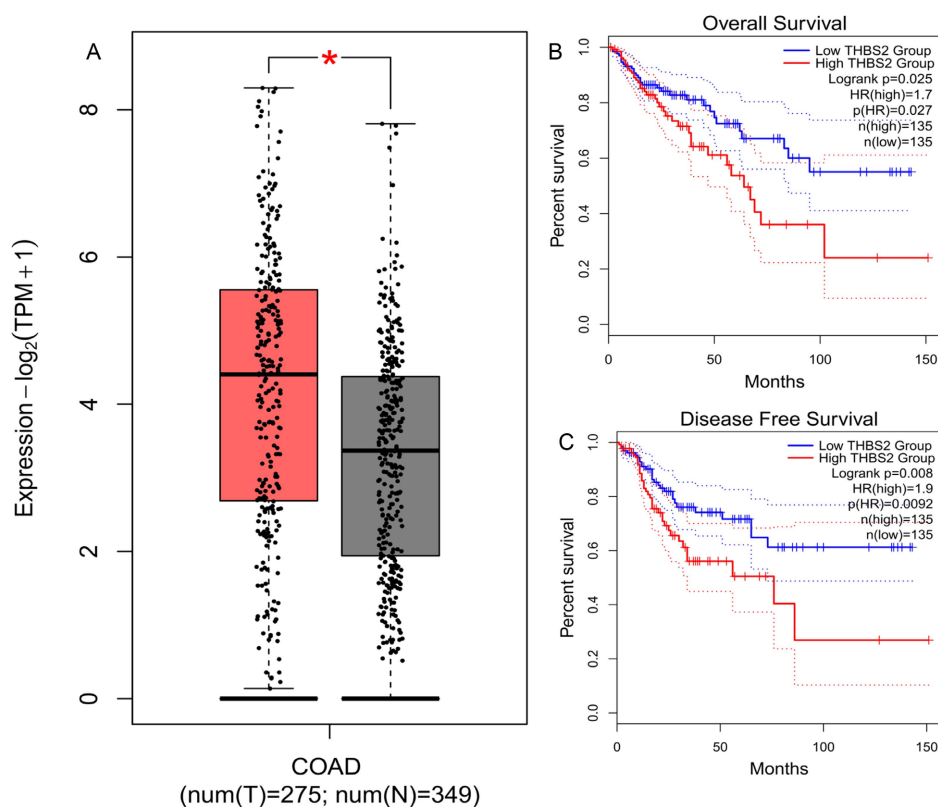


Figure 2. Hub genes screened from the PPI network
图 2. PPI 网络筛选出的核心基因

3.3. 核心基因的差异表达验证和预后分析

根据 PPI 网络分析的结果, 将 10 个核心基因进一步经 GEPIA 在线数据库进行表达验证和生存预后

分析, 最终发现 THBS2 基因在结肠癌组织中表达显著高于正常组织(图 3(A)), 且高表达患者总生存期(Overall Survival, OS, 见图 3(B))和无进展生存期(Disease Free Survival, DFS, 见图 3(C))均缩短。



注: (A) 图表示 GEPIA 数据库中 THBS2 基因在结肠癌肿瘤与正常组织间的差异分析(*表示 $P < 0.05$); (B) 图表示 THBS2 在结肠癌患者中的总生存率; (C) 图表示 THBS2 在结肠癌患者中的无进展生存率。

Figure 3. Screening results from GEPIA
图 3. GEPIA 筛选结果

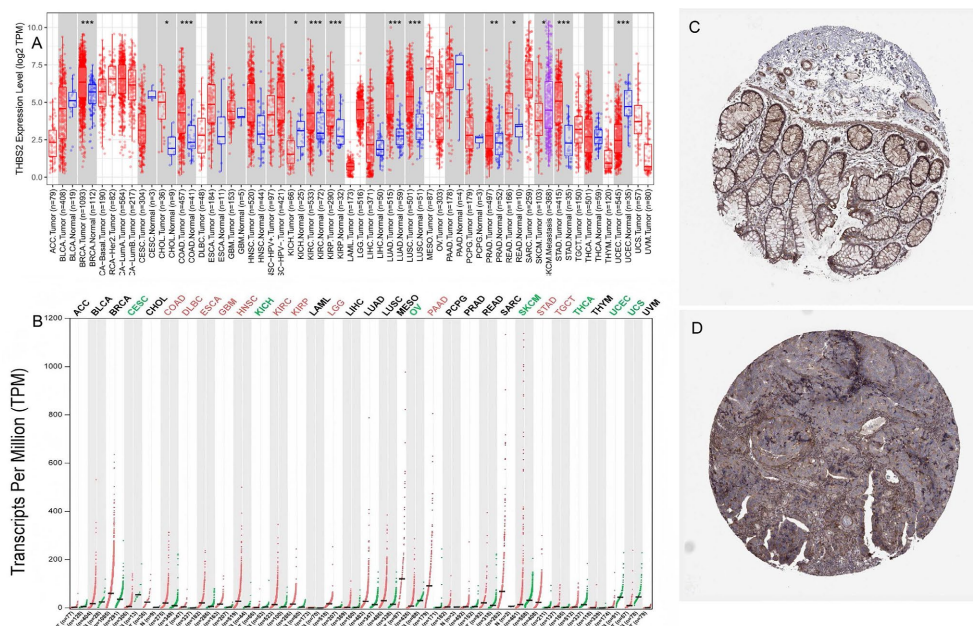
3.4. 目标基因在肿瘤中的表达水平分析

通过 TIMER2.0 数据库分析显示, THBS2 在 BRCA (浸润性乳腺癌)、CHOL (胆管癌)、COAD (结肠癌)、STAD (胃癌)、UCEC (子宫内膜癌)等多种癌症中的表达均高于正常组织(见图 4(A))。GEPIA 数据库分析显示 THBS2 基因在包括结肠癌在内的多种肿瘤样本中的表达均高于配对的正常样本(见图 4(B)), HPA 数据库中的免疫组化数据显示 THBS2 蛋白在正常组织中染色呈弱阳性(见图 4(C)), 而在结肠癌组织中染色呈高度阳性并且蛋白产物位于细胞质和膜质中(见图 4(D))。

3.5. 目标基因在结肠癌中的临床相关性及启动子甲基化水平分析

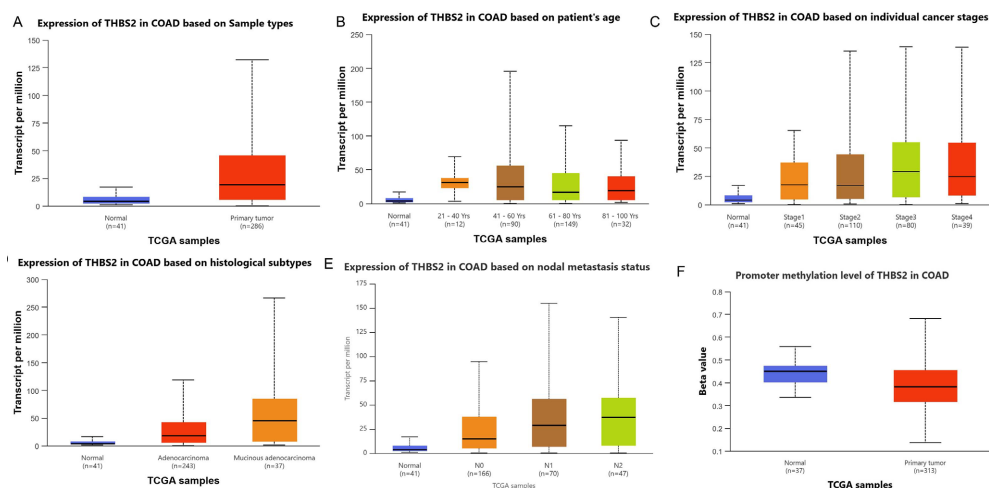
通过 UALCAN 检索源自 TCGA 数据库的结肠癌患者临床资料分析显示, THBS2 在结肠癌与癌旁正常组织中的表达具有显著差异性($P < 0.05$, 见图 5(A)), 在不同年龄患者中, 41~60 岁患者癌组织中的 THBS2 的表达量高于 81~100 岁患者($P < 0.05$, 见图 5(B)), 在不同的临床分期中, III 期患者癌组织中 THBS2 的表达量高于 I 期($P < 0.05$, 见图 5(C)), 在组织学亚型分型中, 粘液腺癌中的 THBS2 表达量显著高于腺癌($P < 0.01$, 见图 5(D)); 而在淋巴结转移方面, THBS2 的表达无明显统计学差异($P > 0.05$, 见

图 5(E))。对于甲基化水平分析发现, 相对于正常组织, 结肠腺癌肿瘤组织中的启动子甲基化水平显著下调($P < 0.01$, 见图 5(F)), 表明 THBS2 在结肠癌中的过表达可能与启动子低甲基化有关。



注: (A) 图表示 THBS2 在泛癌与正常组织中的表达(*表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, ***表示 $P < 0.001$); (B) 图表示肿瘤样本及其配对的正常组织中的表达(红色字母代表于肿瘤组织中高表达, 且具有意义, 黑色字母代表于肿瘤组织中表达无意义, 绿色代表于肿瘤组织中低表达); (C) 图表示 THBS2 蛋白在正常组织中染色; (D) 图表示 THBS2 蛋白在结肠癌组织中染色。

Figure 4. Expression of THBS2 gene in tumors
图 4. THBS2 基因在肿瘤中的表达



注: (A) 图表示 THBS2 在结肠腺癌组织与正常组织中的表达; (B) 图表示 THBS2 在结肠癌患者不同年龄中的表达; (C) 图表示 THBS2 在结肠癌患者不同病理分期中的表达; (D) 图表示 THBS2 在结肠癌患者不同组织学亚型中的表达; (E) 图表示 THBS2 在结肠癌患者不同淋巴结转移中的表达; (F) 图表示 THBS2 在结肠腺癌组织与正常组织中的启动子甲基化水平差异。

Figure 5. Correlation between THBS2 expression and different clinical characteristics
图 5. THBS2 的表达与不同临床特征间的关系

3.6. 目标基因与结肠癌免疫细胞浸润水平的相关性分析

通过 TIMER 在线数据库分析结肠癌中 THBS2 表达水平与免疫细胞浸润水平的相关性发现, THBS2 的表达与与细胞纯度呈负相关, 与 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关(均 P < 0.01), 而与 B 细胞的浸润水平无相关性(P > 0.05, 见图 6)。

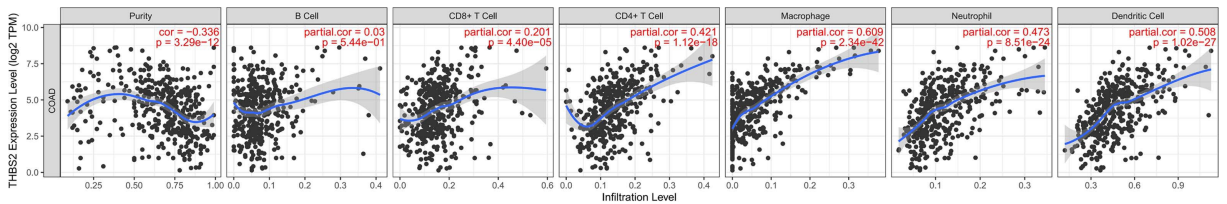
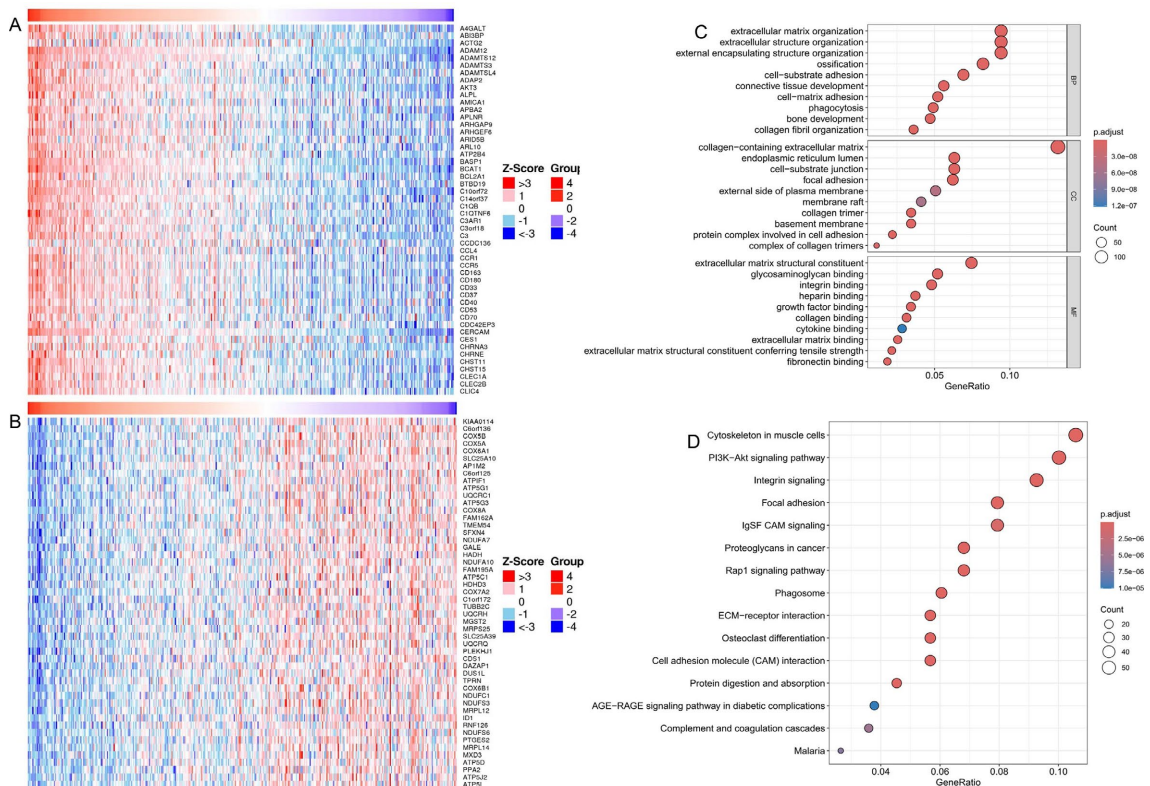


Figure 6. Correlation between THBS2 and immune cell infiltration in colon cancer
图 6. THBS2 与结肠癌中免疫细胞浸润的相关性

3.7. 目标基因的共表达分析及功能富集分析

为了进一步分析 THBS2 在结肠癌肿瘤过程中的生物学功能以及可能参与的信号通路, 通过 LinkedOmics 数据库获取了结直肠癌中与 THBS2 具有相关性的基因, 并以热图的形式展示正负相关性最高的前 50 个基因(见图 7(A), 图 7(B))。通过斯皮尔曼相关系数筛选出与 THBS2 相关性较高的 1192 个



注: (A) 图表示与 THBS2 呈正相关关系的前 50 个基因; (B) 图表示与 THBS2 呈负相关的前 50 个基因; (C) 图表示共表达基因的 GO 富集分析; (D) 图表示共表达基因的 KEGG 富集分析。

Figure 7. Co-Expression and enrichment analysis of THBS2
图 7. THBS2 的共表达及富集分析

基因进行富集分析。GO 分析结果显示这些基因主要参与细胞外基质组装、细胞黏附、骨骼形成等过程, 位于细胞外基质和细胞-基质连接结构处且影响细胞外基质成分结合、黏附分子结合等(见图 7(C))。KEGG 分析发现 THBS2 及其共表达基因主要富集在肌细胞细胞骨架、PI3K-AKT 信号通路、整合素信号通路、黏着斑等(见图 7(D))。

4. 讨论

结肠癌是全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康。尽管近年来在结肠癌的早期筛查和治疗方面取得了一定进展, 但患者的总体预后仍不理想, 尤其是晚期患者。因此, 深入探索结肠癌发生发展的分子机制, 寻找可靠的诊断标志物和治疗靶点具有重要的临床意义。

THBS2 [13]是血小板反应蛋白家族的一员, 属于分泌性细胞外基质(ECM)糖蛋白, 近年来研究表明, THBS2 在胃癌、肺腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤中异常表达, 与肿瘤增殖、侵袭转移、血管生成及免疫微环境重塑密切相关[14]-[16]。本研究通过分析三个独立的 GEO 数据集(GSE21510、GSE21815 和 GSE37364), 共鉴定出 199 个共同差异表达基因, 其中 63 个上调基因和 136 个下调基因。通过构建 PPI 网络并筛选核心基因, 最终确定 THBS2 作为目标基因。GEPIA 数据库验证结果显示, THBS2 在结肠癌组织中表达显著高于正常组织, 且高表达与患者较差的总生存期和无进展生存期相关, 提示 THBS2 可能作为结肠癌预后不良的潜在标志物。通过 TIMER2.0 数据库进行泛癌分析发现, THBS2 在包括结肠癌在内的多种恶性肿瘤中均呈高表达状态, 这一结果表明 THBS2 的异常表达可能是多种肿瘤的共同特征, 提示其在肿瘤发生发展中可能发挥广泛的促癌作用。HPA 数据库的免疫组化结果进一步证实了 THBS2 蛋白在结肠癌组织中的高表达, 在正常结肠组织中 THBS2 染色呈弱阳性, 而在结肠癌组织中呈强阳性, 且蛋白产物主要定位于细胞质和细胞膜, 这为 THBS2 作为结肠癌诊断标志物提供了蛋白水平的证据。临床相关特征分析显示, THBS2 的表达水平与结肠癌患者的病理学分期、组织学亚型和年龄相关。具体而言, III 期患者癌组织中 THBS2 的表达量高于 I 期患者, 粘液腺癌中 THBS2 的表达量显著高于腺癌, 41~60 岁患者癌组织中 THBS2 的表达量高于 81~100 岁患者。这些结果表明 THBS2 的表达可能与肿瘤的进展和恶性程度相关。THBS2 高表达可能促进肿瘤的侵袭和转移, 导致患者预后不良。然而, THBS2 表达与患者性别和淋巴结转移无显著相关性, 提示 THBS2 在结肠癌中的作用可能存在一定的复杂性, 需要进一步研究阐明。甲基化水平分析显示, 相较于正常结肠组织, 结肠肿瘤组织中的启动子甲基化水平显著下调, 提示 THBS2 在结肠癌中的过表达可能与启动子低甲基化密切相关, THBS2 启动子低甲基化可能通过解除转录抑制促进其过表达, 为理解其表达上调提供了表观遗传学证据。该发现揭示了 DNA 甲基化异常在肿瘤基质重塑中的作用, 为开发去甲基化药物联合靶向 THBS2 的治疗策略提供理论依据。

肿瘤微环境在肿瘤的发生发展中起着关键作用, 其中免疫细胞的浸润与肿瘤的进展和预后密切相关 [17]。本研究通过 TIMER 数据库分析发现, THBS2 的表达与结肠癌组织中多种免疫细胞的浸润水平呈正相关, 包括 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 而与 B 细胞的浸润水平无显著相关性。THBS2 表达与肿瘤纯度呈负相关, 提示 THBS2 可能在肿瘤微环境的重塑中发挥作用。THBS2 作为一种分泌性糖蛋白, 可能通过调节细胞外基质的组成和结构, 影响免疫细胞的招募和功能。此外, THBS2 还可能通过与免疫细胞表面的受体相互作用, 直接调节免疫细胞的活性和功能。这些发现提示 THBS2 可能通过调控肿瘤免疫微环境参与结肠癌的进展, 为免疫治疗提供了新的潜在靶点。为进一步探索 THBS2 在结肠癌中的生物学功能, 本研究通过 LinkedOmics 数据库获取了与 THBS2 共表达的基因, 并进行了 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析结果显示, THBS2 及其共表达基因主要参与细胞外基质组装、细胞黏附、骨骼形成等生物学过程, 位于细胞外基质和细胞-基质连接结构处, 影响细胞外基质成分结合和黏附分子结合等分子功能。这些结果与 THBS2 作为细胞外基质糖蛋白的特性相一致。KEGG

通路分析发现, THBS2 及其共表达基因主要富集在肌动蛋白细胞骨架、PI3K-AKT 信号通路、整合素信号通路和黏着斑等信号通路。PI3K-AKT 信号通路是肿瘤中最重要的信号通路之一, 参与调控细胞增殖、存活、代谢和迁移等多种生物学过程[18]。已有实验证明 THBS2 可能通过激活 PI3K-AKT 信号通路上皮间质转化导致结肠癌牛沙铂耐药性[19]。整合素信号通路和黏着斑与细胞黏附和迁移密切相关, THBS2 可能通过调节这些通路促进肿瘤细胞的侵袭和转移。

综上所述, 本研究通过生物信息学方法系统分析了 THBS2 在结肠癌中的表达特征、临床意义及潜在生物学功能。研究表明 THBS2 在结肠癌中高表达, 与患者预后不良相关, 其表达水平与病理分期、组织学亚型和年龄等临床病理特征相关, THBS2 在结肠癌中的过表达可能与启动子低甲基化密切相关。THBS2 可能通过调控肿瘤免疫微环境和参与 PI3K-AKT 信号通路等机制促进结肠癌的发生发展, 有望成为结肠癌诊断和预后评估新的生物标志物以及潜在的治疗靶点。

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] Cao, W., Chen, H., Yu, Y., Li, N. and Chen, W. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001474>
- [3] 王红, 曹梦迪, 刘成成, 等. 中国人群结直肠癌疾病负担: 近年是否有变? [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(10): 1654-1658.
- [4] Shin, A.E., Giancotti, F.G. and Rustgi, A.K. (2023) Metastatic Colorectal Cancer: Mechanisms and Emerging Therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 222-236. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.01.003>
- [5] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* (2022) The STRING Database in 2023: Protein-Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- [6] Ma, H., He, Z., Chen, J., Zhang, X. and Song, P. (2021) Identifying of Biomarkers Associated with Gastric Cancer Based on 11 Topological Analysis Methods of Cytosubba. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 3347. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79235-9>
- [7] Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T. and Zhang, Z. (2019) GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- [8] Li, T., Fu, J., Zeng, Z., Cohen, D., Li, J., Chen, Q., *et al.* (2020) TIMER2.0 for Analysis of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *Nucleic Acids Research*, **48**, W509-W514. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407>
- [9] Digre, A. and Lindskog, C. (2020) The Human Protein Atlas—Spatial Localization of the Human Proteome in Health and Disease. *Protein Science*, **30**, 218-233. <https://doi.org/10.1002/pro.3987>
- [10] Chandrashekar, D.S., Karthikeyan, S.K., Korla, P.K., Patel, H., Shovon, A.R., Athar, M., *et al.* (2022) UALCAN: An Update to the Integrated Cancer Data Analysis Platform. *Neoplasia*, **25**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.01.001>
- [11] Vasaikar, S.V., Straub, P., Wang, J. and Zhang, B. (2017) LinkedOmics: Analyzing Multi-Omics Data within and across 32 Cancer Types. *Nucleic Acids Research*, **46**, D956-D963. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1090>
- [12] Li, A., Zhang, K., Zhou, J., Li, M., Fan, M., Gao, H., *et al.* (2024) Bioinformatics and Experimental Approach Identify Lipocalin 2 as a Diagnostic and Prognostic Indicator for Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Biological Macromolecules*, **272**, Article ID: 132797. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132797>
- [13] Zhang, C., Hu, C., Su, K., Wang, K., Du, X., Xing, B., *et al.* (2021) The Integrative Analysis of Thrombospondin Family Genes in Pan-Cancer Reveals That THBS2 Facilitates Gastrointestinal Cancer Metastasis. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 4405491. <https://doi.org/10.1155/2021/4405491>
- [14] Lu, Y., Kong, X., Zhong, W., Hu, M. and Li, C. (2021) Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Value of the Thrombospondin Family in Gastric Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 647095. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.647095>
- [15] Ren, Y., Ming, R., Zuo, A., Liu, S., Ba, Y., Zhang, Y., *et al.* (2025) Cancer-Associated Fibroblasts Drive Lung Adenocarcinoma Progression via THBS2-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition. *Oncogene*, **44**, 4284-4297.

<https://doi.org/10.1038/s41388-025-03569-9>

- [16] Nan, P., Dong, X., Bai, X., Lu, H., Liu, F., Sun, Y., *et al.* (2022) Tumor-Stroma TGF- β 1-THBS2 Feedback Circuit Drives Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression via Integrin α v β 3/CD36-Mediated Activation of the MAPK Pathway. *Cancer Letters*, **528**, 59-75. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.025>
- [17] Zi, R., Zhao, X., Liu, L., Wang, Y., Zhang, R., Bian, Z., *et al.* (2025) Metabolic-Immune Suppression Mediated by the SIRT1-CX3CL1 Axis Induces Functional Enhancement of Regulatory T Cells in Colorectal Carcinoma. *Advanced Science*, **12**, e2404734. <https://doi.org/10.1002/advs.202404734>
- [18] 胡晓青, 于慧美, 沈璐妍, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与线粒体稳态在疾病治疗中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 2072-2076.
- [19] Zhou, X., Han, J., Zuo, A., Ba, Y., Liu, S., Xu, H., *et al.* (2024) THBS2+ Cancer-Associated Fibroblasts Promote EMT Leading to Oxaliplatin Resistance via COL8A1-Mediated PI3K/AKT Activation in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02180-y>