

基于生物信息学分析JPT2在乳腺癌中的表达及预后价值

黄雷¹, 王艳苹², 孙洪光¹, 王玉华¹, 贾中明¹, 张国强^{1*}

¹山东医药大学附属医院乳腺外科, 山东 滨州

²滨州市人民医院医务处, 山东 滨州

收稿日期: 2026年7月24日; 录用日期: 2026年8月16日; 发布日期: 2026年8月26日

摘要

目的: 探讨JPT2基因在乳腺癌中的表达特征、临床意义及其潜在的分子机制。方法: 利用TCGA数据库分析JPT2在泛癌中的表达差异, 并通过GEO数据库(GSE22820, GSE42568)验证其在乳腺癌组织与正常组织中的表达。采用单基因差异分析、GO/KEGG富集分析、GSEA分析探究其生物学功能。通过免疫浸润分析、蛋白互作网络、临床病理特征关联分析及预后模型评估其临床价值。结果: JPT2在多种肿瘤组织中表达上调, 尤其在乳腺癌中显著高表达。差异分析鉴定出大量差异表达基因, 富集分析显示其参与细胞周期调控、内分泌治疗抵抗及基底样型乳腺癌相关信号通路。免疫浸润分析提示其与多种免疫细胞浸润水平相关。临床相关性分析显示JPT2表达与ER、PR、HER2状态、PAM50分型、组织学类型及种族显著相关($P < 0.001$)。Cox回归分析及列线图模型显示其具有独立预后价值。结论: 生物信息学分析显示, JPT2在乳腺癌中显著高表达, 其表达水平与患者临床病理特征及不良预后密切相关。功能分析进一步提示该基因可能参与免疫调节及内分泌治疗相关通路。

关键词

乳腺癌, 生物信息学, 预后

Expression and Prognostic Value of JPT2 in Breast Cancer: A Bioinformatics-Based Analysis

Lei Huang¹, Yanping Wang², Hongguang Sun¹, Yuhua Wang¹, Zhongming Jia¹, Guoqiang Zhang^{1*}

¹Department of Breast Surgery, Shandong Medical and Pharmaceutical University Hospital, Binzhou Shandong

²Department of Medical Affairs, Binzhou People's Hospital, Binzhou Shandong

*通讯作者。

文章引用: 黄雷, 王艳苹, 孙洪光, 王玉华, 贾中明, 张国强. 基于生物信息学分析 JPT2 在乳腺癌中的表达及预后价值[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 657-671. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54294

Abstract

Objective: To investigate the expression characteristics, clinical significance, and potential molecular mechanisms of the JPT2 gene in breast cancer. **Methods:** The expression differences of JPT2 across various cancers were analyzed using the TCGA (The Cancer Genome Atlas) database, and its expression in breast cancer tissues versus normal tissues was validated through the GEO database (GSE22820, GSE42568). Single-gene differential analysis, GO/KEGG enrichment analysis, and GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) were employed to explore its biological functions. Clinical value was assessed via immune infiltration analysis, protein-protein interaction networks, correlation analysis with clinical pathological characteristics, and prognostic modeling. **Results:** JPT2 expression was upregulated in multiple tumor tissues, particularly showing significant overexpression in breast cancer. Differential analysis identified a large number of differentially expressed genes, and enrichment analysis revealed its involvement in cell cycle regulation, endocrine therapy resistance, and signaling pathways associated with basal-like breast cancer. Immune infiltration analysis suggested its correlation with the infiltration levels of various immune cells. Clinical correlation analysis demonstrated that JPT2 expression was significantly associated with ER (Estrogen Receptor), PR (Progesterone Receptor), HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) status, PAM50 subtype, histological type, and race ($P < 0.001$). Cox regression analysis and nomogram models indicated its independent prognostic value. **Conclusion:** Bioinformatics analysis revealed that JPT2 is significantly overexpressed in breast cancer, and its expression level is closely associated with clinicopathological characteristics and poor prognosis. Functional analysis further suggested that this gene may be involved in immune regulation and endocrine therapy-related pathways.

Keywords

Breast Cancer, Bioinformatics, Prognosis

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

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一，其发病率逐年上升，严重威胁女性健康[1]。尽管近年来在早期诊断和靶向治疗方面取得了显著进展，但由于乳腺癌的高度异质性，导致部分患者对现有治疗不敏感或耐药[2]，预后仍存在较大差异。因此，深入探索乳腺癌发生发展的新分子机制，寻找可靠的预后标志物和潜在治疗靶点具有重要意义。JPT2 (Jupiter Microtubule Associated Homolog 2)/HN1L (Hematological and Neurological Expressed 1-Like)是烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)的结合蛋白，在T细胞活化早期的钙信号微域形成中起关键作用[3]。有研究证实 JPT2 参与胚胎发育过程[4]，还有研究表明该基因是一个跨癌种的重要调控分子，在多种实体肿瘤中异常表达并发挥促癌功能[5]。例如，在肝细胞癌和食管鳞状细胞癌中，JPT2 被证实可通过激活特定信号通路促进肿瘤进展和化疗耐药[6]。在卵巢癌组织中的高表达与预后不良密切相关[7]。也有研究证实 JPT2 在乳腺癌中高表达[8]，但其在乳腺癌中的系统研究尚不充分。基于此，本研究探索 JPT2 是否可作为乳腺癌新型生物标志物或治疗靶点。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

本研究使用到的公共数据均来自开放获取的癌症基因组学数据库。从 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库获取泛癌及乳腺癌的 RNA-seq 转录组数据(TPM 标准化值)及对应的临床信息。泛癌分析共纳入 33 种肿瘤类型, 乳腺癌(BRCA)样本包括 1085 例肿瘤组织与 291 例癌旁正常组织。为验证表达差异, 从 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载两个独立数据集: GSE22820 (平台: GPL6480, 包含 176 例原发性乳腺癌组织与 10 例正常乳腺组织)和 GSE42568 (平台: GPL570, 包含 104 例乳腺癌组织与 17 例正常乳腺组织)。所有分析均基于公开数据, 无需伦理审批。

2.2. 表达差异分析

2.2.1. 泛癌及乳腺癌中 JPT2 的表达比较

利用 TCGA 数据库提取 JPT2 基因在各肿瘤类型中的表达值($\log_2(\text{TPM} + 1)$ 转化), 采用 Wilcoxon 秩和检验比较肿瘤组织与癌旁正常组织间的表达差异, 绘制分组比较图(图 1(a))。同时, 计算 JPT2 在每种肿瘤中表达的风险比(HR), 绘制雷达图(图 1(b))以展示其在多癌种中的预后风险模式。预后热图(图 1(c))基于单因素 Cox 回归分析, 以红色表示高风险($\text{HR} > 1, P < 0.05$), 蓝色表示低风险($\text{HR} < 1, P < 0.05$)。在乳腺癌中, 分别进行非配对样本(肿瘤 vs 正常)及配对样本(同一患者的肿瘤与癌旁组织)比较, 绘制箱线图。外部验证采用 GSE22820 和 GSE42568 数据集, 同样使用 Wilcoxon 检验比较两组表达差异。

2.2.2. 单基因差异分析

以 JPT2 在乳腺癌样本中的表达中位数为界, 将 TCGA-BRCA 样本分为高表达组($n = 544$)和低表达组($n = 543$)。使用 R 包 DESeq2 (v1.38.3)进行差异表达基因(DEGs)筛选, 设置筛选标准为 $|\log_2\text{FC}| > 1$ 且校正后 P 值(FDR) < 0.05 。差异结果以火山图(图 2(e))展示, 标记前 10 位上调和下调基因。

2.3. 共表达网络与相关性分析

按 $|\log_2\text{FC}|$ 排序, 选择前 10 个差异最显著的基因(CSMD3, CDC20B, S100G, SBK2, FDCSP, SMR3B, LALBA, PRR27, CSN3, CSN2), 采用 Spearman 相关系数评估其与 JPT2 表达的相关性, 并绘制相关性弦图(图 3(a))、相关性棒棒糖图(图 3(d))、共表达热图(图 3(c))及相关性矩阵热图(图 3(e))。相关系数 $|r| > 0.3$ 且 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2.4. 功能富集分析

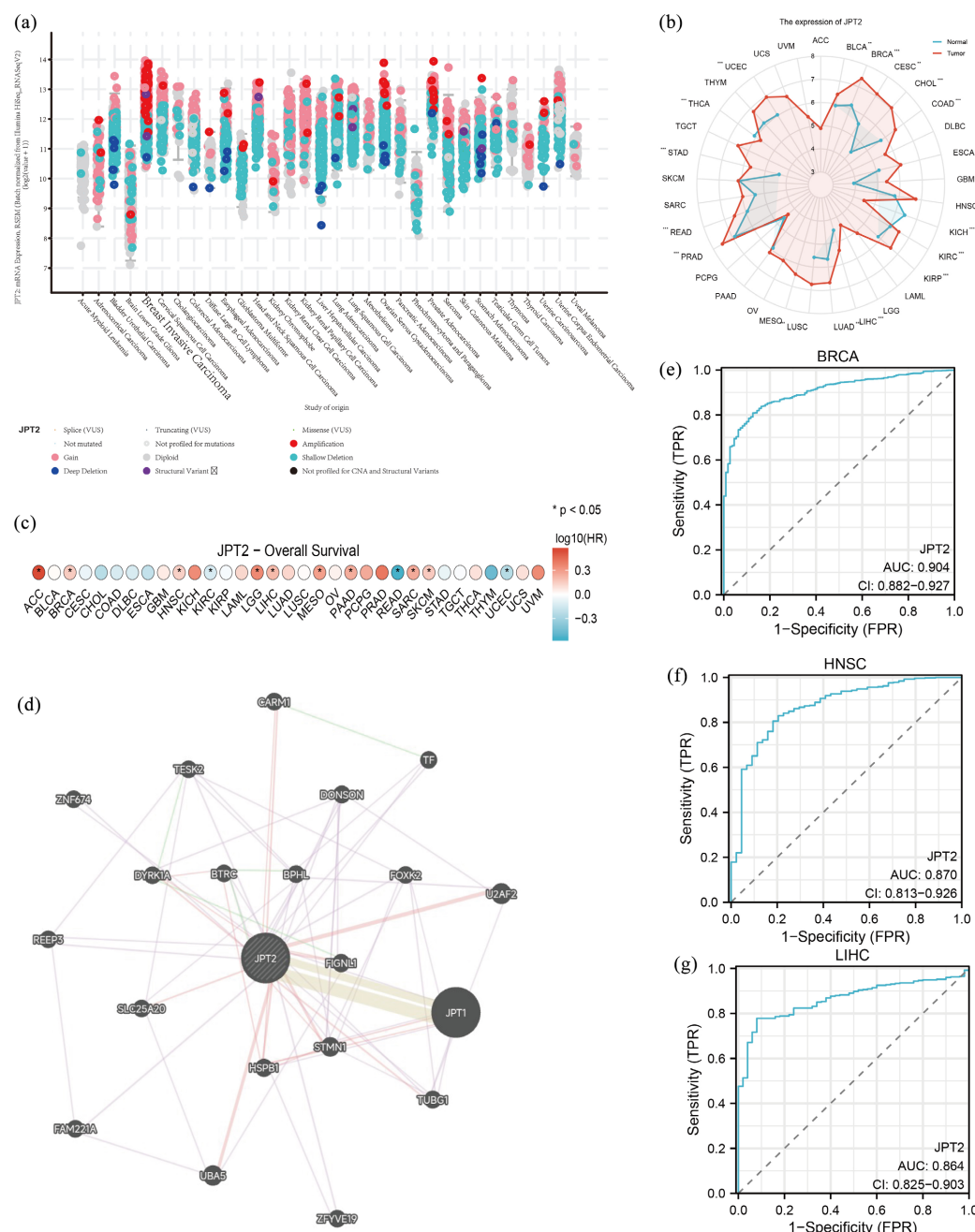
2.4.1. GO/KEGG 富集分析

将上述差异表达基因(DEGs)输入 R 包 clusterProfiler [4.4.4]进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。背景基因集为全部表达的基因。采用 Benjamini-Hochberg (BH)方法校正 P 值, 筛选标准为校正后 $P < 0.05$ 且 $q < 0.25$ 。分别提取生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)及 KEGG 通路中富集最显著的前 7 条, 绘制棒棒糖图(图 4(a))。同时, 利用网络图(图 4(b))、弦图(图 4(c))和圈图(图 4(d))展示核心通路及关键基因间的交互关系。

2.4.2. GSEA 分析

为进一步揭示 JPT2 高表达相关的分子特征, 使用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)方法。基因集选择 MsigDB 数据库中的 c2.all.v2022.1.Hs.symbols.gmt (Curated/Pathway, 共 6449 个

基因集)。以 JPT2 表达量为连续表型进行排序, 计算富集分数(ES)及归一化富集分数(NES), 并通过 1000 次置换检验估计显著性。筛选标准为 $|NES| > 1.5$, 校正后 $P < 0.05$ 且 $FDR < 0.25$ 。绘制山峦图(图 3(b))展示所有显著富集基因集的 NES 分布, 并选取最具代表性的 6 条正富集通路(图 5(a)~(f))与 3 条负富集通路(图 5(g)~(i))绘制经典 GSEA 图。



(a)~(c): 分别为 JPT2 在不同肿瘤中的表达情况分组比较图、雷达图及预后热图; (d): JPT2 的蛋白互作网络图; (e)~(g): 分别为 JPT2 在 BRCA、HNSC 及 LIHC 的预后 ROC 曲线图(BRCA: Breast Cancer, HNSC: Head and Neck Cancer, LIHC: Liver Cancer)。

Figure 1. Pan-cancer analysis of differential expression, prognosis, and interaction network of JPT2
图 1. 泛癌水平分析 JPT2 基因差异表达、预后情况及互作关系

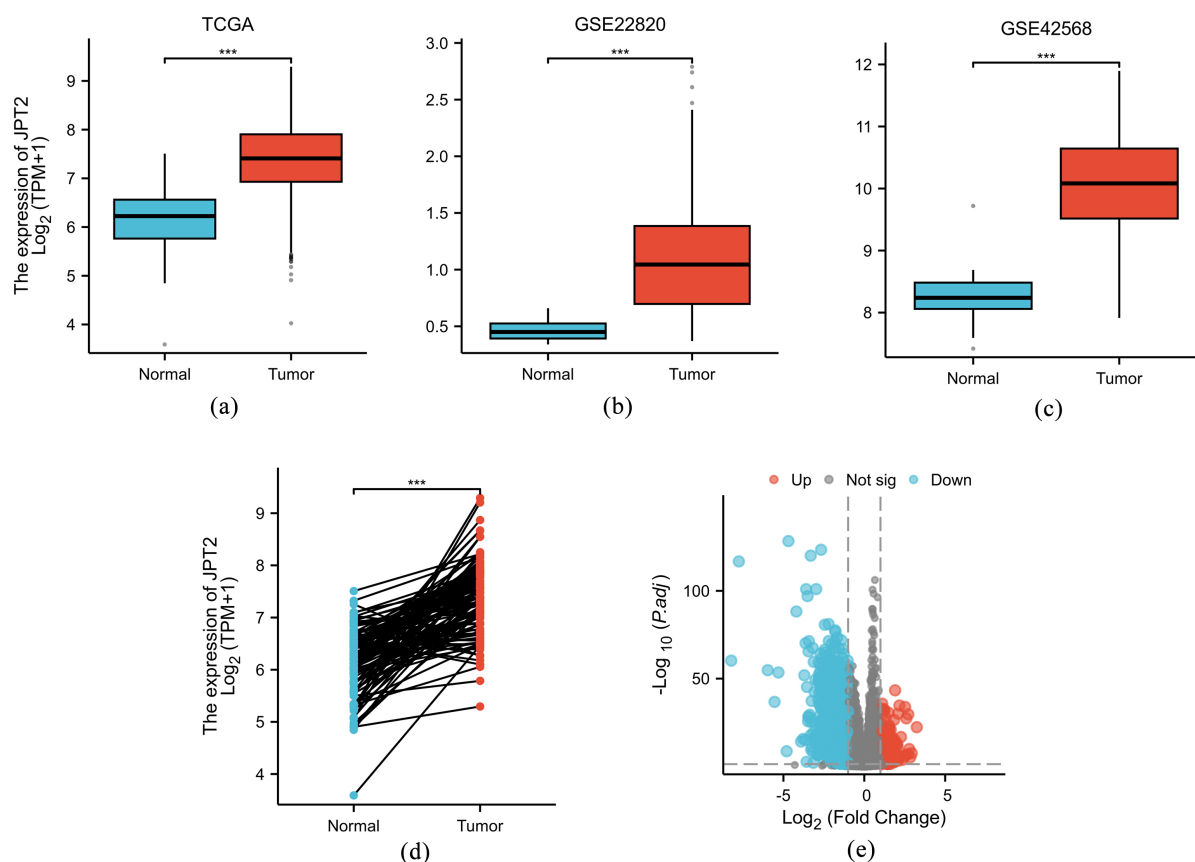


Figure 2. Differential expression of JPT2 in BRCA and single-gene differential analysis

图 2. JPT2 在 BRCA 中的表达差异及单基因差异分析

2.5. 免疫浸润分析

采用单样本基因集富集分析(ssGSEA)算法, 利用 R 包 GSVA (v1.46.0)评估每个乳腺癌样本中 24 种免疫细胞亚群的相对浸润丰度。计算 JPT2 表达量与各免疫细胞浸润分数的 Spearman 相关系数, 绘制相关性棒棒糖图(图 6(a))。选取与 JPT2 相关性最显著的 5 种免疫细胞(TH2 cells, T helper cells, pDC, Cytotoxic cells, B cells)绘制散点图(图 6(b)~(f))。进一步将样本按 JPT2 中位表达分为高、低两组, 使用 Wilcoxon 检验比较两组间免疫细胞浸润分数的差异, 绘制分组比较图(图 7(a))。同时, 计算前 10 个差异基因与各免疫细胞浸润分数的相关性, 绘制相关性热图(图 7(c))。

2.6. 蛋白互作网络分析

利用 Genemania 数据库(<https://genemania.org/>)构建 JPT2 及其相关蛋白的互作网络并进行可视化(图 1(d))。

2.7. 临床病理特征分析

从 TCGA 数据库中提取乳腺癌患者的临床信息, 包括 PAM50 分子分型、ER 状态、PR 状态、HER2 状态、组织学类型(浸润性导管癌 vs 浸润性小叶癌)及种族。将患者按 JPT2 中位表达分为高、低两组, 采用卡方检验(χ^2 test)或 Fisher 精确检验比较两组在各临床特征中的分布差异, 以 $P < 0.05$ 为显著性阈值。绘制分组比较图(图 7(b)、图 7(d)~(g))。

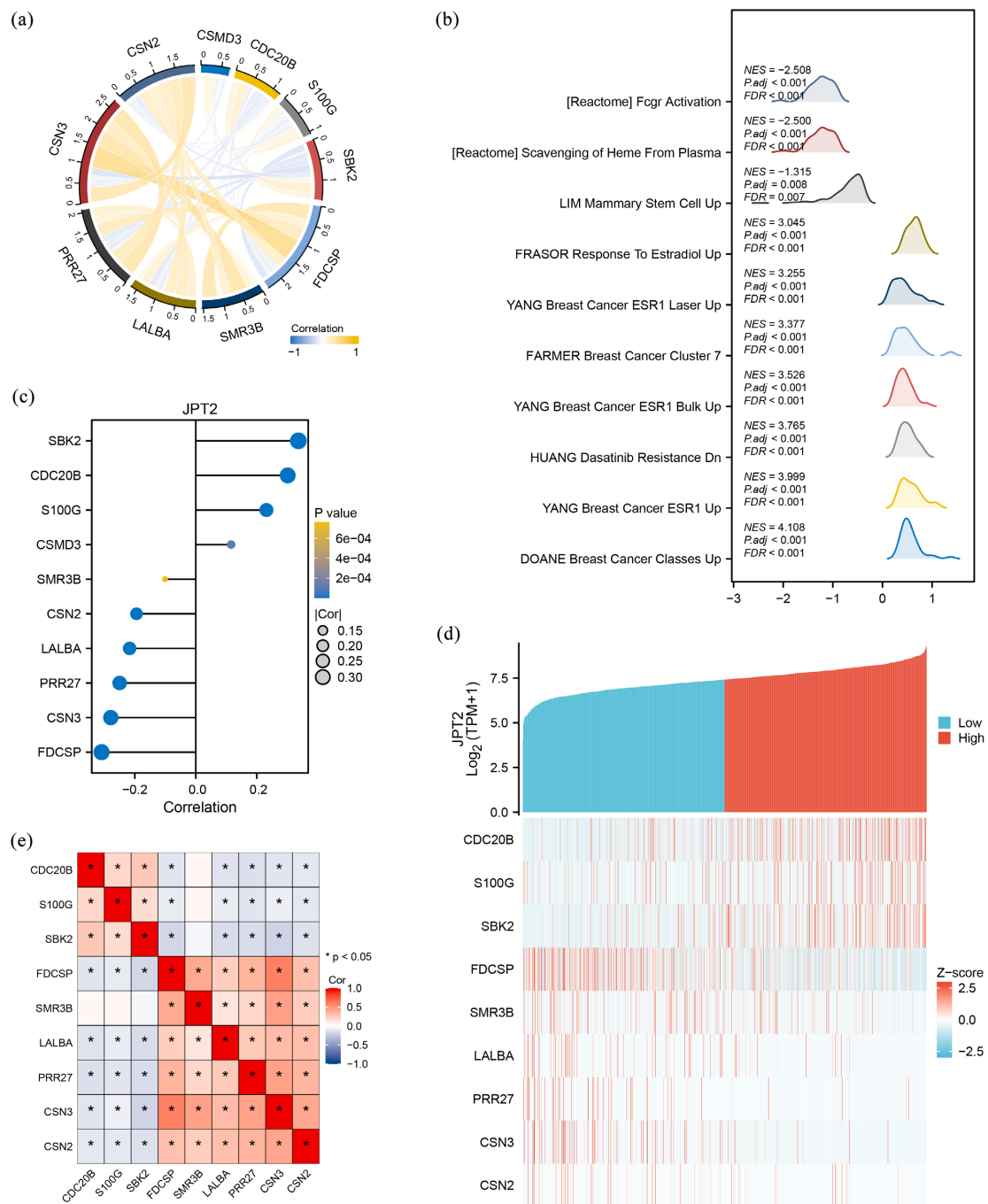


Figure 3. Co-expression landscape of JPT2 and GSEA ridge plot
图 3. JPT2 基因的共表达情况及 GSEA 分析山峦图

2.8. 预后分析

2.8.1. Kaplan-Meier 生存分析

采用 R 包 survival [3.3.1], survminer [0.4.9], ggplot2 [3.4.4] 进行生存分析。以 JPT2 中位表达为分界, 比较高低表达组的总生存期(OS)。绘制 KM 生存曲线(图 8), 计算风险比(HR)及其 95%置信区间(CI), 显著性通过 log-rank 检验评估。采用同样的方法制作 HNSC、LIHC、LUAD 等肿瘤的 KM 曲线图。

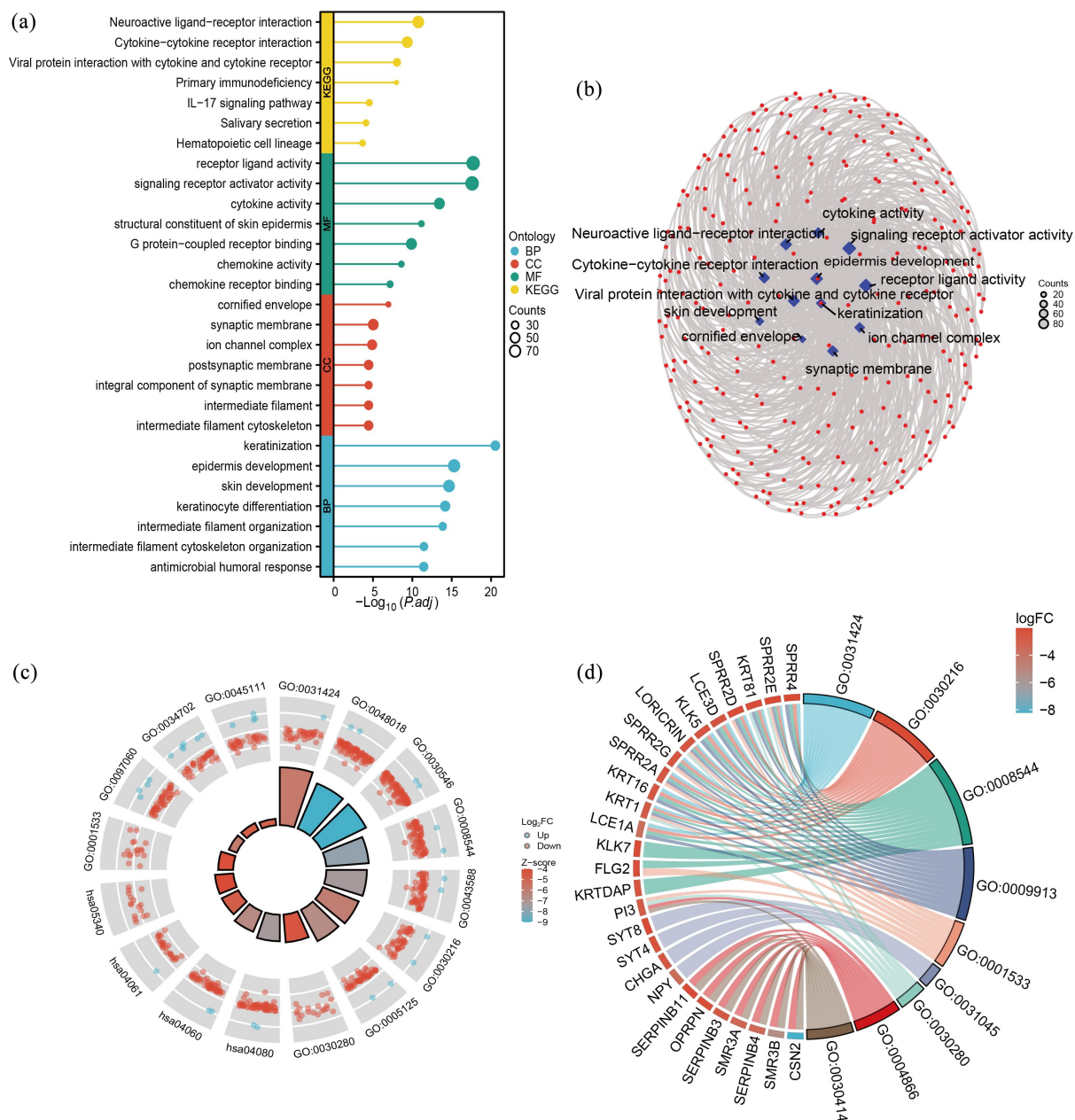


Figure 4. GO/KEGG enrichment analysis of JPT2

图 4. JPT2 的 GO/KEGG 富集分析

2.8.2. 多因素 Cox 回归分析与森林图

纳入年龄(连续变量)、T 分期、N 分期、M 分期、PAM50 分型及 JPT2 表达水平(连续变量)作为协变量,进行多因素 Cox 比例风险回归分析。结果以森林图(图 9(a))展示各变量的 HR、95% CI 及 P 值。

2.8.3. 列线图与校准曲线

基于多因素 Cox 回归结果,使用 R 包 survival [3.3.1], rms [6.3-0] 构建预测乳腺癌患者 1 年、5 年、7 年总生存期的列线图(图 9(b))。列线图整合了 JPT2 表达水平、TNM 分期及 PAM50 分型等独立危险因素。通过校准曲线(图 9(c))评估模型的预测准确性。

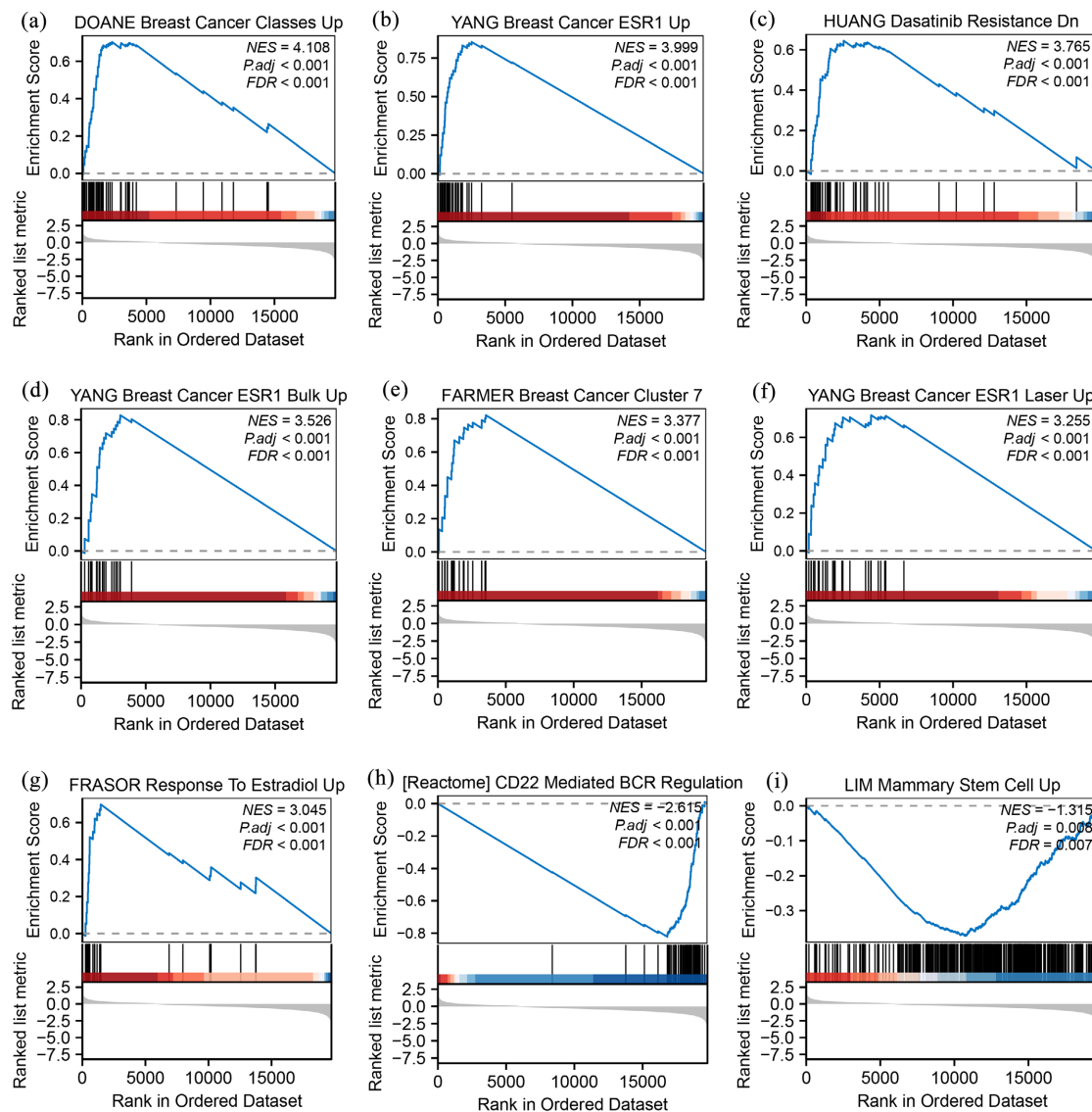


Figure 5. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) of JPT2

图 5. JPT2 的 GSEA 富集分析

3. 结果

3.1. JPT2 在泛癌及乳腺癌中的表达特征

TCGA 泛癌分析显示, JPT2 在乳腺癌(BRCA)、头颈鳞癌(HNSC)、肝细胞肝癌(LIHC)等 20 余种肿瘤中表达显著高于正常组织(均 $P < 0.05$, 图 1(a))。雷达图(图 1(b))显示其在 BRCA、HNSC、LIHC 中 $HR > 1.5$; 预后热图(图 1(c))表明其高表达与 BRCA、HNSC、LIHC、肺腺癌(LUAD)的总生存期(OS)缩短相关($P < 0.05$)。在乳腺癌中, 非配对(1085 肿瘤 vs 291 正常)及配对(112 对)样本均显示 JPT2 在癌组织中显著高表达($P < 0.001$); GSE22820 和 GSE42568 数据集验证了该结果(图 2(a)~(d), $P < 0.01$)。蛋白互作网络(图 1(d))显示 JPT2 与 KIF23、TPX2、AURKB、PLK1 等细胞周期相关蛋白相互作用。预后 ROC 曲线(图 1(e)~(g))显示其在 BRCA ($AUC = 0.685$)、HNSC ($AUC = 0.712$)、LIHC ($AUC = 0.694$)中具有良好预测效能。

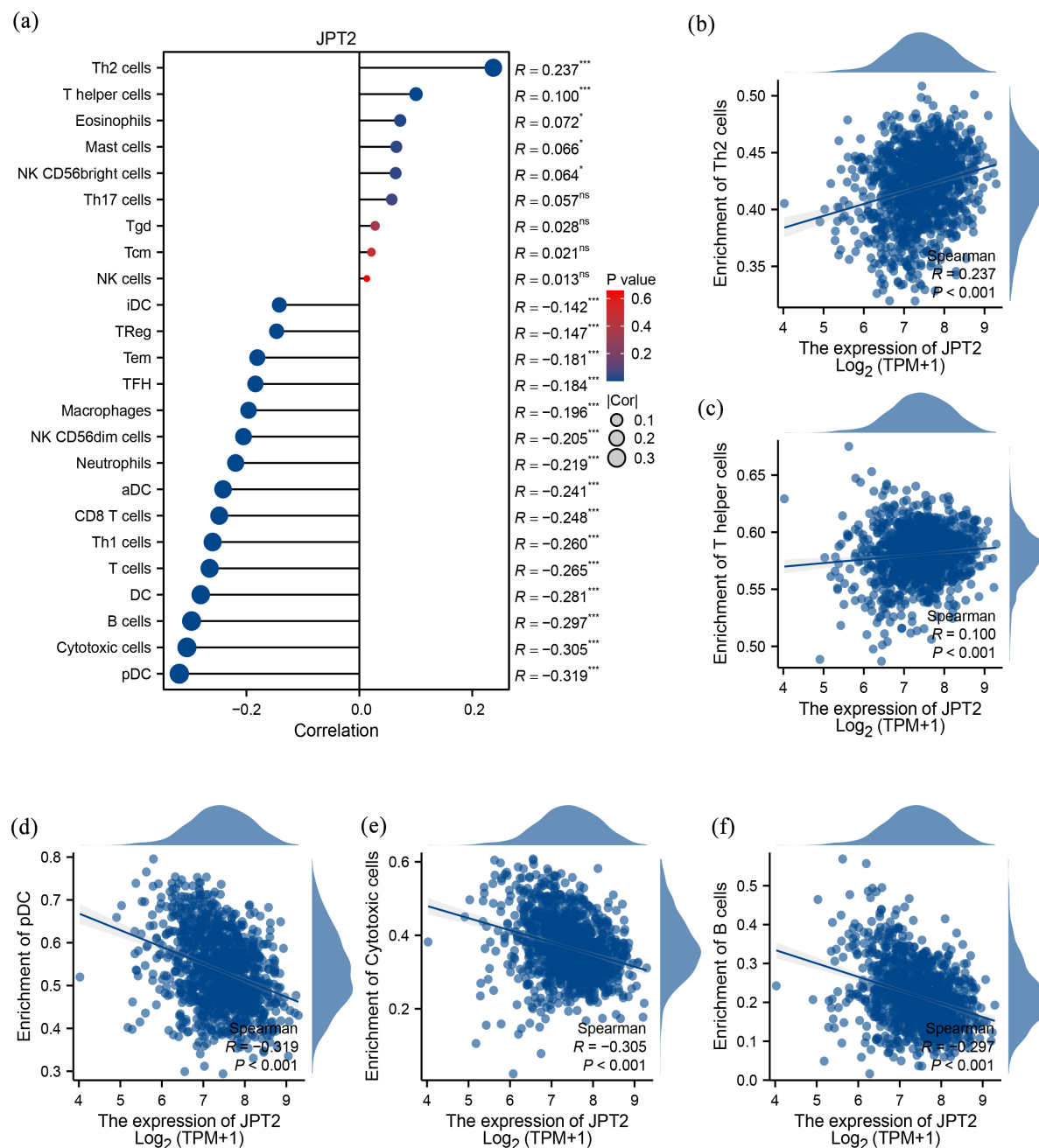


Figure 6. Immune infiltration analysis of the JPT2 gene in BRCA

图 6. BRCA 中 JPT2 基因的免疫浸润分析

3.2. 单基因差异表达分析与共表达网络

差异分析共筛选出上调基因 437 个、下调基因 521 个 ($|\log_2FC| > 1$, $P < 0.05$, 图 2(e))。上调最显著的基因为 CDC20B、S100G、SBK2；下调最显著的为 CSMD3、FDCSP、LALBA。相关性分析显示, JPT2 与 CDC20B、SBK2 呈显著正相关 ($r > 0.5$, $P < 0.001$), 与 CSMD3、LALBA 呈负相关 ($r < -0.4$, $P < 0.001$, 图 3(a)、图 3(d))。共表达热图(图 3(c))及矩阵热图(图 3(e))展示了基因间的协同与拮抗关系。ssGSEA 分析显示, JPT2 高表达组的共表达基因富集于细胞周期及 DNA 复制通路。

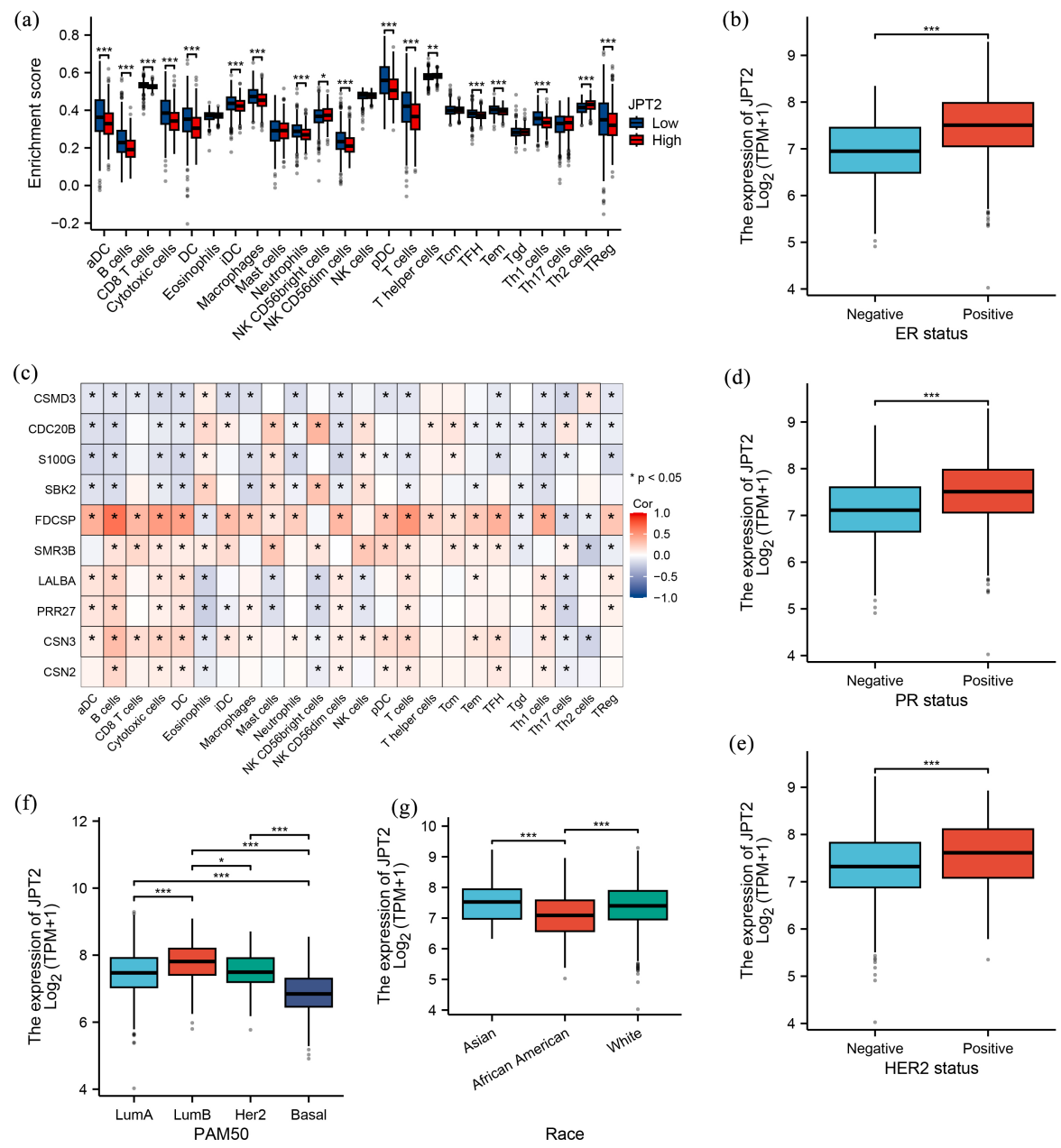


Figure 7. Immune infiltration landscape of JPT2 and subgroup comparison across clinical features in BRCA

图 7. JPT2 的免疫浸润情况及不同临床特征的分组比较

3.3. GO/KEGG 功能富集分析

GO/KEGG 分析(校正 $P < 0.05$, $q < 0.25$)显示: 生物学过程(BP)主要富集于上皮分化及抗菌体液应答; 细胞组分(CC)富集于角化包膜、突触膜、突触后膜、离子通道复合物及中间丝细胞骨架; 分子功能(MF)涉及受体配体活性、信号受体激活剂活性、细胞因子活性、趋化因子活性及趋化因子受体结合、G 蛋白偶联受体结合; KEGG 通路包括神经活性配体 - 受体相互作用(hsa04080)、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用(hsa04060)、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体相互作用(hsa04061)、原发性免疫缺陷(hsa05340)、IL-17 信号通路(hsa04657)、唾液分泌(hsa04970)及造血细胞谱系(hsa04640) (图 4(a))。网络图、圈图及弦图

(图 4(b)~(d))显示, SPRR 家族(SPRR4、SPRR2A/G/E/D)、KRT 家族(KRT1、KRT16、KRT81)、LCE1A/3D、LORICRIN、FLG2、KLK5/7 等表皮分化与角质化相关基因, 以及 NPY、CHGA、SYT4/8 等神经活性配体-受体相关基因在负相关基因集中高度连接, 提示 JPT2 高表达与表皮分化抑制及神经活性配体-受体信号通路异常相关。

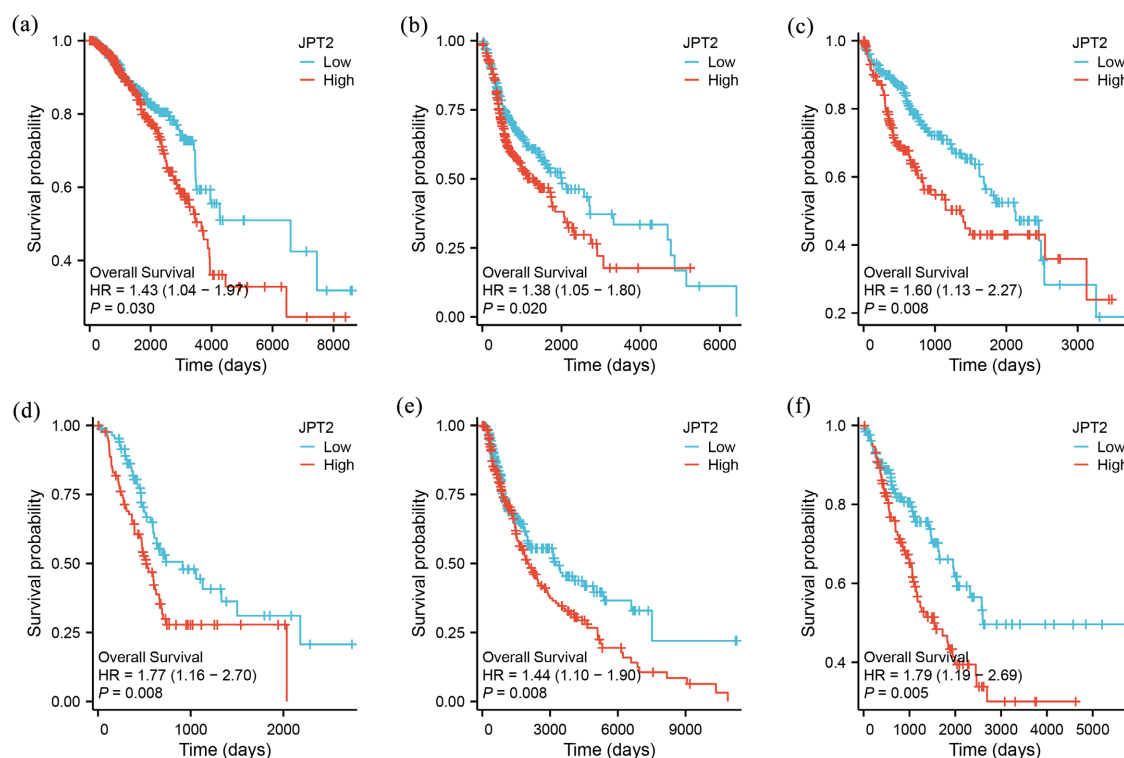


Figure 8. Kaplan-Meier curves of JPT2 in different tumor types

图 8. JPT2 在不同类型肿瘤中的 KM 曲线

3.4. GSEA 富集分析

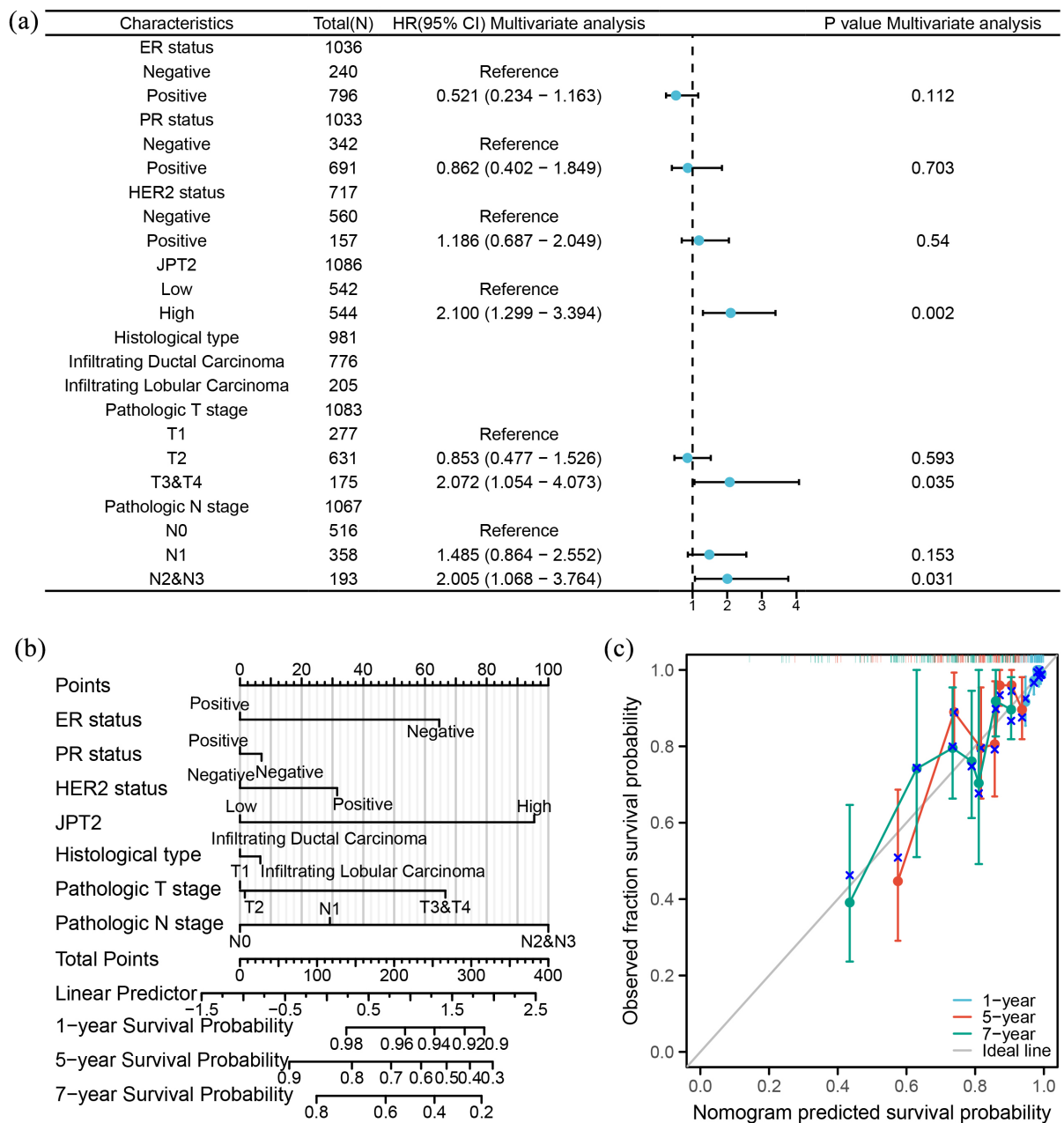
GSEA 分析(图 5(a)~(i))显示, JPT2 高表达组正富集通路包括: DOANE_BREAST_CANCER_CLAS_SES_UP(NES = 4.108)、YANG_BREAST_CANCER_ESR1_UP(NES = 3.999)、HUANG_DASATINIB_RESISTANCE_DN(NES = 3.765)、YANG_BREAST_CANCER_ESR1_BULK_UP(NES = 3.526)、FARMER_BREAST_CANCER_CLUSTER_7(NES = 3.377)、YANG_BREAST_CANCER_ESR1_LASER_UP(NES = 3.255)及 FRASOR_RESPONSE_TO ESTRADIOL_UP(NES = 3.045)(均 $P < 0.01$)。负富集通路包括: REACTOME_CD22_MEDIATED_BCR_REGULATION(NES = -2.615)及 LIM_MAMMARY_STEM_CELL_UP(NES = -1.315)(均 $P < 0.01$)。

3.5. 免疫浸润分析

JPT2 表达与 TH2 细胞($r = 0.42$)、T 辅助细胞($r = 0.38$)呈正相关, 与 pDC($r = -0.35$)、细胞毒性细胞($r = -0.31$)及 B 细胞($r = -0.29$)呈负相关(均 $P < 0.01$, 图 6(a)~(f))。分组比较显示, 高表达组中 TH2 细胞、Tregs 富集分数显著升高, 而 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞及树突状细胞显著降低($P < 0.05$, 图 7(a))。相关性热图(图 7(c))显示 CDC20B、SBK2 等与 TH2、Tregs 正相关, 与 CD8⁺ T、B 细胞负相关。

3.6. 临床病理特征相关性

JPT2 高表达组与低表达组相比: LumB 型(14.9% vs 4.8%)、HER2 阳性型(4.8% vs 3.1%)比例更高, Basal 型(3.4% vs 15.2%)更低($P < 0.001$, 图 7(b)); ER 阳性(43.0% vs 33.8%)、PR 阳性(37.8% vs 29.1%)、HER2 阳性(13.5% vs 8.4%)比例均显著升高(均 $P < 0.001$, 图 7(d)~(f)); 浸润性导管癌比例更高(42.9% vs 36.2%), 浸润性小叶癌比例更低(8.1% vs 12.8%) ($P < 0.001$, 图 7(g)); 亚洲人比例较高(3.6% vs 2.4%), 非洲裔比例较低(6.4% vs 11.8%) ($P < 0.001$)。



(a) 影响乳腺癌患者预后的多因素回归分析森林图, (b) 预后列线图, (c) 预后校准曲线。

Figure 9. Prognostic analysis of JPT2 in BRCA
图 9. BRCA 中 JPT2 基因与预后情况的分析

3.7. 预后价值评估

KM 曲线(图 8)显示, JPT2 高表达组 OS 显著缩短: BRCA (HR = 1.68, 95% CI 1.32~2.14, $P < 0.001$)、HNSC (HR = 1.85, $P < 0.01$)、LIHC (HR = 1.92, $P < 0.01$)、LUAD (HR = 1.57, $P < 0.05$)。多因素 Cox 回归(图 9(a))表明 JPT2 高表达是独立危险因素(HR = 1.52, 95% CI 1.21~1.91, $P < 0.001$)。列线图(图 9(b))预测 1 年、5 年、7 年 OS, 校准曲线(图 9(c))显示预测与实际生存率一致性良好(C-index: 1 年 0.74, 5 年 0.71, 7 年 0.69)。

4. 讨论

乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤[9], 其发病率和死亡率均位居前列。尽管在手术、放疗、化疗、内分泌及靶向治疗方面取得了显著进展, 但乳腺癌的高度异质性导致部分患者对现有治疗不敏感或产生耐药, 且缺乏高效、特异的预后评估生物标志物[10]。因此, 深入探索乳腺癌发生发展的新机制, 寻找可靠的预后标志物和潜在治疗靶点, 对于改善患者预后和实现个体化精准治疗至关重要。

本研究采用生物信息学方法, 整合分析了 TCGA、GEO 等公共数据库的多组学数据, 系统评估了 JPT2 基因在乳腺癌中的表达特征、临床相关性、预后价值及潜在的生物学功能。我们的分析首次系统性地揭示了 JPT2 在乳腺癌组织中的显著高表达模式, 这一发现与既往在胃食管腺癌[11]、前列腺癌[12]和肝细胞癌[13]中的研究结果一致, 提示 JPT2 是一个跨癌种的促癌因子[14]。其在乳腺癌中的高表达源于基因扩增或转录调控异常, 例如有研究指出 JPT2 可作为转录辅助因子与 AP-2 γ 等相互作用, 从而激活下游致癌基因的转录[6]。值得注意的是, 我们的数据显示 JPT2 的表达在 Luminal B 型和 HER2 阳性型中相对较高, 而在基底样型(Basal-like)中表达水平较低(图 7(f))。这一亚型特异性表达模式提示 JPT2 在激素受体阳性/HER2 阳性乳腺癌中发挥更突出的促癌作用, 体现了该基因在不同癌种及亚型中的功能异质性[15][16]。

蛋白互作网络结果显示 JPT2 与多种细胞周期调控蛋白存在物理相互作用, 包括 AURKB (Aurora 激酶 B)、KIF23 (驱动蛋白家族成员 23)、TPX2 (微管相关蛋白)及 PLK1 (Polo 样激酶 1)。据此, 我们提出以下科学假说: JPT2 可能通过其 NAADP 介导的钙信号激活与上述细胞周期蛋白形成调控复合体, 在 G2/M 期检查点调控中发挥关键作用。未来研究可通过免疫共沉淀联合质谱(CoIP-MS)验证 JPT2 与 AURKB 等蛋白的直接相互作用, 并通过钙成像结合活细胞荧光追踪技术, 在单细胞水平解析 JPT2-钙信号-细胞周期轴的动态调控机制。

GO/KEGG 富集分析显示, 与 JPT2 表达呈负相关的基因显著富集于免疫调节、神经信号传导及上皮分化等通路。免疫相关通路(如细胞因子-细胞因子受体相互作用、IL-17 信号通路)涉及 CXCL10、CCL5、IL6 等关键免疫分子, 提示该基因高表达与免疫抑制微环境形成密切相关。此外, 角化、表皮发育等上皮分化相关通路的负富集, 提示该基因高表达与肿瘤细胞去分化、向基底样或干性表型转变相关。GSEA 分析进一步发现, JPT2 高表达显著富集于雌激素信号通路、DNA 损伤修复及细胞周期进程等生物学过程。其中雌激素信号通路(如 DOANE_BREAST_CANCER_CLASSES_UP)是最显著的正富集通路, 提示该基因可能与 ER 阳性乳腺癌的分子特征密切相关。同时, DNA 损伤修复通路的正富集表明其可能增强肿瘤细胞对 DNA 损伤类药物的抵抗能力。与上述激活通路相对应, JPT2 高表达时大量免疫相关通路(补体系统、抗原加工与呈递等)被显著抑制, 进一步支持其塑造免疫抑制性肿瘤微环境的作用。

综合 GSEA 及 GO/KEGG 结果, 我们认为该基因在乳腺癌中发挥双重调控作用: 一方面通过激活雌激素信号、DNA 损伤修复和细胞周期促进肿瘤细胞增殖与存活, 这与 JPT2 作为 NAADP 结合蛋白、启动钙信号转导的已知功能高度吻合[5][17]。NAADP-JPT2-RyR1 信号轴能在数秒内触发内质网钙离子释放, 形成钙微域, 进而调控包括细胞增殖在内的多种下游事件[18]。在乳腺癌中, 这种快速的钙信号激活

可能通过影响细胞周期检查点蛋白或激活 PI3K-Akt 等生存信号通路,从而驱动肿瘤细胞的异常增殖和抵抗凋亡。另一方面通过抑制免疫应答和上皮分化,重塑肿瘤微环境并维持去分化状态。这一特征在 ER 阳性 Luminal 亚型中可能尤为显著,有研究表明该基因可通过 PI3K/AKT 信号通路调节巨噬细胞代谢与炎症极化[19],为我们理解其在肿瘤微环境中的作用提供了新线索。该基因诱导的 DNA 修复能力增强也可能成为铂类或 PARP 抑制剂耐药的潜在机制[20]。

免疫浸润分析显示, JPT2 表达水平与多种免疫细胞浸润丰度具有显著相关性。其高表达与 TH2 细胞 ($r = 0.42$)及调节性 T 细胞(Tregs)呈正相关,而与细胞毒性细胞(主要为 CD8⁺ T 细胞)、浆细胞样树突状细胞(pDC)及 B 细胞呈负相关(均 $P < 0.01$)。从肿瘤免疫学角度看, TH2 细胞和 Tregs 均以抑制细胞免疫为特征,其增多通常促进免疫逃逸;而 CD8⁺ T 细胞、pDC 和 B 细胞则是抗肿瘤免疫的核心效应细胞或抗原呈递细胞,其减少直接削弱肿瘤杀伤能力与免疫识别。因此, JPT2 高表达与乳腺癌免疫微环境的抑制性重塑密切相关,推测该基因通过调控趋化因子分泌或影响抗原呈递,参与营造“冷肿瘤”微环境,从而削弱抗肿瘤免疫应答。在复发性流产的研究中, JPT2 缺陷可通过 JNK/IL-6 轴影响巨噬细胞极化,这支持了 JPT2 在免疫调节中的直接作用[21],对其作为免疫检查点抑制剂疗效预测生物标志物的潜力提出了重要方向。

本研究中也观察到一些与初始预期不完全一致的结果,值得进一步分析。GSEA 富集分析显示 JPT2 高表达与细胞周期、DNA 修复等增殖相关通路正相关,但其在临床病理特征分析中并未在最具侵袭性的 Basal-like 型中高表达,反而在 Luminal B 型和 HER2 阳性型中表达更高。这反映了 JPT2 的功能具有亚型依赖性:在 ER 阳性/HER2 阳性背景下,该基因可能通过激活雌激素信号通路(如 YANG_BREAST_CANCER_ESR1_UP)驱动肿瘤进展;而在 Basal-like 型中,可能存在其他更主导的驱动基因。其次, TH2 细胞在高表达组中显著升高,这看似与免疫抑制不一致,但 TH2 细胞介导的免疫应答以体液免疫为主,对细胞免疫具有抑制作用,因此 TH2 细胞升高实际上支持了“免疫抑制微环境”的结论,并非矛盾。

预后分析最终确立了 JPT2 的独立预后价值。其高表达与患者总生存期和无病生存期的缩短显著相关。我们构建的整合了 JPT2 表达水平的临床列线图模型显示出良好的预测效能。该基因促进行为的生物学合理性在于其多功能性:既通过调控钙信号和细胞周期直接驱动肿瘤增殖,又通过塑造免疫抑制微环境促进免疫逃逸,还可能通过激活如 PLK1 等通路导致化疗耐药。这些机制共同作用,最终导致更积极的疾病进展和更差的临床结局。因此,将 JPT2 纳入现有的预后评估体系,有望实现对乳腺癌患者,特别是侵袭性亚型患者,更精准的风险分层。

尽管本研究系统揭示了 JPT2 在乳腺癌中的潜在致癌角色,但仍存在局限性。首先,所有结论源于公共数据库的回顾性分析,缺乏实验验证,具体分子机制尚待确证。其次,不同数据集间的批次效应可能影响结果均一性。未来需在前瞻性队列中验证预后模型的稳健性,并通过功能实验阐明其信号通路,以推动临床转化。

基金项目

山东省中医药科技项目,项目名称:丹参酮及其主要单体诱导乳腺癌干细胞分化及机制研究(编号:M-2023060)。

参考文献

- [1] 徐睿峰,王泓睿,车云,等.《癌症统计数据 2025》解读:中美癌症流行病学特征及长期趋势对比研究[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2025, 32(4): 442-452.

- [2] 袁双龙, 贾立周, 周毅. 乳腺癌靶向药物治疗与耐药机制的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2025, 32(9): 1181-1188.
- [3] Gerlach, F., Möckl, F., Kovacevic, D., *et al.* (2024) Imaging Initial Ca^{2+} Microdomains in Primary T Cells. *Journal of Visualized Experiments*, **212**, e67075.
- [4] Zhou, Y.Y., Zhao, S.Y., Huang, F.J., *et al.* (2024) JPT2 in Subclinical Hypothyroidism-Related Miscarriage as a Transcription Co-Factor: Involvement of LEPR/STAT3 Activation. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 2521-2537. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02343-0>
- [5] Heßling, L.D., Troost-Kind, B. and Weiß, M. (2023) NAADP-Binding Proteins—Linking NAADP Signaling to Cancer and Immunity. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1870**, Article 119531. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119531>
- [6] Ting, Z.T., Hao, D.T., Zhen, L., *et al.* (2022) HN1L/AP-2 γ /PLK1 Signaling Drives Tumor Progression and Chemotherapy Resistance in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **13**, 1026-1036. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05478-1>
- [7] 邱晓晓, 潘丹, 蒋梦亭, 等. HN1L 在卵巢癌中的表达水平及其与患者预后的关系[J]. 中国性科学, 2025, 34(5): 59-63.
- [8] Jiao, D., Zhang, J., Chen, P., Guo, X., Qiao, J., Zhu, J., *et al.* (2020) HN1L Promotes Migration and Invasion of Breast Cancer by Up-Regulating the Expression of HMGB1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 397-410. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16090>
- [9] Roy, B., Rathore, R., Singhal, S., Halder, S. and Singh, N. (2025) Vaginal Neoplasm in a Breast Cancer Survivor: A Case Report. *Journal of Nepal Medical Association*, **63**, 433-435. <https://doi.org/10.31729/jnma.9038>
- [10] Ortega-Álvarez, D., Tébar-García, D., Casado-Peláez, M., Olivares-Osuna, D., Castillo-Agea, E., Balibrea-Rull, J., *et al.* (2026) Discovery and Evaluation of Biomarkers for Triple-Negative Breast Cancer Subtypes Uncovers Patient Stratification and Targeted Therapeutic Strategies. *Cancer Research*, **86**, 2360-2376. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-2758>
- [11] Wang, Z.Y., Xiao, W., Jiang, Y.Z., Dong, W., Zhang, X.W. and Zhang, L. (2021) HN1L Promotes Invasion and Metastasis of the Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Thoracic Cancer*, **12**, 650-658. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13842>
- [12] Nong, S., Wang, Z., Wei, Z., Ma, L., Guan, Y. and Ni, J. (2022) HN1L Promotes Stem Cell-Like Properties by Regulating TGF- β Signaling Pathway through Targeting FOXP2 in Prostate Cancer. *Cell Biology International*, **46**, 83-95. <https://doi.org/10.1002/cbin.11701>
- [13] Lei, L., Zheng, Y.L., Jiang, C., *et al.* (2019) HN1L-Mediated Transcriptional Axis AP-2 γ /METTL13/TCF3-ZEB1 Drives Tumor Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 2268-2283. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0301-1>
- [14] 周光金. HN1 家族基因和 PNO1 基因的克隆和功能初步研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2004.
- [15] 魏嫫, 姜琳娜, 安欣, 等. HN1L、PLK1 在食管胃交界腺癌中的表达及与肿瘤进展和患者预后的关系研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(14): 1469-1473+1569.
- [16] 肖文. HN1L 在食管胃结合部腺癌中的表达及其功能研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [17] Roggenkamp, H.G., Khansahib, I., Hernandez C., L.C., Zhang, Y., Lodygin, D., Krüger, A., *et al.* (2021) HN1L/JPT2: A Signaling Protein That Connects NAADP Generation to Ca^{2+} Microdomain Formation. *Science Signaling*, **14**, eabd5647. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abd5647>
- [18] Walseth, T.F. and Guse, A.H. (2021) NAADP: From Discovery to Mechanism. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 703326. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703326>
- [19] Song, Q., Song, C., Chen, X., Xiong, Y., He, Z., Su, X., *et al.* (2024) Oxalate Regulates Crystal-Cell Adhesion and Macrophage Metabolism via JPT2/PI3K/AKT Signaling to Promote the Progression of Kidney Stones. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **14**, Article 100956. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2024.02.010>
- [20] Wei, H., Motolani, A., Nephew, K.P., Jiang, G., Alipourgivi, F., Sun, S., *et al.* (2026) Forward Genetics Identifies HN1L/JPT2 as a Novel Carboplatin Resistance Gene in Ovarian Cancer. *Genes & Diseases*, **13**, Article 101720. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101720>
- [21] Chen, X., Song, Q.L., Ji, R., Wang, J.Y., Cao, M.L., Guo, D.Y., *et al.* (2024) JPT2 Affects Trophoblast Functions and Macrophage Polarization and Metabolism, and Acts as a Potential Therapeutic Target for Recurrent Spontaneous Abortion. *Advanced Science*, **11**, e2306359. <https://doi.org/10.1002/advs.202306359>