

· 论 著 ·

基于数据挖掘分析 TROAP 在肾透明细胞癌中的表达及预后意义

邹元章¹, 何 俊¹, 张金虎^{2△}

(1. 贵州医科大学附属医院罗甸分院泌尿外科, 贵州 黔南 550100; 2. 南京中医药大学
张家港附属医院泌尿外科, 江苏 苏州 215600)

[摘 要] **目的** 基于数据挖掘分析肌钙蛋白相关蛋白(TROAP)在肾透明细胞癌中的表达, 并评价其表达与临床病理特征及患者预后的关系。**方法** 利用 UALCAN、GEPIA、LinkedOmics 等肿瘤生物信息学在线分析网站挖掘 TCGA 数据库中肾透明细胞癌组织 TROAP 的表达信息, LinkedOmics、UALLCAN 网站分析 TROAP 表达与临床病理特征的关系, GEPIA 平台分析 TROAP 表达与患者预后的关系, 通过 UALCAN、LinkedOmics 获取 TROAP 的表达相关基因并使用 DAVID 在线分析工具进行富集分析。**结果** 与正常肾组织比较, 肾透明细胞癌组织 TROAP 表达明显升高, 肾透明细胞癌患者肿瘤组织分级越高 TROAP 表达越高, 淋巴结转移(N1)、远处转移(M1)患者 TROAP 表达较无转移患者(N0 和 M0)更高, TROAP 表达随病理分期、T 分期增加呈升高趋势, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 TROAP 低表达组比较, TROAP 高表达组患者总生存率、无病生存率均明显下降。共获得 891 个 TROAP 表达相关基因, 包括 852 个正相关基因和 39 个负相关基因。TROAP 表达相关基因富集于细胞周期调节、细胞分裂、细胞增殖、Wnt 信号通路、P53 信号通路等。**结论** TROAP 在肾透明细胞癌组织中高表达, 与肿瘤进展、患者不良预后相关, 具有作为肾透明细胞癌治疗靶标及预后标志物的潜能。

[关键词] 肾透明细胞癌; 肌钙蛋白相关蛋白; 预后; 表达; 数据挖掘

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.003

中图法分类号: R737.11

文章编号: 1009-5519(2025)05-1067-05

文献标识码: A

Expression and prognostic significance of TROAP in clear cell renal cell carcinoma based on data mining

ZOU Yuanzhang¹, HE Jun¹, ZHANG Jinhu^{2△}

(1. Department of Urology, Luodian Branch, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Qiannan, Guizhou 550100, China; 2. Department of Urology, Zhangjiagang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu 215600, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression level of troponin-associated protein (TROAP) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) based on data mining, and evaluate the relationship between TROAP expression and clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** UALCAN, GEPIA, LinkedOmics and other online tumor bioinformatics analysis websites were used to explore the expression information of TROAP in ccRCC tissues in TCGA database. The relationship between TROAP expression level and clinicopathological features was analyzed on LinkedOmics and UALLCAN websites. GEPIA platform was used to analyze the relationship between TROAP expression level and patient prognosis. UALCAN and LinkedOmics were used to obtain TROAP expression-related genes, and DAVID online analysis tool was used for enrichment analysis. **Results** Compared with normal kidney tissues, the expression of TROAP gene was significantly increased in ccRCC tissues. The higher the tumor grade was in ccRCC patients. The TROAP expression was higher in patients with lymph node metastasis (N1) and distant metastasis (M1) than that in patients without metastasis (N0 and M0). The expression of TROAP increased with the increase of pathological stage and T stage, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the low TROAP expression group, the overall survival rate and disease-free survival rate of patients in the high TROAP expression group

作者简介: 邹元章(1994—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事泌尿系肿瘤相关研究。△ **通信作者,** E-mail: 1072020167@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250331.1535.064\(2025-03-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250331.1535.064(2025-03-31))

were significantly decreased. A total of 891 genes related to TROAP expression were obtained, including 852 positive genes and 39 negative genes. TROAP expression related genes were enriched in cell cycle regulation, cell division, cell proliferation, Wnt signaling pathway, P53 signaling pathway, etc. **Conclusion** TROAP is highly expressed in ccRCC tissues, which is correlated with tumor progression and poor prognosis of patients, and has potential as a therapeutic target and prognostic marker for ccRCC.

[Key words] Clear cell renal cell carcinoma; Trophinin-associated protein; Prognosis; Express; Data mining

肾透明细胞癌是泌尿系统中最常见的肾恶性肿瘤,发病率高达 80%~90%,由于其他类型的肾癌在治疗方面主要参考透明细胞癌。因此,通常所提及的肾癌即指肾透明细胞癌^[1-2]。该病通常起病隐匿,早期患者往往无明显临床表现,常因健康体检或其他疾病就诊时被发现。目前,针对肾癌仍缺乏特异性的早期诊断指标,其确诊依赖于病理检查。此外关于肾癌的发病机制尚未完全阐明,也缺乏特异性治疗措施,外科手术切除仍是主要治疗方法,尤其适用于局限性肾肿瘤^[3]。然而高达 30%的局限性肾肿瘤在手术切除后最终仍可发展为转移性肿瘤^[4]。因此,寻找有助于早期诊治的生物标志物仍是研究的重要热点。

肌钙蛋白相关蛋白(TROAP)是一种由 TROAP 基因编码、富含脯氨酸的细胞质蛋白,由 778 个氨基酸组成,其最初被发现与胚胎植入、早期胎盘发育密切相关^[5]。后续研究表明,TROAP 也在微管调节过程中同样发挥着重要作用,包括参与有丝分裂、细胞周期进程中微管细胞骨架调节、中心体完整性、纺锤体组装等^[6-7]。近年来,有研究表明,TROAP 在多种类型恶性肿瘤中均表达上调,如乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肝细胞癌、胶质瘤等^[8-12],而 TROAP 高表达可促进这些肿瘤的进展。最新研究表明,TROAP 高表达可促使肾透明细胞癌的细胞存活、迁移和侵袭^[13]。然而目前尚不清楚 TROAP 与临床病理特征及患者预后的具体关系。本研究利用现有多种肿瘤生物信息数据库挖掘并分析了 TROAP 在肾透明细胞癌中的表达情况,以及其与临床病理特征及患者预后的关系,旨在为深入研究 TROAP 在该疾病发生、发展中的作用及其临床价值提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将 UALCAN、GEPIA、Linked Omics 等肿瘤生物信息学在线分析网站挖掘 TCGA 数据库中肾透明细胞癌组织 TROAP 的表达信息作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 UALCAN 数据库分析 UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu/>)是一个基于多个数据库建立的开放在线分析平台,可用于快捷分析肿瘤组学数据^[14]。UALCAN 平台纳入 72 例正常肾组织和 533

例肾透明细胞癌组织数据,利用该平台的 TCGA 模块分析 TROAP 在肿瘤组织与正常肾组织中表达的差异。

1.2.2 GEPIA 数据库分析 GEPIA 是一个具有多种分析功能的综合分析平台,可对来自 TCGA、GTEx 数据库的数据进行可视化分析^[15]。包括比较基因在癌组织与正常组织的差异、基因表达与病理分期及患者生存的关系、相似基因分析和降维分析等。通过 GEPIA 平台对 523 例肾透明细胞癌组织和 100 例正常肾组织(包含 TCGA+GTEx)TROAP 的表达情况及其表达与患者预后(包括总体生存率和无病生存率)的关系进行分析。分为 TROAP 高表达组(258 例)和 TROAP 低表达组(256 例)。

1.2.3 TROAP 表达与临床病理特征关系及相关基因筛选 LinkedOmics 也是一个重要的在线分析平台,包含来自 TCGA 数据库的 32 种癌症类型和临床蛋白质组学肿瘤分析联盟数据库的 10 个癌症队列的多组学数据^[16]。运用 LinkedOmics、UALCAN 平台联合分析 TROAP 表达与临床病理特征的关系,以及与 TROAP 表达呈正、负相关的基因(以 $r \geq 0.3$ 为界),随后通过 DAVID 在线分析工具对这些相关基因进行富集分析。

1.3 统计学处理 应用 UALCAN、GEPIA、LinkedOmics 在线网站进行数据分析,采用 t 检验分析正常肾组织与肾透明细胞癌组织 TROAP 表达的差异,采用 Kaplan-Meier 分析方法和 Log-Rank 检验分析 TROAP 表达与患者预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TROAP 在肾透明细胞癌组织中高表达 与正常肾组织比较,肾透明细胞癌组织 TROAP 表达明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 TROAP 表达与临床病理特征的关系 不同病理分期、T 分期患者 TROAP 表达比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2A、B。淋巴结转移(N1)、远处转移(M1)患者 TROAP 表达较无转移患者(N0 和 M0)更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2C、D。随肿瘤分级的增加 TROAP 表达呈上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见

图 2E。

2.3 TROAP 表达与患者预后的关系 TROAP 高表达组患者总体生存率、无病生存率均明显低于 TROAP 低表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。

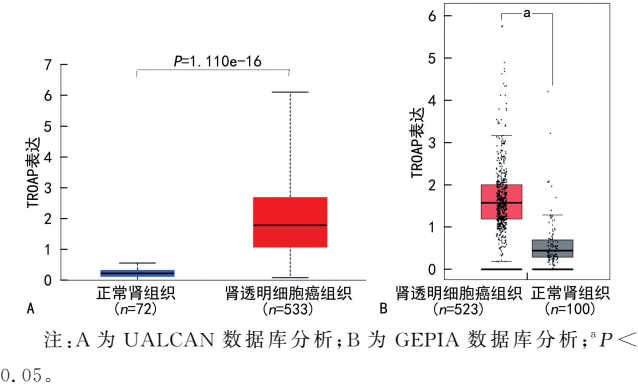


图 1 TROAP 在肾透明细胞癌中的表达

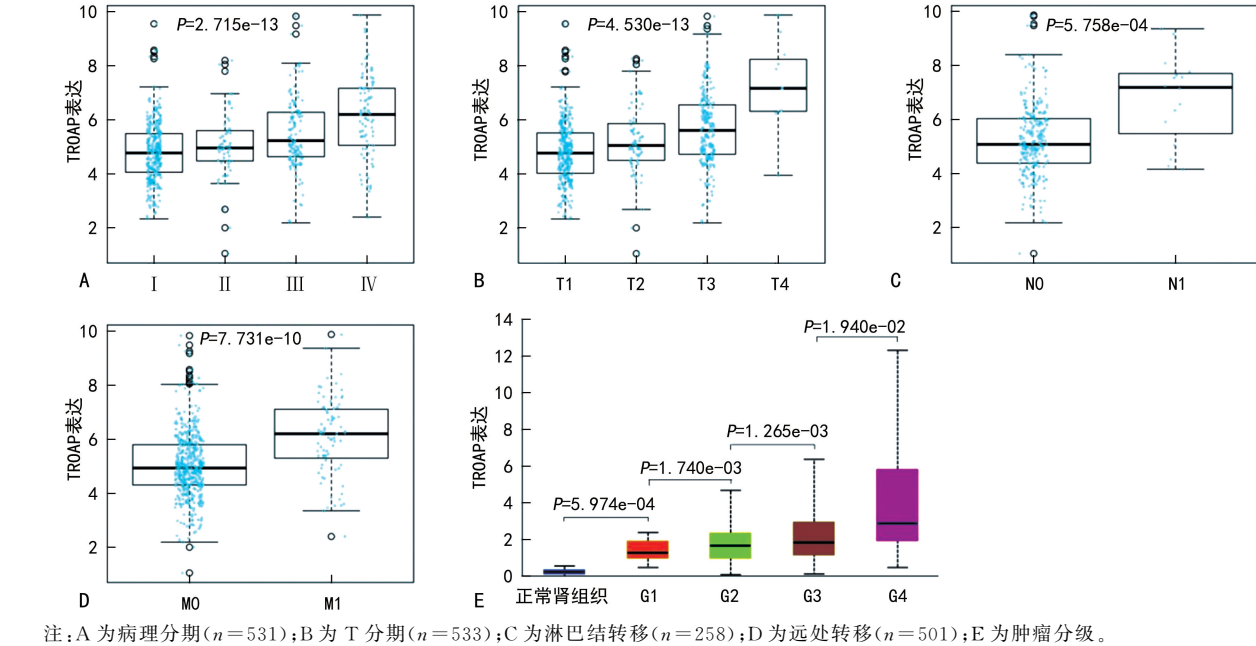


图 2 TROAP 表达与肾透明细胞癌临床病理特征的关系

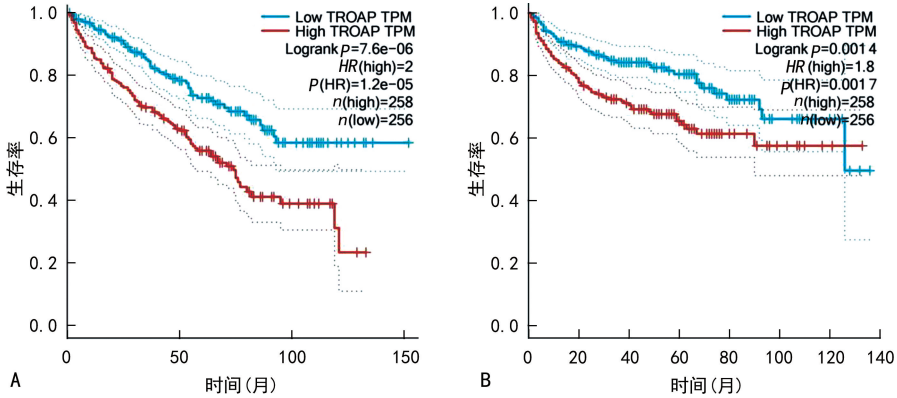
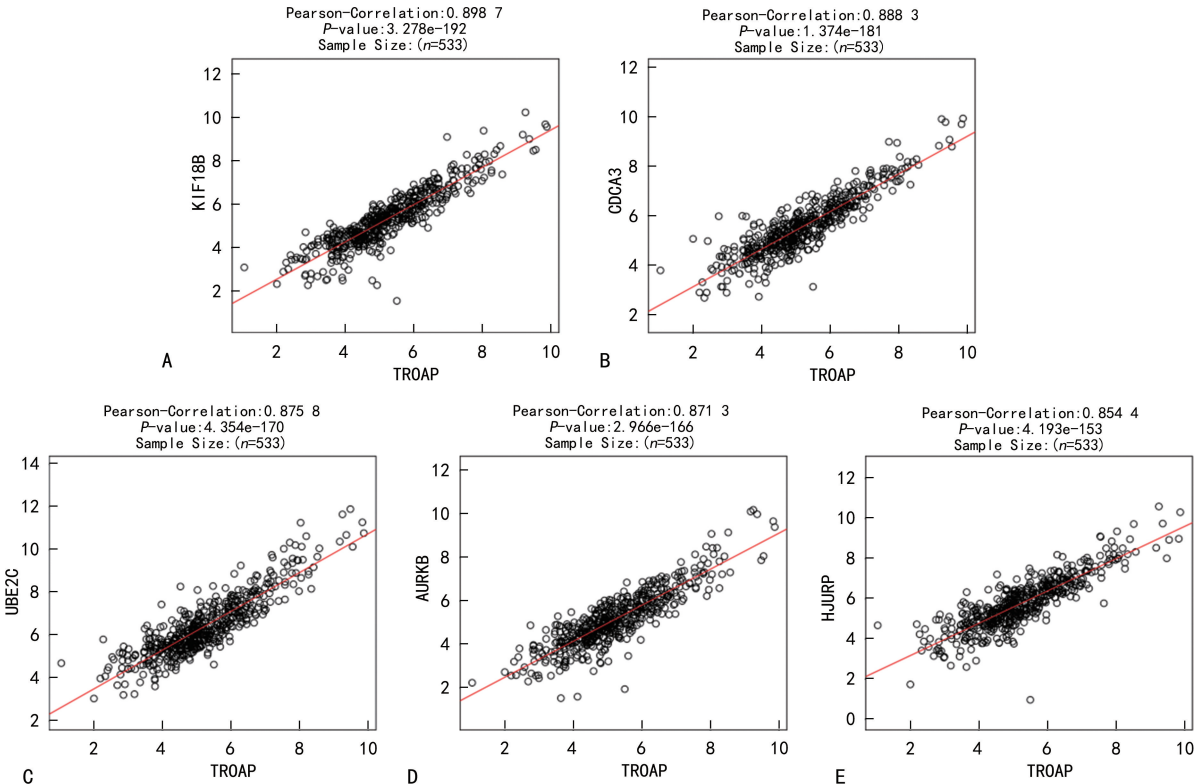


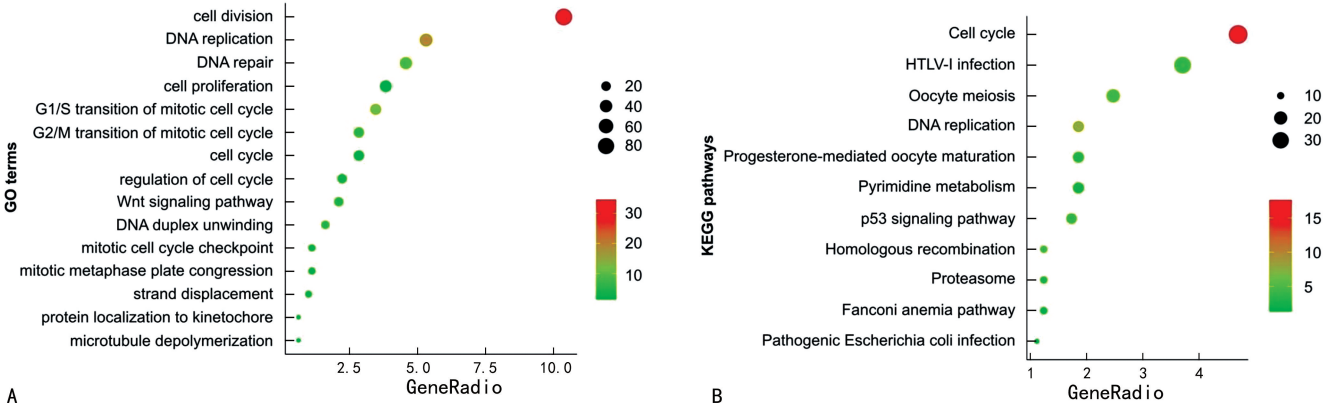
图 3 TROAP 表达与肾透明细胞癌患者生存的关系

2.4 TROAP 表达相关基因分析 在 LinkedOmics 网站中共获得 3 332 个相关基因。TROAP 表达与 KIF18B、CDCA3、UBE2C、AURKB、HJURP 基因均呈明显正相关($r>0.85$)。见图 4。在 UALCAN 中共获得 1 224 个相关基因,包括 1 177 正相关基因,47 个负相关基因。 $r>0.85$ 的基因有 CDCA3、CDC20、GTSE1、CCNB2、AURKB、KIF2C、KIF20A、CDCA8、CENPA、FOX M1、KIF18B、FAM64A、TPX2 等。KIF18B、CDCA3、AURKB 是 2 个平台中 $r>0.85$ 的共同基因,2 个平台交集的 TROAP 表达相关基因共 891 个,包括 852 个正相关基因、39 个负相关基因。TROAP 表达相关基因主要富集于细胞周期调节、细胞分裂、细胞增殖、微管聚解、Wnt 信号通路等生物学过程。见图 5A。涉及细胞周期、卵母细胞成熟、I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒感染、P53 通路等信号通路。见图 5B。



注:A为 KIF18B 基因;B为 CDCA3 基因;C为 UBE2C 基因;D为 AURKB 基因;E为 HJURP 基因。

图 4 TROAP 与共表达基因在肾透明细胞癌中的相关性



注:A为生物学过程;B为信号通路。

图 5 TROAP 共表达基因的富集分析

3 讨 论

随着基因治疗技术的迅猛发展,目前,已涌现出多种分子靶向药物用于晚期肾透明细胞癌患者的临床治疗。然而伴随靶向药物耐药性的出现,肾癌患者长期临床疗效并不乐观^[17]。截至目前,仍缺乏针对肾透明细胞癌早期诊断、预后判断的特异性分子标志物,无疑对治疗方案的选择,以及疗效、预后评估造成了阻碍。因此,仍迫切需深入探索肾透明细胞癌发病的潜在分子机制和寻找有助于肾癌早期诊断、精准治疗的新型分子靶标。

TROAP 基因定位于染色体 12q13.12,其编码的蛋白质长度为 83×10³,由 778 个氨基酸组成,在胚胎植入和微管调节过程中发挥着重要作用^[18]。近年来,有研究发现,TROAP 与某些肿瘤的发生、发展密切相

关。据文献报道,TROAP 在胃癌、乳腺癌中高表达,其过表达可促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,以及影响细胞周期进程,其高表达与胃癌、乳腺癌患者的不良预后显著相关^[8,10]。据文献报道,TROAP 在前列腺癌中可通过 TWIST 转录因子、Wnt/生存素信号通路促进肿瘤进展,其高表达也与患者的不良预后相关^[9,19]。有研究也表明,TROAP 高表达不利于肝癌、肺癌、胶质瘤患者的预后^[12,20-21]。然而尚鲜见关于 TROAP 表达与肾透明细胞癌患者预后关系的相关文献报道。

本研究基于 TCGA 数据库建立的在线分析平台分析了肾透明细胞癌组织 TROAP 的表达,进一步对 TROAP 表达与临床病理特征、患者预后的关系进行了深度挖掘。通过挖掘 GEPIA、UALCAN 数据库发

现,肾透明细胞癌组织 TROAP 呈明显高表达,与先前文献报道^[13]一致。LinkedOmics、UALCAN 网站分析结果显示,TROAP 高表达与病理分期、T 分期、肿瘤分级等临床病理特征均明显相关,主要表现为 TROAP 表达随肿瘤恶性程度增加呈升高趋势,表明 TROAP 与肾透明细胞癌进展密切相关。本研究通过 GEPIA 数据库分析发现,TROAP 表达与患者总体生存、无病生存均明显相关。与 TROAP 低表达组比较,TROAP 高表达组患者总体生存率、无病生存率均明显降低,表明 TROAP 具有作为肾透明细胞癌潜在预后评估标志物的临床价值,也可能有助于评估肿瘤分期和选择合适的治疗方案。此外本研究对 TROAP 在肾透明细胞癌中的表达相关基因进行了分析,共获得 852 个正相关基因,39 个负相关基因,富集分析提示其涉及细胞周期调节、细胞分裂、细胞增殖、微管聚解、Wnt 信号通路、卵母细胞成熟、I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒感染、P53 通路等生物学过程和信号通路,可为进一步研究 TROAP 在肾透明细胞癌进展中的作用机制提供思路。

综上所述,TROAP 表达与肾透明细胞癌患者临床病理特征及预后密切相关,TROAP 有望成为改善该疾病的潜在靶标。此外也为深入探究 TROAP 在肾透明细胞癌发生、发展中的作用机制提供了理论基础。

参考文献

[1] ZIMPFER A, GLASS Ä, ZETTL H, et al. Renal cell carcinoma diagnosis and prognosis within the context of the WHO classification 2016 [J]. *Urologe A*, 2019, 58 (9): 1057-1065.

[2] HSIEH J J, PURDUE M P, SIGNORETTI S, et al. Renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009.

[3] WU X R, CHEN Y H, CHEN W, et al. GFOD1 and peear are promising markers for clear-cell renal cell carcinoma disease progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (25): 38004-38009.

[4] LIU L, PANG X, SHANG W, et al. Long non-coding RNA GAS5 sensitizes renal cell carcinoma to sorafenib via miR-21/SOX5 pathway [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18 (3): 257-263.

[5] FUKUDA M N. Molecular basis of embryo implantation [J]. *Keio J Med*, 1996, 45 (1): 37-43.

[6] FUKUDA M N, NOZAWA S. Tastin, and bystin: a complex mediating unique attachment between trophoblastic and endometrial epithelial cells at their respective apical cell membranes [J]. *Semin Reprod Endocrinol*, 1999, 17 (3): 229-234.

[7] SUZUKI N, NAKAYAMA J, SHIH I M, et al. Expression of trophinin, tastin, and bystin by trophoblast and endometrial cells in human placenta [J]. *Biol Reprod*, 1999,

60 (3): 621-627.

[8] LI K, ZHANG R, WEI M, et al. TROAP promotes breast cancer proliferation and metastasis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6140951.

[9] YE J, CHU C, CHEN M, et al. TROAP regulates prostate cancer progression via the WNT3/survivin signalling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41 (2): 1169-1179.

[10] JING K, MAO Q, MA P. Decreased expression of TROAP suppresses cellular proliferation, migration and invasion in gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 (3): 3020-3026.

[11] LI L, WEI J R, SONG Y, et al. TROAP switches DYRK1 activity to drive hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (1): 125.

[12] ZHAO Z Q, WU X J, CHENG Y H, et al. TROAP regulates cell cycle and promotes tumor progression through Wnt/ β -Catenin signaling pathway in glioma cells [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27 (9): 1064-1076.

[13] GAO B, WANG L, ZHANG Y, et al. MiR-532-3p suppresses cell viability, migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma through targeting TROAP [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20 (16): 1578-1588.

[14] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. *Neoplasia*, 2017, 19 (8): 649-658.

[15] TANG Z F, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (W1): W98-102.

[16] VASAIKAR S V, STRAUB P, WANG J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46 (D1): D956-963.

[17] WU P, XIANG T, WANG J, et al. TYROBP is a potential prognostic biomarker of clear cell renal cell carcinoma [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10 (12): 2588-2604.

[18] FUKUDA M N, SUGIHARA K. Trophinin in cell adhesion and signal transduction [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 342-350.

[19] JIN L, ZHOU Y, CHEN G, et al. EZH2-TROAP pathway promotes prostate cancer progression via TWIST signals [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 592239.

[20] JIAO Y, LI Y, LU Z, et al. High Trophinin-Associated protein expression is an Independent predictor of poor survival in liver cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (1): 137-143.

[21] CHEN Z, ZHOU Y, LUO R, et al. Trophinin-associated protein expression is an Independent prognostic biomarker in lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (5): 2043-2050.