DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2024-0247

·基础研究·

PPP2R1A 作为肺腺癌潜在预后标志物的研究

白 静[1],王卓灵[1],刘 菲[2],刘美麟[1],韩继明[1*],张华华[1*]

(1. 延安大学医学研究实验中心,陕西 延安 716000;2. 西安交通大学第一附属医院感染科,陕西 西安 710000)

摘 要:目的 本研究旨在探讨蛋白磷酸酶2支架亚基 Aalpha(Protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha,*PPP2R1A*)在肿瘤发生、进展及免疫治疗中的作用。**方法** 多种生物信息学数据库分析 *PPP2R1A* 在泛癌中的表达、与肿瘤免疫的关系及其与肿瘤预后的相关性。生物信息学分析联合 Western blot 实验检测 *PPP2R1A* 在肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD)中的表达,并设计靶向 *PPP2R1A* 的小干扰RNA,评估其对LUAD细胞增殖、迁移能力的影响。利用 LinkedOmics 数据库分析 LUAD 中 *PPP2R1A* 的相关基因及其潜在功能。**结果** *PPP2R1A* 在包含LUAD在内的12种肿瘤组织中表达升高,在胶质母细胞瘤等4种肿瘤中表达下调。*PPP2R1A* 的表达与多种肿瘤的免疫浸润相关,且 *PPP2R1A* 的表达与包括LUAD在内的6种肿瘤的肿瘤突变负荷(Tumor mutation burden, TMB)呈正相关,并与 LUAD 等5种肿瘤的微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)呈正相关。体外实验显示 *PPP2R1A* 在LUAD中高表达,且沉默 *PPP2R1A* 显著抑制LUAD细胞的增殖与迁移。KEGG信号通路富集分析显示:与 *PPP2R1A* 呈正相关的通路主要富集于核糖体、剪接体、蛋白酶体等;而与 *PPP2R1A* 呈负相关的通路主要富集于Ⅰ型糖尿病、哮喘、Th17细胞分化等。GO功能结果显示,*PPP2R1A* 在生物学过程中主要富集于生物调节和代谢过程等;在细胞中主要富集于细胞膜与细胞核等;在分子功能方面主要富集于蛋白质结合和离子结合等。**结论** *PPP2R1A* 是潜在的癌症特别是LUAD的预后标志物。本研究提出了旨在靶向LUAD中 *PPP2R1A* 的前瞻性治疗策略,并为肿瘤靶向治疗提供了新的线索。

关键词:蛋白磷酸酶2支架亚基 Aalpha;泛癌;肺腺癌;增殖和迁移

中图分类号:R734 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2025)01-0001-09

Study of *PPP2R1A* as a potential progonstic biomarker for lung adenocarcinoma

BAI Jing[1], *WANG Zhuoling*[1], *LIU Fei*[2], *LIU Meilin*[1], *HAN Jiming*[1*], *ZHANG Huahua*[1*]

(1. Medical Research and Experimental Center, Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China)

Abstract: Objective This study aimed to examine the role of the protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha (*PPP2R1A*) in tumorigenesis, cancer progression, and response to immunotherapy. **Methods** The expression of *PPP2R1A* across various cancer types, its association with tumor immunity, and its correlation with tumor prognosis were systematically analyzed using multiple bioinformatics databases. In the context of lung adenocarcinoma (LUAD), the expression levels of *PPP2R1A* were detected by bioinformatics analyses combined

基金项目:陕西省自然科学基础研究计划一般项目(2024JC-YBMS-683);陕西省教育厅专项科研计划项目(23JK0735);省级大学生创新创业训练计划项目(S202410719136)

作者简介:白 静(1999—),女,陕西西安人,在读硕士研究生。研究方向:医学遗传学。

* **通信作者:**韩继明(1965—),男,陕西府谷人,博士。研究方向:肿瘤的分子机制研究。E-mail:yadxhjm@163.com;张华华(1990—),女,陕西绥德人,硕士。研究方向:消化道肿瘤的分子机制研究。E-mail:yadxzhh@yau.edu.cn.

with western blot experiments. Additionally, small interfering RNAs targeting *PPP2R1A* were designed to investigate their impact on the proliferation and migratory capabilities of LUAD cells. Furthermore, the LinkedOmics database was employed to explore the genes associated with *PPP2R1A* and their potential functional roles in LUAD. **Results** The expression of *PPP2R1A* was found to be elevated in 12 tumor tissues, including LUAD, while it was down-regulated in 4 tumors, including glioblastoma. Furthermore, *PPP2R1A* expression demonstrated a correlation with immune infiltration across multiple tumor types. Notably, *PPP2R1A* expression exhibited a positive correlation with tumor mutation burden (TMB) in 6 tumors, including LUAD, and a positive correlation with microsatellite instability (MSI) in 5 tumors, also including LUAD. In vitro experiments indicated that *PPP2R1A* was highly expressed in LUAD, and the silencing of *PPP2R1A* significantly inhibited the proliferation and migration of LUAD cells. Enrichment analysis of KEGG signaling pathways revealed that pathways positively correlated with *PPP2R1A* were predominantly associated with ribosomes, spliceosomes, and the proteasome, etc. Conversely, pathways negatively correlated with *PPP2R1A* were primarily enriched in type I diabetes mellitus, asthma, and Th17 cell differential, etc. The results of the GO functional analysis reveal that *PPP2R1A* is chiefly enriched in the categories of biological regulation and metabolic processes within the biological process domain. In the cellular component domain, it is predominantly associated with the cell membrane and nucleus. Furthermore, within the molecular function domain, *PPP2R1A* is primarily enriched in protein binding and ion binding activities. **Conclusion** *PPP2R1A* has the potential to function as a prognostic biomarker for cancer, particularly in the context of LUAD. This study presents prospective therapeutic strategies aimed at targeting *PPP2R1A* in LUAD and introduces novel research avenues for the development of targeted cancer therapies.

Key words: Protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha; Pan-cancer; Lung adenocarcinoma; Proliferation and migration

癌症是全球人口的一个主要死因,同时也是一个重大的公共卫生挑战。根据世界卫生组织2022年的报告,全球因癌症死亡的人数约为970万,其中亚洲约占59.2%;肺癌是全球最常发生的癌症(占总新发病例的12.4%),也是癌症死亡的首要原因(占癌症死亡总数的18.7%)[1]。随着肿瘤分子生物学和基因组学的进步,以及对肿瘤分子表型认识的加深,癌症治疗策略正逐步转向针对驱动基因突变的精准靶向治疗。蛋白磷酸酶2支架亚基A alpha(protein phosphatase 2 scaffold subunit A alpha, *PPP2R1A*)是蛋白磷酸酶2(protein phosphatase 2A, PP2A)的结构亚基,在PP2A全酶的催化过程具有支架和连接的作用[2]。本课题组前期报道*PPP2R1A*在结肠癌进展中发挥重要作用[3]。目前研究也发现,*PPP2R1A*在多种癌症中发生突变,特别是在子宫内膜癌中(在某些亚型中高达20%)[4]。此外,*PPP2R1A*通过激活同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)和抑制CDC25/CDK1途径,减弱胰腺癌对放化疗的细胞毒性[5]。有研究指出,在人宫颈癌HeLa细胞系中过表达*PPP2R1A*抑制细胞增殖[6]。也有研究提出*PPP2R1A*是治疗肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)的潜在靶点[7]。而目前对于*PPP2R1A*的相关研究多集中于单一癌种,对于*PPP2R1A*在泛癌症中的综合分析仍属空白。基于此,本研究利用生物信息学方法,分析*PPP2R1A*的表达及其预后价值,并评估其与免疫微环境的关系。同时,深入探讨*PPP2R1A*在肺腺癌中的具体表达及作用。这些结果将为癌症的精准诊断和靶向治疗提供新的视角和思路。

1　方法

1.1　*PPP2R1A*在泛癌中的表达

HPA数据库(https://www.proteinatlas.org/)分析*PPP2R1A*在人正常组织中RNA的表达水平。UALCAN数据库(https://ualcan.path.uab.edu/)中TCGA模块分析*PPP2R1A*在泛癌中mRNA水平的表达差异。

1.2　*PPP2R1A*表达与肿瘤免疫的关系

使用TIMER方法计算*PPP2R1A*基因与各肿瘤中免疫细胞浸润之间的相关性,并以热图的形式呈现结果。SangerBox(http://sangerbox.com/)在线分析*PPP2R1A*与TMB和MSI的相关性。

1.3 *PPP2R1A*表达与泛癌预后的相关性

使用SangerBox分析*PPP2R1A*与肿瘤患者总生存期(overall survival, OS)、无进展间隔(progression free interval, PFI)、无疾病间隔(disease free interval, DFI)和疾病特异性生存(disease specific survival, DSS)的相关性。

1.4 LUAD中*PPP2R1A*的表达

通过TCGA数据库结合GTEx数据库分析*PPP2R1A*在LUAD组织中的表达,通过Western blot检测*PPP2R1A*在LUAD细胞系中的表达。

1.5 细胞实验

1.5.1 *主要试剂* DMEM培养基、RPMI-1640培养基、F12K培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购买于上海逍鹏生物科技有限公司。Polyplus转染试剂购买于上海泽迈生物技术有限公司。强化RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和实时定量PCR试剂盒购买于北京全式金生物技术有限公司。CCK-8试剂购于上海陶术生物科技有限公司。Transwell小室购于Millicell公司。BCA蛋白定量试剂盒购买于陕西先锋生物有限公司。抗体*PPP2R1A*、GAPDH购自Proteintech公司。

1.5.2 *细胞培养* 人肺支气管上皮细胞BEAS-2B在含有10% FBS的DMEM培养基中培养。人非小细胞肺癌细胞NCI-H1299在补充有10% FBS的RPMI-1640培养基中培养。人非小细胞肺癌细胞A549在含有10% FBS的F12K培养基中培养。培养条件均为37℃、5% CO_2。

1.5.3 Western blot BCA法测定蛋白浓度。取20 μg蛋白样品经SDS-PAGE电泳后转至PVDF膜,与特异性一抗孵育。洗膜后与二抗室温孵育1 h,洗膜后与化学发光液作用并曝光。

1.5.4 *PPP2R1A* siRNA的合成、转染 设计靶向*PPP2R1A*基因的siRNA序列,由上海吉玛公司合成。采用Polyplus转染法将si*PPP2R1A*转至肺癌细胞中并设置相应的对照组。siRNA序列具体如下:*PPP2R1A* siRNA-1 sense: 5′-GAAGCUAGUGGAAAAGUUUTT-3′, antisense: 5′-AAACUUUUCCACUAGCUUCTT-3′; *PPP2R1A* siRNA-2 sense: 5′-GGUCAAAGAGUUCUGUGAATT-3′, antisense: 5′-UUCACAGAACUCUUUGACCTT-3′;*PPP2R1A* siRNA-3 sense: 5′-CCUGAAGAAGCUAGUGGAATT-3′, antisense: 5′-UUCCACUAGCUUCUUCAGGTT-3′; siNC sense: 5′-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3′, antisense: 5′-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3′。

1.5.5 qRT-PCR 按照强化RNA提取试剂盒说明书提取各组细胞的总RNA。根据逆转录试剂盒将各组总RNA逆转为cDNA,同时用实时定量PCR试剂盒(SYBR法)行扩增*PPP2R1A*基因。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列如下:*PPP2R1A*上游,5′-TAGACGAACTCCGCAATGAGG-3′;*PPP2R1A*下游,5′-CACCAGGGTAGTGAAGGTTCC-3′;*GAPDH*上游,5′-TGAAGGTCGGAGTCAACGGATT-3′;*GAPDH*下游,5′-CCTGGAAGATGGTGATGGGATT-3′。*PPP2R1A* mRNA的相对表达量采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行量化,并用内参基因*GAPDH*进行归一化。

1.5.6 CCK8实验 将LUAD细胞接种于96孔板中,每组设置5个复孔,于转染后0、24、48和72 h将每孔加入10 μL CCK-8试剂孵育2 h,酶标仪测定450 nm处吸光度。

1.5.7 *克隆形成实验* 将转染24 h后的LUAD细胞接种于6孔板中,培养7~10 d后观察克隆形成情况。4%多聚甲醛固定30 min,0.1%结晶紫染色30 min,冲洗、干燥并拍照。

1.5.8 *细胞划痕实验* 将LUAD细胞接种于6孔板中,转染后继续培养6 h后用200 μL移液嘴尖垂直划线,更换培养液(含1% FBS)继续培养,并拍照(0、24和48 h)。

1.5.9 Transwell迁移实验 取2×10^4个细胞/200 μL加入Transwell小室的上室,下室加入600 μL含10% FBS的培养基。培养24 h后,4%多聚甲醛固定15 min,0.1%结晶紫染液染色30 min。用棉签轻轻拭去上室内未迁移的细胞。在显微镜下观察并拍照。

1.6 LUAD中*PPP2R1A*的相关基因分析、KEGG信号通路富集分析及GO功能

通过LinkedOmics数据库(http://linkedomics.org/)获得LUAD中与*PPP2R1A*相关的基因。并利用该数据库对LUAD中的*PPP2R1A*基因进行KEGG信号通路富集及GO功能分析。

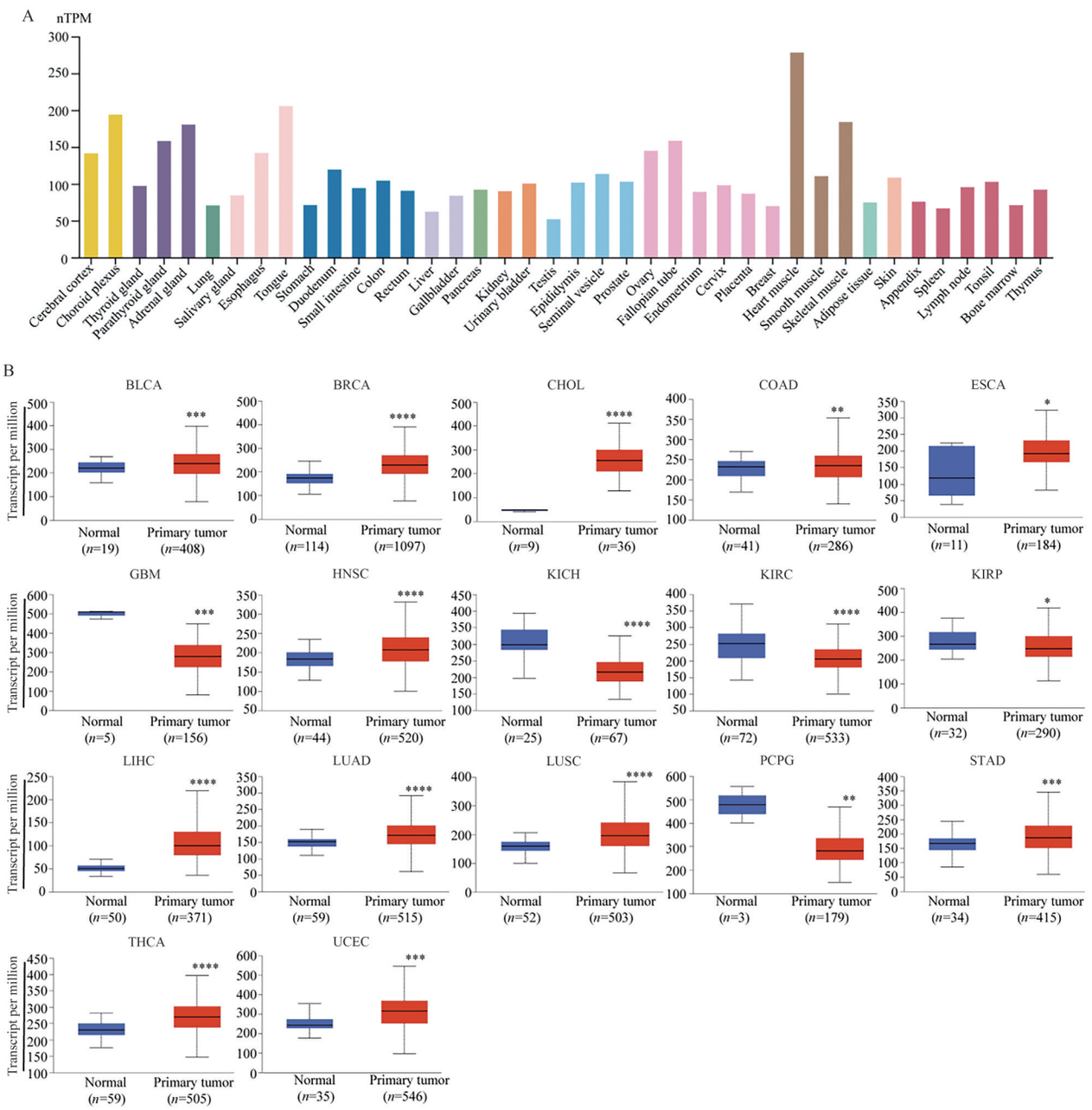
1.7 统计学分析

用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8.0对实验结果进行统计学分析。数据表示为($\bar{x}\pm s$)。两组间比较用独立样本t检验,单因素方差分析及事后检验用于多组间数据的比较。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。所有的实验都是独立重复3次。

2　结果

2.1　*PPP2R1A* 在泛癌中的表达

HPA 数据库分析结果显示,在人正常组织心肌中 *PPP2R1A* 的 RNA 水平最高,而在脾脏、肝脏、睾丸等组织中 *PPP2R1A* 的 RNA 水平较低(图 1A)。如图 1B 所示,*PPP2R1A* 在多形性胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)表达降低;而在包括 LUAD 在内的 12 种肿瘤组织中呈高表达。



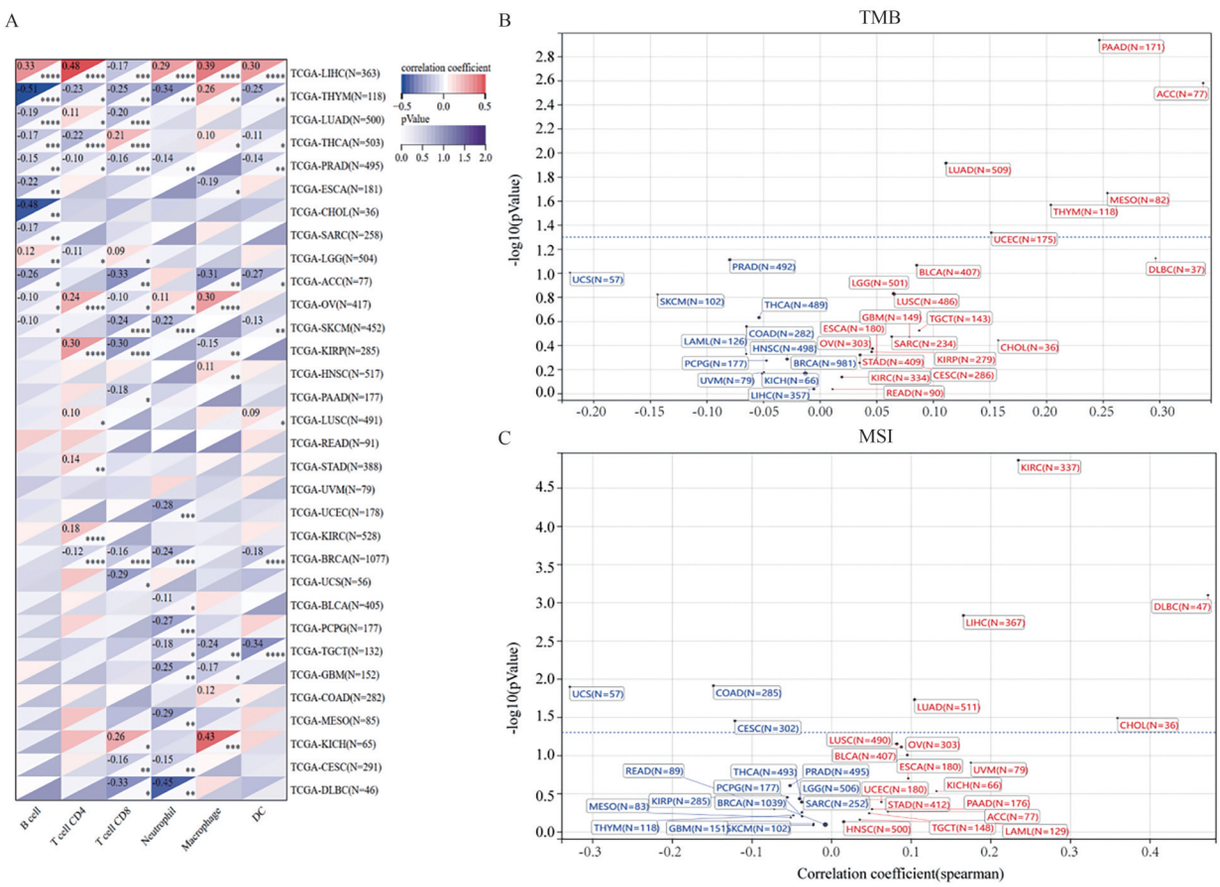
A:人正常组织中 *PPP2R1A* RNA 水平的表达;B:UALCAN 数据库分析 *PPP2R1A* 在肿瘤组织与正常组织中 mRNA 表达差异。*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$,****表示 $P<0.000\ 1$。

图 1　*PPP2R1A* 在泛癌中的表达

2.2　*PPP2R1A* 表达与肿瘤免疫的关系

使用 TIMER 算法分析 *PPP2R1A* 与免疫细胞浸润之间的关系,发现 *PPP2R1A* 的表达与多种肿瘤的免疫浸润相关;尤其在肝细胞癌(liver hepatocellular

carcinoma，LIHC）中，*PPP2R1A*表达与B细胞、$CD4^+$T淋巴细胞、中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞浸润呈正相关；与$CD8^+$T淋巴细胞浸润呈负相关；而在LUAD中，*PPP2R1A*表达与B细胞、$CD8^+$T淋巴细胞浸润呈负相关，与$CD4^+$T淋巴细胞浸润呈正相关（图2A）。TMB的分析结果显示*PPP2R1A*表达与包括LUAD在内的6种肿瘤的TMB呈正相关，结果如图2B。此外，*PPP2R1A*表达与LUAD、LIHC等5种肿瘤的MSI呈正相关，与结肠癌（colon adenocarcinoma cancer，COAD）、子宫癌肉瘤（uterine carcinosarcoma，UCS）和宫颈鳞癌与腺癌（cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma，CESC）这3种肿瘤的MSI呈负相关（图2C）。



A:TIMER算法分析*PPP2R1A*表达与免疫细胞浸润之间的关系；B–C:*PPP2R1A*表达与免疫治疗预测因子TMB和MSI的相关性。

图2　*PPP2R1A*表达与肿瘤免疫相关性分析

2.3　*PPP2R1A*表达与泛癌预后的相关性

结合*PPP2R1A*的差异表达数据，如图3A所示，*PPP2R1A*的表达与LUAD和LIHC患者的OS呈显著负相关，即*PPP2R1A*的表达越高，LUAD和LIHC患者的总生存期越短。结合PFI、DFI、DSS数据结果显示，发现*PPP2R1A*的表达越高，肺鳞状细胞癌（lung squamous cell carcinoma，LUSC）患者的PFI、DFI、DSS均越短；此外，*PPP2R1A*的表达越高，LUAD患者的DSS越短（图3B、3C、3D）。

2.4　*PPP2R1A*在LUAD中高表达，且促进LUAD细胞的增殖和迁移

TCGA、TCGA结合GTEx数据库分析结果显示*PPP2R1A* mRNA在LUAD组织中表达升高（图4A、4B）。Western blot实验结果进一步表明相对于人肺支气管上皮细胞BEAS-2B，在LUAD细胞系中*PPP2R1A*蛋白质水平升高（图4C）。故设计靶向*PPP2R1A*的小干扰片段（si-*PPP2R1A*），Western blot和qRT-PCR实验验证其干扰效率（图4D、4E）。CCK8实验和细胞克隆形成实验结果显示：与对照组相比，转染si-*PPP2R1A*组LUAD细胞的增殖能力受到抑制（图4F、4G）。细胞划痕实验和Tranwell迁移实验结果表明与对照组相比，转染si-*PPP2R1A*组LUAD细胞的迁移能力减弱（图4H、4I）。综上所述，沉默*PPP2R1A*抑制LUAD细胞的增殖和迁移。



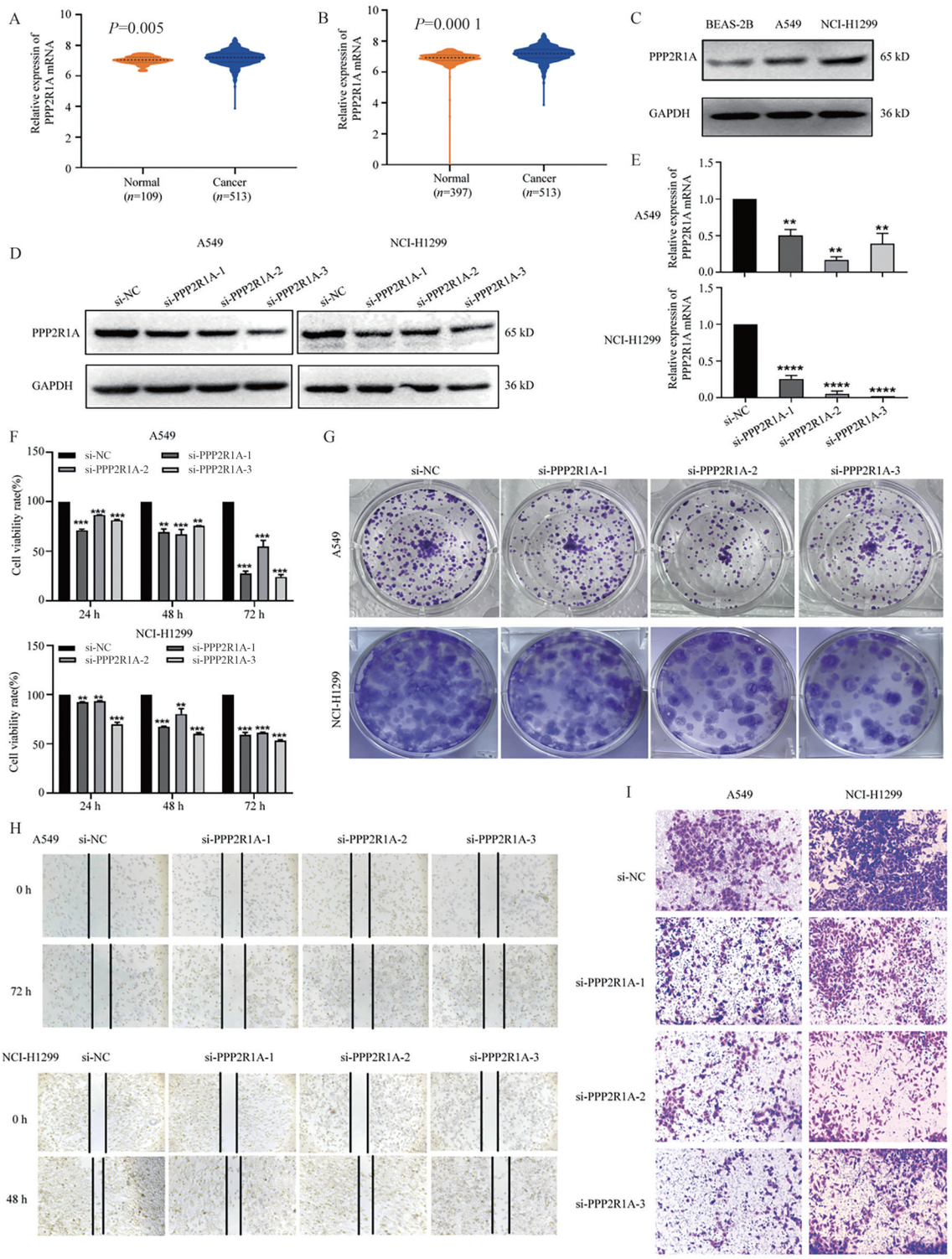
A–D:*PPP2R1A* 表达与肿瘤患者 OS、PFI、DFI、DSS 之间的相关性。

图 3　*PPP2R1A* 表达与泛癌预后的相关性

2.5　LUAD 中 *PPP2R1A* 相关基因分析、KEGG 信号通路富集及其 GO 功能分析

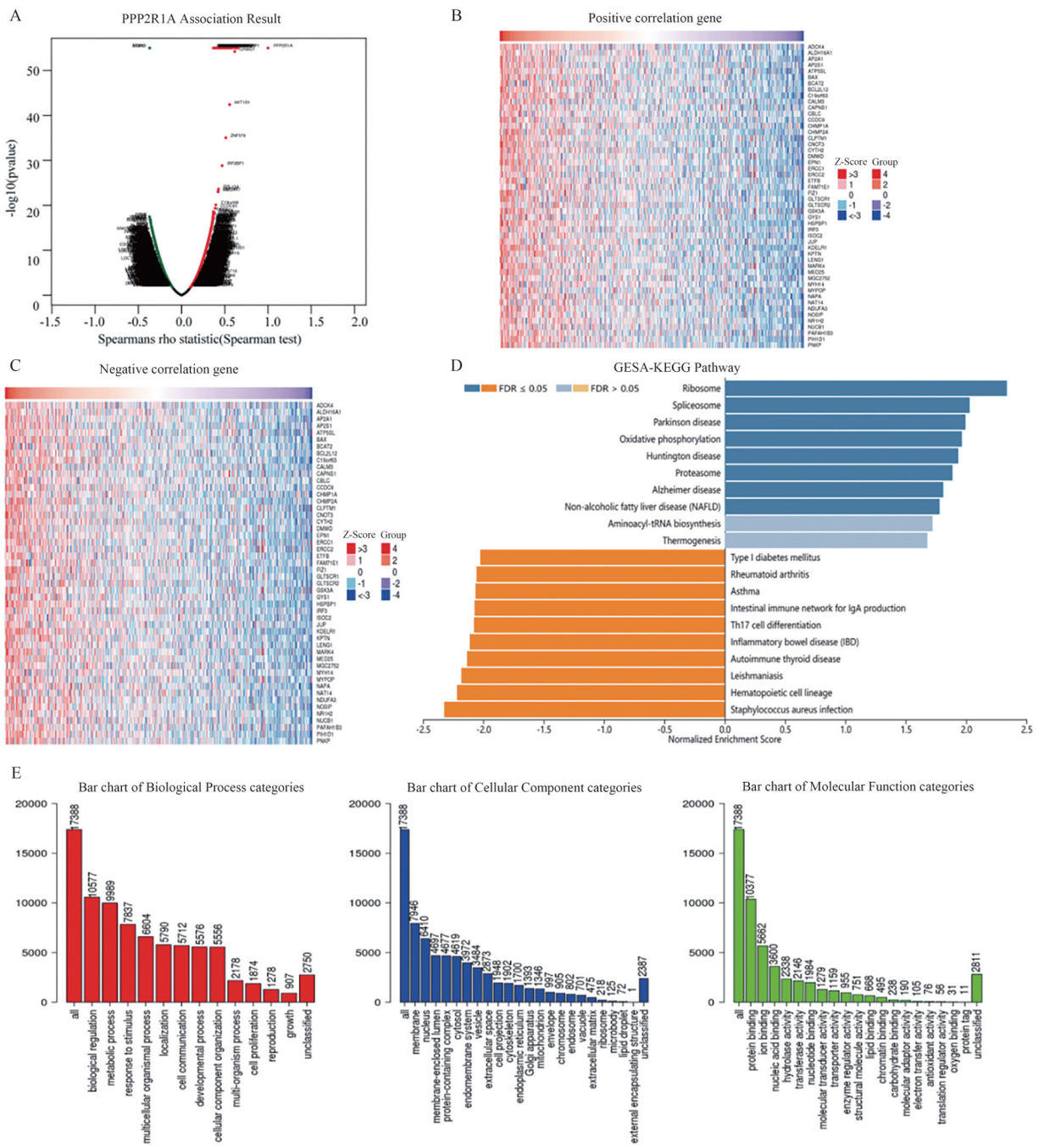
借助 LinkedOmics 数据库分析获得了 LUAD 中 *PPP2R1A* 的相关基因，结果如图 5A 所示。其中，*PPP2R1A* 与支链氨基酸转氨酶 2（branched chain amino acid transaminase 2，*BCAT2*）、细胞黏附蛋白（cytohesin 2，*CYTH2*）等基因呈正相关；与 ERCC 切除修复 4（ERCC excision repair 4，*ERCC4*）、调节因子 X5（regulatory factor X5，*RFX5*）基因呈负相关（图 5B、5C）。KEGG 信号通路富集分析显示，与 *PPP2R1A* 呈正相关的通路主要富集于核糖体、剪接体、氧化磷酸化、蛋白酶体等；而与 *PPP2R1A* 呈负相关的通路主要富集于 I 型糖尿病、类风湿性关节炎、哮喘、Th17 细胞分化等（图 5D）。GO 功能结果显示

*PPP2R1A*在生物学过程中主要参与生物调节和代谢过程等;其基因产物在行使功能时主要富集于细胞膜与细胞核等;该基因的分子功能主要与蛋白质结合和离子结合等有关(图5E)。



A:TCGA数据库分析*PPP2R1A*在LUAD组织中的表达;B:TCGA结合GTEx数据库分析*PPP2R1A*在LUAD组织中的表达;C:Western blot实验检测*PPP2R1A*在LUAD细胞系中的表达;D-E:Western blot和qRT-PCR实验检测si-*PPP2R1A*的效率;F-G:CCK8实验和细胞克隆形成实验检测*PPP2R1A*对LUAD细胞增殖的影响;H-I:细胞划痕实验(×100)和Tranwell迁移实验(×200)检测*PPP2R1A*对LUAD细胞迁移的影响。

图4　*PPP2R1A*在LUAD中的表达及其对LUAD细胞生物学行为的影响



A:LUAD 中 *PPP2R1A* 相关基因的火山图;B-C:LUAD 中与 *PPP2R1A* 正/负相关基因的热图;D:KEGG 信号通路富集分析与 *PPP2R1A* 相关的通路;E:LUAD 中 *PPP2R1A* 的 GO 功能分析。

图 5　LUAD 中 *PPP2R1A* 相关基因分析、KEGG 信号通路富集及其 GO 功能分析

3　讨论

PPP2R1A 作为蛋白磷酸酶 PP2A 的结构亚基,在所有正常组织和细胞系中具有相对恒定的表达[8]。研究表明,*PPP2R1A* 基因突变可能参与恶性肿瘤的发生[9],是肿瘤发病的重要影响因素。然而,*PPP2R1A* 在泛癌症中的作用仍未得到充分探索。我们的研究通过生物信息学分析,探讨了 *PPP2R1A* 在泛癌症中的表达、其与肿瘤免疫的关系及对肿瘤预后的影响,并探究 *PPP2R1A* 在 LUAD 的表达及其对 LUAD 细胞生物学功能的影响,以期为 *PPP2R1A* 作为 LUAD 潜在治疗靶点提供新的依据。

本研究中发现,除了 GBM、KIRC、KIRP 和 PCPG 外,*PPP2R1A* 在其他癌症中均高表达。有文献[10]提

示免疫细胞浸润是影响肿瘤细胞生长和转移的重要因素，而TMB和MSI则是预后及免疫治疗效果的重要预测指标[11]。故本研究探究了*PPP2R1A*的表达与免疫的相关性，结果显示在LIHC中，*PPP2R1A*与$CD8^+$ T淋巴细胞呈负相关，与其他免疫细胞正相关；在胸腺瘤（thymoma，THYM）中，*PPP2R1A*与巨噬细胞正相关，与其他免疫细胞负相关；而在其他恶性肿瘤中，*PPP2R1A*仅与部分免疫细胞显著相关。同时，TMB和MSI分析表明，仅在LUAD中，*PPP2R1A*的表达与TMB和MSI呈正相关。因此，我们推测*PPP2R1A*在LUAD中的高表达可能在免疫治疗中具有重要意义。

已有研究者提出*PPP2R1A*是治疗LUAD的一个有前景的靶点。*PPP2R1A*在LUAD肿瘤组织中显著上调，并且其高mRNA表达与患者不良预后密切相关。此外，抑制*PPP2R1A*可增强细胞对奈非那韦诱导的凋亡和焦亡的易感性[7]。基于前期大数据及文献报道，我们进一步验证了*PPP2R1A*在LUAD中的表达及其作用。结果显示，*PPP2R1A*在LUAD组织与细胞中均呈高表达状态，这与先前研究一致。此外，沉默*PPP2R1A*抑制LUAD细胞的增殖和迁移。生物学过程分析表明，*PPP2R1A*主要富集于生物调节和代谢过程中，与*BCAT2*、*CYTH2*等基因呈正相关。其中，*BCAT2*被认为是维持细胞代谢平衡的关键酶[12]。*BCAT2*可通过P300依赖性的组蛋白乙酰化调控脂肪酸合酶和ATP-柠檬酸裂解酶的表达，促进黑色素瘤进展[13]，并通过促进内源性谷氨酸生成抑制铁死亡[14]。同样，*CYTH2*在肿瘤细胞增殖和迁移中发挥作用[15-17]。综上所述，这些结果提示*PPP2R1A*可能通过调控*BCAT2*、*CYTH2*等基因参与LUAD的发生发展。

总之，我们的研究强调了*PPP2R1A*在泛癌中的重要性，并为LUAD的潜在靶向治疗提供了新的视角。这些发现为全面理解*PPP2R1A*在癌症发展和治疗中的作用奠定了基础。

参考文献：

[1]BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2024, 74(3): 229-263.

[2]张坤，袁程，孙丽丹，等. 蛋白磷酸酶2A在肿瘤中的功能和作用[J]. 海南医学，2017，28(14)：2321-2323.

[3]ZHANG H H, HAN J M, ZHANG J, et al. Venlafaxine antagonizes the noradrenaline-promoted colon cancer progression by inhibiting the norepinephrine transporter[J]. Cell Death Discovery, 2023, 9(1): 152.

[4]LEVINE D A, GETZ G, GABRIEL S B, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497: 67-73.

[5]WEI D P, PARSELS L A, KARNAK D, et al. Inhibition of protein phosphatase 2A radiosensitizes pancreatic cancers by modulating CDC25C/CDK1 and homologous recombination repair[J]. Clinical Cancer Research, 2013, 19(16): 4422-4432.

[6]曹博威，张文斌. *PPP2R1A*对Hela细胞系中调节癌症相关基因表达的影响[J]. 大医生，2024，9(17)：1-5.

[7]LIU Y T, OUYANG L L, JIANG S Y, et al. *PPP2R1A* silencing suppresses LUAD progression by sensitizing cells to nelfinavir-induced apoptosis and pyroptosis[J]. Cancer Cell International, 2024, 24(1): 145.

[8]SENTS W, IVANOVA E, LAMBRECHT C, et al. The biogenesis of active protein phosphatase 2A holoenzymes: A tightly regulated process creating phosphatase specificity[J]. The FEBS Journal, 2013, 280(2): 644-661.

[9]YANG R R, YANG L, QIU F M, et al. Functional genetic polymorphisms in *PP2A* subunit genes confer increased risks of lung cancer in southern and eastern Chinese[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77285.

[10]HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Research, 2019, 79(18): 4557-4566.

[11]SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHTARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. Nature Genetics, 2019, 51(2): 202-206.

[12]DEY P, BADDOUR J, MULLER F, et al. Genomic deletion of malic enzyme 2 confers collateral lethality in pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 542(7639): 119-123.

[13]TIAN Y Z, MA J J, WANG H, et al. BCAT2 promotes melanoma progression by activating lipogenesis *via* the epigenetic regulation of FASN and ACLY expressions[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2023, 80(11): 315.

[14]王康. BCAT2在肿瘤铁死亡中的作用及其机制的研究[D]. 镇江：江苏大学，2019.

[15]孙俊锋. Cytohesin分子在结直肠癌EGFR及IGFR分子通路中激活作用研究[D]. 杭州：浙江大学，2013.

[16]肖海娟，杨洋，李晨，等. Cytohesins介导EGFR通路在结直肠癌细胞增殖中的作用[J]. 现代生物医学进展，2016，16(32)：6210-6213.

[17]王小惠. 基于CYTH2靶标抗肺癌小分子抑制剂的筛选验证[D]. 武汉：华中农业大学，2023.

[收稿日期　2024-12-09；责任编辑　刘敏丽]