

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.007

· 基础研究 ·

生物信息学筛选鉴定去整合素-金属蛋白酶8为炎症性肠病与结直肠癌的潜在共同靶点

张宏¹, 杨岚洁^{2△}, 甄媛媛³, 黄轶华¹, 向锋², 张永镇¹, 韩钧凌¹ (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二八医院消化内科, 海南 海口 570100; 2. 中国人民解放军95311部队场站医院, 海南 乐东 572500; 3. 中国人民解放军92830部队门诊部, 海南 海口 570100)

[摘要] **目的:** 筛选炎症性肠病(IBD)和结直肠癌(CRC)的潜在共病基因, 探讨关键基因去整合素-金属蛋白酶8(ADAM8)与IBD及CRC发生发展的关系及其潜在机制。 **方法:** 基于从GEO数据库和TCGA数据库下载IBD及CRC患者的转录组数据及对应临床资料, 通过差异分析、预后基因筛选及交集分析鉴定同致共病基因。用多个数据集分析和验证关键基因ADAM8在IBD及CRC中的表达特征及其与临床病理指标的关系。生存分析探究ADAM8在CRC中的预后价值。功能和通路富集分析探究ADAM8影响CRC进展的潜在机制, 进一步用肿瘤微环境算法评估ADAM8与肿瘤微环境的关系。用免疫组化(IHC)法检测中国人CRC组织中的表达验证数据库数据。 **结果:** ADAM8为IBD和CRC的潜在关键共病基因。ADAM8在IBD和CRC组织中均呈高表达(均 $P < 0.01$), 且其高表达提示疾病病理进展($P < 0.01$)。高表达ADAM8的CRC患者总生存期(OS)更短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。ADAM8在中国人CRC组中也呈高表达($P < 0.01$)。免疫细胞迁移、细胞因子产生及免疫受体相互作用等通路与ADAM8表达密切相关, ADAM8表达与中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润水平呈正相关($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。 **结论:** ADAM8在IBD和CRC组织中呈高表达, 与患者预后、疾病进展及免疫细胞浸润密切相关, 有望成为2种疾病的共同干预靶点。

[关键词] 炎症性肠病; 结直肠癌; 生物信息学; 去整合素-金属蛋白酶8; 预后

[中图分类号] R735.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 06-0611-09

Bioinformatics-based identification of a disintegrin and metalloprotease 8 as a potential shared target for inflammatory bowel disease and colorectal cancer

ZHANG Hong¹, YANG Lanjie^{2△}, ZHEN Yuanyuan¹, HUANG Yihua¹, XIANG Feng², ZHANG Yongzhen¹, HAN Junling¹ (1. Department of Gastroenterology, No. 928 Hospital of the PLA Joint Logistics Force, Haikou 570100, Hainan, China; 2. Station Hospital of PLA Unit 95311, Ledong 572500, Hainan, China; 3. Outpatient Department, PLA Unit 92830, Haikou 570100, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To screen potential comorbid genes shared between inflammatory bowel disease (IBD) and colorectal cancer (CRC), and to explore the relationship between the key gene a disintegrin and metalloprotease 8 (ADAM8) and the pathogenesis of IBD and CRC, as well as the underlying mechanisms. **Methods:** Transcriptomic data and corresponding clinical information for IBD and CRC were downloaded from the GEO database and TCGA database. Differential expression analysis, prognostic gene screening, and intersection analysis were performed to identify shared genes. Multiple datasets were used to analyze and validate the expression patterns of ADAM8 in IBD and CRC and its correlation with clinicopathological features. Survival analysis was conducted to evaluate the prognostic value of ADAM8 in CRC. Functional and pathway enrichment analyses were conducted to explore the potential mechanisms by which ADAM8 influences CRC progression. The correlation between ADAM8 and tumor microenvironment components was further assessed using tumor microenvironmental algorithms. The database data was validated by detecting the expression in Chinese CRC tissues using immunohistochemistry (IHC). **Results:** ADAM8 was identified as a potential shared comorbidity gene in IBD and CRC. ADAM8 was significantly upregulated in both IBD and CRC tissues (all $P < 0.01$), and its high expression was associated with disease progression ($P < 0.01$). CRC patients with high ADAM8 expression had shorter overall survival (OS) ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). ADAM8 was also significantly highly expressed in Chinese CRC tissues ($P < 0.01$). Pathway analysis revealed that ADAM8 expression was closely linked to immune cell migration, cytokine production, and immune receptor interactions.

[基金项目] 海南省自然科学基金青年基金项目(No.820QN419)

[作者简介] 张宏(1979—), 学士, 主治医师, 主要从事消化道早癌的发生发展的机制及治疗研究; 杨岚洁(1998—), 学士, 医师, 主要从事肿瘤生物标志物研究。△为共同第一作者

[通信作者] 张永镇; 韩钧凌(扫码获取作者联系方式)



Additionally, ADAM8 expression positively correlated with immune cell infiltration, including neutrophils and macrophages ($P < 0.01$ or $P < 0.001$). **Conclusion:** ADAM8 is highly expressed in IBD and CRC tissues and is closely associated with patient prognosis, disease progression, and immune cell infiltration. It holds promise as a common therapeutic target for both diseases.

[Key words] inflammatory bowel disease (IBD); colorectal cancer (CRC); bioinformatics; a disintegrin and metalloprotease 8 (ADAM8); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(6): 611-619. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.007]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤,也是造成癌症相关病死的重要原因。2024年全球癌症统计数据显示,CRC的发病率和病死率均居第三位^[1]。近年来,虽然CRC患者的五年生存率有所提升,但庞大的患者基数及新发病例数仍给CRC治疗带来严重挑战^[2]。此外,流行病学数据^[3]显示,CRC的发病人群正趋向年轻化,20至49岁人群CRC患病率明显升高,因此迫切需加强早期筛查和诊断。CRC的病因及发病机制复杂,遗传因素、炎症因素、环境及饮食习惯等均参与影响CRC的发生^[4]。流行病学研究^[5-6]显示,CRC是由长期和多阶段的癌前病变发展而来,结肠炎症以及特定的机体和环境因素在CRC的发生发展中起着至关重要的作用。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由胃肠道免疫系统过度激活和持续慢性炎症引起的特发性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种最主要类型^[7]。研究^[8-9]显示,UC或CD患者罹患CRC的风险更高,较普通人群高出2~3倍。而IBD也被确定为与CRC相关的第三高风险常见病^[10]。然而,IBD向CRC进展的分子机制仍未充分阐明,且缺乏有效的相关生物标志物,在一定程度上阻碍了CRC的早期诊断和IBD患者的患癌风险管控的有效实施。因此,发掘IBD和CRC的潜在共有关键靶点,充分评估该靶点在这2种疾病的诊断和预后评估中的潜力,对于IBD的个体化治疗及CRC的早诊早治均具有重要意义。本研究整合多疾病公共数据筛选,同时影响IBD及CRC发生发展的关键基因并进一步分析在CRC中的预后作用,以期探寻IBD和CRC的潜在共有标志物和干预靶点提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据获取

从癌症基因组图谱数据库(The Cancer Genome Atlas; TCGA, <https://www.cancer.gov/tcga>)下载结直肠癌(TCGA-CRC)及癌旁组织样本数据集。从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载IBD数据集(GSE179285、GSE59071、GSE87466和GSE107499)和结直肠癌数据集(GSE87211、GSE71187、

GSE161158、GSE41258和GSE39582)。

1.2 关键共病基因筛选

使用R语言Limma包分析TCGA-CRC、GSE179285数据集中不同组织样本中mRNA的表达差异,将 $|\log_2(\text{fold change, FC})| > 1$ 且 $P < 0.001$ 作为筛选标准。基于R语言ggplot2包进行差异可视化。使用R语言survival、survminer包从TCGA-CRC数据集中筛选风险基因,将风险值(HR) > 1 且 $P < 0.01$ 的蛋白编码基因作为CRC风险基因。

将TCGA-CRC数据集中癌组织中的上调基因、GSE179285数据集中UC组织中的上调基因、CD组织中的上调基因与CRC风险基因取交集,获取共有基因去整合素-金属蛋白酶8(a disintegrin and metalloprotease 8, ADAM8)并绘制维恩图。

1.3 ADAM8表达特征及临床病理相关性分析

在TCGA-CRC队列中分析非配对及配对样本中ADAM8的表达差异,引入外部CRC数据集GSE87211、GSE71187和GSE41258进行表达验证。结合IBD数据集的临床信息,分析在UC和CD不同疾病发展阶段ADAM8的表达趋势;基于多个CRC数据集,分析ADAM8在不同TNM分期的表达趋势。

1.4 生存分析

使用R语言survival包绘制生存(Kaplan-Meier, K-M)曲线,评估ADAM8高表达和低表达与患者生存率的关系。综合总生存(overall survival, OS)期、疾病特异性生存(disease-specific survival, DSS)期、无病生存(disease-free survival, DFS)期、无进展生存(progression-free survival, PFS)期和无复发生存(relapse-free survival, RFS)期等指标来评估ADAM8表达对CRC患者预后的影响,并在GSE87211、GSE71187、GSE161158等队列中进行生存分析验证。

1.5 功能富集分析

将TCGA-CRC数据集的肿瘤样本分成ADAM8高表达和低表达组并进行差异分析,将分析得到的差异基因作为ADAM8相关基因。使用R语言Cluster Profiler包进行通路富集分析和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。由此探明CRC中与ADAM8相关的生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)及KEGG通路等。

1.6 肿瘤微环境相关性分析

利用ESTIMATE算法计算肿瘤微环境ESTIMATE评分(ESTIMATE score)、基质评分(stromal score)和免疫评分(immune score),比较ADAM8高表达与低表达组微环境评分的差异,并评估其与ADAM8表达的相关性。利用CIBERSORT算法评估肿瘤样本中22种免疫细胞的丰度,比较ADAM8高表达与低表达的肿瘤中免疫细胞丰度的差异,并评估其与ADAM8表达的相关性。

1.7 基于组织芯片的免疫组织化学染色

组织芯片标本从武汉赛维尔生物购买,包含35对CRC组织及配对癌旁组织样本。兔抗人ADAM8抗体(23778-1-AP)购自Proteintech公司,按照说明书推荐的浓度使用。免疫组化染色步骤参照既往前期研究^[1]进行。使用赛维尔公司的Aipathwell软件分析芯片的免疫组化阳性面积,并进行组织化学染色评分比较。

1.8 统计学处理

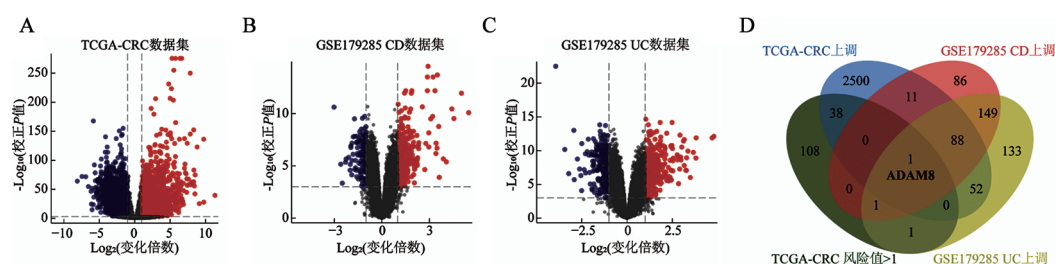
采用R及Graphpad Prism 8软件进行数据处理和统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

基因表达差异分析使用Wilcoxon秩和检验,多组数据间的差异使用单因素方差分析(ANOVA),采用Kaplan-Meier法进行生存分析,配对样本的基因表达分析采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ADAM8是IBD与CRC的潜在关键共病基因

通过差异基因分析,在TCGA-CRC数据集中获得5 282个差异蛋白编码基因,其中2 690个在CRC组织中表达上调(图1A);通过分析IBD数据集GSE179285发现,在CD组织和UC组织中分别有336个和425个蛋白编码基因表达上调(图1B、1C)。进一步在TCGA-CRC队列中进行风险基因筛选,共获得了149个风险基因(图1D)。为获得CRC与IBD的潜在共病干预靶点,将以上4组基因取交集,得到1个关键基因,即ADAM8。



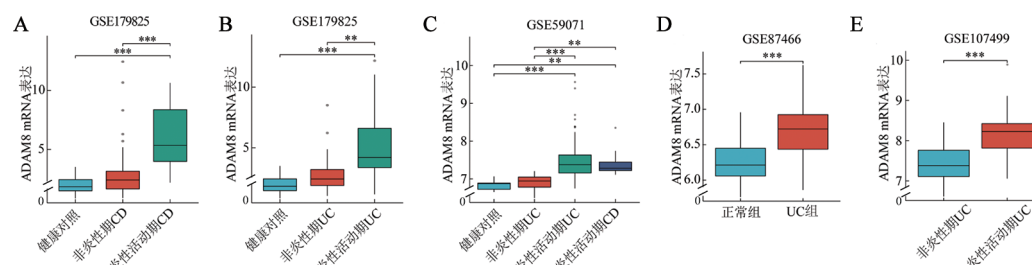
A:TCGA-CRC数据集差异分析的火山图;B: GSE179285数据集差异分析(CD组织)的火山图;C:GSE179285数据集差异分析(UC组织)的火山图;D: 交集分析的韦恩图。

图1 CRC与IBD的关键共病基因的筛选

2.2 ADAM8高表达与IBD病程进展有关联

为进一步探究ADAM8与IBD的关系,评估了ADAM8在CD和UC不同病理阶段的表达水平,发现在活动期IBD中ADAM8的表达水平更高(图1E, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。进一步使用GSE59071、

GSE87466和GSE107499 IBD数据集进行评估,验证了ADAM8的表达在IBD组织中显著升高,且在疾病活动期进一步升高(图2A~C, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。分析结果表明,ADAM8的表达上调与IBD病程进展有关联。



A:GSE179285数据集中ADAM8与CD病变的关系;B:GSE179285数据集中ADAM8与UC病变的关系;C:GSE59071数据集中ADAM8与IBD病变的关系;D:GSE87466数据集中ADAM8与UC病变的关系;E:GSE107499数据集中ADAM8与UC病变的关系。

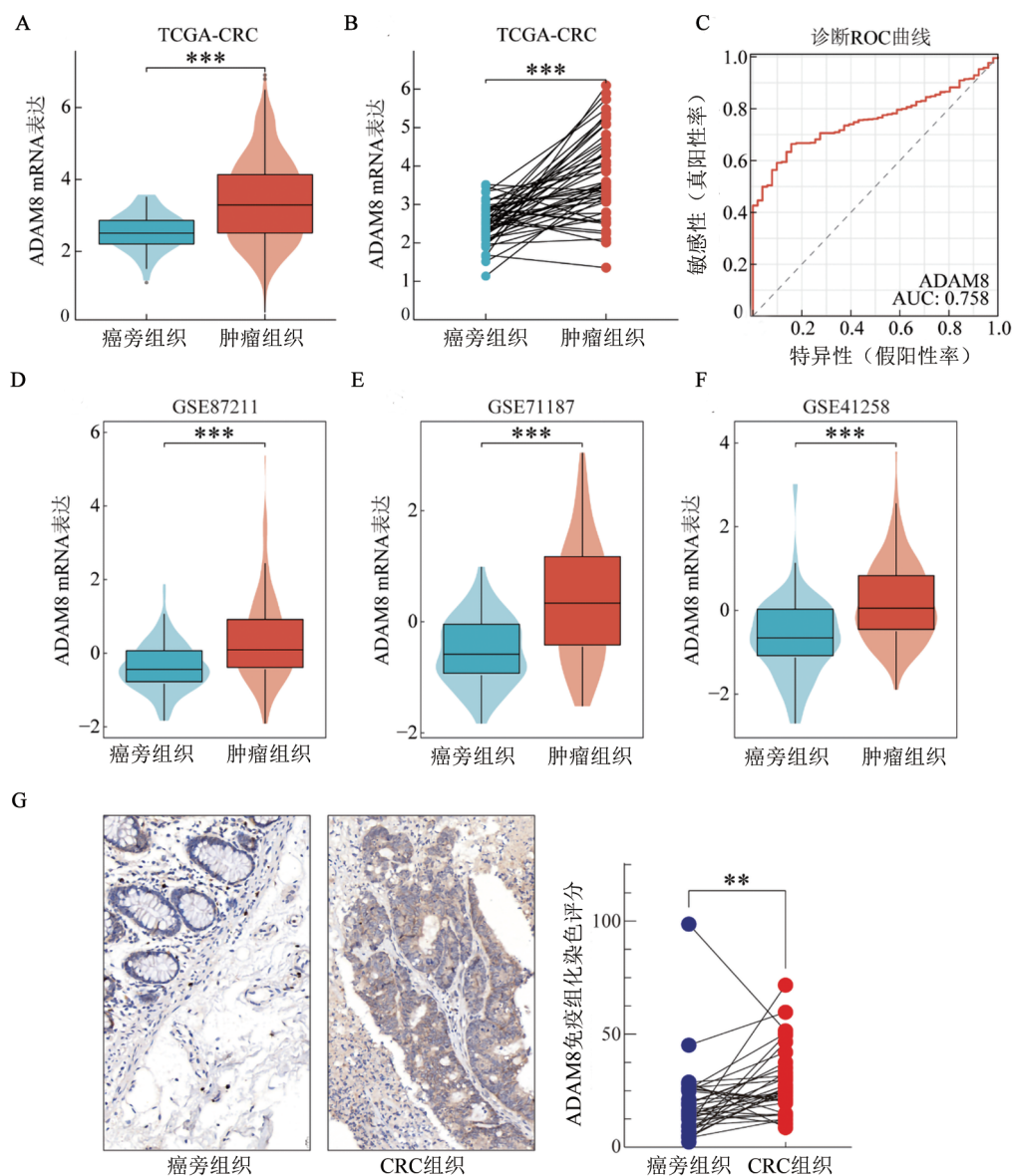
图2 多队列分析揭示关键基因ADAM8与IBD病程密切相关

2.3 ADAM8在CRC组织中高表达,且具有一定诊断效能

在TCGA-CRC数据集中比较癌旁组织与CRC组织中ADAM8的表达,发现无论是在非配对样本还是在配对样本中,ADAM8在CRC的表达均显著高于正常组织(图3A、B,均 $P < 0.001$)。在诊断受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线中,ADAM8表达的曲线下面积(area under curve,

AUC)为0.758,提示ADAM8表达对CRC诊断具有良好效能(图3C)。

使用3个CRC数据集对ADAM8的表达趋势进行验证,得到一致结论,即ADAM8在CRC组织的表达显著高于癌旁组织(图3D~F,均 $P < 0.001$)。这提示ADAM8可能促进CRC的发生发展。使用来自CRC患者的组织芯片样本进行免疫组织化学染色,进一步验证了ADAM8在CRC组织中表达上调(图3G、H, $P < 0.01$)。



A:TCGA-CRC队列中ADAM8的差异表达情况(非配对样本);B:TCGA-CRC队列中ADAM8的差异表达情况(配对样本);
C:诊断ROC曲线;D~F:ADAM8在GSE87211(D)、GSE71187(E)、GSE41258(F)3个CRC数据集的差异表达验证;
G:ADAM8在癌旁组织和CRC组织中的免疫组化染色($\times 40$)及定量统计。

图3 关键基因ADAM8在CRC组织中高表达

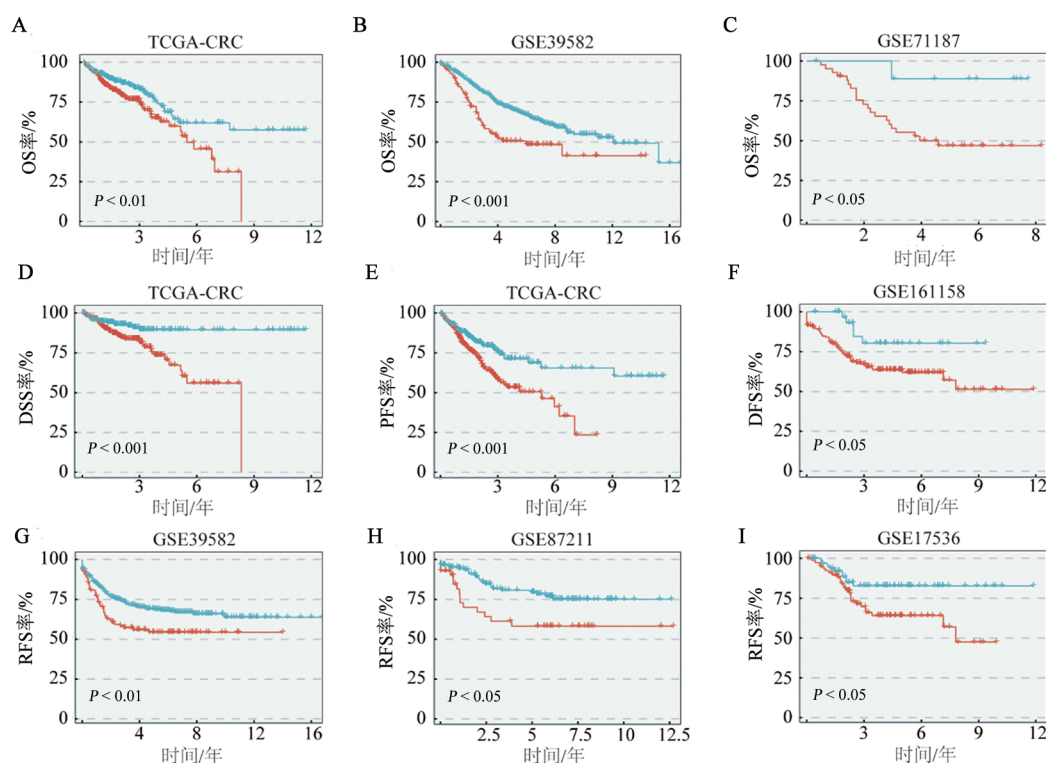
2.4 CRC组织中ADAM8高表达提示患者预后不良

为充分揭示ADAM8在CRC中的促癌作用,进行多队列生存预后分析。将不同队列中的CRC样本分为ADAM8高表达组和ADAM8低表达组并进行生存曲线

分析,结果显示,在TCGA-CRC队列中,ADAM8的高表达的患者OS更短(图4A, $P < 0.01$)。在GSE39582和GSE71187队列中也得到了一致的结果(图4B~C, $P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。此外,ADAM8高表达的患者的

DSS、PFS、DFS 也均显著低于 ADAM8 低表达组(图 4D~F, $P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。值得注意的是,ADAM8 高表达的患者的 RFS 也更短(图 4G~I, $P < 0.05$

或 $P < 0.01$)。分析结果表明,ADAM8 mRNA 高表达提示 CRC 患者的不良预后。



A~C:基于 TCGA-CRC(A),GSE39582(B)和 GSE71187(C)队列的患者 OS 分析;D、E:基于 TCGA-CRC 队列的 DSS 和 PFS 分析;F:基于 GSE161158 队列的 DFS 分析;G~I:基于 GSE39582 (G) GSE87211 (H)和 HSE17536(I)队列的 RFS 分析。

图 4 多队列生存分析揭示 ADAM8 高表达提示 CRC 患者的不良预后

2.5 ADAM 的表达与 CRC 进展有关联

进一步评估 ADAM8 的表达与 CRC 患者的临床病理指标的相关性,结果显示,在 TCGA-CRC 数据集中,ADAM8 在 T 分期和 N 分期更高的患者的肿瘤组织中表达更高(图 5A, $P = 0.029$, $P = 0.044$)。在临床分期更高的患者肿瘤组织中也有一定升高,但差异不具统计学意义。在 GSE39582 和 GSE41258 两个验证数据集中的分析结果也显示,ADAM8 在 CRC 不同临床分期、T 分期和 N 分期中的表达具有明显差异,且在分期更高的患者肿瘤中表达更高,但与 M 分期关联不明显(图 5B~C, $P < 0.05$)。且随着肿瘤 T 分期的进展,ADAM8 的表达递增趋势明显(图 5A~C)。分析结果表明,ADAM 的表达升高与 CRC 进展有关联。

2.6 ADAM8 可能通过调控免疫炎症过程影响 CRC 进展

为了进一步研究 ADAM8 影响 CRC 发生发展的潜在机制,在 TCGA-CRC 数据集中根据 ADAM8 的高、低表达分组进行差异分析,获得了 1 135 个 ADAM8 相关差异基因(图 6A)。富集分析显示,差异基因主要富集于细胞因子产生、白细胞迁移、白细胞介导的免疫等生物过程,分泌颗粒膜、内质网腔等

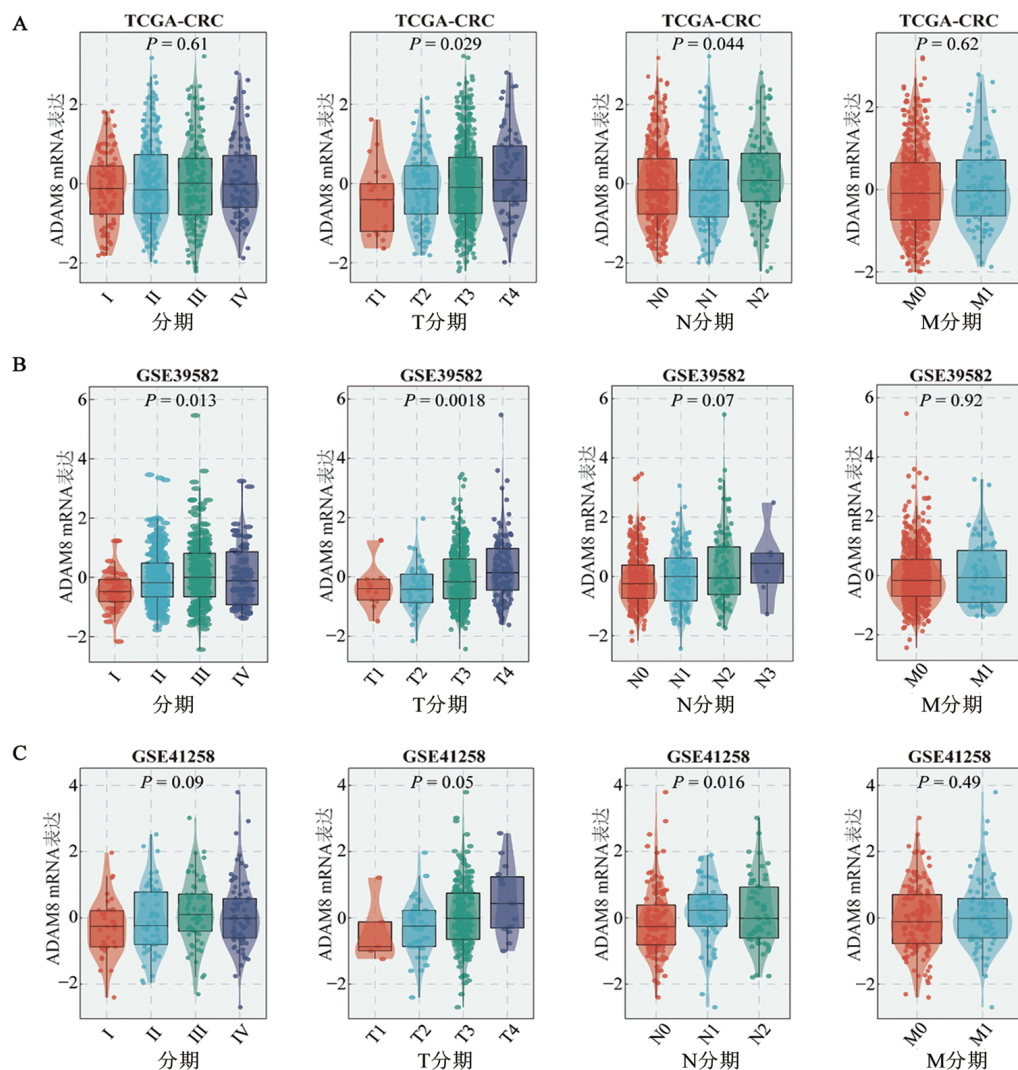
细胞组分,免疫受体活性、细胞因子活性等分子功能,以及细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号、中性粒细胞胞外诱捕网形成、炎症性肠病等生物通路中(图 6B)。GSEA 富集分析也显示,淋巴细胞与非淋巴细胞间的免疫调节、肠道免疫网、细胞因子及趋化因子相关信号、炎症性肠病等通路均显著富集于 ADAM8 高表达组(图 6C)。而 ADAM8 低表达组主要富集了细胞程序性死亡、小 RNA 的转录调控、DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化等通路(图 6D)。因此推测,ADAM8 可能通过影响免疫细胞及其相关细胞因子的募集和功能,调控免疫炎症过程,进而影响 IBD 和 CRC 的发生发展。

2.7 ADAM8 与中性粒细胞、巨噬细胞等免疫微环境组分密切相关

基于对 ADAM8 可能影响免疫细胞及其介导的炎症反应的推测,进一步分析了 ADAM8 与肿瘤免疫微环境的关联。ADAM8 的表达与肿瘤微环境评分存在明显的正相关($r > 0.5$, $P < 0.001$;图 7A)。分析结果说明,ADAM8 与肿瘤微环境有关联。免疫细胞相关性分析中,ADAM8 与中性粒细胞、M2 型巨噬细胞、M0 型巨噬

细胞高度正相关($r > 0.2$ 或 $P < 0.001$,图7B),而与静息记忆 $CD4^+$ T细胞和单核细胞呈负相关($r < -0.2$, $P < 0.001$;图7B)。此外,ADAM8高表达组的ESTIMATE评分、基质评分和免疫评分均高于低表达组(图7C,均 $P < 0.001$),提示了ADAM8高表达的肿瘤组织中基质细胞和免疫细胞的浸润程度较高。ADAM8高表达的肿瘤中也浸润着更多的中性粒细胞、M0型巨噬细胞、M2型巨噬细

胞、调节性T细胞等,而ADAM8低表达的肿瘤中则浸润更多的静息记忆 $CD4^+$ T细胞、树突状细胞、单核细胞等(图7D, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。肿瘤浸润性中性粒细胞、M0和M2型巨噬细胞以及调节性T细胞通常提示肿瘤微环境的免疫抑制,这可能是ADAM8高表达促进IBD和CRC患者的病程进展和预后不良的潜在原因^[12]。



A~C:在TCGA-CRC(A)、GSE39582(B)和GSE41258(C)数据集中评估ADAM8与临床病理特征的关系。

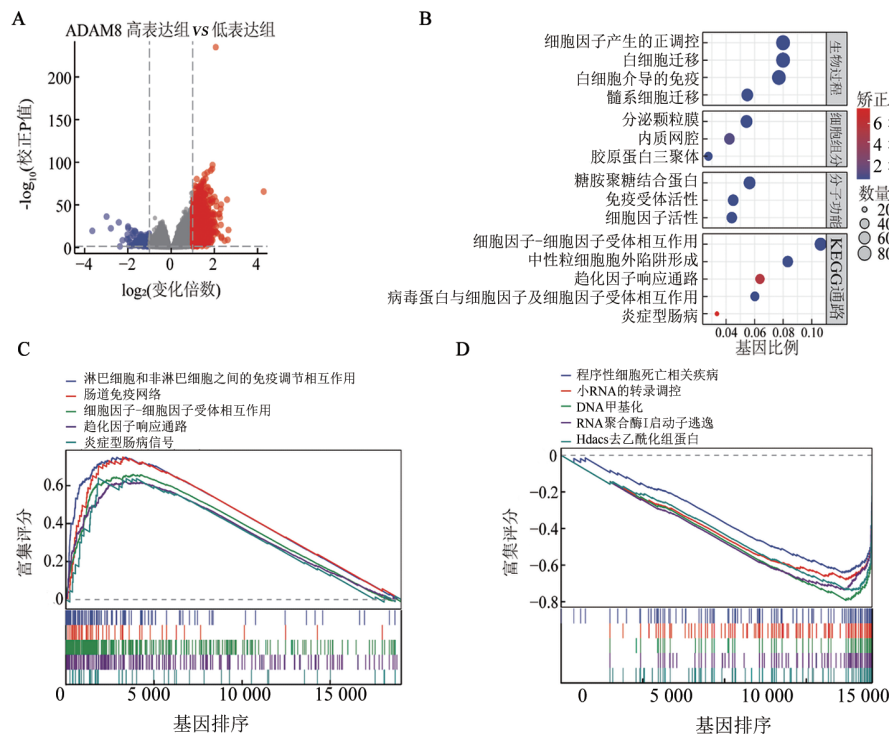
图5 多队列分析揭示ADAM8与CRC患者的临床病理特征的关系

3 讨论

CRC是最常见的消化系统恶性肿瘤,也是目前世界上第三大常见癌症^[1],可分为散发性结直肠癌和炎症相关型结直肠癌^[5]。IBD是一组以肠道慢性炎症为特征的疾病。长期的慢性肠道炎症可增加CRC的患病风险,特别是病程较长的年轻IBD患者,患CRC的风险更高^[13]。肠道慢性炎症的病因尚未明确,目前认为其发生主要涉及免疫失调、肠道菌群失调和遗传变异等因素^[14]。在炎症向恶性肿瘤进展的早期识

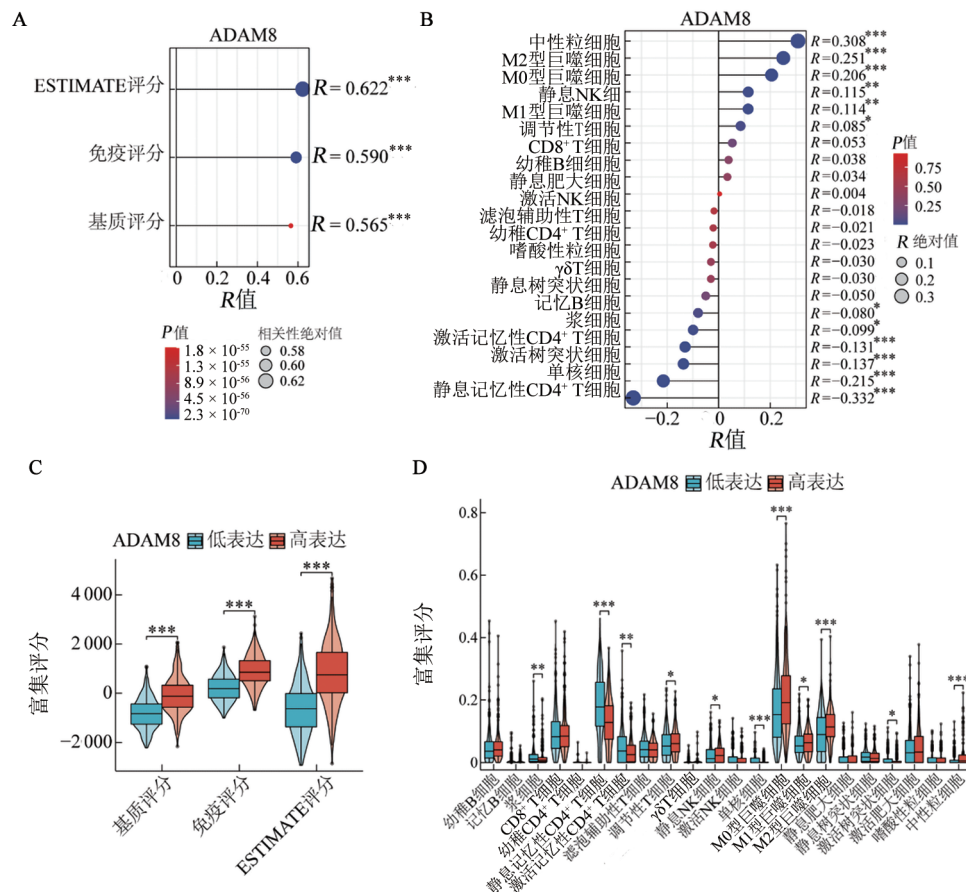
别出相关病变,开发新的生物标志物,对于完善IBD和结直肠癌的诊断与治疗具有重要意义。

本研究通过差异表达分析、风险基因筛选等,鉴定出一个既往受被关注较少的IBD和CRC共同致病基因ADAM8。在多个样本队列中,ADAM8在IBD和CRC组织中的表达均显著高于对照样本,且其表达水平与IBD疾病进展密切关联;此外,ADAM8高表达提示CRC患者的不良预后,ADAM8还与CRC患者的临床病理分期密切关联。这都提示ADAM8可能是IBD和CRC发生发展的关键促进因子。



A: TCGA-CRC 数据集的差异分析火山图; B: GO 和 KEGG 富集分析; C: ADAM8 高表达组的 GSEA 分析; D: ADAM8 低表达组的 GSEA 分析。

图6 功能富集分析揭示 ADAM8 与免疫细胞的潜在关联



A: ADAM8 与肿瘤微环境评分的相关性; B: ADAM8 与 22 种免疫细胞的相关性; C: 不同 ADAM8 分组的肿瘤微环境评分差异; D: 不同 ADAM8 分组的免疫细胞比例的差异。与低表达组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图7 ADAM8 与免疫微环境的相关性

ADAM8属于ADAM家族。ADAM家族主要具有两方面功能:一是蛋白水解,通过水解蛋白释放趋化因子、细胞因子等和切割细胞外基质成分;二是黏附作用,如ADAM8可与细胞表面的 $\beta 1$ -整合素结合^[15],通过激活整合素通路促进肿瘤细胞转移等^[16]。既往关于ADAM家族分子的研究多集中在炎症相关领域。在急性肺损伤中,ADAM8、ADAM10和ADAM17等通过调控肺泡白细胞的募集实现促炎作用^[17]。在神经炎症中,ADAM8则通过激活MAP3K4/JNK/p38轴来调节神经炎症的发展^[18]。ADAM8的水解活性可导致细胞黏附因子、细胞因子受体、细胞外基质成分等各种成分的裂解^[19]。这些组分通常与炎症反应及细胞外基质重塑有关。此外,这些组分不仅介导炎症发生,也参与调控肿瘤的发生。在持续的炎症与低氧的刺激下,ADAM8在肿瘤细胞中表现为过表达状态^[20]。近些年来,研究者关注到ADAM8在恶性肿瘤如乳腺癌^[21]、胰腺癌^[22-23]、肝癌^[24]中表达上调,提示ADAM8可能在肿瘤发展中有重要作用。JIN等^[25]研究发现,ADAM8可促进CRC组织中的TGF- β 再释放,激活TGF- β /Smad2/3信号通路,从而促进CRC细胞的侵袭转移。此外,ADAM8对涉及肿瘤生长、增殖、转移的MAPK信号通路的激活也具有重要调控作用^[26]。CONRAD等^[25,27]分析了ADAM8在影响肿瘤进程的五种机制:形成促肿瘤微环境,解离细胞外基质成分,产生化学抗性和调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的细胞外活性,调节细胞运动和黏附,调控血管生成和肿瘤转移。但ADAM8在IBD和肠癌中的潜在关联及其在肠道炎-癌转化中的作用尚未报道。

本研究中,在功能富集分析提示了ADAM8与免疫细胞、细胞因子及趋化因子等炎症组分的关联的基础上,进一步使用肿瘤微环境算法揭示了ADAM8表达与中性粒细胞、巨噬细胞、调节性T细胞等抑制性免疫细胞浸润的正相关性。高表达ADAM8的肿瘤可能通过招募更多的中性粒细胞、巨噬细胞等,影响肿瘤免疫微环境状态,促进CRC的发生发展。髓系细胞在肿瘤微环境中的作用尤为重要,其可通过调控局部炎症、免疫屏障形成、T细胞的招募和功能等影响肿瘤进展^[28],而慢性炎症的持续刺激被认为是许多恶性肿瘤的驱动因素^[29]。IBD的特征是肠道长期处于慢性炎症状态。慢性炎症可通过代谢改变肠道菌群,导致肠道生物及肠道屏障失调,影响宿主的免疫系统,最终导致炎症相关结直肠癌的发病^[30],ZHANG等^[31]研究发现,中性粒浸润较多的UC患者更容易转化成CRC,揭示中性粒细胞在结肠炎-癌转化中起着重要作用。而ADAM8与中性粒细胞、巨噬细胞等之间的密切关联,可能是IBD的慢性炎症和

CRC进展的潜在原因。因此,ADAM8有望成为IBD和CRC的共同治疗靶点。目前,已有通过基因敲除、抑制剂、阻断抗体等来抑制ADAM8效应的研究^[32],虽然其分子机制尚未完全阐明,但在一定程度上展现了靶向ADAM8用于恶性肿瘤治疗的潜力和价值^[22,32]。

综上,本研究通过综合的生物信息学分析,筛选出一个影响IBD和CRC进展及患者预后的关键共同致病基因ADAM8。从疾病诊断、生存预后、病理进展、肿瘤免疫等方面综合分析了ADAM8在IBD和CRC中的作用,揭示了ADAM8作为IBD和CRC的共同治疗靶点的价值。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] QU R Z, MA Y P, ZHANG Z P, *et al.* Increasing burden of colorectal cancer in China[J/OL]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(8): 700[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809603/>. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00156-X.
- [3] MURPHY C C, ZAKI T A. Changing epidemiology of colorectal cancer-birth cohort effects and emerging risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21: 25-34. DOI: 10.1038/s41575-023-00841-9.
- [4] MAJUMDER S, SHIVAJI U N, KASTURI R, *et al.* Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: past, present and future perspectives[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(3): 547-567. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i3.547.
- [5] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management[J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 715-730. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.035.
- [6] SATO Y, TSUJINAKA S, MIURA T, *et al.* Inflammatory bowel disease and colorectal cancer: epidemiology, etiology, surveillance, and management[J/OL]. Cancers, 2023, 15(16): 4154[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37627182/>. DOI: 10.3390/cancers15164154.
- [7] GILLILAND A, CHAN J J, DE WOLFE T J, *et al.* Pathobionts in inflammatory bowel disease: origins, underlying mechanisms, and implications for clinical care[J]. Gastroenterology, 2024, 166(1): 44-58. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.09.019.
- [8] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. Lancet, 2017, 390(10114): 2769-2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- [9] GROS B, KAPLAN G G. Ulcerative colitis in adults: a review[J]. JAMA, 2023, 330(10): 951-965. DOI: 10.1001/jama.2023.15389.
- [10] KELLER D S, WINDSOR A, COHEN R, *et al.* Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence[J]. Tech Coloproctol, 2019, 23(1): 3-13. DOI: 10.1007/s10151-019-1926-2.
- [11] LI C, YANG L, ZHANG Y, *et al.* Integrating single-cell and bulk transcriptomic analyses to develop a cancer-associated fibroblast-derived biomarker for predicting prognosis and therapeutic

- response in breast cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1307588 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38235137/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1307588.
- [12] VAN VLERKEN-YSLA L, TYURINA Y Y, KAGAN V E, *et al.* Functional states of myeloid cells in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 490-504. DOI:10.1016/j.ccell.2023.02.009.
- [13] LUTGENS M W M D, VAN OIJEN M G H, VAN DER HEIJDEN G J M G, *et al.* Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): 789-799. DOI:10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
- [14] TAVAKOLI P, VOLLMER-CONNA U, HADZI-PAVLOVIC D, *et al.* A review of inflammatory bowel disease: a model of microbial, immune and neuropsychological integration[J/OL]. *Public Health Rev*, 2021, 42: 1603990[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34692176/>. DOI:10.3389/phrs.2021.1603990.
- [15] SCHLOMANN U, KOLLER G, CONRAD C, *et al.* ADAM8 as a drug target in pancreatic cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6175 [2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629724/>. DOI: 10.1038/ncomms7175.
- [16] SHAWN CARBONELL W, ANSORGE O, SIBSON N, *et al.* The vascular basement membrane as “soil” in brain metastasis[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5857[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516901/>. DOI:10.1371/journal.pone.0005857.
- [17] DREYMUELLER D, PRUESSMEYER J, SCHUMACHER J, *et al.* The metalloproteinase ADAM8 promotes leukocyte recruitment *in vitro* and in acute lung inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(3): L602-L614. DOI: 10.1152/ajplung.00444.2016.
- [18] QIAN Z Y, LI R L, ZHAO T Y, *et al.* Blockade of the ADAM8-Fra-1 complex attenuates neuroinflammation by suppressing the Map3k4/MAPKs axis after spinal cord injury[J/OL]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 75[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38755530/>. DOI:10.1186/s11658-024-00589-3.
- [19] KOLLER G, SCHLOMANN U, GOLFI P, *et al.* ADAM8/MS2/CD156, an emerging drug target in the treatment of inflammatory and invasive pathologies[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(20): 2272-2281. DOI:10.2174/138161209788682361.
- [20] VALKOVSKAYA N V. Hypoxia-dependent expression of ADAM8 in human pancreatic cancer cell lines[J]. *Exp Oncol*, 2008, 30(2): 129-132.
- [21] CONRAD C, GÖTTE M, SCHLOMANN U, *et al.* ADAM8 expression in breast cancer derived brain metastases: Functional implications on MMP-9 expression and transendothelial migration in breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 779-791. DOI: 10.1002/ijc.31090.
- [22] COOK L, SENNELMANN M, WINKLER B, *et al.* ADAM8-dependent extracellular signaling in the tumor microenvironment involves regulated release of lipocalin 2 and MMP-9[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 1976[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216088/>. DOI:10.3390/ijms23041976.
- [23] JAWOREK C, VEREL-YILMAZ Y, DRIESCH S, *et al.* Cohort analysis of ADAM8 expression in the PDAC tumor stroma[J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 113[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578644/>. DOI:10.3390/jpm11020113.
- [24] AWAN T, BABENDREYER A, MAHMOOD ALVI A, *et al.* Expression levels of the metalloproteinase ADAM8 critically regulate proliferation, migration and malignant signalling events in hepatoma cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1982-1999. DOI: 10.1111/jcmm.16015.
- [25] JIN Q N, JIN X, LIU T, *et al.* A disintegrin and metalloproteinase 8 induced epithelial-mesenchymal transition to promote the invasion of colon cancer cells *via* TGF- β /Smad2/3 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13058-13069. DOI: 10.1111/jcmm.15907.
- [26] SCHÄFER A, EVERS L, MEIER L, *et al.* The metalloprotease-disintegrin ADAM8 alters the tumor suppressor miR-181a-5p expression profile in glioblastoma thereby contributing to its aggressiveness[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 826273[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371977/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.826273.
- [27] CONRAD C, BENZEL J, DORZWEILER K, *et al.* ADAM8 in invasive cancers: links to tumor progression, metastasis, and chemoresistance[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1): 83-99. DOI: 10.1042/CS20180906.
- [28] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [29] STONE M L, BEATTY G L. Cellular determinants and therapeutic implications of inflammation in pancreatic cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 202-213. DOI:10.1016/j.pharmthera.2019.05.012.
- [30] DE WAAL G M, DE VILLIERS W J S, FORGAN T, *et al.* Colorectal cancer is associated with increased circulating lipopolysaccharide, inflammation and hypercoagulability[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8777. DOI:10.1038/s41598-020-65324-2.
- [31] ZHANG C, ZHANG J T, ZHANG Y L, *et al.* Identifying neutrophil-associated subtypes in ulcerative colitis and confirming neutrophils promote colitis-associated colorectal cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1095098[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36845139/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1095098.
- [32] MIERKE C T. The versatile roles of ADAM8 in cancer cell migration, mechanics, and extracellular matrix remodeling[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1130823[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36910158/>. DOI:10.3389/fcell.2023.1130823.
- [收稿日期] 2025-02-16 [修回日期] 2025-04-20
[本文编辑] 向正华