



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250286  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250286  
China Journal of General Surgery, 2026, 35(3):500-511.

· 专题研究 ·

# PSMB2通过细胞外基质-受体相互作用通路影响胰腺导管腺癌预后的多维度分析

王大力<sup>1</sup>, 费浩然<sup>2</sup>, 孙丹<sup>3</sup>, 杨海深<sup>1</sup>, 胡伟<sup>1,3</sup>

(1. 徐州医科大学附属连云港医院 肝胆外科, 江苏 连云港 222001; 2. 昆山市第一人民医院 胃肠外科, 江苏 昆山 215300; 3. 南京鼓楼医院 肝胆外科, 江苏 南京 210008)

## 摘要

**背景与目的:** 蛋白酶体20S亚基β2 (PSMB2) 在多种肿瘤中异常表达并参与肿瘤进展, 但其在胰腺导管腺癌 (PDAC) 中的表达特征、预后价值及潜在机制尚不明确。本研究旨在基于生物信息学分析及临床样本验证, 探讨PSMB2在PDAC中的临床意义及其可能作用机制。

**方法:** 整合TCGA及GEO数据库 (GSE62452、GSE15471) 中PDAC表达谱及临床数据, 分析PSMB2表达差异及其与预后的关系。采用Kaplan-Meier生存分析及Cox回归评估其预后价值。收集76例PDAC组织进行免疫组织化学验证, 并分析其与临床病理特征的关联。利用GSEA及相关性分析探讨潜在分子机制, 通过ssGSEA分析免疫细胞浸润情况, 并结合TCIA数据库预测免疫治疗反应, 基于GDSC数据库评估药物敏感性。

**结果:** PSMB2在PDAC组织中呈明显高表达, 且高表达患者总体生存期明显缩短 (均 $P<0.05$ )。多因素Cox分析显示PSMB2是PDAC预后的独立危险因素。免疫组化结果与数据库分析一致。PSMB2表达与淋巴结转移、病理分期及分化程度相关。GSEA分析提示其可能参与细胞外基质 (ECM)-受体相互作用通路。相关性分析显示PSMB2与多种ECM相关基因呈正相关。免疫分析显示PSMB2与多种免疫细胞浸润相关, 并可能影响免疫治疗反应。此外, PSMB2高表达与多种靶向药物敏感性增加相关。

**结论:** PSMB2在PDAC中高表达并与不良预后密切相关, 是独立预后指标, 其作用机制可能与ECM-受体相互作用通路及肿瘤免疫微环境调控相关, 有望成为潜在治疗靶点。

## 关键词

胰腺肿瘤; 蛋白酶体20S亚基β2; 预后; 计算生物学; 细胞外基质-受体相互作用通路  
中图分类号: R735.9

## Multidimensional analysis of the prognostic impact of PSMB2 in pancreatic ductal adenocarcinoma via the ECM-receptor interaction pathway

WANG Dali<sup>1</sup>, FEI Haoran<sup>2</sup>, SUN Dan<sup>3</sup>, YANG Haishen<sup>1</sup>, HU Wei<sup>1,3</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu

**基金项目:** 江苏省连云港市卫生计生科技基金资助项目 (201906, 202102); 江苏省连云港市科技局科技计划基金资助项目 (SF2119); 江苏省连云港市第一人民医院科研基金资助项目 (BS202003, LC04)。

**收稿日期:** 2025-11-20; **修订日期:** 2026-03-23。

**作者简介:** 王大力, 徐州医科大学附属连云港医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

**通信作者:** 胡伟, Email: huwei1125@163.com

222001, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Kunshan, Kunshan, Jiangsu 215300, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

## Abstract

**Background and Aims:** Proteasome 20S subunit  $\beta 2$  (PSMB2) has been implicated in tumor progression in multiple cancers; however, its expression pattern, prognostic value, and underlying mechanisms in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) remain unclear. This study aimed to investigate the clinical significance and potential mechanisms of PSMB2 in PDAC through integrated bioinformatics analysis and clinical validation.

**Methods:** Expression profiles and clinical data from TCGA and GEO datasets (GSE62452 and GSE15471) were analyzed to evaluate PSMB2 expression and its prognostic significance. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression models were used. Immunohistochemistry was performed on 76 PDAC samples for validation. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) and correlation analyses were conducted to explore potential mechanisms. Immune cell infiltration was assessed using ssGSEA, and immunotherapy response was predicted using TCIA data. Drug sensitivity was analyzed based on the GDSC database.

**Results:** PSMB2 expression was significantly upregulated in PDAC tissues, and high expression was associated with poorer overall survival (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Cox analysis identified PSMB2 as an independent prognostic factor. Immunohistochemical results were consistent with bioinformatics findings. PSMB2 expression correlated with lymph node metastasis, pathological stage, and differentiation. GSEA indicated enrichment in the ECM-receptor interaction pathway. Correlation analysis showed positive associations with multiple ECM-related genes. Additionally, PSMB2 was associated with immune cell infiltration and predicted immunotherapy response. Higher PSMB2 expression was also linked to increased sensitivity to several targeted agents.

**Conclusion:** PSMB2 is overexpressed in PDAC and is associated with poor prognosis, serving as an independent prognostic biomarker. Its role may involve regulation of the ECM-receptor interaction pathway and tumor immune microenvironment, highlighting its potential as a therapeutic target.

## Key words

Pancreatic Neoplasms; Proteasome 20S Subunit  $\beta 2$ ; Prognosis; Computational Biology; ECM-receptor Interaction Pathway

**CLC number:** R735.9

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是一种高度恶性的消化系统肿瘤, 在全球常见恶性肿瘤中发病率排名第12位, 是癌症相关死亡的第6大原因<sup>[1]</sup>, 其5年生存率仅为13%<sup>[2]</sup>。PDAC通常起病隐匿、进展迅速, 且易侵犯血管。因此, 多数患者确诊时已处于局部进展期或发生远处转移, 错过了最佳手术时机<sup>[3]</sup>。不幸的是, PDAC具有独特的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 即使在可以进行手术切除的情况下, 近3/4的患者会在2年内复发<sup>[3-4]</sup>。因此, 探索新的生物治疗靶点并研究PDAC发生发展的分子机制, 对改善患者预后至关重要。

泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是调控蛋白质水解的主要途径, 在细胞周期、细胞分化和凋亡中起着至关重要的作用, 能够精准、高效地清除不再需要或受损的蛋白质, 从而维持细胞稳态。当目标蛋白需要被降解时, 由E1/E2/E3酶协同完成靶蛋白的泛素化标记, 26S蛋白酶体识别泛素链, 随后降解底物蛋白<sup>[5-7]</sup>。26S蛋白酶体是一个桶状结构, 由19S和20S亚复合体组成<sup>[8-9]</sup>。20S核心颗粒是执行蛋白降解的主要活性区域, 由2个外层 $\alpha$ 环和2个内层 $\beta$ 环组成<sup>[10]</sup>。有研究认为, 蛋白酶体20S亚基 $\beta 2$  (proteasome 20S subunit  $\beta 2$ , PSMB2) 作为构成20S

蛋白酶体核心 $\beta$ 环的亚基之一，主要通过影响癌症中多种蛋白质的失活和变性来发挥作用<sup>[11]</sup>。既往研究显示，PSMB2在癌旁组织中的表达广泛低于肿瘤组织，这可能是导致肿瘤恶性程度增加的原因之一<sup>[11-14]</sup>。目前，关于PSMB2在PDAC中的表达、预后意义及作用机制的研究尚未见报道。

本研究综合利用TCGA、GEO公共数据库及免疫组织化学实验，系统探讨了PSMB2在PDAC中的表达、临床意义及预后价值。本研究的创新点在于整合多数据库分析与临床样本验证，并从TME、免疫浸润及药物敏感性等多维度系统评估PSMB2在PDAC中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据集资料

从TCGA数据库下载并处理179例PDAC肿瘤组织的表达谱数据和临床信息，同时从GEO数据库获取并处理GSE62452和GSE15471数据集，GSE62452数据集包含130例PDAC样本（69例癌组织、61例癌旁组织），GSE15471数据集包含78例PDAC样本（癌组织和癌旁组织各39例），其中GSE62452数据集包含PDAC患者的临床预后资料。剔除缺乏完整临床信息的样本。

### 1.2 病例资料

选取徐州医科大学附属连云港医院2022年6月—2025年6月，病理确诊为PDAC的76例患者组织标本。PDAC的临床分期依据国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control, UICC）第8版标准进行。所有入组患者术前未接受任何抗肿瘤治疗。本研究已获得徐州医科大学附属连云港医院医学伦理委员会批准（伦理审批号：KY20190924002）。

### 1.3 免疫组织化学检查

将手术切除的PDAC及癌旁组织标本经过福尔马林固定、组织脱水和石蜡包埋处理，切成厚度为4 $\mu$ m的切片。置于70 $^{\circ}$ C烘箱中1h，脱蜡，再水化，用0.3%过氧化氢孵育抑制内源性过氧化物酶活性，10%正常山羊血清封闭。然后在4 $^{\circ}$ C下与PSMB2抗体（Proteintech有限公司，68180-1-Ig，1:200稀释）孵育过夜，与辣根过氧化物酶标记的二抗孵育，并在显微镜下评估切片。

### 1.4 免疫组化评分

采用半定量积分法，由2位与本研究无关的病理医师采用双盲法对免疫组化染色强度和阳性细胞比例进行评分。根据阳性细胞比率评分： $<25\%$ 为1，25%~50%为2，51%~75%为3， $>75\%$ 为4；染色强度评分：无色为0，淡黄色为1，棕黄色为2，褐色为3；将阳性细胞比率和染色强度相乘：评分0~4为PSMB2阴性表达，评分5~12为阳性表达<sup>[15]</sup>。PSMB2阳性表达率的计算方法为：在癌组织（或癌旁组织）样本中，PSMB2阳性表达样本数占该组总样本数的百分比。

### 1.5 基因集富集分析

使用R包“limma”对TCGA-PAAD数据集、GSE62452数据集进行PSMB2的差异表达基因（DEG）分析，接着使用R包“clusterProfiler”对DEG进行基因集富集分析（GSEA）。使用的注释基因集为“c2.cp.kegg\_legacy.v2024.1.Hs.symbols.gmt”。

### 1.6 免疫浸润分析和免疫治疗结果预测

应用R包“GSVA”中的单样本基因集富集分析（ssGSEA）方法，根据已公布的28种<sup>[16]</sup>免疫细胞基因集的基因表达水平，计算PSMB2表达与免疫细胞浸润的关系。

从癌症免疫图谱（The Cancer Immunome Atlas, TCIA；<https://tcia.at/home>）数据库下载PDAC患者的免疫表型评分（immunophenoscore, IPS）数据并用于后续分析，以预测其对免疫治疗的影响，包括细胞毒性T淋巴细胞抗原4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）和程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）阻断剂的治疗。

### 1.7 药物敏感性预测

基于抗癌药物敏感性基因组学（Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC；<https://www.cancerrxgene.org>）数据库，利用R包“oncoPredict”估计药物的半数最大抑制浓度（IC<sub>50</sub>），预测PSMB2高或低表达时，PDAC患者对几种靶向药物的敏感性。

### 1.8 统计学处理

使用SPSS 25.0和R 4.4.1软件进行统计分析可视化。通过R语言中的“survival”包确定最佳截断值，将患者分为高低表达组，并绘制Kaplan-Meier生存曲线。相关性分析采用Spearman相关系数， $0.1 \leq |r| \leq 1.0$ 表示存在相关性；使用 $\chi^2$ 检验分析

PSMB2表达与临床病理特征的关系,并通过单因素和多因素Cox回归分析评估其对PDAC患者预后的影响,计算95%置信区间(CI)内的危险比(HR)和P值。单因素分析中具有显著性差异的结果纳入多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PSMB2在PDAC组织中高表达

使用GEPIA2在线平台,分析了TCGA-GTEX数据

据集中PDAC组织与正常胰腺组织中PSMB2的表达特征。同时通过GEO数据库分析了PSMB2在肿瘤与非肿瘤正常组织中的表达情况。结果显示,在TCGA-GTEX、GSE62452和GSE15471数据集中,PSMB2在PDAC组织中的表达明显高于正常组织(均 $P<0.05$ ) (图1A-C)。同样,使用抗PSMB2抗体对76例临床组织样本进行的免疫组织化学检测证实了这一发现,PSMB2在癌组织中的阳性表达率为63.16% (48/76),显著高于癌旁组织的36.84% (28/76) (图1D-E)。

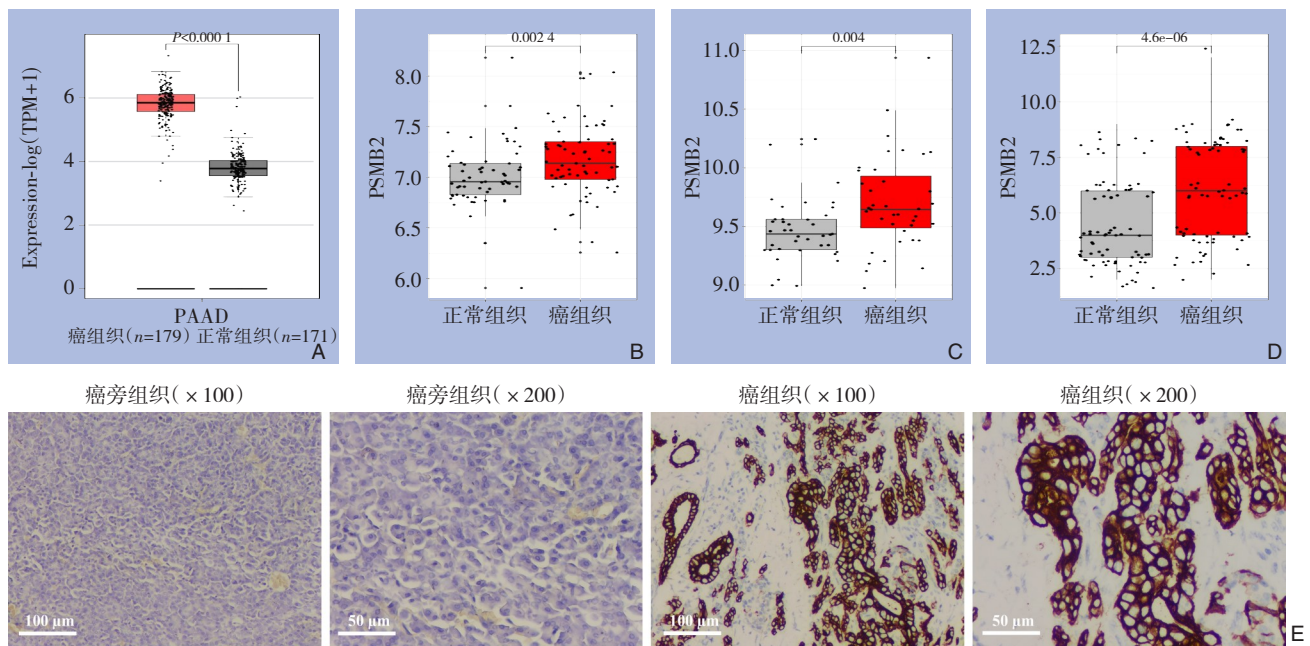


图1 PSMB2在PDAC组织与正常组织的表达情况 A: TCGA-GTEX; B: GSE62452; C: GSE15471; D: 76例临床样本; E: 免疫组化检测PSMB2的表达

Figure 1 Expression of PSMB2 in pancreatic ductal adenocarcinoma and normal tissues A: TCGA-GTEX dataset; B: GSE62452 dataset; C: GSE15471 dataset; D: Clinical samples of 76 cases; E: Immunohistochemical staining of PSMB2 expression

### 2.2 PSMB2表达与PDAC患者预后的关系

为进一步探讨PSMB2在PDAC中的表达与患者预后之间的关系,选取包含临床预后信息的TCGA和GSE62452数据集,并绘制Kaplan-Meier生存曲线。两个数据集中,高表达的PSMB2与PDAC患者的不良预后明显有关(均 $P<0.05$ ) (图2A-B)。此外,根据免疫组化评分,将76例临床样本分为低表达组和高表达组,然后绘制生存曲线,得到了类似的结果( $P<0.05$ ) (图2C)。

### 2.3 PDAC患者的预后影响因素分析

为了进一步探讨PSMB2表达与临床病理因素对PDAC患者预后的影响,利用TCGA-PAAD、

GSE62452数据集以及我院76例临床样本数据,进行了单因素和多因素Cox回归分析。单因素分析结果显示,在TCGA数据集中,PSMB2的表达、肿瘤分级和病理分期与患者预后相关(均 $P<0.05$ );在GSE62452数据集中,PSMB2表达和肿瘤分级对预后有明显影响(均 $P<0.05$ )。多因素分析结果显示,在TCGA数据集中,PSMB2表达和病理分期是独立的预后影响因素(均 $P<0.05$ ) (表1);在GSE62452数据集中,PSMB2表达和肿瘤分级是独立危险因素(均 $P<0.05$ ) (表2)。在76例临床病例中,单因素分析显示,PSMB2表达、病理分期和淋巴结分期与患者预后有关(均 $P<0.05$ ),而多因

素 Cox 分析进一步确认, PSMB2 表达和病理分期是影响 PDAC 预后的独立因素 (均  $P < 0.05$ ) (表 3)。通过  $\chi^2$  检验发现 PSMB2 的表达与淋巴结转移、病理分

期以及组织分化程度相关 (均  $P < 0.05$ ), 但与性别、年龄、肿瘤大小及神经浸润无关 (均  $P > 0.05$ ) (表 4)。

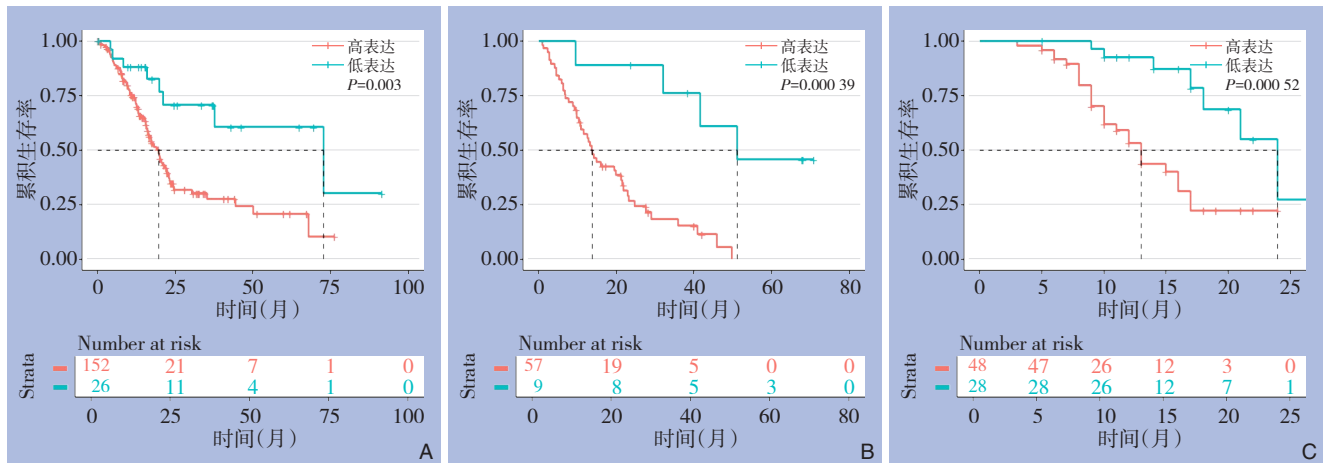


图 2 PSMB2 表达与 PDAC 预后的关系 A: TCGA; B: GSE62452; C: 76 例临床队列

Figure 2 Association between PSMB2 expression and overall survival in PDAC A: TCGA dataset; B: GSE62452 dataset; C: Clinical cohort of 76 cases

表 1 TCGA 数据单多因素 Cox 回归分析

Table 1 Univariate and multivariate Cox regression analysis based on TCGA dataset

变量	单因素		多因素	
	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)
年龄	0.101	1.417(0.934~2.150)	—	—
性别	0.455	0.856(0.568~1.289)	—	—
肿瘤分级	0.011	1.448(1.089~1.926)	0.095	1.284(0.958~1.723)
病理分期	0.004	1.421(1.122~1.799)	0.048	1.294(1.002~1.672)
PSMB2	0.004	2.937(1.404~6.142)	0.031	2.279(1.078~4.821)

表 2 GSE62452 数据单多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis based on GSE62452 dataset

变量	单因素		多因素	
	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)
肿瘤分级	0.014	1.787(1.122~2.847)	0.041	1.625(1.019~2.592)
病理分期	0.119	1.230(0.948~1.594)	—	—
PSMB2	0.004	5.910(1.773~19.701)	0.006	5.493(1.621~18.616)

表 3 76 例临床数据单多因素 Cox 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of clinical cohort of 76 cases

变量	单因素		多因素	
	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)
年龄	0.534	0.806(0.407~1.593)	—	—
性别	0.702	0.875(0.443~1.729)	—	—
淋巴结分期	0.033	2.130(1.063~4.265)	0.188	0.470(0.152~1.448)
病理分期	0.005	2.882(1.368~6.072)	0.025	3.722(1.182~11.725)
组织分化	0.199	0.619(0.298~1.286)	—	—
神经浸润	0.872	0.944(0.466~1.911)	—	—
PSMB2	0.002	3.869(1.673~8.948)	0.006	3.703(1.467~9.344)

表4 PSMB2表达与PDAC患者临床病理特征的关系[n (%) ]

Table 4 Association between PSMB2 expression and clinicopathologic features in PDAC [n (%)]

因素	低表达(n=28)	高表达(n=48)	P
年龄(岁)			
<65	12(15.8)	21(27.6)	0.940
≥65	16(21.1)	27(35.5)	
性别			
女	12(15.8)	19(25.0)	0.779
男	16(21.1)	29(38.2)	
肿瘤大小(cm)			
<4	22(28.9)	38(50.0)	0.951
≥4	6(7.9)	10(13.2)	
淋巴结转移			
无	24(31.6)	17(22.4)	<0.001
有	4(5.3)	31(40.8)	
病理分期			
I~IIA	23(30.3)	13(17.1)	<0.001
IIB~IV	5(6.6)	35(46.1)	
组织分化			
低中	14(18.4)	36(47.4)	0.027
高	14(18.4)	12(15.8)	
神经浸润			
无	16(21.1)	25(32.9)	0.669
有	12(15.8)	23(30.3)	

## 2.4 PSMB2在PDAC中的基因集富集分析

为进一步了解PSMB2参与PDAC发生发展的可能作用机制,对TCGA-PAAD和GSE62452数据集中PSMB2的差异表达基因进行了基因集富集分析。结果显示,两个数据集均富集到蛋白酶体通路(图3A-B),这与PSMB2作为蛋白酶体 $\beta 2$ 亚基的经典功能一致。此外,ECM-受体相互作用通路也同样在两个数据集中被富集到(均 $P<0.05$ ,  $FDR<25\%$ )(图3C-D)。

## 2.5 PSMB2与ECM-受体相互作用通路的相关性

ECM-受体相互作用通路在肿瘤的侵袭和转移过程中具有重要作用。为进一步了解PSMB2与ECM-受体相互作用通路的关系,利用R语言分别对TCGA-PAAD和GSE62452数据集中ECM-受体相互作用通路的关键基因与PSMB2进行相关性分析,并绘制热图。发现在两个数据集中PSMB2与ECM-受体相互作用通路的关键基因如CDH1、ITGB6、LAMC2、COL11A1、FN1等均呈正相关(图4)。

## 2.6 PSMB2表达与PDAC中免疫细胞浸润的关系及免疫治疗效果预测

既往研究表明PSMB2与胶质瘤中的免疫细胞浸润水平有显著相关性<sup>[14]</sup>,但其与PDAC的免疫微环境相关性如何尚不清楚。利用ssGSEA算法分析PDAC组织中PSMB2与28种免疫细胞浸润水平的联系以及PSMB2高低表达组之间免疫浸润的差别(图5A-B)。结果显示,PSMB2与中性粒细胞、中央记忆 $CD4^+$ T细胞、活化的树突状细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、活化的 $CD4^+$ T细胞、 $CD56^{bright}$ NK细胞以及 $CD56^{dim}$ NK细胞密切相关(均 $P<0.05$ )。不同免疫表型的治疗效果预测显示,PSMB2高表达组接受CTLA-4和PD-1联合抑制剂治疗具有显著意义( $P<0.05$ )(图5C)。

## 2.7 PSMB2表达与靶向药物治疗效果预测

为探讨PSMB2表达与靶向药物敏感性之间的关系,通过GDSC数据库评估了常见靶向药物的治疗效果。结果显示,厄洛替尼、5-氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇和多西紫杉醇在PSMB2高表达组的半数最大抑制浓度( $IC_{50}$ )降低,且差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )(图6)。

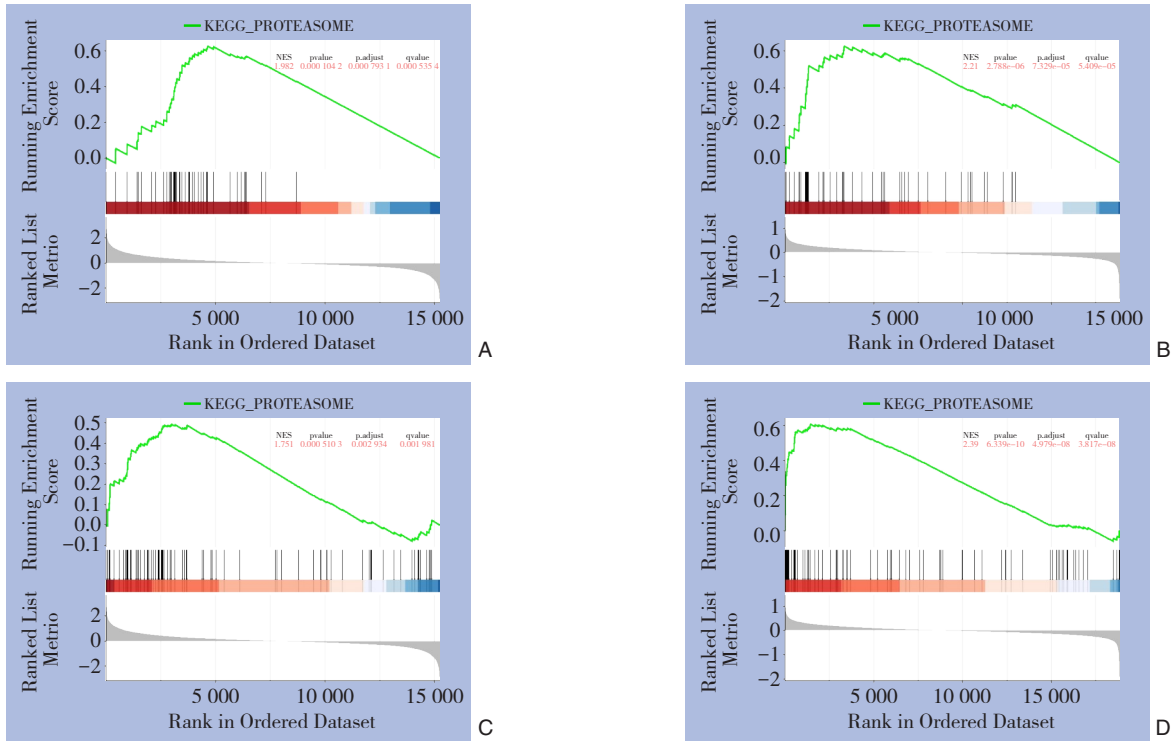


图3 PSMB2的基因富集分析 A: TCGA与蛋白酶体通路; B: GSE62452与蛋白酶体通路; C: TCGA与ECM-受体相互作用通路; D: GSE62452与ECM-受体相互作用通路

Figure 3 Gene set enrichment analysis of PSMB2 A: TCGA proteasome pathway; B: GSE62452 proteasome pathway; C: TCGA ECM-receptor interaction pathway; D: GSE62452 ECM-receptor interaction pathway

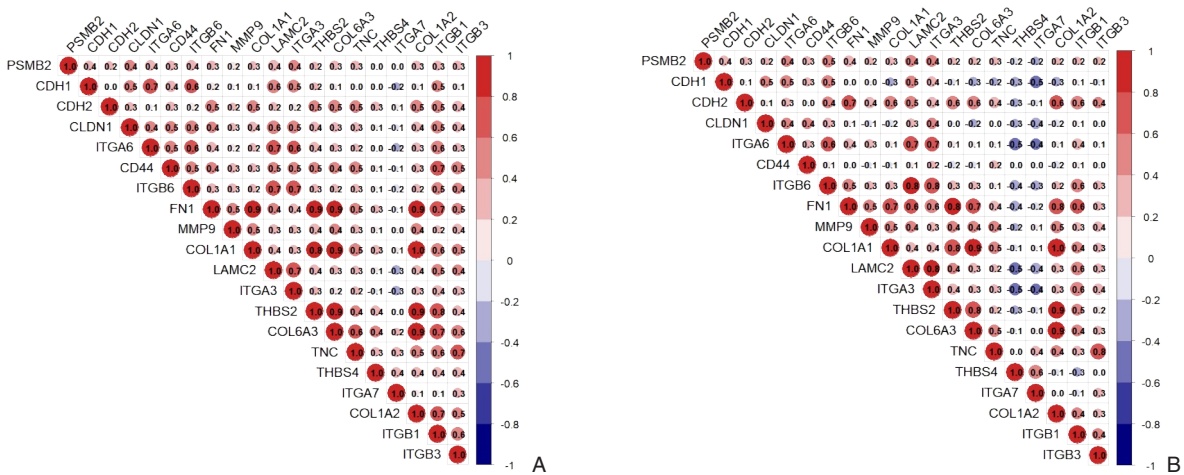


图4 PSMB2与ECM-受体相互作用通路的相关性热图 A: TCGA; B: GSE62452

Figure 4 Correlation between PSMB2 and ECM-receptor interaction pathway A: TCGA dataset; B: GSE62452 dataset

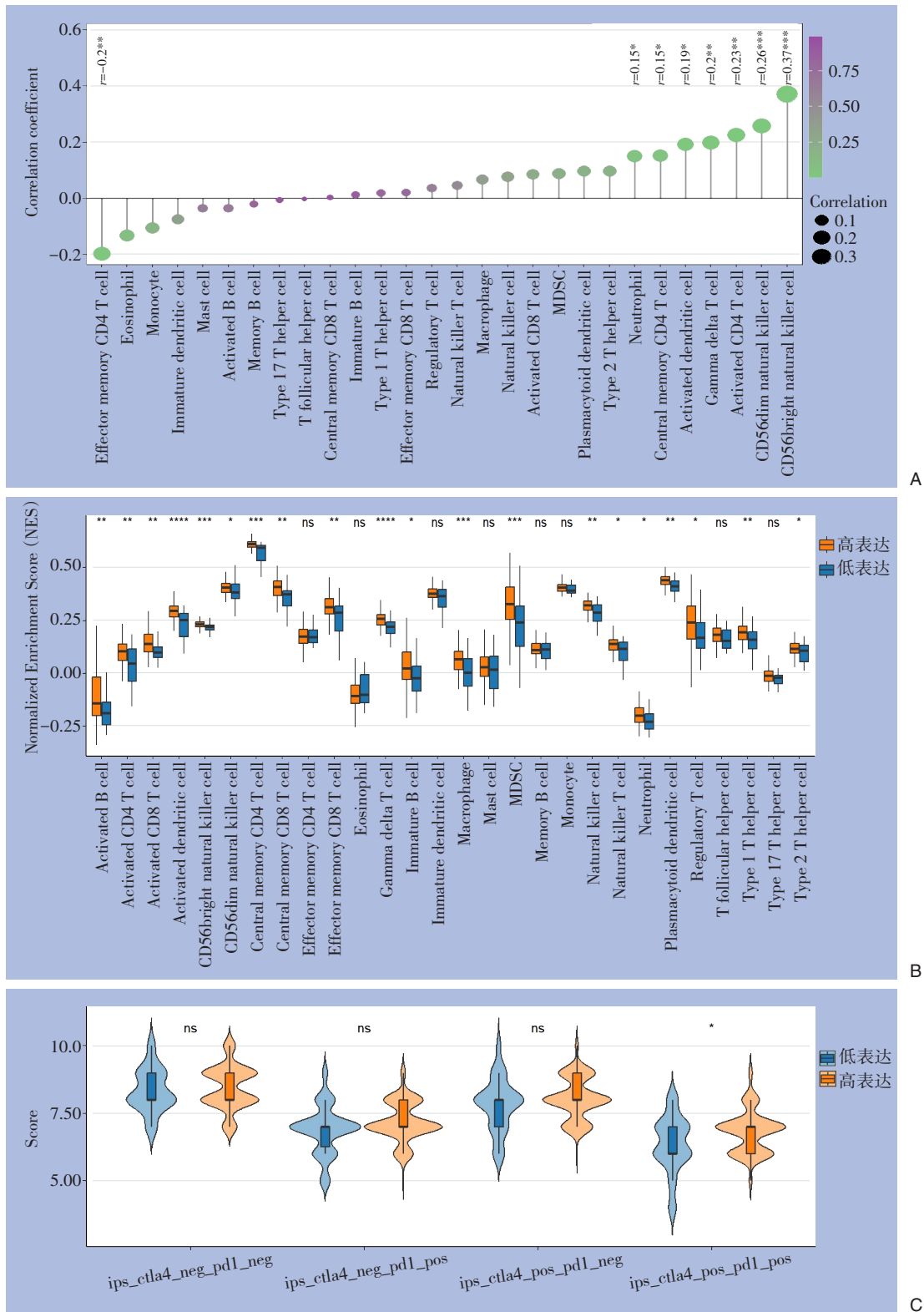


图5 PSMB2与免疫浸润以及免疫治疗结果预测 A: PDAC免疫细胞浸润水平与PSMB2表达水平的Spearman相关分析结果; B: PSMB2高或低表达组中免疫细胞浸润情况; C: IPS预测PSMB2高或低表达组的免疫治疗结果

Figure 5 Relationship between PSMB2 expression and immune infiltration and immunotherapy response A: Correlation between PSMB2 expression and immune cell infiltration; B: Comparison of immune infiltration between high- and low-expression groups; C: Predicted immunotherapy response based on IPS

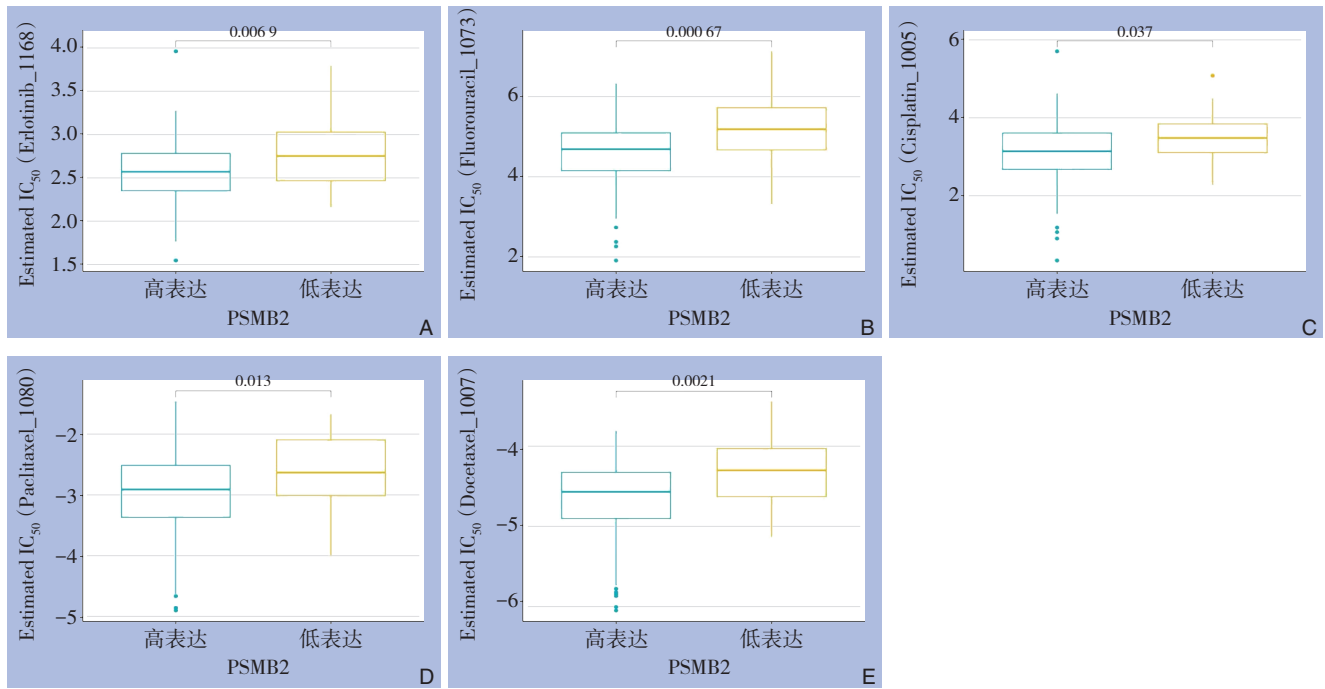


图6  $IC_{50}$  预测 PSMB2 高或低表达组的药物敏感性 A: 厄洛替尼; B: 5-氟尿嘧啶; C: 顺铂; D: 紫杉醇; E: 多西紫杉醇

Figure 6 Drug sensitivity prediction based on  $IC_{50}$  values A: Erlotinib; B: 5-Fluorouracil; C: Cisplatin; D: Paclitaxel; E: Docetaxel

### 3 讨论

PDAC 是常见的消化道恶性肿瘤之一，具有诊断晚、预后差等特点<sup>[17-18]</sup>。尽管目前肿瘤治疗技术不断进步，癌症患者预后越来越好，但 PDAC 患者的生存和治疗仍然面临着巨大的挑战，尤其是对于诊断时已是晚期的患者。目前尚无可用于诊断 PDAC 的有效预后生物标志物和治疗靶点<sup>[19]</sup>；因此，寻找良好的预测指标并探讨其作用对 PDAC 患者的早期诊断及治疗具有重要意义。

蛋白酶体是一种在真核细胞中广泛表达的蛋白复合体，是降解细胞内蛋白质的主要酶水解系统<sup>[20]</sup>，参与多种癌症和免疫疾病的发病机制<sup>[21-24]</sup>。蛋白酶体的主要功能是通过底物的泛素化来识别需要降解的蛋白质<sup>[25]</sup>，并在诸如细胞周期、信号转导及凋亡等过程中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。PSMB2 作为蛋白酶体的重要组成部分之一，在调控蛋白质降解及细胞周期中扮演着重要角色，其异常表达通常与多种肿瘤密切相关，如：胃癌<sup>[11]</sup>、骨肉瘤<sup>[12]</sup>、肝癌<sup>[13]</sup>、神经胶质瘤<sup>[14]</sup>、卵巢癌<sup>[24]</sup>、肾透明细胞癌<sup>[27]</sup>、慢性粒细胞白血病<sup>[28]</sup>等。然而，目前 PDAC 中尚缺乏针对 PSMB2 的相关研究。

本研究采用生物信息学方法，首先对来自 TCGA 和 GEO 数据库的数据分析，发现 PSMB2 在 PDAC 组织中表达显著高于正常胰腺组织。接着，通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线，评估 PSMB2 的高低表达对 PDAC 患者预后的影响。结果表明，PSMB2 高表达的患者往往预后更差。单因素和多因素 Cox 回归分析进一步表明，PSMB2 的表达是 PDAC 患者预后的独立风险因素。这些结果提示 PSMB2 可能作为 PDAC 分子诊断和预后的潜在标志物。76 例 PDAC 患者样本中，PSMB2 的表达显著高于癌旁组织，且高表达组预后较差，这与数据库中的结果一致。此外，临床病理分析显示，PSMB2 的表达与淋巴结转移及病理分期密切相关。

ECM-受体相互作用通路在肿瘤细胞的脱落、黏附、降解、运动和增生过程中起着关键作用<sup>[29]</sup>。ECM 在前列腺癌组织中表达上调<sup>[30]</sup>，并参与胃癌的侵袭与转移过程<sup>[31]</sup>。在结直肠癌中，ECM 有助于癌细胞发生上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[32]</sup>。肺癌中，miR-30a-5p 通过调节 ECM-受体相互作用通路相关蛋白，抑制肿瘤细胞的侵袭与迁移<sup>[33]</sup>。本研究中，通过 PSMB2 差异基因的 GSEA 富集分析，笔者富集到了

ECM-受体相互作用通路。进一步的相关性分析证明了PSMB2与ECM-受体相互作用通路的关联。因此,笔者猜测PSMB2可能通过调控ECM-受体相互作用通路参与PDAC进程。

免疫反应会影响肿瘤进展。TME中癌细胞与免疫细胞之间的动态相互作用不仅会导致或受不同肿瘤特征的影响,还会导致不同的免疫逃避机制。PDAC传统上被认为是一种“非免疫原性”肿瘤或“冷”肿瘤,能够采用多种免疫逃避手段<sup>[34-35]</sup>。由于特定的免疫成分可能会使TME更容易或更难被癌细胞侵袭,因此了解肿瘤细胞和免疫细胞之间的相互作用能够增加对PDAC采用的多种免疫逃避机制的了解。PSMB2的表达水平与中性粒细胞、中央记忆CD4<sup>+</sup>T细胞、活化的树突状细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、活化的CD4<sup>+</sup>T细胞、CD56bright NK细胞、CD56dim NK细胞的浸润水平均呈正相关。此外,本研究还对PSMB2进行了不同免疫类型的治疗结果预测。这些结果表明PSMB2可能在PDAC的免疫浸润反应中发挥作用,有望成为新的免疫治疗靶点。

当前,靶向药物在不可切除肿瘤或晚期肿瘤的治疗中有着和免疫疗法同等重要的地位。因此,本研究针对PSMB2与靶向药物敏感性进行了预测,发现PSMB2高表达的患者对几种靶向药物(厄洛替尼、5-氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇以及多西紫杉醇)表现出更高的敏感性,这与前期发现的其高表达预示不良预后看似矛盾。笔者认为,这可能源于靶向药物IC<sub>50</sub>与患者预后反映的不同生物学维度:前者衡量肿瘤细胞在体外对药物的直接杀伤反应,后者反映肿瘤在体内的整体进程,受侵袭、转移、复发等多因素影响。PSMB2高表达的患者虽具有更高的药物敏感性,却可能不足以抵消肿瘤更强的侵袭转移潜能,导致患者虽初始治疗反应良好,却因快速复发或转移而最终预后不佳。上述结果提示,PSMB2可能在“肿瘤生物学侵袭性”与“药物反应性”之间存在双重作用,PSMB2高表达的患者或可从积极的初始化疗中获益,但需加强随访并辅以防复发、转移的治疗策略。后续研究应在临床队列中进一步验证PSMB2表达与治疗反应及长期预后的关系。

综上所述,PSMB2在PDAC中高表达,可能作为预测患者预后的风险因素,其作用机制可能与ECM-受体相互作用通路相关。此外,PSMB2与

PDAC的免疫治疗和靶向药物治疗相关,这可能为开发有效的治疗方法提供新的方向。然而,本研究存在以下局限性:首先,PSMB2与ECM-受体相互作用通路在PDAC中的关联主要基于生物信息学预测,尚缺乏直接的实验验证。其次,PSMB2表达与免疫细胞浸润及免疫治疗疗效预测的关系同样有待实验证实。最后,临床预后评估模型缺乏术后化疗和免疫治疗等资料,而术后治疗为影响PDAC预后的重要因素。此外,基于GDCS数据库的药物敏感性预测结果,尚未在独立临床队列中通过与术后患者的实际治疗反应进行对比验证。

作者贡献声明:王大力负责采集及分析数据,文章撰写;费浩然、孙丹、杨海深负责生物信息学和统计分析数据;胡伟负责项目研究经费、审校稿件和指导课题实施。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 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 Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.
- [3] Halbrook CJ, Lyssiottis CA, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8):1729-1754. doi:10.1016/j.cell.2023.02.014.
- [4] Hessmann E, Buchholz SM, Demir IE, et al. Microenvironmental determinants of pancreatic cancer[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4):1707-1751. doi:10.1152/physrev.00042.2019.
- [5] Bedford L, Lowe J, Dick LR, et al. Ubiquitin-like protein conjugation and the ubiquitin-proteasome system as drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(1):29-46. doi:10.1038/nrd3321.
- [6] Guo N, Peng Z. MG132, a proteasome inhibitor, induces apoptosis in tumor cells[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2013, 9(1):6-11. doi:10.1111/j.1743-7563.2012.01535.x.
- [7] Micel LN, Tentler JJ, Smith PG, et al. Role of ubiquitin ligases and the proteasome in oncogenesis: novel targets for anticancer therapies[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1231-1238. doi:10.1200/JCO.2012.44.0958.
- [8] Fricke B, Heink S, Steffen J, et al. The proteasome maturation protein POMP facilitates major steps of 20S proteasome formation at the endoplasmic reticulum[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(12):1170-1175. doi:10.1038/sj.embor.7401091.

- [9] Jung T, Grune T. Structure of the proteasome[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 109: 1–39. doi: 10.1016/b978-0-12-397863-9.00001-8.
- [10] Livneh I, Cohen-Kaplan V, Cohen-Rosenzweig C, et al. The life cycle of the 26S proteasome: from birth, through regulation and function, and onto its death[J]. *Cell Res*, 2016, 26(8):869–885. doi: 10.1038/cr.2016.86.
- [11] Liu Z, Yu C, Chen Z, et al. PSMB2 knockdown suppressed proteasome activity and cell proliferation, promoted apoptosis, and blocked NRF1 activation in gastric cancer cells[J]. *Cytotechnology*, 2022, 74(4):491–502. doi:10.1007/s10616-022-00538-y.
- [12] Zhou X, Fan Y, Ye W, et al. Identification of the novel target genes for osteosarcoma therapy based on comprehensive bioinformatic analysis[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(7):1172–1180. doi: 10.1089/dna.2020.5377.
- [13] Tan S, Li H, Zhang W, et al. NUDT21 negatively regulates PSMB2 and CXXC5 by alternative polyadenylation and contributes to hepatocellular carcinoma suppression[J]. *Oncogene*, 2018, 37(35):4887–4900. doi:10.1038/s41388-018-0280-6.
- [14] He W, Zhang Z, Tan Z, et al. PSMB2 plays an oncogenic role in glioma and correlates to the immune microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2024, 14:5861. doi:10.1038/s41598-024-56493-5.
- [15] 费浩然, 孙丹, 仲成成, 等. ATP结合盒转运蛋白A5在胰腺癌中的预后意义的生物信息学分析与验证[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(9): 1313–1323. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.09.004.
- Fei HR, Sun D, Zhong CC, et al. Bioinformatics analysis and validation of the prognostic significance of ATP-binding cassette transporter A5 in pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(9): 1313–1323. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.09.004.
- [16] Charoentong P, Finotello F, Angelova M, et al. Pan-cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(1):248–262. doi:10.1016/j.celrep.2016.12.019.
- [17] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607–620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
- [18] Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 386–402. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.
- [19] McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43):4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
- [20] Collins GA, Goldberg AL. The logic of the 26S proteasome[J]. *Cell*, 2017, 169(5):792–806. doi:10.1016/j.cell.2017.04.023.
- [21] Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, et al. Structure and function of the 26S proteasome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87:697–724. doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-011931.
- [22] Catalgol B. Proteasome and cancer[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 109:277–293. doi:10.1016/B978-0-12-397863-9.00008-0.
- [23] Jankowska E, Stoj J, Karpowicz P, et al. The proteasome in health and disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(6):1010–1028.
- [24] Wada T, Yamashita Y, Saga Y, et al. Screening for genetic abnormalities involved in ovarian carcinogenesis using retroviral expression libraries[J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(5): 973–976. doi: 10.3892/ijo\_00000410.
- [25] Schnell HM, Walsh RM, Rawson S, et al. Structures of chaperone-associated assembly intermediates reveal coordinated mechanisms of proteasome biogenesis[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(5):418–425. doi:10.1038/s41594-021-00583-9.
- [26] Zhao J, Zhai B, Gygi SP, et al. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(52):15790–15797. doi:10.1073/pnas.1521919112.
- [27] Guo JY, Jing ZQ, Li XJ, et al. Bioinformatic analysis identifying PSMB 1/2/3/4/6/8/9/10 as prognostic indicators in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5):796–812. doi:10.7150/ijms.71152.
- [28] Bruzzoni-Giovanelli H, González JR, Sigaux F, et al. Genetic polymorphisms associated with increased risk of developing chronic myelogenous leukemia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34):36269–36277. doi:10.18632/oncotarget.5915.
- [29] Bao Y, Wang L, Shi L, et al. Transcriptome profiling revealed multiple genes and ECM-receptor interaction pathways that may be associated with breast cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24(1): 38. doi:10.1186/s11658-019-0162-0.
- [30] Andersen MK, Rise K, Giskeødegård GF, et al. Integrative metabolic and transcriptomic profiling of prostate cancer tissue containing reactive stroma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14269. doi: 10.1038/s41598-018-32549-1.
- [31] Yan P, He Y, Xie K, et al. In silico analyses for potential key genes associated with gastric cancer[J]. *PeerJ*, 2018, 6: e6092. doi: 10.7717/peerj.6092.
- [32] Rahbari NN, Kedrin D, Incio J, et al. Anti-VEGF therapy induces ECM remodeling and mechanical barriers to therapy in colorectal cancer liver metastases[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(360):360ra135. doi:10.1126/scitranslmed.aaf5219.
- [33] 夏建洪, 周立庆, 严研, 等. miR-30a-5p调控ECM-受体作用信号通路相关蛋白抑制肺腺癌细胞的侵袭和迁移[J]. *浙江医学*, 2023, 45(1): 21–27. doi: 10.12056/j. issn. 1006-2785.2023.45.1.2022-2402.
- Xia JH, Zhou LQ, Yan Y, et al. miR-30a-5p inhibits invasion and migration of lung adenocarcinoma cells via regulating ECM-receptor signaling pathway[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2023, 45(1):21–27. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.1.2022-2402.

[34] Karamitopoulou E. Tumour microenvironment of pancreatic cancer: immune landscape is dictated by molecular and histopathological features[J]. Br J Cancer, 2019, 121(1):5-14. doi: 10.1038/s41416-019-0479-5.

[35] Krishnamoorthy M, Lenehan JG, Burton JP, et al. Immunomodulation in pancreatic cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3340. doi:10.3390/cancers12113340.

**本文引用格式:**王大力,费浩然,孙丹,等. PSMB2通过细胞外基质-受体相互作用通路影响胰腺导管腺癌预后的多维度分析[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(3): 500-511. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250286

**Cite this article as:** Wang DL, Fei HR, Sun D, et al. Multidimensional analysis of the prognostic impact of PSMB2 in pancreatic ductal adenocarcinoma via the ECM-receptor interaction pathway[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(3):500-511. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250286

( 本文编辑 姜晖)

## 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	纤连蛋白	FN
Toll样受体	TLR	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心电图	ECG
氨基末端激酶	JNK	经内镜逆行胰胆管造影	ERCP	心脏监护病房	CCU
白细胞	WBC	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素II	AngII
白细胞介素	IL	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
变异系数	CV	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
表皮生长因子	EGF	绿色荧光蛋白	GFP	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	酶联免疫吸附测定	ELISA	血压	BP
丙二醛	MDA	美国食品药品监督管理局	FDA	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	脑电图	EEG	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内毒素/脂多糖	LPS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	尿素氮	BUN	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶时间	TT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	生理氯化钠溶液	NS	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	世界卫生组织	WHO	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	苏木精-伊红染色	HE	正电子发射计算机断层显像	PET/CT
环氧化酶-2	COX-2	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
活化部分凝血活酶时间	APTT	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活性氧	ROS	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
肌酐	Cr	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
计算机X线断层照相技术	CT	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL